CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
図一覧 6
付録一覧 9
略号及び用語の定義 12
2.7.3　臨床的有効性 14
2.7.3.1　背景及び概観 14
2.7.3.1.1　背景及び設定根拠 14
2.7.3.1.1.1　不眠症の診断と定義 14
2.7.3.1.1.2　不眠症の疫学 14
2.7.3.1.1.3　不眠症の病態生理 15
2.7.3.1.1.4　不眠症の医学的影響 15
2.7.3.1.1.5　不眠症の治療 16
2.7.3.1.1.6　スボレキサントによる不眠症の治療 16
2.7.3.1.2　第Ⅰ相試験の概要 17
2.7.3.1.3　後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の概要 18
2.7.3.1.4　試験デザインの概要 19
2.7.3.1.4.1　試験デザインの概要及びその設定根拠 19
2.7.3.1.4.2　臨床試験で用いた用量及びその設定根拠 21
2.7.3.1.4.3　有効性の評価項目及びその設定根拠 22
2.7.3.1.5　統計解析 23
2.7.3.1.5.1　臨床試験及び併合解析 23
2.7.3.1.5.2　統計手法及びその設定根拠 23
2.7.3.1.5.3　評価項目及び評価時点 24
2.7.3.1.5.4　解析方法 25
2.7.3.1.5.4.1　主要解析 25
2.7.3.1.5.4.2　感度解析 26
2.7.3.1.5.4.3　多重性に対処する方法 26
2.7.3.1.5.4.4　部分集団解析及び背景因子の影響 27
2.7.3.1.6　有効性の概略 28
2.7.3.1.6.1　睡眠維持及び入眠効果 31
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 33
2.7.3.2.1　個々の試験の概要 33
2.7.3.2.1.1　006試験：後期第Ⅱ相用量反応試験 33
2.7.3.2.1.2　028試験：第Ⅲ相有効性検証試験 35
2.7.3.2.1.3　029試験：第Ⅲ相有効性検証試験 39

Confidential

2.7.3.2.1.4　009試験：第Ⅲ相長期安全性試験 42
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 46
2.7.3.3.1　試験対象集団 46
2.7.3.3.1.1　有効性解析対象集団に含まれる患者の内訳 46
2.7.3.3.1.1.1　投与例数 46
2.7.3.3.1.1.2　患者の内訳 46
2.7.3.3.1.2　患者背景 47
2.7.3.3.1.3　有効性評価項目のベースライン値 48
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 49
2.7.3.3.2.1　後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 49
2.7.3.3.2.1.1　睡眠維持効果 49
2.7.3.3.2.1.2　入眠効果 62
2.7.3.3.2.1.3　探索的な評価項目 71
2.7.3.3.2.1.4　その他の不眠症の評価項目 73
2.7.3.3.2.1.5　レスポンダーの解析 75
2.7.3.3.2.1.6　睡眠構造 76
2.7.3.3.2.1.7　PSG 測定によるその他の睡眠評価項目 79
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 82
2.7.3.3.3.1　睡眠維持効果 83
2.7.3.3.3.1.1　sTSTm 83
2.7.3.3.3.1.2　sWASOm 83
2.7.3.3.3.1.3　WASO 84
2.7.3.3.3.2　入眠効果 84
2.7.3.3.3.2.1　sTSOm 84
2.7.3.3.3.2.2　LPS 85
2.7.3.3.3.3　部分集団の要約 85
2.7.3.3.3.3.1　睡眠維持効果 85
2.7.3.3.3.3.2　入眠効果 90
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 94
2.7.3.4.1　第Ⅲ相試験で検討した用量の設定根拠の概要 94
2.7.3.4.1.1　第Ⅲ相試験の用量設定 94
2.7.3.4.2　第Ⅲ相試験における用量反応性 97
2.7.3.4.3　用量反応性 99
2.7.3.4.4　年齢区分別の推奨用量 99
2.7.3.4.4.1　非高齢者における推奨用量 99
2.7.3.4.4.2　高齢者における推奨用量 102
2.7.3.4.4.3　内因性及び外因性要因に基づく用量調整 105

Confidential

2.7.3.4.5　日本人における推奨用量 106
2.7.3.4.5.1　028試験のPQコホート（非日本人）とQコホート（日本人）を同一集団とみなすことの適切性 107
2.7.3.4.5.1.1　PQコホート（非日本人）とQコホート（日本人）の患者背景の比較 107
2.7.3.4.5.1.2　PQコホートとQコホートの選択基準の比較 107
2.7.3.4.5.1.3　PQコホート（非日本人）とQコホート（日本人）の有効性の比較 108
2.7.3.4.5.1.4　PQコホート（非日本人）とQコホート（日本人）安全性の比較 110
2.7.3.4.5.1.5　PQコホート（非日本人）とQコホート（日本人）の血漿中薬物濃度の比較 112
2.7.3.4.5.2　非高齢者と高齢者を同一集団とみなすことの適切性 113
2.7.3.4.5.2.1　非高齢者と高齢者の患者背景の比較 113
2.7.3.4.5.2.2　非高齢者と高齢者の有効性の比較 113
2.7.3.4.5.2.3　非高齢者と高齢者の安全性の比較 114
2.7.3.4.5.2.4　非高齢者と高齢者の血漿中薬物濃度の比較 114
2.7.3.4.5.3　日本人における推奨用法・用量（案）の設定根拠 115
2.7.3.4.5.3.1　028試験の結果 115
2.7.3.4.5.3.2　028試験での日本人集団と全集団の結果の類似性 116
2.7.3.4.5.3.3　モデリングシミュレーションによる日本人集団及び非日本人集団の類似性 118
2.7.3.4.5.3.4　本邦における臨床現場での不眠症治療薬の使用状況 121
2.7.3.4.5.3.5　日本人の用量・用法設定根拠のまとめ 122
2.7.3.5　効果の持続、薬剤耐性 124
2.7.3.5.1　スボレキサントの有効性の持続を評価した結果の概要 124
2.7.3.5.2　最長3ヵ月間の治療期における有効性の持続性 124
2.7.3.5.2.1　第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の結果 124
2.7.3.5.3　3ヵ月～1年間の有効性の持続性 127
2.7.3.5.3.1　028試験の延長期の結果 127
2.7.3.5.3.2　第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の結果 128
2.7.3.5.4　年齢区分別の効果の持続性 130
2.7.3.5.5　日本人集団での有効性の持続性の評価 131
2.7.3.6　有効性の考察及び結論 134
2.7.3.7　付録 137
2.7.3.7.1　用語及び図表 137
2.7.3.7.2　有効性統合概要付録 188

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3: 1　後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験での主要な有効性仮説の結果の概要 睡眠維持及び入眠効果（多重性を調整） スボレキサント高用量群 vs. プラセボ群 30
表 2.7.3: 2　028 試験と 029 試験の主なデザイン上の相違点 39
表 2.7.3: 3　睡眠維持の評価項目（sTSTm 及び WASO）の ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）（経時測定データ解析、FAS） 51
表 2.7.3: 4　睡眠維持の評価項目（sWASOm 及び WASO）の ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） （経時測定データ解析、FAS） 51
表 2.7.3: 5　睡眠維持の評価項目（sTSTm 及び WASO）の ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）（経時測定データ解析、FAS） 54
表 2.7.3: 6　睡眠維持の評価項目（sWASOm 及び WASO）の ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群） （経時測定データ解析、FAS） 54
表 2.7.3: 7　入眠の評価項目（sTSOm 及び LPS）のベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） （経時測定データ解析、FAS） 63
表 2.7.3: 8　入眠の評価項目（sTSOm 及び LPS）のベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群） （経時測定データ解析、FAS） 65
表 2.7.3: 9　ISI スコアの合計のレスポンダー解析（6 点以上の改善） （GLIMMIX、FAS-e-diary、028 試験） 76
表 2.7.3: 10　ISI スコアの合計のレスポンダー解析（6 点以上の改善） （GLIMMIX、FAS-e-diary、029 試験） 76
表 2.7.3: 11　評価項目ごとに実施した部分集団解析 82
表 2.7.3: 12　睡眠維持及び入眠の評価項目のベースラインからの変化量 （スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） （治療期、経時測定データ解析、FAS、第Ⅲ相有効性検証試験） 126
表 2.7.3: 13　睡眠維持及び入眠の評価項目のベースラインからの変化量 （スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群） （治療期、経時測定データ解析、FAS、第Ⅲ相有効性検証試験） 127

表 2.7.3J: 1　有効性の主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースライン値の PQ コホートと Q コホートの比較（全集団、028 試験） 107

C Confidential

表 2.7.3J: 2　有効性の主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の PQ コホートと Q コホートの比較（全集団、028 試験）.....109
表 2.7.3J: 3　有効性の主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースライン値の 非高齢者と高齢者の比較（全集団、028 試験）.....113
表 2.7.3J: 4　有効性の主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の非高齢者と高齢者の比較（全集団、028 試験）.....114
表 2.7.3J: 5　ベースラインからの変化量のプラセボ群との差の比較（sTSTm、009、028 試験）.....132
表 2.7.3J: 6　ベースラインからの変化量のプラセボ群との差の比較（sTSOm、009、028 試験）.....133

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3: 1　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） 52
図 2.7.3: 2　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群） 55
図 2.7.3: 3　sTSTm のベースラインからの変化量（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS） 57
図 2.7.3: 4　sWASOm のベースラインからの変化量 （最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS） 60
図 2.7.3: 5　WASO のベースラインからの変化量（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS） 62
図 2.7.3: 6　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） 64
図 2.7.3: 7　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群） 66
図 2.7.3: 8　sTSOm のベースラインからの変化量（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS） 68
図 2.7.3: 9　LPS のベースラインからの変化量（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS） 71
図 2.7.3: 10　1 ヵ月時の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） （028 試験と 029 試験の併合） 86
図 2.7.3: 11　3 ヵ月時の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） （028 試験と 029 試験の併合） 87
図 2.7.3: 12　1 ヵ月時の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群） （028 試験と 029 試験の併合） 88
図 2.7.3: 13　3 ヵ月時の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群） （028 試験と 029 試験の併合） 89
図 2.7.3: 14　1 ヵ月時の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） （028 試験と 029 試験の併合） 90
図 2.7.3: 15　3 ヵ月時の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群） （028 試験

Confidential

と 029 試験の併合）.....91
図 2.7.3: 16　1 ヵ月時の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）.....92
図 2.7.3: 17　3 ヵ月時の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）.....93
図 2.7.3: 18　SE、WASO 及び LPS のプラセボ群に対する最小二乗平均の差（006 試験）.....97
図 2.7.3: 19　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（028 試験と 029 試験の併合）.....98
図 2.7.3: 20　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（028 試験と 029 試験の併合）.....99
図 2.7.3: 21　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（65 歳未満、028 試験と 029 試験の併合）.....100
図 2.7.3: 22　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（65 歳未満、028 試験と 029 試験の併合）.....100
図 2.7.3: 23　治療域の推定モデル：プラセボ補正したベースラインからの変化量の睡眠維持及び入眠効果並びに持越し効果の用量反応（3 ヵ月時、非高齢者）.....102
図 2.7.3: 24　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（65 歳以上、028 試験と 029 試験の併合）.....103
図 2.7.3: 25　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（65 歳以上、028 試験と 029 試験の併合）.....103
図 2.7.3: 26　治療域の推定モデル：プラセボ補正したベースラインからの変化量の睡眠維持及び入眠効果並びに持越し効果の用量反応（3 ヵ月時、高齢者）.....105
図 2.7.3: 27　sTSTm、sTSOm 及び sWASOm のベースラインからの変化量（分）（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（治療期、経時測定データ解析、FAS、009 試験）.....129
図 2.7.3: 28　sTSTm、sTSOm 及び sWASOm のベースラインからの変化量（分）（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（退薬期、経時測定データ解析、FAS、009 試験）.....130

Confidential

図 2.7.3J: 1　PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）の 有効性の主観的評価項目の比較（全集団、028 試験）.....109
図 2.7.3J: 2　投与 7～13 時間後のスボレキサント血漿中薬物濃度（028 試験）.....112
図 2.7.3J: 3　モデリングシミュレーションによる有効性の用量反応性の 日本人及び非日本人の比較.....119
図 2.7.3J: 4　モデリングシミュレーションによる持越し効果 （傾眠及び疲労の発現率並びに DSST の変化量）の 用量反応性の日本人と非日本人の比較.....120

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3: 1　睡眠関連の主な用語とその定義 137
付録 2.7.3: 2　各試験の有効性評価項目及び評価時点 140
付録 2.7.3: 3　成人不眠症患者を対象としたスボレキサントの臨床試験の概要（安全性解析対象集団） 141
付録 2.7.3: 4　主なデザインの特徴及び有効性の目的（006 試験） 143
付録 2.7.3: 5　フローチャート［028 試験（治療期）及び 029 試験］ 144
付録 2.7.3: 6　フローチャート［028 試験（延長期)］ 145
付録 2.7.3: 7　主なデザインの特徴及び有効性の目的（028 試験） 146
付録 2.7.3: 8　主なデザインの特徴及び有効性の目的（029 試験） 147
付録 2.7.3: 9　フローチャート（009 試験） 148
付録 2.7.3: 10　主なデザインの特徴及び有効性の目的（009 試験） 149
付録 2.7.3: 11　投与患者数の要約　（治療期、安全性解析対象集団、006、028、029 及び 009 試験） 150
付録 2.7.3: 12　患者の内訳（治療期、028、029 及び 009 試験） 151
付録 2.7.3: 13　患者の内訳（治療期、安全性解析対象集団、006 試験） 152
付録 2.7.3: 14　ベースラインの患者背景（治療期、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験） 153
付録 2.7.3: 15　ベースラインの患者背景（安全性解析対象集団、006 試験） 155
付録 2.7.3: 16　ベースラインの有効性評価項目の要約統計量（治療期、安全性解析対象集団、006、028、029 及び 009 試験） 156
付録 2.7.3: 17　sTSTm（分）の経時推移　［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028、029 及び 009 試験］ 157
付録 2.7.3: 18　sWASOm（分）の経時推移　［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028、029 及び 009 試験］ 158
付録 2.7.3: 19　WASO（分）の経時推移　［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験］ 159
付録 2.7.3: 20　sTSOm（分）の経時推移　［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028、029 及び 009 試験］ 160
付録 2.7.3: 21　LPS（分）の経時推移　［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験］ 161
付録 2.7.3: 22　統計手法ごとの LPS の P 値（スボレキサント高用量群 vs プラセボ群） 162
付録 2.7.3: 23　Stage 1 の持続時間（S1、分）　（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験） 163
付録 2.7.3: 24　Stage 1 の割合（PS1、%）　（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験） 164

C Confidential

付録 2.7.3: 25　Stage 2 の持続時間（S2、分）　（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）.....165
付録 2.7.3: 26　Stage 2 の割合（PS2、%）　（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）.....166
付録 2.7.3: 27　徐波睡眠の持続時間（SWS、分）（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）.....167
付録 2.7.3: 28　徐波睡眠の割合（PSWS、%）　（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）.....168
付録 2.7.3: 29　レム睡眠の持続時間（REM、分）（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）.....169
付録 2.7.3: 30　レム睡眠の割合（PREM、%）　（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）.....170
付録 2.7.3: 31　WASO（分）のベースラインからの変化量の経時推移　（治療期、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 試験）.....171
付録 2.7.3: 32　WASO（分）のベースラインからの変化量の経時推移　（治療期、経時測定データ解析、FAS-PSG、029 試験）.....172
付録 2.7.3: 33　部分集団解析における評価項目ごとの症例数　（028 試験及び 029 試験併合データ）.....173
付録 2.7.3: 34　睡眠維持の部分集団解析結果を表示した 有効性資料概要付録[2.7.3.7.2 項]の付録番号一覧.....174
付録 2.7.3: 35　入眠の部分集団解析結果を表示した 有効性資料概要付録[2.7.3.7.2 項]の付録番号一覧.....175
付録 2.7.3: 36　有害事象の要約及び持越し効果に関する有害事象の要約　（いずれかの投与群で発現率が 0%以上）　［0～3 ヵ月、65 歳未満、安全性解析対象集団、第Ⅲ相試験併合（028、029 及び 009 試験）］.....176
付録 2.7.3: 37　有害事象の要約及び持越し効果に関する有害事象の要約　（いずれかの投与群で発現率が 1%以上）　［0～3 ヵ月、65 歳以上、安全性解析対象集団、第Ⅲ相試験併合（028、029 及び 009 試験）］.....177
付録 2.7.3: 38　sTSTm（分）のベースラインからの変化量　（治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）.....178
付録 2.7.3: 39　sTSTm（分）のベースラインからの変化量　（治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）.....179
付録 2.7.3: 40　sWASOm（分）のベースラインからの変化量　（治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）.....180
付録 2.7.3: 41　sWASOm（分）のベースラインからの変化量　（治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）.....181
付録 2.7.3: 42　WASO（分）のベースラインからの変化量　（治療期、65 歳未満、経時測定デ

C Confidential

ータ解析、FAS-PSG、028 及び 029 試験併合）.....182
付録 2.7.3: 43　WASO（分）のベースラインからの変化量 （治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 及び 029 試験併合）.....183
付録 2.7.3: 44　sTSOm（分）のベースラインからの変化量 （治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）.....184
付録 2.7.3: 45　sTSOm（分）のベースラインからの変化量 （治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）.....185
付録 2.7.3: 46　LPS（分）のベースラインからの変化量 （治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 及び 029 試験併合）.....186
付録 2.7.3: 47　LPS（分）のベースラインからの変化量 （治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 及び 029 試験併合）.....187

C Confidential

略号及び用語の定義

略　号	定　義	
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BL	Baseline	ベースライン
BMI	Body mass index	体格指数
BZD	Benzodiazepines	ベンゾジアゼピン
CGI-I	Clinical global Impression-Improvement	医師の改善度の印象
CGI-S	Clinical global Impression-Severity	医師の重症度の印象
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DORA	Dual orexin receptor antagonist	オレキシン受容体デュアルアンタゴニスト
DSCT	Digit symbol copy test	－
DSM-IV-TR	Diagnostic and statistical manual of mental disorder-category IV-text revision	米国精神医学会による精神障害の診断・統計マニュアル第4版
DSST	Digit symbol substitution test	－
e-diary	Electric-diary	電子日誌
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GABA	γ-aminobutyric acid	－
HD	High dose	高用量
iSAP	Integrated statistical analysis plan	－
ISE	Integrated summary of efficacy	有効性統合概要
ISI	Insomnia severity index	－
ISS	Integrated summary of safety	安全性統合概要
IVRS	Interactive voice recognition system	－
KSS	Karolinska sleepiness scale	カロリンスカ眠気尺度
LD	Low dose	低用量
LDA	Longitudinal data analysis	経時測定データ解析
LPS	Latency to persistent sleep	持続睡眠潜時
LREM2	Non-REM epoch to REM	レム睡眠潜時（消灯からレム睡眠の最初のエポックまでのノンレム睡眠エポックの回数）
LREM3	Latency to REM	レム睡眠潜時（SOL1からレム睡眠の最初のエポックまでの持続時間）
LS Mean	Least square mean	最小二乗平均
m	Mean	治験実施計画書に定めた期間の平均
MAR	Missing at random	ランダムな欠測
MK	Suvorexant	スボレキサント
MK-4305	Suvorexant	スボレキサント
Mo	Month	月
NAW	Number of awakenings	中途覚醒回数
NAWPS2E	Number of awakenings after persistent sleep	持続睡眠後からの覚醒回数
NIH	National institute of health	米国国立衛生研究所
NOA	Number of arousals	覚醒回数

C Confidential

略　号	定　義	
OX_1R	Orexin R1 receptor	オレキシン受容体1
OX_2R	Orexin R2 receptor	オレキシン受容体2
PBO	Placebo	プラセボ
PGI-I	Patient global impression-improvement	患者の改善度の印象
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PGI-S	Patient global impression-severity	患者の重症度の印象
PQ コホート	PQ cohort	ポリソムノグラフィ検査と質問票の両方を実施する集団
PREM	REM percent	REM の割合
PS1	NREM stage 1 percent	stage 1の割合
PS2	NREM stage 2 percent	stage 2の割合
PSG	Polysomnography	ポリソムノグラフィ
PSWS	Slow wave time percent	stage 3（徐波睡眠）の割合
Q コホート	Q cohort	質問票のみを実施する集団
qEEG	Quantitative electroencephalography	定量的脳波図
QIDS-SR16	Quick inventory of depressive symptomatology	－
REM	Stage R duration	レム睡眠時間
RNOA	Rate of arousals	覚醒率
s	Subjective	主観的評価項目
S1	NREM stage 1 duration	消灯から点灯までの Stage 1の時間
S2	NREM stage 2 duration	消灯から点灯までの Stage 2の時間
SD	Standard deviation	標準偏差
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
SDS	Sheehan disability scale	－
SE	Sleep efficiency	睡眠効率
sNAW	Subjective number of awakenings	主観的中途覚醒回数
SOL	Sleep onset latency	入眠潜時
sQUAL	Subjective sleep quality	主観的睡眠の質
sREFRESHED	Subjective refreshed upon awakening	主観的目覚めの爽快感
sTSO	Subjective time to sleep onset	主観的睡眠潜時
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wakefulness after persistent sleep onset	主観的中途覚醒時間
sWASOP	Subjective wakefulness after persistent sleep onset + early awakenings	主観的中途覚醒時間+朝の覚醒時間
SWS	Slow wave sleep	徐波睡眠時間
T_{max}	Time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
Trt	Treatment	投与群
TST	Total sleep time	総睡眠時間
VAS	Visual analog scale	視覚アナログ尺度
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間
Wk	Week	週

C Confidential

2.7.3　臨床的有効性

本項では、スボレキサントの不眠症に対する臨床的有効性の概要を示す。米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス（Guidance for Industry: Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical Document, 2009-Apr.）[資料5.4: 622]に従い、個々の臨床試験及び併合解析の結果や図表を含む詳細の概要は、有効性統合概要（ISE）[資料5.3.5.3.2: ISE]に示し、ISE の主要な記述及び図表を本項に示す。補足的なデータは本項の付録に示し、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の詳細は、各総括報告書に示す。

- [資料5.3.5.1: P006]：後期第Ⅱ相用量反応試験
- [資料5.3.5.1: P028]：第Ⅲ相有効性検証試験
- [資料5.3.5.1: P029]：第Ⅲ相有効性検証試験
- [資料5.3.5.1: P009]：第Ⅲ相長期安全性試験

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　背景及び設定根拠

2.7.3.1.1.1　不眠症の診断と定義

不眠症とは、寝つきが悪い（入眠困難）、頻繁に夜間に目が覚めその後の寝つきが悪い（睡眠維持困難）、起床時間より早く覚醒してしまう（早朝覚醒）、熟眠感が欠如する（熟眠障害）といった理由により、適切に睡眠がとれない、あるいは睡眠の質が低い症状を引き起こす障害である[資料5.4: 45] [資料5.4: 57]。不眠症には、原発性不眠症のほかに、内科的及び精神科的疾患、薬物使用、薬物の誤使用、行動要因及び環境要因、又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群若しくはむずむず脚症候群などに伴う睡眠障害もある[資料5.4: 45]。原発性不眠症は、米国精神医学会による精神障害の診断・統計マニュアル第4版（DSM-IV-TR）では、不眠症症状が1ヵ月以上続き、不眠症症状による日中の機能障害が自覚症状としてみられ、不眠症症状が、他の睡眠障害、不眠症以外の精神疾患、薬物使用並びに一般身体疾患の生理学的作用に関連したものではないこととしている[資料5.4: 57]。

これまで不眠症は、うつ病や疼痛などの他の疾患に随伴する急性の障害と考えられてきた。しかし、近年、米国国立衛生研究所（NIH）が不眠症とその治療を研究し、不眠症の原因が他の疾患にあるとは断定できないとの見解を示した。一方で、不眠症と随伴する他の疾患は相互に影響を及ぼし合うことが確認された。したがって、これらの疾患を伴う不眠症は、「二次性不眠症」としてではなく「併存症」として検討することが適切であると考えられる[資料5.4: 45]。

2.7.3.1.1.2　不眠症の疫学

疫学調査の結果によると、欧米では人口の約3分の1が睡眠に問題を抱えている[資料5.4: 45] [資料5.4: 150] [資料5.4: 461] [資料5.4: 468] [資料5.4: 580]。日本でも人口の20%～30%が何らかの不眠を訴えており、欧米での調査結果と大きな相違はない[資料5.4: 1011] [資料5.4: 1012]。

不眠症の推定罹患率は、診断の定義により大きく異なるものの[資料5.4: 466] [資料5.4: 467]、

C Confidential

DSM-IV-TR の定義によると、不眠症は米国の成人の約10%～15%に発病し、高齢者では25%に上ると推定されている[資料5.4: 438] [資料5.4: 465] [資料5.4: 579]。不眠症の既往がなく、睡眠に問題がない集団での不眠症の1年発症率は3.9%～8.7%と推定されている[資料5.4: 438] [資料5.4: 468]。これまでに行われた調査では、高齢者や女性で不眠症を訴える患者が多くみられた[資料5.4: 463] [資料5.4: 464] [資料5.4: 469]。自宅で生活している高齢者の半数以上が不眠症に悩んでいる[資料5.4: 77]。不眠症の罹患率は症状ごとに異なり、併存疾患に関する全米調査によると、12ヵ月の調査期間中、4つの症状（入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒及び熟眠障害）の各推定罹患率は16.4%～25.0%であり、少なくとも1つの症状を有する患者の割合は36.3%であった。睡眠障害の平均持続期間は24.4週間であり、28.0%の患者では、症状が12ヵ月間持続していた[資料5.4: 462]。

また、医師の診断を受けている患者よりはるかに多くの不眠症患者が存在しており、多くの患者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わかっている[資料5.4: 45]。

2.7.3.1.1.3　不眠症の病態生理

最近の研究で、原発性不眠症患者は夜間だけでなく、24時間を通して強い覚醒又は過覚醒の状態にあることが明らかになった。また原発性不眠症患者には、高周波数脳波の活動増加、睡眠中のコルチゾール及び副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌増加、夜間のメラトニン分泌低下などのホルモン分泌異常、全身及び脳内代謝活動の上昇、並びに睡眠中の心拍数及び交感神経系活動の上昇がみられる[資料5.4: 423]。こうした症状は慢性的で、昼夜を問わず現れる。質、量ともに夜間の睡眠が不足しているにもかかわらず、不眠症患者は昼寝をする場合も健康な集団に比べ眠りにつくことが難しい[資料5.4: 426]。

さらに、遺伝的脆弱性が不眠症の発病や概日系に障害をもたらす睡眠相後退症候群や睡眠相前進症候群に関与していることが考えられている。ヒトの時計遺伝子（*Per2*）の変異は、睡眠相前進症候群を引き起こすことが確認されており、また *Per3*の機能的多型は睡眠相後退症候群に関与していることが知られている[資料5.4: 426]。

2.7.3.1.1.4　不眠症の医学的影響

不眠症患者では、うつ病、不安障害及び生活の質の低下が多くみられ、心身の健康が大きく損なわれている場合が多い。不眠症患者は非不眠症患者に比べ、より多くの健康上の不満を抱えており、医療機関の受診頻度が高い。また、不眠症患者は、職場などの様々な場面で著しい困難を抱えており、日中に度重なる居眠りや非常に強い眠気を体験している[資料5.4: 25]。

最近の研究から、不眠症とその他の症状は、必ずしも一方向的な原因・結果の関係にあるとはいえず、双方向の関係にあることが分かった。うつ病は、多くの不眠症患者に共通してみられると同時に、不眠症はうつ病発症の予測因子でもあり[資料5.4: 438] [資料5.4: 442]、うつ病から回復した患者でも、不眠症がうつ病再発の予測因子となることが示されている[資料5.4: 713]。

不眠症は精神疾患のリスクを増加させるだけでなく、高血圧などの身体的疾患のリスク因子となる可能性がある。客観的な指標により不眠症と診断された患者が無呼吸を呈する場合、高血圧

Confidential

のリスクが増加すること、また睡眠時間が短いほど高血圧のリスクが高まることが示されている[資料5.4: 672]。高血圧のリスクの増加は、睡眠時間は短いものの不眠症の訴えがない集団に比べ、不眠症の訴えがある集団でより顕著であった[資料5.4: 671]。16の研究結果のメタアナリシスを実施した結果、睡眠障害は心血管疾患の発現と関連しており、そのリスク比（95%信頼区間）は代表的なもので約1.92（1.62, 2.31）であった[資料5.4: 423]。

2.7.3.1.1.5　不眠症の治療

多くの国での不眠症の薬物治療は、ベンゾジアゼピン（BZD）系不眠症治療薬、又は BZD 系不眠症治療薬と同様の作用部位を有する非 BZD 系不眠症治療薬が主流となっている。その他にも不眠症治療薬として、鎮静作用のある低用量の抗うつ剤、抗ヒスタミン剤及びメラトニン受容体アゴニストなどが用いられている。米国及び本邦の不眠症治療ガイドラインでは、前述の不眠症治療薬が推奨されており、大きな違いはない[資料5.4: 1014] [資料5.4: 1015]。

現在使用されている BZD 系不眠症治療薬は、その特性及び副作用のため使いづらい。副作用として、翌日への鎮静作用の持続、記憶への悪影響、幻覚（トリアゾラムなど）、反跳性不眠（特に半減期の短い薬剤）、身体的又は精神的依存性などが挙げられる[資料5.4: 51]。BZD 系不眠症治療薬はノンレム睡眠の Stage 2を延長させ、より深い眠り及びレム睡眠時間を短縮する。より新しい非 BZD 系不眠症治療薬（ゾルピデムや zaleplon）は、γ-aminobutyric acid（GABA）-Aα1の選択的作動薬であり BZD 結合部位に作用する。非 BZD 系不眠症治療薬では、耐性及び依存性はほぼ発現しないとされているが、精神疾患のある患者、特に薬物乱用歴のある患者はゾルピデム及びゾピクロンの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]。ゾルピデムの米国添付文書には使用上の注意として、高齢者が使用した場合、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記載されている。BZD 系不眠症治療薬及び BZD 系不眠症治療薬に類似した化合物が有する乱用及び依存の危険性への配慮もあり、米国で現在販売されている不眠症治療薬の大部分は法規制の対象となる薬物に指定されている。薬物乱用に関しては、自動車を運転する患者がトラゾドンなど鎮静作用を有する抗うつ剤を適応外で使用することなどが懸念されている。トラゾドンには、日中の眠気や起立性低血圧、不動性めまい、持続勃起症などの副作用があり[資料5.4: 34] [資料5.4: 35] [資料5.4: 36]、うつ状態ではない患者では耐性の形成が認められる[資料5.4: 93]。トラゾドンなどを抗うつ剤として使用することは一般的であるが、不眠症治療としての有効性を示す根拠は十分に得られていない。

米国で近年承認された Rozerem®及び Silenor®は、不眠症の一部の症状を対象としている。Rozerem®は入眠効果、Silenor®は睡眠維持を目的として使用することのみが認められているため、入眠と睡眠維持のいずれにも問題を抱える多くの不眠症患者には十分な選択肢となっていない。

2.7.3.1.1.6　スボレキサントによる不眠症の治療

オレキシン情報伝達系には、2種のリガンドペプチド、オレキシン A 及び B があり、共通の前駆体ペプチドから生成される[資料5.4: 3]。前駆体ペプチドであるプレプロオレキシンは、視床下部外側野に細胞体を有するニューロンに、特異的に発現している。このオレキシンニューロンは

C Confidential

脳内に広く投射しているが、特に覚醒に関与する青斑核及び結節乳頭核などのオレキシン受容体を有する神経核への投射が見られ[資料5.4: 48]、脳幹内でのオレキシンニューロンと GABA 神経の相互作用が、睡眠制御の中心的役割を担っている[資料5.4: 29] [資料5.4: 42]。オレキシンは、2種類の G 蛋白質共役型受容体であるオレキシン受容体1（OX_1R）及びオレキシン受容体2（OX_2R）に結合し作用し、スボレキサントの作用部位はこれらのオレキシン受容体である。

スボレキサントは、2種類のオレキシン受容体に対する強力で選択的なアンタゴニスト（オレキシン受容体デュアルアンタゴニスト；DORA）であり、新しい作用機序の不眠症治療薬である。視床下部外側後部のオレキシンニューロンは、睡眠を制御する脳幹及び大脳の神経核へと投射しており、スボレキサントはこのオレキシンニューロンの作用を抑制する。スボレキサントは、BZD 系不眠症治療薬及び非 BZD 系不眠症治療薬、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の上で異なっており、GABA 系への相互作用に伴う内因性筋弛緩作用及び抗不安作用を持たない。

数種の動物を用いた *in vivo* 試験で、内因性オレキシンのシグナル伝達系に対するスボレキサントの作用を検討した。哺乳類を用いた非臨床試験では、スボレキサントのオレキシン受容体拮抗作用により動物は速やかに鎮静状態となり、ノンレム睡眠及びレム睡眠が延長した。GABA 作動薬を用いた非臨床試験では、スボレキサント投与後にみられたノンレム睡眠及びレム睡眠時間の両方の延長はみられず、この作用は、スボレキサント特有のものであった[資料5.4: 167]。スボレキサントの鎮静催眠作用プロファイルが特有であることを示すその他の根拠として、本剤が中枢神経系全体を抑制しないことを示す結果も得られている。スボレキサントの非臨床有効性試験では、活動期に本剤を投与した睡眠中の動物が容易に覚醒すること（ラット、イヌ）、又は覚醒させ簡単な認知機能テストを遂行させることが可能（イヌ）で、その後は睡眠状態に戻るという結果が得られている[資料4.2.1.1: PD004]。これらの結果は、他の DORA での結果（主に almorexant の公表文献）と一致しており、DORA は、ラット、イヌ及びヒトでの睡眠を促進するものの、その効果は状況に応じて速やかに回復可能なものであることが示唆された[資料5.4: 1]。高用量の almorexant を投与すると、覚醒を引き起こす試験状況下、例えばモーリス水迷路[資料5.4: 637]、テールサスペンション又はロータロッド試験で、げっ歯類は課題を正常に遂行した。

これらの結果から、DORA 系不眠症治療薬は特有の性質を備えた不眠症治療薬で、臨床的有効性が期待できることが示唆された。

2.7.3.1.2　第 I 相試験の概要

第 I 相試験は、合計922例の健康被験者及び特別な集団を対象に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。

スボレキサントを空腹時投与した際の最高血漿中濃度到達時間（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、10～80 mg の用量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

C Confidential

による影響がわずかにみられたものの、性別、体格指数（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]。重度の肝機能障害を有する患者の検討は実施しておらず、中枢神経系に対する抑制作用の可能性があるため、また、重度肝機能障害患者では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、重度肝機能障害患者には、スボレキサントの投与を推奨しない。

第Ⅲ相試験では、高齢者に対して、非高齢者の用量（20 mg 及び40 mg）と比べ低い用量（15 mg 及び30 mg）を投与した。これは、薬物動態解析の結果、高齢者に投与した用量（15 mg 及び30 mg）は、非高齢者に投与した用量（20 mg 及び40 mg）と同様の曝露量を示すことから設定した。

スボレキサントはチトクロム P450（CYP）3A により代謝されることから、スボレキサントの薬物動態に影響する CYP3A に作用する薬剤との相互作用を検討したところ、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ことから、スボレキサントの有効性を低下させる可能性が考えられるが、その程度は不明である[2.7.2.3.3 項]。強力及び中等度の CYP3A 阻害剤の、スボレキサントの用量選択への影響を[2.7.2.1.3 項]及び[2.7.3.4 項]に示す。なお、*in vitro* 及び *in vivo* の結果より、スボレキサントが薬物相互作用を惹起する可能性は低い[2.7.2.3.3 項]。

薬力学試験では、スボレキサントの薬理作用に加え、安全性評価項目を用いて安全性プロファイルも評価した。その結果、スボレキサントの睡眠促進効果は、健康被験者を対象としたポリソムノグラフィ（PSG）試験を含む客観的及び主観的評価項目で示された。

スボレキサントの投与翌日の持越し効果は、健康被験者を対象とした第 I 相試験で自動車走行検査、記憶、平衡機能及び精神運動機能を含む様々な評価方法を用い評価した。その結果、運転能力の機能障害を測定する、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（SDLP）では、スボレキサントは、就寝前投与翌日の運転能力に対し、臨床的に意味のある機能障害を示さなかったが、スボレキサントの運転能力に対する持越し効果には個々でばらつきが認められた。非高齢者では、SDLP の対称性の解析の結果、ΔSDLP（SDLP のスボレキサント群とプラセボ群の差）が2.4 cm を超える被験者数が、ΔSDLP が−2.4 cm 未満となった被験者数よりも統計的に多いことが示された。また、スボレキサント20 mg 又は40 mg 投与後4例が傾眠により自動車走行検査を中止した（計5例が中止）[2.7.2.2.4.4 項]。用量選択への自動車運転能力試験の影響を[2.7.2.1.3 項]及び[2.7.3.4 項]に示した。さらに、翌日の記憶又は平衡機能へのスボレキサントの影響を示す一貫した結果は得られなかった[2.7.2.3.4 項]。その他、薬力学及び特別な安全性評価の詳細は[2.7.2 項]に示した。

2.7.3.1.3　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歳以上65歳未満）（4試験）及び高齢者（65歳以上）（3試験）の不眠症患者を対象に、スボレキサントの有効性

C Confidential

及び安全性を検証した。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。2つの第Ⅲ相有効性検証試験は同様のデザインの試験であった。この2試験で非高齢者及び高齢者の最長3ヵ月の不眠症治療に対する、スボレキサントの有効性に関する重要な結果が得られた。これに加えて、12ヵ月の第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の結果からも、非高齢者及び高齢者の不眠症患者でのスボレキサント高用量の有効性の裏付けが得られた。さらに、非高齢不眠症患者を対象として4週間投与した後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）の結果から、この集団での有効性の裏付けが得られた。これら4試験のデザインの概要を[付録2.7.3: 3]に示す。

028試験及び029試験（PSG 検査と睡眠に関する質問票の両方を実施する第Ⅲ相並行群間有効性検証試験）は、原発性不眠症の非高齢者（18歳以上65歳未満）及び高齢者（65歳以上）を、スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、スボレキサント低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）又はプラセボ群へ無作為に割り付け、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。

009試験は、主観的な睡眠に関する質問票を実施した第Ⅲ相並行群間長期安全性試験であり、原発性不眠症の非高齢者（18歳以上65歳未満）及び高齢者（65歳以上）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。本試験では、スボレキサントの12ヵ月間投与後のベネフィットを引き続き評価するため、2ヵ月間の退薬期を設けた。

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（睡眠に関する質問票データを含む）であり、原発性不眠症の非高齢者（18歳以上65歳未満）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。

2.7.3.1.4　試験デザインの概要

2.7.3.1.4.1　試験デザインの概要及びその設定根拠

本項に示す臨床試験は、グローバル申請（米国、日本など）に必要な有効性データを得ることを目的にデザインされた。第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）は国際共同治験として米国、欧州及び[付録2.7.3: 3]に示す地域の患者を組み入れた。028試験には日本人の患者集団（質問票のみを実施する集団；Q コホート）も参加した。後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）は米国及び日本で実施した。

後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）は、非高齢者を対象としたアダプティブデザインの2期クロスオーバー試験である。クロスオーバーデザインは同一患者内で比較するため変動が小さく、検出力の向上や症例数の大幅な縮小が可能となり、第Ⅲ相試験で用いる用量を適切に評価することが可能であった。本試験では、用量の割付け及び投与順序（スボレキサント／プラセボ又はプラセボ／スボレキサント）を無作為化し、二重盲検下で投与した。なお、中間解析の結果、試験

C Confidential

の変更はなかった。

第Ⅲ相試験で治験薬を投与した患者（2,809例）は、DSM-IV-TR により定義された原発性不眠症と診断された非高齢者（18歳以上65歳未満、1,511例）及び高齢者（65歳以上、1,298例）で構成された。3つの第Ⅲ相試験は、不眠症の非高齢者と高齢者を組み入れたプラセボ対照並行群間比較試験であった。これらの試験では、非高齢者と高齢者のいずれの集団も十分な症例数が得られ、年齢区分別の有効性及び安全性を適切に評価することができた。

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（006試験、028試験、029試験及び009試験）では、すべての試験でスクリーニング期を設定し、組入れ基準の確認、患者の試験手順への慣れ及び治験薬の服薬遵守を確認した。このスクリーニング期は、1～2週間の単盲検のプラセボ観察期とし、患者が組入れ基準を満たし、電子日誌を記載した場合、いずれかの投与群に無作為に割り付けた。第Ⅲ相有効性検証試験である028試験及び029試験では、後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）と同様に、プラセボへのレスポンダーを特定するため、単盲検のプラセボ観察期を設けた。有効性の評価項目［PSG 又は質問票（電子日誌）のいずれかにより評価］の事前に規定した基準を満たさない患者は除外した。組入れ基準に基づき、同意取得後のプラセボ観察期前に前治療薬を適切にウォッシュアウトし、服用禁止薬を中止した患者を対象として評価した（治療薬が医学的に必要でない場合）。

スボレキサント又はプラセボの予定投与期間は、4週間（006試験）から1年間（009試験）であった。後期第Ⅱ相試験の治療期の投与期間は4週間で、評価した用量範囲での短期（第1日夜）及び長期（4週間完了時）投与時の有効性及び忍容性を評価した。3ヵ月の治療期を含む第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）は、短期投与（例：1又は2週間）を超える有効性の主観的及び客観的効果の持続性を評価した。3ヵ月を超えた主観的有効性データは、028試験の3ヵ月の延長期及びスボレキサントの12ヵ月までの長期投与試験（009試験）で収集した。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、不眠症患者を選定する方法として、PSG 検査と質問票の両方を実施する集団（PQ コホート）の患者には PSG 検査に基づく客観的な基準及び主観的な質問票（電子日誌）、Q コホートの患者には主観的な質問票（電子日誌）に基づく基準を用いた。後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）の有効性に関連した選択基準は、患者の主観的な評価による睡眠維持及び入眠の障害であったが、無作為化前までに PSG 検査に基づく基準で確認した。なお、第Ⅲ相有効性検証試験での不眠症患者の選定方法は、PSG の基準を満たす PQ コホートの患者の不眠症状の重症度が、主観的な質問票に基づく基準を満たす Q コホートの患者と併合できる程度に類似しているとする仮定に基づき設定された。なお、過去に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA（以下、米国本社）が不眠症患者を対象に実施した臨床試験では、今回の臨床試験の PQ コホートで使用したものと同様の PSG 検査に基づく基準に適合した患者（非高齢者及び高齢者）は、それぞれ75%及び68%と高い割合でこれらの試験の Q コホートに用いた主観的な基準にも適合している（MK-0928 002試験及び004試験：社内資料）。また、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では、不眠症の重症度の基準を満たしていない場合でも、DSM-IV-TR の不眠症の基準を満たした患者の参加を認め、より幅広い不眠症の患者層を含めることとした。

C Confidential

後期第Ⅱ相試験では、すべての患者で主観的及び客観的な有効性を評価し、第Ⅲ相長期安全性試験では、治療の最初の月を副次目的、それ以降を探索的目的として、質問票（電子日誌）による主観的な有効性のみ評価した。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、不眠症の主観的及び客観的な有効性を評価した。これらの第Ⅲ相有効性検証試験では、約75%に当たる1,520例の患者が PSG 及び質問票による評価（PQ コホート）を完了した。残る510例は、質問票のみの評価（Q コホート）を完了した。すなわち、PSG 評価は大部分の患者で実施され、主観的な質問票の評価はすべての患者で実施した。実施医療機関は PQ コホート又は Q コホートのいずれかを組み入れるよう事前に選択した。患者は年齢区分（非高齢者又は高齢者）及びコホート（PQ コホート又は Q コホート）により無作為化割付け時に層別された。

006試験では単盲検退薬期を設け、028試験及び029試験では治療期終了後又は028試験では延長期終了後に二重盲検退薬期を設け、規定した手順に従い、治療期を完了した患者を対象として、退薬症候及び反跳性不眠の発現を評価した。第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では、スボレキサントを1年間投与後のベネフィットを引き続き評価するため、12ヵ月の治療期終了後、2ヵ月間の退薬期を設けた。また、009試験では退薬期の最初の1週間に退薬症候及び反跳性不眠を評価した。

2.7.3.1.4.2　臨床試験で用いた用量及びその設定根拠

健康被験者を対象とした第 I 相試験（001試験）[資料5.3.3.1: P001]を実施し、後期試験での用量範囲を設定した。健康男性にスボレキサントを単回経口投与した時の T_{max} の中央値は1～2時間（0.5～6時間）、見かけの半減期は8.5～15時間であった。50～120 mg の用量範囲では、濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は用量比例性を下回って増加した[資料5.3.3.1: P001]。スボレキサント20～120 mg を朝投与した際に、カロリンスカ眠気尺度（KSS）及び Bond・Lader の視覚アナログ尺度（VAS）の2種類の主観的評価並びに臨床症状により投与後の限られた時間ではあるものの用量依存的な鎮静状態がみられた[資料5.3.3.1: P001]。20 mg 及び80 mg 単回投与後の健康被験者での覚醒時の定量的脳波図（qEEG）データから、本剤が中枢神経系に作用することを示す根拠とともに、デルタ帯域幅が用量依存的に増加することが明らかになった[資料5.3.3.1: P001]。2用量間で明らかな用量反応性がみられたことから、この曝露量の範囲では中枢神経系に対する薬力学作用が定常状態に達しないことが示唆された[資料5.3.3.1: P001]。主観的評価による傾眠と血漿中曝露量の相関性のモデリングシミュレーションにより、第Ⅱ相試験で検討する用量の範囲を10～80 mg とした[資料5.4: 669]。

さらに、健康被験者での PSG を用いた第 I 相試験（002試験）[資料5.3.4.1: P002]では、10、50又は100 mg の就寝前単回投与により、睡眠効率（SE）が改善し、持続睡眠潜時（LPS）及び中途覚醒時間（WASO）が用量依存的に短縮した。これらの結果から就寝前単回経口投与の妥当性が確認され、上述したデータも踏まえ後期第Ⅱ相試験で検討する用量の範囲を10～80 mg とした。

後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）[資料5.3.5.1: P006]は、2期クロスオーバー試験であり、原発性不眠症の非高齢者を対象にスボレキサント10、20、40又は80 mg を4週間就寝前投与し、プラセボと比較した。LPS と WASO の用量反応モデル、及び事前に規定した臨床的に重要な差の確率80%を達成するのに必要とされる用量を決定するためのシミュレーション（高齢者へ反復投与し

C Confidential

た027試験を含む第Ⅰ相試験のデータ）とともに、本試験の結果から、第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）で想定される忍容性と有効性を考慮し、最高用量を40 mg とした。なお、006試験の80%中間解析中に入手したデータで実施した用量反応モデルの詳細を[資料5.4: 669]に示した。

高齢者及び非高齢者での薬物動態の予備解析では、高齢者は非高齢者と比べ曝露量がやや高めであることが示唆された[資料5.3.3.3: P004] [資料5.3.3.3: P027]。高齢者への30 mg の曝露量は、非高齢者への40 mg 就寝前1回投与と同程度の曝露量であると予測された。そのため、非高齢者への40 mg 投与時と同程度の薬物動態を示す30 mg を第Ⅲ相試験の高齢者の用量として選択した。用量選択に関する詳細は、[2.7.2.3.2.2 項]に示す。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、有効性及び安全性を十分に評価するため、より低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）の投与群も設け、非高齢者及び高齢者ごとに用量反応性を詳細に検討した。その結果、両試験において、スボレキサント高用量群は、スボレキサント低用量群と比べ、睡眠維持及び入眠効果が高く、主要目的の有効性を一貫して裏付ける可能性が高いと考えられた。スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較は、028試験の副次目的又は029試験の探索的目的であり、スボレキサント低用量群の患者数は他の投与群より少なかった（スボレキサント高用量群及びプラセボ群の約2分の1～3分の2）。いずれの第Ⅲ相有効性検証試験でも、低用量群が含まれていることから、有効性の Integrated Statistical Analysis Plan（iSAP）[資料5.4: 633]で述べたように、028試験及び029試験の併合解析は、プラセボ群と比較したスボレキサント低用量群の有効性を裏付ける補足的な評価として実施した。第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では、試験の主要目的としてスボレキサントの長期安全性を評価した（有効性は副次目的）。そのため臨床推奨用量となる可能性が高い高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）のみを検討した。

2.7.3.1.4.3　有効性の評価項目及びその設定根拠

第Ⅲ相有効性検証試験の主要な目的は、不眠症の非高齢者及び高齢者を対象に、客観的評価（PSG 測定）及び主観的評価（電子日誌を用いた睡眠に関する質問票）の両方で睡眠維持及び入眠困難を改善し、スボレキサントの有効性を検証することである。LPS 及び WASO は、睡眠維持及び入眠の客観的評価（PSG 測定）で最も一般的な指標であり、主観的総睡眠時間の平均値（sTSTm）及び主観的睡眠潜時の平均値（sTSOm）は、睡眠維持及び入眠の主観的な評価での重要な評価項目である。これらの4つの指標は、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の主要評価項目となっている。補足的な指標として患者の主観的中途覚醒時間の平均値（sWASOm）を評価し、スボレキサントの睡眠維持効果を補足した。

不眠症治療薬が短期間又は長期間にわたり、断続的に用いられる可能性を考慮し、028試験及び029試験では、初回の治験薬投与後（PSG 測定は第1日夜、電子日誌は第1週）と治療期（1ヵ月及び3ヵ月時）に有効性を評価し、短期及び長期の有効性を評価した。さらに第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では、投与開始から第4週まで、電子日誌により、患者の主観的な評価を毎日のデータを用いて評価した。その後、2～11ヵ月時は11日間（来院予定日の前後5日）のみで評価し、12

C Confidential

ヵ月時は毎日のデータを用いて評価した。退薬期（13～14ヵ月時）中も電子日誌により、毎日のデータを用いて評価した。

2.7.3.1.5　統計解析

2.7.3.1.5.1　臨床試験及び併合解析

スボレキサントの有効性評価は、2つの類似したデザインの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）が中心となっている。客観的及び主観的な有効性の結果の再現性を、主にこの2つの試験の解析により確認している。主要及び副次評価項目での群間差（スボレキサント高用量群とプラセボ群及びスボレキサント低用量群とプラセボ群）をより適切に推定し、背景因子間（年齢、性別、人種など）の一貫性をより正確に評価するため、この2試験の3ヵ月間の治療期のデータをiSAP に従い併合解析した[資料5.4: 633]。

12ヵ月間の第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の結果より、不眠症の非高齢者及び高齢者へのスボレキサント高用量の長期投与時の主観的な有効性が裏付けられた。また、後期第Ⅱ相試験（006試験）の結果より、不眠症の非高齢者にスボレキサントを4週間投与した際の有効性を補足するデータが得られた。上述したとおり、009試験及び006試験は、028試験及び029試験と試験デザイン、組入れ基準及び目的が異なるため、有効性の併合解析には含めなかった。

2.7.3.1.5.2　統計手法及びその設定根拠

028試験、029試験、009試験及び006試験の主解析には最大の解析対象集団（FAS）を用い、患者集団全体を対象とした。また、028試験、029試験及び009試験は非高齢者及び高齢者を対象とし、006試験は非高齢者を対象とした。FAS は、無作為化後に治験薬を1回以上投与され、その後に有効性評価項目を1回以上測定しており、さらに解析に必要なベースラインのデータを有するすべての患者とした。有効性解析では、患者は無作為化された投与群に含めた。なお、FAS に含めた患者数は、各評価項目の欠測値により評価項目ごとに異なる場合があり、各試験及び併合解析（028試験及び029試験）では、同様の欠測値の取扱いとした。経時測定データ解析（LDA）法により主要、副次及び探索的な有効性評価項目を評価する際には、代入による欠測値の補完は実施しなかった。欠測値はランダムな欠測（MAR）と仮定した。MAR と仮定する場合、繰返し測定混合モデルにより不偏推定値が得られる。有効性の主要及び副次評価項目は、多重代入法を用いて欠測値を補完する Aligned rank による検定により、感度解析を実施した。

028試験及び029試験では、非高齢者及び高齢者でそれぞれ2つの用量を評価した。非高齢者にはスボレキサント40 mg（高用量）及び20 mg（低用量）を投与し、高齢者には30 mg（高用量）及び15 mg（低用量）を投与した。高齢者及び非高齢者での曝露量は、高用量及び低用量で、それぞれ同程度であることから、40 mg を投与された非高齢者と30 mg を投与された高齢者のデータを併合し、高用量の有効性を評価した。同様に、低用量の有効性評価でも、20 mg を投与された非高齢者と15 mg を投与された高齢者を併合した。高用量のスボレキサントを投与した009試験でも同様の手法を用いた（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）。

C Confidential

2.7.3.1.5.3　評価項目及び評価時点

028試験、029試験及び006試験では、有効性の客観的評価項目を、睡眠検査室で実施した PSG 結果を用いて、「米国睡眠医学会マニュアル」（American Academy of Sleep Medicine 2007）の分類[資料5.4: 1043]に従い、中央睡眠判読機関が30秒を1エポックとして、覚醒、Stage 1、2、3又はレムと判読した結果を用いて評価した。PSG に関する評価項目の日数範囲は、日／週／月を用いて分類し、治験実施計画書又は治験総括報告書に記述した。重要な PSG 検査の評価項目及び用語を[付録2.7.3: 1]に示す。

028試験、029試験、009試験及び006試験では、患者が朝入力した質問票（電子日誌）をもとに有効性を主観的に評価した。これらの質問票データを用いて、主観的な有効性の1週間の平均を算出し、解析に用いた。なお、028試験、029試験及び006試験では、睡眠検査室での夜の電子日誌のデータは、以下の理由により1週間の平均の算出から除外した。

1）自宅と睡眠検査室の環境の違いが主観的評価項目に影響を及ぼす可能性がある。
2）睡眠検査室での全就床時間を8時間と限定した。

平均値の算出方法は、各治験実施計画書に規定した期間内の利用可能な睡眠日誌のデータ（PSG 検査を実施した翌朝の睡眠日誌データは除く）を平均し、1週間の平均を算出した。1週間の平均を算出するためには、各週3日以上（028試験、029試験及び006試験）又は各週4日以上（009試験）のデータが必要であり、該当しない場合、その週又は月の平均値は欠測として取り扱った。さらに、眠れなかった場合などの問題の対応や、sTSO+sTST+sWASO が24時間を超える症例を除外するために、追加のデータ取扱い基準を設定した。電子日誌の主要な変数及びデータ取扱い基準を[付録2.7.3: 1]に示す。また、PSG 及び電子日誌の有効性解析データセットを作成する上で、上記のデータ要件に基づくと、評価時点の解析データが欠測する可能性があるが、[2.7.3.1.5.2 項]に示す FAS には、主要な解析（経時測定データ解析；LDA）に用いることができるデータのある患者はすべて含めている。

有効性の主要及び副次解析の FAS から除外された患者の要約は、各治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006] [資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P009]（10.4章）に示す。

複数の客観的評価項目と主観的評価項目で同じ項目名を用いているため、本資料では主観的評価項目の場合には、項目名の前に「s」を付けた。例えば客観的に測定した総睡眠時間（TST）と区別するために、主観的総睡眠時間は sTST とした。また、ある期間（例：1週間）の平均より算出される項目は、ある期間の平均値であることを示すために、その項目の後ろに「m」を加えた（例：第1週 sTSTm）。また、有効性評価項目のうち、ベースライン値がある場合は、ベースラインからの変化量を注目すべき変数とした。

028試験及び029試験で、主要仮説及び副次仮説に関連した有効性の主要及び副次評価項目を[付録2.7.3: 7]及び[付録2.7.3: 8]に示す。この2試験の睡眠維持の有効性の主観的評価項目は sTSTm の1週間の平均値である。また、スボレキサントの睡眠維持に関連した重要な補足的解析として、sWASOm を sTSTm と同様に評価した。後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）及び第Ⅲ相長期安全

C Confidential

性試験（009試験）の有効性の主要及び副次評価項目を、それぞれ[付録2.7.3: 4]及び[付録2.7.3: 10]に示す。

これら4試験で評価したPSG、睡眠日誌及びその他の評価項目及び評価時点の要約を[付録2.7.3: 2]に示す。この表では、各試験の主要及び副次仮説に関連した評価項目は該当する評価時点の欄にそれぞれ「1」及び「2」で示す。

2.7.3.1.5.4　解析方法

本項では、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で用いた、有効性の主要及び副次評価項目の解析方法を示す。第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の解析方法もこの有効性の2試験とおおむね同様であり、その要約を[2.7.3.2.1.4 項]に示す。また、後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）の解析方法も、同様に[2.7.3.2.1.1 項]に示す。各試験の解析の詳細は、各治験実施計画書[資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P009] [資料5.3.5.1: P006]の3.5章に示した。

併合した第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）のデータの解析方法の詳細は iSAP に示す[資料5.4: 633]。併合データの解析方法は個々の試験での解析方法と類似しているが、各試験からのデータであることを考慮するために、統計的な調整を行った。より高い精度で群間差を推定するため、個々の試験で行った解析は、併合解析でも行った。

2.7.3.1.5.4.1　主要解析

028試験及び029試験では、主要及び副次評価項目のベースラインからの変化量を評価するために、LDA モデルを用いた。このモデルでは、各投与群（スボレキサント低用量群、スボレキサント高用量群及びプラセボ群）の評価時点（PSG：第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時並びに睡眠日誌：第1週、第2週、第3週、1ヵ月時、1.5ヵ月時、2ヵ月時、2.5ヵ月時及び3ヵ月時）ごとの平均値が異なると仮定した。また、評価時点をカテゴリ変数として扱うため、平均値の経時的推移に制約を置かない。解析モデルには、応答変数のベースライン、年齢区分（非高齢者及び高齢者）、地域［北米、欧州並びに028試験及び029試験の各総括報告書（9.7.3.7項）に定めたその他の地域］、性別、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用の項を含める。地域ごとの例数が少ない場合、治験実施計画書に従い他の地域と併合し、その旨を治験総括報告書に記載した。029試験の主観的評価項目に対するモデルには、コホート（PQ コホート及び Q コホート）を含めた。028試験では、Q コホートはすべて日本人であり、日本は地域の項として含まれるため、モデルにコホートを含めなかった。有効性の仮説（例：1ヵ月時の LPS）を評価するため、3ヵ月の治療期のすべての評価時点のデータをモデルに含めたが、評価時点の治療効果（例：1ヵ月時）の検定には、適切な対比を用いた。繰返し評価時点間の相関をモデル化するため、無構造型の共分散行列を用いた。このモデルを用いて、スボレキサント高用量群とプラセボ群の比較（主要仮説）、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較（副次仮説又は探索的仮説）、及びスボレキサント高用量群と低用量群の効果の差（事後解析）を評価した。029試験及び028試験（ただし028試験ではモデルにコホートを含めなかった）と同じモデルを028試験及び029試験の併合データ（有効性の iSAP を参照）の評価に用いた。このモデルでは「試験」（028試験及び029試験）をモデルに含め、地域は

C Confidential

「北米」、「欧州」、「その他の地域」の3種類とした。

LDA モデルは、ある評価時点に欠測値を持つ患者を含めることから、評価時点ごとの共分散分析モデルと比べ効率が良いため、この2試験では共分散分析は実施しなかった。モデルの仕様、仮定及び SAS プログラムに関する技術的な詳細は、各治験実施計画書[資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P009] [資料5.3.5.1: P006]の付録に示す。

2.7.3.1.5.4.2　感度解析

主要及び副次評価項目の、LDA モデルに基づく有効性の結果の頑健性を評価するために、多重代入法の後に Aligned rank による方法[資料5.4: 329] [資料5.4: 330]を用いたノンパラメトリックな方法により感度解析を実施した。多重代入法は、完全なデータセットを提供するために欠測値を補い、順位に基づく解析の性質として外れ値の影響を小さくする。この方法は各治験実施計画書（付録6.14）に示し、併合解析（028試験及び029試験）では、追加の共変量として「試験」（028試験及び029試験）を含めた。

主要又は副次評価項目で、主要解析（LDA）と上記の感度解析の間に一貫した結果が得られない場合、追加の感度解析として、別のノンパラメトリックな方法である ETRANK による方法[資料5.4: 118]を用いた。ETRANK による方法は、不完全な繰返し測定データを解析するために適切なノンパラメトリックな方法であり、評価項目データの評価時に、効果不十分又は有害事象により治験薬を投与中止（治験薬との因果関係のある中止）した患者の順位にペナルティーを科し、中央値に対して対称的な Entsuah スコアを用いた。

LPS（029試験の1ヵ月時及び028試験の3ヵ月時）に対する主要解析（LDA）及び感度解析（Aligned rank）の結果に差が生じたことから、ETRANK による方法に加えて、自然対数変換した LPS［log（LPS)］のベースラインからの変化量の事後解析を実施した。この変換にはすべての元データが0を上回る必要があり、LPS が0のときに欠測値となることを防ぐため、各 LPS 値に1分を加えた。ETRANK の方法は、外れ値の影響を小さくし、正規性からの逸脱の影響も小さくする可能性があるため、他の感度解析に加えて、この方法も示した。しかしながら、順位に基づく方法より、反応に関するより多くの情報を用いている。この事後解析にも主要解析と同じ LDA モデルを用いた。

2.7.3.1.5.4.3　多重性に対処する方法

各治験実施計画書で、第一種の過誤の制御に用いた多重性に対処する方法（各治験実施計画書参照）を詳述したが、同様の方法を第Ⅲ相有効性検証試験の主要及び重要な副次仮説に用いた。プラセボ群とスボレキサント高用量群の比較に関連する睡眠維持効果及び入眠効果の仮説に、全体の有意水準5%を均等に分割した。各効果（入眠効果、睡眠維持効果）内では、主観的及び客観的評価項目を以下の方法に従い有意水準両側2.5%で検定した。各評価時点内（1ヵ月時及び3ヵ月時）では、Hochberg による方法を用いて主観的（例：sTSTm）及び客観的（例：WASO）評価項目を評価した。第1の主要仮説の集合（例：1ヵ月時の sTSTm 及び WASO）から次の主要仮説集合（例：3ヵ月時の sTSTm 及び WASO）の順に逐次検定手順を実施した。1ヵ月時から3ヵ月時の

C Confidential

検定に進むためには、両仮説が1ヵ月時に有意とならなければならない（有意水準両側2.5%）とした。この方法では、主要仮説に関連する効果、評価項目（PSG 及び電子日誌）及び評価時点にわたり全体の第一種の過誤を制御する。

3ヵ月時の仮説のいずれかが有意であった場合、有意水準両側2.5%でスボレキサント高用量群とプラセボ群の第1日夜（PSG の評価項目）及び第1週（電子日誌の評価項目）の副次仮説の集合を検定した。

睡眠維持効果をさらに検討するため、sWASOm の追加解析を実施した。sWASOm 及び WASO に対する結果は、上記の sTSTm と同様の多重性に対処する方法を実施した（すなわち、多重性に対処する方法の sTSTm を sWASOm に置き換えた）。

028試験のスボレキサント低用量群とプラセボ群の比較は、副次仮説として評価した。上記の多重性に対処する方法に従い、3ヵ月時の評価項目のスボレキサント高用量群とプラセボ群の比較で、少なくとも1つが有意である場合、高用量と同じ多重性に対処する方法を用いて、低用量群とプラセボ群を比較した。追加の条件として、ある評価項目でスボレキサント低用量群がプラセボ群と比べて有意であるためには、当該評価項目でスボレキサント高用量群とプラセボ群の比較が有意であることとした。

028試験と029試験の有効性の併合解析の主要目的が群間差の推定値の精度を改善することであることから、併合解析では多重性は調節しなかった。すべての統計的な検定に対して、名目上の P 値を算出した。

2.7.3.1.5.4.4　部分集団解析及び背景因子の影響

効果が部分集団間で一貫していることを確認するため、重要な有効性の主観的及び客観的評価項目の改善効果（名目上の95%信頼区間）を複数の部分集団の各カテゴリ内で推定し、図を作成した。

- 年齢区分（65歳未満、65歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、白人以外の人種）
- 地域（[2.7.3.1.5.4.1 項]参照）
- ベースライン時の不眠症症状（評価項目のベースライン値が中央値未満、中央値以上）
- コホート（主観的主要評価項目に対する Q コホート、PQ コホート）

PQ コホート（PSG の組入れ基準をもとに登録した患者）には、重要な主観的評価項目への効果の一貫性を評価するため追加のベースライン因子を検討した。このベースライン因子は、Q コホートの選択基準に合致する患者と Q コホートの選択基準に合致しない患者の2つの部分集団、すなわち、無作為化前の PSG 測定夜を除く1週間に4夜以上、sTST が6.5時間未満及び sTSO が30分以上の患者と、この基準に合致しない患者とした。両試験（028試験及び029試験）及び併合解析で、これら解析を実施した。併合解析（028試験及び029試験）では、この評価により頑健なデータセットを提供できることから、併合解析（028試験及び029試験）の結果を中心に記載した

C Confidential

[2.7.3.3.3 項]。さらに、併合解析（028試験及び029試験）では、高齢者（65歳以上）の部分集団を65歳以上75歳未満と75歳以上に分割し、年齢の影響をさらに検討した。また、各部分集団（例：性別及び人種）での非高齢者及び高齢者の部分集団解析も評価した。上記の分類変数の水準に対する治療効果を、主要有効性解析集団及び治療と評価時点と分類変数の交互作用を追加の項としたモデルにより評価した。

2.7.3.1.6　有効性の概略

慢性不眠症患者におけるプラセボと比較したスボレキサントの睡眠維持及び入眠の改善効果を、慢性不眠症患者3,063例（非高齢者：1,765例、高齢者：1,298例）を対象とした後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相プラセボ対照試験で評価した。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、慢性不眠症の非高齢者及び高齢者（2,030例）を対象として、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、スボレキサント低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）又はプラセボを投与した。第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では、慢性不眠症の高齢者及び非高齢者（779例）を対象に、スボレキサント（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）又はプラセボを12ヵ月投与し、長期投与時の有効性の補足的な結果を得た。後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）は、254例の非高齢原発性不眠症患者を対象として、スボレキサント（10、20、40又は80 mg）又はプラセボを投与し、不眠症治療におけるスボレキサントの有効性のさらなる補足的な根拠を得た。

本資料中では、PSG 及び睡眠日誌から収集した睡眠維持及び入眠の主要及び副次評価項目のデータを中心に、その他の探索的評価項目のデータも示した。睡眠維持及び入眠の主観的及び客観的評価は、全集団（非高齢者及び高齢者の併合集団）での結果を示した。年齢区分の部分集団解析結果の詳細は[2.7.3.3.3 項]に示す。

一般的に有効性データは、睡眠維持の主観的評価項目（sTSTm 及び sWASOm）、睡眠維持の客観的評価項目（WASO）、入眠の主観的評価項目（sTSOm）、入眠の客観的評価項目（LPS）の順番で示す。各評価項目では、スボレキサント高用量群とプラセボ群の比較、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較の順で記載した。その他有効性評価項目は、非高齢者及び高齢者を併合した全集団において、スボレキサント高用量群及び低用量群の結果を示した。年齢区分の部分集団による結果の詳細は各治験総括報告書に示す。

各用量群のスボレキサントの有効性（高齢者の高用量群及び低用量群、非高齢者の高用量群及び低用量群）は[2.7.3.2 項]に試験別の結果を示し、[2.7.3.3.2 項]に併合した結果（主に第Ⅲ相有効性検証試験である028試験と029試験の併合データ）を示す。投与群別（非高齢者：40 mg 群及び20 mg 群、高齢者：30 mg 群及び15 mg 群）の結果は[2.7.3.3.3 項]に示す。有効性の概要及び関連するその他の情報を[2.7.3.4 項]に示す。

後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験の、睡眠維持及び入眠困難の改善により特徴づけられる不眠症改善に関する、スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）の主要、副次及び重要な補足的有効性の結果の概要（治験実施計画書に特定した多重性に対処する方法に従った統計的な有意差の有無）を[表2.7.3: 1]に示す。[表2.7.3: 1]は、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）及び後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）を含む。結果の詳細

C Confidential

及び P 値は[2.7.3.3.2.1.1.1 項]（睡眠維持効果）及び[2.7.3.3.2.1.2.1 項]（入眠効果）に示した。

Confidential

表 2.7.3: 1　　後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験での主要な有効性仮説の結果の概要
睡眠維持及び入眠効果（多重性を調整）
スボレキサント高用量群 vs. プラセボ群

Sleep Difficulty	Endpoint	Protocol	Timepoint		
			Early†	Month 1‡	Month 3
Phase 3 − Confirmatory Efficacy					
Sleep Maintenance (SM)	sTSTm	028	S^2	S^1	S^1
		029	S^2	S^1	S^1
	WASO	028	S^2	S^1	S^1
		029	S^2	S^1	S^1
	sWASOm#	028	S^0	S^0	S^0
		029	S^0	S^0	S^0
Sleep Onset (SO)	sTSOm	028	S^2	S^1	S^1
		029	S^2	S^1	S^1
	LPS	028	S^2	S^1	S^1
		029	S^2	S^1	NS^1
Phase 3 − Long-Term Safety					
SM	sTSTm	009	-	S^2	-
	sWASOm#	009	-	S^0	-
SO	sTSOm	009	-	S^2	-
Phase 2b − Dose-Finding					
SM	WASO	006	S^2	S^2	-
SO	LPS	006	NS^2	NS^2	-
SM+SO	SE	006	S^1	S^1	-

† PSG の評価項目の評価時点は第1日夜、電子日誌の評価項目の評価時点は第1週
‡ 009試験の1ヵ月時データは、第1、2、3及び4週の平均
1 主要仮説
2 副次仮説
0 重要な補足解析
S=治験実施計画書に規定した多重性に対処する方法に従って有意
NS=有意でない（欄を灰色で表示）
# 治験実施計画書では、sTSTm を用いて多重性に対処する方法に従い有意性を判断、sWASOm は補足的解析として実施。
"-"=評価項目又は評価時点が主要仮説、副次仮説又は重要な補足解析に含まれていない。

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表2）から引用

Confidential

2.7.3.1.6.1　睡眠維持及び入眠効果

睡眠維持及び入眠困難に対するスボレキサントの有効性は、慢性不眠症の非高齢者及び高齢者を対象とした1つの後期第Ⅱ相試験及び3つの第Ⅲ相試験で検証した。

全体として、スボレキサントの高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）は睡眠維持を有意に改善し（客観的評価項目の WASO、並びに主観的評価項目の sTSTm 及び sWASOm）、入眠潜時を短縮した（客観的評価項目の LPS 及び主観的評価項目の sTSOm）。

第Ⅲ相有効性検証試験は、同様の試験デザインの2試験（028試験及び029試験）からなり、非高齢者1,191例及び高齢者839例を組み入れた。本試験では3ヵ月間の治療期で、非高齢者にスボレキサント40 mg（451例）又は20 mg（291例）、高齢者にスボレキサント30 mg（319例）又は15 mg（202例）を投与し、プラセボ（767例）と比較した。客観的評価項目（PSG）は、1ヵ月時及び3ヵ月時（主要評価時点）、並びに第1日夜（副次評価時点）に評価し、主観的評価項目（睡眠日誌）は、1ヵ月時及び3ヵ月時（主要評価時点）、並びに第1週（副次評価時点）に評価した。スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）は、029試験の3ヵ月時の LPS を除き、第1日夜／第1週、1ヵ月時及び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、sWASOm 及び sTSOm）評価項目で、プラセボ群に対する優越性を示した。一方で、スボレキサント低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）の睡眠維持及び入眠効果のプラセボ群との差は、スボレキサント高用量群よりおおむね低値となった。

第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では、非高齢者320例及び高齢者459例を組み入れた。治療期では、非高齢者213例にスボレキサント40 mg、高齢者308例にスボレキサント30 mg を投与し、12ヵ月の治療期の最初の1ヵ月時にスボレキサント群の有効性をプラセボ群（258例）と比較した。その結果、スボレキサント高用量群（40 mg 及び30 mg）は1ヵ月時の主観的睡眠維持（sTSTm 及び sWASOm）及び入眠効果（sTSOm）で、プラセボ群に対する優越性を示した。また、その効果は12ヵ月まで持続した。

後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）は、4通りの独立した2つの治療期からなる2期クロスオーバー試験であり、非高齢者254例にスボレキサント4用量（10、20、40又は80 mg）又はプラセボのいずれかを4週間投与した。スボレキサントのすべての用量群は、睡眠維持の客観的評価項目である SE［TST の全就床時間（8時間）に対する割合］（第1日夜及び第4週）及び WASO で、プラセボ群に対して優越性を示した。本試験では、用量反応性が認められた。

<u>年齢区分別の有効性</u>

個々の試験（028試験、029試験及び009試験）での高齢者及び非高齢者の客観的及び主観的評価項目の改善は、年齢区分を併合した全集団で認められた改善と同様であった。

028試験及び029試験の併合データの年齢区分別の部分集団解析結果は、主要解析の結果と同様、プラセボ群と比較してスボレキサント高用量群及び低用量群で良好な結果を示した。また、この結果、スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）は、第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の睡眠維持の客観的評価項目（WASO）及び主観的評価項目（sTSTm 及び sWASOm）を改善し、いずれの年齢区分内でも用量反応性が認められた。同様に、スボレキサン

C Confidential

ト高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）は、第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の入眠の客観的評価項目（LPS）及び主観的評価項目（sTSOm）を改善した。スボレキサント低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）の入眠の改善効果は、年齢区分別の部分集団間では時点間で一貫していなかったが、これは、症例数が少なく、低用量であったためと考えられ、全体としては主要解析と同様の傾向が認められた。

睡眠維持及び入眠に対する優れた改善効果は、年齢区分別の部分集団だけでなく、他の部分集団でも、おおむね一致しており、部分集団の群間差の95%信頼区間が重複し、多くの場合0を含まず、スボレキサントの優越性が示されたが、人種の「白人以外」と地域の「北米・欧州以外の地域」で一部例外がみられた。しかし、その部分集団の全集団に占める割合は小さかった（それぞれ、約10%及び約5%）。

C Confidential

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

スボレキサントの有効性に関する情報を得たすべての後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を[付録2.7.3: 3]に示す。個々の試験の概要は[2.7.3.2.1 項]に示す。

2.7.3.2.1　個々の試験の概要

本項では、各試験デザインの主な特徴、有効性の主要及び副次評価項目、試験結果及び結論を示す。また、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の探索的評価項目を[付録2.7.3: 1]及び[付録2.7.3: 2]に示す。これらの評価項目ごとの結果の詳細は、全試験を通して比較し、[2.7.3.3 項]に示す。その他の探索的な有効性の評価項目の結果は、各治験総括報告書に示す[資料5.3.5.1: P006] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P009]。

なお、各試験の安全性の評価法、評価項目、結果及び結論は治験総括報告書及び[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.1.4 項）に示す。

2.7.3.2.1.1　006試験：後期第Ⅱ相用量反応試験

本試験は、原発性不眠症患者を対象にスボレキサントの安全性及び有効性を検討した後期第Ⅱ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照2期クロスオーバー睡眠検査室試験（アダプティブデザイン）である。

<u>試験デザイン</u>

本試験は、原発性不眠症患者を対象とし、スボレキサント4用量の安全性、忍容性及び有効性を検討した。試験デザインは、患者がプラセボ及びスボレキサント4用量のうちいずれかを服用する、4通りの独立した2つの治療期からなる2期クロスオーバー試験である。適格性を確認した患者を1：1：1：1：1：1：1：1の比（合計8通りの組合せ）で、スボレキサント・プラセボ、又はプラセボ・スボレキサントの順序でスボレキサント4用量（10、20、40及び80 mg）のうちいずれかの用量に、二重盲検下（社内割付）で割り付けた。治療期Ⅰ期及びⅡ期はそれぞれ4週間で、治療期Ⅰ期開始前には、単盲検下でプラセボ観察期を、治療期Ⅰ期及びⅡ期の間には単盲検下のプラセボウォッシュアウト期を設定した。

<u>対象患者</u>

DSM-IV-TR に基づき、原発性不眠症と診断され、身体的にも精神的にも治験実施に問題ないと判断された18歳以上65歳未満の男女を対象とした。各週7夜のうち3夜以上で総睡眠時間が6.5時間以下、睡眠潜時が30分以上、就寝後1時間以上の覚醒があり、毎晩の就床時間が6.5～9時間であり、かつスクリーニング時及びベースライン時 PSG 測定での LPS がいずれも20分を超え、WASO がいずれも45分を超える患者とした。本試験は、米国及び日本の41施設で、原発性不眠症の非高齢者254例を対象に実施した。

C Confidential

有効性の目的及び評価基準

本試験での有効性の主要及び副次目的の要約を[付録2.7.3: 4]に示す。

本試験では、PSG により測定した TST の総就床時間に対する割合を示した SE を主要評価項目とした。WASO 及び LPS は有効性の副次評価項目とした。このほかの有効性の探索的目的として、睡眠に関する主観的評価項目［sTSTm、sTSOm、主観的中途覚醒回数の平均値（sNAWm）］、並びに Insomnia Severity Index（ISI）及び Sheehan Disability Scale（SDS）に基づいた日中の機能性に関する主観的評価項目を用いて、スボレキサントの有効性をプラセボと比較した[資料5.3.5.1: P006]。

PSG 測定は治療期第1日夜及び第4週に実施した。統計解析に用いる PSG 測定値は、標準化された中央判読機関の判読結果を用いた。探索的評価項目は、睡眠に関する主観的な評価を毎日の朝・夜の睡眠日誌を用いて評価した。さらにスボレキサントの薬物動態、ISI 及び SDS も評価した。

本試験の安全性評価項目の詳細は治験総括報告書及び[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.1.4.1 項）に示す。また、単盲検下でのプラセボウォッシュアウト期中、就寝前に電子日誌の Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire（退薬症候調査票）を用いて評価した。持越し効果は、各治療期第1日夜及び第4週に DSST 及び Digit Symbol Copy Test（DSCT）を用いて評価した。

有効性の解析方法

有効性の主要評価項目である治療期第1日夜及び第4週の SE は、ベースライン、地域、投与群、投与順序、治療期、時点（カテゴリ変数）並びに投与群と時点及び治療期と時点の交互作用を項とした混合効果モデルを用い、スボレキサント及びプラセボを比較した。2×2クロスオーバー試験を通して併合したプラセボの情報を用いるために、投与群及び投与群と時点の交互作用の項を除くすべての項は、各2×2クロスオーバー試験の指示変数を乗じた。本モデルは、治療期第1日夜及び第4週の副次評価項目（WASO 及び LPS）の評価にも用いた。第一種の過誤を制御するため、逐次検定手順を用いて有効性の主要仮説を検定し、同様の手順を有効性の副次仮説の検定に対しても用いた。有効性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与され、無作為化後の有効性データがあるすべての患者からなる FAS とした。この集団は、ベースライン値も必要とした。有効性解析では、患者は無作為化された投与順序に含めた。

結果

有効性の主要評価項目である治療期第1日夜及び第4週の SE、並びに副次評価項目である治療期第1日夜及び第4週の WASO を用いて、原発性不眠症患者の不眠症改善効果を検討したところ、スボレキサントのすべての用量（10、20、40及び80 mg）でプラセボに対して統計的に優越性を示した。一方、入眠の改善効果を示し有効性の副次評価項目である LPS は、スボレキサントのいずれの用量でもプラセボに対して統計的な優越性を示さなかった。ただし、LPS は本剤の持越し効果の可能性が示唆されたため、治療期 I 期のみの LPS を解析した結果、スボレキサント80 mg が第1日夜及び第4週にプラセボに対して統計的な優越性を示した［第1日夜の最小二乗平均の差（95%信頼区間）：-22.3（-38.3, -6.2）分及び P 値=0.007、第4週の最小二乗平均の差（95%信頼区間）：-19.6（-36.6, -2.6）分及び P 値=0.024］。

C Confidential

結論

- 主要評価項目である治療期第1日夜及び第4週のSEは、スボレキサントのすべての用量（10、20、40及び80 mg）で、プラセボに対して優越性を示し、不眠症に対する改善効果を示した。
- 副次評価項目である治療期第1日夜及び第4週のWASOは、スボレキサントのすべての用量で、プラセボに対して優越性を示し、睡眠持続の改善効果を示した。
- 入眠の改善効果を示す副次評価項目である第1日夜及び第4週のLPS（治療期Ⅰ期とⅡ期の併合）は、治験実施計画書で事前に規定した多重性に対処する方法に従うと、スボレキサントのいずれの用量でもプラセボに対して統計的な優越性は示さなかった。しかし、LPSは、数値的にはスボレキサントのすべての用量で短縮しており、複数の用量（第1日夜80 mg及び40 mg、第4週20 mg）でプラセボと比較し名目上の有意差が認められた（P値<0.001）。さらに、治療期Ⅰ期とⅡ期を併合した解析では、持越し効果の可能性が示唆されたため、治療期Ⅰ期のみのLPSの事後解析をしたところ、スボレキサント80 mgは、第1日夜及び第4週のLPSでプラセボに対して優越性を示した。したがって、LPSは、多重性に対処する方法に従うと優越性は示されなかったものの、治療期Ⅰ期のスボレキサントのすべての用量で、プラセボと比べ数値的に大きな短縮が認められ、第4週のスボレキサント40 mg（P値=0.063）を除くすべての用量でプラセボと比較し、名目上のP値で有意差がみられた（P値<0.05）。

2.7.3.2.1.2　028試験：第Ⅲ相有効性検証試験

本試験は、原発性不眠症患者（非高齢者及び高齢者）を対象にスボレキサントの安全性、忍容性及び有効性を検討した第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（試験A）である。

試験デザイン

本試験は、質問票及びPSGを用いた、原発性不眠症患者（非高齢者及び高齢者）を対象とした多施設共同無作為化二重盲検（社内割付）プラセボ対照並行群間試験であり、スボレキサントの安全性、忍容性及び有効性を検討した。患者は、質問票のみを実施する集団（Qコホート）又はPSG測定及び質問票を実施する集団（PQコホート）のいずれかに登録された。スクリーニング期（2週間の単盲検のプラセボ観察期を含む）後、適格な患者をInteractive Voice Recognition System（IVRS）により3：2：3の割付比でスボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、スボレキサント低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）又はプラセボに割り付けた。二重盲検治療期は3ヵ月間とした。本試験には任意の3ヵ月間の二重盲検延長期及び治療期終了後の1週間の二重盲検退薬期（治療期の終了時、又は患者が延長期に参加した場合は延長期の終了時のいずれかに実施）を設定した。028試験及び029試験の3ヵ月間の治療期のフローチャートを[付録2.7.3: 5]に、028試験の3ヵ月間の延長期のフローチャートを[付録2.7.3: 6]に示す。

C Confidential

対象患者

DSM-IV-TR に基づき、原発性不眠症と診断され、身体的にも精神的にも治験実施に問題ないと判断された18歳以上の男女で、来院1前4週間に、1週間7夜のうち3夜以上、問診により総睡眠時間が6.5時間未満、睡眠潜時が30分以上で、就寝後1時間以上覚醒しており、各週で就床時間が6.5～9時間の患者を対象とした。PQ コホートは、スクリーニング時及びベースライン時 PSG 測定での LPS がいずれも20分を超え、WASO がいずれも45分を超える患者とし、Q コホートは、睡眠日誌に基づきベースライン前1週間のうち少なくとも4夜、sTST が6.5時間未満であり、sTSO が30分以上の患者とした。本試験は、米国、日本及び[付録2.7.3: 3]に示した他の地域で、原発性不眠症の1,021例の非高齢者及び高齢者を対象に実施した。

有効性の目的及び評価基準

本試験の有効性の主要及び副次評価項目の要約を[付録2.7.3: 7]に示す。スボレキサントの睡眠維持効果をさらに確認するために、sWASOm の補足的解析も sTSTm と同様に多重性に対処する方法に従い評価した。このほかの有効性の探索的目的として、その他の睡眠に関する主観的な評価［sNAWm、主観的睡眠の質の平均値（sQUALm）及び主観的目覚めの爽快感の平均値（sREFRESHEDm)］並びにその他の PSG 評価項目［TST、中途覚醒回数（NAW)、徐波睡眠時間（SWS）など]、医師の重症度の印象（CGI-S)、患者の重症度の印象（PGI-S）及び ISI スコアの合計を含む不眠症の重症度に関する評価項目、並びに医師の改善度の印象（CGI-I）及び患者の改善度の印象（PGI-I）を含む不眠症の改善度に関する評価項目を用いて、スボレキサントの有効性をプラセボと比較した。

本試験の有効性の客観的な主要及び副次評価項目は、第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時に実施した PSG 測定項目である。統計解析には、中央判読機関の標準化した判読による PSG 測定値を用いた。主観的な主要及び副次評価項目は、毎朝の睡眠日誌を用いて評価した。このほかに、スボレキサントの曝露量を評価するため、薬物動態検体を採取した。

本試験の安全性評価項目の詳細は治験総括報告書及び[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.1.4.2 項）に示す。また、睡眠日誌の質問票の一部である Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire（退薬症候調査票）を用いた評価は、治療期終了後の退薬期又は患者が延長期に参加した場合は延長期の終了時の就寝前に実施した。持越し効果は、治療期第1日夜、1ヵ月時、3ヵ月時に DSST を用いて評価した。

有効性の解析方法

FAS に対して、有効性の主要評価項目（sTSTm、WASO、sTSOm 及び LPS）は、応答変数のベースライン、年齢区分（非高齢者又は高齢者)、性別、地域、投与群、評価時点（カテゴリ変数）及び投与群と評価時点の交互作用で調整した LDA モデルを用いて評価した。計画症例数は、スボレキサント高用量群360例、スボレキサント低用量群240例、及びプラセボ群360例であった。PSG による客観的評価項目（PQ コホート）の計画症例数は、スボレキサント高用量群270例、スボレキサント低用量群180例及びプラセボ群270例であった。多重性に対処する方法に従い、高用

C Confidential

量群のすべての睡眠維持の主要評価項目が有意であることを示す本試験の検出力は、91%であった。同様に、高用量群のすべての入眠の主要評価項目が有意であることを示す本試験の検出力は、62%であり、1ヵ月時に両方の入眠効果の評価項目が有意で、かつ3ヵ月時に1つ以上の入眠効果の評価項目が有意であることを示す確率は、81%であった。

主要解析及び LDA モデルに関する詳細を[2.7.3.1.5.4.1 項]に示す。全体の第一種の過誤を制御するために用いた多重性に対処する方法を[2.7.3.1.5.4.3 項]に示す。

結果

多重性に対処する方法に従ったスボレキサント高用量の結果：

- 有効性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 sTSTm 及び WASO のベースラインからの変化量を用いて、睡眠維持の改善を検討したところ、スボレキサント高用量群はプラセボ群に対して優越性を示した。
- 有効性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 sTSOm 及び LPS のベースラインからの変化量を用いて、入眠の改善を検討したところ、スボレキサント高用量群はプラセボ群に対して優越性を示した。

多重性に対処する方法に従ったスボレキサント低用量の結果：

- 1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜／第1週の sTSTm 及び WASO のベースラインからの変化量を用いて、睡眠維持の改善を検討したところ、スボレキサント低用量群はプラセボ群に対して優越性を示した。
- 1ヵ月時での LPS のベースラインからの変化量を用いて、入眠の改善を検討したところ、スボレキサント低用量群はプラセボ群に対して優越性を示した。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、プラセボ群に対する優越性は示されなかった。

有効性の結論

- 不眠症患者での主観的睡眠維持効果（sTSTm）及び客観的睡眠維持効果（WASO）で、スボレキサント高用量群は第1日夜／第1週、1ヵ月時、3ヵ月時にプラセボ群に対して優越性を示し、睡眠維持の改善を示した。sTSTm の代わりに sWASOm を用いた補足的解析でも、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）及び副次評価時点（第1週）におけるスボレキサントの睡眠維持効果の改善が認められた。
- 不眠症患者での主観的入眠効果（sTSOm）及び客観的入眠効果（LPS）で、スボレキサント高用量群は第1日夜／第1週、1ヵ月時、3ヵ月時にプラセボ群に対して優越性を示し、入眠効果の改善を示した。
- 副次解析では、不眠症患者での主観的睡眠維持効果（sTSTm）及び客観的睡眠維持効果（WASO）で、スボレキサント低用量群は第1日夜／第1週、1ヵ月時、3ヵ月時にプラセボ群に対して優越性を示し、睡眠維持の改善を示した。sTSTm の代わりに sWASOm を用いた補足的解析では、1ヵ月時に客観的睡眠維持の改善が認められたが、3ヵ月時及び第1週で

C Confidential

は数値的な改善のみであった。

- 副次解析では、不眠症患者での入眠の改善を検討したところ、スボレキサント低用量群は1ヵ月時の LPS でプラセボ群に対して優越性を示した。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、プラセボ群に対する優越性は示されなかった。しかし、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）及び副次評価時（第1日夜／第1週）における入眠の主観的及び客観的評価項目の名目上の P 値は0.052より小さかった（1ヵ月時の sTSOm の P 値<0.052、その他の評価時点では sTSOm 及び LPS の P 値<0.05）。これは、スボレキサント低用量の効果を評価するには症例数が少なかったこと及びスボレキサント低用量の効果が相対的に小さかった可能性が考えられる。
- スボレキサント低用量の効果は、スボレキサント高用量よりもおおむね小さかった。
- 非高齢者及び高齢者の年齢区分別の探索的解析では、スボレキサント高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜／第1週のすべての睡眠維持効果及び入眠効果の評価項目で、高齢者の3ヵ月時の sWASOm 及び非高齢者の第1週の sTSOm を除き、プラセボ群と比較し名目上の P 値に基づき有意な差が認められた（P 値<0.05）。
- その他の探索的解析（sNAWm を除く、sREFRESHEDm、sQUALm、ISI スコアの合計、CGI-S、CGI-I、PGI-S 及び PGI-I）及びレスポンダー解析の結果は、主要解析の結果とおおむね一致しており、この結果はスボレキサント高用量の不眠症患者の睡眠障害に対する臨床的に意味のある効果を支持するものであった。
- スボレキサントは、レム睡眠の割合をわずかに増加させたが、臨床的な意味はなかった。パワースペクトル分析では、プラセボ群と比較してスボレキサント群は全般的に変化の少ないスペクトルのプロファイルを示した。
- 性別、年齢、人種、地域及びベースライン時の不眠症症状による部分集団解析で、sTSTm、WASO、sWASOm、LPS 及び sTSOm は、部分集団間でおおむね一貫した治療効果を示唆した。なお、小さな部分集団では、大きなばらつきが認められた。
- 約46%の患者が治療期を完了し、延長期に移行した。いくつかの評価項目（例：sTSTm、sWASOm、sTSOm）では、プラセボ群での効果が治療期よりも延長期で高かったため、スボレキサント高用量群及び低用量群では、プラセボ群と比較して改善が認められなかった。しかし、その他の評価項目では、延長期にスボレキサント高用量群では改善を示し、プラセボ群と比較して6ヵ月を通して CGI-I 及び PGI-I を改善し、6ヵ月間のほとんどの評価時点で ISI 及び PGI-S を改善した。

C Confidential

2.7.3.2.1.3　029試験：第Ⅲ相有効性検証試験

本試験は、原発性不眠症患者を対象にスボレキサントの安全性、忍容性及び有効性を検討した第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験（試験 B）である。

試験デザイン

本試験のデザインは、上記の028試験のデザインと同様であった。デザイン上の相違点を[表 2.7.3: 2]にまとめた。

表 2.7.3: 2　　028 試験と 029 試験の主なデザイン上の相違点

Design	Protocol 028	Protocol 029
Extension	3 months	--
Planned Sample Size	960	945
Randomization ratio (HD:LD:Placebo)	3:2:3	Cohort dependent: Q:　1:1:1 PQ: 2:1:2
Secondary Objectives	See [付録2.7.3: 7]	See [付録2.7.3: 8]

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表5）から引用

対象患者

本試験は、米国及び[付録2.7.3: 3]に示した他の地域で、1,009例の非高齢者及び高齢者の原発性不眠症の患者を対象に実施した。

有効性の目的及び評価基準

本試験の有効性の主要及び副次評価項目の要約を[付録2.7.3: 8]に示す。さらに有効性の探索的目的として、その他の睡眠に関する主観的評価項目（sNAWm、sWASOm、sQUALm 及び sREFRESHEDm）、並びにその他の PSG 評価項目（TST、NAW、SWS など）、PGI-S 及び ISI 合計スコアを含む不眠症の重症度に関する評価項目、並びに CGI-I 及び PGI-I を含む不眠症の改善度に関する評価項目を用いて、スボレキサントの有効性をプラセボと比較した。

本試験の有効性の主要及び副次評価項目は、上述の028試験と同様の手順及び同様の評価時点で評価した。

本試験の安全性評価項目は028試験と同一であり、詳細は治験総括報告書及び[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.1.4.3 項）に示す。

有効性の解析方法

FAS に対して、有効性の主要評価項目（sTSTm、WASO、sTSOm 及び LPS）を、応答変数のベースライン、年齢区分（非高齢者又は高齢者）、性別、地域、投与群、評価時点（カテゴリ変数）及び投与群と評価時点の交互作用で調整した LDA モデルを用いて評価した。電子日誌による評価項目（sTSTm 及び sTSOm）の解析モデルでは、コホート（Q コホートと PQ コホート）でも調

C Confidential

整した。計画症例数は、スボレキサント高用量群360例、スボレキサント低用量群225例、及びプラセボ群360例であった。PSG 測定の評価項目（PQ コホート）の計画症例数は、スボレキサント高用量群270例、スボレキサント低用量群135例及びプラセボ群270例であった。多重性に対処する方法に従い、高用量群のすべての睡眠維持の主要評価項目が有意であることを示す本試験の検出力は、91%であった。同様に、高用量群のすべての入眠の主要評価項目が有意であることを示す本試験の検出力は、62%であり、1ヵ月時に両方の入眠効果の評価項目が有意で、かつ3ヵ月時に1つ以上の入眠効果の評価項目が有意であることを示す確率は、81%であった。

主要解析及び LDA モデルに関する詳細を[2.7.3.1.5.4.1 項]に示す。全体の第一種の過誤を制御するために用いた多重性に対処する方法を[2.7.3.1.5.4.3 項]に示す。

結果

多重性に対処する方法に従ったスボレキサント高用量の結果：

- 1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜／第1週での sTSTm 及び WASO のベースラインからの変化量を用いて、睡眠維持の改善を検討したところ、スボレキサント高用量群はプラセボ群に対して優越性を示した。
- 1ヵ月時､3ヵ月時及び第1日夜／第1週での sTSOm のベースラインからの変化量を用いて、入眠の改善を検討したところ、スボレキサント高用量群はプラセボ群に対して優越性を示した。LPS のベースラインからの変化量を用いて入眠の改善を検討した場合にも、スボレキサント高用量群は1ヵ月時及び第1日夜にプラセボ群に対して優越性を示したが､3ヵ月時では優越性を示さなかった。
- sTSTm の代わりに sWASOm を用いた補足的な解析により睡眠維持をさらに評価したところ、sTSTm で示されたスボレキサントの治療効果がさらに裏付けられた。多重性に対処する方法に従うと、治療期1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週での sWASOm の改善効果は、スボレキサント高用量群でプラセボ群より高かった。この結果は sTSTm の結果と一致する。

スボレキサント低用量の結果：

本試験では、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較は、多重性に対処する方法に含めなかったが、以下に示す理由から、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較結果を要約する。

1） スボレキサント低用量群の結果が本試験の全体的な結果と一貫性を示した。
2） スボレキサント低用量群の結果から用量反応関係の情報が得られた。
3） スボレキサント低用量群の有効性を副次目的として評価した第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）と同様の形式で結果を提示する必要がある。

スボレキサント低用量群の探索的解析の結果は、スボレキサント高用量群の結果と一貫性を示した。名目上の P 値から次のことが示唆される。

- 1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜／第1週での sTSTm 及び WASO のベースラインからの変化

C Confidential

量を用いて、睡眠維持の改善を検討したところ、スボレキサント低用量群はプラセボ群より改善した。

・ 1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週での sTSOm のベースラインからの変化量を用いて、入眠の改善を検討したところ、スボレキサント低用量群はプラセボ群より改善した。LPS のベースラインからの変化量を用いて入眠の改善を検討した場合にも、スボレキサント低用量群は1ヵ月時及び第1日夜でそれぞれプラセボ群より改善したが、3ヵ月時ではプラセボ群との間に差が認められなかった。

有効性の結論

・ 不眠症患者での睡眠維持の客観的評価項目（WASO）及び主観的評価項目（sTSTm）で、スボレキサント高用量群は第1日夜／第1週、1ヵ月時、3ヵ月時にプラセボ群に対する優越性を示し、睡眠維持の改善を示した。sTSTm の代わりに sWASOm を用いた補足的解析でも、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）及び副次評価時点（第1週）でスボレキサントの睡眠維持効果の改善が認められた。
・ 不眠症患者での入眠の客観的評価項目（LPS）及び主観的評価項目（sTSOm）で、スボレキサント高用量群は第1日夜及び1ヵ月時の LPS、並びに第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の sTSOm で、プラセボ群に対して優越性を示し、入眠効果の改善を示した。3ヵ月時の LPS がプラセボ群に対し統計的な有意差を示さなかった理由として、スボレキサント群では3ヵ月時に一貫した改善が維持されていたものの、治療期のプラセボ群で継続的な改善がみられたためと考えられる。
・ 探索的解析の結果、スボレキサント低用量群は、客観的及び主観的に評価した睡眠維持及び入眠に対し、ほぼすべての評価時点及び評価項目で改善効果を示した。全般的にスボレキサント低用量群の効果の大きさはスボレキサント高用量群を下回った。
・ その他の探索的解析（sREFRESHEDm、sQUALm、ISI スコアの合計、CGI-S、CGI-I、PGI-S、PGI-I 及びレスポンダー解析）の結果は、主要解析の結果と一致しており、スボレキサント高用量及び低用量が不眠症患者の睡眠障害改善に対し臨床的に意味のある効果を示すという結論を支持した。
・ スボレキサントの投与により、Stage 2及びレム睡眠の割合がわずかに増加し、SWS の割合が一時的に減少したが、プラセボ群と比較して全体的に睡眠構造に意味のある違いは認められなかった。さらに、パワースペクトル分析により、スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群は、プラセボ群と比較して全般的に変化の少ないスペクトルのプロファイルを示した。
・ 性別、年齢、人種、地域及びベースライン時の不眠症症状別の部分集団で、sTSTm、WASO、sWASOm、LPS 及び sTSOm を解析した結果、どの部分集団でもスボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群がプラセボ群と比較して一貫した有効性を示した。

Confidential

2.7.3.2.1.4　009試験：第Ⅲ相長期安全性試験

本試験は、原発性不眠症患者を対象にスボレキサントの長期安全性を検討した、第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間長期安全性試験である。

試験デザイン

本試験は、原発性不眠症患者（高齢者及び非高齢者）を対象とし、質問票を用いて実施した多施設共同無作為化二重盲検（社内割付）プラセボ対照並行群間試験であり、スボレキサントの安全性、忍容性及び有効性を検討した。スクリーニング期間（1週間の単盲検プラセボ観察期を含む）後、適格な患者をIVRSにより2 : 1の割付比でスボレキサント（非高齢者 : 40 mg、高齢者 : 30 mg）又はプラセボに割り付け、1日1回（就寝前）投与した。二重盲検治療期は12ヵ月間とした。この12ヵ月間の治療期を完了した患者を、2ヵ月間の二重盲検退薬期に組み入れ、退薬症候及び反跳性不眠の発現、及び12ヵ月間投与以降のスボレキサントの治療効果を評価した。退薬期の投与群は、最初の無作為化の時点で決定した。12ヵ月間の治療期でスボレキサントを投与された患者は、2ヵ月間の退薬期では1：1の比でスボレキサント又はプラセボに割り付けた。治療期でプラセボを投与された患者は、退薬期でもプラセボを継続投与した。投与開始後の4週間は患者が記載する電子日誌を毎日収集した。2～11ヵ月時は来院予定日の5日前から5日後の11日間ごとに定期的に収集し、12ヵ月時は毎日収集した。電子日誌は退薬期（13～14ヵ月時）にも収集した。009試験のフローチャートを[付録2.7.3: 9]に示す。

対象患者

DSM-IV-TRに基づき原発性不眠症と診断され、身体的にも精神的にも治験実施に問題ないと判断された18歳以上の男女を対象とした。779例の原発性不眠症患者（高齢者及び非高齢者）が米国及び[付録2.7.3: 3]に示した他の地域から本試験に参加した。

有効性の目的及び評価基準

本試験の有効性主要評価項目及び副次評価項目を[付録2.7.3: 10]に示す。このほかの有効性の探索的目的として、その他の評価時点での、睡眠に関する主観的評価項目についてのプラセボとスボレキサントの比較、並びに投与後6ヵ月時点での不眠症の重症度（ISI、CGI-S）及びQuick Inventory of Depressive Symptomatology（QIDS-SR16）についてのプラセボとスボレキサントの比較を行った。また、12ヵ月間の投与で適切な効果を示した患者の、スボレキサント群とプラセボ群の退薬期での再発率を評価した。

sTSTm、sWASOm、sTSOm及び他の評価項目を含む有効性の主観的評価項目は、患者が毎日（朝・夕）電子的に入力した睡眠日誌により評価した。睡眠日誌は投与前の最初の来院日（来院1）の夜から1ヵ月時終了時（来院5）まで毎日収集した。その後、10ヵ月時の終わりまで11日間［朝・夕（来院又は電話連絡の予定日の前後5日間）］のみ収集し、11ヵ月時の5日前から試験終了時（来院18）までは毎日収集した。このほかに、スボレキサントの曝露量を評価するため薬物動態検体を採取し、また、ISI、CGI及びPGIを評価した。患者は最初の1ヵ月間は2週間おきに来院し、そ

C Confidential

の後は3、6、9、12ヵ月時に来院した。

本試験の安全性評価は治験総括報告書及び[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.1.4.4 項）に示す。また、睡眠日誌の質問票の一部である退薬症候調査票を用いた評価は、治療期終了後の退薬期に実施した。

有効性の解析方法

主要な有効性解析対象集団は、FAS とした。FAS は、以下の基準を満たす無作為化された患者から構成された。

- 治験薬を1回以上投与され、無作為割付け後に睡眠日誌による評価結果（週平均値）を有する。
- ベースライン値を必要とする解析項目のベースライン値を有する。

sTSTm、sWASOm 及び sTSOm のベースラインからの変化量は、LDA モデルにより解析した。このモデルでは、各投与群の平均値が解析の繰返し評価時点ごとに異なると仮定した。また、評価時点をカテゴリ変数として扱うため平均値の経時的推移に制約を置かない。この解析モデルは、応答変数のベースライン値（収集された場合）、年齢区分（非高齢者及び高齢者）、性別、地域、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用で調整した。有効性の副次仮説を評価する際には、治療期の最初の6ヵ月間の全評価時点（第1、2、3、4週及び2、3、4、5、6ヵ月時）の有効性データを解析モデルに用いたが、最初の1ヵ月間の群間差に関する副次仮説を評価する際には、第1、2、3、4週の平均効果を表す適切な対比を用いた。12ヵ月時の探索的解析には、12ヵ月間の治療期に収集したすべての月ごとの有効性データを含めた。また、各評価時点間の相関をモデル化するため、無構造型の共分散行列を用いた。

2つの有効性の仮説は、Hochberg の方法により多重性を調整した。

結果

有効性の副次評価項目である最初の1ヵ月時の sTSTm のベースラインからの変化量（睡眠維持の改善）を解析した結果、スボレキサント群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）はプラセボ群に対して優越性を示した。スボレキサント群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は22.7（16.4, 29.0）分であった。

sTSTm の代わりに主観的な睡眠維持の補足的指標である sWASOm を用いて、最初の1ヵ月時の睡眠維持の改善を解析した結果でも、スボレキサント群はプラセボ群に対して優越性を示した。スボレキサント群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は-9.3（-13.5, -5.1）分であった。

有効性の副次評価項目である最初の1ヵ月時の sTSOm のベースラインからの変化量（入眠の改善）を解析した結果、スボレキサント群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）はプラセボ群に対して優越性を示した。スボレキサント群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は-9.5（-14.6, -4.5）分であった。

探索的な評価項目として、12ヵ月間の治療期の1ヵ月ごとの sTSTm 及び sWASOm のベースライ

C Confidential

ンからの変化量を用いて睡眠維持効果の改善、sTSOm のベースラインからの変化量を用いて入眠効果の改善を検討した。その結果、スボレキサント群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）はプラセボ群より高い改善効果を示した。スボレキサント群の治療期12ヵ月間の1ヵ月ごとのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、sTSTm が22.6～30.3分、sWASOm が-9.0～-13.2分、sTSOm が-6.7～-10.3分であった[図2.7.3: 27]。いずれの95%信頼区間も0を含まなかった。多重性に対処する方法は事前に定めた解析ではなかったが、これらの結果はいずれも名目上の P 値が0.05未満であった。本試験は、部分集団ごとに有意差を検討する目的で計画されておらず、検出力を有していないが、性別（女性、男性）、年齢区分（非高齢者、高齢者）、人種（非白人、白人）、地域（北米、その他）及び評価項目（sTSTm、sWASOm 及び sTSOm）のベースライン値による部分集団解析では、年齢区分を併合した解析と同様、スボレキサント群でプラセボ群よりおおむね好ましい結果が得られた。例えば、sTSTm は、各部分集団のすべてで名目上の P 値が0.05未満であり、sWASOm は非高齢者を除くすべての部分集団で名目上の P 値が0.05未満であった。sTSOm も、非高齢者、非白人及びベースライン時の sTSOm が45分未満であった患者区分を除くすべての部分集団で、名目上の P 値が0.05未満であった。

治療期にスボレキサントを投与し、退薬期にプラセボ投与に移行した患者は、退薬期にスボレキサントを継続した患者と比べ、sTSTm、sWASOm、sTSOm[図2.7.3: 28]、sQUALm、sREFRESHEDm、ISI スコアの合計、CGI-I、CGI-S、PGI-I 及び PGI-S の12ヵ月時からの変化量で示されたように、不眠症が再発したが（名目上の P 値はほぼすべての評価時点で<0.05）、臨床的に意味のある退薬症候や反跳性不眠はみられなかった。009試験の退薬期の結果の詳細を[資料5.3.5.3.2: ISE]（5.3.5.3.2.5 項）及び[資料5.3.5.1: P009]に示す。

結論

- 最初の1ヵ月時（第1、2、3及び4週の平均）の sTSTm のベースラインからの変化量では、スボレキサント群はプラセボ群に対して優越性を示した。
- 最初の1ヵ月時（第1、2、3及び4週の平均）の sTSOm のベースラインからの変化量では、スボレキサント群はプラセボ群に対して優越性を示した。
- 最初の1ヵ月時（第1、2、3及び4週の平均）の sWASOm のベースラインからの変化量では、スボレキサント群はプラセボ群に対して優越性を示した。
- 仮説の事前規定及び多重性を考慮して評価していないが、12ヵ月の治療期の1ヵ月ごとの sTSTm、sTSOm 及び sWASOm のベースラインからの変化量のプラセボ群との差及び名目上の P 値により、スボレキサント群がプラセボ群に比べ優れた不眠症改善効果を有することが示唆された。
- 性別、年齢、人種、地域及びベースライン時の不眠症症状別による sTSTm、sWASOm 及び sTSOm の部分集団解析では、スボレキサント群がプラセボ群に比べ良好な効果を示し、全体の患者集団の結果とも一貫性がみられた。
- 多くの探索的有効性評価項目（sREFRESHEDm、sQUALm、ISI スコアの合計、CGI-S 及び PGI-S）により、不眠症による睡眠障害の改善を検討したところ、複数の評価時点での群間

C Confidential

差及び名目上の P 値により、スボレキサント群がプラセボ群より改善を示すことが裏付けられた。

・　退薬期に、スボレキサント／プラセボ群の複数の評価項目（sTSTm、sWASOm、sTSOm、ISI スコアの合計、CGI-S 及び PGI-S）で不眠症の再発が認められたが、臨床的に意味のある退薬症候や反跳性不眠はみられなかった。スボレキサント／スボレキサント群では、これらの評価項目で有効性が持続した。

C Confidential

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

本項では、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（006試験、028試験、029試験及び009試験）の主な有効性の比較結果を示す。各試験の詳細な結果は各試験の治験総括報告書に示す。また、併合データには第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）を含め、データの解析方法の詳細及び根拠はiSAP に示した[資料5.4: 633]。本項に含まれる各試験、並びに028試験及び029試験の併合データの有効性の結果は、FAS を対象集団として解析したものである。後期第Ⅱ相試験（006試験）は、スボレキサント20 mg、40 mg 及びプラセボ群の結果のみを有効性の比較結果に含めた。また、006試験のすべての投与群の結果は、[2.7.3.4 項]及び個々の治験総括報告書で詳細を考察する。028試験の延長期のデータは[2.7.3.5.3.1 項]で考察する。

2.7.3.3.1.1　有効性解析対象集団に含まれる患者の内訳

2.7.3.3.1.1.1　投与例数

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で有効性を評価した症例数を、投与群ごと及び試験ごとに[付録2.7.3: 11]に要約する。

これら4つの後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験の症例数は合計3,063例で、2,027例にスボレキサント（10～80 mg）を投与し、1,274例にプラセボを投与した（後期第Ⅱ相クロスオーバー試験でスボレキサントを投与された症例を含む）。第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）で、非高齢者及び高齢者を含む計2,809例に治験薬を投与し、うち1,784例にスボレキサント（15～40 mg）を、1,025例にプラセボを投与した。第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）の2,809例のうち1,298例（46%）が高齢者（65歳以上）、1,511例（54%）が非高齢者（18歳以上65歳未満）であった。第Ⅲ相試験は外国及び日本の治験実施医療機関で実施され、北米で47%、欧州で33%及び日本で9%組み入れた。後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）には、非高齢者のみを組み入れ、米国で87%及び日本で13%組み入れた。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）での高齢者の割合（028試験42%、029試験41%）は同程度であったが、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の高齢者の割合は第Ⅲ相有効性検証試験よりわずかに高かった（59%）。

併合データ（028試験及び029試験）で無作為化されなかった症例の脱落の理由を[2.7.3.7.2 項]（付録3）に示す。患者が無作為化されなかった理由として最も多かったのは、スクリーニング脱落（及びその後の同意撤回）であった。

2.7.3.3.1.1.2　患者の内訳

第Ⅲ相及び後期第Ⅱ相試験の投与群ごとの患者の内訳を、それぞれ[付録2.7.3: 12]及び[付録2.7.3: 13]に示す。併合データ（028試験及び029試験）の治療期の患者の内訳を、[2.7.3.7.2 項]（付録4）に示す。

患者の内訳の傾向は、すべての後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験でおおむね同様であった。028試験及び029試験では、3ヵ月間の治療期終了時の完了例の割合は高く、両試験間で同程度であった（028

C Confidential

試験：89.6%、029試験：86.5%）。1年間の長期試験であった009試験では、3ヵ月間（90日間）及び6ヵ月間（180日間）の治療期を終了した患者の割合は、それぞれ81%及び73%であった。12ヵ月間の治療期終了時の完了例全体の割合は62%であった。後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で最も多かった中止理由は有害事象で、次に同意撤回及び効果不十分であった。有害事象による中止は[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.2.1.5.1 項）で考察する。

併合データ（028試験及び029試験）の治療期における各年齢区分別（65歳未満、65歳以上、65歳以上75歳未満及び75歳以上）の患者の内訳を、[2.7.3.7.2 項]（付録5、付録6、付録7及び付録8）に示す。

併合データ（028試験及び029試験）の非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）の患者の内訳には、顕著な差はみられなかった。しかし、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）のスボレキサント群では、治療期に中止した患者の割合が高齢者（65歳以上、32.7%）と比べ、非高齢者（65歳未満、46.5%）で高かった。詳細は009試験の治験総括報告書に示す。

028試験の延長期における患者の内訳を[2.7.3.7.2 項]（付録9）に示す。各年齢区分別の内訳を[2.7.3.7.2 項]（付録10、付録11、付録12及び付録13）に示す。延長期に中止した患者の割合は非高齢者（65歳未満）と比べ、高齢者（65歳以上）で低かった。詳細は028試験の治験総括報告書に示す。

第Ⅲ相試験の退薬期での患者の内訳は、各試験の治験総括報告書に示す。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の退薬期に参加した患者の大半（99%超）は、退薬期を完了した。009試験では、12ヵ月間の治療期終了時に2ヵ月間の退薬期に参加した患者の97.1%が退薬期を完了した。

併合データ（028試験及び029試験）の退薬期における患者の内訳を[2.7.3.7.2 項]（付録14）に示す。各年齢区分別の内訳を[2.7.3.7.2 項]（付録15、付録16、付録17及び付録18）に示す。患者の内訳は各年齢区分間で同様であった。

2.7.3.3.1.2　患者背景

第Ⅲ相試験（028試験及び029試験）及び後期第Ⅱ相試験（006試験）の投与群ごとの患者背景を、それぞれ[付録2.7.3: 14]及び[付録2.7.3: 15]に示す。

すべての後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験の患者背景は、おおむね同様であった。全般的に、各試験での男女比は女性の方が高く、これは男性に比べ女性での不眠症のリスクが高いことと一致していた（オッズ比=1.5）[資料5.4: 466]。006試験の平均年齢（44.4歳）は他の試験（各試験の平均年齢55～58歳）より低かったが、これは006試験に高齢者が組み入れられなかったためである。すべての試験で最も代表的な人種は白人（77%）、次いでアジア人（13%）であった。028試験（約26%）及び006試験（約17%）では、029試験（約8%）及び009試験（約1%）と比べ、アジア人の割合が高かった。これは当該試験に、より多くの日本人集団を組み入れたためである。028試験の Q コホートはすべて日本人患者で構成された。スボレキサント低用量群は、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では設定されず、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）及び後期第Ⅱ相試験（006試験、20 mg 群）にのみ設定されたことから、スボレキサント低用量群でのアジア人及び日本人

C Confidential

患者が占める割合は全体的に高くなった。また、スボレキサント低用量群は、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では設定されなかったため、スボレキサント低用量群（493例）と比べスボレキサント高用量群（1,291例）及びプラセボ群（1,025例）の症例数は多くなった。その他の詳細は各試験の治験総括報告書に示す。

併合データ（028試験及び029試験）の治療期における患者背景を[2.7.3.7.2 項]（付録19）、各年齢区分別（65歳未満、65歳以上、65歳以上75歳未満及び75歳以上）の患者背景を、それぞれ[2.7.3.7.2 項]（付録20、付録21、付録22及び付録23）に示す。治療期の患者背景に関して、非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）の間に顕著な差はみられなかった。

既往歴・合併症、併用薬及び試験手順の遵守状況に関する情報は各治験総括報告書に記載した。009試験の既往歴又は合併症は、028試験、029試験及び006試験（72%～80%）と比べ高い割合（91%）であった。

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の試験手順の遵守状況は良好であった。後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の電子日誌の遵守率の平均値は、81%以上であった。第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）では、アルコール及びカフェインの使用制限を、90%を超える患者が遵守した（アルコール>97%、カフェイン>99%）。併用禁止薬である抗不安薬の使用は少なかった（009試験<9%、028試験及び029試験<2.5%）。中枢神経に作用する併用禁止薬の使用は少なかったことから、これらの薬剤の安全性及び有効性の評価への影響は少ないと考えられた。併用禁止薬を使用した又は試験手順に違反した患者は有効性解析に影響する可能性があり、事前に定義した Per Protocol 解析（各治験総括報告書に記載した）に対する逸脱と定義し、各治験総括報告書に別途記載した。

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での治験実施計画書手順の遵守状況が良好であったこと、すなわち、試験の妥当性及び良好な管理状況が確認されたことは、不眠症治療に対する本剤の有効性を支持するものであった。

2.7.3.3.1.3　有効性評価項目のベースライン値

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での、有効性評価項目のベースライン値の要約統計量を、投与群及び試験ごとに[付録2.7.3: 16]に要約する。年齢区分別の結果は[2.7.3.7.2 項]（付録24及び付録25）に示す。

併合データ（028試験及び029試験）での、有効性評価項目のベースライン値の全集団及び年齢区分別の要約統計量を[2.7.3.7.2 項]（付録26、付録27、付録28、付録29及び付録30）に示す。

各試験内では、有効性評価項目のベースライン値は、投与群間で同程度であった。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）に組み入れられた患者は、sTSTm が5.5時間未満、sTSOm 及び LPS の両評価項目で測定した入眠までの時間が1時間を超え、WASO は約2時間と、入眠障害及び睡眠維持障害を有していた。PSG 測定による睡眠維持及び入眠効果の評価項目（WASO 及び LPS）ではなく、主観的評価項目（sTSTm、sTSOm 及び sWASOm）で判定した029試験の不眠症症状は、028試験に比べわずかに重かった。009試験では、不眠症症状に関する組入れ基準は設けられていなかったが、睡眠維持及び入眠の主観的評価項目のベースライン値において、同様の睡

C Confidential

眠障害がみられた。

併合データ（028試験及び029試験）では、一部の有効性評価項目のベースライン値で、非高齢者と高齢者の間にわずかな差が認められ、高齢者の sWASOm 及び WASO は非高齢者より長く、sTSTm は非高齢者より短かった。これは一般集団で加齢に伴い睡眠維持困難が増加すること、及び高齢者の不眠症患者は、睡眠維持困難を主訴とすることが多いことと一致していた[資料5.4: 681] [資料5.4: 682] [資料5.4: 683]。各年齢区分では、有効性評価項目のベースライン値は投与群間でおおむね同程度であった。

006試験でスボレキサント20 mg 及び40 mg に無作為に割り付けられた患者のベースライン値は、第Ⅲ相試験（sTSTm<330分及び sTSOm>69分）と比べ、sTSTm は長く（>340分）、sTSOm は短かった（<69分）。また、不眠症症状の主観的評価項目では、やや軽度の傾向があった。PSG パラメータでは、WASO の平均持続時間が第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）と比べ短かった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の結果を本項に示す。名目上の P 値を文章及び表中に示すが、結果の統計的な有意性は治験実施計画書に規定した多重性に対処する方法に従った。

2.7.3.3.2.1.1　睡眠維持効果

2.7.3.3.2.1.1.1　概要

スボレキサント高用量

個々の試験の解析及び028試験と029試験の併合解析では、睡眠維持の主要評価項目である sTSTm 及び WASO の各評価時点でのスボレキサント高用量群とプラセボ群の群間差の名目上の P 値を算出した。主要評価項目である sTSTm 及び WASO の主要評価時点は、ともに1ヵ月時及び3ヵ月時であり、副次評価時点は、sTSTm が第1週、WASO が第1日夜とした[表2.7.3: 3]。試験ごとに規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意とした P 値をアスタリスクで示す。なお、併合解析は、探索的であるため、アスタリスクを表示しなかった。

この結果、睡眠維持の主観的評価項目及び PSG 測定による評価項目において、一貫してスボレキサント高用量群がプラセボ群に対して優越性を示した。個々の試験（028試験及び029試験）では、全評価時点の sTSTm 及び WASO にプラセボ群との有意差が認められた。2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）のいずれの比較でも、事前に定めた目的を達成する高い水準の有意差（0.00001未満）が認められた。

治験実施計画書に定めた多重性に対処する方法で sTSTm の代わりに sWASOm を用いた補足的に解析した結果を、[表2.7.3: 4]に示す。同解析の結果から、スボレキサント高用量群は、全評価時点での sWASOm において、プラセボ群に対する優越性を示すことが示唆されたことから（P 値<0.006）、スボレキサント高用量による睡眠維持の改善効果がさらに裏付けられた。

主要解析及び感度解析による、ベースラインからの変化量のスボレキサント高用量群とプラセ

C Confidential

ボ群との差の P 値を要約し、[2.7.3.7.2 項]（付録252）に示した。これらの解析は一貫した結果を示した。

028試験、029試験並びに併合データ（028試験及び029試験）での、スボレキサント高用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を、それぞれ[図2.7.3: 1]及び[2.7.3.7.2 項]（付録125）に示す。

原発性不眠症患者に対するスボレキサント高用量群の睡眠維持の改善効果は、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の結果によりさらに裏付けられた。スボレキサント高用量群は、有効性の主要評価項目（第1～4週の平均）及びその他の評価時点（第1、2、3及び4週）の sTSTm 及び sWASOm においてプラセボ群を上回る改善効果を示した。スボレキサントの効果は、投与開始4週間で認められ（本試験の事前に特定した有効性の目的）、1年間の治療期を通して持続し、スボレキサントの長期的な効果を裏付けた。

006試験の結果から、原発性不眠症の非高齢者における第1日夜及び第4週の SE（主要評価項目）及び WASO（副次評価項目）において、スボレキサント高用量群（40 mg）のプラセボ群に対する優越性が示された。

すべての睡眠維持項目の結果が2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で同様であったことから、スボレキサントの全体的な効果を示すために、これらの評価項目において併合解析を実施した。

2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の併合解析の結果[2.7.3.7.2 項]（付録35）、スボレキサント高用量群の3ヵ月時の sTSTm はベースラインと比べ61.4分（約20%）延長し、プラセボ群との差は22.1分であった[2.7.3.7.2 項]（付録33）。同様に、3ヵ月時の WASO はベースラインと比べ50.9分（43%）短縮し、プラセボ群との差は25.9分となり、プラセボ群に対する優越性を示した[2.7.3.7.2 項]（付録39）。また、sWASOm のベースラインからの短縮率は、47%で WASO と同様であり、プラセボ群との差は-7.8分であった。

プラセボ群と比べ、3つのすべての項目（sTSTm、WASO 及び sWASOm）が改善し、3ヵ月間の治療期を通して持続した。また、006試験及び009試験においても、同様のプラセボ群との差がみられ、009試験では、主観的睡眠維持項目（sTSTm 及び sWASOm）のプラセボ群との差は、1年間の治療期を通して持続した[図2.7.3: 28]。

C Confidential

表 2.7.3: 3　　睡眠維持の評価項目（sTSTm 及び WASO）の
ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）
（経時測定データ解析、FAS）

Endpoint	Protocol	Month 1 p-Value†	Month 3 p-Value	Night 1/Week 1 p-Value
sTSTm	P028	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*
	P029	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001
WASO	P028	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*
	P029	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001

† 治験実施計画書に規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値
* 治験実施計画書に規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目。併合解析では、名目上の P 値のみ表示。
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表14）から引用

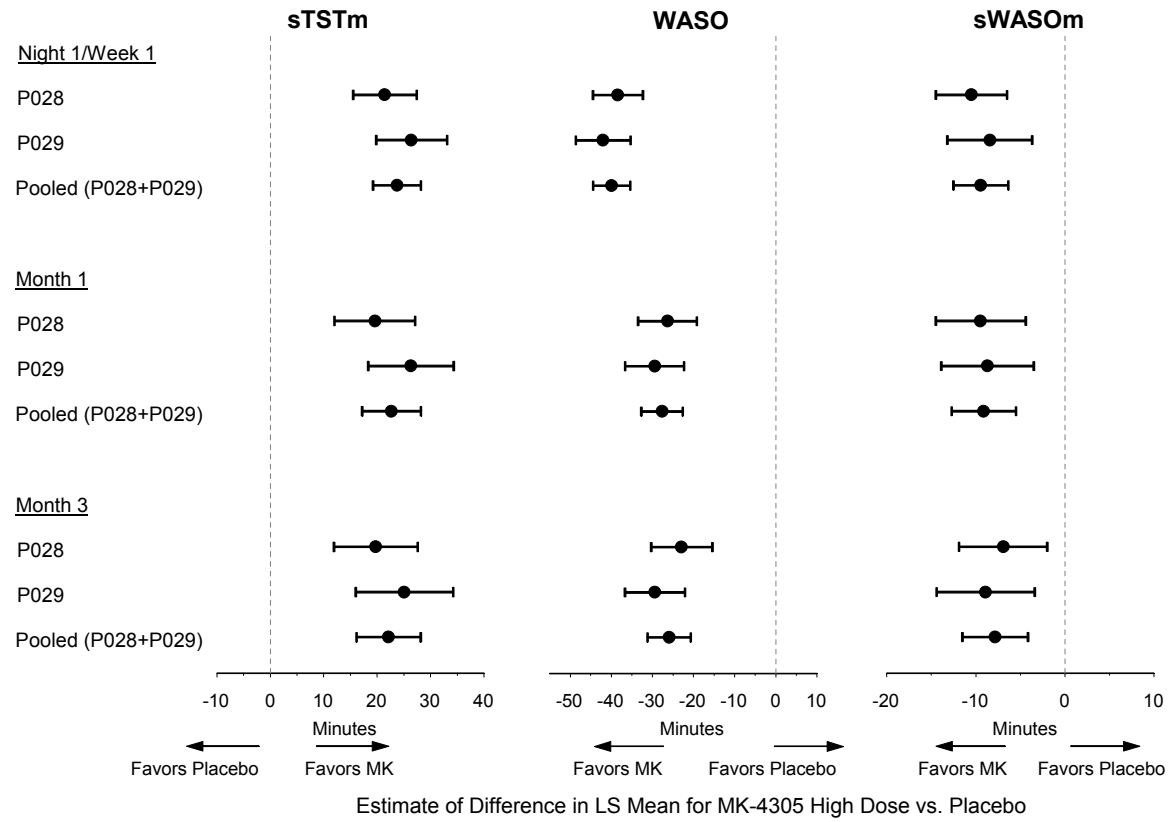
表 2.7.3: 4　　睡眠維持の評価項目（sWASOm 及び WASO）の
ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）
（経時測定データ解析、FAS）

Endpoint	Protocol	Month 1 p-Value†	Month 3 p-Value	Night 1/Week 1 p-Value
sWASOm	P028	0.00025*	0.00565*	<0.00001*
	P029	0.00099*	0.00167*	0.00046*
	Pooled	<0.00001	0.00003	<0.00001
WASO	P028	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*
	P029	<0.00001*	<0.00001*	<0.00001*
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001

† 治験実施計画書に規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値
* 治験実施計画書に規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目（sWASOm に対しては、治験実施計画書で sTSTm に対して規定した方法を使用して補足的に解析）。併合解析では、名目上の P 値のみ表示。
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表15）から引用

Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図4）から引用

図 2.7.3: 1　　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）

Confidential

スボレキサント低用量

スボレキサント低用量群とプラセボ群を比較したときの名目上の P 値の要約を[表2.7.3: 5]に示す。同表では多重性に対処する方法に従い、統計的に有意とした P 値をアスタリスクで示す。なお、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較は、028試験では試験の副次目的として事前に定め、多重性に対処する方法に含めていたが、029試験ではこれらは探索的な目的であり、多重性に対処する方法に含めていないため、アスタリスクは表示していない。

各試験のスボレキサント低用量群の患者数はスボレキサント高用量群と比べ少なかったため、併合解析（028試験及び029試験）を実施することにより、スボレキサント低用量群とプラセボ群の有効性の比較について補足的な結果が得られた。

028試験の結果から、sTSTm 及び WASO では、全評価時点においてプラセボ群との統計的有意差が示された。029試験並びに併合解析（028試験及び029試験）の結果もこれらの結果と一致し、名目上の P 値は0.00005未満であった。

sTSTm の代わりに sWASOm を用いた補足的な解析結果を[表2.7.3: 6]に示す。sWASOm でのスボレキサント低用量群とプラセボ群の比較では、一貫した結果は得られなかった。028試験で、sTSTm の代わりに sWASOm を用いて多重性に対処する方法に従ったところ、WASO の1ヵ月時では、スボレキサント低用量群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められた。029試験及び併合データ（028試験及び029試験）の探索的解析の結果から、sWASOm 及び WASO に関してスボレキサント低用量群とプラセボ群の間で、029試験の第1週の sWASOm を除くすべての評価時点で差が認められ、P 値はそれぞれ0.03未満及び0.00001未満であった。

スボレキサント低用量群に対するプラセボ群の睡眠維持効果の主要解析及び感度解析の概要及び P 値を[2.7.3.7.2 項]（付録253）に示す。これらの解析は、一貫した結果を示した。

028試験、029試験及び併合データ（028試験及び029試験）でのスボレキサント低用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を、[図2.7.3: 2] [2.7.3.7.2 項]（付録126）に示す。

006試験の結果から、睡眠維持の評価項目に対するスボレキサント低用量（20 mg）の改善効果が裏付けられた。すなわち、006試験では、原発性不眠症の非高齢者での最初の4週間での SE 及び WASO において、スボレキサント20 mg 群はプラセボ群に対する優越性を示した。

併合解析[2.7.3.7.2 項]（付録33）の結果、主観的睡眠持続時間（sTSTm）では、スボレキサント低用量群は、3ヵ月時にベースラインと比べ55.3分（17%）延長し、プラセボ群との差は16.0分となり、プラセボ群と比べて改善した。同様に、3ヵ月時の WASO はベースラインと比べ48.0分（40%）短縮し、プラセボ群との差は23.1分となり、プラセボ群と比べて改善した[2.7.3.7.2 項]（付録39）。sWASOm では、スボレキサント高用量群でも認められたように WASO と同様の効果を示し、併合解析（028試験及び029試験）の結果、3ヵ月時にベースラインから34.5分（45%）短縮した。

006試験の sTSTm 及び WASO について、スボレキサント低用量群（20 mg）とプラセボ群の差は同様であった。

概して、スボレキサントは睡眠維持に高い効果を示し、低用量より高用量がわずかに高い効果を示した。

C Confidential

表 2.7.3: 5　　睡眠維持の評価項目（sTSTm 及び WASO）の
ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）
（経時測定データ解析、FAS）

Endpoint	Protocol	Month 1 p-Value†	Month 3 p-Value	Night 1/Week 1 p-Value
sTSTm	P028	0.00016*	0.01711*	0.00007*
	P029	<0.00001	0.00004	0.00002
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001
WASO	P028	<0.00001*	0.00009*	<0.00001*
	P029	<0.00001	<0.00001	<0.00001
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001

† 治験実施計画書に規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値
* 治験実施計画書に規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目。併合解析及び029試験では、名目上の P 値のみ表示。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表16）から引用

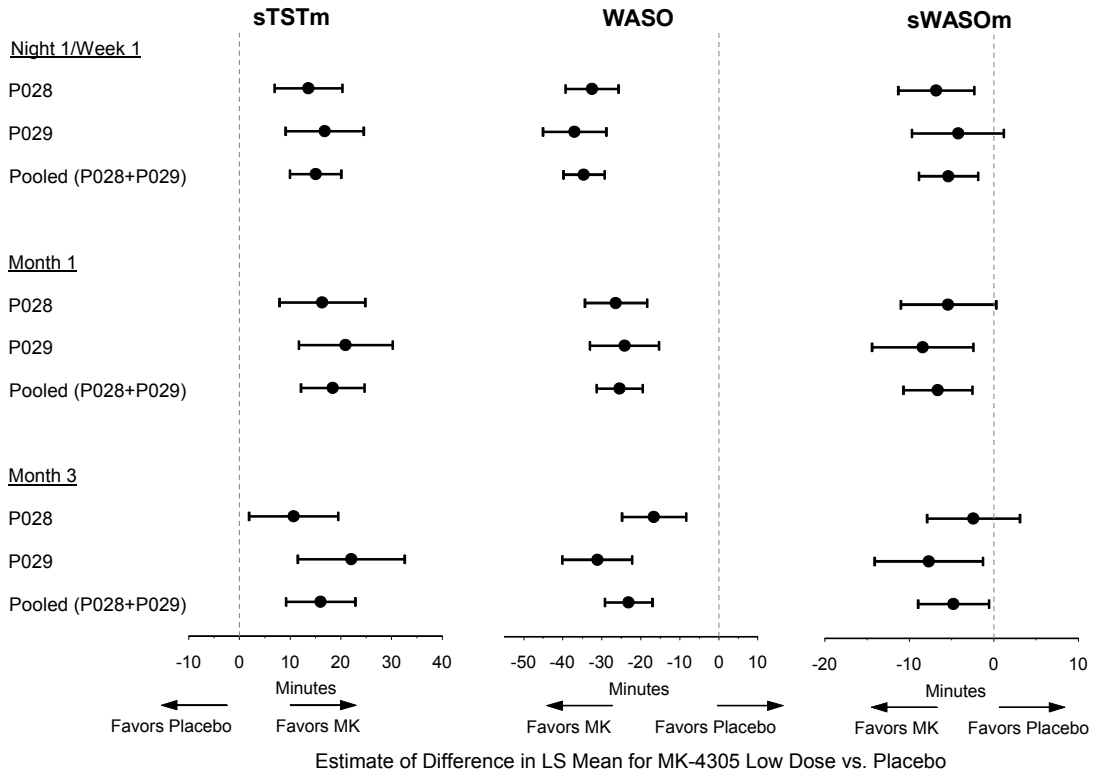
表 2.7.3: 6　　睡眠維持の評価項目（sWASOm 及び WASO）の
ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）
（経時測定データ解析、FAS）

Endpoint	Protocol	Month 1 p-Value†	Month 3 p-Value	Night 1/Week 1 p-Value
sWASOm	P028	0.06168	0.38819	0.00330
	P029	0.00626	0.01885	0.12680
	Pooled	0.00159	0.02680	0.00281
WASO	P028	<0.00001*	0.00009	<0.00001
	P029	<0.00001	<0.00001	<0.00001
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001

† 治験実施計画書に規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値
* 治験実施計画書に規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目（sWASOm に対しては、治験実施計画書で sTSTm に対して規定した方法を使用して補足的に解析）。併合解析及び029試験は、名目上の P 値のみ表示。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表17）から引用

C Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図5）から引用

図 2.7.3: 2　　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）

2.7.3.3.2.1.1.2　睡眠維持の主観的評価項目

2.7.3.3.2.1.1.2.1　sTSTm

第Ⅲ相試験（028試験及び029試験の3ヵ月時及び009試験の最初の1ヵ月時）の sTSTm の経時的変化を[図2.7.3: 3]に示す。また、後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験の、個々の試験の3ヵ月時までの全評価時点における sTSTm のベースラインからの変化量の解析結果を、[付録2.7.3: 17]に示す。併合データ（028試験及び029試験）における主要評価時点及び全評価時点での sTSTm のベースラインからの変化量の解析結果を、それぞれ[2.7.3.7.2 項]（付録33及び付録35）に示す。非高齢者及び高齢者での解析結果を、[2.7.3.3.3.1.1 項]に示す。また、併合データ（028試験及び029試験）における治療期の評価時点ごとの sTSTm のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び95%信頼区間の図を、[2.7.3.7.2 項]（付録113）に示す。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、1ヵ月時及び3ヵ月時の sTSTm のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、スボレキサント高用量群とプラセボ群を比較した。また、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較は、028試験では事前に定めた目的であり、029試験では探索的な目的であった。028試験、029試験のいずれでも、第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の sTSTm

C Confidential

において、スボレキサント高用量群がプラセボ群に対する優越性を示した（P 値<0.00001）[付録2.7.3: 17]。028試験及び029試験では、3ヵ月時の sTSTm のベースラインからの変化量は、スボレキサント高用量群でプラセボ群よりそれぞれ19.7分及び25.1分長かった。

028試験では、スボレキサント低用量群が、主要及び副次評価時点の sTSTm において、プラセボ群に対する優越性を示した（すべての P 値<0.02）。029試験では、探索的解析の結果、028試験と同様の結果であった（P 値<0.00005）。プラセボ群との最小二乗平均の差は、全評価時点でスボレキサント高用量群より低用量群の方が小さかったことから、この評価項目の用量反応性が示唆された。スボレキサント低用量群における3ヵ月時の sTSTm のベースラインからの変化量は、028試験及び029試験で、プラセボ群よりそれぞれ10.7分及び22.1分長かった。

sTSTm に対するスボレキサント高用量群及び低用量群の効果をプラセボ群と比較したところ、第1週から3ヵ月時までおおむね一定に保たれたことから、有効性は最長3ヵ月間持続すると考えられた。

009試験の結果からも、有効性の副次評価項目（治療期の最初の1ヵ月間における sTSTm）において、スボレキサント高用量群がプラセボ群に対して優越性を示した（sTSTm のスボレキサント群とプラセボ群の差22.7分、P 値<0.0001）。探索的解析ではあるが、スボレキサント高用量群をプラセボ群と比較したときの sTSTm の改善効果は、3ヵ月時にも同程度に持続し（すべての P 値<0.0001）[付録2.7.3: 17]、さらにこの効果は、最長1年間の治療期間にわたり持続することが示唆された。12ヵ月時の sTSTm のベースラインからの変化量のスボレキサント群とプラセボ群との差は27.5分であった[資料5.3.5.1: P009]。

028試験、029試験及び009試験では、Aligned rank を用いるノンパラメトリックな方法により感度解析を実施した。その結果、主要解析と一致した結果が得られた[資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P009]。

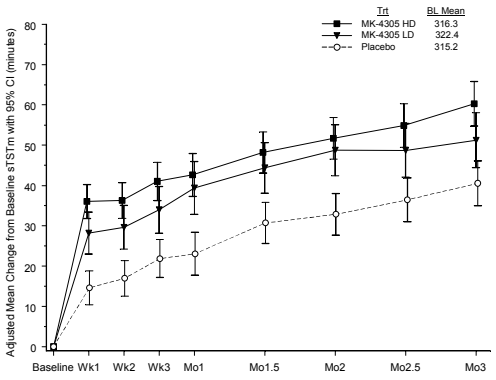
009試験では、6ヵ月時及び12ヵ月時の睡眠維持に対するスボレキサントの効果が、逸脱及び治験薬投与に関連する中止に対して頑健性を有することを示すため、ETRANK による方法を実施した。この結果、6ヵ月時及び12ヵ月時の sTSTm において、スボレキサント群とプラセボ群の有意差が確認され、経験的な有意水準は0.0001未満であった。

併合データ（028試験及び029試験）における、治療期の主要な評価時点での sTSTm のベースラインからの変化量の感度解析（Aligned rank による解析）の結果を、[2.7.3.7.2 項]（付録120）に示す。これらの解析の結果は、個々の試験の結果と一致した。

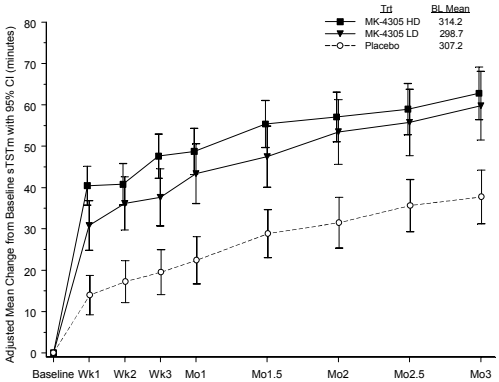
客観的評価項目に検出力を持たせた006試験では、スボレキサント高用量群（40 mg）から得た結果は、上述した結果と一貫していた。本試験では、スボレキサント高用量群（40 mg）の sTSTm（探索的評価項目）は、第1週で22.8分、第4週で29.6分とプラセボ群と比べ改善を示し、P 値は0.002未満であった[付録2.7.3: 17]。

Confidential

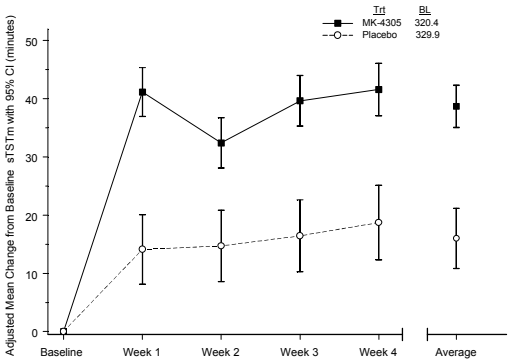
P028



P029



P009



[資料5.3.5.1: P028]（図11-5）、[資料5.3.5.1: P029]（図11-5）及び[資料5.3.5.1: P009]（図11-1）から引用

図 2.7.3: 3　　sTSTm のベースラインからの変化量（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS）

2.7.3.3.2.1.1.2.2　sWASOm

sWASOm の経時的変化を[図2.7.3: 4]に示す。全試験における sWASOm のベースラインからの変化量の補足的解析の結果を、[付録2.7.3: 18]に示す。併合データ（028試験及び029試験）での、主要評価時点及び全評価時点における sWASOm のベースラインからの変化量の解析結果を、それぞれ[2.7.3.7.2 項]（付録36及び付録38）に示す。非高齢者及び高齢者での解析結果を、[2.7.3.3.3.1.2 項]に示す。また、併合データ（028試験及び029試験）における治療期の評価時点ごとの sWASOm のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び95%信頼区間の図を、[2.7.3.7.2 項]（付録114）に示す。

028試験及び029試験のいずれの結果からも、第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の sWASOm において、スボレキサント高用量がプラセボに対して優越性を示した（P 値<0.006）[付録2.7.3: 18]。028試験及び029試験では、3ヵ月時の sWASOm のベースラインからの変化量の、スボレキサント高用量群とプラセボ群との差は、それぞれ-6.9分及び-8.9分であった。

028試験では、多重性に対処する方法に従った場合及び名目上の P 値により、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）の sWASOm において、スボレキサント低用量群とプラセボ群との差は検出

Confidential

されず、副次評価時点（第1週）でプラセボ群との差が-6.8分となり、短縮効果が示唆された。Aligned rank を用いた感度解析の結果も同様であった。

029試験では、スボレキサント低用量群とプラセボを比較した探索的解析では、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）におけるスボレキサント低用量群の sWASOm の短縮効果がプラセボ群より高かったが（名目上の P 値<0.02）、副次評価時点（第1週）ではその差はみられなかった。プラセボ群との最小二乗平均の差は、大半の評価時点でスボレキサント高用量より低用量群の方が小さかった。3ヵ月時の sWASOm のベースラインからの変化量における、スボレキサント低用量群とプラセボ群との差は-7.7分であった。

併合解析（028試験及び029試験）の結果でも、sWASOm における、スボレキサント低用量群とプラセボ群との差から、3ヵ月時を含む全評価時点でのスボレキサント低用量群の改善効果が示唆された（P 値<0.03）[2.7.3.7.2 項]（付録36）。

009試験では、主要評価時点（治療期の最初の1ヵ月間）の sWASOm において、スボレキサント高用量群はプラセボ群と比べ有意な改善効果を示した（P 値<0.0001）。また、ベースラインからの変化量のスボレキサント群とプラセボ群との差は平均で-10.4分であった。探索的解析ではあるが、プラセボ群と比べスボレキサント高用量群の sWASOm の改善効果は、3ヵ月時にも同程度に維持され（-9.0分、名目上の P 値<0.002）[付録2.7.3: 18]、さらに最長1年間の治療期間にわたり持続することが示唆された（-9.7分）[資料5.3.5.1: P009]。

006試験でも、上記の試験結果と同様であった。つまり、第1週及び第4週の sWASOm（探索的な評価項目）は、スボレキサント高用量（40 mg）群でプラセボ群より改善し、P 値は0.04未満であった。第4週の sWASOm のベースラインからの変化量の、スボレキサント高用量群とプラセボ群の差は-20.5分であった。スボレキサント低用量群（20 mg）では、プラセボ群と比較し、いずれの評価時点でも改善は認められなかった（P 値>0.05）[付録2.7.3: 18]。

後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験では、sWASOm に対する効果の評価は、事前に定めた主要又は副次目的でなく、睡眠維持の評価項目に対する補足的解析として使用した。客観的に測定された WASO に比べて、主観的な sWASOm での効果が低かった要因を以下に示す。

- PSG で測定した WASO と sWASO の相関が低いこと、及び sWASO の値は安定性が乏しいことがこれまでに報告されている。16例の不眠症患者を対象としたゾルピデムのプラセボ対照試験で、PSG で測定した WASO と sWASO の相関（r=0.36）は、PSG で測定した WASO と sTST の相関（r=-0.54）より低いことが示されている[資料5.4: 287]。同様の相関性は、1試験254例から468例と多数の原発性不眠症患者を対象として米国本社が実施した他剤での3つの臨床試験の解析結果からも示されている[資料5.4: 685]。別の臨床試験でも、sTST と異なり、sWASO は PSG 測定データと有意な相関を示さなかったことが報告されている[資料5.4: 320]。Wohlgemuth らは、PSG 測定データや不眠症研究で標準的に用いられる、患者の報告による睡眠の評価項目の中で、sWASO は最も安定性が低いと報告している。
  Wohlgemuth らの報告では、sTST は7日間で適切な安定性を示すのに対し、sWASO が統計的に適切な安定性を有するためには3週間以上を要し、臨床試験の1週間の評価には感度を

C Confidential

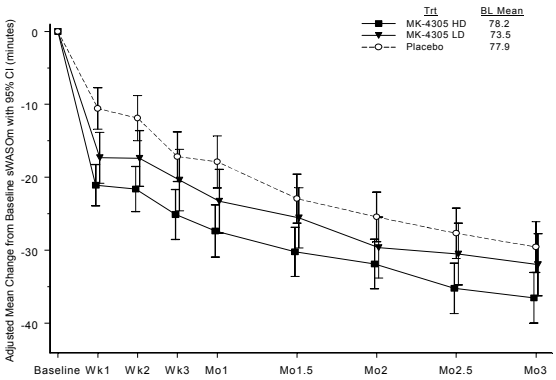
有さないと解釈されている[資料5.4: 323]。

- 028試験及び029試験の治験実施計画書の選択基準では、sWASOm の下限値を設定していなかった。そのため、sWASOm が低値又は0の患者が組み入れられたことから、同評価項目の感度が低下した。実際、sWASOm のベースライン値は最小0分から最大365分で、治験薬を割り付けた患者の10%が24分未満、25%が45分未満であった。sWASOm のベースライン値に投与群間の偏りはなかった。sWASOm のベースライン値が低いことが、改善効果を低下させ、この評価項目の感度を低下させた可能性がある。sWASOm のベースライン値による部分集団解析の結果を[2.7.3.7.2 項]（付録230及び231）に示す。また、sWASOm のベースライン値が中央値より長い部分集団では、スボレキサント高用量群でより大きな改善効果を示した。
- 朝の質問票では、sWASO として、入眠から目覚めまでの間に起きていた時間を聞き、早朝覚醒に関しては別に「どれくらい予定より早く目が覚めましたか」という質問をした。sWASO には予定より早く目覚めた時間（朝の覚醒時間）は含まれていないため、PSG で測定した WASO とは異なる。PSG で測定した WASO は8時間の固定した総就床時間に基づいて計算されるため、目覚めた後の覚醒時間（8時間の消灯時間期間の終了まで）を含んでいる。そのため、028試験及び029試験で sWASO に朝の覚醒時間を加算した sWASOPm を事後的に解析した[2.7.3.7.2 項]（付録262及び263）。その結果、sWASOPm は全般的には sWASOm と同様の結果であったが、いくつかの差異が認められた。028試験で3ヵ月時のスボレキサント低用量群ではプラセボ群と比べてより大きな効果（ベースラインからの9.1分の短縮）を示した（P 値<0.04）。028試験及び029試験での3ヵ月時の sWASOPm のベースラインからの変化量のスボレキサント高用量群とプラセボ群との差は、それぞれ-9.8分及び-10.4分であり、sWASOPm と sWASOm の比較で、プラセボ群と比べてのベースラインからの短縮は sWASOPm で大きかった。この結果は、中途覚醒後の主観的覚醒時間に対するスボレキサントの有効性を支持している。

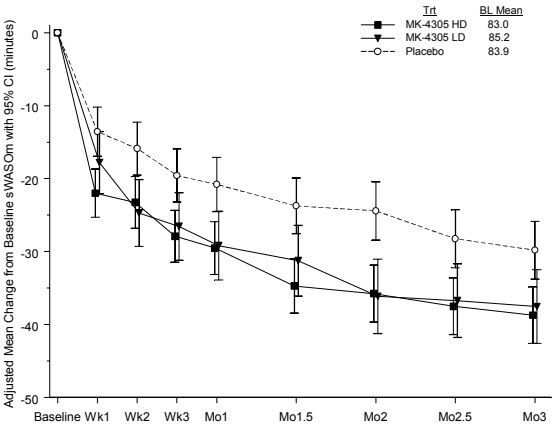
028試験、029試験及び009試験で実施した Aligned rank による検定では、スボレキサント高用量群の主要解析と一致する結果が得られた[資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P009]。009試験では、ETRANK による方法により、6ヵ月時及び12ヵ月時の sWASOm に関するスボレキサント群とプラセボ群の有意差が確認され、経験的な有意水準は0.0001未満であった。

C Confidential

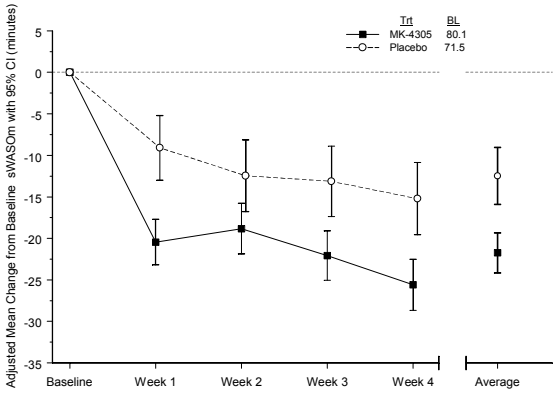
P028



P029



P009



[資料5.3.5.1: P028]（図11-6）、[資料5.3.5.1: P029]（図11-6）及び[資料5.3.5.1: P009]（図11-2）から引用

図 2.7.3: 4　　sWASOm のベースラインからの変化量
（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS）

2.7.3.3.2.1.1.3　睡眠維持の客観的評価項目

2.7.3.3.2.1.1.3.1　WASO

経時的な WASO の変化を[図2.7.3: 5]に示す。睡眠検査室でのすべての後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（006試験、028試験及び029試験）及び併合データ（028試験及び029試験）での WASO のベースラインからの変化量の解析結果を、それぞれ[付録2.7.3: 19]及び[2.7.3.7.2 項]（付録39）に示す。非高齢者及び高齢者での解析結果を、[2.7.3.3.3.1.3 項]に示す。また、併合データ（028試験及び029試験）における治療期の評価時点ごとの WASO のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び95%信頼区間の図を、[2.7.3.7.2 項]（付録115）に示す。

028試験及び029試験のいずれの結果からも、すべての評価時点での WASO において、スボレキサント高用量群がプラセボ群に対して優越性を示した（P 値<0.00001）[付録2.7.3: 19]。028試験に

C Confidential

おいて、WASO のベースラインからの変化量のスボレキサント高用量群とプラセボ群との差は、第1日夜-38.4分、1ヵ月時-26.3分及び3ヵ月時-22.9分であった。同様に029試験では、ベースラインからの変化量のスボレキサント高用量群とプラセボ群との差は、第1日夜-42.0分、1ヵ月時-29.4分及び3ヵ月時-29.4分であった。

028試験でのスボレキサント低用量群による WASO の改善効果は、sTSTm を含めて多重性に対処する方法を用いて解析したところ、主要及び副次評価時点でプラセボ群に対する優越性が認められたが（すべての P 値<0.0001）、sWASOm を含めて多重性に対処する方法に用いて解析したところ、WASO の名目上の P 値がすべて0.0001未満であったにもかかわらず、プラセボ群に対する優越性が認められたのは1ヵ月時のみであった。029試験では、スボレキサント低用量群とプラセボ群を比較した探索的解析の結果、主要及び副次評価時点で同様の結果が得られた（P 値<0.00001）。プラセボ群との最小二乗平均の差は、大半の評価時点でスボレキサント高用量群より低用量群の方が小さかった。028試験及び029試験では、3ヵ月時の WASO において、ベースラインからの変化量のスボレキサント低用量群とプラセボ群との差は、それぞれ-16.6分及び-31.1分であった。028試験での3ヵ月時の効果が小さくなった一因としては、プラセボ群での1ヵ月時から3ヵ月時のベースラインからの変化量が大きくなったことが考えられる。

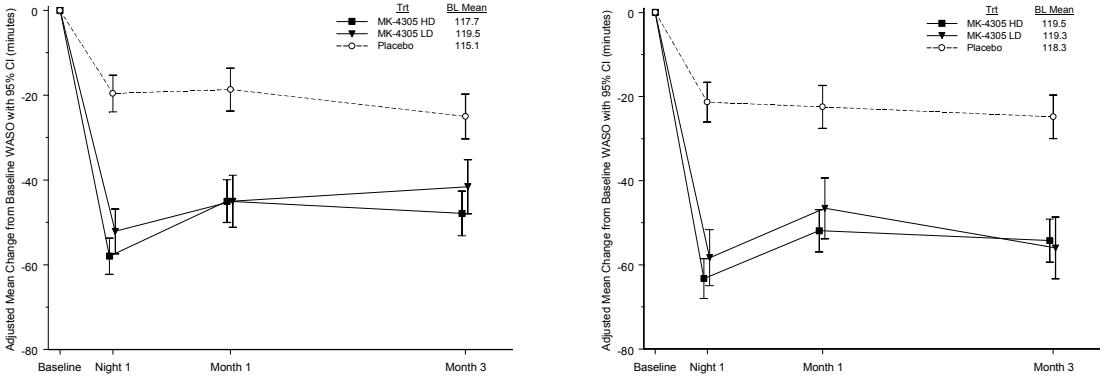
併合データ（028試験及び029試験）の、WASO のベースラインからの変化量に対する Aligned rank による解析結果を[2.7.3.7.2 項]（付録122）に示す。その結果、028試験及び029試験の主要解析の結果と一致した。

006試験においても、上記の試験結果と同様であった。つまり、非高齢者では第1週及び第4週の WASO（有効性の副次評価項目）は、スボレキサント低用量群（20 mg）及び高用量群（40 mg）で、プラセボ群より改善を示した（P 値<0.001）。第4週の WASO のベースラインからの変化量のスボレキサント高用量群及び低用量群とプラセボ群との差は、それぞれ-33.2分及び-28.1分であった。

個々の試験の夜間の1時間ごと及び夜間の8時間を3分割した時間帯（3分夜）ごとの WASO を[2.7.3.3.2.1.7.5 項]に示す。

C Confidential

P028　　P029



[資料5.3.5.1: P028]（図11-7）及び[資料5.3.5.1: P029]（図11-7）から引用

図 2.7.3: 5　　WASO のベースラインからの変化量（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS）

2.7.3.3.2.1.2　入眠効果

2.7.3.3.2.1.2.1　概要

<u>スボレキサント高用量</u>

個々の試験の解析及び併合解析で、入眠に関する主要評価項目である sTSOm 及び LPS のスボレキサント高用量群とプラセボ群の群間差の名目上の P 値を各評価時点で算出した。sTSOm 及び LPS の主要評価時点はともに1ヵ月時及び3ヵ月時であり、副次評価時点は、sTSOm が第1週、LPS が第1日夜とした。試験ごとに規定された、多重性に対処する方法を用いて、統計的に有意とした P 値をアスタリスクで示す[表2.7.3: 7]。

その結果、各試験の全評価時点の sTSOm の変化量において、スボレキサント高用量はプラセボに対し優越性を示した。いずれの比較でも統計的に有意な差が得られ（P 値<0.007）、両方の第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で事前に定めた目的が達成された。

同様に、029試験の3ヵ月時（P 値=0.26510）を除く全評価時点の LPS の変化量において、スボレキサント高用量群がプラセボ群に対する優越性を示した（すべての P 値≤0.00004）。

併合解析（028試験及び029試験）の結果、3ヵ月時の入眠の客観的評価項目（LPS）において、スボレキサント高用量群がプラセボ群より高い改善効果を示すことを裏付ける結果が得られた（P 値=0.00235）。

入眠の評価項目でのベースラインからの変化量における、スボレキサント高用量群とプラセボ群との主要解析及び感度解析の P 値を[2.7.3.7.2 項]（付録254）に示す。主要解析及び感度解析の結果、029試験の1ヵ月時及び028試験の3ヵ月時の LSP を除き、同様の結果を示した。詳細は[2.7.3.3.2.1.2.3.1 項]に示す。

028試験、029試験及び併合解析（028試験及び029試験）におけるスボレキサント高用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を、[図2.7.3: 6]及び[2.7.3.7.2 項]（付録127）に示す。

第Ⅲ相長期有効性試験（009試験）の結果から、原発性不眠症患者の非高齢者及び高齢者での入

C Confidential

眠の評価項目において、スボレキサント高用量群の改善効果を裏付ける結果が得られた。009試験では、スボレキサント高用量群がプラセボ群と比べ、主要評価時点（第1週～第4週の平均値）及び本試験期間の全評価時点で sTSTm を改善した（P 値<0.01）。この結果は、投与開始4週間のスボレキサントの効果（本試験の事前に特定した有効性の目的）が1年間の治療期を通して持続し、スボレキサントの長期的な効果を裏付けた。

後期第Ⅱ相試験（006試験）の結果からも、スボレキサント40 mg が原発性不眠症患者の非高齢者での入眠の改善効果を示すことが支持された（第1週及び第4週の sTSOm 及び第1日夜の LPS）。

028試験及び029試験での sTSO の結果が全体的に一貫したため、スボレキサントの全般的な効果を示すために、併合解析を行った。

併合解析（028試験及び029試験）の結果、スボレキサント高用量群の sTSOm は、3ヵ月時のベースラインからの変化量が-29.8分（ベースラインから約42%の短縮）、プラセボ群との差は-10.8分（2試験で-8.4～-13.2分の範囲）であり、プラセボ群と比べて改善した[2.7.3.7.2 項]（付録41）。

028試験の3ヵ月時の LPS のベースラインからの変化量は-36.0分（58.6%）であり、プラセボ群との差は-9.4分であった[資料5.3.5.1: P028]。029試験では、第1日夜及び1ヵ月時には効果がみられたが、3ヵ月時にはその効果が減弱した[2.7.3.3.2.1.2.3.1 項]。

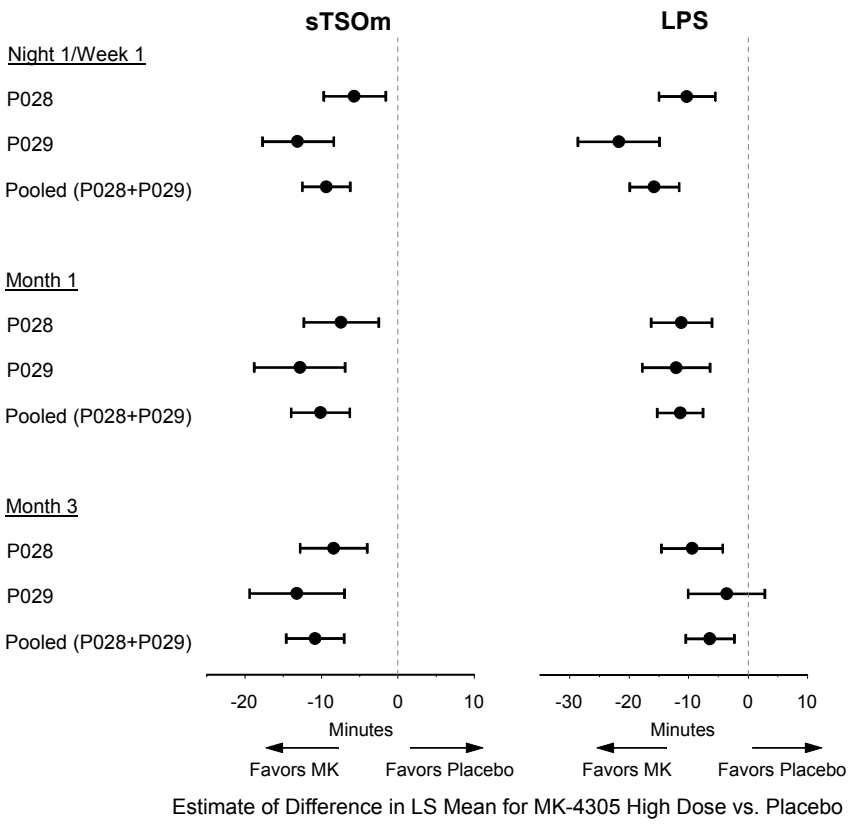
表 2.7.3: 7　　入眠の評価項目（sTSOm 及び LPS）のベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）（経時測定データ解析、FAS）

Endpoint	Protocol	Month 1 p-Value†	Month 3 p-Value	Night 1/Week 1 p-Value
sTSOm	P028	0.00298*	0.00019*	0.00609*
	P029	0.00003*	0.00003*	<0.00001*
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001
LPS	P028	0.00002*	0.00037*	0.00002*
	P029	0.00004*	0.26510	<0.00001*
	Pooled	<0.00001	0.00235	<0.00001

† 治験実施計画書に規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値
* 治験実施計画書に規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目。併合解析では、名目上の P 値のみ表示。
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表21）から引用

C Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図9）から引用

図 2.7.3: 6　　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）

スボレキサント低用量

スボレキサント低用量群とプラセボ群を比較したときの名目上の P 値の要約を[表2.7.3: 8]に示す。同表では多重性に対処する方法に基づく統計的有意差をアスタリスクで示す。なお、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較は、028試験では試験の副次目的として事前に定め、多重性に対処する方法に従ったが、029試験では探索的な目的であったためアスタリスクは付記していない。各試験におけるスボレキサント低用量群の患者数は高用量群と比べ少なく、併合解析（028試験及び029試験）を実施することにより、スボレキサント低用量群とプラセボ群の有効性の比較についての補足的な結果が得られた。

028試験の結果、LPS において、多重性に対処する方法に基づきプラセボ群との統計的有意差がみられたのは1ヵ月時のみであったが、名目上の P 値は全評価時点で0.007未満であった。sTSOm においては、多重性に対処する方法に従い有意な結果は得られなかったが、名目上の P 値により主観的評価項目に対する効果が示唆された（1ヵ月時 P 値<0.052、その他の評価時点では P 値<0.05）。029試験の探索的解析（多重性に対処しない）の結果、名目上の P 値は028試験とおおむね同様であった（3ヵ月時の LPS を除く sTSOm 及び LPS のすべての評価時点で P 値<0.05）。

C Confidential

028試験及び029試験の探索的な併合解析の結果、入眠の評価項目において、スボレキサント低用量群がプラセボ群より有効であることが裏付けられた［3ヵ月時の LPS（P 値=0.06205）を除くすべての評価項目及び評価時点で P 値<0.02］。

スボレキサント低用量群に対するプラセボ群の入眠効果の主要解析及び感度解析の概要及び P 値を[2.7.3.7.2 項]（付録255）に示す。これらの結果は、併合解析の結果と一貫していたが、各試験内の2つの解析方法で違いが認められた項目があった。

併合解析（028試験及び029試験）におけるスボレキサント低用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を、[図2.7.3: 7]及び[2.7.3.7.2 項]（付録128）に示す。

006試験の結果は、1ヵ月時の LPS でプラセボを上回る効果（P 値<0.01）を示した第Ⅲ相試験で認められた結果とおおむね一致しており、スボレキサント低用量の短期的な有効性を支持する結果となった。

2つの第Ⅲ相検証試験（028試験及び029試験）の併合解析[2.7.3.7.2 項]（付録41）の結果、スボレキサント低用量群の3ヵ月時の sTSOm のベースラインからの変化量は-24.9分（ベースラインから37%の短縮）、プラセボ群との差は-5.9分（2試験で-5.2～-7.6分の範囲）であり、スボレキサント群の有効性が示された。

028試験の3ヵ月時の LPS のベースラインからの変化量は-34.7分（ベースラインから53%の短縮）、プラセボ群との差は-8.1分であり、スボレキサントの改善効果が示された。029試験では、第1日夜及び1ヵ月時には効果がみられたが、プラセボ群との差が小さかった3ヵ月時はその効果が減弱した。

概して、スボレキサントは入眠の改善効果を示し、スボレキサント低用量と比べ高用量では比較的高い効果を示した。

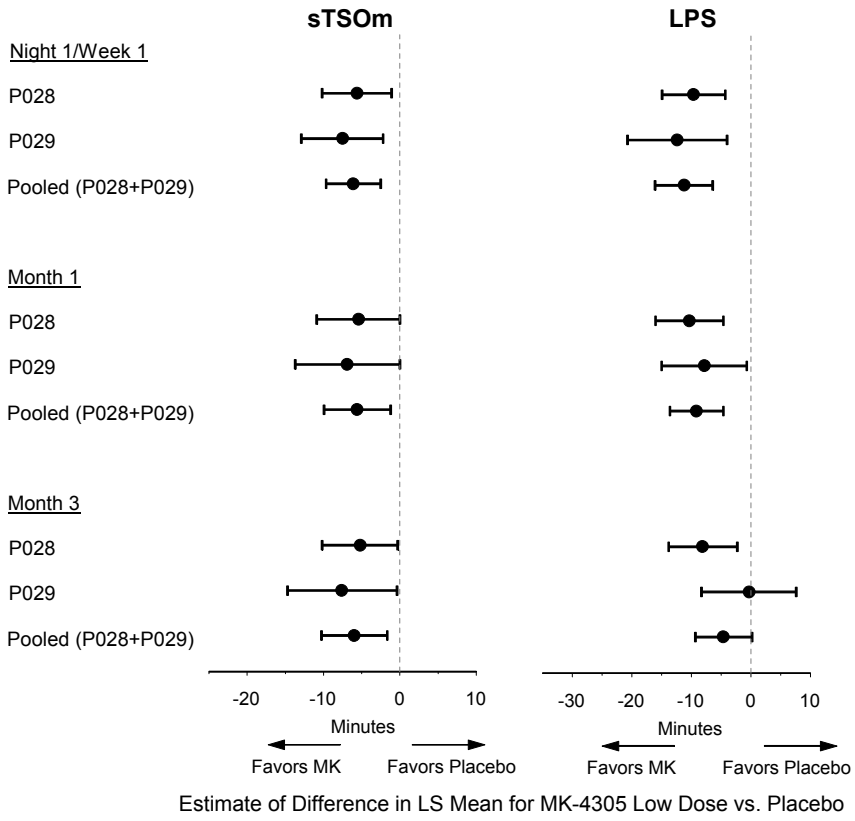
表 2.7.3: 8　　入眠の評価項目（sTSOm 及び LPS）のベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）（経時測定データ解析、FAS）

Endpoint	Protocol	Month 1 p-Value†	Month 3 p-Value	Night 1/Week 1 p-Value
sTSOm	P028	0.05191	0.03771	0.01564
	P029	0.04975	0.03894	0.00593
	Pooled	0.01209	0.00675	0.00081
LPS	P028	0.00040*	0.00606	0.00041
	P029	0.03063	0.93219	0.00392
	Pooled	0.00007	0.06205	<.00001

† 治験実施計画書に規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値
* 治験実施計画書に規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目。併合解析及び029試験では、名目上の P 値のみ表示。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表22）から引用

C Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図10）から引用

図 2.7.3: 7　　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）

2.7.3.3.2.1.2.2　入眠の主観的評価項目

2.7.3.3.2.1.2.2.1　sTSOm

sTSOm の経時的変化を[図2.7.3: 8]に示す。全試験における sTSOm のベースラインからの変化量の解析結果を、[付録2.7.3: 20]に示す。併合データ（028試験及び029試験）の主要評価時点及び全評価時点の sTSOm のベースラインからの変化量の解析結果を、それぞれ[2.7.3.7.2 項]（付録41及び付録43）に示す。非高齢者及び高齢者での解析結果を、[2.7.3.3.3.2.1 項]に示す。また、併合データ（028試験及び029試験）における治療期の評価時点ごとの sTSOm のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び95%信頼区間の図を、[2.7.3.7.2 項]（付録116）に示す。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、1ヵ月時及び3ヵ月時の sTSOm のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、スボレキサント高用量群とプラセボ群を比較した。028試験、029試験のいずれの結果からも、第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の sTSOm の変化量においてスボレキサント高用量群がプラセボ群に対して優越性を示した（P 値<0.007）[付録2.7.3: 20]。3ヵ月時の sTSOm のベースラインからの変化量は、028試験及び029試験において、スボレキサン

Confidential

ト高用量群とプラセボ群の差がそれぞれ-8.4分及び-13.2分であった。

スボレキサント低用量群の結果の試験間での一貫性は、スボレキサント高用量群より低かった。028試験では、多重性を調整したP値に基づきsTSOmの改善を検討したところ、スボレキサント低用量群はプラセボ群に対する優越性を示さなかったが、名目上のP値では、スボレキサント低用量群が有効であることを示す結果が得られた（1ヵ月時 P 値<0.052、その他の評価時点では P 値<0.05）。029試験の探索的解析では、第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時のsTSOmにおいて、スボレキサント低用量群がプラセボ群と比べ改善したことが示唆された（P 値<0.05）。プラセボ群との最小二乗平均の差は、全評価時点でスボレキサント高用量群より低用量群の方が小さかったことから、sTSOmでの用量反応性が示唆された。3ヵ月時のsTSOmのベースラインからの変化量は、028試験及び029試験において、スボレキサント低用量群とプラセボ群との差が、それぞれ-5.2分及び-7.6分であった。

sTSOmにおけるスボレキサント高用量群及び低用量群の効果をプラセボ群と比較したところ、第1週から3ヵ月時までおおむね持続したことから、有効性は最長3ヵ月間持続すると考えられた。

009試験の結果からも、有効性の副次評価項目（治療期の最初の1ヵ月間におけるsTSOm）において、スボレキサント高用量がプラセボに対して優越性を示した（P 値=0.0002）。探索的解析ではあるが、スボレキサント高用量群をプラセボ群と比較したときのsTSOmの改善効果が3ヵ月時にも同程度に維持され（P 値<0.005）[付録2.7.3: 20]、さらに最長1年間の治療期間にわたり持続することが示唆された[資料5.3.5.1: P009]。

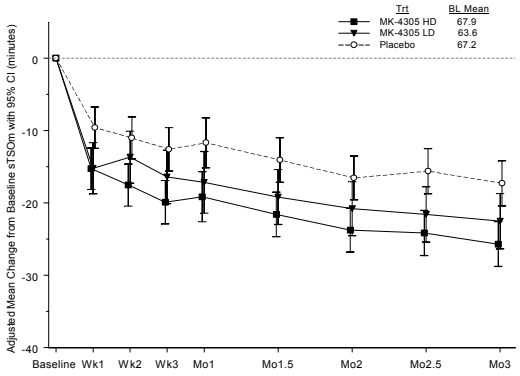
028試験、029試験及び009試験では、Aligned rankを用いるノンパラメトリックな方法により感度解析を実施した結果、主要解析と一致した結果が得られた[資料5.3.5.1: P006] [資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029]。009試験では、ETRANKによる方法により、6ヵ月時及び12ヵ月時のsTSOmで、スボレキサント群とプラセボ群の群間差に有意差がみられ、経験的な有意水準は0.0001未満であった。

006試験では、第Ⅲ相試験結果と同様、第1週及び第4週の sTSOm（探索的評価項目）の、スボレキサント高用量群（40 mg）とプラセボ群との差が、それぞれ-12.8分及び-17.4分であり、P 値は0.0002未満であった。スボレキサント低用量群（20 mg）の第1週及び第4週のプラセボ群との差は小さかった（P 値>0.05）。

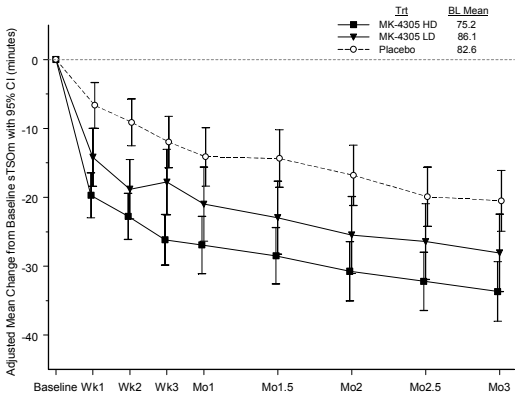
併合データ（028試験及び029試験）での、治療期の主要評価時点の sTSOm のベースラインからの変化量の Aligned rank を用いた感度解析の結果を、[2.7.3.7.2 項]（付録123）に示す。これらの結果は、個々の試験の結果と一致した。

C Confidential

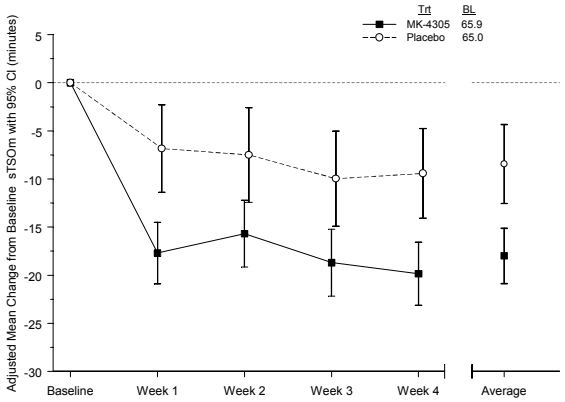
P028



P029



P009



[資料5.3.5.1: P028]（図11-8）、[資料5.3.5.1: P029]（図11-8）及び[資料5.3.5.1: P009]（図11-3）から引用

図 2.7.3: 8　　sTSOmのベースラインからの変化量（最小二乗平均及び95%信頼区間）（FAS）

2.7.3.3.2.1.2.3　入眠の客観的評価項目

2.7.3.3.2.1.2.3.1　LPS

LPS の経時的変化を[図2.7.3: 9]に示す。後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び006試験）及び併合データ（028試験及び029試験）における、睡眠検査室での LPS のベースラインからの変化量の解析結果を、[付録2.7.3: 21]及び[2.7.3.7.2 項]（付録44）に示す。非高齢者及び高齢者での解析結果を、[2.7.3.3.3.2.2 項]に示す。また、併合データ（028試験及び029試験）における治療期の評価時点ごとの LPS のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び95%信頼区間の図を、[2.7.3.7.2 項]（付録117）に示す。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、1ヵ月時及び3ヵ月時の LPS のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、スボレキサント高用量群とプラセボ群を比較した。028試験、029試験のいずれの結果からも、029試験の3ヵ月時を除く全評価時点の LPS のベースラインからの変化量において、スボレキサント高用量群がプラセボ群に対して優越性を示した（P 値<0.0004）

C Confidential

[付録2.7.3: 21]。028試験では、3ヵ月時の LPS のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は-9.4分であった。

スボレキサント低用量群については、試験間での結果の一貫性はスボレキサント高用量群より低かった。

028試験では、多重性に対処する方法に従い LPS の改善を検討したところ、1ヵ月時でスボレキサント低用量群がプラセボ群に対する優越性を示したが、名目上の P 値は全評価時点で0.007未満であった。029試験の探索的解析では、第1日夜及び1ヵ月時にスボレキサント低用量群がプラセボ群より改善したことを示す結果が得られた（P 値<0.04）。プラセボ群との最小二乗平均の差は、全評価時点でスボレキサント高用量群より低用量群の方がおおむね小さかったことから、この評価項目での用量反応性が示唆された。028試験では、3ヵ月時の LPS のベースラインからの変化量における、スボレキサント低用量群とプラセボ群との差は-8.1分であった。028試験では、プラセボ群と比較したスボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群の LPS に対する改善効果は第1日夜から3ヵ月時までおおむね一定に保たれ、最長3ヵ月間持続した。

029試験では、スボレキサント高用量群の LPS のベースラインからの変化量は、第1日夜から大きく改善し、3ヵ月時まで持続した（第1日夜：-34.7分、3ヵ月時：-32.2分）。一方、プラセボ群の LPS のベースラインからの変化量は、第1日夜（-13.0分）から3ヵ月時（-28.6分）まで短縮し続けた。そのため、028試験と同様の結果は得られず、スボレキサント高用量群の LPS のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、第1日夜（-21.7分）及び1ヵ月時（-12.1分）で改善されたが、3ヵ月時（-3.6分）ではプラセボ群との差が小さくなった。029試験でプラセボ群と比較した LPS に対するスボレキサント高用量群の効果が、3ヵ月時でみかけ上減弱した要因として、評価方法の違いが考えられる。すなわち、PSG を測定する睡眠検査室の環境は、患者自身の環境で過ごす他の夜とは異なり、より厳密かつ強制的な睡眠スケジュールが課せられ、モニターされること自体が睡眠、特に入眠（LPS）に影響する可能性が考えられる。しかしながら、PSG 測定を繰り返すと、患者は睡眠検査室の環境に慣れる可能性があり、その結果として、プラセボ群でも LPS が経時的に改善したと考えられる。この睡眠検査室の環境に慣れることによる効果は、入眠の評価項目である LPS には寄与するが、入眠の評価項目でない WASO に与える影響は少ないと考えられる。詳細は[1.13.2.7 項]に示す。さらに、プラセボ群の LPS のベースラインからの変化量が3ヵ月の治療期で大きくなった理由として、プラセボ群で効果不十分により中止した患者の割合が高かったことが考えられる。029試験での効果不十分及び同意撤回による中止率はスボレキサント高用量群（それぞれ1.0%及び2.3%、合計3.3%）と比較して、プラセボ群（それぞれ2.1%及び4.9%、合計7.0%）で高かった。028試験でも同様の傾向がみられた（2つの理由を合わせた中止率は、プラセボ群5.4%及びスボレキサント高用量群3.9%）が、両群の差は029試験と比べて小さかった。なお、この結果は以下に示した ETRANK による感度解析の結果により裏付けられた。

028試験及び029試験では、Aligned rank を用いるノンパラメトリックな方法により感度解析を実施した。028試験では、スボレキサント高用量の1ヵ月時及び第1週における Aligned rank による解析の結果は主要解析と一致したが、3ヵ月時における結果は主要解析と一致しなかった（Aligned rank による解析での P 値=0.07450）。治験実施計画書に定めたように、主要解析と感度解析で異な

Confidential

る結論が導き出された場合には、別の順位検定による解析（ETRANK）を実施した。スボレキサント高用量の3ヵ月時における ETRANK による解析結果は、主要解析と一致した（P 値<0.0001）。2つの順位検定による解析で異なる結果が得られた理由の一つは、ETRANK による解析は、効果不十分又は有害事象により評価時点より前に脱落した患者の順位にペナルティーを科す評価項目の解析と、その順位を正規化する Entsuah スコアを用いる。効果不十分及び有害事象により中止した患者の割合は、プラセボ群でスボレキサント群より約2%高かった。

028試験における LPS の結果の頑健性をさらに検討するため、LPS の対数変換値 log（LPS）での事後解析を実施した。この解析により得られた3ヵ月時の結果（P 値=0.01021）は、スボレキサント高用量群での主要解析の結論と一致した。これらの解析から、LPS により評価した高用量の入眠改善効果を裏付けるさらなる結果が得られた。これらの解析は028試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1: P028]（14章）に示す。

029試験では、Aligned rank による解析を用いた感度解析の結果は主要解析の結果と完全には一致せず、1ヵ月時の結果は統計的に有意とならなかった（P 値=0.03874）。スボレキサント高用量群の1ヵ月時における ETRANK による解析結果は、主要解析と一致した（P 値<0.0001）。さらに、1ヵ月時における log（LPS）の解析により、主要解析の結果が裏付けられた（P 値=0.00077）。これらの解析は029試験の治験総括報告書（14章）に示す[資料5.3.5.1: P029]。

併合データ（028試験及び029試験）では、Aligned rank による解析の結果は主要解析と一致した[2.7.3.7.2 項]（付録124）。また、log（LPS）解析結果も主要解析と一致した[2.7.3.7.2 項]（付録250）。

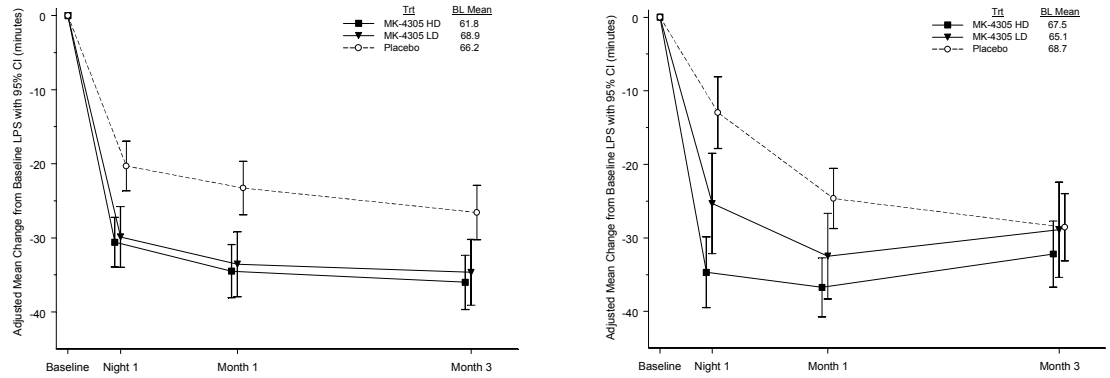
主要解析、感度解析及び事後解析に基づきプラセボ群と比較したスボレキサント高用量群の LPS の名目上の P 値の概要を[付録2.7.3: 22]に示す。

006試験では、80 mg から開始し、次の用量を検定するには、各用量が第1日夜及び第4週の両時点に多重性に対処する方法に従ったところ、LPS（副次評価項目）に対する効果は示されなかったが、プラセボ群と比較してスボレキサント高用量群（40 mg）の第1日夜及びスボレキサント低用量群（20 mg）の第4週の名目上の P 値は0.001未満であった。本クロスオーバー試験では、LPS への持越し効果が検出され、入眠に対する観察結果に影響する可能性があった。

探索的な併合解析（028試験及び029試験）の結果、3ヵ月時に、LPS の結果の試験間での一貫性は認められていないが、意味のある効果が認められた。追加の補足的解析では、すべての評価時点でプラセボ群と比較してスボレキサント高用量群の効果が示された（P 値<0.003）。併合データ（028試験及び029試験）での、治療期の主要評価時点での LPS のベースラインからの変化量の感度解析（Aligned rank）の結果も同様であった[2.7.3.7.2 項]（付録124）。

C Confidential

P028　　P029



[資料5.3.5.1: P028]（図11-9）及び[資料5.3.5.1: P029]（図11-9）から引用

図 2.7.3: 9　　LPS のベースラインからの変化量（最小二乗平均及び 95%信頼区間）（FAS）

2.7.3.3.2.1.3　探索的な評価項目

探索的評価項目の詳細な定義を[付録2.7.3: 1]に示す。

2.7.3.3.2.1.3.1　患者が朝入力した電子日誌（睡眠日誌）による主観的評価項目

2.7.3.3.2.1.3.1.1　sNAWm

006試験、028試験、029試験及び009試験における睡眠維持の主観的評価項目である sNAWm のベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書（14章）に示す。併合解析（028試験及び029試験）の解析結果を、[2.7.3.7.2 項]（付録46）に示す。

sNAWm の改善が認められたのは、006試験におけるスボレキサント高用量群（40 mg）の第4週のみであった。第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）では、スボレキサント高用量群、低用量群とも全評価時点でプラセボ群と比較して改善を示さず、改善効果は確認できなかった（プラセボ群との差は多くの評価時点でほぼ0であった）。なお、sNAWm（ベースライン値2.0）の解析では、スボレキサント高用量群及び低用量群共に、見かけ上 sNAWm に対する効果を示さなかったが、これはスボレキサント群の TST がプラセボ群より長かったことを勘案しなかったためであり、スボレキサントが睡眠維持に対して無効という意味ではないと考える（第Ⅲ相試験のスボレキサント群の TST は3ヵ月時にプラセボ群と比較し約20～25分延長した）。

2.7.3.3.2.1.3.1.2　sQUALm

sQUALm は、朝の質問票に記載した5段階の Likert 尺度（第Ⅲ相試験）及び100 mm の VAS［後期第Ⅱ相試験（006試験）］により評価した。028試験、029試験及び009試験における sQUALm のベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書（14章）に示す。全評価時点での併合解析（028試験及び029試験）の解析結果を、[2.7.3.7.2 項]（付録47）に示す。

C Confidential

028試験及び029試験では、名目上のP値に基づき、第1週から3ヵ月時までの全評価時点におけるsQUALmが、スボレキサント高用量群でプラセボ群と比較して改善した（すべてのP値<0.025）。

スボレキサント低用量群では、結果の一貫性がスボレキサント高用量より低かった。029試験では、全評価時点でプラセボ群と比較して改善が示唆されたが（すべてのP値<0.006）、028試験でのプラセボ群との差は一貫性が低かった（第1週、2週、1ヵ月時及び2ヵ月時のP値<0.02）。しかしながら、いずれの試験でもプラセボ群との差は、スボレキサント高用量群と低用量群で同程度であった。スボレキサント高用量群及び低用量群とも、ベースラインにおけるsQUALmは「ふつう」をわずかに下回っていたが、治療期には「ふつう」と「良い」の間であった。スボレキサント高用量群及び低用量群の改善量の範囲は028試験及び029試験で類似していた。

同様に、009試験における名目上のP値も、1ヵ月時（第4週）及び12ヵ月時までの1ヵ月ごとのsQUALmが、スボレキサント高用量群でプラセボ群と比較して改善したことを示唆するものであった（すべてのP値<0.05）。

006試験の結果も第Ⅲ相試験の結果と一致し、100 mmのVASで評価したsQUALmは、スボレキサント高用量群（40 mg）でプラセボ群と比較して改善した（P値<0.05）。

2.7.3.3.2.1.3.1.3　sREFRESHEDm

第Ⅲ相試験では、朝の質問票に記載した5段階のLikert尺度を用いて、目覚めの爽快感を患者に段階評価させた。028試験、029試験及び009試験におけるsREFRESHEDm及び006試験における目覚めの爽快感の平均値のベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書（14章）に示す。併合データ（028試験及び029試験）における全評価時点でのsREFRESHEDmのベースラインからの変化量の解析結果を、[2.7.3.7.2 項]（付録48）に示す。

028試験及び029試験の結果から、名目上のP値に基づき、スボレキサント高用量群がプラセボ群と比較してsREFRESHEDmを改善したことが示唆された。両試験では、第1週から改善が認められ、029試験では3ヵ月時まで（P値<0.01）、028試験では2ヵ月時まで（P値<0.03）改善が持続した。

スボレキサント低用量群はプラセボ群と比較して、029試験では1ヵ月時及び3ヵ月時（P値<0.06の第1週時を除くすべてでP値<0.05）、028試験では第1週から2ヵ月時にかけてsREFRESHEDmを改善した（すべてのP値<0.03）。

スボレキサント高用量群及び低用量群とも、ベースライン時におけるsREFRESHEDmの平均は「少し感じた」と「まあまあ感じた」の間で、治療期には「まあまあ感じた」により近づいた。スボレキサント高用量群及び低用量群の改善の程度は、028試験及び029試験でおおむね同様であった。

同様に、009試験における名目上のP値は、1ヵ月時（第4週）及び12ヵ月時までの1ヵ月ごとのsREFRESHEDmが、スボレキサント高用量群でプラセボ群と比較して改善したことを示唆した（すべてのP値<0.03）。

006試験では、目覚めの爽快感の程度に対するVAS評価を朝の睡眠日誌で実施した。プラセボ群と比べ改善は認められなかった（大半の評価時点でP値>0.05）。本試験では、その他の主観的

C Confidential

評価項目としており、この探索的評価項目での効果を適切に評価するための検出力は十分でなかった。

2.7.3.3.2.1.4　その他の不眠症の評価項目

2.7.3.3.2.1.4.1　ISI

ISI スコアの合計

ISI に基づく不眠症重症度の患者評価は、028試験及び029試験では1ヵ月時及び3ヵ月時に実施し、009試験では1、3、6及び12ヵ月時に実施した。006試験、028試験、029試験及び009試験における全評価時点での ISI スコアの合計のベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。併合データ（028試験及び029試験）について、全評価時点における ISI スコアの合計のベースラインからの変化量の解析結果を、[2.7.3.7.2 項]（付録101）に示す。

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、ISI スコアの合計に関して一貫した結果が得られた。028試験、029試験のいずれも、治療期の1ヵ月時及び3ヵ月時での ISI スコアの合計の改善効果は、スボレキサント高用量群及び低用量群でプラセボ群より高かった。スボレキサント群とプラセボ群の差の P 値はいずれも0.005未満であった。プラセボ群と比較した変化量は、スボレキサント高用量群より低用量群の方がおおむね小さかった。

009試験では、ISI スコアの合計に関して、プラセボ群と比べスボレキサント群は高い改善効果を示した。各 ISI を評価した治療期の各評価時点（すなわち1ヵ月時、3ヵ月時、6ヵ月時及び12ヵ月時）における ISI スコアの合計のベースラインからの変化量は、プラセボ群よりスボレキサント群が大幅に上回った（スコアが低いとより良好であることを示す）。いずれの評価時点でも、ISI スコアの合計の改善効果はスボレキサント高用量群でプラセボ群より高く、プラセボ群との差は0.9～1.4点の範囲であるとともに、効果が経時的に減弱する傾向はみられなかった（すべての P 値<0.04）。

006試験のスボレキサント低用量群（20 mg）及び高用量群（40 mg）の第28日にも同様の結果が得られた（唯一の評価時点、P 値<0.01）。

ISI スコアの合計に基づくレスポンダー解析を、[2.7.3.3.2.1.5 項]に示す。

ISI の項目別スコア

006試験、028試験、029試験及び009試験の全評価時点における ISI の項目別スコアのベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。

併合データ（028試験及び029試験）での、全評価時点における ISI の項目別スコアのベースラインからの変化量の解析結果を以下に示す。

- 項目1：入眠困難[2.7.3.7.2 項]（付録102）
- 項目2：睡眠維持困難[2.7.3.7.2 項]（付録103）
- 項目3：早朝覚醒[2.7.3.7.2 項]（付録104）
- 項目4：現在の睡眠への満足／不満足度[2.7.3.7.2 項]（付録105）
- 項目5：睡眠障害による日常機能の障害度[2.7.3.7.2 項]（付録106）

Confidential

・　　項目6：睡眠障害による生活の質の低下度[2.7.3.7.2 項]（付録107）
・　　項目7：睡眠障害に関する不安／苦痛[2.7.3.7.2 項]（付録108）

ISI の7つの項目別スコアも、各評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）で数値的な改善を示した。スボレキサント高用量群とプラセボ群の間にいずれの評価時点でも一貫した差（P 値<0.01）が認められた項目は、029試験では全7項目、028試験では項目1～4であった。028試験の3ヵ月時には項目6及び7の改善が認められた（いずれも P 値<0.05）。スボレキサント低用量群とプラセボ群のいずれの比較（ISI スコアの合計、項目別スコアを含む）でも、スボレキサント群で数値的に良好な結果が得られたものの、改善量は高用量群に及ばなかった。

009試験では、ISI の7つの項目別スコアを1ヵ月時、3ヵ月時、6ヵ月時及び12ヵ月時に評価した。ISI スコアの項目1、2及び7のベースラインからの変化量は、多くの評価時点でスボレキサント群がプラセボ群より大きかった[資料5.3.5.1: P009]（14章）。

006試験では、第28日の ISI スコアの合計の改善に加え、スボレキサント低用量群（20 mg）及びスボレキサント高用量群（40 mg）の「入眠困難」及び「現在の睡眠への満足度」の項目が明らかに改善した[資料5.3.5.1: P006]（14章）。

これらの結果から、ISI スコアの合計にみられた全般的な改善には、睡眠維持及び入眠並びに睡眠障害に関する不安又は苦痛の改善が寄与したことが示唆された。

2.7.3.3.2.1.4.2　CGI-S 及び CGI-I

CGI-S 及び CGI-I は、028試験及び029試験では第2週時、1、2及び3ヵ月時、009試験では1、3、6及び12ヵ月時に評価した。028試験、029試験及び009試験の全評価時点における CGI-S 及び CGI-I スコアのベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。併合データ（028試験及び029試験）での、全評価時点における CGI-S 及び CGI-I のベースラインからの変化量の解析結果を[2.7.3.7.2 項]（付録109及び付録110）に示す。

028試験、029試験のいずれも、治療期の1ヵ月時及び3ヵ月時における CGI-S 及び CGI-I の改善効果は、スボレキサント高用量群及び低用量群がプラセボ群より高かった（すべての P 値<0.005）。3ヵ月時の両試験のプラセボ群の平均 CGI-I スコアは、3.0（「最低限の改善」）であった。一方、スボレキサント高用量群及び低用量群の平均 CGI-I スコアは、2.6（028試験、スボレキサント高用量群及び低用量群）及び2.5（029試験、スボレキサント高用量群及び低用量群）であり、これは「最低限の改善」から「大幅な改善」の間であった。

CGI-S に関して、028試験及び029試験のベースラインの平均重症度は、4.3～4.6（「中等度」から「顕著な疾患」）、3ヵ月時のプラセボ群は3.5（029試験）及び3.4（028試験）（「軽症」から「中等度」）、スボレキサント高用量群は、2.9（029試験）及び3.1（028試験）（「軽症」）であった。

1年間の長期試験（009試験）では、治療期の1ヵ月ごとに評価した CGI-S 及び CGI-I スコアのベースラインからの平均変化量は、スボレキサント高用量群でプラセボ群より高い改善を示した。不眠症の重症度、改善度のいずれでも、プラセボ群との差は持続し、1年間の長期試験中に効果の減弱は認められなかった（すべての P 値≤0.0003）。

C Confidential

これらの結果は、臨床医の判断による全般的改善度及び疾患重症度の臨床的に意義のある低下を示唆した。

2.7.3.3.2.1.4.3　PGI-S 及び PGI-I

PGI-S 及び PGI-I は、028試験及び029試験では第2週時、1、2及び3ヵ月時、009試験では1、3、6及び12ヵ月時に評価した。各試験での全評価時点における PGI-S 及び PGI-I スコアのベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。併合データ（028試験及び029試験）での全評価時点における PGI-S 及び PGI-I のベースラインからの変化量の解析結果を[2.7.3.7.2 項]（付録111及び付録112）に示す。

028試験、029試験のいずれも、治療期の全評価時点における PGI-S 及び PGI-I の改善効果は、スボレキサント高用量群及び低用量群でプラセボ群より高く、3ヵ月時のプラセボ群との差は、スボレキサント高用量群で-0.4（028試験）及び-0.5（029試験）並びにスボレキサント低用量群で-0.3（028及び029の両試験、P 値<0.01）であった。

009試験では、治療期の各評価時点（1、3、6及び12ヵ月時）に評価した PGI-S 及び PGI-I スコアは、スボレキサント高用量群でプラセボ群より高い改善を示した。不眠症の重症度、改善度のいずれも、プラセボ群との差は持続し、1年間の長期試験中に効果の減弱は認められなかった（すべての P 値≤0.011）。

2.7.3.3.2.1.5　レスポンダーの解析

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、治験実施計画書に規定した4種類の臨床的に意味のある改善の定義を用いて、レスポンダー解析を実施した。

1) 不眠症の重症度改善 : ISI スコアの合計のベースラインからの変化量が6点以上（6点以上低下）、6点の低下は臨床的に意味があると判断される[資料5.4: 81]
2) 主観的な睡眠維持の改善 : sTSTm のベースラインからの変化率が15%以上（15%以上延長）
3) 主観的な睡眠維持の改善 : sWASOm のベースラインからの変化率が15%以上（15%以上短縮）
4) 主観的な入眠の改善 : sTSOm のベースラインからの変化率が15%以上（15%以上短縮）

ISI による定義（定義1）を用いたレスポンダーの解析結果を下記に示す。その他の3つの定義によるレスポンダーの解析結果を各治験総括報告書に示す[資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029]。

2.7.3.3.2.1.5.1　ISI レスポンダー

028試験及び029試験の ISI スコアの合計に基づくレスポンダー解析の結果を[表2.7.3: 9]及び[表2.7.3: 10]に示す。併合データ（028試験及び029試験）の ISI スコアの合計に基づくレスポンダー解析結果を、[2.7.3.7.2 項]（付録101）に示す。

028試験、029試験のいずれも、ISI スコアの合計が臨床的に意味のある改善（ベースラインからの変化量が6点以上）を示した患者（レスポンダー）の割合（%）は、スボレキサント高用量群及

C Confidential

び低用量群でプラセボ群より高かった（028試験：すべてのP値<0.05、029試験：すべてのP値<0.006、[表2.7.3: 9]及び[表2.7.3: 10]参照）。1ヵ月時及び3ヵ月時におけるISIスコアの合計のベースラインからの変化量が6点以上のオッズ比は、スボレキサント高用量群及び低用量群ともプラセボ群より高く（すなわちオッズ比>1.0）、プラセボ群より高い有効性が示唆された（すべてのP値<0.05）。

表 2.7.3: 9　　ISI スコアの合計のレスポンダー解析（6 点以上の改善）
（GLIMMIX、FAS-e-diary、028 試験）

Treatment	N	n	(%)	Treatment vs. Placebo at Time Point	
				Estimated odds ratio (95% CI)†	p-Value †
Month 1					
MK-4305 LD	231	65	(28.1)	1.5(1.0, 2.3)	0.04660
MK-4305 HD	351	117	(33.3)	2.0(1.4, 2.8)	0.00025
Placebo	349	76	(21.8)		
Month 3					
MK-4305 LD	221	115	(52.0)	1.8(1.2, 2.5)	0.00245
MK-4305 HD	329	168	(51.1)	1.7(1.2, 2.4)	0.00110
Placebo	328	129	(39.3)		

† ベースライン値、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした一般化線形混合効果モデルに基づく。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.1: P028]（表11-18）から引用

表 2.7.3: 10　　ISI スコアの合計のレスポンダー解析（6 点以上の改善）
（GLIMMIX、FAS-e-diary、029 試験）

Treatment	N	n	(%)	Treatment vs. Placebo at Time Point	
				Estimated odds ratio (95% CI)†	p-Value†
Month 1					
MK-4305 LD	209	84	(40.2)	2.1(1.4, 3.1)	0.00022
MK-4305 HD	348	162	(46.6)	3.1(2.2, 4.5)	<0.00001
Placebo	336	81	(24.1)		
Month 3					
MK-4305 LD	190	113	(59.5)	1.7(1.2, 2.5)	0.00507
MK-4305 HD	327	192	(58.7)	1.9(1.4, 2.6)	0.00014
Placebo	310	140	(45.2)		

† ベースライン値、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、地域、コホート、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした一般化線形混合効果モデルに基づく。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.1: P029]（表11-15）から引用

2.7.3.3.2.1.6　睡眠構造

睡眠構造の評価項目は、後期第Ⅱ相試験（006試験）では第1日夜及び第4週（1ヵ月時）、第Ⅲ相

C Confidential

有効性検証試験（028試験及び029試験）では第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時に評価した。睡眠構造の評価項目を以下に示す。また、各試験及び併合解析（028試験及び029試験）での各評価項目の解析結果の掲載場所を以下に示す。

- 消灯から点灯までの Stage 1の時間（S1）（分）[付録2.7.3: 23] [2.7.3.7.2 項]（付録49）
- Stage 1の割合（%）（PS1）：S1÷TST×100[付録2.7.3: 24] [2.7.3.7.2 項]（付録50）
- 消灯から点灯までの Stage 2の時間（S2）（分）[付録2.7.3: 25] [2.7.3.7.2 項]（付録51）
- Stage 2の割合（%）（PS2）：S2÷TST×100[付録2.7.3: 26] [2.7.3.7.2 項]（付録52）
- 消灯から点灯までの Stage 3の時間（SWS）（分）[付録2.7.3: 27] [2.7.3.7.2 項]（付録53）
- Stage 3（徐波睡眠）の割合（%）（PSWS）：SWS÷TST×100[付録2.7.3: 28] [2.7.3.7.2 項]（付録54）
- 消灯から点灯までのレム睡眠時間（REM）（分）[付録2.7.3: 29] [2.7.3.7.2 項]（付録55）
- REM の割合（%）（PREM）：REM÷TST×100[付録2.7.3: 30] [2.7.3.7.2 項]（付録56）

全般的に、028試験、029試験のいずれの睡眠構造の評価項目でも、全睡眠段階の持続時間がスボレキサント高用量群で延長し、スボレキサント低用量群でも程度及び一貫性は高用量群に及ばないものの延長した。S1の延長は TST の延長に比例した。スボレキサント群ではプラセボ群と比較して S2が TST に占める割合（%）が低く、REM が TST に占める割合（%）は高かった。スボレキサント群ではプラセボ群と比較して S2又は REM が TST に占める割合（%）で、P 値が0.05未満の評価時点もあったが、差は小さく、最大の差は第1日夜に認められた（S2の2.6%以下の低下及び REM の4.2%以下の増加）。プラセボ群との差は一過性の変動である傾向があり、時間とともに低下した。

同様に、028試験及び029試験のスボレキサント高用量群及び低用量群で Stage 3（SWS）の持続時間のベースラインからの大幅な延長がみられた。029試験では、スボレキサント高用量群の Stage 3が TST に占める割合がわずかに低下（≤1.4%）した。028試験では、スボレキサント高用量群と低用量群の Stage 3の割合のベースラインからの変化量及び各スボレキサント群とプラセボ群との差は、平均1%未満であり、スボレキサント群の Stage 3の持続時間延長は、TST の延長とほぼ比例していることを示唆した。

006試験の結果もおおむね同様で、TST の延長は主に S2及び REM の延長によるものであった。また、TST で補正したところ、プラセボ群との差の傾向が認められたのは PREM の増加（3%未満）のみであった。

各試験では群間差が小さいため、併合解析（028試験及び029試験）により、睡眠構造への本剤の効果のよりよい推定を行うことが可能となった。併合解析の結果、各試験の結果と同様、すべての睡眠段階の持続時間の延長を示唆した。スボレキサント高用量群及び低用量群をプラセボ群と比較したところ、各睡眠段階の TST に占める割合の変化は、Stage 1で2.2%以下、Stage 2で0.8%以下及び Stage 3で0.8%以下の減少と小さく、レム睡眠は3.9%以下の増加を示した。プラセボからの最大の差は第1日夜で認められ、概して経時的に減少した。併合データ（028試験及び029試験）での睡眠構造の評価項目のプラセボ群との差の最小二乗平均（95%信頼区間）を[2.7.3.7.2 項]（付

C Confidential

録57及び付録58）に示す。

以上より、スボレキサントによる睡眠時間の全般的延長は、一部の睡眠段階の不均衡な変化によるものでなく、全体的な睡眠構造はおおむね保たれており、S2、S3及び REM の割合にわずかな差が生じるにすぎないと考えられる。

006試験、028試験及び029試験で実施したパワースペクトル解析の結果、スボレキサント群のスペクトルプロファイルは、プラセボ群と比較してほぼ平坦で、睡眠構造が保たれるという所見をさらに支持するものであった[資料5.3.5.1: P006] [資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029]。

2.7.3.3.2.1.6.1　レム睡眠潜時

006試験、028試験及び029試験の全評価時点におけるレム睡眠潜時（LREM2、消灯からレム睡眠の最初のエポックまでのノンレム睡眠エポックの回数）の結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。併合データ（028試験及び029試験）のレム睡眠潜時（LREM2）の結果は、[2.7.3.7.2 項]（付録86）に示す。

028試験及び029試験では、スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群の両用量は、プラセボ群と比べノンレム睡眠のエポックからレム睡眠の最初のエポックまでの回数を減少させた（すなわち LREM2はエポックの回数として表示）。スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群とプラセボ群とを比較すると、第1日夜ではプラセボ群を大きく下回り（約40～50エポックの減少）、その後の評価時点でもプラセボ群を下回った（3ヵ月時で約12～25エポックの減少）。ベースラインからの変化量を、スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群とプラセボ群とを比較すると、大半の評価時点で、数値的にスボレキサント高用量群がわずかにスボレキサント低用量群を上回った。

006試験でも同様の結果が得られ、スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群の第1日夜の NREM のエポック回数に大きな減少が認められた（スボレキサント高用量群：-51.2エポック及びスボレキサント低用量群：-26.7エポック）。第4週のスボレキサント高用量群及びプラセボ群の差は、第1日夜より減少し（-4.6エポック）、スボレキサント低用量群と同程度になった（-25.5エポック）。

入眠潜時（SOL）からレム睡眠の最初のエポックまでの時間（分）を測定する LREM3に関して同様の結果が得られた。測定結果は個々の治験総括報告書に示す。ベースラインの平均レム睡眠潜時（LREM3）は（028試験及び029試験：102.4～118.5分）、正常睡眠者及び睡眠障害患者での報告（約75～90分[資料5.4: 670]）より長かった。治療期終了時、028試験及び029試験の平均 LREM3の持続時間は正常睡眠者及び不眠症患者で報告された範囲に近く、プラセボ群で約95分、スボレキサント低用量群では77.1～85.8分であった。

これらの結果は、スボレキサントの投与はレム睡眠潜時を短縮させ、その後減弱する結果を示唆した。オレキシンは、レム睡眠及びノンレム睡眠の両方を抑制することから、レム睡眠潜時への効果は、デュアルオレキシン受容体アンタゴニストであるスボレキサントの薬理作用と一致した。レム睡眠潜時の変化に関する臨床的な追加の考察は[2.7.4.4.4 項]に示した。

C Confidential

2.7.3.3.2.1.7　PSG 測定によるその他の睡眠評価項目

2.7.3.3.2.1.7.1　TST

006試験、028試験及び029試験の全評価時点における TST のベースラインからの変化量の解析結果を、個々の試験の治験総括報告書に示す。また、併合データ（028試験及び029試験）の全評価時点における TST のベースラインからの変化量の解析結果を[2.7.3.7.2 項]（付録83）に示す。

006試験、028試験及び029試験では、治療期第1日夜及び1ヵ月時（全3試験）、並びに3ヵ月時（028試験及び029試験）における TST の改善効果は、スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群ともプラセボ群より高かった（すべての P 値< 0.001）。スボレキサント高用量群では、第1日夜及び3ヵ月時の TST のベースラインからの変化量は、プラセボ群よりそれぞれ約40～60分及び32～35分長かった。スボレキサント低用量群では、第1日夜及び3ヵ月時における TST のベースラインからの変化量は、プラセボ群よりそれぞれ36～47分及び25～32分長かった。

2.7.3.3.2.1.7.2　NAW の TST に対する比

スボレキサント群では、TST により示される睡眠時間がプラセボ群より全般的に長かったため、本項には、持続睡眠後の NAW（NAWPS2E）の TST に対する比（すなわち NAWPS2E/TST×100）を示す。全評価時点における NAWPS2E のベースラインからの変化量の結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。併合解析（028試験及び029試験）の結果は、[2.7.3.7.2 項]（付録84）に示す。

006試験、028試験及び029試験の全評価時点における NAWPS2E の TST 補正値のベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。併合データ（028試験及び029試験）での、全評価時点における NAWPS2E の TST に対する比のベースラインからの変化量の解析結果を[2.7.3.7.2 項]（付録88）に示す。

本剤投与後の TST 延長を加味して NAWPS2E を解析したところ、029試験ではスボレキサント高用量群及び低用量群、028試験ではスボレキサント低用量群で、第1日夜に NAW の減少が認められた（すべての P 値<0.0025）。1ヵ月時及び3ヵ月時における NAW はスボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群とプラセボ群で同程度であったことから、この効果は一過性であった。同様に、併合解析（028試験及び029試験）の結果から、スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群で第1日夜に一過的に NAW が減少することが示された（いずれも P 値< 0.002）。

006試験では、第1日夜及び第4週における NAWPS2E の TST に対する比に群間差はみられなかった。この結果、スボレキサント投与の NAW への影響は限定的又は全く関与しないことを示唆した。これはスボレキサントの作用機序と一致し、睡眠中の覚醒の正常レベル又は覚醒閾に悪影響を及ぼさないと考えられた。

C Confidential

2.7.3.3.2.1.7.3　SOL

006試験、028試験及び029試験の全評価時点における SOL のベースラインからの変化量は、個々の試験の治験総括報告書に示す。併合データ（028試験及び029試験）の全評価時点における SOL のベースラインからの変化量の解析結果を[2.7.3.7.2 項]（付録85）に示す。

SOL の評価により、より広義の分類（すなわち消灯から最初の20エポック以上連続した非覚醒状態と定義した LPS とは対照的に、消灯から3エポック以上連続した Stage 1の最初のエポック又は Stage 2、SWS 又はレム睡眠の最初のエポックまでの時間）を用いた入眠の客観的評価項目へのスボレキサントの影響の補足的情報を得た。その結果、ベースライン時及びその後の評価時点の SOL の持続時間は、LPS 持続時間より短かった。

028試験、029試験のいずれでも、SOL（分）は、スボレキサント高用量群でプラセボ群より改善を示した（すべての P 値<0.002）。スボレキサント低用量群でも同様の傾向がみられ、プラセボ群との差はスボレキサント高用量群より小さかったが、028試験ではすべての評価時点、029試験では1ヵ月時において P 値は0.05未満であった。併合解析（028試験及び029試験）では、SOL はスボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群でプラセボ群と比較して改善し、スボレキサント高用量群では-7.6～-9.8分、スボレキサント低用量群では-3.8～-7.0分であった（すべての P 値<0.05）。なお、029試験では、スボレキサント高用量群の LPS のプラセボ群との差は第1日夜（-21.7分）から3ヵ月時（-3.6分）にかけて短縮したが、SOL のプラセボ群との差は第1日夜（-12.9分）から3ヵ月時（-8.0分）にかけてわずかな短縮であった。

006試験の同解析でも全般的に同様の結果が得られ、スボレキサント高用量群では第1日夜、スボレキサント低用量群では第4週に P 値が0.05未満であった。

これらの結果から、スボレキサントは SOL を指標とする入眠の改善効果を示し、高用量では一貫した効果が認められることが示唆され、不眠症患者の入眠改善にスボレキサントが全般的に有効であることがさらに裏付けられた。

2.7.3.3.2.1.7.4　覚醒回数（NOA）

006試験、028試験及び029試験の全評価時点における NOA のベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。併合データ（028試験及び029試験）の全評価時点における NOA のベースラインからの変化量の解析結果を[2.7.3.7.2 項]（付録87）に示す。

006試験、028試験及び029試験では、スボレキサント高用量群又は低用量群の全評価時点における NOA（本指標では、より深い睡眠状態から Stage 1又は覚醒への移行を覚醒と定義）がプラセボ群と比較して増加した。TST に対する覚醒率（100×NOA/TST=RNOA）の解析も実施した。この解析結果から、028試験の一部の評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）及び029試験（1ヵ月時）で、スボレキサント高用量の投与後に覚醒率（RNOA）がわずかに増加したことが示された。スボレキサント低用量群における RNOA はプラセボ群と同程度であった（すべての P 値>0.05）。併合解析（028試験及び029試験）での、全評価時点の RNOA のベースラインからの変化量の解析結果を[2.7.3.7.2 項]（付録89）に示す。

006試験の結果から、第1日夜にスボレキサント低用量群で RNOA が増加したことを除き、スボ

C Confidential

レキサント群とプラセボ群におおむね差がないことが示された。

これらの結果から、スボレキサント高用量の投与により RNOA がわずかに増加する可能性を示唆するデータが一部で得られた。スボレキサントの睡眠維持と不眠症に関する総合的な評価（ISI、睡眠の質、CGI）での改善効果を考慮すると、重要な臨床的意義はないと考えられ、スボレキサントの投与は睡眠中の覚醒を損なうことがないという概念と一致した。

2.7.3.3.2.1.7.5　3分夜ごとの WASO

006試験、028試験及び029試験の PSG 記録時間（1～8時間時）の全評価時点における WASO のベースラインからの変化量の解析結果は、個々の試験の治験総括報告書に示す。028試験及び029試験の治療期の各評価時点（夜間の1時間ごと）における WASO のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び95%信頼区間を、それぞれ[付録2.7.3: 31]及び[付録2.7.3: 32]に示す。併合データ（028試験及び029試験）の1～8時間時の全評価時点における WASO のベースラインからの変化量を、[2.7.3.7.2 項]（付録93、付録94、付録95、付録96、付録97、付録98、付録99及び付録100）に示す。併合データ（028試験及び029試験）での3分夜ごとの WASO のベースラインからの変化量を[2.7.3.7.2 項]（付録90、付録91及び付録92）に示す。治療期の各評価時点（1時間ごと）及び3分夜ごとの WASO のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び95%信頼区間を、[2.7.3.7.2 項]（付録118及び付録119）に示す。

PSG の全記録時間における WASO 及び夜間の1時間ごとの WASO の解析には、LPS を使用する必要があった。各患者の解析対象時間は、LPS に達した時点から PSG 測定8時間時までとした。

028試験及び029試験では、夜間の1時間ごとの WASO を解析した結果、第1日夜の2～8時間時における WASO のベースラインからの変化量は、スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群でプラセボ群より大きかった。したがって、これらの群間差は、消灯後の8時間を通して持続したことになる。同様に、3分夜（T1、T2及び T3）ごとに解析を実施したところ、3分夜ごと及び全評価時点における WASO のベースラインからの変化量は、スボレキサント高用量群及び低用量群でプラセボ群より大きかったが、3分夜ごとの WASO のばらつきは時間ごとの WASO のばらつきより小さかった。

WASO に対する効果（プラセボ群との差）は、第1日夜と比較してその後の評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）で減弱した。この WASO に対する効果の減弱は、028試験で特に顕著であった。WASO に対する効果の全般的な減弱は、プラセボ群における経時的な変化量の増加と、スボレキサント群で第1日夜に認められた効果のその後の減弱の両方に起因すると考えられる。しかし、1～3ヵ月時には、スボレキサント群で認められた効果は比較的一定であったのに対し、プラセボ群で認められた効果は増加し続けた。そのため028試験の3分夜ごとの WASO の解析では、プラセボ群に対するスボレキサント高用量群の第1日夜の T1は5.1分、T2は13.7分及び T3は18.7分短縮した。3ヵ月時には、プラセボ群と比較したベースラインからの変化量は各々2.2分、8.3分及び11.9分であった。

夜間の1時間ごと及び3分夜ごとの WASO については、006試験でも同様の結果が得られた。

以上の結果から、スボレキサント低用量群及びスボレキサント高用量群が終夜の睡眠維持の改

C Confidential

善に有効であることがさらに裏付けられた。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

有効性に関連する内因性及び外因性要因の評価は、2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の併合データを中心に、主要及び副次評価時点（第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時）で実施した。個々の試験では、部分集団での投与群間の有意差を評価する検出力はなかったが、部分集団間の効果の一貫性を図で評価することで、投与群間の有意差を推定することは可能であった。併合データは症例数が多く、治療効果の一貫性の評価をより正確に行えるため、本項では併合解析の結果を中心に記載する。部分集団解析の結果には、群間差の名目上の P 値を示した。これらの名目上の P 値は、有意性の正式な検定として用いるより、むしろ治療効果の可能性を強調させるために用いた。

評価した因子及び部分集団を[表2.7.3: 11]に示し、部分集団の定義を[2.7.3.1.5.4.4 項]に示す。ほとんどの部分集団の解析結果は付録に示すが、年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の部分集団の詳細な解析結果は、睡眠維持及び入眠効果ごとに、それぞれ[0 項]及び[2.7.3.3.3.2 項]に示す。また、併合解析は、非高齢者及び高齢者の部分集団での治療効果の評価を十分な症例数で評価するために実施し、個々の試験では、非高齢者及び高齢者を併合した全集団での治療効果を評価するためにデザインした。

各部分集団の解析結果の引用先を[付録2.7.3: 34]（睡眠維持効果）及び[付録2.7.3: 35]（入眠効果）に示す。これらの図表では、主要評価項目、副次評価項目、及び重要な補足的評価項目（[付録2.7.3: 34]及び[付録2.7.3: 35]）の部分集団解析結果を要約した。これらの図では、各評価項目における効果の一貫性を視覚的に示している。各主観的評価項目の第1週及び客観的評価項目の第1日夜の症例数を[付録2.7.3: 33]に示す。「白人以外」の人種及び「北米・欧州以外」の地域の部分集団の症例数は、PSG 評価項目では比較的少なかった。

部分集団間の効果の一貫性の図を含む解析結果の概要を[2.7.3.3.3.1 項]（睡眠維持効果）及び[2.7.3.3.3.2 項]（入眠効果）に示す。

表 2.7.3: 11　　評価項目ごとに実施した部分集団解析

Baseline Factor: Subgroups	sTSTm	sWASOm	WASO	sTSOm	LPS
Age: <65, ≥65 and also 65≤age<75 years, ≥75 years	x	x	x	x	x
Gender: Females, Males	x	x	x	x	x
Gender within <65 and ≥65 year subgroups	x	x	x	x	x
Race: Whites, Other	x	x	x	x	x
Race within <65 and ≥65 year subgroups	x	x	x	x	x
Region: Europe, North America, Other	x	x	x	x	x
Baseline Severity: <Median, ≥Median	x	x	x	x	x
Cohort: Q-Cohort, PQ-Cohort	x	x		x	
Entrance Criteria†: sTSTm<6.5 and sTSOm≥30, sTSTm≥6.5 and/or sTSO<30m	x	x		x	

† 選択基準のベースライン因子は、PQ コホートのみで評価した。
x=部分集団解析を実施した評価項目

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表35）から引用

Confidential

2.7.3.3.3.1　睡眠維持効果

本項に含めなかった睡眠維持効果に関する部分集団解析の解析結果の引用先を、[付録2.7.3: 34]に、結果の要約を[2.7.3.3.3.1 項]に示す。カットオフ値をベースラインの中央値と規定した部分集団の評価に用いた値は、sTSTm が320.7分、sWASOm が69.4分、WASO が108.0分であった。

009試験の非高齢者及び高齢者の睡眠維持効果の結果は[資料5.3.5.3.2: ISE]（5.3.5.3.2.7.3.10.4項）に示す。

2.7.3.3.3.1.1　sTSTm

併合データ（028試験及び029試験）での評価時点ごとの sTSTm のベースラインからの変化量の解析結果を、非高齢者及び高齢者ごとに、それぞれ[付録2.7.3: 38]及び[付録2.7.3: 39]に示す。

これらの解析結果から、非高齢者及び高齢者の両方で、スボレキサント高用量群が第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時に sTSTm の延長効果を示した（P 値<0.00003）。また、全集団では、スボレキサント高用量群がプラセボ群と比較して平均20分超の改善効果を示しており、高齢者と非高齢者でも同程度の改善効果であった。

スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較結果からも、非高齢者及び高齢者の両方で第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時に sTSTm の延長効果が示唆された（P 値< 0.003）。プラセボ群との差は、全評価時点でスボレキサント高用量群よりスボレキサント低用量群の方が（約2～9分）小さかった。

009試験の結果（副次評価項目：治療期の最初の1ヵ月間の sTSTm）からも、スボレキサント高用量群が、非高齢者及び高齢者の両方で、プラセボ群より改善効果があること（P 値<0.002）が明らかになった。スボレキサント高用量群の非高齢者ではプラセボ群と比較して15.7分の改善が認められたのに対し、高齢者では27.6分の改善が認められ、12ヵ月の治療期間中、この改善効果はおおむね持続していた[資料5.3.5.1: P009]。

2.7.3.3.3.1.2　sWASOm

併合データ（028試験及び029試験）での評価時点ごとの sWASOm のベースラインからの変化量の解析結果を、非高齢者及び高齢者ごとに、それぞれ[付録2.7.3: 40]及び[付録2.7.3: 41]に示す。

これらの解析結果から、非高齢者及び高齢者で、スボレキサント高用量群が第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時に sWASOm の短縮効果を示した（P 値<0.007）。また、全集団では、スボレキサント高用量群がプラセボ群と比較して7～10分の改善効果を示しており、高齢者と非高齢者で同程度の改善効果を示した。

スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較結果からは、高齢者で第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時に sWASOm の短縮効果が示唆され（P 値<0.002）、プラセボ群より9～10分短縮した（スボレキサント高用量群と同程度）。一方、非高齢者では高齢者で認められた効果には及ばず、プラセボ群と比較して平均0.4分（3ヵ月時）から3.6分（1ヵ月時）短縮した。

009試験の結果から、非高齢者では、P 値が0.05未満ではなかったものの（P 値=0.0566）、補足的評価項目（治療期の最初の1ヵ月間の sWASOm）では、非高齢者及び高齢者で、スボレキサント高用量群がプラセボ群より有効であることが示唆された（P 値<0.0001）。非高齢者及び高齢者

C Confidential

では、sWASOm のプラセボ群と比較した短縮時間はそれぞれ6.4分及び11.3分であり、12ヵ月の治療期において、おおむね改善が持続していた[資料5.3.5.1: P009]。

2.7.3.3.3.1.3　WASO

併合データ（028試験及び029試験）での、評価時点ごとの WASO のベースラインからの変化量の解析結果を、非高齢者及び高齢者ごとに、それぞれ[付録2.7.3: 42]及び[付録2.7.3: 43]に示す。

これらの解析の結果から、非高齢者及び高齢者のいずれも、スボレキサント高用量群が第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時に WASO の短縮効果を示した（P 値<0.00001）。また、第1日夜に高齢者の WASO が非高齢者より短縮したものの、いずれの評価時点でもスボレキサント高用量群はプラセボ群と比べて24分超の改善効果を示しており、高齢者と非高齢者における短縮時間は同程度であった。

スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較結果でも、非高齢者及び高齢者の両方で第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時に WASO の短縮効果が示唆された（P 値<0.00001）。プラセボ群との差は、全評価時点でスボレキサント高用量群より低用量群の方が（約1～5分）小さかった。

2.7.3.3.3.2　入眠効果

本項に含めなかった入眠効果に関する部分集団解析の結果解析結果の引用先を[付録2.7.3: 35]に示し、結果の要約を[2.7.3.3.3.2 項]に示す。カットオフ値をベースラインの中央値と規定した部分集団の評価に用いた値は、sTSOm が60.0分、LPS が4.0分とした。

009試験の非高齢者及び高齢者の入眠効果の結果を[資料5.3.5.3.2: ISE]（5.3.5.3.2.7.3.10.4項）に示す。

2.7.3.3.3.2.1　sTSOm

併合データ（028試験及び029試験）での、評価時点ごとの sTSOm のベースラインからの変化量の解析結果を、非高齢者及び高齢者ごとに、それぞれ[付録2.7.3: 44]及び[付録2.7.3: 45]に示す。

これらの解析の結果から、スボレキサント高用量群が非高齢者（P 値≤0.00001）及び高齢者（P 値< 0.005）のいずれでも、第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時に sTSOm の短縮効果を示した。スボレキサント高用量群の sTSOm のプラセボ群と比較したベースラインからの変化量は年齢区分（非高齢者及び高齢者）間で同程度で、いずれの評価時点でもプラセボ群よりそれぞれ9～12分及び7～9分長かった。

スボレキサント低用量群ではプラセボ群と比較し、非高齢者において、第1週及び1ヵ月時（P 値<0.02）、並びに3ヵ月時（P 値=0.05618）に sTSOm の短縮効果が示唆された。高齢者でも、第1週（P 値=0.02058）及び3ヵ月時（P 値=0.05394）にスボレキサント低用量群の短縮効果が示された。すべての年齢区分及び評価時点で、sTSOm のプラセボ群と比較したベースラインからの変化量は、スボレキサント低用量群で高用量群より約3～7分短かったが、非高齢者と高齢者の間で同程度であった。

009試験の結果（副次評価項目：治療期の最初の1ヵ月間の sTSOm）からも、スボレキサント高

C Confidential

用量群がプラセボ群より有効であることが示された（P 値<0.0001）。sTSOm の変化量（プラセボ群との比較）は、高齢者で13.3分であったのに対し、非高齢者で4.1分であり[資料5.3.5.1: P009]（14章）、12ヵ月の治療期間中改善はおおむね持続していた[2.7.3.7.2 項]（付録261及び付録260）。

2.7.3.3.3.2.2　LPS

併合データ（028試験及び029試験）における、評価時点ごとの LPS のベースラインからの変化量の解析結果を、非高齢者及び高齢者ごとに、それぞれ[付録2.7.3: 46]及び[付録2.7.3: 47]に示す。

これらの解析の結果から、非高齢者及び高齢者のいずれも、スボレキサント高用量群が第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時に LPS の短縮効果を示した［非高齢者の3ヵ月時（P 値=0.05437）を除き P 値<0.024］。スボレキサント高用量群の LPS の短縮効果（プラセボ群との比較）は、第1日夜及び3ヵ月時には非高齢者と高齢者で同程度であったが（第1日夜：約15～18分、3ヵ月時：約5～8分）、1ヵ月時における効果は非高齢者（15分）で高齢者（7分）より若干大きかった。

スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較では、非高齢者で第1日夜及び1ヵ月時（P 値<0.0002）、高齢者で第1日夜（P 値<0.009）に LPS の短縮効果が示唆された。年齢区分及び評価時点を問わず、LPS の短縮効果（プラセボ群との比較）は、スボレキサント低用量群でスボレキサント高用量群より約2～3分短かった（高齢者の第1日夜を除く）が、非高齢者と高齢者の間で同程度であった。

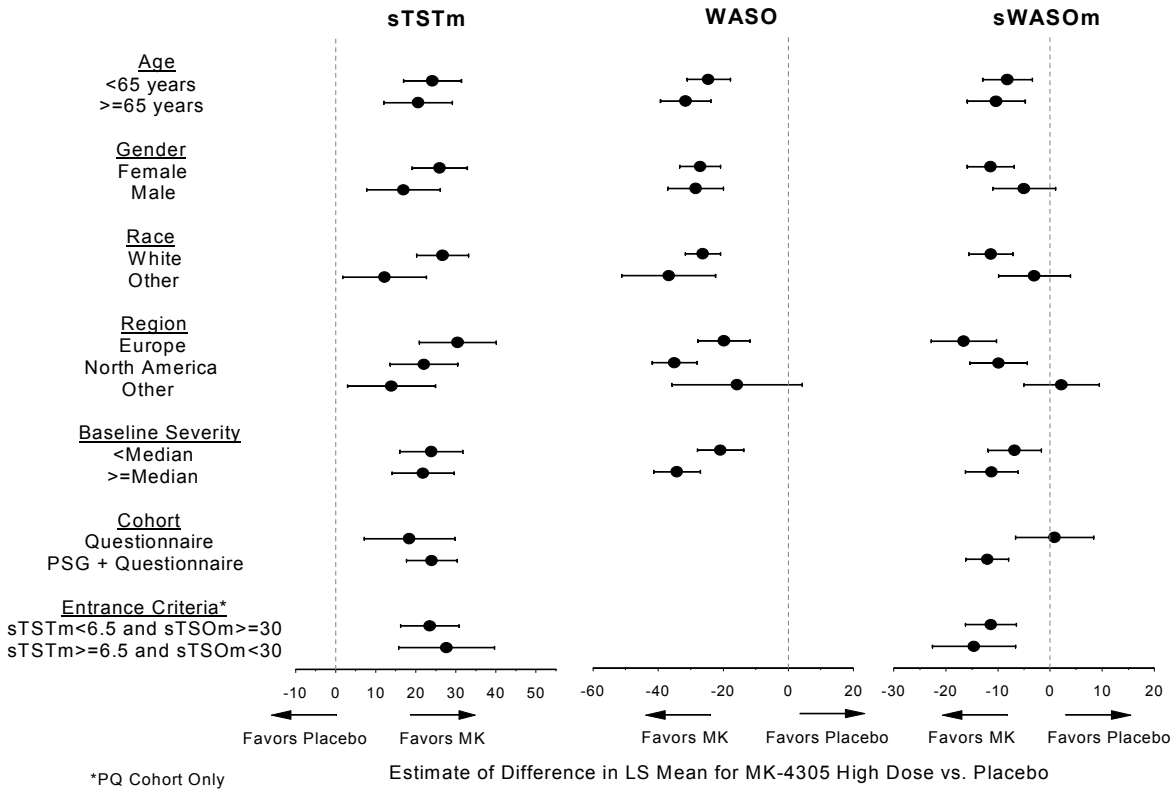
2.7.3.3.3.3　部分集団の要約

2.7.3.3.3.3.1　睡眠維持効果

部分集団ごとの併合データ（028試験及び029試験）において、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の、スボレキサント高用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を、それぞれ[図2.7.3: 10]及び[図2.7.3: 11]に示す。同様に、スボレキサント低用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を[図2.7.3: 12]及び[図2.7.3: 13]に示す。

部分集団解析でも全集団の解析と同様、スボレキサント高用量群及び低用量群でプラセボ群を上回る改善効果が得られた。睡眠維持に対する効果は、評価対象とした背景因子による部分集団間でおおむね一致した。95%信頼区間は部分集団間で重複し、多くの場合0を含まずスボレキサントの改善効果が示された。sWASOm では、「白人以外」の人種、「北米・欧州以外」の地域、Q コホートなどの部分集団で、一部例外がみられた。ただし、これら3つの部分集団ではいずれも、028試験の Q コホートに組み入れられた日本人患者の割合が比較的高かったことに留意する必要がある。

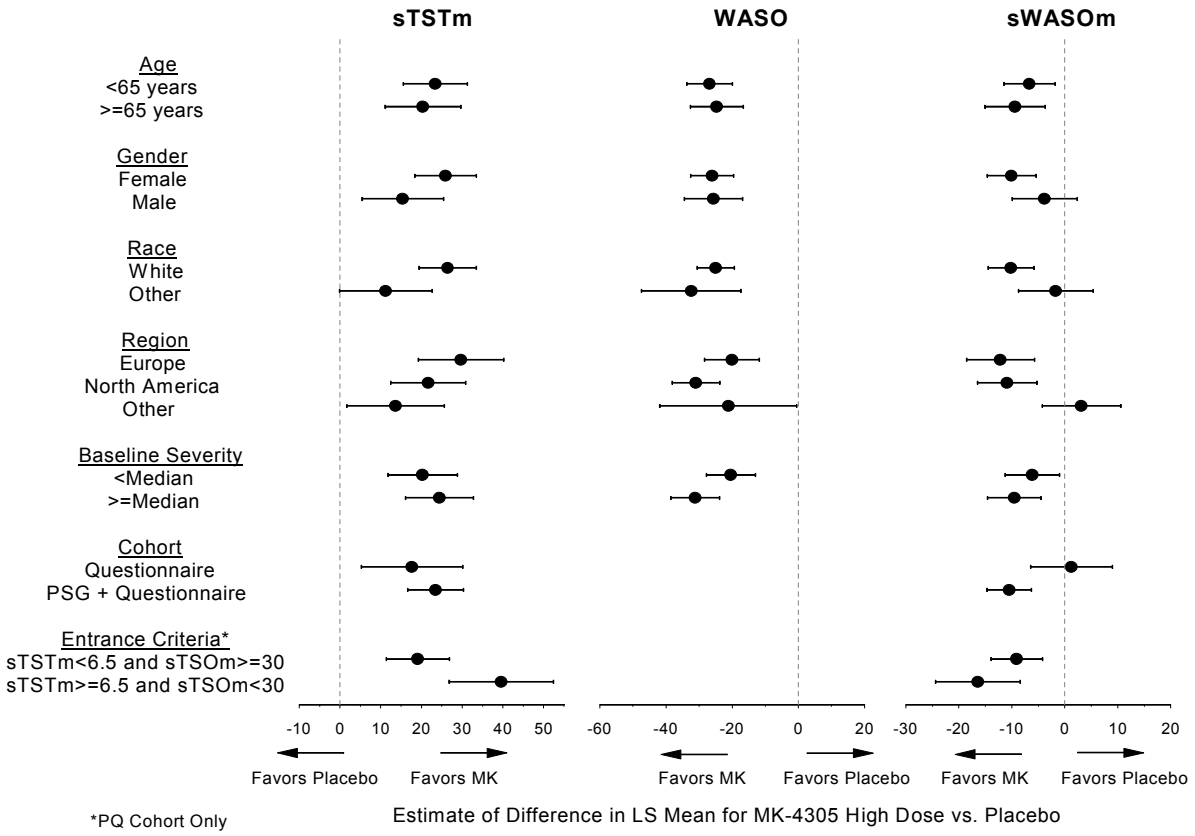
C Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図15）から引用

図 2.7.3: 10　　1ヵ月時の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）

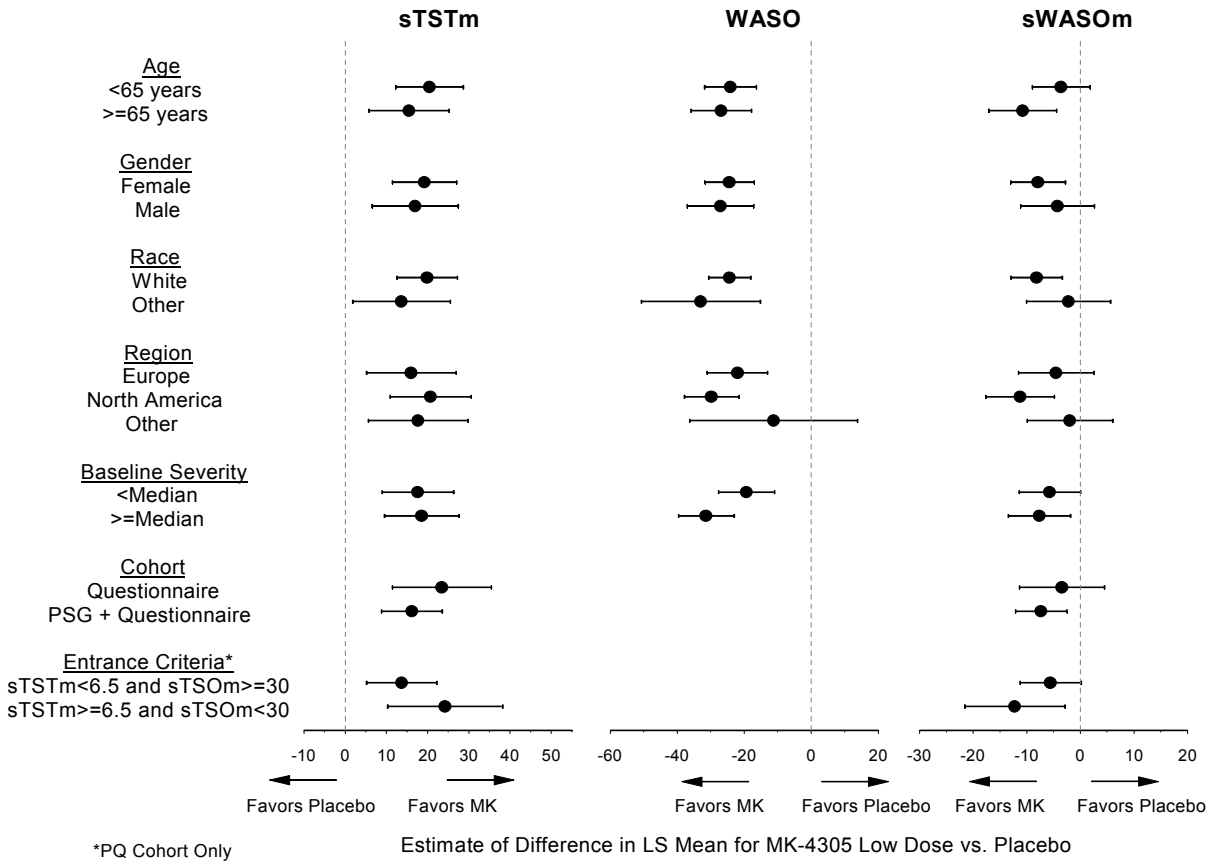
Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図16）から引用

図 2.7.3: 11　　3 ヵ月時の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）

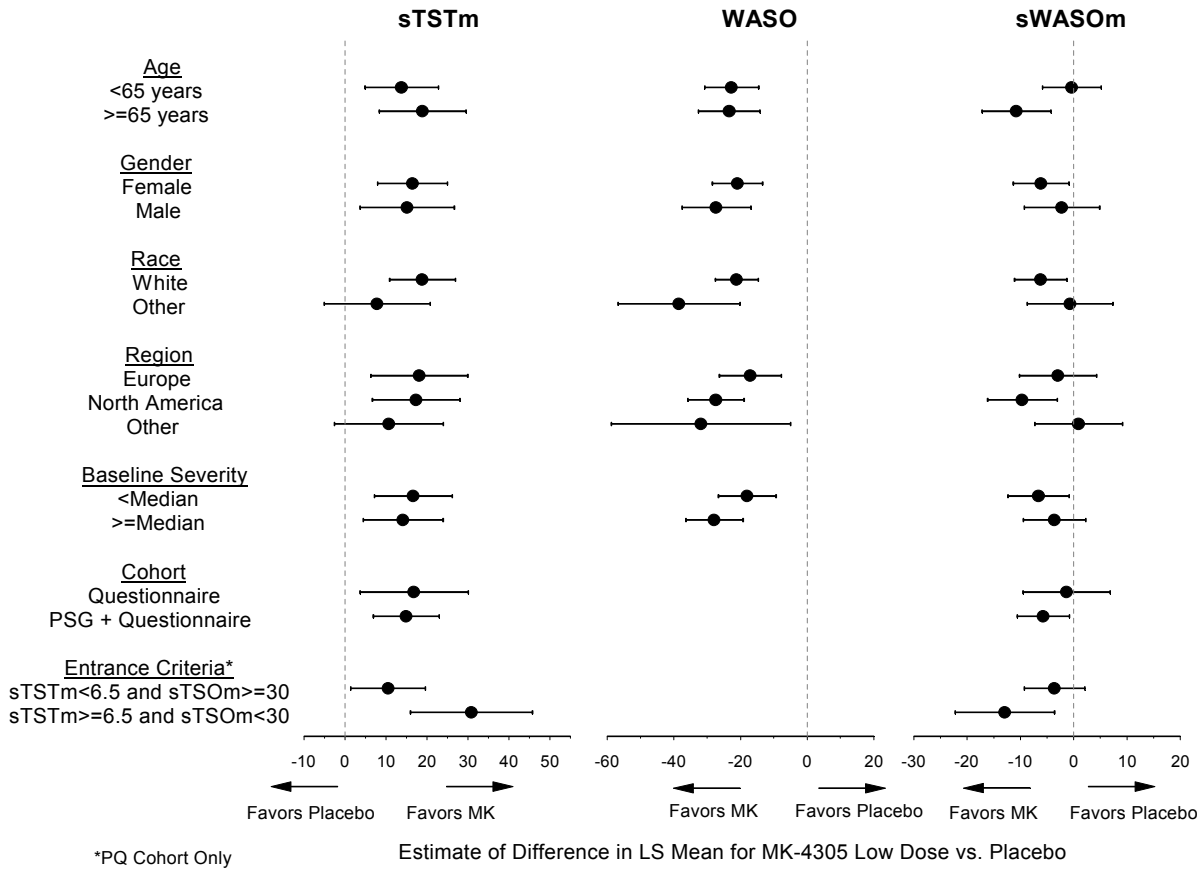
Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図17）から引用

図 2.7.3: 12　　1 ヵ月時の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）

Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図18）から引用

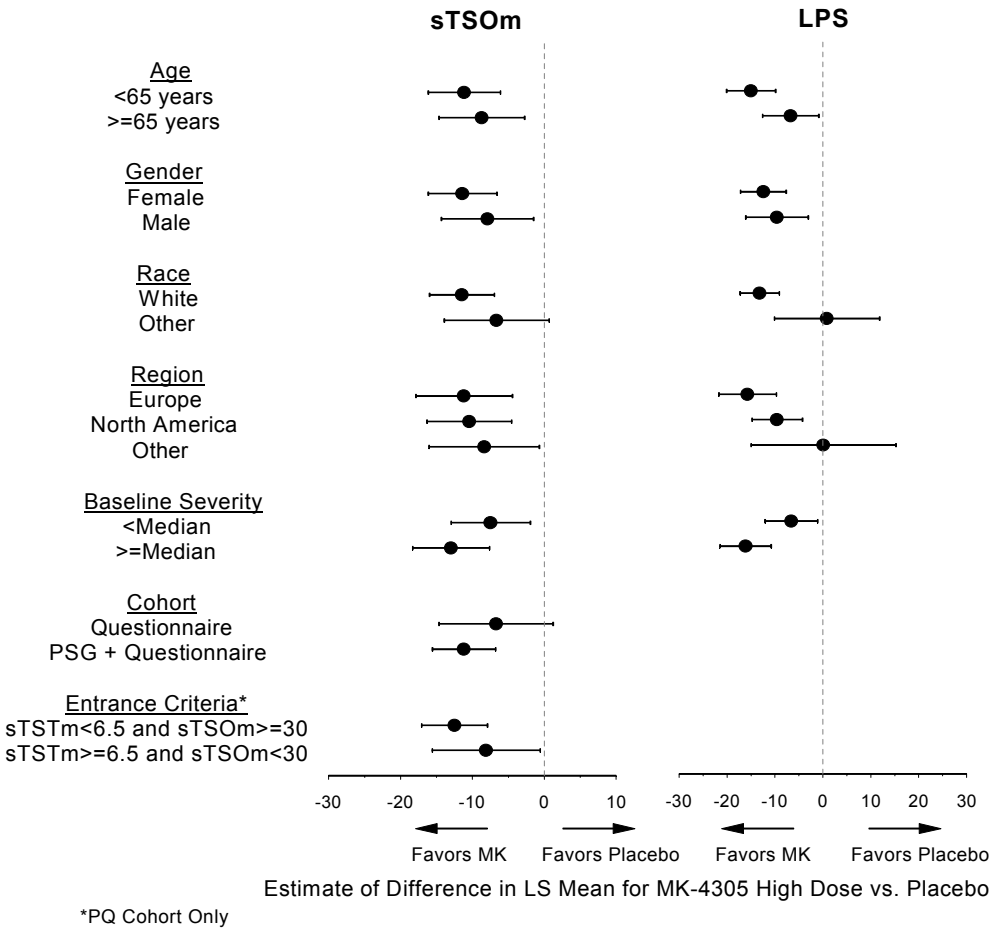
図 2.7.3: 13　　3 ヵ月時の睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）

Confidential

2.7.3.3.3.3.2　入眠効果

部分集団ごとの併合解析（028試験及び029試験）において、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の、スボレキサント高用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を、それぞれ[図2.7.3: 14]及び[図2.7.3: 15]に示す。同様に、スボレキサント低用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を、[図2.7.3: 16]及び[図2.7.3: 17]に示す。

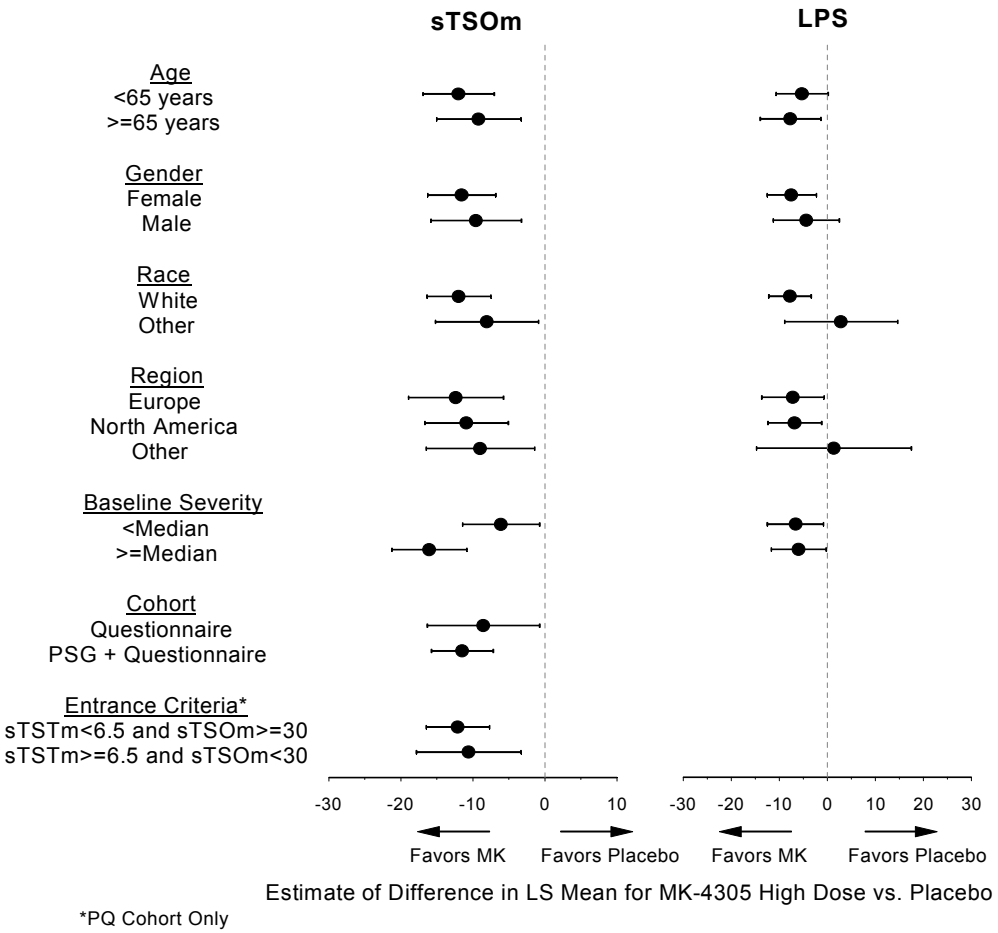
部分集団解析でも全集団の解析と同様、スボレキサント高用量群及び低用量群でプラセボ群を上回る改善結果が得られた。入眠効果は、評価対象とした背景因子による部分集団間でおおむね一致した。95%信頼区間は部分集団間で重複し、多くの場合0を含まず、スボレキサントの改善効果が示された。LPS では、「白人以外」の人種、「北米・欧州以外」の地域などの部分集団で、一部例外がみられた。ただし、これらの部分集団は患者数が比較的少なく、全集団のそれぞれ約10%及び5%のみに相当した。



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図19）から引用

図 2.7.3: 14　　1 ヵ月時の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）

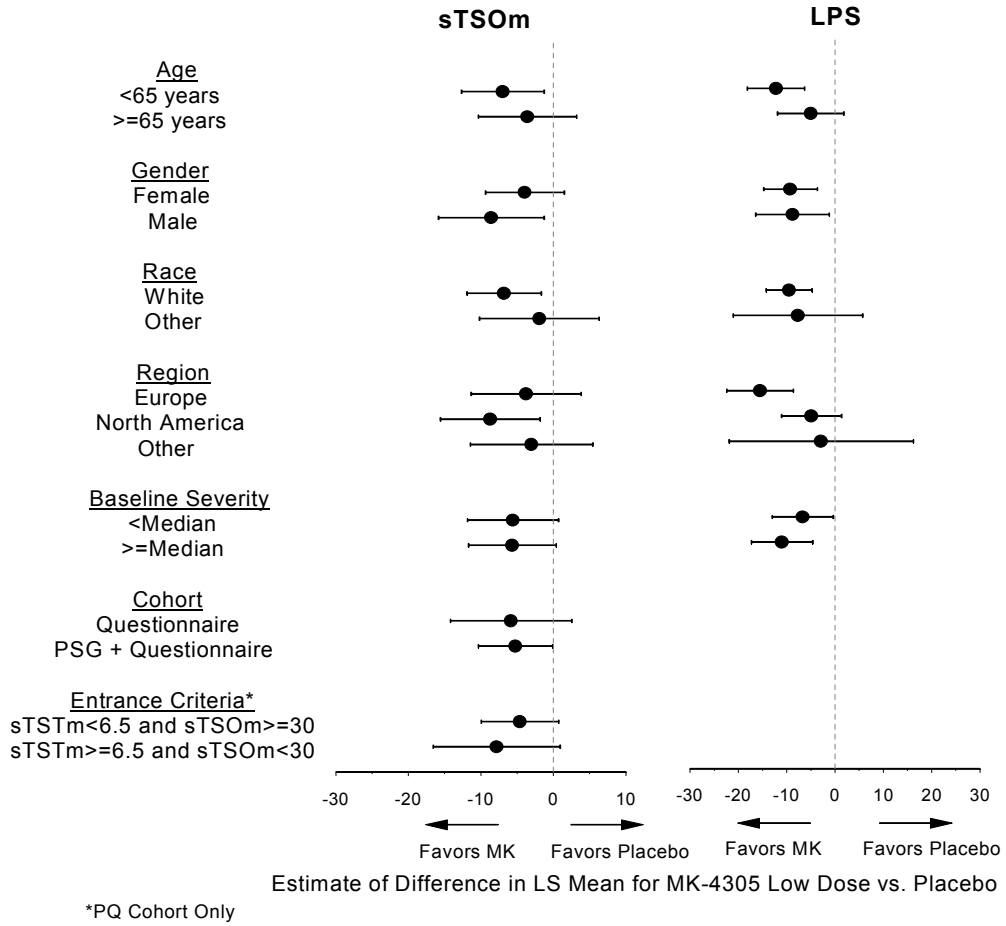
C Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図20）から引用

図 2.7.3: 15　　3 ヵ月時の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）

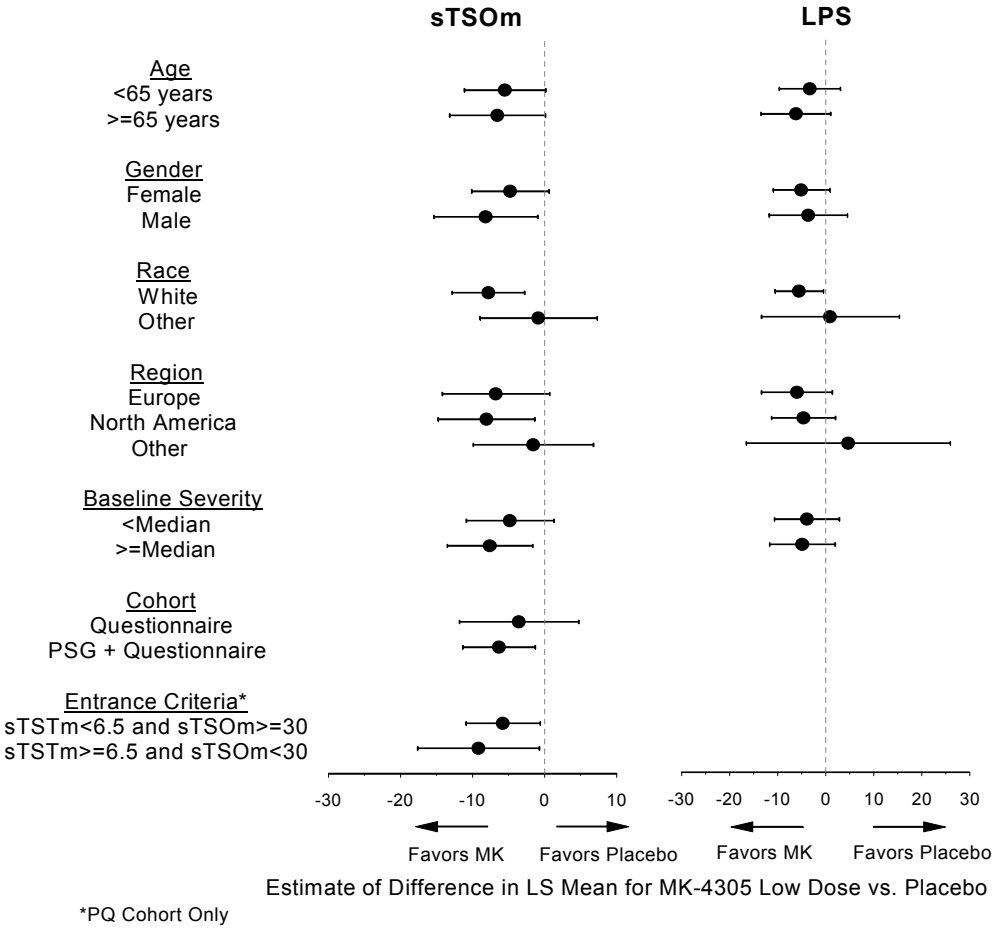
Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図21）から引用

図 2.7.3: 16　　1ヵ月時の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）

Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図22）から引用

図 2.7.3: 17　　3 ヵ月時の入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）（028 試験と 029 試験の併合）

Confidential

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の臨床開発において、本邦で実施した後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は国際共同治験であり、日本人のみを対象として有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていない。したがって、基本的に日本と米国を含む外国での臨床データパッケージは同様であるが、日本では、承認審査の過程における議論を踏まえ、以下の用量・用法が、適切であると判断した。

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。

ただし、承認申請時に申請者が推奨した用法・用量（案）は、「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。／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。」であり、本項では当該用法・用量（案）に関する考察を記載する。まず、後期第Ⅱ相試験及び重要な第Ⅲ相試験（028試験及び029試験）で検討した用量の設定根拠を示す。その後、本申請時点の臨床推奨用量が妥当であることを裏付けるすべてのデータ（第Ⅲ相試験の併合データを含む）を考察する。

非高齢者を対象とした後期第Ⅱ相試験又は非高齢者及び高齢者を対象とした第Ⅲ相試験で認められた用量反応性を、簡潔に要約する。本項では、非高齢者に対する臨床推奨用量、次に高齢者に対する臨床推奨用量について、特に有効性の結果に関連する情報を示す。臨床推奨用量範囲の安全性、薬物動態及び薬力学の結果の詳細は、他の項にも記載する。本申請資料中の情報を総合し、部分集団で用量変更が必要な場合には簡潔に示す。

日本人での推奨用法、用量に関する考察は[2.7.3.4.5 項]に示す。

2.7.3.4.1　第Ⅲ相試験で検討した用量の設定根拠の概要

第Ⅲ相試験で評価する用量は、忍容性の問題がなく、睡眠維持及び入眠を改善するという不眠症患者のニーズを満たす用量を特定するため、第Ⅰ相試験及び後期第Ⅱ相試験の結果に基づき段階的に設定した。

2.7.3.4.1.1　第Ⅲ相試験の用量設定

第Ⅱ相試験の用量設定根拠を、[2.7.3.1.4.2 項]に示す。用量設定試験である後期第Ⅱ相2期クロスオーバー試験（006試験）では、DSM-IV-TR により原発性不眠症と診断された非高齢者を対象として、スボレキサントの10、20、40及び80 mg の安全性及び有効性を評価した。本試験はアダプティブデザインのため、いずれの用量でも効果があり、いずれかの用量で忍容性がない場合、スボレキサント5 mg を追加できたが、事前に定義した基準により、この用量は追加しなかった。無作為に割り付けた254例のうち243例にスボレキサント4用量のいずれかを投与し（10 mg 群62

C Confidential

例、20 mg 群61例、40 mg 群59例及び80 mg 群61例）、249例にプラセボを投与した。

第1日夜及び第4週における有効性の主要評価項目（SE）及び副次評価項目（WASO 及び LPS）について、各用量での最小二乗平均のプラセボ群との差の図を、[図2.7.3: 18]に示す。

主要評価時点（第1日夜及び第4週）では、スボレキサントの全用量で、SE はプラセボ群と比較してベースラインからの有意な増加（P 値<0.005）、WASO はプラセボ群と比較してベースラインからの有意な短縮（P 値<0.0005）が認められた。第1日夜における SE の最小二乗平均のプラセボ群との差は、5.2%～12.9%の範囲で用量依存的に増加した。同様に、第1日夜における WASO は、プラセボ群と比較して-21.2～-36.8分の範囲で改善した。第4週の結果は、第1日夜ほど顕著な用量反応性を示さず、改善は40 mg で最大（SE）又はほぼ最大（WASO）に達した。

治験実施計画書に定めた多重性に対処する方法では、ある用量を効果があるとみなすためには、第1日夜及び第4週で連続する各用量（最高用量80 mg から開始）に有意な結果が得られることを必要としたが、2つの治療期のデータを解析した結果、スボレキサントのいずれの用量でも、入眠の客観的評価項目（LPS）を有意に改善しなかった。これは、本試験が特に症例数に関して LPS で統計的に有意な差を示すようデザインした試験ではないためと考えられる。本試験では、2つの評価時点（第1日夜及び第4週）で LPS が15分の差を示すのに必要な検出力は40%未満であった。治療期の併合解析では、第1日夜にスボレキサントの40 mg 及び80 mg、第4週に20 mg で入眠が改善したことが示された（いずれも P 値<0.001）。持越し効果の可能性を排除するため、治療期 I 期のデータのみを解析したところ、スボレキサントが20 mg 以上で入眠に効果があることが示された。

主観的評価項目の探索的解析の結果、さらにスボレキサントの2つの高用量群（40 mg 及び80 mg）では、大部分の評価時点での主観的評価項目である sTSTm、sTSOm、sWASOm 及び sQUALm で、プラセボ群に比べて良好な結果を示した（名目上の P 値<0.05）。プラセボ群と比べスボレキサント20 mg、40 mg 及び80 mg 群は、ISI スコアの合計が大きく改善し、すべての対応する名目上の P 値は0.03未満であった。

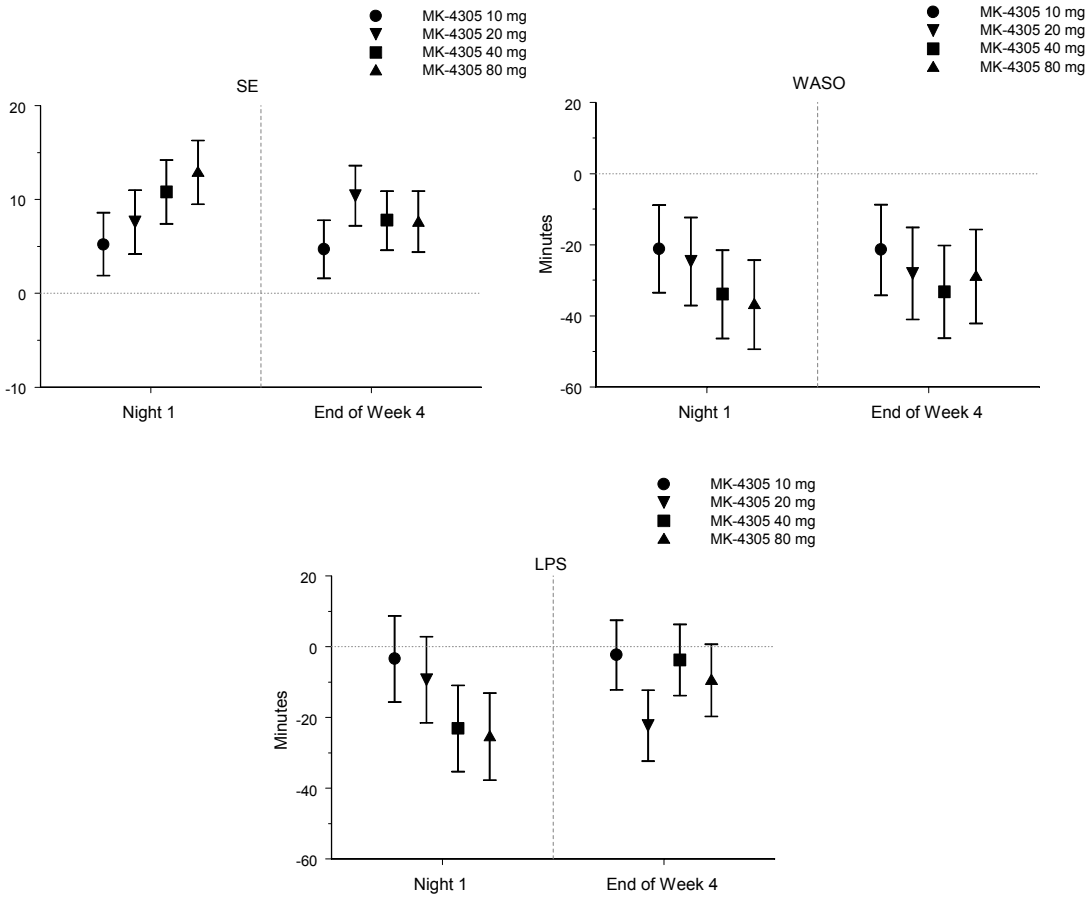
本試験の結果、40 mg 及び80 mg は重要な有効性評価項目で有効であることを示したが、10 mg 及び20 mg では、無効又は頑健性及び一貫性が低い結果となった。スボレキサントのいずれの用量でも、重篤な安全性又は忍容性の懸念は認められなかったが、有害事象発現率には、40 mg 群及び80 mg 群でプラセボ群と比較して用量反応性が認められた（40 mg 群で30.5%、80 mg 群で36.1%であったのに対し、プラセボ群で20.1%）。006試験の80%中間解析時に入手したデータに基づく用量反応モデルでは、40 mg と80 mg の間での有効性の増加はわずかで、80 mg での有害事象の増加により相殺される可能性があることが示唆された[資料5.4: 669]。したがって、有効性及び安全性の点から、大多数の患者でベネフィットがリスクを最も上回る用量は40 mg と考えられたため、第Ⅲ相試験での非高齢者での最高用量は40 mg に設定した。なお、028試験及び029試験では、非高齢者における用量反応性の詳細な情報を得るため、さらに低い用量（20 mg）も用いた。

高齢者と非高齢者の薬物動態は、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 mg1日1回就寝前投与後と同程度であったため、第Ⅲ相試験での高齢者での用量は、非高齢者への40 mg 投与

C Confidential

と同程度の曝露量が得られる30 mg に設定した。

Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図23）から引用

図 2.7.3: 18　　SE、WASO 及び LPS のプラセボ群に対する最小二乗平均の差（006 試験）

2.7.3.4.2　第Ⅲ相試験における用量反応性

健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（002試験）及び不眠症患者を対象とした後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）の結果に基づき、不眠症に対する予定される臨床推奨用量であるスボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）の有効性及び安全性を確認する目的で、第Ⅲ相試験を計画した。したがって、028試験及び029試験の主要目的はスボレキサントの有効性及び安全性の確認とし、009試験の主要目的は、スボレキサント高用量の長期安全性の評価とした。

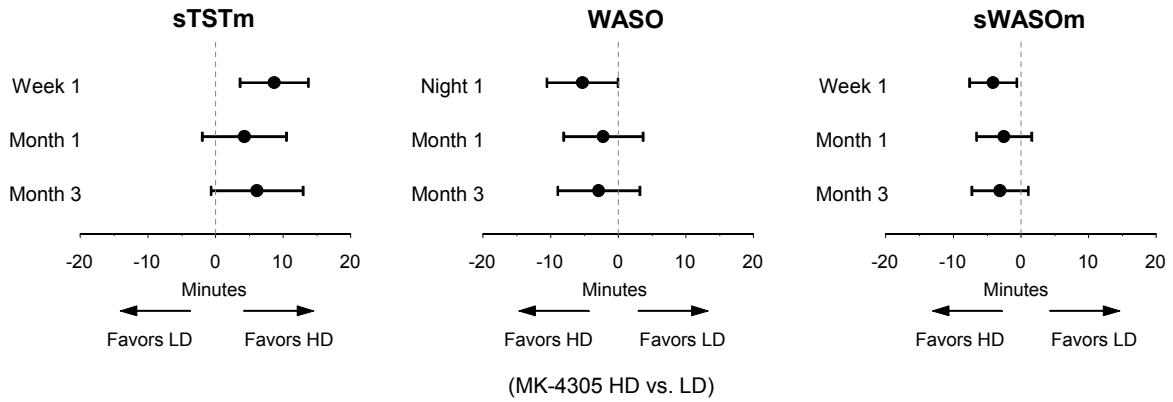
スボレキサントの第Ⅲ相試験は、非高齢者及び高齢者を対象とした。スボレキサントの2用量を検討した第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の併合解析の結果は、非高齢者及び高齢者の用量［高用量（40 mg、30 mg）、低用量（20 mg、15 mg）］群ごとに本概要の上記の項に要約した。これらの併合データから、スボレキサント高用量が複数の評価項目及び評価時点で入眠困難及び睡眠維持困難の両方を有意に改善することを示す一貫した結果が得られた。

Confidential

第Ⅲ相試験でのスボレキサント低用量群の有効性の評価は、第Ⅲ相有効性検証試験の1つである028試験の副次目的であり、028試験及び029試験でスボレキサント低用量群とプラセボ群を比較するには検出力不足であった。デザインが類似した第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）を併合して、スボレキサント低用量群とプラセボ群とを比較した解析は、探索的解析であるが十分な検出力を有していた。第Ⅲ相試験の結果全体並びに併合解析（028試験及び029試験）の結果、スボレキサント低用量群の有効性が示唆された。スボレキサント低用量群の有効性、特に入眠の評価項目に対する有効性の結果は、全般的に一貫性に欠けるものであった。さらに、[2.7.3.3.2 項]に示すように、有効性の評価項目（主要評価項目のみならず探索的な評価項目も含む）に対する効果の大きさは、低用量群では高用量群よりおおむね小さかった。有効性の主要評価項目の併合解析（028試験及び029試験）の結果を以下に示す。

併合データ（028試験及び029試験）をもとに、非高齢者及び高齢者の併合集団での睡眠維持及び入眠の主要な客観的及び主観的評価項目における高用量（30 mg 又は40 mg）と低用量（15 mg 又は20 mg）の効果を比較したフォレストプロットを、[図2.7.3: 19]及び[図2.7.3: 20]に示す。対応する表を[資料5.3.5.3.2: ISE]（5.3.5.3.2.7.3.10.3項）に示す。いずれの比較でも、点推定値は高用量の改善効果を示すもので、sTSTm（第1週）、sWASOm（第1週）及び sTSOm（1ヵ月時及び3ヵ月時）では95%信頼区間に0が含まれなかった。第Ⅲ相試験で得られたこれらの結果は、先行する後期第Ⅱ相試験（006試験）の結果と一致し、不眠症の非高齢者及び高齢者では、睡眠維持及び入眠に対するスボレキサント40 mg 又は30 mg の効果が、20 mg 又は15 mg より高いことを示している。

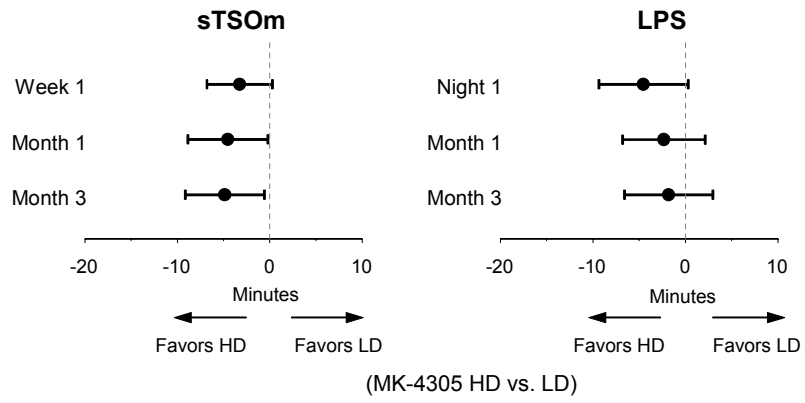
すべてのデータ及び結果を統合した考察は、予定される臨床推奨用量の有効性を支持した。非高齢者及び高齢者の考察は次項に示す。



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図24）から引用

図 2.7.3: 19　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（028 試験と 029 試験の併合）

Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図25）から引用

図 2.7.3: 20　　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（028 試験と 029 試験の併合）

2.7.3.4.3　用量反応性

不眠症患者における後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の用量反応モデルを行い、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の結果とともに、予定されている臨床推奨用量の追加情報を得た。用量反応性及び治療域を推定するために、本モデルには、有効性評価項目（WASO、LPS、sWASOm、sTSTm 及び sTSOm）、安全性及び忍容性の評価項目（DSST、持越し効果に関連する有害事象の発現率）の用量反応性を含めた。スボレキサントの治療域を検討する用量反応モデリングシミュレーションを本項に後述する。モデルの適格性の詳細な情報を[2.7.2.3.5 項]に示す。

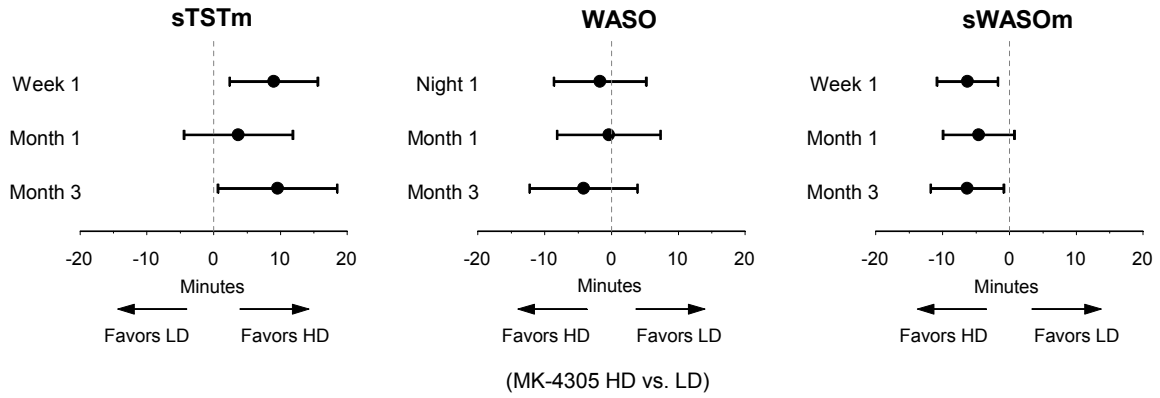
2.7.3.4.4　年齢区分別の推奨用量

2.7.3.4.4.1　非高齢者における推奨用量

スボレキサントを投与された1,787例の不眠症の非高齢者及び高齢者を対象とした、大規模な第Ⅲ相試験の結果、スボレキサントはおおむね良好な安全性プロファイルを示した。3～12ヵ月の治療期の重篤な有害事象又は有害事象による中止率は、プラセボ群と比較して同程度であった。スボレキサント低用量及び高用量ともに、おおむね良好な忍容性を示した。スボレキサント40 mg群で、有害事象（主に投与翌日の傾眠）のわずかな増加がみられたが、それらはおおむね許容可能なものであり、持続期間は短く、重症度も低かった。併合データ（028試験及び029試験）での非高齢者の睡眠維持及び入眠効果の主要な客観的及び主観的評価項目における、高用量（40 mg）の効果に対する低用量（20 mg）の効果のフォレストプロットを[図2.7.3: 21]及び[図2.7.3: 22]に示す。いずれの比較でも点推定値は高用量を支持し、sTSTm（第1週及び3ヵ月時）、sWASOm（第1

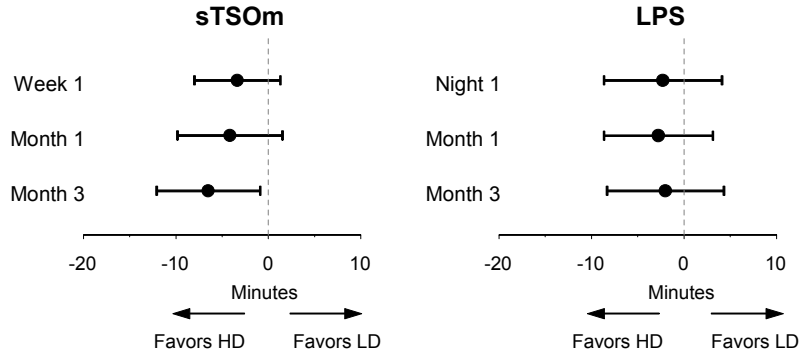
C Confidential

週及び3ヵ月時）及び sTSOm（3ヵ月時）の95%信頼区間は0を含まなかった。第Ⅲ相試験のこれらの結果は、後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）と一致し、非高齢者においてスボレキサント20 mg に比べ40 mg でより高い睡眠維持及び入眠効果を示した。



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図26）から引用

図 2.7.3: 21　　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（65 歳未満、028 試験と 029 試験の併合）



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図27）から引用

図 2.7.3: 22　　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（65 歳未満、028 試験と 029 試験の併合）

009試験、028試験及び029試験の併合データでの、非高齢者のスボレキサント高用量群（40 mg）

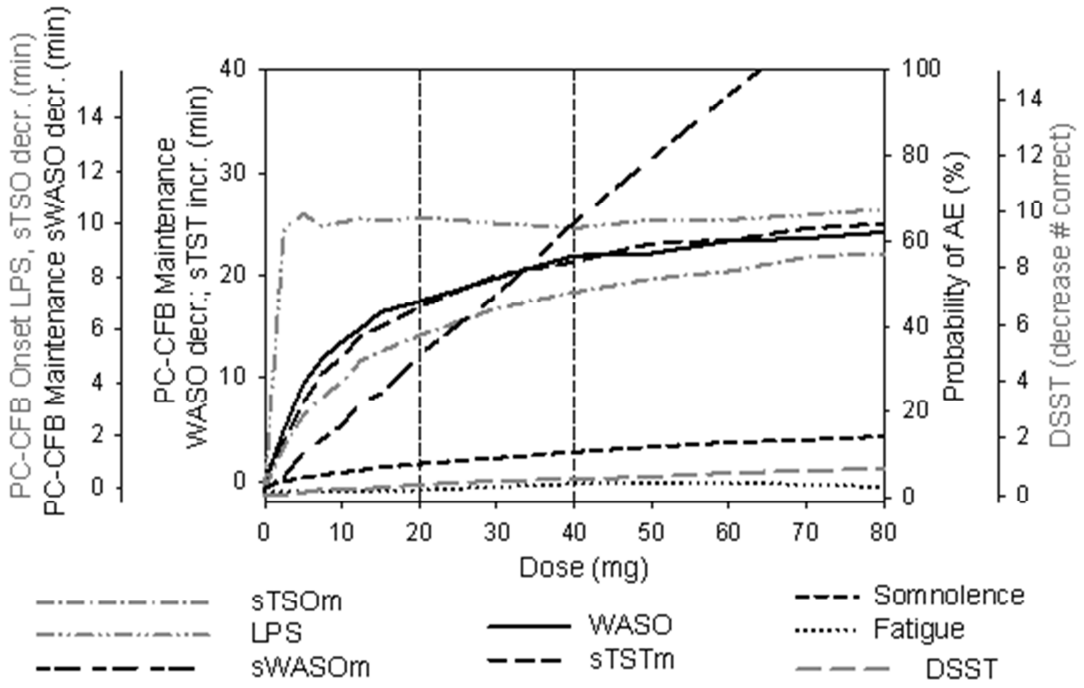
Confidential

及び低用量群（20 mg）における全体の有害事象プロファイル及び持越し効果のプロファイルを反映した主な3ヵ月時までの有害事象発現率を[付録2.7.3: 36]に示す。全般的に、有害事象発現率は、スボレキサント低用量群とプラセボ群の間で同程度であり、スボレキサント高用量群でわずかに高かった。持越し効果に関連する有害事象の発現は少なく（傾眠13%未満及び疲労4%未満）、用量相関性を示した（プラセボ≤低用量<高用量）。その他の持越し効果に関連する有害事象である鎮静の発現率はプラセボ群と同様に低く、用量相関性は認められなかった。これらの結果では、持越し効果の持続期間又は重症度に差は認められなかった。これらの持越し効果は、持続期間や重症度に関して区別しておらず、単回の軽度な事象であっても1例の発現として集計された。したがって、これらの発現率は、臨床的に意味のある忍容性の問題として持越し効果のような有害事象を発現した患者の割合を、過大評価している可能性があった。また、中等度又は重度の傾眠の発現率は低く、中等度の傾眠の発現率は、スボレキサント低用量群1.0%（3例）、高用量群4.1%（27例）、プラセボ群1.1%（6例）で、重度の傾眠の発現率は、スボレキサント低用量群0.3%（1例）、高用量群0.8%（5例）、プラセボ群0%（0例）であった。日中のより慢性的で継続する眠気の主観的症状として特徴づけられる日中の過剰な眠気（より重度の持越し効果）は、忍容性に関わる重大な問題に至る有害事象である。非高齢者における日中の過剰な眠気の発現率は、スボレキサント高用量群1.5%（10例）、スボレキサント低用量群0.7%（2例）及びプラセボ群0.4%（2例）であり、持越し効果の発現率が低いことが示唆された。

非高齢者を対象とした第Ⅰ相試験で自動車運転に対する影響を評価し[資料5.3.4.1: P035]、第Ⅲ相試験では患者報告の自動車事故又は交通違反を収集し、これらの試験で自動車運転能力に及ぼす持越し効果の可能性を検討した。第Ⅲ相試験での自動車事故又は交通違反はプラセボ群と比べて変わらなかった。非高齢者の自動車運転能力評価試験の第Ⅰ相試験（035試験）では、スボレキサントの20 mg 群及び40 mg 群は、SDLP で評価した自動車運転能力に対し、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。しかし、眠気による自動車走行検査の中止が数例で起こっており、副次的な対称性の解析では、スボレキサントの持越し効果には個人差があると考えられた。スボレキサントの臨床開発で、有害事象による中止及び臨床的に忍容性に問題となる持越し効果の発現率は低く、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で評価した用量範囲内での用量を制限する安全性の懸念はみられなかったが、第Ⅲ相試験では持越し効果に関連する有害事象の傾眠及び疲労に見かけの用量反応性が認められた。これらの結果は、厳密な用量反応性というよりも持越し効果に対する個人の感受性の差によることを示唆するものであった。

後期第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の併合解析から、主要な有効性の客観的及び主観的評価項目、並びに持越し効果に関連する有害事象の発現に関して、用量－反応モデルを構築した[2.7.2.3.5 項]。これらの用量反応性のモデリングシミュレーションに基づく非高齢者の治療域を[図2.7.3: 23]に示す。スボレキサントの治療域を詳細に検討したモデルに基づく用量－反応曲線は、大半の評価項目（sTSOm、sWASOm、WASO 及び sTSTm）に対する有効性が、スボレキサント20 mg 群よりスボレキサント40 mg で高いと予測されることを示している。安全性評価項目について予測された用量反応性は、用量増加に伴い有害事象（特に傾眠）が増加するが、この増加は非常に緩やかであり、大半の非高齢者での臨床推奨用量を40 mg とすることが可能であると示唆された。

Confidential



[資料5.3.5.3.4.6: R617]（図51）から引用

図 2.7.3: 23　　治療域の推定モデル：プラセボ補正したベースラインからの変化量の睡眠維持及び入眠効果並びに持越し効果の用量反応（3 ヵ月時、非高齢者）

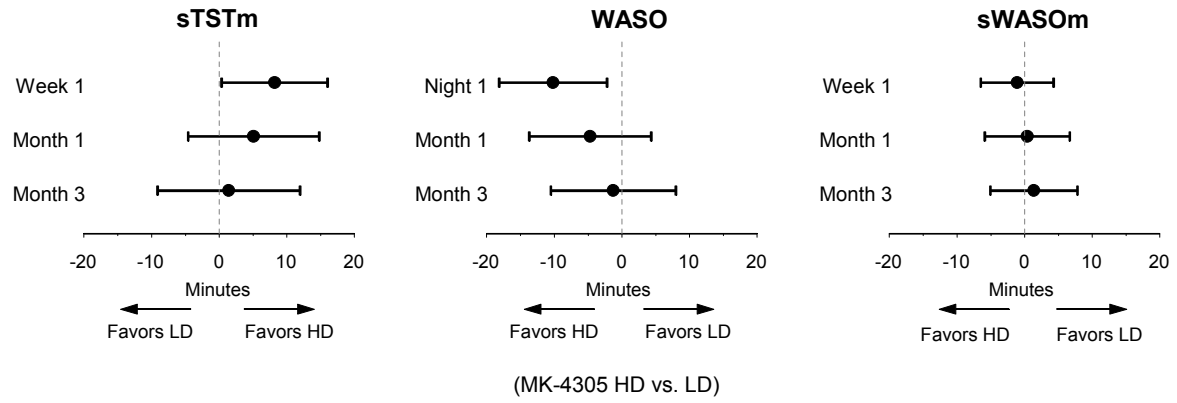
これまでに得られている第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータ及びモデリングシミュレーションの結果を総合すると、外国での非高齢者の臨床推奨用量を40 mg に設定することが支持される。この集団における睡眠維持及び入眠の改善効果は40 mg で20 mg より高く、大半の患者では40 mg のベネフィットが20 mg より若干高いと予想される。持越し効果を含めスボレキサントの全体的に良好な安全性プロファイルは、大半の患者で40 mg の忍容性が良好であることと一致しており、40 mg を投与することでより高い有効性のベネフィットを得ることが可能と考えられる。一部の患者では持越し効果への感受性が高く、より重度の又は持続する症状を発現する可能性が示唆された。したがって一部の患者、すなわち、高用量で忍容性に問題があった患者などには、低用量（20 mg）が妥当と考えられる。

2.7.3.4.4.2　高齢者における推奨用量

第Ⅲ相試験では、非高齢者の低用量（20 mg）及び高用量（40 mg）より減量した用量を高齢者（低用量：15 mg、高用量：30 mg）に投与した。第Ⅲ相試験でのこの減量は、非高齢者及び高齢者の薬物動態の曝露量と一致し、高齢者は忍容性について感受性が高い可能性があることを反映していた。現時点の忍容性の結果では、非高齢者に対し高齢者での臨床的に有意な感受性の亢進は認められていないが、高齢者に対する臨床推奨用量は、高齢者での臨床経験のある用量として、第Ⅲ相試験で検討した15 mg 及び30 mg と考えられた。

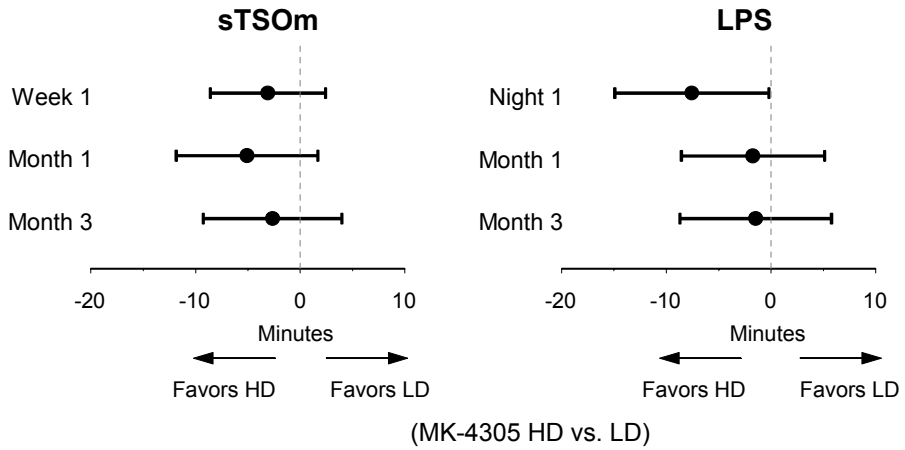
Confidential

高齢者における臨床推奨用量の妥当性を裏付ける結果を本項に記載する。併合データ（028試験及び029試験）での、高齢者の高用量（30 mg）及び低用量（15 mg）の反応のフォレストプロットを[図2.7.3: 24]及び[図2.7.3: 25]に示す。すべての比較では、1ヵ月時及び3ヵ月時の sWASOm を除き、点推定値は高用量の優越性を示すもので、sTSTm（第1週）、WASO（第1日夜）及び LPS（第1日夜）は95%信頼区間に0が含まれなかった。これらの結果は、高齢者では、睡眠維持及び入眠に対する30 mg の効果が15 mg より高いことを示している。



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図29）から引用

図 2.7.3: 24　　睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（65 歳以上、028 試験と 029 試験の併合）



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図30）から引用

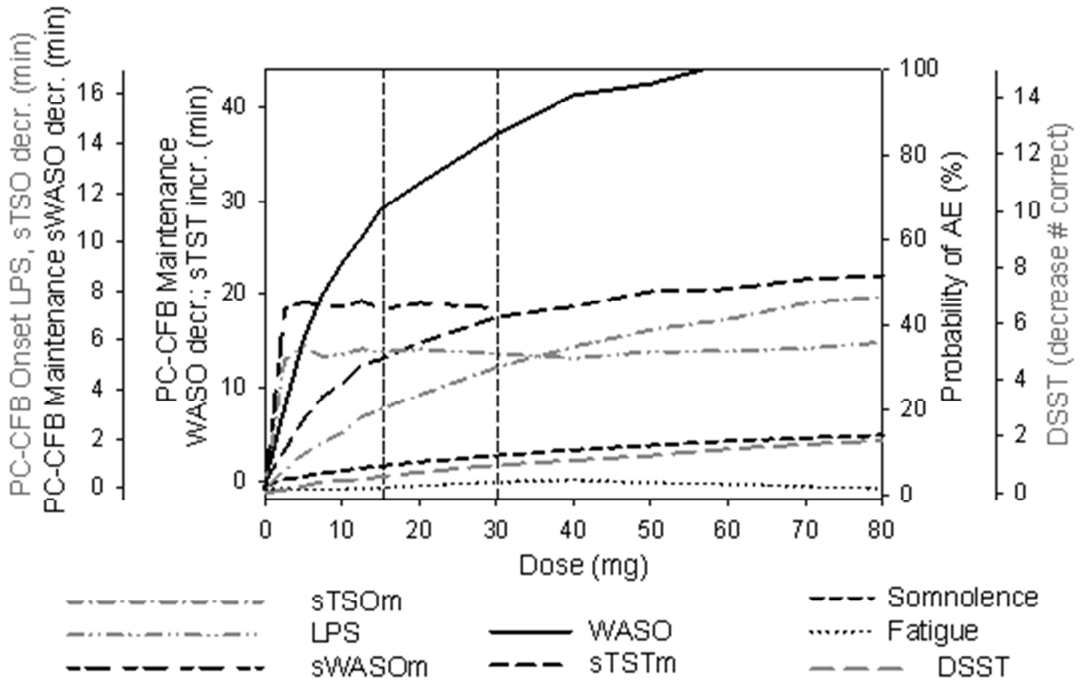
図 2.7.3: 25　　入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び 95%信頼区間（分）（スボレキサント低用量群 vs.スボレキサント高用量群）（65 歳以上、028 試験と 029 試験の併合）

Confidential

009試験、028試験及び029試験の併合データでの、最初の3ヵ月間の高齢者の高用量（30 mg）群及び低用量（15 mg）群における主な有害事象発現率を、[付録2.7.3: 37]に示す。有害事象発現率は、高用量群及び低用量群でプラセボ群と同程度であった。持越し効果に関連する有害事象の発現率（傾眠9%未満及び疲労4%未満）は低かったが、用量依存性を示した（プラセボ≤低用量<高用量）。[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.5.9.4項）に示すように、これらの発現率は、持越し効果の発現率を反映したもので、臨床的に問題となる程度を反映するものではなかった。中等度の傾眠の発現率は、スボレキサント低用量群2.5%（5例）、高用量群2.7%（17例）及びプラセボ群0.6%（3例）、また重度の傾眠は、スボレキサント低用量群0%（0例）、スボレキサント高用量群0.5%（3例）及びプラセボ群0.2%（1例）であり、日中の過剰な眠気は、スボレキサント低用量群0.5%（1例）、高用量群0.6%（4例）及びプラセボ群0%（0例）と低く、交通事故及び交通違反は、プラセボ群と変わらなかった。高齢者を対象とした第Ⅰ相試験で自動車運転に対する影響を評価したところ[資料5.3.4.1: P039]、スボレキサントの15 mg 及び30 mg は、SDLP の平均値又は対称性の解析により評価した自動車運転能力に影響を及ぼさなかった。高齢被験者1例は、プラセボ投与後の傾眠により自動車運転を中止した。全般的に有害事象による中止率及び持越し効果の発現率は低かった。非高齢者と同様に、高齢者で得られた結果は、厳密な用量反応性というよりも持越し効果に対する個人の感受性の差によることを示唆するものであった。

後期第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の併合解析から構築した用量－反応モデルでは、高齢者などの部分集団における反応を予測するため共変量を評価した[2.7.2.3.5 項]。用量反応性のモデリングシミュレーションに基づく、高齢者におけるスボレキサントの治療域を[図2.7.3: 26]に示す。モデルに基づく用量－反応曲線は、大半の評価項目（sTSO、WASO 及び sTST）に対する有効性が、15 mg より30 mg で高いと予測されることを示している。安全性評価項目について予測された用量反応性は、用量増加に伴い有害事象が増加するが、この増加は少数の患者に影響することから極めて緩やかであり、大半の高齢者の臨床推奨用量を15 mg 又は30 mg とすることが可能であると示唆された。

C Confidential



[資料5.3.5.3.4.6: R617]（図52）から引用

図 2.7.3: 26　　治療域の推定モデル：プラセボ補正したベースラインからの変化量の睡眠維持及び入眠効果並びに持越し効果の用量反応（3 ヵ月時、高齢者）

これまでに得られているデータ及びモデリングシミュレーションの結果を総合すると、高齢者での臨床推奨用量は30 mg に設定することが支持される。高齢者では、30 mg の有効性は15 mg より高いと予想され、全体の安全性プロファイルは一貫しており、この用量で大半の患者で忍容性を示した。高用量で忍容性に問題があった患者など一部の高齢者では、これより低い15 mg が妥当と考えられる。

2.7.3.4.4.3　内因性及び外因性要因に基づく用量調整

用量調整に関して、[2.7.2 項]に示すデータに基づき、添付文書（案）に以下の使用上の注意を記載する。

CYP3A 阻害剤

本剤と強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾールなど）の併用は推奨しない。

本剤と中等度の CYP3A 阻害剤（ジルチアゼムなど）と併用する場合、本剤の最大用量は成人で20 mg、高齢者で15 mg を超えないようにすること。

上記以外に、内因性及び外因性要因を考慮して推奨される用量調整はない。外因性要因（薬物間相互作用）に基づく用量調整の根拠の詳細は[2.7.2.3.3 項]に示す。

Confidential

2.7.3.4.5　日本人における推奨用量

後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）は日本と米国の2ヵ国で実施し、スボレキサント10、20、40、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 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、第1日夜及び第4週の 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。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優越性を示した。また、治療期 I 期のデータを用いた追加解析の結果、スボレキサント群はプラセボ群と比較して、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全般的に良好であった。さらに、日本人集団と非日本人集団のスボレキサントの $C_{9\ hr}$ 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]に示す結果に基づき、有効性と安全性の点から、大多数の患者でベネフィットがリスクを上回る用量は40 mg と考えられたため、第Ⅲ相試験の非高齢者に対する高用量は40 mg とし、低用量を20 mg 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[2.7.2.3.2.2 項]、高齢者の高用量は30 mg とし[2.7.3.4.1.1 項]、低用量は15 mg とした。

以上より、日本人でも非日本人と同一の用量で有効性及び安全性が評価できることが示されたため、第Ⅲ相国際共同試験（028試験）に日本が参加することに問題はないと考えた。

日本人での本剤の有効性及び安全性の評価に用いる主要な試験は、日本人が参加した第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）とした。028試験には、全集団の24.2%にあたる247例（スボレキサント高用量群：92例、スボレキサント低用量群：61例、プラセボ群：94例）の日本人患者が、主観的評価項目のみで有効性を評価する集団（Q コホート）に組み入れられた。これに対して、非日本人患者は、客観的評価及び主観的評価の両方を実施する集団（PQ コホート）に組み入れられた。

028試験結果から、以下に示すとおり、PQ コホートと Q コホートの類似性、及び非高齢者と高齢者の類似性が認められ、PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）を同一集団として解析すること、及び非高齢者と高齢者を同一集団として解析することが適切であると判断した[2.7.3.4.5.1 項] [2.7.3.4.5.2 項]。

C Confidential

2.7.3.4.5.1　028試験の PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）を同一集団とみなすことの適切性

028試験の PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）を同一集団として解析することの適切性を検討するため、各コホートの患者背景［年齢、性別、BMI 及び有効性の主観的な主要評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースライン値］、治験実施計画書の選択基準の相違、PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）の有効性、安全性及び血漿中薬物濃度の比較結果を示す。

2.7.3.4.5.1.1　PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）の患者背景の比較

028試験の PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）の人口統計学的特性及び他のベースライン特性を比較した。

その結果、患者の平均年齢は、PQ コホートで56歳、Q コホートで55歳であり、類似していた。性別の割合は、PQ コホートで女性62.4%、男性37.6%、Q コホートで女性62.3%、男性37.7%であり、両コホートで類似していた。平均 BMI は、PQ コホートで26.0 kg/m^2、Q コホートで22.4 kg/m^2であり、Q コホートで若干低かった。また、入眠効果（sTSOm）のベースライン値は、両コホート間で同程度であり、睡眠維持効果（sTSTm）のベースライン値は Q コホートで若干短かった[表 2.7.3J: 1]。

以上の結果から、PQ コホートと Q コホートの間に認められる患者背景の差は大きなものではなく、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を与えるものではないと考える。

表 2.7.3J: 1　有効性の主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースライン値の PQ コホートと Q コホートの比較（全集団、028 試験）

Endpoint	Treatment	PQ Cohort			Q Cohort		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD
sTSTm	MK-4305LD	191	327.6	59.1	61	306.1	48.3
	MK-4305HD	291	320.7	70.7	92	301.8	52.6
	Placebo	290	323.6	65.5	94	291.3	57.8
sTSOm	MK-4305LD	191	63.3	33.6	61	63.5	46.8
	MK-4305HD	291	69.5	54.7	92	63.1	31.0
	Placebo	290	63.8	36.0	94	76.4	51.0
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg							

[資料5.3.5.4: P028J]（表1-40、表1-41）から引用

2.7.3.4.5.1.2　PQ コホートと Q コホートの選択基準の比較

PQ コホートと Q コホートの主な選択／除外基準は、以下を除いて同一であった。

C Confidential

PQ コホートの選択基準

来院2（スクリーニング時）及び来院2a（ベースライン時）の PSG 検査に基づく。

- 来院2及び来院2a のスクリーニング PSG の LPS が20分を超える
- 来院2（スクリーニング時）の WASO が45分を超える、かつ、スクリーニング及びベースラインの PSG 検査の夜の平均 WASO が60分以上（いずれの夜も45分を超えること）

Q コホートの選択基準

プラセボ観察期の電子日誌に基づく。

- sTST がベースライン前の1週間のうち少なくとも4夜以上で6.5時間未満
- sTSO がベースライン前の1週間のうち少なくとも4夜以上で30分以上

すべての患者（Q コホート及び PQ コホート）の来院1前の4週間の各週で、1週間のうち3夜以上の総睡眠時間が6.5時間未満、睡眠潜時が30分以上及び中途覚醒時間が1時間以上とした。

2.7.3.4.5.1.3　PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）の有効性の比較

スボレキサント投与時の、主要評価時点（1ヵ月時、3ヵ月時）の主観的な主要評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースラインからの変化量をプラセボ群との差により評価した。

028試験の Q コホートのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、PQ コホートと比べ、いくつかの項目で若干低かったが、Q コホートでは症例数が少なかったにもかかわらず、いずれのコホートでもプラセボ群と比較して改善がみられることから、組入れ基準及び人種（日本人又は非日本人）が異なる両コホートでの本剤の有効性は、おおむね同様であると考えられた[表 2.7.3J: 2] [図2.7.3J: 1]。

なお、選択基準の相違が有効性に与える影響を検討した結果、Q コホートの選択基準を満たした PQ コホートと Q コホートの選択基準を満たさなかった PQ コホートの有効性は同様であることが示された[1.13.2.6 項]。

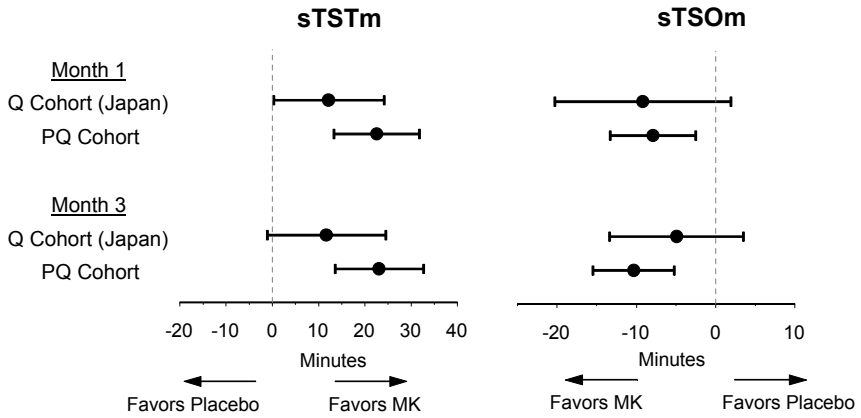
Confidential

表 2.7.3J: 2　　有効性の主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の PQ コホートと Q コホートの比較（全集団、028 試験）

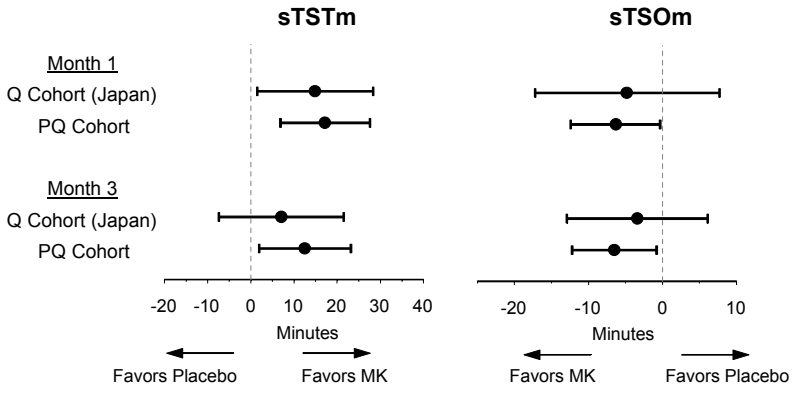
		sTSTm				sTSOm			
		PQ Cohort		Q Cohort		PQ Cohort		Q Cohort	
		N	LS Mean (95%CI†)	N	LS Mean (95%CI‡)	N	LS Mean (95%CI†)	N	LS Mean (95%CI‡)
Month1	Placebo	275		90		275		90	
	MK-4305LD	185	17.2(6.9,27.6)	59	14.9(1.5,28.3)	185	-6.3(-12.4,-0.3)	59	-4.8(-17.2,7.7)
	MK-4305HD	274	22.6(13.3,31.8)	89	12.2(0.3,24.2)	274	-7.9(-13.3,-2.5)	89	-9.2(-20.3,1.9)
Month3	Placebo	252		87		252		87	
	MK-4305LD	175	12.5(1.9,23.2)	53	7.1(-7.4,21.5)	175	-6.5(-12.2,-0.8)	53	-3.4(-12.9,6.1)
	MK-4305HD	262	23.1(13.6,32.7)	86	11.7(-1.1,24.5)	262	-10.3(-15.5,-5.2)	86	-4.9(-13.4,3.5)

† ベースライン値、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルを使用した
‡ Q コホートはすべて日本から組み入れられたため、地域の項を除く、PQ コホートと同じ混合効果モデルを使用した
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.1: P028]（表14-196、表14-242）及び[資料5.3.5.4: P028J]（表2-1、表2-45）から引用



(MK-4305 HD vs. Placebo)



(MK-4305 LD vs. Placebo)

図 2.7.3J: 1　　PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）の有効性の主観的評価項目の比較（全集団、028 試験）

Confidential

2.7.3.4.5.1.4　PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）安全性の比較

028試験の PQ コホート（非日本人集団）と Q コホート（日本人集団）で認められた安全性プロファイルを比較し、両集団の類似性を評価した。有害事象及び副作用の詳細をそれぞれ[2.7.6.3.3.3.4.1 項]及び[2.7.6.3.3.3.4.2 項]に示す。

治療期（0～3ヵ月）

・　Q コホート（日本人）

日本人集団で、本剤で5%以上に認められた副作用は、スボレキサント低用量群の傾眠（8.2%）と、スボレキサント高用量群の傾眠（15.2%）及び倦怠感（6.5%）であった。また、死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群（3.2%）のみで認められ、重篤な副作用はなかった。投与中止に至った有害事象の発現率はスボレキサント低用量群で3.3%、スボレキサント高用量群で3.3%、及びプラセボ群で6.4%であり、3群ともに低かった[2.7.6.3.3 項]。

・　PQ コホート（非日本人）

非日本人集団で、本剤で5%以上に認められた副作用は、スボレキサント高用量群の傾眠（8.2%）のみであった[2.7.6.3.3.3.4.2 項]。死亡はプラセボ群の1例に認められ、重篤な有害事象発現率は、スボレキサント低用量群で0.5%、スボレキサント高用量群で0.0%、及びプラセボ群で2.8%と3群ともに低く、重篤な副作用はなかった。投与中止に至った有害事象の発現率はスボレキサント低用量群で2.1%、スボレキサント高用量群で5.2%、及びプラセボ群で5.9%と、3群ともに低かった[2.7.6.3.3 項]。

・　Q コホート（日本人）と PQ コホート（非日本人）の比較

治療期（0～3ヵ月）で日本人集団と非日本人集団に発現した有害事象及び副作用に大きな違いはみられなかった。また、日本人集団では、非日本人集団と比べ傾眠の発現率が高かったものの、日本人集団で発現した傾眠のうち、スボレキサント高用量群の1例が中等度であった以外は、いずれも軽度であった。また、投与中止に至った事象は少なかった。したがって、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低用量及び高用量の忍容性は全般的に良好であると考えた。

延長期（4～6ヵ月）

・　Q コホート（日本人）

日本人集団では、治療期に治験薬を投与された247例のうち、216例（87.4%）（スボレキサント低用量群：49例、スボレキサント高用量群：82例及びプラセボ群：85例）が延長期に移行した。なお、延長期には、治療期を終了し、延長期の参加に同意した患者のみが組み入れられた。延長期で認められた副作用の発現率は、スボレキサント低用量群（4.1%）でプラセボ群（4.7%）と同程度であったが、スボレキサント高用量群（7.3%）はプラセボ群より高かった。新たに発現した副作用はなかった。また、重篤な有害事象はスボレキサント高用量群（1.2%）に認められたが、重篤な副作用はなく、死亡例もなかった。投与中止に至った有害事象の発現率（スボ

Confidential

レキサント低用量群：0.0%、スボレキサント高用量群：1.2%及びプラセボ群：0.0%）は3群ともに低かった[2.7.6.3.3 項]。

・　PQ コホート（非日本人）

非日本人集団では、治療期に治験薬を投与された774例のうち、207例（26.7%）（スボレキサント低用量群：51例、スボレキサント高用量群：90例及びプラセボ群：66例）が延長期に移行した。延長期で認められた副作用の発現率はスボレキサント低用量群（2.0%）でプラセボ群（3.0%）と同程度であったが、スボレキサント高用量群（5.6%）はプラセボ群より高かった。新たに発現した副作用はなかった。また、重篤な有害事象はスボレキサント高用量群（2.2%）に認められたが、重篤な副作用はなく、死亡例もなかった。投与中止に至った有害事象の発現率（スボレキサント低用量群：0.0%、スボレキサント高用量群：3.3%及びプラセボ群：0.0%）は3群ともに低かった[2.7.6.3.3 項]。

・　Q コホート（日本人）と PQ コホート（非日本人）の比較

延長期（4～6ヵ月）で日本人集団と非日本人集団に発現した有害事象及び副作用に大きな違いはみられなかった。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低用量及び高用量の忍容性は全般的に良好であると考えた。

<u>治療期及び延長期（0～6ヵ月）</u>

・　Q コホート（日本人）

治療期及び延長期の両方（0～6ヵ月）に組み入れられた患者の日本人集団で、スボレキサントで5%以上に認められた副作用は、スボレキサント低用量群では傾眠（8.2%）、スボレキサント高用量群では傾眠（13.4%）及び倦怠感（7.3%）であった。また、重篤な有害事象は、スボレキサント高用量群（1.2%）及びプラセボ群（1.2%）に認められたが、重篤な副作用はなく、死亡例もなかった。投与中止に至った有害事象の発現率（スボレキサント低用量群：0.0%、スボレキサント高用量群：2.4%及びプラセボ群：2.4%）は、3群ともに低かった[2.7.6.3.3 項]。

・　PQ コホート（非日本人）

治療期及び延長期の両方（0～6ヵ月）に組み入れられた患者の非日本人集団で、本剤で5%以上に認められた副作用は、スボレキサント高用量群の傾眠（8.9%）のみであった。また、重篤な有害事象発現率は、3群ともに低く（スボレキサント低用量群：2.0%、スボレキサント高用量群：2.2%、プラセボ群：1.5%）、重篤な副作用ははなく、死亡例もなかった。投与中止に至った有害事象は、スボレキサント高用量群でのみ発現したが、その発現率は低かった（5.6%）[2.7.6.3.3 項]。

・　Q コホート（日本人）と PQ コホート（非日本人）の比較

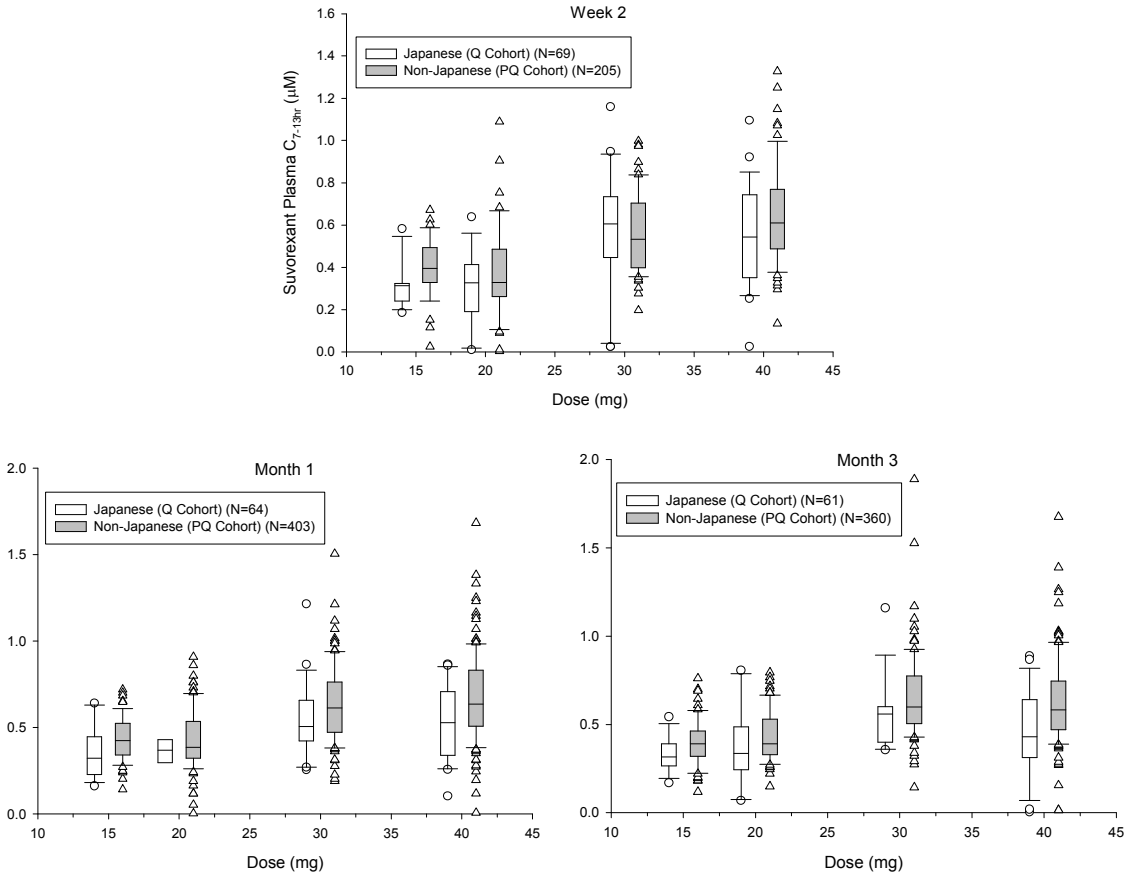
治療期及び延長期の両方（0～6ヵ月）に組み入れられた患者での日本人集団と非日本人集団

Confidential

の安全性プロファイルは類似しており、両集団とも6ヵ月までのスボレキサント低用量及び高用量の忍容性は全般的に良好であると考えた。

2.7.3.4.5.1.5　PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）の血漿中薬物濃度の比較

スボレキサント投与時の血漿中薬物濃度を測定するため、第2週時、1ヵ月時及び3ヵ月時に採血した。各コホート及び用量でのスボレキサントの血漿中濃度は、治療期（第2週時、1ヵ月時及び3ヵ月時）を通して視覚的に類似していた。日本人と非日本人でのスボレキサントの血漿中濃度は同様に分布しており、同程度であることが示唆された[図2.7.3J: 2]。



箱の中心線：中央値、箱：25～75パーセント点、ひげ：10及び90パーセント点、記号（○、△）：外れ値
[資料5.3.5.4: P028J]（図3-3、図3-4、図3-5）から引用

図 2.7.3J: 2　　投与 7～13 時間後のスボレキサント血漿中薬物濃度（028 試験）

まとめ

以上の結果より、PQ コホート（非日本人）と Q コホート（日本人）の患者背景、有効性、安全性及び薬物動態は類似しており、睡眠維持及び入眠のベースライン値に関する各コホート特有

C Confidential

の選択基準に相違のある項目もあったが､同一集団として解析することは可能であると判断した。

2.7.3.4.5.2　非高齢者と高齢者を同一集団とみなすことの適切性

028試験及び029試験で、用量の異なる非高齢者と高齢者を、同一集団［スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）又は低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg)］として評価するため､以下のように､日本人を含む028試験で非高齢者及び高齢者に本剤を投与した際の患者背景、有効性及び安全性に加え、本剤投与時の血漿中濃度を比較した。

2.7.3.4.5.2.1　非高齢者と高齢者の患者背景の比較

非高齢者及び高齢者の性別の割合は､非高齢者で女性63.0%､男性37.0%､高齢者で女性61.5%､男性38.5%であり､非高齢者と高齢者で同程度であった。平均 BMI は、非高齢者で24.8 kg/m^2、高齢者で25.6 kg/m^{2}であり、類似していた。また、有効性の主観的主要評価項目である sTSTm 及び sTSOm のベースライン値は、いずれも非高齢者と高齢者で同程度であった[表2.7.3J: 3]。

以上の結果から、非高齢者と高齢者の患者背景は年齢を除き、おおむね同様であり、非高齢者と高齢者で本剤の有効性（sTSTm 及び sTSOm）を比較することに問題はないと考えた。

表 2.7.3J: 3　有効性の主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースライン値の非高齢者と高齢者の比較（全集団、028 試験）

Endpoint	Treatment	Non-Elderly			Elderly		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD
sTSTm	MK-4305LD	145	321.3	62.4	107	323.9	49.8
	MK-4305HD	222	319.2	65.0	161	312.0	70.1
	Placebo	223	318.7	64.7	161	311.5	65.7
sTSOm	MK-4305LD	145	67.0	40.4	107	58.4	31.6
	MK-4305HD	222	69.9	48.4	161	65.3	52.3
	Placebo	223	67.6	39.0	161	65.8	42.6

MK-4305低用量（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.1: P028]（表14-29、表14-30）から引用

2.7.3.4.5.2.2　非高齢者と高齢者の有効性の比較

028試験の全集団で、非高齢者及び高齢者に対する本剤の有効性は、主要評価時点（1ヵ月時、3ヵ月時）で主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差を比較することで評価した。

いくつかの項目で数値的に差はあるものの、いずれも本剤の改善効果が示唆されており、本剤の有効性は、非高齢者と高齢者でおおむね同様であると考えた[表2.7.3J: 4]。

C Confidential

表 2.7.3J: 4　　有効性の主観的評価項目（sTSTm 及び sTSOm）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の非高齢者と高齢者の比較（全集団、028 試験）

		sTSTm				sTSOm			
		Non-Elderly		Elderly		Non-Elderly		Elderly	
		N	LS Mean (95%CI†)	N	LS Mean (95%CI†)	N	LS Mean (95%CI†)	N	LS Mean (95%CI†)
Month1	Placebo	212		153		212		153	
	MK-4305LD	141	18.2(7.0,29.3)	103	13.8(0.8,26.8)	141	-7.7(-14.9,-0.5)	103	-2.4(-10.8,6.1)
	MK-4305HD	208	20.0(10.0,29.9)	155	19.0(7.4,30.6)	208	-6.9(-13.4,-0.5)	155	-8.2(-15.7,-0.6)
Month3	Placebo	195		144		195		144	
	MK-4305LD	129	7.8(-3.8,19.4)	99	14.5(1.0,27.9)	129	-4.0(-10.5,2.5)	99	-6.8(-14.4,0.8)
	MK-4305HD	202	21.0(10.7,31.3)	146	18.1(6.0,30.1)	202	-7.8(-13.5,-2.0)	146	-9.3(-16.1,-2.5)

† ベースライン値、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、地域、性別、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び年齢区分と投与群と時点の交互作用の項を共変量した混合効果モデルを使用した
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.1: P028]（表14-182、表14-183、表14-228、表14-229）から引用

2.7.3.4.5.2.3　非高齢者と高齢者の安全性の比較

028試験全集団の非高齢者及び高齢者に対する本剤の安全性は、治療期（0～3ヵ月）のスボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群の副作用発現率を用いて安全性プロファイルを比較し、両集団の類似性を評価した。

主な副作用（本剤で5%以上の発現率）は、非高齢者では傾眠（スボレキサント低用量群：5.4%、スボレキサント高用量群：10.4%及びプラセボ群：2.2%）であった。高齢者でも、傾眠（スボレキサント低用量群：2.8%、スボレキサント高用量群：9.3%及びプラセボ群：4.3%）であり、高齢者特有の副作用はなく、安全性プロファイルに臨床的に懸念される事象はなかった。さらに、高齢者特有の投与中止に至った重篤な有害事象又は有害事象もなかった[資料5.3.5.1: P028]。

したがって､非高齢者と高齢者のスボレキサント高用量及び低用量の3ヵ月までの投与における安全性及び忍容性は、おおむね同様であることが確認された。

2.7.3.4.5.2.4　非高齢者と高齢者の血漿中薬物濃度の比較

スボレキサント投与時の血漿中薬物濃度を確認するため、第2週時、1ヵ月時及び3ヵ月時に採血した。最終投与後7～13時間に採血した、スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）及び低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）での血漿中薬物濃度に非高齢者と高齢者で大きな差は認められなかった[図2.7.3J: 2]。

まとめ

以上の結果より、非高齢者と高齢者のスボレキサントの有効性及び安全性の結果は、両部分集団間で類似しており、血漿中薬物濃度も大きな差がないことから、非高齢者と高齢者の集団を同一集団とみなし、本剤（高用量及び低用量）の有効性及び安全性を評価することは可能であると考えた。

C Confidential

2.7.3.4.5.3　日本人における推奨用法・用量（案）の設定根拠

本剤の日本人の用法・用量は、028試験の日本人集団と全集団での有効性の類似性及び日本人と非日本人集団での安全性の類似性を確認し、主に028試験の全集団での成績を用いて評価した。また、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、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。また、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験データに基づくモデリングシミュレーションの結果も参考とした。

以下に、本剤の有効性及び安全性の評価結果、及び用量の設定根拠を示す。

2.7.3.4.5.3.1　028試験の結果

2.7.3.4.5.3.1.1　028試験の有効性

028試験の日本人は、主観的評価項目（睡眠維持効果：sTSTm 及び入眠効果：sTSOm）を用いて評価し、非日本人は、客観的評価項目に加えて主観的評価項目も用いて評価した。このため、日本人と非日本人の有効性を、主観的評価項目で比較することが可能であった028試験結果の概要を[2.7.6.3.3 項]に示す。

スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）では、多重性に対処した方法により、原発性不眠症患者の1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週の睡眠維持効果（sTSTm）及び入眠効果（sTSOm）に有意な改善がみられた。また、スボレキサント低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）では、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週の睡眠維持効果（sTSTm）に有意な改善がみられたものの、入眠効果（sTSOm）は、多重性に対処した方法により、プラセボ群に対する優越性を示さなかった。しかし、入眠効果の客観的指標である LPS では、投与1ヵ月時にプラセボ群に対する優越性を示した。また、名目上の P 値では、sTSOm の第1週（P 値=0.01564）及び3ヵ月時（P 値=0.03771）、LPS の第1日夜（P 値=0.00041）、1ヵ月時（P 値=0.00040）及び3ヵ月時（P 値=0.00606）で入眠効果の改善が認められた。

また、探索的な評価項目である入眠困難、睡眠維持困難、及び不眠に関連する日中の機能障害を患者自身が評価した不眠症の重症度（ISI スコアの合計）では、スボレキサント高用量群及び低用量群は、プラセボ群と比較し、有意な改善効果が認められた（P 値<0.01）。また、ISI スコアの合計は、15～21の場合は中等度、22～28の場合は重度の不眠症と評価され、0～7の場合は不眠症ではない、8～14の場合は不眠症の閾値以下と分類される。これらの分類に基づき、10未満の場合は不眠症が改善したと判断されている[資料5.4: 27]。この基準をもとに評価すると、いずれの用量群でも、ISI（合計スコア）のベースライン値は中等度の不眠症であったものの、3ヵ月時には不眠症が改善したと判断される値まで低下した。なお、ISI に含まれる項目のうち、入眠効果の指標である「寝つき困難のスコア」でも、スボレキサント高用量群及び低用量群で、プラセボ群と比較し、有意な改善効果が認められた（P 値<0.05）。したがって、ISI の改善から判断すると、本剤の高用量及び低用量はともに臨床的に意味のある改善効果を有するものと考える。

これらのことから、原発性不眠症患者に対する有効性は、本剤高用量に加え、低用量でも示唆された。

C Confidential

2.7.3.4.5.3.1.2　028試験の安全性

028試験でのスボレキサント低用量及び高用量の3ヵ月間投与の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。また、治療期及び延長期の結果から、治療期（0～3ヵ月）と比べ、延長期（4～6ヵ月）に発現した新たな有害事象はなく、最大6ヵ月までの安全性及び忍容性もおおむね良好であった[2.7.6.3.3.2.3 項]。

治療期（0～3ヵ月）の有害事象発現率は、スボレキサント低用量群（49.6%）、スボレキサント高用量群（51.7%）で、いずれもプラセボ群（49.7%）と同程度であった。副作用発現率は、スボレキサント低用量群（20.1%）、スボレキサント高用量群（25.1%）で、いずれもプラセボ群（13.8%）より高かった。また、投与中止に至った有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群（2.4%）、スボレキサント高用量群（4.7%）、プラセボ群（6.0%）で、3群ともに低かった。持越し効果に関連した有害事象である傾眠は、いずれも低かったものの、用量に伴い発現率が増加した［スボレキサント低用量群（5.1%）、スボレキサント高用量群（10.7%）及びプラセボ群（3.4%）］。ただし、ほとんどの事象が、軽度又は中等度で、投与中止に至った有害事象は少ないことから、臨床的に大きな問題になるものではなかった。また、臨床的に意味のある持越し効果に関連する有害事象である日中の過剰な眠気は6例［スボレキサント低用量群：1例（0.4%）、スボレキサント高用量群：4例（1.0%）、プラセボ群：1例（0.3%）］で報告されたが、発現率は低かった。

反跳性不眠及び退薬症候は、スボレキサント投与終了後の退薬期に評価した。一部の睡眠維持の評価項目で不眠症状の再発が認められたが、臨床的に意味のある反跳性不眠との一貫性はみられなかった。退薬症候の基準を満たした患者の割合は、すべての評価時点（第1日夜、第2日夜及び第3日夜並びに全3夜）で有意な差はなく、退薬症候に関連する可能性のある有害事象の発現もなかったことから、本剤投与終了後の退薬症候はないと考えた。

2.7.3.4.5.3.1.3　028試験の試験結果のまとめ

以上の結果より、本剤の高用量は、プラセボ群と比べて、入眠効果及び睡眠維持効果で有意な改善効果を示した。さらに、本剤の低用量でも、高用量よりやや低いものの、入眠効果及び睡眠維持効果で臨床的に有用な改善効果が示唆された。

また、本剤の低用量及び高用量の3ヵ月までの安全性及び忍容性はおおむね良好であり、最大6ヵ月までの安全性及び忍容性もおおむね良好であった。

以下に、028試験の全集団を用いて日本人の有効性及び安全性が評価できると考えた根拠となった日本人集団と全集団の結果の類似性を述べる。

2.7.3.4.5.3.2　028試験での日本人集団と全集団の結果の類似性

2.7.3.4.5.3.2.1　有効性の類似性

028試験の日本人集団と全集団の有効性の類似性は、睡眠維持及び入眠効果の主要な主観的指標である sTSTm 及び sTSOm を用いて評価した。

C Confidential

sTSTm のベースラインからの変化量のプラセボ群との差を、日本人集団と全集団で比較した結果、日本人集団の全集団に対する比（日本人集団／全集団）は、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）では、スボレキサント高用量群で0.63及び0.59、スボレキサント低用量群で0.92及び0.66、副次評価時点（第1週）では、スボレキサント高用量群で0.66、スボレキサント低用量群で0.81であり、いずれの評価時点でも、日本人集団と全集団でおおむね一貫した有効性が認められた[2.7.6.3.3.3.2.1.1 項]。sTSOm でも同様に、日本人集団の全集団に対する比（日本人集団／全集団）は、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）では、スボレキサント高用量群で1.24及び0.59、スボレキサント低用量群で0.88及び0.64、副次評価時点（第1週）では、スボレキサント高用量群で0.82、スボレキサント低用量群で0.44であり、いずれの評価時点でも、日本人集団と全集団でおおむね一貫した有効性が認められた[2.7.6.3.3.3.2.1.2 項]。

また、入眠困難、睡眠維持困難、及び不眠に関連する日中の機能障害を患者自身が評価した不眠症重症度（ISI スコアの合計）でも、日本人集団と全集団で、おおむね同様の改善効果を示した[2.7.6.3.3.3.2.2.1 項]。

さらに、028試験の年齢区分別（非高齢者及び高齢者）での日本人集団と全集団の有効性を、sTSTm 及び sTSOm を用いて評価した。

その結果、非高齢者での sTSTm 及び sTSOm は日本人集団と全集団でおおむね一貫した結果となった。また、高齢者でも日本人集団と全集団でおおむね一貫した結果となった[資料5.3.5.4: P028J]（表2-10、表2-12、表2-54、表2-56）。

2.7.3.4.5.3.2.2　安全性の類似性

スボレキサントの最長6ヵ月間投与時の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高用量及び低用量の忍容性は全般的に良好であった[2.7.3.4.5.1.4 項]。日本人集団では、非日本人集団と比べ傾眠の発現率が若干高かったものの、日本人集団の傾眠はスボレキサント高用量の1例が中等度であった以外は、いずれも軽度であり、中止に至った傾眠は少なく、臨床的に問題となるものではなかった。また、反跳性不眠及び退薬症候は、日本人集団でも非日本人集団と同様、スボレキサント高用量群及び低用量群でプラセボ群と同程度であった。

また、非高齢者及び高齢者の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高用量及び低用量の忍容性は全般的に良好であった。

2.7.3.4.5.3.2.3　028試験での日本人用量設定のまとめ

日本人での本剤の有効性は、028試験の日本人集団と全集団の入眠効果（sTSOm）及び睡眠維持効果（sTSTm）の結果がおおむね一貫していたことから、028試験の全集団を用いて評価することが可能と考えた。日本人の安全性は、028試験の日本人集団では、非日本人集団と比べ傾眠の発現率が若干高かったものの、スボレキサント高用量群の1例が中等度であった以外は、いずれも軽度であり、投与中止例も少なく、臨床的に問題となる事象ではなかった。

また、年齢区分別（非高齢者及び高齢者）の有効性及び安全性も、日本人集団と全集団（非日

C Confidential

本人集団）で、おおむね同様であったことから、日本人集団でも、全集団での非高齢者と高齢者の用量を設定できると考えた。

以上より、028試験の結果から、本邦でも、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）が、臨床推奨用量になり得ると考えた。なお、スボレキサント低用量でも、睡眠維持及び入眠効果が示されていることから、臨床推奨用量として低用量の選択肢を否定するものではないと考えた。

2.7.3.4.5.3.3　モデリングシミュレーションによる日本人集団及び非日本人集団の類似性

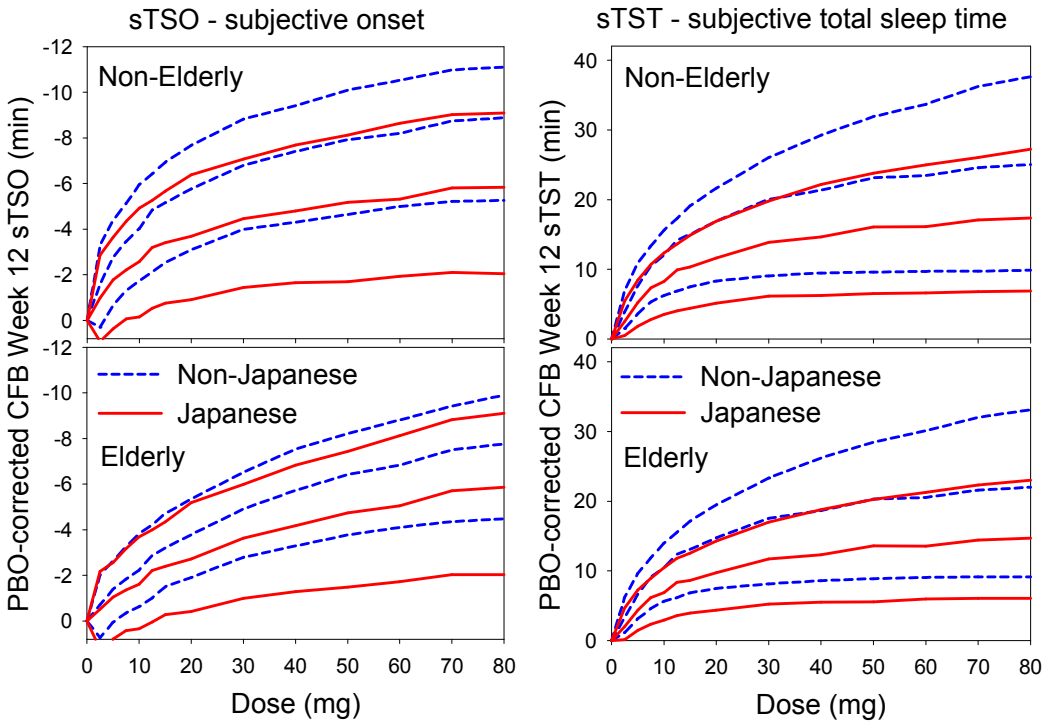
日本人での用法用量設定の参考として、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験データに基づくモデリングシミュレーションの結果を以下に示す。

2.7.3.4.5.3.3.1　有効性

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験成績を用いたモデリングシミュレーションにより、日本人集団（006試験及び028試験）及び非日本人集団（006試験、028試験、029試験及び009試験）での入眠効果（sTSOm）及び睡眠維持効果（sTSTm）の類似性を評価した[図2.7.3J: 3]。

日本人集団での入眠効果（sTSOm）及び睡眠維持効果（sTSTm）の推定値は、非日本人集団と比べ若干低かったものの、同様の用量反応性を示した。また、日本人でのスボレキサント高用量は、全集団と同様、ほぼ最大に近い効果が示唆された。

Confidential



PBO-corrected CFB：ベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差

図 2.7.3J: 3　　モデリングシミュレーションによる有効性の用量反応性の日本人及び非日本人の比較

2.7.3.4.5.3.3.2　持越し効果に関連する安全性

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験成績を用いたモデリングシミュレーションにより、持越し効果に関連する傾眠及び疲労の発現率並びに DSST の正解数のベースラインからの変化量を、日本人集団と非日本人集団で比較した[図2.7.3J: 4]。

その結果、疲労の発現率及び DSST の正解数のベースラインからの変化量は、両集団間で同程度であった。傾眠の発現率は、非日本人集団と比べ、日本人集団で高かったものの、臨床的にはその差は小さく、大多数の日本人患者は傾眠の有害事象を発現しないものと考えられる。

Confidential

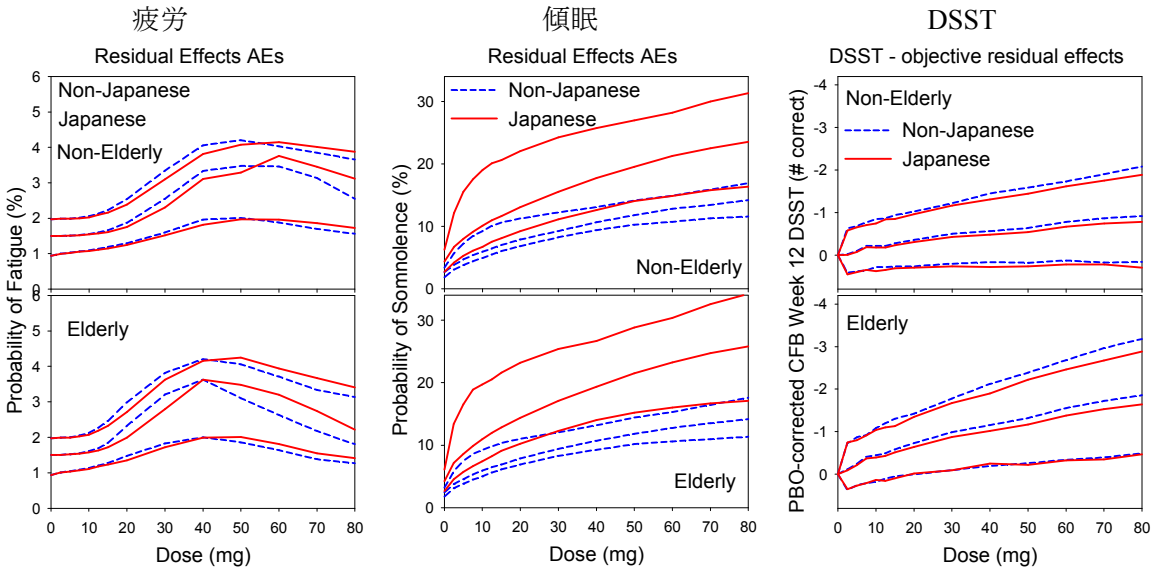


図 2.7.3J: 4　　モデリングシミュレーションによる持越し効果（傾眠及び疲労の発現率並びに DSST の変化量）の用量反応性の日本人と非日本人の比較

2.7.3.4.5.3.3.3　モデリングシミュレーションによる日本人集団と非日本人集団の類似性のまとめ

以上のように、日本人集団の有効性は、非日本人集団と比較し、若干低いことが示唆されるものの、用量反応性はおおむね同様であった。持越し効果は、日本人集団で傾眠がわずかに高かったものの、それ以外の持越し効果は同程度であった。したがって、外国と同様に、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験データを用いたモデリングシミュレーションを用いて、日本人の有効性及び安全性（持越し効果）を評価し、スボレキサントの臨床用量の範囲を検討することは可能であると考えた。

2.7.3.4.5.3.3.4　モデリングシミュレーションによる日本人用量設定

モデリングシミュレーションの結果、日本人集団での入眠効果（sTSOm）及び睡眠維持効果（sTSTm）は、非日本人集団と比べ、若干低いことが示唆されるものの、全般的に、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）が、スボレキサント低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）と比べ、より高い睡眠維持及び入眠効果を示すことから、日本人の非高齢者及び高齢者に対する本剤の用量としては、高用量がより有用性が高いと考えた。

また、安全性では、モデリングシミュレーションの結果、疲労の発現率及び DSST の正解数のベースラインからの変化量は、日本人集団と非日本人集団で同程度であったが、傾眠の発現率は、非日本人集団と比べ、日本人集団で高かったものの、その差は小さかった。

Confidential

したがって、これらのモデリングシミュレーションの結果は、臨床試験成績と同様であり、本邦でも、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）が、臨床推奨用量になり得ることを裏付けると考えた。

2.7.3.4.5.3.4　本邦における臨床現場での不眠症治療薬の使用状況

外国での薬物治療は、一般的に、忍容性に大きな問題のない範囲で、最も高い効果が期待される用量が初回投与として選択される。結果として、初回の臨床推奨用量としては最も効果の高い用量が推奨され、忍容性（有害事象の発現等）が心配される患者のために、低い用量の選択肢も設けられている。

不眠症治療のゴールは、患者の睡眠に対する満足度を向上させることや不眠を原因とする日中の機能障害を改善することである。このためには、不眠症患者一人一人に対して個別の治療目的を設定する必要があり、糖尿病や高血圧等と異なり客観的な治療目標を設定できないという点で特徴的である。このように、それぞれの患者により不眠症治療薬に期待する効果が異なるため、薬剤効果の大きさや特徴（入眠、睡眠維持）を総合的に考慮した医師による薬剤の用量選択が必要となる。また本剤の開発での外部医学専門家によると、本邦の臨床現場では、一般的に薬物治療において、安全性を考慮して、より副作用の発現率の低い低用量から治療を開始し、治療効果及び忍容性をみながら適宜増量することが多く、特に、不眠症の薬物治療ではその傾向が強い。

実際、既存の不眠症治療薬のうち最も使用されているゾルピデムでは、初診時は低用量を使用している患者の割合が多いが、継続治療により、高用量を使用する割合が増えている。

以上より、本邦では、本剤の高用量に加え低用量も初回から投与可能にすることで、不眠症治療に対して誤ったイメージを持つ患者の理解も得やすく、臨床医に対しては新たな治療の選択肢を提供できるものと考えた。

以下に、高用量に加え低用量も症状により初回から投与可能と考えた事例を以下に示す。

- 近年、生活習慣病（高血圧や糖尿病など）と不眠症との関係が注目されているが、本邦では、高血圧患者及び糖尿病患者のそれぞれ30～50%及び20～40%が不眠症を合併しているといわれている[資料5.4: 1025] [資料5.4: 1026] [資料5.4: 1027]。さらに、不眠症を治療することがこれらの疾患の改善にもつながることから、早期の段階から、不眠症治療薬の積極的な使用が推奨されている[資料5.4: 1013]。特に、これらの患者に対する不眠症治療には、長期間投与ができ、副作用が少なく、症状が改善された場合は依存性を気にせず容易に投与を中止することができる薬剤が求められている。本剤は、安全性が高く依存性も認められないことから、このような疾患を合併する患者に対しても広く使用されることが期待される。しかしながら、これらの患者の中には、不眠症治療薬は副作用が強く、依存性が高い等の誤ったイメージを持つ者も多く、結果として服薬コンプライアンスが悪くなり、より低用量からの投与を開始することを望む声も多い。

- 上記のような不眠症治療薬に対する誤ったイメージから、不眠を自覚しながらも治療薬を

C Confidential

初めから服用しない患者も多く存在している。これらの患者は、不眠症治療薬に対する不安から、薬物治療ではなく飲酒により不眠の解消を図ろうとする傾向にある。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[資料5.4: 1028]。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]。本剤はBZD系及び非BZD系不眠症治療薬とは作用機序が異なり、良好な安全性プロファイルを有しているものの、前述の一般的な、不眠症治療薬に対する間違ったイメージを考えると、このような現在未治療の不眠に悩む患者にも、安心して不眠症治療を受けてもらうことができるよう、より低用量から投与する治療機会を提供することも必要であると考える。

・　臨床現場では様々な疾患を合併した不眠症患者が想定される。本剤の安全性プロファイルは良好であるため、市販後には、パーキンソン病等の神経性難病又はがん等の身体的合併症を有する不眠症患者にも広く使用されることが期待される。一般に、パーキンソン病等の神経性難病の患者は、運動機能が低下しているため、BZD系及び非BZD系不眠症治療薬を使用した場合、転倒や骨折が起こりやすいものと考えられる。また、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: 1037]、使用しにくい状況となっている。本剤の臨床試験では、転倒や骨折の副作用はプラセボ群と比べ同様であったものの、市販後に使用されることが予想されるこのような患者を考えた場合、低用量から投与を開始し、治療効果及び副作用の発現をみながら適宜増量する選択肢も重要と考える。

2.7.3.4.5.3.5　日本人の用量・用法設定根拠のまとめ

日本人での本剤の有効性及び安全性は、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）の日本人集団と全集団（非日本人集団）の結果に一貫性がみられたことから、028試験全集団の結果を用いて評価した。028試験の結果、スボレキサント高用量群の入眠効果及び睡眠維持効果、スボレキサント低用量群の睡眠維持効果が確認された。スボレキサント低用量群の入眠効果は、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、プラセボ群に対する優越性を示したが、それ以外（第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時のsTSOm並びに第1日夜及び3ヵ月時のLPS）では、プラセボ群に対する優越性を示さなかった。また、スボレキサント低用量群の名目上のP値は、第1週及び3ヵ月時のsTSOm、第1日夜時及び3ヵ月時のLPSでP値<0.05となり、改善効果が示唆された。また、029試験及び併合データから、全般的に効果は低いものの低用量でも有効性が示唆された。

また、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。持越し効果に関連した有害事象である傾眠の発現率が用量に伴い増加したが、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大きな問題ではないと考えており、患者ごとに用量を調整することで安全性のリスクは軽減できると考えた。

このように、本剤の有効性及び安全性の結果から、日本人でも高用量（非高齢者：40 mg、高

C Confidential

齢者：30 mg）が、本剤の臨床推奨用量になり得ると考えた。また、現在の臨床現場での不眠症の治療状況を考慮し、本剤の低用量を用法・用量に含め、本剤の開始用量に幅をもたせることで、臨床医の選択肢が広がり、患者ごとに適切な治療の機会を提供することにつながるものと考えた。

以上より、本邦での承認申請時の用法・用量（案）は「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。」及び「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。」が妥当であると考えた。

一方、[2.7.3.4 項]の冒頭で述べたとおり、本剤の承認審査の過程において、第Ⅲ相試験で示された低用量と高用量の有効性及び安全性が比較されたが、高用量（40 mg 及び30 mg）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とを踏まえ、低用量（20 mg 及び15 mg）のみを本邦における臨床用量とすることが適切であると考えた。

C Confidential

2.7.3.5　効果の持続、薬剤耐性

2.7.3.5.1　スボレキサントの有効性の持続を評価した結果の概要

スボレキサントの臨床開発での第Ⅲ相試験の治療期は3ヵ月から1年の範囲である。028試験、029試験のいずれも、スボレキサントが最長3ヵ月間の投与期間にわたって有効であることを示す結果が得られた。028試験には、投与6ヵ月までの安全性及び忍容性を主に評価するため（副次評価項目）、治療期の後に任意の3ヵ月間の延長期を設けた。本項でこの延長期の結果を簡潔に考察するが、延長期への参加は任意のため、治療期で割り付けられたのと同じ治療を継続し、無作為化されなかったことから、延長期はよく管理された試験期間とは判断されなかった。

009試験は、スボレキサント高用量の長期安全性データを得ることを主な目的とし、4週間を超えて投与したときの有効性評価を探索的目的としたが、このプラセボ対照試験では、複数の主観的評価項目に対するスボレキサントの最長1年間の有効性について有用な結果が得られた。さらに、12ヵ月間の治療期終了後に設定された2ヵ月間の無作為化退薬期では、治療を最長14ヵ月間継続した患者と2ヵ月間の退薬期にプラセボに切り替えた患者における治療効果を別々に比較評価できる独自のデータセットが得られた。

第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）では、1,784例にスボレキサントが投与された。そのうち1,218例が3ヵ月以上、507例が6ヵ月以上、160例が12ヵ月以上、スボレキサント高用量又はスボレキサント低用量を投与され、スボレキサント長期有効性の結果を得た［曝露状況の詳細（症例数、期間、用量）は、[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.2.2 項）参照]。併合データ（028試験及び029試験）での中止率は11.4%と低く、効果不十分による中止率は1.8%であった[2.7.3.3.1.1.2 項]。

第Ⅲ相長期投与試験（009試験）では、60%以上の患者が12ヵ月の治療期を完了し、プラセボ群及びスボレキサント群の中止率は、37.5%及び38.3%と同様であった。中止までの期間の解析では、スボレキサント群とプラセボ群で差がなかった（ハザード比1.014）。数値的に、有害事象による中止のハザード比（1.331）は1.0より高く、効果不十分による中止のハザード比（0.766）は、1.0より低かったが、95%信頼区間は1.0を含んだ（P 値>0.05）。Kaplan Meier プロットの目視では、スボレキサント群の効果不十分により中止した患者の大半は、第180日に中止しており、経時的な有効性の減少を示唆するものではなかった[資料5.3.5.1: P009]。

2.7.3.5.2　最長3ヵ月間の治療期における有効性の持続性

2.7.3.5.2.1　第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の結果

睡眠維持及び入眠の評価項目（全評価時点における有効性の主要評価項目）に対するスボレキサント高用量群の治療効果のプラセボ群との差を、[表2.7.3: 12]に要約する。[2.7.3.3.2.1 項]に要約するように、029試験の3ヵ月時の LPS を除き、主な評価時点における睡眠維持及び入眠効果の主要な客観的及び主観的評価項目（sTSTm、WASO、sTSOm 及び LPS）に対する治療効果には、プラセボ群との有意差が認められた。睡眠維持の補足的な評価項目である sWASOm でも、同様の結果が得られた。群間差は経時的におおむね一定に保たれた。WASO に対する治療効果は第1日夜の後、わずかに低下したが、1～3ヵ月時にはおおむね効果の持続が認められた。LPS の治療効果

Confidential

がプラセボ群と比較して3ヵ月時に減弱を示したのは029試験の LPS のみであった。[2.7.3.3.2.1.2.3.1 項]で考察したように、スボレキサント高用量群におけるベースラインからの変化量は、第1日夜（-34.7分）から3ヵ月時（-32.2分）まで全般的に一定に保たれたが、プラセボ群におけるベースラインからの平均変化量が第1日夜（-13.0分）から3ヵ月時（-28.6分）にかけて大幅な改善を示したことから、試験期間を通して LPS に対する「プラセボ効果」が増大したことが反映されていると考えられる。

客観的評価項目（TST 及び SOL）、主観的評価項目（sQUALm 及び sREFRESHEDm）、医師及び患者の重症度及び改善度の印象（CGI-S、CGI-I、PGI-S、PGI-I）、睡眠維持及び入眠に関する項目を含む ISI といったその他の評価項目の探索的解析からは、スボレキサント高用量群で3ヵ月間の治療期にわたり、臨床的に意味のある睡眠の改善が持続したことを裏付ける結果が得られた。

睡眠維持及び入眠の評価項目（全評価時点における有効性の主要評価項目）に対するスボレキサント低用量群の治療効果のプラセボ群との差を、[表2.7.3: 13]に要約する。スボレキサント低用量に関する結果から、入眠に対するスボレキサント低用量の有効性は、いずれの評価項目及び評価時点においても、高用量と比較して一貫性に欠けるものであった。028試験、029試験のいずれも、スボレキサント低用量群の症例数は相対的に少なく、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較を目的として事前に定めていたのは028試験のみであった。そのような条件ではあったものの、両試験の結果、スボレキサントの有効性がさらに裏付けられ、睡眠維持及び入眠に対する用量依存的な効果が示された。睡眠維持の評価項目［両試験（028試験及び029試験）の sTSTm、029試験の sWASOm 及び WASO］に対する効果の程度はおおむね保たれた。スボレキサントの効果の経時的減弱は、第1日夜から1ヵ月時までのみか、一方の試験のみで認められたにすぎなかった。入眠の評価項目は、多重性を調整した P 値に基づく評価では、必ずしもすべての治療効果が統計的に有意でなかったが、上記の029試験における LPS を除き、プラセボ群と比較して全般的な改善が治験期間にわたり持続した。

以上のことから、2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の結果、入眠困難及び睡眠維持困難を特徴とする不眠症患者において、スボレキサントの治療効果が最長3ヵ月間持続するという結論を裏付ける実質的なエビデンスが得られた。

Confidential

表 2.7.3: 12　　睡眠維持及び入眠の評価項目のベースラインからの変化量
（スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群）
（治療期、経時測定データ解析、FAS、第Ⅲ相有効性検証試験）

	Maintenance			Onset	
Timepoint	sTSTm	sWASOm	WASO	sTSOm	LPS
P028					
Week 1/Night 1	21.4*	-10.5*	-38.4*	-5.7*	-10.3*
Week 2	19.3	-9.7		-6.5	
Week 3	19.1	-7.9		-7.3	
Month 1	19.6*	-9.5*	-26.3*	-7.4*	-11.2*
Month 1.5	17.5	-7.3		-7.5	
Month 2	18.9	-6.4		-7.2	
Month 2.5	18.4	-7.5		-8.5	
Month 3	19.7*	-6.9*	-22.9*	-8.4*	-9.4*
P029					
Week 1/Night 1	26.4*	-8.4*	-42.0*	-13.1*	-21.7*
Week 2	23.5	-7.4		-13.6	
Week 3	28.1	-8.3		-14.2	
Month 1	26.3*	-8.7*	-29.4*	-12.8*	-12.1*
Month 1.5	26.5	-11.0		-14.1	
Month 2	25.6	-11.3		-13.9	
Month 2.5	23.3	-9.3		-12.3	
Month 3	25.1*	-8.9*	-29.4*	-13.2	-3.6

本表にはすべての評価時点の結果を掲載した。主要及び副次評価時点の結果は、欄を灰色で表示し、多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目に*を付記した。
*　　治験実施計画書に規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目（sWASOm は補足的解析、治験実施計画書に記載された多重性に対処する方法の sTSTm に sWASOm を代入した）。

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表51）から引用

Confidential

表 2.7.3: 13　　睡眠維持及び入眠の評価項目のベースラインからの変化量
（スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群）
（治療期、経時測定データ解析、FAS、第Ⅲ相有効性検証試験）

	Maintenance			Onset	
Timepoint	sTSTm	sWASOm	WASO†	sTSOm	LPS
P028					
Week 1/Night 1	13.6*	-6.8	-32.5*	-5.6	-9.6
Week 2	12.7	-5.5		-2.7	
Week 3	12.1	-3.2		-3.8	
Month 1	16.3*	-5.4	-26.4*	-5.4	-10.3*
Month 1.5	13.6	-2.6		-5.1	
Month 2	15.9	-4.2		-4.3	
Month 2.5	12.3	-2.8		-6.0	
Month 3	10.7*	-2.4	-16.6*	-5.2	-8.1
P029‡					
Week 1/Night 1	16.8	-4.2	-37.0	-7.5	-12.4
Week 2	18.9	-8.8		-9.7	
Week 3	18.1	-7.0		-5.8	
Month 1	20.9	-8.4	-24.1	-6.9	-7.8
Month 1.5	18.6	-7.5		-8.6	
Month 2	21.9	-11.7		-8.7	
Month 2.5	20.1	-8.5		-6.5	
Month 3	22.1	-7.7	-31.1	-7.6	-0.3

本表にはすべての評価時点の結果を掲載した。主要及び副次評価時点の結果は、欄を灰色で表示し、多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目に*を付記した。
* 治験実施計画書に規定された多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目（sWASOm は補足的解析、治験実施計画書に記載された多重性に対処する方法の sTSTm に sWASOm を代入した）。
† 治験実施計画書に規定した主要解析（例：睡眠維持の主要評価項目である sTSTm 及び WASO）に基づき、統計的に有意であった項目に*を表示した。
‡ 029試験の MK-4305低用量群とプラセボ群の比較は、主要及び副次目的ではなかったため、統計的有意差は評価しなかった。

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表52）から引用

2.7.3.5.3　3ヵ月～1年間の有効性の持続性

2.7.3.5.3.1　028試験の延長期の結果

028試験の延長期の試験デザイン上の主な特徴の一つは、延長期への参加が任意であったことである。そのため、延長期への参加を希望する患者は延長期開始時に再割付けされず、延長期では治療期に割り付けられた治療をそのまま継続した。これは、持続した1年間の治療期を有する第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）とは、大きく異なっていた。028試験の治療期を終了した患者の約46%が（スボレキサント高用量群49.9%、スボレキサント低用量群43.5%、プラセボ群44.3%）延長期に参加した。

3ヵ月を超えて継続投与した患者の情報を得るため、延長期に参加した部分集団（延長期集団）を対象として、治療期と延長期の併合期間（0～6ヵ月時）における有効性評価項目の探索的解析を実施した。この解析結果から、治療期（0～3ヵ月時）の全評価時点における sTSTm の改善効果は、延長期集団のプラセボ群で、FAS のプラセボ群と比較して高かった。一方、FAS におけるスボレキサント高用量群及び低用量群の治療効果は、延長期集団と同程度であったことが示された。

C Confidential

延長期集団におけるプラセボ群の効果が FAS より高かった一因は、延長期集団のベースライン時の重症度が FAS より高かったこと（sTSTm が FAS より低値であったことにより判断）にあると考えられた。028試験の有効性のベースライン値の不眠症症状による部分集団解析は、ベースラインの重症度がより低い集団と比べ、プラセボ群の反応の程度は大きく、より重症度の高い部分集団（sTST ≤ 中央値）で治療期のプラセボ群との差が減少することを示した。不眠症症状の重症度が、先に述べたように[資料5.4: 639] [資料5.4: 638]、選択及び除外基準（これら試験での sTST として）である場合、平均への回帰によるプラセボの反応率とベースラインに正の相互関係が認められた。その結果、延長期集団では、スボレキサント高用量群及び低用量群のプラセボ群と比較した効果が全評価時点で FAS より小さく、FAS より症例数が少なかったこともあり、治療期の1.5ヵ月時から、スボレキサント高用量群の名目上の P 値が0.05超となった。これは、治療期でプラセボ群と比較して全評価時点で有意な治療効果が認められた FAS の結果とは対照的である。延長期集団では、延長期間中（4～6ヵ月時）にプラセボ群との群間差は縮小し続けた。その他の主観的評価項目も、同様の結果が得られた。

以上より、追加の長期安全性データを得るため計画された延長期のデザイン及び延長期集団と FAS の間にみられた差のため、028試験の結果からは、スボレキサントの有効性及び時間経過に伴う持続性について有効な評価は得られなかったと考えられる。

2.7.3.5.3.2　第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の結果

009試験の治療期の1ヵ月ごとの sTSTm、sWASOm 及び sTSOm のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び95%信頼区間を[図2.7.3: 27]に、退薬期でのベースラインからの変化量を[図2.7.3: 28]に示す。年齢区分ごとの有効性を[資料5.3.5.3.2: ISE]（5.3.5.3.2.7.3.10.4項）に示す。この試験の結果は、不眠症の成人患者において患者自身の評価によるスボレキサントの有効性が長期間持続する可能性を裏付けている。治療期の最初の1ヵ月間（第1、2、3及び4週の平均）における不眠症改善を sTSTm、sWASOm 及び sTSOm のベースラインからの変化量を用いて評価したところ、スボレキサントはプラセボに対して有意な効果を示した。事前に定めた仮説でなく、多重性に対処する方法により正式に評価しなかったが、これらの評価項目だけでなくその他の評価項目でも一貫した群間差が認められたこと、名目上の P 値により、スボレキサント高用量群では、sTSTm、sTSOm 及び sWASOm のベースラインからの変化量の改善が12ヵ月間の治療期のすべての月で一貫して認められたことから、不眠症症状の改善が1年間にわたり持続することが示唆された。009試験ではさらに、患者自身の評価によるその他の探索的評価項目（sFRESHEDm、sQUALm、ISI スコアの合計、CGI-S、CGI-I、PGI-S 及び PGI-I）の結果から、プラセボ群に対するスボレキサント高用量群の改善効果を示す群間差及び名目上の有意な差（P 値<0.05）が認められ、不眠症の長期治療にスボレキサントが有用であることがさらに裏付けられた。ISI の睡眠に関する項目（「入眠困難」及び「睡眠維持困難」）や、QIDS-SR16の睡眠に関する項目（「寝つき」及び「夜間の睡眠」）についても、同様の結果が得られた。009試験では、治験中止までの期間及び sNAWm も探索的に評価したが、スボレキサント群とプラセボ群の間に有意差はみられなかった。

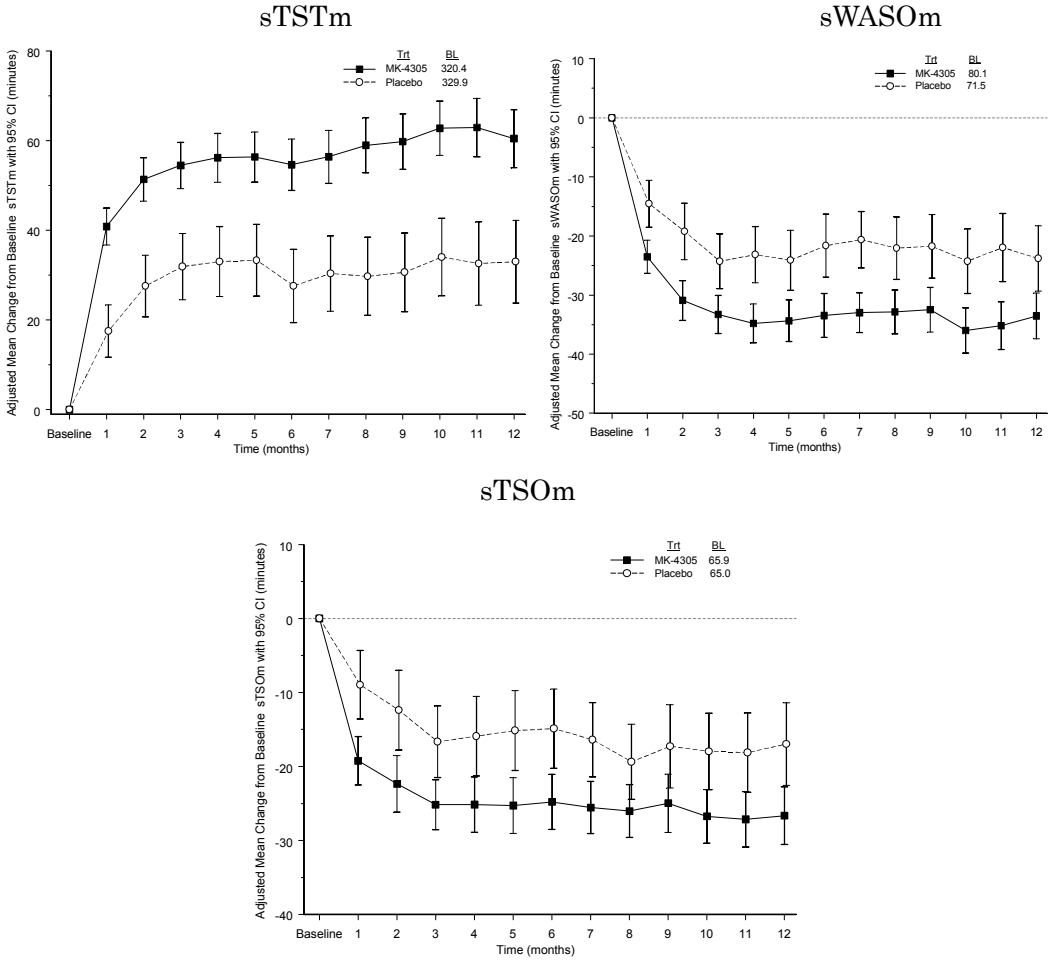
009試験の無作為化退薬期の結果、スボレキサント（二重盲検治療期）からプラセボ（2ヵ月間

C Confidential

の無作為化退薬期）に切り替えた患者は、12ヵ月時以降、退薬期の各週における sTSTm がスボレキサント投与継続群と比較して大幅に短くなり、さらに、スボレキサント又はプラセボ投与継続群と比較して不眠症状の再発率が高かったことが明らかになった[図2.7.3: 28] [資料5.3.5.1: P009]（11.5章）。

総合すると、これらの結果はスボレキサントを最長1年間服用した患者で、不眠症症状に対する治療効果が長期間得られる可能性を強く支持しており、薬剤耐性発現のエビデンスは得られなかった。さらに、退薬期の結果により、スボレキサントの有効性が12ヵ月間にとどまらず14ヵ月間持続することが支持され、スボレキサント投与中止後の患者に不眠症症状が再発したことから、治療効果のさらなるエビデンスが得られた。

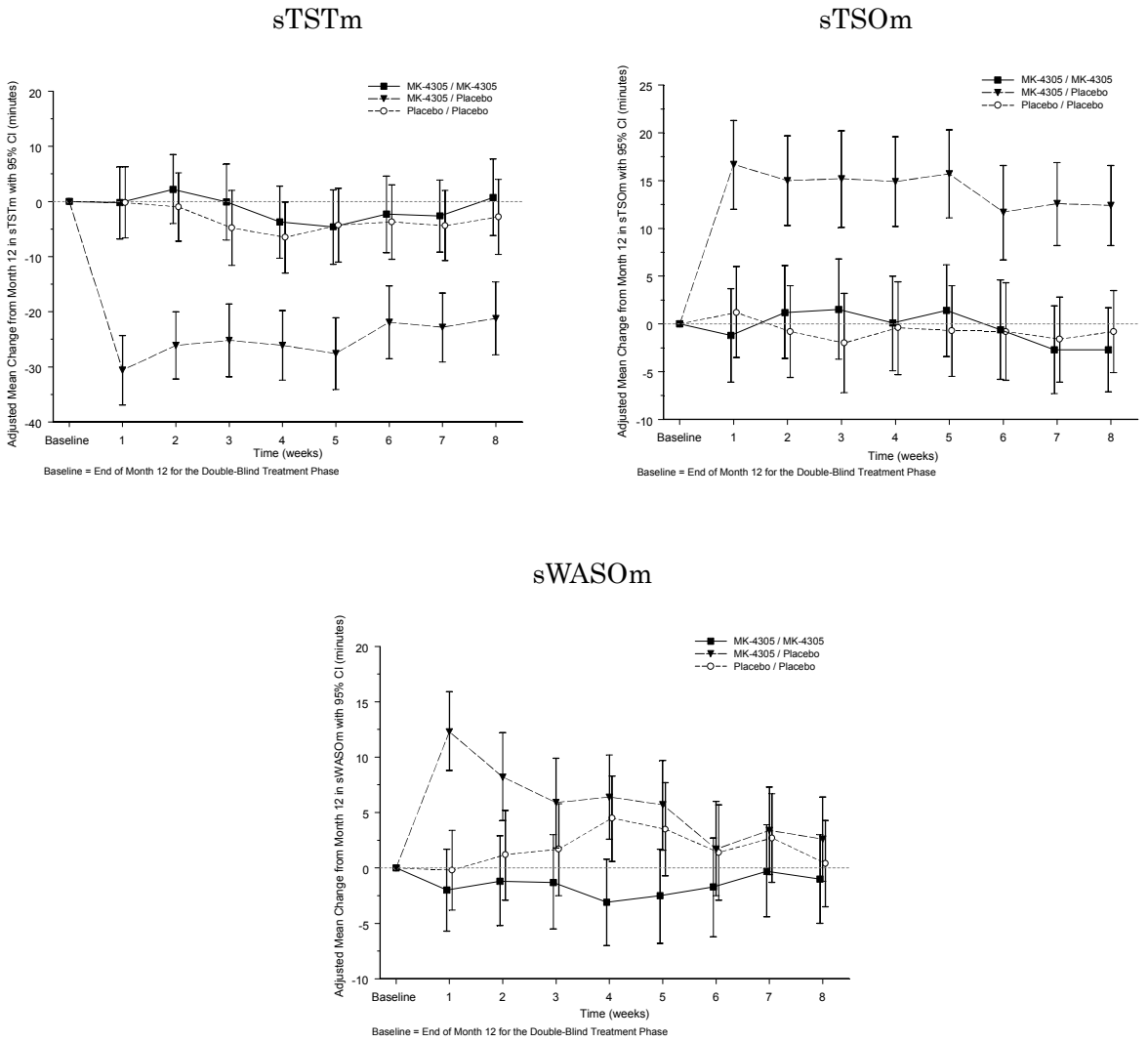
スボレキサント投与に伴う薬剤耐性発現、退薬症候及び投与量増加の可能性は、[2.7.4.5.7 項]にて考察する。



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図32）から引用

図 2.7.3: 27　　sTSTm、sTSOm 及び sWASOm のベースラインからの変化量（分）
（最小二乗平均及び 95%信頼区間）
（治療期、経時測定データ解析、FAS、009 試験）

Confidential



[資料5.3.5.3.2: ISE]（図33）から引用

図 2.7.3: 28　　sTSTm、sTSOm 及び sWASOm のベースラインからの変化量（分）
（最小二乗平均及び 95%信頼区間）
（退薬期、経時測定データ解析、FAS、009 試験）

2.7.3.5.4　年齢区分別の効果の持続性

併合解析（028試験及び029試験）の年齢区分別の有効性解析の結果は、[2.7.3.3.3 項]に記述したとおり、年齢区分を併合した全集団の主要解析でスボレキサント高用量群及び低用量群で認められた良好な結果を反映するものであった。いずれの年齢区分でも3ヵ月の治療期に有効性が損なわれる結果は認められなかった。009試験での年齢区分別の有効性の結果の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に示し、概要を本項に示す。

009試験における年齢区分別の有効性の結果の概要を本項に示し、詳細は治験総括報告書に示す。スボレキサント群での非高齢者（46.5%）は、高齢者（32.7%）と比べ、治療期の中止率が高かっ

Confidential

た。非高齢者でプラセボ群よりスボレキサント群で割合が高かった有害事象による中止を除き、年齢区分別の中止理由の治療群間差の割合は、おおむね同様であった。

009試験の1ヵ月時以降の年齢区分別の有効性解析を ISI 及び QIDS-SR16の睡眠に関する項目に関して実施した。

年齢区分別の QIDS-SR16項目1（寝つき）及び項目2（夜間の睡眠）の結果は、高齢者で1、3、6、9及び12ヵ月時に一貫してプラセボ群との差を示した（すべて P 値≤0.05）。非高齢者のプラセボ群との差はおおむね同様で、大半の評価時点で P 値は0.05未満であった。同様にスボレキサント群の高齢者（P 値<0.03）の ISI スコアは一貫して良好（すなわち低下）であったが、非高齢者では同様の傾向を示さなかった。非高齢者のスボレキサント群で見かけ上効果が低下した要因は、症例数が少ないこと、中止率が高かったこと、及び ISI スコアのベースライン値が高かったこと及び、プラセボ効果が高かったことが考えられた。

12ヵ月の治療期終了時、スボレキサントを継続投与した患者は、いずれの年齢区分でも退薬期にプラセボに移行した患者より不眠症再発率が低かった。両年齢区分、再発の定義（ISI スコアの合計、又は sTSTm のベースラインからの5%、10%又は20%の減少）で、ハザード比は1.0未満であった。再発の定義によらず高齢者の P 値はほぼ0.05未満であったが、再発の定義として sTSTm のベースラインからの20%の減少で分類した非高齢者の P 値は、0.05未満であった。

全体として、これらの結果は全集団から得た結果と一致し、スボレキサント投与のベネフィットは高齢者及び非高齢者で12ヵ月までの投与期間持続した。

2.7.3.5.5　日本人集団での有効性の持続性の評価

028試験の延長期の全集団の有効性は、009試験の投与4～6ヵ月時の有効性データ（sTSTm、sWASOm 及び sTSOm）と異なる傾向が認められた。これは、028試験（延長期）は、主に長期安全性データを収集する目的で計画したこと、及び延長期に参加した集団（治療期から延長期へ参加した割合：スボレキサント高用量群：44.9%、低用量群：39.4%及びプラセボ群：39.2%）の特徴（各投与群ともに、主にレスポンダーが延長期に移行する点）により、本剤の長期有効性及びその持続性をプラセボ群との比較で適切に評価することはできなかったものと考えられる。

その一方で、028試験に参加した日本人集団で治療期から延長期へ参加した患者の割合は、約97%と高く（スボレキサント高用量群：97.6%、低用量群：94.2%及びプラセボ群：98.8%）、主観的睡眠パラメータ（sTSTm、sTSOm 及び sWASOm）の評価で、治療期及び延長期（0～6ヵ月）を通してプラセボ効果の大きさに変化はなく、スボレキサント群で数値上改善効果がみられた。つまり、日本人集団は、症例数は少ないものの、ほとんどの患者が延長期に移行したため、治療期と延長期の解析対象集団に大きな違いはなかったことから、6ヵ月時の sTSTm は17分の増加（P 値<0.04）、sTSOm は10.7分の減少（P 値<0.07）となり、009試験の結果と同様、効果が持続した[表2.7.3J: 5] [表2.7.3J: 6]。

Confidential

表 2.7.3J: 5　　ベースラインからの変化量のプラセボ群との差の比較（sTSTm、009、028 試験）

	009試験		028試験 Treatment and Extension Phases		028試験 日本人‡		028試験 非日本人	
Pairwise Comparison	Difference in LS Mean (95%CI) †	p-Value†	Difference in LS Mean (95%CI) †	p-Value†	Difference in LS Mean (95%CI) †	p-Value†	Difference in LS Mean (95%CI) †	p-Value†
Month 1								
MK-4305 HD vs. Placebo	23.3 (16.2, 30.5)	<.0001	14.0 (3.0, 25.0)	0.01305	8.3 (-3.2, 19.8)	0.15516	20.1 (0.5, 39.6)	0.04411
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	9.0 (-3.8, 21.8)	0.16594	12.8 (-0.5, 26.1)	0.05919	6.2 (-16.3, 28.7)	0.58770
Month 2								
MK-4305 HD vs. Placebo	23.8 (15.4, 32.2)	<.0001	9.3 (-1.5, 20.2)	0.09083	14.1 (2.8, 25.5)	0.01507	5.0 (-14.2, 24.1)	0.60905
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	8.4 (-4.2, 20.9)	0.19209	10.6 (-2.6, 23.8)	0.11403	6.4 (-15.8, 28.5)	0.57257
Month 3								
MK-4305 HD vs. Placebo	22.6 (13.6, 31.6)	<.0001	8.7 (-2.8, 20.2)	0.13755	10.4 (-2.4, 23.2)	0.11112	7.1 (-12.7, 26.8)	0.48206
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	1.3 (-12.0, 14.6)	0.84563	6.8 (-8.1, 21.6)	0.37201	-4.0 (-26.9, 18.8)	0.72877
Month 4								
MK-4305 HD vs. Placebo	23.2 (13.6, 32.7)	<.0001	7.0 (-5.7, 19.7)	0.28080	15.2 (1.5, 28.9)	0.02943	-1.9 (-24.3, 20.4)	0.86521
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	1.2 (-13.6, 15.9)	0.87528	8.7 (-7.1, 24.5)	0.28059	-6.5 (-32.3, 19.3)	0.61888
Month 5								
MK-4305 HD vs. Placebo	23.0 (13.3, 32.8)	<.0001	6.1 (-7.1, 19.3)	0.36154	11.8 (-3.4, 27.0)	0.12647	0.1 (-22.2, 22.4)	0.99099
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	-0.9 (-16.2, 14.4)	0.90998	7.8 (-9.8, 25.4)	0.38225	-9.7 (-35.4, 16.0)	0.45868
Month 6								
MK-4305 HD vs. Placebo	27.0 (17.0, 37.0)	<.0001	4.3 (-9.2, 17.9)	0.53116	17.3 (1.0, 33.7)	0.03767	-11.4 (-33.2, 10.5)	0.30627
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	-8.7 (-24.5, 7.0)	0.27804	6.5 (-12.5, 25.4)	0.50255	-26.4 (-51.7, -1.1)	0.04080

† ベースライン値、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。
‡ Q コホートはすべて日本から組み入れられたため、地域の項を除く、PQ コホートと同じ混合効果モデルを使用した。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.1: P009]（表11-6）、[資料5.3.5.1: P028]（表14-92）、[資料5.3.5.4: P028J]（表2-15）から引用

Confidential

表 2.7.3J: 6　　ベースラインからの変化量のプラセボ群との差の比較（sTSOm、009、028 試験）

	009試験		028試験 Treatment and Extension Phases		028試験 日本人‡		028試験 非日本人	
Pairwise Comparison	Difference in LS Mean (95%CI) †	p-Value†	Difference in LS Mean (95%CI) †	p-Value†	Difference in LS Mean (95%CI) †	p-Value†	Difference in LS Mean (95%CI) †	p-Value†
Month 1								
MK-4305 HD vs. Placebo	-10.3 (-15.9, -4.6)	0.0004	-6.4 (-13.4, 0.7)	0.07658	-6.0 (-16.0, 4.1)	0.24175	-6.9 (-16.8, 3.1)	0.17460
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	-2.1 (-10.2, 6.1)	0.62126	-0.9 (-12.5, 10.8)	0.88125	-3.7 (-15.2, 7.7)	0.52064
Month 2								
MK-4305 HD vs. Placebo	-10.0 (-16.6, -3.4)	0.0032	-3.3 (-9.2, 2.6)	0.27149	-5.7 (-14.3, 3.0)	0.20154	-1.0 (-9.0, 7.0)	0.80342
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	1.4 (-5.4, 8.3)	0.67952	3.9 (-6.2, 14.0)	0.44699	-1.1 (-10.3, 8.2)	0.81704
Month 3								
MK-4305 HD vs. Placebo	-8.5 (-14.4, -2.6)	0.0048	-4.9 (-11.0, 1.3)	0.11995	-4.4 (-13.1, 4.3)	0.32271	-5.0 (-13.7, 3.7)	0.25575
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	-1.5 (-8.6, 5.6)	0.66966	-1.7 (-11.8, 8.4)	0.73578	-1.6 (-11.7, 8.5)	0.75064
Month 4								
MK-4305 HD vs. Placebo	-9.2 (-15.8, -2.7)	0.0058	-4.3 (-11.0, 2.5)	0.21361	-7.7 (-17.2, 1.7)	0.10936	-0.2 (-9.9, 9.5)	0.96941
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	-2.5 (-10.3, 5.2)	0.52313	-4.9 (-15.8, 6.0)	0.37977	0.1 (-11.2,11.3)	0.98748
Month 5								
MK-4305 HD vs. Placebo	-10.1 (-16.7, -3.6)	0.0026	-3.4 (-10.3, 3.5)	0.32841	-5.7 (-15.8, 4.5)	0.27174	-1.0 (-10.4, 8.4)	0.83621
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	-0.4 (-8.4, 7.5)	0.91331	-1.4 (-13.2, 10.3)	0.81190	0.7 (-10.2,11.6)	0.89575
Month 6								
MK-4305 HD vs. Placebo	-9.9 (-16.4, -3.4)	0.0030	-3.7 (-11.2, 3.8)	0.33332	-10.7 (-22.6, 1.1)	0.07495	4.1 (-4.6, 12.9)	0.35031
MK-4305 LD vs. Placebo	-	-	0.6 (-8.1, 9.3)	0.89314	-1.5 (-15.2, 12.2)	0.83094	4.1 (-6.0, 14.3)	0.42148

† ベースライン値、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。
‡ Q コホートはすべて日本から組み入れられたため、地域の項を除く、PQ コホートと同じ混合効果モデルを使用した。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.1: P009]（表11-8）、[資料5.3.5.1: P028]（表14-105）、[資料5.3.5.4: P028J]（表2-59）から引用

Confidential

2.7.3.6　有効性の考察及び結論

慢性不眠症患者の睡眠維持及び入眠困難治療に関するスボレキサントの有効性の概要を[2.7.3.1.6 項]に示す。本概要の情報に基づく有効性の結論は、以下のとおりである。

- 慢性不眠症患者での睡眠維持及び入眠に関するスボレキサントの有効性を、1つの後期第Ⅱ相試験及び3つの第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、3,063例の非高齢者（1,765例）及び高齢者（1,298例）を組み入れ、最長12ヵ月間まで評価した。
- 同様にデザインされた2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）は、それぞれ非高齢者及び高齢者を組み入れ、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、スボレキサント低用量（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（028試験の3ヵ月間の延長期は安全性の主要解析に含む）。有効性は客観的（PSG 測定）及び主観的（睡眠日誌）な評価項目を用い評価した。
- スボレキサント高用量又はプラセボを投与した非高齢者及び高齢者の長期（12ヵ月）安全性、忍容性及び有効性評価試験（009試験）の有効性は、主観的評価項目を用いて評価した。
- 慢性不眠症の非高齢者を対象とした後期第Ⅱ相クロスオーバー用量設定 PSG 試験（006試験）では、4週間の治療期でのスボレキサントの4用量（10、20、40及び80 mg）の有効性をプラセボと比較した。

<u>睡眠維持</u>

- 4試験（006試験、009試験、028試験及び029試験）の事前に規定した目的である3ヵ月までの投与開始時及び継続投与時に、睡眠維持の客観的評価項目（WASO）及び主観的評価項目（sTSTm）で、スボレキサント高用量の有効性が示された。
- 028試験及び029試験では、スボレキサント高用量群は、第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の睡眠維持の客観的評価項目（WASO）及び主観的評価項目（sTSTm）で、プラセボ群に対して優越性を示した。さらにスボレキサント高用量群は、第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の補足的な睡眠維持の評価項目である sWASOm の改善で、プラセボに対し優越性を示した。プラセボ群と比べたスボレキサント群による WASO の改善は、2～8時間に認められた。
- 009試験では、スボレキサント高用量群は、最初の1ヵ月の睡眠維持の副次評価項目（sTSTm）及び補足的な評価項目（sWASOm）の改善で、プラセボ群に対し優越性を示した。
- 006試験では、スボレキサントの4用量群（スボレキサント高用量40 mg を含む）はすべて、第1日夜及び第4週の SE 及び WASO の改善で、プラセボ群に対し優越性を示した。
- スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較は、028試験及び006試験の事前に規定した目的及び029試験の事前に規定した探索的目的であったが、028試験及び029試験では、スボレキサント低用量群とプラセボ群を比較するには検出力が低かった。028試験及び029試験のデザインが類似していることから、スボレキサント低用量群とプラセボ群を比較する併合解析が可能になり、探索的解析では十分な検出力を得た。睡眠維持改善効果でのスボレキサント低用量群の有効性が、028試験の3ヵ月時まで、006試験の第4週まで、029試験の補足

C Confidential

的解析、並びに、併合解析（028試験及び029試験）の結果で示された。プラセボ群と比較したスボレキサント低用量群の睡眠維持効果は、おおむねスボレキサント高用量群で認められた効果を下回った。

- 028試験では、スボレキサント低用量群は第1日夜／第1週、1ヵ月時、及び3ヵ月時の WASO 及び sTSTm の改善で、プラセボに対し優越性を示した。sWASOm を sTSTm の代わりに多重性に対処する方法に従った場合は、スボレキサント低用量群の改善効果は1ヵ月時の WASO に対してのみ示された。
- 006試験では、スボレキサント20 mg 群はプラセボ群と比べ第1日夜及び第4週の SE 及び WASO の改善で優越性を示した。
- 029試験の探索的解析では、スボレキサント低用量群はプラセボ群と比較し、第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時の WASO 及び sTSTm、並びに1ヵ月時及び3ヵ月時の sWASOm の改善を示した。

<u>入眠効果</u>

- 3試験（009試験、028試験及び029試験）で事前に規定した目的である3ヵ月までの投与開始時及び継続投与時に、入眠の客観的評価項目（LPS）及び主観的評価項目（sTSOm）で、スボレキサント高用量群の有効性が示された。
- 028試験及び029試験では、スボレキサント高用量群はプラセボ群と比べ、029試験の3ヵ月時の LPS を除き第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の LPS 及び sTSOm で優越性を示した。スボレキサント高用量群の LPS のベースラインからの改善効果は、第1日夜から3ヵ月時まで持続したが、治療期の3ヵ月間で示されたプラセボ群の改善により、3ヵ月時のスボレキサント高用量群とプラセボ群との差が減少した。
- 009試験では、スボレキサント高用量群は、最初の1ヵ月の入眠の副次評価項目（sTSOm）の改善で、プラセボに対し優越性を示した。
- 028試験では、プラセボ群と比較したスボレキサント低用量群の有効性に、一貫性が認められなかった。しかし、これらの結果に029試験の探索的解析及び併合解析から得た補足的データを加え検討すると、スボレキサント低用量群は3ヵ月までの入眠の評価項目で、プラセボに対する改善効果が示唆された。プラセボ群と比較したスボレキサント低用量群の入眠の改善効果は、スボレキサント高用量群の改善よりおおむね低かった。
- 028試験では、スボレキサント低用量群は、1ヵ月時の LPS の改善で、プラセボ群に対する改善効果を示した。第1日夜及び3ヵ月時の LPS 及び第1日夜及び3ヵ月時の sTSOm に名目上の有意な改善も認められたが、多重性に対処する方法での統計的な有意差の基準には合致しなかった。
- 029試験の探索的解析及び併合解析（028試験及び029試験）の結果、スボレキサント低用量群は、029試験の3ヵ月時の LPS を除く、すべての評価時点で LPS 及び sTSOm を改善することが示唆された。

C Confidential

その他探索的有効性評価項目

- 睡眠の質の評価項目（sQUALm、sREFRESHEDm）、医師の評価（CGI）及び患者の評価（PGI）による疾患の重症度及び改善の全般的評価（ISI、CGI-S、CGI-I、PGI-S、PGI-I）を含む探索的評価項目の結果は、主要解析結果と一貫しており、スボレキサントが不眠症の症状改善に効果があることを支持した。また、これらの結果からスボレキサントが睡眠維持及び入眠に対して示した効果は、臨床的に意義があることが示唆された。
- スボレキサントの睡眠構造への影響はわずかであった。028試験、029試験及び006試験並びに併合解析の結果、スボレキサントの効果による睡眠持続時間の全体的な延長は、おおむね睡眠の1つの段階での不均衡な変化によるものではなく、Stage 2、Stage 3及びレム睡眠の割合に小さな差が認められたのみであり、全体の睡眠構造は保持されていることが示唆された。さらに、パワースペクトル解析では、スボレキサント群のスペクトルプロファイルは、プラセボ群と比べ変化が少ないことを示した。
- 併合データ（028試験及び029試験）での部分集団解析では、スボレキサント高用量は、3ヵ月の投与で睡眠維持及び入眠の客観的及び主観的評価項目の改善に非高齢者及び高齢者のどちらに対しても効果があることを示唆した。睡眠維持と入眠への効果は、年齢の部分集団だけでなく評価した他のすべての部分集団で、おおむね一貫していた。部分集団の群間差の95%信頼区間は部分集団間で重複し、多くの場合0を含まずスボレキサントの改善効果が示された。人種の「白人以外」及び地域の「北米・欧州以外」に一部例外があったが、これらの部分集団の症例数は全集団のそれぞれ約10%及び約5%と比較的少数であった。
- 第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の結果、スボレキサントの睡眠維持及び入眠への改善効果は、3ヵ月間持続することが示された。第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の結果は、効果が1年まで持続することを示唆した。3ヵ月から1年の治療期間の範囲で薬剤耐性を示唆する証拠は得られなかった。さらに、退薬期の結果より、スボレキサントの有効性が12ヵ月間にとどまらず14ヵ月間という長期間持続することが支持され、スボレキサント投与中止後の患者に不眠症症状が再発したことが示すように、治療効果のさらなる裏付けが得られた。
- 第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータ及びモデリングシミュレーションの結果は、非高齢者への臨床推奨用量として40 mg 及び高齢者への臨床推奨用量として30 mg を支持した。これらの用量は、低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）を上回る睡眠維持及び入眠効果が見込まれた。また、同データ及びモデリングシミュレーションの結果からは、高用量で忍容性に問題のある患者には、非高齢者20 mg 及び高齢者15 mg の低用量が適切であると考えられた。

C Confidential

2.7.3.7　付録

2.7.3.7.1　用語及び図表

付録 2.7.3: 1　睡眠関連の主な用語とその定義

略号	用語	定義	単位
PSG の主な客観的評価項目			
LPS	持続睡眠潜時（Latency to onset of Persistent Sleep）	消灯から最初の20エポック以上連続した非覚醒状態（Stage 1、2、SWS 又はレム睡眠が10分以上連続した状態）の時間。LPS が確認されなかった場合は欠測となる。睡眠検査室で眠れなかった場合（TST=0）、LPS は8時間とする。	分
WASO	中途覚醒時間（Wakefulness After persistent Sleep Onset）	持続睡眠による入眠から点灯までの覚醒時間。覚醒は Stage W のエポックとした。睡眠検査室で眠れなかった場合（TST=0）、WASO になりうる時間が0時間となるため、WASO は欠測となる。	分
睡眠構造の評価項目			
S1	Stage 1の持続時間（NREM Stage 1 duration）	消灯から点灯までの Stage 1の時間	分
PS1	Stage 1の割合（NREM Stage 1 percent）	S1÷TST×100	%
S2	Stage 2の持続時間（NREM Stage 2 duration）	消灯から点灯までの Stage 2の時間	分
PS2	Stage 2の割合（NREM Stage 2 percent）	S2÷TST×100	%
SWS	徐波睡眠時間（Slow Wave Sleep duration）	消灯から点灯までの Stage 3の時間	分
PSWS	徐波睡眠時間の割合（Slow Wave Sleep percent）	SWS÷TST×100	%
REM	レム睡眠持続時間（Stage R duration）	消灯から点灯までのレム睡眠の時間	分
PREM	レム睡眠持続時間の割合（Stage R percent）	REM÷TST×100	%
その他の PSG の評価項目			
TST	総睡眠時間（Total Sleep Time）	就床時間（TIB）内のレム睡眠及びノンレム睡眠（Stage 1、2及び SWS）の合計時間	分
NAWPS2E	持続睡眠後からの覚醒回数（Number of awakenings after persistent sleep）	持続睡眠による入眠から点灯までの PSG により記録された2エポック以上連続した覚醒エポック。2つの覚醒の間には、Stage 2、SWS 又はレム睡眠のいずれかがなくてはならない。間が Stage 1のみである場合は、1つの覚醒とする。	回数
RNAWPS2E	（Rate of awakenings after persistent sleep）	NAWPS2E÷TST×100	%
SOL1	睡眠潜時（Sleep onset latency）	消灯から3連続した Stage 1の最初のエポック又は Stage 2、SWS 又はレム睡眠の最初のエポックまでの時間	分
LREM2	ノンレム睡眠エポックからレム睡眠（Non-REM epochs to REM）	消灯からレム睡眠の最初のエポックまでのノンレム睡眠エポック数	エポック
LREM3	レム睡眠潜時（Latency to REM）	睡眠潜時（SOL1）発現後からレム睡眠の最初のエポックまでの持続時間	エポック
NOA	覚醒回数（Number of Arousals）	消灯から点灯までの間の覚醒回数。覚醒は、Stage 2、SWS 又はレム睡眠から、Stage 1又は2エポック未満の Stage W への移行とする。	覚醒
RNOA	覚醒率（Rate of Arousals ）	NOA÷TST×100	%

Confidential

付録 2.7.3: 1　睡眠関連の主な用語とその定義（続き）

略号	用語	定義	単位
WASO1H1-WASO1H8	1時間ごとの中途覚醒時間（Wakefulness After persistent Sleep Onset by hour ）	Hour i を消灯からエポック120×i（i=1～8）と定義したときの Hour i の中の中途覚醒時間（分）。持続睡眠による入眠前の時間は WASO を不明とした。そのため各患者は持続睡眠が発現した時間から解析に含めた。	分
WASO1T1, WASO1T2, WASO1T3	3分夜ごとの中途覚醒時間（Wakefulness After persistent Sleep Onset by thirds of night）	全測定時間の1/3ごとの中途覚醒時間（分）。最初の1/3夜は、エポック1又は LPS のいずれか値の大きい方から160分（すなわちエポック320）後まで。次の1/3夜はエポック321又は LPS のいずれか値の大きい方からエポック640まで。最後の1/3夜はエポック641又は LPS のいずれか値の大きい方からエポック960まで。160分間に LPS がなされなかった場合 N/A と報告した。	分
パワースペクトル			
Delta ［0.5, 4.25］ Theta (4.25, 8］ Alpha (8, 12］ Sigma (12, 15］ Beta (15, 24］ Gamma (24, 32］	パワースペクトル（Power spectra）	ノンレム睡眠中、8時間の記録期間及び3分夜の期間、従来の分類による周波数帯を解析した。角括弧はその値を含めること、また丸括弧はその値を含めないことを示す。 log 周波数のベースラインからの変化量（治療期の周波数とベースラインの周波数の比と等価）を評価項目として各周波数帯を解析した。表中の幾何平均と比を示すため、累乗法により実測尺度上に戻した。	マイクロボルト2/Hz.
睡眠日誌の主な主観的評価項目			
sTST	主観的総睡眠時間（Subjective Total Sleep Time）	患者本人の申告による、起床までの睡眠時間の合計。患者が一睡もしなかったと報告した場合、sTST は0時間とする。	分
sWASO	主観的中途覚醒時間（Subjective Wake time After sleep onset）	患者本人の申告による、入眠から起床までの間で目覚めていた時間の合計。患者が一睡もしなかったと報告した場合、sWASO は欠測、一度も目覚めなかったと報告した場合（sNAW=0）、sWASO は0時間とする。	分
sTSO	主観的睡眠潜時（Subjective Time to Sleep Onset）	患者本人の申告による、就床から入眠までの時間。患者が一睡もしなかったと報告した場合、sTSO は8時間とする。	分
睡眠日誌の探索的評価項目			
sNAW	主観的中途覚醒回数（Subjective Number of Awakenings）	患者本人の申告による、入眠から起床までの間で目覚めた回数。患者が一睡もしなかったと報告した場合、sNAW は欠測となる。	回数
sQUAL	主観的睡眠の質（Subjective sleep quality）	主観的睡眠の質を評価し、朝の電子日誌に記録した。各朝、患者は前夜の睡眠の質を不良、ふつう、良い、又は良好のいずれかと評価した。解析にはこれらの評価に1、2、3、又は4を割り当てたため、高値がこの評価項目が良好であることを示した。まったく眠れなかった患者には、この解析データセットでは1（不良）を割り当てた。	1=不良 2=ふつう 3=良い 4=良好
sREFRESHED	主観的目覚めの爽快感（Subjective ratings of how refreshed the patient felt upon waking up）	目覚め時にどのぐらい爽快であったかを主観的に評価し、朝の電子日誌に記録した。各朝、患者は日誌にどのくらい爽快であったかを、全く、少し、ほどほどに、かなり又は極めて感じたのいずれかと評価した。解析のため各項目に各々0～4を割り当てたため、高値がこの評価項目が良好であることを示した。	0=全く感じなかった 1=少し感じた 2=まあまあ感じた 3=かなり感じた 4=非常に感じた
不眠症の重症度及び改善度に関する評価項目			
ISI 及び ISI スコア	Insomnia Severity Index	Insomnia Severity Index（ISI）は、睡眠維持及び入眠の困難、並びに不眠症に関連した日中の機能障害により不眠症の重症度を患者自身が評価する7項目からなる検査である。各項目は5段階（0～4）で評価し、不眠症の自己評価の7項目の合計スコアを算出する。合計スコアが15～21は中等度の不眠症、22～28は重度の不眠症を示す。ISI 合計スコアが10未満の場合、患者の主観的不眠症症状、日中の機能	ISI 合計スコア0～28 ISI スコア0～4

Confidential

付録 2.7.3: 1　睡眠関連の主な用語とその定義（続き）

略号	用語	定義	単位
		障害及び QOL が完全にない～最小限の範囲であることを示す。 ISI 合計スコア ISI 寝つきの困難のスコア ISI 睡眠維持の困難のスコア ISI 早朝覚醒のスコア ISI 現在の睡眠の満足／不満足度スコア ISI 睡眠障害による日常の機能障害スコア ISI 睡眠障害による QOL 低下度のスコア ISI 睡眠障害による心配／不快のスコア	
CGI-S	医師の重症度の印象（Clinical Global Impressions – Severity of Illness）	医師の重症度の印象（CGI-S）は、疾患の重症度を評価するための精神薬理学調査に広く用いられている、医師が実施する検証された検査である。各項目は7段階（1～7）で評価し、点数が低いほど軽症であることを示す。治験依頼者により承認された医師で、可能な限り試験期間中を通して同一被験者に対して同じ評価者が評価した。CGI-S を評価する際、評価者は、この患者集団での臨床経験を用いて、該当患者の評価時の重症度を評価した。	1～7 低い得点が軽症であることを示す
PGI-S	患者の重症度の印象（Patient Global Impressions – Severity of Illness）	患者の重症度の印象（PGI-S）は、原発性不眠症の重症度を患者自身が評価する、以下の1項目からなる質問票である。「過去7日間の不眠症の状態はどの程度でしたか？」回答は、0（なかった）～5（非常に重かった）の6段階で評価する。	0（なかった）～5（非常に重かった）
CGI-I	医師の改善度の印象（Clinical Global Impressions – Improvement）	医師の改善度の印象（CGI-I）は、疾患の経時的変化を評価するための精神薬理学調査に広く用いられている、医師が実施する検証された検査である。各項目は7段階（1～7）で評価し、点数が低いほどより改善したことを示す。治験依頼者により承認された医師で、可能な限り試験期間中を通して同一被験者に対して同じ評価者が評価した。CGI-I は、患者の最初の臨床症状と比較して、評価時点の改善度を定量化する。	1～7 低い得点が改善度の高さを示す
PGI-I	患者の改善度の印象（Patient Global Impressions – Improvement）	患者の改善度の印象（PGI-I）は、原発性不眠症の改善度を患者自身が評価する以下の1項目からなる質問票である。「治験の開始時と比べると、現在の不眠症の状態は？」回答は、1（非常に良くなった）～7（非常に悪くなった）の7段階で評価する。	1（非常に良くなった）～7（非常に悪くなった）
レスポンダー解析の評価項目			
ISI ≥ 6	ISI レスポンダー（ISI responder）	ISI 合計スコアがベースラインから6点以上改善	1=レスポンダー、0=ノンレスポンダー
sTSTm ≥ 15%	主観的総睡眠時間のレスポンダー（sTST responder）	sTSTm のベースラインからの変化率が15%以上改善（15%以上延長）	1=レスポンダー、0=ノンレスポンダー
sWASOm ≥ 15%	主観的中途覚醒時間のレスポンダー（sWASO responder）	sWASOm のベースラインからの変化率が15%以上改善（15%以上短縮）	1=レスポンダー、0=ノンレスポンダー
sTSOm ≥ 15%	主観的睡眠潜時間のレスポンダー（sTSO responder）	sTSOm のベースラインからの変化率が15%以上改善（15%以上短縮）	1=レスポンダー、0=ノンレスポンダー

[資料5.3.5.3.2: ISE]（付録1）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 2　各試験の有効性評価項目及び評価時点

Endpoint	Prot.	N 1	W 1	W 2	W 3	M 1†	M 1.5	M 2	M 2.5	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 12
WASO	028	2				1				1									
	029	2				1				1									
	006	2				2													
LPS	028	2				1				1									
	029	2				1				1									
	006	2				2													
SE	028	x				x				x									
	029	x				x				x									
	006	1				1													
Other PSG‡	028	x				x				x									
	029	x				x				x									
	006	x				x													
sTSTm	028		2	x	x	1	x	x	x	1	x	x	x						
	029		2	x	x	1	x	x	x	1									
	009		2	2	2	2		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	006		x	x	x	x													
sTSOm	028		2	x	x	1	x	x	x	1	x	x	x						
	029		2	x	x	1	x	x	x	1									
	009		2	2	2	2		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	006		x	x	x	x													
Other e-Diary§	028		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
	029		x	x	x	x	x	x	x	x									
	009		x	x	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	006		x	x	x	x													
ISI	028					x				x			x						
	029					x				x									
	009					x				x			x						x
	006					x													
CGI(-S/-I)	028			x		x		x		x	x	x	x						
	029			x		x		x		x									
	009					x				x			x						x
PGI(-S/-I)	028			x		x		x		x	x	x	x						
	029			x		x		x		x									
	009					x				x			x						x
SDS	006					x													
QIDS	009					x				x			x						x

† 006試験及び009試験では4週時、009試験の副次仮説は1～4週時の平均
‡ TST、NAW、SOL、NOA、睡眠構造、パワースペクトルなど
§ sWASOm、sNAWm、sQUALm、sREFRESHm など
N=夜、W=週、M=月
1=主要仮説、2=副次仮説、x=その他

[資料5.3.5.3.2: ISE]（付録2）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 3　成人不眠症患者を対象としたスボレキサントの臨床試験の概要（安全性解析対象集団）

Trial ID	Number of trial centers Location(s)	Trial start date Enrolled/ planned	Design Control type	Trial and control drugs Dose, route & regimen	Trial objective	No. patients by arm Randomized and completed	Duration	Gender M/F Mean Age, Range (in years)	Diagnosis Inclusion criteria	Primary/ Secondary Variables	Key Supportive Variables
Phase 2b – Dose-finding											
006	Multicenter (41): US (29) Japan (12)	07Nov2008 254/250	Phase 2b, multicenter, randomized, double-blind placebo- controlled, 2-period adaptive crossover PSG trial	MK-4305 MK-4305 10 mg MK-4305 20 mg MK-4305 40 mg MK-4305 80 mg Placebo	Evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia	Total: 254 † MK 10 mg: 62 MK 20 mg: 61 MK 40 mg: 59 MK 80 mg: 61 PBO: 249 Completed: 228	4-week treatment phase in each period	Male = 106 Female = 148 Mean Age = 44.4 Range = 18-64	US and Japan multicenter trial on patients aged 18 to 64 with primary insomnia.	SE, WASO, LPS	--
Phase 3 – Confirmatory Efficacy											
028	Multicenter (91): United States (30), Australia (2) Brazil (1), Canada (3), Denmark (1), Finland (2), France (3), Germany (6), Japan (26), Peru (1), Russian Federation (2), South Africa (2), Spain (3), Taiwan (4), Sweden (2), and United Kingdom (3)	05May2010 1022/960	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial	High Dose MK-4305 MK-4305 40 mg (non-elderly) MK-4305 30 mg (elderly) Low Dose MK-4305 MK-4305 20 mg (non-elderly) MK-4305 15 mg (elderly) Placebo	Evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia	Treatment Phase Total: 1022 LD: 254 HD: 383 PBO: 385 Completed: 916 Extension Phase Total: 423 LD: 100 HD: 172 PBO: 151 Completed: 377	3-month Treatment Phase followed by an optional 3-month Extension Phase	Treatment Phase Male= 384 Female= 637 Mean Age= 56 Range= 18-87 Extension Phase Male= 164 Female= 259 Mean Age= 56 Range= 19-85	Worldwide multicenter trial in patients aged ≥ 18 with primary insomnia.	sTSTm, WASO, LPS, sTSOm	sWASOm

C Confidential

付録 2.7.3: 3　成人不眠症患者を対象としたスボレキサントの臨床試験の概要（安全性解析対象集団）（続き）

Trial ID	Number of trial centers Location(s)	Trial start date Enrolled/ planned	Design Control type	Trial and control drugs Dose, route & regimen	Trial objective	No. patients by arm Randomized and completed	Duration	Gender M/F Mean Age, Range (in years)	Diagnosis Inclusion criteria	Primary/ Secondary Variables	Key Supportive Variables
029	Multicenter (104): United States (37), Australia (2), Brazil (2), Canada (6), Denmark (2), Finland (2), France (6), Germany (8),India (5), Italy (4), Mexico (3), Peru (5), Poland (5), Republic of Korea (6), Russian Federation (2), South Africa (2), Spain (3), Sweden (3), and United Kingdom (1)	04May2010 1019/945	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial	High Dose MK-4305 MK-4305 40 mg (non-elderly) MK-4305 30 mg (elderly) Low Dose MK-4305 MK-4305 20 mg (non-elderly) MK-4305 15 mg (elderly) Placebo	Evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia	Treatment Phase Total: 1019 LD: 240 HD: 392 PBO: 387 Completed: 881	3-month Treatment Phase	Male= 338 Female= 671 Mean Age= 56 Range= 18 to 86	Worldwide multicenter trial on patients aged ≥ 18 with primary insomnia.	sTSTm, WASO, LPS, sTSOm	sWASOm
Phase 3 – Long –Term Safety											
009	Multicenter (106): US (48), Australia (3), Belgium (4), Canada (4), Colombia (2), Denmark (5), Finland (3), France (4), Germany (3), Hungary (3), Mexico (1), South Africa (9), Spain (6), Sweden (3), and United Kingdom (8)	17Dec2009 781/750	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, long term safety trial	High Dose MK-4305 MK-4305 40 mg (non-elderly) MK-4305 30 mg (elderly) Placebo	Evaluate long term safety and short-term (4 weeks) efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia‡	Treatment Phase (n=781)§ MK: 522 PBO: 259 Completed: 484 Randomized Discontinuation Phase (n=484) MK/MK: 156 MK/PBO: 166 PBO/PBO: 162 Completed: 470	12-month double-blind Treatment Phase followed by a 2-month Randomized Discontinuation Phase	Male= 343 Female= 436 Mean Age= 61.5 Range= 18-90	Worldwide multicenter trial on patients ages ≥ 18 with primary insomnia.	sTSTm, sTSOm	sWASOm

† P006 was designed as an adaptive two-period crossover trial, although patients are counted only once within a Time Frame, patients may be counted in more than one Time Frame.
‡ Evaluations of sTSOm and sTSTm during the first month of treatment were secondary objectives and evaluation at other timepoints up to Month 12 were exploratoy objectives of P009.
§ Two patients were randomized, but not treated (one from each treatment group), allocation number 04289, 04644.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表1）から引用

Confidential

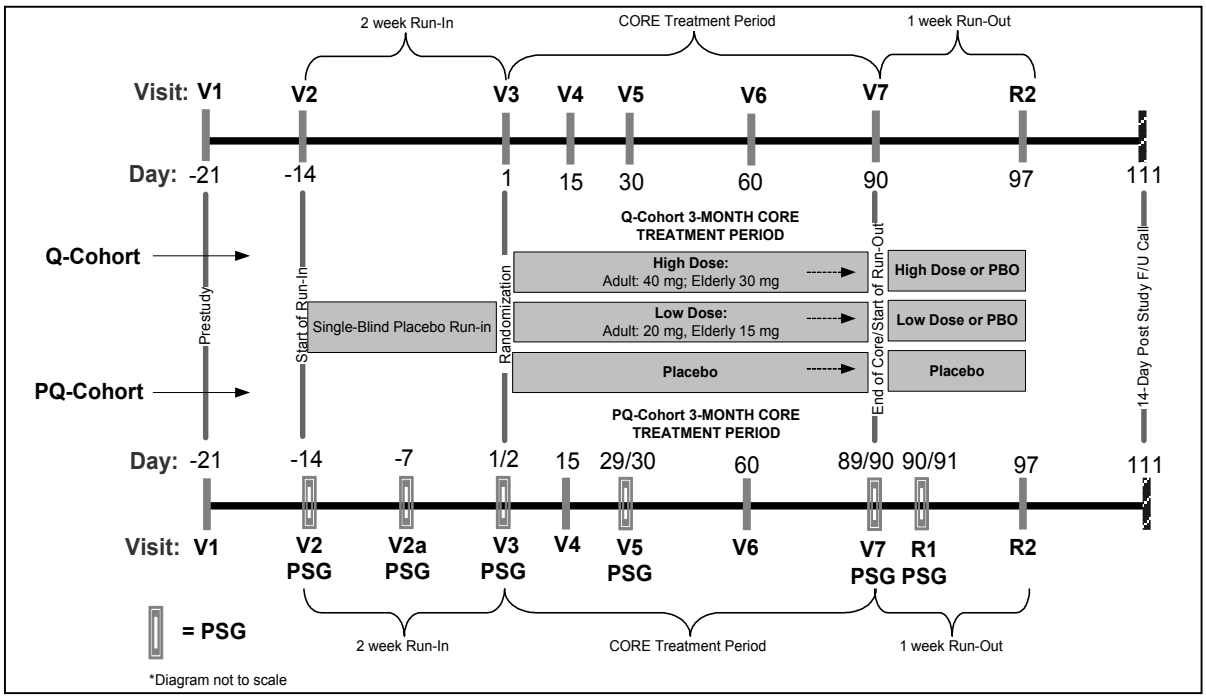
付録 2.7.3: 4　主なデザインの特徴及び有効性の目的（006 試験）

Protocol Design Duration of Treatment	Treatment / Dose	Objectives				
		Comparison	Sleep Maintenance		Sleep Onset	
			Variable	Endpoint	Variable	Endpoint
Design　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 Treatment Duration: 4 weeks	· MK-4305 10 mg · MK-4305 20 mg · MK-4305 40 mg · MK-4305 80 mg · Placebo	Primary				
		MK-4305 vs. placebo	SE	Night 1, Week 4	--	
		Secondary				
		MK-4305 vs. Placebo	WASO	Night 1, Week 4	LPS	Night 1, Week 4

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表3）から引用

Confidential

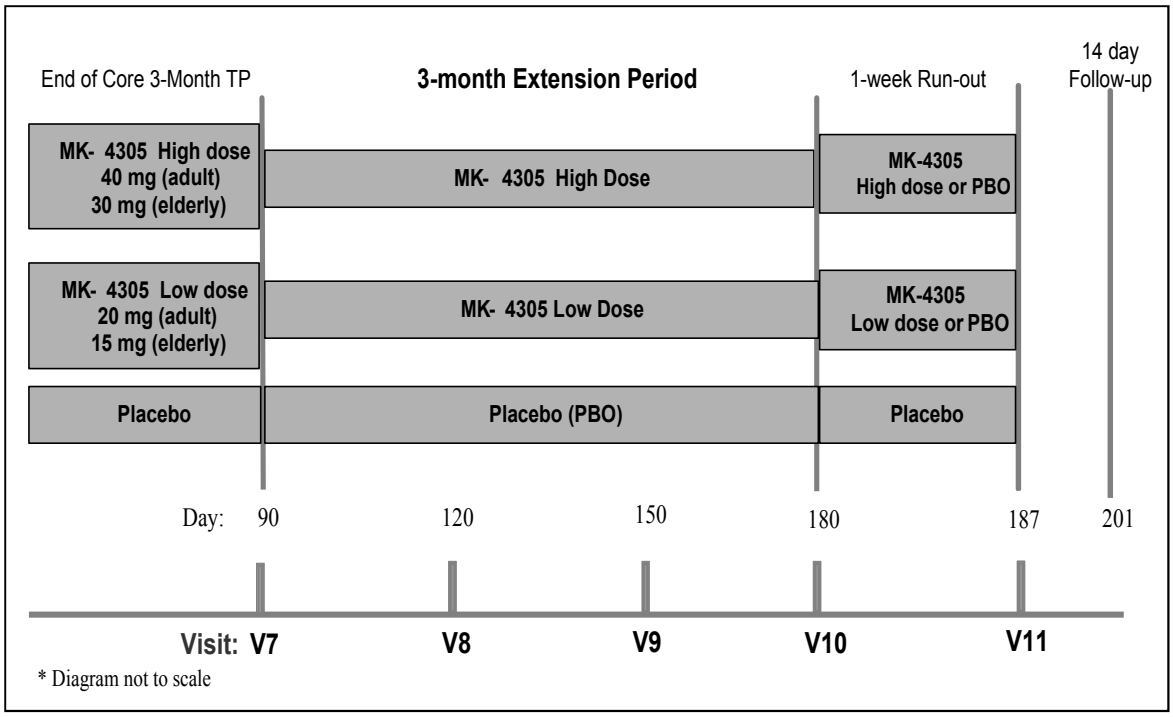
付録 2.7.3: 5　フローチャート［028 試験（治療期）及び 029 試験］



[資料5.3.5.1: P028]（図9-1）及び[資料5.3.5.1: P029]（図9-1）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 6　フローチャート［028 試験（延長期）］



[資料5.3.5.1: P028]（図9-2）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 7　主なデザインの特徴及び有効性の目的（028 試験）

Protocol Design Duration of treatment	Population Treatment/dose	Objectives				
		Comparison	Sleep Maintenance		Sleep Onset	
			Variable	Timepoints	Variable	Timepoints
Design Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, study to evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia Duration: 3-month Treatment Phase ± 3-month Extension Phase	1023 patients with primary insomnia, ages 18 years and above Nonelderly patients: · MK-4305 40 mg (HD) · MK-4305 20 mg (LD) · Placebo Elderly patients · MK-4305 30 mg (HD) · MK-4305 15 mg (LD) · Placebo	Primary				
		HD vs. Placebo	CFB sTSTm	Month 1, 3	CFB sTSOm	Month 1, 3
			CFB WASO	Month 1, 3	CFB LPS	Month 1, 3
		Secondary				
		HD vs. Placebo	CFB sTSTm	Week 1	CFB sTSOm	Week 1
			CFB WASO	Night 1	CFB LPS	Night 1
		LD vs. Placebo	CFB sTSTm	Month 1, 3	CFB sTSOm	Month 1, 3
			CFB WASO	Month 1, 3	CFB LPS	Month 1, 3
			CFB sTSTm	Week 1	CFB sTSOm	Week 1
			CFB WASO	Night 1	CFB LPS	Night 1
CFB=change from baseline						

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表4）から引用

C Confidential

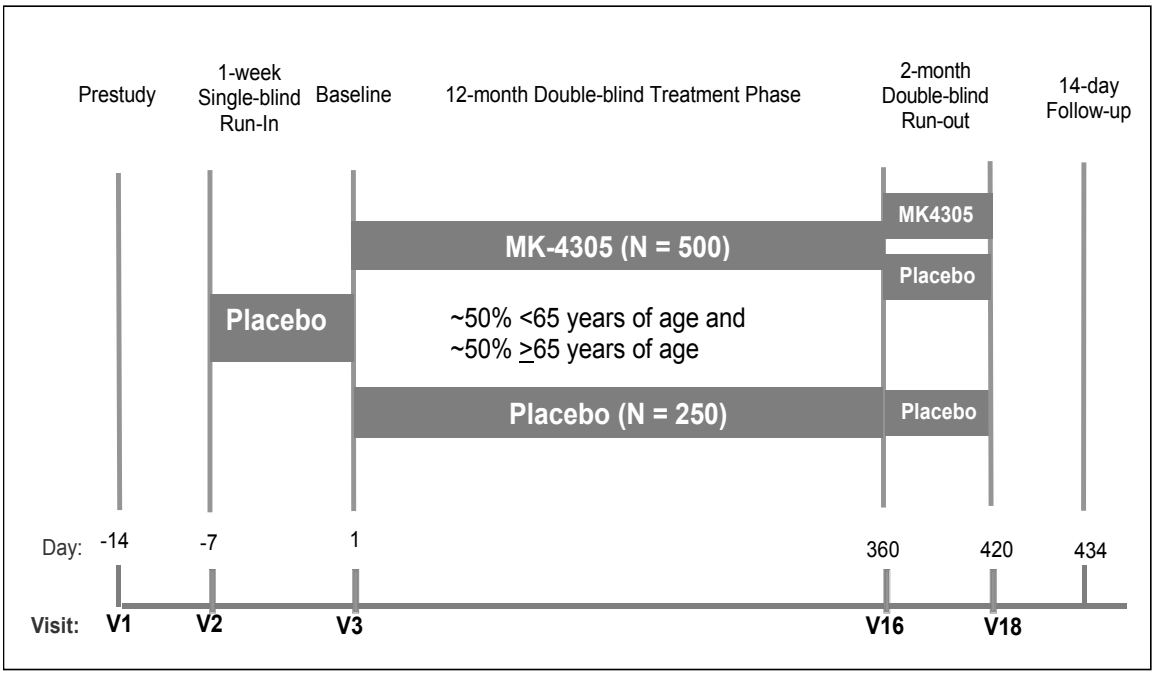
付録 2.7.3: 8　主なデザインの特徴及び有効性の目的（029 試験）

Protocol Design Duration of treatment	Population Treatment/dose	Objectives				
		Comparison	Sleep Maintenance		Sleep Onset	
Design A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, study to evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia Duration: 3-month Treatment Phase	1021 patients with Primary Insomnia, ages 18 years and above Non elderly patients: · MK-4305 40 mg (HD) · MK-4305 20 mg (LD) · Placebo Elderly patients · MK-4305 30 mg (HD) · MK-4305 15 mg (LD) · Placebo		Variable	Timepoints	Variable	Timepoints
		Primary				
		HD vs. Placebo	CFB sTSTm	Month 1, 3	CFB sTSOm	Month 1, 3
			CFB WASO	Month 1, 3	CFB LPS	Month 1, 3
		Secondary				
		HD vs. Placebo	CFB sTSTm	Week 1	CFB sTSOm	Week 1
			CFB WASO	Night 1	CFB LPS	Night 1
CFB=change from baseline						

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表6）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 9　フローチャート（009 試験）



[資料5.3.5.1: P009]（84頁）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 10　主なデザインの特徴及び有効性の目的（009 試験）

<table>
<tr><th>Protocol Design
Duration of treatment</th><th>Population
Treatment/dose</th><th colspan="5">Objectives</th></tr>
<tr><td rowspan="6">Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, study to evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia

Duration:
12-month Treatment Phase + 2-month Randomized Discontinuation Phase</td><td rowspan="6">779 patients with primary insomnia, ages 18 years and above

Nonelderly patients:
·MK-4305 40 mg
·Placebo

Elderly patients
·MK-4305 30 mg
·Placebo</td><td colspan="5">Primary</td></tr>
<tr><td>MK-4305 (HD) vs. Placebo</td><td colspan="4">Safety and tolerability</td></tr>
<tr><td colspan="5">Secondary</td></tr>
<tr><td>Comparison</td><td colspan="2">Sleep Maintenance</td><td colspan="2">Sleep Onset</td></tr>
<tr><td></td><td>Variable</td><td>Timepoint</td><td>Variable</td><td>Timepoint</td></tr>
<tr><td>MK-4305 (HD) vs. Placebo</td><td>CFB sTSTm</td><td>Month 1</td><td>CFB sTSOm</td><td>Month 1</td></tr>
<tr><td colspan="6">CFB=change from baseline</td></tr>
</table>

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表7）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 11　投与患者数の要約

（治療期、安全性解析対象集団、006、028、029 及び 009 試験）

Protocol	MK-4305 Dose				MK-4305 Total	Placebo
	10 mg	Low Dose 20/15 mg	High Dose 40/30 mg	80 mg		
Non Elderly and Elderly combined[†]						
Phase 2b – Dose-Finding						
P006	62	61	59	61	243	249
Phase 3 – Confirmatory Efficacy						
P028	-	254	383	-	637	384
P029	-	239	387	-	626	383
Phase 3 – Long-Term Safety						
P009	-	-	521	-	521	258
Total						
Total	62	554	1350	61	2027	1274
Non-Elderly (<65 years old)						
Phase 2b – Dose-Finding						
P006	62	61	59	61	243	249
Phase 3 – Confirmatory Efficacy						
P028	-	147	222	-	369	223
P029	-	144	229	-	373	226
Phase 3 – Long-Term Safety						
P009	-	-	213	-	213	107
Total						
Total	62	352	723	61	1198	805
Elderly (≥65 years old)						
Phase 3 – Confirmatory Efficacy						
P028	-	107	161	-	268	161
P029	-	95	158	-	253	157
Phase 3 – Long-Term Safety						
P009	-	-	308	-	308	151
Total						
Total	-	202	627	-	829	469

[†] Protocol 006 included non-elderly subjects only.　In total, 254 patients participated in this crossover study; each patient was randomized to receive one of the suvorexant doses AND placebo.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表8）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 12　患者の内訳（治療期、028、029 及び 009 試験）

Protocol #	Disposition	MK-4305 LD n (%)	MK-4305 HD n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Phase 3 ― Confirmatory Efficacy					
028	Patients in population	254	383	385	1022
	Not Treated	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	Completed Treatment	230 (90.6)	345 (90.1)	341 (88.6)	916 (89.6)
	Discontinued during Treatment	24 (9.4)	38 (9.9)	43 (11.2)	105 (10.3)
	Adverse Event	6 (2.4)	15 (3.9)	21 (5.5)	42 (4.1)
	Withdrawal by Subject	6 (2.4)	8 (2.1)	12 (3.1)	26 (2.5)
	Protocol Violation	5 (2.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	9 (0.9)
	Lost to Follow-up	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
	Lack of Efficacy	1 (0.4)	7 (1.8)	9 (2.3)	17 (1.7)
	Pregnancy	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
	Physician Decision	4 (1.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	7 (0.7)
029	Patients in population	240	392	387	1019
	Not Treated	1 (0.4)	5 (1.3)	4 (1.0)	10 (1.0)
	Completed Treatment	205 (85.4)	346 (88.3)	330 (85.3)	881 (86.5)
	Discontinued during Treatment	34 (14.2)	41 (10.5)	53 (13.7)	128 (12.6)
	Adverse Event	10 (4.2)	19 (4.8)	17 (4.4)	46 (4.5)
	Withdrawal by Subject	8 (3.3)	9 (2.3)	19 (4.9)	36 (3.5)
	Protocol Violation	5 (2.1)	4 (1.0)	8 (2.1)	17 (1.7)
	Lost to Follow-up	2 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)	7 (0.7)
	Lack of Efficacy	7 (2.9)	4 (1.0)	8 (2.1)	19 (1.9)
	Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Physician Decision	2 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
Phase 3 ― Long-Term Safety					
009	Patients in population	-	522	259	781
	Completed Treatment	-	322 (61.7)	162 (62.5)	484 (62)
	Discontinued during Treatment	-	200 (38.3)	97 (37.5)	297 (38)
	Adverse Event	-	60 (11.5)	22 (8.5)	82 (10.5)
	Withdrawal by Subject	-	60 (11.5)	24 (9.3)	84 (10.8)
	Protocol Violation	-	4 (0.8)	3 (1.2)	7 (0.9)
	Lost to Follow-up	-	14 (2.7)	12 (4.6)	26 (3.3)
	Lack of Efficacy	-	44 (8.4)	28 (10.8)	72 (9.2)
	Pregnancy	-	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
	Physician Decision	-	17 (3.3)	8 (3.1)	25 (3.2)

Each patient is counted once for Study Disposition and Protocol Milestone based on the latest corresponding disposition record.
For protocol 009, two patients were randomized into the study but never received study medication: allocation number 04289, 04644.
MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表9）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 13　患者の内訳（治療期、安全性解析対象集団、006 試験）

	Placebo N=249 n (%)	MK-4305 10mg N=62 n (%)	MK-4305 20mg N=61 n (%)	MK-4305 40mg N=59 n (%)	MK-4305 80mg N=61 n (%)	MK-4305 Total N=243 n (%)
Treatment Period 1	127	31	33	32	31	127
Completed	118 (92.9)	30 (96.8)	31 (93.9)	32 (100.0)	27 (87.1)	120 (94.5)
Discontinued Study Medication & Continuing			1 (3.0)		2 (6.5)	3 (2.4)
Adverse Event					1 (3.2)	1 (0.8)
Lack Of Efficacy			1 (3.0)			1 (0.8)
Withdrawal By Subject					1 (3.2)	1 (0.8)
Discontinued Study	9 (7.1)	1 (3.2)	1 (3.0)		2 (6.5)	4 (3.1)
Adverse Event	3 (2.4)					
Lost To Follow-Up					1 (3.2)	1 (0.8)
Physician Decision	1 (0.8)				1 (3.2)	1 (0.8)
Protocol Violation	1 (0.8)					
Withdrawal By Subject	4 (3.1)	1 (3.2)	1 (3.0)			2 (1.6)
Washout	118	30	32	32	29	123
Completed Medication & Continuing	116 (98.3)	30 (100.0)	31 (96.9)	32 (100.0)	29 (100.0)	122 (99.2)
Discontinued Study	2 (1.7)		1 (3.1)			1 (0.8)
Adverse Event	1 (0.8)*					
Withdrawal By Subject	1 (0.8)		1 (3.1)			1 (0.8)
Treatment Period 2	122	31	28	27	30	116
Completed	117 (95.9)	30 (96.8)	26 (92.9)	27 (100.0)	28 (93.3)	111 (95.7)
Discontinued Study	5 (4.1)	1 (3.2)	2 (7.1)		2 (6.7)	5 (4.3)
Lack Of Efficacy	1 (0.8)					
Physician Decision	1 (0.8)					
Pregnancy	1 (0.8)					
Withdrawal By Subject	2 (1.6)	1 (3.2)	2 (7.1)		2 (6.7)	5 (4.3)
Treatment Period 1 And 2	249	62	61	59	61	243
Completed	235 (94.4)	60 (96.8)	57 (93.4)	59 (100.0)	55 (90.2)	231 (95.1)
Discontinued	14 (5.6)	2 (3.2)	4 (6.6)		6 (9.8)	12 (4.9)
Adverse Event	3 (1.2)				1 (1.6)	1 (0.4)
Lack Of Efficacy	1 (0.4)		1 (1.6)			1 (0.4)
Lost To Follow-Up					1 (1.6)	1 (0.4)
Physician Decision	2 (0.8)				1 (1.6)	1 (0.4)
Pregnancy	1 (0.4)					
Protocol Violation	1 (0.4)					
Withdrawal By Subject	6 (2.4)	2 (3.2)	3 (4.9)		3 (4.9)	8 (3.3)

	n (%)
Overall	254
Completed	228 (89.8)
Discontinued	26 (10.2)
Adverse Event	4 (1.6)
Lack Of Efficacy	1 (0.4)
Lost To Follow-Up	1 (0.4)
Physician Decision	3 (1.2)
Pregnancy	1 (0.4)
Protocol Violation	1 (0.4)
Withdrawal By Subject	15 (5.9)

Although patients are counted only once within a Time Frame, patients may be counted in more than one Time Frame.
*Patient had an adverse event (AE) that occurred on the last day of Treatment Period 1 (Placebo). Patient entered washout treatment, and was discontinued due to the AE from the study during Washout Treatment Period.

[資料5.3.5.1: P006]（表10-3）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 14　ベースラインの患者背景（治療期、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Variable	P028			P029			P009		Total		
	MK-4305 LD (N=254)	MK-4305 HD (N=383)	Placebo (N=384)	MK-4305 LD (N=239)	MK-4305 HD (N=387)	Placebo (N=383)	MK-4305 HD (N=521)	Placebo (N=258)	MK-4305 LD (N=493)	MK-4305 HD (N=1291)	Placebo (N=1025)
Gender											
Male: n (%)	92(36.2)	153(39.9)	139(36.2)	82(34.3)	120(31.0)	136(35.5)	234(44.9)	109(42.2)	174(35.3)	507(39.3)	384(37.5)
Female: n (%)	162(63.8)	230(60.1)	245(63.8)	157(65.7)	267(69.0)	247(64.5)	287(55.1)	149(57.8)	319(64.7)	784(60.7)	641(62.5)
Age											
Mean	55	56	56	56	57	57	61.3	62.0	55	58	58
SD	16	15	15	16	15	15	14.5	14.6	16	15	15
Median	59	58	58	59	59	59	66.0	66.0	59	64	62
Range	20 to 84	18 to 87	21 to 85	18 to 86	20 to 86	20 to 86	18 to 88	18 to 90	18 to 86	18 to 88	18 to 90
Age Category											
<65: n (%)	147(57.9)	222(58.0)	223(58.1)	144(60.3)	229(59.2)	226(59.0)	213(40.9)	107(41.5)	291(59.0)	664(51.4)	556(54.2)
≥65: n (%)	107(42.1)	161(42.0)	161(41.9)	95(39.7)	158(40.8)	157(41.0)	308(59.1)	151(58.5)	202(41.0)	627(48.6)	469(45.8)
≥75: n (%)	13(5.1)	19(5.0)	25(6.5)	19(7.9)	36(9.3)	38(9.9)	72(13.8)	47(18.2)	32(6.5)	127(9.8)	110(10.7)
Race											
White　n (%)	168(66.1)	253(66.1)	244(63.5)	190(79.5)	310(80.1)	309(80.7)	476(91.4)	231(89.5)	358(72.6)	1039(80.5)	784(76.5)
Black　n (%)	15(5.9)	18(4.7)	25(6.5)	4(1.7)	20(5.2)	21(5.5)	33(6.3)	24(9.3)	19(3.9)	71(5.5)	70(6.8)
Asian　n (%)	66(26.0)	98(25.6)	99(25.8)	27(11.3)	26(6.7)	25(6.5)	6(1.2)	1(0.4)	93(18.9)	130(10.1)	125(12.2)
Other　n (%)	5(2.0)	14(3.7)	16(4.2)	18(7.5)	31(8.0)	28(7.3)	6(1.2)	2(0.8)	23(4.7)	51(4.0)	46(4.5)
Ethnicity											
Hispanic or Latino n (%)	36(14.2)	42(11.0)	37(9.6)	54(22.6)	91(23.5)	86(22.5)	68(13.1)	31(12.0)	90(18.3)	201(15.6)	154(15.0)
Not Hispanic or Latino n (%)	218(85.8)	341(89.0)	347(90.4)	185(77.4)	296(76.5)	297(77.5)	452(86.8)	227(88.0)	403(81.7)	1089(84.4)	871(85.0)
Null (%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
Cohort											
Q　n (%)	61(24.0)	92(24.0)	94(24.5)	89(37.2)	88(22.7)	86(22.5)	521(100.0)	258(100.0)	150(30.4)	701(54.3)	438(42.7)
PQ　n (%)	193(76.0)	291(76.0)	290(75.5)	150(62.8)	299(77.3)	297(77.5)	0(0.0)	0(0.0)	343(69.6)	590(45.7)	587(57.3)

C Confidential

付録 2.7.3: 14　ベースラインの患者背景（治療期、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Variable	P028			P029			P009		Total		
	MK-4305 LD (N=254)	MK-4305 HD (N=383)	Placebo (N=384)	MK-4305 LD (N=239)	MK-4305 HD (N=387)	Placebo (N=383)	MK-4305 HD (N=521)	Placebo (N=258)	MK-4305 LD (N=493)	MK-4305 HD (N=1291)	Placebo (N=1025)
Region†											
Asia Pacific	1(0.4)	2(0.5)	2(0.5)	25(10.5)	25(6.5)	25(6.5)	11(2.1)	5(1.9)	26(5.3)	38(2.9)	32(3.1)
Central and Eastern Europe	1(0.4)	1(0.3)	0(0.0)	16(6.7)	16(4.1)	29(7.6)	7(1.3)	3(1.1)	17(3.4)	24(1.9)	32(3.1)
Central and South America	4(1.6)	15(3.9)	14(3.6)	23(9.6)	32(8.3)	28(7.3)	8(1.5)	4(1.6)	27(5.5)	55(4.3)	46(4.5)
Europe	88(34.6)	135(35.2)	134(34.9)	77(32.2)	115(29.7)	113(29.5)	169(32.4)	84(32.6)	165(33.5)	419(32.5)	331(32.3)
Japan	61(24.0)	92(24.0)	94(24.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	61(12.4)	92(7.1)	94(9.2)
Middle East/Africa	7(2.8)	9(2.3)	15(3.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(1.3)	3(1.1)	7(1.4)	16(1.2)	18(1.8)
North America	92(36.2)	129(33.7)	125(32.6)	98(41.0)	199(51.4)	188(49.1)	319(61.2)	159(61.6)	190(38.5)	647(50.1)	472(46.0)
Body Mass Index (kg / m^2)											
Patients with data	254	382	384	239	387	382	520	258	493	1289	1024
Mean	25.2	25.1	25.2	25.6	26.4	26.1	27.2	27.1	25.4	26.3	26.0
SD	4.2	4.1	4.2	3.9	4.3	4.2	4.3	4.4	4.1	4.4	4.3
Median	24.7	25.0	24.9	25.4	26.1	25.7	26.7	26.6	25.0	26.0	25.6
Range	16 to 38	16 to 39	17 to 39	17 to 39	16 to 40	18 to 40	18 to 40	18 to 40	16 to 39	16 to 40	17 to 40
BMI Category											
Underweight (BMI < 18.5) n (%)	7(2.8)	14(3.7)	11(2.9)	4(1.7)	4(1.0)	5(1.3)	3(0.6)	1(0.4)	11(2.2)	21(1.6)	17(1.7)
Normal range (18.5 <= BMI < 25) n (%)	126(49.6)	175(45.7)	190(49.5)	106(44.4)	148(38.2)	161(42.0)	165(31.7)	81(31.4)	232(47.1)	488(37.8)	432(42.1)
Overweight (25 <= BMI <= 30)　n (%)	91(35.8)	153(39.9)	132(34.4)	103(43.1)	164(42.4)	157(41.0)	231(44.3)	116(45.0)	194(39.4)	548(42.4)	405(39.5)
Obese (BMI > 30) n (%)	30(11.8)	40(10.4)	51(13.3)	26(10.9)	71(18.3)	59(15.4)	121(23.2)	60(23.3)	56(11.4)	232(18.0)	170(16.6)
Null　n (%)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.2)	1(0.1)

† For P028, South Africa patients were included in the Middle East/Africa region; for P009 and P029, they were included in the Central and Eastern Europe region. In the ISE, all South Africa patients were included in the Middle East/Africa region.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表11）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 15　ベースラインの患者背景（安全性解析対象集団、006 試験）

	Placebo	MK-4305					Total
		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	Total	
	(N=249)	(N=62)	(N=61)	(N=59)	(N=61)	(N=243)	(N=254)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gender							
Female	147 (59.0)	34 (54.8)	40 (65.6)	32 (54.2)	34 (55.7)	140 (57.6)	148 (58.3)
Male	102 (41.0)	28 (45.2)	21 (34.4)	27 (45.8)	27 (44.3)	103 (42.4)	106 (41.7)
Age (Years)							
18 to 20	4 (1.6)			1 (1.7)	2 (3.3)	3 (1.2)	4 (1.6)
21 to 30	29 (11.6)	9 (14.5)	9 (14.8)	3 (5.1)	7 (11.5)	28 (11.5)	29 (11.4)
31 to 40	62 (24.9)	10 (16.1)	14 (23.0)	22 (37.3)	13 (21.3)	59 (24.3)	62 (24.4)
41 to 50	65 (26.1)	19 (30.6)	17 (27.9)	12 (20.3)	19 (31.1)	67 (27.6)	69 (27.2)
51 to 55	41 (16.5)	11 (17.7)	11 (18.0)	8 (13.6)	10 (16.4)	40 (16.5)	41 (16.1)
56 to 64	48 (19.3)	13 (21.0)	10 (16.4)	13 (22.0)	10 (16.4)	46 (18.9)	49 (19.3)
MEAN	44.3	45.1	44.3	44.5	43.8	44.4	44.4
SD	11.5	11.5	11.1	11.3	12.1	11.4	11.5
MEDIAN	45.0	44.5	46.0	44.0	46.0	45.0	45.0
RANGE	18 to 64	23 to 63	23 to 64	20 to 64	18 to 64	18 to 64	18 to 64
Race							
Asian	43 (17.3)	11 (17.7)	11 (18.0)	10 (16.9)	10 (16.4)	42 (17.3)	44 (17.3)
Black	29 (11.6)	7 (11.3)	11 (18.0)	6 (10.2)	5 (8.2)	29 (11.9)	30 (11.8)
Multi-Racial	2 (0.8)			1 (1.7)	1 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.8)
White	175 (70.3)	44 (71.0)	39 (63.9)	42 (71.2)	45 (73.8)	170 (70.0)	178 (70.1)
Ethnicity							
HISPANIC OR LATINO	44 (17.7)	10 (16.1)	15 (24.6)	10 (16.9)	7 (11.5)	42 (17.3)	45 (17.7)
NOT HISPANIC OR LATINO	205 (82.3)	52 (83.9)	46 (75.4)	49 (83.1)	54 (88.5)	201 (82.7)	209 (82.3)
BMI							
MEAN	26.2	26.6	26.4	25.8	25.9	26.2	26.2
SD	4.5	4.6	4.6	4.1	4.8	4.5	4.5
MEDIAN	25.8	26.3	25.7	25.4	25.9	25.8	25.8
RANGE	17 to 39	18 to 38	18 to 39	17 to 35	17 to 36	17 to 39	17 to 39

[資料5.3.5.1: P006]（表10-6）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 16　ベースラインの有効性評価項目の要約統計量

（治療期、安全性解析対象集団、006、028、029 及び 009 試験）

Protocol #	Endpoint	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
		N	Mean	N	Mean	N	Mean
Phase 2b – Dose-Finding							
006[†]	sTSTm	56	340.6	51	349.7	221	342.1
	sTSOm	56	68.8	51	56.7	221	62.9
	sWASOm	49	81.9	42	84.6	191	76.6
	WASO	61	97.7	59	107.3	249	100.7
	LPS	61	70.8	59	66.8	249	69.3
Phase 3 ー Confirmatory Efficacy							
028	sTSTm	252	322.4	383	316.1	384	315.7
	sTSOm	252	63.3	383	68.0	384	66.9
	sWASOm	252	73.9	381	78.4	384	78.2
	WASO	193	119.2	291	117.7	290	114.9
	LPS	193	68.9	291	61.8	290	66.2
029	sTSTm	238	298.3	386	315.3	383	309.7
	sTSOm	238	86.0	386	74.4	383	81.3
	sWASOm	233	84.8	382	82.1	375	83.3
	WASO	150	119.6	299	119.4	295	118.4
	LPS	150	65.3	299	67.3	295	68.0
Phase 3 ー Long-Term Safety							
009	sTSTm	-	-	492	319.5	245	330.0
	sTSOm	-	-	492	65.9	245	65.3
	sWASOm	-	-	488	79.6	241	71.2
	WASO	-	-	-	-	-	-
	LPS	-	-	-	-	-	-

[†] For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表13）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 17　sTSTm（分）の経時推移

［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028、029 及び 009 試験］

	PBO			MK-4305 LD					MK-4305 HD				
Timepoint	N	Mean BL	Mean Change†	N	Mean BL	Mean Change†	Diff. vs. PBO‡	p-Value	N	Mean BL	Mean Change†	Diff. vs. PBO‡	p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Week 1	221	342.1	23.3	56	340.6	27.1	-3.1	0.6570	51	349.7	33.2	22.8	0.0018
Week 2	222	341.8	22.4	56	340.6	32.3	10.5	0.1137	51	349.1	34.3	18.6	0.0072
Week 3	220	341.9	25.7	54	339.3	37.2	5.4	0.4171	52	348.9	33.1	21.4	0.0020
Week 4	211	341.4	27.7	53	338.4	34.6	-1.8	0.7741	51	349.5	38.1	29.6	<.0001
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Week 1	376	315.2	14.6	248	322.4	28.2	13.6	0.00007	379	316.3	36.0	21.4	<0.00001
Week 2	374	316.1	17.0	245	322.4	29.6	12.7	0.00040	376	316.3	36.3	19.3	<0.00001
Week 3	372	316.9	21.9	244	322.7	34.0	12.1	0.00164	366	317.1	41.0	19.1	<0.00001
Month 1	365	317.7	23.1	244	322.7	39.4	16.3	0.00016	363	317.6	42.6	19.6	<0.00001
Month 1.5	361	318.0	30.7	240	322.7	44.4	13.6	0.00097	362	317.2	48.2	17.5	<0.00001
Month 2	355	317.4	32.8	237	323.1	48.8	15.9	0.00015	360	316.8	51.7	18.9	<0.00001
Month 2.5	345	316.9	36.5	232	324.3	48.7	12.3	0.00512	351	316.6	54.9	18.4	<0.00001
Month 3	339	316.7	40.6	228	325.4	51.2	10.7	0.01711	348	316.6	60.3	19.7	<0.00001
P029													
Week 1	364	307.2	14.0	231	298.7	30.8	16.8	0.00002	373	314.2	40.4	26.4	<0.00001
Week 2	357	307.5	17.2	226	300.2	36.2	18.9	<0.00001	371	314.3	40.8	23.5	<0.00001
Week 3	355	307.9	19.5	218	301.0	37.6	18.1	0.00006	366	314.1	47.6	28.1	<0.00001
Month 1	350	308.2	22.4	219	300.8	43.4	20.9	<0.00001	365	314.0	48.7	26.3	<0.00001
Month 1.5	345	310.2	28.8	208	303.0	47.5	18.6	0.00011	356	315.5	55.4	26.5	<0.00001
Month 2	337	312.4	31.5	206	306.1	53.4	21.9	0.00002	352	315.7	57.1	25.6	<0.00001
Month 2.5	329	311.5	35.6	201	305.6	55.7	20.1	0.00012	343	314.8	58.9	23.3	<0.00001
Month 3	325	311.8	37.7	197	306.7	59.8	22.1	0.00004	340	314.8	62.8	25.1	<0.00001
Phase 3 – Long-Term Safety													
P009													
Week 1	252	330.2	14.1	-	-	-	-	-	508	320.8	41.1	27.0	<.0001
Week 2	248	330.0	14.7	-	-	-	-	-	495	320.3	32.4	17.7	<.0001
Week 3	241	329.9	16.4	-	-	-	-	-	488	319.4	39.6	23.2	<.0001
Week 4	238	330.6	18.7	-	-	-	-	-	473	319.3	41.6	22.9	<.0001
Month 2	200	333.9	27.6	-	-	-	-	-	399	319.7	51.4	23.8	<.0001
Month 3	186	333.7	31.9	-	-	-	-	-	389	318.9	54.5	22.6	<.0001

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028, P029 and P009.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P009, P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表18）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 18　sWASOm（分）の経時推移

［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028、029 及び 009 試験］

Timepoint	PBO N	PBO Mean BL	PBO Mean Change†	MK-4305 LD N	MK-4305 LD Mean BL	MK-4305 LD Mean Change†	MK-4305 LD Diff. vs. PBO‡	MK-4305 LD p-Value	MK-4305 HD N	MK-4305 HD Mean BL	MK-4305 HD Mean Change†	MK-4305 HD Diff. vs. PBO‡	MK-4305 HD p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Week 1	191	76.6	-12.3	49	81.9	-14.4	3.6	0.4143	42	84.6	-15.8	-9.8	0.0373
Week 2	196	76.1	-12.8	49	80.4	-16.6	-4.5	0.2833	43	80.6	-17.6	-8.2	0.0637
Week 3	190	75.8	-14.6	47	81.5	-20.8	-1.6	0.6544	42	85.2	-23.3	-9.1	0.0202
Week 4	178	74.9	-13.9	45	82.9	-16.8	2.7	0.5143	41	82.3	-25.0	-20.5	<.0001
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Week 1	374	77.9	-10.6	248	73.5	-17.3	-6.8	0.00330	377	78.2	-21.1	-10.5	<0.00001
Week 2	373	78.4	-11.9	245	73.9	-17.4	-5.5	0.02747	374	78.4	-21.6	-9.7	0.00001
Week 3	371	78.6	-17.2	244	73.9	-20.4	-3.2	0.24695	365	78.6	-25.1	-7.9	0.00138
Month 1	363	78.5	-17.9	244	73.3	-23.3	-5.4	0.06168	363	78.8	-27.4	-9.5	0.00025
Month 1.5	361	78.7	-22.9	240	73.1	-25.6	-2.6	0.33180	361	78.7	-30.2	-7.3	0.00264
Month 2	355	78.9	-25.4	237	73.1	-29.6	-4.2	0.12642	359	78.2	-31.9	-6.4	0.00872
Month 2.5	345	78.8	-27.7	232	73.3	-30.5	-2.8	0.30942	350	78.1	-35.2	-7.5	0.00248
Month 3	339	78.8	-29.6	228	72.7	-32.0	-2.4	0.38819	347	78.2	-36.5	-6.9	0.00565
P029													
Week 1	355	83.9	-13.6	226	85.2	-17.8	-4.2	0.12680	369	83.0	-22.0	-8.4	0.00046
Week 2	349	84.1	-15.9	222	85.5	-24.7	-8.8	0.00319	367	82.0	-23.3	-7.4	0.00438
Week 3	347	83.9	-19.6	213	84.4	-26.6	-7.0	0.02097	362	82.6	-27.9	-8.3	0.00142
Month 1	341	84.1	-20.8	213	83.7	-29.2	-8.4	0.00626	360	82.7	-29.5	-8.7	0.00099
Month 1.5	339	84.7	-23.7	205	82.8	-31.3	-7.5	0.01748	350	81.2	-34.7	-11.0	0.00006
Month 2	333	84.9	-24.4	204	82.0	-36.1	-11.7	0.00043	347	80.9	-35.8	-11.3	0.00008
Month 2.5	325	84.7	-28.3	200	81.9	-36.7	-8.5	0.00998	339	81.5	-37.5	-9.3	0.00112
Month 3	321	84.6	-29.8	197	82.5	-37.5	-7.7	0.01885	336	81.6	-38.7	-8.9	0.00167
Phase 3 – Long-Term Safety													
P009													
Week 1	249	71.6	-9.1	-	-	-	-	-	503	80.3	-20.4	-11.3	<.0001
Week 2	244	71.4	-12.5	-	-	-	-	-	491	79.6	-18.8	-6.4	0.0183
Week 3	237	71.6	-13.1	-	-	-	-	-	484	79.8	-22.1	-8.9	0.0008
Week 4	235	71.1	-15.2	-	-	-	-	-	470	79.7	-25.6	-10.4	0.0001
Month 2	197	69.3	-19.2	-	-	-	-	-	395	79.7	-30.9	-11.7	<.0001
Month 3	184	67.9	-24.3	-	-	-	-	-	387	79.3	-33.3	-9.0	0.0018

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028, P029 and P009.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P009, P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表19）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 19　WASO（分）の経時推移

［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験］

	PBO			MK-4305 LD					MK-4305 HD				
Timepoint	N	Mean BL	Mean Change†	N	Mean BL	Mean Change†	Diff. vs. PBO‡	p-Value	N	Mean BL	Mean Change†	Diff. vs. PBO‡	p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Night 1	249	100.7	-30.1	61	97.7	-51.2	-24.7	<.001	59	107.3	-71.8	-33.9	<.001
Week 4	232	101.7	-28.1	57	97.1	-50.1	-28.1	<.001	57	109.0	-59.9	-33.2	<.001
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	115.1	-19.6	192	119.5	-52.1	-32.5	<.00001	291	117.7	-58.0	-38.4	<.00001
Month 1	272	113.6	-18.7	185	119.1	-45.0	-26.4	<.00001	272	116.1	-45.0	-26.3	<.00001
Month 3	251	115.3	-25.0	172	118.2	-41.6	-16.6	0.00009	251	113.9	-47.9	-22.9	<.00001
P029													
Night 1	283	118.3	-21.3	144	119.3	-58.3	-37.0	<.00001	285	119.5	-63.3	-42.0	<.00001
Month 1	270	118.0	-22.5	132	118.0	-46.6	-24.1	<.00001	278	120.9	-51.9	-29.4	<.00001
Month 3	252	118.3	-24.8	127	120.1	-56.0	-31.1	<.00001	260	121.6	-54.2	-29.4	<.00001

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表20）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 20　sTSOm（分）の経時推移

［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028、029 及び 009 試験］

	PBO			MK-4305 LD					MK-4305 HD				
Timepoint	N	Mean BL	Mean Change†	N	Mean BL	Mean Change†	Diff. vs. PBO‡	p-Value	N	Mean BL	Mean Change†	Diff. vs. PBO‡	p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Week 1	221	62.9	-9.1	56	68.8	-16.0	-4.2	0.2057	51	56.7	-16.7	-12.8	0.0002
Week 2	222	62.8	-9.0	56	68.8	-16.5	-6.8	0.0423	51	56.5	-15.7	-12.2	0.0005
Week 3	220	62.9	-9.1	54	68.3	-17.3	-5.8	0.0688	52	56.5	-17.2	-13.2	<.0001
Week 4	211	63.0	-9.8	53	68.1	-15.6	-4.3	0.1946	51	56.5	-19.2	-17.4	<.0001
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Week 1	376	67.2	-9.6	248	63.6	-15.2	-5.6	0.01564	379	67.9	-15.3	-5.7	0.00609
Week 2	374	67.1	-11.0	245	62.9	-13.7	-2.7	0.25972	376	68.0	-17.5	-6.5	0.00194
Week 3	372	66.3	-12.6	244	62.8	-16.4	-3.8	0.11402	366	66.8	-19.9	-7.3	0.00074
Month 1	365	65.7	-11.7	244	62.7	-17.1	-5.4	0.05191	363	65.3	-19.1	-7.4	0.00298
Month 1.5	361	65.8	-14.1	240	62.2	-19.2	-5.1	0.03978	362	66.4	-21.6	-7.5	0.00071
Month 2	355	66.0	-16.5	237	62.2	-20.8	-4.3	0.08181	360	66.3	-23.7	-7.2	0.00098
Month 2.5	345	66.5	-15.6	232	61.8	-21.6	-6.0	0.01796	351	65.9	-24.1	-8.5	0.00015
Month 3	339	66.6	-17.3	228	60.5	-22.5	-5.2	0.03771	348	66.4	-25.7	-8.4	0.00019
P029													
Week 1	364	82.6	-6.7	231	86.1	-14.2	-7.5	0.00593	373	75.2	-19.7	-13.1	<0.00001
Week 2	357	82.1	-9.1	226	83.8	-18.8	-9.7	0.00055	371	75.0	-22.8	-13.6	<0.00001
Week 3	355	82.7	-12.0	218	82.7	-17.8	-5.8	0.06062	366	75.0	-26.2	-14.2	<0.00001
Month 1	350	82.0	-14.1	219	83.1	-21.0	-6.9	0.04975	365	75.1	-26.9	-12.8	0.00003
Month 1.5	345	79.5	-14.4	208	81.1	-23.0	-8.6	0.01286	356	74.4	-28.5	-14.1	<0.00001
Month 2	337	76.9	-16.8	206	77.3	-25.5	-8.7	0.01678	352	74.2	-30.7	-13.9	<0.00001
Month 2.5	329	77.2	-19.9	201	77.7	-26.4	-6.5	0.06748	343	74.4	-32.2	-12.3	0.00007
Month 3	325	77.2	-20.5	197	75.5	-28.1	-7.6	0.03894	340	74.1	-33.7	-13.2	0.00003
Phase 3 – Long-Term Safety													
P009													
Week 1	252	65.1	-6.8	-	-	-	-	-	508	66.2	-17.7	-10.9	0.0001
Week 2	248	65.3	-7.5	-	-	-	-	-	495	65.7	-15.7	-8.2	0.0077
Week 3	241	65.7	-10.0	-	-	-	-	-	488	66.1	-18.7	-8.7	0.0047
Week 4	238	64.3	-9.4	-	-	-	-	-	473	65.9	-19.9	-10.4	0.0004
Month 2	200	63.1	-12.4	-	-	-	-	-	399	67.5	-22.3	-10.0	0.0032
Month 3	186	60.5	-16.7	-	-	-	-	-	389	66.9	-25.2	-8.5	0.0048

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028, P029 and P009.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P009, P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表23）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 21　LPS（分）の経時推移

［治療期（0～3 ヵ月）、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験］

	PBO			MK-4305 LD					MK-4305 HD				
Timepoint	N	Mean BL	Mean Change†	N	Mean BL	Mean Change†	Diff. vs. PBO‡	p-Value	N	Mean BL	Mean Change†	Diff. vs. PBO‡	p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Night 1	249	69.3	-23.0	61	70.8	-34.5	-9.4	0.130	59	66.8	-43.1	-23.1	<.001
Week 4	232	70.2	-31.8	57	72.2	-44.2	-22.3	<.001	57	66.2	-38.2	-3.8	0.459
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	290	66.2	-20.3	193	68.9	-29.9	-9.6	0.00041	291	61.8	-30.6	-10.3	0.00002
Month 1	272	66.2	-23.3	185	67.7	-33.6	-10.3	0.00040	275	61.7	-34.5	-11.2	0.00002
Month 3	251	65.7	-26.6	172	65.5	-34.7	-8.1	0.00606	254	61.4	-36.0	-9.4	0.00037
P029													
Night 1	284	68.7	-13.0	144	65.1	-25.3	-12.4	0.00392	289	67.5	-34.7	-21.7	<.00001
Month 1	271	68.9	-24.6	133	66.2	-32.5	-7.8	0.03063	280	66.7	-36.7	-12.1	0.00004
Month 3	255	70.2	-28.6	127	66.1	-28.9	-0.3	0.93219	262	67.3	-32.2	-3.6	0.26510

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.
‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.
§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.
MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表24）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 22　統計手法ごとの LPS の P 値（スボレキサント高用量群 vs プラセボ群）

Time Point	Statistical Method	Nominal p-Value	
		P028	P029
Month 1 (Primary)	Primary (LDA)	0.00002	0.00004
	Sensitivity (AR)	0.00745	0.03874
	Sensitivity (ETRANK)	NA	<0.0001
	Post hoc (LDA on log[LPS])	0.01537	0.00077
Month 3 (Primary)	Primary (LDA)	0.00037	0.26510
	Sensitivity (AR)	0.07450	0.14313
	Sensitivity (ETRANK)	<0.0001	<0.0001
	Post hoc (LDA on log[LPS])	0.01021	0.10192
Night 1 (Secondary)	Primary (LDA)	0.00002	<0.00001
	Sensitivity (AR)	0.00379	0.00003
	Sensitivity (ETRANK)	NA	NA
	Post hoc (LDA on log[LPS])	0.00043	<0.00001
LDA=longitudinal data analysis; AR=aligned rank; ETRANK=prespecified rank analysis conducted when LDA primary and AR sensitivity analyses provided different conclusions			

[資料5.3.5.3.2: ISE]（付録270）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 23　Stage 1 の持続時間（S1、分）
（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）

Timepoint	PBO N	PBO Mean BL (SD)	PBO Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD N	MK-4305 LD Mean BL (SD)	MK-4305 LD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 LD p-Value	MK-4305 HD N	MK-4305 HD Mean BL (SD)	MK-4305 HD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 HD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 HD p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Night 1	249	39.1(21.8)	0.4 (-1.6, 2.4)	61	36.6(20.9)	3.7 (-1.0, 8.4)	2.6 (-1.7, 7.0)	0.236	59	36.5(19.5)	6.4 (1.0, 11.9)	6.0 (1.6, 10.4)	0.008
Week 4	232	38.4(21.8)	3.5 (1.2, 5.7)	57	36.8(20.5)	9.1 (4.5, 13.8)	5.1 (0.3, 9.9)	0.038	57	36.2(19.8)	9.1 (3.4, 14.7)	4.3 (-0.5, 9.1)	0.079
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	34.6(19.9)	0.7 (-1.0, 2.3)	192	35.2(20.4)	3.6 (1.6, 5.7)	2.9 (0.3, 5.6)	0.02797	291	34.1(17.9)	3.1 (1.5, 4.8)	2.4 (0.1, 4.8)	0.04334
Month 1	272	34.9(20.1)	1.6 (-0.1, 3.4)	185	35.3(20.3)	5.9 (3.7, 8.0)	4.2 (1.5, 7.0)	0.00251	272	34.2(18.1)	5.8 (4.0, 7.5)	4.1 (1.7, 6.6)	0.00104
Month 3	251	34.4(19.9)	1.3 (-0.6, 3.1)	172	35.6(20.3)	4.4 (2.1, 6.6)	3.1 (0.2, 6.0)	0.03792	251	33.9(18.2)	5.1 (3.2, 6.9)	3.8 (1.2, 6.4)	0.00474
P029													
Night 1	283	32.4(17.8)	0.5 (-1.1, 2.0)	144	35.5(19.8)	0.5 (-1.7, 2.7)	0.0 (-2.7, 2.7)	0.99937	285	33.8(16.8)	3.6 (2.0, 5.1)	3.1 (0.9, 5.3)	0.00595
Month 1	270	32.4(17.7)	-0.3 (-1.9, 1.3)	132	35.8(20.3)	4.4 (2.1, 6.7)	4.7 (1.9, 7.5)	0.00111	278	33.3(16.8)	6.5 (4.9, 8.1)	6.8 (4.5, 9.0)	<.00001
Month 3	252	32.4(17.6)	0.6 (-1.3, 2.4)	127	35.2(19.8)	2.8 (0.2, 5.5)	2.3 (-1.0, 5.5)	0.16998	260	33.5(16.5)	6.6 (4.7, 8.4)	6.0 (3.4, 8.7)	<.00001

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表27）を一部改変

C Confidential

付録 2.7.3: 24　Stage 1 の割合（PS1、%）

（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）

Timepoint	PBO N	PBO Mean BL (SD)	PBO Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD N	MK-4305 LD Mean BL (SD)	MK-4305 LD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 LD p-Value	MK-4305 HD N	MK-4305 HD Mean BL (SD)	MK-4305 HD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 HD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 HD p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Night 1	249	12.5(6.8)	-1.5 (-2.1, -0.9)	61	11.7(6.5)	-1.5 (-2.7, -0.3)	-0.4 (-1.5, 0.7)	0.505	59	11.9(5.8)	-1.7 (-2.8, -0.5)	0.1 (-1.0, 1.2)	0.816
Week 4	232	12.4(6.9)	-0.9 (-1.6, -0.1)	57	11.8(6.3)	-0.2 (-1.4, 1.1)	-0.2 (-1.5, 1.0)	0.712	57	11.8(5.8)	-0.5 (-1.9, 1.0)	0.2 (-1.1, 1.4)	0.779
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	11.6(6.9)	-1.0 (-1.5, -0.5)	192	12.0(6.8)	-1.5 (-2.1, -0.9)	-0.6 (-1.4, 0.3)	0.18268	291	11.5(6.4)	-1.7 (-2.2, -1.2)	-0.8 (-1.5, -0.0)	0.04047
Month 1	272	11.7(7.1)	-0.9 (-1.4, -0.4)	185	12.0(6.8)	-0.9 (-1.5, -0.2)	-0.0 (-0.8, 0.8)	0.98744	272	11.4(6.4)	-0.9 (-1.4, -0.3)	0.0 (-0.7, 0.8)	0.95308
Month 3	251	11.6(7.1)	-1.4 (-1.9, -0.8)	172	12.0(6.8)	-1.2 (-1.9, -0.5)	0.2 (-0.7, 1.0)	0.67798	251	11.1(6.3)	-1.1 (-1.7, -0.6)	0.2 (-0.5, 1.0)	0.52810
P029													
Night 1	283	11.1(6.2)	-1.0 (-1.5, -0.5)	144	12.2(7.3)	-2.5 (-3.2, -1.9)	-1.5 (-2.4, -0.7)	0.00033	285	11.7(7.3)	-2.0 (-2.5, -1.6)	-1.0 (-1.7, -0.3)	0.00327
Month 1	270	11.1(6.2)	-1.6 (-2.1, -1.1)	132	12.3(7.6)	-1.1 (-1.9, -0.4)	0.5 (-0.4, 1.4)	0.26542	278	11.5(6.5)	-1.0 (-1.5, -0.5)	0.6 (-0.1, 1.3)	0.08650
Month 3	252	11.2(6.2)	-1.5 (-2.1, -0.9)	127	12.2(7.5)	-1.8 (-2.7, -1.0)	-0.3 (-1.4, 0.7)	0.50689	260	11.6(6.5)	-0.8 (-1.4, -0.3)	0.6 (-0.2, 1.5)	0.12123

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表28）を一部改変

Confidential

付録 2.7.3: 25　Stage 2 の持続時間（S2、分）

（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）

Timepoint	PBO			MK-4305 LD					MK-4305 HD				
	N	Mean BL (SD)	Mean Change (95% CI)†	N	Mean BL (SD)	Mean Change (95% CI)†	Diff. vs. PBO (95% CI)‡	p-Value	N	Mean BL (SD)	Mean Change (95% CI)†	Diff. vs. PBO (95% CI)‡	p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Night 1	249	179.2(46.0)	34.5 (27.9, 41.1)	61	184.4(41.1)	51.0 (39.5, 62.6)	16.4 (4.2, 28.7)	0.009	59	177.9(48.8)	57.6 (45.0, 70.1)	20.6 (8.3, 32.9)	0.001
Week 4	232	178.2(46.2)	38.8 (31.5, 46.1)	57	184.1(40.6)	51.8 (39.9, 63.8)	23.0 (11.0, 35.1)	<.001	57	177.5(49.6)	57.6 (43.8, 71.5)	16.0 (3.8, 28.1)	0.010
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	176.2(47.0)	22.6 (18.1, 27.0)	192	173.5(44.9)	42.4 (36.9, 47.8)	19.8 (12.8, 26.8)	<.00001	291	178.5(45.1)	40.2 (35.8, 44.6)	17.6 (11.4, 23.9)	<.00001
Month 1	272	176.6(46.8)	24.8 (20.4, 29.3)	185	173.7(43.9)	44.8 (39.4, 50.2)	20.0 (13.0, 27.0)	<.00001	272	179.1(44.2)	41.7 (37.3, 46.2)	16.9 (10.6, 23.2)	<.00001
Month 3	251	175.2(47.3)	30.1 (25.4, 34.8)	172	175.2(43.9)	43.3 (37.6, 49.1)	13.2 (5.8, 20.6)	0.00049	251	180.4(42.5)	43.4 (38.7, 48.2)	13.3 (6.6, 20.0)	0.00010
P029													
Night 1	283	170.0(48.2)	20.9 (16.6, 25.2)	144	169.7(48.0)	43.0 (36.9, 49.0)	22.1 (14.6, 29.5)	<.00001	285	171.4(46.9)	48.9 (44.5, 53.2)	28.0 (21.8, 34.1)	<.00001
Month 1	270	170.8(48.7)	31.0 (26.4, 35.5)	132	168.2(48.6)	44.1 (37.6, 50.6)	13.1 (5.2, 21.1)	0.00117	278	171.8(45.9)	51.1 (46.7, 55.6)	20.2 (13.8, 26.6)	<.00001
Month 3	252	170.2(49.0)	32.8 (27.8, 37.7)	127	167.4(48.8)	51.0 (44.1, 58.0)	18.3 (9.7, 26.8)	0.00003	260	171.3(46.3)	51.2 (46.3, 56.1)	18.5 (11.5, 25.4)	<.00001

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表29）を一部改変

Confidential

付録 2.7.3: 26　Stage 2 の割合（PS2、%）

（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）

Timepoint	PBO			MK-4305 LD					MK-4305 HD				
	N	Mean BL (SD)	Mean Change (95% CI)[†]	N	Mean BL (SD)	Mean Change (95% CI)[†]	Diff. vs. PBO (95% CI)[‡]	p-Value	N	Mean BL (SD)	Mean Change (95% CI)[†]	Diff. vs. PBO (95% CI)[‡]	p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006[§]													
Night 1	249	56.9(10.8)	1.3 (0.2, 2.4)	61	58.5(11.5)	0.3 (-1.7, 2.3)	-1.6 (-3.7, 0.6)	0.147	59	57.3(9.1)	-1.9 (-3.7, -0.0)	-3.1 (-5.3, -1.0)	0.004
Week 4	232	57.0(10.8)	1.4 (0.2, 2.5)	57	58.6(11.5)	-1.0 (-3.5, 1.5)	-1.5 (-3.7, 0.7)	0.186	57	57.3(9.2)	0.5 (-1.8, 2.8)	-1.8 (-4.1, 0.4)	0.108
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	57.3(9.7)	0.2 (-0.6, 1.0)	192	58.2(10.1)	-1.3 (-2.3, -0.3)	-1.5 (-2.8, -0.3)	0.01893	291	58.1(9.3)	-2.3 (-3.1, -1.5)	-2.6 (-3.7, -1.4)	0.00001
Month 1	272	57.3(9.7)	0.7 (-0.1, 1.5)	185	57.9(10.1)	-0.2 (-1.2, 0.8)	-0.9 (-2.2, 0.4)	0.17174	272	57.9(9.0)	-0.8 (-1.6, 0.0)	-1.5 (-2.6, -0.3)	0.01232
Month 3	251	57.1(9.8)	0.5 (-0.3, 1.4)	172	57.9(10.0)	-0.1 (-1.1, 0.9)	-0.6 (-1.9, 0.7)	0.36780	251	57.9(9.1)	-0.9 (-1.7, -0.1)	-1.4 (-2.6, -0.2)	0.02146
P029													
Night 1	283	56.1(9.6)	0.6 (-0.2, 1.4)	144	56.1(9.4)	-0.6 (-1.7, 0.6)	-1.2 (-2.6, 0.2)	0.09537	285	56.8(10.2)	-1.3 (-2.1, -0.5)	-1.9 (-3.1, -0.8)	0.00113
Month 1	270	56.3(9.7)	1.8 (1.0, 2.6)	132	55.4(9.2)	0.4 (-0.7, 1.5)	-1.4 (-2.7, -0.0)	0.04713	278	57.2(9.7)	0.5 (-0.3, 1.2)	-1.3 (-2.4, -0.2)	0.01809
Month 3	252	56.3(9.7)	1.1 (0.3, 2.0)	127	55.7(9.1)	1.3 (0.1, 2.5)	0.2 (-1.3, 1.7)	0.83096	260	57.2(9.5)	0.5 (-0.3, 1.4)	-0.6 (-1.8, 0.6)	0.31284

[†] Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

[‡] Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

[§] For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表30）を一部改変

C Confidential

付録 2.7.3: 27　徐波睡眠の持続時間（SWS、分）
（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）

Timepoint	PBO N	PBO Mean BL (SD)	PBO Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD N	MK-4305 LD Mean BL (SD)	MK-4305 LD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 LD p-Value	MK-4305 HD N	MK-4305 HD Mean BL (SD)	MK-4305 HD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 HD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 HD p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Night 1	212	45.7(31.0)	5.7 (1.8, 9.6)	53	42.7(31.1)	4.9 (-2.3, 12.1)	-1.4 (-9.2, 6.4)	0.723	50	48.6(24.3)	10.4 (4.3, 16.4)	1.5 (-6.4, 9.3)	0.711
Week 4	205	44.4(31.5)	4.6 (0.6, 8.6)	48	43.0(30.1)	3.3 (-6.5, 13.2)	4.8 (-4.4, 14.1)	0.303	49	48.8(24.1)	2.8 (-6.3, 11.8)	-2.9 (-12.1, 6.2)	0.525
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	39.5(30.9)	4.9 (2.4, 7.3)	192	36.6(31.2)	7.9 (4.9, 10.9)	3.0 (-0.9, 6.9)	0.12976	291	37.5(30.6)	10.4 (8.0, 12.9)	5.5 (2.1, 9.0)	0.00183
Month 1	272	39.7(30.8)	4.5 (1.9, 7.0)	185	37.8(31.4)	7.1 (3.9, 10.2)	2.6 (-1.5, 6.6)	0.20890	272	37.6(31.1)	7.8 (5.3, 10.4)	3.4 (-0.3, 7.0)	0.07007
Month 3	251	40.6(31.2)	5.5 (2.9, 8.1)	172	38.4(32.0)	6.9 (3.8, 10.1)	1.4 (-2.7, 5.5)	0.50579	251	38.7(30.9)	8.4 (5.8, 11.0)	2.9 (-0.8, 6.6)	0.12169
P029													
Night 1	283	42.9(30.7)	4.4 (1.7, 7.2)	144	41.6(26.9)	10.1 (6.3, 14.0)	5.7 (1.0, 10.5)	0.01784	285	40.5(28.3)	8.6 (5.9, 11.3)	4.2 (0.3, 8.1)	0.03459
Month 1	270	42.6(30.1)	5.2 (2.5, 8.0)	132	42.9(27.1)	7.9 (3.9, 11.9)	2.7 (-2.2, 7.5)	0.28174	278	40.6(27.9)	5.5 (2.8, 8.3)	0.3 (-3.6, 4.2)	0.88054
Month 3	252	41.9(30.0)	6.3 (3.5, 9.2)	127	42.8(27.1)	8.2 (4.2, 12.3)	1.9 (-3.0, 6.9)	0.44470	260	40.5(28.4)	6.1 (3.3, 8.9)	-0.2 (-4.2, 3.8)	0.92499

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表31）を一部改変

Confidential

付録 2.7.3: 28　徐波睡眠の割合（PSWS、%）
（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）

Timepoint	PBO N	PBO Mean BL (SD)	PBO Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD N	MK-4305 LD Mean BL (SD)	MK-4305 LD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 LD p-Value	MK-4305 HD N	MK-4305 HD Mean BL (SD)	MK-4305 HD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 HD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 HD p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Night 1	212	14.4(9.5)	-0.5 (-1.5, 0.6)	53	13.1(9.2)	-1.4 (-3.3, 0.5)	-0.9 (-2.9, 1.1)	0.358	50	15.5(7.0)	-1.8 (-3.5, -0.1)	-2.0 (-4.0, 0.0)	0.054
Week 4	205	14.0(9.6)	-1.0 (-2.0, 0.1)	48	13.2(8.9)	-2.1 (-4.2, -0.0)	-0.8 (-3.3, 1.6)	0.493	49	15.4(7.2)	-3.0 (-5.4, -0.7)	-1.7 (-4.0, 0.7)	0.176
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	12.9(10.0)	-0.1 (-0.7, 0.6)	192	12.1(10.2)	-0.7 (-1.5, 0.0)	-0.6 (-1.6, 0.4)	0.20527	291	12.0(9.6)	-0.2 (-0.8, 0.4)	-0.1 (-1.0, 0.8)	0.79845
Month 1	272	12.9(9.9)	-0.3 (-0.9, 0.4)	185	12.5(10.2)	-0.8 (-1.6, 0.1)	-0.5 (-1.6, 0.6)	0.34809	272	12.0(9.6)	-0.5 (-1.1, 0.2)	-0.2 (-1.2, 0.8)	0.68947
Month 3	251	13.3(10.1)	-0.1 (-0.8, 0.5)	172	12.5(10.3)	-0.5 (-1.4, 0.3)	-0.4 (-1.5, 0.6)	0.44046	251	12.3(9.6)	-0.4 (-1.1, 0.3)	-0.3 (-1.2, 0.7)	0.56851
P029													
Night 1	283	14.4(10.4)	-0.1 (-0.8, 0.6)	144	14.1(9.3)	-0.5 (-1.5, 0.4)	-0.4 (-1.6, 0.8)	0.50118	285	13.3(8.9)	-1.3 (-2.0, -0.6)	-1.2 (-2.1, -0.2)	0.02221
Month 1	270	14.4(10.3)	-0.4 (-1.1, 0.3)	132	14.5(9.3)	-1.1 (-2.1, -0.1)	-0.7 (-1.9, 0.6)	0.28287	278	13.5(9.0)	-1.9 (-2.5, -1.2)	-1.4 (-2.4, -0.5)	0.00431
Month 3	252	14.2(10.3)	-0.3 (-1.1, 0.4)	127	14.6(9.4)	-1.2 (-2.3, -0.2)	-0.9 (-2.2, 0.4)	0.16594	260	13.5(9.2)	-1.7 (-2.4, -0.9)	-1.4 (-2.4, -0.3)	0.01042

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表32）を一部改変

Confidential

付録 2.7.3: 29　レム睡眠の持続時間（REM、分）
（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）

Timepoint	PBO N	PBO Mean BL (SD)	PBO Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD N	MK-4305 LD Mean BL (SD)	MK-4305 LD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 LD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 LD p-Value	MK-4305 HD N	MK-4305 HD Mean BL (SD)	MK-4305 HD Mean Change (95% CI)†	MK-4305 HD Diff. vs. PBO (95% CI)‡	MK-4305 HD p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006§													
Night 1	243	58.6(24.7)	13.8 (10.2, 17.5)	61	59.0(26.2)	25.0 (18.1, 31.8)	13.8 (6.1, 21.5)	<.001	58	55.3(25.5)	41.0 (33.2, 48.7)	22.3 (14.5, 30.1)	<.001
Week 4	227	58.2(24.9)	13.1 (9.5, 16.7)	57	58.9(26.9)	28.0 (20.7, 35.3)	18.7 (11.0, 26.4)	<.001	55	54.1(24.6)	30.6 (23.3, 37.8)	15.4 (7.5, 23.2)	<.001
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	57.0(23.5)	9.3 (6.6, 12.1)	192	54.2(22.6)	28.2 (24.8, 31.5)	18.8 (14.5, 23.2)	<.00001	291	58.3(24.7)	32.0 (29.3, 34.7)	22.7 (18.8, 26.5)	<.00001
Month 1	272	57.3(23.7)	8.8 (6.2, 11.4)	185	54.5(22.4)	21.0 (17.8, 24.2)	12.2 (8.1, 16.4)	<.00001	272	59.4(24.5)	22.3 (19.7, 25.0)	13.5 (9.8, 17.3)	<.00001
Month 3	251	56.9(23.6)	12.2 (9.2, 15.2)	172	54.7(22.3)	21.3 (17.7, 24.9)	9.2 (4.4, 13.9)	0.00015	251	59.5(24.2)	24.9 (21.9, 27.9)	12.7 (8.5, 17.0)	<.00001
P029													
Night 1	283	56.5(22.4)	8.1 (5.2, 11.0)	144	55.6(25.6)	27.3 (23.2, 31.3)	19.2 (14.2, 24.1)	<.00001	285	56.1(24.9)	35.3 (32.5, 38.2)	27.2 (23.2, 31.3)	<.00001
Month 1	270	56.1(22.6)	9.1 (6.4, 11.9)	132	56.1(26.2)	19.9 (16.0, 23.8)	10.8 (6.0, 15.5)	0.00001	278	55.0(24.1)	24.8 (22.0, 27.5)	15.6 (11.8, 19.5)	<.00001
Month 3	252	56.3(22.8)	11.7 (8.8, 14.6)	127	54.9(25.8)	20.0 (16.0, 24.1)	8.3 (3.4, 13.3)	0.00101	260	54.4(23.1)	23.4 (20.6, 26.2)	11.7 (7.7, 15.7)	<.00001

† Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

‡ Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

§ For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表33）を一部改変

Confidential

付録 2.7.3: 30　レム睡眠の割合（PREM、%）
（治療期、経時測定データ解析、FAS、006、028 及び 029 試験）

Timepoint	PBO N	PBO Mean BL (SD)	PBO Mean Change (95% CI)[†]	MK-4305 LD N	MK-4305 LD Mean BL (SD)	MK-4305 LD Mean Change (95% CI)[†]	MK-4305 LD Diff. vs. PBO (95% CI)[‡]	MK-4305 LD p-Value	MK-4305 HD N	MK-4305 HD Mean BL (SD)	MK-4305 HD Mean Change (95% CI)[†]	MK-4305 HD Diff. vs. PBO (95% CI)[‡]	MK-4305 HD p-Value
Phase 2b – Dose-finding													
P006[§]													
Night 1	243	18.2(6.7)	1.0 (0.1, 1.8)	61	18.2(6.9)	2.5 (0.7, 4.3)	2.2 (0.5, 3.8)	0.009	58	17.6(7.0)	5.0 (3.2, 6.8)	2.9 (1.2, 4.6)	<.001
Week 4	227	18.2(6.7)	0.4 (-0.4, 1.3)	57	18.2(7.1)	3.0 (1.1, 4.8)	2.5 (0.7, 4.2)	0.006	55	17.5(7.0)	3.1 (1.4, 4.8)	2.7 (0.9, 4.5)	0.003
Phase 3 – Confirmatory Efficacy													
P028													
Night 1	287	18.2(6.5)	0.8 (0.1, 1.4)	192	17.7(6.0)	3.6 (2.8, 4.4)	2.8 (1.8, 3.8)	<.00001	291	18.4(6.5)	4.3 (3.7, 5.0)	3.6 (2.6, 4.5)	<.00001
Month 1	272	18.2(6.4)	0.4 (-0.1, 1.0)	185	17.7(5.8)	1.9 (1.1, 2.6)	1.4 (0.5, 2.3)	0.00296	272	18.7(6.4)	2.2 (1.6, 2.8)	1.8 (0.9, 2.6)	0.00003
Month 3	251	18.1(6.4)	1.0 (0.3, 1.6)	172	17.6(5.8)	1.9 (1.1, 2.6)	0.9 (-0.1, 1.9)	0.07719	251	18.7(6.3)	2.6 (1.9, 3.2)	1.6 (0.7, 2.5)	0.00048
P029													
Night 1	283	18.4(5.9)	0.5 (-0.2, 1.2)	144	17.7(6.6)	3.6 (2.6, 4.5)	3.1 (1.9, 4.2)	<.00001	285	18.1(6.5)	4.7 (4.0, 5.4)	4.2 (3.2, 5.1)	<.00001
Month 1	270	18.2(5.9)	0.3 (-0.4, 0.9)	132	17.7(6.8)	1.7 (0.8, 2.6)	1.4 (0.4, 2.5)	0.00945	278	17.8(6.5)	2.5 (1.8, 3.1)	2.2 (1.3, 3.1)	<.00001
Month 3	252	18.4(6.0)	0.7 (0.1, 1.3)	127	17.5(6.6)	1.6 (0.7, 2.5)	0.9 (-0.2, 2.0)	0.09385	260	17.8(6.3)	2.0 (1.4, 2.7)	1.3 (0.4, 2.2)	0.00361

[†] Mean Change = observed mean change from baseline for P006; least squares mean estimates based upon the protocol-specified primary model for P028 and P029.

[‡] Diff vs. PBO = treatment group difference (MK-4305 minus PBO) in least squares means for P006 and in least squares mean changes from baseline for P028 and P029.

[§] For Protocol 006, only data for the MK-4305 20 and 40 mg dose groups are included here since these correspond to LD and HD, respectively, for this non-elderly patient trial.

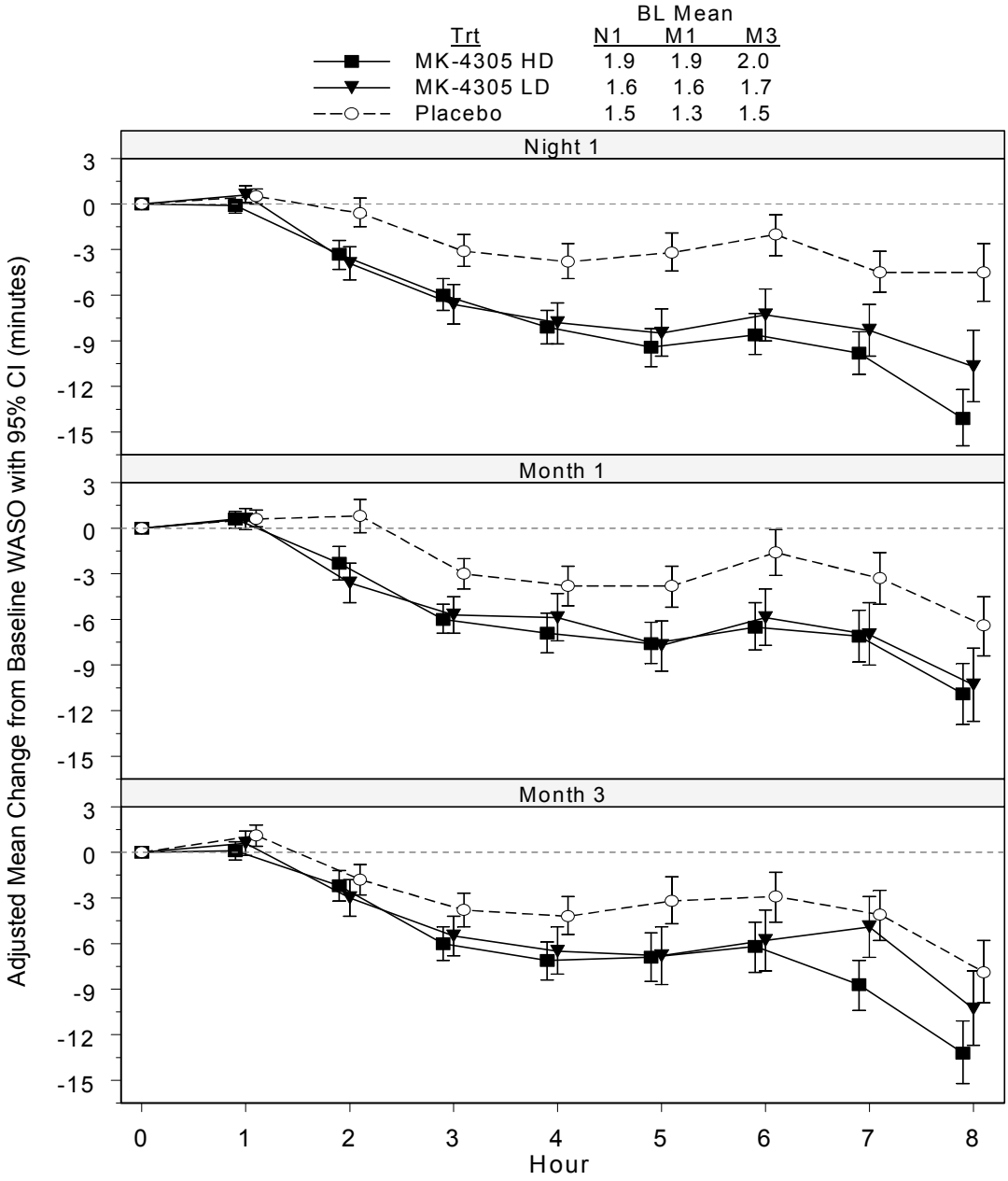
MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表34）を一部改変

Confidential

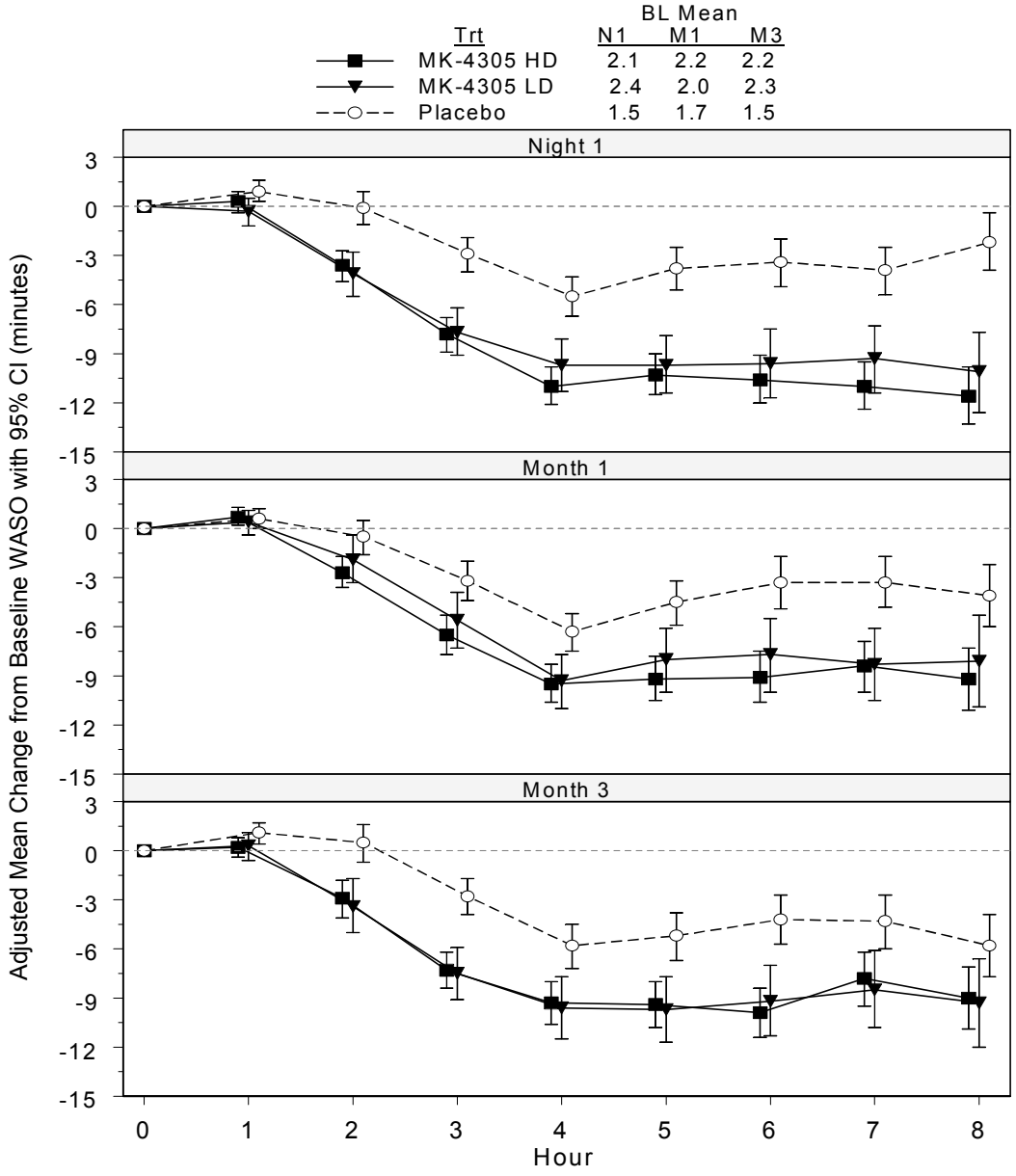
付録 2.7.3: 31　WASO（分）のベースラインからの変化量の経時推移
（治療期、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 試験）



[資料5.3.5.1: P028]（図11-12）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 32　WASO（分）のベースラインからの変化量の経時推移
（治療期、経時測定データ解析、FAS-PSG、029 試験）



[資料5.3.5.1: P029]（図11-12）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 33　部分集団解析における評価項目ごとの症例数

（028 試験及び 029 試験併合データ）

Baseline Factor	Sample Size for†														
	sTSTm			sWASOm			WASO			sTSOm			LPS		
Subgroups	LD	HD	PBO	LD	HD	PBO	LD	HD	PBO	LD	HD	PBO	LD	HD	PBO
Age (years)															
<65	281	439	433	276	434	426	191	331	325	281	439	433	192	333	327
≥65	198	313	307	198	312	303	145	245	245	198	313	307	145	247	247
65≤age<75	166	261	246	166	261	243	123	200	197	166	261	246	123	202	199
≥75	32	52	61	32	51	60	22	45	48	32	52	61	22	45	48
Gender															
Females	309	484	471	307	479	464	216	374	368	309	484	471	216	376	371
Males	170	268	269	167	267	265	120	202	202	170	268	269	121	204	203
Females <65 years	179	288	267	177	284	263	122	220	202	179	288	267	122	222	203
Females ≥65 years	130	196	204	130	195	201	94	154	166	130	196	204	94	154	168
Males <65 years	102	151	166	99	150	163	69	111	123	102	151	166	70	111	124
Males ≥65 years	68	117	103	68	117	102	51	91	79	68	117	103	51	93	79
Race															
Whites	346	548	530	346	546	526	302	510	498	346	548	530	303	514	501
Other	133	204	210	128	200	203	34	66	72	133	204	210	34	66	73
Whites <65 years	194	314	296	194	313	296	169	290	275	194	314	296	170	292	276
Whites ≥65 years	152	234	234	152	233	230	133	220	223	152	234	234	133	222	225
Other <65 years	87	125	137	82	121	130	22	41	50	87	125	137	22	41	51
Other ≥65 years	46	79	73	46	79	73	12	25	22	46	79	73	12	25	22
Region															
Europe	161	248	241	161	246	237	147	234	232	161	248	241	148	235	234
North America	187	322	305	187	322	305	173	306	299	187	322	305	173	309	301
Other	131	182	194	126	178	187	16	36	39	131	182	194	16	36	39
Baseline Severity															
<Median	254	359	378	243	365	363	162	291	282	229	375	347	175	296	272
≥Median	225	393	362	231	381	366	174	285	288	250	377	393	162	284	302
Cohort															
Q-Cohort	147	177	176	142	173	169	-	-	-	147	177	176	-	-	-
PQ-Cohort	332	575	564	332	573	560	-	-	-	332	575	564	-	-	-
Entrance Criteria‡															
More severe	237	402	428	237	400	424	-	-	-	237	402	428	-	-	-
Less severe	95	173	136	95	173	136	-	-	-	95	173	136	-	-	-

† Based upon number of patients with Week 1 data for subjective endpoints and Night 1 data for objective endpoints; sample sizes at Month 1 and Month 3 are lower than sample sizes at Week 1/Night 1 due to dropout.

‡ The baseline factor of "Entrance Criteria" was evaluated for subjective endpoints for the PQ-cohort only; more severe = sTSTm<6.5 hours and sTSOm≥30 minutes; less severe = sTSTm≥6.5 hours and/or sTSOm<30 minutes.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表36）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 34　睡眠維持の部分集団解析結果を表示した有効性資料概要付録[2.7.3.7.2 項]の付録番号一覧

	sTSTm	sWASOm	WASO
Age			
65≤age<75 years	付録133	付録137	付録141
≥75 years	付録134	付録138	付録142
<65 years	付録135	付録139	付録143
≥65 years	付録136	付録140	付録144
Females <65 years	付録157	付録163	付録169
Females ≥65 years	付録158	付録164	付録170
Males <65 years	付録154	付録160	付録166
Males ≥65 years	付録155	付録161	付録167
White Race <65 years	付録187	付録193	付録199
White Race ≥65 years	付録188	付録194	付録200
Other Race <65 years	付録184	付録190	付録196
Other Race ≥65 years	付録185	付録191	付録197
Gender			
Male patients	付録153	付録159	付録165
Female patients	付録156	付録162	付録168
Race			
White	付録186	付録192	付録198
Other	付録183	付録189	付録195
Region			
North America	付録213	付録216	付録219
Europe	付録214	付録217	付録220
Other	付録215	付録218	付録221
Baseline Severity			
<Median	付録228	付録230	付録232
≥Median	付録229	付録231	付録233
Cohort			
PQ-Cohort	付録238	付録240	NA
Q-Cohort	付録239	付録241	NA
Entrance Criteria			
sTSTm<6.5 and sTSOm≥30,	付録244	付録246	NA
sTSTm≥6.5 and/or sTSO<30m	付録245	付録247	NA

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表37）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 35　入眠の部分集団解析結果を表示した有効性資料概要付録[2.7.3.7.2 項]の付録番号一覧

	sTSOm	LPS
Age		
65≤age<75 years	付録145	付録149
≥75 years	付録146	付録150
<65 years	付録147	付録151
≥65 years	付録148	付録152
Females <65 years	付録175	付録181
Females ≥65 years	付録176	付録182
Males <65 years	付録172	付録178
Males ≥65 years	付録173	付録179
White Race <65 years	付録205	付録211
White Race ≥65 years	付録206	付録212
Other Race <65 years	付録202	付録208
Other Race ≥65 years	付録203	付録209
Gender		
Male patients	付録171	付録177
Female patients	付録174	付録180
Race		
White	付録204	付録210
Other	付録201	付録207
Region		
North America	付録222	付録225
Europe	付録223	付録226
Other	付録224	付録227
Baseline Severity		
<Median	付録234	付録236
≥Median	付録235	付録237
Cohort		
PQ-Cohort	付録242	NA
Q-Cohort	付録243	NA
Entrance Criteria		
sTSTm<6.5 and sTSOm≥30	付録248	NA
sTSTm≥6.5 and/or sTSO<30m	付録249	NA

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表44）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 36　有害事象の要約及び持越し効果に関する有害事象の要約
（いずれかの投与群で発現率が 0%以上）
［0～3 ヵ月、65 歳未満、安全性解析対象集団、第Ⅲ相試験併合（028、029 及び 009 試験）］

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population			
MK-4305 LD	291		
MK-4305 HD	664		
Placebo	556		
with one or more adverse events			
MK-4305 LD	130	(44.7)	0.9 (-6.3, 8.2)
MK-4305 HD	342	(51.5)	6.8 (1.1, 12.5)
Placebo	246	(44.2)	
with no adverse events			
MK-4305 LD	161	(55.3)	-0.9 (-8.2, 6.3)
MK-4305 HD	322	(48.5)	-6.8 (-12.5, -1.1)
Placebo	310	(55.8)	
Fatigue			
MK-4305 LD	8	(2.7)	1.0 (-1.2, 3.7)
MK-4305 HD	25	(3.8)	1.9 (-0.0, 3.9)
Placebo	10	(1.8)	
Dizziness			
MK-4305 LD	7	(2.4)	1.1 (-0.9, 3.7)
MK-4305 HD	18	(2.7)	1.6 (0.0, 3.3)
Placebo	6	(1.1)	
Somnolence			
MK-4305 LD	22	(7.6)	4.7 (1.5, 8.5)
MK-4305 HD	83	(12.5)	9.4 (6.6, 12.5)
Placebo	16	(2.9)	
Sedation			
MK-4305 LD	0	(0.0)	
MK-4305 HD	6	(0.9)	
Placebo	3	(0.5)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表49）から引用

C Confidential

付録 2.7.3: 37　有害事象の要約及び持越し効果に関する有害事象の要約
（いずれかの投与群で発現率が 1%以上）
［0～3 ヵ月、65 歳以上、安全性解析対象集団、第Ⅲ相試験併合（028、029 及び 009 試験）］

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population			
MK-4305 LD	202		
MK-4305 HD	627		
Placebo	469		
with one or more adverse events			
MK-4305 LD	99	(49.0)	-1.9 (-10.7, 6.9)
MK-4305 HD	316	(50.4)	1.4 (-4.7, 7.5)
Placebo	232	(49.5)	
with no adverse events			
MK-4305 LD	103	(51.0)	1.9 (-6.9, 10.7)
MK-4305 HD	311	(49.6)	-1.4 (-7.5, 4.7)
Placebo	237	(50.5)	
Fatigue			
MK-4305 LD	3	(1.5)	-0.4 (-2.8, 2.5)
MK-4305 HD	24	(3.8)	2.1 (0.1, 4.2)
Placebo	8	(1.7)	
Somnolence			
MK-4305 LD	11	(5.4)	1.7 (-1.9, 6.1)
MK-4305 HD	55	(8.8)	5.8 (3.0, 8.6)
Placebo	15	(3.2)	
Sedation			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.7 (-0.9, 3.3)
MK-4305 HD	2	(0.5)	0.0 (-1.4, 1.2)
Placebo	1	(0.3)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.
Every patient is counted a single time for each applicable row.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.
MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表50）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 38　sTSTm（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI) †
Week 1					
MK-4305 LD	281	308.1 (78.2)	338.7 (82.7)	30.6 (49.2)	30.0 (24.8, 35.2)
MK-4305 HD	439	316.1 (74.8)	354.7 (81.6)	38.7 (49.7)	39.0 (34.9, 43.1)
Placebo	433	309.8 (74.8)	326.8 (78.4)	16.9 (41.4)	16.2 (12.0, 20.3)
Month 1					
MK-4305 LD	272	310.6 (75.2)	355.6 (87.5)	45.0 (59.1)	44.4 (38.1, 50.8)
MK-4305 HD	424	315.9 (74.2)	364.5 (78.8)	48.6 (62.1)	48.1 (43.0, 53.2)
Placebo	418	312.3 (75.6)	337.0 (80.8)	24.7 (55.0)	24.0 (18.9, 29.1)
Month 3					
MK-4305 LD	243	317.5 (65.9)	377.1 (67.4)	59.5 (63.5)	56.5 (49.5, 63.5)
MK-4305 HD	399	314.9 (74.7)	382.7 (79.3)	67.8 (66.6)	66.1 (60.5, 71.6)
Placebo	388	314.2 (69.7)	358.4 (76.5)	44.2 (61.0)	42.7 (37.1, 48.3)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Week 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	22.8 (17.0, 28.7)	<0.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	13.8 (7.2, 20.5)	0.00004
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	24.2 (16.9, 31.4)	<0.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	20.5 (12.3, 28.6)	<0.00001
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	23.4 (15.5, 31.3)	<0.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	13.8 (4.9, 22.8)	0.00251

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), cohort (PQ, Q), gender, treatment, time point, treatment-by-time point interaction and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表38）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 39　sTSTm（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI) †
Week 1					
MK-4305 LD	198	315.1 (60.3)	343.4 (60.5)	28.3 (40.9)	28.7 (22.5, 34.8)
MK-4305 HD	313	314.1 (69.2)	351.5 (71.8)	37.3 (47.1)	36.9 (32.0, 41.8)
Placebo	307	313.2 (66.3)	325.7 (68.8)	12.5 (41.0)	12.0 (7.0, 16.9)
Month 1					
MK-4305 LD	191	315.0 (60.0)	352.2 (64.3)	37.3 (49.8)	36.8 (29.2, 44.4)
MK-4305 HD	304	315.6 (66.6)	358.6 (74.5)	43.0 (54.8)	41.9 (35.9, 48.0)
Placebo	297	314.1 (66.0)	336.4 (67.0)	22.2 (46.0)	21.4 (15.3, 27.4)
Month 3					
MK-4305 LD	182	315.7 (60.5)	369.4 (65.5)	53.7 (52.8)	53.5 (45.2, 61.7)
MK-4305 HD	289	316.8 (65.5)	372.9 (70.5)	56.1 (56.4)	54.9 (48.4, 61.5)
Placebo	276	314.4 (66.0)	352.2 (64.7)	37.7 (54.7)	34.6 (28.0, 41.2)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Week 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	24.9 (18.0, 31.8)	<0.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	16.7 (8.8, 24.6)	0.00003
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	20.6 (12.0, 29.1)	<0.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	15.5 (5.8, 25.2)	0.00180
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	20.4 (11.0, 29.7)	0.00002
MK-4305 LD vs. Placebo	18.9 (8.3, 29.5)	0.00046

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), cohort (PQ, Q), gender, treatment, time point, treatment-by-time point interaction and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表39）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 40　sWASOm（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI) †
Week 1					
MK-4305 LD	276	73.6 (46.5)	59.2 (47.2)	-14.4 (28.9)	-16.6 (-20.2, -13.1)
MK-4305 HD	434	77.3 (50.3)	55.0 (49.5)	-22.4 (33.9)	-22.9 (-25.8, -20.1)
Placebo	426	74.7 (50.3)	62.3 (47.6)	-12.4 (30.9)	-14.1 (-17.0, -11.2)
Month 1					
MK-4305 LD	266	72.8 (45.5)	48.6 (44.8)	-24.2 (37.7)	-25.8 (-30.0, -21.6)
MK-4305 HD	420	78.2 (50.7)	47.6 (48.1)	-30.6 (38.1)	-30.4 (-33.7, -27.1)
Placebo	408	75.4 (50.5)	54.2 (48.2)	-21.2 (38.0)	-22.2 (-25.6, -18.8)
Month 3					
MK-4305 LD	243	72.1 (45.4)	40.0 (41.1)	-32.1 (37.9)	-32.4 (-36.7, -28.1)
MK-4305 HD	394	77.3 (50.0)	37.8 (44.1)	-39.6 (41.3)	-38.8 (-42.2, -35.4)
Placebo	385	75.7 (50.1)	44.8 (46.5)	-30.9 (37.8)	-32.1 (-35.5, -28.6)
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†			p-Value†
Week 1					
MK-4305 HD vs. Placebo		-8.8 (-12.9, -4.8)			0.00002
MK-4305 LD vs. Placebo		-2.5 (-7.1, 2.0)			0.27754
Month 1					
MK-4305 HD vs. Placebo		-8.2 (-12.9, -3.5)			0.00069
MK-4305 LD vs. Placebo		-3.6 (-9.0, 1.8)			0.18795
Month 3					
MK-4305 HD vs. Placebo		-6.7 (-11.5, -1.9)			0.00675
MK-4305 LD vs. Placebo		-0.4 (-5.9, 5.1)			0.89646

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), cohort (PQ, Q), gender, treatment, time point, treatment-by-time point interaction and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表40）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 41　sWASOm（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI) †
Week 1					
MK-4305 LD	198	86.7 (52.0)	66.8 (49.2)	-19.9 (31.8)	-18.5 (-22.8, -14.3)
MK-4305 HD	312	85.1 (53.3)	63.7 (47.0)	-21.4 (33.4)	-19.6 (-23.0, -16.3)
Placebo	303	89.5 (54.4)	77.5 (52.7)	-12.0 (34.9)	-9.3 (-12.7, -5.9)
Month 1					
MK-4305 LD	191	85.7 (50.9)	58.0 (42.6)	-27.7 (40.2)	-26.2 (-31.2, -21.3)
MK-4305 HD	303	84.3 (52.3)	56.7 (47.6)	-27.6 (41.9)	-25.8 (-29.7, -21.9)
Placebo	296	89.1 (54.2)	70.4 (53.2)	-18.7 (37.9)	-15.5 (-19.4, -11.5)
Month 3					
MK-4305 LD	182	84.0 (50.3)	46.4 (39.7)	-37.7 (40.4)	-37.4 (-42.4, -32.3)
MK-4305 HD	289	83.3 (51.9)	45.9 (42.6)	-37.4 (43.8)	-36.0 (-40.0, -32.0)
Placebo	275	89.9 (54.1)	58.8 (44.0)	-31.1 (45.2)	-26.6 (-30.7, -22.5)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Week 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-10.3 (-15.1, -5.6)	0.00002
MK-4305 LD vs. Placebo	-9.3 (-14.7, -3.8)	0.00081
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-10.4 (-15.9, -4.8)	0.00027
MK-4305 LD vs. Placebo	-10.8 (-17.1, -4.4)	0.00086
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	-9.4 (-15.1, -3.7)	0.00123
MK-4305 LD vs. Placebo	-10.8 (-17.2, -4.3)	0.00113

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), cohort (PQ, Q), gender, treatment, time point, treatment-by-time point interaction and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表41）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 42　WASO（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	191	108.8 (44.3)	50.8 (35.9)	-58.0 (41.7)	-64.2 (-69.7, -58.7)
MK-4305 HD	331	109.9 (47.1)	49.0 (34.0)	-60.9 (50.0)	-65.9 (-70.1, -61.7)
Placebo	325	108.8 (43.8)	81.7 (46.1)	-27.2 (50.9)	-33.2 (-37.4, -28.9)
Month 1					
MK-4305 LD	183	108.4 (44.9)	56.0 (38.9)	-52.4 (44.8)	-58.8 (-65.0, -52.7)
MK-4305 HD	316	110.3 (47.1)	55.7 (35.8)	-54.5 (51.2)	-59.3 (-63.9, -54.6)
Placebo	307	108.5 (43.6)	79.1 (48.2)	-29.4 (51.0)	-34.7 (-39.5, -29.9)
Month 3					
MK-4305 LD	168	107.6 (45.0)	58.0 (49.6)	-49.6 (56.7)	-56.8 (-63.2, -50.3)
MK-4305 HD	294	110.6 (47.5)	54.1 (37.2)	-56.5 (51.1)	-61.0 (-65.8, -56.1)
Placebo	285	109.2 (44.2)	79.9 (54.9)	-29.3 (56.2)	-34.0 (-39.0, -29.1)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Night 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-32.7 (-38.7, -26.8)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-31.0 (-38.0, -24.1)	<.00001
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-24.6 (-31.2, -17.9)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-24.1 (-31.9, -16.4)	<.00001
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	-26.9 (-33.8, -20.0)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-22.7 (-30.8, -14.6)	<.00001

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), gender, treatment, time point, treatment-by-time point and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.
MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表42）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 43　WASO（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	145	133.5 (49.8)	80.4 (43.5)	-53.1 (53.2)	-42.8 (-49.2, -36.5)
MK-4305 HD	245	130.3 (52.6)	69.2 (38.7)	-61.1 (50.2)	-53.0 (-57.9, -48.1)
Placebo	245	127.1 (50.5)	117.2 (53.7)	-9.9 (53.5)	-3.6 (-8.4, 1.3)
Month 1					
MK-4305 LD	134	132.7 (49.6)	94.6 (47.4)	-38.1 (56.0)	-28.8 (-36.0, -21.6)
MK-4305 HD	234	129.7 (50.8)	88.5 (46.4)	-41.2 (52.2)	-33.5 (-39.0, -28.1)
Placebo	235	125.4 (50.0)	118.0 (56.5)	-7.4 (59.7)	-1.9 (-7.4, 3.5)
Month 3					
MK-4305 LD	131	133.7 (50.5)	87.4 (46.4)	-46.2 (46.0)	-36.2 (-43.6, -28.9)
MK-4305 HD	217	127.6 (48.0)	83.7 (40.8)	-43.9 (47.8)	-37.5 (-43.2, -31.8)
Placebo	218	126.7 (50.5)	108.1 (48.8)	-18.6 (53.8)	-12.8 (-18.4, -7.1)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Night 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-49.4 (-56.3, -42.6)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-39.3 (-47.2, -31.3)	<.00001
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-31.6 (-39.3, -23.9)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-26.9 (-35.9, -17.9)	<.00001
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	-24.7 (-32.7, -16.7)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-23.4 (-32.7, -14.2)	<.00001

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), gender, treatment, time point, treatment-by-time point and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.
MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表43）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 44　sTSOm（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI) †
Week 1					
MK-4305 LD	281	80.3 (72.9)	63.7 (70.6)	-16.6 (34.4)	-14.6 (-18.3, -11.0)
MK-4305 HD	439	74.8 (63.2)	55.9 (59.5)	-18.9 (34.1)	-18.0 (-20.9, -15.1)
Placebo	433	78.8 (69.4)	68.3 (67.3)	-10.5 (34.3)	-8.8 (-11.7, -5.9)
Month 1					
MK-4305 LD	272	77.8 (68.9)	55.2 (68.8)	-22.6 (46.1)	-20.5 (-24.9, -16.1)
MK-4305 HD	424	73.6 (61.2)	47.6 (49.3)	-26.0 (44.0)	-24.7 (-28.2, -21.1)
Placebo	418	77.6 (69.2)	62.3 (61.9)	-15.3 (46.4)	-13.5 (-17.1, -9.9)
Month 3					
MK-4305 LD	243	69.6 (50.3)	42.0 (31.7)	-27.6 (39.5)	-25.5 (-29.9, -21.1)
MK-4305 HD	399	74.4 (63.4)	41.1 (42.0)	-33.3 (50.5)	-32.0 (-35.4, -28.5)
Placebo	388	74.0 (57.5)	52.3 (48.4)	-21.7 (48.8)	-20.0 (-23.5, -16.5)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Week 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-9.1 (-13.3, -5.0)	0.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-5.8 (-10.4, -1.1)	0.01466
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-11.1 (-16.2, -6.1)	0.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-7.0 (-12.7, -1.3)	0.01635
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	-12.0 (-16.9, -7.0)	<0.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-5.5 (-11.1, 0.1)	0.05618

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), cohort (PQ, Q), gender, treatment, time point, treatment-by-time point interaction and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表45）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 45　sTSOm（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-e-diary、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI) †
Week 1					
MK-4305 LD	198	66.1 (39.2)	53.4 (35.3)	-12.6 (28.0)	-14.0 (-18.3, -9.7)
MK-4305 HD	313	67.0 (45.9)	51.2 (40.1)	-15.8 (31.3)	-17.1 (-20.5, -13.7)
Placebo	307	69.1 (49.4)	62.2 (50.9)	-6.9 (32.1)	-7.5 (-10.9, -4.0)
Month 1					
MK-4305 LD	191	64.5 (38.3)	49.8 (32.3)	-14.7 (29.3)	-16.0 (-21.3, -10.7)
MK-4305 HD	304	65.5 (39.4)	45.3 (37.0)	-20.2 (38.5)	-21.1 (-25.3, -16.9)
Placebo	297	68.2 (49.0)	55.8 (44.6)	-12.4 (36.0)	-12.4 (-16.6, -8.2)
Month 3					
MK-4305 LD	182	64.6 (38.7)	41.5 (34.2)	-23.1 (33.0)	-24.1 (-29.3, -18.9)
MK-4305 HD	289	64.3 (38.7)	37.5 (25.0)	-26.8 (33.2)	-26.7 (-30.9, -22.6)
Placebo	276	68.6 (50.0)	50.3 (44.9)	-18.3 (34.8)	-17.5 (-21.7, -13.4)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Week 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-9.6 (-14.5, -4.8)	0.00011
MK-4305 LD vs. Placebo	-6.5 (-12.1, -1.0)	0.02058
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-8.7 (-14.6, -2.7)	0.00429
MK-4305 LD vs. Placebo	-3.6 (-10.4, 3.2)	0.29721
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	-9.2 (-15.0, -3.3)	0.00210
MK-4305 LD vs. Placebo	-6.5 (-13.2, 0.1)	0.05394

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), cohort (PQ, Q), gender, treatment, time point, treatment-by-time point interaction and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表46）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 46　LPS（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳未満、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	192	67.9 (47.6)	36.9 (27.3)	-31.0 (43.7)	-29.5 (-34.6, -24.4)
MK-4305 HD	333	64.7 (45.7)	34.1 (25.2)	-30.6 (44.4)	-31.8 (-35.7, -27.9)
Placebo	327	67.4 (39.1)	49.2 (53.0)	-18.2 (55.7)	-17.3 (-21.2, -13.4)
Month 1					
MK-4305 LD	183	68.2 (47.6)	31.7 (29.6)	-36.5 (47.4)	-34.5 (-39.2, -29.9)
MK-4305 HD	320	65.2 (46.2)	28.8 (23.5)	-36.4 (46.2)	-37.3 (-40.8, -33.8)
Placebo	308	68.1 (39.2)	44.5 (45.8)	-23.6 (49.5)	-22.3 (-25.9, -18.7)
Month 3					
MK-4305 LD	168	65.8 (45.1)	30.8 (25.4)	-35.0 (45.7)	-34.7 (-39.8, -29.6)
MK-4305 HD	297	65.7 (47.7)	29.4 (31.2)	-36.2 (48.3)	-36.7 (-40.5, -32.9)
Placebo	288	68.1 (38.6)	35.6 (34.6)	-32.5 (47.9)	-31.4 (-35.2, -27.5)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Night 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-14.5 (-19.9, -9.0)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-12.2 (-18.6, -5.8)	0.00019
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-15.0 (-20.1, -9.9)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-12.2 (-18.2, -6.3)	0.00005
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	-5.3 (-10.7, 0.1)	0.05437
MK-4305 LD vs. Placebo	-3.3 (-9.7, 3.0)	0.30607

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), gender, treatment, time point, treatment-by-time point and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.
MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表47）から引用

Confidential

付録 2.7.3: 47　LPS（分）のベースラインからの変化量

（治療期、65 歳以上、経時測定データ解析、FAS-PSG、028 及び 029 試験併合）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	145	66.5 (49.8)	40.1 (33.5)	-26.4 (47.0)	-25.9 (-31.8, -20.1)
MK-4305 HD	247	64.6 (43.1)	32.4 (24.5)	-32.2 (45.5)	-33.5 (-38.0, -29.0)
Placebo	247	67.5 (49.1)	50.5 (47.2)	-17.1 (52.8)	-16.0 (-20.5, -11.5)
Month 1					
MK-4305 LD	135	65.5 (46.2)	34.6 (24.1)	-31.0 (44.8)	-31.4 (-36.8, -25.9)
MK-4305 HD	235	63.0 (39.1)	32.6 (29.1)	-30.4 (43.8)	-33.1 (-37.2, -29.0)
Placebo	235	66.9 (48.9)	39.9 (36.4)	-27.0 (56.5)	-26.3 (-30.5, -22.2)
Month 3					
MK-4305 LD	131	65.6 (46.4)	37.0 (33.6)	-28.6 (43.6)	-28.9 (-34.6, -23.2)
MK-4305 HD	219	62.7 (38.7)	35.1 (39.9)	-27.7 (50.7)	-30.4 (-34.8, -25.9)
Placebo	218	67.8 (50.3)	43.8 (40.2)	-24.0 (53.9)	-22.7 (-27.1, -18.2)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Night 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-17.5 (-23.9, -11.2)	<.00001
MK-4305 LD vs. Placebo	-10.0 (-17.3, -2.6)	0.00811
Month 1		
MK-4305 HD vs. Placebo	-6.7 (-12.6, -0.9)	0.02388
MK-4305 LD vs. Placebo	-5.0 (-11.9, 1.8)	0.15101
Month 3		
MK-4305 HD vs. Placebo	-7.7 (-14.0, -1.4)	0.01601
MK-4305 LD vs. Placebo	-6.2 (-13.5, 1.0)	0.09159

† Based on a mixed effects model with terms for study (P028, P029), baseline value, age category (<65, ≥65), region (NA, EU, Other), gender, treatment, time point, treatment-by-time point and age category-by-treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients <65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients <65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥65 years.

[資料5.3.5.3.2: ISE]（表48）から引用

Confidential

2.7.3.7.2　有効性統合概要付録

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 6
図一覧 8
付録一覧 9
略号及び用語の定義 26
2.7.4　臨床的安全性 28
2.7.4.1　医薬品への曝露 28
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 29
2.7.4.1.1.1　第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータ 30
2.7.4.1.1.2　第Ⅰ相試験のデータ 31
2.7.4.1.1.3　第Ⅲ相試験の安全性データの併合計画及び分析 31
2.7.4.1.1.4　統計手法 33
2.7.4.1.1.5　全般的な安全性評価 33
2.7.4.1.1.6　安全性評価に関する特別な考慮 34
2.7.4.1.1.6.1　特に注目すべき有害事象 34
2.7.4.1.1.6.2　不眠症治療薬の安全性に関する特別の検討 35
2.7.4.1.1.7　安全性の要約 36
2.7.4.1.1.7.1　第Ⅲ相有効性検証試験（028試験） 36
2.7.4.1.1.7.2　第Ⅲ相有効性検証試験（029試験） 40
2.7.4.1.1.7.3　第Ⅲ相長期安全性試験（009試験） 41
2.7.4.1.1.7.4　後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験） 43
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 44
2.7.4.1.2.1　用量別曝露状況 44
2.7.4.1.2.2　患者集団の内訳 46
2.7.4.1.2.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 46
2.7.4.1.2.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与） 46
2.7.4.1.2.2.3　その他の集団 47
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 47
2.7.4.1.3.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団 47
2.7.4.1.3.2　その他の集団 47
2.7.4.2　有害事象 47
2.7.4.2.1　有害事象の解析 47
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 48
2.7.4.2.1.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 48
2.7.4.2.1.1.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与） 50
2.7.4.2.1.1.3　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）（028試験及び029試験） 50

Confidential

2.7.4.2.1.1.4　その他の期間及び集団 50
2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 51
2.7.4.2.1.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 51
2.7.4.2.1.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与） 53
2.7.4.2.1.2.3　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）（028試験及び029試験） 53
2.7.4.2.1.2.4　その他の期間及び集団 54
2.7.4.2.1.3　追跡調査期間の有害事象 54
2.7.4.2.1.4　死亡 55
2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象 55
2.7.4.2.1.5.1　重篤な有害事象全般 55
2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象 60
2.7.4.2.1.6.1　投与中止に至った有害事象 60
2.7.4.2.1.6.2　特に注目すべき有害事象 62
2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 83
2.7.4.2.1.7.1　肝機能障害の有害事象 83
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 84
2.7.4.3　臨床検査値の評価 85
2.7.4.3.1　臨床検査値の経時的平均変化量 85
2.7.4.3.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 85
2.7.4.3.1.2　後期第Ⅱ相用量反応試験 85
2.7.4.3.2　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動 85
2.7.4.3.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 85
2.7.4.3.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与） 88
2.7.4.3.2.3　後期第Ⅱ相用量反応試験 88
2.7.4.3.3　臨床検査値評価の要約 88
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 89
2.7.4.4.1　バイタルサイン 89
2.7.4.4.1.1　バイタルサインの平均変化量 90
2.7.4.4.1.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 90
2.7.4.4.1.1.2　後期第Ⅱ相用量反応試験 90
2.7.4.4.1.2　バイタルサインのベースラインからの変化量が事前に規定した範囲を超える患者 90
2.7.4.4.1.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 90
2.7.4.4.1.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与） 91
2.7.4.4.1.2.3　後期第Ⅱ相用量反応試験 91
2.7.4.4.2　心電図 91
2.7.4.4.2.1　心電図測定値の平均変化量 92

C Confidential

2.7.4.4.2.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）……92
2.7.4.4.2.1.2　後期第Ⅱ相用量反応試験……92
2.7.4.4.2.2　QTc 間隔のベースラインからの変化量が事前に規定した範囲を超える患者……92
2.7.4.4.2.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）……92
2.7.4.4.2.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）……92
2.7.4.4.2.2.3　後期第Ⅱ相用量反応試験……93
2.7.4.4.2.3　健康成人での TQT 試験（022試験）……93
2.7.4.4.3　呼吸器系に対する安全性……94
2.7.4.4.3.1　健康成人での第Ⅰ相試験の酸素飽和度……94
2.7.4.4.4　睡眠構造の変化に関連した安全性の懸念……94
2.7.4.4.4.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）……94
2.7.4.4.4.2　後期第Ⅱ相用量反応試験……95
2.7.4.4.5　バイタルサイン、身体的所見及びその他安全性に関する所見の要約……95
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性……95
2.7.4.5.1　内因性要因……95
2.7.4.5.1.1　人口統計学的要因……95
2.7.4.5.1.1.1　年齢……96
2.7.4.5.1.1.2　性別……116
2.7.4.5.1.1.3　人種……119
2.7.4.5.1.1.4　民族……123
2.7.4.5.1.1.5　BMI……124
2.7.4.5.1.2　合併症……125
2.7.4.5.1.2.1　呼吸器系疾患……125
2.7.4.5.1.2.2　肝機能障害……126
2.7.4.5.1.2.3　腎機能障害……126
2.7.4.5.1.2.4　うつ病……127
2.7.4.5.1.2.5　合併症がある患者での安全性の要約……127
2.7.4.5.2　外因性要因……128
2.7.4.5.2.1　地域……128
2.7.4.5.2.2　アルコールの摂取……129
2.7.4.5.3　併用薬……129
2.7.4.5.3.1　薬物相互作用……129
2.7.4.5.3.1.1　スボレキサントが薬物相互作用の影響を受けるもの……129
2.7.4.5.3.1.2　スボレキサントが誘導する薬物相互作用……130
2.7.4.5.3.1.3　中枢神経系作用薬との相互作用……131
2.7.4.5.3.1.4　食事の影響……131

Confidential

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 131
2.7.4.5.5　過量投与 133
2.7.4.5.5.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団 133
2.7.4.5.5.2　後期第Ⅱ相用量反応試験 133
2.7.4.5.5.3　第Ⅰ相試験 134
2.7.4.5.6　薬物乱用の可能性 134
2.7.4.5.6.1　薬物乱用の可能性の要約 134
2.7.4.5.6.1.1　化学的性質 134
2.7.4.5.6.1.2　非臨床薬理試験 135
2.7.4.5.6.1.3　非臨床依存性試験 136
2.7.4.5.6.1.4　薬力学の要約 136
2.7.4.5.6.1.5　薬物乱用及び薬物依存の可能性のある事象についての臨床試験結果 136
2.7.4.5.7　退薬症候、反跳性不眠及び忍容性 144
2.7.4.5.7.1　退薬症候 144
2.7.4.5.7.1.1　退薬症候の客観的評価 145
2.7.4.5.7.1.2　退薬症候の主観的評価 146
2.7.4.5.7.1.3　退薬症候の要約 146
2.7.4.5.7.2　反跳性不眠 147
2.7.4.5.7.2.1　客観的評価（LPS 及び WASO） 147
2.7.4.5.7.2.2　主観的評価（sTST、sWASO 及び sTSO） 149
2.7.4.5.7.2.3　年齢区分別の客観的評価（LPS 及び WASO） 150
2.7.4.5.7.2.4　年齢区分別の主観的評価 151
2.7.4.5.7.2.5　反跳性不眠の要約 152
2.7.4.5.7.3　薬剤耐性 153
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響 153
2.7.4.5.8.1　自動車運転に対するスボレキサントの影響 153
2.7.4.5.8.2　自動車事故又は交通違反の有害事象 155
2.7.4.5.8.3　自動車運転及び機械操作に対する影響の要約 156
2.7.4.5.9　持越し効果 156
2.7.4.5.9.1　平衡機能及び記憶への影響 157
2.7.4.5.9.2　精神運動機能へのスボレキサントの影響 158
2.7.4.5.9.2.1　客観的評価（DSST） 158
2.7.4.5.9.2.2　年齢区分別客観的評価（DSST） 158
2.7.4.5.9.2.3　後期第Ⅱ相用量反応試験 159
2.7.4.5.9.2.4　第Ⅰ相試験 159
2.7.4.5.9.3　持越し効果に関連した有害事象 160

Confidential

2.7.4.5.9.3.1　持越し効果に関連した有害事象の同定 160
2.7.4.5.9.3.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 160
2.7.4.5.9.3.3　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与） 161
2.7.4.5.9.3.4　後期第Ⅱ相用量反応試験 162
2.7.4.5.9.3.5　第Ⅰ相試験 162
2.7.4.5.9.4　年齢区分別の持越し効果に関連した有害事象 163
2.7.4.5.9.4.1　年齢区分別の第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） 163
2.7.4.5.9.4.2　年齢区分別の第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与） 164
2.7.4.5.9.4.3　持越し効果の可能性の要約 165
2.7.4.5.9.5　モデリングシミュレーションの結果 166
2.7.4.6　市販後データ 167
2.7.4.7　考察 167
2.7.4.8　結論 171
2.7.4.9　付録 173
2.7.4.9.1　個別有害事象の文章による説明（補足的概要） 173
2.7.4.9.1.1　日中の過剰な眠気 173
2.7.4.9.1.2　転倒・転落 178
2.7.4.9.1.3　交通事故又は自動車事故に伴う有害事象 182
2.7.4.9.1.4　肝機能検査値（ALT 及び AST）の事前に規定した範囲を超える臨床検査値 184
2.7.4.9.1.5　特に注目すべき有害事象：薬物乱用の可能性のある事象 187
2.7.4.9.2 図表 191
2.7.4.9.3 安全性統合概要付録 600

Confidential

表一覧

頁

表2.7.4: 1　第Ⅲ相試験の併合解析集団 31
表2.7.4: 2　安全性パラメータの解析計画 38
表2.7.4: 3　用量別の曝露状況 治療期、延長期及び退薬期、第Ⅲ相試験（028、029及び009試験） 45
表2.7.4: 4　患者集団の内訳 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 46
表2.7.4: 5　有害事象の要約 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 49
表2.7.4: 6　有害事象の発現率 （いずれかの投与群で発現率2%以上） 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （028、029及び009試験）安全性解析対象例 52
表2.7.4: 7　重篤な有害事象の発現率 （いずれかの投与群で発現率0%超） 第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月） （安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 56
表2.7.4: 8　自動車事故及び交通違反（MVAV）の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 81
表2.7.4: 9　自動車事故及び交通違反の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月） （028、029及び009試験）安全性解析対象集団 82
表2.7.4: 10　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 87
表2.7.4: 11　用量別曝露状況 （治療期、延長期及び退薬期、65歳未満、第Ⅲ相試験） 97
表2.7.4: 12　用量別曝露状況 （治療期、延長期及び退薬期、65歳以上、第Ⅲ相試験） 97
表2.7.4: 13　患者の内訳 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 98
表2.7.4: 14　患者の内訳 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 98
表2.7.4: 15　有害事象の要約 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 100
表2.7.4: 16　有害事象の発現率 （いずれかの投与群で発現率が2%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 103
表2.7.4: 17　有害事象の発現率 （いずれかの投与群で発現率が2%以上） 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月） （65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験） 104
表2.7.4: 18　重篤な有害事象の発現率 （いずれかの投与群で発現率が0%超） 第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、

Confidential

028、029及び009試験）.....107
表2.7.4: 19　重篤な有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率が0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....108
表2.7.4: 20　WASO による反跳性不眠の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期、028及び029試験）　安全性解析対象集団.....148
表2.7.4: 21　WASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期、028及び029試験）　安全性解析対象集団.....148
表2.7.4: 22　傾眠で自動車走行検査を中止した被験者（039及び035試験）.....155
表2.7.4: 23　主要試験でのスボレキサント夜間投与後の持越し効果の客観的評価.....157

Confidential

図一覧

頁

図2.7.4: 1　健康非高齢者及び高齢者にスボレキサントを 単回投与（第2日）及び反復投与（第9日）した後の SDLP（cm）のプラセボとの群間差.....154
図2.7.4: 2　傾眠の累積発現率（Kaplan-Meier 推定値） 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（028、029及び009試験） 161

Confidential

付録一覧

頁

付録2.7.4: 1　安全性試験一覧（第Ⅰ相試験）……191
付録2.7.4: 2　原発性不眠症患者（成人）を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験……193
付録2.7.4: 3　第Ⅲ相試験の安全性評価項目（ISS）……201
付録2.7.4: 4　用量別投与期間（治療期、延長期、退薬期）　後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（006、028、029及び009試験）……203
付録2.7.4: 5　患者の内訳　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）……204
付録2.7.4: 6　患者の内訳 第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）……204
付録2.7.4: 7　患者の内訳 第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）……205
付録2.7.4: 8　患者背景 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）……206
付録2.7.4: 9　有害事象の要約 第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）……208
付録2.7.4: 10　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）……210
付録2.7.4: 11　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）……211
付録2.7.4: 12　副作用の発現率（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）……212
付録2.7.4: 13　死亡症例一覧 第Ⅲ相試験の併合解析集団 （安全性解析対象集団、028、029及び009試験）……254
付録2.7.4: 14　重篤な有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）……256
付録2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）……258
付録2.7.4: 16　重篤な有害事象発現症例一覧　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）……278
付録2.7.4: 17　重篤な有害事象発現症例一覧　第Ⅲ相試験の併合解析集団（追跡調査期間及び試験終了後）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）……281
付録2.7.4: 18　重篤な副作用発現症例一覧　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）……285
付録2.7.4: 19　重篤な副作用発現症例一覧　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）　（安

C Confidential

全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....286
付録2.7.4: 20　投与中止に至った有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....288
付録2.7.4: 21　投与中止に至った有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....293
付録2.7.4: 22　投与中止に至った有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....298
付録2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....301
付録2.7.4: 24　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....347
付録2.7.4: 25　自殺念慮又は自殺行為の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）...348
付録2.7.4: 26　自殺念慮又は自殺行為の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....349
付録2.7.4: 27　自殺念慮又は自殺行為の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....350
付録2.7.4: 28　Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）　事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....350
付録2.7.4: 29　Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）　事象の要約 第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....351
付録2.7.4: 30　Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）　自殺念慮の要約、自殺念慮の既往歴による分類　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....352
付録2.7.4: 31　Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）　自殺念慮の要約、自殺念慮の既往歴による分類　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....352
付録2.7.4: 32　睡眠時複雑行動の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....353
付録2.7.4: 33　睡眠時複雑行動の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試

C Confidential

験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　354
付録2.7.4: 34　睡眠時複雑行動の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　355
付録2.7.4: 35　入眠時又は傾眠時幻覚の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　356
付録2.7.4: 36　入眠時又は傾眠時幻覚の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　358
付録2.7.4: 37　入眠時又は傾眠時幻覚の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　359
付録2.7.4: 38　日中の過剰な眠気の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　360
付録2.7.4: 39　日中の過剰な眠気の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　361
付録2.7.4: 40　日中の過剰な眠気の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　361
付録2.7.4: 41　睡眠時麻痺の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　362
付録2.7.4: 42　入眠時麻痺の発現率（中央判定）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　363
付録2.7.4: 43　睡眠時麻痺の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　364
付録2.7.4: 44　入眠時麻痺の発現率（中央判定）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　365
付録2.7.4: 45　睡眠時麻痺の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　366

C Confidential

付録2.7.4: 46　入眠時麻痺の発現率（中央判定）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　366
付録2.7.4: 47　カタプレキシーの発現率（中央判定）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　367
付録2.7.4: 48　カタプレキシーの発現率（中央判定）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　368
付録2.7.4: 49　カタプレキシーの発現率（中央判定）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　368
付録2.7.4: 50　転倒・転落の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　369
付録2.7.4: 51　転倒・転落の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　370
付録2.7.4: 52　転倒・転落の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　370
付録2.7.4: 53　交通事故又は自動車事故に伴う有害事象の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団　（安全性解析対象集団）　371
付録2.7.4: 54　自動車事故及び交通違反の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　373
付録2.7.4: 55　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　374
付録2.7.4: 56　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　375
付録2.7.4: 57　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　376
付録2.7.4: 58　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　377
付録2.7.4: 59　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与

Confidential

群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....378
付録2.7.4: 60　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....379
付録2.7.4: 61　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（PSG 来院時、PQ コホート、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....380
付録2.7.4: 62　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....381
付録2.7.4: 63　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（PSG 来院時、PQ コホート、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....382
付録2.7.4: 64　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....383
付録2.7.4: 65　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....384
付録2.7.4: 66　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....385
付録2.7.4: 67　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....386
付録2.7.4: 68　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....387
付録2.7.4: 69　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....388
付録2.7.4: 70　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....389
付録2.7.4: 71　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）

C Confidential

（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　390
付録2.7.4: 72　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　391
付録2.7.4: 73　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（安全性解析対象集団、028及び029試験）　391
付録2.7.4: 74　REM 睡眠潜時及び REM 睡眠潜時が15分未満の症例数と発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（PQ コホート、028及び029試験）　392
付録2.7.4: 75　用量別スボレキサントの投与期間　（治療期、延長期及び退薬期）　（65歳未満、006、028、029及び009試験）　393
付録2.7.4: 76　患者背景 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　394
付録2.7.4: 77　患者背景　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　396
付録2.7.4: 78　有害事象の要約 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　398
付録2.7.4: 79　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　400
付録2.7.4: 80　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　401
付録2.7.4: 81　重篤な有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）　402
付録2.7.4: 82　重篤な有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）　404
付録2.7.4: 83　投与中止に至った有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　405
付録2.7.4: 84　投与中止に至った有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　408
付録2.7.4: 85　日中の過剰な眠気の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、

C Confidential

029及び009試験）.....411
付録2.7.4: 86　日中の過剰な眠気の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....412
付録2.7.4: 87　転倒・転落の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....413
付録2.7.4: 88　転倒・転落の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....414
付録2.7.4: 89　自動車事故及び交通違反の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....415
付録2.7.4: 90　自動車事故及び交通違反の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....415
付録2.7.4: 91　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....416
付録2.7.4: 92　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....417
付録2.7.4: 93　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....418
付録2.7.4: 94　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....419
付録2.7.4: 95　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....420
付録2.7.4: 96　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....421
付録2.7.4: 97　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....422
付録2.7.4: 98　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（65

C Confidential

歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....423
付録2.7.4: 99　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....424
付録2.7.4: 100　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....425
付録2.7.4: 101　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....426
付録2.7.4: 102　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....427
付録2.7.4: 103　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（PSG 来院日、65歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....428
付録2.7.4: 104　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（PSG 来院時、65歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団、028及び029試験）.429
付録2.7.4: 105　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（非 PSG 来院時、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....430
付録2.7.4: 106　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（非 PSG 来院時、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....431
付録2.7.4: 107　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（PSG 来院時、65歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....432
付録2.7.4: 108　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（PSG 来院時、65歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団、028及び029試験）.433
付録2.7.4: 109　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（非 PSG 来院時、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....434
付録2.7.4: 110　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（非 PSG 来院時、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....435

C Confidential

付録2.7.4: 111　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（非 PSG 来院時、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....436
付録2.7.4: 112　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（非 PSG 来院時、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....437
付録2.7.4: 113　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（非 PSG 来院時、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....438
付録2.7.4: 114　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（非 PSG 来院時、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....439
付録2.7.4: 115　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（非 PSG 来院時、65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....440
付録2.7.4: 116　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（非 PSG 来院時、65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....441
付録2.7.4: 117　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（非 PSG 来院時、65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....442
付録2.7.4: 118　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（非 PSG 来院時、65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....443
付録2.7.4: 119　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....444
付録2.7.4: 120　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....445
付録2.7.4: 121　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....446
付録2.7.4: 122　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以

Confidential

上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....447
付録2.7.4: 123　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....448
付録2.7.4: 124　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率（いずれかの投与群で発現率1%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....449
付録2.7.4: 125　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....450
付録2.7.4: 126　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率（いずれかの投与群で発現率1%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....451
付録2.7.4: 127　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....452
付録2.7.4: 128　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　（いずれかの投与群で発現率1%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....452
付録2.7.4: 129　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....453
付録2.7.4: 130　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率（いずれかの投与群で発現率1%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....453
付録2.7.4: 131　性別による有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....454
付録2.7.4: 132　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（男性、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....456
付録2.7.4: 133　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（女性、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....458
付録2.7.4: 134　性別による有害事象の要約 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....460
付録2.7.4: 135　性別による有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....462

C Confidential

付録2.7.4: 136　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（男性、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　464
付録2.7.4: 137　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（女性、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　466
付録2.7.4: 138　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（男性、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　468
付録2.7.4: 139　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（女性、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　470
付録2.7.4: 140　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（白人、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　473
付録2.7.4: 141　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（アジア人、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　474
付録2.7.4: 142　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（黒人、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　475
付録2.7.4: 143　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（その他の人種、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　476
付録2.7.4: 144　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（白人、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　477
付録2.7.4: 145　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（アジア人、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　479
付録2.7.4: 146　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（黒人、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　481
付録2.7.4: 147　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（その他の人種、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　484
付録2.7.4: 148　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（白人、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　488
付録2.7.4: 149　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（白人、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　489
付録2.7.4: 150　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（アジア人、65

C Confidential

歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....490
付録2.7.4: 151　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（アジア人、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....491
付録2.7.4: 152　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（黒人、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....492
付録2.7.4: 153　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（黒人、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....493
付録2.7.4: 154　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（その他の人種、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....494
付録2.7.4: 155　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（その他の人種、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....495
付録2.7.4: 156　有害事象の要約 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（ヒスパニック又はラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....496
付録2.7.4: 157　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（非ヒスパニック・ラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....498
付録2.7.4: 158　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（ヒスパニック・ラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....500
付録2.7.4: 159　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）［過少体重（BMI＜18.5）及び正常体重（18.5≤BMI＜25）、安全性解析対象集団、028、029及び009試験］.....502
付録2.7.4: 160　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）［過体重（25≤BMI≤30）、安全性解析対象集団、028、029及び009試験］.....503
付録2.7.4: 161　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）［肥満（BMI＞30）、安全性解析対象集団、028、029及び009試験］.....504
付録2.7.4: 162　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　［過少体重（BMI＜18.5）及び正常体重（18.5≤BMI＜25）、安全性解析対象集団、 028、029及び009試験］.....505
付録2.7.4: 163　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）［過体重（25≤BMI≤30）、安全性解析対象集団、028、029及び009試験］.....507
付録2.7.4: 164　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　［肥満（BMI＞30）、安全性解析対象集団、028、029及び009試験］.....509
付録2.7.4: 165　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（北米、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....511

C Confidential

付録2.7.4: 166　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（欧州、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....512
付録2.7.4: 167　有害事象の要約　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（その他の地域、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....513
付録2.7.4: 168　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（北米、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....514
付録2.7.4: 169　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（欧州、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....516
付録2.7.4: 170　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（その他の地域、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....518
付録2.7.4: 171　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率、025試験パートⅡ（治験薬投与期）のみ（下層語）.....520
付録2.7.4: 172　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....522
付録2.7.4: 173　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....524
付録2.7.4: 174　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....525
付録2.7.4: 175　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....526
付録2.7.4: 176　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....528
付録2.7.4: 177　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....529
付録2.7.4: 178　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....531
付録2.7.4: 179　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投

C Confidential

与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....533
付録2.7.4: 180　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....535
付録2.7.4: 181　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....537
付録2.7.4: 182　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　025試験及び005試験のパートⅠの被験者を除く全ての臨床薬理試験（下層語）.....539
付録2.7.4: 183　退薬症候（退薬症候調査票の20項目中3項目以上の退薬症候が発現又は悪化した場合）の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....541
付録2.7.4: 184　退薬症候に関する有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....542
付録2.7.4: 185　退薬症候（退薬症候調査票の20項目中3項目以上の退薬症候が発現又は悪化した場合）の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....543
付録2.7.4: 186　退薬症候（退薬症候調査票の20項目中3項目以上の退薬症候が発現又は悪化した場合）の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....544
付録2.7.4: 187　LPS による反跳性不眠の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）.....545
付録2.7.4: 188　LPS のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約　（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....546
付録2.7.4: 189　sTST による反跳性不眠の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....547
付録2.7.4: 190　sTST のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....548
付録2.7.4: 191　sTSO による反跳性不眠の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....549
付録2.7.4: 192　sTSO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....550
付録2.7.4: 193　sWASO による反跳性不眠の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....551

C Confidential

付録2.7.4: 194　sWASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....552
付録2.7.4: 195　WASO による反跳性不眠の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....553
付録2.7.4: 196　WASO による反跳性不眠の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....554
付録2.7.4: 197　WASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....555
付録2.7.4: 198　WASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....556
付録2.7.4: 199　LPS による反跳性不眠の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....557
付録2.7.4: 200　LPS による反跳性不眠の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....558
付録2.7.4: 201　LPS のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約　（治療期後の退薬期、65歳未満、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....559
付録2.7.4: 202　LPS のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約　（治療期後の退薬期、65歳以上、安全性解析対象集団、028及び029試験）.....559
付録2.7.4: 203　sTST による反跳性不眠の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....560
付録2.7.4: 204　sTST による反跳性不眠の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....561
付録2.7.4: 205　sTST のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....562
付録2.7.4: 206　sTST のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....563
付録2.7.4: 207　sWASO による反跳性不眠の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....564
付録2.7.4: 208　sWASO による反跳性不眠の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....565
付録2.7.4: 209　sWASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.566
付録2.7.4: 210　sWASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.567
付録2.7.4: 211　sTSO による反跳性不眠の発現率　第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....568
付録2.7.4: 212　sTSO による反跳性不眠の発現率 第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退

C Confidential

薬期）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　.....569
付録2.7.4: 213　sTSO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　.....570
付録2.7.4: 214　sTSO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　.....571
付録2.7.4: 215　DSST 正解数 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月、治療期）　（PQ コホート、安全性解析対象集団）　.....572
付録2.7.4: 216　DSST 回答数 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月、治療期）　（PQ コホート、安全性解析対象集団）　.....573
付録2.7.4: 217　DSST 正解数 第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（PQ コホート、安全性解析対象集団）　.....574
付録2.7.4: 218　DSST 回答数 第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）　（PQ コホート、安全性解析対象集団）　.....575
付録2.7.4: 219　DSST 正解数　（治療期、65歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団）　..576
付録2.7.4: 220　DSST 正解数　（治療期、65歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団）　....577
付録2.7.4: 221　DSST 回答数　（治療期、65歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団）　....578
付録2.7.4: 222　DSST 回答数　（治療期、65歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団）　....579
付録2.7.4: 223　DSST 正解数　（退薬期、65歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団）　....580
付録2.7.4: 224　DSST 正解数　（退薬期、65歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団）　....581
付録2.7.4: 225　DSST 回答数　（退薬期、65歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団）　....582
付録2.7.4: 226　DSST 回答数　（退薬期、65歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団）　....583
付録2.7.4: 227　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　.....584
付録2.7.4: 228　傾眠の程度別発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　...587
付録2.7.4: 229　傾眠の程度別発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）　（安全性解析対象集団、028、029及び009試験）　.....588
付録2.7.4: 230　傾眠の累積発現率（Kaplan-Meier 推定値）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）（028、029及び009試験）　.....589
付録2.7.4: 231　傾眠を発現した患者の分布図 第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量及びプラセボ群、0～12ヵ月）（028、029及び009試験）　.....590
付録2.7.4: 232　傾眠の程度別発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）　（安全性解析対象集団、028及び029試験）　.....591
付録2.7.4: 233　傾眠の累積発現率　（Kaplan-Meier 推定値）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低

C Confidential

用量、0～6ヵ月、028及び029試験）.....592
付録2.7.4: 234　傾眠を発現した患者の分布図 第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量及びプラセボ群、0～6ヵ月、028及び029試験）.....593
付録2.7.4: 235　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳未満、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....594
付録2.7.4: 236　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）　（65歳以上、安全性解析対象集団、028、029及び009試験）.....597

付録2.7.4J: 1　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月、028、029及び009試験）　（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）.....213
付録2.7.4J: 2　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月、028、029及び009試験）　（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）.....239
付録2.7.4J: 3　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率0%超）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月、028、029及び009試験）　（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）.....242
付録2.7.4J: 4　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月、028、029及び009試験）　（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）.....253

C Confidential

略号及び用語の定義

略　号	定　義	
AE	Adverse event or experience	有害事象
AHI	Apnea-hypopnea index	無呼吸・低呼吸指数
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute neutrophil count	好中球絶対数
APaT	All patients as treated	安全性解析対象集団
ARCI	Addiction research center inventory	薬物依存性に関する調査票
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
$C_{9\ hr}$	Plasma concentration at about 9 hr after drug administration	治験薬投与後約9時間の血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C-CASA	Columbia classification algorithm of suicide assessment	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRT	Choice reaction time	選択反応時間
C-SSRS	Columbia suicide severity scale	－
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DSCT	Digit symbol copy test	－
DSST	Digit symbol substitution test	－
EC_{50}	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HD	High dose	高用量
ICH	International conference on harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IDWR	Immediate and delayed word recall	単語の即時再生及び遅延再生検査
ISE	Integrated summary of efficacy	有効性統合概要
ISS	Integrated summary of safety	安全性統合概要
LD	Low dose	低用量
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal range	基準値下限
LPS	Latency to onset of persistent sleep	持続睡眠潜時
LSD	Lysergic acid diethylamide	リセルグ酸ジエチルアミド
MBG	Morphine benzedrine group	モルヒネ・ベンゼドリングループ
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MK	Suvorexant	スボレキサント
MK-4305	Suvorexant	スボレキサント
MVAV	Motor vehicle accidents and violations	自動車事故及び交通違反
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
PBO	Placebo	プラセボ

C Confidential

略　号	定　義	
PDLC	Predefined limit of change	規定した範囲を超える変動
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
QIDS-SR 16	Quick inventory of depressive symptomatology-self report 16	－
SaO_2	Oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SD	Standard deviation	標準偏差
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
SDS	Standard deviation of speed	運転速度の標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
SRT	Simple reaction time	単純反応時間
sTSO	Subjective time to sleep onset	主観的睡眠潜時
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake after sleep onset	主観的中途覚醒時間
TQT	Thorough QT	－
VAS	Visual analog scale	視覚アナログ尺度
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間
β-hCG	Serum beta human chorionic gonadotropin	血清中 β-絨毛性ゴナドトロピン

Confidential

2.7.4　臨床的安全性

本項では、スボレキサントの第Ⅰ相～第Ⅲ相試験での臨床的安全性の概要を示す。なお、主要な非臨床データも含めた。

スボレキサントの安全性統合概要（ISS）及び付録を[5.3.5.3.3 項]に示す。ISS には、第Ⅲ相試験の併合解析結果並びに第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の安全性解析結果が含まれている。

2.7.4.1　医薬品への曝露

スボレキサントは強力かつ選択的なオレキシン受容体デュアルアンタゴニストであり、不眠症に対する経口治療薬として開発している。本申請の目的は、不眠症成人患者を対象としたスボレキサントの製造販売承認の取得である。なお、小児患者を対象としたスボレキサントの臨床試験は実施していない。

臨床開発

スボレキサントの臨床開発として、以下の試験を実施した。

- 第Ⅰ相試験（健康成人及び特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験）32試験
- 後期第Ⅱ相用量反応試験1試験
- 第Ⅲ相有効性検証試験2試験
- 第Ⅲ相長期安全性試験1試験

詳細は下記のとおりである。

- 第Ⅰ相試験:健康被験者を対象とした試験、腎機能障害を有する被験者を対象とした試験、肝機能障害を有する被験者を対象とした試験、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する被験者を対象とした試験、並びに閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有する被験者を対象とした試験を実施した。第Ⅰ相試験の一覧は[付録2.7.4：1]に示す。
- 後期第Ⅱ相用量反応試験:原発性不眠症を対象とした用量反応試験（006試験）。本試験は、18歳以上65歳未満の原発性不眠症患者を対象とし、ポリソムノグラフィ（PSG）を用いた2期クロスオーバー用量反応試験である。患者はスボレキサントの4用量（10、20、40又は80 mg）のいずれかの用量又はプラセボを4週間服用した。治療期Ⅰ期とⅡ期の間に単盲検下でプラセボを投与する1週間以上のウォッシュアウト期を設けた。各用量群及び各投与群（治療期Ⅰ期：スボレキサント／治療期Ⅱ期：プラセボ群又は治療期Ⅰ期：プラセボ／治療期Ⅱ期：スボレキサント群）への割付けは無作為に行い、二重盲検下で実施した。
- 第Ⅲ相有効性検証試験:原発性不眠症を対象とした有効性検証試験（028試験及び029試験）。これらの試験は非高齢（18歳以上65歳未満）及び高齢（65歳以上）の患者を対象とした有効性検証試験で、主観的評価又は客観的評価（PSG による評価）を行った。これらの試験は二重盲検下で実施し、患者はスボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）又はプラセボ群に無作為に割り付けられた。3ヵ月間投与後の1週間の二重盲検退薬期に、退薬症候及び反跳性不眠を評価した。二重盲

C Confidential

検治療期（ベースライン）にスボレキサント群に割り付けられた患者は、退薬期も同じ用量のスボレキサント群又はプラセボ群に割り付けられた。また、治療期にプラセボ群に割り付けられた患者は、退薬期もプラセボ群に割り付けられた。028試験では、治療期を完了した患者を対象に、任意の3ヵ月間の二重盲検延長期を設けた。延長期に参加した患者は、延長期後に退薬期に参加した。

・ 第Ⅲ相長期安全性試験：非高齢者（18歳以上65歳未満）及び高齢者（65歳以上）の原発性不眠症を対象とした長期投与安全性試験（009試験）は、並行群間試験で、睡眠の主観的評価を行った。患者を二重盲検下でスボレキサント群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）又はプラセボ群に割り付け、治療期として12ヵ月間にわたり投与した（二重盲検治療期）。その後2ヵ月間の二重盲検退薬期に移行し、スボレキサントの有効性の持続及び不眠症症状の再発を評価した。また、退薬期の最初の3日間で反跳性不眠及び退薬症候を評価した。治療期（ベースライン）でスボレキサント群に割り付けられた患者は、退薬期でも同じ用量のスボレキサント群又はプラセボ群に割り付けられた。また、治療期でプラセボ群に割り付けられた患者は、退薬期でもプラセボ群に割り付けられた。

第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の対象患者又は被験者数及び試験デザインの詳細は、[付録2.7.4：1]及び[付録2.7.4：2]に示す。すべての試験は GCP 及び試験を実施する国又は地域の規制を遵守して実施された。

非臨床試験

スボレキサントの非臨床的特徴を、薬理、代謝及び毒性試験で確認した。スボレキサントの主要な代謝物として検出されたスボレキサントの不活性（in vivo）ヒドロキシル化代謝物 M9は、すべての非臨床試験で用いた動物種で認められ、その活性、代謝及び潜在的毒性について検討した。非臨床試験の安全性及び薬物動態のプロファイルは[2.4 項]に示す。

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

患者にスボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）及び低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）を投与した大規模試験である第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）の安全性データを治療期及び退薬期別に併合した。また、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅰ相試験の安全性データからもスボレキサントの安全性プロファイルを評価した。第Ⅰ相試験及び後期第Ⅱ相試験については、患者集団、試験デザイン、用量、投与期間が異なるため、データを試験ごとに要約する。

C Confidential

2.7.4.1.1.1　第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータ

本項では、第Ⅲ相試験の治療期（併合データ）での曝露状況、患者背景、有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、内因性要因、外因性要因、過量投与、薬物乱用の可能性、退薬症候、反跳性不眠及び持越し効果のデータを示す。

また、第Ⅲ相試験の退薬期の併合データは、治療期の併合データとは別に示す。

第Ⅲ相試験では、スボレキサントとプラセボの全般的な安全性プロファイルを比較し、用量、投与期間及び特別な患者集団別に安全性を検討した。

用量

- 高用量：非高齢者（18歳以上65歳未満）：40 mg、高齢者（65歳以上）：30 mg
- 低用量：非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg

用法・用量の設定根拠は、[2.7.3.4 項]に示す。

投与期間

スボレキサントの主要な安全性評価対象期間は、0～3ヵ月とした。その理由は、3つの第Ⅲ相試験（009試験、028試験、029試験）で3ヵ月以上の治療期が設定されており、この期間をスボレキサントの主観的及び客観的有効性の主要評価期間としたためである。さらに、この期間で得た安全性・有効性データから、スボレキサントの短期投与に加え、比較的長期間投与した場合の安全性が評価できると考えたためである。

長期投与の安全性は、主に長期安全性試験（009試験）のデータで評価したが、同時に本試験により最長12ヵ月間投与した場合の有効性も検討した。さらに3ヵ月を超え最長12ヵ月間投与した場合のスボレキサントの安全性を検証するため、第Ⅲ相試験の治療期のデータを併合した。ただし、これらの第Ⅲ相試験の投与期間及び用量の差異を考慮し、併合期間は、高用量投与期間として最長12ヵ月間、低用量投与期間として最長6ヵ月間とした。また、スボレキサントの長期投与に伴い発生するリスクを検討するため、その他の投与期間のデータも検討した。退薬症候及び反跳性不眠は、各試験の退薬期のデータにより評価した。

部分集団解析

部分集団には年齢、性別、人種、民族及び体格指数（BMI）などの人口統計学的特性、並びに地域を含めた。

さらに、性別及び人種別の集団内では年齢区分別部分集団解析を実施した。

第Ⅲ相試験データの併合方法の詳細は安全性の統合解析計画書[資料5.4: 634]に示す。第Ⅲ相試験で評価した安全パラメータの概要は[付録2.7.4:3]に示す。

C Confidential

2.7.4.1.1.2　第Ⅰ相試験のデータ

第Ⅰ相試験32試験のスボレキサントの併合安全性データは、臨床薬理試験の安全性統合概要[資料5.3.5.3.1: R839]に示す。第Ⅰ相試験の健康被験者、肝機能障害、腎機能障害、COPD 及び OSA を有する被験者（不眠症患者ではない）のデータを併合した。

第Ⅰ相試験の一覧及び安全性の解析対象集団は[付録2.7.4: 1]に示す。

2.7.4.1.1.3　第Ⅲ相試験の安全性データの併合計画及び分析

第Ⅲ相試験の3試験（028、029及び009試験）の患者集団を併合し、非高齢者及び高齢者の3～12ヵ月間の治療期での安全性を評価した。また、当該併合のデータで、各試験の退薬期の最初の3日間で反跳性不眠及び退薬症候も評価した［Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire（退薬症候調査票）により評価］。データの併合により、同一用量のスボレキサントを投与した場合の安全性を評価することが可能となった。高用量の投与は治療期が12ヵ月間である009試験を含むすべての試験で実施したが、低用量の投与は028試験及び029試験のみで実施した（スボレキサント低用量群の投与期間は最長6ヵ月間）。対象とした第Ⅲ相試験を用量及び投与期間別に[表2.7.4: 1]に示す。（空欄はその試験に該当する投与期間がないことを示す。）

表 2.7.4: 1　　第Ⅲ相試験の併合解析集団

Study Phase	Time Interval	Protocol		
		028	029	009
		High Dose		
Double-Blind Treatment	0 – 3 months	X	X	X
	4 – 6 months	X		X
	7 – 12 months			X
	0 – 12 months	X (up to 6 months)	X (up to 3 months)	X (up to 12 months)
Run out	1 week	X	X	
Randomized Discontinuation	2 months†			X
		Low Dose		
Double-Blind Treatment	0 – 3 months	X	X	
	4 – 6 months	X		
	0 – 6 months	X (up to 6 months)	X (up to 3 months)	
Run-out	1 week	X	X	

† 009試験の二重盲検退薬期の最初の3日間を退薬期とした。表記期間より先のデータは009試験の治験総括報告書に示す。

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表4）から引用

有効性の主要目的として3ヵ月時のスボレキサントの有効性を評価することを考慮し、短期間の投与の安全性を検討する解析対象集団を「第Ⅲ相試験の0～3ヵ月の併合集団」とし、3つの第Ⅲ相試験の0～3ヵ月の併合データを含めた。

延長期を設定した第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）で最長6ヵ月間、第Ⅲ相長期安全性試験（009

C Confidential

試験）で最長12ヵ月間の投与の安全性を検討した。長期安全性試験（009試験）では、スボレキサント高用量群のみを設定し、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）を最長12ヵ月間投与したときの安全性を評価した。

主な安全性の評価項目は、第Ⅲ相試験の併合解析集団のスボレキサント高用量群（0～12ヵ月：028試験、029試験及び009試験）及びスボレキサント低用量群（0～6ヵ月：028試験及び029試験）で評価した。第Ⅲ相試験の治療期での用量（高用量及び低用量）及び投与期間（029試験、028試験及び009試験でそれぞれ3ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月）が異なることから、第Ⅲ相試験の併合患者集団では、3ヵ月を超える有害事象のデータの解釈には限界がある。したがって、下記の投与期間でも安全性の解析を実施し、スボレキサントの投与に伴うリスクとその可能性について検討し、補足情報として付録に示す。これらの安全性の解析では、下記の期間及び用量別に有害事象の要約並びに器官別大分類別及び個々の有害事象を示す。

- 4～6ヵ月：スボレキサント高用量群とプラセボ群の比較（028試験及び009試験）、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較（028試験）
- 7～12ヵ月：スボレキサント高用量群とプラセボ群の比較（009試験）

第Ⅲ相試験の併合解析集団でスボレキサントの主な安全性評価期間を以下に示す。

- 0～3ヵ月（高用量及び低用量）：主要な安全性評価期間とした。この評価期間の併合データ（「第Ⅲ相試験の0～3ヵ月の併合集団」）では、すべての安全性の解析を実施し、さらに、年齢区分別部分集団（65歳未満の非高齢者及び65歳以上の高齢者）での解析も実施した。
- 0～12ヵ月（高用量は0～12ヵ月、低用量は0～6ヵ月）：延長期を含む治療期のデータである。この評価期間のデータでは、スボレキサントへの曝露状況、有害事象の要約及び器官別大分類ごとの個々の有害事象、まれな有害事象（重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象）、その他のまれな有害事象（投与中止に至った有害事象、持越し効果及び薬物乱用の可能性があるその他の有害事象、重要な臨床検査値の異常及びその他の異常等）を評価した。長期安全性データは主にスボレキサント高用量を投与した最長12ヵ月間のデータにより評価した。スボレキサント低用量群の長期安全性データ（最長6ヵ月間の投与）は、主に2.7.4付録及び各試験の治験総括報告書に記載した。ただし、スボレキサント低用量の長期投与中に確認されたスボレキサントに特有かつ重要な安全性についての結果は、本項中に示す。
- スボレキサントの長期投与の安全性は、主に長期安全性試験（009試験）のデータで評価した。本試験は、12ヵ月間の治療期及びその後の2ヵ月間の退薬期から成り、スボレキサントからプラセボに切り替えた患者で、投与12ヵ月後の効果の持続性及び不眠症症状の再発を評価した。退薬期の最初の3日間は、有効性検証試験（028試験及び029試験）の退薬期と同様に、退薬症候及び反跳性不眠を評価した。12ヵ月間の治療期からなる009試験の安全性データは、有害事象の要約及び器官別大分類別の有害事象で示した。治療期と退薬期のデザインは異なることから、退薬期の重篤な有害事象を除く、すべてのその他の有害事象を別々

C Confidential

に評価した。なお、この2ヵ月間の退薬期の安全性データは009試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に示す。

- 退薬期（1週間）：本期間で、3ヵ月間以上の投与後の最初の3日間の反跳性不眠及び退薬症候を評価した（028試験及び029試験）。また、持越し効果は、退薬期の第1日夜の Digit symbol substitution test（DSST）により評価した（028試験及び029試験）。投与中止後の有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）も評価した（028試験及び029試験）。その他の重篤な有害事象の併合データ一覧は、退薬期（028試験、029試験及び009試験）についても示す。
- 治験薬最終投与後14日以内及び試験終了後に報告された有害事象：治験薬の最終投与から14日以内に発現した有害事象を収集し、併合し一覧として示した。また、治験薬最終投与後14日以降に発現した有害事象は定期的に評価しないものの、報告されたすべての事象を[2.7.4.9.3 項]（付録42及び43）に示す。

2.7.4.1.1.4　統計手法

すべての安全性評価項目の要約統計量を算出した。第Ⅲ相試験の併合解析データでは、臨床症状及び臨床検査値の有害事象発現率、いずれかの投与群で発現率が1%以上の有害事象（個々の有害事象及び器官別大分類）、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動、並びに睡眠時麻痺及び日中の過剰な眠気の発現率の、群間差の95%信頼区間を示した。また、特に注目すべき有害事象、退薬症候及び反跳性不眠の解析結果についても95%信頼区間を示した。これらの解析は、試験で層別した（症例数を重みとする）Miettinen and Nurminen による方法を用いた[資料5.4: 115]。なお、関心のある有害事象について、Kaplan-Meier プロットを作成して累積発現率を推定した（データ固定前に特定した）。なお、臨床的レビューの結果、傾眠のみ Kaplan-Meier プロットを示すこととした。

持越し効果の客観的データ（DSST の正解数及び回答数のベースラインからの変化量）に関して、試験、ベースライン値、年齢区分、地域、性別、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用の項を含む経時データ解析モデルに基づき、群間差（例、3ヵ月時）の推定値及び95%信頼区間を示した。

2.7.4.1.1.5　全般的な安全性評価

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の安全性評価には、二重盲検下で無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者からなる集団（All Patients as treated：APaT）を対象とした。

安全性は、有害事象、臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動、臨床検査値、心電図測定値及びバイタルサインの平均変化量により評価した。また、副作用、特に注目すべき有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象を含む有害事象を要約した。

各試験で発現率が2%以上の有害事象を器官別大分類に記載した。すべての有害事象の表は各試験の治験総括報告書及び[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.6 項）に記載する。本剤の臨床試験では、治験責任医師等が治験薬との因果関係を「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定した事象を副作用とした。

Confidential

有害事象は投与群ごとに要約し、いずれかの投与群で1%以上に認められた有害事象は、群間差及び95%信頼区間を算出した。事前に規定した有害事象を収集する時期は、安全性の統合解析計画書[資料5.4: 634]及び治験総括報告書に示す。

全有害事象のコーディングにはICH国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。本項ではMedDRAのバージョン14.1を用いた。

第Ⅰ相試験の併合データを用いた安全性の評価結果は、臨床薬理試験の安全性統合概要[資料5.3.5.3.1: R839]に示す。

2.7.4.1.1.6　安全性評価に関する特別な考慮

2.7.4.1.1.6.1　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象とは、スボレキサントの臨床的特徴を特定する上で潜在的に重要な事前に規定した事象である。特に注目すべき有害事象は、市販されている他の不眠症治療薬の添付文書に記載されており、安全性の観点からスボレキサントの作用機序を考慮して理論的に決定したものであり、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各試験で事前に規定した。

特に注目すべき有害事象は、第Ⅲ相試験では、自殺念慮又は自殺行為、薬物乱用の可能性がある事象、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、カタプレキシー、転倒・転落並びに交通事故又は自動車事故に伴う有害事象とした。また、後期第Ⅱ相試験では、ナルコレプシー様事象（カタプレキシー様事象を含む）、自殺願望又は念慮、睡眠時複雑行動とした。なお、初期の第Ⅰ相試験では特に注目すべき有害事象は事前に規定しなかった。特に注目すべき有害事象を事前に規定した第Ⅰ相試験の詳細な一覧は、臨床薬理試験の安全性統合概要[資料5.3.5.3.1: R839]に示す。治験実施医療機関から入手した特に注目すべき有害事象の詳細情報は、「特に注目すべき有害事象のガイダンス」[資料5.4: 680]に記載されている。また、各有害事象に対し、それぞれ叙述を記載した。これらの特に注目すべき有害事象の解析では、投与群及び群間差の95%信頼区間も記載した。

特に注目すべき有害事象の一貫性のある専門的評価及びバイアスのない事象分類の評価のため、すべての第Ⅲ相試験で、盲検下の外部専門家からなる独立した中央判定委員会を設置した。中央判定委員会によって判定された特に注目すべき有害事象は、カタプレキシー、転倒・転落（カタプレキシーに該当するかを判定するため）及び入眠時麻痺であった。標準業務手順書[資料5.4: 662]を作成し、判定の対象となる特定の用語、実施医療機関から入手すべき追加情報及び判定手順を規定した。

Confidential

2.7.4.1.1.6.2　不眠症治療薬の安全性に関する特別の検討

標準的な安全性評価項目（有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン）に加え、下記の項目につき安全性を評価した。

- 退薬症候は、第Ⅲ相試験の退薬期に、電子日誌による退薬症候調査票を用いてプロスペクティブに評価した。退薬症候調査票により、ベンゾジアゼピン様退薬症候に関連した特定の症状の有無と重症度について評価した。自発報告のあった有害事象についても評価した。さらに、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の退薬期に報告のあった有害事象及びその他の中枢神経系活性物質の退薬症候に関連した有害事象[資料5.4: 30]でも、退薬症候を評価した。これらの評価は、米国食品医薬品局（FDA）の規制物質管理者が作成した有害事象一覧に基づいて、退薬症候に関する有害事象を特定した。この一覧では進行中の臨床試験の累積データを盲検下で定期的にプロスペクティブに調査し、随時更新した。後期第Ⅱ相試験では、退薬症候は、退薬症候調査票を用いて最初の治療期の終了時及びウォッシュアウト期で発現した有害事象に基づき評価した。
- 反跳性不眠は、客観的（PSG 測定と質問票を使用する PQ コホートのみで実施）及び主観的評価項目を用いて評価した。

  反跳性不眠の客観的評価（PSG 測定）は、退薬期の第1日夜（PSG 測定日の夜）の中途覚醒時間（WASO）及び持続睡眠潜時（LPS）を、治療期開始前のベースライン値と比較した。

  反跳性不眠の主観的評価は、電子日誌による退薬期の最初の3日間の主観的総睡眠時間（sTST）、主観的睡眠潜時（sTSO）及び主観的中途覚醒時間（sWASO）をベースラインと比較した。

  退薬期にスボレキサントからプラセボ投与に変更した投与群（スボレキサント／プラセボ群）及び退薬期にプラセボ投与を継続した投与群（プラセボ／プラセボ群）の反跳性不眠を、以下の2通りの方法で評価した。

  1) ベースラインよりも悪化（sTST の短縮、WASO、LPS、sTSO 又は sWASO の延長）した患者の割合を統計的に比較する方法
  2) これらの睡眠パラメータのベースラインからの平均変化量（分）を投与群ごとに数値的に比較する方法

  なお、後期第Ⅱ相試験では、反跳性不眠は治療期Ⅰ期後のウォッシュアウト期の最初の3日間で評価した。
- 薬剤耐性（有効性の経時的減少）は、有効性の一環として[2.7.3.5 項]で評価した。
- 持越し効果は、非高齢者及び高齢者を対象とした試験で自動車運転能力、精神運動機能、平衡機能及び記憶を客観的及び主観的評価項目を用いて評価した。持越し効果に関連すると考えられる有害事象[資料5.4: 665]は FDA の規制物質管理者が作成した有害事象一覧に基づき特定した。

  第Ⅰ相試験での持越し効果の評価は、下記のように実施した。

C Confidential

(1) 翌日の運転能力への影響は、2つの高速道路での自動車運転能力試験［035試験（非高齢者）及び039試験（高齢者）］でスボレキサントの単回投与及び反復投与後、高齢者及び非高齢者を対象に評価した。詳細は[2.7.2.3.4.2.1 項]に示した。
(2) 翌日の平衡機能（身体のふらつきで診断）及び記憶（単語の想起によるテスト）へのスボレキサントの影響は、032試験（COPD 試験）、036試験（OSA 試験）、035試験及び039試験（自動車運転能力試験）で評価した。詳細は[2.7.2.3.4.2.2 項]に示した。
(3) 翌日の精神運動機能への影響は、DSST により評価した（032試験、035試験、036試験、039試験及び002試験）。詳細は[2.7.2.3.4.2.3 項]に示す。
(4) 第Ⅲ相試験と同じ用量のスボレキサントを投与した第Ⅰ相試験（035試験、039試験、032試験、036試験及び026試験）で、持越し効果に関連する有害事象を評価した。詳細は[資料5.3.5.3.1: R839]に示す。

第Ⅲ相試験での持越し効果は、DSST を用いて客観的に評価した。DSST は、PSG 測定の翌日の朝実施した。これらのデータは、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験、PQ コホート）の治療期及び退薬期に収集した。さらに、持越し効果は、すべての第Ⅲ相試験を通して自発報告による有害事象を用いて評価した。また、第Ⅲ相試験では、FDA の助言に従い、質問票を用いた自動車事故又は交通違反（患者が運転者の場合）の発生状況を系統的に収集し、すべての第Ⅲ相試験で精神運動機能障害の可能性の指標として評価した。後期第Ⅱ相試験では、持越し効果は上記に示す方法を用いて、4週間の各治療期の終了時に評価した。

2.7.4.1.1.7　安全性の要約

本項では、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でのスボレキサントの安全性を要約した。後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデザイン及び結果の詳細は各治験総括報告書に示す。各臨床薬理試験及び生物薬剤学的試験の結果はそれぞれ、[2.7.2.2 項]及び[2.7.1.2 項]に示す。第Ⅰ相試験の有害事象データは、それぞれの治験総括報告書に記載したが、臨床薬理試験の安全性統合概要[資料5.3.5.3.1: R839]にも示す。有効性の概要は[2.7.3 項]及び有効性統合概要[資料5.3.5.3.2: ISE]（5.3.5.3.2 項）に示す。

2.7.4.1.1.7.1　第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）

原発性不眠症患者を対象としてスボレキサントの安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験―試験 A

試験デザイン

本試験のデザインの詳細は[2.7.3.2.1.1 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P028]に示す。

028試験は、非高齢及び高齢患者の原発性不眠症に対するスボレキサントの安全性、忍容性及び有効性を検討する試験であった。患者は、質問票のみを実施する集団（Q コホート）又は PSG 検査と質問票の両方を実施する集団（PQ コホート）のいずれかに登録された。本試験は、スクリーニング期（2週間の単盲検プラセボ観察期を含む）、3ヵ月間の二重盲検治療期、任意の3ヵ月間

C Confidential

の二重盲検延長期及び1週間の二重盲検退薬期（治療期の終了時、又は延長期に参加した場合は延長期の終了時に実施）から構成された。適格性が確認された患者は、スボレキサント高用量群（非高齢患者：40 mg、高齢患者：30 mg）、スボレキサント低用量群（非高齢患者：20 mg、高齢患者：15 mg）又はプラセボ群のいずれかに3：2：3の比で無作為に割り付けられた。

対象患者

本試験の対象患者の詳細は[2.7.3.2.1.1 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P028]に示す。

非高齢者及び高齢者の原発性不眠症患者1,023例を対象に、米国、オーストラリア、ブラジル、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、日本、ペルー、ロシア連邦、南アフリカ、スペイン、台湾、スウェーデン及びイギリスで実施した。合計916例（89.6%）が3ヵ月間の治療期を完了し、377例（延長期に移行した患者のうち89.1%）が3ヵ月間の延長期を完了した。

安全性の目的及び評価基準

安全性の主要目的は、スボレキサントの最長3ヵ月間の治療期及び任意の3ヵ月間の延長期の安全性及び忍容性を評価することであった。安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び翌日への持越し効果（DSST に基づき評価）を含む安全性パラメータを臨床的及び統計的な観点から評価した。投与中止後の反跳性不眠及び退薬症候の可能性、並びにスボレキサントの忍容性は、試験フローチャートに記載したそれぞれの評価時点で評価した。

安全性解析の統計的手法

安全性解析の統計手法の詳細は[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.1.4.2 項）及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P028]に示す。

安全性解析対象集団は、APaT とした。安全性の解析は、段階的な方法（tiered approach）を用いて実施した[表2.7.4: 2]。カタプレキシー、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺（いずれも中央判定委員会により判定されたもの）、入眠時又は傾眠時幻覚、自殺念慮又は自殺行為、睡眠時複雑行動、転倒・転落（カタプレキシーが原因であると中央判定委員会により判定された事象は除く）及び薬物乱用の可能性がある事象は特に注目すべき有害事象とし、Tier 1に分類した。反跳性不眠（WASO、LPS、sTST 及び sTSO で測定）、退薬症候（退薬症候調査票で評価）及び翌日の持越し効果（DSST で測定）も Tier 1に分類した。

C Confidential

表 2.7.4: 2　　安全性パラメータの解析計画

Safety Tier	Safety Endpoint†	p-Value	95% CI for Treatment Comparison	Descriptive Statistics
Tier 1	Narcolepsy-like events	X	X	X
	Cataplexy-like events	X	X	X
	Suicidal thoughts and/or ideation	X	X	X
	Complex sleep-related behaviors	X	X	X
	DSST (# correct; # attempted)	X	X	X
	DSCT (# correct; # attempted)	X	X	X
Tier 2	Any AE		X	X
	Any Serious AE		X	X
	Any Drug-Related AE		X	X
	Any Serious and Drug-Related AE		X	X
	Discontinuation due to AE		X	X
	Specific AEs, SOCs, or PDLCs‡ (events ≥4 patients in one of the treatment groups)		X	X
	Rebound		X	X
	Withdrawal		X	X
Tier 3	Specific AEs, SOCs or PDLCs‡ (events <4 patients in all of the treatment groups)			X
	Change from Baseline Results (Labs, ECGs, Vitals)			X

† 臨床症状及び臨床検査値の有害事象
‡ Tier 1に事前に規定されていない評価項目のみ記載した。
SOC：器官大分類、PDLC（Predefined Limit of Change）：規定した範囲を超える変動、X：結果の提示

[資料5.3.5.1: P006]（表9-5）から引用

安全性の結論

- 原発性不眠症の成人患者（18歳以上）へ最長6ヵ月間投与した場合の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。
- 最長3ヵ月の投与において、スボレキサント高用量群でプラセボ群よりもよくみられた有害事象は傾眠であった。また、器官別大分類の精神障害は、スボレキサント高用量群で発現率が高かったが、精神障害に含まれる有害事象は投与群間で差はなかった。
- スボレキサント群の副作用発現率は、プラセボ群と比較して高かったが、有害事象による治験薬の投与中止の発現率は高くなかった。
- 延長期（4～6ヵ月）の有害事象は少なく、有害事象発現率は投与群間で同程度であり、新たな有害事象は発現しなかった。延長期の結果から、スボレキサントの3ヵ月を超える投与での忍容性は、良好であると考えられた。
- 最長6ヵ月の投与において、特に注目すべき有害事象の発現率は、スボレキサント群で全般的に低く、プラセボ群との差はなかった。
- 最長6ヵ月間投与において、臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン及び心電図測定値の変動はなかった。
- 最長6ヵ月の投与において、スボレキサントの薬物乱用は認められなかった。
- 客観的評価項目では、スボレキサントの投与翌朝に精神運動機能を低下させる持越し効果を示す明確なパターンはみられなかった。高齢者では、退薬期の第1日夜にプラセボ群でベ

Confidential

ースラインから改善を示したが、スボレキサント高用量及び低用量群では、ベースラインから変化しなかった。この群間差は統計的に有意であったものの、DSST での約2項目の差に臨床的に意味があるとは考えにくい。持越し効果に関連した有害事象では、プラセボ群よりもスボレキサント群（高用量のみ）でよくみられた有害事象は傾眠のみであった。傾眠の程度は軽度から中等度で、治験薬の投与中止もなく、試験を完了していることから、傾眠は、臨床的に問題となる事象ではないと考えられた。

- スボレキサントの投与中止後に退薬症候（退薬症候調査票及び有害事象により評価）は認められなかった。
- 非高齢者及び高齢者に対するスボレキサント低用量及び高用量の投与終了後の影響を全体的に評価すると、睡眠維持に関連したいくつかの評価項目で不眠症症状の再発が認められたが、臨床的に意味のある反跳性不眠の一貫した結果は得られなかった。
- 全般的に、スボレキサントの安全性及び忍容性は、各投与群の年齢区分で同様であり、両用量とも良好な忍容性プロファイルが示され、高齢者での用量調整は適切であると考えられた。

C Confidential

2.7.4.1.1.7.2　第Ⅲ相有効性検証試験（029試験）

原発性不眠症患者を対象としてスボレキサントの安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験―試験 B

試験デザイン

本試験のデザインは、3ヵ月間の延長期がないことを除き、028試験のデザインと同様であった。

対象患者

非高齢者及び高齢者の原発性不眠症患者1,021例を対象に、米国、オーストラリア、ブラジル、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、インド、イタリア、メキシコ、ペルー、ポーランド、韓国、ロシア連邦、南アフリカ、スペイン、台湾、スウェーデン及びイギリスで実施した。合計881例（86.5%）が治療期を完了した。

安全性の目的及び評価基準

028試験と同じ。

安全性解析の統計的手法

028試験と同じ。

安全性の結論

- 原発性不眠症の成人患者（18歳以上）へのスボレキサントの最長3ヵ月の投与での、安全性及び忍容性はおおむね良好であった。
- 治療期では、スボレキサント群とプラセボ群で有害事象発現率は同程度であった。副作用発現率は、スボレキサント低用量群（24.3%）及びスボレキサント高用量群（22.2%）で、プラセボ群（16.4%）と比較して高かった。最も発現率が高かった副作用は傾眠であった（スボレキサント低用量群：7.9%、スボレキサント高用量群：9.3%、プラセボ群：2.9%）。
- スボレキサント群の副作用発現率は高かったが、投与中止に至った有害事象の発現率は低く（5%未満）、投与群間で同程度であった。
- スボレキサント高用量群で死亡1例が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。他の有害事象のカテゴリー（有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用）でも、スボレキサント群とプラセボ群との間に大きな違いはなかった。
- スボレキサント投与と特に注目すべき有害事象の発現率の増加との関連性はなかった。つまり、いずれの投与群でもカタプレキシーは発現せず、その他の特に注目すべき有害事象（自殺念慮、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、転倒・転落）の発現率は低く、スボレキサント群とプラセボ群の間に、統計的に有意な差はなかった。
- 臨床的に問題となる臨床検査値、心電図測定値又はバイタルサインの変動はなかった。臨

Confidential

床検査値、バイタルサイン及び心電図測定値について事前に規定した範囲を超える変動を示した患者の割合は、スボレキサント低用量群、スボレキサント高用量群及びプラセボ群の間で有意な差が認められなかった。

- 各投与群の高齢者及び非高齢者での全般的な評価より、スボレキサント投与中止後にみられる効果は、不眠症状の再発の特徴を示したが、臨床的に意味のある一貫した反跳性不眠はみられなかった。
- スボレキサント投与中止後の退薬症候は認められなかった。退薬期の最初の3日間に退薬症候調査票で3項目以上の退薬症候を発現した患者の割合は低く（いずれの投与群でも9.4%以下）、スボレキサント／スボレキサント群及びスボレキサント／プラセボ群の間に、統計的に有意な差は認められなかった。
- 年齢別の安全性は、各投与群の高齢者及び非高齢者で同様の結果が得られた。高齢者でも非高齢者と同様に良好な忍容性プロファイルが示され、高齢者での用量調整は適切であると考えられた。

2.7.4.1.1.7.3　第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）

原発性不眠症患者を対象とするスボレキサントの第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間長期安全性試験

試験デザイン

[2.7.3.2.1.1 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に示す。

スクリーニング期（1週間の単盲検プラセボ観察期を含む）の後、適格患者は、スボレキサント（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）又はプラセボのいずれかを1日1回就寝時に投与する群に2：1の比で無作為に割り付けられた。二重盲検治療期は12ヵ月間であった。これを完了した患者を2ヵ月間の二重盲検退薬期に組み入れ、この期間の初期（3日間）に発現した反跳性不眠及び退薬症候を評価し、引き続き、スボレキサントの持続的効果及び不眠症症状の再発を評価した。

対象患者

非高齢者及び高齢者の原発性不眠症患者779例を対象に、米国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、コロンビア、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、メキシコ、南アフリカ、スペイン、スウェーデン及びイギリスで実施した。合計484例（62%）が治療期を完了し、退薬期に組み入れられた患者のうちの470例（97.1%）が試験を完了した。

安全性の目的及び評価基準

安全性の主要目的は、スボレキサントを最長12ヵ月間投与した際の安全性及び忍容性を評価することであった。安全性及び忍容性の評価は、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）と同様に実施した。退薬期の安全性解析は、反跳性不眠及び退薬症候の評価を中心に行った副次的な解析であった。なお、外部（社外）データモニタリング委員会による安全性の中間解析が2回実

C Confidential

施され、本試験の継続が認められた。

安全性解析の統計的手法

028試験と同じ。ただし、009試験では、PSG 及び DSST データは収集しなかった。

安全性の結論

- 原発性不眠症の成人患者（18歳以上）へのスボレキサントの最長12ヵ月間投与の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。
- 治療期での有害事象の発現率はスボレキサント群とプラセボ群で同程度であった。スボレキサント群とプラセボ群で発現率に最も大きな差があった有害事象は、傾眠（スボレキサント群：13.2%、プラセボ群：2.7%）であった。また、スボレキサント群では口内乾燥、消化不良、疲労、末梢性浮腫がやや多くみられたが、発現率は低かった（各投与群で6%以下）。全体として、傾眠の発現率は治療期と比べて、退薬期に減少した。
- 治療期のスボレキサント群の副作用発現率はプラセボ群と比べて高かった（スボレキサント群：34.9%、プラセボ群：20.5%）。その他の有害事象の項目（有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象）の発現率は両群で、有意な差はなかった。
- 治療期で特に注目すべき有害事象が発現した患者の割合は、スボレキサント群とプラセボ群の間で有意な差はみられなかった。カタプレキシーはいずれの投与群でも認められず、その他の特に注目すべき有害事象（自殺念慮、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、転倒・転落）の発現率は低かった。
- スボレキサントの投与終了後、sTSO、sTST 及び sWASO の悪化した患者の割合及び変化量のいずれでも、臨床的に意味のある反跳性不眠を示唆するエビデンスはみられなかった。同様に、年齢区分別部分集団による反跳性不眠の解析の結果、いずれの解析方法でも非高齢又は高齢者で臨床的に意味のある反跳性不眠（sTSO、sTST 又は sWASO に基づき評価）は認められなかったが、カテゴリカル解析で高齢者での第1日夜のみ、sWASO で反跳性不眠がわずかに認められた。
- スボレキサント投与終了時に退薬症候は認められなかった。退薬症候としては、退薬期の最初の3日間に退薬症候調査票で3項目以上発現した患者の割合は低かった（いずれの投与群でも3.2%以下）。退薬期のスボレキサント／スボレキサント群とスボレキサント／プラセボ群の間で有意な差はなかった。
- 年齢区分別の安全性は各投与群で同様の結果であったことから、高齢者でも非高齢者と同様に忍容性は良好であり、高齢者での用量調整は適切であると考えられた。
- 退薬期のスボレキサント群の忍容性は良好であり、有害事象の発現率はおおむね低かった。退薬期での安全性に新たな所見は認められなかった。

C Confidential

2.7.4.1.1.7.4　後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）

原発性不眠症患者を対象としてスボレキサントの安全性及び有効性を検討する PSG を用いた後期第Ⅱ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照2期クロスオーバー試験―アダプティブデザイン―

試験デザイン

本試験の試験デザインの詳細は、[2.7.3.2.1.1 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

適格性が確認された患者は、スボレキサントの4用量（10、20、40又は80 mg）のいずれかの用量とプラセボの組み合わせからなるスボレキサント／プラセボ又はプラセボ／スボレキサントのいずれかの治療順序に1：1：1：1：1：1：1：1の比（合計8治療順序）で二重盲検法（社内盲検）により無作為に割り付けられた。各治療期は4週間であり、治療期Ⅰ期開始前に単盲検下プラセボ観察期及び治療期Ⅰ期と治療期Ⅱ期の間に単盲検プラセボウォッシュアウト期を設けた。

対象患者

本試験の対象患者の詳細は[2.7.3.2.1.1 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

原発性不眠症と診断された65歳未満の成人患者254例を対象として、米国及び日本の41の医療機関で実施した。

安全性の目的及び評価基準

クロスオーバー試験で4週間の治療期間であること以外は、028試験と同様である。

安全性解析の統計手法

クロスオーバー試験で4週間の治療期間であること以外は、028試験と同様である。

安全性解析の統計手法の詳細は、[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.1.4.1 項）及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。また、安全性の解析は、段階的な方法（tiered approach）を用いて実施した[表2.7.4: 2]。

安全性の結論

- いずれの投与群でも、重篤な有害事象及び重大な臨床検査値の異常変動（事前に規定した範囲を超える変動の基準及び経時的なベースラインからの平均変化量により評価）は認められなかった。
- 持越し効果に関連する有害事象が用量依存的に増加したことから、以降の試験で用量選択について更なる検討が必要であることが示された。
- 反跳性不眠、ベンゾジアゼピン様退薬症候、又は薬物乱用の可能性を示唆する有害事象は認められなかった。

Confidential

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　用量別曝露状況

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

後期第Ⅱ相用量反応試験及び第Ⅲ相試験で、原発性不眠症の患者合計2,027例にスボレキサント10～80 mg を投与した。

後期第Ⅱ相試験の患者には、試験デザインに従いスボレキサントを4週間投与した[資料5.3.5.1: P006]。一方、第Ⅲ相試験の多くの患者には、スボレキサントを最長3ヵ月間投与した。

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でのスボレキサントの平均投与期間は139.9日であった[付録2.7.4.4]。第Ⅲ相試験での、いずれかの用量のスボレキサントの平均投与期間は155.2日であった[表2.7.4: 3]。

第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験でスボレキサントを投与された全患者の曝露状況（実際の投与期間）を示す[表2.7.4: 3]。

- 第Ⅲ相試験では、1,784例の原発性不眠症患者にスボレキサント15 ～40 mg を投与した。
- 1,218例（60.1%）にスボレキサントが3ヵ月以上投与され、うち290例がスボレキサント低用量群、927例がスボレキサント高用量群であった（このうち1例は、誤って異なる投与期に異なる用量を投与されたため、期間別の合計には含めたが、投与群ごとの集計には含めなかった）。
- 507例がスボレキサントの投与を6ヵ月以上受け、うち42例がスボレキサント低用量群、464例がスボレキサント高用量群であった。160例がスボレキサント高用量の投与を12ヵ月以上受けた。

臨床試験で設定した用量以外の用量を服用した患者がいたため、[表2.7.4: 3]には試験で設定していない用量も含めている。

年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の曝露状況は、[2.7.4.5.1.1.1.1 項]に示す。

Confidential

表 2.7.4: 3　　用量別の曝露状況

治療期、延長期及び退薬期、第Ⅲ相試験（028、029 及び 009 試験）

MK-4305	1 day to < 1 Week	1 Week to < 1 Month	1 to < 3 Months	3 to < 6 Months	6 to < 9 Months	9 to < 12 Months	≥ 12 Months	Total Patients	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	28	94	444	711	170	177	160	1,784	1 to 434 days	155.2 days
10 mg	18	1	0	0	0	0	0	19	1 to 7 days	1.8 days
15 mg	3	10	71	96	22	0	0	202	1 to 189 days	104.9 days
20 mg	7	12	100	152	20	0	0	291	1 to 191 days	98.3 days
30 mg	21	34	123	196	54	107	109	644	1 to 434 days	194.4 days
40 mg	17	41	151	267	73	70	51	670	1 to 426 days	152.1 days
60 mg	11	0	0	0	0	0	0	11	1 to 3 days	1.7 days
80 mg	9	0	0	0	0	0	0	9	1 to 5 days	1.9 days

該当する行及び列について、各患者を1回のみカウントした。
表示された試験期に投与された患者のみを本表に含めた。

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表7）から引用

第 I 相試験

第 I 相試験での曝露状況は、臨床薬理試験の安全性統合概要[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.2 項）に示す。

第 I 相試験では、合計922例の被験者が32試験に組み入れられ、うち842例がスボレキサントの単独投与又はスボレキサントと他剤の併用投与（薬物間相互作用試験）を受けた。スボレキサントは、単回投与で240 mg まで（240 mg 投与例数：31例）、反復投与で100 mg まで評価された[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.2 項）。

7つの第 I 相試験[資料5.3.3.3: P004] [資料5.3.3.3: P017] [資料5.3.3.3: P023] [資料5.3.3.3: P027] [資料5.3.4.1: P021] [資料5.3.4.1: P039] [資料5.3.4.2: P032]で合計111例の高齢者（65歳以上）がスボレキサントを投与された。これらの高齢者に対する曝露状況の詳細は[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.2 項）に示す。

C Confidential

2.7.4.1.2.2　患者集団の内訳

2.7.4.1.2.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

最長3ヵ月間投与された2,809例のうち、493例（17.5%）はスボレキサント低用量群、1,291例（46.0%）はスボレキサント高用量群、1,025例（36.5%）はプラセボ群に無作為に割り付けられた[表2.7.4: 4]。合計2,426例（86.4%）が3ヵ月の投与を完了した。3ヵ月の投与を完了した患者の割合、中止理由及び中止率は、スボレキサント群とプラセボ群で同様であった。

表 2.7.4: 4　　患者集団の内訳
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	Protocols　028+029+009							
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1291		1025		2809	
Trial Disposition								
Completed	435	(88.2)	1117	(86.5)	874	(85.3)	2426	(86.4)
Discontinued	58	(11.8)	174	(13.5)	151	(14.7)	383	(13.6)
Adverse Event	16	(3.2)	70	(5.4)	48	(4.7)	134	(4.8)
Lack of Efficacy	8	(1.6)	33	(2.6)	37	(3.6)	78	(2.8)
Lost to Follow-up	3	(0.6)	10	(0.8)	8	(0.8)	21	(0.7)
Physician Decision	6	(1.2)	11	(0.9)	3	(0.3)	20	(0.7)
Pregnancy	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Protocol Violation	10	(2.0)	7	(0.5)	10	(1.0)	27	(1.0)
Withdrawal by Subject	14	(2.8)	41	(3.2)	45	(4.4)	100	(3.6)

患者は「Trial Disposition」につき1回のみカウントした。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表8）から引用

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の内訳は、[2.7.4.5.1.1.1.2 項]に示す。

2.7.4.1.2.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

最長12ヵ月間投与された2,316例のうち、1,291例はスボレキサント高用量（55.7%）、1,025例はプラセボ（44.3%）を投与された[付録2.7.4: 5]。合計1,815例（78.4%）が最長12ヵ月間の投与を完了し、その割合は、スボレキサント高用量群（76.8%）とプラセボ群（80.3%）で、同程度であった。投与中止率は0～3ヵ月と比べると12ヵ月間で高かった。中止理由を評価したところ、忍容性又は効果不十分による中止率で投与群間に差が示唆されないことから、この差は長期の試験での中止率が相対的に高かったことによるものと考えられる。

スボレキサント低用量群で最長6ヵ月間の投与を完了した患者の割合は、スボレキサント低用量群（493例中85.2%）とプラセボ群（767例中86.2%）で同程度であった。また、0～6ヵ月の患者の

Confidential

内訳は0～3ヵ月と同様であった[付録2.7.4: 6]。

2.7.4.1.2.2.3　その他の集団

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の退薬期でのスボレキサントの忍容性は良好であった。1,738例のほとんどすべて（99.4%）が退薬期を完了し、有害事象により投与中止に至った患者は、中止例11例のうち1例のみであった[付録2.7.4: 7]。

後期第Ⅱ相試験の患者の内訳及び第Ⅰ相試験の被験者の内訳は、第Ⅲ相試験の併合解析集団とほぼ同様であった。後期第Ⅱ相試験の患者の内訳は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。第Ⅰ相試験の被験者の内訳は、[資料5.3.5.3.1: R839]に示す。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団

第Ⅲ相試験の併合解析集団の年齢は18～90歳で、平均年齢（標準偏差）は58（15）歳であった。集団の46.2%が高齢者で、9.6%が75歳以上であった。患者は女性（62.1%）が多く、人種としては、主に白人（77.6%）又はアジア系（12.4%）であった。スボレキサント低用量群は、スボレキサント高用量群及びプラセボ群と比較して、日本人患者の割合が高く、北米の患者の割合が低かった。正常体重以上の患者がほとんどであった。全体として、患者背景は投与群間で同様で、わずかに認められた相違は、臨床的に意味のある差ではなく、安全性データの解釈に影響を及ぼすものではないと考えられた。

第Ⅲ相試験の併合解析集団の患者背景を[付録2.7.4: 8]に示す。年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の人口統計学的特性を[2.7.4.5.1.1.1.3 項]に示す。

2.7.4.1.3.2　その他の集団

後期第Ⅱ相試験の対象は非高齢者（65歳未満）のみであった。この点を除けば、患者背景は第Ⅲ相試験の併合解析集団と同様であった。

後期第Ⅱ相試験の患者の背景因子は、投与群別に[2.7.4.9.3 項]（付録2）及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

すべての第Ⅰ相試験の人口統計学的特性の要約は[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.4 項）に示す。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

以下の有害事象について解析した。

- 主な有害事象
- 死亡
- その他の重篤な有害事象（生命を脅かす有害事象を含む）
- その他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象を含む）

Confidential

・　　事前に規定した特に注目すべき有害事象

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、治療期（及び延長期）及び退薬期に発現した有害事象を投与群別に要約し、いずれかの投与群で発現率が1%以上であった有害事象の群間差及び95%信頼区間を算出した。群間差の95%信頼区間に0が含まれる場合、群間で結果が類似していると判断した。

第Ⅰ相試験では、データを併合したが、群間差は算出しなかった。安全性評価対象となるその他の有害事象（薬物乱用の可能性、過量投与、反跳性不眠又は退薬症候及び持越し効果）は[2.7.4.5.6 項]、[2.7.4.5.7 項]及び[2.7.4.5.9 項]に示す。

2.7.4.2.1.1　有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の有害事象の発現率は、スボレキサント高用量群（51.0%）の方がプラセボ群（46.6%）よりも数値的には高かったが、スボレキサント低用量群（46.5%）とプラセボ群との間には差はなかった[表2.7.4: 5]。いずれの投与群でも、投与中止に至った有害事象の発現率は全体的に低く、群間差は認められなかった。重篤な有害事象の発現率及び投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は低く、すべての投与群間で同様であった。2例の死亡が報告され、うち1例はスボレキサント高用量群、もう1例はプラセボ群であった。死亡例の詳細については[2.7.4.2.1.5 項]に示す。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の有害事象の要約を[表2.7.4: 5]に示す。年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の有害事象の要約は、[2.7.4.5.1.1.1.4.1 項]に示す。

Confidential

表 2.7.4: 5　　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more adverse events			
MK-4305 LD	229	(46.5)	-0.3 (-5.9, 5.3)
MK-4305 HD	658	(51.0)	4.2 (0.1, 8.4)
Placebo	478	(46.6)	
with no adverse events			
MK-4305 LD	264	(53.5)	0.3 (-5.3, 5.9)
MK-4305 HD	633	(49.0)	-4.2 (-8.4, -0.1)
Placebo	547	(53.4)	
with drug-related[‡] adverse events			
MK-4305 LD	109	(22.1)	7.0 (2.7, 11.6)
MK-4305 HD	329	(25.5)	10.2 (6.9, 13.5)
Placebo	154	(15.0)	
with serious adverse events			
MK-4305 LD	3	(0.6)	-1.5 (-2.8, -0.1)
MK-4305 HD	18	(1.4)	-1.0 (-2.2, 0.1)
Placebo	23	(2.2)	
with serious drug-related adverse events			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	0	(0.0)	-0.1 (-0.6, 0.1)
Placebo	1	(0.1)	
who died			
MK-4305 LD	0	(0.0)	-0.1 (-0.7, 0.6)
MK-4305 HD	1	(0.1)	-0.0 (-0.5, 0.4)
Placebo	1	(0.1)	
discontinued[§] due to an adverse event			
MK-4305 LD	15	(3.0)	-2.2 (-4.4, 0.2)
MK-4305 HD	80	(6.2)	1.2 (-0.8, 3.1)
Placebo	50	(4.9)	
discontinued due to a drug-related adverse event			
MK-4305 LD	13	(2.6)	0.3 (-1.4, 2.3)
MK-4305 HD	53	(4.1)	1.4 (-0.1, 2.9)
Placebo	25	(2.4)	
discontinued due to a serious adverse event			
MK-4305 LD	1	(0.2)	-1.2 (-2.4, -0.2)
MK-4305 HD	9	(0.7)	-0.4 (-1.3, 0.4)
Placebo	12	(1.2)	
discontinued due to a serious drug-related adverse event			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	0	(0.0)	-0.1 (-0.6, 0.1)
Placebo	1	(0.1)	

[†]試験で層別した（症例数を重みとする）Miettinen and Nurminen による方法に基づく。ある層のいずれかの投与群に患者がいない場合、その層を群間比較の解析から除外する。
[‡] 治験責任医師等により副作用と判定された有害事象、[§] 治験薬の投与中止
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
CI：信頼区間

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表13）から引用

C Confidential

2.7.4.2.1.1.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）のスボレキサント高用量群の有害事象プロファイルは、0～3ヵ月と同様であった。0～12ヵ月の有害事象の発現率は、0～3ヵ月の発現率と比較してやや高かったが、これは主に投与期間の長さによるものと考えられた。全体として、スボレキサント高用量群（59.9%）では、プラセボ群（52.7%）に比べて有害事象の発現率が高く、副作用の発現率もスボレキサント高用量群（28.5%）の方がプラセボ群（16.9%）よりも高かった。その他の有害事象（重篤な有害事象及び重要な有害事象等）の発現率は投与群間で同程度であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～6ヵ月）のスボレキサント低用量群の有害事象プロファイルは、0～3ヵ月と同様であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）のスボレキサント高用量群（0～12ヵ月）及びスボレキサント低用量群（0～6ヵ月）の有害事象プロファイルをそれぞれ[2.7.4.9.3 項]（付録4及び付録5）に示す。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）の年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の有害事象の要約は、[2.7.4.5.1.1.1.4.2 項]に示す。

2.7.4.2.1.1.3　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）（028試験及び029試験）

退薬期の有害事象の発現例数は104例（1,738例中6.0%）で、発現率は投与群間で同程度であった[付録2.7.4: 9]。また、スボレキサント高用量／プラセボ群の1例で重篤な有害事象として心房細動が報告され、患者は試験を中止した。詳細は、[2.7.4.2.1.5.1.2 項]に示す。

2.7.4.2.1.1.4　その他の期間及び集団

第Ⅲ相試験の併合解析集団については、3ヵ月を超える投与の安全性を検討するため、4～6ヵ月（スボレキサント低用量群：028試験、スボレキサント高用量群及びプラセボ群：028試験及び009試験）及び7～12ヵ月（スボレキサント高用量群及びプラセボ群：009試験）のデータを評価した。いずれの期間の結果も、投与群間で同様で、0～3ヵ月の結果とほぼ同じであり、3ヵ月を超えて12ヵ月までの投与の安全性又は忍容性に問題はないと考えられた。詳細は[2.7.4.9.3 項]（付録6及び付録7）に示す。

後期第Ⅱ相試験で確認された有害事象プロファイルは、第Ⅲ相試験と同様であった[資料5.3.5.1: P006]。

第Ⅰ相試験での有害事象の要約は、臨床薬理試験の安全性統合概要[資料5.3.5.3.1: R839]（表6）に示す。

C Confidential

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

発現率がスボレキサント群でプラセボ群よりも高かった主な有害事象（発現率2%以上）は、傾眠及び疲労であった。頭痛の発現率も高かったが、発現率は投与群間で差はなかった。

傾眠の発現率は、スボレキサント低用量群で6.7%、スボレキサント高用量群で10.7%、プラセボ群で3.0%であり、疲労の発現率は、スボレキサント低用量群で2.2%、スボレキサント高用量群で3.8%、プラセボ群で1.8%であった。頭痛の発現率は、スボレキサント低用量群で7.3%、スボレキサント高用量群で6.6%、プラセボ群で6.0%であった[表2.7.4: 6]。スボレキサント低用量群での疲労の発現率及びスボレキサント各群での頭痛の発現率は、プラセボ群での発現率と差はなかった（群間差の95%信頼区間に0が含まれていた）。傾眠の重症度及び経時的評価などの追加解析の結果は[2.7.4.5.9.3.2 項]に示す。

器官別大分類の精神障害の有害事象発現率は、スボレキサント群（低用量群：5.7%、高用量群：6.6%）の方がプラセボ群（3.1%）よりもやや高かった。器官別大分類の精神障害の有害事象で最も発現率が高かった事象は異常な夢（いずれの投与群でも3%未満）で、発現率はスボレキサント群とプラセボ群で同様であった。また、悪夢は、発現率は低かったものの（いずれの投与群でも2%未満）、スボレキサント高用量群（1.7%）の方がプラセボ群（0.6%）よりも高く、スボレキサント低用量群での発現率（1.4%）はプラセボ群との明らかな差はないと考えられた（群間差の95%信頼区間に0が含まれていた）。スボレキサント高用量群の悪夢の発現率は、統計的に有意に高くなったものの、その程度はおおむね軽度から中等度で、一過性であり、投与中止に至らず、臨床的に問題となる事象ではないと考えた。

代謝および栄養障害の器官別大分類の有害事象発現率は、プラセボ群（0.9%）に比べスボレキサント高用量群（2.4%）で高かった。スボレキサント高用量群で発現したこれらの有害事象の大半は食欲亢進（0.6%）及び食欲減退（0.5%）であったことから、栄養障害での群間差は臨床的に問題となるものではないと考えた。口内乾燥の発現率は低かったが、プラセボ群（1.4%）に比べスボレキサント高用量群（2.8%）で高く、スボレキサント低用量群（1.8%）ではプラセボ群と同程度であった。この差は主として、009試験で認められた口内乾燥の発現率の群間差によるもので、028試験及び029試験では群間差はみられなかった。

発現率が2%未満であったその他の有害事象では、スボレキサント群とプラセボ群との間で同様の分布を示しており、スボレキサントの安全性に懸念はなかった。

スボレキサント群で発現率がプラセボ群よりも高かった有害事象（傾眠、疲労、口内乾燥及び悪夢）は、副作用と判定されたものが多かった。

発現率が2%以上の器官別大分類及び個々の有害事象を[表2.7.4: 6]に、すべての有害事象（発現率が0%超）を[2.7.4.9.3 項]（付録11）に示す。発現率が1%以上の有害事象の群間差及び95%信頼区間を[2.7.4.9.3 項]（付録10）に示す。年齢区分別部分集団の有害事象の発現率は、[2.7.4.5.1.1.1.5.1 項]に示す。さらに、スボレキサント高用量群と低用量群を併合した器官別大分類及び個々の有害事象（発現率がそれぞれ0%超及び2%以上）を[付録2.7.4J: 1]及び[付録2.7.4J: 2]に示す。

Confidential

器官別大分類及び個々の副作用（発現率がそれぞれ2%以上及び0%超）を[付録2.7.4: 11]及び[2.7.4.9.3 項]（付録27）に示す。発現率が1%以上であった有害事象の群間差及び95%信頼区間を[2.7.4.9.3 項]（付録26）に示す。さらに、スボレキサント高用量群と低用量群を併合した器官別大分類及び個々の副作用（発現率がそれぞれ0%超及び2%以上）を[付録2.7.4J: 3]及び[付録2.7.4J: 4]に示す。

表 2.7.4: 6　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（028、029 及び 009 試験）安全性解析対象例

028試験、029試験、009試験	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	493		1,291		1,025	
有害事象あり	229	(46.5)	658	(51.0)	478	(46.6)
有害事象なし	264	(53.5)	633	(49.0)	547	(53.4)
眼障害	11	(2.2)	23	(1.8)	18	(1.8)
胃腸障害	39	(7.9)	121	(9.4)	82	(8.0)
下痢	12	(2.4)	21	(1.6)	15	(1.5)
口内乾燥	9	(1.8)	36	(2.8)	14	(1.4)
悪心	7	(1.4)	27	(2.1)	16	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(6.3)	92	(7.1)	46	(4.5)
疲労	11	(2.2)	49	(3.8)	18	(1.8)
感染症および寄生虫症	70	(14.2)	161	(12.5)	147	(14.3)
鼻咽頭炎	26	(5.3)	49	(3.8)	56	(5.5)
上気道感染	8	(1.6)	28	(2.2)	12	(1.2)
尿路感染	8	(1.6)	15	(1.2)	20	(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	31	(6.3)	62	(4.8)	57	(5.6)
薬剤誤投与	16	(3.2)	25	(1.9)	23	(2.2)
臨床検査	22	(4.5)	57	(4.4)	39	(3.8)
代謝および栄養障害	4	(0.8)	31	(2.4)	9	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	25	(5.1)	107	(8.3)	80	(7.8)
背部痛	7	(1.4)	16	(1.2)	23	(2.2)
神経系障害	83	(16.8)	276	(21.4)	135	(13.2)
浮動性めまい	15	(3.0)	32	(2.5)	29	(2.8)
頭痛	36	(7.3)	85	(6.6)	61	(6.0)
傾眠	33	(6.7)	138	(10.7)	31	(3.0)
精神障害	28	(5.7)	85	(6.6)	32	(3.1)
異常な夢	9	(1.8)	27	(2.1)	10	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(3.7)	48	(3.7)	28	(2.7)
皮膚および皮下組織障害	18	(3.7)	34	(2.6)	29	(2.8)

有害事象は1例につき1回のみカウントした。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした。
四捨五入後に1つ以上の列で、表題で規定した発現率を満たした器官別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
MedDRA version 14.1

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表15）から引用

C Confidential

2.7.4.2.1.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）で確認された有害事象プロファイルは、0～3ヵ月と同様であったが、発現率は0～12ヵ月の方が高かった。これは、投与期間が長かったことによるものであると考えられる。

傾眠及び疲労の発現率はスボレキサント高用量群（傾眠：11.7%、疲労：4.7%）の方がプラセボ群（傾眠：3.0%、疲労：1.9%）よりも高く、0～3ヵ月と比べて発現率はほとんど差はなかった。0～12ヵ月のスボレキサント高用量群に発現した傾眠の重症度及び経時的評価などの追加解析の結果は[2.7.4.5.9.3.3 項]に示す。

3ヵ月を超える投与では、異常な夢の発現率がスボレキサント群（2.6%）の方がプラセボ群（1.1%）よりも高かったが、全体的には発現率は低く、また投与を中止する程度のものでもなく臨床的に問題となる事象ではなかった。

0～12ヵ月に発現した副作用のプロファイルは、有害事象と同様であった。

0～3ヵ月に発現した有害事象を除くと、0～12ヵ月に発現した有害事象の分布は投与群間で同様で、0～12ヵ月で新たに発現した、安全性に懸念が生じる有害事象の発現はなく、臨床的に問題はないと考えた。0～6ヵ月のスボレキサント低用量群の主な有害事象及び副作用のプロファイルは、0～3ヵ月で認められたものと同様であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団のスボレキサント高用量群（0～12ヵ月）の器官別大分類（発現率が2%以上）及び個々の有害事象（発現率が0%超）を[2.7.4.9.3 項]（付録13及び付録15）に、有害事象（発現率が1%以上）は[2.7.4.9.3 項]（付録14）に、年齢区分別部分集団の有害事象は、[2.7.4.5.1.1.1.5.2 項]に、器官別大分類及び個々の副作用（発現率が2%以上）は[2.7.4.9.3 項]（付録29）に、副作用（発現率が1%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録30）に示す。

第Ⅲ相試験の併合解析集団のスボレキサント低用量群（0～6ヵ月）について、器官別大分類及び個々の有害事象（発現率が2%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録16）に、有害事象（発現率が1%以上）は[2.7.4.9.3 項]（付録17）に、器官別大分類及び個々の副作用（発現率が2%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録32）に、副作用（発現率が1%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録33）に示す。

2.7.4.2.1.2.3　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）（028試験及び029試験）

退薬期に安全性上問題となる有害事象は発現しなかった。退薬期で、プラセボに切り替えたか、又は治療期で使用した治験薬（スボレキサント低用量、高用量又はプラセボ）を継続したかに関係なく、有害事象の発現率は全般に極めて低く投与群間で同程度であった[付録2.7.4: 10]。

退薬期での副作用の発現率は低かった（いずれの投与群でも、個々の有害事象の発現率はいずれも0.5%未満）[付録2.7.4: 12]。

C Confidential

2.7.4.2.1.2.4　その他の期間及び集団

4～6ヵ月に発現した有害事象の発現率（スボレキサント低用量群、スボレキサント高用量群及びプラセボ群）は、0～3ヵ月での発現率よりもおおむね低いか同程度であり、安全性上問題となる新たな有害事象は認められなかった。ほとんどの有害事象は投与開始後数ヵ月以内に発現した。同様に、7～12ヵ月でも、有害事象の発現率（スボレキサント高用量群及びプラセボ群）は、0～3ヵ月及び4～6ヵ月に比べておおむね低かった。7～12ヵ月での発現率が0～3ヵ月及び4～6ヵ月よりも高かった有害事象は、主に延長期で発現率が高かった有害事象であり、発現率は投与群間で同様で、7～12ヵ月に安全性上懸念となる問題はみられなかった。

4～6ヵ月又は7～12ヵ月のいずれの期間でも、副作用の発現率は増加せず、臨床的に問題となる新たな副作用の発現もなかった。

4～6ヵ月の有害事象（発現率が2%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録19）に示し、有害事象（発現率が1%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録20）に示す。

7～12ヵ月（009試験）の有害事象（発現率が2%以上）、4～6ヵ月の副作用及び7～12ヵ月の副作用は、[2.7.4.9.3 項]（付録22、付録37及び付録38）に示す。

後期第Ⅱ相試験で認められた有害事象のプロファイルは、第Ⅲ相試験の併合解析集団で認められたものと同様であった[2.7.4.9.3 項]（付録24）。後期第Ⅱ相試験で発現した副作用（発現率が2%以上）を、[2.7.4.9.3 項]（付録40）及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

すべての第Ⅰ相試験の有害事象の要約を[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.1 項）に示す。発現率が2%以上であった有害事象を[資料5.3.5.3.1: R839]（表8）に、副作用（発現率が2%以上）を[資料5.3.5.3.1: R839]（表9）に示す。

2.7.4.2.1.3　追跡調査期間の有害事象

投与終了後の追跡調査期間中の有害事象（治験薬の最終投与後14日以内に発現したもの）は、大半が治験薬最終投与の3～15日後に発現し、程度はほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は5例に発現したが、自然流産（スボレキサント高用量群2例、詳細は[2.7.4.5.4 項]に示す）、アルコール離脱症候群（スボレキサント高用量群）、高血圧（プラセボ群）及び創傷感染（プラセボ群）で、治験責任医師等により副作用と判定されたものはなかった。スボレキサント高用量／スボレキサント高用量群の1例（割付番号12939）で、投与中止15日後に夢遊症の副作用が報告された。重篤な有害事象は[2.7.4.2.1.5.1 項]に示す。投与終了後14日間の追跡調査期間中に発現した有害事象の一覧を[2.7.4.9.3 項]（付録42）に示す。

試験終了後に発現（投与終了後の情報は14日間の追跡調査期間終了後も収集した）した有害事象の一覧を、[2.7.4.9.3 項]（付録43）に示す。これらの有害事象のうち、治験責任医師等により副作用と判定されたものはなかった。これらの有害事象のうち重篤な有害事象が5例に報告された[2.7.4.2.1.5.1.3 項]。

C Confidential

2.7.4.2.1.4　死亡

全試験で2例が死亡した。スボレキサント高用量群（029試験）及びプラセボ群（028試験）の各1例で、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

028試験で、1例が重篤な有害事象（脳血管発作）により死亡した。

- 割付番号07315（028試験）は、心筋梗塞及び冠動脈ステント装着の既往歴がある58歳の白人女性で、プラセボ群に割り付けられた。第71日に、脳血管発作が発現した。コンピュータ断層撮影の結果、脳血栓及び脳腫脹が認められた。薬物療法を行ったが、翌日（第72日）に死亡した。治験薬の最終投与日は第70日であった。治験責任医師等により、本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。

029試験で、1例が重篤な有害事象（低酸素性虚血性脳症）により死亡した。

- 割付番号12028（029試験）は、40歳女性でスボレキサント高用量群に割り付けられた。治験薬の最終投与日は第34日であった。第35日に、レクリエーション活動としての海水浴中に溺水した。第38日に低酸素性虚血性脳症により死亡した。この重篤な有害事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。

死亡例の一覧を、[付録2.7.4: 13]に示す。詳細な叙述は治験総括報告書に示す。

2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　重篤な有害事象全般

2.7.4.2.1.5.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

<u>高用量（0～12ヵ月）</u>

重篤な有害事象の発現率は、スボレキサント高用量群（2.8%、36例）とプラセボ群（3.2%、33例）とで同程度であり、発現率は全般に低かった[表2.7.4: 7]。スボレキサント高用量群では、発現率が0.2%を超える重篤な有害事象はなかった。

最も発現率が高かった器官別大分類は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）であり、スボレキサント高用量群で0.6%（8例）、プラセボ群で1.0%（10例）に発現した。内訳は、基底細胞癌［スボレキサント高用量群：0.2%（3例）、プラセボ群：0.3%（3例）］、B 細胞性リンパ腫、ホジキン病、皮膚の新生物及び子宮癌［それぞれ、スボレキサント高用量群：0.1%（1例）］、扁平上皮癌［スボレキサント高用量群及びプラセボ群：0.1%（各1例）］、膀胱新生物、境界悪性卵巣腫瘍、乳癌及び子宮平滑筋腫［それぞれ、プラセボ群：0.1%（1例）］、並びに悪性黒色腫［プラセボ群：0.2%（2例）］であった。

次に発現率が高かった器官別大分類は、神経系障害であった［スボレキサント高用量群：0.5%（6例）、プラセボ群：0.3%（3例）］。内訳は、脳血管発作［プラセボ群：0.2%（2例）］、低酸素性虚血性脳症［スボレキサント高用量群：0.1%（1例）］などであった。これらのうち、重篤な有害事象（脳血管発作、低酸素性虚血性脳症各1例）により2例が死亡した。

C Confidential

表 2.7.4: 7　　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

028試験、029試験、009試験	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	1,291		1,025	
有害事象あり	36	(2.8)	33	(3.2)
有害事象なし	1,255	(97.2)	992	(96.8)
心臓障害	2	(0.2)	4	(0.4)
心房細動	1	(0.1)	3	(0.3)
冠動脈疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	2	(0.2)	0	(0.0)
メニエール病	1	(0.1)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	1	(0.1)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.1)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(0.2)	3	(0.3)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
十二指腸潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
イレウス	0	(0.0)	1	(0.1)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.1)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	4	(0.3)	5	(0.5)
腹部感染	0	(0.0)	1	(0.1)
憩室炎	2	(0.2)	1	(0.1)
子宮内膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)
丹毒	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.2)
肺炎	1	(0.1)	0	(0.0)
尿路感染	1	(0.1)	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	5	(0.4)	3	(0.3)
鎖骨骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
圧迫骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
脳振盪	1	(0.1)	0	(0.0)
転倒	1	(0.1)	2	(0.2)
腓骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.1)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
腱断裂	1	(0.1)	0	(0.0)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
尺骨骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.3)	3	(0.3)
関節痛	1	(0.1)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.1)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.1)
半月板変性	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系胸痛	1	(0.1)	0	(0.0)
脊柱管狭窄症	1	(0.1)	0	(0.0)
脊椎炎	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4: 7　　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

028試験、029試験、009試験	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	(0.6)	10	(1.0)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.1)	0	(0.0)
基底細胞癌	3	(0.2)	3	(0.3)
膀胱新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.1)
ホジキン病	1	(0.1)	0	(0.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	2	(0.2)
皮膚の新生物	1	(0.1)	0	(0.0)
扁平上皮癌	1	(0.1)	1	(0.1)
子宮癌	1	(0.1)	0	(0.0)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	6	(0.5)	3	(0.3)
脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.2)
頚腕症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.1)	0	(0.0)
低酸素性虚血性脳症	1	(0.1)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.1)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.1)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	1	(0.1)	1	(0.1)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(0.1)
自殺念慮	1	(0.1)	1	(0.1)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(0.2)
尿管結石	0	(0.0)	1	(0.1)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.1)
膣脱	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.1)	1	(0.1)
肺障害	1	(0.1)	0	(0.0)
気胸	0	(0.0)	1	(0.1)

有害事象は1例につき1回のみカウントした。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした。
四捨五入後に1つ以上の列で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は個々の有害事象のみを本表に提示した。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
MedDRA version 14.1

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表20）から引用

低用量（0～6ヵ月）

重篤な有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群（0.6%、3例）では、プラセボ群（2.1%、16例）と比べ低かった[付録2.7.4: 14]。スボレキサント低用量群に発現した重篤な有害事象は、心房細動、肺炎及び足関節部骨折であった。プラセボ群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は、胃腸炎、脳血管発作及び転倒・転落であった（それぞれ0.3%、2例）。

C Confidential

重篤な副作用は、スボレキサント高用量群1例（肺障害）、プラセボ群3例（イレウス：1例、心房細動：2例）に発現した。スボレキサント低用量群では報告されなかった。スボレキサント高用量群で報告された重篤な有害事象の簡潔な叙述を以下に示す。

- 割付番号02554（009試験）は62歳の女性で、スボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた。肺癌の家族歴があり、X 線検査で肺病変が発見された。X 線検査の結果は第92日（3ヵ月時来院）に報告された。患者は母親が肺癌で死亡したことを知った後に胸部 X 線検査を受けたいと申し出た。治験責任医師等は、この患者の病変が治験薬投与開始後に発見されたため、治験薬との因果関係をありと報告した。その後、実施医療機関は患者と連絡を取る努力をしたが連絡がつかず、患者は追跡調査に参加しなかった。本事象に対する追加治療は施行されなかった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）で発現した重篤な有害事象の一覧及び重篤な副作用の一覧を、それぞれ[付録2.7.4: 15]及び[付録2.7.4: 19]に示す。詳細な叙述は各治験総括報告書に記載する。重篤な有害事象の年齢区分別部分集団解析は、[2.7.4.5.1.1.1.6 項]に示す。

2.7.4.2.1.5.1.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）（028試験、029試験及び009試験）

本集団では、重篤な有害事象が7例に発現した。その内訳は、髄膜炎（スボレキサント低用量／プラセボ群）、蜂巣炎、頭位性回転性めまい及び扁平上皮癌（スボレキサント高用量／スボレキサント高用量群）、乳癌及び心房細動（スボレキサント高用量／プラセボ群）、並びに基底細胞癌（プラセボ／プラセボ群）であった。これらの重篤な有害事象のうち1例に発現した心房細動のみが治験責任医師等により副作用と判定された。この事象は、心疾患の病歴のない高齢男性患者（割付番号08169）に、退薬期（028試験）でのプラセボの初回投与後の PSG 検査時に発現した。治療期にはスボレキサント高用量を投与されていた。患者は胸部絞扼感で目が覚め、心電図で心房細動が認められた。救急室で、無治療で正常洞調律に回復したため、さらなる診断のための検査は実施されなかった。この事象は治験責任医師等により副作用と判定された。しかし、最長12ヵ月間のスボレキサント投与に伴い安全性上懸念されていた心臓関連の有害事象が発現していないこと、また、退薬症候調査票及びこの期間中に報告された有害事象の評価から退薬症候がみられていないことを考えると、本事象が臨床的に意味がある可能性は低いと考えた。

第Ⅲ相試験の併合解析集団の退薬期（028試験及び029試験）の重篤な有害事象の発現例一覧及び重篤な副作用の発現例一覧を、それぞれ[付録2.7.4: 16]及び[付録2.7.4: 18]に示す。すべての重篤な有害事象の詳細な叙述は、各治験総括報告書に記載する。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.1.3　第Ⅲ相試験の併合解析集団（追跡調査期間及び試験終了後期間）

本集団では、重篤な有害事象が10例に発現した。この内訳は、スボレキサント低用量群の妊娠糖尿病及び自然流産、スボレキサント高用量群の卵巣癌、自然流産（2例）及びアルコール離脱症候群並びにプラセボ群の軟骨損傷、医療機器関連感染、術後創感染及び高血圧であった。重篤な有害事象が発現したのは、投与中止の4日～4ヵ月後であった。3例に発現した自然流産は若年の成人女性に最終投与の約2～6週間後に発現した。うち1例では、患者は妊娠中絶のためミソプロストールを服用していたが、この有害事象は、超音波検査で妊娠継続が不可能な妊娠（枯死卵）と確定された後、治験責任医師等より、自然発生的なものであると報告された。スボレキサントの臨床試験で報告されたすべての妊娠に関するその他の情報は、[2.7.4.5.4 項]に示す。これらの10例に発現した重篤な有害事象のうち、治験責任医師等により副作用と判定されたものはなかった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団の投与終了後の追跡調査期間中及び試験終了後の期間中の重篤な有害事象の一覧を[付録2.7.4: 17]に示す。詳細な叙述は各治験総括報告書に記載する。

2.7.4.2.1.5.1.4　その他の集団

後期第Ⅱ相試験（006試験）では、重篤な有害事象は報告されなかった。

<u>第Ⅰ相試験</u>

重篤な有害事象がスボレキサント群の4例に発現した。簡潔な叙述を[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.2.1.4.1.5 項）に示し、詳細な叙述を治験総括報告書に示す。このうち2例に発現した事象（割付番号0024に発現したスボレキサント240 mg の単回投与後の胸痛[資料5.3.4.1: P022]及び割付番号0006に発現したスボレキサント40 mg の最終投与から約24日後の発熱[資料5.3.3.3: P027]）が、副作用と判定された。これら2例に発現した事象の簡潔な叙述を以下に示し、詳細な叙述は各治験総括報告書に記載する。

Thorough QT（TQT）試験（心拍数で補正した QT 間隔）[資料5.3.4.1: P022]では、27歳の健康女性1例（割付番号0024）（既往歴なし）で、スボレキサントの240 mg 単回投与後に重篤な有害事象として胸痛が発現し、一晩の入院を要した。被験者は入院し、心電図テレメトリーで、複数回の T 波平坦化及び T 波逆転が認められたが、ST 部分の上昇や下降はみられなかった。心筋酵素及びその他の臨床検査結果は基準範囲内であり、心筋梗塞ではないと診断された。この被験者には、重篤な有害事象の発現時にミオクローヌス及び睡眠時麻痺も認められたが、これらは退院前に神経科医が確定診断を下した。治験責任医師等によりこの重篤な有害事象と治験薬との関連性は、どちらともいえないと判定された。

高齢者の反復投与試験[資料5.3.3.3: P027]では、重大な既往歴を有さない65歳の健康高齢男性（割付番号0006、パネル A）に、スボレキサント40 mg の最終投与から約24日後に重篤な有害事象の発熱（入院を要する熱性疾患）が発現した。投与14日後の来院時の臨床検査、心電図及び身体検査の結果は正常で、過去2週間に有害事象は報告されていなかった。試験終了後の来院から約4日後（スボレキサント40 mg の最終投与から24日後）、この被験者は発熱、悪寒、悪心、嘔吐、

C Confidential

腹痛及び錯乱のため入院した。入院中の臨床検査では、肝機能検査値（ALT 及び AST）増加、リンパ球増加及び血小板減少が認められた。Epstein-Barr ウイルスのカプシド抗原に対する IgG 価のわずかな増加が認められた。いずれの症状も数日以内に回復した。肝機能検査値（ALT 及び AST）はベースラインに戻ったが、貧血は持続していた。最終診断は確定しなかった。治験責任医師等によりこの事象と治験薬との因果関係はたぶんありと判定された。詳細な叙述は治験総括報告書[資料5.3.3.3: P027]に示す。

第 I 相試験で発現した重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.5.3.1: R839]（表10）に示す。詳細な叙述は各治験総括報告書に記載する。

2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.6.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）での投与中止に至った有害事象の発現率は全体に低く、投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量群：3.0%、スボレキサント高用量群：6.2%、プラセボ群：4.9%）。

最も発現率が高かった投与中止に至った器官別大分類は、神経系障害で、発現率はスボレキサント低用量群で1.0%、スボレキサント高用量群で3.3%、プラセボ群で1.4%であった。本器官別大分類で最も発現率が高かった投与中止に至った個々の有害事象は、傾眠であった（スボレキサント低用量群：0.2%、スボレキサント高用量群：1.7%、プラセボ群：0.3%）。傾眠の発現時期、程度及び持続期間を[2.7.4.5.9.3 項]及び[2.7.4.5.9.4 項]に示す。

次に発現率が高かった投与中止に至った器官別大分類は、精神障害であったが、いずれの投与群でも発現率は低かった（スボレキサント低用量群：0.4%、スボレキサント高用量群：1.0%、プラセボ群：0.8%）。

3番目に発現率が高かった投与中止に至った器官別大分類は、一般・全身障害及び投与部位の状態で、発現率は全般に低かった（スボレキサント低用量群：0.4%、スボレキサント高用量群：0.8%、プラセボ群：0.3%）。本器官別大分類で最も発現率が高かった投与中止に至った有害事象は、疲労であった（スボレキサント低用量群：0.2%、スボレキサント高用量群：0.7%、プラセボ群：0%）。

投与中止に至ったその他の有害事象は様々で、いずれの投与群でも発現率は0.4%を超えなかった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の投与中止に至った有害事象を[付録2.7.4: 20]に示す。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の投与中止に至った有害事象は、[2.7.4.5.1.1.1.7.1 項]に示す。

Confidential

2.7.4.2.1.6.1.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

スボレキサント高用量又はプラセボを最長12ヵ月間投与した場合の投与中止に至った有害事象の発現率は、第Ⅲ相試験の併合解析集団の0～3ヵ月での発現率と同程度であった[付録2.7.4: 21]。

最も発現率が高かった投与中止に至った有害事象はスボレキサント高用量群の傾眠（2.2%）であった（プラセボ群：0.4%）。0～3ヵ月と比較して、発現率の増加はわずかであった。

スボレキサント低用量又はプラセボを最長6ヵ月間投与した場合の投与中止に至った有害事象の発現率は、0～3ヵ月での発現率と同程度であった[付録2.7.4: 22]。

投与中止に至った有害事象が発現した症例一覧は、[付録2.7.4: 23]に示す。

2.7.4.2.1.6.1.3　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）（028試験及び029試験）

第Ⅲ相試験の併合解析集団で退薬期（028試験及び029試験）に有害事象により投与中止に至った患者の一覧を、[付録2.7.4: 24]に示す。

2.7.4.2.1.6.1.4　その他の集団

後期第Ⅱ相試験で4例に投与中止に至った有害事象が発現した。これらの有害事象は、スボレキサント80 mg 群の1例に発現した幻覚、プラセボ群の3例に発現した肝機能検査値（ALT 及び AST）増加（1例）、頻脈（1例）並びに易刺激性、鎮静及び精神的機能障害（1例）であった。また、1例（割付番号01910）は、ウォッシュアウト期に有害事象（心電図異常）が発現したため、投与を中止した。この患者は、治療期 I 期にはプラセボを投与されていた[2.7.4.9.3 項]（付録46）。

第 I 相試験での投与中止に至った有害事象が発現した症例の要約を[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.5 項）に示す。

2.7.4.2.1.6.1.5　有害事象の投与期間別要約

<u>0～3ヵ月</u>

成人原発性不眠症患者に、スボレキサントを最長3ヵ月間投与した場合の忍容性はおおむね良好であった。スボレキサント群で発現率が最も高かった有害事象は、傾眠、頭痛及び疲労であった。傾眠の発現率（スボレキサント高用量群：10.7%）及び疲労の発現率（スボレキサント高用量群：3.8%）は、スボレキサント群の方がプラセボ群よりも高く（群間差の95%信頼区間に基づく）、主に投与開始後3ヵ月以内に用量依存的に発現した。全体的に、器官別大分類の精神障害の発現率はスボレキサント群の方がプラセボ群よりも高かったが、この分類に属する個々の有害事象の発現率はいずれも低かった（3%未満）。これらの事象のうち、最も発現率が高かったのは異常な夢（スボレキサント高用量群：2.1%、プラセボ群：1.0%）及び悪夢（スボレキサント高用量群：1.7%、プラセボ群：0.6%）であった。スボレキサント投与群の発現率がプラセボ投与群よりも高かった有害事象（傾眠、疲労、口内乾燥及び悪夢）は、治験責任医師等により副作用と判定されたものが多かった。

傾眠及び疲労は、発現率は低かったものの、投与中止に至った傾眠及び疲労の発現率はスボレキサント高用量群（傾眠：1.7%、疲労：0.7%）の方がプラセボ群（傾眠：0.3%、疲労：0%）よ

C Confidential

りも高かった。スボレキサント低用量群では、投与中止に至った傾眠及び疲労の発現率はプラセボ群と同程度であった。投与中止に至ったその他の個々の有害事象については、いずれの投与群でも発現率は非常に低かった（0.4%以下）。

0～12ヵ月

スボレキサントを高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）で最長12ヵ月間投与した場合の忍容性は良好であった。これより短期間（最長3ヵ月間）の投与と比較しても、投与期間の後期に重要かつ新たな事象が発現することもなく、有害事象の発現傾向に変化はなかった。最長12ヵ月間の投与中、投与中止に至った有害事象の発現率は低く、スボレキサント群とプラセボ群との間で同程度であった。スボレキサント低用量群も同様であり、重大な安全性又は忍容性に関する問題は認められなかった。

退薬期及び試験後期間

退薬期での有害事象の発現率は低く、スボレキサントの投与中止による安全性の問題は認められなかった。なお、心疾患の既往歴を有さない、スボレキサント高用量／プラセボ群の高齢者に、プラセボ初回投与後の PSG 測定中、心房細動の重篤な有害事象が認められた。この患者は、救急室で、無治療で正常洞調律が回復したため、リズム障害の病因を特定するための追加検査は実施されなかった。治験責任医師等は、本事象を副作用と判定した。しかし、最長12ヵ月間のスボレキサント投与で問題となる心臓関連の有害事象が報告されていないこと、第 I 相試験としての TQT 試験（022試験）でも臨床的に意味のある変化がみられていないこと、及びスボレキサントの投与中止後の有害事象（退薬症候調査票による評価で退薬症候が発現しなかったことを含む）の発現率が極めて低かったことを考慮すると、本事象は臨床的に意味があるとは考えられなかった[2.7.4.5.7.1.1 項]。

追跡調査期間及び試験終了後の有害事象の発現率は低く、これらの事象は治験薬最終投与から3～129日後の期間に発現し、おおむね軽度又は中等度であった。

2.7.4.2.1.6.2　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象はおおむねまれな事象であるため、データは、特に注目すべき有害事象別に、第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）及び第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量は0～12ヵ月、低用量は0～6ヵ月）で要約した。

後期第Ⅱ相試験及び第 I 相試験での特に注目すべき有害事象も要約した。また、後期第Ⅱ相試験では、ナルコレプシー様事象（カタプレキシー様事象を含む）、自殺願望又は自殺念慮、睡眠時複雑行動を特に注目すべき有害事象とした。特に注目すべき有害事象を特定し要約した後期第Ⅱ相試験では、収集した特に注目すべき有害事象をレトロスペクティブに評価した。

初期の第 I 相試験では、特に注目すべき有害事象を事前に規定していなかったが、すべての第 I 相試験で収集した特に注目すべき有害事象をレトロスペクティブに評価した［薬物乱用試験（025試験）で、投与期に移行せず適格性評価期間にのみ参加した被験者37例は、特に注目すべき

C Confidential

有害事象の集計に含めていない]。第Ⅰ相試験で収集した特に注目すべき有害事象は、特に注目すべき有害事象一覧[資料5.3.5.3.1: R839]（表12）に示す。特に注目すべき有害事象を事前に規定した第Ⅰ相試験の詳細な一覧は[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.6.1 項）に示す。

第Ⅲ相試験の併合解析集団の0～3ヵ月での年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の特に注目すべき有害事象は、[2.7.4.5.1.1.1.9.1 項]に示す。

詳細は各治験総括報告書に記載する。

2.7.4.2.1.6.2.1　自殺念慮又は自殺行為

2.7.4.2.1.6.2.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）での、自殺念慮の発現率は全体的に低く（0.4%以下）、投与群間で差異はほとんどなく、スボレキサント低用量群で0.2%（1例）、スボレキサント高用量群で0.4%（5例）、プラセボ群で0.1%（1例）であり、自殺行為の発現は認められなかった[付録2.7.4: 25]。自殺念慮が発現したいずれの患者にも、スクリーニング期の病歴聴取又は Columbia suicide severity rating scale（C-SSRS）で自殺念慮又はうつ病の病歴があることが確認されているか、引き金となる生活上の出来事又は自殺念慮の発現時期と直接相関するストレスの多い状況が存在していた。これらの患者の年齢及び性別にはばらつきがあり、発現時期は投与開始から約1週間～3ヵ月後であった。また、大半が一過性であり、スボレキサントの投与を継続しながら、原因となった出来事の改善とともに回復したと報告されている。これらの有害事象は実行の意図のない自殺念慮として報告され、おおむね軽度から中等度であった。これらの事象によって2例が試験を中止した（スボレキサント低用量群：1例、スボレキサント高用量群：1例）。このうち、治験責任医師等によりスボレキサントの副作用と判定された事象はなかった。簡潔な叙述を以下に示す。

組入れ時に存在していた抑うつ症状の程度を確認するため、スクリーニング時に Quick inventory of depressive symptomatology-self report 16（QIDS-SR 16）[資料5.4: 47]による評価を実施した。QIDS-SR 16でのうつ病の重症度の閾値は、5点以下が「なし」、6～10点が「軽度」が、11～15点が「中等度」、16～20点が「重度」、20点超が「極めて重度」である。

<u>スボレキサント低用量群</u>

- 割付番号12233（029試験）は34歳の男性で、スボレキサント低用量群に割り付けられた。自殺念慮（[redacted]年）の既往歴があり、自殺念慮の事象が2回発現した。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは5点であった。第25日及び第31日に、本人が嫌っていた用務員という職業による抑うつ気分に伴い、自殺念慮が発現した。第28日に仕事を辞めると、最初の事象は回復した。2回目に発現した自殺念慮は一時的なもので、第31日に発現した。本事象発現時の状況は、新しい仕事の研修中で、この仕事がうまくいかなかった場合、前職の用務員に戻るくらいなら死んだほうがましだと短時間考えた。最初の事象の自殺念慮の程度は中等度と報告され、2回目の報告では軽度と記載された。いずれの自殺念慮も実行の意図のないものであった。第30日にスボレキサント低用量の最終投与を受けた。治験責任医師等は、この自殺念慮は治験薬と関連なしと判定した。本患者は、自殺念慮のため試験を中止

C Confidential

した。

スボレキサント高用量群

- 割付番号12362（029試験）は54歳の女性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。既知の自殺念慮の病歴はなかったが、第91日、C-SSRS で軽度の自殺念慮が確認された。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは3点であった。患者は娘との口論の直後に死にたいと思った。自殺念慮を考えたのは短時間であり、企図はなかった。旅行のため、本事象の前夜にスボレキサント投与を中断していた（すなわち第90日に服用しなかった）。治験責任医師等により自殺念慮は治験薬と関連なしと報告された。患者は治験実施計画書に従い試験を完了した。
- 割付番号11361（029試験）は42歳の女性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。自殺念慮の既往歴はなかったが、第66日に軽度の自殺念慮が確認された。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは3点であった。2ヵ月来院時、患者は恋愛関係の終了に続く恋わずらい及び失恋を報告し、C-SSRS で「平静になりたい。」と述べた。また患者は、服薬自殺など自殺する計画を考えたことを認めたが、企図することはなかった。1ヵ月後に新しい恋愛関係が開始すると本事象は回復した。患者の治験薬投与に変更はなかった。第102日には、C-SSRS で患者に自殺念慮の所見は認められなかった。この自殺念慮は、治験責任医師等により治験薬に関連なしと報告された。患者は治験実施計画書に従い試験を完了した。
- 割付番号02637（009試験）は61歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。過去に大うつ病（[redacted]年）が2回、自殺企図が1回発現しており、第28日に重度の自殺念慮が確認された。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは11点であった。1ヵ月来院時の C-SSRS で、第20日、第21日及び第25日の3回にわたって自殺念慮が発現していたことが確認された。患者は、誕生日が近づいてくることで、「自分の人生で何も」達成できなかったのに、このイベントが自分にとってどのような意味があるのだろうかと「意気消沈した。」と報告した。患者はいずれの自殺念慮についても実行の意図はなかったと回答した。この患者の試験は自殺念慮により第29日に中止された。試験終了後来院時の転帰は未回復であった。この自殺念慮は、治験責任医師等により治験薬に関連なしと報告された。
- 割付番号03053（009試験）は38歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。既知の自殺念慮の既往歴はなかったが、第9日に軽度の自殺念慮が確認された。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは4点であった。第10日の予定外の来院時に、エネルギー欠乏、家族の問題や会計士との仕事上の問題を訴えた。C-SSRS を実施したところ、患者は「死にたい。」とともに、「二度と目覚めなければ気が楽なのにという考えはあるが、そうした考えを抑えることはできる。」と回答した。実施医療機関の報告によると、患者は来院後気分がよくなった。患者の治験薬投与を継続した。この自殺念慮は、治験責任医師等により治験薬に関連なしと報告された。この患者は効果不十分により試験を中止した。
- 割付番号04559（009試験）は70歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。既知の精神障害の既往歴はなかったが、第81日に軽度の自殺念慮が発現し、1日間持続した。

Confidential

ベースラインの QIDS-SR 16スコアは4点であった。患者は、息子の一人が食道癌であることを知り、アフガニスタンに派兵されているもう一人の息子のことが気掛かりで自殺念慮を抱いたと回答した。自殺念慮の持続期間は1日で、容易に制御できた（実行の意図なし）。患者は精神科医の診察を受け、うつ病エピソードと診断されて治療を勧められた。治験薬の投与は第111日に中止された。この患者の C-SSRS は第99日（試験終了後の追跡調査期）まで実施されなかったため、治療期の Columbia classification algorithm of suicide assessment（C-CASA）には計上されていない[付録2.7.4: 28]。この自殺念慮は、治験責任医師等により治験薬とは関連がないと判定された。この患者の試験はうつ病エピソードの有害事象により中止された。

プラセボ群

・ 割付番号07352（028試験）は48歳の男性で、プラセボ群に割り付けられた。うつ病及び自殺念慮の病歴があり、第16日に中等度の自殺念慮（C-SSRS によれば実行の計画又は意図なし）が確認された。自殺念慮は家族間関係の問題を背景に第8日に発現し、患者はさらなる検査及び治療のため第9日に精神科病棟に入院した。患者は6日間入院し、抗うつ薬投与が開始された。第8日に治験薬の最終投与を受けた。患者は第34日に回復した。重要なことは、患者は本試験前から問題を抱えていたのに（どういった性質のものかは明記されず）、この情報をスクリーニング時又は来院を開始してから実施医療機関に開示していなかったことである。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは6点であった。なお、この患者の C-SSRS は治療薬最終投与の8日後まで行われていなかった。したがって、この有害事象は0～3ヵ月に発現したが、C-SSRS が実施されたのは試験中止後であったため、そのデータは治療期の C-CASA データには反映されなかった。この自殺念慮は、治験責任医師等により治験薬とは関連がないと判定された。この患者の試験は抑うつ気分の有害事象により中止された。

2.7.4.2.1.6.2.1.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

高用量（0～12ヵ月）

0～3ヵ月に報告された上記の事象のほか、12ヵ月までにスボレキサント高用量群の1例に自殺念慮1件が報告された[付録2.7.4: 26]。

・ 割付番号02561（009試験）は21歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。自殺念慮の既往歴があり（[redacted]年）、第269日に軽度の自殺念慮が報告された。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは7点であった。9ヵ月目の来院時に C-SSRS への回答として、患者は就業困難に関連して「やりがいがない。」という漠然とした感情を報告し、数々の面接で落とされたことがその念慮の原因であると言及した。これらの自殺念慮は一時的なもので、容易に制御でき、実行の意図はなかった。また、患者が感じた欲求不満は退行的思考につながったが、そこから計画や教唆に進行せずに抑制できると報告した。その念慮は4日間持続し、その後回復した。この自殺念慮は、治験責任医師等により治験薬とは関連がないと

C Confidential

判定され、患者は治験実施計画書に従い試験を完了した。

低用量（0～6ヵ月）

0～3ヵ月の結果で上述したとおり、スボレキサント低用量群の1例（割付番号12233）に自殺念慮1件が報告された。それ以降6ヵ月まで、スボレキサント低用量群にその他の自殺念慮は報告されなかった[付録2.7.4: 27]。

2.7.4.2.1.6.2.1.3　その他の集団

後期第Ⅱ相試験では、自殺念慮又は自殺行為の事象は報告されなかった。スボレキサント及びパロキセチンとの薬物相互作用の第Ⅰ相試験[資料5.3.3.4: P026]では、自殺念慮が1例に1件報告された。

- 割付番号0022（026試験）は自殺念慮の既往歴がない21歳の白人女性で、第3期（スボレキサント40 mg 及びパロキセチン20 mg）の治験薬最終投与4日後から、自殺念慮の有害事象が発現したと報告した。事象は軽度であり、10日間持続した。治験責任医師等は、当該事象と治験薬との因果関係を、どちらともいえないと判定した。特記すべき点として、被験者には最近、大きな生活上の変化があり、そのことが自殺念慮の主な原因であると被験者は考えた。

第Ⅰ相試験の特に注目すべき有害事象の要約を[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.6.1 項）に示し、一覧表を[資料5.3.5.3.1: R839]（表12）に示す。

2.7.4.2.1.6.2.2　C-CASA の要約

2.7.4.2.1.6.2.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）での C-SSRS 評価による自殺念慮の発現率は全体的にも各投与群でも低く、スボレキサント高用量群で0.6%（8例）、スボレキサント低用量群で0.2%（1例）、プラセボ群で0%であった[付録2.7.4: 28]、[付録2.7.4: 29]。また、自殺行為の発現はなかった。

退薬期には、C-SSRS 評価による自殺念慮は認められなかった。

C-SSRS 評価により自殺念慮と判定されたもののうち6例で、有害事象（特に注目すべき有害事象）として自殺念慮が報告された[2.7.4.2.1.6.2.1 項]。残りの3例は、治験責任医師等により有害事象ではないと判断された。これらの事象については、簡潔な叙述を示す。ただし、これ以外の2例（スボレキサント高用量群の割付番号04559及びプラセボ群の割付番号07352）では、自殺念慮は治療期に発現し、C-SSRS は試験終了後の追跡調査期に実施された。C-SSRS の報告日は、実施日に基づいて設定されたため、この2例の C-SSRS のデータは、C-SSRS の解析結果には含まれていない[2.7.4.2.1.6.2.1.1 項]。

よって、第Ⅲ相試験の併合解析集団での、C-SSRS 評価による自殺念慮の発現例数は合計11例であり、うち9例がスボレキサント高用量群、1例がスボレキサント低用量群、1例がプラセボ群で

C Confidential

あった。

- 割付番号13043（029試験）は68歳の女性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。甲状腺機能亢進症に起因する自殺念慮の既往歴があった。観察期開始前に、患者が橋から飛び降りようとするという自殺念慮が報告されたが、実行されなかった。また、プラセボ観察期及び2ヵ月来院時にも患者から自殺念慮が報告されたが、治験責任医師等は、これらの自殺念慮は自己免疫性甲状腺炎の病歴に関連する気分変動の一環であると判断し、特に注目すべき有害事象として報告しなかった。その後の C-SSRS にベースラインからの変化はみられず、患者は試験を完了した。この患者に対しては、ベースラインの QIDS-SR 16 評価は実施されなかった。
- 割付番号02671（009試験）は54歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。[redacted]年からうつ病及び不安の病歴があり、患者は3ヵ月終了時の C-SSRS で「死んでしまいたいという願望がある。」と回答した。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは8点であった。しかし、治験責任医師等は、これは単に「ふと浮かんで消えた考え」であり、自殺念慮ではなかったため、この事象は有害事象又は特に注目すべき有害事象ではないと判断した。この患者の試験は中止されたが、理由は不明である。
- 割付番号03125（009試験）は56歳の女性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。既知の精神障害の病歴はなかったが、1ヵ月及び3ヵ月終了時の C-SSRS で自殺念慮が確認された。ベースラインの QIDS-SR 16スコアは13点であった。患者は C-SSRS で、「二度と目覚めたくない。」、「数分間にわたって自殺や死ぬことについて考えることが1週間に数回ある。」と回答した。治験責任医師によれば、この患者に自殺のリスクが存在したことは一度もなく、これについては実施医療機関の他の医師等も同意見であった。これらの判断に基づき、治験責任医師等は、これを特に注目すべき有害事象として報告しなかった。その後、この患者は効果不十分により試験を中止した。

スボレキサントの自殺念慮又は自殺行為に関するリスクをさらに検討するため、自殺念慮の既往歴の有無（ベースラインでの C-SSRS 評価による[資料5.4: 684]）別に C-CASA データの補足的解析を実施した。その結果、自殺念慮の既往歴のない患者では、C-CASA に基づく自殺念慮の発現率は、スボレキサント高用量群で0.2%（1223例中3例）、スボレキサント低用量群で0%（475例中0例）、プラセボ群で0%（最長投与期間12ヵ月の994例中0例）であった[付録2.7.4: 30] [付録2.7.4: 31]。試験終了後の追跡調査期のデータのため、解析結果に含めなかった2例のうち、スボレキサント高用量群の1例には自殺念慮の既往歴はなかったが、試験への組入れ時に QIDS-SR 16で軽度のうつ病が認められた。既往歴のある患者では、自殺念慮の発現率は、スボレキサント高用量群で11.9%（42例中5例）、スボレキサント低用量群で8.3%（12例中1例）、プラセボ群で0%（最長投与期間6ヵ月の9例中0例、最長投与期間12ヵ月の17例中0例）であった。ただし、自殺念慮の既往歴の有無について均等に投与を割り付けていないため、自殺念慮の既往歴のあった患者はスボレキサント群の方がプラセボ群よりも多かった。具体的には、自殺念慮の既往歴があった患者の割

Confidential

合は、0～12ヵ月間では、スボレキサント高用量群で3.3%（1265例中42例）、プラセボ群で1.7%（1011例中17例）であり、0～6ヵ月間では、スボレキサント低用量群で2.5%（487例中12例）、プラセボ群で1.2%（763例中9例）であった。

2.7.4.2.1.6.2.2.2　その他の集団

後期第Ⅱ相試験では、自殺念慮又は自殺行為の事象は報告されなかった。

第Ⅰ相試験では、32試験中9試験（合計被験者数309例）で C-SSRS による評価を実施したが、これらの評価はいくつかの試験がすでに終了した後に実施されたため、すべての第Ⅰ相試験で実施していない。9試験のうち8試験それぞれの C-CASA の解析結果を各治験総括報告書の14章に示す（020、026、032、035、036、039、040及び041試験）。051試験の C-CASA の解析結果は、治験総括報告書の補遺[資料5.3.1.2: P051]に示す。

026試験の1例（割付番号0022）で、第3期の治験薬（スボレキサント40 mg + パロキセチン20 mg）の最終投与4日後に自殺念慮が確認された。本事象は特に注目すべき有害事象として[2.7.4.2.1.6.2.1.3 項]に示す。治験実施計画書に C-SSRS 評価が規定されていた試験で、自殺念慮は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.2.2.3　自殺念慮又は自殺行為の要約

スボレキサントの臨床試験では、自殺念慮の発現率はスボレキサント群で高かったが、発現例数は少なく、有害事象として報告された事象はいずれも、既往歴又は重要な既存の心理社会的ストレス因子を有するリスクの高かった患者に発現した。これらの事象のほとんどは一過性で、軽度から中等度であり、治験薬との因果関係はなしと判定され、実際に自殺の意図又は行為を伴うものはなかった。社会における自殺念慮の発現率を考慮すれば、これらの患者の大多数に既往歴があり、ほとんどが軽度で一過性のものであり、治験薬を中止したか否かに関わらず回復したことから、スボレキサント投与に伴って自殺念慮のリスクが増大するとは考えられなかった。

2.7.4.2.1.6.2.3　睡眠時複雑行動

2.7.4.2.1.6.2.3.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

睡眠時複雑行動とは、睡眠中に特定の行動（食べる、飲む、料理する、電話をかける、性交する、運転する、睡眠時遊行など）を行う事象である。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）での睡眠時複雑行動の発現率は、全体でも各投与群でも低く、スボレキサント低用量群で0%、スボレキサント高用量群で0.2%（2例）、プラセボ群で0%であった[付録2.7.4: 32]。このスボレキサント高用量群の2例で発現した睡眠時複雑行動［睡眠時随伴症（1例）及び夢遊症（2例）］の簡潔な叙述を以下に記載する。

- 割付番号12939（029試験）は65歳の男性で、スボレキサント高用量（高用量／高用量）群に割り付けられた。この患者に睡眠時複雑行動（重度の睡眠時随伴症及び中等度の夢遊症）が2回発現した。睡眠時随伴症は、第85日のスボレキサント投与約2.5時間後の PSG 測定時

C Confidential

に発現し、90分間持続した。PSG 測定中、寝言を言い、ベッドから起き上がり（午前0時5分）、また眠りに戻るのがみられた。午前1時30分頃、突然ベッドから飛び起き、頭部と顔を壁にぶつけた。2回目の睡眠時遊行症の事象は、投与終了2週間後の第101日の午後11時30分に発現した（治験薬の最終投与日は第87日の午後10時であった）。既往歴として寝言はあったが、睡眠時遊行症はなかった。患者は追跡調査の電話に応答せず、追加情報は入手不可であった。治験責任医師等により、睡眠時随伴症及び夢遊症は治験薬に関連ありと報告された。患者は治験実施計画書に従い試験を完了した。

・　割付番号03123（009試験）は58歳の女性で、スボレキサント高用量群に割り付けられ、試験第52日に夢遊症（軽度）及び睡眠時麻痺（重度）が発現した。入眠後まもなくして、患者は何か暗いものが近づいてくるという夢を見た。何度も覚醒し、手足を動かせないと感じ、話せなかった。数時間後、どうやってそこまで行ったのか分からないが、自分が窓際に立っているのに気付いた。この事象に関する後遺症はそれ以上みられなかった。この患者に夢遊症の既往歴はなかった。治験責任医師等により、睡眠時麻痺及び夢遊症は治験薬に関連なしと報告された。この患者は、これらの有害事象により試験を中止した。

2.7.4.2.1.6.2.3.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量：0～12ヵ月又は低用量：0～6ヵ月）で、新たに発現した睡眠時複雑行動の有害事象は報告されなかった[付録2.7.4: 33]、[付録2.7.4: 34]。

2.7.4.2.1.6.2.3.3　その他の集団

退薬期（028試験及び029試験）、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅰ相試験では、睡眠時複雑行動の事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.6.2.3.4　睡眠時複雑行動の要約

1977年3月に FDA が、不眠症治療薬の添付文書に睡眠時複雑行動についての記載を要請するまで、他の既存の不眠症治療薬の臨床試験では、睡眠関連事象の系統的な収集はされていなかった。スボレキサントの臨床試験では、これらの事象を特に注目すべき有害事象として事前に規定することで、事象を的確に収集し、臨床的評価及び FDA による評価を実施できるようにした。この結果、スボレキサントの臨床試験では、睡眠時複雑行動の発現率が全体的に低く、発現例数はスボレキサント高用量群に2例のみであった。さまざまな投与期間で発現したこれらのごく少数の事象は散発的なものであり（睡眠時複雑行動の既往歴のある1例ではスボレキサントの投与下及び非投与下で発現した）、何らかの傾向又はリスクが示唆されたわけではないことから、スボレキサント投与により睡眠時複雑行動が発現するリスクは低いと考えられた。

C Confidential

2.7.4.2.1.6.2.4　入眠時又は傾眠時幻覚

2.7.4.2.1.6.2.4.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）での入眠時又は傾眠時幻覚（覚醒時に発現する幻覚）の発現率は、全体的にも、また投与群別でも非常に低く、スボレキサント低用量群で、0.4%（2例）、スボレキサント高用量群で0.2%（3例）、プラセボ群で0%であった[付録2.7.4: 35]。これらの有害事象の内訳は、入眠時幻覚4例（スボレキサント低用量群：1例、スボレキサント高用量群：3例）及び傾眠時幻覚1例（スボレキサント低用量群）であった。

スボレキサント高用量群の1例が、入眠時幻覚により試験中止に至った。その他の事象はいずれも単独に発現するか、一過性で軽度であった。患者は試験を完了した。簡潔な叙述を以下に示す。

<u>スボレキサント低用量群</u>

- 割付番号07058（028試験）は28歳の白人女性で、スボレキサント低用量群に割り付けられ、第2日に軽度の入眠時幻覚を発現した。患者は、入眠時前後に動けなくなり（まるで誰かに押さえつけられているように）、誰かが自分と一緒にベッドにいる感覚がしたと報告した。その感覚は次第に消失し、患者は動けるようになった。この感覚は約15分間持続した後に消失し、患者はまた動けるようになった。患者によると、これが14日間続いた。第15日に本事象から回復した。この有害事象は、治験責任医師等により関連ありと判定された。患者は試験を完了した。
- 割付番号12873（029試験）は76歳の男性で、スボレキサント低用量／プラセボ群に割り付けられ、軽度の傾眠時幻覚を発現した。治療期終了後の退薬期第1日夜（試験第91日）のPSG 測定中の午前7時30分（プラセボ投与の8時間30分後）に、傾眠時幻覚が発現した。睡眠から覚醒状態への移行期に、患者はまるで浮いているような短時間かつ軽度の「幽体離脱」体験をした。持続時間は約2分間であった。この事象の前後に他の有害事象は報告されなかった。この傾眠時幻覚は、治験責任医師等により治験薬に関連ありと報告された。患者は試験を完了した。

<u>スボレキサント高用量群</u>

- 割付番号12896（029試験）は68歳の女性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。第46日及び第67日に入眠時幻覚の事象を2件（それぞれ重度、軽度）並びに重度の睡眠時麻痺を発現した。第46日、午前0時30分に治験薬を服用した後、睡眠のため横になった直後に光がちらつく感覚及びテーザー銃（スタンガン）で脳内にショックを与えられたような感触がした（患者の想像であって、以前に実際に経験したことはない）。その後、体は麻痺し、患者は人々が階段を上ってくる生々しい音が聞こえ始め、向こうから暴力をふるおうとする意図を感じた。その音は止まったり再び聞こえたりした。事象の持続時間は5分間であった。患者は治験薬を服用していない何年も前にこの事象に似た出来事があったことを思い出した。第67日の午後9時に再び有害事象の入眠時幻覚が発現し（この前に治験薬が投与されたのは第67日の午前1時30分）5秒間持続した。患者は、ソファに横になって眠ろうとし

C Confidential

ていると（うとうとしていると）、人々が話しているかすかなささやき声が聞こえたと述べた。この事象のために治験薬に対して措置は取られなかった。幻覚の両事象は、治験責任医師等により治験薬に関連ありと報告された。患者は試験を完了した。

- 割付番号03039（009試験）は58歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられ、第21日に軽度の入眠時幻覚を発現した。自分の体に影が覆いかぶさってきて、複数の敵から物理的に病院中を追われ、非常に大きな叫び声が聞こえる感じがすると報告した。これらの感覚は午後10時～午前0時の入眠時に発現し、治験薬は事象発現前の1時間以内に投与されていた。本事象の前後に発現した有害事象は他に認められなかった。この有害事象の持続時間は39日間であった。治験薬を服用していなかった時、患者に既往歴や前歴はなかった。有害事象は軽度と報告された。治験薬に対して取られた措置はなく、試験中に入眠時幻覚が再発したという報告はなかった。この幻覚は、治験責任医師等により治験薬に関連ありと報告された。患者は試験を完了した。
- 割付番号04557（009試験）は73歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられ、第40日、第96日及び第97日に中等度の入眠時幻覚の事象を発現した。治験薬投与から約1時間後、患者は追われているという恐怖感を経験し、失見当識及び錯乱を報告した。別の事象発現中には、患者は壁に引きずり上げられているように感じた。有害事象は中等度と報告された。入眠時幻覚の全事象は、治験責任医師等により治験薬に関連ありと報告された。入眠時幻覚のため、患者は治験を中止した。

2.7.4.2.1.6.2.4.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）のスボレキサント高用量群に、3ヵ月を超え12ヵ月までに入眠時又は傾眠時幻覚が新たに2例に発現した[付録2.7.4: 36]。これらの有害事象を以下に簡潔に要約する。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～6ヵ月）のスボレキサント低用量群には、3ヵ月を超え6ヵ月までに入眠時又は傾眠時幻覚の新たな発現はなかった[付録2.7.4: 37]。

- 割付番号03790（009試験）は43歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられ、第112日及び第203日に軽度の傾眠時幻覚を発現した。患者は覚醒時に「奇妙で生々しい現実感」があったと報告した。有害事象は軽度と報告され、同日に回復した。治験薬に対して措置は取られなかった。傾眠時幻覚の両事象は、治験責任医師等により治験薬に関連ありと報告された。患者は試験を完了した。
- 割付番号03032（009試験）は19歳の女性で、スボレキサント高用量群に割り付けられ、第245日に中等度の入眠時幻覚及び入眠時麻痺が発現した。患者は動けず「非現実的体験」を報告した。有害事象の入眠時麻痺及び入眠時幻覚は中等度と報告された。この入眠時麻痺及び入眠時幻覚は、治験責任医師等により治験薬に関連ありと判定された。患者は試験を完了した。

Confidential

2.7.4.2.1.6.2.4.3　その他の集団

退薬期（028試験及び029試験）及び後期第Ⅱ相試験では、入眠時又は傾眠時幻覚の報告はなかった。

第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の入眠時又は傾眠時幻覚の発現率は低かった。スボレキサント単独投与では、入眠時幻覚の発現率は0.3%（2例）、傾眠時幻覚の発現率は0.1%（1例）であった。その他の投与群での発現率は0%であった。いずれの事象もスボレキサントの朝投与後に発現した。リファンピシン及びジルチアゼムとの薬物相互作用試験のパート1で2例[資料5.3.3.4: P038]、022試験で1例に発現した[資料5.3.4.1: P022]。これらについて以下に記載する。

- 割付番号0009（038試験）は、パート１に組み入れられた40歳の女性で、スボレキサント40 mg の投与約1時間後に傾眠時幻覚を発現し、約1分間持続した。被験者は複数羽のガチョウが出てくる夢を見たと報告した。評価のために治験責任医師等に起こされた際、被験者は自分の胸の上に1羽の黒ガチョウがいるのが見えた。治験責任医師等によりこの事象は軽度で、治験薬との因果関係はありと判定された。
- 割付番号0010（038試験）は、パート１に組み入れられた18歳の女性で、スボレキサント40 mg の投与約75分後に入眠時幻覚が発現し、約2分間持続した。被験者は眠りかけている際に、消防車のサイレンが聞こえた。試験担当の看護師によれば、このときに消防車のサイレンは鳴っていなかった。治験責任医師等により、この事象は軽度で、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定された。
- 割付番号0026（022試験）は、TQT 試験に組み入れられた26歳の女性で、スボレキサント60 mg の投与約1時間後に入眠時幻覚が発現し、数秒～1分間持続した。被験者は、眠りに入る直前に「転落している感覚がした。」と報告した。治験責任医師等により、この事象は軽度で、治験薬との因果関係はたぶんありと判定されたが、1分以内に回復した。

健康高齢者を対象とした反復投与試験[資料5.3.3.3: P027]では、3例に、「入眠時の事象」が発現した。これらは「睡眠関連異常事象」とされた。これらの被験者はパネル A（スボレキサント40 mg の就寝前投与を7日間、投与2時間後に消灯）に組み入れられていた。治験責任医師等により、いずれの事象も軽度から中等度で、治験薬との因果関係はたぶんありと判定された。睡眠関連異常事象は特に注目すべき有害事象ではなかったため、これらは特に注目すべき有害事象の表には含まれていない。これらの3例について以下に記載する。

- 割付番号0001（027試験）は67歳の男性で、既往歴又は併用薬はなかった。スボレキサント40 mg の投与約50分後に「入眠時の事象」が発現した。被験者は、リクライニングチェアに座っていて、そこから転げ落ちる感覚がし、腕を上げることも話すことも叫ぶこともできなかったと報告した。被験者が両腕を振り回し、叫ぼうとしているものの声が出ていな

Confidential

かったという様子が観察された。被験者は傾眠状態であったが、覚醒していることは確認された。ただし、完全な覚醒状態ではなかった。この事象は約2分間持続した。

- 割付番号0008（027試験）は65歳の男性（既往歴なし）で、スボレキサント40 mg の投与1時間40分後に「入眠時の事象」が発現した。被験者は、実施医療機関のスタッフがバイタルサイン測定のためにやって来てドアをノックした後に、「トランスしたようなどうにもならない状態」であったと報告した。被験者は思考散乱状態になって騒ぎ立て、事象発現後に不明瞭な発語となった。被験者は眠っているように見えたが、周囲に対する意識はあり、動いたり話したりすることはできず、身体が揺れていた。この事象は約1分間持続し、被験者とって「不快な」体験であった。
- 割付番号0019（027試験）は67歳の女性で、既往歴はなかった。スボレキサント40 mg の投与約33分後に「入眠時の事象」が発現した。被験者は、独り言を言い、眠っているように見えたが容易に覚醒する状態であった。また被験者は、頭頂部から脳内にショックを受けたような電気的刺激を感じ、これらの刺激は指先から来ているように感じたとも述べた。被験者は耳鳴りの感覚がしたと報告した。この事象は約15分間持続し、被験者とって「不快な」体験であった。

詳細な叙述は[資料5.3.3.4: P038]及び[資料5.3.4.1: P022]に示す。

2.7.4.2.1.6.2.4.4　入眠時又は傾眠時幻覚の要約

入眠時又は傾眠時幻覚の発現率は非常に低く（約0.3%）、いずれの事象もスボレキサント群に発現し、睡眠時麻痺を示唆する症状を伴う患者の入眠時の事象も含まれていた。これらの特に注目すべき有害事象は散発的に発現し、おおむね軽度で、投与期間の延長に伴って発現率が増加することもなく、上述の1例（009試験：割付番号04557）を除いて、スボレキサント投与の中止に至ったものはなかった。覚醒から睡眠又は睡眠から覚醒への移行時にみられる睡眠時の幻覚は、薬剤を使用していない健康人にも起こり得る現象であり、睡眠時麻痺などのその他の睡眠に関連した知覚体験に伴うものとして報告されている[資料5.4: 1064] [資料5.4: 1065] [資料5.4: 1066] [資料5.4: 1067] [資料5.4: 1068]。そのため、スボレキサントの臨床試験で認められたこれらの事象がスボレキサントの作用機序とどの程度関連しているのか、また、スボレキサントにより不眠症患者の総睡眠時間が延長したためこれらの事象が発現しやすくなったのかは、不明である。

2.7.4.2.1.6.2.5　日中の過剰な眠気

2.7.4.2.1.6.2.5.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

スボレキサントの臨床試験では、日中の過剰な眠気を、単独の、散発的又は短期的な傾眠の有害事象と区別するため、より持続的な眠気で、以下の特徴がみられるものと定義した。(1) 1日中又は連続する数日間継続する、(2) しばしば日中の機能低下を伴う、(3) 前夜に十分な睡眠をとったにも関わらず生じる。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の日中の過剰な眠気の発現率は、全体的には低かった

C Confidential

ものの、スボレキサント高用量群（1.1%、14例）の方がプラセボ群（0.2%、2例）よりも高く、スボレキサント低用量群（0.6%、3例）とプラセボ群との間では同程度であった（群間差の95%信頼区間が0を含んだ）。日中の過剰な眠気はほとんどが投与開始3日以内に発現しており、おおむね中等度で、年齢又は性別に関連する傾向は認められなかった。スボレキサント群の17例中11例（スボレキサント低用量群：1例、スボレキサント高用量群：10例）が日中の過剰な眠気（症状は徐々に消失した）により投与中止となったが、6例（スボレキサント高用量群：4例、スボレキサント低用量群：2例）は、スボレキサント投与の継続下でこれらの事象に対する忍容性を示し、試験を完了した。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の日中の過剰な眠気の結果を[付録2.7.4: 38]に示す。簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.1 項]、詳細な叙述を各治験総括報告書に示す。

2.7.4.2.1.6.2.5.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）の、日中の過剰な眠気の発現率はプラセボ群（0.3%、3例）に比べスボレキサント高用量群（1.5%、20例）で高かった[付録2.7.4: 39]。3ヵ月を超え12ヵ月までにスボレキサント高用量群の6例に日中の過剰な眠気が新たに発現した。発現時期は4～7ヵ月時で、事象の持続期間にはばらつきがあり、程度は軽度から中等度であった。このうち2例が、これらの作用に忍容性を示したが、4例が日中の過剰な眠気により試験を中止した。これらの事象の簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.1 項]に記載し、詳細な叙述を各治験総括報告書に記載する。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～6ヵ月）のスボレキサント低用量の投与では、新たな日中の過剰な眠気は報告されなかった[付録2.7.4: 40]。

2.7.4.2.1.6.2.5.3　その他の集団

退薬期（028試験及び029試験）に、日中の過剰な眠気は報告されなかった。

後期第Ⅱ相試験[資料5.3.5.1: P006]では、日中の過剰な眠気を、特に注目すべき有害事象として事前に規定しなかった。しかし事後に評価したところ、日中の過剰な眠気は006試験[資料5.3.5.1: P006]で1例（割付番号01903）、第Ⅰ相 COPD 試験[資料5.3.4.2: P032]で1例（割付番号2072）に発現していた。簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.1 項]に記載する。第Ⅰ相の特に注目すべき有害事象の要約を[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.6.1 項）に示し、これらの表を[資料5.3.5.3.1: R839]（表12）に示す。

2.7.4.2.1.6.2.5.4　日中の過剰な眠気の要約

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、日中の過剰な眠気を、(1) 1日中又は連続する数日間継続する、(2) しばしば日中の機能低下を伴う、(3) 前夜に十分な睡眠をとったにも関わらず生じる、場合と定義した。なお、この定義からは、特定の睡眠障害（ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群及び交代勤務に関連する睡眠障害）によって起こる「日中の過剰な眠気」は除外した。第Ⅲ相試験でみられる日中の過剰な眠気の特徴として、夜間に十分な睡眠を取っているにも関わらず、日中又は数日間にわたって発現する、持続的な眠気とそれに伴う日中の機能障害が挙げられる。

C Confidential

日中の過剰な眠気の発現率はスボレキサント高用量群で高く、発現時期はおおむね投与開始3日以内であり、ごく一部の患者集団では投与を制限する副作用となる可能性があった。スボレキサントの臨床試験で定義した日中の過剰な眠気は、スボレキサントの高用量での発現が懸念される持越し効果に対する忍容性の問題を表しており、投与中止の頻度よりも、臨床的に重要なものと考える。なぜならば、患者によっては、投与継続中に問題となる事象から回復し、薬剤の継続投与が可能となる場合があるためである。

これらのことと、傾眠の発現率が低かったことを併せて考えれば、スボレキサント高用量群のほとんどの患者にとっては、翌日の傾眠は問題にはならないものと考えられる。スボレキサントの臨床試験で正式に検証していないものの、スボレキサント低用量群では、日中の過剰な眠気の発現率は非常に低く、忍容性も良好であったことから、スボレキサント高用量の投与で日中の過剰な眠気が発現する患者には用量調節を行うことが適切な治療選択肢の1つであると考えられる。

2.7.4.2.1.6.2.6　入眠時麻痺又は睡眠時麻痺

2.7.4.2.1.6.2.6.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

睡眠時麻痺は特に注目すべき有害事象として収集し、入眠時前後に発現した事象を評価対象とした。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）での睡眠時麻痺の発現率は、全体的にも、また各投与群でも低く、スボレキサント高用量群で0.3%（4例）、スボレキサント低用量群で0.2%（1例）、プラセボ群で0%であった[付録2.7.4: 41]。中央判定委員会により、スボレキサント高用量群の3例に発現した事象は、入眠時麻痺であると判定された。この要約を[付録2.7.4: 42]に示す。また、これらの5例に発現した事象を以下に要約する。

<u>スボレキサント低用量群</u>

- 割付番号06050（028試験）は32歳の男性で、スボレキサント低用量群に割り付けられた。睡眠時麻痺の病歴があった。第59日、62日及び64日にそれぞれ睡眠時麻痺が発現し、5分間持続した。いずれも、有害事象に先行した兆候は同じであった。治験薬の投与の2～4時間後かつ入眠の約1時間後に、患者は目が覚め、トイレに行くためにベッドから出た。ベッドに戻って再び眠ろうとした時、全身に睡眠時麻痺が発現した。過去にも入眠時に睡眠時麻痺が発現したが、これらの事象は患者の入眠から数時間後の真夜中に発現し、入眠前後には起こらなかったことから、中央判定は行われなかった。患者は回復し、延長期を完了した。治験責任医師等により、本事象は治験薬との因果関係ありと判定された。

<u>スボレキサント高用量群</u>

- 割付番号07009（028試験）は36歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。夜間覚醒時に睡眠時麻痺の病歴があり（1ヵ月に1～2回）、中等度の睡眠時麻痺が発現した。第61日、治験薬投与約45～60分後に睡眠時麻痺が発現し、睡眠するまで全身麻痺を経験したと報告した。本事象は24日間持続し、この事象のため患者は試験を中止した。この事象

C Confidential

は、治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された。中央判定委員会によりこの有害事象は入眠時麻痺と判定された。

- 割付番号06027（028試験）は64歳の男性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。継続していない覚醒時の睡眠時麻痺の病歴があり、軽度の睡眠時麻痺を発現した。第56日に患者は治験薬投与の2時間40分後に睡眠時麻痺が発現したと報告した。本事象は20分間に4回発現し、それぞれ1～2分以内に症状から回復した。本事象発現中、患者は3つの枕に囲まれて眠っていた。30年前（[redacted]年）、狭い住居で眠っていた際に似たような就寝形態で同様の経験があったと報告した。患者は再発もなく回復し、試験を完了した。この事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された。中央判定委員会によりこの有害事象は入眠時麻痺の事象であると判定された。
- 割付番号03123（009試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた58歳女性で、第52日に夢遊症及び睡眠時麻痺の事象が報告された。入眠して間もなく、患者は何か黒いものが近付いてくる夢を見た。患者は何度も覚醒し、手足を動かせないと感じ、話せなかった。数時間後、患者はどうやってそこまで行ったのか分からないが、自分が窓際に立っているのに気付いた。この事象に関する続発症はそれ以上みられなかった。本事象は入眠との関連が明らかでなかったため、中央判定は行われなかった。本事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと報告された。この睡眠時麻痺は第113日から継続投与されていたオメプラゾールとの因果関係ありと考えられた。この有害事象のため、患者は試験を中止した。
- 割付番号12896（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた68歳女性で、第46日に睡眠時麻痺が報告された。また、この患者は第46日及び67日に入眠時幻覚を報告した。睡眠時麻痺の事象は、中央判定委員会により入眠時麻痺であると判定された。この睡眠時麻痺及び入眠時幻覚は、治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された。患者は試験を完了した。なお、入眠時又は傾眠時幻覚の事象は[2.7.4.2.1.6.2.4 項]で述べる。

2.7.4.2.1.6.2.6.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）のスボレキサント高用量群で、3～12ヵ月に、スボレキサント高用量群の1例に睡眠時麻痺が新たに発現した。この事象は、後述のとおり、中央判定委員会により入眠時麻痺と判定された。

スボレキサント高用量群での0～12ヵ月の睡眠時麻痺の発現率は、0.4%（5例）であった[付録2.7.4: 43] [付録2.7.4: 44]。このうち4例に発現した事象が入眠時麻痺と判定された。

スボレキサント低用量群での3～6ヵ月に新たに発現した事象はなかった[付録2.7.4: 45] [付録2.7.4: 46]。

- 割付番号03032（009試験）は19歳の女性で、スボレキサント高用量群に割り付けられた。第245日に、[2.7.4.2.1.6.2.4.2 項]に既述した入眠時麻痺の事象及び入眠時幻覚の事象を発現した。この入眠時麻痺及び入眠時幻覚の有害事象は、治験責任医師等により治験薬との因

C Confidential

果関係ありと判定された。患者は試験を完了した。本事象は、中央判定委員会により入眠時麻痺と判定された。

2.7.4.2.1.6.2.6.3　その他の集団

退薬期（028試験及び029試験）では、睡眠時麻痺の報告はなかった。

後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験（006試験）の実施時には、睡眠時麻痺又は入眠時麻痺は特に注目すべき有害事象として事前に規定しなかった。事後に評価したところ、睡眠時麻痺の有害事象が2例に発現していた。詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

- 割付番号00857（006試験）は24歳の男性で、スボレキサント80 mg 群に割り付けられた。第8日に睡眠時麻痺を発現した。この事象は入眠に伴うものではなく、16日間にわたって週1回、夜間又は朝の覚醒時に発現し、それぞれ2～3分間持続した。
- 割付番号00856（006試験）は45歳の男性で、スボレキサント40 mg 群に割り付けられた。眠りの浅かった早朝及び夜間に睡眠時麻痺を発現し（第3日）、10分間持続した。この事象は29日間にわたって週1回発現した。患者は、この事象の発現中、自力で動くことができなかったと述べた。

いずれの患者も試験を完了した。

第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験で、特に注目すべき有害事象として発現率が最も高かったのは睡眠時麻痺で、スボレキサント群で1.7%（13例）、プラセボ群で1例であった。これらの特に注目すべき有害事象の完全な叙述は、それぞれの治験総括報告書に示す。

内訳は、TQT 試験[資料5.3.4.1: P022]の3例、薬物乱用試験[資料5.3.4.1: P025]の6例、健康成人を対象としたスボレキサントの安全性を評価する単回投与延長試験[資料5.3.3.1: P011]の2例並びにCOPD 患者を対象とした呼吸器系の安全性を評価する臨床薬理試験[資料5.3.4.2: P032]、リファンピシン及びジルチアゼムとの薬物相互作用試験[資料5.3.3.4: P038]及び製剤比較試験[資料5.3.1.2: P041]の各1例である。スボレキサント単独投与では、朝投与試験において13例中12例にスボレキサント投与20分～4.5時間後に睡眠時麻痺が発現した。これらの13例のうち、1例に就寝前投与試験[資料5.3.4.2: P032]で睡眠時麻痺が発現した。6例が40 mg で発現し、残りが80～240 mg で発現した。これらの事象は軽度から中等度で、いずれも治験責任医師等により、副作用と判定された。睡眠時麻痺は入眠時、睡眠中及び覚醒時に発現した。いずれの睡眠時麻痺の有害事象も第Ⅰ相試験での入院中に発現したが、これらは第Ⅰ相試験のための「特に注目すべき有害事象のガイダンス」の最新版に基づく判定の対象とはしなかった（外来で入眠時に発現した特に注目すべき有害事象のみを判定対象とした）。詳細は、[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.6 項）に示す。

C Confidential

2.7.4.2.1.6.2.6.4　入眠時麻痺又は睡眠時麻痺の要約

睡眠時麻痺は、正常な睡眠への移行に急速眼球運動（レム）活動が侵入することで起こる。睡眠時麻痺は、レム睡眠の典型的な筋弛緩を知覚しながらも、覚醒時傾眠状態及び眠りの浅い段階で現れる。睡眠中及び覚醒時又は覚醒直前に起こる睡眠時麻痺は、健康な個人でも経験する現象であるが、高い頻度で起こる睡眠時麻痺や、入眠時又は入眠直前に起こる入眠時麻痺は、レム睡眠に関連する睡眠障害である場合が多い。このような理由から、スボレキサントの臨床試験では、入眠時麻痺の特徴を捉えるため、入眠時又は入眠直前に発現したと報告された睡眠時麻痺を中央判定委員会が判定した。

スボレキサント投与に伴う治療を必要とする睡眠時麻痺の発現率は低かった。第Ⅲ相試験（0～12ヵ月）で入眠に伴う事象がみられた5例のうち、4例に発現した事象が入眠時麻痺と判定され、うち1例が入眠時幻覚を伴っていた。これらの有害事象はおおむね一晩のみにみられた事象で再発することはなく、その他の臨床症状は伴わず、投与開始後2～3ヵ月以内に発現したが投与期間の延長に伴って発現率が増加することがなく、安全性上問題となるものではなかった。

2.7.4.2.1.6.2.7　カタプレキシー

カタプレキシー及び転倒・転落（カタプレキシーによるものと考えられる）を判定対象とした。転倒・転落は、[2.7.4.2.1.6.2.8 項]に記載する。いずれの試験又は投与期間でも、中央判定委員会によりカタプレキシーと判定された事象はなかった[付録2.7.4: 47] [付録2.7.4: 48] [付録2.7.4: 49]。

<u>カタプレキシーの要約</u>

レム睡眠時の筋弛緩が覚醒状態から発現するという現象であるカタプレキシーは、ナルコレプシーを有する一部の患者にみられる徴候で、オレキシン受容体アンタゴニストの投与による発現が懸念される。しかし、ナルコレプシーでは、オレキシンニューロンの消失が経時的に起こり、その結果、オレキシンが著しくかつ永続的に減少してオレキシンに依存した覚醒状態機能に障害が生じ、臨床的に日中の過剰な眠気やカタプレキシーといった症状が発現する。オレキシン受容体アンタゴニストを不眠症治療で臨床使用する場合には、このようなカタプレキシーの発現は問題とならない。なぜなら、睡眠中に薬理作用が求心性ニューロンに存在する下流オレキシン受容体に一時的かつ周期的に拮抗するため、上流オレキシンニューロンとそれらのオレキシンの産生に対してまったく作用を発揮しないと考えられるからである。睡眠中にオレキシン受容体アンタゴニストの曝露量を減少させ、覚醒時にオレキシンを増加させれば、オレキシン系の機能は覚醒中もまったく無傷のままであると考えられるため、覚醒時の現象としてカタプレキシーが発現することはないと考えられる。

非臨床概要[5.3.5.3.3.1 項]で述べるように、安全性評価試験において、オレキシン受容体アンタゴニストを投与したイヌに薬理学的に誘発された行動変化がみられたことから、脳波図検査、眼電図検査、脊髄電図検査及び給餌によるカタプレキシー誘発試験により、イヌにカタプレキシーが発現する可能性について詳しく検討した。これらの試験の結果、文献で報告されている特徴的なカタプレキシー徴候と一致する現象はみられず、観察された作用は薬理学的に増強された睡眠

C Confidential

圧と一致するものと考えられ、カタプレキシーが発現したという証拠は得られなかった。また、アカゲザルを用いた経口投与試験でも、カタプレキシーを示唆する行動変化は認められなかった。

スボレキサントの臨床試験でも、中央判定委員会によりカタプレキシーと判定された有害事象はなかった。

以上から、スボレキサントの非臨床試験及び臨床試験で検討したように、イヌにおける非臨床的作用の解析結果などの長期データ、ヒト以外の霊長類（サル）で所見が認められなかったこと、スボレキサント又はMerck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA が合成した他のオレキシン受容体アンタゴニストを投与したヒトにこれまでカタプレキシーが認められていないことを考慮すると、臨床でスボレキサントを不眠症治療に使用する場合、カタプレキシーの発現リスクはないと考える。

2.7.4.2.1.6.2.8　転倒・転落

転倒・転落は、特に注目すべき有害事象として報告され、カタプレキシーを示唆する事象か決定するため中央判定にかけられた。[付録2.7.4: 50]に示すように、第Ⅲ相試験の併合解析集団の0～3ヵ月では、転倒・転落の発現率は全般に低く、投与群間で同程度であった［スボレキサント低用量群：0.8%（4例）、スボレキサント高用量群：0.7%（9例）、プラセボ群：0.9%（9例）］。いずれの転倒・転落も、転倒・転落の一因となる状況又は転倒・転落を引き起こす状況に伴うものであり（例：欠陥のあるはしご又はその他の不安定な足場、凍結又はその他の滑りやすい路面状態など）、残存する傾眠又は協調運動障害に関連するものではなく、いずれもカタプレキシーと判定されたものはなかった。これらの事象の簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.2 項]に記載する。

最長12ヵ月間投与した患者での転倒・転落の発現率は低く、投与群間で同程度であり、スボレキサント高用量群で1.6%（21例）、プラセボ群で1.5%（15例）であった[付録2.7.4: 51]。

最長6ヵ月間スボレキサント低用量を投与した患者での発現率もやはり低く、投与群間で同程度であり、スボレキサント低用量群で1.0%（5例）、プラセボ群で0.9%（7例）であった[付録2.7.4: 52]。いずれの事象も、中央判定委員会により、カタプレキシーを示唆するものではないと判定された。

退薬期（028試験及び029試験）、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅰ相試験で、転倒・転落は報告されなかった。

<u>転倒・転落の要約</u>

いずれの期間でも、転倒・転落の発現率は低く、投与群間で同程度（約1%）であった。簡潔な叙述の評価に基づき、転倒・転落はすべて、付随する状況（壊れた踏み台又はその他の不安定な足場、凍った、又は滑りやすい状態など）と関連があり、これらが転倒・転落の一因又は誘因となったもので、傾眠の残存及び協調運動障害に関連するものでなかった。また、中央判定委員会により、これらの事象はいずれもカタプレキシーを示唆するものではないと判定された。総合的に判断すると、これらのデータからはスボレキサントの投与で転倒・転落のリスクが増大するとは考えられなかった。

C Confidential

2.7.4.2.1.6.2.9　交通事故又は自動車事故に伴う有害事象

2.7.4.2.1.6.2.9.1　第Ⅲ相試験

患者の運転中の交通事故又は自動車事故に伴う有害事象を特に注目すべき有害事象とした。

交通事故又は自動車事故に伴う有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であり、試験中に自動車運転をしたスボレキサント低用量群の342例で0.3%（1例）、スボレキサント高用量群の891例で0.3%（3例）、プラセボ群の692例で0.6%（4例）であった。交通事故又は自動車事故に伴う有害事象は主に挫傷や筋骨格系傷害であり、治験責任医師等に副作用と判定されたものはなかった。これらの事象は1例（プラセボ群）を除きいずれも他のドライバーによる事故に巻き込まれたか、又は事故を避けるためにハンドルを切ったことによるものであった。[付録2.7.4: 53]に、第Ⅲ相試験での交通事故又は自動車事故に伴う有害事象の発現例一覧を示す。この事象の簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.3 項]に示す。持越し効果に関する追加データ及び考察は[2.7.4.5.8 項]に示す。

2.7.4.2.1.6.2.9.2　その他の集団

後期第Ⅱ相試験（006試験）では、交通事故又は自動車事故に伴う有害事象は、特に注目すべき有害事象として事前に規定しなかった。しかし、事後に評価したところ、交通事故又は自動車事故がプラセボ群1例から報告されていた。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に記載する。

第Ⅰ相試験では、交通事故又は自動車事故の報告はなかった。

2.7.4.2.1.6.2.10　自動車事故及び交通違反

試験中に「自動車事故及び交通違反に関する質問票」[2.7.4.9.3 項]（付録47）の記入を規定の来院時に行い、前回来院以降の自動車事故の有無及び関連する負傷の有無を評価した。事故に伴い患者が負傷した場合には、その負傷を質問票に記載し、有害事象及び特に注目すべき有害事象として報告した。この質問票では、運転中の交通違反の情報も収集した。ただし、この質問票は第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）に含めたものの、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の開始後であったため、009試験の患者についてはデータが得られていない。

C Confidential

2.7.4.2.1.6.2.10.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

自動車事故及び交通違反の発現率は投与群間でおおむね同程度であった（スボレキサント低用量群：2.9%、スボレキサント高用量群：2.3%、プラセボ群：2.3%）。スボレキサント低用量群及びプラセボ群で自動車事故よりも交通違反の発現率がやや高かった。第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量：0～3ヵ月）で報告された事象の要約を[表2.7.4: 8]に示す。

表 2.7.4: 8　　自動車事故及び交通違反（MVAV）の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	MK-4305 LD n (%)	MK-4305 HD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	342	569	531
with one or more MVAV events	10 (2.9)	13 (2.3)	12 (2.3)
with no MVAV event	332 (97.1)	556 (97.7)	519 (97.7)
Number of MVAV events	11	14	13
Number of Patients with Accidents	4 (1.2)	7 (1.2)	5 (0.9)
Number of Accidents	4	7	5
Number of Patients with citations†	6 (1.8)	7 (1.2)	7 (1.3)
Number of citations†	7	7	8

表示された試験期に投与され、運転をした患者のみを本表に含めた。009試験では、組入れ後に治験実施計画書を改訂（自動車事故及び交通違反に関する質問票を導入）し、12例のみが0～3ヵ月の期間に参加した。
サブカテゴリのパーセントは、サブカテゴリの全患者数を分母として計算した。
† Citation：交通違反
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表59）から引用

2.7.4.2.1.6.2.10.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

0～12ヵ月の自動車事故及び交通違反の発現率は、投与群間で同程度であり、スボレキサント高用量群で4.0%、プラセボ群で3.2%であった。いずれの投与群でも交通違反の方が自動車事故よりも発現率が高かった[表2.7.4: 9]。0～12ヵ月の自動車事故及び交通違反の発現率は0～3ヵ月より高かったが、その差は投与群間で同程度であったことから、発現率の増加は事象の評価対象期間が0～3ヵ月より長かったことに関連すると考えられた。

0～6ヵ月の自動車事故及び交通違反の発現率は、0～3ヵ月の発現率と同程度であった[付録2.7.4: 54]。

Confidential

表 2.7.4: 9　　自動車事故及び交通違反の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（028、029 及び 009 試験）安全性解析対象集団

	MK-4305 HD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	891	692
with one or more MVAV events	36 (4.0)	22 (3.2)
with no MVAV event	855 (96.0)	670 (96.8)
Number of MVAV events	39	27
Number of Patients with Accidents	13 (1.5)	10 (1.4)
Number of Accidents	13	10
Number of Patients with citations†	24 (2.7)	14 (2.0)
Number of citations†	26	17

表示された試験期に投与され、運転をした患者のみを本表に含めた。
サブカテゴリの割合は、サブカテゴリの全患者数を分母として計算した。
† Citation：交通違反
MK-4305低用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表60）から引用

自動車事故及び交通違反の要約

第Ⅲ相試験の併合解析集団では、交通事故又は自動車事故に伴う有害事象の発現率は全体的に低く、最長12ヵ月間の投与で散発的に発現し、発現率は投与群間で同程度であった。これらの事故に伴う有害事象は、主に挫傷及び筋骨格系損傷で、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。1例（プラセボ群）を除きいずれも他のドライバーによる事故に巻き込まれたか、又は事故を避けるためにハンドルを切ったことによるものであった。

第Ⅲ相試験では、交通事故又は自動車事故（患者が運転手であったもの）の発生に関するデータをプロスペクティブに収集した。自動車事故及び交通違反の発現率は（約3%）は、投与群間で同程度であり、スボレキサントの用量又は投与期間の延長により発現率が増加することはなかった。

2.7.4.2.1.6.2.11　薬物乱用の可能性がある事象

薬物乱用の可能性がある事象は、他のデータとともに[2.7.4.5.6 項]に示す。

C Confidential

2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.7.1　肝機能障害の有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団

0～3ヵ月でのアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加の発現率は全体的に低く、投与群間で変わらなかった（スボレキサント低用量群：1.2%、スボレキサント高用量群：0.9%、プラセボ群：0.8%）。これらの増加はおおむね一過性であり、軽度から中等度と判定され、投与を中止することなく回復した。これらの有害事象は基準値上限を上回る ALT 増加であり、スボレキサント低用量群では基準値上限の1.4～3.3倍、スボレキサント高用量群では基準値上限の1.5～4倍、プラセボ群では基準値上限の1.6～7.6倍であった。これらのうち7例（スボレキサント低用量群：2例、スボレキサント高用量群：3例、プラセボ群：2例）に発現した有害事象は、ALT が基準値上限の3倍以上であった。これらの発現例の詳細を[2.7.4.3.2 項]に記載する。0～12ヵ月でも同様の結果が認められた。

0～3ヵ月でのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加に関しては、発現率は低く、投与群間で変わらなかった（スボレキサント低用量群：0.8%、スボレキサント高用量群：0.7%、プラセボ群：0.6%）。これらの増加はおおむね一過性であり、軽度から中等度と判定され、投与を中止することなく回復した。これらの有害事象は基準値上限を上回る AST 増加であり、スボレキサント低用量群では基準値上限の1.4～1.6倍、スボレキサント高用量群では基準値上限の1.3～2.2倍、プラセボ群では基準値上限の1.0～4.2倍であった。投与を最長12ヵ月間受けた患者でも結果は同様であった。

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、事前に規定した範囲を超える変動（例：基準値上限の3倍以上の増加）を示した臨床的に意味のある肝機能検査値（ALT 及び AST）増加の要約を[2.7.4.3.2 項]に示す。

2.7.4.2.1.7.1.2　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験で、有害事象として報告された肝機能検査値（ALT 及び AST）増加の発現率は低かった[資料5.3.5.3.1: R839]（表7）及び[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.7 項）。ALT 増加の発現率は、スボレキサント単独投与で0.8%（6例）、スボレキサントと他の薬剤との併用投与で0%、その他の薬剤投与で0.9%（3例）、プラセボ投与で0.2%（1例）であった。AST 増加の発現率は、スボレキサント単独投与で0.5%（4例）、スボレキサントと他の薬剤との併用投与で0.6%（1例）、その他の薬剤投与で0.9%（3例）、プラセボ投与で0.2%（1例）であった。下記に示すように、1例は肝機能検査値（ALT 及び AST）増加に伴い中止し、3例では ALT 及び AST が基準値上限の3倍以上に増加した。

- 割付番号0001（024試験）は AST 増加により中止となった。第1日～第20日のスボレキサント投与後及び第14日のワルファリン投与後に76 IU/L（基準値上限の1.9倍）まで増加した。AST の基準値は10～40 IU/L であった。本事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係が確実になしと判定された。

Confidential

薬物乱用試験[資料5.3.4.1: P025]で2例の被験者（いずれも娯楽目的の多剤使用経験のある被験者）に肝機能検査値（ALT 及び AST）増加が発現した。いずれの増加も治験薬との因果関係なし判定された。含量の異なる製剤間の interchangeability 試験（051試験）[資料5.3.1.2: P051]に参加した被験者でみられた肝機能検査値（ALT 及び AST）の増加は治験薬との因果関係がどちらともいえないと判定された。

- 割付番号0048（025試験）は、スボレキサント150 mg の投与後に AST が基準値上限の3.5倍まで増加した。また、ALT も基準値上限の2.1倍まで増加し、有害事象と判断された。ビリルビン値の増加は認められなかった。この男性被験者の肝機能検査値（ALT 及び AST）は、投与終了10日後までに正常範囲内に戻った。
- 割付番号0018（025試験）は、ゾルピデム15 mg の投与後に ALT が基準値上限の2倍未満まで増加した。この男性被験者はゾルピデム投与後に同意を撤回したため、スボレキサントの投与は受けなかった。投与から2ヵ月以内に ALT は正常範囲内に戻った。
- 割付番号2007（051試験）は、ALT、AST 及び乳酸脱水素酵素（LDH）増加が投与終了後3日目（試験終了後の来院時）に発現し有害事象として報告され、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定された。ALT は基準値上限の3倍、AST は基準値上限の13.4倍、LDH は基準値上限の4.7倍であった。ビリルビン及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）値は増加しなかった。クレアチンキナーゼ（CK）値は測定しなかった。これらの値の増加に伴う臨床症状はみられなかった（有害事象としての傾眠を除く）。試験終了後の来院から約2ヵ月間追跡調査を実施した。ALT 及び AST は、基準値範囲内に戻り、LDH は基準値上限の1.3倍まで減少した。腹部超音波検査の結果に異常はみられなかった。試験開始前、A、B 及び C 型肝炎ウイルス血清検査は陰性で、試験期間中ウイルス性肝炎の罹患のリスクはなかった。本被験者は週に2、3回、エアロバイクやバスケットボールやランニングを1～3時間行い、定期的に運動をしていた。LDH が増加し、AST が ALT よりも高値であったことから、これらの臨床検査値異常は、運動による急性の筋損傷を示唆しているものと考えられた。詳細は[資料5.3.1.2: P051]に示す。.

第 I 相試験での安全性に関連する臨床検査値評価結果の要約を[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.7 項）に示す。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、薬物乱用の可能性がある事象は、それぞれの治験総括報告書に叙述を示す。一部の特に注目すべき有害事象、死亡、重篤な副作用及び妊娠の簡潔な叙述を本項に示す。

C Confidential

2.7.4.3　臨床検査値の評価

本項には、第Ⅲ相試験の併合解析集団及び後期第Ⅱ相試験での臨床検査値の評価を記載する。ベースラインからの経時的平均変化量（0～3ヵ月のみ）及びベースラインからの変化量が事前に規定された範囲を超えた臨床検査値を評価した。特に記載がない限り、3ヵ月を超えるベースラインからの変化量のデータは各治験総括報告書に示す(028試験の低用量群及びスボレキサント高用量群は6ヵ月まで、009試験のスボレキサント高用量群は12ヵ月まで)。

028試験及び009試験で3ヵ月を超え12ヵ月まで投与しても、全集団でも年齢区分別部分集団でも、すべての投与群で、臨床的に意味のある変動又は一貫した傾向は認められなかった。

第Ⅰ相試験の臨床検査値の評価は各治験総括報告書に示す。

第Ⅰ相試験の臨床検査値でも投与に関連した一貫した変化はみられなかった[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.7 項)。

2.7.4.3.1　臨床検査値の経時的平均変化量

2.7.4.3.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）では、いずれの投与群でも、臨床的に意味のある臨床検査値の平均変化量は認められなかった。

009試験の進行中、第Ⅰ相試験[資料5.3.3.3: P027]でスボレキサント30 mg を20日間投与された2例（割付番号0417及び割付番号0421）は、第21日にアミラーゼ又はリパーゼ値が増加したため試験を中止した（中止後に回復)。これにより、定期的な臨床検査項目にアミラーゼ及びリパーゼを追加した。考察を[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.7 項）に示す。また、スボレキサントをラットに高用量曝露した時に軽度の腺房単細胞壊死がみられたため、初期の第Ⅰ相試験（13試験、合計303例の被験者）では、血清アミラーゼ及びリパーゼ値を膵損傷のマーカーとして測定した。ところが、その後の非臨床試験からは膵毒性を示す結果がみられなかったため、アミラーゼ及びリパーゼ値は、009試験を含むすべての臨床試験の安全性の解析対象から削除した。なお、その後、これらの臨床試験において、注目すべきアミラーゼ及びリパーゼ値の増加はなかった。

0～3ヵ月の臨床検査値のベースラインからの経時的平均変化量の要約統計量を[2.7.4.9.3 項]（付録48）に示す。

2.7.4.3.1.2　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験の結果は、第Ⅲ相試験の併合解析集団と同様であった[2.7.4.9.3 項]（付録49)。

2.7.4.3.2　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動

2.7.4.3.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

スボレキサント高用量群（2.4%、31例）は、プラセボ群（1.0%、10例）と比較して、カリウム値の事前に規定した範囲を超える増加の発現率が高かった。これらのカリウム増加の範囲は、大半が5.6～6.0 mEq/L、また最高値が6.8 mEq/L と軽度であり（投与開始や長期投与との明確な関連

C Confidential

がない)、経時的に一貫した傾向はなかった。カリウム値が6.8 mEq/L まで増加した事象が有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係はなしと判定された。この患者の他の時点のカリウム値は、3.9～4.2 mEq/L の範囲であり、患者は試験を完了した。完了時のカリウム値は、4.1 mEq/L であった。カリウム値の変化が認められた患者は、主に既存の慢性疾患を有する患者、若しくはベースライン時にカリウム値が高値又は基準値上限をわずかに超えていた患者であった。すべての患者は無症候性のまま試験を完了、又はその他の理由で中止した。これらの結果を考えると、投与群間で認められた発現率のわずかな差は、臨床的に意味があると考えられず、スボレキサントとの因果関係はないと考えられた。

スボレキサント低用量群（1.0%、5例）は、プラセボ群（0.1%、1例）と比較して、好中球絶対数（ANC）減少の事前に規定した範囲を超える発現率が高かった。これらの ANC 減少の範囲は $0.3～0.6 \times 10^3$ cells/μL であり、投与開始や投与期間との明確な関連はなく、散発的に発現した。大部分の患者は、軽度（2例）から中等度（1例）の好中球減少症の既往歴を有していた。5例中4例で ANC は、投与継続中にベースライン値に戻り、中等度の好中球減少症の1例は追跡不能となり、追加の臨床検査値は得られなかった。

スボレキサント低用量群の高齢患者1例より胸部損傷の2日後に重度の皮膚感染の有害事象が報告された。この患者は抗生剤による治療で回復した。なお、感染の誘発を示唆するその他の事象は報告されていない。

スボレキサント高用量群（0.5%、6例）に、事前に規定した範囲を超える ANC の一過性の減少が認められたが、発現率はプラセボ群と差がなかった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ)。これら患者のうち2例は、軽度の好中球減少症の既往歴を有していた。好中球減少症は散発的に発現し、投与開始又は投与期間と明らかな関連性がなく、多くは単独の異常として発現し、その範囲は $0.2～0.6 \times 10^3$ cells/μL であった。好中球数は、6例中2例でベースライン値に回復した。3例の好中球数減少は試験最終来院時に発現し、その後の追跡調査は実施しなかった。中等度の好中球減少症の1例は、試験を中止し、その後の臨床検査値評価は行っていない。

以上から、安全性評価及び第 I 相試験での好中球減少症に関連した事象がみられなかったことまた用量依存性が認められなかったことから、投与群間の発現率に認められたわずかな差は、偶発的と考えられ、安全性上問題となるものではないと考えた。

事前に規定した範囲を超える値（ALT 又は AST が基準値上限の3倍以上）を示した肝機能検査値（ALT 及び AST）増加の発現率はいずれの投与群も0.5%以下と低く、投与群間の発現率に差は認められなかった。14例が事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）増加を報告し、その発現率はスボレキサント低用量群で0.6%（3例)、スボレキサント高用量群で0.6%（8例）及びプラセボ群で0.3%（3例）であった。大半の患者（14例中13例）は、治験薬の投与を中止することなく回復し、試験を完了又は関連しない理由により試験を中止した。スボレキサント高用量群の1例（割付番号11446）が試験を中止したが、初回投与前に肝機能検査値（ALT 及び AST）が増加したために中止したものであった。肝機能検査値（ALT 及び AST）の増加がみられた症例のうち、9例の事象が有害事象と考えられ（スボレキサント低用量群：1例、スボレキサント高用量群：6例、プラセボ群：2例)、スボレキサント高用量群の2例に発現した事象は、治験責

C Confidential

任医師等により副作用と判定された。スボレキサント群に発現した有害事象の簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.4 項]に示す。いずれの患者も Hy's Law の基準（ALT 又は AST：基準値上限の3倍以上、ビリルビン：基準値上限の2倍以上及びアルカリホスファターゼ：基準値上限の2倍未満）を満たさなかった。これらを考慮すると、肝毒性に関する安全性の懸念を示唆する臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率を[表2.7.4: 10]及び[付録2.7.4：55]に示す。事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）増加がみられた患者の簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.4 項]に示す。

年齢区分別の臨床検査値の評価は[2.7.4.5.1.1.1.9 項]に示す。

表 2.7.4: 10　　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=493)	MK-4305 HD (N=1291)	Placebo (N=1025)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Hematology				
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	1/ 169 (0.6)	16/ 505 (3.2)	7/ 375 (1.9)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	6/ 315 (1.9)	13/ 777 (1.7)	10/ 635 (1.6)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	1/ 169 (0.6)	9/ 505 (1.8)	5/ 375 (1.3)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	4/ 315 (1.3)	2/ 777 (0.3)	2/ 635 (0.3)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	2/ 484 (0.4)	3/1282 (0.2)	1/1010 (0.1)
	≥ 149.0% ULN	2/ 484 (0.4)	3/1282 (0.2)	0/1010 (0.0)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	5/ 484 (1.0)	6/1282 (0.5)	1/1009 (0.1)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	3/ 484 (0.6)	4/1282 (0.3)	8/1009 (0.8)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	1/ 484 (0.2)	0/1277 (0.0)	0/1006 (0.0)
	≥ 177.7% ULN	0/ 484 (0.0)	1/1277 (0.1)	0/1006 (0.0)
Hepatic Function				
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	2/ 485 (0.4)	7/1285 (0.5)	7/1011 (0.7)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 485 (0.0)	0/1284 (0.0)	0/1011 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	1/ 485 (0.2)	3/1285 (0.2)	1/1011 (0.1)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	2/ 485 (0.4)	7/1284 (0.5)	3/1011 (0.3)
Renal Function				
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	1/ 485 (0.2)	1/1285 (0.1)	5/1011 (0.5)
Clinical Chemistry				
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	0/ 485 (0.0)	2/1285 (0.2)	0/1011 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	1/ 485 (0.2)	1/1285 (0.1)	0/1011 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	1/ 485 (0.2)	2/1284 (0.2)	4/1011 (0.4)
	≥ 111.1% ULN	5/ 485 (1.0)	31/1284 (2.4)	10/1011 (1.0)

N：表示された期間に治験薬の投与を 1 回以上受けた患者数
m：投与後の測定値がある患者数
n　：測定値が事前に規定した範囲を超える患者
ULN (upper limit of normal range)：基準値上限、LLN (lower limit of normal range)：基準値下限
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表62）から引用

C Confidential

2.7.4.3.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

高用量（0～12ヵ月）

0～12ヵ月のスボレキサント高用量群の結果は、0～3ヵ月と同様であった[付録2.7.4: 56] [付録2.7.4：57]。

0～3ヵ月と比較して0～12ヵ月で、スボレキサント高用量群の4例（0.3%）及びプラセボ群の3例（0.3%）で新たにカリウム増加が発現した。これらの新たなカリウム増加は、大半が5.6～5.9 mEq/L の範囲と軽度であり、試験中に1回のみ発現し、その後正常値まで回復し、臨床的に意味のあるものではなく、またスボレキサントとの因果関係はないと判定された。

0～3ヵ月と比較して0～12ヵ月で、スボレキサント高用量群の1例（0.3%）及びプラセボ群の2例（0.3%）に事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）増加の変動が新たにみられ、これらは有害事象として報告された。スボレキサント高用量の患者に単独の ALT 増加がみられ、次の来院時には正常範囲に戻っていた。いずれの症例も Hy's Law の基準を満たさなかった。概要を[2.7.4.9.1.4 項]に示す。

低用量（0～6ヵ月）

0～3ヵ月と比較して0～6ヵ月で、スボレキサント低用量群には事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）増加及び ANC 減少がみられた患者はいなかった[付録2.7.4:58] [付録2.7.4:59]。

臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動を示した患者の一覧を各治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]、[資料5.3.5.1: P028]及び[資料5.3.5.1: P029]に示す。

2.7.4.3.2.3　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験で臨床検査値の変化量が事前に規定した範囲を超える患者数は、第Ⅲ相試験の併合解析集団と同程度であった[2.7.4.9.3 項]（付録50）。スボレキサント群で、肝機能検査値（ALT 及び AST）の事前に規定した範囲を超える変動がみられた患者はいなかった。臨床検査値の事前に規定した範囲を超える値を示した患者の一覧を治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

2.7.4.3.3　臨床検査値評価の要約

スボレキサントを最長12ヵ月間投与された原発性不眠症患者及び第 I 相試験での健康被験者で、臨床検査値のベースラインからの経時的変化について、スボレキサント群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。

薬物性肝機能障害に関しては、第Ⅲ相試験の0～12ヵ月に、スボレキサント低用量群の3例(0.6%)、スボレキサント高用量群の9例（0.7%）、プラセボ群の5例（0.5%）の17例で事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）の増加がみられた（基準値上限の3倍以上）。大半（17例中15例）は、投与を中止することなく回復し、試験を完了又は別な理由で中止した。

事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）の増加がみられた患者（17例）のうち、12例（スボレキサント高用量群：7例、スボレキサント低用量群：2例、プラセボ群：3例）

Confidential

が有害事象として報告され、このうち3例（スボレキサント高用量群：2例、プラセボ群：1例）が治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判定された。スボレキサント高用量投与開始前に認められた約4倍の増加により、ALT 増加の1例（割付番号11446）のみ試験中止となった。他の1例（割付番号11407）には、スボレキサント低用量投与開始前に基準値上限の5倍を超えるALT が認められ、治験実施計画書からの逸脱として中止した。この患者を除くと、基準値上限の5倍以上の肝機能検査値（ALT 及び AST）の増加がみられたのは、スボレキサント高用量群の3例（治験薬投与を数週間中止した大量飲酒者に発現した著しい ALT 増加、激しい運動をした患者に発現した臨床的に有意な CK 増加を伴う著しい AST 増加及びベースラインの肝機能検査値（ALT 及び AST）のない患者に単回投与8日後に発現した著しい ALT 増加）及びプラセボ群の2例であった。スボレキサント群の他の患者のベースライン ALT 及び AST は正常範囲内であった。Hy's Law の基準を満たす3倍以上の肝機能検査値（ALT 及び AST）増加（ALT 又は AST：基準値上限の3倍以上、ビリルビン：基準値上限の2倍以上及びアルカリホスファターゼ：基準値上限の2倍未満）は認められなかった。

多剤乱用者の薬物乱用の可能性を評価した第 I 相試験（025試験）では、スボレキサント150 mg 投与後1例にビリルビン増加を伴わない基準値上限の3.5倍の AST 増加が発現した。含量の異なる製剤間の interchangeability 試験（051試験）では、1例が、スボレキサント40 mg 投与後に ALT が基準値上限の3倍、AST が基準値上限の13.4倍（ビリルビン増加を伴わない LDH の基準値上限の4.7倍増加）の増加がみられた。ALT 及び AST は基準値範囲内まで回復し、腹部超音波検査では異常がみられなかった（試験終了約2ヵ月後）。本事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定されたが、LDH の増加及び AST が ALT よりも高値であったため、運動による急性の筋損傷を示唆するものと考えられた。

以上から、スボレキサントの臨床試験では、Hy's Law の基準を満たす肝機能検査値（ALT 及び AST）増加は認められなかった。さらに、薬物性肝機能障害を引き起こすことがなかったこと、スボレキサントの非臨床及び臨床的に確認された薬理学的特徴、肝機能検査値（ALT 及び AST）増加が用量及び投与期間に関わらず発現したこと、また投与を中止することなく異常値が自然に回復したことなどを考えあわせると、肝毒性に関してスボレキサントの安全性に問題は認められなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

本項に、第Ⅲ相試験の併合解析集団のバイタルサインの評価結果を示す。

バイタルサインの評価には、ベースラインからの経時的平均変化量（0～3ヵ月のみ）及びベースラインからの変化量が事前に規定した範囲を超える患者を含めた。ベースラインからの変化量については、特に記載がない限り、3ヵ月を超えるデータは各治験総括報告書に示す。028試験及び009試験でスボレキサントの3～12ヵ月投与時に、全集団及び年齢区分別部分集団で、バイタルサインの臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

C Confidential

第Ⅲ相試験デザインが異なるため、バイタルサインのデータは次のように測定した。

- 第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で PSG を測定する患者（PQ コホート）：
  バイタルサインを PSG 測定のための各来院時に2回測定した（測定前の午後と測定後の午前）。PSG 測定は、試験デザインのとおり、3ヵ月時まで実施した。バイタルサインの結果は、午後と午前に分けて示す。
- 第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）での PSG 測定日以外の来院時及び長期安全性試験（009試験）のすべての患者：
  バイタルサインを各来院日に時間にかかわらず1回測定した。

さらに、後期第Ⅱ相試験のバイタルサインの評価結果についても記載する。いずれかの投与群で1%以上に発現し、ベースラインからの変化量が事前に規定した範囲を超える値について、投与群間の差と95%信頼区間を算出した。

第Ⅰ相試験のバイタルサイン評価結果は各治験総括報告書に示す。バイタルサインの変動には、治験薬に関連した一貫した変動はなかった。

2.7.4.4.1.1　バイタルサインの平均変化量

2.7.4.4.1.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

測定時間にかかわらず、0～3ヵ月のスボレキサントの投与により、バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）のバイタルサインのベースラインからの経時的な平均変化量を[2.7.4.9.3 項]（付録51）（測定時間を規定しない測定）及び[2.7.4.9.3 項]（付録52）（午前／午後の測定）に示す[2.7.4.4.1 項]。

2.7.4.4.1.1.2　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験でのバイタルサインの平均変化量は、第Ⅲ相試験の併合解析集団と同様であった（治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]）。ベースライン値、投与群及びバイタルサインのベースラインから4週時までの平均変化量を[2.7.4.9.3 項]（付録53）に示す。

2.7.4.4.1.2　バイタルサインのベースラインからの変化量が事前に規定した範囲を超える患者

2.7.4.4.1.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

0～3ヵ月では、事前に規定した範囲を超えるバイタルサインの変動の発現率は、全体的に低かった。体重減少の事前に規定した範囲を超える変動（ベースラインからの7%以上の減少）が9例に認められたが、プラセボ群（0.6%、2例）と比べ、スボレキサント低用量群（2.5%、5例）で多かった（95%信頼区間は0を含まなかった）。スボレキサント高用量群（0.5%、2例）とプラセボ群には差が認められなかった。これらの変化は、PSG 測定日の夜間の体重に認められた（すなわち、PQ コホートの第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時の PSG 測定日の午後及び翌朝の両時点の測定値がある患者）。スボレキサント低用量群の体重減少の範囲は、3.6～10.0 kg に対し、プラセボ群では5.4

C Confidential

～6.5 kg であり、おおむね類似しており、スボレキサントの投与期間に関係なく発現した。これらのうち1例の体重減少は、有害事象と考えられたが、発熱及び下痢を伴っていたことから、治験責任医師等は治験薬との因果関係はなしと判定した。すべての患者が試験を完了した。体重減少のわずかな群間差は、朝の測定値ではみられず、大半の患者（Q コホート及び PQ コホートに関わらず）の PSG 測定日以外の来院での日中の様々な時間に測定した体重でもみられなかった。それらを考え併せると、わずかな群間差は、臨床的に意味があるとは考えられず、スボレキサントの特異的な影響ではないと考えられた。

血圧、脈拍数、呼吸数及び体温に群間差はみられなかった。

バイタルサインの規定された範囲を超える発現率（測定時間を問わない測定及び午前/午後の測定）を投与群別に[付録2.7.4: 60]、[付録2.7.4: 61]、[付録2.7.4: 62]及び[付録2.7.4: 63]に示す。年齢区分別のバイタルサインの評価は[2.7.4.5.1.1.1.10 項]に示す。

2.7.4.4.1.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

0～12ヵ月では、バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率は、全体的に低く、スボレキサント高用量及びプラセボ群の発現率は同様で、0～3ヵ月と類似していた。

0～6ヵ月では、バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率は、全体的に低く、体重減少を含めスボレキサント低用量群及びプラセボ群の発現率は同様で、0～3ヵ月とも類似していた。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）のスボレキサント高用量群でバイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率（測定時間を問わない測定）を[付録2.7.4:64]及び[付録2.7.4:65]に示し、0～6ヵ月のスボレキサント低用量群での発現率を[付録2.7.4:66]及び[付録2.7.4:67]に示す。

2.7.4.4.1.2.3　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験でのバイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率は、第Ⅲ相試験の併合解析集団と同様であった。概要は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]及び[2.7.4.9.3 項]（付録54及び付録55）に示す。

2.7.4.4.2　心電図

第Ⅲ相試験の併合解析集団では、心電図測定値のベースラインからの経時的平均変化量（0～3ヵ月のみ）及びベースラインからの事前に規定した範囲を超える QTc 間隔［補正 QT 間隔（Bazett 補正式）］を評価した。

028試験での3～6ヵ月間投与及び009試験での3～12ヵ月間投与で、全集団でも年齢区分別部分集団でもスボレキサント群で心電図測定値に臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。3ヵ月を超える心電図測定値の平均変化量を各治験総括報告書に示す（028試験の低用量群及びスボレキサント高用量群は最長6ヵ月間、009試験のスボレキサント高用量群は最長12ヵ月間）。

後期第Ⅱ相試験では、いずれかの投与群で1%以上に発現し、ベースラインからの変化量が事前に規定した範囲を超える値について、投与群間差と95%信頼区間を算出した。

C Confidential

第Ⅰ相試験の心電図測定値は各治験総括報告書の付録に示す。第Ⅰ相試験の心電図測定値に、治験薬に関連した一貫した変化はみられなかった。TQT 試験（022試験）のデータを[2.7.4.4.2.3 項]に示す。

2.7.4.4.2.1　心電図測定値の平均変化量

2.7.4.4.2.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

0～3ヵ月では、いずれの投与群でも、心電図測定値に臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の心電図測定値のベースラインからの経時的平均変化量を[2.7.4.9.3 項]（付録56）に示す。

2.7.4.4.2.1.2　後期第Ⅱ相用量反応試験

4週時の心電図測定値のベースラインからの変化量に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった[資料5.3.5.1: P006]。治療期Ⅰ期及びⅡ期のベースラインから4週時までの心電図測定値の平均変化量を[2.7.4.9.3 項]（付録57）に示す。

2.7.4.4.2.2　QTc 間隔のベースラインからの変化量が事前に規定した範囲を超える患者

2.7.4.4.2.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

最も発現率が高かったのは、ベースラインから30～60 msec の QTc 間隔の延長であった。発現率はスボレキサント群（スボレキサント低用量群：10.0%、スボレキサント高用量群：10.2%）及びプラセボ群（10.6%）で同程度であった。スボレキサント高用量群で、2例に500 msec 以上の QTc 間隔の延長が認められた。割付番号07390の55歳女性は、ベースライン時に QTc 延長が認められ（QTc=523 msec）、第2週時の QTc 間隔は513 msec であった、また割付番号13030の72歳男性は、ベースラインの QTc 間隔が488 msec であり、割付け前の第2週時の QTc 間隔が501 msec であった。これらの延長は投与前からみられており（1例）、一過性であり、ベースラインからの延長は30 msec 未満であった。これらの事象は有害事象と考えられなかったため、臨床的に意味があるとは考えられなかった。ベースライン時の QTc 間隔が441 msec のプラセボ群の割付番号4305に、第2週時に500 msec 以上の QTc 延長（511 msec）が発現したが、試験期間中に500 msec 未満に回復した。

投与群別の経時的な心電図測定値で、事前に規定した補正 QTc 間隔（Bazett 補正式）の延長の範囲を超える変動の発現率を[付録2.7.4: 68]及び[付録2.7.4: 69]に示す。年齢区分別の心電図測定値の解析は、[2.7.4.5.1.1.1.11 項]に示す。

2.7.4.4.2.2.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）

0～12ヵ月では、心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率が、スボレキサント高用量群とプラセボ群で同様であった。ベースラインから30～60 msec の QTc 間隔の延長の発現率は、0～3ヵ月と比較してスボレキサント高用量群（12.5%）及びプラセボ群（12.3%）で共に高

C Confidential

く、投与群間で同様であった。その後9ヵ月間の追跡調査で、スボレキサント高用量群で新たに500 msec 以上の QTc 間隔は認められなかった。スボレキサント低用量群及びプラセボ群の0～6ヵ月の結果は、0～3ヵ月で認められたものと同様であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）のスボレキサント高用量群で、事前に規定した補正QTc 間隔（Bazett 補正式）の延長の範囲を超える変動の発現率を[付録2.7.4: 70]及び[付録2.7.4: 71]に示し、0～6ヵ月の低用量群での発現率を[付録2.7.4: 72]及び[付録2.7.4: 73]に示す。

2.7.4.4.2.2.3　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験結果は、第Ⅲ相の併合集団と同様であった[資料5.3.5.1: P006]。QTc 延長の発現率を[2.7.4.9.3 項]（付録58）及び95%信頼区間を[2.7.4.9.3 項]（付録59）に示す。

2.7.4.4.2.3　健康成人での TQT 試験（022試験）

健康男女被験者を対象にした二重盲検無作為化プラセボ対照4期クロスオーバーTQT 試験で、QTc 間隔に及ぼすスボレキサントの影響を評価した。スボレキサント60 mg 及び150 mg の単回投与の忍容性は全般に良好であった。本試験でのスボレキサント240 mg 単回投与の忍容性に問題があった。本試験の計画時には、すべての被験者に最高用量としてスボレキサント240 mg を投与する予定であった[資料5.3.4.1: P022]。しかし、240 mg を投与した2例で認められた安全性の結果から、治験実施計画書を改訂し、スボレキサントの最高用量を240 mg から150 mg に減量した。合計18例にスボレキサント240 mg が投与され、29例にスボレキサント150 mg が投与された。割付番号0024の27歳の白人女性は、胸痛により入院し、心電図テレメトリーにより監視した。多チャンネル法による心電図検査から心筋梗塞ではないと診断された。この被験者では同時にミオクローヌス及び睡眠時麻痺も認められた。割付番号0024の有害事象の詳細は[資料5.3.5.3.1: R839]（表10）に示す。割付番号0014の41歳白人女性は、過度の傾眠及び浅呼吸により試験を中止した。割付番号0014の有害事象の詳細は[資料5.3.5.3.1: R839]（表11）に示す。

本試験では、モキシフロキサシン投与により感度分析を実施した。モキシフロキサシン群のベースラインからの QTcF 間隔（Fridericia 補正式）の変化量の平均値のプラセボとの差の最大値は、11.08 msec（90%信頼区間は8.99～13.16）であった。スボレキサントのいずれの用量でも（60 mg 及び150又は240 mg）、QTcF 間隔のすべての信頼区間（プラセボ補正及びベースライン補正）は、完全に10 msec を下回った。QTcF 間隔延長の平均の最大値は、4.13 msec、また90%信頼区間は2.03～6.23 msec であり、スボレキサント240又は150 mg 投与の8時間後に得られた。QTcP 法（試験集団固有のべき数）を用いてQTc 延長データの探索的解析を行ったところ、同様の結果が示された。

以上より、本試験のデータから、スボレキサントは、臨床推奨用量を超える用量でも、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いことが示された。詳細情報は、[2.7.2.2.4.2 項]に示す。

C Confidential

2.7.4.4.3　呼吸器系に対する安全性

2.7.4.4.3.1　健康成人での第Ⅰ相試験の酸素飽和度

呼吸機能障害患者での、本剤の呼吸器系に対する安全性は[2.7.4.5.1.2.1 項]で評価した。さらに、その他の第Ⅰ相試験では、スボレキサントを健康被験者に投与した場合の動脈血酸素飽和度（SaO_2）を評価した。これら3試験（74例）は、健康成人を対象としたスボレキサントの安全性を評価する単回投与延長試験（011試験）、TQT 試験（022試験）及び呼吸器系の安全性を評価する臨床薬理試験（040試験）であり、すべての試験で臨床推奨用量を超えるスボレキサントが投与された（150～240 mg）。

その結果、高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）及び高用量を超える用量のスボレキサントを投与しても SaO_2に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。これらの試験の詳細な情報は、[2.7.2.3.4.3 項]に示す。

2.7.4.4.4　睡眠構造の変化に関連した安全性の懸念

2.7.4.4.4.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

スボレキサントによりレム睡眠潜時が短縮される可能性を評価するため、第Ⅲ相試験の併合解析集団（028試験及び029試験）の中で、PSG による判定で第1日夜、1ヵ月時又は3ヵ月時のレム睡眠潜時が15分未満であった患者に発現した有害事象を評価した。レム睡眠潜時15分未満の閾値は、その他の睡眠障害、特にナルコレプシー患者では入眠直後にレム睡眠となることを考慮し、レム睡眠潜時が15分未満に短縮した患者の有害事象を評価するために設定した。

レム睡眠潜時の平均時間及びレム潜時が15分未満の患者数を[付録2.7.4: 74]に示す。

スボレキサント群のレム睡眠の最初のエポックまでの時間（第1日夜の平均）は、プラセボ群と比べ30～35分早く、この差は時間が経っても持続したが、1ヵ月時及び3ヵ月時に若干減弱した。

結果として、スボレキサント群又はプラセボ群のいずれの評価時点においても器官別大分類の神経系障害又は精神障害の有害事象、あるいは特に問題となる有害事象の著しい増加は認められなかった。さらに日中の過剰な眠気が発現した患者の PSG データからレム睡眠潜時は15分未満に短縮されておらず、スボレキサント投与に伴う日中の過剰な眠気とレム睡眠との関連性を示唆するレム睡眠の変化（レム睡眠の延長やレム睡眠の割合の増加）は認められなかった。

以上の結果から、スボレキサント投与により、レム睡眠潜時の短縮（15分未満）、レム睡眠の延長、又はレム睡眠の割合の増加を示した患者で、臨床的に懸念される有害事象の発現率が高くなる可能性は示されなかった。さらに、スボレキサント投与によりレム睡眠への影響がみられた数例の患者を評価した結果、スボレキサント投与に伴う睡眠中のオレキシン系シグナルの一過性の抑制は、薬理学的に誘発されたナルコレプシー様症状でのものとは異なることが示された。ただし、ナルコレプシー患者はスボレキサントの臨床試験の対象患者から除外したため、これらのデータは、ナルコレプシー患者に対するスボレキサントの安全性を示すものではない。

PSG 検査（例えば Stage 1、2、3及びレム睡眠持続時間及び各段階の TST に対する割合に関する群間差の評価）を完了した患者の睡眠構造の併合データは臨床的有効性の項で述べる[2.7.3.3.2.1.7 項]。

C Confidential

2.7.4.4.4.2　後期第Ⅱ相用量反応試験

睡眠構造の評価項目の解析の結果、スボレキサント群は、プラセボ群と比べ、Stage 2の時間（分）とレム睡眠の時間（分）が延長したものの、総睡眠時間の延長は、プラセボ群と同程度であった。これらの延長は、1時間ごと及び3分夜ごとに示した各睡眠段階の平均時間のプロットと終夜一貫していた。しかし、各睡眠段階の時間ではなくその割合は、全投与群ともレム睡眠の割合がプラセボと比較して名目上有意に増加した。

2.7.4.4.5　バイタルサイン、身体的所見及びその他安全性に関する所見の要約

原発性不眠症患者にスボレキサントを最長12ヵ月間投与した場合、プラセボ群と比べ、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある差は認められなかった。さらに、健康被験者を対象とした第 I 相試験でも、心電図及びバイタルサインへの一貫した影響は認められなかった。また、スボレキサントの臨床推奨用量を超える用量（150又は240 mg）の単回投与試験である TQT 試験（022試験）では、臨床的に問題となる QTc 間隔の延長は認められなかった。

健康被験者での呼吸器系に対する本剤の安全性に関しては、スボレキサントの臨床用量又は臨床用量を超える用量を投与した場合、SaO_2に臨床的に意味のある影響を示さなかった。

スボレキサントの睡眠構造への影響は最小限で、全体的な総睡眠時間の延長は、各睡眠段階が比例的に延長したことによるものであった[2.7.3.3.2.1.7 項]。スボレキサントがレム睡眠にある程度影響を及ぼす可能性に対する懸念については、レム睡眠潜時が15分未満の患者で発現した有害事象を評価したが、臨床的に問題となる安全性への懸念は示されなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因の解析は、第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）を用いて実施した。また、呼吸困難、肝機能障害、腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験の結果についても示す。

2.7.4.5.1.1　人口統計学的要因

年齢区分別の部分集団では、すべての解析を第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）を対象に実施した。さらに、有害事象の要約及び器官大分類別の有害事象の評価は、スボレキサント低用量では第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～6ヵ月）、高用量では第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）で実施した。

その他の部分集団解析では、有害事象の要約及び器官大分類別の有害事象の評価のみとした。

C Confidential

2.7.4.5.1.1.1　年齢

年齢は、重要な内因性要因であり、第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）は最も頑健なデータセットである。

特に記載がない限り、3ヵ月を超える結果は各治験総括報告書に示すが、028試験の3ヵ月を超える投与期間及び009試験の3ヵ月を超え12ヵ月間の投与期間において、全集団及び年齢区分別の部分集団で、臨床的に意味のある変動又は一貫した傾向は認められなかった。

主要な年齢区分別部分集団として、非高齢者（18歳以上65歳未満）及び高齢者（65歳以上）を設定した。また、ICH E7ガイドライン[資料5.4: 659]の規定及びスボレキサントの第Ⅲ相試験で高齢者の割合が多いことから、高齢者の部分集団としてさらに65歳以上75歳未満及び75歳以上を設定した。これにより、高齢者におけるスボレキサントの忍容性をさらに検討することが可能となった。ただし、75歳以上の高齢者の低用量群は32例のみであるため、低用量群との比較には注意が必要である。

非高齢者及び高齢者の部分集団解析は、第Ⅲ相試験の併合解析の全集団と同様に示す。本項で[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.5.1.1.1 項）に示した解析の要約を示す。

なお、年齢は[2.7.4.5.9.5 項]に示した薬物動態及び安全性のモデリングシミュレーション[資料5.3.5.3.4.4: R615]による解析で主要共変量とし、[2.7.2.3.2.2 項]の薬物動態の内因性要因とした。

2.7.4.5.1.1.1.1　年齢区分別の曝露状況

後期第Ⅱ試験及び第Ⅲ相試験

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験に参加した2,027例のうち、1,198例（59.1%）が非高齢者で829例（40.9%）が高齢者であった。非高齢者のスボレキサントの平均投与期間は114.5日間であった[付録2.7.4: 75]。高齢者のスボレキサントの平均投与期間は176.5日間であり、非高齢者よりも約2ヵ月長かった[表2.7.4: 12]。この差は主に長期安全性試験（009試験）に参加した高齢者と非高齢者の比（高齢者：非高齢者=60:40）が他の第Ⅲ相試験（高齢者：非高齢者=40:60）と異なっていたことによる。後期第Ⅱ相試験にはスボレキサントを4週間投与された非高齢者のみ参加した。

第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験で、合計955例の非高齢者にスボレキサントが投与された[表2.7.4: 11]。集計には実際の投与日数を使用した。後期第Ⅱ相試験では、試験デザインにより患者の大部分が、スボレキサントの投与期間は4週間のみであったため、後期第Ⅱ試験の曝露状況は、3ヵ月時点とそれ以降で同一である[付録2.7.4: 75]。第Ⅲ相試験での非高齢者のスボレキサントの平均投与期間は136.8日間であった。

第Ⅲ相試験では、合計829例の高齢者にスボレキサントが投与された[表2.7.4: 12]。後期第Ⅱ相試験には高齢者が含まれなかったため、第Ⅲ相試験の高齢者のデータは、後期第Ⅱ試験と第Ⅲ相試験を併合したデータと同一である。非高齢者と同様に、大多数の高齢者の投与期間は3～6ヵ月間であり、109例がスボレキサントを1年以上投与された。第Ⅲ相試験の高齢者のスボレキサントの平均投与期間は176.5日間であり、非高齢者よりも40日間長かった。

C Confidential

表 2.7.4: 11　　用量別曝露状況

（治療期、延長期及び退薬期、65 歳未満、第Ⅲ相試験）

MK-4305	1 day to < 1 Week	1 Week to < 1 Month	1 to < 3 Months	3 to < 6 Months	6 to < 9 Months	9 to < 12 Months	≥ 12 Months	Total Patients	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	16	54	251	420	93	70	51	955	1 to 426 days	136.8 days
10 mg	18	1	0	0	0	0	0	19	1 to 7 days	1.8 days
15 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
20 mg	7	12	100	152	20	0	0	291	1 to 191 days	98.3 days
30 mg	11	4	0	2	0	0	0	17	1 to 123 days	17.3 days
40 mg	17	41	151	267	72	70	51	669	1 to 426 days	152.0 days
60 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
80 mg	9	0	0	0	0	0	0	9	1 to 5 days	1.9 days

該当する行及び列について、各患者を1回のみカウントした。
表示された試験期に投与を受けた患者のみを本表に含めた。

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表85）から引用

表 2.7.4: 12　　用量別曝露状況

（治療期、延長期及び退薬期、65 歳以上、第Ⅲ相試験）

MK-4305	1 day to < 1 Week	1 Week to < 1 Month	1 to < 3 Months	3 to < 6 Months	6 to < 9 Months	9 to < 12 Months	≥ 12 Months	Total Patients	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	12	40	193	291	77	107	109	829	1 to 434 days	176.5 days
10 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
15 mg	3	10	71	96	22	0	0	202	1 to 189 days	104.9 days
20 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
30 mg	10	30	123	194	54	107	109	627	1 to 434 days	199.2 days
40 mg	0	0	0	0	1	0	0	1	183 to 183 days	183.0 days
60 mg	11	0	0	0	0	0	0	11	1 to 3 days	1.7 days
80 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days

該当する行及び列について、各患者を1回のみカウントした。
表示された試験期に投与を受けた患者のみを本表に含めた。

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表84）から引用

Confidential

2.7.4.5.1.1.1.2　年齢区分別の患者の内訳

投与群間及び年齢区分別の患者の内訳は同様であり、試験完了率は非高齢者85.7%、高齢者87.1%と高かった[表2.7.4: 13] [表2.7.4: 14]。

表 2.7.4: 13　　患者の内訳
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	Protocols　028+029+009							
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	291		664		556		1511	
Trial Disposition								
Completed	252	(86.6)	572	(86.1)	471	(84.7)	1295	(85.7)
Discontinued	39	(13.4)	92	(13.9)	85	(15.3)	216	(14.3)
Adverse Event	9	(3.1)	35	(5.3)	24	(4.3)	68	(4.5)
Lack of Efficacy	8	(2.7)	14	(2.1)	22	(4.0)	44	(2.9)
Lost to Follow-up	3	(1.0)	7	(1.1)	5	(0.9)	15	(1.0)
Physician Decision	5	(1.7)	8	(1.2)	3	(0.5)	16	(1.1)
Pregnancy	1	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
Protocol Violation	4	(1.4)	4	(0.6)	5	(0.9)	13	(0.9)
Withdrawal by Subject	9	(3.1)	22	(3.3)	26	(4.7)	57	(3.8)

患者は「Trial Disposition」につき1回のみカウントした。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表86）から引用

表 2.7.4: 14　　患者の内訳
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	Protocols　028+029+009							
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	202		627		469		1298	
Trial Disposition								
Completed	183	(90.6)	545	(86.9)	403	(85.9)	1131	(87.1)
Discontinued	19	(9.4)	82	(13.1)	66	(14.1)	167	(12.9)
Adverse Event	7	(3.5)	35	(5.6)	24	(5.1)	66	(5.1)
Lack of Efficacy	0	(0.0)	19	(3.0)	15	(3.2)	34	(2.6)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.6)	6	(0.5)
Physician Decision	1	(0.5)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
Protocol Violation	6	(3.0)	3	(0.5)	5	(1.1)	14	(1.1)
Withdrawal by Subject	5	(2.5)	19	(3.0)	19	(4.1)	43	(3.3)

患者は「Trial Disposition」につき1回のみカウントした。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表87）から引用

C Confidential

2.7.4.5.1.1.1.3　年齢区分別の患者背景

第Ⅲ相試験の併合解析集団の非高齢者の年齢範囲は18～64歳で、平均年齢は46歳であった[付録2.7.4: 76]。非高齢者では女性が多く（62.2%）、人種の内訳は、白人（73.5%）又はアジア人（15.0%）及び非ヒスパニック系（80.5%）であった。平均 BMI は25.6 kg/m^2であった。

高齢者の年齢範囲は65～90歳で、平均年齢は71歳であった[付録2.7.4: 77]。非高齢者同様、高齢者でも女性が多く（61.9%）、人種の内訳は、白人（82.4%）又はアジア人（9.4%）であり、非ヒスパニック系が88.3%であった。平均 BMI は26.5 kg/m^2であった。

非高齢者及び高齢者のいずれも、患者背景はスボレキサント群とプラセボ群の間で同様であり、全集団とも同様であった。平均 BMI は年齢区分別部分集団間で同程度であったが、高齢者（62.8%）と比較して非高齢者では過体重及び肥満患者の割合が低く（52.3%）、BMI の分布は年齢区分別部分集団間でやや異なった。

2.7.4.5.1.1.1.4　年齢区分別の有害事象の要約

2.7.4.5.1.1.1.4.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

非高齢者については、スボレキサント高用量群の有害事象の発現率（51.5%）はプラセボ群（44.2%）よりも高かったが、スボレキサント低用量群の有害事象の発現率（44.7%）はプラセボ群と同程度であった[付録2.7.4: 78]。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現率に関して、投与群間で差は認められなかった。これらの結果は全集団の結果と同様であった。

高齢者では、有害事象の発現率は投与群間で同程度であった[表2.7.4: 15]。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現率に投与群間の差は認められなかった。さらに、有害事象の発現率又は発現した有害事象は、スボレキサント高用量群及び低用量群で同様であり、非高齢者と高齢者で忍容性の違いは示されなかった。

65歳以上75歳未満の高齢者（スボレキサント低用量群：170例、スボレキサント高用量群：500例、プラセボ群：359例）では、副作用の発現率はプラセボ群の13.6%に比べてスボレキサント高用量群では23.8%と高かった[2.7.4.9.3 項]（付録60）。すべての有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。

75歳以上の高齢者（スボレキサント低用量群：32例、スボレキサント高用量群：127例、プラセボ群：110例）では、有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。全体として、ほとんどの有害事象の発現率が、75歳未満の高齢者よりも高かった[2.7.4.9.3 項]（付録61）。

C Confidential

表 2.7.4: 15　　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	202		
MK-4305 HD	627		
Placebo	469		
with one or more adverse events			
MK-4305 LD	99	(49.0)	-1.9 (-10.7, 6.9)
MK-4305 HD	316	(50.4)	1.4 (-4.7, 7.5)
Placebo	232	(49.5)	
with no adverse events			
MK-4305 LD	103	(51.0)	1.9 (-6.9, 10.7)
MK-4305 HD	311	(49.6)	-1.4 (-7.5, 4.7)
Placebo	237	(50.5)	
with drug-related[‡] adverse events			
MK-4305 LD	42	(20.8)	5.6 (-1.0, 12.8)
MK-4305 HD	149	(23.8)	9.3 (4.5, 14.0)
Placebo	69	(14.7)	
with serious adverse events			
MK-4305 LD	3	(1.5)	-0.7 (-3.2, 2.3)
MK-4305 HD	12	(1.9)	-0.6 (-2.7, 1.2)
Placebo	11	(2.3)	
with serious drug-related adverse events			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-1.2, 1.9)
MK-4305 HD	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.6)
Placebo	0	(0.0)	
who died			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-1.2, 1.9)
MK-4305 HD	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.6)
Placebo	0	(0.0)	
discontinued[§] due to an adverse event			
MK-4305 LD	7	(3.5)	-2.2 (-5.8, 1.9)
MK-4305 HD	40	(6.4)	0.6 (-2.5, 3.5)
Placebo	26	(5.5)	
discontinued due to a drug-related adverse event			
MK-4305 LD	6	(3.0)	1.4 (-1.1, 4.9)
MK-4305 HD	25	(4.0)	1.5 (-0.8, 3.6)
Placebo	10	(2.1)	
discontinued due to a serious adverse event			
MK-4305 LD	1	(0.5)	-0.7 (-2.8, 1.6)
MK-4305 HD	5	(0.8)	-0.0 (-1.4, 1.1)
Placebo	4	(0.9)	
discontinued due to a serious drug-related adverse event			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-1.2, 1.9)
MK-4305 HD	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.6)
Placebo	0	(0.0)	

[†]　試験で層別した（症例数を重みとする）Miettinen and Nurminen による方法に基づく。ある層の比較に関する投与群の1つに患者がいない場合、その層を群間比較から除外する。
[‡]　治験担当医師により副作用と判定された有害事象
[§]　治験薬の投与中止
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表91）から引用

C Confidential

2.7.4.5.1.1.1.4.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

0～12ヵ月のスボレキサント高用量群の非高齢者の有害事象の発現率（58.3%）は、プラセボ群（49.1%）に比べて高かった。その他の有害事象（重篤な有害事象、重要な有害事象、副作用等）の発現率は、非高齢者では、スボレキサント高用量群とプラセボ群で同程度であった。これらの結果は、全集団の結果と同様であった。

一方､高齢者の有害事象の発現率は､スボレキサント高用量群とプラセボ群で同程度であった。その他の有害事象の発現率も、スボレキサント高用量群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象の発現率は、非高齢者（スボレキサント高用量群：1.5%、プラセボ群：2.5%）に比べ、高齢者（スボレキサント高用量群：4.1%、プラセボ群：4.1%）で高かったが、スボレキサント高用量群とプラセボ群の発現率は同程度であった。以上から、非高齢者及び高齢者にスボレキサント高用量を最長12ヵ月間投与した場合の忍容性は良好であると考えた。

65歳以上75歳未満の高齢者（スボレキサント高用量群：500例、プラセボ群：359例）では、副作用の発現率はプラセボ群（17.0%）よりもスボレキサント高用量群（27.4%）で高かった。その他の有害事象の発現率は、いずれの群でも同程度であった。

75歳以上の高齢者（スボレキサント高用量群：127例、プラセボ群：110例）では、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は、65歳以上75歳未満の高齢者に比べて全般に高かった。スボレキサントに特有の事象の徴候はみられず、すべての有害事象の発現率はスボレキサント群とプラセボ群で同程度であった。

0～6ヵ月のスボレキサント低用量群又はプラセボ群の非高齢者及び高齢者の有害事象のプロファイルは、全集団と同様であった。

0～12ヵ月のスボレキサント高用量群又はプラセボ群の有害事象のプロファイルを年齢区分別に、非高齢者、高齢者、65歳以上75歳未満の高齢者、75歳以上の高齢者について[2.7.4.9.3 項]（付録62～65）に示す。

0～6ヵ月のスボレキサント低用量群又はプラセボ群の非高齢者及び高齢者の有害事象のプロファイルを年齢区分別に、非高齢者、高齢者、65歳以上75歳未満の高齢者、75歳以上の高齢者について[2.7.4.9.3 項]（付録66～69）に示す。

2.7.4.5.1.1.1.5　年齢区分別の主な有害事象

2.7.4.5.1.1.1.5.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

非高齢者では、傾眠及び浮動性めまいの発現率が、プラセボ群と比べ、スボレキサント高用量群で高かった［傾眠：スボレキサント高用量群（12.5%）、プラセボ群（2.9%）、浮動性めまい：スボレキサント高用量群：(2.7%)、プラセボ群（1.1%)］であった[表2.7.4: 16]。また、薬剤誤投与（スボレキサント低用量群：5.2%、プラセボ群：2.3%)、傾眠（スボレキサント低用量群：7.6%、プラセボ群：2.9%）及び悪夢（スボレキサント低用量群：2.1%、プラセボ群：0.5%）の発現率は、プラセボ群と比べ、スボレキサント低用量群で高かった。以上の結果は、第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の結果と一致した。

Confidential

高齢者では、傾眠及び疲労の発現率が、プラセボ群と比べ、スボレキサント高用量群で高かった［傾眠：スボレキサント高用量群（8.8%）、プラセボ群（3.2%）及び疲労：スボレキサント高用量群（3.8%）、プラセボ群（1.7%）］。一方、スボレキサント低用量群ではプラセボ群との大きな違いはみられなかった（傾眠：5.4%、疲労：1.5%）[表2.7.4: 17]。高齢者の浮動性めまいの発現率は、スボレキサント高用量群（2.2%）でプラセボ群（4.9%）よりも低かった。器官別大分類の精神障害の発現率はプラセボ群と比べてスボレキサント群が高かった（スボレキサント低用量群：6.9%、高用量群：5.3%、プラセボ群：2.6%）。その他の個々の有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群とプラセボ群で同様であった。

スボレキサント高用量群の非高齢者及び高齢者の両集団で、プラセボ群と比べ、発現率が高い有害事象は傾眠であった。スボレキサント高用量群での発現率がプラセボ群よりも高かったその他の有害事象は、非高齢者では浮動性めまい、高齢者では疲労であった。非高齢者では、プラセボ群と比べ、スボレキサント低用量群で、傾眠、薬剤誤投与及び悪夢の各事象の発現率が高く、高齢者の個々の有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群とプラセボ群で同様であった。上述した事象以外に年齢区分別部分集団間で発現率に差は認められなかった。

高用量群は､非高齢者及び高齢者のいずれも､プラセボ群と比較して傾眠の副作用が多かった。一方、浮動性めまいと口内乾燥の副作用は非高齢者で多く、疲労の副作用は高齢者で多かった。低用量群は、非高齢者ではプラセボ群と比較して傾眠の副作用発現率が高かったものの、高齢者ではいずれの副作用の発現率もプラセボと比較して同様であった。

65歳以上75歳未満の高齢者（スボレキサント高用量群：500例、プラセボ群：359例）で、器官別大分類の神経系障害（スボレキサント高用量群：19.2%、プラセボ群：12.8%）及び精神障害（スボレキサント高用量群：5.4%、プラセボ群：1.1%）は、プラセボ群よりもスボレキサント高用量群で発現率が高かった。

75歳以上の高齢者（スボレキサント高用量群：127例、プラセボ群：110例）では、75歳未満の高齢者とは対照的に、器官別大分類の神経障害（スボレキサント高用量群：18.1%、プラセボ群：15.5%）及び精神障害（スボレキサント高用量群：4.7%、プラセボ群：6.4%）の発現率が、スボレキサント高用量群とプラセボ群で同程度であった。

その他のほとんどの器官別大分類の発現率は、65歳以上75歳未満の高齢者と比べ、75歳以上で高かった。これらの差は、様々な器官別大分類に属する個々の有害事象の発現率が散発的に高かったことによるもので、発現した有害事象の種類は高齢者全体で同様であった。65歳以上75歳未満の高齢者では、スボレキサント高用量群の発現率が、傾眠［スボレキサント高用量群：8.4%（42例）、プラセボ群：2.8%（10例）］及び疲労［スボレキサント高用量群：3.2%（16例）、プラセボ群：1.1%（4例）］でプラセボ群より高かった。75歳以上の高齢者では疲労の発現率がスボレキサント高用量群（6.3%、8例）でプラセボ群（3.6%、4例）よりも高かった。スボレキサント高用量群の75歳以上の高齢者の傾眠の発現率（10.2%、13例）は、プラセボ群（4.5%、5例）を上回り、65歳以上75歳未満の高齢者より高かった。

非高齢者及び高齢者に発現した有害事象（発現率1%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録70及び72）に

C Confidential

示す。非高齢者及び高齢者の副作用（発現率2%以上）をそれぞれ[付録2.7.4:79]及び[付録2.7.4:80]に示す。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で、65歳以上75歳未満の高齢者でみられた有害事象（発現率2%以上）、75歳以上の高齢者でみられた有害事象（発現率2%以上）、65歳以上75歳未満の高齢者でみられた副作用、75歳以上の高齢者でみられた副作用（発現率2%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録74、76、102及び104）に示す。

表 2.7.4: 16　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

028試験、029試験、009試験	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	291		664		556	
有害事象あり	130	(44.7)	342	(51.5)	246	(44.2)
有害事象なし	161	(55.3)	322	(48.5)	310	(55.8)
眼障害	6	(2.1)	15	(2.3)	8	(1.4)
胃腸障害	20	(6.9)	64	(9.6)	46	(8.3)
口内乾燥	4	(1.4)	18	(2.7)	6	(1.1)
悪心	3	(1.0)	20	(3.0)	10	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(6.5)	54	(8.1)	19	(3.4)
疲労	8	(2.7)	25	(3.8)	10	(1.8)
感染症および寄生虫症	34	(11.7)	90	(13.6)	87	(15.6)
インフルエンザ	3	(1.0)	14	(2.1)	9	(1.6)
鼻咽頭炎	19	(6.5)	31	(4.7)	37	(6.7)
傷害、中毒および処置合併症	24	(8.2)	36	(5.4)	27	(4.9)
薬剤誤投与	15	(5.2)	17	(2.6)	13	(2.3)
臨床試験	17	(5.8)	31	(4.7)	19	(3.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.1)	8	(1.2)	5	(0.9)
代謝および栄養障害	4	(1.4)	18	(2.7)	3	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	13	(4.5)	51	(7.7)	34	(6.1)
神経系障害	50	(17.2)	157	(23.6)	72	(12.9)
浮動性めまい	7	(2.4)	18	(2.7)	6	(1.1)
頭痛	22	(7.6)	50	(7.5)	36	(6.5)
傾眠	22	(7.6)	83	(12.5)	16	(2.9)
精神障害	14	(4.8)	52	(7.8)	20	(3.6)
異常な夢	4	(1.4)	17	(2.6)	6	(1.1)
悪夢	6	(2.1)	10	(1.5)	3	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(3.8)	26	(3.9)	12	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	8	(2.7)	16	(2.4)	10	(1.8)

有害事象は1例につき1回のみカウントした。
四捨五入後に1つ以上の列で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
MedDRA version 14.1

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表92）から引用

C Confidential

表 2.7.4: 17　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

028試験、029試験、009試験	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	202		627		469	
有害事象あり	99	(49.0)	316	(50.4)	232	(49.5)
有害事象なし	103	(51.0)	311	(49.6)	237	(50.5)
心臓障害	6	(3.0)	11	(1.8)	13	(2.8)
耳および迷路障害	4	(2.0)	4	(0.6)	6	(1.3)
眼障害	5	(2.5)	8	(1.3)	10	(2.1)
胃腸障害	19	(9.4)	57	(9.1)	36	(7.7)
下痢	8	(4.0)	14	(2.2)	7	(1.5)
口内乾燥	5	(2.5)	18	(2.9)	8	(1.7)
悪心	4	(2.0)	7	(1.1)	6	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(5.9)	38	(6.1)	27	(5.8)
疲労	3	(1.5)	24	(3.8)	8	(1.7)
感染症および寄生虫症	36	(17.8)	71	(11.3)	60	(12.8)
胃腸炎	4	(2.0)	2	(0.3)	3	(0.6)
鼻咽頭炎	7	(3.5)	18	(2.9)	19	(4.1)
上気道感染	6	(3.0)	16	(2.6)	6	(1.3)
尿路感染	6	(3.0)	8	(1.3)	11	(2.3)
傷害、中毒および処置合併症	7	(3.5)	26	(4.1)	30	(6.4)
薬剤誤投与	1	(0.5)	8	(1.3)	10	(2.1)
臨床検査	5	(2.5)	26	(4.1)	20	(4.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	13	(2.1)	6	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	12	(5.9)	56	(8.9)	46	(9.8)
背部痛	4	(2.0)	7	(1.1)	13	(2.8)
神経系障害	33	(16.3)	119	(19.0)	63	(13.4)
浮動性めまい	8	(4.0)	14	(2.2)	23	(4.9)
頭痛	14	(6.9)	35	(5.6)	25	(5.3)
傾眠	11	(5.4)	55	(8.8)	15	(3.2)
精神障害	14	(6.9)	33	(5.3)	12	(2.6)
異常な夢	5	(2.5)	10	(1.6)	4	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(3.5)	22	(3.5)	16	(3.4)
咳嗽	5	(2.5)	7	(1.1)	5	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	10	(5.0)	18	(2.9)	19	(4.1)
そう痒症	4	(2.0)	2	(0.3)	4	(0.9)
血管障害	4	(2.0)	9	(1.4)	8	(1.7)

有害事象は1例につき1回のみカウントした。
四捨五入後に1つ以上の列で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
MedDRA version 14.1

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表93）から引用

Confidential

2.7.4.5.1.1.1.5.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

0～12ヵ月の非高齢者の傾眠の発現率は、スボレキサント高用量群（13.3%）でプラセボ群（3.1%）よりも高かった。高齢者で、スボレキサント高用量群がプラセボ群より発現率が高かった有害事象は疲労（スボレキサント高用量群：5.4%、プラセボ群：1.7%）、傾眠（スボレキサント高用量群：10.0%、プラセボ群：3.4%）及び悪夢（スボレキサント高用量群：2.4%、プラセボ群：0.6%）であった。

0～12ヵ月で、非高齢者及び高齢者において、プラセボ群と比べスボレキサント高用量群で発現率が高かった有害事象は傾眠で、加齢に伴う発現率の増加は示唆されなかった。さらに個々の有害事象の発現率の年齢の部分集団間の差は小さく、臨床的に意味はなかった。

0～12ヵ月の65歳以上75歳未満の高齢者（スボレキサント高用量群：500例、プラセボ群：359例）の器官別大分類及び個々の有害事象の発現率は高齢者（65歳以上）の結果と類似していた。

0～12ヵ月の75歳以上の高齢者（スボレキサント高用量群：127例、プラセボ群：110例）での大半の器官別大分類の発現率は、65歳以上75歳未満の高齢者よりも高かった。この差は、様々な器官別大分類別で散発的に認められた有害事象の発現によるものであった。傾眠及び悪夢の発現率は、高齢者の部分集団間で、同程度であったが、疲労の発現率は、75歳以上の高齢者［スボレキサント高用量群：9.4%（12例）、プラセボ群：3.6%（4例）］の方が、65歳以上75歳未満の高齢者［スボレキサント高用量群：4.4%（22例）、プラセボ群：1.1%（4例）］よりも高かった。

0～12ヵ月のスボレキサント高用量又はプラセボ投与後の非高齢者及び高齢者（高齢者全般及び75歳未満又は75歳以上）の副作用のプロファイルは、0～3ヵ月のプロファイルと同程度であった。

非高齢者及び高齢者における0～6ヵ月のスボレキサント低用量群及びプラセボ群の有害事象の発現率は、0～3ヵ月までと同程度であった。また、各年齢の0～6ヵ月までの副作用の発現率も0～3ヵ月までと同程度であった。

非高齢者及び高齢者における0～12ヵ月のスボレキサント高用量群の有害事象（発現率2%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録78及び81）に示す。非高齢者及び高齢者の副作用を[2.7.4.9.3 項]（付録106及び109）に示す。65歳以上75歳未満の高齢者及び75歳以上の高齢者の有害事象（発現率2%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録84及び86）に示す。65歳以上75歳未満の高齢者及び75歳以上の高齢者の副作用を[2.7.4.9.3 項]（付録112及び114）に示す。

非高齢者及び高齢者における0～6ヵ月のスボレキサント低用量群の有害事象（発現率2%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録88及び91）に示す。非高齢者及び高齢者の副作用を[2.7.4.9.3 項]（付録116及び119）に示す。65歳以上75歳未満の高齢者及び75歳以上の高齢者の有害事象（発現率2%以上）を[2.7.4.9.3 項]（付録94及び96）に示す。65歳以上75歳未満の高齢者及び75歳以上の高齢者の副作用を[2.7.4.9.3 項]（付録122及び124）に示す。

C Confidential

2.7.4.5.1.1.1.6　年齢区分別の重篤な有害事象

2.7.4.5.1.1.1.6.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12ヵ月）

0～12ヵ月に非高齢者に発現した重篤な有害事象は、スボレキサント高用量群で10例（1.5%）、プラセボ群で14例（2.5%）であった[表2.7.4: 18]。最も発現率が高かった器官別大分類は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）で、個々の事象はスボレキサント高用量群がホジキン病及び皮膚の新生物の2例（0.3%）、プラセボ群が基底細胞癌、膀胱新生物、乳癌及び子宮平滑筋腫の4例（0.7%）であった。

個々の重篤な有害事象は、いずれも1例ずつに発現しており、発現率は非常に低く（0.2%以下）、プラセボ群と同程度であった。

高齢者では重篤な有害事象の発現率は、非高齢者に比べて高かったが、投与群間では同程度であり、高齢者のスボレキサント高用量群で報告された重篤な有害事象は26例（4.1%）、プラセボ群では19例（4.1%）であった[表2.7.4: 19]。非高齢者と同様に、重篤な有害事象の発現率が最も多かった器官別大分類は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）で、スボレキサント高用量群がB細胞性リンパ腫、基底細胞癌、扁平上皮癌及び子宮癌の6例（1.0%）、プラセボ群が基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫及び境界悪性卵巣腫瘍の6例（1.3%）であった。

他の器官別大分類での個々の重篤な有害事象は、いずれも1例ずつに発現しており、発現率は非常に低かった（0.2%以下）。

Confidential

表 2.7.4: 18　　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率が 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

028試験、029試験、009試験	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	664		556	
有害事象あり	10	(1.5)	14	(2.5)
有害事象なし	654	(98.5)	542	(97.5)
心臓障害	0	(0.0)	1	(0.2)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.2)
内分泌障害	1	(0.2)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	3	(0.5)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)
イレウス	0	(0.0)	1	(0.2)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	1	(0.2)	3	(0.5)
腹部感染	0	(0.0)	1	(0.2)
憩室炎	1	(0.2)	1	(0.2)
子宮内膜炎	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.2)	1	(0.2)
転倒	0	(0.0)	1	(0.2)
腓骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
尺骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(0.4)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.2)
半月板変性	0	(0.0)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.3)	4	(0.7)
基底細胞癌	0	(0.0)	1	(0.2)
膀胱新生物	0	(0.0)	1	(0.2)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.2)
ホジキン病	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚の新生物	1	(0.2)	0	(0.0)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	3	(0.5)	1	(0.2)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.2)
低酸素性虚血性脳症	1	(0.2)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.2)	0	(0.0)
くも膜下出血	1	(0.2)	0	(0.0)
精神障害	1	(0.2)	1	(0.2)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(0.2)
自殺念慮	1	(0.2)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.2)	0	(0.0)
肺障害	1	(0.2)	0	(0.0)

有害事象は1例につき1回のみカウントした。
四捨五入後に1つ以上の列で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
MedDRA version 14.1

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表96）から引用

C Confidential

表 2.7.4: 19　　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率が 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

028試験、029試験、009試験	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	627		469	
有害事象あり	26	(4.1)	19	(4.1)
有害事象なし	601	(95.9)	450	(95.9)
心臓障害	2	(0.3)	3	(0.6)
心房細動	1	(0.2)	2	(0.4)
冠動脈疾患	1	(0.2)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.2)
耳および迷路障害	2	(0.3)	0	(0.0)
メニエール病	1	(0.2)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(0.3)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.2)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	1	(0.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	3	(0.5)	2	(0.4)
憩室炎	1	(0.2)	0	(0.0)
丹毒	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)
肺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
尿路感染	1	(0.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4	(0.6)	2	(0.4)
鎖骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
圧迫骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
脳振盪	1	(0.2)	0	(0.0)
転倒	1	(0.2)	1	(0.2)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.2)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
腱断裂	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.6)	1	(0.2)
関節痛	1	(0.2)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格系胸痛	1	(0.2)	0	(0.0)
脊柱管狭窄症	1	(0.2)	0	(0.0)
脊椎炎	1	(0.2)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(1.0)	6	(1.3)
B 細胞性リンパ腫	1	(0.2)	0	(0.0)
基底細胞癌	3	(0.5)	2	(0.4)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	1	(0.2)
悪性黒色腫	0	(0.0)	2	(0.4)
扁平上皮癌	1	(0.2)	1	(0.2)
子宮癌	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4: 19　　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率が 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

028試験、029試験、009試験	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	3	(0.5)	2	(0.4)
脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.2)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.2)
頚腕症候群	1	(0.2)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.2)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	1	(0.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(0.4)
尿管結石	0	(0.0)	1	(0.2)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.2)
腟脱	0	(0.0)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.2)
気胸	0	(0.0)	1	(0.2)

有害事象は1例につき1回のみカウントした。
四捨五入後に1つ以上の列で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
MedDRA version 14.1

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表97）から引用

2.7.4.5.1.1.1.6.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6ヵ月）

非高齢者の重篤な有害事象は、スボレキサント低用量群では報告されなかったが、プラセボ群では2.0%（9例）に発現した[付録2.7.4: 81]。重篤な有害事象の発現率が最も高かった器官別大分類は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（0.7%、3例）であった。

高齢者の重篤な有害事象は、プラセボ群で2.2%（7例に9件の重篤な有害事象：心筋梗塞、胃腸炎、転倒、肋骨骨折、基底細胞癌、境界悪性卵巣腫瘍、悪性黒色腫、脳血管発作及び気胸）に発現したのに対し、スボレキサント低用量群では1.5%（3例に心房細動、肺炎及び足関節部骨折）に発現した[付録2.7.4: 82]。

2.7.4.5.1.1.1.7　年齢区分別の投与中止に至った有害事象

2.7.4.5.1.1.1.7.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

非高齢者の投与中止に至った有害事象の発現率は、全体的に低く、スボレキサント高用量群（6.0%）はプラセボ群（4.3%）との間に差はなく、スボレキサント低用量群（2.7%）はプラセボ群より低かった[付録2.7.4: 83]。投与中止に至った有害事象で最も多かった事象は傾眠であった［スボレキサント低用量群：0%、スボレキサント高用量群：2.0%（13例）、プラセボ群：0.5%（3例）］。

高齢者の投与中止に至った有害事象の発現率も、全体的に低く、投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量群：3.5%、スボレキサント高用量群：6.4%、プラセボ群：5.5%）[付録2.7.4: 84]。

C Confidential

投与中止に至った有害事象で最も多かった事象は傾眠であった［スボレキサント低用量群：0.5%（1例）、スボレキサント高用量群：1.4%（9例）、プラセボ群：0%］。また、スボレキサント高用量群で次に多かった事象は疲労であった［スボレキサント低用量群：0%、スボレキサント高用量群：1.0%（6例）、プラセボ群：0%］。

非高齢者及び高齢者のいずれも、その他の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、いずれの投与群でも発現率は0.6%以下であった。

2.7.4.5.1.1.1.8　年齢区分別の特に注目すべき有害事象

年齢区分別の特に注目すべき有害事象を以下に示す。全体的に、年齢区分別部分集団間で発現例数及び傾向に差はなく、投与群間差もなかった。したがって、年齢による大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.8.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

自殺念慮及び自殺行為

7例に自殺念慮が発現し、そのうち6例は非高齢者［スボレキサント低用量群：0.3%（1例）、スボレキサント高用量群：0.5%（4例）、プラセボ群：0.2%（1例）］、1例（0.2%）は高齢者［スボレキサント高用量群］に発現した。これらの個々の事象については、[2.7.4.2.1.6.2.1.1 項]に記載する。

睡眠時複雑行動

2例に睡眠時複雑行動が発現し、そのうち1例（0.2%）はスボレキサント高用量群の非高齢者に発現し（夢遊症）、もう1例（0.2%）は高齢者のスボレキサント高用量群に発現した（睡眠時随伴症）。これらの個々の事象については、[2.7.4.2.1.6.2.3.1 項]に記載する。

入眠時又は傾眠時幻覚

非高齢者では、2例に入眠時幻覚が発現し、そのうち1例（0.3%）はスボレキサント低用量群でもう1例（0.2%）はスボレキサント高用量群の患者であった。

高齢者では、スボレキサント高用量群の2例（0.3%）が入眠時幻覚を報告し、スボレキサント低用量群の1例（0.5%）が傾眠時幻覚を発現した。これらの個々の事象は、[2.7.4.2.1.6.2.4.1 項]に記載する。

日中の過剰な眠気

日中の過剰な眠気は全体的に発現率が低く、年齢区分別部分集団間で同程度であった。

非高齢者の日中の過剰な眠気の発現率は用量依存的にみられ、スボレキサント低用量群で0.7%（2例）、スボレキサント高用量群で1.5%（10例）及びプラセボ群で0.4%（2例）であった[付録2.7.4: 85]。

高齢者の日中の過剰な眠気の発現率は、スボレキサント低用量群で0.5%（1例）、スボレキサント高用量群で0.6%（4例）及びプラセボ群で0%であった[付録2.7.4: 86]。これらの個々の事象は、

Confidential

[2.7.4.2.1.6.2.5.1 項]に記載する。

睡眠時麻痺及び入眠時麻痺

非高齢者のスボレキサント低用量群の1例（0.3%）、スボレキサント高用量群の3例（0.5%）に睡眠時麻痺が認められたが、プラセボ群では認められなかった。

高齢者のスボレキサント高用量群の1例（0.2%）に睡眠時麻痺が認められたが、スボレキサント低用量群及びプラセボ群では認められなかった。

4例（スボレキサント低用量群の1例とスボレキサント高用量群の3例）に発現した事象は入眠に関連しており、中央判定委員会の判定対象となった。スボレキサント高用量群の3例（非高齢者2例及び高齢者1例）に発現した事象は入眠時麻痺と判定された。これらの個々の事象は、[2.7.4.2.1.6.2.6.1 項]に記載する。

転倒・転落

非高齢者の転倒・転落の発現率は非常に低く、投与群間で同様であった［スボレキサント低用量群：0.3%（1例）、スボレキサント高用量群：0.8%（5例）、プラセボ群：0.4%（2例）］[付録2.7.4: 87]。

高齢者でも転倒・転落の発現率は低かったが、非高齢者よりは高く、投与群間で同様であった［スボレキサント低用量群：1.5%（3例）、スボレキサント高用量群：0.6%（4例）、プラセボ群：1.5%（7例）］ [付録2.7.4: 88]。

非高齢者及び高齢者のいずれでも、投与群別の発現率は同様であった。これらの個々の事象は、[2.7.4.2.1.6.2.8 項]に記載する。簡潔な叙述を評価したところ、報告されたすべての転倒・転落は、転倒・転落の一因となる状況又は転倒・転落を引き起こす状況に伴うものであり（例：欠陥のあるはしご又はその他の不安定な足場、凍結状態又は滑りやすい路面状態など）、傾眠又は協調運動障害に関連するものではなく、いずれの転倒・転落にもカタプレキシーと判定されたものはなかった。さらに、これらの転倒・転落の一因となる状況又は転倒・転落を引き起こす状況に、年齢区分別部分集団間で差は認められなかった。すべての転倒・転落の有害事象に関する簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.2 項]に示す。

2.7.4.5.1.1.1.8.2　年齢区分別の自動車事故及び交通違反

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の非高齢者では、自動車事故又は交通違反の発現率は投与群間で同程度であり、スボレキサント低用量群で3.0%（6例）、スボレキサント高用量群で3.9%（18例）及びプラセボ群で4.1%（16例）であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の高齢者では、自動車事故又は交通違反の発現率は投与群間で同程度であり、非高齢者のスボレキサント群とも同様で、スボレキサント低用量群で2.8%（4例）、スボレキサント高用量群で3.8%（16例）及びプラセボ群で1.3%（4例）であった。

プラセボ群の発現率は、非高齢者よりも高齢者で低かった。

自動車事故に関連した有害事象又は特に注目すべき有害事象が8例に発現したが、副作用と判定

Confidential

されたものはなかった。非高齢者で7例（スボレキサント低用量群：1例、スボレキサント高用量群：3例、プラセボ群：3例）、高齢者で1例（スボレキサント高用量／プラセボ群の患者で、退薬期のプラセボ投与中）に発現した。さらに詳細な情報は、[2.7.4.2.1.6.2.9.1 項]に示す。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で報告された自動車事故及び交通違反の発現率を、非高齢者については[付録2.7.4: 89]に、高齢者については[付録2.7.4: 90]に示す。

2.7.4.5.1.1.1.9　年齢区分別の臨床検査値の評価

年齢区分別の臨床検査値データの要約を示す。全体的に、投与の期間にかかわらずいずれの年齢でも重大な安全性上の問題となる結果は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.9.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

臨床検査値のベースラインからの経時的な平均変化量は、非高齢者、高齢者とも同程度で、いずれの年齢区分別部分集団にも、臨床的に意味のある変化は認められなかった。詳細は、それぞれ、[2.7.4.9.3 項]（付録126及び127）に示す。

事前に規定した範囲を超える散発的な ANC の減少の発現率が、非高齢者のスボレキサント群［スボレキサント低用量群：1.1%（3例）、スボレキサント高用量群：0.9%（6例）］でプラセボ群（0例）よりも高かった。これらの患者で、事前に規定した範囲を超える変動を示した ANC は、0.2～0.6 × 10^3cells/μL の範囲であった。このうちの1例に発現した事象が有害事象と判定された（スボレキサント高用量群の1例で ANC が0.4 × 10^3cells/μL）。その他の詳細を[2.7.4.3.2.1 項]に示す。

事前に規定した範囲を超える散発的なカリウム値の増加（軽度の高カリウム血症）の発現率が非高齢者のスボレキサント高用量群（2.0%、13例）でプラセボ群（0.4%、2例）と比べて高かった。カリウム値の変化が認められた患者は、主に既存の慢性疾患を有する患者、若しくはベースライン時にカリウム値が高値又は基準値上限をわずかに超えていた患者であった。すべての患者は無症候性のまま試験を完了、又はその他の理由で中止した。その他の詳細を[2.7.4.3.2.1 項]に示す。

一方、高齢者では、事前に規定した範囲を超える ANC の減少又はカリウム値の増加の発現率は、スボレキサント群（スボレキサント低用量群及び高用量群）とプラセボ群で差は認められなかった。

事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）増加が、非高齢者12例にみられた。発現率は、スボレキサント低用量群で1.1%（3例）、スボレキサント高用量群で0.9%（6例）及びプラセボ群で0.5%（3例）であった。これらの詳細は[2.7.4.3.2.1 項]に示す。このうち7例の事象が有害事象と判定された。

事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）増加が、高齢者2例にみられた。いずれもスボレキサント高用量群の患者であった。これらの詳細は[2.7.4.3.2.1 項] に示す。いずれの症例も Hy's Law の基準（ALT 又は AST：基準値上限の3倍以上、ビリルビン：基準値上限の

C Confidential

2倍以上及びアルカリホスファターゼ：基準値上限の2倍未満）を満たさなかった。

事前に規定した範囲を超える臨床検査値の変動の発現率を、非高齢者については[付録2.7.4: 91]及び[付録2.7.4: 92]、高齢者については[付録2.7.4: 93]及び[付録2.7.4: 94]に示す。

2.7.4.5.1.1.1.9.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

高用量（0～12ヵ月）

0～3ヵ月と比較して、0～12ヵ月の期間中に新たに認められた事前に規定した範囲を超えるカリウム増加は、非高齢者でスボレキサント高用量群の2例で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。増加はそれぞれ5.6 mEq/L 及び5.9 mEq/L で、いずれも試験中に1回のみ発現し、臨床的に意味はないと判断された。

0～3ヵ月と比較して、0～12ヵ月の期間中に新たに認められた事前に規定した範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）増加は、非高齢者でプラセボ群の1例、高齢者でスボレキサント高用量群の1例及びプラセボ群の1例で報告された。これらの症例は[2.7.4.3.2.2 項]に示す。いずれの症例も Hy's Law の基準を満たさなかった。

上述したカリウム値及び肝機能検査値（ALT 及び AST）を除き、0～3ヵ月と比較して、0～12ヵ月の期間中、高齢者のスボレキサント高用量群及びプラセボ群で、事前に規定した範囲を超える臨床検査値の変動は新たに発現しなかった。

低用量（0～6ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で事前に規定した範囲を超える散発的な ANC の減少を[2.7.4.5.1.1.1.9.1 項]に示した。0～3ヵ月と比較して、0～6ヵ月の期間中には事前に規定した範囲を超える ANC の減少は、非高齢者及び高齢者ともに新たに認められなかった[付録2.7.4: 99] [付録2.7.4: 100]。0～6ヵ月に、スボレキサント低用量群3例及びプラセボ群2例の非高齢者5例に、事前に規定された範囲を超える肝機能検査値（ALT 及び AST）増加がみられた[付録2.7.4: 99] [付録2.7.4: 100]。これらの症例については[2.7.4.3.2.2 項]に示す。

事前に規定した範囲を超える臨床検査値の変動の発現率を非高齢者については[付録2.7.4: 95]及び[付録2.7.4: 96]、高齢者については[付録2.7.4: 97]及び[付録2.7.4: 98]に示す。

2.7.4.5.1.1.1.10　年齢区分別のバイタルサイン

全体的に、短期又は長期投与中に、いずれの年齢区分別部分集団でも、問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.10.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

高齢者、非高齢者のいずれも、測定時刻にかかわらず、バイタルサインに臨床的に意味のある経時的な変化又は傾向は認められなかった。

非高齢者では、事前に規定した範囲を超えるバイタルサインの変動の発現率は全体的に低かった。また、事前に規定した範囲を超える体重増加（ベースラインから7%以上増加と定義）が28

C Confidential

例で認められたが、スボレキサント群［低用量群：2.8%（8例）、高用量群：2.4%（16例）］の方がプラセボ群（0.7%、4例）よりも多かった。これらの変化は、非 PSG 測定日に体重測定が行われた場合にのみ認められた（すなわち、Q コホートの全測定及び PQ コホートの測定時刻を問わない測定）。これらの増加量は5.1～12.1 kg で、これらはスボレキサントの投与とは関係なく、投与期間に一貫性はなかった。これらのうち有害事象と判定されたものはなく、いずれの患者も試験を完了又はその他の理由で中止した。さらに、午後（PSG 測定前）と午前（PSG 測定後）に体重測定が行われた PQ コホートの患者では、このような増加は認められなかった。以上より、投与群間の発現率におけるこれらのわずかな差は臨床的に意味がないと考えられる。

また、血圧、脈拍数、呼吸数又は体温に投与群間で差は認められなかった。

高齢者では、非高齢者と同様に、いずれのバイタルサインについても、事前に規定した範囲を超える変動の発現率は全体的に低く、投与群間で同様であった。また、事前に規定した範囲を超える体重減少（ベースラインから7%以上減少と定義）が認められた患者数は、測定時刻を問わない場合で、高齢者のスボレキサント低用量群（1.5%、3例）の方がプラセボ群（0例）よりも多かった。これらの減少量は4.6～10 kg で、有害事象と判定されたものはなく、いずれの患者も試験を完了又はその他の理由で中止した。さらに、午前又は午後に測定された体重のそれぞれの減少に関して、PQ コホートの投与群間に差は認められなかった。以上の検討結果に基づき、投与群間の発現率におけるこれらのわずかな差は臨床的に意味がないと考えられる。

また、血圧、脈拍数、呼吸数又は体温に投与群間差は認められなかった。

バイタルサイン測定値のベースラインからの経時的な平均変化量を、非高齢者については[2.7.4.9.3 項]（付録128及び129）、高齢者については[2.7.4.9.3 項]（付録130及び131）に示す。

非高齢者で事前に規定した範囲を超えるバイタルサインの変動の発現率を[付録2.7.4: 103]、[付録2.7.4: 104]、[付録2.7.4: 105]及び[付録2.7.4: 106]に示す。

高齢者で事前に規定した範囲を超えるバイタルサインの変動の発現率を[付録2.7.4: 107]、[付録2.7.4: 108]、[付録2.7.4: 109]及び[付録2.7.4: 110]に示す。

2.7.4.5.1.1.1.10.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

高齢者及び非高齢者では、0～12ヵ月のスボレキサント高用量群又はプラセボ群及び0～6ヵ月のスボレキサント低用量群又はプラセボ群では、いずれのバイタルサインについても、事前に規定した範囲を超える変動の発現率は全体的に低かった。また、事前に規定した範囲を超える変動の発現率は高齢者及び非高齢者間で同様であった。

いずれの年齢区分別部分集団でも体重にスボレキサント群とプラセボ群で差は認められなかったことから、0～3ヵ月に年齢区分別部分集団のスボレキサント群に認められた軽度の体重変化には臨床的に意味がないことが確認された。

0～12ヵ月に、スボレキサント高用量群又はプラセボ群でみられた事前に規定した範囲を超えるバイタルサインの変動の発現率を、非高齢者については[付録2.7.4: 111]及び[付録2.7.4: 112]に示し、高齢者については[付録2.7.4: 113]及び[付録2.7.4: 114]に示す。

0～6ヵ月のスボレキサント低用量群又はプラセボ群でみられた事前に規定した範囲を超えるバ

Confidential

イタルサインの変動の発現率を、非高齢者については[付録2.7.4: 115]及び[付録2.7.4: 116]、高齢者については[付録2.7.4: 117]及び[付録2.7.4: 118]に示す。

2.7.4.5.1.1.1.11　年齢区分別の心電図

全体的に、投与期間にかかわらず、いずれの年齢区分別部分集団でも心電図にスボレキサントに関連した影響は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.11.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

投与群間及び年齢区分別部分集団間で、臨床的に意味のある変動又は一貫した傾向は認められなかった。[2.7.4.9.3 項]（付録132及び133）。投与群間及び年齢区分別部分集団間で、結果は同様であった。

全集団での変化量は、[2.7.4.4.2.2.1 項]に示す。

補正 QT 間隔（Bazett 補正式）の経時的な延長に関して、事前に規定した範囲を超える変動の発現率を、非高齢者については[付録2.7.4: 119]及び[付録2.7.4: 120]、高齢者については[付録2.7.4: 121]及び[付録2.7.4: 122]に示す。

2.7.4.5.1.1.1.11.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

非高齢者及び高齢者について、0～12ヵ月のスボレキサント高用量群又はプラセボ群及び0～6ヵ月のスボレキサント低用量群又はプラセボ群の結果は、0～3ヵ月の結果と同様であった。

0～12ヵ月に、スボレキサント高用量群又はプラセボ群での補正 QT 間隔（Bazett 補正式）の経時的な延長に関して、事前に規定した範囲を超える変動の発現率を、非高齢者については[付録2.7.4: 123]及び[付録2.7.4: 124]、高齢者については[付録2.7.4: 125]及び[付録2.7.4: 126]に示す。

0～6ヵ月に、スボレキサント低用量群又はプラセボ群での補正 QT 間隔（Bazett 補正式）の経時的な延長に関して、事前に規定した範囲を超える変動の発現率を、非高齢者については[付録2.7.4: 127]及び[付録2.7.4: 128]、高齢者については[付録2.7.4: 129]及び[付録2.7.4: 130]に示す。

2.7.4.5.1.1.1.12　年齢区分別の安全性の要約

プラセボ群の非高齢者及び高齢者と比較して、スボレキサント低用量群又はスボレキサント高用量群の非高齢者及び高齢者で、発現率が最も高かった有害事象は傾眠であり、年齢の増加に伴った発現率の増加は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は非高齢者と比較して高齢者で高かったが、スボレキサント群とプラセボ群の発現率は同程度であり、個々の重篤な有害事象の発現率は0.2%未満であった。投与中止に至った有害事象の発現率も非高齢者及び高齢者で低く、投与群間で同様であった。ほとんどの特に注目すべき有害事象の発現率は、非高齢者及び高齢者で非常に低く、投与群間で同様であった。高齢者で発現率が高かった転倒・転落の発現率は、投与群間で同様であった。転倒・転落は、転倒・転落の一因となる状況又は転倒・転落を引き起こす状況に伴うものであり（例：欠陥のあるはしご又はその他の不安定な足場、凍結状態又は滑りやすい路面状態など）、傾眠又は協調運動障害に関連するものではなかった。非高齢者と高齢者で、

C Confidential

自動車事故又は交通違反の発現率は、投与群間及び年齢区分別部分集団間で同程度であった。非高齢者及び高齢者で、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図の評価で、プラセボ群と比較してスボレキサント群で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

結論として、スボレキサントの忍容性は、年齢区分別部分集団間で同程度であり、第Ⅲ相試験の併合解析集団と同様であり、最長12ヵ月投与された非高齢者及び高齢者で臨床的に意味のある差は認められなかった。65歳以上75歳未満と75歳以上の高齢者でスボレキサントの忍容性を評価したが、これらの高齢者の部分集団間の安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.2　性別

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の性別による有害事象の要約及び発現率を示す。

2.7.4.5.1.1.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

男性

有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群（40.8%）又はプラセボ群（43.0%）よりも、高用量群（48.7%）で高かった。スボレキサント高用量群で発現率が最も高かった有害事象は傾眠であり（10.1%）、スボレキサント低用量群（3.4%）及びプラセボ群（4.2%）では低くかった。器官別大分類の精神障害のうち、2%以上の発現率で男性患者に発現した有害事象は悪夢のみであり、発現率はプラセボ群よりもスボレキサント群で高かった（スボレキサント低用量群：2.9%、スボレキサント高用量群：1.2%、プラセボ群：0.3%）。また、投与群間でわずかな差が認められたその他の有害事象は、疲労（スボレキサント低用量群：2.3%、スボレキサント高用量群：3.4%、プラセボ群：1.8%）及び薬剤誤投与（スボレキサント低用量群：4.0%、スボレキサント高用量群：2.8%、プラセボ群：1.8%）であった。これらの結果は、第Ⅲ相試験の併合解析集団全体で認められたものと同様であった。また、下痢の発現率は、プラセボ群（1.3%）及びスボレキサント高用量群（1.0%）よりもスボレキサント低用量群（3.4%）で高かった。

女性

発現率が最も高かった有害事象は傾眠であり、発現率はプラセボ群（2.3%）よりもスボレキサント群（低用量群：8.5%、高用量群：11.1%）で高かった。また、頭痛の発現率は男性（スボレキサント低用量群：4.0%、スボレキサント高用量群：4.9%、プラセボ群：5.7%）と比べ女性で高く（スボレキサント低用量群：9.1%、スボレキサント高用量群：7.7%、プラセボ群：6.1%）、一般的に女性集団に多く発現する頭痛の疫学データと一致していた[資料5.4: 691] [資料5.4: 692] [資料5.4: 698]。これらの事象はおおむね軽度で、投与中止に至った頭痛の発現率は、すべての投与群で非常に低かった［スボレキサント低用量群：0.4%（2例）、スボレキサント高用量群：0%、プラセボ群：0.3%（3例）］[付録2.7.4: 20]。

器官別大分類の精神障害のうち、2%以上の発現率で女性患者に発現した有害事象（男性での発現率は2%未満）は異常な夢であり、発現率はプラセボ群よりもスボレキサント群で高かった（スボレキサント低用量群：2.2%、スボレキサント高用量群：2.4%、プラセボ群：0.6%）。悪夢の発

Confidential

現率は、プラセボ群（0.8%）よりもスボレキサント高用量群（2.0%）で高く、スボレキサント低用量群（0.6%）ではプラセボ群と同程度であった。

その他の有害事象の発現率は、プラセボ群よりもスボレキサント低用量群及びスボレキサント高用量群でわずかに高かった［疲労：スボレキサント低用量群（2.2%）、スボレキサント高用量群（4.1%）、プラセボ群：1.7%）］及び［口内乾燥：スボレキサント低用量群（2.2%）、スボレキサント高用量群（3.4%）、プラセボ群（1.2%）］。これらの結果は、第Ⅲ相試験の併合解析集団で認められたものと同様であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の性別による有害事象の要約を[付録2.7.4: 131]に示す。男性及び女性の有害事象の要約（発現率2%以上）を、それぞれ、[付録2.7.4: 132]及び[付録2.7.4: 133]に示す。

性別による有害事象の要約

男性の有害事象発現率は、スボレキサント高用量群の方がプラセボ群よりも高かった。女性の有害事象発現率は投与群間で同程度であったが、男性よりも高かった。

傾眠は、男性及び女性のいずれにおいても用量依存的に発現した。疲労は、女性においてのみ用量依存的に発現したが、発現率は男性と同様であり、症例数が男性の方が少ないことから、性別間で明らかな違いはないと考えられる。異常な夢は、女性で発現率が高かったが、これも同様に、全体的な発現率は低く、男性での発現率が低く、症例数が少ないことから、性別及び用量別の比較は限定的な意味しか持たない。

年齢及び性別の部分集団

症例数は、部分集団間及び投与群間でばらつきがあり、一部の集団で症例数が少なかったため、意味のある比較ができなかった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の非高齢者及び高齢者で発現した有害事象の要約を男女別にそれぞれ[付録2.7.4: 134]及び[付録2.7.4: 135]に示す。

性別の部分集団内での年齢区分別比較

〈男性〉

男性での有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群で、高齢男性（36.2%）と比べ、非高齢男性（43.8%）で高かった。この点を除けば、男性の全体的な有害事象のプロファイルは年齢区分別部分集団間で同程度であった[付録2.7.4: 136] [付録2.7.4: 138]。

傾眠の発現率は、高齢男性（スボレキサント低用量群：1.4%、スボレキサント高用量群：7.8%、プラセボ群：4.7%）よりも非高齢男性（スボレキサント低用量群：4.8%、スボレキサント高用量群：12.3%、プラセボ群：3.7%）で高かった。また、器官別大分類の精神障害の発現率は、高齢男性よりも非高齢男性で高かった。非高齢男性では、スボレキサント低用量群及びスボレキサント高用量群の発現率が、プラセボ群と比べ高く（スボレキサント低用量群：7.6%、スボレキサン

C Confidential

ト高用量群：8.3%、プラセボ群：2.8%)、高齢男性では、投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量群：4.3%、スボレキサント高用量群：4.7%、プラセボ群：3.5%)。異常な夢、悪夢及び鼻咽頭炎の発現率は、高齢男性よりも非高齢男性で高かった。

〈女性〉

女性での有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群及びプラセボ群で、高齢女性（スボレキサント低用量群：55.6%、プラセボ群：52.5%）と比べ、非高齢女性（スボレキサント低用量群：45.2%、プラセボ群：45.6%）で低い傾向にあったが、スボレキサント高用量群の発現率は年齢区分別の部分集団間で同程度であった[付録2.7.4: 137] [付録2.7.4: 139]。この点を除けば、有害事象プロファイルは、非高齢女性と高齢女性で同程度であった。

傾眠の発現率は、高齢女性（スボレキサント低用量群：7.5%、スボレキサント高用量群：9.4%、プラセボ群：2.3%）よりも、非高齢女性（スボレキサント低用量群：9.1%、スボレキサント高用量群：12.6%、プラセボ群：2.3%）で高く、両年齢区分の部分集団で用量依存性が認められた。器官別大分類の精神障害は、非高齢女性のスボレキサント高用量群でよくみられたが（スボレキサント低用量群：3.2%、スボレキサント高用量群：7.5%、プラセボ群：4.1%)、高齢者では、スボレキサント低用量群の方がスボレキサント高用量群及びプラセボ群より発現率が高く（スボレキサント低用量群：8.3%、スボレキサント高用量群：5.6%、プラセボ群：2.0%)、全体的な発現率はおおむね低かったものの、高齢女性での悪夢及び異常な夢の発現率は高かった。

年齢区分の部分集団内の性別の比較

〈非高齢者〉

全体的に、有害事象プロファイルは、非高齢男性及び非高齢女性で同様であった。

全団同様、非高齢女性の傾眠の発現率は、用量依存的であったが、非高齢男性の傾眠の発現率は、スボレキサント低用量群及びプラセボ群で同様であった。同様に、非高齢女性の疲労の発現率は、用量依存的であったが、非高齢男性では認められなかった。非高齢男性の異常な夢の発現率は、スボレキサント群（両用量）で高かったが、非高齢女性ではスボレキサント高用量群のみで高かった。悪夢の発現率は、非高齢男性のスボレキサント低用量群でよくみられたが（3.8%)、非高齢男性及び非高齢女性のその他の投与群では低かった（2.0%以下)。薬剤誤投与の発現率は、非高齢女性（スボレキサント低用量群：4.3%、スボレキサント高用量群：1.7%、プラセボ群：2.3%）と比べ、非高齢男性のスボレキサント群（スボレキサント低用量群：6.7%、スボレキサント高用量群：4.0%、プラセボ群：2.3%）で高かった。

非高齢者で、性別により個々の有害事象の発現率に違いがある可能性も考えられたが、各性別内の有害事象の発現率は投与群間で同程度であり、特に安全性上の問題は認められなかった。

Confidential

〈高齢者〉

女性の部分集団全体と同様に、高齢女性での有害事象の発現率は（スボレキサント低用量群：55.6%、スボレキサント高用量群：53.0%、プラセボ群：52.5%）、いずれの投与群でも、高齢男性（スボレキサント低用量群：36.2%、スボレキサント高用量群：46.7%、プラセボ群：44.1%）と比べ、高かった。一方、高齢男性の有害事象の発現率は、スボレキサント高用量群とプラセボ群で同程度であり、スボレキサント低用量群で低かった。

全集団同様、高齢女性の傾眠の発現率に用量依存性が認められたが、高齢男性では認められなかった。同様に、高齢女性の疲労の発現率に用量依存性が認められたが、高齢男性では認められなかった。

器官別大分類の精神障害の発現率は、高齢男性と比べ、高齢女性で高かった。しかし、精神障害の個々の有害事象の発現率は、一般的に高齢者では低く、高齢女性で最も発現率が高かった有害事象は異常な夢（スボレキサント低用量群：3.8%）及び悪夢（スボレキサント高用量群：2.2%）であり、精神障害のその他の個々の有害事象のスボレキサント群での発現率は、高齢男性及び女性で2%未満であった[2.7.4.9.3 項]（付録138及び139）。

その他の器官別大分類及び個々の有害事象の発現率は、高齢者の性別の部分集団間でおおむね均衡がとれており、全集団と同程度であった。

性別及び年齢区分別の有害事象の要約

男性及び女性で発現した有害事象は、第Ⅲ相試験の併合解析集団の全集団と同様であり、性別及び年齢区分別部分集団に特有の有害事象の発現はなく、安全性上の問題は認められなかった。第Ⅲ相試験の併合解析集団で発現率が高かった有害事象は、高齢女性及び非高齢男性でより発現率が高かったが、全集団と高齢女性及び非高齢男性の発現率の差はわずかであり、臨床的に意味があるとは考えられない。

2.7.4.5.1.1.2.2　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験で発現した有害事象を性別により要約し、臨床薬理試験の安全性統合概要に示す[資料5.3.5.3.1: R839]。女性及び男性別の有害事象を[資料5.3.5.3.1: R839]（付録5及び6）に示す。

第Ⅰ相試験で記載したように、男性及び女性でみられた有害事象プロファイルは、比較的よくみられる有害事象と同様であった。

2.7.4.5.1.1.3　人種

2.7.4.5.1.1.3.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）に含まれた人種は、主に白人（77.6%）又はアジア人（12.4%）であり、黒人及びその他の人種はかなり少数であった。黒人及びその他の人種は投与群内の患者数が少数であったため、人種別部分集団間で意味のある比較をするには限界がある。

C Confidential

白人

第Ⅲ相試験に参加した患者が主に白人であったことから、白人の有害事象プロファイルは、第Ⅲ相試験の併合解析集団と同様であった。

アジア人

スボレキサント低用量群ではアジア人の割合が白人の割合より高かった（アジア人：26.7%、白人：16.4%）が、スボレキサント高用量群ではアジア人の割合が白人の割合より低かった（アジア人：37.4%、白人：47.6%）。この不均衡の原因として、割付比（028試験ではQコホートへの組入れを日本人に限定し、割付比をスボレキサント高用量群：スボレキサント低用量群：プラセボ群で3：2：3とした）や、スボレキサント高用量群及びプラセボ群のみを設定した長期安全性試験（009試験）に参加したアジア人がごく少数であったことなどが考えられる。

アジア人の全般的な有害事象プロファイルは、第Ⅲ相試験の併合解析集団の全般的な有害事象プロファイルと同様であった。プラセボ群の有害事象の発現率は、アジア人（35.2%）の方が、第Ⅲ相試験の併合解析集団（46.6%）よりも低かった。スボレキサント群のアジア人には重篤な有害事象は発現しなかった。

全集団と同様、発現率が最も高かった有害事象は傾眠で、用量依存的に発現した。疲労及び倦怠感の発現率にはアジア人と全体集団との間で若干のばらつきがみられ、倦怠感の発現率はアジア人の方が高かった［スボレキサント低用量群：アジア人（1.1%）及び全集団（0.2%）、スボレキサント高用量群：アジア人（4.6%）及び全集団（0.7%）、プラセボ群：アジア人（1.6%）及び全集団：（0.4%）］。疲労の発現は用量依存的ではなかった［スボレキサント低用量群：アジア人（4.3%）及び全集団（2.2%）、スボレキサント高用量群：アジア人（0.8%）及び全集団（3.8%）、プラセボ群：アジア人（0%）及び全集団（1.8%）］。器官別大分類の精神障害でも、アジア人に用量依存的な有害事象の発現は認められなかった［スボレキサント低用量群：アジア人（5.4%）及び全集団（5.7%）、スボレキサント高用量群：アジア人（3.8%）及び全集団（6.6%）、プラセボ群：アジア人（0.8%）及び全集団（3.1%）］。

黒人

第Ⅲ相試験の併合解析集団の全般的な有害事象プロファイルと異なり、黒人では、有害事象の発現率はスボレキサント群とプラセボ群との間で同程度であった。黒人に発現した個々の有害事象は、全集団に発現したものと同様であった。

その他の人種

その他の人種は、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系住民、アメリカインディアン又はアラスカ先住民、並びに複数人種（その他不特定の人種）であった。このことからも、また各投与群内の患者数が少数であったことからも、他の集団との意味のある比較には限界がある。これらの集団では、有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（全集団より低かった）が、副作用の発現率は、スボレキサント群（スボレキサント低用量群：26.1%、スボレキサント高用量群：

C Confidential

15.7%）の方がプラセボ群（8.7%）よりも高かった。全体として、個々の有害事象は、第Ⅲ相試験の併合解析の全集団に発現したものと同様であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）での有害事象（発現率2%以上）を、人種別に、白人については[付録2.7.4: 140]及び[付録2.7.4: 144]、アジア人については[付録2.7.4: 141]及び[付録2.7.4: 145]、黒人については[付録2.7.4: 142]及び[付録2.7.4: 146]、その他の人種については[付録2.7.4: 143]及び[付録2.7.4: 147]に示す。

人種別の有害事象の要約

人種別部分集団の症例数は、特に黒人及びその他の人種で小さかったため、人種別部分集団間の直接的な臨床的に意味のある比較には限界がある。白人、黒人及びその他の人種での全般的な有害事象プロファイルは、同様であった。

アジア人で認められた違いは、全集団に比べ、スボレキサント群の有害事象発現率に明確な用量依存性がみられなかったこと及びプラセボ群の有害事象の発現率が低い傾向にあったことである。また、アジア人と全集団で認められた差のいくつかは、有害事象を分類する際の文化的な違い（例：倦怠感と疲労、悪夢と異常な夢）によるものとも考えられ、臨床的に意味はないと考えられる。

年齢区分別及び人種別の部分集団

一部の人種では各年齢区分別部分集団内の症例数が少なかったため、スボレキサント低用量群で15例未満であった黒人及びその他の人種に関しては、年齢区分別部分集団間で意味のある比較を行うことが不可能である。そのため、白人とアジア人との比較に焦点を当てた。

人種内の年齢区分別の比較

〈白人〉

白人の非高齢者及び高齢者の有害事象プロファイルは、第Ⅲ相試験の併合解析の全集団と同様であった。

〈アジア人〉

アジア人非高齢者に比べて、アジア人高齢者では有害事象が用量依存的に発現した（高齢者のスボレキサント低用量群：43.8%、スボレキサント高用量群：51.0%、非高齢者のスボレキサント低用量群：45.9%、スボレキサント高用量群：43.2%）。アジア人で発現率が高かった有害事象のうち、各投与群内の傾眠の発現率は、年齢区分別部分集団間で同程度であったが、倦怠感の発現率は、非高齢者の方が高齢者よりも高かった。

C Confidential

年齢区分内の人種別の比較

〈人種別の非高齢者〉

全体的に、アジア人非高齢者及び白人非高齢者のデータは、年齢又は人種の併合集団のデータと同様であった。

〈人種別の高齢者〉

白人高齢者に比べて、アジア人高齢者では有害事象の発現率が用量依存的であった。傾眠の発現率は、アジア人高齢者（スボレキサント低用量群：9.4%、スボレキサント高用量群：14.3%、プラセボ群：7.3%）の方が白人高齢者（スボレキサント低用量群：5.2%、スボレキサント高用量群：8.1%、プラセボ群：3.1%）よりも高かったが、プラセボとの差ではアジア人と白人で同様であった。全体的に、高齢者の人種別部分集団間には、有害事象の発現率の点である程度のばらつきがみられたが、有害事象の種類は部分集団間で同様であり、臨床的に問題となる有害事象はいずれの部分集団にも認められなかった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の有害事象の要約を、年齢区分（非高齢者及び高齢者）別に、白人については[付録2.7.4:148]及び[付録2.7.4: 149]、アジア人については[付録2.7.4: 150]及び[付録2.7.4: 151]、黒人については[付録2.7.4: 152]及び[付録2.7.4: 153]、その他の人種については[付録2.7.4: 154]及び[付録2.7.4: 155]に示す。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の有害事象（発現率が0%以上）を、年齢区分（非高齢者と高齢者）別に、白人については[2.7.4.9.3 項]（付録144及び145）、アジア人については[2.7.4.9.3 項]（付録146及び147）、黒人については[2.7.4.9.3 項]（付録148及び149）、その他の人種については[2.7.4.9.3 項]（付録150及び151）に示す。

人種別及び年齢区分別の有害事象の要約

多くの年齢区分別及び人種別部分集団で患者数が少数であったため比較には限界があったが、人種別部分集団と年齢区分別部分集団との間に認められたわずかな差は、臨床的に意味のないものと考えた。

2.7.4.5.1.1.3.2　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の有害事象を人種別に臨床薬理試験の安全性統合概要に示す[資料5.3.5.3.1: R839]。白人、黒人及びアジア人の有害事象を[資料5.3.5.3.1: R839]（付録9、10及び11）に示す。

スボレキサント群に占める割合は、白人が73.2%、黒人が16.3%、アジア人が7.4%（58例、005試験のパート1に参加した日本人被験者16例は含まない）であった。第Ⅰ相試験で発現した有害事象は、白人、黒人及びアジア人との間で一貫した傾向がみられた。

Confidential

2.7.4.5.1.1.4　民族

2.7.4.5.1.1.4.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

ヒスパニック系又はラテンアメリカ系

ヒスパニック系又はラテンアメリカ系で発現率が最も高かった器官別大分類は神経系障害で、プラセボ群（13.6%）と比べ、スボレキサント低用量群（22.2%）及びスボレキサント高用量群（26.4%）で高かった。この分類内で発現率が最も高かった個々の有害事象は傾眠であり、スボレキサント高用量群（15.4%）及びスボレキサント低用量群（12.2%）で、プラセボ群（3.9%）よりも高かった。

器官別大分類の精神障害の個々の有害事象については、ヒスパニック系又はラテンアメリカ系で発現率が2%以上であったのは悪夢のみで、発現率はスボレキサント群の方がプラセボ群よりも高かった［スボレキサント低用量群：2.2%（2例）、スボレキサント高用量群：1.0%（2例）、プラセボ群0%］。

ヒスパニック系又はラテンアメリカ系では、全集団に比べて有害事象の発現率に、投与群間で差があったが、その多くはわずかな差であった。

非ヒスパニック系又は非ラテンアメリカ系

非ヒスパニック系又は非ラテンアメリカ系で発現率が最も高かった器官別大分類は神経系障害で、スボレキサント低用量群（15.6%）及びプラセボ群（13.1%）と比べ、スボレキサント高用量群（20.5%）で高かった。この分類内で発現率が最も高かった個々の有害事象は傾眠であり、非ヒスパニック系又は非ラテンアメリカ系での発現率は、スボレキサントのいずれの用量群（スボレキサント低用量群：5.5%、スボレキサント高用量群：9.8%）でも、プラセボ群（2.9%）に比べて高かった。

全体として、有害事象の発現率で投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

民族別の有害事象の要約

ヒスパニック系又はラテンアメリカ系では、有害事象の発現率はスボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群の方がプラセボ群よりも高かった。非ヒスパニック系又は非ラテンアメリカ系では、有害事象の発現率はいずれの投与群間でも同程度で、ヒスパニック系又はラテンアメリカ系よりも高かった。

器官別大分類の神経系障害の個々の有害事象、特に傾眠の有害事象の発現率は、ヒスパニック系又はラテンアメリカ系及び非ヒスパニック系又は非ラテンアメリカ系の両集団でスボレキサントに用量依存的に発現した。

第Ⅲ相試験の併合解析集団の有害事象の発現率は用量依存的であったが、ヒスパニック系又はラテンアメリカ系ではそれほど顕著なものではなかった。これは、この部分集団では症例数が少なく、これらの結果は真の差というよりはばらつきである可能性が高い。その他の点については、有害事象プロファイルは、民族別部分集団間でも、また全集団とも、同様であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）での有害事象の要約を[付録2.7.4: 156]に民族別に示す。

Confidential

非ヒスパニック系又は非ラテンアメリカ系の患者及びヒスパニック系又はラテンアメリカ系の患者での有害事象（発現率2%以上）をそれぞれ[付録2.7.4: 157]及び[付録2.7.4: 158]に示す。

2.7.4.5.1.1.4.2　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の有害事象を民族別に臨床薬理試験の安全性統合概要に示す[資料5.3.5.3.1: R839]。非ヒスパニック系及びヒスパニック系の被験者の有害事象をそれぞれ[資料5.3.5.3.1: R839]（付録12及び13）に示す。

スボレキサントのみの投与を受けた被験者の割合は、ヒスパニック系が81.5%、非ヒスパニック系が18.5%であった。第Ⅰ相試験で発現した有害事象には、ヒスパニック系と非ヒスパニック系の被験者との間で一貫した傾向がみられた。

2.7.4.5.1.1.5　BMI

有害事象の評価対象としたBMI（kg/m^2）に基づく部分集団は、過少体重患者（BMI：18.5未満）、正常体重患者（BMI：18.5以上25未満）、過体重患者（BMI：25以上30未満）及び肥満患者（BMI：30超）であった。過少体重患者の数が少なかったため、過少体重患者と正常体重患者のデータは併合した。ただし、部分集団別の投与群で例数が少ないものがあったため、部分集団間の意味のある比較には限界があった。

<u>過少体重・正常体重</u>

有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量群：44.0%、スボレキサント高用量群：49.3%、プラセボ群：44.1%）。

スボレキサント高用量群及びスボレキサント低用量群で発現率が最も高かった有害事象は、傾眠（スボレキサント高用量群：11.0%、スボレキサント低用量群：7.4%）であり、プラセボ群での発現率（2.2%）はこれらよりも低かった。

器官別大分類の精神障害の発現率は、プラセボ群（2.9%）と比べ、スボレキサント高用量群（5.9%）及びスボレキサント低用量群（5.3%）で高かった。この部分集団では、異常な夢の発現率が、プラセボ群（0.4%）と比べ、スボレキサント高用量群（1.8%）及びスボレキサント低用量群（2.1%）で高かった。このような差は全集団でも認められた。疲労の発現率は、プラセボ群（1.1%）と比べ、スボレキサント高用量群（3.7%）及びスボレキサント低用量群（3.3%）で高かった。口内乾燥の発現率は、プラセボ群（1.1%）と比べ、スボレキサント高用量群（3.1%）の方が高く、スボレキサント低用量群では1.2%であった。このような差は全集団でも認められた。

<u>過体重</u>

過体重患者に発現した有害事象は、第Ⅲ相試験の併合解析の全集団と同様であった。また、過体重患者では、有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量群：47.4%、スボレキサント高用量群：49.8%、プラセボ群：48.6%）。発現率が最も高かった有害事象は傾眠であり、プラセボ群（3.0%）と比べ、スボレキサント低用量群（7.2%）及びスボレキサント高用

C Confidential

量群（8.9%）で高かった。

肥満

全体として、肥満患者の有害事象の発現率は、第Ⅲ相試験の併合解析の全集団よりも高かったが（スボレキサント低用量群：53.6%、スボレキサント高用量群：56.9%、プラセボ群：48.2%）、発現率が特に高かった有害事象はなく、この部分集団に特有の安全性上の問題は認められなかった。スボレキサント低用量群での傾眠の発現率（1.8%）は、プラセボ群（5.3%）及びスボレキサント高用量群（13.4%）に比べて低く、第Ⅲ相試験の併合解析の全集団と比べても低かった。肥満患者での発現率が最も高かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症であった。発現率はスボレキサント低用量群（28.6%）の方がプラセボ群（15.3%）よりも高く、スボレキサント高用量群では15.1%であった。

BMI 別の有害事象の要約

肥満患者では、有害事象の発現率はスボレキサント高用量群の方がプラセボ群よりも高かったが、過少体重、正常体重又は過体重では、有害事象の発現率はいずれの投与群でも同程度で、肥満患者よりも低かった。

器官別大分類の神経系障害に含まれる個々の有害事象、特に傾眠の有害事象の発現率は、過少体重・正常体重及び過体重患者で用量依存的であったが、肥満患者にはそのような影響は認められなかった。しかしながら、これらの差に臨床的に意味はないと考えられた。

第Ⅲ相試験の併合解析の全集団と比較して、BMI に基づく部分集団間に、有害事象プロファイルについての臨床的に意味のある差は認められず、体重又は BMI に基づく安全性上の問題は示唆されなかった。

過少体重・正常体重患者、過体重患者及び肥満患者の有害事象の要約を、それぞれ[付録2.7.4: 159]、[付録2.7.4: 160]及び[付録2.7.4: 161]に示す。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の過少体重・正常体重患者、過体重患者及び肥満患者での有害事象（発現率2%以上）を、それぞれ[付録2.7.4: 162]、[付録2.7.4: 163]及び[付録2.7.4: 164]に示す。

2.7.4.5.1.2　合併症

2.7.4.5.1.2.1　呼吸器系疾患

軽度から中等度の COPD（032試験）又は OSA（036試験）を有する患者にスボレキサントを反復投与した2つの無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験で、第1日及び第4日の就寝前にスボレキサント投与後の呼吸機能への影響について評価した。

軽度から中等度の OSA 患者では、スボレキサント40 mg の4日間反復与後に、無呼吸・低呼吸指数（AHI）がプラセボ群に比べてわずかに増加した。90%信頼区間の上限は、事前に定められた臨床的有意性の限界値である5をわずかに上回っていた。第4日での投与群間の AHI の平均値の差（スボレキサントープラセボ）及び90%信頼区間は2.66（0.22～5.09）であった。しかし、スボレキサントの単回投与では、AHI への影響は認められなかった。スボレキサントを単回及び反復

投与した後には、SaO_2に対する影響は認められなかった。軽度から中等度の COPD 患者では、スボレキサントを単回及び反復投与後（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、SaO_2及び AHI に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。両試験で、男女患者でのスボレキサントの忍容性はおおむね良好であった。重篤な臨床症状の有害事象又は死亡は報告されず、有害事象により中止した患者もいなかった。COPD 患者を対象とした試験[資料5.3.4.2: P032]では、スボレキサント群で発現率が最も高かった有害事象は傾眠（12.0%、25例中3例）であり、プラセボ群での発現率は0%であった。OSA 患者を対象とした試験[資料5.3.4.2: P036]では、スボレキサント群で発現率が最も高かった有害事象は傾眠（19.2%、26例中5例）であり、プラセボ群での発現率は0%であった。すべての有害事象は、軽度又は中等度と判定された。詳細は、[2.7.2.3.4.3 項]に示す。

2.7.4.5.1.2.2　肝機能障害

第 I 相試験（017試験）で、肝機能障害患者を対象にスボレキサントの薬物動態並びに安全性及び忍容性を評価した。この試験のパート I で、中等度肝機能障害患者（8例、Child-Pugh スコア：7～9）及びマッチングさせた対照健康被験者8例にスボレキサント20 mg を投与した。スボレキサントの薬物動態（蛋白結合型及び蛋白非結合型）は、中等度肝機能不全患者と対応する対照健康被験者の間で同様であった。欧州連合及び米国の規制ガイダンスに従い、健康被験者と中等度肝機能障害患者の間の有意な薬物動態の差を評価したが、中等度肝機能障害患者と対照健康患者の間で有意な薬物動態の差が認められなかったことから、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア：5～6）を対象にした本試験の第2部は実施しなかった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア：10～15）には、一般的に脳症患者が含まれるため[資料5.4: 640]、催眠作用のある薬物は通常回避されることから、これらの患者を対象とするスボレキサントの薬物動態の評価は実施しなかった。

中等度肝機能障害患者へのスボレキサント投与の忍容性はおおむね良好であった。この試験で発現率が最も高かった有害事象は傾眠であり、中等度肝機能不全患者8例中6例及び対照健康被験者8例中5例で報告された。以上から、軽度又は中等度肝機能障害患者で用量調節を行う必要はないと考えられた。ただし、脳症患者には不眠症治療薬の作用が強めに現れる可能性があり、安全性に問題が生じるおそれがあることから、重度肝機能障害患者は、スボレキサントの試験対象集団としては適切でないと判断した。また、重度肝機能障害患者では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、スボレキサントの使用は推奨されない。詳細な情報は、[2.7.2.2.2.4 項]に示す。

2.7.4.5.1.2.3　腎機能障害

第 I 相試験（023試験）で、腎機能障害患者を対象にスボレキサントの薬物動態並びに安全性及び忍容性を評価した。この試験のパート I では、重度腎機能障害患者（8例、尿中クレアチニンクリアランス≦30 mL/min/1.73 m^2）及びマッチングさせた対照健康被験者8例に20 mg のスボレキサントを投与した。スボレキサントの薬物動態（蛋白結合型及び蛋白非結合型）は、重度腎機能障害患者と対応する対照健康被験者で同様であった。重度腎機能障害患者での薬物動態の結果に基づき、軽度及び中等度腎機能障害患者並びに対応する対照健康被験者（16例）を組み入れる予定

C Confidential

であった本試験のパートⅡは実施しなかった。スボレキサント20 mg の忍容性はおおむね良好であった。重度腎機能障害患者で2例2件の有害事象が報告された［傾眠及び希発月経（報告事象名は月経痛）］。腎機能障害患者では用量調節は不要である。詳細な情報は、[2.7.2.2.2.5 項]に示す。

2.7.4.5.1.2.4　うつ病

進行性の大うつ病患者は、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の対象からは除外したが、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では対象とした。スクリーニング時の QIDS-SR 16 [資料5.4: 47]の合計スコアによると、009試験に参加したほとんどの患者で、症状は軽微であり、主に単独の症状（主に不眠症に関連するもの）が報告され、うつ病は認められなかった（QIDS-SR 16の平均合計スコアは、スボレキサント高用量群：4.5、プラセボ群：4.3）。ベースラインからの経時的変化量（1、3、6、9及び12ヵ月）の評価により、最長12ヵ月間の投与ではいずれの評価時点においても、うつ病の主な症状に関して、スボレキサント群とプラセボ群の間に、統計的に有意な差又は臨床的に意味のある差は認められなかった。入眠及び夜間睡眠に関連する各項目ではいずれの評価時点でもベースラインからの変化量に有意差が認められ、スボレキサント群でプラセボ群と比較して有意な改善が示されたが、他の項目では一貫した差は認められなかった。ベースラインでの抑うつ症状が危険因子の一つとなるかを評価するため、QIDS-SR 16に基づくベースラインでの重症度（10未満と10以上）による部分集団解析を実施した。これらの解析結果から、ベースラインでのうつ病の重症度と投与群の交互作用は認められなかった。

2.7.4.5.1.2.5　合併症がある患者での安全性の要約

健康被験者及び呼吸機能障害患者（軽度から中等度の COPD 又は OSA）の呼吸器系に対する安全性を検討したが、スボレキサントは SaO_2に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。軽度から中等度の OSA 患者では、スボレキサント40 mg の4日間投与後に、AHI がわずかに増加した。しかし、全般的な安全性データ（SaO_2などの呼吸器系の評価項目を含む）からは、呼吸機能障害患者でスボレキサントによる臨床的に意味のある呼吸抑制作用は示されなかった。

肝機能及び腎機能障害の合併症がある被験者において、スボレキサントの忍容性はおおむね良好であった。スボレキサント20 mg を投与した場合、健康被験者と中等度肝機能障害患者又は重度腎機能障害患者との間に有意な薬物動態の差は認められなかった。腎機能障害患者又は軽度から中等度肝機能障害患者では、用量調節は不要である。重度肝機能障害患者では、肝性脳症及び精神状態変化の併発により中枢神経系の有害事象のリスクが増加する可能性があるため、スボレキサントの試験は実施しなかった。

うつ病と不眠症の併存が非常に多いことを考え、ベースラインでの抑うつ症状及び気分の経時的変化を第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）で評価した。その結果、スボレキサントを最長12ヵ月間投与した場合、ベースラインでの抑うつ症状の有無にかかわらず、投与に関連するうつ病又はうつ病の悪化が発現する可能性はなかった。

Confidential

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　地域

北米

北米の患者の有害事象プロファイルは、第Ⅲ相試験の併合解析集団と同様であった。北米の患者では、傾眠の発現率はスボレキサント高用量群（10.8%）及びスボレキサント低用量群（8.9%）がプラセボ群（3.8%）と比べて高かった。また、北米の患者では、異常な夢の発現率もスボレキサント高用量群（2.5%）及びスボレキサント低用量群（2.1%）がプラセボ群（1.1%）と比べて高かった。このような差は第Ⅲ相試験の併合解析の全集団でも認められた。

欧州

欧州の患者では、いずれの有害事象の発現率も、スボレキサント高用量群（53.8%）とプラセボ群（51.5%）で同程度であり、両投与群ともスボレキサント低用量群（47.3%）と比べて高かった。欧州の患者では、傾眠の発現率はスボレキサント高用量群（9.2%）がスボレキサント低用量群（3.0%）及びプラセボ群（1.8%）と比べて高かった。また、欧州の患者では、口内乾燥及び疲労の発現率もスボレキサント高用量群（口内乾燥：3.5%、疲労：5.4%）がスボレキサント低用量群（口内乾燥：1.8%、疲労：2.4%）及びプラセボ群（口内乾燥：0.6%、疲労：1.8%）と比べて高かった。このような差は第Ⅲ相試験の併合解析の全集団でも認められた。

その他の地域

その他の地域の患者では、いずれの有害事象の発現率も、スボレキサント低用量群（38.4%）とプラセボ群（36.1%）で同程度であり、両投与群ともスボレキサント高用量群（46.8%）と比べて低かった。その他の地域の患者では、傾眠の発現率はスボレキサント高用量群（13.3%）がプラセボ群（3.2%）と比べて高く、スボレキサント低用量群の発現率は8.0%であった。頭痛及び倦怠感の発現率は、スボレキサント高用量群（頭痛：6.0%、倦怠感：2.8%）がスボレキサント低用量群（頭痛：2.9%、倦怠感：0.7%）及びプラセボ群（頭痛：2.7%、倦怠感：0.9%）と比べて高かった。このような結果は第Ⅲ相試験の併合解析の全集団では認められなかったが、認められた差に臨床的な意味はないと考えられた。

北米、欧州及びその他の地域（アジア太平洋、日本、中南米、中東／アフリカ）別に有害事象の要約を[付録2.7.4: 165]、[付録2.7.4: 166]及び[付録2.7.4: 167]に示す。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）での、北米、欧州及びその他の地域の有害事象（発現率2%以上）を[付録2.7.4: 168]、[付録2.7.4: 169]及び[付録2.7.4: 170]に示す。

地域別の有害事象の要約

北米の患者の有害事象の発現率は、欧州の患者の有害事象の発現率と同程度であった（また、投与群間でも同程度であった）。その他の地域の患者では、有害事象の発現率はスボレキサント高用量群の方がプラセボ群及びスボレキサント低用量群よりも高かった。器官別大分類の神経系障害、その中でも特に傾眠の有害事象の発現率に、いずれの地域の患者にも用量依存的な影響が認

C Confidential

められた。以上から、地域別部分集団の有害事象プロファイルは、第Ⅲ相試験の併合解析の全集団と全般に同様であり、認められたわずかな差も有害事象報告の地域的又は文化的影響の表れであると思われ、臨床的に重要な安全性上の懸念を示しているとは考えられなかった。

2.7.4.5.2.2　アルコールの摂取

第Ⅰ相試験（010試験）で、スボレキサントとアルコールの薬物動態的・薬力学的相互作用を評価した。スボレキサントをアルコールと同時投与した場合、精神運動機能が相加的に低下した。アルコールとスボレキサントの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。この試験で、アルコールと同時投与した場合のスボレキサントの忍容性はおおむね良好であった。スボレキサント単独投与時に発現率が最も高かった有害事象は傾眠及び頭痛（各9.7%）であり、スボレキサントとアルコールの同時投与時に発現率が最も高かった有害事象は頭痛（25.8%）、アルコール単独摂取時に発現率が最も高かった有害事象は頭痛（22.6%）であった。アルコール併用により精神運動機能が相加的に低下したことから、スボレキサントはアルコールと同時に投与すべきではない[2.7.2.2.4.3 項] [2.7.2.3.3.3 項]。

2.7.4.5.3　併用薬

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、向精神薬及びその他の中枢神経系作用薬をほとんどの場合併用禁止としたが、中枢性鎮痛薬・筋弛緩薬、プソイドエフェドリン及び鎮静性抗ヒスタミン薬の短期的な頓用は可とした（鎮静性抗ヒスタミン薬は009試験でのみ併用可とした）。また、抗うつ薬（モノアミン酸化酵素阻害薬及び三環系抗うつ薬は除く）の併用は、009試験では可とした。しかし、実際にはこれらの薬剤はほとんど併用されなかった。これらの結果は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に示した。

2.7.4.5.3.1　薬物相互作用

外因性の要因を検討した試験を要約し、薬物動態的相互作用に基づく安全性への影響を検討した。薬物相互作用試験は、さらにスボレキサントが薬物相互作用の影響を受けるもの[2.7.4.5.3.1.1 項]、スボレキサントが薬物相互作用を惹起するもの[2.7.4.5.3.1.2 項]、中枢神経系作用薬との相互作用[2.7.4.5.3.1.3 項]及び食事の影響[2.7.4.5.3.1.4 項]を検討した。

2.7.4.5.3.1.1　スボレキサントが薬物相互作用の影響を受けるもの

スボレキサントをチトクロム P450 3A（CYP3A）阻害薬又は誘導薬と併用した場合の忍容性はおおむね良好であった。スボレキサント単独投与時と、スボレキサントを CYP3A 阻害薬又は誘導薬と併用した場合で、有害事象の発現に顕著な差は認められなかった。強力な CYP3A 及び P 糖蛋白質阻害薬であるケトコナゾールがスボレキサントの薬物動態に及ぼす影響を評価した。ケトコナゾール400 mg を11日間投与し、2日目にスボレキサント4 mg を投与した。ケトコナゾールとの併用投与後に血漿中スボレキサント濃度が大幅に増加したことから[資料5.3.3.4: P008]、スボレキサントと強力な CYP3A 阻害薬との併用投与は禁忌である。スボレキサント20 mg と中等度

CYP3A 阻害薬であるジルチアゼムを併用した場合、薬物相互作用はそれほど大きくなかった[資料5.3.3.4: P038]。ジルチアゼムのような中等度 CYP3A 阻害薬は、スボレキサント低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）を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併用することができる。スボレキサントを強力な CYP3A 誘導薬であるリファンピシンと併用した場合、血漿中スボレキサント濃度は大幅に低下した[資料5.3.3.4: P038]。スボレキサントの曝露量が減少することによって、スボレキサントの有効性が低下すると予想される。

スボレキサントの後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では併用薬の使用を制限し、特に強力な CYP3A 阻害薬及び誘導薬の使用は禁止した。ただし、軽度～中等度の CYP3A 阻害薬及び誘導薬の併用は可とした。第Ⅲ相試験でこれらの軽度～中等度の阻害薬及び誘導薬を使用した患者数は阻害薬が15例、誘導薬が25例と少なかったが、これらの患者から収集された $C_{9\,hr}$ データにより、軽度～中等度の阻害薬及び誘導薬との薬物相互作用の可能性を探索的に評価することができた[資料5.3.5.3.4.5: R616]。軽度～中等度の阻害薬（主にベラパミル）又は軽度誘導薬（主にグルココルチコイド薬）のいずれの併用も、統計的に有意な共変量の影響及び定常状態の $C_{9\,hr}$ の実測値とは関連性が認められなかった。この結果から、第 I 相試験で評価したとおり、これらの軽度の阻害薬及び誘導薬の作用は、強力な阻害薬及び誘導薬と比べて大幅に小さい。なお、スボレキサントの用量を減量（非高齢者20 mg、高齢者15 mg）すれば、軽度～中等度の CYP3A 阻害薬と併用することができることが確認された。詳細は[2.7.2.3.3.1 項]に示す。

2.7.4.5.3.1.2　スボレキサントが誘導する薬物相互作用

スボレキサントの忍容性はおおむね良好であり、ミダゾラム、ワルファリン、経口避妊薬及びジゴキシンと併用した場合、安全性上の問題は確認されなかった。スボレキサントは、CYP3A 基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験で示されたように、反復投与後に弱い CYP3A 阻害を示す。CYP3A 阻害作用が弱いため、CYP3A によって代謝されるほとんどの薬物でみられる血漿中濃度の増加はわずかであり、臨床的に意味はないと考えられる。したがって、CYP3A 基質をスボレキサントと併用する場合、用量調節は不要である。スボレキサント40 mg を1日1回20日間投与し、第14日にワルファリン30 mg を単回投与した場合、国際標準比で薬物動態又は薬力学に影響はみられなかった[資料5.3.3.4: P024]。また、この試験（024試験）において、出血関連の有害事象は認められなかった。スボレキサント40 mg を1日1回18日間投与し、第14日に Ortho-cyclen™（エストラジオール及びノルゲスチメートを含有）単回投与した場合、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの薬物動態に影響はみられなかった[資料5.3.3.4: P013]。したがって、ワルファリン又は経口避妊薬の用量調節は不要である。スボレキサント40 mg を1日1回11日間投与し、第4日にジゴキシン0.5 mg を単回投与した場合、ジゴキシンの薬物動態に軽度の影響がみられた[資料5.3.3.4: P016]。用量調節は不要であるが、ジゴキシンをスボレキサントと併用する場合には、ジゴキシン濃度をモニタリングする必要がある。詳細は[2.7.2.3.3.2 項]に示す。

Confidential

2.7.4.5.3.1.3　中枢神経系作用薬との相互作用

パロキセチンやアルコールなどの中枢神経系作用薬をスボレキサントと併用した場合の薬物動態的及び薬力学的相互作用を検討した。アルコールとの同時投与により精神運動機能が相加的に低下したが、薬物動態的相互作用は認められなかった。[2.7.4.5.2.2 項]に記載したように、アルコールとスボレキサントの併用は推奨されない。

スボレキサントとパロキセチンの相互作用試験では、臨床的に意味のある薬物動態的又は薬力学的相互作用は認められなかった。スボレキサントとパロキセチンを併用した場合の忍容性はおおむね良好であった。スボレキサント単独投与時に発現率が最も高かった有害事象は傾眠（13.6%）、スボレキサントとパロキセチンの併用投与時に発現率が最も高かった有害事象は頭痛（13.6%）、パロキセチンとプラセボの併用投与時に発現率が最も高かった有害事象は頭痛（39.1%）であった。中枢神経系抑制作用を示す薬物と併用する際には、相加的作用がみられる可能性があるため、一般的に注意が必要である。中枢神経系作用薬の薬力学的作用及び臨床推奨用量は、[2.7.2.3.3 項]に示す。

2.7.4.5.3.1.4　食事の影響

スボレキサントと食事には相互作用はなく、スボレキサントは、食事の有無にかかわらず服用できる。スボレキサントを高脂肪食とともに投与したが、臨床的に意味のある濃度-時間曲線下面積（AUC）又は最高血中濃度（C_{max}）の変化は認められなかった[2.7.2.1.1 項] [2.7.1.3.3 項]。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

スボレキサントの臨床試験の治験実施計画書には、避妊するよう注意事項を記載し、事前に定めた評価時点で妊娠検査を実施した。臨床試験で、妊娠は有害事象とはみなさなかった。しかし、試験中に起こった妊娠は報告し、投与を中止し、可能な場合には必ず妊娠転帰を追跡した。

臨床試験で5例の妊娠が報告された。

- 割付番号02609（009試験）は19歳女性であり、スボレキサント高用量群に割り付けられた。第19日に尿妊娠反応陽性を報告した。治験薬最終投与日は、第18日であった。治験実施計画書に従い、妊娠が明らかになった時点で治験薬を中止した。安全性の追跡調査を継続した。治験薬最終投与日から14日後に自然流産が発現した。患者は腟出血及び下腹部痛を訴えて来院した。血清妊娠結果［血清中 β-絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）］は陽性であったが、超音波検査では子宮内妊娠が確認できなかった。当該事象の発現時に併用薬は使用されていなかった。治験実施計画書の規定（妊娠の可能性のある女性は無作為化前に妊娠反応陰性であることを確認）を踏まえると、自然流産発生時点での推定妊娠期間は約32日であった。治験責任医師等により、この事象は治験薬との因果関係はなしと判定された。
- 割付番号06111（028試験）は36歳女性であり、スボレキサント低用量群に割り付けられた。第49日に妊娠反応陽性がみられ、第53日に試験を中止した。最終月経日は第21日であり、治験薬最終投与日は第48日であった。試験終了後に、中止時来院から124日後に妊娠糖尿病

C Confidential

が発現し、105日間続いた。この患者は、帝王切開で健康な女児を出産した（中止時来院から220日後）。出産後、妊娠糖尿病は回復した。治験責任医師等により、この事象は治験薬との因果関係はなしと判定された。

・ 割付番号07423（028試験）は30歳女性であり、スボレキサント高用量群に割り付けられた。第61日に妊娠が報告された。患者は、第72日（スボレキサント最終投与から12日後、第59日及び第60日のミソプロストール服用後2日目）に自然流産が発生した。第61日に超音波検査が実施され、胎嚢は確認されたが、心拍を確認することができなかった。試験中止後11日目に再度超音波検査が実施され、それによって無胚妊娠及び非重篤な有害事象である枯死卵が確認された。この妊娠により、試験は中止された。使用されたその他の併用薬はメドロキシプロゲステロン酢酸エステルであった。治験実施計画書によると、来院5（第30日）には尿妊娠反応陰性であったと考えられる。最終月経日は[redacted]年[redacted]月の何日であるか不明であった。治験責任医師等により、この事象は治験薬との因果関係はなしと判定された。

・ 割付番号12110（029試験）は25歳女性であり、スボレキサント低用量群に割り付けられた。第56日（[redacted]月[redacted]日）に妊娠反応陽性が報告された。治験薬最終投与日は、第54日であった。使用されていた併用薬はデソゲストレル及びリンゴ酸アルモトリプタンであった。妊娠及び妊娠とは関連しない有害事象により、試験は中止された。スボレキサント低用量の最終投与から43日後に自然流産が発生した。最終月経日は、1ヵ月時来院（[redacted]月[redacted]日）の11日前の第18日（[redacted]月[redacted]日）であった。治験実施計画書によると、1ヵ月時来院で尿妊娠反応陰性であったと考えられる。このことを考慮すると、自然流産発生時点で推定妊娠期間は約5～6週であった。治験責任医師等により、この自然流産の有害事象は治験薬との因果関係はなしと判定された。患者は、妊娠とは関連しない有害事象（アレルギー性皮膚炎）により、試験を中止した。

第Ⅰ相試験で1例が妊娠し、人工妊娠中絶を行った

・ 割付番号0007（035試験）は32歳白人女性であり、非高齢者を対象とした自動車運転能力試験中に妊娠し、試験終了後に人工妊娠中絶を受けた。試験終了後の来院時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に血清 β-hCG 値が411 U/L（非妊娠女性の正常範囲：0～1 U/L）まで増加していたことから、推定妊娠期間は約第2週であった。これはスボレキサント40 mg の8日間反復投与の最終投与から12日後のことであった。妊娠判断が確定し、その15日後（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に人工妊娠中絶を受けた。この人工妊娠中絶は重篤な有害事象と判断された。

臨床試験で、授乳をした報告はなかった。

<u>臨床試験で報告された妊娠の要約</u>

スボレキサントの臨床試験で5例の妊娠が報告された。これらのうち、1例は出産に至って健康児が出生し、1例は人工妊娠中絶を行い、1例はミソプロストール服用後に妊娠が終了した（ミソプロストール服用後に実施した超音波検査の超音波画像から枯死卵が疑われた）。2例の妊娠は自

Confidential

然流産で終了した。ただし、これら2例のうち1例では、デソゲストレルなど併用薬がいくつか使用されていた。新薬では妊娠に対する影響が常に懸念されるが、前臨床の発生試験でスボレキサントの顕著な影響が認められなかったことと、妊娠した5例中1例では出産に至って健康児が出生しており、2例の自然流産のうち1例は、妊娠に影響を及ぼした可能性のある他の薬剤が使用されていたこと、さらに健康成人での自然流産の発現率も考慮に入れると[資料5.4: 688] [資料5.4: 694] [資料5.4: 696]、スボレキサントが妊娠に関するリスクを増加させるとは考えられなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

スボレキサントの臨床試験では、各治験実施計画書で規定された投与量を超える治験薬を服用した場合（偶発的又は意図的）を過量投与と定義した。患者が処方よりも多く治験薬を服用したと報告した場合、「過量投与」として報告した。過量投与により有害事象が発現した場合は、重篤の基準を満たさない場合でも、重篤な有害事象として報告し、過量投与ごとに叙述を各治験総括報告書に示した。

過量投与は、患者が報告した服薬状況及びその他の客観的データにより決定した（すなわち、治験薬数が足らないという数の不一致だけでは決めなかった）。また、患者が予定より少ない治験薬を返却したが、治験薬を規定より多く服用したことを否定した場合、[2.7.4.5.6.1.5.2.1 項]に記述したように、過量投与ではなく薬剤誤投与として報告した。

本項に、過量投与を報告した発現例数及び発現率を示す。

2.7.4.5.5.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団

第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）の治療期に、スボレキサント群の11例［スボレキサント高用量群：9例（0.7%）、スボレキサント低用量群：2例（0.4%）］及びプラセボ群の10例（1.0%）に過量投与が報告された。これらの過量投与に関連した有害事象は報告されなかった。過量投与（各治験薬ボトルから1錠ずつ多く服用した）が報告された患者のうち、プラセボ群の1例が偶発的に1日に2回各ボトルから2錠ずつ服用し、1日で合計8錠を服用した。

028試験の退薬期に、スボレキサント低用量／プラセボ群の1例が、1本のボトルのみから不注意で2錠を服用した。029試験の退薬期に、スボレキサント高用量／プラセボ群の1例が第91～93日に、不注意でボトル（ボトルB）から1錠を服用した。この事象に関連した有害事象は報告されなかったが、この患者は、本事象により中止に至り、これは治験実施計画書からの逸脱とみなされた。

退薬期（009試験）に、スボレキサント／プラセボ群の2例及びプラセボ／プラセボ群の1例に過量投与が報告された。

2.7.4.5.5.2　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験（006試験）で偶発的過量投与が1例に発現した。スボレキサント低用量群に割り付けられた26歳の男性が、ある晩に誤って治験薬を多く服用した可能性があり、過量投与として報告された。この過量投与に関連した有害事象は報告されなかった。患者は休薬することなく試験を継続し、その後も治験実施計画書に従って試験を完了した。

C Confidential

2.7.4.5.5.3　第Ⅰ相試験

2つの第Ⅰ相試験（011試験及び022試験）[資料5.3.3.1: P011]及び[資料5.3.4.1: P022]で、最高用量としてスボレキサント240 mg を31例に朝投与した。022試験でスボレキサント240 mg を投与したところ、用量依存的に傾眠の発現率が増加し、発現期間が延長した。TQT 試験（022試験）では、スボレキサント240 mg を18例に朝投与したが、忍容性に問題があった。この用量で投与を受けた2例の安全性の結果に基づき、治験実施計画書を改訂し、最高用量を150 mg（29例）に引き下げた。

割付番号0024の27歳白人女性が胸痛を発現して入院し、心電図テレメトリーにより心筋梗塞ではないと診断された。この重篤な有害事象の発現時に、ミオクローヌス及び睡眠時麻痺も発現した。割付番号0024は[資料5.3.5.3.1: R839]（表10）に示す。割付番号0014の41歳白人女性は、過度の傾眠及び浅呼吸により試験を中止した。両被験者（割付番号0024及び割付番号0014）について、それぞれ[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.4 項）及び（5.3.5.3.1.5.5 項）に示す。

第Ⅰ相試験で、1例に偶発的過量投与が発現した。COPD 患者を対象とした呼吸器系の安全性を評価する臨床薬理試験（032試験）[資料5.3.4.2: P032]で、割付番号0024の中等度の COPD を有する59歳の男性に、治験実施医療機関が偶発的に、第1期第1日の午後9時30分頃にスボレキサント40 mg 錠を7錠（総曝露量280 mg）投与した。治験実施計画書に従い、患者のモニタリングを一晩中行い、PSG、心電図及び SaO_2を評価したが、安全性に関する問題は認められなかった。過量投与後の第2日午前6時の覚醒時にも、患者から有害事象又はその他の合併症は報告されなかった。その後、患者は、体調に特に大きな問題はないものの疲労感があり、休息をとりたいと訴えた（副作用は発現しなかった）。この患者は試験を継続し、14日間の休薬後に第1期を再開できると判断された。

2.7.4.5.6　薬物乱用の可能性

不眠症治療に用いられる薬剤は、薬物乱用の可能性があり、誤投与が生じるおそれがある[資料5.4: 677] [資料5.4: 679]。スボレキサントは、上市前の新しいクラスの不眠症治療薬であるため、乱用の実態や違法取引に関する情報はない。スボレキサントの薬物乱用の可能性を、品質試験、非臨床試験及び臨床試験のデータにより検討し、以下に要約する。詳細は CTD の各モジュールに示す。

2.7.4.5.6.1　薬物乱用の可能性の要約

2.7.4.5.6.1.1　化学的性質

スボレキサントは、オレキシン受容体1及び2に高い選択性で結合する新規化合物である。スボレキサントのオレキシン受容体との結合の選択性は、他の165種類の受容体、酵素及びイオンチャネルと比べて6,000倍を超えている[資料4.2.1.1: PD001]。スボレキサントの化学構造は、FDA 既承認薬（現在市販されているものも販売中止となっているものも含む）及び規制物質法に FDA が掲載予定若しくはすでに掲載している物質とも全く異なる[資料5.4: 663]。このように、スボレキサ

Confidential

ントは、薬物乱用の可能性がある既知の薬物との類似構造はないため、規制物質法に掲載されているどの物質の前駆物質として用いられることはない。

製剤化されたスボレキサント錠剤の有効成分は水に溶けにくく、純水中で、沈殿物として析出する。初期過飽和後、24時間後のスボレキサントの濃度は0.008 mg/mL と低く、有効成分の溶解率は5%未満である。

エタノール水溶液中では、スボレキサントの溶解性は、20%未満の濃度のエタノールでは低いが、エタノール濃度に依存して増加する。製剤中の有効成分の溶解性は低く、エタノール濃度1～20%で、溶解度は0.003～0.034 mg/mL である[資料5.4: 661]。10%の濃度のエタノールでも50%のエタノール水溶液でも、有効成分は24時間かけて徐々に放出される。

50%のエタノール中では、スボレキサント錠剤は即座に崩壊したが、スボレキサントは徐々に溶液中に放出される。24時間後には水に溶解したときよりも高い濃度（0.95 mg/mL）に到達し、その時点での有効成分スボレキサントの溶解率は約83%である。スボレキサント錠剤は100%のエタノールでは崩壊しないが、スボレキサントは徐々に溶液中に放出され、最終濃度の0.91 mg/mL に達する[資料5.4: 660] [資料5.4: 699]。

2.7.4.5.6.1.2　非臨床薬理試験

スボレキサントは、オレキシン受容体1及び2に対する強力で選択的なアンタゴニストである。動物を用いた睡眠試験では、スボレキサントは、ラット、イヌ及びアカゲザルで、用量依存的に活動的覚醒の持続時間を減少させ、レム睡眠及びノンレム睡眠の持続時間を増加させた[2.6.2.2項]。

スボレキサントは、睡眠／覚醒の移行及びレム睡眠／ノンレム睡眠の移行の制御に関与している各種動物で高度に保存された2種の G 蛋白質共役受容体の活性を抑制する。視床下部外側野にあるオレキシンニューロンは、睡眠／覚醒制御及びウルトラディアン睡眠段階の変化の制御に関与している縫線核、青斑核、前脳及び結節乳頭体核に投射している。これらのオレキシン及びオレキシン受容体の機能は、多くの研究者によりトランスジェニック及びノックアウトの齧歯類により評価され、イヌのナルコレプシーモデルでの分子遺伝学的解析で評価されている。スボレキサントは、新規の不眠症治療薬である。

ペプチド神経伝達物質のオレキシン OX-A 及び OX-B は、視床下部に存在するニューロンで産生される。オレキシンニューロンは、視床下部から、覚醒及び不眠を促進する役割を担っている領域に加え、腹側被蓋核並びに、報酬系に関与する中脳皮質系の側坐核、扁桃体及び内側前頭前皮質へと投射している[資料5.4: 654]。オレキシン受容体は、報酬系に関与する腹側被蓋核や側坐核に発現している[資料5.4: 261] [資料5.4: 658]。オレキシンシグナル伝達への拮抗作用により、薬物探索行動及び再発の阻止が可能であることが数多くの試験で示唆されており、オレキシン受容体アンタゴニストは、コカイン、アンフェタミン、アルコール及びモルヒネなど、様々な薬物に対する嗜好性の治療薬になりうると考えられている[資料5.4: 651] [資料5.4: 652] [資料5.4: 653] [資料5.4: 655] [資料5.4: 656] [資料5.4: 657]。

Confidential

2.7.4.5.6.1.3　非臨床依存性試験

スボレキサントの依存性及び薬物乱用の可能性について、ラット及びサルを用いて評価した。

ラットを用いた薬物弁別試験では、スボレキサントの血漿中濃度は最大72.4 μM（40 mg を投与したときの血漿中濃度に比べ67倍）までで、ゾルピデム、モルヒネと同一の薬物刺激効果（般化）を示さなかった。

ラットでの身体依存性試験では、スボレキサントの血漿中濃度は最大34.1 μM（40 mg を投与したときの血漿中濃度に比べ31倍）の用量範囲で30日間投与したラットに、耐性又は依存性を示す変化、並びに用量又は投与期間に依存した退薬症候も認められなかった。

メトヘキシタールの自己投与を確立したアカゲザルでは、スボレキサントの血漿中濃度が最大4.59 μM（40 mg を投与したときの血漿中濃度に比べ4倍）で、自己投与のためのレバー押しを継続することはないと考えられた。これらの依存性試験の結果から、スボレキサントが動物に依存性又は薬物乱用の可能性を示唆する変化は認められなかった。

依存性に関する非臨床評価結果を[2.6.6.8.4 項]に示した。

2.7.4.5.6.1.4　薬力学の要約

スボレキサントを朝又は就寝前投与後の薬理学的作用を評価した。スボレキサントは、定量的脳波活動ではデルタ帯域のパワースペクトル密度を用量依存的に増加させ、精神運動機能試験では注意力及び情報処理能力を低下させ、朝投与後の主観的測定では覚醒を抑制し眠気を促すことが確認された。

スボレキサントは、健康被験者を対象とした PSG 試験（002試験）において、就寝前投与後に用量依存的に LPS 及び WASO を短縮させ、TST を延長させることが確認された。詳細な情報は[2.7.2.3.4 項]、臨床薬物動態の概要は[2.7.2.3.1 項]に示す。

薬物相互作用試験では、スボレキサント40 mg をアルコール（0.7 g/kg）と併用投与した場合、精神運動機能が相加的に低下した。単語の即時再生及び遅延再生（IDWR）テストでは、スボレキサントによるエピソード記憶障害は認められなかった。詳細な情報は、[2.7.2.2.4.3 項]に示す。

2.7.4.5.6.1.5　薬物乱用及び薬物依存の可能性のある事象についての臨床試験結果

本項では、第 I 相及び第Ⅲ相試験で認められた薬物乱用の可能性がある有害事象を示す。

初めに、娯楽目的の多剤使用経験のある被験者を対象に実施した第 I 相試験である薬物乱用試験（025試験）で認められた有害事象の要約を示す[2.7.4.5.6.1.5.1 項]。ここに記載する要約は、FDA から提供された試験ごとの薬物乱用の可能性に関連した有害事象の一覧に基づくものである。025試験で認められた、薬物乱用の可能性に関連した有害事象の叙述は、[資料5.3.4.1: P025]（14項）に記載する。

次に、第 I 相、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で認められた、特に注目すべき有害事象に含まれる薬物乱用の可能性のある事象を示す[2.7.4.5.6.1.5.2 項]。この薬物乱用の可能性のある事象とは、離人症、現実感消失、解離、多幸気分、幻覚、躁病、薬剤誤投与である。治験薬の娯楽使用又はその他の不適切な使用を容易に検出するため、患者が予定より少ない治験薬を返却し、処方用量

C Confidential

を超えて治験薬を服用したことを否定し、1週間分の治験薬のボトルで使途不明の治験薬が1錠以上あった場合に、薬剤誤投与を示唆する有害事象と定義した。MedDRA により、これらの有害事象は、下層語の「薬剤誤投与（drug maladministration）」に読み替え、最終的には基本語の「薬剤誤投与（drug administration error）」に読み替えた。

初期の第Ⅰ相試験では、薬物乱用の可能性がある事象を特に注目すべき有害事象として事前に規定しなかった。そのため、第Ⅰ相試験での特に注目すべき有害事象の叙述は一部存在しないが、第Ⅰ相試験での特に注目すべき有害事象の要約は、第Ⅰ相試験すべて（32試験）を対象とした（025試験のパート2で発現した薬物乱用の可能性がある事象を含む）。025試験では、パート1の適格性評価期間にのみに参加した被験者（治験薬投与期に参加しなかった被験者）は、特に注目すべき有害事象の集計の対象から除外した。

最後に、第Ⅰ相試験（025試験を除く）、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験全体で認められた、薬物乱用の可能性に関連した有害事象を[2.7.4.5.6.1.5.2 項]に示す。これらの有害事象は、薬物乱用の可能性に関連した有害事象の MedDRA 用語一覧に基づくものである。この一覧では、薬物乱用の可能性に関連した有害事象を3つのグループ（正の強化効果をもたらす有害事象、持越し効果に関連した有害事象、退薬症候に関連した有害事象）に分類している[資料5.4: 665]。本項では、正の強化に関連している可能性のある有害事象のみを示す。退薬症候及び持越し効果に関連した有害事象は、それぞれ[2.7.4.5.7.1 項]、[2.7.4.5.9.3 項]及び[2.7.4.5.9.4 項]に示す。この一覧の作成方法は、[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.5.6.1.5.2.2 項）に示す。

2.7.4.5.6.1.5.1　第Ⅰ相試験（薬物乱用試験、025試験）

娯楽目的で多剤使用している健康被験者を対象としてスボレキサントの薬物乱用の可能性をプラセボ及びゾルピデムとの比較により検討する目的で、薬物乱用試験（025試験）を実施した。この試験は、無作為化二重盲検バランス型プラセボ及び実薬対照6期クロスオーバー試験であった。対照薬にはゾルピデム（米国でスケジュールⅣとして規制されている薬剤）を用いた。薬物乱用の可能性は、主要評価項目の薬物嗜好性視覚アナログ尺度（VAS）、並びに複数の主観的及び客観的薬力学測定項目を用いて評価した。被験者は、適格性評価期間（パートⅠ）及び治験薬投与期間（パートⅡ）に参加した。適格性評価期間での薬物嗜好性 VAS により、ゾルピデムに忍容性を示し、ゾルピデムに対する反応が認められた（プラセボよりも10点高い）被験者を治験薬投与期間（パートⅡ）に組み入れた。

薬物嗜好性 VAS に基づくスボレキサントの薬物乱用の可能性は、プラセボよりも高く、ゾルピデムと同程度であった。薬物乱用の可能性に関する各種の効能指標では、スボレキサントの薬物乱用の可能性はゾルピデムと同程度であった。しかしながら、薬物による高揚感の VAS、嗜好研究センター特性尺度（ARCI）サブスケールのモルヒネ・ベンゼドリングループ（MBG）スコア及び Bowdle VAS（知覚の変化）では、ゾルピデム30 mg が、本試験で検討したスボレキサントのすべての用量よりも統計的に有意な薬物乱用の可能性を示した。スボレキサントの正の効果の評価尺度には、明らかな用量反応性はみられなかったが、高用量（30 mg）のゾルピデムは、ほとんどの正の効果の評価尺度で低用量（15 mg）よりも薬物乱用の可能性が高かった。スボレキサ

Confidential

ント及びゾルピデムはいずれも、望ましくない影響 VAS 及び ARCI の LSD（不快気分）スコアで、プラセボよりも統計的に有意な薬物乱用の可能性を示した。スボレキサント又はゾルピデムを投与した際に、多幸症及び幻覚等の薬物乱用の可能性と関連する有害事象が被験者から報告された。これらの有害事象を[付録2.7.4: 171]に示す。しかしながら、薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率は、スボレキサントがゾルピデムよりも低かった。これについては[付録2.7.4: 171]に示す。[資料5.3.4.1: P025]の14項に、すべての薬物乱用の可能性に関連した有害事象の叙述が記載されている。詳細な情報は、[2.7.2.2.4.10 項]及び[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.6.2 項）に示す。

2.7.4.5.6.1.5.2　薬物乱用の可能性がある事象の同定

第Ⅲ相試験実施に先立ち、薬物乱用の可能性がある7つの事象（離人症、現実感消失、解離、多幸気分、幻覚、躁病及び薬剤誤投与）の一覧を作成した。薬物乱用の可能性がある事象を特に注目すべき有害事象として事前に規定した[2.7.4.5.6.1.5 項]。

2.7.4.5.6.1.5.2.1　特に注目すべき有害事象：薬物乱用の可能性がある事象

データ収集手順の要約は[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.5.6.1.5.2.1 項）に示す。

1) 第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

0～3ヵ月では、薬物乱用の可能性がある事象の発現率は全般的に低く、投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量群：3.2%、スボレキサント高用量群：2.0%、プラセボ群：2.2%）[付録2.7.4: 172]。薬物乱用の可能性がある事象は、1例を除き、いずれも薬剤誤投与（drug maladministration）［これは MedDRA 下層語で、MedDRA 基本語は薬剤誤投与（drug administration error）］であり、発現率は投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量群：3.2%、スボレキサント高用量群：1.9%、プラセボ群：2.2%）。また、1例（スボレキサント高用量群）は現実感消失を報告した。この患者の叙述を以下に示す。

患者から返却された治験薬の数量が規定の数量よりも少なく、患者が処方数よりも多くの治験薬を服用したことを否定した場合、薬剤誤投与［MedDRA 下層語：薬剤誤投与（drug maladministration）］として報告するよう実施医療機関に指示した。患者から返却された治験薬の数量が予定よりも少なく、患者が処方数よりも多くの治験薬を服用したと報告した場合には、これを過量投与として報告することとした [2.7.4.5.5 項]。ただし、服薬不遵守による中止は、治験責任医師等と治験依頼者との協議の上で決定するものとした。0～3ヵ月に薬剤誤投与が発現した患者のうち、1例が服薬不遵守により中止となり、2例がこれらの有害事象を踏まえた医師の判断により中止となった。

叙述に基づけば、大部分の事象（92.2%）は、患者が治験薬（錠剤又はボトル）を紛失したか、治験薬を余分に服用したことを否定したかのいずれかであり、偶発的なものであった。ある患者が1回服用分の治験薬を不眠に悩む妻に渡したとして、本来の目的以外の使用が1例報告された。ほとんどの薬剤誤投与の有害事象（86.2%）は1例に1件発現しており、2件以上発現した患者は9例のみであった[スボレキサント低用量群3例（2件発現）、スボレキサント高用量群5例（2件発現）、

Confidential

プラセボ群1例（計3件、うち2件が連続来院時）]。簡潔な叙述を[2.7.4.9.1.5 項]に記載する。

薬物乱用の可能性がある事象の発現率が低く、叙述に記載されている情報[2.7.4.9.1.5 項]が薬剤誤投与（drug maladministration）に関連しており、かつ意図的誤用の明確なあるいは一貫性のある傾向はみられないことから、スボレキサントの薬物乱用の可能性はないと考えられた。

現実感消失の有害事象が発現した1例の叙述を以下に示す。

・　割付番号03112（009試験）の53歳の白人男性に、第1日及び第2日のスボレキサント高用量投与から約5～10分後に現実感消失が発現した。患者はベッドの中で覚醒し、全身に「波のような」震えを感じたと報告した。患者は、「自分の体の横に立っている感覚で、周囲は非現実のようであった。」と描写した。12ヵ月間の投与期間中、他に似たような事象は、報告されなかった。患者は試験を完了した。治験責任医師等により、現実感消失の有害事象は治験薬との因果関係ありと判定された。

2)　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

高用量：0～12ヵ月

0～12ヵ月の薬物乱用の可能性がある事象の発現率は全般的に低く、投与群間で同程度であった［スボレキサント高用量群：2.6%（26例）、プラセボ群：3.0%（31例）］[付録2.7.4: 173]。ほぼすべての報告事象は薬剤誤投与（drug maladministration）であった（3ヵ月を超えて新規に事象が発現したスボレキサント高用量群の7例及びプラセボ群の8例を含む）。0～3ヵ月での叙述に基づけば、大多数の事象（96.8%）は偶発的なものであり、患者が治験薬（錠剤又はボトル）を紛失したか、治験薬を余分に服用したことを否定したかのいずれかであった。ほとんどの有害事象は単発的に発現したものであり、薬剤誤投与の有害事象を2件以上報告した患者は65例中7例［スボレキサント高用量群：6例、プラセボ群：1例（6例が0～3ヵ月に発現）］のみで、うち3例が連続来院時に発覚した（2例が0～3ヵ月に発現）。1例が治験実施計画書からの逸脱として試験を中止した。薬剤誤投与のその他の事象（割付番号03058）は[2.7.4.9.1.5 項]に示す。

その他にも、特に注目すべき有害事象がスボレキサント高用量群の1例に2件（幻聴及び幻視）発現したため、以下に記述する。0～12ヵ月の各投与群の有害事象の発現率は、0～3ヵ月の発現率と同程度であった。

・　割付番号02576（009試験）は、スボレキサント高用量群の62歳の白人男性で、中等度の幻聴及び幻視を報告した。幻覚は第324日（11ヵ月目の電話問診、来院15の9日前）に発現した。幻聴は36日間持続したが、幻視の持続時間は15秒間であった。犬が吠える声が3～5秒間断続的に聞こえたが、その日の何時頃だったのか正確な時間は不明であり、残遺症状は認められなかった。幻視の間、患者は、「車が自宅の前を走っているのを見た。」と述べた。第359日に幻聴から、第324日に幻視から回復した。第359日に治験薬投与を中止した。治験責任医師等は、幻聴と幻視の有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。これらの有害事象のため患者は試験を中止した。

C Confidential

低用量：0～6ヵ月

3ヵ月を超えて6ヵ月までの期間に、スボレキサント低用量群の4例に新たに薬剤誤投与の事象が報告された[付録2.7.4: 174]。ほとんどの有害事象は単発的に発現したものであり、薬剤誤投与の有害事象が1件以上報告された患者は3例のみで、このうち連続来院時に発現したものはなかった（0～3ヵ月の期間に発現したものとして上述した）。この期間中に、その他の薬物乱用の可能性がある事象は報告されなかった。

3)　特に注目すべき有害事象：年齢区分別の薬物乱用の可能性のある事象

非高齢者では、薬物乱用の可能性がある事象の発現率は、スボレキサント低用量群（5.2%）の方がプラセボ群（2.3%）よりも高かったが、スボレキサント高用量群（2.7%）での発現率はプラセボ群と同程度であった[付録2.7.4: 175]。

一方、高齢者での発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であり、スボレキサント低用量群で0.5%、スボレキサント高用量群で1.3%、プラセボ群で2.1%であった[付録2.7.4: 176]。非高齢者の1例（スボレキサント高用量群）に報告された1件の現実感消失を除き、薬物乱用の可能性がある事象として報告されたものは、いずれの年齢区分別部分集団でも薬剤誤投与であった。これらの大多数の事象（非高齢者で82.6%及び高齢者で94.7%）は単発的に発現したものであり、患者が治験薬（錠剤又はボトル）を紛失したか、治験薬を余分に服用したことを否定したかのいずれかによるものであった。非高齢者の45例中8例で薬剤誤投与が報告され、うち2例が服薬不遵守により中止となった。高齢者では、19例中1例において薬剤誤投与が報告された。全体として、これらの事例に意図的誤用を示唆する傾向はみられないことから、スボレキサントの薬物乱用の可能性はないと考えられた。

4)　その他の集団

退薬期（028試験及び029試験）では薬物乱用の可能性がある事象は報告されなかった。

後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験（006試験）実施時には、薬物乱用の可能性がある事象は、特に注目すべき有害事象として事前に規定していなかった。しかし、006試験のデータを事後評価したところ、2例に幻覚が発現していた。以下に、これらの患者の叙述を記載する。

- スボレキサント80 mg 群の62歳の女性患者に軽度の幻視が認められた（第14日）。本事象は、入眠前に発現し、持続時間は30～60分であった。患者は「寝室で複数の人が話をしているのを見た。」と述べた。その後新たな幻覚の報告はなかった。患者は本試験の治療期Ⅰ期での治験薬の投与を中止し、その後、併用禁止薬（塩酸ジフェンヒドラミン）を使用していたため、治療期Ⅱ期の投与も中止した。
- 45歳男性患者にウォッシュアウト期の第1日（治療期Ⅰ期はスボレキサント40 mg）に軽度

C Confidential

の幻覚が報告された。患者は午前1時に目が覚め、約5分間、「目の前に煙が見えた。」と述べた。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示した。

第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験で確認された薬物乱用の可能性がある事象（下層語）の要約を、32試験について後述した。薬物乱用試験（025試験）[資料5.3.4.1: P025]では、薬物乱用の可能性がある事象を特に注目すべき有害事象として事前に治験実施計画書に規定していなかったが、第Ⅰ相試験の特に注目すべき有害事象の表（025試験のパートⅡの治療期で発現したものを含む）には、本試験で発現した有害事象を含めた[資料5.3.5.3.1: R839]（表12）。025試験では、パートⅠの適格性評価期にのみ参加した（治験薬投与期に参加しなかった）被験者は、特に注目すべき有害事象の集計に含めていない。

スボレキサント単独投与では、4例が多幸気分、1例が高揚感を報告した。多幸気分及び高揚感（下層語）はいずれも多幸気分という基本語にコード化されている。そのため、スボレキサント単独投与での多幸気分の発現率は0.6%（782例中5例）となっている。これについては発現率が0%を超えた有害事象の要約[資料5.3.5.3.1: R839]（表7）に示した。これらの5例のうち、4例が薬物乱用試験（025試験）[資料5.3.4.1: P025]でのスボレキサント群（40 mg、80 mg 又は150 mg）の娯楽薬使用者からの報告であり[資料5.3.5.3.1: R839]（表12）、1例が非盲検下の薬物相互作用試験（038試験）[資料5.3.3.4: P038]でスボレキサント40 mg を朝投与後の報告であった。スボレキサントとその他の薬物との併用投与では、1例がアルコールとの相互作用試験（010試験）[資料5.3.4.1: P010]でスボレキサント40 mg とアルコール（0.7 g/kg）の併用で多幸気分を報告し、1例が非盲検下の薬物相互作用試験（038試験）[資料5.3.3.4: P038]でのスボレキサント20 mg とジルチアゼムの併用で高揚感を報告した。その他の薬物（ゾルピデム）との併用では、多幸気分の発現率は3.3%（10例）、高揚感の発現率は1.0%（3例）であった。これらの被験者はいずれも薬物乱用試験（パートⅠ及びⅡとも）（025試験）[資料5.3.4.1: P025]でゾルピデムを投与された[資料5.3.5.3.1: R839]（表12）。プラセボの投与後に多幸気分を報告した被験者はいなかった。多幸気分の叙述は各試験[資料5.3.4.1: P025] [資料5.3.3.4: P038] [資料5.3.4.1: P010]の治験総括報告書に示す。

スボレキサント単独投与での幻覚の発現率は0.1%（1例）であり[資料5.3.3.3: P027]、その他の薬物（ゾルピデム）での発現率は1.0%（3例）であった[資料5.3.4.1: P025]。スボレキサント単独投与では、幻聴及び幻視の発現率は0.1%（各1例）であった[資料5.3.4.1: P025]。その他の薬物の単独投与（ゾルピデム）では、幻覚の発現率は1.3%（4例）であった[資料5.3.4.1: P025]。

この他にも、薬物乱用の可能性がある事象が2例に発現した。これらの事象はスボレキサント単独投与での離人症及び現実感消失であり、発現率は0.1%（各1例）であった。いずれの被験者（離人症を発現した割付番号0006及び現実感消失を発現した割付番号0008）も、健康高齢者にスボレキサント30 mg を就寝前投与したときの夜間の安全性を評価する試験（021試験）[資料5.3.4.1: P021]の参加者であった。いずれの症例も、スボレキサント30 mg を就寝前投与し、被験者が薬力

C Confidential

学及び安全性評価のために夜間に覚醒した後に報告された。これらの事象の叙述は治験総括報告書[資料5.3.4.1: P021]に示した。

2.7.4.5.6.1.5.2.2　薬物乱用の可能性に関連した有害事象

第Ⅲ相試験開始後、FDA から受領した情報に基づいて薬物乱用の可能性に関連した有害事象の一覧を作成した。この一覧は、盲検下で定期的にレビューした臨床試験データを基に、随時更新した。既存事象と類似する新たな事象や、新たに報告された事象で娯楽的又は積極的使用と考えられる薬剤誤用の可能性を示唆する事象が発現した場合、それらを一覧に追加した。これらの追加事象は特に注目すべき有害事象とは規定しなかったが、個々の叙述で事象の特徴を記載し、追加情報とした。

この評価方法は、第Ⅲ相試験及び一部の第 I 相試験で実施したものの、この評価方法が確立する前に完了していた多くの第 I 相試験では、事後的に実施した。第 I 相試験で収集された特に注目すべき有害事象に分類される薬物乱用の可能性のある事象は、第 I 相試験における特に注目すべき有害事象の表に示す。

薬物乱用の可能性に関連した有害事象の一覧は[資料5.4: 665]に掲載し、[資料5.3.5.3.3: ISS]の 5.3.5.3.3.5.6.1.5.2.2 項で考察した。各第Ⅲ相試験で薬物乱用の可能性がある事象の発現例一覧は、[2.7.4.9.3 項]（付録160、161及び162）に示す。

1)　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

発現率が最も高かった薬物乱用の可能性に関連した有害事象は、特に注目すべき有害事象に含まれる薬剤誤投与で、[2.7.4.5.6.1.5.2.1 項]に示す。次に発現率が高かった有害事象は浮動性めまいであり、これは頭部ふらふら感及びふらふら感であった［スボレキサント低用量群 : 0.4%（2例）、スボレキサント高用量群：0.3%（4例）、プラセボ群0.3%（3例）］。

特に、薬物乱用の可能性に関連した有害事象の一覧に含まれる入眠時又は傾眠時幻覚は、特に注目すべき有害事象として定義されている[2.7.4.2.1.6.2.4 項]。その他の有害事象は、いずれも発現率が0.2%以下（1例）であり、投与群間に、明確な一貫性のある傾向は認められなかった。多幸症は報告されなかった。以上から、0～3ヵ月では、スボレキサントに薬物乱用の可能性はないと考えられた。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で報告された、薬物乱用の可能性がある有害事象を、基本語及び下層語別に[付録2.7.4: 177]に示す。基本語、下層語及び報告事象名による発現率は[2.7.4.9.3 項]（付録163）に示す。

2)　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

<u>高用量：0～12ヵ月</u>

0～12ヵ月で発現率が最も高かった薬物乱用の可能性に関連した有害事象は、薬剤誤投与であり[2.7.4.5.6.1.5.2.1 項]、0～3ヵ月の期間と同様であった。次に発現率が高かった有害事象は、浮動性めまいであり、これは頭部ふらふら感であった［スボレキサント高用量群：0.4%（5例）、プラセ

C Confidential

ボ群：0.4%（4例）]。その他の有害事象は、いずれも発現率が0.3%以下であり、1例のみに発現した。0～3ヵ月の期間と比べてスボレキサント高用量群で新たに発現したその他の有害事象は、異常感、幻聴と幻視（同一患者）、入眠時幻覚、傾眠時幻覚及び気分動揺（各1例）であった。プラセボ群では、0～3ヵ月の期間と比べ、頭部ふらふら感が新たに1例報告された。ただし、すべての投与群でこれらの事象はいずれも軽度から中等度であり、薬剤誤投与とは関連していなかった。以上より、0～12ヵ月間のスボレキサント高用量の投与に伴う薬物乱用の可能性はないと考えられた。

低用量：0～6ヵ月

0～6ヵ月で発現率が最も高かった薬物乱用の可能性に関連した有害事象は、スボレキサント低用量群（4.1%、20例）、プラセボ群（2.5%、19例）とも薬剤誤投与であり[2.7.4.5.6.1.5.2.1 項]、0～3ヵ月の期間と同様であった。0～3ヵ月と比較して、新たに4例がスボレキサント低用量群で報告された（1例に2件以上発現したものはなかった）。これを除けば、新たに発現した有害事象の報告はなかった。以上から、スボレキサント低用量を6ヵ月まで投与しても薬物乱用の可能性はないと考えられた。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量：0～12ヵ月）の薬物乱用の可能性がある事象の発現率を[付録2.7.4: 178]に示す。基本語、下層語及び報告事象名による発現率は[2.7.4.9.3 項]（付録164）に示す。第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量：0～6ヵ月）の薬物乱用の可能性のある個々の有害事象を[付録2.7.4: 179]に示す。基本語、下層語及び報告事象名による有害事象は[2.7.4.9.3 項]（付録165）に示す。

3) 後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験では、薬物乱用の可能性に関連した有害事象が4例で5件報告された。これらの事象は、錯乱（スボレキサント40 mg）、幻視（スボレキサント80 mg）及び頭部ふらふら感（スボレキサント80 mg）で、同一症例に頭部ふらふら感（スクリーニング期）及び幻覚（ウォッシュアウト期）が発現した。これらの事象はいずれも軽度で、幻覚の有害事象（幻視及び特定不定のもの）は、治験責任医師等により副作用と判定された。後期第Ⅱ相試験で発現した薬物乱用の可能性に関連した有害事象の一覧を[2.7.4.9.3 項]（付録176及び177）に示す。これらの有害事象の詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

4) 第Ⅰ相試験（025試験以外）

第Ⅰ相試験での薬物乱用の可能性に関連した有害事象（下層語）の要約を示す。

[2.7.4.5.6.1.5 項]に記載したように、薬物乱用試験（025試験）[資料5.3.4.1: P025]を除く第Ⅰ相試験のすべての薬物乱用の可能性に関連した有害事象を対象とした。025試験を除くすべての第Ⅰ相試験での薬物乱用の可能性がある事象を[付録2.7.4: 182]に示す。これらの有害事象の発現率は、スボレキサント単独投与で3.6%（27例）であった。スボレキサント単独投与で、器官別大分類の精神障害でこれらの有害事象の発現率は1.2%（9例）であった。離人症、現実感消失、多幸気分、

C Confidential

失見当識、幻覚及び知覚障害（基本語は「錯覚」）の有害事象の発現例数は各1例であった。現実感消失、多幸気分、離人症及び幻覚（幻視及び幻聴を含む）の有害事象については、[2.7.4.5.6.1.5.2.1 項]に記載する。1例に発現した知覚障害（基本語は「錯覚」）の事象は、TQT 試験（022試験）[資料5.3.4.1: P022]でスボレキサント240 mg の朝投与後に報告された。スボレキサントとアルコールを含むその他の薬物の併用投与では、酩酊感の発現率が1.9%（3例）で、これらの事象はアルコールとの相互作用試験（010試験）[資料5.3.4.1: P010]でスボレキサントとアルコールとの併用時に発現した。スボレキサント単独投与では、異常感の発現率が0.3%で、異常感とコード化された報告事象は「不鮮明な感覚」及び「不安定感」があった。異常感は[資料5.3.5.3.1: R839]（付録18）に示した。

2.7.4.5.6.1.5.3　年齢区分別の薬物乱用の可能性に関連した有害事象

年齢区分別部分集団の結果は、第Ⅲ相試験の併合解析の全集団の結果と全般に同様であり、0～3ヵ月と0～12ヵ月で非高齢者と高齢者にほとんど差が認められなかった。0～3ヵ月の薬剤誤投与の発現率は、非高齢者［スボレキサント低用量群：5.2%（15例）、スボレキサント高用量群：2.6%（17例）、プラセボ群：2.3%（13例）］が高齢者［スボレキサント低用量群：0.5%（1例）、スボレキサント高用量群：1.3%（8例）、プラセボ群：2.1%（10例）］と比べて高かった[付録2.7.4: 180] [付録2.7.4: 181]。その他の有害事象は、発現率が0.5%以下であり、年齢区分別の部分集団間に明らかな差は認められなかった。0～12ヵ月の年齢区分別部分集団の結果は、同じ期間中の全集団の結果と同様であった[2.7.4.9.3 項]（付録168及び169）。

薬物乱用の可能性に関連した有害事象のうち、特に注目すべき有害事象（薬物乱用の可能性がある事象）は、[2.7.4.5.6.1.5.2.1 項]に示す。全集団での薬物乱用の可能性に関連した有害事象は、[2.7.4.5.6.1.5.2.2 項]に示す。

2.7.4.5.6.1.5.4　薬物乱用の可能性についての要約

非臨床及び臨床試験成績から、スボレキサントは薬物乱用の可能性は低いと考える。

非臨床試験では、薬物乱用の可能性は認められなかった。

臨床試験でも、薬物乱用の可能性に関連した有害事象の報告が少なく、多くは薬物乱用の可能性を示唆する事象ではなく睡眠に関連した現象であると考えられた。娯楽目的でスボレキサントを使用した事実は認められなかった。薬物乱用試験（025試験）で、スボレキサントは娯楽目的の多剤使用経験のある被験者により「嗜好」されたが、その作用は限られたものであり、薬物乱用の可能性が用量依存的に増強することはなく、薬物乱用の可能性に関連した副次評価項目でも、スボレキサントの薬物乱用の可能性は、ゾルピデムと同程度以下であった。全体として、スボレキサントは薬物乱用の可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.7　退薬症候、反跳性不眠及び忍容性

2.7.4.5.7.1　退薬症候

退薬症候は、客観的及び主観的に評価した。

C Confidential

2.7.4.5.7.1.1　退薬症候の客観的評価

退薬症候は、退薬期での電子日誌による退薬症候調査票[資料5.4: 30]で評価した。治療期の最終投与日をベースラインとし、退薬期の最初の3夜の電子日誌で評価した。この自己評価では、20項目それぞれを0（なし）、1（あり：中等度）、2（あり：重度）の尺度を用いて評価した。いずれの退薬期の評価でも、退薬症候調査票の項目が新たに発現した場合又はベースラインと比較して悪化した場合、症候ありと定義した。3項目以上の退薬症候が認められた場合（退薬期に、治療期の終了時に比べて3項目以上が悪化した場合）、その患者で退薬症候があると定義した。さらに、各項目（発現及び悪化）を検討し、特定の退薬症候又は経時的変化を評価した。

後期第Ⅱ相試験では、クロスオーバー試験デザインであったため、退薬症候調査票による評価は、治療期Ⅰ期後のウォッシュアウト期に実施し、ベースラインは治療期Ⅰ期の最終夜とし、ウォッシュアウト期の最初の2夜で評価した。

2.7.4.5.7.1.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）

3夜にわたって評価を実施したところ、退薬症候があった患者の割合は投与群内で夜ごとにばらつきがあった[付録2.7.4: 183]。しかし、スボレキサント／プラセボ群とスボレキサント／スボレキサント群を比較したところ、スボレキサントの投与中止後に発現した退薬症候については、スボレキサントの用量又は退薬症候の発現時点について明確な又は一貫性のある傾向は認められず、投与群間に顕著な差は認められなかった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団の退薬期での退薬症候調査票項目の要約を評価時点別に[2.7.4.9.3 項]（付録178）に示す。個々の退薬症候調査票項目の評価からも、スボレキサントの投与中止後に発現した退薬症候については、スボレキサントの用量又は退薬症候の発現時点について明確な又は一貫性のある傾向は認められなかった。

2.7.4.5.7.1.1.2　年齢区分別の第Ⅲ相試験の併合解析集団

3夜にわたって評価を実施したところ、退薬症候が発現した非高齢者の割合は投与群内で夜ごとにばらつきがあった[付録2.7.4: 185]。スボレキサント／プラセボ群とスボレキサント／スボレキサント群の非高齢者を比較したところ、退薬症候発現に、用量及び時点について一定の傾向は認められなかった。退薬症候基準を満たした非高齢者の割合は、いずれの投与群でも、いずれの夜についても、第Ⅲ相試験の併合解析集団の割合とほぼ同様で、スボレキサント／プラセボ群とスボレキサント／スボレキサント群の非高齢者との間に差は認められなかった。退薬症候調査票項目からも、非高齢者で退薬症候発現に、用量及び時点について明確な又は一貫性のある傾向は認められなかった。

高齢者でも、非高齢者と同様、退薬症候調査票項目から退薬症候がみられた患者の割合は投与群内で夜ごとにばらつきがあった[付録2.7.4: 186]。第1日夜についてのみ認められた唯一の差として、退薬症候基準を満たした患者の割合が、スボレキサント高用量／プラセボ群（4.4%、9例）ではスボレキサント高用量／スボレキサント高用量群（0.9%、2例）に比べて高かった。しかし、

C Confidential

プラセボ／プラセボ群で退薬症候基準を満たした高齢者の割合が2.8%（9例）であり、これは、スボレキサント高用量／プラセボ群とスボレキサント高用量／スボレキサント高用量群の中間に位置する数値であった。発現率が低く、退薬症候調査票[資料5.4: 30]の20項目の各項目の評価から症状に特定の傾向がみられなかったことから、上述の差は偶発的に生じたものであり、臨床的に意味はないと考えられた。非高齢者の結果と同様、高齢者の個々の退薬症候調査票項目の評価からも、スボレキサントの投与中止後に発現した退薬症候については、スボレキサントの用量又は退薬症候の発現時点について明確な又は一貫性のある傾向は認められなかった。

また、高齢者、非高齢者のいずれからも、退薬期に退薬症候の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.7.1.1.3　後期第Ⅱ相用量反応試験

[2.7.4.9.3 項]（付録179）に、後期第Ⅱ相試験の退薬症候調査票で退薬症候が3つ以上認められた発現例数及び発現率を示す。スボレキサントのいずれの用量とプラセボの間にも、退薬症候の発現率に有意な差は認められず、用量依存性はみられなかった。

[2.7.4.9.3 項]（付録180）に、治療期Ⅰまでの退薬症候調査票項目への回答を要約する。回答には、用量及び時点について明らかな傾向は認められなかった。

2.7.4.5.7.1.2　退薬症候の主観的評価

退薬症候を自発報告された有害事象により評価した。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の退薬期の1週間及び後期第Ⅱ相試験（006試験）のウォッシュアウト期で報告された有害事象を評価の対象とし、MedDRA 用語一覧[資料5.4: 665]に含まれる他の中枢神経系作用性化合物の退薬症候に関連した有害事象も評価した。009試験は、他の試験と試験デザイン及び有害事象の評価時点が異なるため、解析に009試験のデータは含めなかった。009試験の2ヵ月間の退薬期に発現した有害事象を治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に要約した。退薬期に退薬症候に関連した有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.7.1.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）（028試験及び029試験）

第Ⅲ相試験の併合解析集団の退薬期（028試験及び029試験）で、退薬症候に関連した有害事象は報告されなかった。退薬症候に関連した有害事象の発現率を下層語別に[付録2.7.4: 184]に示す。

2.7.4.5.7.1.2.2　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験（006試験）では、ウォッシュアウト期に退薬症候に関する有害事象は発現しなかった。

2.7.4.5.7.1.3　退薬症候の要約

以上から、スボレキサントを3～12ヵ月間投与しても、退薬症候の発現に臨床的に意味のある傾向はなかった。

C Confidential

2.7.4.5.7.2　反跳性不眠

反跳性不眠症の客観的評価（PQ コホートのみ）及び主観的評価を行った。客観的評価（WASO 及び LPS のベースラインとの比較）は、退薬期の第1日夜（PSG 測定日）に実施された。主観的評価（sTST、sTSO 及び sWASO の最終投与日とベースラインの比較）は、退薬期の最初の3夜に実施された。以下の2つの手法を用いて、反跳性不眠の可能性を評価した。

- 反跳性不眠評価する第一の手法は、カテゴリカルな方法であり、ベースラインに比べて悪化した患者の割合（sTST の短縮又は WASO、LPS、sTSO 又は sWASO の延長）を比較した。客観的パラメータ（WASO 及び LPS）は、退薬期の第1日夜の値をベースラインと比較し、主観的パラメータ（sTST、sWASO、sTSO）は、退薬期の最初の3夜それぞれの値をベースラインの最終日と比較した。
- 反跳性不眠を評価する第二の手法は、客観的パラメータ（WASO 及び LPS）では退薬期の第1日夜、主観的パラメータ（sTST、sTSO、sWASO）では退薬期の最初の3夜それぞれのベースラインからの平均変化量（分）を数値的に比較した。

この評価では、スボレキサント／プラセボ群とプラセボ／プラセボ群を比較した。

2.7.4.5.7.2.1　客観的評価（LPS 及び WASO）

反跳性不眠の客観的評価は、029試験の治療期終了後及び028試験で延長期に参加しない患者の治療期終了後の PQ コホートの退薬期の第1日夜に実施した。

2.7.4.5.7.2.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期、028試験及び029試験）

2.7.4.5.7.2.1.1.1　WASO に基づく反跳性不眠の解析

WASO に基づく反跳性不眠の発現率は、スボレキサント高用量／プラセボ群（33.6%）の方がプラセボ／プラセボ群（24.1%）よりも高かった[表2.7.4: 20]。スボレキサント低用量／プラセボ群の発現率（33.3%）の95%信頼区間（下限に0が含まれていた）は、プラセボ／プラセボ群と変わらなかった。しかし、退薬期に WASO のベースラインからの平均変化量の延長は認められず、いずれの投与群でも、WASO のベースラインからの平均変化量は継続的に改善した（スボレキサント低用量／プラセボ群：-23.0分、スボレキサント高用量／プラセボ群：-19.8分、プラセボ／プラセボ群:-31.8分）。WASO のベースラインからの平均変化量に基づく反跳性不眠の解析結果を[表2.7.4: 21]に示す。

Confidential

表 2.7.4: 20　　WASO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期、028 及び 029 試験）
安全性解析対象集団

Protocols 028+029	First Night of Run-out	
Treatment	N	n　(%)
MK LD / MK LD	121	11 (9.1)
MK LD / PBO	129	43 (33.3)
MK HD / MK HD	210	18 (8.6)
MK HD / PBO	211	71 (33.6)
PBO / PBO	436	105 (24.1)
Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
MK HD / PBO versus PBO / PBO	9.6	(　2.2,　17.2)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	8.6	(-0.0,　18.0)

† 差（パーセント）
‡ 有害事象を発現した患者の割合の投与群間差の P 値及び95%信頼区間は（症例数を重みとする）Miettinen and Nurminen による方法を用いて求めた。
MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
PBO：プラセボ
MK LD / MK LD（MK-4305低用量／MK-4305低用量）、MK LD / PBO（MK-4305低用量／プラセボ）、MK HD / MK HD（MK-4305高用量／MK-4305高用量）、MK HD / PBO（MK-4305高用量／プラセボ）、PBO / PBO（プラセボ／プラセボ）： 治療期に投与された治験薬／退薬期に投与された治験薬
N ：退薬期に1回以上治験薬の投与を受け、ベースライン及び退薬期の測定値がある無作為割付けを受けた患者数
n： 再発した患者数

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表212）から引用

表 2.7.4: 21　　WASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期、028 及び 029 試験）
安全性解析対象集団

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline	
				Mean (SD)	95% CI
MK LD / MK LD	121	118.7 (　48.4)	59.6 (　37.2)	-59.2 (　48.5)	(-67.9,　-50.4)
MK LD / PBO	129	114.1 (　45.1)	91.1 (　57.2)	-23.0 (　64.1)	(-34.2,　-11.8)
MK HD / MK HD	210	113.8 (　46.8)	60.7 (　39.2)	-53.0 (　49.3)	(-59.8,　-46.3)
MK HD / PBO	211	117.0 (　51.0)	97.2 (　59.0)	-19.8 (　58.9)	(-27.8,　-11.8)
PBO / PBO	436	116.9 (　47.1)	85.1 (　50.0)	-31.8 (　50.6)	(-36.5,　-27.0)

MK-4305低用量群（LD）の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量群（HD）の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg
PBO：プラセボ
MK LD / MK LD（MK-4305低用量／MK-4305低用量）、MK LD / PBO（MK-4305低用量／プラセボ）、MK HD / MK HD（MK-4305高用量／MK-4305高用量）、MK HD / PBO（MK-4305高用量／プラセボ）、PBO / PBO （プラセボ／プラセボ）：治療期に投与された治験薬／退薬期に投与された治験薬
N ：退薬期に1回以上治験薬の投与を受け、ベースライン及び退薬期の測定値がある無作為割付けを受けた患者数

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表213）から引用

2.7.4.5.7.2.1.1.2　LPS に基づく反跳性不眠の解析

LPS に基づく反跳性不眠の発現率は、スボレキサント／プラセボ群とプラセボ／プラセボ群で同程度であった（スボレキサント低用量／プラセボ群：18.3%、スボレキサント高用量／プラセボ群：16.8%、プラセボ／プラセボ群：16.4%）[付録2.7.4: 187]。

C Confidential

LPS の平均値は、いずれの投与群でも同程度の継続的な改善がみられ、ベースラインから短縮した（スボレキサント低用量／プラセボ群：-34.5分、スボレキサント高用量／プラセボ群：-33.6分、プラセボ／プラセボ群：-32.7分）[付録2.7.4: 188]。

2.7.4.5.7.2.2　主観的評価（sTST、sWASO 及び sTSO）

2.7.4.5.7.2.2.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期、028試験、029試験及び009試験）

2.7.4.5.7.2.2.1.1　sTST に基づく反跳性不眠の解析

sTST に基づく反跳性不眠の発現率は、第1日、第2日又は第3日夜のいずれかの夜でプラセボ／プラセボ群（37.2%）に比べてスボレキサント高用量／プラセボ群（48.5%）で高く、第1日、第2日及び第3日夜にも差が認められた[付録2.7.4: 189]。スボレキサント低用量／プラセボ群（41.3%）とプラセボ／プラセボ群との間には、第1日、第2日又は第3日夜のいずれでも差は認められなかった。

sTST の平均変化量は、すべての投与群及び評価時点でベースラインから延長した[付録2.7.4: 190]。

2.7.4.5.7.2.2.1.2　sTSO に基づく反跳性不眠の解析

sTSO に基づく反跳性不眠の発現率は、第1日、第2日又は第3日夜のいずれかの夜において投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量／プラセボ群：36.2%、スボレキサント高用量／プラセボ群：37.7%、プラセボ／プラセボ群：34.0%）[付録2.7.4: 191]。

sTSO の平均変化量は、すべての投与群及び評価時点において、ベースラインと同程度であったが（スボレキサント低用量／プラセボ群の第1日夜）、ベースラインから短縮した[付録2.7.4: 192]。

2.7.4.5.7.2.2.1.3　sWASO に基づく反跳性不眠の解析

sWASO に基づく反跳性不眠の発現率は、第1日、第2日又は第3日夜のいずれかの夜において投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量／プラセボ群：40.8%、スボレキサント高用量／プラセボ群：42.1%、プラセボ／プラセボ群：37.1%）[付録2.7.4: 193]。

sWASO の平均値は、すべての投与群及び評価時点で、ベースラインから短縮した[付録2.7.4: 194]。

2.7.4.5.7.2.2.2　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験では、治療期Ⅰ期後にウォッシュアウト期を設定し、スボレキサント群（10、20、40及び80 mg）のすべての患者にプラセボを投与した。反跳性不眠は、ウォッシュアウト期の最初の3夜の主観的評価項目の変化量に基づいて評価した。反跳性不眠は、ベースラインからの悪化の有無及び、ベースライン（プラセボ期の最後の週の平均値）からの平均変化量（分）により評価した。

C Confidential

2.7.4.5.7.2.2.2.1　sTST に基づく反跳性不眠の解析

sTST に基づく反跳性不眠の発現率は、プラセボ群と比べて、スボレキサント40 mg 群では第2日夜に、スボレキサント20 mg 群ではいずれの夜でも高かった[2.7.4.9.3 項]（付録183）。その他にスボレキサント群とプラセボ群に差は認められなかった。

sTST のベースラインからの平均変化量（分）では、sTST はスボレキサント40 mg 群でのみ第2日夜に有意に短縮した。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

2.7.4.5.7.2.2.2.2　sTSO に基づく反跳性不眠の解析

sTSO に基づく反跳性不眠の発現率は、スボレキサント10 mg 群ではいずれの夜もベースラインからの有意な延長が認められた[2.7.4.9.3 項]（付録185）。

sTSO のベースラインからの平均変化量（分）は、スボレキサント群ではいずれの評価時点でも有意な sTSO 延長は認められなかった。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

以上から、後期第Ⅱ相試験では、第Ⅲ相試験と同様、入眠効果及び睡眠維持の評価から臨床的に意味のある反跳性不眠はみられなかった。

2.7.4.5.7.2.3　年齢区分別の客観的評価（LPS 及び WASO）

2.7.4.5.7.2.3.1　年齢区分別 WASO に基づく反跳性不眠の解析

非高齢者では、退薬期の第1日夜の WASO に基づく反跳性不眠の発現率は、スボレキサント／プラセボ群とプラセボ／プラセボ群で同程度であった（スボレキサント低用量／プラセボ群：24.0%、スボレキサント高用量／プラセボ群：23.6%、プラセボ／プラセボ群：21.8%）[付録2.7.4: 195]。

高齢者では、WASO に基づく反跳性不眠の発現率は、スボレキサント／プラセボ群の方が、プラセボ／プラセボ群よりも高かった（スボレキサント低用量／プラセボ群：46.3%、スボレキサント高用量／プラセボ群：47.7%、プラセボ／プラセボ群：27.1%）[付録2.7.4: 196]。

また、非高齢者のスボレキサント／プラセボ群で、WASO の平均値がベースラインから短縮し（スボレキサント低用量／プラセボ群：-32.0分、スボレキサント高用量／プラセボ群：-33.0分）、これらの平均変化量は、プラセボ／プラセボ群の平均変化量（-38.4分）と同程度であった[付録2.7.4: 197]。

高齢者では、ベースラインの WASO の平均値（125～137分）が非高齢者（103～111分）に比べて長かった。WASO の平均値のベースラインからの変化量は、高齢者ではプラセボ／プラセボ群（-23.0分）の方が、スボレキサント／プラセボ群よりも大きかった（スボレキサント低用量／プラセボ群：-10.5分、スボレキサント高用量／プラセボ群：-1.4分）[付録2.7.4: 198]。スボレキサント高用量／プラセボ群とプラセボ／プラセボ群の95%信頼区間は重複していなかった。

WASO の平均値のベースラインからの変化量に基づくと、非高齢者がスボレキサントからプラセボに切り替えた場合、WASO に不眠症症状の再発は生じなかった。高齢者については、スボレキサントの投与中止により、不眠症症状の再発がみられたものの、スボレキサント両用量で一貫

Confidential

して生じておらず、臨床的に意味のある反跳性不眠症ではないと考えられた。

2.7.4.5.7.2.3.2　年齢区分別の LPS に基づく反跳性不眠の解析

非高齢者では、退薬期の第1日夜の LPS に基づく反跳性不眠の発現率は、スボレキサント／プラセボ群と、プラセボ／プラセボ群とで同程度であった（スボレキサント低用量／プラセボ群：15.6%、スボレキサント高用量群／プラセボ群 : 12.2%、プラセボ／プラセボ群 : 16.4%）[付録2.7.4: 199]。

全体として、LPS に基づく反跳性不眠の発現率は、高齢者の方が非高齢者よりも高かった[付録2.7.4: 200]。しかし、高齢者では、LPS に基づく反跳性不眠の発現率は、スボレキサント／プラセボ群と、プラセボ／プラセボ群との間に差はなかった（スボレキサント低用量／プラセボ群：22.2%、スボレキサント高用量／プラセボ群：23.1%、プラセボ／プラセボ群：16.4%）。

非高齢者では、いずれの投与群にも同程度かつ継続的な LPS 改善が認められ、LPS のベースラインからの平均変化量は、スボレキサント低用量／プラセボ群：-33.6分、スボレキサント高用量／プラセボ群：-39.9分、プラセボ／プラセボ群：-32.7分であった [付録2.7.4: 201]。

全体として、高齢者では、LPS のベースライン（52～78分）の投与群間のばらつきが非高齢者（63～73分）に比べてやや大きかった[付録2.7.4: 202]。非高齢者と同様、高齢者でも、スボレキサント／プラセボ群の LPS のベースラインからの平均変化量（スボレキサント低用量／プラセボ群：-35.7分、スボレキサント高用量／プラセボ群：-25.0分）は、プラセボ／プラセボ群の平均変化量（-32.8分）と同程度であった。

これらの結果は第Ⅲ相併合集団に認められた結果と同様であり、LPS のベースラインからの変化量に基づくと、非高齢者及び高齢者のいずれにも、反跳性不眠はみられなかった。

2.7.4.5.7.2.4　年齢区分別の主観的評価

2.7.4.5.7.2.4.1　年齢区分別の sTST に基づく反跳性不眠の解析

非高齢者での sTST に基づく反跳性不眠の発現率は、いずれの投与群間でも同程度で（第1日、第2日又は第3日夜のいずれかの夜で、スボレキサント低用量／プラセボ群：34.4%、スボレキサント高用量／プラセボ群：38.5%、プラセボ／プラセボ群：36.2%）あった。退薬期の第1日、第2日及び第3日夜の個々の夜の発現率も投与群間で同程度であった[付録2.7.4: 203]。

一方、高齢者では、sTST に基づく反跳性不眠の発現率は、いずれかの夜で、スボレキサント高用量／プラセボ群（59.2%）の方が、プラセボ／プラセボ群（38.4%）よりも高く、これと同様の差が、退薬期の個々の夜についても認められた。高齢者のスボレキサント低用量／プラセボ群では、ベースラインからの sTST 短縮はいずれかの夜には認められたが（51.5%）、個々の夜には認められなかった[付録2.7.4: 204]。

非高齢者では、いずれの投与群でも、すべての評価時点において、sTST はベースラインから延長した[付録2.7.4: 205]。非高齢者と比較して、高齢者では、スボレキサント／プラセボ群で、第1日夜の平均 sTST の変化量が小さかった。プラセボ／プラセボ群の高齢者は、第2日夜及び第3日夜には、平均 sTST が延長したが、高齢者のいずれの投与群でも sTST はベースラインから延長し

C Confidential

た[付録2.7.4: 206]。

sTST のベースラインからの平均変化量に基づくと、スボレキサント／プラセボ群の非高齢者に反跳性不眠は認められなかった。高齢者では、不眠症症状の再発がみられたものの、これらの作用では、評価時点又はスボレキサント用量について一貫した傾向がみられず、臨床的に意味のある反跳性不眠症とは考えられなかった。

2.7.4.5.7.2.4.2　年齢区分別 sWASO に基づく反跳性不眠の解析

sWASO に基づく反跳性不眠の評価時点別の解析結果を、第Ⅲ相試験の併合解析集団の非高齢者については[付録2.7.4: 207]及び[付録2.7.4: 209]、高齢者については[付録2.7.4: 208]及び[付録2.7.4: 210]に示す。

2.7.4.5.7.2.4.3　年齢区分別 sTSO に基づく反跳性不眠の解析

非高齢者では、sTSO に基づく反跳性不眠の発現率は、いずれの夜も、投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量／プラセボ群 : 30.4%、スボレキサント高用量／プラセボ群 : 32.4%、プラセボ／プラセボ群 : 32.9%）[付録2.7.4: 211]。

高齢者では、[付録2.7.4: 212]に示すように、ベースラインからの sTSO 延長は、第1日夜のスボレキサント低用量／プラセボ群のみに認められた。

非高齢者では、いずれの投与群でも、sTSO はすべての評価時点においてベースラインから短縮した[付録2.7.4: 213]。

第1日夜は、高齢者での sTSO のベースラインからの平均変化量は、プラセボ／プラセボ群（-21.7分）の方が、スボレキサント低用量／プラセボ群（13.4分）よりも大きく、これらの平均変化量の95%信頼区間は最小限に重複していたに過ぎなかった。高齢者での sTSO のベースラインからの平均変化量（分）に基づく時点別の反跳性不眠の解析結果を[付録2.7.4: 214]に示す。

sTSO のベースラインからの変化量から、スボレキサント／プラセボ群の非高齢者に反跳性不眠は認められなかった。高齢者では、sTSO に基づき不眠症症状の再発がみられたものの、これらには、評価時点又はスボレキサントの用量で一貫した傾向がみられず、臨床的に意味のある反跳性不眠とは考えられなかった。

2.7.4.5.7.2.5　反跳性不眠の要約

スボレキサント群とプラセボ群のベースラインからの平均変化量を比較したところ、睡眠維持及び入眠の評価項目で臨床的に意味のある差は認められなかった。ベースラインから悪化した患者の割合（反跳性不眠の発現率）による評価では、スボレキサント投与中止による入眠効果への影響は認められなかった。一部の睡眠維持評価項目で不眠症症状の再発がみられたが、これらは臨床的に意味のある反跳性不眠を示唆しているとは考えられなかった。

C Confidential

2.7.4.5.7.3　薬剤耐性

薬剤耐性は有効性の持続の指標として評価したため、[2.7.3.5 項]に記載する。3ヵ月から12ヵ月間の投与期間中、薬剤耐性は認められなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転に対するスボレキサントの影響は、非高齢者又は高齢者の健康成人を対象とした2つの自動車運転能力試験（035試験と039試験）で評価した。さらに第Ⅲ相試験では、患者が運転をする場合は前回来院時より自動車事故又は交通違反をしたかどうかを各来院時に質問した。自動車事故に関連する負傷は有害事象として報告し、特に注目すべき有害事象と考えられたものは[2.7.4.2.1.6.2.9 項]に要約する。報告された自動車事故と交通違反の要約を[2.7.4.2.1.6.2.10 項]に示す。

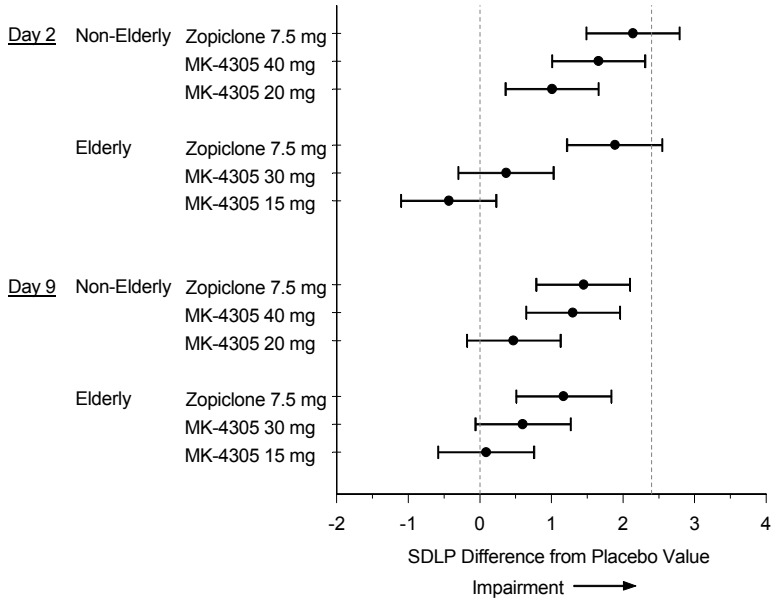
2.7.4.5.8.1　自動車運転に対するスボレキサントの影響

スボレキサントの就寝前投与が翌朝の運転能力に与える影響を評価するため、2つの類似したデザインの自動車運転能力試験を、24例の健康高齢者（65歳以上、039試験）及び28例の健康非高齢者（21～64歳、035試験）を対象に実施した。両試験で、スボレキサント低用量（高齢者：15 mg、非高齢者：20 mg）及び高用量（高齢者：30 mg、非高齢者：40 mg）を単回投与後（第2日）及び連続8夜投与後（第9日）約9時間の時点で自動車走行検査を実施し、自動車運転能力を評価した。主要評価項目は、測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（SDLP）であり、これを運転能力の尺度として用いた。両試験で、ゾピクロンを実薬対照として用いた。既に公表されている試験でゾピクロンにより機能障害が生じている健康被験者と不眠症患者を比較した自動車走行検査の結果、自動車運転能力に対する不眠症治療薬の影響を評価する場合には、健康被験者が適切であることが示されている[資料5.4: 405]。

両試験で、ゾピクロンにより、第2日及び第9日の両時点で分析感度を確認した。SDLP の平均値（主要評価項目）及び SDLP の対称性の解析（副次評価項目）による評価の結果、高齢者では、スボレキサント（15 mg 又は30 mg）は翌日の運転能力に障害を引き起こさなかった[図2.7.4: 1]。非高齢者では、いずれの用量（20 mg 及び40 mg）でも、SDLP の90%信頼区間が2.4 cm（事前に定められた臨床的意味のある境界）を下回っていたことから、翌日の運転能力に臨床的に意味のある障害は生じなかったといえる[図2.7.4: 1]。しかし、SDLP の対称性の解析では、第2日の両用量及び第9日の40 mg で、SDLP のプラセボとの差が2.4 cm 超となった被験者数は、SDLP が-2.4 cm 未満となった被験者数より統計的に有意に多く、スボレキサント投与による影響は、スボレキサント高用量より低用量でみかけ上小さかった。SDLP のプラセボとの差は、第2日に比べ第9日で小さく、このことから、反復投与に対してある程度の忍容性があることが示唆された。

2つの自動車運転能力試験で投与11時間後の血漿中薬物濃度を測定し、SDLP を用いて薬物動態／薬力学の相関性を検討した。SDLP に見かけ上の用量依存性が認められた（特に非高齢者対象試験）が、C_{11hr} と SDLP の群間差の相関性は極めて弱かった[2.7.2.3.4.2.1 項]。

C Confidential



SDLP：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

2.4 cm の縦の点線は、事前定義した臨床的に意味のある範囲

[資料5.3.4.1: P035]（図11-1）及び[資料5.3.4.1: P039]（図11-2）から引用

図 2.7.4: 1　　健康非高齢者及び高齢者にスボレキサントを単回投与（第 2 日）及び反復投与（第 9 日）した後のSDLP（cm）のプラセボとの群間差

上述の2つの自動車運転能力試験では、傾眠による投与中止例が合計5例あった。すべての自動車走行検査の中止例から得られた SDLP 及び運転速度の標準偏差（SDS）データを解析に含めた。高齢者の1例（割付番号0033）が、第2日のプラセボ投与後の45分間の運転後に、傾眠により試験中止となった。この被験者の自動車走行検査は運転指導者の判断で中止された。非高齢を対象とした自動車運転能力試験[資料5.3.4.1: P035]では、4例（割付番号0006、割付番号0007、割付番号0016及び割付番号0021）において、29～57分間の運転後に傾眠により自動車走行検査が中止となった。いずれもスボレキサント（20 mg 又は40 mg）を投与された女性被験者であった。1例（割付番号0007）は、スボレキサント20 mg 投与後とスボレキサント40 mg 投与後の2回、自動車走行検査を中止した[表2.7.4: 22]。傾眠により自動車走行検査の中止を申し出たこれらの4例に、スボレキサントの曝露量が一貫して増加する傾向は見られなかった。中止した自動車走行検査中に得られた個々の被験者の SDLP 値に一貫した悪化は認められなかった。さらに、これらの4例では、自動車走行検査が中止された日の、記憶及び平衡機能といった翌日への持越し効果の評価項目にも一貫した影響は認められなかった。詳細な情報は、[2.7.2.3.4.2.1 項]及び[資料5.3.4.1: P035]に示す。

C Confidential

表 2.7.4: 22　　傾眠で自動車走行検査を中止した被験者（039 及び 035 試験）

試験（試験番号）	割付番号	年齢	性別	投与群	Day	ΔSDLP (cm)	Time before stop(min)	コメント
非高齢者試験（035試験）	0006	26	F	MK-4305 40mg	2	5.88	45	強い傾眠状態のため、継続不能と感じた（覚醒したままでいるのが困難と言及）。この点は車のふらつきからは認められなかった。被験者は適正速度（95 km/時）を維持することが難しく、他の車を追い抜くタイミングに反応できなかった。
	0007	32	F	MK-4305 20mg	9	-0.06	46	強い傾眠状態のため、継続不能と感じた。採血困難のため薬物動態データなし。
				MK-4305 40mg	2	-0.42	29	強い傾眠状態のため、継続不能と感じた。採血困難のため薬物動態データなし。
	0016	23	F	MK-4305 40mg	2	4.81	44	強い傾眠状態のため、継続不能と感じた。個人的理由で第8日の来院を行えず、この期を再度実施した。治験実施計画書に従い、再度実施した期のデータを解析対象とした。したがって、自動車走行検査の中止に関するデータは解析で使用されなかった。
	0021	57	F	MK-4305 20mg	2	2.82	57	被験者は眠気を感じ、閉眼状態でセンターラインを超えて運転した。開眼した時点で中止を決定した。傾眠を強く感じたため、継続不能であった。
高齢者試験（039試験）	0033	72	F	placebo	2	n/a	45	重度の傾眠状態の有害事象が報告された。運転教官が自動車走行検査を中止した。

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表242）から引用

これら2つの自動車運転能力試験では、健康な高齢者及び非高齢者でのスボレキサントの忍容性は全般に良好であった。高齢者を対象とした自動車運転能力試験では、発現率が高かった有害事象は、傾眠、睡眠の質低下、頭痛、悪夢及び味覚異常であった。傾眠の発現率は、スボレキサント30 mg 群で29.2%、スボレキサント15 mg 群で8.3%、ゾピクロン7.5 mg 群で12.5%、プラセボ群で16.7%であった。非高齢者を対象とした自動車運転能力試験では、発現率が最も高かった有害事象は、頭痛、傾眠、味覚異常及び疲労であった。傾眠の発現率は、スボレキサント40 mg 群で25%、スボレキサント20 mg 群で14.3%、ゾピクロン7.5 mg 群で3.6%、プラセボ群で3.6%であった。

2.7.4.5.8.2　自動車事故又は交通違反の有害事象

後期第Ⅱ相試験終了時の FDA からの勧告に基づき、第Ⅲ相試験では質問票を通して自動車事故又は交通違反の報告例をプロスペクティブに収集した[2.7.4.9.3 項]（付録47）。これらについては[2.7.4.2.1.6.2.10 項]に示す。自動車事故又は交通違反の発現率は、投与群間で同程度（約3%）で、スボレキサントの投与により、自動車事故又は交通違反発現率が増加又は、スボレキサントの用量及び継続投与に伴い発現率が増加することはなかった。

高齢者及び非高齢者で発現した有害事象を[2.7.4.5.1.1.1.8 項]に示す。

C Confidential

2.7.4.5.8.3　自動車運転及び機械操作に対する影響の要約

第Ⅲ相試験では、交通事故又は自動車事故（患者が運転中に発生したもの）の発生状況に関してプロスペクティブにデータを収集した。自動車事故及び交通違反の発現率は投与群間で同程度（約3%）であり、プラセボ群と比べてスボレキサント群での発現率増加又は、スボレキサントの用量及び投与期間に伴う発現率の増加はみられなかった。

第Ⅰ相試験である自動車運転能力試験では、SDLP の平均値に臨床的に意味のある変化が認められず、翌日の自動車運転能力に意味のある低下はおおむねみられなかった。しかし、一部の被験者では、自動車運転能力の低下を示唆する SDLP の増加が認められた。さらに、4例の非高齢者は、スボレキサント投与後の傾眠のため、自動車走行検査を中止した。このような個人差があるため、服用翌日の自動車の運転、機械の操作又は注意を要する他の活動に従事しないよう助言する必要がある。

2.7.4.5.9　持越し効果

不眠症治療薬の主作用は睡眠を誘導することであるため、不眠症治療薬は認知機能及び精神運動機能に障害をもたらすことがある。影響が強い場合、自動車の運転や機械操作能力が妨げられる可能性がある。また、影響が持ち越されると、残存する鎮静又は認知機能の変化（例：注意力の低下、思考力の減退）が現れる可能性がある。

スボレキサントの投与後に観察された持越し効果の要約を示す。スボレキサントの運転能力[2.7.4.5.8 項]、平衡機能、記憶及び精神運動機能への影響について示す[表2.7.4: 23]。持越し効果に関連した有害事象の要約を示す。さらに、これらの評価の根拠となった臨床データを、第Ⅰ相試験（有害事象のみ）、後期第Ⅱ試験及び第Ⅲ相試験のデータとともに示す。第Ⅰ相試験での薬力学データの要約を[2.7.2 項]に示す。最後に、客観的なデータである DSST 及び主観的なデータである自発報告された有害事象により、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験での持越し効果について薬物動態／薬力学の相関を検討した。

Confidential

表 2.7.4: 23　　主要試験でのスボレキサント夜間投与後の持越し効果の客観的評価

試験	投与量	測定時点	測定方法
第 I 相（N=125）			
高齢者運転（039試験）	15及び30 mg、MD (N=24)	Day 1及び8の投与後9時間	運転能力：車線中心からのずれの標準偏差 記憶： IDWR 平衡機能：身体のふらつき（A95） 精神運動機能：DSST
非高齢者運転（035試験）	20及び40 mg、MD (N=28)		
COPD 試験（032試験）	40 mg（非高齢者）、 30 mg（高齢者）、MD (N=25)	Day 1及び4の投与後9時間	記憶：IDWR 平衡機能：身体のふらつき（A95） 精神運動機能：DSST
OSA 試験（036試験）	40 mg、MD N=26	Day 1及び4の投与後9時間	記憶：IDWR 平衡機能：身体のふらつき（A95） 精神運動機能：DSST
健康成人 PSG（002試験）	10、50及び100 mg、SD (N=22)	投与後10時間	精神運動機能：SRT、CRT、DSST
後期第 II 相			
用量反応試験（006試験）	10 mg (N=62)、20 mg (N=61)、40 mg (N=59)及び 80 mg (N=61) 毎晩4週間	PSG 測定日の午前中［Day -14、Day -7、Day 1及び Day 28（Period 1）、Day 1及び Day 28（Period 2）］	精神運動機能：DSST、Digit Symbol Copy Test
第Ⅲ相			
有効性検証試験（PQ コホート、028試験、029試験）	高用量（30及び40 mg）N=1291；低用量（15及び20 mg）N=493、毎晩3ヵ月	PSG 測定日の午前中［Day -14、Day -7、Day 1及び Day 30、Day 90、Day 91（退薬期）］	精神運動機能：DSST
MD：反復投与、SD：　単回投与、Day：日、SRT：単純反応時間、CRT：選択反応時間			

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表243）から引用

2.7.4.5.9.1　平衡機能及び記憶への影響

4つの第 I 相プラセボ対照試験（032試験、036試験、035試験、039試験）（103例）で、スボレキサントの就寝前投与後の翌日の記憶への影響を IDWR テストで、平衡機能への影響を身体のふらつき検査（Accusway™）によって評価した。4試験のうち3試験（75例）では、翌日の記憶及び平衡機能に対する有意な影響は認められなかった。しかし、健康非高齢者を対象にした1試験（035試験：非高齢者を対象とした自動車運転能力試験）で、スボレキサント40 mg を単回投与後11時間の午前中に、被験者に単語を提示後、統計的に有意な単語の再生能力の低下が認められた。また、スボレキサント20又は40 mg を単回投与後11時間の午前中に、統計的に有意な身体のふらつきの範囲の増加が認められた。しかし、これらの変化は小さかったため、臨床的に意味のあるものか否かは不明である。全体として、第 I 相試験でのスボレキサントを就寝前に投与後、翌日の記憶及び平衡機能が障害されるという一貫した結果は得られなかった[2.7.2.3.4.2.2 項]。

C Confidential

2.7.4.5.9.2　精神運動機能へのスボレキサントの影響

2.7.4.5.9.2.1　客観的評価（DSST）

後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）及び第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験、PQ コホートのみ）で PSG 測定対象患者は、第1日夜、1ヵ月、3ヵ月時の各 PSG 測定後の翌朝に DSST を実施した（すなわち、点灯の30～60分後、PSG 測定の翌日でスボレキサント投与8.5～9時間後に相当する朝）。第Ⅲ相試験では、PQ コホートの患者1,493例が DSST 評価を1回以上実施した。DSST スコアとして回答数及び正解数を示した。なお第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）及び第Ⅲ相有効性検証試験の Q コホート（028試験及び029試験）では PSG 検査を実施しなかったため DSST は実施していない。以下に、第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月及び退薬期）、年齢区分別及び後期第Ⅱ相試験の結果を示す。

2.7.4.5.9.2.1.1　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

スボレキサント群（高用量及び低用量）及びプラセボ群で、すべての評価時点で平均正解数はベースラインに比べて若干増加し（約1～3項目）、これは反復評価による全体的な学習効果を示すと考えられた。各評価時点で、ベースライン調整後の正解数には、各スボレキサント群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治療期での評価時点別の回答数の結果は、評価時点別の正解数の結果と同様であった[付録2.7.4: 215] [付録2.7.4: 216]。

治療期では、3ヵ月時来院後は PSG 検査を実施しなかったため、3ヵ月以降については DSST データが得られていない。

2.7.4.5.9.2.1.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）

プラセボに切り替えた患者、スボレキサント又はプラセボを継続した患者であるかに関わらず、すべての投与群での DSST 正解数は、ベースラインから変わらなかった。さらに、スボレキサント／プラセボ群とスボレキサント／スボレキサント群の間に差は認められなかった。退薬期の第1夜の DSST 正解数の要約統計量及び解析を[付録2.7.4: 217]に示す。

退薬期の DSST 正解数の解析でも同様の結果が得られた。この結果を[付録2.7.4: 218]に示す。

2.7.4.5.9.2.2　年齢区分別客観的評価（DSST）

<u>治療期</u>

ベースラインの DSST 正解数は、いずれの投与群でも、非高齢者の方が高齢者よりも多く、非高齢者で約56個、高齢者で約45個であった[付録2.7.4: 219] [付録2.7.4: 220]。非高齢者では、スボレキサント群及びプラセボ群のいずれにも、すべての評価時点で、DSST 正解数のベースラインからの改善が認められ、投与群間に差は認められなかった。

また、高齢者でも、すべての投与群で、DSST 正解数のベースラインからの改善が認められ、これは全体集団に認められた学習効果と一致していた。第1日夜のみには、プラセボ群にスボレキサント群よりも大きな改善が認められたが、1ヵ月時又は3ヵ月時のその後の評価時点の改善度は

C Confidential

スボレキサント群と同程度となり、第1日夜と異なる結果が得られた。3回の評価時点のうち1回のみ異なる観察結果が得られたことを考慮すると、この結果に明確な臨床的意味はない。

いずれの評価時点でも、非高齢者又は高齢者の回答数に投与群間の差が認められず、スボレキサントは夜間投与後の午前の認知機能に影響を及ぼさないことが示された。

治療期の回答数の評価時点ごとの解析結果は、DSST 正解数の評価時点ごとの解析結果と同様であった。これらの結果を、非高齢者については[付録2.7.4: 221]に、高齢者については[付録2.7.4: 222]に示す。

退薬期

非高齢者、高齢者のいずれでも、スボレキサント／プラセボ群とスボレキサント／スボレキサント群との間で結果の差は認められなかった。退薬期第1日夜の DSST 正解数の要約統計量及び解析結果を、非高齢者については[付録2.7.4: 223]に、高齢者については[付録2.7.4: 224]に示す。

退薬期の DSST 回答数の解析結果は、正解数の解析結果と同様であった。これらの結果を[付録2.7.4: 225]及び[付録2.7.4: 226]に示す。

2.7.4.5.9.2.3　後期第Ⅱ相用量反応試験

第1日夜と4週時のスボレキサントの各用量群とプラセボ群の DSST の正解数の要約統計量と比較を[2.7.4.9.3 項]（付録186）に示す。ベースラインと比較した第1日夜及び4週時時の正解数は、スボレキサント80 mg 群で第4週にごくわずかな低下が認められたのを除き、すべての投与群でわずかな増加（一部は有意）が認められた。ベースラインと比較した正解数には、スボレキサントの各用量群とプラセボ群間でおおむね差は認められず、スボレキサント20 mg 群の第1日夜のみを除き、スボレキサントの各用量群とプラセボ群間の比較の95%信頼区間のすべてに0が含まれた。評価時点ごとの回答数の解析でも同様の結果が示された。この解析結果を[2.7.4.9.3 項]（付録187）に記載する。

2.7.4.5.9.2.4　第Ⅰ相試験

5つの第Ⅰ相試験（002試験、035試験、039試験、032試験及び036試験）で、被験者125例を対象として、スボレキサントの就寝前投与後（投与後9～11時間）に、DSST、単純反応時間（SRT）及び選択反応時間（CRT）を用いて、スボレキサントの翌日の精神運動機能への影響を調べた。DSST は、5試験すべてで評価した。4試験では、プラセボと比較して、DSST の正解数へのスボレキサント投与による有意な影響は見られなかった。しかし、健康非高齢者を対象とした1試験（035試験：非高齢者を対象とした自動車運転能力試験）では、スボレキサント40 mg の単回投与の約11時間後の時点で、DSST の正解数がプラセボと比べて統計的に有意に減少した（3項目の減少）。同試験で、スボレキサントの8日反復投与後には DSST への影響は見られなかった。全体として、これらの精神運動機能を評価した試験結果から、スボレキサントの臨床推奨用量で顕著な持越し効果が生じる一貫した結果は認められなかった[2.7.2.3.4.2.3 項]。

C Confidential

2.7.4.5.9.3　持越し効果に関連した有害事象

2.7.4.5.9.3.1　持越し効果に関連した有害事象の同定

不眠症治療薬による持越し効果に関連した有害事象の一覧を、FDA から提供された有害事象の一覧に基づき作成した。この一覧は、進行中の臨床試験のデータを盲検下で蓄積し、定期的に更新した[2.7.4.5.6.1.5 項]。報告有害事象を評価し、不眠症治療薬の持越し効果に関連した新たな事象を追加して一覧を更新した。最新の持越し効果に関連した有害事象一覧を[資料5.4: 665]に掲載する。

持越し効果に関連した有害事象のうち、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で発現率が最も高かったのは傾眠であった。スボレキサントによる持越し効果の可能性をさらに検討するため、第Ⅲ相試験の併合解析集団で、傾眠の重症度、傾眠の発現までの時間及び傾眠の持続期間を投与群別に評価した。

各第Ⅲ相試験で持越し効果に関連した有害事象が認められた患者の一覧は、[2.7.4.9.3 項]（付録160、付録161及び162）に示す。

2.7.4.5.9.3.2　第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

持越し効果に関連した有害事象で発現率が最も高かった事象は、傾眠（スボレキサント低用量群：6.7%、スボレキサント高用量群：10.7%、プラセボ群：3.0%）であった[付録2.7.4: 227]。傾眠の基本語に集計される有害事象（下層語）として報告されたのは、日中の眠気、傾眠状態、覚醒時傾眠状態、日中の過剰な眠気、残眠感、ふらふら状態、覚醒時のふらふら状態、起床困難及び傾眠であった。次に発現率が高かった有害事象（基本語）は疲労（スボレキサント低用量群：2.2%、スボレキサント高用量群：3.8%、プラセボ群：1.8%）で、この下層語として報告されたのは、疲労（fatigue）、疲労（lassitude）、疲労（tiredness）及び疲労（weariness）であった。注意力障害及び記憶障害（基本語）に集計される有害事象（下層語）の発現率は、いずれの投与群でも低かった（1%未満）。

<u>傾眠の投与群別重症度</u>

傾眠の有害事象の大多数が軽度（スボレキサント低用量群：72.7%、スボレキサント高用量群：62.3%、プラセボ群：67.7%）又は中等度（スボレキサント低用量群：24.2%、スボレキサント高用量群：31.9%、プラセボ群：29.0%）で、重度と報告されたものはごくわずか（スボレキサント低用量群：3.0%、スボレキサント高用量群：5.8%、プラセボ群：3.2%）であった。スボレキサント高用量群では中等度から重度の傾眠の発現率がプラセボ群よりも高かったが、スボレキサント低用量群では中等度から重度の傾眠の発現率はプラセボ群と同程度であった[付録2.7.4: 228]。

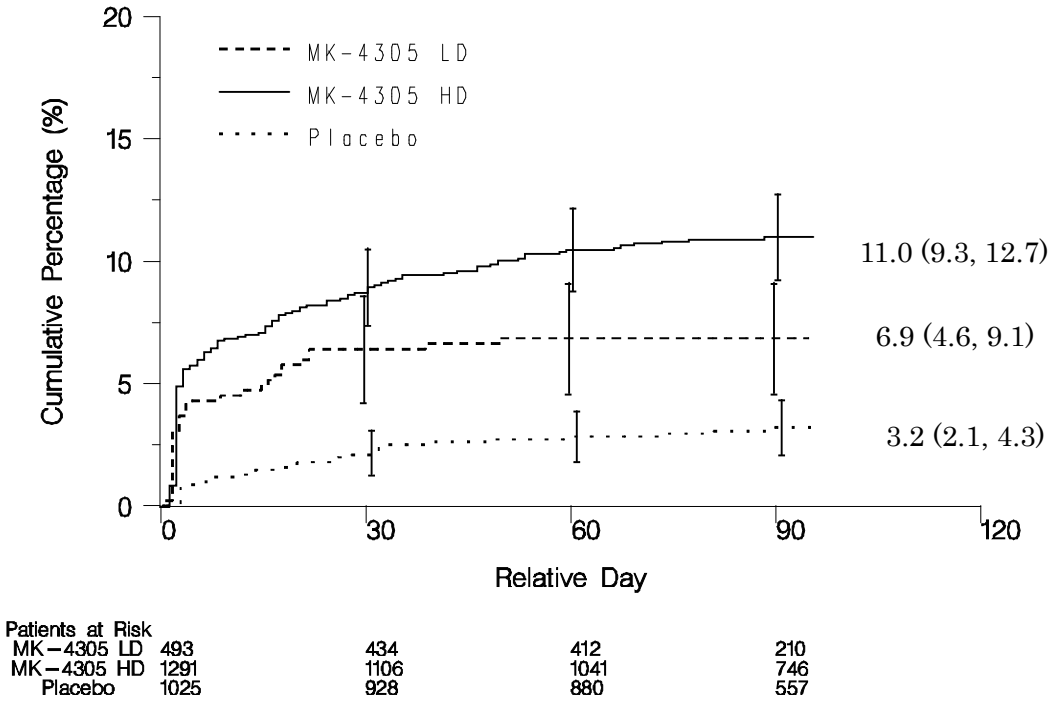
<u>傾眠の投与群別時間的経過</u>

傾眠が発現した患者のうち大多数は、傾眠の発現を投与開始後1週間以内に報告しており、スボレキサント群の累積発現率はプラセボ群に比べて用量に比例して高かった。投与1ヵ月後の傾眠の発現率は、スボレキサント低用量群及びプラセボ群では極めて低かったが、スボレキサント高用

C Confidential

量群での累積発現率は1ヵ月時から3ヵ月時までの間に約2.5%増加した。Kaplan-Meier 推定値に基づく3ヵ月時の累積発現率は、スボレキサント低用量群で6.9%、スボレキサント高用量群で11.0%、プラセボ群で3.2%であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団で、0～3ヵ月の期間に傾眠の有害事象を報告した患者の Kaplan-Meier プロットを[図2.7.4: 2]に示す。



[資料5.3.5.3.3: ISS]（図5）から引用

図 2.7.4: 2　　傾眠の累積発現率（Kaplan-Meier 推定値）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）（028、029 及び 009 試験）

2.7.4.5.9.3.3　第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

0～3ヵ月の期間中と同様に、持越し効果に関連した有害事象で、0～12ヵ月で発現率が最も高かったのは、傾眠（スボレキサント高用量群：11.7%、プラセボ群：3.2%）及び疲労（スボレキサント高用量群：4.7%、プラセボ群：1.9%）であった。0～12ヵ月でのこの集団の有害事象の発現率は、第Ⅲ相試験の併合解析集団で0～3ヵ月の期間中に認められたものと同程度であった。これについては[2.7.4.9.3 項]（付録189及び190）に示す。

スボレキサント低用量群及びプラセボ群の0～6ヵ月の期間の有害事象の発現率は、0～3ヵ月の期間の発現率と同程度であった[2.7.4.9.3 項]（付録191及び192）。

Confidential

投与群別の傾眠重症度

全体として、投与群別の各重症度の傾眠の発現率は、スボレキサント高用量群（0～12ヵ月）[付録2.7.4: 176]、スボレキサント低用量群（0～6ヵ月）[付録2.7.4: 232]又はプラセボ群と同程度であった。

投与群別の傾眠の時間的経過

12ヵ月間の投与終了時の、Kaplan-Meier 推定値に基づく傾眠の累積発現率は、スボレキサント高用量群で13.6%、プラセボ群で3.8%であった[付録2.7.4: 230]。傾眠の患者別、発現日別及び持続期間別プロットを[付録2.7.4: 231]に示す。

6ヵ月間の投与終了時の、Kaplan-Meier 推定値に基づく発現率は、スボレキサント低用量群で7.9%、プラセボ群で4.1%であった。009試験ではスボレキサント低用量群が含まれなかったことからプラセボ群での累積発現率が[付録2.7.4: 233]に示す累積発現率とは同一でないため、6ヵ月のプロットには028試験及び029試験のみが含まれている。個々の患者の傾眠の発現日別及び持続期間別プロットを[付録2.7.4: 234]に示す。

Kaplan-Meier プロットに認められたように、傾眠を報告したスボレキサント低用量群又はスボレキサント高用量群の患者の大多数で、傾眠は投与2～3日以内に発現しており、持続期間にはある程度のばらつきがみられた。ほとんどの場合、スボレキサント群の傾眠は治療を要せず、投与中止には至らなかったことから、大半の患者で傾眠は十分に耐えられるものであり、投与中止せずに自然に回復したことが示された。プラセボ群では、傾眠の発現により一層のばらつきがみられ、持続期間は全体的に比較的短かった。

2.7.4.5.9.3.4　後期第Ⅱ相用量反応試験

後期第Ⅱ相試験の結果は第Ⅲ相試験の併合解析集団の結果と同様であった。後期第Ⅱ相試験での持越し効果に関連した有害事象の一覧を[2.7.4.9.3 項]（付録193及び177）に示す。有害事象に関するさらに詳細な情報は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]に示す。

2.7.4.5.9.3.5　第Ⅰ相試験

スボレキサントを就寝前に投与した第Ⅰ相試験で発現した持越し効果に関連した有害事象を併合した。これらの第Ⅰ相試験は、[資料5.3.4.1: P035] [資料5.3.4.1: P039] [資料5.3.4.2: P032] [資料5.3.4.2: P036] [資料5.3.3.4: P026]である。これらの試験では、スボレキサントの臨床用量（高齢者には15 mg 又は30 mg、非高齢者には20 mg 又は40 mg）を夜に投与し、投与約30分後に消灯した。高齢者を対象とした夜の反復投与試験（027試験）は、被験者を投与2時間後まで覚醒したままの状態にして実施した安全性・忍容性評価で投与直後に傾眠が認められたため（パネル A）、この解析に含めなかった。これらの傾眠は、持越し効果とは区別して判断することとした。持越し効果に関連した有害事象の発現率を[資料5.3.5.3.1: R839]（表15）に示す。

スボレキサントの単独投与に伴うこれらの有害事象のうち、発現率が最も高かったのは傾眠（プラセボ群が4.8%であったのに対し22.4%）であった。持越し効果の可能性があるその他の有害事

C Confidential

象は、スボレキサントの単独投与による認知障害（1例、0.8%）及び注意力障害（1例、0.8%）であった。

2.7.4.5.9.4　年齢区分別の持越し効果に関連した有害事象

2.7.4.5.9.4.1　年齢区分別の第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団の0～3ヵ月の結果と同様、持越し効果に関連した有害事象で発現率が最も高かったのは、傾眠及び疲労であった。傾眠は、非高齢者のスボレキサント群で用量依存的に発現し（スボレキサント低用量群：7.6%、スボレキサント高用量群：12.5%）、これらの発現率は非高齢者のプラセボ群（2.9%）よりも高かった[付録2.7.4: 235]。傾眠の下層語として報告された有害事象名は、日中の眠気、傾眠状態、覚醒時傾眠状態、日中の過剰な眠気、ふらふら状態、残眠感、覚醒時のふらふら状態、起床困難及び傾眠であった。疲労は、非高齢者で次に発現率の高かった持越し効果に関連した有害事象であり、発現率は投与群間で同程度であった（スボレキサント低用量群：2.7%、スボレキサント高用量群：3.8%、プラセボ群：1.8%）。非高齢者で報告された疲労の下層語は、疲労（fatigue）、疲労（tiredness）、疲労（lassitude）及び疲労（weariness）であった。非高齢者での記憶障害の発現率は、スボレキサント低用量群（0.3%、1例）、スボレキサント高用量群（0.3%、2例）又はプラセボ群（0.7%、4例）と投与群間で同程度であった。

高齢者でも、発現率が最も高かったのは傾眠で、スボレキサント群で用量依存的に認められ（スボレキサント低用量群：5.4%、スボレキサント高用量群：8.8%、プラセボ群：3.2%）、スボレキサント群の発現率は、高齢者の方が非高齢者よりも低かった[付録2.7.4: 236]。高齢者で傾眠の下層語として報告された有害事象名は、非高齢者と同様であった。疲労の発現率は、高齢者のスボレキサント高用量群（3.8%）の方がプラセボ群（1.7%）よりも高かったが、スボレキサント低用量群（1.5%）の発現率はプラセボ群と同程度であった。高齢者で報告された疲労の下層語は、疲労（fatigue）及び疲労（tiredness）のみであった。記憶障害の発現率は、高齢者のスボレキサント高用量群（1.1%、7例）の方がプラセボ群（0.2%、1例）又はスボレキサント低用量群（0.5%、1例）よりも高かった。スボレキサント高用量群の3例が記憶障害により投与中止に至った。

<u>傾眠の重症度</u>

非高齢者では、傾眠の事象の大多数が軽度（スボレキサント低用量群：81.8%、スボレキサント高用量群：61.4%、プラセボ群：62.5%）又は中等度（スボレキサント低用量群：13.6%、スボレキサント高用量群：32.5%、プラセボ群：37.5%）で、重度と報告されたものはごくわずか［スボレキサント低用量群：4.5%（1例）、スボレキサント高用量群：0.6%（5例）、プラセボ群：0%）］であった[2.7.4.9.3 項]（付録196）。スボレキサント低用量群では、中等度から重度の傾眠の発現率が、プラセボ群又はスボレキサント高用量群よりも低かった。

高齢者でも、傾眠の事象の大多数が軽度（スボレキサント低用量群：54.5%、スボレキサント高用量群：63.6%、プラセボ群：73.3%）又は中等度（スボレキサント低用量群：45.5%、スボレキサント高用量群：30.9%、プラセボ群：20.0%）で、重度と報告されたものはごくわずか［スボレキサント低用量群：0%、スボレキサント高用量群：5.5%（3例）、プラセボ群：6.7%（1例）］で

C Confidential

あった[2.7.4.9.3 項]（付録197）。高齢者では、スボレキサント低用量群での中等度の傾眠の発現率が、非高齢者に比べて高かったが、この点を除けば、傾眠の重症度は、年齢区分別の結果と変わらなかった。

傾眠の時間的経過

全体的に、年齢区分別の解析結果は、全集団の解析結果と同様の傾向を示していた。大多数が傾眠の有害事象を投与開始後1週間以内に報告しており、スボレキサント群での累積発現率はプラセボ群に比べて用量依存的に高かった[2.7.4.9.3 項]（付録198及び199）。スボレキサント低用量群及びプラセボ群では、投与1ヵ月後の傾眠の事象の発現率が極めて低かった。

2.7.4.5.9.4.2　年齢区分別の第Ⅲ相試験の併合解析集団（長期投与）

0～12ヵ月の非高齢者での傾眠の発現率は、スボレキサント高用量群（13.3%）の方がプラセボ群（3.1%）よりも高かった。非高齢者のスボレキサント高用量群での疲労の発現率（4.1%）は、プラセボ群（2.0%）の2倍であった。非高齢者では、記憶障害の発現率が両群とも全体的に低く（1%未満）、スボレキサント高用量群（0.5%、3例）、プラセボ群（0.7%、4例）とも同程度で、0～3ヵ月の期間終了後にスボレキサント高用量群で新たな事象が1例に発現したが、プラセボ群には認められなかった。

同様に、高齢者でも、傾眠の発現率はスボレキサント高用量群（10.0%）の方がプラセボ群（3.4%）よりも高かった。また、高齢者での疲労の発現率も、スボレキサント高用量群（5.4%）の方がプラセボ群（1.7%）よりも高く、報告された有害事象名は疲労（fatigue）及び疲労（tiredness）であった。非高齢者と比べると、記憶障害の発現率は高齢者のスボレキサント高用量群（1.4%、9例）の方が高く、0～3ヵ月の期間と比較して新たな事象が2例に認められたが、プラセボ群には新たな事象は認められなかった。

高齢者及び非高齢者とも、スボレキサント高用量群又はプラセボ群の0～12ヵ月の結果及びスボレキサント低用量群又はプラセボ群の0～6ヵ月の結果は、0～3ヵ月の結果と全般に同様であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団のスボレキサント高用量群での0～12ヵ月の持越し効果に関連した有害事象の発現率を、非高齢者については[2.7.4.9.3 項]（付録200）に示し、高齢者については[2.7.4.9.3 項]（付録201）に示す。第Ⅲ相試験の併合解析集団の低用量群での0～6ヵ月の持越し効果に関連した有害事象の発現率を、非高齢者については[2.7.4.9.3 項]（付録210）に示し、高齢者については[2.7.4.9.3 項]（付録211）に示す。

傾眠の重症度

非高齢者及び高齢者でのスボレキサント高用量の0～12ヵ月、又はスボレキサント低用量の0～6ヵ月の結果は、0～3ヵ月と同様で、0～3ヵ月と比較して0～12ヵ月又は0～6ヵ月に重度の傾眠が新たに発現することはなかった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団のスボレキサント高用量群での0～12ヵ月の傾眠の有害事象を、非高齢者については[2.7.4.9.3 項]（付録204）に示し、高齢者については[2.7.4.9.3 項]（付録205）に示し、第Ⅲ相試験の併合解析集団のスボレキサント低用量群の0～6ヵ月の非高齢者及び高齢者での

Confidential

傾眠の有害事象の重症度を、[2.7.4.9.3 項]（付録214及び215）に示す。

傾眠の時間的経過

Kaplan-Meier プロットのとおり、傾眠が発現した非高齢者及び高齢者のスボレキサント高用量群[2.7.4.9.3 項]（付録206及び207）又はスボレキサント低用量群2.7.4.9.3 項]（付録216及び217）の大多数で、傾眠は投与2～3日から2～3週間の範囲内で報告されており、持続期間にはばらつきがみられた。プラセボ群に関しては、傾眠の発現時期に一層のばらつきがみられ、持続期間は比較的短かった。

2.7.4.5.9.4.3　持越し効果の可能性の要約

持越し効果に関連した有害事象

スボレキサント臨床試験では、不眠症治療薬の持越し効果に関連した有害事象用語の一覧により、持越し効果に関連した有害事象を評価した。0～3ヵ月で、傾眠のスボレキサントの用量依存的な発現が認められた（スボレキサント低用量群：6.7%、スボレキサント高用量群：10.7%、プラセボ群：3.0%）[2.7.4.9.3 項]（付録181）。ほとんどの場合、傾眠は、投与開始後まもなく発現し、軽度又は中等度であり、投与を中断することなく自然に回復した。スボレキサント低用量を1ヵ月投与後に報告された傾眠は少なかったが、スボレキサント高用量投与時には1～3ヵ月に若干の増加がみられた（累積発現率が2.5%増加）。スボレキサント群の傾眠による中止例は23例［日中の過剰な眠気により中止した11例（非高齢者6例、高齢者5例）を含む］であった。3ヵ月を超えて投与した場合も、スボレキサント群の傾眠の発現率は基本的に不変であり、傾眠の有害事象発現率の増加は認められなかった[2.7.4.9.3 項]（付録181）。

次に発現率が高かった有害事象は疲労であり、疲労の発現率はスボレキサント低用量群が2.2%、スボレキサント高用量群が3.8%、プラセボ群が1.8%であった。その他の持越し効果に関連した有害事象の発現率は低かった（1%未満）。

年齢区分別の結果は、全集団の結果と全般に同様であった。年齢区分間では、0～12ヵ月の傾眠の発現率は、高齢者（スボレキサント低用量群：5.9%、スボレキサント高用量群：10.0%）が非高齢者（スボレキサント低用量群：7.6%、スボレキサント高用量群：13.3%）と比べて若干低かった。

平衡機能及び記憶へのスボレキサントの影響

身体のふらつきテスト及び IDWR テストの結果によると、実施された4試験中3試験の第 I 相プラセボ対照試験で、翌日の平衡機能又は記憶に対する有意な影響は認められなかった。非高齢者を対象とした1試験では、スボレキサント40 mg を投与した翌日の午前中（投与後約11時間）に、有意な単語再生能力の低下及び身体のふらつき範囲の増加が認められた。しかし、これらは小さな変化であり、臨床的に意味のあるものか否かは不明であった。全体として、スボレキサントを夜に投与後、翌日の平衡機能又は記憶が低下するという一貫した結果は得られなかった。

C Confidential

精神運動機能へのスボレキサントの影響

健康被験者を対象とする5つの第 I 相プラセボ対照試験（125例）で、夜間投与によりスボレキサントが翌日の精神運動機能に及ぼす影響を評価した。これらの試験では、翌日の精神運動機能が低下するという一貫した結果は認められなかった。しかし、健康非高齢者を対象とした自動車運転能力試験では、スボレキサント40 mg の単回投与後、DSST の正解数が統計的に有意に減少した。この影響が示す臨床的意味は不明である。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で、PSG 測定後の午前中に、投与後約9時間の時点で DSST を実施した。スボレキサント群及びプラセボ群のいずれでも、ベースラインに比べて平均正解数がわずかに増加し、これは評価を繰り返したことによる全体的な学習効果であると考えられた。スボレキサントを3ヵ月まで投与した患者で、第1日夜の午前中、又はその後の評価時点（1ヵ月及び3ヵ月）で、翌日の精神運動機能が障害されるという臨床的に意味のある結果は得られなかった。さらに、退薬期間中、スボレキサントの投与を中止した患者とスボレキサントを継続した患者に、精神運動機能の差は認められなかった。

非高齢者の結果は、全集団と同様であった。高齢者では、第1日夜で DSST に基づく改善度はプラセボ群がスボレキサント群と比べて大きく、持越し効果の可能性が示唆された。しかし、この差は小さく、1ヵ月又は3ヵ月の評価時点では認められなかったことから、臨床的に意味はないと考えられる。3回のうち1回の評価時点のみで一貫性のない観察結果が得られたことを考慮すると、この結果に明確な臨床的意味はないと考えた。

2.7.4.5.9.5　モデリングシミュレーションの結果

客観的なデータである DSST 及び主観的なデータである自発報告による有害事象を用いて、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でのスボレキサント投与に伴う持越し効果についての薬物動態／薬力学の相関性を検討した。結果を本項で簡潔に要約する。詳細は[2.7.2.3.5.2. 項]に示す。DSST 曝露量 - 反応関係は加法モデルによって、時間に依存しない線形の $C_{9\,hr}$-反応モデルで適切に特徴付けられた（$C_{9\,hr}$：投与9時間後の血漿中スボレキサント濃度）[資料5.3.5.3.4.6: R617]。全体的に、これらの関係の傾きは小さかった。このモデルによる DSST の母集団解析による平均値及び90%信頼区間は、非高齢者の20 mg 及び40 mg 並びに高齢者の15 mg 及び30 mg で正解数3項目以上の悪化より少なく、第Ⅲ相で検討したいずれの用量でも臨床的に重要な持越し効果が認められなかったことと一致している。

傾眠、鎮静、疲労及び日中の過剰な眠気の発現について、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（006試験、009試験、028試験及び029試験）に組み入れられた不眠症患者3,065例で報告された持越し効果の曝露量-反応関係を評価した[資料5.3.5.3.4.4: R615]。予備的な評価結果に基づき、傾眠及び疲労については正式な薬物動態／有害事象モデルを策定したが、鎮静及び日中の過剰な眠気については、発現例数が少なく、$C_{9\,hr}$ との間に明らかに強い相関がみられず、意味のあるモデルを作成することができなかったため、予備的な評価のみ実施した。

傾眠の発現率と $C_{9\,hr}$ の相関は、E_{max} 型の構造のロジスティック回帰モデルにより、十分に明らかにすることができた。この相関関係の EC_{50}は0.60 μM で、これはスボレキサント約38 mg 投与

Confidential

時の平均 $C_{9\,hr}$ に相当する。したがって、傾眠の発現率は、非高齢者にスボレキサント80 mg を投与した場合14.2%、40 mg で10.6%、20 mg で7.9%、プラセボでは2.7%となり、用量の減少に伴い発現率が低下すると予測された。高齢者を対象として検討した第Ⅲ相試験の用量では、傾眠の発現率はスボレキサント30 mg で9.4%、15 mg で6.9%及びプラセボで2.4%となると予測される。日中の過剰な眠気の発現率は、傾眠と比べて大幅に低く、$C_{9\,hr}$ のいずれの四分位点でも2%未満であり、$C_{9\,hr}$ の増加に伴って徐々に増加した。

疲労の発現率と $C_{9\,hr}$ の相関は、二相構造型のロジスティック回帰モデルにより、十分に明らかにすることができ、これは、疲労の発現率は、最初は $C_{9\,hr}$ の増加に伴って高くなるものの、さらに $C_{9\,hr}$ 値が高くなると発現率が低下することと一致している。非高齢者での用量別の疲労の発現率は、スボレキサント40 mg で3.3%、20 mg で1.9%及びプラセボで1.5%と、臨床的範囲でかなり均一であると予測された。全体的に、疲労の発現率には、わずかな用量依存性があるが、かなり低い値であることから、疲労に関するこれらの結果は、ほとんどの患者で、臨床的に問題とならないと考えられる。

モデリングシミュレーションによる検討の要約

傾眠及び日中の過剰な眠気の結果から、これらの発現率には、薬物動態と薬力学との緩やかな相関関係を示す用量や $C_{9\,hr}$ よりも、個々の患者の感受性がより影響していることが示された。したがって、多くの患者では、高用量の投与に対し忍容性があり、より高い有効性が得られるが、忍容性が懸念される患者では、本剤の低用量を投与することが可能になると考えられる。

2.7.4.6　市販後データ

2012年12月時点でスボレキサントはいかなる国でも市販されていない。

2.7.4.7　考察

スボレキサントの後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、2,027例（非高齢者：1,198例、高齢者：829例）に様々な用量のスボレキサントが投与された。合計1,218例にスボレキサントが3ヵ月以上投与され、そのうち290例がスボレキサント低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）、927例が高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）であった（このうち1例は、誤って異なる投与期に異なる用量を投与されたため、期間別の合計には含めたが、投与群ごとの集計には含めなかった）。これらの試験では、3ヵ月間の投与期間が共通しており、この期間がスボレキサントの安全性及び有効性の評価対象期間となった。長期投与については、507例の患者が6ヵ月以上投与され、160例の患者が12ヵ月以上投与された。これらの結果から、これらの臨床試験で、非高齢者及び高齢者のスボレキサントの安全性データベースを構築することができた。

第Ⅲ相試験では、年齢区分別部分集団及び投与期間を問わず、検討したすべての用量でスボレキサントの安全性及び忍容性が良好であった。投与中止率は全般的に低く、投与群間で同様であった。特に、投与中止に至った有害事象の発現率は一貫して低く、全集団及び重要な部分集団（年齢、性別及び人種）でも投与群間で同様であった。発現率が最も高かった有害事象は傾眠であり、

C Confidential

用量依存性が認められた。しかし、スボレキサント高用量群でも発現率は低く、ほとんどの患者で傾眠の持続期間は短く重症度も低かった。傾眠は、投与開始後初期に発現する傾向があり、一過性であり、投与継続中に回復した。試験治療下で発現した遅発性の傾眠は少なかった。このことから、臨床では、ごく少数の患者に翌日の傾眠が発現する可能性があり、これらの患者には注意を促すべきであると考えられる。ただし、翌日の傾眠は、ほとんどの場合には早期発見が可能であり、投与を継続しても回復すると考えられる。一方、患者によっては、用量を減量することで傾眠に対処できると考えられる。

スボレキサントに関連する重大な安全性上の問題となる重篤な有害事象又は臨床検査値の変動は認められなかった。重篤な有害事象の発現例数は少なく、特定の事象の発現率が集中的に多くなることがなく、スボレキサント群とプラセボ群でほぼ同様であった。同様に、スボレキサント群の臨床検査値の変動に、プラセボ群と比べて臨床的に意味のある傾向は認められなかった。認められた臨床検査値の変動は散発的で、わずかであり、一定の傾向を示さず、投与中止の有無に関わらず回復した。スボレキサントに関連した肝機能、腎機能又は心機能への影響は認められなかった。同様に、スボレキサントは、プラセボと比べて体重を含めたバイタルサインに意味のある変化を引き起こさなかった。オレキシン拮抗作用により食欲抑制及び体重減少が生じると考えられたが、スボレキサントの臨床試験でそのような影響は認められなかった。

<u>不眠症治療薬に関連する安全性の問題</u>

入眠及び睡眠維持の治療薬の主作用に関連する安全性上の懸念のひとつとして、治療効果が翌日に持ち越されることが挙げられる。様々な方法で、スボレキサントの翌日の機能への影響を検討した。認知及び精神運動機能の評価、有害事象報告及び自動車運転能力評価の結果から、大多数の患者でスボレキサントの投与により明らかな翌日の機能障害は認められなかった。しかし、前述のとおり、ごく少数の患者には翌日の傾眠が発現し、さらにその一部の患者には1日のうちの長時間又は長期間にわたり持続する顕著な眠気が発現した。ほとんどの患者は、スボレキサント投与後でも、覚醒と同時に大きな機能障害もなく自動車を運転することができたが、少数の患者に傾眠が発現し、その程度は、患者自身が自動車運転能力の低下を感じるほどであった。このため、服用翌日は自動車運転及び重機の操作に従事しないよう患者に注意する必要がある。

不眠症治療薬には、夜間に睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚を引き起こすリスクがあるが、臨床試験結果から、スボレキサントがこれらを引き起こすリスクは低いことが示唆された。睡眠時複雑行動の発現率は非常に低く、2例に夢遊症が発現したが、そのうちの1例には睡眠時複雑行動の既往歴があった。しかし、これらの事象が発現することはまれであっても、スボレキサント投与により、発現率がわずかに増加する可能性を否定することはできない。睡眠時麻痺のみならず、入眠時幻覚の増加、それより程度は低いが傾眠時幻覚にも増加が認められたが、スボレキサントが入眠潜時の短縮及び睡眠維持の延長（特に夜間を3等分し、その最後の時間帯まで効果が持続）に有効であったことを考えると、これらの事象の発現は、睡眠時間が延長したことと関連している可能性がある。安全性上の問題となる程度ではないが、一部の患者では日常生活に支障をきたす可能性があるため、これらの事象の発現の可能性を伝える必要がある。

C Confidential

一部の不眠症治療薬は、睡眠構造に影響を及ぼす可能性があるが、スボレキサントの投与後は、各睡眠構造がほぼ同じ割合で延長することで総睡眠時間が延長されており、スボレキサントは睡眠構造にほとんど影響を及ぼさないと考えられる。レム睡眠潜時が15分未満の患者の有害事象を評価し、スボレキサントのレム睡眠への影響を検討したが特に臨床上問題となる安全性に関わる問題は認められなかった。

不眠症治療薬による依存性の発現及び中止後の副作用も懸念される。スボレキサントは、精神的にも身体的にも依存性を誘発しなかった。スボレキサントを長期投与後に中止しても退薬症候は認められなかった。スボレキサントの投与中止後に不眠症症状が再発したと思われる患者がいたが、それらの患者の症状再発後の安全性プロファイルは、プラセボ群と全般に同様であり、ベースラインの不眠症の重症度と比較して臨床的に意味のある変動もみられず、反跳性不眠を示唆する結果はほとんど得られなかった。さらに、スボレキサントの治療効果の経時的減弱を示唆する結果も得られなかった。

<u>オレキシンの作用機序に関連する問題</u>

新規のオレキシン受容体アンタゴニストであるスボレキサントの作用機序に関連する安全性の問題もある。イヌのオレキシン欠乏はイヌのナルコプレシー症候群と関連しており、一部のヒトのナルコプレシー及びカタプレキシーには神経細胞の脱落によるオレキシン機能の変化が関与しているともいわれている。しかし、非臨床試験でスボレキサントに関連したカタプレキシーへの影響は示唆されなかった。他のオレキシン受容体アンタゴニストを用いた、イヌでの試験での給餌によるカタプレキシー誘発検査及び心電図測定を含む広範な検査を実施したが、カタプレキシーは認められなかった。ヒトでは、カタプレキシーが疑われる事象を系統的に収集したが、外部専門家で構成された、割付けについて盲検下で判定する中央判定委員会では、これらの事象がいずれもカタプレキシーではないと判定した。これらのカタプレキシーを示唆する可能性のある転倒・転落は、既往歴や他の原因で説明することができた。なお、スボレキサント群で発現率が高いこともなかった。

カタプレキシーについての結果は、従来の一部の不眠症治療薬の投与により転倒・転落のリスクが増加していた高齢者にとって特に重要である。得られたデータからは、スボレキサントを投与された高齢者で夜間又は翌日に転倒・転落のリスクが増加することは示唆されなかった。客観的な検査結果からも、夜間に覚醒した患者の平衡機能はわずかに低下したが、翌朝までには投与の影響が消失する傾向が認められた。ただし、すべての不眠症治療薬と同様、高齢者、非高齢者を問わず、夜間に目が覚めて起き上がる場合には注意するよう患者に助言すべきである。

C Confidential

中枢神経系作用薬に関連する問題

一般に精神障害と睡眠障害の併存率が高いことを考えると、不眠症治療薬と精神障害治療薬の相互作用を検討することは重要である。臨床試験では、スボレキサントが気分又は不安に対して有害な影響を及ぼすという証拠は得られなかった。第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）で12ヵ月まで投与した時に、ベースライン時に気分症状が正常状態であったか抑うつ症状を有していたかにかかわらず、気分症状の評価を目的とした評価尺度で悪化は認められなかった。同様に、自殺傾向の系統的評価でもスボレキサントによる自殺念慮の誘発は示唆されず、試験治療下で発現したごく少数の自殺念慮のほとんどは一過性で、明確な誘因があり、自殺念慮の既往歴がある患者で発現し、スボレキサント投与の継続の有無にかかわらず回復した。しかし、精神障害及び認知障害がある患者へのスボレキサントの影響は評価していないため、これらの患者集団でのスボレキサントの影響は不明である。

不眠症治療に用いられることが多いベンゾジアゼピン及びバルビツール酸は、特に他の中枢神経抑制薬と併用した場合、呼吸抑制を引き起こす可能性がある。呼吸器系に関する全般的安全性データによると、臨床推奨用量を超える用量を健康被験者のみならず、PSG 測定中の不眠症患者又は呼吸機能障害患者（軽度から中等度の COPD 又は OSA）に投与した場合にも、スボレキサントは呼吸器系に影響を及ぼさなかった。アルコールとの間に明らかな薬物相互作用は認められなかったものの、相加的な精神運動機能障害が認められた。したがって、スボレキサントとアルコールの併用は推奨されない。

スボレキサントには、薬物乱用を引き起こす重大なリスクはないと考えられる。非臨床試験では、薬物乱用のリスクを示唆するデータは提示されなかった。気分転換作用又は幻覚誘発作用を示唆する有害事象はまれであった。想定どおり、スボレキサントの主要な神経精神作用により、眠気を誘発し、その後睡眠を誘導することが確認された。薬物乱用試験（025試験）で、スボレキサントは娯楽目的の多剤使用経験のある被験者により「嗜好」された。これは、スボレキサントに鎮静作用（娯楽目的の多剤使用経験のある被験者にとっての望ましい作用）があるためである。しかし、スボレキサントの鎮静作用は用量依存的に増強することがなく、薬物乱用の可能性に関する副次評価項目で示されたとおり、薬物乱用についてのスボレキサントの作用は、実対照薬のゾルピデムと比べて同程度以下であり、限定的であると考えられる。全体として、スボレキサントは薬物乱用の可能性が低いと考えられる。

スボレキサントは、これまで検討してきた患者及び被験者に、臨床推奨用量を投与したときの忍容性は良好であった。作用機序に関連するかオフターゲット効果に関連するかを問わず、重大な安全性上の懸念は認められなかった。スボレキサントは、安全性及び忍容性が全般に優れているうえ、不眠症治療薬に特に懸念される問題も引き起こさないと考える。

C Confidential

2.7.4.8　結論

原発性不眠症を有する65歳未満の非高齢者（最大40 mg）及び65歳以上の高齢者（最大30 mg）にスボレキサントを最長12ヵ月間就寝時に投与したとき、スボレキサントは全般に安全で、忍容性は良好である。年齢、性別、人種、民族、BMI 及び地域を問わず一貫した安全性が認められた。主な有害事象は、傾眠、頭痛及び疲労である。スボレキサントを投与された患者の少数で、やや重症度の高い傾眠が発現する可能性があるため、このような患者では用量調節（スボレキサントの減量）が適切と考えられる。

持越し効果の評価の結果、精神運動機能、記憶又は平衡機能に臨床的に意味のある障害が生じることを示す一貫した結果は得られなかった。全体として、スボレキサント投与により、翌日の自動車運転能力に臨床的に意味のある障害は生じなかった。しかし、個人差があるため、スボレキサント投与後は、自動車の運転又は重機の操作を行わないよう患者に指導すべきである。

スボレキサントの作用機序又は睡眠潜時短縮に関連する可能性のある有害事象はほとんど発現しなかった。カタプレキシーは認められなかった。ナルコレプシー又はカタプレキシーの既往歴を有する患者は臨床試験の対象としなかったため、この患者集団に投与することは推奨されない。

長期投与後にスボレキサントの投与を中止した場合でも、臨床的に意味のある反跳性不眠又は退薬症候は生じない。

動物を用いた非臨床試験及び原発性不眠症患者を対象とした臨床試験の結果から、スボレキサントは薬物乱用の可能性が低いことが示された。ただし、他の不眠症治療薬と同様、薬物嗜癖性、薬物乱用、アルコール嗜癖又はアルコール乱用の既往歴がある患者にスボレキサントを処方する場合には、薬物乱用の可能性があるため注意するよう指導する必要がある。

スボレキサントは、呼吸機能障害（軽度～中等度の COPD 及び OSA）のある被験者では全般に安全で忍容性が良好であった。重度の COPD 又は OSA を有する患者ではスボレキサントの安全性を検討していない。一般的に、呼吸機能障害患者にスボレキサントを処方する場合には注意が必要である。

アルコール又は他剤との併用時には、精神運動機能に対する作用が増強される可能性があるため、スボレキサントをアルコールと併用しないこと。スボレキサントと強力な CYP3A 阻害薬の併用は禁忌である。スボレキサントを中等度CYP3A 阻害薬と併用する場合は、非高齢者では20 mg、高齢者では15 mg を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投与することとし、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必要がある。強力な誘導薬との併用時には、スボレキサントの効果減弱が予想される。

スボレキサントの臨床試験は、不眠症治療薬の使用及び睡眠に関連する懸念（睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、睡眠時麻痺、転倒・転落など）及び新規の中枢神経作用薬に関連する懸念（自殺傾向の可能性など）に着目して評価を実施した。これらのいずれの評価でも、スボレキサントに関連した重大な安全性上の懸念は示唆されなかった。

以上から、検討した範囲の患者及び被験者に臨床推奨用量を投与したときのスボレキサントの忍容性は良好であった。作用機序に関連する又は作用機序によらない非特異的な、重大な安全性上の懸念は認められなかった。スボレキサントは、安全性及び忍容性が全般に優れているうえ、

C Confidential

不眠症治療薬で特に懸念される問題も生じないと考えられる。

Confidential

2.7.4.9　付録

2.7.4.9.1　個別有害事象の文章による説明（補足的概要）

本文で引用された有害事象発現例の叙述を記載する。本記述は、すでに本文中で記載した叙述との重複はない。

2.7.4.9.1.1　日中の過剰な眠気

スボレキサント低用量

- 割付番号07407（028試験）はスボレキサント低用量群に割り付けられた53歳女性で、第2日に日中の過剰な眠気が報告された。スボレキサント低用量投与から約10時間後に軽度の日中の過剰な眠気が発現し、7日間一貫して持続した。回復し、治験実施計画書に従って試験を完了した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと判定した。
- 割付番号11492（029試験）はスボレキサント低用量群に割り付けられた39歳女性で、第2日に日中の過剰な眠気が発現した。患者は覚醒後（午前6時30分、治験薬投与から7時間後）に眠気を感じ、1日3～4時間の持続が13日間続き、治験薬投与中に回復した。治験責任医師等は、日中の過剰な眠気が治験薬と関連すると考え、患者は治験実施計画書に従って試験を完了した。
- 割付番号11697（029試験）はスボレキサント低用量群に割り付けられた69歳女性で、第52日（試験中止来院5日前）に日中の過剰な眠気が発現した。第39日に患者は電子日誌で眠気の持続時間の増加を報告した。第52日までに患者は、日中の過剰な眠気のため2～3時間昼寝をし始めた。患者は眠気が日常活動を妨げているため事故に遭うのではないかと心配した。治験依頼者との協議後、治験責任医師等は第56日に治験薬投与を中止し、日中の過剰な眠気のため、患者の試験を中止した。患者の報告によると、治験薬投与中止から7日以内に日中の過剰な眠気が30%軽減し、その7日間も合わせて34日以内に回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと判定した。

スボレキサント高用量群

- ·割付番号07433（028試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた61歳男性で、第2日に日中の過剰な眠気が報告された。程度が異なる重度で過剰な眠気がその後30日間発現し、第29日にこの有害事象のため本試験を中止した。患者は、車の運転中に起きていることが困難であったと説明した。治験薬投与中止から2日後の第31日に日中の過剰な眠気は回復した。治験責任医師等は、本有害事象が治験薬との因果関係ありと判定した。
- 割付番号07444（028試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた47歳女性で、第1日に日中の過剰な眠気が報告された。患者に重度の日中の過剰な眠気が23日間発現し、第20日に有害事象のため試験を中止した。通常、昼食後に抑制できない眠気が起こり、患者は昼寝が必要になるほどであった。治験薬投与中止から3日後の第23日に日中の眠気は回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと判定した。
- 割付番号08158（028試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた74歳女性で、第8

Confidential

日に日中の過剰な眠気が報告された。中等度の日中の過剰な眠気が治験薬投与から約10時間後に発現し、5日間持続した。患者は1日2回30分間の昼寝をした。日中の過剰な眠気のため、第8日から治験薬投与を中止し、第12日に本事象は回復し、第15日から再開した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係なしと判定した。

- 割付番号11437（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた61歳女性、第2日の午前6時30分に（治験薬投与から7時間後）日中の過剰な眠気が報告された。治験薬の初回投与の翌日である第2日、患者の覚醒後に傾眠が発現し、1日16時間持続した。患者は、日中の過剰な眠気が発現中は睡眠が不十分であったと報告した。日中の過剰な眠気は中等度であり、19日間持続後、回復し、治験薬投与を継続した。治験責任医師等は、有害事象の日中の過剰な眠気が治験薬との因果関係ありと報告した。患者は治験実施計画書に従って試験を完了した。
- 割付番号11438（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた43歳男性で、第2日（無作為割付けするために来院した翌日）の午前6時30分（治験薬投与から7時間30分後）に日中の過剰な眠気が発現した。治験薬の初回投与の翌日である第2日、仕事中覚醒しているものの一日中眠気を感じた。その日約14時間眠気を感じた（本事象の平均的な1日の持続時間）。日中の過剰な眠気は中等度で20日間持続し、回復し、患者への治験薬投与を継続した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。患者は治験実施計画書に従って試験を完了した。
- 割付番号11728（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた65歳女性で、第23日に日中の過剰な眠気が発現した（第2週来院から8日後）。第21日の日中に眠気を感じ始めたが、昼寝の必要はなかった。これは有害事象の傾眠と報告された。第23日、患者は毎日約30分間の昼寝を開始したので有害事象の日中の過剰な眠気が報告された。夜間に覚醒することなく夜間の睡眠は十分だと報告した。治験薬服用を遵守し、毎晩午後10時に服用した。患者は日中の午後0時～1時頃に眠気を感じ始めると報告した。日中の過剰な眠気の既往歴はなかった。日中の過剰な眠気（軽度）は74日持続し、退薬期に回復した。退薬期に、患者は同じスボレキサント高用量を継続し（第96日）、患者への治験薬投与を継続中に有害事象は回復した（最終投与の翌朝）。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。患者は、治験実施計画書に従って試験を完了した。
- 割付番号02522（009試験）は61歳女性で、第2日に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。患者はスボレキサント高用量群に割り付けられていた。朝覚醒した瞬間から傾眠状態が一日中続いている感じであると報告し、事故を起こすのではないかという恐怖で車を運転するのが怖いと述べた。患者の報告によると、日常活動を続けようとしたが傾眠状態が妨げになった。患者は40 mg の代わりに10 mg のみ服用することを決め、そうした日は日中の傾眠状態に悩まされることはなかった。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。この事象のため患者は試験を中止し、第13日に回復した。
- 割付番号002615（009試験）は60歳男性で、第1日に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。患者はスボレキサント高用量投与群に割り付けられた。入眠にまだ遅延があるが、夜

Confidential

中に覚醒することは少なくなり、朝は完全に覚醒して見当識が保たれていると述べた。日中の過剰な眠気は昼食後の午後1時頃に発現し、夜就寝するまで持続した。本事象は治験薬投与から約15時間後に開始した。患者の日中の活動は通常は運転、仕事又は自宅での人付き合いなど様々であった。患者は、運転中に休息を取るため車を路肩に寄せたり日常活動をやめたりする必要があったと報告した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。患者は日中の過剰な眠気のため、試験を中止した。第4日に治験薬投与を中止し、第5日に回復した。

・ 割付番号02642（009試験）は59歳男性で、第46日に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。患者はスボレキサント高用量群に割り付けられていた。アミラーゼ増加のため治験薬投与を中断後、投与を再開してから約10日後に眠気及び脱力が始まった。眠気は日中に起こり、いつも午後1時～2時に始まり就寝まで持続すると述べた。また、午後に悪化していた。患者は運転中にうとうとしたことが何度かあったと報告した。治験責任医師等はこの事象をマイクロ睡眠と解釈し、傾眠過剰の症状にも言及した。治験薬投与中止後、本事象から回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。日中の過剰な眠気のため患者は試験を中止した。

・ 割付番号02674（009試験）は43歳女性で、第2日に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。患者はスボレキサント高用量群に割り付けられていた。日中の過剰な眠気の症状は仕事中に始まった。患者は自分のデスクに向かっている間、起きていることができず、起きているためにオフィスを歩き回らなければならなかった。この日までこうした症状を経験したことはなかった。症状は一日中持続して3日間変化せず、その後、後遺症もなくおさまった。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

・ 割付番号03055（009試験）は58歳男性で、第2日に重度の日中の過剰な眠気が発現した。患者はスボレキサント高用量群に割り付けられた。本事象が発現した期間は夜間の睡眠が十分でなかったと報告した。眠気の持続時間は約4時間であった。眠気が発現している間、患者は意識が低下した感じでいつも朝覚醒し、車の運転中は眠りたいという強い衝動に駆られ、単調な状況におかれたときには疲労を感じると報告した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。日中の過剰な眠気のため患者は試験を中止した。第13日に治験薬投与を中止し、次の日に回復した。

・ 割付番号03128（009試験）は27歳男性で、第3日に重度の日中の過剰な眠気が報告された。患者はスボレキサント高用量群に割り付けられていた。本事象は通常午前7時15分頃又は治験薬を服用してから約9時間後の午前9時20分～午後2時20分の間に発現すると述べた。事象が発現するのはいつも運転中、仕事中、友人と座っている時、又はテレビを見ている時であった。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。日中の過剰な眠気の持続期間は30日間であり、この事象のため患者は試験を中止した。治験薬投与中止の翌日に本事象は回復した。

・ 割付番号04267（009試験）は73歳男性で、第2日に重度の日中の過剰な眠気が報告された。

C Confidential

患者はスボレキサント高用量群に割り付けられていた。1回のみの治験薬投与後に日中の過剰な眠気が開始したと報告した。患者は、本事象開始時は覚醒しつつあり、酩酊した感じであったと述べた。第1日に治験薬投与を中止した。日中の過剰な眠気の持続期間は3日間であり、この事象のため患者は試験を中止した。患者は4日目に回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬と関連ありと報告した。

- 割付番号04579（009試験）は65歳男性で、第65日に軽度の日中の過剰な眠気が発現した。患者はスボレキサント高用量群に割り付けられた。患者は、過剰な眠気は常に起こり得たが、午前8時頃が最も厄介であったと報告した。その眠気は治験薬投与の平均10～12時間後に開始した。過剰な眠気が運転時に発現したため、患者は運転に不安を感じた。起床が困難な朝もあった。依然として本事象から回復しないため、第163日に治験薬投与を中止した。治験責任医師等は、本有害事象は副作用であり、試験中止の原因であったと報告した。
- 割付番号07959（028試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた73歳男性で、第113日に日中の過剰な眠気が報告された。患者に軽度の日中の過剰な眠気が発現し、1日3～4回、治験薬投与から約14～15時間後、正午や午後の日中に座ったり休んだりしている時やテレビを見ている時に起こった。第192日に回復し、治験実施計画書に従って試験を完了した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと判定した。
- 割付番号04053（009試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた73歳女性で、第117日に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。日中の過剰な眠気は通常、治験薬投与から約14時間後の午後2時頃に起こった。患者は、日中は常に疲れているが、以前は横になると眠れなかったが、現在は日中疲れているが、横になると眠れると述べた。日中の過剰な眠気は128日間持続し、治験薬投与中に回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係なしと報告した。この患者は効果不十分により試験を中止した。
- 割付番号04135（009試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた76歳男性で、第164日に程度は中等度の日中の過剰な眠気が報告された。患者は、日中の眠気が発現した前の夜は睡眠が十分であったと報告し、本事象が発現した時は自宅にいた。眠気は1回に20分間持続し、昼寝後にようやく軽減した。これは1回にとどまらなかった。眠気は午前9時と午後1時にも起こった。患者は眠気を感じ、症状は昼寝後のみ軽減した。日中の過剰な眠気のため、1日1～2回、それぞれ1～2時間昼寝をした。日中の過剰な眠気は43日間持続し、患者はこの事象のため、試験を中止した。第184日に治験薬投与を中止し、第206日に回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。
- 割付番号04149（009試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた74歳女性で、第190日に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。通常、日中の眠気は午前7時30分～午後8時まで毎日発現した。患者は頻繁に非常に強い眠気を感じ、午後の早い時間に昼寝をすると、正常に活動できるものの、眠気を感じた。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。日中の過剰な眠気のため患者は試験を中止した。患者は第209日に治験薬投与を中止し、第211日に回復した。
- 割付番号04295（009試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた67歳白人男性で、

C Confidential

第91日に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。患者は治験薬投与から約7時間後の朝覚醒し、鎮静剤を投与されたような感じであり、その鎮静は一日中持続した。患者は動いたり正常に活動できたりしたが、心は鎮静状態であり、思考できなかった。患者は治験薬をいつも午後10時に服用し、夜間に1～2回短時間覚醒していたが、長時間ではなかった。日中の過剰な眠気の持続期間は11日であった。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。患者は日中の過剰な眠気のため、試験を中止した。第100日に治験薬投与は中止し、第101日に回復した。

・ 割付番号05299（009試験）はスボレキサント投与群に割り付けられた69歳男性で、第149日に始まった中等度の日中の過剰な眠気が報告された。患者は日中の過剰な眠気が報告された期間の睡眠は、一晩約5～8時間、可から良の質の十分な睡眠があったと報告した。眠気の持続時間は約6時間で、通常、治験薬投与から約10～12時間後の午前10時～午後4時の間に発現した。日中の過剰な眠気は在宅中に発現し、日中は昼寝をしていると報告した。眠気がある間、患者に疲労が発現したが、日中の過剰な眠気の結果としてその他の有害事象が発現したという報告はなかった。第182日に治験薬投与を中止し、第185日に回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。この事象のため、試験を中止した。

<u>プラセボ</u>

・ 割付番号07440（028試験）はプラセボに割り付けられた64歳男性で、第3日に日中の過剰な眠気が報告された。患者に5日間中等度の日中の過剰な眠気が発現した。前夜は睡眠が十分ではなかったと報告した。眠気の持続時間は約4～4.5時間であり、一日中持続した。この事象のため、第5日に患者への治験薬投与を中止し、第7日に試験を中止し、同日回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと判定した。

・ 割付番号02670（009試験）は治療期間中にプラセボ群に割り付けられた36歳男性で、第89日に軽度の日中の過剰な眠気が発現した。患者は、日中の過剰な眠気の発作の前の晩は睡眠が十分であったと報告した。患者の報告によると、日中の過剰な眠気の発作の間、仕事中であり、そうした発作は一日中持続した。患者は、眠気は治験薬投与から9～10時間後の午前8時に通常開始したと報告した。また、疲労感とともに過敏で不機嫌であったと報告した。日中の過剰な眠気は127日間持続した。第213日に治験薬投与を中止し、第215日に回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。この事象のため、患者は試験を中止した。

・ 割付番号04294（009試験）はプラセボ群に割り付けられた87歳女性で、第136日に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。患者は昼食後に脱力感を覚えるようになり、毎日昼寝をし始めたと報告した。患者は、眠気の発現はいつも午後1時頃であり、約1時間は持続していたと報告した。患者の報告によると、夜間の睡眠は十分であった。日中の過剰な眠気は20日間持続した。第154日に治験薬投与を中止し、第155日に回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係ありと報告した。この事象のため、患者は試験を中止し

C Confidential

た。

後期第Ⅱ相試験

・　割付番号01903（006試験）はスボレキサント80 mg 群に割り付けられた63歳女性で、治療期Ⅱ期の第3日の午後に重度の孤立性の有害事象が発現し、約4時間持続した。治験薬投与の中断もなく、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

第Ⅰ相試験

・　割付番号2072（032試験）は中等度の COPD を有する63歳女性（治験薬：スボレキサント40 mg／プラセボ）で、第Ⅰ期の第1日の晩にスボレキサント40 mg を服用後、第2日の朝から中等度の傾眠（報告用語：日中の過剰な眠気）が発現した。傾眠は約5日間持続し、第Ⅰ期のスボレキサント最終投与から3日後に回復した。治験責任医師等により、この有害事象と治験薬との因果関係はたぶんありと判定された。

2.7.4.9.1.2　転倒・転落

・　割付番号12149（029試験）はスボレキサント低用量群に割り付けられた57歳女性で、第25日に軽度の転倒・転落が報告された。転倒・転落が発現したのは午前9時であり（治験薬投与から約11時間後）、患者が朝着替えている時であった。患者はぎこちなかったと報告し、膝から転倒して軽度の血腫を認めた。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
・　割付番号07878（028試験）はスボレキサント低用量群に割り付けられた75歳女性で、第32日に軽度の転倒・転落が報告された。第32日、その翌日に行う結腸内視鏡検査の準備のため緩下剤を投与後、患者は頻繁にトイレに行っていた。こうした中、ある時（治験薬投与から約2時間半後）患者は進路にあった折りたたみ戸につまずき転倒し、左眼付近に軽度の皮膚裂傷を認めた。患者は第32日及び第33日の2回分の治験薬の服用を怠った。治験責任医師等は、転倒・転落及び皮膚裂傷は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
・　割付番号08170（028試験）はスボレキサント低用量群に割り付けられた68歳女性で、第61日に中等度の転倒・転落が報告された。患者は机を持ち上げようとしている時に転倒し（事前に治験薬を投与した時期は不明）、右側腹部に中等度の挫傷及び疼痛を認めた。治験薬投与の中断はなかった。治験責任医師等は、転倒・転落は治験薬との因果関係なしと報告した。患者は家族の用事のため同意を撤回後、試験を中止した。
・　割付番号12953（029試験）はスボレキサント低用量群に割り付けられた73歳女性で、第29日に重度の転倒・転落が報告された。患者は物を屋根裏部屋に片づけるためはしごの上に乗っていると（治験薬投与から約14時間後）、セメント床に転落し右足関節部を骨折した。第29日に患者は足関節部骨折のため入院した。治験薬の最終投与日は第28日であり、第36

Confidential

日に患者の試験を中止した。治験責任医師等は、転倒・転落及び足関節部骨折は治験薬との因果関係なしと判定した。

スボレキサント高用量

- 割付番号12253（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた42歳女性で、第40日に転倒・転落が報告された。患者は自分の車に向かって歩いていると凍った地面で転倒し（治験薬投与から約22時間後）、左膝及び右足に中等度の腫脹を認めた。治験責任医師等は転倒・転落は治験薬との因果関係なしと判定した。患者は同日回復した。治験薬に対して措置は取られなかった。
- 割付番号12288（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた46歳男性で、第65日に重度の転倒・転落が報告された。仕事中に患者はオリーブオイルで滑り、階段から転落した（治験薬投与から約19時間後）。患者は意識を消失し、非重篤の複数の筋骨格損傷を認めた（挫傷、肩の脱臼、鼻骨折）。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号12324（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた39歳女性で、第12日に軽度の転倒・転落が報告された。患者はハイキング中につまずき転倒し（治験薬投与から約14.5時間後）、中等度の左足部痛を認め、その日に回復したと報告された。患者は意識を消失しなかった。転倒・転落は治験薬との因果関係なしと判定され、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号07229（028試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた61歳女性で、第43日に軽度の転倒・転落が報告された。患者は散歩中に雪で滑って転倒し（治験薬投与から約17時間後）、軽度の尾骨痛を認めた。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落及び尾骨痛は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号07959（028試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた73歳男性で、第44日に軽度の転倒・転落が報告された。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬が初回投与された。第44日（2ヵ月目の来院の13日前）の午前8時30分に転倒・転落が発現した（治験薬投与から10時間40分後）。患者は自分の車に向かって歩いていると氷で滑って転倒し（治験薬投与から約10時間半後）、軽度の膝の挫傷を認めた。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号12214（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた58歳女性で、第46日に重度の転倒・転落が報告された。犬の散歩中に患者は氷で滑って転倒し（治験薬投与から約24時間後）、足関節部を骨折した。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落及び骨折が治験薬との因果関係なしと判定し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

Confidential

・　割付番号13003（029試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた67歳女性で、併用薬を必要とする複数の疾患、並びに浮動性めまい及び起立性低血圧の既往歴があり、転倒・転落が2件及び椎骨（T12）の圧迫骨折が報告された。第45日、患者は掛け布団につまずき転倒し（治験薬投与から約10時間後）、中等度の筋骨格損傷を認めた（頚部及び腰椎捻挫／肉離れ並びに右足骨折）。転倒・転落は重度と報告され、治験責任医師等は治験薬と関連ありと判定した。転倒・転落に対して措置は取られなかった。 第47日に2件目の転倒・転落が発現した（治験薬投与から約9時間後）。患者は午前7時40分頃に覚醒し、転倒前に浮動性めまいが少しあったと報告した。2日間で転倒が2件発現したことを考慮し、精密検査のため患者が入院したところ、T12の圧迫骨折（重篤並びに重度）及び肺炎と診断され、治験責任医師等はいずれも治験薬との因果関係なしと判定した。第48日に治験薬投与を中止した。治験責任医師等は、2件目の有害事象である転倒・転落は治験薬との因果関係なしと判定した。合併症は慢性閉塞性肺疾患、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、背部痛などであった。併用薬はイバンドロン酸ナトリウム、レボチロキシンナトリウム、オメプラゾール、シンバスタチン、アスピリン、カルシウム、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、アルブテロール、ビタミン剤、アセトアミノフェン、ジサイクロミン塩酸塩などであった。患者は2件目の有害事象である転倒・転落のため試験を中止した。
・　割付番号04168（009試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた75歳女性で、第87日に中等度の転倒・転落が報告された。患者はごみ出しをしている時に新しく植えた芝を覆っていたネットにつまずき、膝及び肘に軽度の外傷を負った。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落が治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
・　割付番号07971（028試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた68歳男性で、第92日に軽度の転倒・転落が報告された。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬が初回投与された。第92日（3ヵ月目の来院の1日後）の午前4時00分に転倒・転落が発現した（この前に治験薬が投与されたのは第91日）。患者は午前4時に覚醒し、ベッドから出ようとして、足からではなく殿部から着地してしまった。なお、実施医療機関は患者のスクリーニング来院以来、患者が不安定歩行を示していたことを認めた。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

<u>プラセボ</u>

・　割付番号12814（029試験）はプラセボ群に割り付けられた74歳女性で、第10日に中等度の偶発的な転倒・転落が発現した。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬が初回投与された。偶発的な転倒・転落は第10日（無作為割付来院から9日後）の午前0時30分に起こった（プラセボ治験薬投与から2時間10分後）。午前0時30分、患者は起き上がってトイレに行こうとして台所の濡れた床で滑ってしまい（屋根の雨漏りのため）、頭部を床に打ち付けた。患者が

Confidential

床の上で覚醒した時、午前2時であったことが認められたため、この事象は明らかに意識消失と関連していた。この有害事象の程度は中等度と報告され、患者は同日回復した。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、この偶発的な転倒・転落は治験薬との因果関係ありと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

- 割付番号12970（029試験）はプラセボ群に割り付けられた70歳男性で、軽度の転倒が2件別々に報告された。最初の転倒・転落は第44日に発現し（治験薬投与から約17時間後）、患者は孫と走っている時に大腿部の肉離れが起こった後、転倒した。本事象は中等度の肋骨挫傷にも関連していた。治験責任医師等は、左大腿部筋繊維裂傷、肋骨挫傷及び転倒・転落は治験薬との因果関係なしと判定した。2件目の転倒・転落は第78日に発現し（治験薬投与から約12時間後）、患者は雪の地面で滑って転倒し、右肩に軽度の挫傷を認めた。治験責任医師等は、肩損傷及び転倒は治験薬との因果関係なしと判定した。いずれの時点においても、これらの有害事象のために治験薬に対して措置は取られず、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号07912（028試験）はプラセボ群に割り付けられた74歳女性で、第6日に軽度の転倒・転落が報告された。患者は玄関マットにつまずき、平衡機能を失って右大腿部から転倒し（治験薬投与から約19時間後）、軽度の血腫を認めた。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落及び血腫は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号08023（028試験）はプラセボ群に割り付けられた85歳女性で、第28日に軽度の転倒・転落が報告された。朝食後、患者は台所から居間に向かって歩いていると（治験薬投与から約11時間半後）、誤ってラグマットの角につまずき転倒し、軽度の足指の損傷を認めた。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落及び足指の損傷は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号08100（028試験）はプラセボ群に割り付けられた66歳女性で、第28日に中等度の転倒・転落が報告された。仕事中に（治験薬投与から約22時間後）、患者は砂だらけの床で滑って転倒し、足に中等度の骨折を認めた。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落及び足の骨折は治験薬との因果関係なしと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号07245（028試験）はプラセボ群に割り付けられた51歳女性で、第49日に重度の転倒・転落が報告された。患者は歩行中に氷で滑り（治験薬投与から約19時間後）、左の脛骨及び腓骨に骨折（重度）を認めた。第58日に治験薬投与を中止した。治験責任医師等は、転倒・転落及び骨折が治験薬との因果関係なしと報告した。これらの骨折のため患者は試験を中止した。
- 割付番号07889（028試験）はプラセボ群に割り付けられた67歳女性で、第45日に中等度の転倒・転落が報告された。患者が乗馬中に馬が怯え、患者は落馬した。転倒・転落により、患者に肋骨骨折（重度）及び気胸（中等度）を認めた。第45日に治験薬投与を中止した。治験責任医師等は有害事象の転倒・転落、肋骨骨折及び気胸が治験薬との因果関係なしと

C Confidential

報告した。有害事象の肋骨骨折のため患者は試験を中止した。

- 割付番号04294（009試験）はプラセボ群に割り付けられた87歳女性で、第85日に軽度の転倒・転落が報告された。患者が家の中に食料品の袋を運んでいると（治験薬投与から約19時間後）、平衡機能を失って転倒し、体の左側から着地した。救急室での検査で胸壁挫傷及び上腕の肉離れを認めた。治験薬投与は4日間中断した。治験責任医師等は、転倒・転落が治験薬との因果関係なしと報告した。日中の過剰な眠気のため患者は試験を中止した。
- 割付番号03061（009試験）はプラセボ群に割り付けられた56歳女性で、第74日に中等度の転倒・転落が報告された。患者は誰かに誤って押されて転倒し（治験薬投与から約12時間後）、意識消失並びに尺骨及び橈骨の骨折（中等度）を認めた。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、転倒・転落は治験薬との因果関係ありと報告し、治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

2.7.4.9.1.3　交通事故又は自動車事故に伴う有害事象

<u>スボレキサント低用量</u>

- 割付番号07079（028試験）はスボレキサント低用量群に割り付けられた36歳男性で、原動機付き自転車事故後に軽度の下肢挫傷が報告された。第49日の午後7時40分（治験薬投与から約20時間35分後）に患者は原動機付き自転車を運転中、車に衝突され右脚から転倒した。第52日に患者は回復した。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係なしと報告した。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

<u>スボレキサント高用量</u>

- 割付番号02550（009試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた32歳女性で、交通事故又は自動車事故の結果、中等度の頚部痛及びむち打ち症が報告された。第50日、後ろの車に追突された時、患者は信号で停止していた。患者は第198日に回復した。治験薬に対して措置は取られなかった。本試験中に起こった頚部損傷／むち打ち症の報告はそれ以上なかった。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係なしと報告した。その後、患者が同意を撤回したため、試験を中止した。
- 割付番号03097（009試験）はスボレキサント高用量群に割り付けられた46歳男性で、交通事故又は自動車事故の結果、外部挫傷、頚部痛及び胸筋肉離れが報告された。第284日、患者が雨の日に運転していると、目の前の車が突然車線変更し、患者はその車に追突した。外部挫傷、頚部痛及び胸筋肉離れは中等度と報告された。患者は第287日に頚部痛、第376日に外部挫傷及び胸筋肉離れから回復した。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、交通事故又は自動車事故は治験薬との因果関係なしと報告した。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号07114（028試験）は50歳女性でスボレキサント高用量群に割り付けられていた。第53日の午前6時10分（治験薬投与から約8時間半後）、患者は他の車の運転手が起こした自

Confidential

動車事故に巻き込まれた。患者に中等度の頚椎脱臼、骨盤痛及び右膝挫傷が発現した。第78日に患者は回復し、治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、この交通事故又は事故による有害事象は治験薬との因果関係なしと報告した。

プラセボ

- 割付番号08078（028試験）はスボレキサント高用量／プラセボ群に割り付けられた71歳男性で、交通事故又は自動車事故のためむち打ち損傷が報告された。第96日の午前9時45分（治験薬投与から約9時間半後）にむち打ち損傷を認めた。患者は車を運転しており、交差点にて停止中に後続の車が患者の車に追突してきた。有害事象は軽度と報告された。治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、むち打ち損傷は治験薬との因果関係なしと報告した。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号07341（028試験）はプラセボ群に割り付けられた27歳女性で、交通事故又は自動車事故による中等度の腰痛、中等度の下肢痛及び軽度の両側切歯損傷が報告された。第97日の午前1時34分（治験薬投与から2日以上経過後）に患者が車を運転していると、患者の前の車が突然ブレーキを踏んだ。患者は前の車との衝突を避けようとして急ハンドルを切り、その後中央分離帯に衝突した。第109日に腰痛及び左下肢痛から回復し、第115日に両側上顎中切歯の欠損から回復した。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係なしと判定した。この患者は効果不十分により試験を中止した。
- 割付番号07356（028試験）はプラセボ群に割り付けられた32歳女性で、交通事故又は自動車事故による足の挫傷が報告された。第89日の午後3時（治験薬投与から17時間後）に患者がスクーターに乗っていると、自転車運転者に衝突され、左足に軽度の挫傷を負った。第94日に有害事象から回復し、治験薬に対して措置は取られなかった。治験責任医師等は、本有害事象は治験薬との因果関係なしと報告した。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号11516（029試験）はプラセボ群に割り付けられた33歳白人女性で、交通事故又は自動車事故の前に集中力の欠如及び脱力を認めた。第7日の午後11時に集中力の欠如及び脱力が発現した（第7日は治験薬投与されなかった）。集中力の欠如及び脱力の持続時間は4時間であった。第7日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に患者は車を運転していると集中力が欠如し、脱力を感じた。午後11時頃、車の運転を誤り、カーブに衝突して駐車中の車に衝突した。患者は、交通事故による有害事象の後に意識消失があったことは否定している。患者は、夫婦間の問題のため数日間心が乱れていたと述べた。また、第8日に患者に不快感が生じ、結果として患者は試験中止となった。治験責任医師等は、集中力の欠如及び脱力は治験薬との因果関係ありと報告した。第37日に有害事象の不快感のため、患者は試験を中止した。

Confidential

2.7.4.9.1.4　肝機能検査値（ALT 及び AST）の事前に規定した範囲を超える臨床検査値

スボレキサント高用量

- 割付番号12136（029試験）はスボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた57歳女性で、食物アレルギー、発疹、上気道うっ血、閉経後、季節性アレルギー、甲状腺新生物及び心電図 QRS 群延長の既往歴があり、ベースライン時の ALT（及び AST）は正常範囲内であった。第85日、ALT 増加（119 U/L、基準値上限の3倍を上回る）及び AST 増加（102 U/L、基準値上限の3倍未満）が認められた。第94日に再度行った臨床検査で ALT 及び AST が正常値近くまで減少したことを認め（それぞれ52 U/L 及び42 U/L）、第110日までに正常値に戻った。治験実施計画書に従って患者は試験を完了し、この事象による治験薬投与の中断はなかった。併用薬は報告されなかった。治験責任医師等は、ALT 及び AST の増加は治験薬との因果関係ありと判定した。
- 割付番号12896（029試験）はスボレキサント高用量（30 mg）群に割り付けられた68歳女性で、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流性疾患、コレステロール増加及び睡眠時麻痺の既往歴があり、ベースライン時の ALT 及び AST は正常であった。第31日に ALT が一時的に増加し（ALT は120 U/L で基準値上限の3倍を上回り、AST は74 U/L で基準値上限の2.1倍）、第42日までに正常範囲に戻った。治験実施計画書に従って患者は試験を完了し、この事象による治験薬投与の中断はなかった。併用薬はシンバスタチン、エソメプラゾールマグネシウム、ロラタジン、総合ビタミン剤、カルシウム及びオメガ3などであった。治験責任医師等は ALT 及び AST の増加は治験薬との因果関係ありと判定した。
- 割付番号11446（029試験）はスボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた23歳女性で、頻脈の既往歴があった。プラセボ期に ALT は進行的に増加し（基準値上限の約2倍まで）、第1日には基準値上限の約4倍であった。第7日に有害事象の ALT 増加のため患者への治験薬投与を中止した。ALT 増加は有害事象として報告されたが、治験薬と関連なしと判定された。
- 割付番号07202（028試験）はスボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた34歳男性で、治療期終了時の第91日に ALT が147 U/L であった（基準値上限の3倍を上回る、正常範囲：10～40 U/L）。原因となる薬歴の報告はなく、前治療薬又は併用薬の記載はなかった。ベースラインの ALT は正常範囲内であった（15 U/L）。治療期の終了時に ALT の増加が認められた後、患者の治験薬投与は継続した。第104日に再度行った検査で ALT は65 U/L であった（基準値上限の1.6倍）。延長期に患者は追跡不能になり、追加の臨床検査は実施されなかった。ALT 増加は有害事象として報告されなかった。
- 割付番号07395（028試験）はスボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた61歳女性で、第8日の試験中止後来院時に ALT 増加（172 U/L［基準値上限の5倍を上回る］、正常範囲：10～33 U/L）及びアルカリホスファターゼ増加（162 U/L、正常範囲：30～115 U/L）が発現した。第1日に患者にスボレキサントを1回投与したが、その後、この患者は効果不十分により試験を中止し、ゾルピデムの投与を開始した。ベースラインの ALT 検査は、評価をするには試料量が不十分であったため実施されなかった。試験中止後来院及びスボレ

Confidential

キサント投与中止から10日後に再度行われた検査で ALT は70 U/L 及びアルカリホスファターゼは正常範囲内であった。ALT は試験中止後来院から30日後に正常値に戻った（20 U/L）。患者に高血圧の既往歴があった。本試験前に投与された薬剤はアセトアミノフェン、アスピリンなどであり、本試験中に投与された併用薬はゾルピデム、テルミサルタンなどであった。ALT 増加は有害事象として報告され、治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判定された。

- 割付番号07304（028試験）はスボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた32歳女性で、第15日に CK 増加（11,690［基準値上限の69倍を上回る］、正常範囲：24～169 U/L）及び AST 増加（181 U/L［基準値上限の5倍を上回る］、正常範囲：10～36 U/L）が発現した。ベースラインの CK は65 U/L 及び AST は17 U/L で正常範囲内であった。患者の BMI は18.7 kg/m^{2}であり、それ以外特記するような既往歴はなかった。データベースには記載されていなかったが、患者の原資料を通じて、患者がより負荷の高い有酸素運動や重量挙げの運動を組み入れるため、最近運動メニューを変更したという報告が患者からあったことを実施医療機関が治験依頼者に知らせた。この情報はデータベースロック後に得られ、Note to File に記録した[資料5.3.5.1: P028]。前治療薬は魚油、イブプロフェンなどであり、本試験中に投与した併用薬はカルシウム、ビタミン補給剤などであった。第18日に再度行った検査で、CK は1455 U/L 及び AST は55 U/L（基準値上限の1.5倍）であった。1ヵ月目のルーチン検査で CK 及び AST はいずれも基準値に戻った。これ以上の増加の記載はなく、患者は治験薬投与の中断もなく治療期を終了した。この事象は有害事象として報告され、治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判定された。
- 割付番号02603（009試験）はスボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた34歳男性で、第80日に ALT 及び AST の増加が発現した。ALT は246 U/L（基準値上限の6.2倍）及び AST は191 U/L（4.4倍）であった。ベースラインの ALT 及び AST は正常範囲内であった。採血前の数週間、患者は治験薬を服用していなかったことを確認した。患者は採血前の2週間は大量に飲酒していたと報告した。治験責任医師等により、ALT 及び AST の増加は有害事象として報告されなかった。有害事象のため患者は試験を中止した。
- 割付番号04666（009試験）はスボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた68歳男性で、来院7に ALT 増加及び AST 増加を発現し、ALT は102 U/L（3.1倍）及び AST は57 U/L（基準値上限の1.6倍）であった。ベースラインの ALT 及び AST は正常範囲内であった。患者は脂肪肝と診断された。腹部超音波検査で脂肪性肝炎が確認された。治験責任医師等により、ALT 及び AST の増加は有害事象として報告されなかった。患者は試験を完了した。
- 割付番号04152（009試験）はスボレキサント高用量（40 mg）群に割り付けられた80歳女性で、12ヵ月目来院で孤立性の ALT 増加（118、3.6倍）を認めた。18日後の追跡調査で再度行った検査では正常範囲内であった（18 U/L）。ALT 増加は治験責任医師等によって有害事象として報告されたが、治験薬との関連はないと判定された。患者は試験を完了した。

Confidential

スボレキサント低用量

- 割付番号11407（029試験）はスボレキサント低用量（20 mg）群に割り付けられた51歳女性で、ベースラインの ALT が非常に高かったが（基準値上限の5倍を上回る）、治療期は数値がそれ以上増加しなかった。治験実施計画書からの逸脱のため（無作為化前に臨床的に重要な臨床検査値が認められた）、患者への治験薬投与を中止した。
- 割付番号07174（028試験）はスボレキサント低用量（20 mg）に割り付けられた44歳女性で、第15日（来院4）に ALT 増加（108 U/L、基準値上限の3倍を上回る）及び AST 増加（53 U/L、基準値上限の1.5倍を上回る）が発現した。ベースラインの ALT は26 U/L 及び AST は31 U/L で正常範囲内であった。特記するような既往歴はなく、ALT 増加に時間的関連性がある前治療薬又は併用薬の報告もなかった。第28日までに ALT 及び AST は共に正常値である 18 U/L に戻った。これ以上の増加は記載されておらず、患者は治験薬投与の中断もなく治療期を終了した。この事象は有害事象として報告され、治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判定された。
- 割付番号07248（028試験）はスボレキサント低用量（20 mg）群に割り付けられた29歳男性で、第25日（来院4）に AST 増加（149 U/L、基準値上限の3倍を上回る、正常範囲：10～43 U/L）及び CK 増加（6700 U/L、基準値上限の39倍を上回る）が発現した。ベースラインの AST は17 U/L 及び CK は88 U/L で正常範囲内であった。データベースには記載されていなかったが、患者の原資料を通じて、患者は重量挙げをする健康男性であり、本試験中は過剰なトレーニングを行っていたことを実施医療機関が治験依頼者に知らせた。この情報はデータベースロック後に得られ、Note to File に記録した。既往歴、前治療薬又は併用薬の記載はなかった。第28日（来院5）の AST は44 U/L 及び CK は957 U/L であった。第36日までに AST は正常値に戻った（13 U/L）。こうした異常値による治験薬投与の中断はなかった。患者は追跡不能になり、第103日に本試験を中止した。ALT 及び CK の増加はいずれも有害事象として報告されなかった。

プラセボ

- 割付番号2566（009試験）はプラセボ群に割り付けられた56歳男性であった。ベースライン時の ALT 及び AST は正常範囲内であった。来院4に患者の ALT 増加（303 U/L、基準値上限の9倍を上回る）及び AST 増加（152 U/L、基準値上限の4.2倍）を認め、治療期間中に数値は減少した。この増加は有害事象として報告され、治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判定された。来院7の数値は ALT が87 U/L 及び AST が56 U/L であった。この増加は有害事象として報告され、治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬に対して措置は取られず、患者は試験を完了した。
- 割付番号2537（009試験）はプラセボ群に割り付けられた43歳女性であった。ベースラインに患者の ALT 高値を認め（147 U/L、基準値上限の4倍を上回る）、治療期間中に数値は変動した（最大値は128 U/L）。なお、本患者は肝機能検査値（ALT 及び AST）急増加の既往歴があった。患者は試験を完了した。ALT 増加は有害事象として報告されなかった。

C Confidential

- 割付番号2638（009試験）はプラセボ群に割り付けられた52歳男性で、ベースラインの ALT 高値（134 U/L、基準値上限の4倍を上回る）を認めたが、治療期間中に数値は正常値に戻った。患者は試験を完了した。ALT 増加は有害事象として報告されなかった。
- 割付番号6122（028試験）はプラセボ群に割り付けられた35歳男性で、ベースラインの肝機能検査値（ALT 及び AST）は正常であったが、6ヵ月目に通常の診察のため再来院した。ALT は223 U/L（基準値上限の6.2倍）及び AST は244 U/L（基準値上限の6.8倍）であった。患者は脂肪肝と診断された。ALT 及び AST の増加は副作用と記載された。患者は試験を完了した。
- 割付番号04668（009試験）はプラセボ群に割り付けられた75歳女性で、予定外の診察にて ALT 増加及び AST 増加を認めた。ALT は162 U/L（4.9倍）及び AST は94 U/L（2.6倍）であった。その後の予定外の診察では ALT が70 U/L 及び AST が36 U/L であった。ベースラインの ALT 及び AST は正常範囲内であった。これらの増加は有害事象として報告され、治験責任医師等によって治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬に対して措置は取られず、患者は試験を完了した。

2.7.4.9.1.5　特に注目すべき有害事象：薬物乱用の可能性のある事象

スボレキサント低用量

- 割付番号07285（028試験）は3ヵ月間の治療期中スボレキサント低用量群に割り付けられた58歳白人男性で、治験薬の誤投与の可能性の事象が2件報告された。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に無作為割り付けされた治験薬が初回投与された。1回目の治験薬の誤投与の可能性は第1日（第1日夜の無作為割付 PSG 来院）に起こった。ボトル A 及びボトル B からそれぞれ7錠返却予定であったが、患者は治験薬のボトルを紛失してしまった。2回目の治験薬の誤投与の可能性は第63日（2ヵ月目の来院）に起こった。ボトル A 及びボトル B からそれぞれ4錠返却予定であったが、患者は治験薬のボトルを紛失してしまった。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号06125（028試験）は3ヵ月間の治療期中スボレキサント低用量群に割り付けられた41歳アジア人女性で、治験薬の誤投与の可能性の事象が2件報告された。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に無作為割り付けされた治験薬が初回投与された。1回目の治験薬の誤投与の可能性は第1日（第1日夜の無作為割付 PSG 来院で有害事象の開始日）に起こった。患者は、治験薬を患者が服用したと治験実施医療機関に思わせるため、意図的にボトル A 及びボトル B からそれぞれ7錠捨てた。患者はボトル A 及びボトル B からそれぞれ14錠返却するはずであったが、患者がそれぞれのボトルから7錠捨てたため、それぞれのボトルから7錠だけが返却された。治験薬は第22日まで投与されたが、患者は自分で服用を中止した。2回目の治験薬の誤投与の可能性は第29日（1ヵ月目の来院）に起こった。患者は第29日（来院5）にボトルを提供されたが、残りの試験期間中に治験薬を全く服用しなかった。患者は第62日（来院6）に再来院し、それぞれのボトルには35錠調剤されていたが、それぞれのボトルから2錠返却した。この来院で患者は第21日から再び治験薬を服用していなかったと報告し

Confidential

た。患者が治験薬を服用していなかったのは治験薬が奏効し始め、第22日までに原発性不眠症が改善したためと述べた。それから第62日以降に、治験実施医療機関は患者がそれぞれのボトルから33錠捨てたと患者から知らされた。医師の判断により患者の試験を中止した。

・ 割付番号07063（028試験）は3ヵ月間の治療期及び3ヵ月間の延長期中スボレキサント低用量群に割り付けられた46歳黒人男性で、治験薬の誤投与の可能性の事象が2件報告された。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に無作為割り付けされた治験薬が初回投与された。1回目の治験薬の誤投与の可能性は第29日（1ヵ月目の来院）に起こった。第59日に患者は治験実施医療機関に再来院し、いずれのボトルも紛失したと述べた。それぞれのボトルから8錠返却されるはずであった。患者は過量投与を否定した。2回目の治験薬の誤投与の可能性は第77日（3ヵ月目の来院）に起こった。第104日に患者は治験実施医療機関に再来院し、いずれのボトルも紛失したと述べた。それぞれのボトルから6錠返却されるはずであった。患者は過量投与を否定した。通院上の問題のため、第111日に患者の試験を中止した。

<u>スボレキサント高用量</u>

・ 割付番号04229（009試験）は12ヵ月間の治療期中スボレキサント高用量群に割り付けられた81歳白人女性で、2件の治験薬の誤投与の可能性が発現した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬が初回投与された。治験薬の誤投与の可能性は第1日（ベースライン／無作為割付来院／来院3後）及び第182日（6ヵ月目来院／来院10後）に起こった。1回目の治験薬の誤投与の可能性は29日間継続した。2回目の治験薬の誤投与の可能性は38日間継続した。第1報：来院5に治験薬の管理記録の検証で返却された薬剤量に矛盾を認めた。患者は治験薬35錠のうち2錠返却したが、治験実施医療機関は28錠の服用を予定していたため、5錠足りなかった。患者は錠剤の紛失や破損を否定した。第2報：中止時来院で患者は治験薬を返却し（69錠）、治験実施医療機関が予定していた（75錠）よりも6錠少なかった。患者は治験薬を第207日まで服用していたが、服用忘れや処方量を上回った服用はなかったと報告した。記憶障害のため患者は試験を中止した。

・ 割付番号07202（028試験）は3ヵ月間の治療期中スボレキサント高用量群に割り付けられた34歳白人男性で、治験薬の誤投与の可能性の事象が2件報告された。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に無作為割り付けされた治験薬が初回投与された。1回目の治験薬の誤投与の可能性は第1日（第1日夜の無作為割付 PSG 来院）に起こった（患者は、午後9時30分に治験薬を服用した）。第30日（来院5）に患者は再来院し、治験薬は返却されなかった。患者はボトル A 及びボトル B からそれぞれ7錠返却予定であった。患者はボトルを別の場所に置き忘れたと述べ、治験薬の誤投与はなかったと報告した。治験実施医療機関は、服用して各来院時にボトルを返却することの重要性を患者に再教育した。2回目の治験薬の誤投与の可能性は第31日（1ヵ月目来院の翌日）に起こった（患者は、第30日午後9時30分に治験薬を服用した）。第59日（来院6）に患者は再来院し、治験薬のボトルを返却しなかった。患者はボトル A 及びボトル B からそれぞれ7錠返却予定であった。患者はボトルを紛失したと説明

Confidential

した。患者は追跡不能となった。

- 割付番号07367（028試験）は3ヵ月間の治療期中スボレキサント高用量群に割り付けられた52歳白人男性で、治験薬の誤投与の可能性の事象が2件報告された。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に無作為割り付けされた治験薬が初回投与された。1回目の治験薬の誤投与の可能性は第-19日（スクリーニングPSG来院）に起こった。第1日（来院3）にボトルA及びボトルBからそれぞれ5錠返却されるはずであったが、患者がそれぞれのボトルから返却したのは0錠であった。患者はそれぞれのボトルから4錠捨てたと主張した。これは当初、錠剤の数を調べて非遵守が明らかになることを患者が嫌がったためであった。治験薬の過量投与はなかったと主張した。2回目の治験薬の誤投与の可能性は第29日（1ヵ月時来院）に起こった。第62日（来院6）に患者が再来院時、治験薬のボトル（A及びB）からそれぞれ7錠が使途不明であった。患者は妻にそれぞれのボトルから2錠あげたと報告した。また、患者はそれぞれのボトルから5錠捨てたと報告し、それぞれの治験薬のボトルから合計7錠足りなかった。患者は期待していた治験薬の催眠作用が失われたと感じた。ある晩、患者は治験薬を服用しなかった。その翌晩は、期待していた治験薬の催眠（睡眠促進）作用がより明らかに感じられた。患者はこれ（1日休薬、1日服用）を第29日から第62日の間、合わせて4～5晩試した。治験薬服薬不遵守による治験実施計画書からの逸脱のため、患者の試験を中止した。
- 割付番号11419（029試験）は3ヵ月間の治療期中スボレキサント高用量群に割り付けられた63歳混血男性で、2件の治験薬の誤投与の可能性が発現した。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬が初回投与された。1回目の治験薬の誤投与の可能性は第-15日（スクリーニング／プラセボ観察来院）に起こった。来院2に治験薬を調剤してから2週間後、患者は来院3のため再来院し、ボトルA及びボトルBからそれぞれ6錠、両ボトルで合計12錠が使途不明であった。治験コーディネーターが患者に錠剤の所在を尋ねると、患者は治験コーディネーターの指示を勘違いしたため、錠剤を廃棄したと確認した。2回目の治験薬の誤投与の可能性が第15日（2週目の来院）に起こった。患者は来院5のため再来院し、ボトルA及びボトルBからそれぞれ4錠が使途不明であった。患者は処方量を上回った服用を否定したが、紛失した錠剤については説明できなかった。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。
- 割付番号12414（029試験）は3ヵ月間の治療期中スボレキサント高用量群に割り付けられた26歳黒人男性で、2件の治験薬の誤投与の可能性が発現した。第1日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に無作為割り付けされた治験薬が初回投与された。1回目の治験薬の誤投与の可能性は第-6日（ベースラインPSG来院の翌日）に起こった。患者はPSGのため来院し、担当技師が薬剤管理について患者に問診を開始すると、それぞれのボトルから3錠足りないことが判明した。患者は第-6日に服用していると両ボトルが誤って台所の流しに落ちてしまったと主張した。患者は濡れていなかった錠剤を拾い上げ、濡れた錠剤は拾い上げなかった。2回目の治験薬の誤投与の可能性は第28日（1ヵ月時来院の前日）に起こった。第29日に患者はPSGのため来院した。担当技師が患者の問診を開始し、薬剤管理を始めると、ボトルAから3錠及びボトルBから4錠足りないことが判明した。患者は第28日の服用前にトイレに行っ

Confidential

たと主張した。患者はボトルを開封して台に置いていると、誤ってボトルを押してしまい両ボトルから数錠が便器に落ちてしまった。患者は全部でボトルAから3錠及びボトルBから4錠失ってしまった。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

・ 割付番号03058（009試験）は12ヵ月間の治療期及び退薬期にスボレキサント高用量に割り付けられた26歳女性で、治験薬の誤投与の可能性が1件報告された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬が初回投与された。最初の治験薬の誤投与の可能性は第365日に起こり（12ヵ月時来院／来院16後）、期間は30日間であった。2回目は第394日に起こり（13ヵ月時来院／来院17後）、期間は28日間であった。患者は、旅行をした日の夜用に数錠の治験薬を別のボトルに入れる習慣があった。しかしこの時は「旅行用治験薬ボトル」を患者は紛失してしまい、それぞれのボトルから6錠を返却できなかった。2回目も患者は旅行中に合計6錠紛失した。患者から治験薬の誤投与の臨床的徴候又は症状は報告されなかった。患者は過量投与を否定し、過量投与の可能性による症状は報告されなかった。治験実施計画書に従って患者は試験を完了した。

<u>プラセボ</u>

・ 割付番号02584（009試験）は12ヵ月の治療期のプラセボ群に割り付けられた45歳男性で、第15日（2週間時来院／来院4後）から起こった治験薬の誤投与を認め、期間は72日間であった。患者は来院7に26錠、来院5に9錠、来院4に5錠を返却予定であった。患者はいずれの時点においても過量投与を否定した。患者に不眠症治療薬の誤用の既往歴はなかった。患者は完全に服薬遵守し、残った薬剤をすべて返却するよう助言されていた。医師の判断により患者の試験を中止した。

C Confidential

2.7.4.9.2　図表

付録 2.7.4: 1　安全性試験一覧（第 I 相試験）

Module 5 Section	Module 5 Study Type	PN	Protocol Short Title	Dosing	N
Biopharmaceutics	Comparative BA/BE	P007	Biocomparison Study	AM	18
		P041	Biocomparison Study	AM	12
		P051	Tablet Interchangeability Study Across Dose Strengths	AM	Part 1: 60 Part 2: 60
	Bioavailability	P020	FMI Food Effect	AM	14
		P042	Japanese Food Effects	AM	12
Human PK	Healthy Subject PK and Initial Tolerability	P001	FIM SD Young	AM (two panels have PM)	40
		P003	MD Young	PM	40
		P011	SD Young Extension	AM	17
		P012	ADME	AM	6
		P018	Dose Proportionality	AM	Part 1: 32 Part 2: 16
	Intrinsic Factors	P004	SD Elderly	AM	20
		P005	Japanese PK	AM/PM	32 (Part II data is n=16)
		P017	Hepatic Insufficiency	AM	8 moderate; 8 healthy
		P023	Renal Insufficiency	AM	8 severe; 8 healthy
		P027	MD Elderly	PM	75
	Extrinsic Factors	P008	Ketoconazole DDI	AM	10
		P013	OCP DDI	PM	20
		P015	Midazolam DDI	AM	12
		P016	Digoxin DDI	AM	20
		P024	Warfarin DDI	AM	14
		P026	Paroxetine DDI	PM	24
		P038	Rifampin and Diltiazem DDI	AM	Part I: 10 Part II: 20

Confidential

付録 2.7.4: 1　安全性試験一覧（第 I 相試験）（続き）

Module 5 Section	Module 5 Study Type	PN	Protocol Short Title	Dosing	N
Human PD	Healthy Subject PD and PK/PD	P002	Healthy Subject PSG Study	PM	22
		P010	Alcohol Interaction	AM	31
		P021	Elderly PM Safety	PM	12
		P022	Thorough QTc	AM	53
		P025	Human Abuse Liability Part I – Qualifying Phase Part II – Treatment Phase	AM	73
		P035	Car Driving Study (Non Elderly)	PM	28
		P039	Car Driving Study (Elderly)	PM	24
		P040	Healthy Subject Respiratory Safety Study	PM	12
	Patient PD and PK/PD	P032	Respiratory Safety COPD Patients	PM	25
		P036	Respiratory Safety OSA Patients	PM	26
				Total N in suvorexant safety database	922
N= the number of subject included in the safety assessment of each study.					

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表1）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 2　原発性不眠症患者（成人）を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

Program/ Protocol	Short Description	Trial Design/Patient Population	Safety Endpoints	Treatments (Sample Size)	Objectives	Safety Results
Phase 2b – Dose-Finding						
006	Dose-Finding for Insomnia	2 period crossover (4-week treatment phase in each period) Worldwide multicenter trial on patients aged 18 to 64 with primary insomnia.	AEs, ECIs, Labs, ECG, Vital signs Withdrawal (Tyrer), Rebound (sTST, sWASO, sTSO), Residual effects (DSST, DSCT)	MK-4305 10 mg (N=62) MK-4305 20 mg (N=61) MK-4305 40 mg (N=59) MK-4305 80 mg (N=61) Placebo (N=249)	To evaluate the safety and tolerability of MK-4305	Treatment with suvorexant is generally well-tolerated in this trial. There were no SAEs reported for this trial and only four patients discontinued due to AE (3 on placebo and one on suvorexant 80 mg).
Phase 3 – Confirmatory Efficacy and Safety						
028	Confirmatory Efficacy for Insomnia	Parallel Group Double-blind Treatment period: 3- months Double-blind Extension: 3 months Randomization: 3:2:3 High dose : low dose : Placebo	AEs, ECIs, Labs, ECG, Vital signs, Withdrawal (Tyrer), Rebound (sTST, WASO, sTSO, LPS) Residual effects (DSST)	<u>High Dose (N=383)</u> • MK-4305 40 mg (non-elderly) (N=222) • MK-4305 30 mg (elderly) (N=161) <u>Low Dose (N=254)</u> • MK-4305 20 mg (non-elderly) (N=147) • MK-4305 15 mg (elderly) (N=107) <u>Placebo</u> (N=385)	To assess the safety and tolerability of suvorexant for up to 3 months of treatment. Note: optional extension phase was included to allow for collection of additional safety and efficacy data	• Treatment with suvorexant is generally safe and well-tolerated by adult patients (≥ 18 years of age) for up to 6 months of treatment. • In up to 3 months of treatment, somnolence is reported more frequently with suvorexant HD than with placebo. In addition, AEs in the Psychiatric Disorders SOC overall are more frequently reported with suvorexant HD, though no differences are observed between the treatment groups for any specific event. • The higher incidence of drug-related AEs with suvorexant is not associated with a higher rate of treatment discontinuation compared to placebo. • With continued treatment beyond 3 months and for up to 6 months, fewer AEs are reported, with similar incidence across the treatment groups and without emergence of any new specific AE. These findings support generally good tolerability with suvorexant with continued use beyond 3 months. • The incidence of pre-specified ECIs is

C Confidential

Program/ Protocol	Short Description	Trial Design/Patient Population	Safety Endpoints	Treatments (Sample Size)	Objectives	Safety Results
						low overall with treatment with suvorexant for up to 6 months and no different from placebo. • No clinically meaningful changes in laboratory or ECG parameters or vital signs are observed with treatment with suvorexant for up to 6 months. • No evidence of abuse, as assessed by review of adverse events, is observed with treatment with suvorexant for up to 6 months. • Based on objective findings, there is no clear pattern indicative of a residual effect impairing psychomotor performance the morning following treatment with suvorexant. Note that elderly patients receiving placebo show improvement over baseline at Night 1 while those receiving suvorexant HD remain unchanged from baseline. While this difference is statistically significant in favor of placebo, the clinical significance of an ~2 item difference on the DSST is questionable. Review of a broad list of AE terms suggestive of residual effects reveals that only somnolence is reported more commonly with suvorexant (HD only) than placebo. In general, somnolence was mild to moderate in intensity and patients completed the study, suggesting minimal functional impairment related to this AE. • No evidence of withdrawal, as assessed by the Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire and review of adverse events, is observed upon abrupt cessation of suvorexant after 3 and 6 months of therapy. • Based on the overall assessment of both doses of suvorexant evaluated in non-elderly and elderly patients, effects

C Confidential

Program/ Protocol	Short Description	Trial Design/Patient Population	Safety Endpoints	Treatments (Sample Size)	Objectives	Safety Results
						observed following suvorexant discontinuation had the characteristics of the return of insomnia symptoms for some sleep maintenance measures, and do not appear to be consistent with clinically meaningful rebound insomnia • Overall, the safety and tolerability of suvorexant is generally similar between the age subgroups, supporting that the dose adjustment made for elderly patients delivers a comparably well tolerated profile for both doses of suvorexant.
		Double-blind Run out: 1 week Randomization: MK groups only - 1:1 MK : Placebo Worldwide multicenter trial in patients ages ≥ 18 with primary insomnia.	AEs First 3 days of run-out: Withdrawal (Tyrer), Rebound (sTST, sTSO), Residual effects (DSST – first night only) - for patients not continuing into the extension **			
029	Confirmatory Efficacy for Insomnia	Parallel Group Double-blind Treatment period: 3- months Randomization: 1:1:1 for Q cohort High dose : low dose : Placebo 2:1:2 for PQ cohort High dose : low dose : Placebo	See P028	<u>High Dose (N=392)</u> • MK-4305 40 mg (non-elderly) (N=233) • MK-4305 30 mg (elderly) (N=159) <u>Low Dose (N=240)</u> • MK-4305 20 mg (non-elderly) (N=144) • MK-4305 15 mg (elderly) (N=96) Placebo (N=387)	To assess the safety and tolerability of suvorexant for up to 3 months of treatment	• Treatment with suvorexant is generally safe and well-tolerated by adult patients (≥18 years of age) for up to 3 months of treatment. • The frequency of specific AEs was generally similar between suvorexant treatment groups and placebo during the Treatment Phase. A higher frequency of drug-related AEs was observed for suvorexant HD and LD (24.3% and 22.3%, respectively) compared to placebo (16.4%). The most frequently reported drug-related AE was somnolence (overall incidence: 8.4% suvorexant LD, 10.3% suvorexant HD, and 3.1% placebo). • The higher incidence of drug-related AEs in the suvorexant treatment groups was not associated with an increased rate of discontinuation due to AEs, which was low (<5%) and similar among treatment

C Confidential

Program/ Protocol	Short Description	Trial Design/Patient Population	Safety Endpoints	Treatments (Sample Size)	Objectives	Safety Results
						groups. • One fatal SAE (hypoxic-ischemic encephalopathy), which was not considered by the investigator to be related to study drug, was reported in the suvorexant HD group. Suvorexant treatment was not associated with significant differences from placebo in other categories of AEs (i.e., any AE, any SAE, and any serious drug-related AE). • The results provide no significant evidence to suggest that suvorexant treatment is associated with increased incidence of any ECI as no events of cataplexy (confirmed by adjudication) were reported on any treatment, and other ECIs (suicidal ideation, complex sleep-related behaviors, hypnagogic/hypno-pompic hallucinations, falls, EDS, sleep paralysis, and confirmed sleep onset paralysis by adjudication) occurred with low frequency and with no statistically significant differences between suvorexant and placebo. • No clinically relevant mean changes in laboratory or ECG parameters, or vital signs were observed for the treatment periods. There were no statistically significant differences between suvorexant LD or HD and placebo in the percentage of patients with values that exceeded the predefined limits of change for laboratory, vital sign, and ECG measurements. • No evidence of withdrawal upon cessation of suvorexant is seen in this study. The percentage of patients who reported ≥3 withdrawal symptoms on the Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire on any of the first 3 nights

C Confidential

Program/ Protocol	Short Description	Trial Design/Patient Population	Safety Endpoints	Treatments (Sample Size)	Objectives	Safety Results
						of the Run-out phase was low (≤9.4% of patients in any treatment group), with no statistically significant differences in the pair-wise comparisons between either MK/MK groups or the corresponding MK/PBO groups. • Based on the overall assessment of both doses of suvorexant evaluated in non-elderly and elderly patients, effects observed following discontinuation had the characteristics of the return of insomnia symptoms for some sleep maintenance measures, and do not appear to be consistent with clinically meaningful rebound insomnia. • Safety results were generally similar between treatment groups by age subgroups, supporting that the dose adjustment made for elderly patients delivers a comparably well tolerated profile for both doses of suvorexant.
		Double-blind Run out: 1 week Randomization: MK groups only 1:1 MK : Placebo Worldwide multicenter trial on patients ages ≥ 18 with primary insomnia.	AEs First 3 days of run-out: Withdrawal (Tyrer), Rebound (sTST, sTSO), Residual effects (DSST – first night only) **			
Phase 3 – Long-Term Safety						
009	Long-Term Safety Trial for Insomnia	Parallel Group Double-blind Treatment period: 12 –months Randomization: 2:1 High dose : Placebo	See P028	<u>High Dose (N=522)</u> – MK-4305 40 mg (non-elderly) (N=213) – MK-4305 30 mg (elderly) (N=308) Placebo (N=259)	.To evaluate the safety and tolerability of suvorexant for up to 12 months of treatment	• Treatment with suvorexant was generally safe and well-tolerated by adult patients (≥18 years of age) for up to 12 months of treatment. • The frequency of specific AEs was generally similar between suvorexant and placebo during the Treatment Phase. The largest difference between suvorexant and placebo was with respect to somnolence (suvorexant = 13.2%; placebo= 2.7%). Patients on suvorexant

C Confidential

Program/ Protocol	Short Description	Trial Design/Patient Population	Safety Endpoints	Treatments (Sample Size)	Objectives	Safety Results
						also had slightly more: dry mouth, dyspepsia, fatigue, and peripheral edema, but the incidence of these AEs was low (≤ 6% in each treatment group). Overall, the incidence of somnolence decreased during the Randomized Discontinuation Phase compared to the Treatment Phase. • More drug-related adverse events occurred on suvorexant than placebo (suvorexant = 34.9%; placebo = 20.5%) during the Treatment phase. Other categories of AEs (i.e., any adverse event, any serious adverse event, any serious drug-related adverse event and discontinuation due to an adverse event) were not significantly different between suvorexant and placebo. • No statistically significant difference in the percent of patients with any event of clinical interest (ECI) was observed between suvorexant and placebo during the Treatment Phase; no events of cataplexy (confirmed by adjudication) occurred on any treatment and other ECIs (suicidal ideation, complex sleep related behaviors, hypnagogic/hypnopompic hallucinations, falls, excessive daytime sleepiness, sleep paralysis, or confirmed sleep onset paralysis by adjudication) occurred with low frequency. • Overall, there was no evidence of clinically meaningful rebound with respect to subjective time to sleep onset (sTSO), subjective wake after sleep onset (sWASO) or subjective total sleep time (sTST), for patients discontinuing suvorexant compared to those maintained on placebo, by either numerical or

C Confidential

Program/ Protocol	Short Description	Trial Design/Patient Population	Safety Endpoints	Treatments (Sample Size)	Objectives	Safety Results
						categorical analyses. Similarly, analysis of rebound by age subgroups showed no clinically meaningful rebound by sTSO, sTST, or sWASO for non-elderly or elderly patients for both analysis approaches except for a small sWASO rebound effect observed on Night 1 only in the elderly by the categorical method. (Note that the strict categorical analysis method for rebound compared whether the value on any of the first 3 nights of the Run-out Phase occurring after one year of treatment was any worse than the last value at baseline one year earlier between the MK/PBO vs. PBO/PBO groups). • No evidence of withdrawal upon cessation of suvorexant was seen in this study. The percent of patients who reported ≥ 3 withdrawal symptoms on the Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire on any of the first 3 nights of the Run-out phase was low (≤ 3.2% of patients in any treatment group). No statistically significant differences were found between MK / MK and MK / PBO groups (where MK / MK and MK / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase). • Safety results by age were generally similar between treatment groups by age subgroups, supporting that the dose adjustment made for elderly patients delivers a comparably well tolerated profile. • During the Randomized Discontinuation Phase of the study, suvorexant was well tolerated, with generally low rates of AEs

Confidential

Program/ Protocol	Short Description	Trial Design/Patient Population	Safety Endpoints	Treatments (Sample Size)	Objectives	Safety Results
						reported. No new safety findings were identified.
		Double-blind Run out: 2 months Randomization: MK group only - 1:1 MK : Placebo Worldwide multicenter trial on patients ages ≥ 18 with primary insomnia	AEs First 3 days of Run out: Withdrawal (Tyrer), Rebound (sTST, sTSO)			
Trials in shaded rows will not be included in the combined Phase 3 safety analyses　Patient Population=Randomized Patients ** for patients in PQ cohort only						

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表2）を一部改変

Confidential

付録 2.7.4: 3　第Ⅲ相試験の安全性評価項目（ISS）

Safety Parameter	Description	Protocol	Time Points	Comment
AEs	- Spontaneously reported by the patient - Based on investigator's review of physical examination and vital sign findings and lab/ECG results - Collected up to 14 days after the last dose of study medication	P028 P029 P009	Each visit	- Selected terms identified for abuse potential, residual effects, and withdrawal - Selected events designated as Events of Clinical Interest (ECIs)
Laboratory safety tests	- Hematology and blood chemistry - Change from baseline - Values exceeding predefined limits of change	P028 P029 P009	BL, week 2, months 1, 3, and 6* BL, week 2, months 1 and 3 BL, week 2, months 1, 3, 6, 9, and 12	
ECGs	- Change from baseline - Values exceeding predefined limits of change	P028 P029 P009	BL, week 2, months 1, 3, and 6* BL, week 2, months 1 and 3 BL, week 2, months 1, 3, 6, 9, and 12	
Vital signs	- Change from baseline - Values exceeding predefined limits of change	P028 P029 P009	Each visit	
Sleep architecture	- Minutes and percent of time in sleep Stages 1, 2, 3 and REM	P028 P029	PSG visits	
Suicidal ideation and/or behavior	- Responses provided on the Columbia Suicidalitiy Severity Rating Scale will be mapped to corresponding categories on the Columbia Classification Algorithm of Suicidality Assessment (C-CASA)	P028 P029 P009	Each visit	

Confidential

付録 2.7.4: 3　　第Ⅲ相試験の安全性評価項目（ISS）（続き）

Safety Parameter	Description	Protocol	Time Points	Comment
Residual effects	- DSST: Change from baseline in number attempted, number correct	P028 P029	For Treatment Period: BL, night 1, months 1 and 3 For Run-out Period: End of Treatment Period (BL), night 1 (of Run-out Period)	- For P028, includes patients not continuing into the extension period only
	- Selected AE terms - Motor Vehicle Accident and Traffic Violation summary	P028 P029 P009	Each visit	
Withdrawal	- Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire	P028 P029 P009	The first 3 days of the run-out period with the last value from the double-blind treatment serving as the baseline	
	- Selected AE terms	P028 P029	End of 1-week run-out period	
Rebound	- LPS, WASO	P028 P029	At the 3-month PSG visit and after the first night of the run-out period with the last value from the baseline period (pre-randomization) serving as the baseline	- For P028, includes patients not continuing into the extension period only
	- sTSO, sTST, sWASO	P028 P029 P009	The first three nights of the run-out period with the last value from the baseline period (pre-randomization) serving as the baseline	
BL = baseline　　* for patients completing the extension phase				

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表3）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 4　用量別投与期間（治療期、延長期、退薬期）
後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（006、028、029 及び 009 試験）

MK-4305	1 day to < 1 Week	1 Week to < 1 Month	1 to < 3 Months	3 to < 6 Months	6 to < 9 Months	9 to < 12 Months	≥ 12 Months	Total Patients	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	33	318	458	711	170	177	160	2,027	1 to 434 days	139.9 days
10 mg	19	60	2	0	0	0	0	81	1 to 31 days	21.5 days
15 mg	3	10	71	96	22	0	0	202	1 to 189 days	104.9 days
20 mg	9	67	105	152	20	0	0	353	1 to 191 days	85.7 days
30 mg	22	34	123	196	54	107	109	645	1 to 434 days	194.1 days
40 mg	19	97	154	267	73	70	51	731	1 to 426 days	141.6 days
60 mg	11	0	0	0	0	0	0	11	1 to 3 days	1.7 days
80 mg	13	54	4	0	0	0	0	71	1 to 31 days	22.3 days

Each patient is counted once on each applicable dosage category row.

Only patients treated during the indicated phase of the study period are included in the table.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表6）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 5　患者の内訳
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	1291		1025		2316	
Trial Disposition						
Completed	992	(76.8)	823	(80.3)	1815	(78.4)
Discontinued	299	(23.2)	202	(19.7)	501	(21.6)
Adverse Event	101	(7.8)	62	(6.0)	163	(7.0)
Lack of Efficacy	56	(4.3)	46	(4.5)	102	(4.4)
Lost to Follow-up	24	(1.9)	14	(1.4)	38	(1.6)
Physician Decision	21	(1.6)	8	(0.8)	29	(1.3)
Pregnancy	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Protocol Violation	12	(0.9)	14	(1.4)	26	(1.1)
Withdrawal by Subject	83	(6.4)	58	(5.7)	141	(6.1)
Each patient is counted once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.						
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.						

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表9）から引用

付録 2.7.4: 6　　患者の内訳
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

	Protocols 028+029					
	MK-4305 LD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		767		1260	
Trial Disposition						
Completed	420	(85.2)	661	(86.2)	1081	(85.8)
Discontinued	73	(14.8)	106	(13.8)	179	(14.2)
Adverse Event	16	(3.2)	40	(5.2)	56	(4.4)
Lack of Efficacy	9	(1.8)	18	(2.3)	27	(2.1)
Lost to Follow-up	4	(0.8)	2	(0.3)	6	(0.5)
Physician Decision	7	(1.4)	0	(0.0)	7	(0.6)
Pregnancy	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Protocol Violation	10	(2.0)	12	(1.6)	22	(1.7)
Withdrawal by Subject	26	(5.3)	34	(4.4)	60	(4.8)
Each patient is counted once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.						
MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.						

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表10）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 7　　患者の内訳
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、 028 及び 029 試験）

	Protocols 028+029											
	MK LD / MK LD		MK LD / PBO		MK HD / MK HD		MK HD / PBO		PBO / PBO		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	199		219		333		333		654		1738	
Trial Disposition												
Completed	197	(99.0)	218	(99.5)	331	(99.4)	329	(98.8)	652	(99.7)	1727	(99.4)
Discontinued	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.6)	4	(1.2)	2	(0.3)	11	(0.6)
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lost to Follow-up	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.2)	5	(0.3)
Protocol Violation	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
Withdrawal by Subject	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)

Each patient is counted once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表11）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 8　　患者背景
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,025		2,809	
Gender								
Male	174	(35.3)	507	(39.3)	384	(37.5)	1,065	(37.9)
Female	319	(64.7)	784	(60.7)	641	(62.5)	1,744	(62.1)
Age								
24 and under	13	(2.6)	28	(2.2)	25	(2.4)	66	(2.3)
25 to 34	62	(12.6)	86	(6.7)	71	(6.9)	219	(7.8)
35 to 44	62	(12.6)	148	(11.5)	120	(11.7)	330	(11.7)
45 to 54	77	(15.6)	213	(16.5)	169	(16.5)	459	(16.3)
55 to 64	77	(15.6)	189	(14.6)	171	(16.7)	437	(15.6)
65 to 74	170	(34.5)	500	(38.7)	359	(35.0)	1,029	(36.6)
75 to 84	31	(6.3)	120	(9.3)	102	(10.0)	253	(9.0)
over 84	1	(0.2)	7	(0.5)	8	(0.8)	16	(0.6)
Patients with data	493		1291		1025		2809	
Mean	55		58		58		58	
SD	16		15		15		15	
Median	59		64		62		62	
Range	18 to 86		18 to 88		18 to 90		18 to 90	
Race								
American Indian or Alaska Native	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)	5	(0.2)
Asian	93	(18.9)	130	(10.1)	125	(12.2)	348	(12.4)
Black	19	(3.9)	71	(5.5)	70	(6.8)	160	(5.7)
Multiple	23	(4.7)	48	(3.7)	42	(4.1)	113	(4.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
White	358	(72.6)	1,039	(80.5)	784	(76.5)	2,181	(77.6)
Ethnicity								
Hispanic or Latino	90	(18.3)	201	(15.6)	154	(15.0)	445	(15.8)
Not Hispanic or Latino	403	(81.7)	1,089	(84.4)	871	(85.0)	2,363	(84.1)

Confidential

付録 2.7.4: 8　　患者背景
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity								
Null	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Region								
Asia Pacific	26	(5.3)	38	(2.9)	32	(3.1)	96	(3.4)
Central and Eastern Europe	17	(3.4)	24	(1.9)	32	(3.1)	73	(2.6)
Central and South America	27	(5.5)	55	(4.3)	46	(4.5)	128	(4.6)
Europe	165	(33.5)	419	(32.5)	331	(32.3)	915	(32.6)
Japan	61	(12.4)	92	(7.1)	94	(9.2)	247	(8.8)
Middle East / Africa	7	(1.4)	16	(1.2)	18	(1.8)	41	(1.5)
North America	190	(38.5)	647	(50.1)	472	(46.0)	1,309	(46.6)
Body Mass Index (kg / m^2)								
Patients with data	493		1289		1024		2806	
Mean	25.4		26.3		26.0		26.0	
SD	4.1		4.4		4.3		4.3	
Median	25.0		26.0		25.6		25.7	
Range	16 to 39		16 to 40		17 to 40		16 to 40	
BMI Category								
Underweight (BMI < 18.5)	11	(2.2)	21	(1.6)	17	(1.7)	49	(1.7)
Normal range (18.5 ≤ BMI < 25)	232	(47.1)	488	(37.8)	432	(42.1)	1,152	(41.0)
Overweight (25 ≤ BMI ≤ 30)	194	(39.4)	548	(42.4)	405	(39.5)	1,147	(40.8)
Obese (BMI > 30)	56	(11.4)	232	(18.0)	170	(16.6)	458	(16.3)
Null	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)

NULL indicates data were not reported for those subjects.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表12）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 9　　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK LD / MK LD		MK LD / PBO		MK HD / MK HD		MK HD / PBO		PBO / PBO		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	199		219		333		333		654		1,738	
with one or more adverse events	9	(4.5)	14	(6.4)	21	(6.3)	23	(6.9)	37	(5.7)	104	(6.0)
with no adverse event	190	(95.5)	205	(93.6)	312	(93.7)	310	(93.1)	617	(94.3)	1,634	(94.0)
with drug-related† adverse events	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.2)	6	(1.8)	11	(1.7)	22	(1.3)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 9　　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）（続き）

Protocols 028+029	MK LD / MK LD		MK LD / PBO		MK HD / MK HD		MK HD / PBO		PBO / PBO		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

Only AEs occurred between the first and last doses of the indicated phase are included.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表14）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 10　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK LD / MK LD		MK LD / PBO		MK HD / MK HD		MK HD / PBO		PBO / PBO	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	199		219		333		333		654	
with one or more adverse events	9	(4.5)	14	(6.4)	21	(6.3)	23	(6.9)	37	(5.7)
with no adverse events	190	(95.5)	205	(93.6)	312	(93.7)	310	(93.1)	617	(94.3)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Only AEs occurred between the first and last doses of the indicated phase are included.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表16）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 11　副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,025	
with one or more adverse events	109	(22.1)	329	(25.5)	154	(15.0)
with no adverse events	384	(77.9)	962	(74.5)	871	(85.0)
胃腸障害	17	(3.4)	65	(5.0)	31	(3.0)
口内乾燥	8	(1.6)	32	(2.5)	11	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(4.1)	64	(5.0)	24	(2.3)
疲労	11	(2.2)	40	(3.1)	13	(1.3)
臨床検査	12	(2.4)	22	(1.7)	14	(1.4)
神経系障害	58	(11.8)	200	(15.5)	82	(8.0)
頭痛	21	(4.3)	36	(2.8)	31	(3.0)
傾眠	30	(6.1)	126	(9.8)	26	(2.5)
精神障害	19	(3.9)	60	(4.6)	25	(2.4)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表17）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 12　副作用の発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK LD / MK LD		MK LD / PBO		MK HD / MK HD		MK HD / PBO		PBO / PBO	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	199		219		333		333		654	
with one or more adverse events	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.2)	6	(1.8)	11	(1.7)
with no adverse events	198	(99.5)	219	(100.0)	329	(98.8)	327	(98.2)	643	(98.3)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Only AEs occurred between the first and last doses of the indicated phase are included.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表18）から引用

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,784		1,025	
with one or more adverse events	229	(46.5)	658	(51.0)	887	(49.7)	478	(46.6)
with no adverse events	264	(53.5)	633	(49.0)	897	(50.3)	547	(53.4)
血液およびリンパ系障害	2	(0.4)	8	(0.6)	10	(0.6)	4	(0.4)
貧血	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球減少症	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
好中球減少症	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
心臓障害	9	(1.8)	17	(1.3)	26	(1.5)	18	(1.8)
不整脈	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心房細動	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	4	(0.4)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
徐脈	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	2	(0.2)
右脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
左室肥大	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	9	(1.8)	17	(1.3)	26	(1.5)	18	(1.8)
動悸	2	(0.4)	5	(0.4)	7	(0.4)	0	(0.0)
洞性不整脈	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
洞性徐脈	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)
洞性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
上室性期外収縮	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.2)
頻脈	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)
心室性期外収縮	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
耳および迷路障害	4	(0.8)	9	(0.7)	13	(0.7)	9	(0.9)
耳垢栓塞	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
耳の障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
耳痛	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
外耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
聴覚過敏	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
メニエール病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
中耳滲出液	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳鳴	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
回転性めまい	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	4	(0.4)
内分泌障害	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺嚢腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼障害	11	(2.2)	23	(1.8)	34	(1.9)	18	(1.8)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	11	(2.2)	23	(1.8)	34	(1.9)	18	(1.8)
調節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼痙攣	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
白内障	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜炎	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
複視	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
眼乾燥	3	(0.6)	1	(0.1)	4	(0.2)	1	(0.1)
眼瞼湿疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼の炎症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼刺激	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)
眼痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
眼そう痒症	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
眼部腫脹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
眼瞼下垂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
緑内障	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
角膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
流涙増加	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)
眼充血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
羞明	1	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.3)	0	(0.0)
光視症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
強膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
霧視	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	4	(0.4)
視力低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
視力障害	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
胃腸障害	39	(7.9)	121	(9.4)	160	(9.0)	82	(8.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	39	(7.9)	121	(9.4)	160	(9.0)	82	(8.0)
腹部不快感	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
腹痛	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)	5	(0.5)
上腹部痛	1	(0.2)	5	(0.4)	6	(0.3)	5	(0.5)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
呼気臭	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
便習慣変化	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	4	(0.8)	6	(0.5)	10	(0.6)	9	(0.9)
齲歯	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
下痢	12	(2.4)	21	(1.6)	33	(1.8)	15	(1.5)
口内乾燥	9	(1.8)	36	(2.8)	45	(2.5)	14	(1.4)
消化不良	5	(1.0)	7	(0.5)	12	(0.7)	4	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
硬便	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼓腸	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
食中毒	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
消化器痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	39	(7.9)	121	(9.4)	160	(9.0)	82	(8.0)
胃食道逆流性疾患	3	(0.6)	2	(0.2)	5	(0.3)	5	(0.5)
歯肉出血	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯肉炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
痔核	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口唇乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
悪心	7	(1.4)	27	(2.1)	34	(1.9)	16	(1.6)
食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔粘膜紅斑	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口蓋浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
口の錯感覚	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
舌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯の障害	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.2)	9	(0.7)	10	(0.6)	7	(0.7)
臍ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
嘔吐	1	(0.2)	5	(0.4)	6	(0.3)	5	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(6.3)	92	(7.1)	123	(6.9)	46	(4.5)
無力症	2	(0.4)	5	(0.4)	7	(0.4)	3	(0.3)
腋窩痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胸部不快感	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)
胸痛	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	2	(0.2)
悪寒	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
不快感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(6.3)	92	(7.1)	123	(6.9)	46	(4.5)
顔面浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	11	(2.2)	49	(3.8)	60	(3.4)	18	(1.8)
異常感	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	2	(0.2)
冷感	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
宿酔	4	(0.8)	2	(0.2)	6	(0.3)	1	(0.1)
炎症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	3	(0.3)
局所腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
限局性浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
倦怠感	1	(0.2)	9	(0.7)	10	(0.6)	4	(0.4)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢性浮腫	1	(0.2)	8	(0.6)	9	(0.5)	6	(0.6)
疼痛	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	2	(0.2)
発熱	5	(1.0)	3	(0.2)	8	(0.4)	2	(0.2)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口渇	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
肝胆道系障害	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫系障害	1	(0.2)	8	(0.6)	9	(0.5)	2	(0.2)
薬物過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
食物アレルギー	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
過敏症	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.3)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	70	(14.2)	161	(12.5)	231	(12.9)	147	(14.3)
四肢膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
急性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
体部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気管支炎	3	(0.6)	8	(0.6)	11	(0.6)	10	(1.0)
癰	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
膀胱炎	4	(0.8)	7	(0.5)	11	(0.6)	1	(0.1)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳感染	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
真菌性耳感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
真菌感染	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
胃腸炎	5	(1.0)	7	(0.5)	12	(0.7)	5	(0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	3	(0.3)
ウイルス性消化管感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
陰部ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	70	(14.2)	161	(12.5)	231	(12.9)	147	(14.3)
真菌性性器感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯肉膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
膿痂疹	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
咬傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
インフルエンザ	6	(1.2)	18	(1.4)	24	(1.3)	13	(1.3)
喉頭炎	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
シラミ寄生	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
限局性感染	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
下気道感染	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
鼻咽頭炎	26	(5.3)	49	(3.8)	75	(4.2)	56	(5.5)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
外耳炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
中耳炎	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	1	(0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺炎	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
歯髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻炎	0	(0.0)	6	(0.5)	6	(0.3)	5	(0.5)
副鼻腔炎	2	(0.4)	6	(0.5)	8	(0.4)	3	(0.3)
皮膚カンジダ	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯膿瘍	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	70	(14.2)	161	(12.5)	231	(12.9)	147	(14.3)
歯感染	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
上気道感染	8	(1.6)	28	(2.2)	36	(2.0)	12	(1.2)
尿路感染	8	(1.6)	15	(1.2)	23	(1.3)	20	(2.0)
細菌性膣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス感染	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)
ウイルス性発疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	31	(6.3)	62	(4.8)	93	(5.2)	57	(5.6)
偶発的過量投与	2	(0.4)	7	(0.5)	9	(0.5)	9	(0.9)
足関節部骨折	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
鎖骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
挫傷	3	(0.6)	6	(0.5)	9	(0.5)	5	(0.5)
椎骨脱臼	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
薬剤誤投与	16	(3.2)	25	(1.9)	41	(2.3)	23	(2.2)
上顆炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
擦過傷	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
転倒	4	(0.8)	9	(0.7)	13	(0.7)	9	(0.9)
腓骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	31	(6.3)	62	(4.8)	93	(5.2)	57	(5.6)
足骨折	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)
眼内異物	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
手骨折	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
裂傷	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
靭帯捻挫	1	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.3)	1	(0.1)
四肢損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
口唇損傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
半月板障害	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
筋断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肉離れ	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	3	(0.3)
処置後不快感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後疼痛	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
処置による疼痛	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
橈骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
反復性挫傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
引っかき傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨格損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼の擦過傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
腱断裂	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
胸椎骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	31	(6.3)	62	(4.8)	93	(5.2)	57	(5.6)
脛骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯牙破折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尺骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
創傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
臨床検査	22	(4.5)	57	(4.4)	79	(4.4)	39	(3.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	(1.2)	12	(0.9)	18	(1.0)	8	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.8)	9	(0.7)	13	(0.7)	6	(0.6)
細菌検査陽性	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	1	(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
血中ビリルビン増加	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
血中カルシウム増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(1.0)	9	(0.7)	14	(0.8)	9	(0.9)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	22	(4.5)	57	(4.4)	79	(4.4)	39	(3.8)
血中乳酸脱水素酵素減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中マグネシウム増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血中カリウム増加	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)	0	(0.0)
血圧異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
拡張期血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血圧上昇	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	2	(0.2)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中血陽性	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心雑音	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎クレアチニン・クリアランス増加	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	22	(4.5)	57	(4.4)	79	(4.4)	39	(3.8)
尿中結晶陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図QT間隔異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図QT延長	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
心電図異常T波	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
心電図異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好酸球百分率増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
全身健康状態異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
心拍数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	22	(4.5)	57	(4.4)	79	(4.4)	39	(3.8)
リパーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.4)
リンパ球数増加	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
リンパ球百分率増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
乳房撮影異常	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
平均赤血球容積増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
好中球数減少	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	1	(0.1)
好中球百分率減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
尿中亜硝酸塩陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
赤血球数減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中赤血球	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿沈渣異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
体重減少	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
体重増加	2	(0.4)	6	(0.5)	8	(0.4)	3	(0.3)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	22	(4.5)	57	(4.4)	79	(4.4)	39	(3.8)
白血球数減少	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	4	(0.8)	31	(2.4)	35	(2.0)	9	(0.9)
食欲減退	2	(0.4)	7	(0.5)	9	(0.5)	2	(0.2)
脱水	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
耐糖能障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
痛風	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
高アミラーゼ血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
食欲亢進	1	(0.2)	8	(0.6)	9	(0.5)	2	(0.2)
過体重	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食塩渇望	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
2型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
体重減少不良	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	25	(5.1)	107	(8.3)	132	(7.4)	80	(7.8)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	25	(5.1)	107	(8.3)	132	(7.4)	80	(7.8)
関節痛	4	(0.8)	18	(1.4)	22	(1.2)	15	(1.5)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
背部痛	7	(1.4)	16	(1.2)	23	(1.3)	23	(2.2)
骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
滑液包炎	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
頚部脊柱管狭窄症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尾骨痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
デュプイトラン拘縮	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
外骨腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
側腹部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
出血性関節症	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
椎間板変性症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
関節不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節硬直	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節腫脹	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
筋痙縮	2	(0.4)	5	(0.4)	7	(0.4)	5	(0.5)
筋緊張	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.3)
筋攣縮	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
筋力低下	2	(0.4)	8	(0.6)	10	(0.6)	2	(0.2)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
筋骨格痛	3	(0.6)	6	(0.5)	9	(0.5)	2	(0.2)

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	25	(5.1)	107	(8.3)	132	(7.4)	80	(7.8)
筋骨格硬直	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	15	(1.2)	15	(0.8)	8	(0.8)
ミオパチー	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
頚部痛	2	(0.4)	6	(0.5)	8	(0.4)	7	(0.7)
変形性関節症	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	1	(0.1)
四肢痛	2	(0.4)	14	(1.1)	16	(0.9)	11	(1.1)
関節周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
足底筋膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
多発性関節炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
リウマチ性多発筋痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
重感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
変形性脊椎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱性拘縮	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腱炎	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
狭窄性腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
弾発指	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	6	(0.5)	6	(0.3)	8	(0.8)
B細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	6	(0.5)	6	(0.3)	8	(0.8)
基底細胞癌	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
膀胱新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ボーエン病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝臓血管腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
モートン神経腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚の新生物	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	83	(16.8)	276	(21.4)	359	(20.1)	135	(13.2)
健忘	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
失語症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
灼熱感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
手根管症候群	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
認知障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	83	(16.8)	276	(21.4)	359	(20.1)	135	(13.2)
協調運動異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
意識レベルの低下	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
注意力障害	2	(0.4)	8	(0.6)	10	(0.6)	1	(0.1)
浮動性めまい	15	(3.0)	32	(2.5)	47	(2.6)	29	(2.8)
体位性めまい	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
味覚異常	3	(0.6)	6	(0.5)	9	(0.5)	4	(0.4)
ジストニー	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	36	(7.3)	85	(6.6)	121	(6.8)	61	(6.0)
知覚過敏	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過眠症	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
筋緊張亢進	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感覚鈍麻	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	2	(0.2)
低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
肋間神経痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
嗜眠	2	(0.4)	9	(0.7)	11	(0.6)	3	(0.3)
意識消失	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
記憶障害	2	(0.4)	9	(0.7)	11	(0.6)	5	(0.5)
精神的機能障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
片頭痛	2	(0.4)	7	(0.5)	9	(0.5)	4	(0.4)
前兆を伴う片頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	83	(16.8)	276	(21.4)	359	(20.1)	135	(13.2)
錯感覚	2	(0.4)	6	(0.5)	8	(0.4)	5	(0.5)
パーキンソン病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経根障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
下肢静止不能症候群	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
逆行性健忘	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
坐骨神経痛	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
鎮静	0	(0.0)	8	(0.6)	8	(0.4)	4	(0.4)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
睡眠時麻痺	1	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.3)	0	(0.0)
傾眠	33	(6.7)	138	(10.7)	171	(9.6)	31	(3.0)
失神	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
緊張性頭痛	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	2	(0.2)
振戦	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	2	(0.2)
トンネル状視野	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	28	(5.7)	85	(6.6)	113	(6.3)	32	(3.1)
異常な夢	9	(1.8)	27	(2.1)	36	(2.0)	10	(1.0)
感情不安定	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
感情障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
激越	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
アルコール乱用	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
快感消失	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
無オルガズム症	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
無感情	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	28	(5.7)	85	(6.6)	113	(6.3)	32	(3.1)
精神緩慢	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
白日夢	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
興味の減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
抑うつ気分	1	(0.2)	6	(0.5)	7	(0.4)	2	(0.2)
うつ病	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.2)	2	(0.2)
現実感消失	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
転導性	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
恐怖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
過覚醒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
入眠時幻覚	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不眠症	1	(0.2)	6	(0.5)	7	(0.4)	7	(0.7)
リビドー減退	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	2	(0.2)
リビドー亢進	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
気力低下	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
神経過敏	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
悪夢	7	(1.4)	22	(1.7)	29	(1.6)	6	(0.6)
パニック発作	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠時随伴症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後ストレス障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
夢遊症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺念慮	1	(0.2)	5	(0.4)	6	(0.3)	1	(0.1)
涙ぐむ	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	28	(5.7)	85	(6.6)	113	(6.3)	32	(3.1)
緊張	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	3	(0.6)	8	(0.6)	11	(0.6)	6	(0.6)
着色尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
糖尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
頻尿	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
膿尿	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎性糖尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿閉	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	5	(0.5)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
精巣上体炎	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
月経遅延	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
不正子宮出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
卵巣嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
骨盤痛	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
前立腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(3.7)	48	(3.7)	66	(3.7)	28	(2.7)
喘息	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
咳嗽	9	(1.8)	14	(1.1)	23	(1.3)	9	(0.9)
咽喉乾燥	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸困難	1	(0.2)	5	(0.4)	6	(0.3)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻出血	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
鼻閉	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.4)
鼻閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔咽頭痛	4	(0.8)	9	(0.7)	13	(0.7)	6	(0.6)
咽頭の炎症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気道うっ血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻漏	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
副鼻腔うっ血	2	(0.4)	5	(0.4)	7	(0.4)	1	(0.1)
副鼻腔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
いびき	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上気道うっ血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(3.7)	48	(3.7)	66	(3.7)	28	(2.7)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
あくび	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	18	(3.7)	34	(2.6)	52	(2.9)	29	(2.8)
ざ瘡	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
脱毛症	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)
水疱	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
冷汗	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	3	(0.3)
接触性皮膚炎	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
斑状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
湿疹	3	(0.6)	2	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.4)
結節性紅斑	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
毛髪成長異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
毛質異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
紅色汗疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
多汗症	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	0	(0.0)
寝汗	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
丘疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	18	(3.7)	34	(2.6)	52	(2.9)	29	(2.8)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒症	4	(0.8)	4	(0.3)	8	(0.4)	5	(0.5)
発疹	1	(0.2)	5	(0.4)	6	(0.3)	4	(0.4)
斑状皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
酒さ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
瘢痕痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚剥脱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚亀裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚刺激	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚異常臭	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚局面	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚しわ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
裂毛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
血管障害	5	(1.0)	14	(1.1)	19	(1.1)	10	(1.0)
血腫	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
ほてり	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
高血圧	3	(0.6)	5	(0.4)	8	(0.4)	4	(0.4)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
低血圧	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
虚血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.4J: 1
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	5	(1.0)	14	(1.1)	19	(1.1)	10	(1.0)
末梢冷感	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

The total column includes all patients with specific drug-related adverse events of MK-4305 LD and MK-4305 HD groups.

Confidential

付録 2.7.4J: 2
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,784		1,025	
with one or more adverse events	229	(46.5)	658	(51.0)	887	(49.7)	478	(46.6)
with no adverse events	264	(53.5)	633	(49.0)	897	(50.3)	547	(53.4)
眼障害	11	(2.2)	23	(1.8)	34	(1.9)	18	(1.8)
胃腸障害	39	(7.9)	121	(9.4)	160	(9.0)	82	(8.0)
下痢	12	(2.4)	21	(1.6)	33	(1.8)	15	(1.5)
口内乾燥	9	(1.8)	36	(2.8)	45	(2.5)	14	(1.4)
悪心	7	(1.4)	27	(2.1)	34	(1.9)	16	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(6.3)	92	(7.1)	123	(6.9)	46	(4.5)
疲労	11	(2.2)	49	(3.8)	60	(3.4)	18	(1.8)
感染症および寄生虫症	70	(14.2)	161	(12.5)	231	(12.9)	147	(14.3)
鼻咽頭炎	26	(5.3)	49	(3.8)	75	(4.2)	56	(5.5)
上気道感染	8	(1.6)	28	(2.2)	36	(2.0)	12	(1.2)
尿路感染	8	(1.6)	15	(1.2)	23	(1.3)	20	(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	31	(6.3)	62	(4.8)	93	(5.2)	57	(5.6)

C Confidential

付録 2.7.4J: 2
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	31	(6.3)	62	(4.8)	93	(5.2)	57	(5.6)
薬剤誤投与	16	(3.2)	25	(1.9)	41	(2.3)	23	(2.2)
臨床検査	22	(4.5)	57	(4.4)	79	(4.4)	39	(3.8)
代謝および栄養障害	4	(0.8)	31	(2.4)	35	(2.0)	9	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	25	(5.1)	107	(8.3)	132	(7.4)	80	(7.8)
背部痛	7	(1.4)	16	(1.2)	23	(1.3)	23	(2.2)
神経系障害	83	(16.8)	276	(21.4)	359	(20.1)	135	(13.2)
浮動性めまい	15	(3.0)	32	(2.5)	47	(2.6)	29	(2.8)
頭痛	36	(7.3)	85	(6.6)	121	(6.8)	61	(6.0)
傾眠	33	(6.7)	138	(10.7)	171	(9.6)	31	(3.0)
精神障害	28	(5.7)	85	(6.6)	113	(6.3)	32	(3.1)
異常な夢	9	(1.8)	27	(2.1)	36	(2.0)	10	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(3.7)	48	(3.7)	66	(3.7)	28	(2.7)

C Confidential

付録 2.7.4J: 2
有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	18	(3.7)	34	(2.6)	52	(2.9)	29	(2.8)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

The total column includes all patients with specific drug-related adverse events of MK-4305 LD and MK-4305 HD groups.

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,784		1,025	
with one or more adverse events	109	(22.1)	329	(25.5)	438	(24.6)	154	(15.0)
with no adverse events	384	(77.9)	962	(74.5)	1,346	(75.4)	871	(85.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
貧血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	4	(0.8)	5	(0.4)	9	(0.5)	3	(0.3)
期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸	1	(0.2)	5	(0.4)	6	(0.3)	0	(0.0)
洞性徐脈	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
上室性期外収縮	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
頻脈	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
耳および迷路障害	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	1	(0.1)
耳痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
聴覚過敏	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
眼障害	3	(0.6)	9	(0.7)	12	(0.7)	7	(0.7)
調節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼痙攣	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	3	(0.6)	9	(0.7)	12	(0.7)	7	(0.7)
複視	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼乾燥	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
眼刺激	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼そう痒症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
流涙増加	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
羞明	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
霧視	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	3	(0.3)
視力低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	17	(3.4)	65	(5.0)	82	(4.6)	31	(3.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
上腹部痛	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
便秘	2	(0.4)	4	(0.3)	6	(0.3)	5	(0.5)
下痢	1	(0.2)	7	(0.5)	8	(0.4)	3	(0.3)
口内乾燥	8	(1.6)	32	(2.5)	40	(2.2)	11	(1.1)
消化不良	3	(0.6)	3	(0.2)	6	(0.3)	1	(0.1)
鼓腸	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口唇乾燥	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
悪心	6	(1.2)	16	(1.2)	22	(1.2)	10	(1.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	17	(3.4)	65	(5.0)	82	(4.6)	31	(3.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(4.1)	64	(5.0)	84	(4.7)	24	(2.3)
無力症	2	(0.4)	2	(0.2)	4	(0.2)	1	(0.1)
胸部不快感	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	11	(2.2)	40	(3.1)	51	(2.9)	13	(1.3)
異常感	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	2	(0.2)
冷感	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
宿酔	4	(0.8)	2	(0.2)	6	(0.3)	1	(0.1)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
局所腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
倦怠感	1	(0.2)	9	(0.7)	10	(0.6)	3	(0.3)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
口渇	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
過敏症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.4)
体部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
真菌感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
膿痂疹	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
転倒	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
肉離れ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
臨床検査	12	(2.4)	22	(1.7)	34	(1.9)	14	(1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.4)	5	(0.4)	7	(0.4)	4	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.4)	5	(0.4)	7	(0.4)	2	(0.2)
細菌検査陽性	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	12	(2.4)	22	(1.7)	34	(1.9)	14	(1.4)
血中アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
血中ビリルビン増加	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
血中カルシウム増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.6)	4	(0.3)	7	(0.4)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中マグネシウム増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎クレアチニン・クリアランス増加	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心電図QT延長	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	2	(0.2)
好酸球百分率増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	12	(2.4)	22	(1.7)	34	(1.9)	14	(1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
全身健康状態異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
心拍数増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
リンパ球数増加	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
リンパ球百分率増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
好中球数減少	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
好中球百分率減少	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
体重増加	2	(0.4)	4	(0.3)	6	(0.3)	3	(0.3)
白血球数減少	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(0.4)	15	(1.2)	17	(1.0)	5	(0.5)
食欲減退	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
脱水	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
痛風	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
食欲亢進	1	(0.2)	8	(0.6)	9	(0.5)	2	(0.2)
体重減少不良	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	5	(1.0)	18	(1.4)	23	(1.3)	9	(0.9)
関節痛	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
背部痛	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)
骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
滑液包炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋痙縮	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	1	(0.1)
筋緊張	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋攣縮	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
筋力低下	2	(0.4)	4	(0.3)	6	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格硬直	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
四肢痛	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	0	(0.0)
神経系障害	58	(11.8)	200	(15.5)	258	(14.5)	82	(8.0)
健忘	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
失語症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
手根管症候群	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
認知障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
協調運動異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
意識レベルの低下	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	58	(11.8)	200	(15.5)	258	(14.5)	82	(8.0)
注意力障害	2	(0.4)	7	(0.5)	9	(0.5)	1	(0.1)
浮動性めまい	8	(1.6)	21	(1.6)	29	(1.6)	16	(1.6)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
味覚異常	2	(0.4)	5	(0.4)	7	(0.4)	2	(0.2)
ジストニー	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
頭部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	21	(4.3)	36	(2.8)	57	(3.2)	31	(3.0)
過眠症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
嗜眠	1	(0.2)	8	(0.6)	9	(0.5)	3	(0.3)
意識消失	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
記憶障害	2	(0.4)	8	(0.6)	10	(0.6)	5	(0.5)
精神的機能障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
錯感覚	1	(0.2)	5	(0.4)	6	(0.3)	4	(0.4)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢静止不能症候群	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
逆行性健忘	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	7	(0.5)	7	(0.4)	2	(0.2)
睡眠時麻痺	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
傾眠	30	(6.1)	126	(9.8)	156	(8.7)	26	(2.5)
緊張性頭痛	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
振戦	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
トンネル状視野	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	19	(3.9)	60	(4.6)	79	(4.4)	25	(2.4)
異常な夢	7	(1.4)	22	(1.7)	29	(1.6)	9	(0.9)
感情不安定	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
感情障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
激越	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
快感消失	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
無オルガズム症	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
無感情	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神緩慢	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
白日夢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
抑うつ気分	1	(0.2)	4	(0.3)	5	(0.3)	1	(0.1)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
現実感消失	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
恐怖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
過覚醒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
入眠時幻覚	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不眠症	0	(0.0)	5	(0.4)	5	(0.3)	5	(0.5)
リビドー減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
気力低下	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
悪夢	6	(1.2)	19	(1.5)	25	(1.4)	5	(0.5)
睡眠時随伴症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後ストレス障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
糖尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
膿尿	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
月経遅延	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不正子宮出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.3)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
咽喉乾燥	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
いびき	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	8	(1.6)	12	(0.9)	20	(1.1)	6	(0.6)
ざ瘡	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
脱毛症	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
冷汗	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4J: 3
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	8	(1.6)	12	(0.9)	20	(1.1)	6	(0.6)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	1	(0.1)
皮膚乾燥	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
湿疹	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
毛質異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
多汗症	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
寝汗	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	2	(0.4)	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.2)
発疹	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
斑状皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
酒さ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚局面	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
裂毛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.2)	1	(0.1)
ほてり	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)
高血圧	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

The total column includes all patients with specific drug-related adverse events of MK-4305 LD and MK-4305 HD groups.

C Confidential

付録 2.7.4J: 4
副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、028、029 及び 009 試験）
（安全性解析対象集団：スボレキサント低用量＋高用量群を含む）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		MK-4305 LD+HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,784		1,025	
with one or more adverse events	109	(22.1)	329	(25.5)	438	(24.6)	154	(15.0)
with no adverse events	384	(77.9)	962	(74.5)	1,346	(75.4)	871	(85.0)
胃腸障害	17	(3.4)	65	(5.0)	82	(4.6)	31	(3.0)
口内乾燥	8	(1.6)	32	(2.5)	40	(2.2)	11	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(4.1)	64	(5.0)	84	(4.7)	24	(2.3)
疲労	11	(2.2)	40	(3.1)	51	(2.9)	13	(1.3)
臨床検査	12	(2.4)	22	(1.7)	34	(1.9)	14	(1.4)
神経系障害	58	(11.8)	200	(15.5)	258	(14.5)	82	(8.0)
頭痛	21	(4.3)	36	(2.8)	57	(3.2)	31	(3.0)
傾眠	30	(6.1)	126	(9.8)	156	(8.7)	26	(2.5)
精神障害	19	(3.9)	60	(4.6)	79	(4.4)	25	(2.4)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

The total column includes all patients with specific drug-related adverse events of MK-4305 LD and MK-4305 HD groups.

C Confidential

付録 2.7.4: 13　死亡症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-029, Site Number=0029, AN=12028, Gender=F, Race=White, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=34										
12028	Core Treatment	35	低酸素性虚血性脳症	4 Days	Severe	Y	N	Fatal	2 days since last dose	
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0016, AN=07315, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70										

Confidential

付録 2.7.4: 13　死亡症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0016, AN=07315, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70										
07315	Core Treatment	71	脳血管発作	2 Days	Severe	Y	N	Fatal	2 days since last dose	

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Epoch Rel Day is defined as the day of AE onset relative to the start of the particular epoch.

MK LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表19）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 14　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		767	
with one or more adverse events	3	(0.6)	16	(2.1)
with no adverse events	490	(99.4)	751	(97.9)
心臓障害	1	(0.2)	1	(0.1)
心房細動	1	(0.2)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	1	(0.2)	3	(0.4)
子宮内膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.3)
肺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.2)	2	(0.3)
足関節部骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	2	(0.3)
腓骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.1)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	6	(0.8)
基底細胞癌	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 14　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）（続き）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	6	(0.8)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	0	(0.0)	2	(0.3)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.3)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.1)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(0.1)
自殺念慮	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.1)
気胸	0	(0.0)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表21）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK LD										
Study Number=4305-028, Site Number=0123, AN=08076, Gender=F, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=184										
08076	Core Treatment	77	肺炎	1.51 Months	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	15.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0007, AN=12953, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
12953	Core Treatment	29	足関節部骨折	3.02 Months	Severe	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0026, AN=12973, Gender=F, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=95										
12973	Core Treatment	48	心房細動	2 Days	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	15.00 milligram
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0005, AN=04546, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=378										
04546	Treatment	93	脊柱管狭窄症	Continuing	Moderate	Y	N	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0007, AN=03100, Gender=F, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=181										
03100	Treatment	182	憩室炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0009, AN=04648, Gender=F, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=419										
04648	Treatment	212	脳振盪	1 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04037, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=420										
04037	Treatment	119	憩室炎	4 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04047, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=415										
04047	Treatment	100	扁平上皮癌	2.17 Months	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04114, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=130										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04114, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=130										
04114	Treatment	43	B細胞性リンパ腫	6.9 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0016, AN=04233, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=21										
04233	Treatment	19	鎖骨骨折	3 Days	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0033, AN=02554, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=175										
02554	Treatment	93	肺障害	Continuing	Mild	Y	Y	Not Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0046, AN=04220, Gender=F, Race=Multiple, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=327										
04220	Treatment	60	非心臓性胸痛	3 Days	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0046, AN=04307, Gender=M, Race=White, Age=83 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=420										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0046, AN=04307, Gender=M, Race=White, Age=83 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=420										
04307	Treatment	150	基底細胞癌	1.05 Months	Mild	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0061, AN=04167, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=417										
04167	Treatment	210	頚腕症候群	1.12 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
		210	脊椎炎	1.12 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0063, AN=04241, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=11										
04241	Treatment	12	尿路感染	2 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0066, AN=04173, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=421										
04173	Treatment	361	頭位性回転性めまい	1 Weeks	Mild	Y	N	Resolved	MK-4305	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=04202, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=60										
04202	Treatment	13	冠動脈疾患	2.66 Months	Severe	Y	N	Sequelae	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0071, AN=02607, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58										
02607	Treatment	59	片頭痛	15 Hours	Moderate	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0071, AN=04293, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=417										
04293	Treatment	251	胃食道逆流性疾患	Continuing	Severe	Y	N	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0076, AN=04055, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=42										
04055	Treatment	42	肺炎	2.1 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0076, AN=04261, Gender=M, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=165										
04261	Treatment	85	基底細胞癌	2.46 Months	Mild	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0079, AN=04153, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=190										
04153	Treatment	145	子宮癌	Continuing	Severe	Y	N	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0079, AN=04259, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=420										
04259	Treatment	299	関節痛	1.45 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0082, AN=02637, Gender=M, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
02637	Treatment	21	自殺念慮	Unknown	Severe	Y	N	Unknown	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0113, AN=03092, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=198										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0113, AN=03092, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=198										
03092	Treatment	59	皮膚の新生物	10.55 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0136, AN=03277, Gender=M, Race=White, Age=32 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=350										
03277	Treatment	351	ホジキン病	Continuing	Severe	Y	N	Not Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0138, AN=04657, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=420										
04657	Treatment	252	腱断裂	1.54 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0161, AN=04656, Gender=M, Race=White, Age=81 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=390										
04656	Treatment	147	一過性脳虚血発作	8 Hours	Mild	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0162, AN=04549, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=424										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0162, AN=04549, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=424										
04549	Treatment	19	頭痛	1 Hours	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0162, AN=04631, Gender=M, Race=White, Age=80 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=26										
04631	Treatment	27	心房細動	3 Days	Moderate	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0015, AN=07880, Gender=M, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=189										
07880	Extension	176	十二指腸潰瘍	5 Days	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0027, AN=07935, Gender=M, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=188										
07935	Extension	134	基底細胞癌	1.14 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
		169	基底細胞癌	1.86 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-028, Site Number=0099, AN=06093, Gender=F, Race=Asian, Age=53 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=101										
06093	Extension	102	くも膜下出血	2.27 Months	Severe	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=12061, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=67										
12061	Core Treatment	67	自己免疫性甲状腺炎	1.29 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=13002, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=97										
13002	Core Treatment	79	筋骨格系胸痛	2 Days	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=13003, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=48										
13003	Core Treatment	47	圧迫骨折	Continuing	Severe	Y	N	Resolving	MK-4305	30.00 milligram
		47	転倒	1 Minutes	Mild	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-029, Site Number=0029, AN=12028, Gender=F, Race=White, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=34										
12028	Core Treatment	35	低酸素性虚血性脳症	4 Days	Severe	Y	N	Fatal	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0093, AN=12214, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=94										
12214	Core Treatment	46	尺骨骨折	3.35 Months	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0096, AN=12886, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=97										
12886	Core Treatment	25	メニエール病	2 Days	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0005, AN=03036, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=72										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0005, AN=03036, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=72										
03036	Treatment	73	イレウス	3 Weeks	Severe	Y	Y	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0010, AN=03052, Gender=F, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=423										
03052	Treatment	45	憩室炎	1.58 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		164	膵炎	3.29 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		207	腹部感染	1.43 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		222	尿路感染	4 Days	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04121, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=136										
04121	Treatment	136	心房細動	4 Days	Moderate	Y	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04219, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=417										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04219, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=417										
04219	Treatment	127	基底細胞癌	2 Days	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0027, AN=02577, Gender=F, Race=White, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=419										
02577	Treatment	315	基底細胞癌	1.14 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0028, AN=04158, Gender=F, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=420										
04158	Treatment	334	脳梗塞	1.14 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0062, AN=04215, Gender=F, Race=White, Age=82 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=101										
04215	Treatment	101	心房細動	1.14 Weeks	Severe	Y	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=04276, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=418										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=04276, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=418										
04276	Treatment	78	背部痛	1.48 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0074, AN=04083, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=332										
04083	Treatment	333	関節脱臼	Continuing	Severe	Y	N	Resolving	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0077, AN=02638, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=425										
02638	Treatment	74	心房細動	3 Days	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0077, AN=04096, Gender=M, Race=White, Age=81 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=93										
04096	Treatment	94	急性腎不全	3 Days	Moderate	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0112, AN=04538, Gender=M, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=421										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0112, AN=04538, Gender=M, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=421										
04538	Treatment	87	悪性黒色腫	2.99 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0119, AN=05300, Gender=F, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=420										
05300	Treatment	23	扁平上皮癌	4.17 Months	Mild	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0131, AN=04626, Gender=F, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=420										
04626	Treatment	31	腟脱	5.55 Months	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0131, AN=04668, Gender=F, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=419										
04668	Treatment	354	丹毒	1.43 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0132, AN=04669, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=418										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0132, AN=04669, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=418										
04669	Treatment	342	尿管結石	3 Days	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0136, AN=03280, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=395										
03280	Treatment	317	半月板変性	2.3 Months	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0009, AN=07012, Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=67										
07012	Core Treatment	65	乳癌	6.87 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0012, AN=07057, Gender=M, Race=White, Age=39 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=187										
07057	Core Treatment	36	椎間板突出	3.29 Weeks	Mild	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0016, AN=07315, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0016, AN=07315, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70										
07315	Core Treatment	71	脳血管発作	2 Days	Severe	Y	N	Fatal	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0027, AN=08125, Gender=M, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=98										
08125	Core Treatment	24	基底細胞癌	3 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		24	基底細胞癌	3 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		24	基底細胞癌	3 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		24	基底細胞癌	1.22 Months	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		60	基底細胞癌	2.86 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0037, AN=07352, Gender=M, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										
07352	Core Treatment	3	抑うつ気分	1.05 Months	Moderate	Y	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		8	自殺念慮	3.86 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0039, AN=08107, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=98										
08107	Core Treatment	76	心筋梗塞	10 Hours	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0050, AN=06349, Gender=F, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=102										
06349	Core Treatment	80	境界悪性卵巣腫瘍	2 Months	Mild	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0065, AN=07889, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=44										
07889	Core Treatment	45	転倒	1 Minutes	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		45	気胸	1.48 Months	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		45	肋骨骨折	3.84 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0067, AN=07245, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58										
07245	Core Treatment	49	転倒	1 Seconds	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0067, AN=07245, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58										
07245	Core Treatment	49	腓骨骨折	2.04 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		49	Tibia fracture	2.04 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0081, AN=06015, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22										
06015	Core Treatment	23	胃腸炎	1 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0099, AN=06092, Gender=F, Race=Asian, Age=26 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
06092	Core Treatment	25	大腸炎	1.57 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0006, AN=13097, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=57										
13097	Core Treatment	54	悪性黒色腫	23 Hours	Mild	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-029, Site Number=0027, AN=12988, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=7										
12988	Core Treatment	8	脳血管発作	5.09 Months	Severe	Y	N	Sequelae	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0052, AN=12221, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=41										
12221	Core Treatment	25	膀胱新生物	Continuing	Severe	Y	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0120, AN=12370, Gender=F, Race=White, Age=44 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=98										
12370	Core Treatment	67	子宮内膜炎	3.71 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		67	子宮平滑筋腫	3.71 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0144, AN=11748, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=91										

C Confidential

付録 2.7.4: 15　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-029, Site Number=0144, AN=11748, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=91										
11748	Core Treatment	51	胃腸炎	3 Days	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Relative Day of Onset is defined as the day of AE onset relative to start of study.

MK LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（付録44）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 16　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK LD / PBO										
Study Number=4305-029, Site Number=0093, AN=13122, Gender=M, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=89										
13122	Core Run-Out	2	髄膜炎	2 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
MK HD / MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0002, AN=05308, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=428										
05308	Run-Out	60	蜂巣炎	1.71 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0066, AN=04173, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=421										
04173	Run-Out	6	頭位性回転性めまい	3 Days	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=04210, Gender=M, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=421										
04210	Run-Out	46	扁平上皮癌	1.14 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram

C Confidential

付録 2.7.4: 16　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD / PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0054, AN=04123, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=416										
04123	Run-Out	28	乳房の上皮内癌	Continuing	Severe	Y	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0007, AN=08169, Gender=M, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=87										
08169	Core Run-Out	2	心房細動	2.37 Hours	Moderate	Y	Y	Resolved	1 day since last dose	
PBO / PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0051, AN=02560, Gender=F, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=418										

C Confidential

付録 2.7.4: 16　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO / PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0051, AN=02560, Gender=F, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=418										
02560	Run-Out	56	基底細胞癌	3 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Epoch Rel Day is defined as the day of AE onset relative to the start of the particular epoch.

MK LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表22）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 17　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（追跡調査期間及び試験終了後）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK LD										
Study Number=4305-028, Site Number=0103, AN=06111, Gender=F, Race=Asian, Age=36 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=48										
06111	Post Study	116	妊娠糖尿病	3.45 Months	Mild	Y	N	Resolved	4 months 9 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0093, AN=12110, Gender=F, Race=White, Age=25 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=54										
12110	Post Study	30	自然流産	1.02 Hours	Severe	Y	N	Resolved	1 month 13 days since last dose	
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0055, AN=02629, Gender=F, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=270										
02629	Post Study	51	卵巣癌	Continuing	Moderate	Y	N	Not Resolved	2 months 4 days since last dose	

C Confidential

付録 2.7.4: 17　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（追跡調査期間及び試験終了後）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0068, AN=02609, Gender=F, Race=White, Age=19 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=18										
02609	Trt Follow Up	14	自然流産	2 Days	Moderate	Y	N	Resolved	15 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0055, AN=07423, Gender=F, Race=Multiple, Age=30 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=59										
07423	Core Trt Follow Up	13	自然流産	4 Weeks	Mild	Y	N	Resolved	14 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0018, AN=12115, Gender=M, Race=White, Age=41 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=32										
12115	Core Trt Follow Up	3	アルコール離脱症候群	6 Days	Severe	Y	N	Resolved	4 days since last dose	
PBO										

Confidential

付録 2.7.4: 17　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（追跡調査期間及び試験終了後）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0004, AN=03791, Gender=M, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29										
03791	Post Study	8	軟骨損傷	Continuing	Severe	Y	N	Resolving	22 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0074, AN=04083, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=332										
04083	Post Study	36	医療機器関連感染	2.57 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	1 month 19 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0131, AN=04650, Gender=M, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=51										
04650	Trt Follow Up	3	高血圧	3 Days	Severe	Y	N	Resolved	4 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0160, AN=04617, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=209										

Confidential

付録 2.7.4: 17　重篤な有害事象発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（追跡調査期間及び試験終了後）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0160, AN=04617, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=209										
04617	Trt Follow Up	10	術後創感染	1.41 Months	Moderate	Y	N	Resolved	11 days since last dose	

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Epoch Rel Day is defined as the day of AE onset relative to the start of the particular epoch.

MK LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表23）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 18　重篤な副作用発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD / PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0007, AN=08169, Gender=M, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=87										
08169	Core Run-Out	2	心房細動	2.37 Hours	Moderate	Y	Y	Resolved	1 day since last dose	

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Epoch Rel Day is defined as the day of AE onset relative to the start of the particular epoch.

MK LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表25）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 19　重篤な副作用発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0033, AN=02554, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=175										
02554	Treatment	93	肺障害	Continuing	Mild	Y	Y	Not Resolved	MK-4305	40.00 milligram
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0005, AN=03036, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=72										
03036	Treatment	73	イレウス	3 Weeks	Severe	Y	Y	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04121, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=136										
04121	Treatment	136	心房細動	4 Days	Moderate	Y	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0062, AN=04215, Gender=F, Race=White, Age=82 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=101										

C Confidential

付録 2.7.4: 19　重篤な副作用発現症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0062, AN=04215, Gender=F, Race=White, Age=82 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=101										
04215	Treatment	101	心房細動	1.14 Weeks	Severe	Y	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Relative Day of Onset is defined as the day of AE onset relative to start of study.

MK LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表24）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 20　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,025	
with one or more adverse events	15	(3.0)	80	(6.2)	50	(4.9)
with no adverse events	478	(97.0)	1,211	(93.8)	975	(95.1)
心臓障害	1	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.2)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
複視	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
霧視	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
視力低下	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(0.4)	3	(0.2)	4	(0.4)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
口の錯感覚	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4: 20　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.4)	10	(0.8)	3	(0.3)
無力症	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	1	(0.2)	9	(0.7)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.3)
体部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.2)	2	(0.2)	3	(0.3)
足関節部骨折	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
鎖骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腓骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脛骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中カルシウム増加	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素減少	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 20　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
血中マグネシウム増加	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.4)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋力低下	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢痛	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	1	(0.1)	4	(0.4)
B細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	5	(1.0)	42	(3.3)	14	(1.4)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
意識レベルの低下	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.2)	2	(0.2)	4	(0.4)
異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)
低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
嗜眠	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
記憶障害	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
パーキンソン病	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 20　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	5	(1.0)	42	(3.3)	14	(1.4)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
睡眠時麻痺	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
傾眠	1	(0.2)	22	(1.7)	3	(0.3)
緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
振戦	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	2	(0.4)	13	(1.0)	8	(0.8)
異常な夢	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感情障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
アルコール乱用	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神緩慢	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
うつ病	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
不眠症	0	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.4)
リビドー減退	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
悪夢	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
外傷後ストレス障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
夢遊症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺念慮	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.2)
湿疹	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
斑状皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.3)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
虚血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 20　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.3)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表26）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 21　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Patients in population	1,291		1,025	
with one or more adverse events	101	(7.8)	62	(6.0)
with no adverse events	1,190	(92.2)	963	(94.0)
心臓障害	3	(0.2)	4	(0.4)
心房細動	1	(0.1)	3	(0.3)
心房粗動	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
動悸	1	(0.1)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	1	(0.1)	1	(0.1)
回転性めまい	1	(0.1)	1	(0.1)
内分泌障害	1	(0.1)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.1)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.1)	0	(0.0)
複視	1	(0.1)	0	(0.0)
霧視	1	(0.1)	0	(0.0)
視力低下	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(0.2)	4	(0.4)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.1)
アフタ性口内炎	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
イレウス	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	1	(0.1)	1	(0.1)
口の錯感覚	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(0.8)	4	(0.4)
胸痛	1	(0.1)	0	(0.0)
不快感	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	9	(0.7)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 21　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(0.8)	4	(0.4)
異常感	0	(0.0)	1	(0.1)
歩行障害	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	3	(0.2)	3	(0.3)
体部白癬	0	(0.0)	1	(0.1)
気管支炎	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(0.1)	0	(0.0)
憩室炎	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.2)	4	(0.4)
足関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
鎖骨骨折	1	(0.1)	0	(0.0)
転倒	1	(0.1)	0	(0.0)
腓骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.1)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	3	(0.2)	3	(0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)	0	(0.0)
血中アミラーゼ増加	1	(0.1)	0	(0.0)
血中カルシウム増加	1	(0.1)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.2)
血中乳酸脱水素酵素減少	1	(0.1)	0	(0.0)
血中マグネシウム増加	1	(0.1)	0	(0.0)
リパーゼ増加	1	(0.1)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	6	(0.5)	4	(0.4)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 21　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	6	(0.5)	4	(0.4)
筋力低下	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.1)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢痛	3	(0.2)	1	(0.1)
脊柱管狭窄症	1	(0.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(0.2)	4	(0.4)
B細胞性リンパ腫	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.1)
ホジキン病	1	(0.1)	0	(0.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮癌	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	52	(4.0)	16	(1.6)
健忘	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害	1	(0.1)	0	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.2)
浮動性めまい	2	(0.2)	4	(0.4)
異常感覚	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	0	(0.0)	3	(0.3)
低酸素性虚血性脳症	1	(0.1)	0	(0.0)
嗜眠	3	(0.2)	0	(0.0)
記憶障害	4	(0.3)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.1)	0	(0.0)
錯感覚	2	(0.2)	2	(0.2)
パーキンソン病	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠の質低下	1	(0.1)	0	(0.0)
鎮静	3	(0.2)	0	(0.0)
睡眠時麻痺	2	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 21　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	52	(4.0)	16	(1.6)
傾眠	28	(2.2)	4	(0.4)
くも膜下出血	1	(0.1)	0	(0.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)
振戦	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	17	(1.3)	10	(1.0)
異常な夢	2	(0.2)	0	(0.0)
感情障害	1	(0.1)	0	(0.0)
アルコール乱用	1	(0.1)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	2	(0.2)
精神緩慢	1	(0.1)	0	(0.0)
抑うつ気分	1	(0.1)	1	(0.1)
うつ病	2	(0.2)	1	(0.1)
幻聴	1	(0.1)	0	(0.0)
幻視	1	(0.1)	0	(0.0)
入眠時幻覚	1	(0.1)	0	(0.0)
不眠症	2	(0.2)	4	(0.4)
リビドー減退	1	(0.1)	1	(0.1)
悪夢	3	(0.2)	0	(0.0)
外傷後ストレス障害	0	(0.0)	1	(0.1)
夢遊症	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺念慮	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.1)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	2	(0.2)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	2	(0.2)	3	(0.3)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧クリーゼ	1	(0.1)	1	(0.1)
虚血	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 21　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
血管障害	2	(0.2)	3	(0.3)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表27）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 22　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		767	
with one or more adverse events	15	(3.0)	40	(5.2)
with no adverse events	478	(97.0)	727	(94.8)
心臓障害	1	(0.2)	2	(0.3)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.1)
心房粗動	0	(0.0)	1	(0.1)
頻脈	1	(0.2)	1	(0.1)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.1)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	2	(0.4)	2	(0.3)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	2	(0.4)	0	(0.0)
消化不良	1	(0.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.4)	1	(0.1)
無力症	1	(0.2)	0	(0.0)
不快感	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	1	(0.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	3	(0.4)
体部白癬	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.2)	2	(0.3)
足関節部骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
腓骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 22　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）（続き）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
臨床検査	1	(0.2)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	4	(0.5)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.1)
頚部痛	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢痛	0	(0.0)	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	4	(0.5)
膀胱新生物	0	(0.0)	1	(0.1)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.1)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	5	(1.0)	11	(1.4)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.3)
意識レベルの低下	1	(0.2)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.2)	2	(0.3)
異常感覚	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	2	(0.4)	3	(0.4)
片頭痛	1	(0.2)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	1	(0.2)	2	(0.3)
緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	2	(0.4)	6	(0.8)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(0.1)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.1)
不眠症	0	(0.0)	2	(0.3)
リビドー減退	0	(0.0)	1	(0.1)
悪夢	1	(0.2)	0	(0.0)
外傷後ストレス障害	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 22　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）（続き）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
精神障害	2	(0.4)	6	(0.8)
自殺念慮	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.6)	2	(0.3)
湿疹	1	(0.2)	1	(0.1)
発疹	1	(0.2)	0	(0.0)
斑状皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	0	(0.0)	3	(0.4)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	1	(0.1)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表28）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK LD										
Study Number=4305-028, Site Number=0014, AN=07228, Gender=M, Race=Multiple, Age=55 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5										
07228	Core Treatment	2	疲労	1.29 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0016, AN=08059, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=27										
08059	Core Treatment	28	片頭痛	3 Days	Severe	N	Y	Resolved	1 day since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0044, AN=08017, Gender=M, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=77										
08017	Core Treatment	61	悪夢	2.71 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	15.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0067, AN=07429, Gender=M, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1										
07429	Core Treatment	2	湿疹	3 Days	Mild	N	Y	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0073, AN=06002, Gender=F, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=33										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK LD										
Study Number=4305-028, Site Number=0073, AN=06002, Gender=F, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=33										
06002	Core Treatment	29	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0079, AN=06025, Gender=F, Race=Asian, Age=55 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=91										
06025	Core Treatment	36	便秘	Continuing	Mild	N	Y	Resolving	MK-4305	20.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0007, AN=12953, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
12953	Core Treatment	29	足関節部骨折	3.02 Months	Severe	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=12918, Gender=F, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14										
12918	Core Treatment	4	意識レベルの低下	2.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	15.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK LD										
Study Number=4305-029, Site Number=0014, AN=12820, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=7										
12820	Core Treatment	3	発疹	3.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	15.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0022, AN=12233, Gender=M, Race=White, Age=34 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=30										
12233	Core Treatment	25	自殺念慮	4 Days	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0046, AN=11697, Gender=F, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=56										
11697	Core Treatment	52	傾眠	1.28 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	15.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0098, AN=11353, Gender=M, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=57										
11353	Core Treatment	2	頭痛	2 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
		30	斑状皮疹	1.08 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK LD										
Study Number=4305-029, Site Number=0111, AN=12371, Gender=F, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14										
12371	Core Treatment	6	浮動性めまい	1.29 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
		6	頭痛	1.43 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0112, AN=11707, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3										
11707	Core Treatment	1	頻脈	3 Days	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	15.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0122, AN=11387, Gender=M, Race=Asian, Age=46 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=39										
11387	Core Treatment	34	無力症	3.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
		34	便秘	1.57 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
		34	消化不良	3.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	20.00 milligram
MK HD										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0005, AN=04546, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=378										
04546	Treatment	93	脊柱管狭窄症	Continuing	Moderate	Y	N	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0007, AN=03100, Gender=F, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=181										
03100	Treatment	182	憩室炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04114, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=130										
04114	Treatment	43	B細胞性リンパ腫	6.9 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0014, AN=02644, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=173										
02644	Treatment	3	鎮静	6.08 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0016, AN=04233, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=21										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0016, AN=04233, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=21										
04233	Treatment	19	鎖骨骨折	3 Days	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0019, AN=02615, Gender=M, Race=White, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4										
02615	Treatment	1	傾眠	5 Days	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0021, AN=04043, Gender=F, Race=White, Age=79 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=73										
04043	Treatment	2	傾眠	2.43 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0023, AN=04064, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=186										
04064	Treatment	70	記憶障害	Unknown	Moderate	N	Y	Unknown	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0025, AN=04148, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=35										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0025, AN=04148, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=35										
04148	Treatment	20	傾眠	2.57 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0025, AN=04155, Gender=M, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85										
04155	Treatment	69	疲労	1.05 Months	Mild	N	N	Sequelae	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0028, AN=02603, Gender=M, Race=White, Age=34 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=63										
02603	Treatment	37	浮動性めまい	4 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0028, AN=04223, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=42										
04223	Treatment	43	パーキンソン病	Continuing	Moderate	N	N	Not Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0030, AN=04135, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=184										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0030, AN=04135, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=184										
04135	Treatment	164	傾眠	1.41 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0033, AN=02554, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=175										
02554	Treatment	145	異常な夢	1.05 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0033, AN=04059, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
04059	Treatment	18	鎮静	1.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0034, AN=04069, Gender=M, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=178										
04069	Treatment	151	平衡障害	Continuing	Mild	N	Y	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0034, AN=04070, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0034, AN=04070, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										
04070	Treatment	4	感情障害	1.57 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
		4	精神緩慢	1.57 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
		4	疲労	1.57 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0035, AN=02595, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=6										
02595	Treatment	2	睡眠の質低下	2.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0044, AN=02576, Gender=M, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=359										
02576	Treatment	324	幻聴	1.18 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
		324	幻視	15 Seconds	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0044, AN=04112, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=179										

C Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0044, AN=04112, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=179										
04112	Treatment	150	傾眠	1.15 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0046, AN=02522, Gender=F, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=15										
02522	Treatment	2	嗜眠	2.43 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0046, AN=04229, Gender=F, Race=White, Age=81 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=207										
04229	Treatment	207	記憶障害	Continuing	Mild	N	Y	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0046, AN=04295, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=100										
04295	Treatment	91	傾眠	1.57 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0048, AN=02642, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0048, AN=02642, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45										
02642	Treatment	46	傾眠	3 Days	Moderate	N	Y	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0048, AN=04283, Gender=F, Race=White, Age=87 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=121										
04283	Treatment	28	傾眠	3.15 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0049, AN=04286, Gender=F, Race=Multiple, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70										
04286	Treatment	2	傾眠	2.53 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0054, AN=02657, Gender=M, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58										
02657	Treatment	2	傾眠	1.94 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0054, AN=04149, Gender=F, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=209										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0054, AN=04149, Gender=F, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=209										
04149	Treatment	190	傾眠	3.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0055, AN=04088, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43										
04088	Treatment	35	四肢痛	1.29 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0063, AN=02544, Gender=F, Race=White, Age=39 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=15										
02544	Treatment	2	傾眠	2.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=02573, Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=37										
02573	Treatment	31	血中カルシウム増加	1.43 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
		31	血中乳酸脱水素酵素減少	1.43 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=02573, Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=37										
02573	Treatment	31	血中マグネシウム増加	1.43 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=02630, Gender=M, Race=White, Age=44 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=225										
02630	Treatment	90	疲労	4.7 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=04142, Gender=F, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=93										
04142	Treatment	78	胸痛	Unknown	Moderate	N	N	Unknown	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=04202, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=60										
04202	Treatment	13	冠動脈疾患	2.66 Months	Severe	Y	N	Sequelae	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=04287, Gender=F, Race=White, Age=79 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=173										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0067, AN=04287, Gender=F, Race=White, Age=79 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=173										
04287	Treatment	19	疲労	5.65 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0070, AN=04171, Gender=M, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
04171	Treatment	21	うつ病	2.43 Weeks	Severe	N	Y	Sequelae	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0071, AN=02607, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58										
02607	Treatment	59	片頭痛	15 Hours	Moderate	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0071, AN=04267, Gender=M, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1										
04267	Treatment	2	傾眠	3 Days	Severe	N	Y	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0079, AN=04153, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=190										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0079, AN=04153, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=190										
04153	Treatment	145	子宮癌	Continuing	Severe	Y	N	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0082, AN=02637, Gender=M, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
02637	Treatment	21	自殺念慮	Unknown	Severe	Y	N	Unknown	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0111, AN=03055, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=13										
03055	Treatment	2	傾眠	1.86 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0113, AN=03123, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=52										
03123	Treatment	52	睡眠時麻痺	10 Minutes	Severe	N	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
		52	夢遊症	5 Minutes	Mild	N	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0119, AN=03787, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=361										
03787	Treatment	358	血中アミラーゼ増加	1.18 Months	Mild	N	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		358	リパーゼ増加	1.18 Months	Mild	N	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0119, AN=05301, Gender=F, Race=White, Age=80 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=56										
05301	Treatment	39	記憶障害	2.71 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0120, AN=05299, Gender=M, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=182										
05299	Treatment	149	傾眠	1.22 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0122, AN=03801, Gender=M, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=285										
03801	Treatment	151	傾眠	4.96 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0125, AN=03128, Gender=M, Race=White, Age=27 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=31										
03128	Treatment	3	傾眠	4.29 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0126, AN=03041, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=11										
03041	Treatment	2	傾眠	1.57 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0126, AN=03081, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=42										
03081	Treatment	42	錯感覚	2 Days	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0131, AN=04620, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=15										
04620	Treatment	2	記憶障害	2.71 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0136, AN=03277, Gender=M, Race=White, Age=32 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=350										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0136, AN=03277, Gender=M, Race=White, Age=32 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=350										
03277	Treatment	351	ホジキン病	Continuing	Severe	Y	N	Not Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0138, AN=04660, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=321										
04660	Treatment	190	筋肉痛	Continuing	Severe	N	N	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0156, AN=04590, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=36										
04590	Treatment	9	疲労	4.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0157, AN=04557, Gender=M, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=97										
04557	Treatment	96	入眠時幻覚	3 Days	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0157, AN=04579, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=163										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0157, AN=04579, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=163										
04579	Treatment	65	傾眠	Continuing	Mild	N	Y	Resolving	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0157, AN=04624, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=54										
04624	Treatment	35	傾眠	Continuing	Mild	N	N	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0158, AN=04592, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=88										
04592	Treatment	28	抑うつ気分	2.2 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0161, AN=04559, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=95										
04559	Treatment	45	うつ病	Continuing	Moderate	N	N	Not Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0162, AN=04631, Gender=M, Race=White, Age=80 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=26										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-009, Site Number=0162, AN=04631, Gender=M, Race=White, Age=80 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=26										
04631	Treatment	27	心房細動	3 Days	Moderate	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0162, AN=04649, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29										
04649	Treatment	17	疲労	3 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0170, AN=03082, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=27										
03082	Treatment	2	疲労	1.12 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0012, AN=07009, Gender=M, Race=White, Age=36 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=84										
07009	Core Treatment	61	睡眠時麻痺	3.43 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0019, AN=07034, Gender=F, Race=White, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-028, Site Number=0019, AN=07034, Gender=F, Race=White, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										
07034	Core Treatment	1	不眠症	1.43 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0020, AN=07149, Gender=F, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=147										
07149	Core Treatment	69	リビドー減退	Continuing	Moderate	N	N	Not Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0021, AN=07872, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=2										
07872	Core Treatment	2	嗜眠	7 Hours	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0023, AN=08026, Gender=F, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=115										
08026	Extension	115	悪夢	2 Hours	Severe	N	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0025, AN=07055, Gender=F, Race=White, Age=41 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=137										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-028, Site Number=0025, AN=07055, Gender=F, Race=White, Age=41 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=137										
07055	Extension	104	健忘	1.25 Months	Mild	N	N	Sequelae	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0027, AN=07394, Gender=M, Race=White, Age=22 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=6										
07394	Core Treatment	3	悪心	5 Days	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
		3	傾眠	5 Days	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0039, AN=08131, Gender=M, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=40										
08131	Core Treatment	32	回転性めまい	1.84 Months	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0043, AN=07276, Gender=M, Race=White, Age=27 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=16										
07276	Core Treatment	5	嗜眠	1.86 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-028, Site Number=0043, AN=07960, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14										
07960	Core Treatment	6	アフタ性口内炎	Continuing	Severe	N	N	Resolving	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0044, AN=07323, Gender=F, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=117										
07323	Core Treatment	47	四肢痛	2.37 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0044, AN=07433, Gender=M, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29										
07433	Core Treatment	2	傾眠	4.29 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0049, AN=07444, Gender=F, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=19										
07444	Core Treatment	1	傾眠	3.29 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0050, AN=06323, Gender=F, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=69										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-028, Site Number=0050, AN=06323, Gender=F, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=69										
06323	Core Treatment	58	傾眠	1.71 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0056, AN=08022, Gender=F, Race=White, Age=82 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=46										
08022	Core Treatment	27	鎮静	3 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0066, AN=07283, Gender=F, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=102										
07283	Extension	102	高血圧クリーゼ	14.02 Hours	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0067, AN=07417, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=12										
07417	Core Treatment	11	気管支炎	2.29 Weeks	Moderate	N	N	Sequelae	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0076, AN=06120, Gender=F, Race=Asian, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-028, Site Number=0076, AN=06120, Gender=F, Race=Asian, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14										
06120	Core Treatment	2	傾眠	2.14 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0079, AN=06009, Gender=F, Race=Asian, Age=28 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=119										
06009	Core Treatment	2	傾眠	4.11 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0091, AN=08158, Gender=F, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=7										
08158	Core Treatment	8	傾眠	5 Days	Moderate	N	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0099, AN=06093, Gender=F, Race=Asian, Age=53 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=101										
06093	Extension	102	くも膜下出血	2.27 Months	Severe	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0123, AN=08073, Gender=M, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=87										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-028, Site Number=0123, AN=08073, Gender=M, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=87										
08073	Core Treatment	76	異常な夢	1.71 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0005, AN=12860, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1										
12860	Core Treatment	2	悪夢	2 Hours	Severe	N	Y	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0006, AN=12246, Gender=F, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=34										
12246	Core Treatment	9	悪夢	4.14 Weeks	Moderate	N	Y	Sequelae	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=12061, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=67										
12061	Core Treatment	67	自己免疫性甲状腺炎	1.29 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=12952, Gender=F, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=12952, Gender=F, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										
12952	Core Treatment	2	疲労	1.86 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=13003, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=48										
13003	Core Treatment	47	転倒	1 Minutes	Mild	Y	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0016, AN=12338, Gender=F, Race=White, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=46										
12338	Core Treatment	46	傾眠	3 Days	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0018, AN=12115, Gender=M, Race=White, Age=41 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=32										
12115	Core Treatment	23	アルコール乱用	1.86 Weeks	Severe	N	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0018, AN=12836, Gender=F, Race=White, Age=86 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-029, Site Number=0018, AN=12836, Gender=F, Race=White, Age=86 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4										
12836	Core Treatment	2	動悸	3 Days	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0022, AN=13110, Gender=F, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=10										
13110	Core Treatment	4	四肢痛	Continuing	Moderate	N	N	Resolving	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0023, AN=12178, Gender=F, Race=White, Age=20 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14										
12178	Core Treatment	14	筋力低下	1.43 Weeks	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
		14	振戦	1.43 Weeks	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0029, AN=12028, Gender=F, Race=White, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=34										
12028	Core Treatment	35	低酸素性虚血性脳症	4 Days	Severe	Y	N	Fatal	2 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-029, Site Number=0056, AN=12380, Gender=F, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=20										
12380	Core Treatment	9	浮動性めまい	1.86 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0063, AN=12152, Gender=F, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=39										
12152	Core Treatment	3	疲労	1.28 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0068, AN=11446, Gender=F, Race=Multiple, Age=23 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=12										
11446	Core Treatment	1	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1.15 Months	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0092, AN=12070, Gender=F, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14										
12070	Core Treatment	1	膀胱炎	1.18 Months	Severe	N	N	Sequelae	MK-4305	40.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-029, Site Number=0093, AN=12966, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=54										
12966	Core Treatment	54	錯感覚	30 Minutes	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
		54	口の錯感覚	30 Minutes	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0098, AN=11479, Gender=M, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=14										
11479	Core Treatment	15	虚血	3 Days	Moderate	N	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0143, AN=11739, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29										
11739	Core Treatment	8	不眠症	1.05 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
		13	複視	3.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
		13	霧視	3.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram
		13	視力低下	3.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-4305	30.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0005, AN=03036, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=72										
03036	Treatment	73	イレウス	3 Weeks	Severe	Y	Y	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0009, AN=03109, Gender=M, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=180										
03109	Treatment	127	疲労	2.04 Months	Severe	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04038, Gender=F, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=36										
04038	Treatment	31	足関節部骨折	Continuing	Moderate	N	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0012, AN=04121, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=136										
04121	Treatment	136	心房細動	4 Days	Moderate	Y	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0025, AN=04051, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0025, AN=04051, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29										
04051	Treatment	15	不眠症	2.71 Weeks	Severe	N	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0030, AN=02670, Gender=M, Race=White, Age=36 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=213										
02670	Treatment	89	傾眠	4.17 Months	Mild	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0030, AN=04235, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=118										
04235	Treatment	114	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Continuing	Mild	N	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0034, AN=04294, Gender=F, Race=White, Age=87 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=154										
04294	Treatment	136	傾眠	2.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0047, AN=04285, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=210										
04285	Treatment	210	錯感覚	Continuing	Mild	N	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0048, AN=04087, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
04087	Treatment	28	浮動性めまい	8 Hours	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0060, AN=04187, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=329										
04187	Treatment	273	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Continuing	Moderate	N	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0060, AN=04254, Gender=M, Race=White, Age=81 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
04254	Treatment	25	不眠症	Continuing	Moderate	N	N	Resolving	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0062, AN=04124, Gender=M, Race=White, Age=87 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=11										
04124	Treatment	11	歩行障害	4 Days	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0062, AN=04215, Gender=F, Race=White, Age=82 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=101										
04215	Treatment	101	心房細動	1.14 Weeks	Severe	Y	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0063, AN=02570, Gender=F, Race=White, Age=18 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=273										
02570	Treatment	257	不安	3.43 Weeks	Mild	N	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0074, AN=04083, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=332										
04083	Treatment	333	関節脱臼	Continuing	Severe	Y	N	Resolving	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0077, AN=04096, Gender=M, Race=White, Age=81 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=93										

C Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0077, AN=04096, Gender=M, Race=White, Age=81 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=93										
04096	Treatment	94	急性腎不全	3 Days	Moderate	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-009, Site Number=0096, AN=04797, Gender=F, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=371										
04797	Treatment	362	リパーゼ増加	Continuing	Moderate	N	N	Resolving	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0131, AN=04602, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=215										
04602	Treatment	195	不安	3.43 Weeks	Moderate	N	Y	Sequelae	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0131, AN=04650, Gender=M, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=51										
04650	Treatment	50	浮動性めまい	4.47 Months	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0132, AN=04664, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=66										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-009, Site Number=0132, AN=04664, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=66										
04664	Treatment	12	異常感	1.87 Months	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0162, AN=04621, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										
04621	Treatment	8	悪心	4 Days	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0009, AN=07012, Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=67										
07012	Core Treatment	65	乳癌	6.87 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0010, AN=08020, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=2										
08020	Core Treatment	3	錯感覚	Continuing	Mild	N	Y	Not Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0016, AN=07315, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0016, AN=07315, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70										
07315	Core Treatment	71	脳血管発作	2 Days	Severe	Y	N	Fatal	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0037, AN=07238, Gender=M, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=16										
07238	Core Treatment	4	異常感覚	3.14 Weeks	Mild	N	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0037, AN=07352, Gender=M, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=8										
07352	Core Treatment	3	抑うつ気分	1.05 Months	Moderate	Y	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0039, AN=08042, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=25										
08042	Core Treatment	21	頭痛	2.86 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0044, AN=07438, Gender=F, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45										

C Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0044, AN=07438, Gender=F, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45										
07438	Core Treatment	2	不眠症	1.51 Months	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0050, AN=06034, Gender=F, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=98										
06034	Core Treatment	62	体部白癬	Continuing	Mild	N	Y	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0050, AN=06349, Gender=F, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=102										
06349	Core Treatment	80	境界悪性卵巣腫瘍	2 Months	Mild	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0055, AN=07440, Gender=M, Race=Multiple, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4										
07440	Core Treatment	3	傾眠	5 Days	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0065, AN=07889, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=44										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0065, AN=07889, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=44										
07889	Core Treatment	45	肋骨骨折	3.84 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0067, AN=07245, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58										
07245	Core Treatment	49	腓骨骨折	2.04 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		49	脛骨骨折	2.04 Months	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0067, AN=08142, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
08142	Core Treatment	14	心房細動	Continuing	Moderate	N	N	Resolving	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		14	心房粗動	Continuing	Moderate	N	N	Resolving	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0068, AN=07170, Gender=F, Race=White, Age=36 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=33										
07170	Core Treatment	2	うつ病	1.12 Months	Mild	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0070, AN=07430, Gender=F, Race=White, Age=46 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=25										
07430	Core Treatment	19	湿疹	Continuing	Moderate	N	Y	Resolving	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0070, AN=08033, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=10										
08033	Core Treatment	11	高血圧クリーゼ	3 Hours	Severe	N	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0070, AN=08044, Gender=F, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=46										
08044	Core Treatment	47	回転性めまい	2 Days	Moderate	N	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0070, AN=08160, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=90										
08160	Core Treatment	91	起立性低血圧	Continuing	Mild	N	N	Not Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0081, AN=06015, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0081, AN=06015, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22										
06015	Core Treatment	23	胃腸炎	1 Weeks	Moderate	Y	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-028, Site Number=0099, AN=06092, Gender=F, Race=Asian, Age=26 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=28										
06092	Core Treatment	25	大腸炎	1.57 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0101, AN=06343, Gender=F, Race=Asian, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=34										
06343	Core Treatment	30	蕁麻疹	2.14 Weeks	Mild	N	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0103, AN=06373, Gender=F, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5										
06373	Core Treatment	1	鼻咽頭炎	1.43 Weeks	Mild	N	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-028, Site Number=0123, AN=08184, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=57										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0123, AN=08184, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=57										
08184	Core Treatment	36	頭痛	Continuing	Moderate	N	Y	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0006, AN=12241, Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=17										
12241	Core Treatment	17	変形性関節症	Continuing	Moderate	N	N	Resolving	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0006, AN=13063, Gender=F, Race=White, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=66										
13063	Core Treatment	37	四肢痛	1.45 Months	Moderate	N	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0006, AN=13097, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=57										
13097	Core Treatment	54	悪性黒色腫	23 Hours	Mild	Y	N	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=12131, Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=12131, Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3										
12131	Core Treatment	2	傾眠	2.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0010, AN=12883, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5										
12883	Core Treatment	5	頚部痛	6.14 Months	Severe	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0014, AN=12310, Gender=F, Race=White, Age=28 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=58										
12310	Core Treatment	28	外傷後ストレス障害	1.12 Months	Moderate	N	Y	Sequelae	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0022, AN=12081, Gender=F, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=34										
12081	Core Treatment	34	不眠症	2 Days	Moderate	N	Y	Sequelae	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0022, AN=13103, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=62										

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-029, Site Number=0022, AN=13103, Gender=F, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=62										
13103	Core Treatment	40	背部痛	Continuing	Moderate	N	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0027, AN=12988, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=7										
12988	Core Treatment	8	脳血管発作	5.09 Months	Severe	Y	N	Sequelae	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0029, AN=12856, Gender=F, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85										
12856	Core Treatment	86	高血圧	2 Days	Moderate	N	N	Resolved	2 days since last dose	
		86	緊張性頭痛	2 Days	Moderate	N	N	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0052, AN=12221, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=41										
12221	Core Treatment	25	膀胱新生物	Continuing	Severe	Y	N	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-029, Site Number=0075, AN=12319, Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=21										
12319	Core Treatment	10	リビドー減退	Continuing	Moderate	N	Y	Not Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0092, AN=13026, Gender=F, Race=White, Age=86 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=3										
13026	Core Treatment	2	浮動性めまい	5 Days	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0111, AN=12375, Gender=F, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=4										
12375	Core Treatment	3	浮動性めまい	3 Days	Moderate	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		3	頭痛	3 Days	Mild	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Study Number=4305-029, Site Number=0127, AN=11449, Gender=F, Race=White, Age=21 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=53										
11449	Core Treatment	54	腹痛	6 Days	Moderate	N	Y	Resolved	2 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.4: 23　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
PBO										
Study Number=4305-029, Site Number=0127, AN=11453, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=30										
11453	Core Treatment	31	頻脈	3 Hours	Moderate	N	Y	Resolved	2 days since last dose	
Study Number=4305-029, Site Number=0127, AN=11516, Gender=F, Race=White, Age=33 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=13										
11516	Core Treatment	8	不快感	6 Days	Mild	N	Y	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Relative Day of Onset is defined as the day of AE onset relative to start of study.

MK LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（付録45）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 24　投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD / PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0007, AN=08169, Gender=M, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=87										
08169	Core Run-Out	2	心房細動	2.37 Hours	Moderate	Y	Y	Resolved	1 day since last dose	

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

Epoch Rel Day is defined as the day of AE onset relative to the start of the particular epoch.

MK LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表29）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 25　自殺念慮又は自殺行為の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Suicidal Ideation and/or Behaviors Adverse Events			
MK-4305 LD	1	(0.2)	0.1 (-0.5, 1.0)
MK-4305 HD	5	(0.4)	0.3 (-0.2, 0.8)
Placebo	1	(0.1)	
with no Suicidal Ideation and/or Behaviors Adverse Events			
MK-4305 LD	492	(99.8)	-0.1 (-1.0, 0.5)
MK-4305 HD	1,286	(99.6)	-0.3 (-0.8, 0.2)
Placebo	1,024	(99.9)	
精神障害			
死の願望			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	1	(0.1)	0.1 (-0.3, 0.5)
Placebo	0	(0.0)	
自殺念慮			
MK-4305 LD	1	(0.2)	0.1 (-0.5, 1.0)
MK-4305 HD	4	(0.3)	0.2 (-0.3, 0.7)

C Confidential

付録 2.7.4: 25　自殺念慮又は自殺行為の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
精神障害			
自殺念慮			
Placebo	1	(0.1)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表30）から引用

付録 2.7.4: 26　自殺念慮又は自殺行為の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD n	(%)	Placebo n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Suicidal Ideation and/or Behaviors Adverse Events	6	(0.5)	1	(0.1)	0.3 (-0.2, 0.9)
with no Suicidal Ideation and/or Behaviors Adverse Events	1,285	(99.5)	1,024	(99.9)	-0.3 (-0.9, 0.2)
精神障害					
死の願望	1	(0.1)	0	(0.0)	0.1 (-0.3, 0.5)
自殺念慮	5	(0.4)	1	(0.1)	0.3 (-0.2, 0.8)

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表31）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 27　自殺念慮又は自殺行為の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	493		767		
with one or more Suicidal Ideation and/or Behaviors Adverse Events	1	(0.2)	1	(0.1)	0.1 (-0.5, 1.0)
with no Suicidal Ideation and/or Behaviors Adverse Events	492	(99.8)	766	(99.9)	-0.1 (-1.0, 0.5)
精神障害					
自殺念慮	1	(0.2)	1	(0.1)	0.1 (-0.5, 1.0)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表32）から引用

付録 2.7.4: 28　Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）
事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	Protocols 028+029+009	
C-CASA Category[†]	MK-4305 HD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	1268	1012
with one or more events	8 (0.6)	0 (0.0)
with no event	1260 (99.4)	1012 (100.0)
Suicide completed	0 (0.0)	0 (0.0)
Suicide attempt	0 (0.0)	0 (0.0)
Preparatory acts toward imminent suicidal behavior	0 (0.0)	0 (0.0)
Suicidal ideation	8 (0.6)	0 (0.0)
Self-injurious behavior, no suicidal intent	0 (0.0)	0 (0.0)

[†] C-CASA categories are derived from the Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Patients who were treated and had at least one post-treatment C-SSRS evaluation during the indicated phase of study period were included in the table.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表33）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 29　Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

C-CASA Category†	Protocols 028+029	
	MK-4305 LD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	487	763
with one or more events	1 (0.2)	0 (0.0)
with no event	486 (99.8)	763 (100.0)
Suicide completed	0 (0.0)	0 (0.0)
Suicide attempt	0 (0.0)	0 (0.0)
Preparatory acts toward imminent suicidal behavior	0 (0.0)	0 (0.0)
Suicidal ideation	1 (0.2)	0 (0.0)
Self-injurious behavior, no suicidal intent	0 (0.0)	0 (0.0)

† C-CASA categories are derived from the Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Patients who were treated and had at least one post-treatment C-SSRS evaluation during the indicated phase of study period were included in the table.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表35）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 30　Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）自殺念慮の要約、自殺念慮の既往歴による分類 第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

C-CASA Category†	Protocols 028+029+009	
	MK-4305 HD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	1265	1011
with no prior history of suicidal ideation	1223	994
Suicidal ideation during the indicated phase	3 (0.2)	0 (0.0)
with prior history of suicidal ideation	42	17
Suicidal ideation during the indicated phase	5 (11.9)	0 (0.0)

† C-CASA categories are derived from the Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Patients who were treated and had a baseline and at least one post-treatment C-SSRS evaluations during the indicated phase of study period were included in the table.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表34）から引用

付録 2.7.4: 31　Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）自殺念慮の要約、自殺念慮の既往歴による分類 第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

C-CASA Category†	Protocols 028+029	
	MK-4305 LD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	487	763
with no prior history of suicidal ideation	475	754
Suicidal ideation during the indicated phase	0 (0.0)	0 (0.0)
with prior history of suicidal ideation	12	9
Suicidal ideation during the indicated phase	1 (8.3)	0 (0.0)

†C-CASA categories are derived from the Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Patients who were treated and had a baseline and at least one post-treatment C-SSRS evaluations during the indicated phase of study period were included in the table.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表36）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 32　睡眠時複雑行動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Complex Sleep-Related Behaviors Adverse Events			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	2	(0.2)	0.2 (-0.2, 0.6)
Placebo	0	(0.0)	
with no Complex Sleep-Related Behaviors Adverse Events			
MK-4305 LD	493	(100.0)	0.0 (-0.8, 0.5)
MK-4305 HD	1,289	(99.8)	-0.2 (-0.6, 0.2)
Placebo	1,025	(100.0)	
精神障害			
睡眠時随伴症			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	1	(0.1)	0.1 (-0.3, 0.5)
Placebo	0	(0.0)	
夢遊症			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	1	(0.1)	0.1 (-0.3, 0.4)

Confidential

付録 2.7.4: 32　睡眠時複雑行動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
精神障害			
夢遊症			
Placebo	0	(0.0)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表37）から引用

付録 2.7.4: 33　睡眠時複雑行動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD n	(%)	Placebo n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Complex Sleep-Related Behaviors Adverse Events	2	(0.2)	0	(0.0)	0.2 (-0.2, 0.6)
with no Complex Sleep-Related Behaviors Adverse Events	1,289	(99.8)	1,025	(100.0)	-0.2 (-0.6, 0.2)
精神障害					
睡眠時随伴症	1	(0.1)	0	(0.0)	0.1 (-0.3, 0.5)
夢遊症	1	(0.1)	0	(0.0)	0.1 (-0.3, 0.4)

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表38）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 34　睡眠時複雑行動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	493		767		
with one or more Complex Sleep-Related Behaviors Adverse Events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
with no Complex Sleep-Related Behaviors Adverse Events	493	(100.0)	767	(100.0)	0.0 (-0.8, 0.5)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表39）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 35　入眠時又は傾眠時幻覚の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations Adverse Events			
MK-4305 LD	2	(0.4)	0.4 (-0.1, 1.5)
MK-4305 HD	3	(0.2)	0.2 (-0.2, 0.7)
Placebo	0	(0.0)	
with no Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations Adverse Events			
MK-4305 LD	491	(99.6)	-0.4 (-1.5, 0.1)
MK-4305 HD	1,288	(99.8)	-0.2 (-0.7, 0.2)
Placebo	1,025	(100.0)	
精神障害			
入眠時幻覚			
MK-4305 LD	1	(0.2)	0.2 (-0.3, 1.1)
MK-4305 HD	3	(0.2)	0.2 (-0.2, 0.7)
Placebo	0	(0.0)	
傾眠時幻覚			
MK-4305 LD	1	(0.2)	0.2 (-0.3, 1.1)
MK-4305 HD	0	(0.0)	0.0 (-0.4, 0.3)

C Confidential

付録 2.7.4: 35　入眠時又は傾眠時幻覚の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
精神障害			
傾眠時幻覚			
Placebo	0	(0.0)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表40）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 36　入眠時又は傾眠時幻覚の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations Adverse Events	5	(0.4)	0	(0.0)	0.3 (-0.1, 0.8)
with no Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations Adverse Events	1,286	(99.6)	1,025	(100.0)	-0.3 (-0.8, 0.1)
精神障害					
入眠時幻覚	4	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-0.1, 0.8)
傾眠時幻覚	1	(0.1)	0	(0.0)	0.1 (-0.3, 0.4)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表41）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 37　入眠時又は傾眠時幻覚の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	493		767		
with one or more Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations Adverse Events	2	(0.4)	0	(0.0)	0.4 (-0.1, 1.5)
with no Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations Adverse Events	491	(99.6)	767	(100.0)	-0.4 (-1.5, 0.1)
精神障害					
入眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)	0.2 (-0.3, 1.1)
傾眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)	0.2 (-0.3, 1.1)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表42）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 38　日中の過剰な眠気の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events			
MK-4305 LD	3	(0.6)	0.5 (-0.2, 1.7)
MK-4305 HD	14	(1.1)	0.8 (0.1, 1.6)
Placebo	2	(0.2)	
with no Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events			
MK-4305 LD	490	(99.4)	-0.5 (-1.7, 0.2)
MK-4305 HD	1,277	(98.9)	-0.8 (-1.6, -0.1)
Placebo	1,023	(99.8)	
神経系障害			
日中の過剰な眠気			
MK-4305 LD	3	(0.6)	0.5 (-0.2, 1.7)
MK-4305 HD	14	(1.1)	0.8 (0.1, 1.6)
Placebo	2	(0.2)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表43）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 39　日中の過剰な眠気の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events	20	(1.5)	3	(0.3)	1.1 (0.3, 2.0)
with no Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events	1,271	(98.5)	1,022	(99.7)	-1.1 (-2.0, -0.3)
神経系障害					
日中の過剰な眠気	20	(1.5)	3	(0.3)	1.1 (0.3, 2.0)

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表44）から引用

付録 2.7.4: 40　日中の過剰な眠気の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Patients in population	493		767		
with one or more Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events	3	(0.6)	1	(0.1)	0.5 (-0.2, 1.7)
with no Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events	490	(99.4)	766	(99.9)	-0.5 (-1.7, 0.2)
神経系障害					
日中の過剰な眠気	3	(0.6)	1	(0.1)	0.5 (-0.2, 1.7)

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表45）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 41　睡眠時麻痺の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Sleep Paralysis Adverse Events			
MK-4305 LD	1	(0.2)	0.2 (-0.3, 1.1)
MK-4305 HD	4	(0.3)	0.3 (-0.0, 0.8)
Placebo	0	(0.0)	
with no Sleep Paralysis Adverse Events			
MK-4305 LD	492	(99.8)	-0.2 (-1.1, 0.3)
MK-4305 HD	1,287	(99.7)	-0.3 (-0.8, 0.0)
Placebo	1,025	(100.0)	
神経系障害			
睡眠時麻痺			
MK-4305 LD	1	(0.2)	0.2 (-0.3, 1.1)
MK-4305 HD	4	(0.3)	0.3 (-0.0, 0.8)
Placebo	0	(0.0)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

Note: the lower level term of "Sleep paralysis" may include verbatim terms that indicate occurrence during sleep onset.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表46）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 42　入眠時麻痺の発現率（中央判定）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Sleep Onset Paralysis Adverse Events (confirmed by adjudication)			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	3	(0.2)	0.3 (-0.1, 0.7)
Placebo	0	(0.0)	
with no Sleep Onset Paralysis Adverse Events (confirmed by adjudication)			
MK-4305 LD	493	(100.0)	0.0 (-0.8, 0.5)
MK-4305 HD	1,288	(99.8)	-0.3 (-0.7, 0.1)
Placebo	1,025	(100.0)	
神経系障害			
睡眠時麻痺			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	3	(0.2)	0.3 (-0.1, 0.7)
Placebo	0	(0.0)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

Note: although the lower level term displays "Sleep paralysis", the verbatim term indicates occurrence during sleep onset.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表47）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 43　睡眠時麻痺の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Sleep Paralysis Adverse Events	5	(0.4)	0	(0.0)	0.4 (0.0, 0.9)
with no Sleep Paralysis Adverse Events	1,286	(99.6)	1,025	(100.0)	-0.4 (-0.9, -0.0)
神経系障害					
睡眠時麻痺	5	(0.4)	0	(0.0)	0.4 (0.0, 0.9)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

Note: the lower level term of "Sleep paralysis" may include verbatim terms that indicate occurrence during sleep onset.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表48）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 44　入眠時麻痺の発現率（中央判定）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Sleep Onset Paralysis Adverse Events (confirmed by adjudication)	4	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-0.0, 0.8)
with no Sleep Onset Paralysis Adverse Events (confirmed by adjudication)	1,287	(99.7)	1,025	(100.0)	-0.3 (-0.8, 0.0)
神経系障害					
睡眠時麻痺	4	(0.3)	0	(0.0)	0.3 (-0.0, 0.8)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

Note: although the lower level term displays "Sleep paralysis", the verbatim term indicates occurrence during sleep onset.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表49）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 45　睡眠時麻痺の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Patients in population	493		767		
with one or more Sleep Paralysis Adverse Events	1	(0.2)	0	(0.0)	0.2 (-0.3, 1.1)
with no Sleep Paralysis Adverse Events	492	(99.8)	767	(100.0)	-0.2 (-1.1, 0.3)
神経系障害					
睡眠時麻痺	1	(0.2)	0	(0.0)	0.2 (-0.3, 1.1)

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

Note: the lower level term of "Sleep paralysis" may include verbatim terms that indicate occurrence during sleep onset.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表50）から引用

付録 2.7.4: 46　入眠時麻痺の発現率（中央判定）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Patients in population	493		767		
with one or more Sleep Onset Paralysis Adverse Events (confirmed by adjudication)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
with no Sleep Onset Paralysis Adverse Events (confirmed by adjudication)	493	(100.0)	767	(100.0)	0.0 (-0.8, 0.5)

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

Note: although the lower level term displays "Sleep paralysis", the verbatim term indicates occurrence during sleep onset.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表51）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 47　カタプレキシーの発現率（中央判定）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Cataplexy Adverse Events (confirmed by adjudication)			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	0	(0.0)	0.0 (-0.4, 0.3)
Placebo	0	(0.0)	
with no Cataplexy Adverse Events (confirmed by adjudication)			
MK-4305 LD	493	(100.0)	0.0 (-0.8, 0.5)
MK-4305 HD	1,291	(100.0)	0.0 (-0.3, 0.4)
Placebo	1,025	(100.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表52）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 48　カタプレキシーの発現率（中央判定）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Cataplexy Adverse Events (confirmed by adjudication)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.4, 0.3)
with no Cataplexy Adverse Events (confirmed by adjudication)	1,291	(100.0)	1,025	(100.0)	0.0 (-0.3, 0.4)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表53）から引用

付録 2.7.4: 49　カタプレキシーの発現率（中央判定）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	493		767		
with one or more Cataplexy Adverse Events (confirmed by adjudication)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
with no Cataplexy Adverse Events (confirmed by adjudication)	493	(100.0)	767	(100.0)	0.0 (-0.8, 0.5)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表54）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 50　転倒・転落の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Falls Adverse Events			
MK-4305 LD	4	(0.8)	-0.1 (-1.2, 1.2)
MK-4305 HD	9	(0.7)	-0.1 (-1.0, 0.7)
Placebo	9	(0.9)	
with no Falls Adverse Events			
MK-4305 LD	489	(99.2)	0.1 (-1.2, 1.2)
MK-4305 HD	1,282	(99.3)	0.1 (-0.7, 1.0)
Placebo	1,016	(99.1)	
傷害、中毒および処置合併症			
転倒			
MK-4305 LD	4	(0.8)	-0.1 (-1.2, 1.2)
MK-4305 HD	9	(0.7)	-0.1 (-1.0, 0.7)
Placebo	9	(0.9)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表55）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 51　転倒・転落の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Falls Adverse Events	21	(1.6)	15	(1.5)	-0.1 (-1.3, 0.9)
with no Falls Adverse Events	1,270	(98.4)	1,010	(98.5)	0.1 (-0.9, 1.3)
傷害、中毒および処置合併症					
転倒	21	(1.6)	15	(1.5)	-0.1 (-1.3, 0.9)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表56）から引用

付録 2.7.4: 52　転倒・転落の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	493		767		
with one or more Falls Adverse Events	5	(1.0)	7	(0.9)	0.1 (-1.0, 1.5)
with no Falls Adverse Events	488	(99.0)	760	(99.1)	-0.1 (-1.5, 1.0)
傷害、中毒および処置合併症					
転倒	5	(1.0)	7	(0.9)	0.1 (-1.0, 1.5)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表57）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 53　交通事故又は自動車事故に伴う有害事象の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK-4305 LD										
Study Number=4305-028, Site Number=0067, AN=07079, Gender=M, Race=Black, Age=36 Years , Rel Day of Study Medication Discontinuance†=97										
07079	Core Treatment	49	脚の挫傷	4 Days	Mild	N	N	Resolved	MK-4305	20 mg
MK-4305 HD										
Study Number=4305-028, Site Number=0070, AN=07114, Gender=F, Race=White, Age=50 Years , Rel Day of Study Medication Discontinuance†=97										
07114	Core Treatment	53	膝の挫傷	3.71 Weeks	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	40 mg
		53	頚椎脱臼	3.71 Weeks	Moderate	N	N	Resolved	MK-4305	40 mg
Placebo										
Study Number=4305-028, Site Number=0027, AN=07341, Gender=F, Race=Multi-Racial, Age=27 Years , Rel Day of Study Medication Discontinuance†=170										
07341	Extension	97	腰痛	1.86 Weeks	Moderate	N	N	Resolved	placebo	0 mg
		97	外傷後疼痛	1.86 Weeks	Moderate	N	N	Resolved	placebo	0 mg
		97	歯牙破折	2.71 Weeks	Mild	N	N	Resolved	placebo	0 mg
Study Number=4305-028, Site Number=0065, AN=07356, Gender=F, Race=White, Age=32 Years , Rel Day of Study Medication Discontinuance†=96										
07356	Core Treatment	89	足の挫傷	6 Days	Mild	N	N	Resolved	placebo	0 mg
MK HD / PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0121, AN=08078, Gender=M, Race=White, Age=71 Years , Rel Day of Study Medication Discontinuance†=98										
08078	Core Run-Out	4	むち打ち損傷	Continuing	Mild	N	N	Resolving	placebo	0 mg
Placebo										
Study Number=4305-029, Site Number=0127, AN=11516, Gender=F, Race=White, Age=33 Years , Rel Day of Study Medication Discontinuance†=13										
11516	Core Treatment	7	脱力	4 Hours	Moderate	N	Y	Resolved	placebo	0 mg
		7	集中力障害	4 Hours	Moderate	N	Y	Resolved	placebo	0 mg

C Confidential

付録 2.7.4: 53　交通事故又は自動車事故に伴う有害事象の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団
（安全性解析対象集団）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK-4305 HD											
Study Number=4305-009, Site Number=0050, AN=02550, Gender=F, Race=WHITE, Age=32 YEARS, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=127											
02550	Treatment	50	頚部痛	4.9 MONTHS	MODERATE	N	N	None	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
		50	むち打ち損傷	4.9 MONTHS	MODERATE	N	N	None	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
Study Number=4305-009, Site Number=0125, AN=03097, Gender=M, Race=WHITE, Age=46 YEARS, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=418											
03097	Treatment	284	挫傷	3.06 MONTHS	MODERATE	N	N	None	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
03097	Treatment	284	肉離れ	3.06 MONTHS	MODERATE	N	N	None	Resolved	MK-4305	40.00 milligram
		285	頚部痛	3 DAYS	MODERATE	N	N	None	Resolved	MK-4305	40.00 milligram

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表58）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 54　自動車事故及び交通違反の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

	MK-4305 LD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	342	532
with one or more MVAV events	12 (3.5)	14 (2.6)
with no MVAV event	330 (96.5)	518 (97.4)
Number of MVAV events	13	16
Number of Patients with Accidents	4 (1.2)	7 (1.3)
Number of Accidents	4	7
Number of Patients with citations†	8 (2.3)	8 (1.5)
Number of citations†	9	9

Only patients who were treated and drove during the indicated phase of the study period were included in the table.

Percents of sub-category levels calculated using the total number of patients in that sub-category as the denominator.

† Citation = violation.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表61）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 55　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population		
MK-4305 LD	493	
MK-4305 HD	1,291	
Placebo	1,025	
Hematology		
Hematocrit (%) (Male) ≤ 94.9% LLN		
MK-4305 LD	1/ 169 (0.6)	-0.8 (-3.2, 2.0)
MK-4305 HD	16/ 505 (3.2)	1.2 (-1.2, 3.4)
Placebo	7/ 375 (1.9)	
Hematocrit (%) (Female) ≤ 94.1% LLN		
MK-4305 LD	6/ 315 (1.9)	0.3 (-1.6, 2.6)
MK-4305 HD	13/ 777 (1.7)	0.2 (-1.3, 1.6)
Placebo	10/ 635 (1.6)	
Hemoglobin (gm/dL) (Male) ≤ 90.5% LLN		
MK-4305 LD	1/ 169 (0.6)	-0.5 (-2.7, 2.3)
MK-4305 HD	9/ 505 (1.8)	0.5 (-1.5, 2.3)
Placebo	5/ 375 (1.3)	
Hemoglobin (gm/dL) (Female) ≤ 81.9% LLN		
MK-4305 LD	4/ 315 (1.3)	0.9 (-0.4, 2.8)
MK-4305 HD	2/ 777 (0.3)	-0.0 (-0.9, 0.7)
Placebo	2/ 635 (0.3)	
Neutrophils (10[3]/microL) ≤ 37.0% LLN		
MK-4305 LD	5/ 484 (1.0)	0.9 (0.1, 2.3)
MK-4305 HD	6/1282 (0.5)	0.4 (-0.1, 1.0)
Placebo	1/1009 (0.1)	
Clinical Chemistry		
Potassium (mEq/L) ≥ 111.1% ULN		
MK-4305 LD	5/ 485 (1.0)	0.1 (-1.1, 1.6)
MK-4305 HD	31/1284 (2.4)	1.4 (0.3, 2.5)
Placebo	10/1011 (1.0)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表63）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 56　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=1291)	Placebo (N=1025)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Hematology			
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	17/ 505 (3.4)	8/ 375 (2.1)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	19/ 778 (2.4)	13/ 635 (2.0)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	10/ 505 (2.0)	5/ 375 (1.3)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	2/ 778 (0.3)	4/ 635 (0.6)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	4/1283 (0.3)	1/1010 (0.1)
	≥ 149.0% ULN	3/1283 (0.2)	1/1010 (0.1)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	8/1283 (0.6)	4/1009 (0.4)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	4/1283 (0.3)	9/1009 (0.9)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	0/1279 (0.0)	2/1007 (0.2)
	≥ 177.7% ULN	1/1279 (0.1)	0/1007 (0.0)
Hepatic Function			
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	8/1285 (0.6)	8/1011 (0.8)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/1285 (0.0)	0/1011 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	3/1285 (0.2)	2/1011 (0.2)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	8/1284 (0.6)	5/1011 (0.5)
Renal Function			
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	2/1285 (0.2)	5/1011 (0.5)
Clinical Chemistry			
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	3/1285 (0.2)	0/1011 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	1/1285 (0.1)	0/1011 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	2/1285 (0.2)	6/1011 (0.6)
	≥ 111.1% ULN	35/1285 (2.7)	13/1011 (1.3)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表64）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 57　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=1,291)	Placebo (N=1,025)	Difference in % vs. Placebo
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Hematology				
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	17/ 505 (3.4)	8/ 375 (2.1)	1.0 (-1.5, 3.3)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	19/ 778 (2.4)	13/ 635 (2.0)	0.3 (-1.4, 1.9)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	10/ 505 (2.0)	5/ 375 (1.3)	0.7 (-1.3, 2.5)
Clinical Chemistry				
Potassium (mEq/L)	≥ 111.1% ULN	35/1285 (2.7)	13/1011 (1.3)	1.3 (0.1, 2.5)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表65）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 58　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=493)	Placebo (N=767)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Hematology			
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	2/ 169 (1.2)	4/ 270 (1.5)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	6/ 315 (1.9)	9/ 486 (1.9)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	1/ 169 (0.6)	3/ 270 (1.1)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	4/ 315 (1.3)	2/ 486 (0.4)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	2/ 484 (0.4)	1/ 756 (0.1)
	≥ 149.0% ULN	2/ 484 (0.4)	1/ 756 (0.1)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	5/ 484 (1.0)	1/ 755 (0.1)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	3/ 484 (0.6)	7/ 755 (0.9)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	1/ 484 (0.2)	0/ 753 (0.0)
	≥ 177.7% ULN	0/ 484 (0.0)	0/ 753 (0.0)
Hepatic Function			
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	2/ 485 (0.4)	6/ 756 (0.8)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 485 (0.0)	0/ 756 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	1/ 485 (0.2)	1/ 756 (0.1)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	2/ 485 (0.4)	1/ 756 (0.1)
Renal Function			
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	1/ 485 (0.2)	2/ 756 (0.3)
Clinical Chemistry			
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	0/ 485 (0.0)	0/ 756 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	1/ 485 (0.2)	0/ 756 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	1/ 485 (0.2)	3/ 756 (0.4)
	≥ 111.1% ULN	5/ 485 (1.0)	8/ 756 (1.1)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表66）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 59　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=493)	Placebo (N=767)	Difference in % vs. Placebo
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Hematology				
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	2/ 169 (1.2)	4/ 270 (1.5)	-0.3 (-2.8, 2.9)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	6/ 315 (1.9)	9/ 486 (1.9)	0.1 (-1.9, 2.4)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	1/ 169 (0.6)	3/ 270 (1.1)	-0.5 (-2.7, 2.3)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	4/ 315 (1.3)	2/ 486 (0.4)	0.9 (-0.4, 2.8)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	5/ 484 (1.0)	1/ 755 (0.1)	0.9 (0.1, 2.3)
Clinical Chemistry				
Potassium (mEq/L)	≥ 111.1% ULN	5/ 485 (1.0)	8/ 756 (1.1)	-0.0 (-1.2, 1.4)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表67）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 60　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=493)	MK-4305 HD (N=1291)	Placebo (N=1025)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	2/ 487 (0.4)	3/1286 (0.2)	2/1012 (0.2)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	1/ 487 (0.2)	6/1286 (0.5)	1/1012 (0.1)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	4/ 487 (0.8)	8/1286 (0.6)	2/1012 (0.2)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	1/ 487 (0.2)	3/1286 (0.2)	4/1012 (0.4)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	1/ 487 (0.2)	5/1286 (0.4)	5/1012 (0.5)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	1/ 487 (0.2)	0/1286 (0.0)	0/1012 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 487 (0.0)	1/1278 (0.1)	0/1006 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	7/ 485 (1.4)	13/1283 (1.0)	6/1012 (0.6)
	≥ 7% Increase	10/ 485 (2.1)	18/1283 (1.4)	11/1012 (1.1)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表68）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 61　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（PSG 来院時、PQ コホート、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=343)	MK-4305 HD (N=590)	Placebo (N=587)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) AM	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	1/ 343 (0.3)	2/ 589 (0.3)	2/ 587 (0.3)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	1/ 343 (0.3)	3/ 589 (0.5)	2/ 587 (0.3)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) PM	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	1/ 322 (0.3)	2/ 564 (0.4)	1/ 554 (0.2)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	4/ 322 (1.2)	2/ 564 (0.4)	6/ 554 (1.1)
Systolic Blood Pressure (mmHg) AM	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	3/ 343 (0.9)	8/ 589 (1.4)	2/ 587 (0.3)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	3/ 343 (0.9)	1/ 589 (0.2)	2/ 587 (0.3)
Systolic Blood Pressure (mmHg) PM	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	0/ 322 (0.0)	5/ 564 (0.9)	1/ 554 (0.2)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	1/ 322 (0.3)	2/ 564 (0.4)	1/ 554 (0.2)
Pulse Rate (beats/min) AM	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	3/ 343 (0.9)	6/ 589 (1.0)	1/ 587 (0.2)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 343 (0.0)	0/ 589 (0.0)	0/ 587 (0.0)
Pulse Rate (beats/min) PM	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	0/ 322 (0.0)	4/ 563 (0.7)	5/ 554 (0.9)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 322 (0.0)	0/ 563 (0.0)	0/ 554 (0.0)
Temperature (°C) AM	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 343 (0.0)	0/ 589 (0.0)	0/ 587 (0.0)
Temperature (°C) PM	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 322 (0.0)	0/ 564 (0.0)	0/ 554 (0.0)
Weight (kg) AM	≥ 7% Decrease	3/ 343 (0.9)	4/ 587 (0.7)	3/ 586 (0.5)
	≥ 7% Increase	6/ 343 (1.7)	8/ 587 (1.4)	8/ 586 (1.4)
Weight (kg) PM	≥ 7% Decrease	5/ 204 (2.5)	2/ 381 (0.5)	2/ 359 (0.6)
	≥ 7% Increase	3/ 204 (1.5)	6/ 381 (1.6)	1/ 359 (0.3)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表69）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 62　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population		
MK-4305 LD	493	
MK-4305 HD	1,291	
Placebo	1,025	
Weight (kg) ≥ 7% Decrease		
MK-4305 LD	7/ 485 (1.4)	0.8 (-0.3, 2.4)
MK-4305 HD	13/1283 (1.0)	0.4 (-0.4, 1.2)
Placebo	6/1012 (0.6)	
Weight (kg) ≥ 7% Increase		
MK-4305 LD	10/ 485 (2.1)	0.6 (-0.8, 2.5)
MK-4305 HD	18/1283 (1.4)	0.5 (-0.4, 1.5)
Placebo	11/1012 (1.1)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表70）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 63　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（PSG 来院時、PQ コホート、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population		
MK-4305 LD	343	
MK-4305 HD	590	
Placebo	587	
Diastolic Blood Pressure (mmHg) PM Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg		
MK-4305 LD	4/ 322 (1.2)	0.1 (-1.4, 2.1)
MK-4305 HD	2/ 564 (0.4)	-0.7 (-2.0, 0.3)
Placebo	6/ 554 (1.1)	
Systolic Blood Pressure (mmHg) AM Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg		
MK-4305 LD	3/ 343 (0.9)	0.6 (-0.5, 2.3)
MK-4305 HD	8/ 589 (1.4)	1.0 (-0.0, 2.4)
Placebo	2/ 587 (0.3)	
Pulse Rate (beats/min) AM Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm		
MK-4305 LD	3/ 343 (0.9)	0.7 (-0.2, 2.4)
MK-4305 HD	6/ 589 (1.0)	0.8 (-0.0, 2.1)
Placebo	1/ 587 (0.2)	
Weight (kg) AM ≥ 7% Increase		
MK-4305 LD	6/ 343 (1.7)	0.5 (-1.2, 2.6)
MK-4305 HD	8/ 587 (1.4)	-0.0 (-1.5, 1.5)
Placebo	8/ 586 (1.4)	
Weight (kg) PM ≥ 7% Decrease		
MK-4305 LD	5/ 204 (2.5)	2.0 (0.0, 5.2)
MK-4305 HD	2/ 381 (0.5)	-0.0 (-1.5, 1.4)
Placebo	2/ 359 (0.6)	
Weight (kg) PM ≥ 7% Increase		
MK-4305 LD	3/ 204 (1.5)	1.4 (-0.1, 4.3)
MK-4305 HD	6/ 381 (1.6)	1.3 (-0.1, 3.2)
Placebo	1/ 359 (0.3)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表71）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 64　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=1291)	Placebo (N=1025)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	5/1286 (0.4)	3/1012 (0.3)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	9/1286 (0.7)	2/1012 (0.2)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	11/1286 (0.9)	4/1012 (0.4)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	5/1286 (0.4)	5/1012 (0.5)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	7/1286 (0.5)	8/1012 (0.8)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/1286 (0.0)	0/1012 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	2/1278 (0.2)	0/1006 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	32/1283 (2.5)	24/1012 (2.4)
	≥ 7% Increase	48/1283 (3.7)	30/1012 (3.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.
m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.
n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.
MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表72）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 65　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=1,291)	Placebo (N=1,025)	Difference in % vs. Placebo
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)†
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	32/1283 (2.5)	24/1012 (2.4)	-0.4 (-1.9, 0.9)
	≥ 7% Increase	48/1283 (3.7)	30/1012 (3.0)	0.3 (-1.2, 1.9)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表73）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 66　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=493)	Placebo (N=767)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	2/ 487 (0.4)	2/ 757 (0.3)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	2/ 487 (0.4)	1/ 757 (0.1)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	5/ 487 (1.0)	4/ 757 (0.5)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	2/ 487 (0.4)	3/ 757 (0.4)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	1/ 487 (0.2)	3/ 757 (0.4)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	1/ 487 (0.2)	0/ 757 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 487 (0.0)	0/ 757 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	10/ 485 (2.1)	8/ 757 (1.1)
	≥ 7% Increase	14/ 485 (2.9)	16/ 757 (2.1)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.
m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.
n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.
MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表74）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 67　バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（非 PSG 来院時、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=493)	Placebo (N=767)	Difference in % vs. Placebo
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)†
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	5/ 487 (1.0)	4/ 757 (0.5)	0.5 (-0.5, 1.9)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	10/ 485 (2.1)	8/ 757 (1.1)	1.0 (-0.4, 2.8)
	≥ 7% Increase	14/ 485 (2.9)	16/ 757 (2.1)	0.8 (-1.0, 2.8)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表75）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 68　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=493)	MK-4305 HD (N=1291)	Placebo (N=1025)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	48/ 482 (10.0)	130/1276 (10.2)	107/1005 (10.6)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	1/ 482 (0.2)	2/1276 (0.2)	7/1005 (0.7)
	Value ≥ 500 msec	0/ 483 (0.0)	2/1280 (0.2)	1/1008 (0.1)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表76）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 69　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率（いずれかの投与群で発現率 1%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population		
MK-4305 LD	493	
MK-4305 HD	1,291	
Placebo	1,025	
QTc Interval Bazett (msec) Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec		
MK-4305 LD	48/ 482 (10.0)	-0.5 (-3.9, 3.1)
MK-4305 HD	130/1276 (10.2)	-0.5 (-3.1, 2.0)
Placebo	107/1005 (10.6)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表77）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 70　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=1291)	Placebo (N=1025)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	160/1276 (12.5)	124/1006 (12.3)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	4/1276 (0.3)	10/1006 (1.0)
	Value ≥ 500 msec	2/1281 (0.2)	1/1010 (0.1)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表78）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 71　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=1,291)	Placebo (N=1,025)	Difference in % vs. Placebo
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	160/1276 (12.5)	124/1006 (12.3)	-0.6 (-3.4, 2.2)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	4/1276 (0.3)	10/1006 (1.0)	-0.8 (-1.7, -0.1)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表79）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 72　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=493)	Placebo (N=767)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	49/ 482 (10.2)	82/ 752 (10.9)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	1/ 482 (0.2)	6/ 752 (0.8)
	Value ≥ 500 msec	0/ 483 (0.0)	0/ 755 (0.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表80）から引用

付録 2.7.4: 73　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=493)	Placebo (N=767)	Difference in % vs. Placebo
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	49/ 482 (10.2)	82/ 752 (10.9)	-0.7 (-4.1, 3.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表81）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 74　REM 睡眠潜時及び REM 睡眠潜時が 15 分未満の症例数と発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（PQ コホート、028 及び 029 試験）

Summary REM Onset Measure	MK-4305 LD	MK-4305 HD	Placebo
Night 1	N = 339	N = 580	N = 576
Mean time to onset of first epoch of REM (minutes)	69.2	63.7	101
Number (%) of patients with REM onset < 15 minutes	14 (4.1%)	38 (6.6%)	6 (1.0%)
Month 1	N = 321	N = 554	N = 550
Mean time to onset of first epoch of REM (minutes)	80.1	80.2	100.9
Number (%) of patients with REM onset < 15 minutes	9 (2.8%)	21 (3.8%)	5 (0.9%)
Month 3	N = 304	N = 517	N = 518
Mean time to onset of first epoch of REM (minutes)	81.5	76.9	96
Number (%) of patients with REM onset < 15 minutes	8 (2.6%)	27 (5.2%)	12 (2.3%)

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表82）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 75　用量別スボレキサントの投与期間
（治療期、延長期及び退薬期）
（65 歳未満、006、028、029 及び 009 試験）

MK-4305	1 day to < 1 Week	1 Week to < 1 Month	1 to < 3 Months	3 to < 6 Months	6 to < 9 Months	9 to < 12 Months	≥ 12 Months	Total Patients	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	21	278	265	420	93	70	51	1,198	1 to 426 days	114.5 days
10 mg	19	60	2	0	0	0	0	81	1 to 31 days	21.5 days
15 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
20 mg	9	67	105	152	20	0	0	353	1 to 191 days	85.7 days
30 mg	12	4	0	2	0	0	0	18	1 to 123 days	16.4 days
40 mg	19	97	154	267	72	70	51	730	1 to 426 days	141.5 days
60 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0 to 0 days	0.0 days
80 mg	13	54	4	0	0	0	0	71	1 to 31 days	22.3 days
Each patient is counted once on each applicable dosage category row. Only patients treated during the indicated phase of the study period are included in the table.										

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表83）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 76　患者背景
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

`	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	291		664		556		1,511	
Gender								
Male	105	(36.1)	252	(38.0)	214	(38.5)	571	(37.8)
Female	186	(63.9)	412	(62.0)	342	(61.5)	940	(62.2)
Age								
24 and under	13	(4.5)	28	(4.2)	25	(4.5)	66	(4.4)
25 to 34	62	(21.3)	86	(13.0)	71	(12.8)	219	(14.5)
35 to 44	62	(21.3)	148	(22.3)	120	(21.6)	330	(21.8)
45 to 54	77	(26.5)	213	(32.1)	169	(30.4)	459	(30.4)
55 to 64	77	(26.5)	189	(28.5)	171	(30.8)	437	(28.9)
Patients with data	291		664		556		1511	
Mean	45		46		47		46	
SD	12		11		11		12	
Median	46		48		48		48	
Range	18 to 64		18 to 64		18 to 64		18 to 64	
Race								
American Indian or Alaska Native	0	(0.0)	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.3)
Asian	61	(21.0)	81	(12.2)	84	(15.1)	226	(15.0)
Black	13	(4.5)	45	(6.8)	45	(8.1)	103	(6.8)
Multiple	14	(4.8)	28	(4.2)	23	(4.1)	65	(4.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	203	(69.8)	507	(76.4)	401	(72.1)	1,111	(73.5)
Ethnicity								
Hispanic or Latino	61	(21.0)	133	(20.0)	99	(17.8)	293	(19.4)
Not Hispanic or Latino	230	(79.0)	530	(79.8)	457	(82.2)	1,217	(80.5)
Null	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 76　患者背景
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Region								
Asia Pacific	20	(6.9)	27	(4.1)	29	(5.2)	76	(5.0)
Central and Eastern Europe	15	(5.2)	21	(3.2)	23	(4.1)	59	(3.9)
Central and South America	17	(5.8)	33	(5.0)	23	(4.1)	73	(4.8)
Europe	93	(32.0)	230	(34.6)	177	(31.8)	500	(33.1)
Japan	36	(12.4)	54	(8.1)	58	(10.4)	148	(9.8)
Middle East / Africa	7	(2.4)	9	(1.4)	13	(2.3)	29	(1.9)
North America	103	(35.4)	290	(43.7)	233	(41.9)	626	(41.4)
Body Mass Index (kg / m^2)								
Patients with data	291		663		555		1509	
Mean	25.1		25.9		25.7		25.6	
SD	4.1		4.6		4.5		4.5	
Median	24.7		25.6		25.1		25.2	
Range	16 to 38		16 to 40		17 to 40		16 to 40	
BMI Category								
Underweight (BMI < 18.5)	7	(2.4)	17	(2.6)	14	(2.5)	38	(2.5)
Normal range (18.5 ≤ BMI < 25)	148	(50.9)	275	(41.4)	258	(46.4)	681	(45.1)
Overweight (25 ≤ BMI ≤ 30)	107	(36.8)	260	(39.2)	198	(35.6)	565	(37.4)
Obese (BMI > 30)	29	(10.0)	111	(16.7)	85	(15.3)	225	(14.9)
Null	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)

NULL indicates data were not reported for those subjects.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表88）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 77　患者背景
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	202		627		469		1,298	
Gender								
Male	69	(34.2)	255	(40.7)	170	(36.2)	494	(38.1)
Female	133	(65.8)	372	(59.3)	299	(63.8)	804	(61.9)
Age								
65 to 74	170	(84.2)	500	(79.7)	359	(76.5)	1,029	(79.3)
75 to 84	31	(15.3)	120	(19.1)	102	(21.7)	253	(19.5)
over 84	1	(0.5)	7	(1.1)	8	(1.7)	16	(1.2)
Patients with data	202		627		469		1298	
Mean	70		71		71		71	
SD	4		5		5		5	
Median	70		70		70		70	
Range	65 to 86		65 to 88		65 to 90		65 to 90	
Race								
Asian	32	(15.8)	49	(7.8)	41	(8.7)	122	(9.4)
Black	6	(3.0)	26	(4.1)	25	(5.3)	57	(4.4)
Multiple	9	(4.5)	20	(3.2)	19	(4.1)	48	(3.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
White	155	(76.7)	532	(84.8)	383	(81.7)	1,070	(82.4)
Ethnicity								
Hispanic or Latino	29	(14.4)	68	(10.8)	55	(11.7)	152	(11.7)
Not Hispanic or Latino	173	(85.6)	559	(89.2)	414	(88.3)	1,146	(88.3)
Region								
Asia Pacific	6	(3.0)	11	(1.8)	3	(0.6)	20	(1.5)
Central and Eastern Europe	2	(1.0)	3	(0.5)	9	(1.9)	14	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 77　患者背景
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Region								
Central and South America	10	(5.0)	22	(3.5)	23	(4.9)	55	(4.2)
Europe	72	(35.6)	189	(30.1)	154	(32.8)	415	(32.0)
Japan	25	(12.4)	38	(6.1)	36	(7.7)	99	(7.6)
Middle East / Africa	0	(0.0)	7	(1.1)	5	(1.1)	12	(0.9)
North America	87	(43.1)	357	(56.9)	239	(51.0)	683	(52.6)
Body Mass Index (kg / m^2)								
Patients with data	202		626		469		1297	
Mean	25.8		26.8		26.4		26.5	
SD	3.9		4.1		4.0		4.0	
Median	25.8		26.4		26.0		26.1	
Range	17 to 39		16 to 40		18 to 40		16 to 40	
BMI Category								
Underweight (BMI < 18.5)	4	(2.0)	4	(0.6)	3	(0.6)	11	(0.8)
Normal range (18.5 ≤ BMI < 25)	84	(41.6)	213	(34.0)	174	(37.1)	471	(36.3)
Overweight (25 ≤ BMI ≤ 30)	87	(43.1)	288	(45.9)	207	(44.1)	582	(44.8)
Obese (BMI > 30)	27	(13.4)	121	(19.3)	85	(18.1)	233	(18.0)
Null	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)

NULL indicates data were not reported for those subjects.
MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years
MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表89）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 78　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	291		
MK-4305 HD	664		
Placebo	556		
with one or more adverse events			
MK-4305 LD	130	(44.7)	0.9 (-6.3, 8.2)
MK-4305 HD	342	(51.5)	6.8 (1.1, 12.5)
Placebo	246	(44.2)	
with no adverse events			
MK-4305 LD	161	(55.3)	-0.9 (-8.2, 6.3)
MK-4305 HD	322	(48.5)	-6.8 (-12.5, -1.1)
Placebo	310	(55.8)	
with drug-related[‡] adverse events			
MK-4305 LD	67	(23.0)	8.1 (2.4, 14.1)
MK-4305 HD	180	(27.1)	11.0 (6.4, 15.6)
Placebo	85	(15.3)	
with serious adverse events			
MK-4305 LD	0	(0.0)	-2.0 (-3.8, -0.6)
MK-4305 HD	6	(0.9)	-1.4 (-3.0, 0.0)
Placebo	12	(2.2)	
with serious drug-related adverse events			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.9, 1.3)
MK-4305 HD	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 0.3)
Placebo	1	(0.2)	
who died			
MK-4305 LD	0	(0.0)	-0.2 (-1.3, 1.1)
MK-4305 HD	1	(0.2)	-0.0 (-0.8, 0.7)
Placebo	1	(0.2)	

Confidential

付録 2.7.4: 78　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
discontinued[§] due to an adverse event			
MK-4305 LD	8	(2.7)	-2.2 (-5.0, 0.9)
MK-4305 HD	40	(6.0)	1.7 (-0.9, 4.3)
Placebo	24	(4.3)	
discontinued due to a drug-related adverse event			
MK-4305 LD	7	(2.4)	-0.5 (-2.9, 2.2)
MK-4305 HD	28	(4.2)	1.3 (-0.8, 3.5)
Placebo	15	(2.7)	
discontinued due to a serious adverse event			
MK-4305 LD	0	(0.0)	-1.6 (-3.2, -0.3)
MK-4305 HD	4	(0.6)	-0.8 (-2.2, 0.3)
Placebo	8	(1.4)	
discontinued due to a serious drug-related adverse event			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.9, 1.3)
MK-4305 HD	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 0.3)
Placebo	1	(0.2)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.

[§] Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表90）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 79　副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	291		664		556	
with one or more adverse events	67	(23.0)	180	(27.1)	85	(15.3)
with no adverse events	224	(77.0)	484	(72.9)	471	(84.7)
胃腸障害	10	(3.4)	35	(5.3)	17	(3.1)
口内乾燥	4	(1.4)	16	(2.4)	4	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(4.1)	38	(5.7)	10	(1.8)
疲労	8	(2.7)	19	(2.9)	7	(1.3)
臨床検査	9	(3.1)	12	(1.8)	7	(1.3)
神経系障害	38	(13.1)	119	(17.9)	43	(7.7)
浮動性めまい	4	(1.4)	14	(2.1)	4	(0.7)
頭痛	12	(4.1)	23	(3.5)	17	(3.1)
傾眠	21	(7.2)	77	(11.6)	14	(2.5)
精神障害	9	(3.1)	34	(5.1)	16	(2.9)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表94）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 80　副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	202		627		469	
with one or more adverse events	42	(20.8)	149	(23.8)	69	(14.7)
with no adverse events	160	(79.2)	478	(76.2)	400	(85.3)
胃腸障害	7	(3.5)	30	(4.8)	14	(3.0)
口内乾燥	4	(2.0)	16	(2.6)	7	(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(4.0)	26	(4.1)	14	(3.0)
疲労	3	(1.5)	21	(3.3)	6	(1.3)
神経系障害	20	(9.9)	81	(12.9)	39	(8.3)
浮動性めまい	4	(2.0)	7	(1.1)	12	(2.6)
頭痛	9	(4.5)	13	(2.1)	14	(3.0)
傾眠	9	(4.5)	49	(7.8)	12	(2.6)
精神障害	10	(5.0)	26	(4.1)	9	(1.9)
異常な夢	4	(2.0)	10	(1.6)	4	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	4	(2.0)	4	(0.6)	4	(0.9)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表95）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 81　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Patients in population	291		449	
with one or more adverse events	0	(0.0)	9	(2.0)
with no adverse events	291	(100.0)	440	(98.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.2)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	2	(0.4)
子宮内膜炎	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.2)
転倒	0	(0.0)	1	(0.2)
腓骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.2)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	3	(0.7)
膀胱新生物	0	(0.0)	1	(0.2)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.2)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	0	(0.0)	1	(0.2)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.2)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.2)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4: 81　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）（続き）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.2)
自殺念慮（Suicidal ideation）	0	(0.0)	1	(0.2)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表98）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 82　重篤な有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Patients in population	202		318	
with one or more adverse events	3	(1.5)	7	(2.2)
with no adverse events	199	(98.5)	311	(97.8)
心臓障害	1	(0.5)	1	(0.3)
心房細動	1	(0.5)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	1	(0.5)	1	(0.3)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)
肺炎	1	(0.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.5)	1	(0.3)
足関節部骨折	1	(0.5)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	1	(0.3)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	3	(0.9)
基底細胞癌	0	(0.0)	1	(0.3)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	1	(0.3)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	0	(0.0)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.3)
気胸	0	(0.0)	1	(0.3)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表99）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 83　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	291		664		556	
with one or more adverse events	8	(2.7)	40	(6.0)	24	(4.3)
with no adverse events	283	(97.3)	624	(94.0)	532	(95.7)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.5)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
便秘	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪心	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.7)	3	(0.5)	1	(0.2)
無力症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
疲労	1	(0.3)	3	(0.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.4)
体部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4: 83　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
腓骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
脛骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
臨床検査	1	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
血中カルシウム増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素減少	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
血中マグネシウム増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)
筋力低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
四肢痛	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
膀胱新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	2	(0.7)	25	(3.8)	6	(1.1)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
浮動性めまい	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)
異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
頭痛	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)
低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 83　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	2	(0.7)	25	(3.8)	6	(1.1)
嗜眠	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
睡眠時麻痺	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	13	(2.0)	3	(0.5)
振戦	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
精神障害	1	(0.3)	6	(0.9)	6	(1.1)
アルコール乱用	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
抑うつ気分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)
リビドー減退	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
悪夢	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
外傷後ストレス障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
夢遊症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
自殺念慮	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)
湿疹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
斑状皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
虚血	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表100）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 84　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	202		627		469	
with one or more adverse events	7	(3.5)	40	(6.4)	26	(5.5)
with no adverse events	195	(96.5)	587	(93.6)	443	(94.5)
心臓障害	1	(0.5)	3	(0.5)	1	(0.2)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
冠動脈疾患	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
複視	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
霧視	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
視力低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
口の錯感覚	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	7	(1.1)	2	(0.4)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	6	(1.0)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4: 84　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.4)
足関節部骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
鎖骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(0.3)	3	(0.6)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
四肢痛	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
境界悪性卵巣腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	3	(1.5)	17	(2.7)	8	(1.7)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
意識レベルの低下	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)
嗜眠	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
記憶障害	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
パーキンソン病	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 84　投与中止に至った有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	3	(1.5)	17	(2.7)	8	(1.7)
鎮静	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
傾眠	1	(0.5)	9	(1.4)	0	(0.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
精神障害	1	(0.5)	7	(1.1)	2	(0.4)
異常な夢	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
感情障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
精神緩慢	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
抑うつ気分	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)
悪夢	1	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
発疹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表101）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 85　日中の過剰な眠気の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	291		
MK-4305 HD	664		
Placebo	556		
with one or more Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events			
MK-4305 LD	2	(0.7)	0.5 (-0.7, 2.3)
MK-4305 HD	10	(1.5)	1.0 (-0.2, 2.3)
Placebo	2	(0.4)	
with no Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events			
MK-4305 LD	289	(99.3)	-0.5 (-2.3, 0.7)
MK-4305 HD	654	(98.5)	-1.0 (-2.3, 0.2)
Placebo	554	(99.6)	
神経系障害			
日中の過剰な眠気			
MK-4305 LD	2	(0.7)	0.5 (-0.7, 2.3)
MK-4305 HD	10	(1.5)	1.0 (-0.2, 2.3)
Placebo	2	(0.4)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表102）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 86　日中の過剰な眠気の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	202		
MK-4305 HD	627		
Placebo	469		
with one or more Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events			
MK-4305 LD	1	(0.5)	0.5 (-0.7, 2.8)
MK-4305 HD	4	(0.6)	0.6 (-0.2, 1.6)
Placebo	0	(0.0)	
with no Excessive Daytime Sleepiness Adverse Events			
MK-4305 LD	201	(99.5)	-0.5 (-2.8, 0.7)
MK-4305 HD	623	(99.4)	-0.6 (-1.6, 0.2)
Placebo	469	(100.0)	
神経系障害			
日中の過剰な眠気			
MK-4305 LD	1	(0.5)	0.5 (-0.7, 2.8)
MK-4305 HD	4	(0.6)	0.6 (-0.2, 1.6)
Placebo	0	(0.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表103）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 87　転倒・転落の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	291		
MK-4305 HD	664		
Placebo	556		
with one or more Falls Adverse Events			
MK-4305 LD	1	(0.3)	0.1 (-0.9, 1.7)
MK-4305 HD	5	(0.8)	0.4 (-0.6, 1.4)
Placebo	2	(0.4)	
with no Falls Adverse Events			
MK-4305 LD	290	(99.7)	-0.1 (-1.7, 0.9)
MK-4305 HD	659	(99.2)	-0.4 (-1.4, 0.6)
Placebo	554	(99.6)	
傷害、中毒および処置合併症			
転倒			
MK-4305 LD	1	(0.3)	0.1 (-0.9, 1.7)
MK-4305 HD	5	(0.8)	0.4 (-0.6, 1.4)
Placebo	2	(0.4)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表104）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 88　転倒・転落の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population			
MK-4305 LD	202		
MK-4305 HD	627		
Placebo	469		
with one or more Falls Adverse Events			
MK-4305 LD	3	(1.5)	-0.4 (-2.9, 2.5)
MK-4305 HD	4	(0.6)	-0.7 (-2.3, 0.6)
Placebo	7	(1.5)	
with no Falls Adverse Events			
MK-4305 LD	199	(98.5)	0.4 (-2.5, 2.9)
MK-4305 HD	623	(99.4)	0.7 (-0.6, 2.3)
Placebo	462	(98.5)	
傷害、中毒および処置合併症			
転倒			
MK-4305 LD	3	(1.5)	-0.4 (-2.9, 2.5)
MK-4305 HD	4	(0.6)	-0.7 (-2.3, 0.6)
Placebo	7	(1.5)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表105）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 89　自動車事故及び交通違反の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	MK-4305 LD n (%)	MK-4305 HD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	200	345	322
with one or more MVAV events	6 (3.0)	11 (3.2)	10 (3.1)
with no MVAV event	194 (97.0)	334 (96.8)	312 (96.9)
Number of MVAV events	7	12	11
Number of Patients with Accidents	2 (1.0)	6 (1.7)	4 (1.2)
Number of Accidents	2	6	4
Number of Patients with citations†	4 (2.0)	6 (1.7)	6 (1.9)
Number of citations†	5	6	7

Only patients who were treated and drove during the indicated phase of the study period were included in the table. For Protocol 009, only 12 patients were included in the 0-3 month interval due to a protocol amendment that added the MVAV form; this was implemented after enrollment completed.

Percents of sub-category levels calculated using the total number of patients in that sub-category as the denominator.

† Citation = violation.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表106）から引用

付録 2.7.4: 90　自動車事故及び交通違反の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	MK-4305 LD n (%)	MK-4305 HD n (%)	Placebo n (%)
Patients in population	142	224	209
with one or more MVAV events	4 (2.8)	2 (0.9)	2 (1.0)
with no MVAV event	138 (97.2)	222 (99.1)	207 (99.0)
Number of MVAV events	4	2	2
Number of Patients with Accidents	2 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.5)
Number of Accidents	2	1	1
Number of Patients with citations†	2 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.5)
Number of citations†	2	1	1

Only patients who were treated and drove during the indicated phase of the study period were included in the table. For Protocol 009, only 12 patients were included in the 0-3 month interval due to a protocol amendment that added the MVAV form; this was implemented after enrollment completed.

Percents of sub-category levels calculated using the total number of patients in that sub-category as the denominator.

† Citation = violation.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表107）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 91　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=291)	MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Hematology				
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	1/ 101 (1.0)	2/ 250 (0.8)	0/ 209 (0.0)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	4/ 182 (2.2)	7/ 409 (1.7)	7/ 339 (2.1)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	1/ 101 (1.0)	2/ 250 (0.8)	0/ 209 (0.0)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	3/ 182 (1.6)	1/ 409 (0.2)	2/ 339 (0.6)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	1/ 283 (0.4)	2/ 659 (0.3)	1/ 548 (0.2)
	≥ 149.0% ULN	1/ 283 (0.4)	1/ 659 (0.2)	0/ 548 (0.0)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	3/ 283 (1.1)	6/ 659 (0.9)	0/ 548 (0.0)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	2/ 283 (0.7)	1/ 659 (0.2)	3/ 548 (0.5)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	0/ 283 (0.0)	0/ 657 (0.0)	0/ 545 (0.0)
	≥ 177.7% ULN	0/ 283 (0.0)	0/ 657 (0.0)	0/ 545 (0.0)
Hepatic Function				
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	1/ 284 (0.4)	5/ 660 (0.8)	5/ 549 (0.9)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 284 (0.0)	0/ 660 (0.0)	0/ 549 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	1/ 284 (0.4)	3/ 660 (0.5)	1/ 549 (0.2)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	2/ 284 (0.7)	5/ 660 (0.8)	3/ 549 (0.5)
Renal Function				
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	0/ 284 (0.0)	0/ 660 (0.0)	2/ 549 (0.4)
Clinical Chemistry				
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	0/ 284 (0.0)	1/ 660 (0.2)	0/ 549 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	1/ 284 (0.4)	1/ 660 (0.2)	0/ 549 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	1/ 284 (0.4)	0/ 660 (0.0)	3/ 549 (0.5)
	≥ 111.1% ULN	3/ 284 (1.1)	13/ 660 (2.0)	2/ 549 (0.4)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表108）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 92　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population		
MK-4305 LD	291	
MK-4305 HD	664	
Placebo	556	
Hematology		
Hematocrit (%) (Male) ≤ 94.9% LLN		
MK-4305 LD	1/ 101 (1.0)	1.0 (-1.3, 5.4)
MK-4305 HD	2/ 250 (0.8)	0.7 (-1.3, 2.9)
Placebo	0/ 209 (0.0)	
Hematocrit (%) (Female) ≤ 94.1% LLN		
MK-4305 LD	4/ 182 (2.2)	-0.3 (-3.3, 3.3)
MK-4305 HD	7/ 409 (1.7)	-0.1 (-2.4, 2.0)
Placebo	7/ 339 (2.1)	
Hemoglobin (gm/dL) (Male) ≤ 90.5% LLN		
MK-4305 LD	1/ 101 (1.0)	1.0 (-1.3, 5.4)
MK-4305 HD	2/ 250 (0.8)	0.7 (-1.3, 2.9)
Placebo	0/ 209 (0.0)	
Hemoglobin (gm/dL) (Female) ≤ 81.9% LLN		
MK-4305 LD	3/ 182 (1.6)	1.0 (-1.2, 4.2)
MK-4305 HD	1/ 409 (0.2)	-0.3 (-1.9, 0.9)
Placebo	2/ 339 (0.6)	
Neutrophils (10[3]/microL) ≤ 37.0% LLN		
MK-4305 LD	3/ 283 (1.1)	1.1 (0.2, 3.1)
MK-4305 HD	6/ 659 (0.9)	0.9 (0.3, 2.0)
Placebo	0/ 548 (0.0)	
Clinical Chemistry		
Potassium (mEq/L) ≥ 111.1% ULN		
MK-4305 LD	3/ 284 (1.1)	0.6 (-0.8, 2.7)
MK-4305 HD	13/ 660 (2.0)	1.6 (0.4, 3.0)
Placebo	2/ 549 (0.4)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表109）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 93　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=202)	MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Hematology				
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	0/ 68 (0.0)	14/ 255 (5.5)	7/ 166 (4.2)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	2/ 133 (1.5)	6/ 368 (1.6)	3/ 296 (1.0)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	0/ 68 (0.0)	7/ 255 (2.7)	5/ 166 (3.0)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	1/ 133 (0.8)	1/ 368 (0.3)	0/ 296 (0.0)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	1/ 201 (0.5)	1/ 623 (0.2)	0/ 462 (0.0)
	≥ 149.0% ULN	1/ 201 (0.5)	2/ 623 (0.3)	0/ 462 (0.0)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	2/ 201 (1.0)	0/ 623 (0.0)	1/ 461 (0.2)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	1/ 201 (0.5)	3/ 623 (0.5)	5/ 461 (1.1)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	1/ 201 (0.5)	0/ 620 (0.0)	0/ 461 (0.0)
	≥ 177.7% ULN	0/ 201 (0.0)	1/ 620 (0.2)	0/ 461 (0.0)
Hepatic Function				
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	1/ 201 (0.5)	2/ 625 (0.3)	2/ 462 (0.4)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 201 (0.0)	0/ 624 (0.0)	0/ 462 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 201 (0.0)	0/ 625 (0.0)	0/ 462 (0.0)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 201 (0.0)	2/ 624 (0.3)	0/ 462 (0.0)
Renal Function				
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	1/ 201 (0.5)	1/ 625 (0.2)	3/ 462 (0.6)
Clinical Chemistry				
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	0/ 201 (0.0)	1/ 625 (0.2)	0/ 462 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	0/ 201 (0.0)	0/ 625 (0.0)	0/ 462 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	0/ 201 (0.0)	2/ 624 (0.3)	1/ 462 (0.2)
	≥ 111.1% ULN	2/ 201 (1.0)	18/ 624 (2.9)	8/ 462 (1.7)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表110）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 94　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population		
MK-4305 LD	202	
MK-4305 HD	627	
Placebo	469	
Hematology		
Hematocrit (%) (Male) ≤ 94.9% LLN		
MK-4305 LD	0/ 68 (0.0)	-3.7 (-9.4, 2.2)
MK-4305 HD	14/ 255 (5.5)	1.4 (-3.5, 5.6)
Placebo	7/ 166 (4.2)	
Hematocrit (%) (Female) ≤ 94.1% LLN		
MK-4305 LD	2/ 133 (1.5)	1.0 (-1.3, 4.9)
MK-4305 HD	6/ 368 (1.6)	0.4 (-1.8, 2.4)
Placebo	3/ 296 (1.0)	
Hemoglobin (gm/dL) (Male) ≤ 90.5% LLN		
MK-4305 LD	0/ 68 (0.0)	-2.8 (-8.1, 3.0)
MK-4305 HD	7/ 255 (2.7)	-0.0 (-4.1, 3.4)
Placebo	5/ 166 (3.0)	
Neutrophils (10[3]/microL) ≤ 37.0% LLN		
MK-4305 LD	2/ 201 (1.0)	0.7 (-0.9, 3.3)
MK-4305 HD	0/ 623 (0.0)	-0.2 (-1.2, 0.5)
Placebo	1/ 461 (0.2)	
Eosinophils (10[3]/microL) ≥ 147.0% ULN		
MK-4305 LD	1/ 201 (0.5)	-0.8 (-2.8, 1.5)
MK-4305 HD	3/ 623 (0.5)	-0.5 (-2.0, 0.7)
Placebo	5/ 461 (1.1)	
Clinical Chemistry		
Potassium (mEq/L) ≥ 111.1% ULN		
MK-4305 LD	2/ 201 (1.0)	-0.6 (-2.9, 2.1)
MK-4305 HD	18/ 624 (2.9)	1.2 (-0.8, 3.1)
Placebo	8/ 462 (1.7)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表111）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 95　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Hematology			
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	2/ 250 (0.8)	0/ 209 (0.0)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	9/ 410 (2.2)	9/ 339 (2.7)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	2/ 250 (0.8)	0/ 209 (0.0)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	1/ 410 (0.2)	3/ 339 (0.9)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	3/ 660 (0.5)	1/ 548 (0.2)
	≥ 149.0% ULN	1/ 660 (0.2)	0/ 548 (0.0)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	8/ 660 (1.2)	1/ 548 (0.2)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	1/ 660 (0.2)	4/ 548 (0.7)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	0/ 659 (0.0)	0/ 545 (0.0)
	≥ 177.7% ULN	0/ 659 (0.0)	0/ 545 (0.0)
Hepatic Function			
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	6/ 660 (0.9)	6/ 549 (1.1)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 660 (0.0)	0/ 549 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	3/ 660 (0.5)	2/ 549 (0.4)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	5/ 660 (0.8)	4/ 549 (0.7)
Renal Function			
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	0/ 660 (0.0)	2/ 549 (0.4)
Clinical Chemistry			
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	1/ 660 (0.2)	0/ 549 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	1/ 660 (0.2)	0/ 549 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	0/ 660 (0.0)	4/ 549 (0.7)
	≥ 111.1% ULN	15/ 660 (2.3)	2/ 549 (0.4)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表112）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 96　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)	Difference in % vs. Placebo
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)†
Hematology				
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	9/ 410 (2.2)	9/ 339 (2.7)	-0.3 (-2.8, 2.0)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	8/ 660 (1.2)	1/ 548 (0.2)	0.9 (-0.1, 2.1)
Hepatic Function				
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	6/ 660 (0.9)	6/ 549 (1.1)	-0.3 (-1.7, 0.9)
Clinical Chemistry				
Potassium (mEq/L)	≥ 111.1% ULN	15/ 660 (2.3)	2/ 549 (0.4)	1.8 (0.6, 3.3)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.
m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.
n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.
ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.
† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).
MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表113）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 97　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Hematology			
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	15/ 255 (5.9)	8/ 166 (4.8)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	10/ 368 (2.7)	4/ 296 (1.4)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	8/ 255 (3.1)	5/ 166 (3.0)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	1/ 368 (0.3)	1/ 296 (0.3)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	1/ 623 (0.2)	0/ 462 (0.0)
	≥ 149.0% ULN	2/ 623 (0.3)	1/ 462 (0.2)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	0/ 623 (0.0)	3/ 461 (0.7)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	3/ 623 (0.5)	5/ 461 (1.1)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	0/ 620 (0.0)	2/ 462 (0.4)
	≥ 177.7% ULN	1/ 620 (0.2)	0/ 462 (0.0)
Hepatic Function			
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	2/ 625 (0.3)	2/ 462 (0.4)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 625 (0.0)	0/ 462 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 625 (0.0)	0/ 462 (0.0)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	3/ 624 (0.5)	1/ 462 (0.2)
Renal Function			
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	2/ 625 (0.3)	3/ 462 (0.6)
Clinical Chemistry			
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	2/ 625 (0.3)	0/ 462 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	0/ 625 (0.0)	0/ 462 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	2/ 625 (0.3)	2/ 462 (0.4)
	≥ 111.1% ULN	20/ 625 (3.2)	11/ 462 (2.4)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表114）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 98　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率（いずれかの投与群で発現率 1%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)	Difference in % vs. Placebo
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Hematology				
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	15/ 255 (5.9)	8/ 166 (4.8)	1.0 (-4.1, 5.4)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	10/ 368 (2.7)	4/ 296 (1.4)	0.9 (-1.7, 3.3)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	8/ 255 (3.1)	5/ 166 (3.0)	0.3 (-3.8, 3.8)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	3/ 623 (0.5)	5/ 461 (1.1)	-0.5 (-2.0, 0.7)
Clinical Chemistry				
Potassium (mEq/L)	≥ 111.1% ULN	20/ 625 (3.2)	11/ 462 (2.4)	0.7 (-1.5, 2.8)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表115）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 99　臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=291)	Placebo (N=449)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Hematology			
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	1/ 101 (1.0)	0/ 167 (0.0)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	4/ 182 (2.2)	8/ 276 (2.9)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	1/ 101 (1.0)	0/ 167 (0.0)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	3/ 182 (1.6)	2/ 276 (0.7)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	1/ 283 (0.4)	1/ 443 (0.2)
	≥ 149.0% ULN	1/ 283 (0.4)	0/ 443 (0.0)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	3/ 283 (1.1)	0/ 443 (0.0)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	2/ 283 (0.7)	3/ 443 (0.7)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	0/ 283 (0.0)	0/ 440 (0.0)
	≥ 177.7% ULN	0/ 283 (0.0)	0/ 440 (0.0)
Hepatic Function			
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	1/ 284 (0.4)	4/ 443 (0.9)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 284 (0.0)	0/ 443 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	1/ 284 (0.4)	1/ 443 (0.2)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	2/ 284 (0.7)	1/ 443 (0.2)
Renal Function			
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	0/ 284 (0.0)	2/ 443 (0.5)
Clinical Chemistry			
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	0/ 284 (0.0)	0/ 443 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	1/ 284 (0.4)	0/ 443 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	1/ 284 (0.4)	3/ 443 (0.7)
	≥ 111.1% ULN	3/ 284 (1.1)	2/ 443 (0.5)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表116）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 100 臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率（いずれかの投与群で発現率 1%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）（65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=291)	Placebo (N=449)	Difference in % vs. Placebo
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Hematology				
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	1/ 101 (1.0)	0/ 167 (0.0)	1.0 (-1.3, 5.4)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	4/ 182 (2.2)	8/ 276 (2.9)	-0.7 (-3.8, 2.9)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	1/ 101 (1.0)	0/ 167 (0.0)	1.0 (-1.3, 5.4)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	3/ 182 (1.6)	2/ 276 (0.7)	1.0 (-1.2, 4.2)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	3/ 283 (1.1)	0/ 443 (0.0)	1.1 (0.2, 3.1)
Clinical Chemistry				
Potassium (mEq/L)	≥ 111.1% ULN	3/ 284 (1.1)	2/ 443 (0.5)	0.6 (-0.8, 2.7)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表117）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 101 臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=202)	Placebo (N=318)
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Hematology			
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	1/ 68 (1.5)	4/ 103 (3.9)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	2/ 133 (1.5)	1/ 210 (0.5)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	0/ 68 (0.0)	3/ 103 (2.9)
Hemoglobin (gm/dL) (Female)	≤ 81.9% LLN	1/ 133 (0.8)	0/ 210 (0.0)
Leukocytes (10[3]/microL)	≤ 64.2% LLN	1/ 201 (0.5)	0/ 313 (0.0)
	≥ 149.0% ULN	1/ 201 (0.5)	1/ 313 (0.3)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	2/ 201 (1.0)	1/ 312 (0.3)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	1/ 201 (0.5)	4/ 312 (1.3)
Platelet (10[3]/microL)	≤ 57.7% LLN	1/ 201 (0.5)	0/ 313 (0.0)
	≥ 177.7% ULN	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
Hepatic Function			
Bilirubin (mg/dL)	≥ 166.7% ULN	1/ 201 (0.5)	2/ 313 (0.6)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	≥ 300.0% ULN	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
Renal Function			
Creatinine (mg/dL)	≥ 142.9% ULN	1/ 201 (0.5)	0/ 313 (0.0)
Clinical Chemistry			
Sodium (mEq/L)	≤ 94.7% LLN	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
	≥ 105.4% ULN	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
Potassium (mEq/L)	≤ 88.2% LLN	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
	≥ 111.1% ULN	2/ 201 (1.0)	6/ 313 (1.9)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表118）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 102 臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=202)	Placebo (N=318)	Difference in % vs. Placebo
Laboratory Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Hematology				
Hematocrit (%) (Male)	≤ 94.9% LLN	1/ 68 (1.5)	4/ 103 (3.9)	-2.4 (-8.2, 4.5)
Hematocrit (%) (Female)	≤ 94.1% LLN	2/ 133 (1.5)	1/ 210 (0.5)	1.0 (-1.3, 4.9)
Hemoglobin (gm/dL) (Male)	≤ 90.5% LLN	0/ 68 (0.0)	3/ 103 (2.9)	-2.8 (-8.1, 3.0)
Neutrophils (10[3]/microL)	≤ 37.0% LLN	2/ 201 (1.0)	1/ 312 (0.3)	0.7 (-0.9, 3.3)
Eosinophils (10[3]/microL)	≥ 147.0% ULN	1/ 201 (0.5)	4/ 312 (1.3)	-0.8 (-2.8, 1.5)
Clinical Chemistry				
Potassium (mEq/L)	≥ 111.1% ULN	2/ 201 (1.0)	6/ 313 (1.9)	-0.9 (-3.3, 1.8)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

ULN = Upper limit of normal range; LLN = Lower limit of normal range.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表119）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 103バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）
（PSG 来院日、65 歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=197)	MK-4305 HD (N=340)	Placebo (N=335)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) AM	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	1/ 197 (0.5)	1/ 339 (0.3)	0/ 335 (0.0)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	0/ 197 (0.0)	3/ 339 (0.9)	2/ 335 (0.6)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) PM	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	1/ 186 (0.5)	0/ 325 (0.0)	0/ 315 (0.0)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	2/ 186 (1.1)	1/ 325 (0.3)	6/ 315 (1.9)
Systolic Blood Pressure (mmHg) AM	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	3/ 197 (1.5)	5/ 339 (1.5)	2/ 335 (0.6)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	0/ 197 (0.0)	0/ 339 (0.0)	0/ 335 (0.0)
Systolic Blood Pressure (mmHg) PM	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	0/ 186 (0.0)	4/ 325 (1.2)	1/ 315 (0.3)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	0/ 186 (0.0)	0/ 325 (0.0)	1/ 315 (0.3)
Pulse Rate (beats/min) AM	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	2/ 197 (1.0)	4/ 339 (1.2)	1/ 335 (0.3)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 197 (0.0)	0/ 339 (0.0)	0/ 335 (0.0)
Pulse Rate (beats/min) PM	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	0/ 186 (0.0)	2/ 325 (0.6)	2/ 315 (0.6)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 186 (0.0)	0/ 325 (0.0)	0/ 315 (0.0)
Temperature (°C) AM	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 197 (0.0)	0/ 339 (0.0)	0/ 335 (0.0)
Temperature (°C) PM	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 186 (0.0)	0/ 325 (0.0)	0/ 315 (0.0)
Weight (kg) AM	≥ 7% Decrease	1/ 197 (0.5)	3/ 337 (0.9)	2/ 334 (0.6)
	≥ 7% Increase	6/ 197 (3.0)	6/ 337 (1.8)	4/ 334 (1.2)
Weight (kg) PM	≥ 7% Decrease	2/ 123 (1.6)	2/ 229 (0.9)	1/ 220 (0.5)
	≥ 7% Increase	3/ 123 (2.4)	6/ 229 (2.6)	1/ 220 (0.5)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表120）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 104 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（PSG 来院時、65 歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population		
MK-4305 LD	197	
MK-4305 HD	340	
Placebo	335	
Diastolic Blood Pressure (mmHg) PM Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg		
MK-4305 LD	2/ 186 (1.1)	-0.8 (-3.2, 2.1)
MK-4305 HD	1/ 325 (0.3)	-1.6 (-3.8, 0.0)
Placebo	6/ 315 (1.9)	
Systolic Blood Pressure (mmHg) AM Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg		
MK-4305 LD	3/ 197 (1.5)	1.0 (-0.8, 3.9)
MK-4305 HD	5/ 339 (1.5)	0.9 (-0.8, 2.9)
Placebo	2/ 335 (0.6)	
Systolic Blood Pressure (mmHg) PM Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg		
MK-4305 LD	0/ 186 (0.0)	-0.3 (-1.8, 1.7)
MK-4305 HD	4/ 325 (1.2)	0.9 (-0.7, 2.9)
Placebo	1/ 315 (0.3)	
Pulse Rate (beats/min) AM Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm		
MK-4305 LD	2/ 197 (1.0)	0.8 (-0.5, 3.5)
MK-4305 HD	4/ 339 (1.2)	0.9 (-0.6, 2.7)
Placebo	1/ 335 (0.3)	
Weight (kg) AM ≥ 7% Increase		
MK-4305 LD	6/ 197 (3.0)	1.9 (-0.5, 5.5)
MK-4305 HD	6/ 337 (1.8)	0.6 (-1.5, 2.8)
Placebo	4/ 334 (1.2)	
Weight (kg) PM ≥ 7% Decrease		
MK-4305 LD	2/ 123 (1.6)	1.2 (-1.1, 5.4)
MK-4305 HD	2/ 229 (0.9)	0.4 (-1.7, 2.7)
Placebo	1/ 220 (0.5)	
Weight (kg) PM ≥ 7% Increase		
MK-4305 LD	3/ 123 (2.4)	2.2 (-0.3, 6.9)
MK-4305 HD	6/ 229 (2.6)	2.2 (-0.1, 5.3)
Placebo	1/ 220 (0.5)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表121）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 105 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=291)	MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	2/ 286 (0.7)	3/ 661 (0.5)	1/ 550 (0.2)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	0/ 286 (0.0)	4/ 661 (0.6)	1/ 550 (0.2)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	3/ 286 (1.0)	5/ 661 (0.8)	1/ 550 (0.2)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	0/ 286 (0.0)	0/ 661 (0.0)	1/ 550 (0.2)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	0/ 286 (0.0)	4/ 661 (0.6)	1/ 550 (0.2)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	1/ 286 (0.3)	0/ 661 (0.0)	0/ 550 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 286 (0.0)	1/ 658 (0.2)	0/ 546 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	4/ 285 (1.4)	10/ 658 (1.5)	6/ 550 (1.1)
	≥ 7% Increase	8/ 285 (2.8)	16/ 658 (2.4)	4/ 550 (0.7)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表122）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 106 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population		
MK-4305 LD	291	
MK-4305 HD	664	
Placebo	556	
Systolic Blood Pressure (mmHg) Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg		
MK-4305 LD	3/ 286 (1.0)	0.8 (-0.4, 2.8)
MK-4305 HD	5/ 661 (0.8)	0.7 (-0.2, 1.7)
Placebo	1/ 550 (0.2)	
Weight (kg) ≥ 7% Decrease		
MK-4305 LD	4/ 285 (1.4)	0.3 (-1.4, 2.5)
MK-4305 HD	10/ 658 (1.5)	0.4 (-1.1, 1.8)
Placebo	6/ 550 (1.1)	
Weight (kg) ≥ 7% Increase		
MK-4305 LD	8/ 285 (2.8)	1.9 (0.0, 4.7)
MK-4305 HD	16/ 658 (2.4)	1.9 (0.5, 3.5)
Placebo	4/ 550 (0.7)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表123）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 107 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（PSG 来院時、65 歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=146)	MK-4305 HD (N=250)	Placebo (N=252)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) AM	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	0/ 146 (0.0)	1/ 250 (0.4)	2/ 252 (0.8)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	1/ 146 (0.7)	0/ 250 (0.0)	0/ 252 (0.0)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) PM	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	0/ 136 (0.0)	2/ 239 (0.8)	1/ 239 (0.4)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	2/ 136 (1.5)	1/ 239 (0.4)	0/ 239 (0.0)
Systolic Blood Pressure (mmHg) AM	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	0/ 146 (0.0)	3/ 250 (1.2)	0/ 252 (0.0)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	3/ 146 (2.1)	1/ 250 (0.4)	2/ 252 (0.8)
Systolic Blood Pressure (mmHg) PM	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	0/ 136 (0.0)	1/ 239 (0.4)	0/ 239 (0.0)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	1/ 136 (0.7)	2/ 239 (0.8)	0/ 239 (0.0)
Pulse Rate (beats/min) AM	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	1/ 146 (0.7)	2/ 250 (0.8)	0/ 252 (0.0)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 146 (0.0)	0/ 250 (0.0)	0/ 252 (0.0)
Pulse Rate (beats/min) PM	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	0/ 136 (0.0)	2/ 238 (0.8)	3/ 239 (1.3)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 136 (0.0)	0/ 238 (0.0)	0/ 239 (0.0)
Temperature (°C) AM	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 146 (0.0)	0/ 250 (0.0)	0/ 252 (0.0)
Temperature (°C) PM	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 136 (0.0)	0/ 239 (0.0)	0/ 239 (0.0)
Weight (kg) AM	≥ 7% Decrease	2/ 146 (1.4)	1/ 250 (0.4)	1/ 252 (0.4)
	≥ 7% Increase	0/ 146 (0.0)	2/ 250 (0.8)	4/ 252 (1.6)
Weight (kg) PM	≥ 7% Decrease	3/ 81 (3.7)	0/ 152 (0.0)	1/ 139 (0.7)
	≥ 7% Increase	0/ 81 (0.0)	0/ 152 (0.0)	0/ 139 (0.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表124）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 108 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率（いずれかの投与群で発現率 1%以上）第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）（PSG 来院時、65 歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)†
Patients in population		
MK-4305 LD	146	
MK-4305 HD	250	
Placebo	252	
Diastolic Blood Pressure (mmHg) PM Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg		
MK-4305 LD	2/ 136 (1.5)	1.3 (-0.3, 5.0)
MK-4305 HD	1/ 239 (0.4)	0.4 (-1.2, 2.3)
Placebo	0/ 239 (0.0)	
Systolic Blood Pressure (mmHg) AM Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg		
MK-4305 LD	0/ 146 (0.0)	0.0 (-1.5, 2.6)
MK-4305 HD	3/ 250 (1.2)	1.2 (-0.3, 3.5)
Placebo	0/ 252 (0.0)	
Systolic Blood Pressure (mmHg) AM Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg		
MK-4305 LD	3/ 146 (2.1)	1.2 (-1.2, 5.1)
MK-4305 HD	1/ 250 (0.4)	-0.4 (-2.5, 1.5)
Placebo	2/ 252 (0.8)	
Pulse Rate (beats/min) PM Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm		
MK-4305 LD	0/ 136 (0.0)	-1.2 (-3.6, 1.6)
MK-4305 HD	2/ 238 (0.8)	-0.4 (-2.9, 1.9)
Placebo	3/ 239 (1.3)	
Weight (kg) AM ≥ 7% Decrease		
MK-4305 LD	2/ 146 (1.4)	1.0 (-1.0, 4.5)
MK-4305 HD	1/ 250 (0.4)	0.0 (-1.9, 1.9)
Placebo	1/ 252 (0.4)	
Weight (kg) AM ≥ 7% Increase		
MK-4305 LD	0/ 146 (0.0)	-1.5 (-4.0, 1.1)
MK-4305 HD	2/ 250 (0.8)	-0.8 (-3.3, 1.4)
Placebo	4/ 252 (1.6)	
Weight (kg) PM ≥ 7% Decrease		
MK-4305 LD	3/ 81 (3.7)	3.2 (-0.6, 10.1)
MK-4305 HD	0/ 152 (0.0)	-0.7 (-3.9, 1.8)
Placebo	1/ 139 (0.7)	

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表125）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 109 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=202)	MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	0/ 201 (0.0)	0/ 625 (0.0)	1/ 462 (0.2)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	1/ 201 (0.5)	2/ 625 (0.3)	0/ 462 (0.0)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	1/ 201 (0.5)	3/ 625 (0.5)	1/ 462 (0.2)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	1/ 201 (0.5)	3/ 625 (0.5)	3/ 462 (0.6)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	1/ 201 (0.5)	1/ 625 (0.2)	4/ 462 (0.9)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 201 (0.0)	0/ 625 (0.0)	0/ 462 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 201 (0.0)	0/ 620 (0.0)	0/ 460 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	3/ 200 (1.5)	3/ 625 (0.5)	0/ 462 (0.0)
	≥ 7% Increase	2/ 200 (1.0)	2/ 625 (0.3)	7/ 462 (1.5)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表126）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 110 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population		
MK-4305 LD	202	
MK-4305 HD	627	
Placebo	469	
Weight (kg) ≥ 7% Decrease		
MK-4305 LD	3/ 200 (1.5)	1.5 (0.2, 4.4)
MK-4305 HD	3/ 625 (0.5)	0.5 (-0.3, 1.5)
Placebo	0/ 462 (0.0)	
Weight (kg) ≥ 7% Increase		
MK-4305 LD	2/ 200 (1.0)	-1.2 (-3.7, 1.5)
MK-4305 HD	2/ 625 (0.3)	-1.0 (-2.6, 0.1)
Placebo	7/ 462 (1.5)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表127）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 111 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	4/ 661 (0.6)	2/ 550 (0.4)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	7/ 661 (1.1)	2/ 550 (0.4)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	7/ 661 (1.1)	3/ 550 (0.5)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	2/ 661 (0.3)	1/ 550 (0.2)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	4/ 661 (0.6)	2/ 550 (0.4)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 661 (0.0)	0/ 550 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	2/ 658 (0.3)	0/ 546 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	19/ 658 (2.9)	15/ 550 (2.7)
	≥ 7% Increase	33/ 658 (5.0)	16/ 550 (2.9)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表128）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 112 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)	Difference in % vs. Placebo
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	7/ 661 (1.1)	2/ 550 (0.4)	0.6 (-0.5, 1.8)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	7/ 661 (1.1)	3/ 550 (0.5)	0.6 (-0.6, 1.8)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	19/ 658 (2.9)	15/ 550 (2.7)	-0.4 (-2.6, 1.5)
	≥ 7% Increase	33/ 658 (5.0)	16/ 550 (2.9)	1.7 (-0.7, 3.9)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表129）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 113 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	1/ 625 (0.2)	1/ 462 (0.2)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	2/ 625 (0.3)	0/ 462 (0.0)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	4/ 625 (0.6)	1/ 462 (0.2)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	3/ 625 (0.5)	4/ 462 (0.9)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	3/ 625 (0.5)	6/ 462 (1.3)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 625 (0.0)	0/ 462 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 620 (0.0)	0/ 460 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	13/ 625 (2.1)	9/ 462 (1.9)
	≥ 7% Increase	15/ 625 (2.4)	14/ 462 (3.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表130）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 114 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)	Difference in % vs. Placebo
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	3/ 625 (0.5)	6/ 462 (1.3)	-1.2 (-2.9, -0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	13/ 625 (2.1)	9/ 462 (1.9)	-0.4 (-2.6, 1.3)
	≥ 7% Increase	15/ 625 (2.4)	14/ 462 (3.0)	-1.1 (-3.4, 0.9)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表131）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 115 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=291)	Placebo (N=449)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	2/ 286 (0.7)	1/ 444 (0.2)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	1/ 286 (0.3)	1/ 444 (0.2)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	4/ 286 (1.4)	3/ 444 (0.7)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	0/ 286 (0.0)	1/ 444 (0.2)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	0/ 286 (0.0)	2/ 444 (0.5)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	1/ 286 (0.3)	0/ 444 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 286 (0.0)	0/ 444 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	6/ 285 (2.1)	7/ 444 (1.6)
	≥ 7% Increase	11/ 285 (3.9)	9/ 444 (2.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表132）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 116 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=291)	Placebo (N=449)	Difference in % vs. Placebo
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	4/ 286 (1.4)	3/ 444 (0.7)	0.7 (-0.9, 2.9)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	6/ 285 (2.1)	7/ 444 (1.6)	0.5 (-1.5, 3.1)
	≥ 7% Increase	11/ 285 (3.9)	9/ 444 (2.0)	1.8 (-0.6, 4.9)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表133）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 117 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=202)	Placebo (N=318)
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 50 mmHg and Decrease ≥ 15 mmHg	0/ 201 (0.0)	1/ 313 (0.3)
	Value ≥ 105 mmHg and Increase ≥ 15 mmHg	1/ 201 (0.5)	0/ 313 (0.0)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≤ 90 mmHg and Decrease ≥ 20 mmHg	1/ 201 (0.5)	1/ 313 (0.3)
	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	2/ 201 (1.0)	2/ 313 (0.6)
Pulse Rate (beats/min)	Value ≤ 50 bpm and Decrease ≥ 15 bpm	1/ 201 (0.5)	1/ 313 (0.3)
	Value ≥ 120 bpm and Increase ≥ 15 bpm	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
Temperature (°C)	Value ≥ 38.3 Centigrade and Increase ≥ 1 Centigrade	0/ 201 (0.0)	0/ 313 (0.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	4/ 200 (2.0)	1/ 313 (0.3)
	≥ 7% Increase	3/ 200 (1.5)	7/ 313 (2.2)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表134）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 118 バイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（非 PSG 来院時、65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=202)	Placebo (N=318)	Difference in % vs. Placebo
Vital Sign Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)[†]
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value ≥ 180 mmHg and Increase ≥ 20 mmHg	2/ 201 (1.0)	2/ 313 (0.6)	0.3 (-1.6, 3.0)
Weight (kg)	≥ 7% Decrease	4/ 200 (2.0)	1/ 313 (0.3)	1.7 (-0.0, 4.8)
	≥ 7% Increase	3/ 200 (1.5)	7/ 313 (2.2)	-0.7 (-3.3, 2.3)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid pre- and post-treatment values of the parameter.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表135）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 119 心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=291)	MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	32/ 282 (11.3)	74/ 657 (11.3)	71/ 546 (13.0)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	1/ 282 (0.4)	1/ 657 (0.2)	4/ 546 (0.7)
	Value ≥ 500 msec	0/ 283 (0.0)	1/ 658 (0.2)	0/ 548 (0.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表136）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 120 心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population		
MK-4305 LD	291	
MK-4305 HD	664	
Placebo	556	
QTc Interval Bazett (msec) Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec		
MK-4305 LD	32/ 282 (11.3)	-2.6 (-7.4, 2.5)
MK-4305 HD	74/ 657 (11.3)	-1.5 (-5.3, 2.3)
Placebo	71/ 546 (13.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表137）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 121 心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 LD (N=202)	MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	16/ 200 (8.0)	56/ 619 (9.0)	36/ 459 (7.8)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	0/ 200 (0.0)	1/ 619 (0.2)	3/ 459 (0.7)
	Value ≥ 500 msec	0/ 200 (0.0)	1/ 622 (0.2)	1/ 460 (0.2)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表138）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 122 心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n/m (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population		
MK-4305 LD	202	
MK-4305 HD	627	
Placebo	469	
QTc Interval Bazett (msec) Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec		
MK-4305 LD	16/ 200 (8.0)	2.5 (-1.8, 7.6)
MK-4305 HD	56/ 619 (9.0)	0.5 (-3.1, 3.9)
Placebo	36/ 459 (7.8)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表139）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 123 心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	87/ 657 (13.2)	76/ 546 (13.9)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	2/ 657 (0.3)	5/ 546 (0.9)
	Value ≥ 500 msec	1/ 658 (0.2)	0/ 549 (0.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表140）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 124 心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=664)	Placebo (N=556)	Difference in % vs. Placebo
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)†
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	87/ 657 (13.2)	76/ 546 (13.9)	-0.8 (-4.9, 3.1)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表141）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 125 心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	73/ 619 (11.8)	48/ 460 (10.4)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	2/ 619 (0.3)	5/ 460 (1.1)
	Value ≥ 500 msec	1/ 623 (0.2)	1/ 461 (0.2)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料5.3.5.3.3: ISS]（表142）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 126　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009		MK-4305 HD (N=627)	Placebo (N=469)	Difference in % vs. Placebo
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)†
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	73/ 619 (11.8)	48/ 460 (10.4)	-0.3 (-4.3, 3.5)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	2/ 619 (0.3)	5/ 460 (1.1)	-1.0 (-2.7, -0.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 143）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 127　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=291)	Placebo (N=449)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	32/ 282 (11.3)	64/ 441 (14.5)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	1/ 282 (0.4)	5/ 441 (1.1)
	Value ≥ 500 msec	0/ 283 (0.0)	0/ 443 (0.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 144）から引用

付録 2.7.4: 128　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=291)	Placebo (N=449)	Difference in % vs. Placebo
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)†
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	32/ 282 (11.3)	64/ 441 (14.5)	-3.1 (-7.9, 2.1)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	1/ 282 (0.4)	5/ 441 (1.1)	-0.8 (-2.3, 0.9)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 145）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 129　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=202)	Placebo (N=318)
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	17/ 200 (8.5)	18/ 311 (5.8)
	Prolongation compared to baseline > 60 msec	0/ 200 (0.0)	1/ 311 (0.3)
	Value ≥ 500 msec	0/ 200 (0.0)	0/ 312 (0.0)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 146）から引用

付録 2.7.4: 130　心電図測定値の事前に規定した範囲を超える変動の発現率
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029		MK-4305 LD (N=202)	Placebo (N=318)	Difference in % vs. Placebo
ECG Parameter	Predefined Limit	n/m (%)	n/m (%)	Estimate (95% CI)†
QTc Interval Bazett (msec)	Prolongation compared to baseline ≥ 30 to ≤ 60 msec	17/ 200 (8.5)	18/ 311 (5.8)	2.7 (-1.8, 7.8)

N = Number of patients treated by study medication (took at least one tablet of study drug) during the indicated phase.

m = Number of treated patients with valid post-treatment value of the parameter. In addition, for prolongation criteria, patients must also have a valid pre-treatment value.

n = Number of patients meeting the predefined limit criteria.

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight).

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 147）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 131　性別による有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Male						Female					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	174		507		384		319		784		641	
with one or more adverse events	71	(40.8)	247	(48.7)	165	(43.0)	158	(49.5)	411	(52.4)	313	(48.8)
with no adverse event	103	(59.2)	260	(51.3)	219	(57.0)	161	(50.5)	373	(47.6)	328	(51.2)
with drug-related† adverse events	36	(20.7)	125	(24.7)	52	(13.5)	73	(22.9)	204	(26.0)	102	(15.9)
with serious adverse events	0	(0.0)	7	(1.4)	8	(2.1)	3	(0.9)	11	(1.4)	15	(2.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
discontinued‡ due to an adverse event	7	(4.0)	35	(6.9)	16	(4.2)	8	(2.5)	45	(5.7)	34	(5.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	6	(3.4)	23	(4.5)	12	(3.1)	7	(2.2)	30	(3.8)	13	(2.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	5	(1.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	4	(0.5)	10	(1.6)

C Confidential

付録 2.7.4: 131　性別による有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	Male						Female					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 148）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 132　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（男性、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	174		507		384	
with one or more adverse events	71	(40.8)	247	(48.7)	165	(43.0)
with no adverse events	103	(59.2)	260	(51.3)	219	(57.0)
胃腸障害	13	(7.5)	38	(7.5)	29	(7.6)
下痢	6	(3.4)	5	(1.0)	5	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(6.3)	32	(6.3)	16	(4.2)
疲労	4	(2.3)	17	(3.4)	7	(1.8)
感染症および寄生虫症	15	(8.6)	55	(10.8)	50	(13.0)
鼻咽頭炎	6	(3.4)	18	(3.6)	20	(5.2)
傷害、中毒および処置合併症	12	(6.9)	29	(5.7)	16	(4.2)
薬剤誤投与	7	(4.0)	14	(2.8)	7	(1.8)
臨床検査	7	(4.0)	26	(5.1)	15	(3.9)
代謝および栄養障害	2	(1.1)	12	(2.4)	3	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	6	(3.4)	30	(5.9)	30	(7.8)
背部痛	1	(0.6)	3	(0.6)	10	(2.6)
神経系障害	20	(11.5)	100	(19.7)	50	(13.0)
浮動性めまい	4	(2.3)	10	(2.0)	10	(2.6)
頭痛	7	(4.0)	25	(4.9)	22	(5.7)
傾眠	6	(3.4)	51	(10.1)	16	(4.2)

C Confidential

付録 2.7.4: 132　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（男性、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	11	(6.3)	33	(6.5)	12	(3.1)
悪夢	5	(2.9)	6	(1.2)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(4.6)	17	(3.4)	5	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	8	(4.6)	8	(1.6)	6	(1.6)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 149）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 133　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（女性、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	319		784		641	
with one or more adverse events	158	(49.5)	411	(52.4)	313	(48.8)
with no adverse events	161	(50.5)	373	(47.6)	328	(51.2)
心臓障害	7	(2.2)	8	(1.0)	14	(2.2)
眼障害	8	(2.5)	16	(2.0)	13	(2.0)
胃腸障害	26	(8.2)	83	(10.6)	53	(8.3)
下痢	6	(1.9)	16	(2.0)	10	(1.6)
口内乾燥	7	(2.2)	27	(3.4)	8	(1.2)
悪心	5	(1.6)	18	(2.3)	11	(1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(6.3)	60	(7.7)	30	(4.7)
疲労	7	(2.2)	32	(4.1)	11	(1.7)
感染症および寄生虫症	55	(17.2)	106	(13.5)	97	(15.1)
鼻咽頭炎	20	(6.3)	31	(4.0)	36	(5.6)
上気道感染	7	(2.2)	21	(2.7)	10	(1.6)
尿路感染	8	(2.5)	14	(1.8)	18	(2.8)
傷害、中毒および処置合併症	19	(6.0)	33	(4.2)	41	(6.4)
薬剤誤投与	9	(2.8)	11	(1.4)	16	(2.5)
臨床検査	15	(4.7)	31	(4.0)	24	(3.7)
代謝および栄養障害	2	(0.6)	19	(2.4)	6	(0.9)

C Confidential

付録 2.7.4: 133　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（女性、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	19	(6.0)	77	(9.8)	50	(7.8)
背部痛	6	(1.9)	13	(1.7)	13	(2.0)
神経系障害	63	(19.7)	176	(22.4)	85	(13.3)
浮動性めまい	11	(3.4)	22	(2.8)	19	(3.0)
頭痛	29	(9.1)	60	(7.7)	39	(6.1)
傾眠	27	(8.5)	87	(11.1)	15	(2.3)
精神障害	17	(5.3)	52	(6.6)	20	(3.1)
異常な夢	7	(2.2)	19	(2.4)	4	(0.6)
悪夢	2	(0.6)	16	(2.0)	5	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(3.1)	31	(4.0)	23	(3.6)
咳嗽	7	(2.2)	8	(1.0)	7	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	10	(3.1)	26	(3.3)	23	(3.6)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 150）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 134　性別による有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Male						Female					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	105		252		214		186		412		342	
with one or more adverse events	46	(43.8)	128	(50.8)	90	(42.1)	84	(45.2)	214	(51.9)	156	(45.6)
with no adverse event	59	(56.2)	124	(49.2)	124	(57.9)	102	(54.8)	198	(48.1)	186	(54.4)
with drug-related† adverse events	25	(23.8)	69	(27.4)	25	(11.7)	42	(22.6)	111	(26.9)	60	(17.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	2	(0.8)	4	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.0)	8	(2.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)
discontinued‡ due to an adverse event	5	(4.8)	18	(7.1)	8	(3.7)	3	(1.6)	22	(5.3)	16	(4.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	4	(3.8)	15	(6.0)	5	(2.3)	3	(1.6)	13	(3.2)	10	(2.9)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.7)	6	(1.8)

C Confidential

付録 2.7.4: 134　性別による有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	Male						Female					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 151）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 135　性別による有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Male						Female					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	69		255		170		133		372		299	
with one or more adverse events	25	(36.2)	119	(46.7)	75	(44.1)	74	(55.6)	197	(53.0)	157	(52.5)
with no adverse event	44	(63.8)	136	(53.3)	95	(55.9)	59	(44.4)	175	(47.0)	142	(47.5)
with drug-related† adverse events	11	(15.9)	56	(22.0)	27	(15.9)	31	(23.3)	93	(25.0)	42	(14.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	5	(2.0)	4	(2.4)	3	(2.3)	7	(1.9)	7	(2.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	2	(2.9)	17	(6.7)	8	(4.7)	5	(3.8)	23	(6.2)	18	(6.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(2.9)	8	(3.1)	7	(4.1)	4	(3.0)	17	(4.6)	3	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.3)	4	(1.3)

Confidential

付録 2.7.4: 135　性別による有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	Male						Female					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 152）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 136　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（男性、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	105		252		214	
with one or more adverse events	46	(43.8)	128	(50.8)	90	(42.1)
with no adverse events	59	(56.2)	124	(49.2)	124	(57.9)
眼障害	3	(2.9)	5	(2.0)	1	(0.5)
胃腸障害	6	(5.7)	22	(8.7)	19	(8.9)
口内乾燥	0	(0.0)	5	(2.0)	5	(2.3)
悪心	1	(1.0)	8	(3.2)	3	(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(7.6)	20	(7.9)	7	(3.3)
疲労	4	(3.8)	9	(3.6)	4	(1.9)
感染症および寄生虫症	8	(7.6)	27	(10.7)	32	(15.0)
インフルエンザ	1	(1.0)	5	(2.0)	3	(1.4)
鼻咽頭炎	4	(3.8)	11	(4.4)	15	(7.0)
傷害、中毒および処置合併症	11	(10.5)	15	(6.0)	8	(3.7)
薬剤誤投与	7	(6.7)	10	(4.0)	5	(2.3)
臨床検査	5	(4.8)	13	(5.2)	10	(4.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.9)	2	(0.8)	4	(1.9)
代謝および栄養障害	2	(1.9)	6	(2.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.9)	14	(5.6)	11	(5.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 136　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（男性、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	13	(12.4)	57	(22.6)	27	(12.6)
浮動性めまい	2	(1.9)	5	(2.0)	2	(0.9)
頭痛	5	(4.8)	14	(5.6)	14	(6.5)
鎮静	0	(0.0)	5	(2.0)	3	(1.4)
傾眠	5	(4.8)	31	(12.3)	8	(3.7)
精神障害	8	(7.6)	21	(8.3)	6	(2.8)
異常な夢	2	(1.9)	5	(2.0)	2	(0.9)
悪夢	4	(3.8)	2	(0.8)	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(3.8)	8	(3.2)	2	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	5	(4.8)	3	(1.2)	1	(0.5)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 153）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 137　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（女性、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	186		412		342	
with one or more adverse events	84	(45.2)	214	(51.9)	156	(45.6)
with no adverse events	102	(54.8)	198	(48.1)	186	(54.4)
眼障害	3	(1.6)	10	(2.4)	7	(2.0)
胃腸障害	14	(7.5)	42	(10.2)	27	(7.9)
口内乾燥	4	(2.2)	13	(3.2)	1	(0.3)
悪心	2	(1.1)	12	(2.9)	7	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(5.9)	34	(8.3)	12	(3.5)
疲労	4	(2.2)	16	(3.9)	6	(1.8)
感染症および寄生虫症	26	(14.0)	63	(15.3)	55	(16.1)
インフルエンザ	2	(1.1)	9	(2.2)	6	(1.8)
鼻咽頭炎	15	(8.1)	20	(4.9)	22	(6.4)
上気道感染	2	(1.1)	11	(2.7)	6	(1.8)
尿路感染	2	(1.1)	7	(1.7)	7	(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	13	(7.0)	21	(5.1)	19	(5.6)
薬剤誤投与	8	(4.3)	7	(1.7)	8	(2.3)
臨床検査	12	(6.5)	18	(4.4)	9	(2.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.2)	4	(1.0)	2	(0.6)
代謝および栄養障害	2	(1.1)	12	(2.9)	3	(0.9)

C Confidential

付録 2.7.4: 137　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（女性、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	10	(5.4)	37	(9.0)	23	(6.7)
背部痛	2	(1.1)	8	(1.9)	7	(2.0)
神経系障害	37	(19.9)	100	(24.3)	45	(13.2)
浮動性めまい	5	(2.7)	13	(3.2)	4	(1.2)
頭痛	17	(9.1)	36	(8.7)	22	(6.4)
傾眠	17	(9.1)	52	(12.6)	8	(2.3)
精神障害	6	(3.2)	31	(7.5)	14	(4.1)
異常な夢	2	(1.1)	12	(2.9)	4	(1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(3.8)	18	(4.4)	10	(2.9)
咳嗽	4	(2.2)	5	(1.2)	4	(1.2)
皮膚および皮下組織障害	3	(1.6)	13	(3.2)	9	(2.6)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 154）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 138　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（男性、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	69		255		170	
with one or more adverse events	25	(36.2)	119	(46.7)	75	(44.1)
with no adverse events	44	(63.8)	136	(53.3)	95	(55.9)
心臓障害	2	(2.9)	6	(2.4)	3	(1.8)
眼障害	0	(0.0)	2	(0.8)	4	(2.4)
胃腸障害	7	(10.1)	16	(6.3)	10	(5.9)
下痢	4	(5.8)	2	(0.8)	2	(1.2)
口内乾燥	2	(2.9)	4	(1.6)	1	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(4.3)	12	(4.7)	9	(5.3)
疲労	0	(0.0)	8	(3.1)	3	(1.8)
感染症および寄生虫症	7	(10.1)	28	(11.0)	18	(10.6)
インフルエンザ	2	(2.9)	2	(0.8)	3	(1.8)
鼻咽頭炎	2	(2.9)	7	(2.7)	5	(2.9)
上気道感染	1	(1.4)	6	(2.4)	2	(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.4)	14	(5.5)	8	(4.7)
臨床検査	2	(2.9)	13	(5.1)	5	(2.9)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	6	(2.4)	3	(1.8)

C Confidential

付録 2.7.4: 138　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（男性、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	3	(4.3)	16	(6.3)	19	(11.2)
背部痛	0	(0.0)	2	(0.8)	7	(4.1)
筋肉痛	0	(0.0)	5	(2.0)	2	(1.2)
神経系障害	7	(10.1)	43	(16.9)	23	(13.5)
浮動性めまい	2	(2.9)	5	(2.0)	8	(4.7)
頭痛	2	(2.9)	11	(4.3)	8	(4.7)
傾眠	1	(1.4)	20	(7.8)	8	(4.7)
精神障害	3	(4.3)	12	(4.7)	6	(3.5)
異常な夢	0	(0.0)	3	(1.2)	4	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(5.8)	9	(3.5)	3	(1.8)
咳嗽	2	(2.9)	4	(1.6)	2	(1.2)
皮膚および皮下組織障害	3	(4.3)	5	(2.0)	5	(2.9)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 155）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 139　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（女性、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	133		372		299	
with one or more adverse events	74	(55.6)	197	(53.0)	157	(52.5)
with no adverse events	59	(44.4)	175	(47.0)	142	(47.5)
心臓障害	4	(3.0)	5	(1.3)	10	(3.3)
耳および迷路障害	3	(2.3)	2	(0.5)	4	(1.3)
眼障害	5	(3.8)	6	(1.6)	6	(2.0)
胃腸障害	12	(9.0)	41	(11.0)	26	(8.7)
下痢	4	(3.0)	12	(3.2)	5	(1.7)
口内乾燥	3	(2.3)	14	(3.8)	7	(2.3)
胃食道逆流性疾患	3	(2.3)	2	(0.5)	2	(0.7)
悪心	3	(2.3)	6	(1.6)	4	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(6.8)	26	(7.0)	18	(6.0)
疲労	3	(2.3)	16	(4.3)	5	(1.7)
感染症および寄生虫症	29	(21.8)	43	(11.6)	42	(14.0)
膀胱炎	3	(2.3)	3	(0.8)	1	(0.3)
胃腸炎	3	(2.3)	1	(0.3)	2	(0.7)
鼻咽頭炎	5	(3.8)	11	(3.0)	14	(4.7)
上気道感染	5	(3.8)	10	(2.7)	4	(1.3)
尿路感染	6	(4.5)	7	(1.9)	11	(3.7)
傷害、中毒および処置合併症	6	(4.5)	12	(3.2)	22	(7.4)

C Confidential

付録 2.7.4: 139　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（女性、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	6	(4.5)	12	(3.2)	22	(7.4)
薬剤誤投与	1	(0.8)	4	(1.1)	8	(2.7)
転倒	3	(2.3)	2	(0.5)	6	(2.0)
臨床検査	3	(2.3)	13	(3.5)	15	(5.0)
筋骨格系および結合組織障害	9	(6.8)	40	(10.8)	27	(9.0)
関節痛	1	(0.8)	10	(2.7)	3	(1.0)
背部痛	4	(3.0)	5	(1.3)	6	(2.0)
四肢痛	1	(0.8)	7	(1.9)	6	(2.0)
神経系障害	26	(19.5)	76	(20.4)	40	(13.4)
浮動性めまい	6	(4.5)	9	(2.4)	15	(5.0)
頭痛	12	(9.0)	24	(6.5)	17	(5.7)
傾眠	10	(7.5)	35	(9.4)	7	(2.3)
精神障害	11	(8.3)	21	(5.6)	6	(2.0)
異常な夢	5	(3.8)	7	(1.9)	0	(0.0)
悪夢	0	(0.0)	8	(2.2)	3	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.3)	13	(3.5)	13	(4.3)
咳嗽	3	(2.3)	3	(0.8)	3	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	7	(5.3)	13	(3.5)	14	(4.7)
そう痒症	3	(2.3)	1	(0.3)	4	(1.3)

C Confidential

付録 2.7.4: 139　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（女性、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	3	(2.3)	7	(1.9)	7	(2.3)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 156）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 140　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（白人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	358		1,039		784	
with one or more adverse events	168	(46.9)	546	(52.6)	385	(49.1)
with no adverse event	190	(53.1)	493	(47.4)	399	(50.9)
with drug-related† adverse events	78	(21.8)	269	(25.9)	122	(15.6)
with serious adverse events	3	(0.8)	16	(1.5)	20	(2.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
who died	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
discontinued‡ due to an adverse event	11	(3.1)	72	(6.9)	41	(5.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	9	(2.5)	48	(4.6)	21	(2.7)
discontinued due to a serious adverse event	1	(0.3)	8	(0.8)	9	(1.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 157）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 141　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（アジア人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	93		130		125	
with one or more adverse events	42	(45.2)	60	(46.2)	44	(35.2)
with no adverse event	51	(54.8)	70	(53.8)	81	(64.8)
with drug-related† adverse events	22	(23.7)	38	(29.2)	14	(11.2)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	3	(3.2)	3	(2.3)	7	(5.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(3.2)	3	(2.3)	2	(1.6)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 158）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 142　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（黒人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	19		71		70	
with one or more adverse events	9	(47.4)	32	(45.1)	31	(44.3)
with no adverse event	10	(52.6)	39	(54.9)	39	(55.7)
with drug-related† adverse events	3	(15.8)	14	(19.7)	14	(20.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	3	(4.2)	1	(1.4)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 159）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 143　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の人種、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	23		51		46	
with one or more adverse events	10	(43.5)	20	(39.2)	18	(39.1)
with no adverse event	13	(56.5)	31	(60.8)	28	(60.9)
with drug-related† adverse events	6	(26.1)	8	(15.7)	4	(8.7)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(4.3)	2	(3.9)	1	(2.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(4.3)	1	(2.0)	1	(2.2)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 160）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 144　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（白人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	358		1,039		784	
with one or more adverse events	168	(46.9)	546	(52.6)	385	(49.1)
with no adverse events	190	(53.1)	493	(47.4)	399	(50.9)
心臓障害	8	(2.2)	14	(1.3)	15	(1.9)
眼障害	10	(2.8)	18	(1.7)	14	(1.8)
胃腸障害	31	(8.7)	108	(10.4)	59	(7.5)
下痢	9	(2.5)	20	(1.9)	11	(1.4)
口内乾燥	9	(2.5)	33	(3.2)	11	(1.4)
悪心	6	(1.7)	26	(2.5)	11	(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(5.3)	75	(7.2)	42	(5.4)
疲労	4	(1.1)	45	(4.3)	17	(2.2)
感染症および寄生虫症	57	(15.9)	136	(13.1)	120	(15.3)
鼻咽頭炎	19	(5.3)	36	(3.5)	40	(5.1)
上気道感染	7	(2.0)	25	(2.4)	11	(1.4)
尿路感染	7	(2.0)	14	(1.3)	16	(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	20	(5.6)	48	(4.6)	44	(5.6)
薬剤誤投与	10	(2.8)	16	(1.5)	13	(1.7)
臨床検査	17	(4.7)	38	(3.7)	26	(3.3)
代謝および栄養障害	2	(0.6)	27	(2.6)	8	(1.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 144　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（白人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	22	(6.1)	93	(9.0)	63	(8.0)
背部痛	7	(2.0)	14	(1.3)	14	(1.8)
神経系障害	60	(16.8)	228	(21.9)	113	(14.4)
浮動性めまい	9	(2.5)	26	(2.5)	26	(3.3)
頭痛	29	(8.1)	74	(7.1)	55	(7.0)
傾眠	23	(6.4)	109	(10.5)	23	(2.9)
精神障害	19	(5.3)	76	(7.3)	30	(3.8)
異常な夢	7	(2.0)	26	(2.5)	10	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	(3.6)	39	(3.8)	25	(3.2)
咳嗽	8	(2.2)	11	(1.1)	8	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	16	(4.5)	32	(3.1)	24	(3.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 161）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 145　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（アジア人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	93		130		125	
with one or more adverse events	42	(45.2)	60	(46.2)	44	(35.2)
with no adverse events	51	(54.8)	70	(53.8)	81	(64.8)
心臓障害	1	(1.1)	3	(2.3)	1	(0.8)
胃腸障害	6	(6.5)	7	(5.4)	10	(8.0)
便秘	3	(3.2)	0	(0.0)	1	(0.8)
下痢	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.8)
悪心	1	(1.1)	1	(0.8)	3	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(9.7)	12	(9.2)	2	(1.6)
疲労	4	(4.3)	1	(0.8)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	3	(2.3)	0	(0.0)
倦怠感	1	(1.1)	6	(4.6)	2	(1.6)
感染症および寄生虫症	10	(10.8)	16	(12.3)	19	(15.2)
膀胱炎	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.8)
鼻咽頭炎	6	(6.5)	11	(8.5)	13	(10.4)
傷害、中毒および処置合併症	6	(6.5)	5	(3.8)	2	(1.6)
薬剤誤投与	4	(4.3)	3	(2.3)	2	(1.6)
臨床検査	5	(5.4)	17	(13.1)	7	(5.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.2)	2	(1.5)	2	(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.2)	2	(1.5)	2	(1.6)
細菌検査陽性	1	(1.1)	3	(2.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 145　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（アジア人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	5	(5.4)	17	(13.1)	7	(5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.1)	2	(1.5)	3	(2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	4	(3.1)	5	(4.0)
神経系障害	14	(15.1)	24	(18.5)	7	(5.6)
浮動性めまい	4	(4.3)	2	(1.5)	1	(0.8)
頭痛	4	(4.3)	4	(3.1)	0	(0.0)
傾眠	8	(8.6)	17	(13.1)	5	(4.0)
精神障害	5	(5.4)	5	(3.8)	1	(0.8)
悪夢	2	(2.2)	2	(1.5)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.2)	3	(2.3)	1	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	2	(2.2)	1	(0.8)	3	(2.4)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 162）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 146　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（黒人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	19		71		70	
with one or more adverse events	9	(47.4)	32	(45.1)	31	(44.3)
with no adverse events	10	(52.6)	39	(54.9)	39	(55.7)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
眼障害	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.9)
胃腸障害	2	(10.5)	3	(4.2)	9	(12.9)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
下痢	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(1.4)
口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
歯の障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.3)	3	(4.2)	2	(2.9)
疲労	1	(5.3)	3	(4.2)	1	(1.4)
感染症および寄生虫症	2	(10.5)	7	(9.9)	5	(7.1)
鼻咽頭炎	1	(5.3)	2	(2.8)	2	(2.9)
上気道感染	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)
尿路感染	1	(5.3)	0	(0.0)	2	(2.9)
傷害、中毒および処置合併症	4	(21.1)	8	(11.3)	9	(12.9)
偶発的過量投与	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)
挫傷	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬剤誤投与	2	(10.5)	5	(7.0)	6	(8.6)

C Confidential

付録 2.7.4: 146　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（黒人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	4	(21.1)	8	(11.3)	9	(12.9)
転倒	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂傷	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(1.4)
臨床検査	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(5.7)
代謝および栄養障害	1	(5.3)	1	(1.4)	0	(0.0)
食欲減退	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.3)	6	(8.5)	8	(11.4)
関節痛	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)
背部痛	0	(0.0)	1	(1.4)	6	(8.6)
四肢痛	1	(5.3)	1	(1.4)	1	(1.4)
神経系障害	3	(15.8)	12	(16.9)	9	(12.9)
浮動性めまい	1	(5.3)	1	(1.4)	1	(1.4)
頭痛	1	(5.3)	4	(5.6)	3	(4.3)
知覚過敏	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
嗜眠	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	6	(8.5)	2	(2.9)
精神障害	2	(10.5)	4	(5.6)	1	(1.4)
異常な夢	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)
抑うつ気分	1	(5.3)	1	(1.4)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.3)	1	(1.4)	2	(2.9)
鼻閉	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 146　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（黒人、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
血管障害	1	(5.3)	2	(2.8)	1	(1.4)
高血圧	1	(5.3)	1	(1.4)	1	(1.4)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 163）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 147　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の人種、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	23		51		46	
with one or more adverse events	10	(43.5)	20	(39.2)	18	(39.1)
with no adverse events	13	(56.5)	31	(60.8)	28	(60.9)
血液およびリンパ系障害	1	(4.3)	1	(2.0)	0	(0.0)
貧血	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
眼障害	1	(4.3)	2	(3.9)	1	(2.2)
調節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
眼痛	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
羞明	1	(4.3)	1	(2.0)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	3	(5.9)	4	(8.7)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
下痢	0	(0.0)	1	(2.0)	2	(4.3)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(3.9)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(8.7)	2	(3.9)	0	(0.0)
疲労	2	(8.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(4.3)	2	(3.9)	3	(6.5)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
歯肉膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)

Confidential

付録 2.7.4: 147　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の人種、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	1	(4.3)	2	(3.9)	3	(6.5)
上気道感染	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	(4.3)	1	(2.0)	2	(4.3)
薬剤誤投与	0	(0.0)	1	(2.0)	2	(4.3)
靭帯捻挫	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(2.0)	2	(4.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
血中アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	2	(3.9)	1	(2.2)
食欲減退	0	(0.0)	2	(3.9)	0	(0.0)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	2	(8.7)	4	(7.8)	4	(8.7)
関節痛	1	(4.3)	0	(0.0)	2	(4.3)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)
筋骨格痛	1	(4.3)	1	(2.0)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	2	(3.9)	1	(2.2)
四肢痛	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.2)
神経系障害	6	(26.1)	12	(23.5)	6	(13.0)
健忘	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 147　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の人種、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	6	(26.1)	12	(23.5)	6	(13.0)
糖尿病性ニューロパチー	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(4.3)	3	(5.9)	1	(2.2)
味覚異常	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(2.2)
頭痛	2	(8.7)	3	(5.9)	3	(6.5)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
錯感覚	1	(4.3)	1	(2.0)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
感覚障害	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(2.2)
傾眠	2	(8.7)	6	(11.8)	1	(2.2)
緊張性頭痛	1	(4.3)	1	(2.0)	0	(0.0)
精神障害	2	(8.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
激越	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪夢	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(8.7)	5	(9.8)	0	(0.0)
咳嗽	1	(4.3)	2	(3.9)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(4.3)	2	(3.9)	0	(0.0)
咽頭の炎症	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
くしゃみ	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
冷汗	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 147　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の人種、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 164）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 148　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（白人、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	203		507		401	
with one or more adverse events	91	(44.8)	273	(53.8)	181	(45.1)
with no adverse event	112	(55.2)	234	(46.2)	220	(54.9)
with drug-related† adverse events	44	(21.7)	144	(28.4)	65	(16.2)
with serious adverse events	0	(0.0)	5	(1.0)	10	(2.5)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
who died	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
discontinued‡ due to an adverse event	4	(2.0)	36	(7.1)	19	(4.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(1.5)	26	(5.1)	12	(3.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(1.5)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 165）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 149　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（白人、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	155		532		383	
with one or more adverse events	77	(49.7)	273	(51.3)	204	(53.3)
with no adverse event	78	(50.3)	259	(48.7)	179	(46.7)
with drug-related† adverse events	34	(21.9)	125	(23.5)	57	(14.9)
with serious adverse events	3	(1.9)	11	(2.1)	10	(2.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	7	(4.5)	36	(6.8)	22	(5.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	6	(3.9)	22	(4.1)	9	(2.3)
discontinued due to a serious adverse event	1	(0.6)	5	(0.9)	3	(0.8)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 166）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 150　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（アジア人、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	61		81		84	
with one or more adverse events	28	(45.9)	35	(43.2)	30	(35.7)
with no adverse event	33	(54.1)	46	(56.8)	54	(64.3)
with drug-related† adverse events	17	(27.9)	21	(25.9)	8	(9.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	3	(4.9)	2	(2.5)	4	(4.8)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(4.9)	2	(2.5)	2	(2.4)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 167）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 151　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（アジア人、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	32		49		41	
with one or more adverse events	14	(43.8)	25	(51.0)	14	(34.1)
with no adverse event	18	(56.3)	24	(49.0)	27	(65.9)
with drug-related† adverse events	5	(15.6)	17	(34.7)	6	(14.6)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(2.0)	3	(7.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 168）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 152　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（黒人、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	13		45		45	
with one or more adverse events	5	(38.5)	21	(46.7)	22	(48.9)
with no adverse event	8	(61.5)	24	(53.3)	23	(51.1)
with drug-related† adverse events	2	(15.4)	9	(20.0)	9	(20.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 169）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 153　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（黒人、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	6		26		25	
with one or more adverse events	4	(66.7)	11	(42.3)	9	(36.0)
with no adverse event	2	(33.3)	15	(57.7)	16	(64.0)
with drug-related† adverse events	1	(16.7)	5	(19.2)	5	(20.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	2	(7.7)	1	(4.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(4.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 170）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 154　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の人種、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	14		31		26	
with one or more adverse events	6	(42.9)	13	(41.9)	13	(50.0)
with no adverse event	8	(57.1)	18	(58.1)	13	(50.0)
with drug-related† adverse events	4	(28.6)	6	(19.4)	3	(11.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(7.1)	1	(3.2)	1	(3.8)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 171）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 155　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の人種、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	9		20		20	
with one or more adverse events	4	(44.4)	7	(35.0)	5	(25.0)
with no adverse event	5	(55.6)	13	(65.0)	15	(75.0)
with drug-related† adverse events	2	(22.2)	2	(10.0)	1	(5.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 172）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 156　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（ヒスパニック又はラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Hispanic Or Latino						Not Hispanic Or Latino					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	90		201		154		403		1,089		871	
with one or more adverse events	38	(42.2)	92	(45.8)	57	(37.0)	191	(47.4)	566	(52.0)	421	(48.3)
with no adverse event	52	(57.8)	109	(54.2)	97	(63.0)	212	(52.6)	523	(48.0)	450	(51.7)
with drug-related† adverse events	18	(20.0)	46	(22.9)	19	(12.3)	91	(22.6)	283	(26.0)	135	(15.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)	17	(1.6)	23	(2.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
who died	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
discontinued‡ due to an adverse event	2	(2.2)	10	(5.0)	5	(3.2)	13	(3.2)	70	(6.4)	45	(5.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(2.2)	6	(3.0)	4	(2.6)	11	(2.7)	47	(4.3)	21	(2.4)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	8	(0.7)	12	(1.4)

C Confidential

付録 2.7.4: 156　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（ヒスパニック又はラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	Hispanic Or Latino						Not Hispanic Or Latino					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 181）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 157　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（非ヒスパニック・ラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	403		1,089		871	
with one or more adverse events	191	(47.4)	566	(52.0)	421	(48.3)
with no adverse events	212	(52.6)	523	(48.0)	450	(51.7)
心臓障害	9	(2.2)	15	(1.4)	17	(2.0)
眼障害	6	(1.5)	20	(1.8)	18	(2.1)
胃腸障害	34	(8.4)	104	(9.6)	72	(8.3)
下痢	12	(3.0)	17	(1.6)	12	(1.4)
口内乾燥	7	(1.7)	29	(2.7)	12	(1.4)
悪心	6	(1.5)	22	(2.0)	15	(1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(7.7)	84	(7.7)	41	(4.7)
疲労	11	(2.7)	45	(4.1)	16	(1.8)
感染症および寄生虫症	62	(15.4)	145	(13.3)	133	(15.3)
鼻咽頭炎	24	(6.0)	45	(4.1)	54	(6.2)
上気道感染	5	(1.2)	24	(2.2)	8	(0.9)
尿路感染	7	(1.7)	13	(1.2)	18	(2.1)
傷害、中毒および処置合併症	26	(6.5)	56	(5.1)	51	(5.9)
薬剤誤投与	13	(3.2)	21	(1.9)	19	(2.2)
臨床検査	20	(5.0)	51	(4.7)	35	(4.0)
代謝および栄養障害	3	(0.7)	26	(2.4)	7	(0.8)

C Confidential

付録 2.7.4: 157　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（非ヒスパニック・ラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	19	(4.7)	93	(8.5)	75	(8.6)
背部痛	6	(1.5)	15	(1.4)	20	(2.3)
神経系障害	63	(15.6)	223	(20.5)	114	(13.1)
浮動性めまい	11	(2.7)	29	(2.7)	26	(3.0)
頭痛	30	(7.4)	65	(6.0)	50	(5.7)
傾眠	22	(5.5)	107	(9.8)	25	(2.9)
精神障害	25	(6.2)	78	(7.2)	31	(3.6)
異常な夢	8	(2.0)	26	(2.4)	10	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(3.7)	39	(3.6)	27	(3.1)
皮膚および皮下組織障害	17	(4.2)	31	(2.8)	27	(3.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 183）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 158　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（ヒスパニック・ラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	90		201		154	
with one or more adverse events	38	(42.2)	92	(45.8)	57	(37.0)
with no adverse events	52	(57.8)	109	(54.2)	97	(63.0)
眼障害	5	(5.6)	3	(1.5)	0	(0.0)
結膜炎	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	5	(5.6)	17	(8.5)	10	(6.5)
下痢	0	(0.0)	4	(2.0)	3	(1.9)
口内乾燥	2	(2.2)	7	(3.5)	2	(1.3)
消化不良	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
悪心	1	(1.1)	5	(2.5)	1	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	8	(4.0)	5	(3.2)
疲労	0	(0.0)	4	(2.0)	2	(1.3)
感染症および寄生虫症	8	(8.9)	16	(8.0)	14	(9.1)
インフルエンザ	1	(1.1)	4	(2.0)	1	(0.6)
鼻咽頭炎	2	(2.2)	4	(2.0)	2	(1.3)
上気道感染	3	(3.3)	4	(2.0)	4	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	5	(5.6)	6	(3.0)	6	(3.9)
薬剤誤投与	3	(3.3)	4	(2.0)	4	(2.6)
臨床検査	2	(2.2)	6	(3.0)	4	(2.6)
代謝および栄養障害	1	(1.1)	5	(2.5)	2	(1.3)

C Confidential

付録 2.7.4: 158　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（ヒスパニック・ラテンアメリカ系、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）
（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	6	(6.7)	14	(7.0)	5	(3.2)
神経系障害	20	(22.2)	53	(26.4)	21	(13.6)
浮動性めまい	4	(4.4)	3	(1.5)	3	(1.9)
頭痛	6	(6.7)	20	(10.0)	11	(7.1)
傾眠	11	(12.2)	31	(15.4)	6	(3.9)
精神障害	3	(3.3)	7	(3.5)	1	(0.6)
悪夢	2	(2.2)	2	(1.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.3)	9	(4.5)	1	(0.6)
咳嗽	2	(2.2)	5	(2.5)	1	(0.6)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 182）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 159　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［過少体重（BMI < 18.5）及び正常体重（18.5 ≤ BMI < 25）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	243		509		449	
with one or more adverse events	107	(44.0)	251	(49.3)	198	(44.1)
with no adverse event	136	(56.0)	258	(50.7)	251	(55.9)
with drug-related[†] adverse events	55	(22.6)	134	(26.3)	65	(14.5)
with serious adverse events	1	(0.4)	6	(1.2)	9	(2.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
who died	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
discontinued[‡] due to an adverse event	9	(3.7)	32	(6.3)	25	(5.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	7	(2.9)	25	(4.9)	12	(2.7)
discontinued due to a serious adverse event	1	(0.4)	4	(0.8)	8	(1.8)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.

[‡] Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 184）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 160　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［過体重（25 ≤ BMI ≤ 30）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	194		548		405	
with one or more adverse events	92	(47.4)	273	(49.8)	197	(48.6)
with no adverse event	102	(52.6)	275	(50.2)	208	(51.4)
with drug-related[†] adverse events	44	(22.7)	131	(23.9)	61	(15.1)
with serious adverse events	0	(0.0)	8	(1.5)	8	(2.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued[‡] due to an adverse event	6	(3.1)	29	(5.3)	15	(3.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	6	(3.1)	18	(3.3)	8	(2.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.5)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.

[‡] Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 185）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 161　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［肥満（BMI > 30）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	56		232		170	
with one or more adverse events	30	(53.6)	132	(56.9)	82	(48.2)
with no adverse event	26	(46.4)	100	(43.1)	88	(51.8)
with drug-related[†] adverse events	10	(17.9)	64	(27.6)	28	(16.5)
with serious adverse events	2	(3.6)	4	(1.7)	6	(3.5)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued[‡] due to an adverse event	0	(0.0)	18	(7.8)	10	(5.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	10	(4.3)	5	(2.9)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.2)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.

[‡] Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 186）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 162　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［過少体重（BMI < 18.5）及び正常体重（18.5 ≤ BMI < 25）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	243		509		449	
with one or more adverse events	107	(44.0)	251	(49.3)	198	(44.1)
with no adverse events	136	(56.0)	258	(50.7)	251	(55.9)
眼障害	7	(2.9)	11	(2.2)	9	(2.0)
胃腸障害	18	(7.4)	45	(8.8)	38	(8.5)
下痢	6	(2.5)	6	(1.2)	7	(1.6)
口内乾燥	3	(1.2)	16	(3.1)	5	(1.1)
悪心	5	(2.1)	12	(2.4)	8	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	18	(7.4)	40	(7.9)	15	(3.3)
疲労	8	(3.3)	19	(3.7)	5	(1.1)
感染症および寄生虫症	33	(13.6)	64	(12.6)	58	(12.9)
鼻咽頭炎	13	(5.3)	25	(4.9)	25	(5.6)
尿路感染	6	(2.5)	4	(0.8)	13	(2.9)
傷害、中毒および処置合併症	17	(7.0)	21	(4.1)	24	(5.3)
薬剤誤投与	9	(3.7)	8	(1.6)	11	(2.4)
臨床検査	7	(2.9)	21	(4.1)	21	(4.7)
代謝および栄養障害	3	(1.2)	10	(2.0)	4	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	8	(3.3)	38	(7.5)	29	(6.5)
神経系障害	45	(18.5)	111	(21.8)	53	(11.8)

C Confidential

付録 2.7.4: 162　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［過少体重（BMI < 18.5）及び正常体重（18.5 ≤ BMI < 25）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	45	(18.5)	111	(21.8)	53	(11.8)
浮動性めまい	9	(3.7)	11	(2.2)	10	(2.2)
頭痛	21	(8.6)	31	(6.1)	24	(5.3)
傾眠	18	(7.4)	56	(11.0)	10	(2.2)
精神障害	13	(5.3)	30	(5.9)	13	(2.9)
異常な夢	5	(2.1)	9	(1.8)	2	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(3.7)	16	(3.1)	11	(2.4)
皮膚および皮下組織障害	6	(2.5)	13	(2.6)	10	(2.2)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 187）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 163　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［過体重（25 ≤ BMI ≤ 30）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	194		548		405	
with one or more adverse events	92	(47.4)	273	(49.8)	197	(48.6)
with no adverse events	102	(52.6)	275	(50.2)	208	(51.4)
心臓障害	6	(3.1)	9	(1.6)	7	(1.7)
眼障害	4	(2.1)	12	(2.2)	6	(1.5)
胃腸障害	17	(8.8)	46	(8.4)	35	(8.6)
下痢	4	(2.1)	11	(2.0)	6	(1.5)
口内乾燥	6	(3.1)	13	(2.4)	8	(2.0)
悪心	1	(0.5)	11	(2.0)	7	(1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(5.7)	37	(6.8)	20	(4.9)
疲労	2	(1.0)	21	(3.8)	10	(2.5)
感染症および寄生虫症	21	(10.8)	61	(11.1)	63	(15.6)
インフルエンザ	4	(2.1)	7	(1.3)	6	(1.5)
鼻咽頭炎	7	(3.6)	17	(3.1)	22	(5.4)
上気道感染	5	(2.6)	11	(2.0)	2	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	11	(5.7)	30	(5.5)	23	(5.7)
薬剤誤投与	6	(3.1)	11	(2.0)	10	(2.5)
臨床検査	12	(6.2)	22	(4.0)	16	(4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(2.1)	2	(0.4)	4	(1.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 163　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［過体重（25 ≤ BMI ≤ 30）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(0.5)	12	(2.2)	2	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	12	(6.2)	44	(8.0)	33	(8.1)
背部痛	4	(2.1)	5	(0.9)	9	(2.2)
神経系障害	33	(17.0)	111	(20.3)	59	(14.6)
浮動性めまい	5	(2.6)	15	(2.7)	13	(3.2)
頭痛	13	(6.7)	36	(6.6)	28	(6.9)
傾眠	14	(7.2)	49	(8.9)	12	(3.0)
精神障害	11	(5.7)	37	(6.8)	15	(3.7)
異常な夢	2	(1.0)	11	(2.0)	6	(1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(3.6)	23	(4.2)	11	(2.7)
咳嗽	5	(2.6)	3	(0.5)	2	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	10	(5.2)	17	(3.1)	14	(3.5)
血管障害	4	(2.1)	5	(0.9)	3	(0.7)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 188）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 164　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［肥満（BMI > 30）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	56		232		170	
with one or more adverse events	30	(53.6)	132	(56.9)	82	(48.2)
with no adverse events	26	(46.4)	100	(43.1)	88	(51.8)
心臓障害	1	(1.8)	3	(1.3)	4	(2.4)
胃腸障害	4	(7.1)	29	(12.5)	9	(5.3)
下痢	2	(3.6)	3	(1.3)	2	(1.2)
口内乾燥	0	(0.0)	7	(3.0)	1	(0.6)
歯痛	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.6)	15	(6.5)	11	(6.5)
疲労	1	(1.8)	9	(3.9)	3	(1.8)
感染症および寄生虫症	16	(28.6)	35	(15.1)	26	(15.3)
胃腸炎	3	(5.4)	2	(0.9)	1	(0.6)
鼻咽頭炎	6	(10.7)	7	(3.0)	9	(5.3)
肺炎	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(1.8)	9	(3.9)	7	(4.1)
傷害、中毒および処置合併症	3	(5.4)	11	(4.7)	9	(5.3)
薬剤誤投与	1	(1.8)	6	(2.6)	2	(1.2)
臨床検査	3	(5.4)	14	(6.0)	2	(1.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.6)	4	(1.7)	1	(0.6)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	9	(3.9)	3	(1.8)

C Confidential

付録 2.7.4: 164　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
［肥満（BMI > 30）、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験］（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	5	(8.9)	25	(10.8)	18	(10.6)
関節痛	0	(0.0)	7	(3.0)	4	(2.4)
背部痛	0	(0.0)	6	(2.6)	6	(3.5)
筋骨格痛	2	(3.6)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	5	(2.2)	2	(1.2)
神経系障害	5	(8.9)	52	(22.4)	23	(13.5)
浮動性めまい	1	(1.8)	6	(2.6)	6	(3.5)
頭痛	2	(3.6)	17	(7.3)	9	(5.3)
傾眠	1	(1.8)	31	(13.4)	9	(5.3)
精神障害	4	(7.1)	18	(7.8)	4	(2.4)
異常な夢	2	(3.6)	7	(3.0)	2	(1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(3.6)	9	(3.9)	6	(3.5)
咳嗽	2	(3.6)	5	(2.2)	3	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	2	(3.6)	4	(1.7)	5	(2.9)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 189）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 165　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（北米、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	190		647		472	
with one or more adverse events	98	(51.6)	327	(50.5)	227	(48.1)
with no adverse event	92	(48.4)	320	(49.5)	245	(51.9)
with drug-related† adverse events	51	(26.8)	167	(25.8)	87	(18.4)
with serious adverse events	2	(1.1)	13	(2.0)	10	(2.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
discontinued‡ due to an adverse event	7	(3.7)	50	(7.7)	19	(4.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	5	(2.6)	34	(5.3)	8	(1.7)
discontinued due to a serious adverse event	1	(0.5)	8	(1.2)	4	(0.8)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 190）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 166　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（欧州、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	165		426		334	
with one or more adverse events	78	(47.3)	229	(53.8)	172	(51.5)
with no adverse event	87	(52.7)	197	(46.2)	162	(48.5)
with drug-related† adverse events	32	(19.4)	108	(25.4)	45	(13.5)
with serious adverse events	1	(0.6)	5	(1.2)	9	(2.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	4	(2.4)	25	(5.9)	20	(6.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	4	(2.4)	15	(3.5)	11	(3.3)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(1.5)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 191）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 167　有害事象の要約
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の地域、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	138		218		219	
with one or more adverse events	53	(38.4)	102	(46.8)	79	(36.1)
with no adverse event	85	(61.6)	116	(53.2)	140	(63.9)
with drug-related† adverse events	26	(18.8)	54	(24.8)	22	(10.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	4	(2.9)	5	(2.3)	11	(5.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	4	(2.9)	4	(1.8)	6	(2.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.4)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 192）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 168　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（北米、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	190		647		472	
with one or more adverse events	98	(51.6)	327	(50.5)	227	(48.1)
with no adverse events	92	(48.4)	320	(49.5)	245	(51.9)
眼障害	3	(1.6)	11	(1.7)	11	(2.3)
胃腸障害	19	(10.0)	61	(9.4)	36	(7.6)
下痢	7	(3.7)	13	(2.0)	7	(1.5)
口内乾燥	6	(3.2)	16	(2.5)	11	(2.3)
悪心	2	(1.1)	13	(2.0)	4	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(6.8)	39	(6.0)	21	(4.4)
疲労	5	(2.6)	23	(3.6)	12	(2.5)
感染症および寄生虫症	26	(13.7)	71	(11.0)	64	(13.6)
鼻咽頭炎	7	(3.7)	13	(2.0)	14	(3.0)
上気道感染	7	(3.7)	24	(3.7)	10	(2.1)
尿路感染	4	(2.1)	7	(1.1)	13	(2.8)
傷害、中毒および処置合併症	13	(6.8)	36	(5.6)	29	(6.1)
薬剤誤投与	8	(4.2)	14	(2.2)	13	(2.8)
臨床検査	7	(3.7)	27	(4.2)	16	(3.4)
代謝および栄養障害	1	(0.5)	19	(2.9)	5	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	10	(5.3)	54	(8.3)	40	(8.5)

C Confidential

付録 2.7.4: 168　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（北米、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	10	(5.3)	54	(8.3)	40	(8.5)
背部痛	1	(0.5)	10	(1.5)	10	(2.1)
神経系障害	38	(20.0)	132	(20.4)	70	(14.8)
浮動性めまい	7	(3.7)	8	(1.2)	12	(2.5)
頭痛	18	(9.5)	42	(6.5)	27	(5.7)
傾眠	17	(8.9)	70	(10.8)	18	(3.8)
精神障害	12	(6.3)	48	(7.4)	19	(4.0)
異常な夢	4	(2.1)	16	(2.5)	5	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(4.2)	29	(4.5)	18	(3.8)
咳嗽	5	(2.6)	8	(1.2)	6	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	6	(3.2)	14	(2.2)	9	(1.9)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 193）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 169　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（欧州、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	165		426		334	
with one or more adverse events	78	(47.3)	229	(53.8)	172	(51.5)
with no adverse events	87	(52.7)	197	(46.2)	162	(48.5)
心臓障害	3	(1.8)	8	(1.9)	7	(2.1)
眼障害	6	(3.6)	9	(2.1)	5	(1.5)
胃腸障害	13	(7.9)	45	(10.6)	29	(8.7)
口内乾燥	3	(1.8)	15	(3.5)	2	(0.6)
悪心	3	(1.8)	12	(2.8)	8	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(6.7)	36	(8.5)	22	(6.6)
疲労	4	(2.4)	23	(5.4)	6	(1.8)
宿酔	4	(2.4)	2	(0.5)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	29	(17.6)	65	(15.3)	55	(16.5)
胃腸炎	5	(3.0)	3	(0.7)	1	(0.3)
インフルエンザ	4	(2.4)	7	(1.6)	8	(2.4)
鼻咽頭炎	12	(7.3)	26	(6.1)	27	(8.1)
傷害、中毒および処置合併症	11	(6.7)	17	(4.0)	20	(6.0)
臨床検査	7	(4.2)	10	(2.3)	11	(3.3)
代謝および栄養障害	1	(0.6)	9	(2.1)	3	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	12	(7.3)	36	(8.5)	31	(9.3)

C Confidential

付録 2.7.4: 169　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（欧州、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	12	(7.3)	36	(8.5)	31	(9.3)
関節痛	2	(1.2)	6	(1.4)	8	(2.4)
背部痛	4	(2.4)	2	(0.5)	9	(2.7)
神経系障害	24	(14.5)	101	(23.7)	48	(14.4)
浮動性めまい	4	(2.4)	20	(4.7)	15	(4.5)
頭痛	14	(8.5)	30	(7.0)	28	(8.4)
傾眠	5	(3.0)	39	(9.2)	6	(1.8)
精神障害	12	(7.3)	28	(6.6)	12	(3.6)
異常な夢	4	(2.4)	8	(1.9)	5	(1.5)
悪夢	3	(1.8)	10	(2.3)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(4.8)	12	(2.8)	8	(2.4)
咳嗽	4	(2.4)	3	(0.7)	2	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	9	(5.5)	19	(4.5)	16	(4.8)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 194）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 170　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の地域、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	138		218		219	
with one or more adverse events	53	(38.4)	102	(46.8)	79	(36.1)
with no adverse events	85	(61.6)	116	(53.2)	140	(63.9)
心臓障害	3	(2.2)	4	(1.8)	5	(2.3)
胃腸障害	7	(5.1)	15	(6.9)	17	(7.8)
便秘	3	(2.2)	2	(0.9)	3	(1.4)
口内乾燥	0	(0.0)	5	(2.3)	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(5.1)	17	(7.8)	3	(1.4)
倦怠感	1	(0.7)	6	(2.8)	2	(0.9)
感染症および寄生虫症	15	(10.9)	25	(11.5)	28	(12.8)
インフルエンザ	1	(0.7)	5	(2.3)	3	(1.4)
鼻咽頭炎	7	(5.1)	10	(4.6)	15	(6.8)
傷害、中毒および処置合併症	7	(5.1)	9	(4.1)	8	(3.7)
薬剤誤投与	5	(3.6)	5	(2.3)	8	(3.7)
臨床検査	8	(5.8)	20	(9.2)	12	(5.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.2)	3	(1.4)	3	(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.2)	3	(1.4)	2	(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.2)	3	(1.4)	5	(2.3)
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.2)	17	(7.8)	9	(4.1)

Confidential

付録 2.7.4: 170　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（その他の地域、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	21	(15.2)	43	(19.7)	17	(7.8)
浮動性めまい	4	(2.9)	4	(1.8)	2	(0.9)
頭痛	4	(2.9)	13	(6.0)	6	(2.7)
傾眠	11	(8.0)	29	(13.3)	7	(3.2)
精神障害	4	(2.9)	9	(4.1)	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.4)	7	(3.2)	2	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	3	(2.2)	1	(0.5)	4	(1.8)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 195）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 171　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率、025 試験パートⅡ（治験薬投与期）のみ（下層語）

	suvorexant 150 mg (N = 34)		suvorexant 80 mg (N = 35)		suvorexant 40 mg (N = 35)		zolpidem 30 mg (N = 35)		zolpidem 15 mg (N = 34)		placebo (N = 36)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With One Or More Adverse Experiences	6	(17.6)	7	(20.0)	6	(17.1)	19	(54.3)	13	(38.2)	0	(0.0)
Subjects With No Adverse Experience	28	(82.4)	28	(80.0)	29	(82.9)	16	(45.7)	21	(61.8)	36	(100)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	3	(8.6)	1	(2.9)	0	(0.0)
異常感	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
焦燥感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ゆったり感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮遊感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
もやもや感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リラックス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
神経系障害	2	(5.9)	3	(8.6)	2	(5.7)	13	(37.1)	6	(17.6)	0	(0.0)
健忘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
注意力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
集中力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.4)	2	(5.9)	0	(0.0)
頭部ふらふら感	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
記憶障害	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神集中困難	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	2	(5.9)	0	(0.0)
集中力低下	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
不明瞭発語	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.4)	1	(2.9)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 171　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率、025 試験パートⅡ（治験薬投与期）のみ（下層語）（続き）

	suvorexant 150 mg (N = 34)		suvorexant 80 mg (N = 35)		suvorexant 40 mg (N = 35)		zolpidem 30 mg (N = 35)		zolpidem 15 mg (N = 34)		placebo (N = 36)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	4	(11.8)	5	(14.3)	3	(8.6)	10	(28.6)	9	(26.5)	0	(0.0)
虐待行為	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
激越	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
錯乱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
情動反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
多幸気分	2	(5.9)	1	(2.9)	2	(5.7)	3	(8.6)	4	(11.8)	0	(0.0)
隔絶感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
高揚感	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
幻覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
幻聴	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
幻視	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.6)	1	(2.9)	0	(0.0)
不相応な笑い	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
知覚のゆがみ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
緩慢な思考	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)

Although a subject may have had two or more clinical adverse experiences, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.
MedDRA version 14.0

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 196）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 172　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	493		
MK-4305 HD	1,291		
Placebo	1,025		
with one or more Potential for Abuse Liability Adverse Events			
MK-4305 LD	16	(3.2)	0.9 (-0.9, 3.0)
MK-4305 HD	26	(2.0)	-0.1 (-1.4, 1.1)
Placebo	23	(2.2)	
with no Potential for Abuse Liability Adverse Events			
MK-4305 LD	477	(96.8)	-0.9 (-3.0, 0.9)
MK-4305 HD	1,265	(98.0)	0.1 (-1.1, 1.4)
Placebo	1,002	(97.8)	
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤誤投与			
MK-4305 LD	16	(3.2)	0.9 (-0.9, 3.0)
MK-4305 HD	25	(1.9)	-0.2 (-1.5, 1.0)
Placebo	23	(2.2)	
精神障害			
現実感消失			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.5, 0.8)
MK-4305 HD	1	(0.1)	0.1 (-0.3, 0.4)

C Confidential

付録 2.7.4: 172　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
精神障害			
現実感消失			
Placebo	0	(0.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 197）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 173　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	MK-4305 HD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	1,291		1,025		
with one or more Potential for Abuse Liability Adverse Events	34	(2.6)	31	(3.0)	-0.6 (-2.1, 0.8)
with no Potential for Abuse Liability Adverse Events	1,257	(97.4)	994	(97.0)	0.6 (-0.8, 2.1)
傷害、中毒および処置合併症					
薬剤誤投与	32	(2.5)	31	(3.0)	-0.7 (-2.2, 0.6)
精神障害					
現実感消失	1	(0.1)	0	(0.0)	0.1 (-0.3, 0.4)
幻聴	1	(0.1)	0	(0.0)	0.1 (-0.3, 0.4)
幻視	1	(0.1)	0	(0.0)	0.1 (-0.3, 0.4)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 198）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 174　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	MK-4305 LD		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Patients in population	493		767		
with one or more Potential for Abuse Liability Adverse Events	20	(4.1)	19	(2.5)	1.5 (-0.4, 3.9)
with no Potential for Abuse Liability Adverse Events	473	(95.9)	748	(97.5)	-1.5 (-3.9, 0.4)
傷害、中毒および処置合併症					
薬剤誤投与	20	(4.1)	19	(2.5)	1.5 (-0.4, 3.9)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 199）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 175　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	291		
MK-4305 HD	664		
Placebo	556		
with one or more Potential for Abuse Liability Adverse Events			
MK-4305 LD	15	(5.2)	3.1 (0.5, 6.5)
MK-4305 HD	18	(2.7)	0.3 (-1.6, 2.2)
Placebo	13	(2.3)	
with no Potential for Abuse Liability Adverse Events			
MK-4305 LD	276	(94.8)	-3.1 (-6.5, -0.5)
MK-4305 HD	646	(97.3)	-0.3 (-2.2, 1.6)
Placebo	543	(97.7)	
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤誤投与			
MK-4305 LD	15	(5.2)	3.1 (0.5, 6.5)
MK-4305 HD	17	(2.6)	0.2 (-1.7, 2.0)
Placebo	13	(2.3)	
精神障害			
現実感消失			
MK-4305 LD	0	(0.0)	0.0 (-0.9, 1.3)
MK-4305 HD	1	(0.2)	0.1 (-0.6, 0.8)

C Confidential

付録 2.7.4: 175　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
精神障害			
現実感消失			
Placebo	0	(0.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 200）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 176　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
MK-4305 LD	202		
MK-4305 HD	627		
Placebo	469		
with one or more Potential for Abuse Liability Adverse Events			
MK-4305 LD	1	(0.5)	-2.3 (-4.9, 0.1)
MK-4305 HD	8	(1.3)	-0.6 (-2.5, 0.9)
Placebo	10	(2.1)	
with no Potential for Abuse Liability Adverse Events			
MK-4305 LD	201	(99.5)	2.3 (-0.1, 4.9)
MK-4305 HD	619	(98.7)	0.6 (-0.9, 2.5)
Placebo	459	(97.9)	
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤誤投与			
MK-4305 LD	1	(0.5)	-2.3 (-4.9, 0.1)
MK-4305 HD	8	(1.3)	-0.6 (-2.5, 0.9)
Placebo	10	(2.1)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by study (using sample size as weight); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Lower Level Term is displayed for the specific adverse events.

MK-4305 LD=MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD=MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 201）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 177　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,025	
一般・全身障害および投与部位の状態						
異常感	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
眩惑感	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
違和感	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
浮遊感	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
薬剤誤投与	16	(3.2)	25	(1.9)	23	(2.2)
薬剤誤投与	16	(3.2)	25	(1.9)	23	(2.2)
神経系障害						
浮動性めまい	2	(0.4)	4	(0.3)	3	(0.3)
頭部ふらふら感	2	(0.4)	3	(0.2)	2	(0.2)
ふらふら感	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
精神障害						
感情障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
気分障害NOS	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
現実感消失	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
現実感消失	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4: 177　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害						
失見当識	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
恐怖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
恐怖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
入眠時幻覚	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
入眠時幻覚	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
錯視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 202）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 178　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

System Organ Class	Protocols 028+029+009			
Preferred Term	MK-4305 HD		Placebo	
Lower Level Term	n	(%)	n	(%)
Patients in population	1,291		1,025	
一般・全身障害および投与部位の状態				
異常感	3	(0.2)	0	(0.0)
異常感	1	(0.1)	0	(0.0)
違和感	1	(0.1)	0	(0.0)
浮遊感	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症				
薬剤誤投与	32	(2.5)	31	(3.0)
薬剤誤投与	32	(2.5)	31	(3.0)
神経系障害				
浮動性めまい	5	(0.4)	4	(0.4)
頭部ふらふら感	4	(0.3)	3	(0.3)
ふらふら感	1	(0.1)	1	(0.1)
感覚障害	1	(0.1)	1	(0.1)
感覚障害	1	(0.1)	1	(0.1)
精神障害				
感情障害	1	(0.1)	0	(0.0)
気分障害NOS	1	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	1	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	1	(0.1)	0	(0.0)
現実感消失	1	(0.1)	0	(0.0)
現実感消失	1	(0.1)	0	(0.0)
失見当識	1	(0.1)	1	(0.1)
失見当識	1	(0.1)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.4: 178　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class	Protocols 028+029+009			
Preferred Term	MK-4305 HD		Placebo	
Lower Level Term	n	(%)	n	(%)
精神障害				
恐怖	0	(0.0)	1	(0.1)
恐怖	0	(0.0)	1	(0.1)
幻聴	1	(0.1)	0	(0.0)
幻聴	1	(0.1)	0	(0.0)
幻視	1	(0.1)	0	(0.0)
幻視	1	(0.1)	0	(0.0)
入眠時幻覚	4	(0.3)	0	(0.0)
入眠時幻覚	4	(0.3)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.1)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.1)	0	(0.0)
錯覚	0	(0.0)	1	(0.1)
錯視	0	(0.0)	1	(0.1)
気分動揺	1	(0.1)	0	(0.0)
気分動揺	1	(0.1)	0	(0.0)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 203）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 179　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029 MK-4305 LD n	(%)	 Placebo n	(%)
Patients in population	493		767	
一般・全身障害および投与部位の状態				
異常感	1	(0.2)	0	(0.0)
眩惑感	1	(0.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症				
薬剤誤投与	20	(4.1)	19	(2.5)
薬剤誤投与	20	(4.1)	19	(2.5)
神経系障害				
浮動性めまい	2	(0.4)	2	(0.3)
頭部ふらふら感	2	(0.4)	1	(0.1)
ふらふら感	0	(0.0)	1	(0.1)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.1)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害				
失見当識	0	(0.0)	1	(0.1)
失見当識	0	(0.0)	1	(0.1)
恐怖	0	(0.0)	1	(0.1)
恐怖	0	(0.0)	1	(0.1)
入眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)
入眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.2)	0	(0.0)
錯覚	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.4: 179　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）（続き）

System Organ Class	Protocols 028+029			
Preferred Term	MK-4305 LD		Placebo	
Lower Level Term	n	(%)	n	(%)
精神障害				
錯視	0	(0.0)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 204）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 180　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009 MK-4305 LD n	(%)	MK-4305 HD n	(%)	Placebo n	(%)
Patients in population	291		664		556	
一般・全身障害および投与部位の状態						
異常感	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
違和感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
浮遊感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
薬剤誤投与	15	(5.2)	17	(2.6)	13	(2.3)
薬剤誤投与	15	(5.2)	17	(2.6)	13	(2.3)
神経系障害						
浮動性めまい	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
頭部ふらふら感	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
ふらふら感	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
精神障害						
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
現実感消失	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
現実感消失	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
恐怖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4: 180　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class	Protocols 028+029+009					
Preferred Term	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
Lower Level Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害						
恐怖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
入眠時幻覚	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)
入眠時幻覚	1	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)
錯覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
錯視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 205）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 181　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009 MK-4305 LD n	(%)	MK-4305 HD n	(%)	Placebo n	(%)
Patients in population	202		627		469	
一般・全身障害および投与部位の状態						
異常感	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
眩惑感	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
薬剤誤投与	1	(0.5)	8	(1.3)	10	(2.1)
薬剤誤投与	1	(0.5)	8	(1.3)	10	(2.1)
神経系障害						
浮動性めまい	2	(1.0)	1	(0.2)	2	(0.4)
頭部ふらふら感	2	(1.0)	1	(0.2)	2	(0.4)
精神障害						
感情障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
気分障害NOS	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
入眠時幻覚	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
入眠時幻覚	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 181　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class	Protocols 028+029+009					
Preferred Term	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
Lower Level Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害						
傾眠時幻覚	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 206）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 182　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
025 試験及び 005 試験のパートⅠの被験者を除く全ての臨床薬理試験（下層語）

	MK-4305 (N = 746)		MK-4305 + Other Drug (N = 155)		Other Drug (N = 261)		placebo (N = 329)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With One Or More Adverse Experiences	27	(3.6)	9	(5.8)	10	(3.8)	0	(0.0)
Subjects With No Adverse Experience	719	(96.4)	146	(94.2)	251	(96.2)	329	(100)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(0.5)	3	(1.9)	2	(0.8)	0	(0.0)
異常感	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
酩酊感	0	(0.0)	3	(1.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
ゆったり感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
リラックス	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安定感	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	14	(1.9)	5	(3.2)	8	(3.1)	0	(0.0)
頭部ふらふら感	14	(1.9)	5	(3.2)	8	(3.1)	0	(0.0)
精神障害	9	(1.2)	3	(1.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
錯乱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
離人症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
現実感消失	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失見当識	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
多幸気分	1	(0.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
高揚感	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
幻覚	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
入眠時幻覚	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠時幻覚	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 182　薬物乱用の可能性に関連した有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
025 試験及び 005 試験のパートⅠの被験者を除く全ての臨床薬理試験（下層語）（続き）

	MK-4305 (N = 746)		MK-4305 + Other Drug (N = 155)		Other Drug (N = 261)		placebo (N = 329)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	9	(1.2)	3	(1.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
不相応な笑い	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
知覚のゆがみ	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
時間失見当識	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Although a subject may have had two or more adverse experiences, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 207）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 183　退薬症候
（退薬症候調査票の 20 項目中 3 項目以上の退薬症候が発現又は悪化した場合）の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Across Nights 1, 2, and 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	157	6 (3.8)	160	5 (3.1)	151	7 (4.6)	172	11 (6.4)
MK LD / PBO	184	7 (3.8)	186	13 (7.0)	182	9 (4.9)	197	17 (8.6)
MK HD / MK HD	398	6 (1.5)	396	16 (4.0)	387	9 (2.3)	424	23 (5.4)
MK HD / PBO	393	12 (3.1)	383	13 (3.4)	381	8 (2.1)	414	22 (5.3)
PBO / PBO	677	17 (2.5)	681	19 (2.8)	664	18 (2.7)	726	36 (5.0)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	-1.6	(-4.0, 0.5)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	0.1	(-4.3, 4.8)
Night 2		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	0.6	(-2.2, 3.4)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	-3.9	(-8.9, 0.9)
Night 3		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	-0.7	(-4.0, 2.4)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	-0.2	(-5.0, 5.1)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	0.2	(-3.0, 3.3)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	-2.1	(-7.7, 3.5)

Worsening or emerging were compared to end of treatment.

† Total of three or more symptoms across the three nights (e.g., one withdrawal symptom on Night 1 and 2 other withdrawal symptoms on Night 3). Worsening or emerging when compared to end of treatment.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

n = Number of patients with withdrawal.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 208）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 184　退薬症候に関する有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

System Organ Class	Protocols 028+029									
Preferred Term	MK LD / MK LD		MK LD / PBO		MK HD / MK HD		MK HD / PBO		PBO / PBO	
Lower Level Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	199		219		333		333		654	

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 209）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 185　退薬症候
（退薬症候調査票の 20 項目中 3 項目以上の退薬症候が発現又は悪化した場合）の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Across Nights 1, 2, and 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	80	4 (5.0)	82	3 (3.7)	82	5 (6.1)	92	8 (8.7)
MK LD / PBO	102	4 (3.9)	104	9 (8.7)	102	5 (4.9)	112	10 (8.9)
MK HD / MK HD	184	4 (2.2)	185	6 (3.2)	179	5 (2.8)	202	10 (5.0)
MK HD / PBO	190	3 (1.6)	186	7 (3.8)	184	3 (1.6)	204	10 (4.9)
PBO / PBO	356	8 (2.2)	367	9 (2.5)	347	12 (3.5)	393	19 (4.8)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	0.6	(-3.4, 4.9)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	1.0	(-5.6, 8.6)
Night 2		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	1.2	(-3.5, 6.0)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	-5.1	(-12.7, 2.5)
Night 3		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	1.4	(-3.7, 7.4)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	1.5	(-5.5, 9.6)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	0.2	(-4.3, 4.7)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	-0.2	(-8.2, 8.4)

Worsening or emerging were compared to end of treatment.

† Total of three or more symptoms across the three nights (e.g., one withdrawal symptom on Night 1 and 2 other withdrawal symptoms on Night 3). Worsening or emerging when compared to end of treatment.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

n = Number of patients with withdrawal.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 210）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 186　退薬症候
（退薬症候調査票の 20 項目中 3 項目以上の退薬症候が発現又は悪化した場合）の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Across Nights 1, 2, and 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	77	2 (2.6)	78	2 (2.6)	69	2 (2.9)	80	3 (3.8)
MK LD / PBO	82	3 (3.7)	82	4 (4.9)	80	4 (5.0)	85	7 (8.2)
MK HD / MK HD	214	2 (0.9)	211	10 (4.7)	208	4 (1.9)	222	13 (5.9)
MK HD / PBO	203	9 (4.4)	197	6 (3.0)	197	5 (2.5)	210	12 (5.7)
PBO / PBO	321	9 (2.8)	314	10 (3.2)	317	6 (1.9)	333	17 (5.1)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	-5.3	(-11.0, -1.0)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	0.7	(-11.8, 14.4)
Night 2		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	1.7	(-5.0, 8.5)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	-2.3	(-9.7, 4.7)
Night 3		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	-2.4	(-7.3, 1.6)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	-2.1	(-9.9, 5.5)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / MK HD versus MK HD / PBO	-0.0	(-4.8, 4.6)
MK LD / MK LD versus MK LD / PBO	-4.4	(-12.8, 3.5)

Worsening or emerging were compared to end of treatment.

† Total of three or more symptoms across the three nights (e.g., one withdrawal symptom on Night 1 and 2 other withdrawal symptoms on Night 3). Worsening or emerging when compared to end of treatment.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

n = Number of patients with withdrawal.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 211）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 187　LPS による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	First Night of Run-out	
Treatment	N	n (%)
MK LD / MK LD	121	15 (12.4)
MK LD / PBO	131	24 (18.3)
MK HD / MK HD	211	30 (14.2)
MK HD / PBO	214	36 (16.8)
PBO / PBO	439	72 (16.4)
Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
MK HD / PBO versus PBO / PBO	0.5	(-5.3, 6.9)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	1.6	(-5.2, 9.8)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 214）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 188　LPS のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
MK LD / MK LD	121	59.8 (39.2)	28.5 (30.6)	-31.2 (45.7)	(-39.5, -23.0)
MK LD / PBO	131	72.0 (52.4)	37.6 (34.2)	-34.5 (58.0)	(-44.5, -24.4)
MK HD / MK HD	211	62.5 (41.8)	31.0 (33.8)	-31.5 (44.0)	(-37.5, -25.6)
MK HD / PBO	214	69.3 (49.6)	35.7 (39.3)	-33.6 (58.9)	(-41.5, -25.7)
PBO / PBO	439	66.9 (41.8)	34.1 (34.3)	-32.7 (45.5)	(-37.0, -28.5)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 215）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 189　sTST による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	184	44 (23.9)	181	38 (21.0)	184	39 (21.2)	194	76 (39.2)
MK LD / PBO	206	55 (26.7)	195	39 (20.0)	201	53 (26.4)	213	88 (41.3)
MK HD / MK HD	451	90 (20.0)	441	78 (17.7)	431	71 (16.5)	477	148 (31.0)
MK HD / PBO	448	157 (35.0)	449	132 (29.4)	453	136 (30.0)	480	233 (48.5)
PBO / PBO	744	201 (27.0)	755	164 (21.7)	733	165 (22.5)	793	295 (37.2)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	8.1	(2.6, 13.6)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-0.1	(-6.8, 7.2)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	6.6	(1.5, 11.9)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-0.4	(-6.5, 6.4)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	6.0	(0.9, 11.3)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	6.0	(-0.6, 13.2)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	10.8	(5.2, 16.5)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	4.8	(-2.7, 12.4)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 216）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 190　　sTST のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	184	317.3 (86.6)	365.8 (110.9)	48.5 (126.3)	(30.1, 66.9)
MK LD / PBO	206	309.8 (72.7)	333.5 (107.1)	23.8 (100.5)	(10.0, 37.6)
MK HD / MK HD	451	318.1 (84.9)	375.0 (85.2)	56.9 (96.6)	(47.9, 65.8)
MK HD / PBO	448	314.0 (92.4)	341.0 (112.3)	27.0 (117.4)	(16.1, 37.9)
PBO / PBO	744	314.1 (88.9)	356.8 (89.7)	42.8 (100.9)	(35.5, 50.0)
Night 2					
MK LD / MK LD	181	314.9 (87.3)	377.4 (110.3)	62.6 (118.8)	(45.2, 80.0)
MK LD / PBO	195	310.9 (74.8)	362.3 (87.3)	51.4 (84.9)	(39.4, 63.4)
MK HD / MK HD	441	319.2 (82.2)	383.3 (84.5)	64.1 (93.6)	(55.3, 72.8)
MK HD / PBO	449	313.0 (91.0)	356.3 (94.7)	43.3 (102.0)	(33.8, 52.7)
PBO / PBO	755	313.0 (88.1)	365.8 (87.9)	52.8 (100.2)	(45.6, 59.9)
Night 3					
MK LD / MK LD	184	315.6 (86.9)	378.4 (122.0)	62.8 (133.0)	(43.5, 82.2)
MK LD / PBO	201	308.5 (77.2)	349.5 (90.8)	41.0 (90.8)	(28.4, 53.6)
MK HD / MK HD	431	318.3 (83.9)	383.9 (90.8)	65.6 (95.3)	(56.5, 74.6)
MK HD / PBO	453	312.7 (91.7)	355.6 (99.8)	42.9 (108.4)	(32.9, 52.9)
PBO / PBO	733	311.9 (89.0)	363.8 (89.8)	51.9 (97.7)	(44.8, 59.0)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 217）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 191　sTSO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	184	35 (19.0)	181	39 (21.5)	184	39 (21.2)	194	66 (34.0)
MK LD / PBO	206	50 (24.3)	195	30 (15.4)	201	45 (22.4)	213	77 (36.2)
MK HD / MK HD	451	75 (16.6)	441	74 (16.8)	431	73 (16.9)	477	134 (28.1)
MK HD / PBO	448	116 (25.9)	449	103 (22.9)	453	108 (23.8)	480	181 (37.7)
PBO / PBO	744	173 (23.3)	755	147 (19.5)	733	161 (22.0)	793	270 (34.0)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	2.6	(-2.4, 7.8)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	0.7	(-5.7, 7.8)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	2.3	(-2.4, 7.2)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-2.8	(-8.3, 3.6)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	0.9	(-4.0, 6.0)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	1.1	(-5.2, 8.1)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	3.2	(-2.3, 8.7)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	2.6	(-4.6, 10.1)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 218）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 192　　sTSO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	184	68.8 (66.5)	42.5 (40.2)	-26.3 (65.0)	(-35.8, -16.9)
MK LD / PBO	206	69.5 (59.7)	62.4 (88.2)	-7.1 (87.5)	(-19.1, 5.0)
MK HD / MK HD	451	63.6 (67.2)	36.3 (43.9)	-27.4 (65.8)	(-33.4, -21.3)
MK HD / PBO	448	71.2 (78.5)	57.4 (78.6)	-13.8 (91.4)	(-22.3, -5.3)
PBO / PBO	744	71.8 (73.2)	50.0 (73.8)	-21.7 (90.6)	(-28.2, -15.2)
Night 2					
MK LD / MK LD	181	67.9 (61.5)	53.5 (111.6)	-14.3 (121.4)	(-32.1, 3.5)
MK LD / PBO	195	66.6 (57.7)	44.1 (50.7)	-22.5 (58.2)	(-30.7, -14.3)
MK HD / MK HD	441	63.1 (65.0)	35.5 (39.6)	-27.6 (66.6)	(-33.8, -21.3)
MK HD / PBO	449	70.0 (76.1)	48.0 (60.6)	-22.0 (86.5)	(-30.0, -13.9)
PBO / PBO	755	71.7 (71.5)	47.1 (71.0)	-24.6 (86.5)	(-30.8, -18.4)
Night 3					
MK LD / MK LD	184	69.7 (66.5)	61.5 (143.2)	-8.2 (141.2)	(-28.7, 12.4)
MK LD / PBO	201	70.5 (66.7)	53.4 (62.0)	-17.2 (68.9)	(-26.8, -7.6)
MK HD / MK HD	431	63.9 (68.5)	35.5 (44.5)	-28.5 (60.5)	(-34.2, -22.7)
MK HD / PBO	453	70.4 (76.6)	49.9 (67.5)	-20.6 (86.3)	(-28.5, -12.6)
PBO / PBO	733	73.3 (74.7)	49.4 (63.8)	-23.9 (76.2)	(-29.4, -18.4)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 219）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 193　sWASO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	184	48 (26.1)	180	46 (25.6)	184	42 (22.8)	194	78 (40.2)
MK LD / PBO	200	63 (31.5)	194	42 (21.6)	200	50 (25.0)	213	87 (40.8)
MK HD / MK HD	447	75 (16.8)	438	70 (16.0)	427	71 (16.6)	474	126 (26.6)
MK HD / PBO	440	129 (29.3)	446	101 (22.6)	448	104 (23.2)	478	201 (42.1)
PBO / PBO	740	209 (28.2)	747	162 (21.7)	724	149 (20.6)	790	293 (37.1)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	0.9	(-4.4, 6.4)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	4.8	(-2.3, 12.3)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-0.1	(-4.9, 4.9)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	3.0	(-3.2, 9.9)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	2.0	(-2.8, 7.0)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	6.4	(-0.0, 13.5)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	4.3	(-1.3, 9.9)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	5.6	(-1.8, 13.3)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 220）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 194　　sWASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	184	71.3 (54.7)	56.9 (112.3)	-14.4 (113.3)	(-30.8, 2.1)
MK LD / PBO	200	82.6 (93.5)	62.9 (89.8)	-19.7 (66.8)	(-29.0, -10.4)
MK HD / MK HD	447	79.9 (69.7)	41.7 (47.7)	-38.2 (66.2)	(-44.4, -32.1)
MK HD / PBO	440	80.4 (86.9)	64.5 (86.2)	-15.9 (80.2)	(-23.4, -8.4)
PBO / PBO	740	79.4 (66.1)	55.9 (59.8)	-23.6 (70.4)	(-28.6, -18.5)
Night 2					
MK LD / MK LD	180	71.0 (55.0)	49.9 (111.4)	-21.1 (112.5)	(-37.6, -4.5)
MK LD / PBO	194	82.6 (96.4)	51.8 (90.8)	-30.8 (61.6)	(-39.6, -22.1)
MK HD / MK HD	438	78.7 (67.8)	38.1 (48.1)	-40.6 (66.5)	(-46.8, -34.3)
MK HD / PBO	446	81.7 (86.8)	56.4 (82.7)	-25.2 (76.5)	(-32.4, -18.1)
PBO / PBO	747	79.1 (65.0)	47.2 (66.3)	-31.9 (74.9)	(-37.3, -26.5)
Night 3					
MK LD / MK LD	184	71.7 (54.8)	51.1 (105.7)	-20.5 (106.5)	(-36.0, -5.1)
MK LD / PBO	200	83.6 (94.3)	58.1 (93.6)	-25.5 (62.2)	(-34.2, -16.8)
MK HD / MK HD	427	80.2 (68.0)	39.8 (51.9)	-40.4 (68.9)	(-46.9, -33.8)
MK HD / PBO	448	81.3 (87.4)	54.6 (80.8)	-26.7 (76.1)	(-33.7, -19.6)
PBO / PBO	724	77.7 (65.1)	44.7 (54.2)	-33.0 (67.4)	(-38.0, -28.1)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 221）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 195　WASO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	First Night of Run-out	
Treatment	N	n (%)
MK LD / MK LD	69	6 (8.7)
MK LD / PBO	75	18 (24.0)
MK HD / MK HD	125	7 (5.6)
MK HD / PBO	123	29 (23.6)
PBO / PBO	248	54 (21.8)
Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
MK HD / PBO versus PBO / PBO	1.7	(-7.0, 11.3)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	1.9	(-8.2, 13.7)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 222）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 196　WASO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029 Treatment	First Night of Run-out	
	N	n (%)
MK LD / MK LD	52	5 (9.6)
MK LD / PBO	54	25 (46.3)
MK HD / MK HD	85	11 (12.9)
MK HD / PBO	88	42 (47.7)
PBO / PBO	188	51 (27.1)
Pairwise Comparison	**Point Differences (%)†**	**95% CI‡**
MK HD / PBO versus PBO / PBO	20.8	(8.6, 32.9)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	18.2	(3.9, 32.9)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 223）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 197　　WASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
MK LD / MK LD	69	105.1 (46.0)	46.3 (31.1)	-58.9 (48.1)	(-70.4, -47.3)
MK LD / PBO	75	106.8 (42.8)	74.8 (54.3)	-32.0 (63.8)	(-46.7, -17.3)
MK HD / MK HD	125	103.0 (41.8)	49.9 (37.2)	-53.1 (44.1)	(-60.9, -45.2)
MK HD / PBO	123	110.4 (48.8)	77.4 (49.9)	-33.0 (57.8)	(-43.3, -22.6)
PBO / PBO	248	110.7 (44.7)	72.2 (48.6)	-38.4 (51.0)	(-44.8, -32.1)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 224）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 198　　WASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
MK LD / MK LD	52	136.7 (46.1)	77.2 (37.6)	-59.5 (49.6)	(-73.3, -45.7)
MK LD / PBO	54	124.4 (46.4)	113.9 (53.5)	-10.5 (63.0)	(-27.7, 6.7)
MK HD / MK HD	85	129.7 (49.4)	76.6 (36.7)	-53.0 (56.3)	(-65.2, -40.9)
MK HD / PBO	88	126.3 (52.9)	124.9 (59.8)	-1.4 (55.7)	(-13.2, 10.4)
PBO / PBO	188	125.1 (49.0)	102.2 (46.6)	-23.0 (48.8)	(-30.0, -16.0)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 225）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 199　LPS による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	First Night of Run-out	
Treatment	N	n (%)
MK LD / MK LD	69	10 (14.5)
MK LD / PBO	77	12 (15.6)
MK HD / MK HD	125	17 (13.6)
MK HD / PBO	123	15 (12.2)
PBO / PBO	250	41 (16.4)
Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-4.1	(-11.1, 3.9)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-1.0	(-9.3, 9.5)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 226）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 200　LPS による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Protocols 028+029	First Night of Run-out	
Treatment	N	n (%)
MK LD / MK LD	52	5 (9.6)
MK LD / PBO	54	12 (22.2)
MK HD / MK HD	86	13 (15.1)
MK HD / PBO	91	21 (23.1)
PBO / PBO	189	31 (16.4)
Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
MK HD / PBO versus PBO / PBO	6.7	(-2.9, 17.5)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	5.4	(-5.5, 19.1)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 227）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 201　　LPS のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳未満、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
MK LD / MK LD	69	65.8 (43.1)	32.8 (38.0)	-33.0 (53.6)	(-45.9, -20.2)
MK LD / PBO	77	67.6 (49.5)	34.0 (26.0)	-33.6 (50.5)	(-45.0, -22.1)
MK HD / MK HD	125	62.6 (42.8)	32.5 (38.6)	-30.0 (41.2)	(-37.3, -22.7)
MK HD / PBO	123	72.9 (55.3)	33.0 (38.7)	-39.9 (58.7)	(-50.4, -29.5)
PBO / PBO	250	68.0 (38.6)	35.3 (35.8)	-32.7 (42.6)	(-38.0, -27.4)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 228）から引用

付録 2.7.4: 202　　LPS のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳以上、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
MK LD / MK LD	52	51.8 (32.1)	22.9 (15.1)	-28.9 (32.9)	(-38.0, -19.7)
MK LD / PBO	54	78.4 (56.2)	42.7 (43.1)	-35.7 (67.8)	(-54.3, -17.2)
MK HD / MK HD	86	62.4 (40.6)	28.7 (25.4)	-33.8 (48.0)	(-44.0, -23.5)
MK HD / PBO	91	64.5 (40.4)	39.5 (40.0)	-25.0 (58.4)	(-37.2, -12.9)
PBO / PBO	189	65.4 (45.8)	32.6 (32.3)	-32.8 (49.1)	(-39.8, -25.7)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 229）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 203　sTST による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	100	22 (22.0)	97	19 (19.6)	100	15 (15.0)	107	36 (33.6)
MK LD / PBO	120	28 (23.3)	110	20 (18.2)	116	30 (25.9)	125	43 (34.4)
MK HD / MK HD	223	42 (18.8)	219	41 (18.7)	209	32 (15.3)	238	71 (29.8)
MK HD / PBO	232	63 (27.2)	227	50 (22.0)	234	53 (22.6)	247	95 (38.5)
PBO / PBO	408	102 (25.0)	406	84 (20.7)	395	88 (22.3)	434	157 (36.2)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	2.0	(-5.0, 9.3)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-1.7	(-9.9, 7.6)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	0.5	(-6.0, 7.4)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-1.6	(-9.3, 7.5)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-0.6	(-7.2, 6.4)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	4.7	(-3.8, 14.3)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	1.7	(-5.9, 9.4)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-1.8	(-11.1, 8.0)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 230）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 204　sTST による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	84	22 (26.2)	84	19 (22.6)	84	24 (28.6)	87	40 (46.0)
MK LD / PBO	86	27 (31.4)	85	19 (22.4)	85	23 (27.1)	88	45 (51.1)
MK HD / MK HD	228	48 (21.1)	222	37 (16.7)	222	39 (17.6)	239	77 (32.2)
MK HD / PBO	216	94 (43.5)	222	82 (36.9)	219	83 (37.9)	233	138 (59.2)
PBO / PBO	336	99 (29.5)	349	80 (22.9)	338	77 (22.8)	359	138 (38.4)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	15.0	(6.6, 23.3)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	2.2	(-8.6, 13.9)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	13.2	(5.5, 21.1)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	1.4	(-8.0, 12.3)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	13.4	(5.6, 21.4)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	8.2	(-1.8, 19.5)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	21.1	(12.7, 29.1)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	14.4	(2.5, 26.1)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 231）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 205　　sTST のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	100	313.2 (90.2)	362.4 (82.9)	49.1 (91.8)	(30.9, 67.4)
MK LD / PBO	120	310.3 (77.8)	348.0 (100.0)	37.7 (94.6)	(20.6, 54.8)
MK HD / MK HD	223	316.3 (84.3)	378.0 (88.8)	61.7 (94.0)	(49.3, 74.1)
MK HD / PBO	232	308.9 (94.6)	349.8 (111.2)	40.9 (111.6)	(26.5, 55.4)
PBO / PBO	408	314.2 (88.7)	359.8 (95.1)	45.6 (100.5)	(35.8, 55.4)
Night 2					
MK LD / MK LD	97	312.6 (90.1)	377.2 (99.1)	64.6 (100.1)	(44.4, 84.8)
MK LD / PBO	110	311.2 (80.7)	364.9 (84.5)	53.7 (90.2)	(36.7, 70.8)
MK HD / MK HD	219	315.0 (81.9)	382.3 (90.1)	67.4 (97.1)	(54.4, 80.3)
MK HD / PBO	227	306.9 (93.3)	366.6 (87.2)	59.7 (97.9)	(46.9, 72.5)
PBO / PBO	406	313.6 (86.8)	365.9 (90.5)	52.3 (98.5)	(42.7, 61.9)
Night 3					
MK LD / MK LD	100	312.3 (89.2)	385.9 (109.8)	73.6 (117.3)	(50.3, 96.9)
MK LD / PBO	116	305.7 (85.0)	352.4 (91.0)	46.7 (93.3)	(29.6, 63.9)
MK HD / MK HD	209	316.9 (82.5)	385.0 (93.6)	68.2 (101.3)	(54.4, 82.0)
MK HD / PBO	234	306.4 (93.1)	365.3 (93.8)	58.9 (102.0)	(45.7, 72.0)
PBO / PBO	395	312.6 (88.0)	364.7 (93.7)	52.1 (98.0)	(42.4, 61.8)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 232）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 206　　sTST のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	84	322.2 (82.4)	370.0 (137.4)	47.8 (158.4)	(13.4, 82.1)
MK LD / PBO	86	309.0 (65.4)	313.3 (113.7)	4.3 (105.7)	(-18.3, 27.0)
MK HD / MK HD	228	320.0 (85.6)	372.1 (81.7)	52.1 (99.1)	(39.2, 65.1)
MK HD / PBO	216	319.5 (89.8)	331.6 (113.0)	12.1 (121.9)	(-4.2, 28.5)
PBO / PBO	336	313.9 (89.3)	353.2 (82.8)	39.3 (101.3)	(28.4, 50.1)
Night 2					
MK LD / MK LD	84	317.5 (84.3)	377.7 (122.5)	60.3 (137.8)	(30.4, 90.2)
MK LD / PBO	85	310.5 (66.7)	358.9 (91.3)	48.4 (78.0)	(31.6, 65.3)
MK HD / MK HD	222	323.5 (82.5)	384.3 (78.9)	60.8 (90.1)	(48.9, 72.7)
MK HD / PBO	222	319.3 (88.5)	345.8 (100.9)	26.5 (103.6)	(12.8, 40.2)
PBO / PBO	349	312.3 (89.7)	365.6 (85.0)	53.3 (102.3)	(42.6, 64.1)
Night 3					
MK LD / MK LD	84	319.4 (84.4)	369.4 (135.2)	50.0 (149.3)	(17.6, 82.4)
MK LD / PBO	85	312.2 (65.4)	345.4 (90.9)	33.2 (87.1)	(14.5, 52.0)
MK HD / MK HD	222	319.7 (85.2)	382.8 (88.2)	63.1 (89.6)	(51.3, 75.0)
MK HD / PBO	219	319.3 (89.9)	345.2 (105.0)	25.9 (112.5)	(10.9, 40.9)
PBO / PBO	338	311.0 (90.4)	362.7 (85.0)	51.8 (97.5)	(41.3, 62.2)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 233）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 207　sWASO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	100	21 (21.0)	97	27 (27.8)	100	21 (21.0)	107	41 (38.3)
MK LD / PBO	118	38 (32.2)	110	27 (24.5)	115	34 (29.6)	125	52 (41.6)
MK HD / MK HD	220	28 (12.7)	216	28 (13.0)	206	31 (15.0)	235	56 (23.8)
MK HD / PBO	228	61 (26.8)	225	36 (16.0)	230	48 (20.9)	245	90 (36.7)
PBO / PBO	405	106 (26.2)	402	77 (19.2)	388	71 (18.3)	432	156 (36.1)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-0.0	(-7.1, 7.4)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	6.4	(-2.8, 16.4)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-3.2	(-9.2, 3.3)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	6.6	(-1.9, 16.2)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	2.0	(-4.4, 8.7)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	12.8	(4.0, 22.5)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	0.0	(-7.5, 7.7)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	5.7	(-4.0, 15.8)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 234）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 208　sWASO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	84	27 (32.1)	83	19 (22.9)	84	21 (25.0)	87	37 (42.5)
MK LD / PBO	82	25 (30.5)	84	15 (17.9)	85	16 (18.8)	88	35 (39.8)
MK HD / MK HD	227	47 (20.7)	222	42 (18.9)	221	40 (18.1)	239	70 (29.3)
MK HD / PBO	212	68 (32.1)	221	65 (29.4)	218	56 (25.7)	233	111 (47.6)
PBO / PBO	335	103 (30.7)	345	85 (24.6)	336	78 (23.2)	358	137 (38.3)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	1.9	(-6.1, 10.2)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	2.4	(-8.4, 14.3)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	3.2	(-4.2, 10.9)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-1.3	(-10.0, 9.2)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	2.0	(-5.3, 9.6)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-2.3	(-11.2, 8.4)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	8.9	(0.7, 17.2)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	5.5	(-5.8, 17.4)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 235）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 209　　sWASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	100	68.6 (56.0)	45.0 (52.8)	-23.6 (55.2)	(-34.6, -12.7)
MK LD / PBO	118	75.5 (104.9)	59.9 (104.3)	-15.6 (62.8)	(-27.0, -4.1)
MK HD / MK HD	220	75.2 (69.1)	39.8 (48.8)	-35.3 (55.8)	(-42.8, -27.9)
MK HD / PBO	228	81.5 (98.5)	63.1 (96.4)	-18.4 (79.8)	(-28.8, -8.0)
PBO / PBO	405	73.2 (61.6)	51.2 (62.5)	-22.0 (68.0)	(-28.6, -15.3)
Night 2					
MK LD / MK LD	97	69.9 (57.2)	42.6 (47.0)	-27.3 (55.7)	(-38.5, -16.1)
MK LD / PBO	110	77.1 (110.8)	55.1 (112.3)	-22.0 (60.6)	(-33.4, -10.5)
MK HD / MK HD	216	74.9 (67.5)	36.1 (52.0)	-38.8 (62.6)	(-47.2, -30.4)
MK HD / PBO	225	82.8 (100.3)	52.0 (93.1)	-30.8 (71.6)	(-40.2, -21.4)
PBO / PBO	402	72.3 (58.7)	44.2 (76.3)	-28.0 (77.4)	(-35.6, -20.4)
Night 3					
MK LD / MK LD	100	69.1 (56.2)	38.3 (46.6)	-30.8 (58.1)	(-42.3, -19.3)
MK LD / PBO	115	76.6 (106.8)	57.8 (110.8)	-18.8 (62.9)	(-30.4, -7.2)
MK HD / MK HD	206	74.0 (65.3)	39.5 (56.9)	-34.4 (66.4)	(-43.5, -25.3)
MK HD / PBO	230	83.0 (99.9)	50.0 (88.4)	-33.0 (71.0)	(-42.2, -23.8)
PBO / PBO	388	70.7 (59.3)	40.8 (52.5)	-29.9 (61.2)	(-36.0, -23.8)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 236）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 210　　sWASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	84	74.5 (53.3)	71.1 (155.2)	-3.3 (156.4)	(-37.3, 30.6)
MK LD / PBO	82	92.8 (73.5)	67.1 (63.9)	-25.7 (72.1)	(-41.5, -9.8)
MK HD / MK HD	227	84.5 (70.1)	43.5 (46.6)	-41.0 (75.0)	(-50.8, -31.2)
MK HD / PBO	212	79.2 (72.6)	66.0 (73.9)	-13.2 (80.7)	(-24.1, -2.3)
PBO / PBO	335	86.9 (70.4)	61.5 (55.9)	-25.5 (73.2)	(-33.3, -17.6)
Night 2					
MK LD / MK LD	83	72.2 (52.5)	58.4 (156.1)	-13.8 (154.6)	(-47.6, 19.9)
MK LD / PBO	84	89.8 (73.4)	47.4 (50.8)	-42.4 (61.4)	(-55.8, -29.1)
MK HD / MK HD	222	82.3 (68.1)	40.0 (43.9)	-42.3 (70.2)	(-51.6, -33.0)
MK HD / PBO	221	80.6 (70.5)	61.0 (70.4)	-19.6 (80.9)	(-30.3, -8.9)
PBO / PBO	345	87.1 (70.8)	50.6 (52.2)	-36.4 (71.7)	(-44.0, -28.9)
Night 3					
MK LD / MK LD	84	74.7 (53.2)	66.4 (147.0)	-8.3 (143.9)	(-39.6, 22.9)
MK LD / PBO	85	93.0 (73.6)	58.4 (64.2)	-34.6 (60.4)	(-47.7, -21.6)
MK HD / MK HD	221	86.0 (70.1)	40.0 (47.0)	-46.0 (70.9)	(-55.4, -36.6)
MK HD / PBO	218	79.4 (72.0)	59.5 (71.9)	-19.9 (80.8)	(-30.7, -9.2)
PBO / PBO	336	85.8 (70.5)	49.2 (55.9)	-36.6 (73.8)	(-44.6, -28.7)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 237）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 211　sTSO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	100	17 (17.0)	97	19 (19.6)	100	22 (22.0)	107	36 (33.6)
MK LD / PBO	120	20 (16.7)	110	15 (13.6)	116	25 (21.6)	125	38 (30.4)
MK HD / MK HD	223	34 (15.2)	219	34 (15.5)	209	33 (15.8)	238	62 (26.1)
MK HD / PBO	232	56 (24.1)	227	41 (18.1)	234	47 (20.1)	247	80 (32.4)
PBO / PBO	408	100 (24.5)	406	71 (17.5)	395	79 (20.0)	434	143 (32.9)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-0.4	(-7.2, 6.7)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-8.1	(-15.6, 0.6)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-0.3	(-6.2, 6.3)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-2.2	(-9.0, 6.2)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-0.3	(-6.6, 6.5)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	1.9	(-6.1, 11.1)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	-0.7	(-8.0, 6.8)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-2.3	(-11.3, 7.4)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 238）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 212　sTSO による反跳性不眠の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団（治療期後の退薬期）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Protocols 028+029+009	Night of Run-out							
	Night 1		Night 2		Night 3		Night 1, 2, or 3	
Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MK LD / MK LD	84	18 (21.4)	84	20 (23.8)	84	17 (20.2)	87	30 (34.5)
MK LD / PBO	86	30 (34.9)	85	15 (17.6)	85	20 (23.5)	88	39 (44.3)
MK HD / MK HD	228	41 (18.0)	222	40 (18.0)	222	40 (18.0)	239	72 (30.1)
MK HD / PBO	216	60 (27.8)	222	62 (27.9)	219	61 (27.9)	233	101 (43.3)
PBO / PBO	336	73 (21.7)	349	76 (21.8)	338	82 (24.3)	359	127 (35.4)

Pairwise Comparison	Point Differences (%)†	95% CI‡
Night 1		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	6.2	(-1.2, 13.9)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	13.1	(2.3, 24.7)
Night 2		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	5.0	(-2.2, 12.6)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	-3.7	(-12.4, 6.8)
Night 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	2.4	(-5.0, 10.1)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	0.4	(-9.3, 11.6)
Night 1, 2, or 3		
MK HD / PBO versus PBO / PBO	7.6	(-0.6, 15.8)
MK LD / PBO versus PBO / PBO	9.5	(-2.1, 21.4)

† Percentage Point Difference.

‡ 95% Confidence Interval computed using a method by Miettinen and Nurminen stratified for study (using sampel size as weight).

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

n = Number of patients with rebound.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 239）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 213　　sTSO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	100	76.3 (76.7)	43.1 (41.1)	-33.2 (74.2)	(-47.9, -18.5)
MK LD / PBO	120	74.8 (67.4)	53.1 (72.4)	-21.7 (61.9)	(-32.9, -10.5)
MK HD / MK HD	223	65.4 (65.4)	36.5 (43.2)	-28.9 (58.5)	(-36.7, -21.2)
MK HD / PBO	232	72.3 (81.0)	53.0 (73.9)	-19.3 (79.7)	(-29.6, -9.0)
PBO / PBO	408	72.9 (71.4)	51.2 (61.6)	-21.8 (76.6)	(-29.2, -14.3)
Night 2					
MK LD / MK LD	97	73.7 (69.3)	48.0 (43.7)	-25.7 (74.4)	(-40.7, -10.7)
MK LD / PBO	110	71.1 (65.1)	43.2 (42.2)	-27.9 (58.2)	(-38.9, -16.9)
MK HD / MK HD	219	68.0 (69.2)	36.4 (38.7)	-31.7 (68.3)	(-40.8, -22.6)
MK HD / PBO	227	71.2 (77.4)	42.1 (54.0)	-29.1 (86.1)	(-40.4, -17.9)
PBO / PBO	406	71.9 (67.3)	48.6 (78.9)	-23.2 (91.0)	(-32.1, -14.4)
Night 3					
MK LD / MK LD	100	77.4 (76.7)	65.8 (139.0)	-11.6 (134.9)	(-38.4, 15.2)
MK LD / PBO	116	76.2 (78.0)	53.6 (67.2)	-22.6 (68.2)	(-35.1, -10.1)
MK HD / MK HD	209	66.2 (68.8)	36.2 (43.4)	-30.0 (59.1)	(-38.1, -21.9)
MK HD / PBO	234	71.4 (76.4)	43.5 (62.2)	-28.0 (82.5)	(-38.6, -17.4)
PBO / PBO	395	73.7 (72.5)	49.1 (67.4)	-24.6 (79.4)	(-32.4, -16.7)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 240）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 214　　sTSO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠の要約（治療期後の退薬期、65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Run-Out Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline 95% CI
Night 1					
MK LD / MK LD	84	60.0 (50.9)	41.8 (39.4)	-18.2 (51.2)	(-29.3, -7.1)
MK LD / PBO	86	62.1 (46.2)	75.5 (105.6)	13.4 (111.2)	(-10.5, 37.2)
MK HD / MK HD	228	61.9 (69.0)	36.1 (44.7)	-25.8 (72.3)	(-35.3, -16.4)
MK HD / PBO	216	70.1 (75.9)	62.1 (83.3)	-7.9 (102.4)	(-21.7, 5.8)
PBO / PBO	336	70.3 (75.5)	48.7 (86.5)	-21.7 (105.2)	(-33.0, -10.4)
Night 2					
MK LD / MK LD	84	61.1 (50.4)	59.9 (157.3)	-1.2 (158.9)	(-35.7, 33.3)
MK LD / PBO	85	60.7 (46.1)	45.2 (60.2)	-15.5 (57.8)	(-27.9, -3.0)
MK HD / MK HD	222	58.3 (60.3)	34.7 (40.6)	-23.6 (64.8)	(-32.1, -15.0)
MK HD / PBO	222	68.8 (75.0)	54.1 (66.2)	-14.7 (86.5)	(-26.1, -3.2)
PBO / PBO	349	71.5 (76.1)	45.4 (60.6)	-26.1 (81.0)	(-34.7, -17.6)
Night 3					
MK LD / MK LD	84	60.4 (50.8)	56.3 (148.7)	-4.1 (149.1)	(-36.4, 28.3)
MK LD / PBO	85	62.8 (46.3)	53.0 (54.3)	-9.7 (69.7)	(-24.8, 5.3)
MK HD / MK HD	222	61.8 (68.2)	34.8 (45.6)	-27.0 (61.8)	(-35.2, -18.9)
MK HD / PBO	219	69.3 (77.0)	56.7 (72.3)	-12.6 (89.7)	(-24.6, -0.7)
PBO / PBO	338	72.9 (77.2)	49.8 (59.4)	-23.1 (72.4)	(-30.9, -15.4)

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

N = Number of randomized patients who took at least one dose of Run-out phase study medication and has a value at baseline and during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 241）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 215　DSST 正解数
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、治療期）
（PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	338	50.8 (14.7)	52.7 (15.4)	1.9 (8.9)	1.6 (0.8, 2.5)
MK-4305 HD	577	52.8 (17.2)	54.1 (16.8)	1.3 (8.6)	1.5 (0.8, 2.1)
Placebo	578	51.7 (15.9)	54.1 (15.7)	2.4 (8.3)	2.3 (1.7, 3.0)
Month 1					
MK-4305 LD	321	51.1 (14.4)	53.1 (16.2)	2.0 (10.5)	1.8 (0.8, 2.8)
MK-4305 HD	560	52.7 (16.7)	54.4 (16.6)	1.7 (10.4)	1.9 (1.1, 2.7)
Placebo	551	51.8 (15.9)	54.0 (15.5)	2.2 (9.0)	2.2 (1.4, 2.9)
Month 3					
MK-4305 LD	307	50.8 (14.1)	53.5 (14.7)	2.7 (8.6)	2.4 (1.3, 3.4)
MK-4305 HD	526	53.0 (16.9)	54.9 (16.9)	1.9 (10.7)	2.1 (1.3, 2.9)
Placebo	516	51.7 (15.8)	54.7 (15.9)	3.0 (9.9)	2.9 (2.1, 3.7)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.9 (-1.8, 0.1)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.7 (-1.8, 0.4)
Month 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.3 (-1.4, 0.8)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.4 (-1.7, 0.9)
Month 3	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.8 (-1.9, 0.3)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.5 (-1.9, 0.8)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, treatment, time point, and treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 244）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 216　　DSST 回答数
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月、治療期）
（PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	338	51.2 (14.7)	53.0 (15.4)	1.8 (9.0)	1.6 (0.7, 2.4)
MK-4305 HD	577	53.1 (17.2)	54.4 (16.7)	1.3 (8.6)	1.4 (0.8, 2.1)
Placebo	578	52.1 (15.7)	54.4 (15.6)	2.4 (8.2)	2.3 (1.6, 3.0)
Month 1					
MK-4305 LD	321	51.4 (14.4)	53.4 (16.0)	2.0 (10.3)	1.7 (0.7, 2.7)
MK-4305 HD	560	53.1 (16.6)	54.7 (16.5)	1.6 (10.3)	1.7 (1.0, 2.5)
Placebo	551	52.2 (15.8)	54.5 (15.5)	2.2 (8.9)	2.2 (1.4, 3.0)
Month 3					
MK-4305 LD	307	51.1 (14.0)	53.7 (14.6)	2.6 (8.6)	2.3 (1.2, 3.3)
MK-4305 HD	526	53.4 (16.8)	55.3 (16.7)	1.9 (10.5)	2.2 (1.4, 3.0)
Placebo	516	52.1 (15.7)	54.9 (15.9)	2.8 (10.0)	2.8 (2.0, 3.6)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.9 (-1.8, 0.1)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.7 (-1.8, 0.4)
Month 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.5 (-1.6, 0.6)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.5 (-1.8, 0.8)
Month 3	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.6 (-1.7, 0.5)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.5 (-1.8, 0.8)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, treatment, time point, and treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 245）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 217　　DSST 正解数
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Month 3 Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Month 3 at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†
Night 1 Run-Out					
MK LD / MK LD	117	52.7 (16.4)	53.7 (17.5)	1.0 (8.9)	-0.3 (-2.1, 1.4)
MK LD / PBO	132	53.7 (14.4)	53.6 (14.8)	-0.1 (8.4)	-1.2 (-2.8, 0.5)
MK HD / MK HD	209	55.6 (16.3)	57.2 (16.5)	1.6 (8.6)	0.8 (-0.6, 2.2)
MK HD / PBO	207	54.2 (16.0)	55.6 (16.4)	1.4 (9.6)	0.4 (-1.0, 1.8)
PBO / PBO	436	54.6 (14.8)	55.5 (15.2)	0.9 (8.6)	0.0 (-1.1, 1.2)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1 Run-Out	
MK HD / MK HD vs. MK HD / PBO	0.4 (-1.2, 2.0)
MK LD / MK LD vs. MK LD / PBO	0.8 (-1.2, 2.9)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, and treatment as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 246）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 218　　DSST 回答数
第Ⅲ相試験の併合解析集団（退薬期）
（PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Month 3 Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Month 3 at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†
Night 1 Run-Out					
MK LD / MK LD	117	52.9 (16.3)	53.9 (17.4)	1.0 (8.8)	-0.3 (-2.1, 1.4)
MK LD / PBO	132	53.9 (14.2)	53.7 (14.7)	-0.2 (8.2)	-1.3 (-2.9, 0.4)
MK HD / MK HD	209	56.0 (16.2)	57.4 (16.4)	1.4 (8.5)	0.7 (-0.8, 2.1)
MK HD / PBO	207	54.7 (15.4)	55.8 (16.4)	1.1 (9.5)	0.2 (-1.3, 1.6)
PBO / PBO	436	54.9 (14.8)	55.8 (15.0)	1.0 (8.7)	0.1 (-1.0, 1.2)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1 Run-Out	
MK HD / MK HD vs. MK HD / PBO	0.5 (-1.1, 2.1)
MK LD / MK LD vs. MK LD / PBO	0.9 (-1.1, 3.0)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, and treatment as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 247）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 219　DSST 正解数
（治療期、65 歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	193	55.3 (13.8)	57.7 (14.9)	2.4 (9.9)	2.1 (0.8, 3.3)
MK-4305 HD	335	57.4 (15.8)	58.8 (15.6)	1.4 (9.1)	1.5 (0.5, 2.4)
Placebo	332	56.5 (16.3)	58.5 (16.4)	1.9 (8.9)	2.0 (1.0, 2.9)
Month 1					
MK-4305 LD	186	55.6 (13.2)	57.8 (15.6)	2.2 (11.1)	1.9 (0.5, 3.3)
MK-4305 HD	323	57.1 (14.8)	59.2 (15.1)	2.1 (10.0)	2.2 (1.2, 3.2)
Placebo	312	56.7 (16.2)	58.7 (15.6)	2.0 (9.5)	2.0 (1.0, 3.1)
Month 3					
MK-4305 LD	175	55.5 (12.8)	57.9 (14.0)	2.4 (8.9)	2.2 (0.7, 3.6)
MK-4305 HD	304	57.4 (14.9)	59.6 (15.4)	2.2 (11.3)	2.3 (1.2, 3.4)
Placebo	292	56.5 (16.2)	59.1 (15.9)	2.6 (10.6)	2.6 (1.5, 3.8)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.5 (-1.8, 0.8)
MK-4305 LD vs. Placebo	0.1 (-1.5, 1.7)
Month 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	0.2 (-1.3, 1.7)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.1 (-1.9, 1.6)
Month 3	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.3 (-1.9, 1.2)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.5 (-2.3, 1.4)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, treatment, time point, and treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 248）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 220　DSST 正解数
（治療期、65 歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	145	44.7 (13.7)	46.0 (13.4)	1.2 (7.5)	1.1 (-0.1, 2.3)
MK-4305 HD	242	46.3 (17.2)	47.5 (16.2)	1.2 (8.0)	1.4 (0.5, 2.3)
Placebo	246	45.2 (12.7)	48.2 (12.4)	3.0 (7.4)	2.9 (2.0, 3.8)
Month 1					
MK-4305 LD	135	44.9 (13.7)	46.6 (14.6)	1.8 (9.7)	1.6 (0.1, 3.2)
MK-4305 HD	237	46.7 (17.3)	47.9 (16.3)	1.1 (10.9)	1.4 (0.2, 2.5)
Placebo	239	45.4 (13.1)	47.9 (13.1)	2.5 (8.4)	2.4 (1.3, 3.5)
Month 3					
MK-4305 LD	132	44.6 (13.3)	47.7 (13.7)	3.1 (8.2)	2.7 (1.2, 4.1)
MK-4305 HD	222	47.0 (17.5)	48.5 (16.8)	1.4 (9.7)	1.9 (0.8, 3.0)
Placebo	224	45.4 (12.8)	48.9 (13.9)	3.5 (9.0)	3.3 (2.2, 4.5)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-1.5 (-2.8, -0.2)
MK-4305 LD vs. Placebo	-1.8 (-3.3, -0.3)
Month 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-1.0 (-2.6, 0.6)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.8 (-2.7, 1.2)
Month 3	
MK-4305 HD vs. Placebo	-1.5 (-3.1, 0.1)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.7 (-2.5, 1.2)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, treatment, time point, and treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 249）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 221　DSST 回答数
（治療期、65 歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	193	55.7 (13.7)	58.0 (14.9)	2.3 (9.9)	2.0 (0.7, 3.2)
MK-4305 HD	335	57.7 (15.6)	59.0 (15.6)	1.3 (9.1)	1.4 (0.4, 2.3)
Placebo	332	56.9 (16.2)	58.8 (16.4)	1.9 (8.7)	2.0 (1.0, 2.9)
Month 1					
MK-4305 LD	186	55.9 (13.1)	58.1 (15.4)	2.3 (10.8)	1.9 (0.5, 3.3)
MK-4305 HD	323	57.4 (14.6)	59.4 (15.0)	2.0 (9.8)	2.1 (1.1, 3.1)
Placebo	312	57.0 (16.1)	59.1 (15.6)	2.0 (9.4)	2.1 (1.1, 3.2)
Month 3					
MK-4305 LD	175	55.8 (12.7)	58.1 (13.9)	2.3 (8.9)	2.1 (0.6, 3.6)
MK-4305 HD	304	57.7 (14.8)	59.9 (15.3)	2.2 (11.2)	2.3 (1.2, 3.4)
Placebo	292	56.8 (16.1)	59.3 (15.9)	2.5 (10.6)	2.5 (1.4, 3.7)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.6 (-1.9, 0.8)
MK-4305 LD vs. Placebo	0.0 (-1.6, 1.6)
Month 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.0 (-1.5, 1.4)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.2 (-1.9, 1.5)
Month 3	
MK-4305 HD vs. Placebo	-0.3 (-1.9, 1.3)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.5 (-2.3, 1.4)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, treatment, time point, and treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 250）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 222　DSST 回答数
（治療期、65 歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point LS Mean (95% CI)†
Night 1					
MK-4305 LD	145	45.1 (13.8)	46.3 (13.4)	1.2 (7.5)	1.0 (-0.1, 2.2)
MK-4305 HD	242	46.8 (17.2)	48.0 (16.2)	1.3 (8.0)	1.4 (0.5, 2.4)
Placebo	246	45.7 (12.6)	48.6 (12.3)	2.9 (7.4)	2.8 (1.9, 3.7)
Month 1					
MK-4305 LD	135	45.3 (13.8)	46.8 (14.6)	1.6 (9.7)	1.5 (-0.0, 3.0)
MK-4305 HD	237	47.2 (17.3)	48.2 (16.3)	1.0 (10.8)	1.2 (0.1, 2.4)
Placebo	239	46.0 (13.2)	48.5 (13.2)	2.5 (8.3)	2.4 (1.3, 3.5)
Month 3					
MK-4305 LD	132	45.0 (13.4)	47.9 (13.6)	2.9 (8.1)	2.5 (1.0, 3.9)
MK-4305 HD	222	47.5 (17.5)	49.1 (16.5)	1.6 (9.5)	2.0 (0.9, 3.2)
Placebo	224	46.0 (13.0)	49.3 (14.0)	3.2 (9.1)	3.1 (2.0, 4.2)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-1.4 (-2.7, -0.1)
MK-4305 LD vs. Placebo	-1.8 (-3.3, -0.3)
Month 1	
MK-4305 HD vs. Placebo	-1.2 (-2.8, 0.4)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.9 (-2.8, 1.0)
Month 3	
MK-4305 HD vs. Placebo	-1.1 (-2.7, 0.5)
MK-4305 LD vs. Placebo	-0.6 (-2.5, 1.2)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, treatment, time point, and treatment-by-time point interaction as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 251）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 223　DSST 正解数
（退薬期、65 歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Month 3 Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Month 3 at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†
Night 1 Run-Out					
MK LD / MK LD	65	57.9 (15.2)	59.1 (16.7)	1.2 (10.6)	0.4 (-2.1, 2.8)
MK LD / PBO	76	57.9 (13.9)	58.7 (14.6)	0.8 (8.4)	0.2 (-2.0, 2.5)
MK HD / MK HD	125	60.0 (16.0)	62.4 (15.5)	2.4 (9.4)	2.1 (0.3, 4.0)
MK HD / PBO	122	59.4 (14.3)	60.7 (16.2)	1.3 (10.7)	0.9 (-1.0, 2.9)
PBO / PBO	250	58.5 (14.3)	59.6 (14.8)	1.1 (8.9)	0.7 (-0.7, 2.2)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1 Run-Out	
MK HD / MK HD vs. MK HD / PBO	1.2 (-1.1, 3.5)
MK LD / MK LD vs. MK LD / PBO	0.1 (-2.9, 3.2)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, and treatment as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 252）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 224　DSST 正解数
（退薬期、65 歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Month 3 Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Month 3 at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†
Night 1 Run-Out					
MK LD / MK LD	52	46.1 (15.6)	46.9 (16.3)	0.8 (6.3)	-1.8 (-4.4, 0.9)
MK LD / PBO	56	48.0 (13.2)	46.7 (12.2)	-1.3 (8.3)	-3.6 (-6.2, -0.9)
MK HD / MK HD	84	49.0 (14.5)	49.4 (14.8)	0.4 (7.1)	-1.7 (-4.1, 0.7)
MK HD / PBO	85	46.6 (15.3)	48.2 (13.8)	1.6 (7.8)	-0.7 (-3.0, 1.6)
PBO / PBO	186	49.4 (13.8)	50.0 (13.9)	0.6 (8.3)	-1.3 (-3.2, 0.7)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1 Run-Out	
MK HD / MK HD vs. MK HD / PBO	-1.0 (-3.3, 1.2)
MK LD / MK LD vs. MK LD / PBO	1.8 (-1.0, 4.6)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, and treatment as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 253）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 225　DSST 回答数
（退薬期、65 歳未満、PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Month 3 Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Month 3 at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†
Night 1 Run-Out					
MK LD / MK LD	65	58.2 (15.1)	59.3 (16.6)	1.2 (10.5)	0.4 (-2.1, 2.8)
MK LD / PBO	76	58.1 (13.6)	58.8 (14.4)	0.7 (8.3)	0.2 (-2.0, 2.4)
MK HD / MK HD	125	60.4 (15.8)	62.6 (15.4)	2.2 (9.2)	2.0 (0.2, 3.8)
MK HD / PBO	122	59.6 (14.3)	60.8 (16.1)	1.2 (10.7)	0.9 (-1.0, 2.8)
PBO / PBO	250	58.7 (14.4)	59.8 (14.7)	1.1 (8.7)	0.8 (-0.7, 2.2)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1 Run-Out	
MK HD / MK HD vs. MK HD / PBO	1.1 (-1.1, 3.4)
MK LD / MK LD vs. MK LD / PBO	0.2 (-2.8, 3.2)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, and treatment as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 254）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 226　DSST 回答数
（退薬期、65 歳以上、PQ コホート、安全性解析対象集団）

Treatment	N	Month 3 Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Month 3 at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†
Night 1 Run-Out					
MK LD / MK LD	52	46.3 (15.5)	47.1 (16.2)	0.8 (6.2)	-1.8 (-4.5, 0.9)
MK LD / PBO	56	48.3 (13.1)	46.8 (12.3)	-1.4 (8.1)	-3.8 (-6.4, -1.1)
MK HD / MK HD	84	49.4 (14.5)	49.7 (14.7)	0.3 (7.1)	-1.9 (-4.3, 0.5)
MK HD / PBO	85	47.6 (14.3)	48.5 (13.8)	0.9 (7.4)	-1.3 (-3.6, 1.0)
PBO / PBO	186	49.8 (13.9)	50.5 (13.8)	0.8 (8.7)	-1.2 (-3.2, 0.8)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)†
Night 1 Run-Out	
MK HD / MK HD vs. MK HD / PBO	-0.6 (-2.9, 1.6)
MK LD / MK LD vs. MK LD / PBO	2.0 (-0.9, 4.8)

† Based on a mixed effects model with terms for baseline value, age category (<65, ≥65), region, gender, and treatment as covariates.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

PBO = Placebo.

MK LD / MK LD, MK LD / PBO, MK HD / MK HD, MK HD / PBO, PBO / PBO = therapy received during Treatment phase / therapy received during Run-out phase.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 255）から引用

Confidential

付録 2.7.4: 227　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,025	
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	11	(2.2)	49	(3.8)	18	(1.8)
疲労（Fatigue）	9	(1.8)	28	(2.2)	14	(1.4)
疲労（Lassitude）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労（Tiredness）	1	(0.2)	20	(1.5)	4	(0.4)
疲労（Weariness）	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.2)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気分不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
もやもや感	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害						
健忘	1	(0.2)	2	(0.2)	1	(0.1)
記憶喪失	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
短期記憶喪失	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
失語症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
喚語困難	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害NOS	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
認知障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
認知障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
協調運動異常	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
協調運動異常	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
協調運動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
意識レベルの低下	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 227　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害						
覚醒低下	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
注意力障害	2	(0.4)	8	(0.6)	1	(0.1)
注意集中困難	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
集中力障害	2	(0.4)	2	(0.2)	1	(0.1)
集中力低下（Mental Concentration Decreased）	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
集中力低下（Poor Concentration）	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
嗜眠	2	(0.4)	9	(0.7)	3	(0.3)
嗜眠	2	(0.4)	9	(0.7)	3	(0.3)
記憶障害	2	(0.4)	9	(0.7)	5	(0.5)
もの忘れ	1	(0.2)	6	(0.5)	3	(0.3)
記憶障害（Memory Disturbance）	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
記憶障害（Memory Impairment）	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
精神的機能障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
知能低下	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
逆行性健忘	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
逆行性健忘	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	8	(0.6)	4	(0.4)
過鎮静	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
鎮静	0	(0.0)	7	(0.5)	3	(0.3)
傾眠	33	(6.7)	138	(10.7)	31	(3.0)
日中の眠気	10	(2.0)	48	(3.7)	7	(0.7)
傾眠状態	1	(0.2)	14	(1.1)	7	(0.7)
覚醒時傾眠状態	3	(0.6)	8	(0.6)	3	(0.3)
日中の過剰な眠気	3	(0.6)	14	(1.1)	2	(0.2)
残眠感	2	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
ふらふら状態	4	(0.8)	8	(0.6)	3	(0.3)
覚醒時のふらふら状態	3	(0.6)	10	(0.8)	1	(0.1)
起床困難	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 227　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009 MK-4305 LD n	(%)	MK-4305 HD n	(%)	Placebo n	(%)
神経系障害						
傾眠	9	(1.8)	35	(2.7)	9	(0.9)
精神障害						
精神緩慢	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
緩慢な思考	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
転導性	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
転導性	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 256）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 228　傾眠の程度別発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

	Intensity Grading	MK-4305 LD n	(%)	MK-4305 HD n	(%)	Placebo n	(%)
Patients in population		493		1,291		1,025	
神経系障害							
傾眠	Total	33	(6.7)	138	(10.7)	31	(3.0)
	Mild	24	(4.9)	86	(6.7)	21	(2.0)
	Moderate	8	(1.6)	44	(3.4)	9	(0.9)
	Severe	1	(0.2)	8	(0.6)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 257）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 229　傾眠の程度別発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

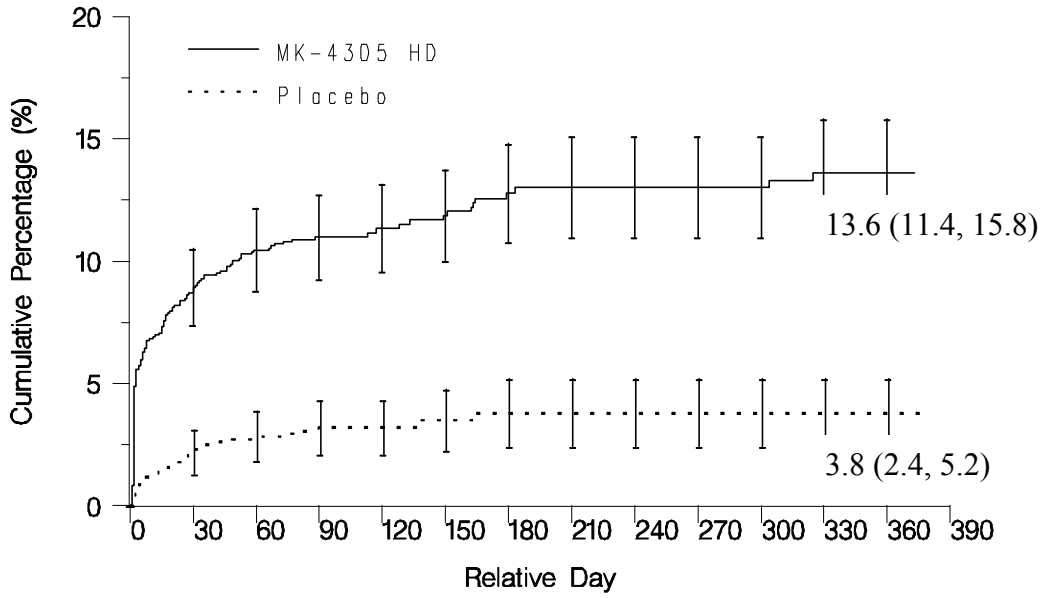
	Intensity Grading	MK-4305 HD n	(%)	Placebo n	(%)
Patients in population		1,291		1,025	
神経系障害					
傾眠	Total	151	(11.7)	33	(3.2)
	Mild	91	(7.0)	22	(2.1)
	Moderate	52	(4.0)	10	(1.0)
	Severe	8	(0.6)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 258）から引用

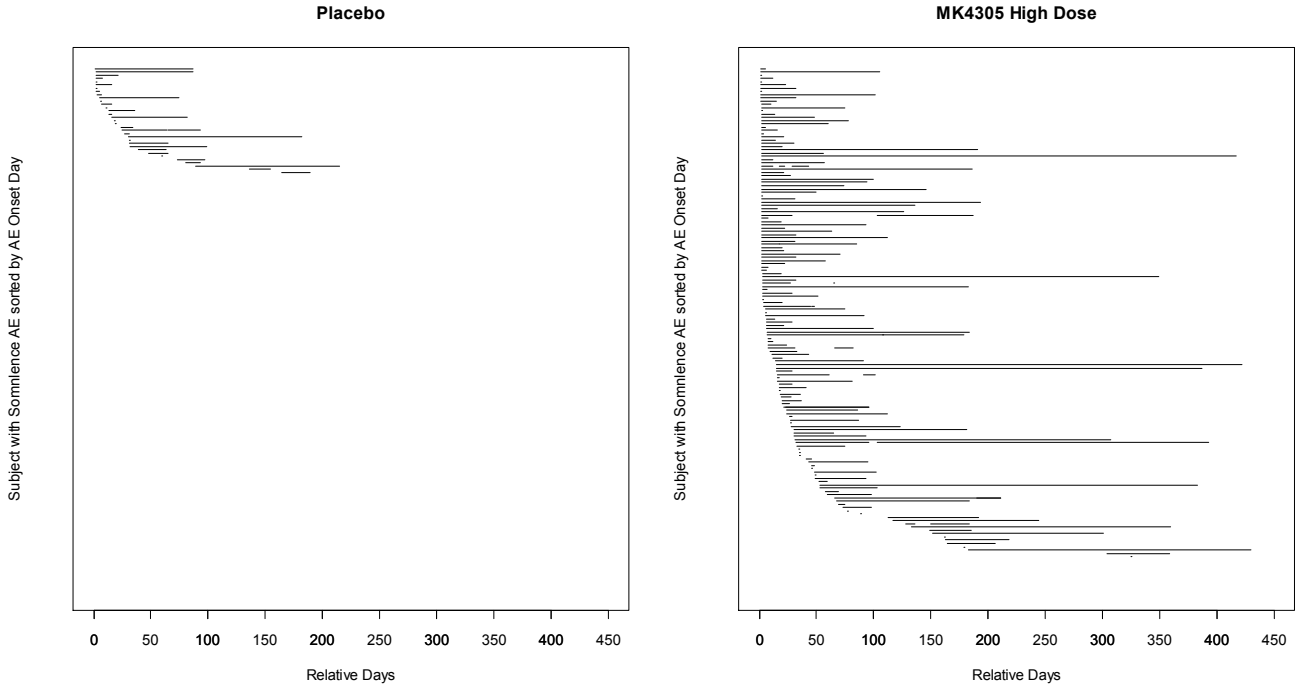
Confidential



[資料 5.3.5.3.3: ISS]（図 6）から引用

付録 2.7.4: 230　傾眠の累積発現率（Kaplan-Meier 推定値）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量、0～12 ヵ月）（028、029 及び 009 試験）

Confidential



33 events in N=1025 PBO patients (3.2%)　　***151 events in N=1291 HD patients (11.7%)***

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（図 7）から引用

付録 2.7.4: 231　傾眠を発現した患者の分布図
第Ⅲ相試験の併合解析集団（高用量及びプラセボ群、0～12 ヵ月）（028、029 及び 009 試験）

Confidential

付録 2.7.4: 232　傾眠の程度別発現率
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月）
（安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

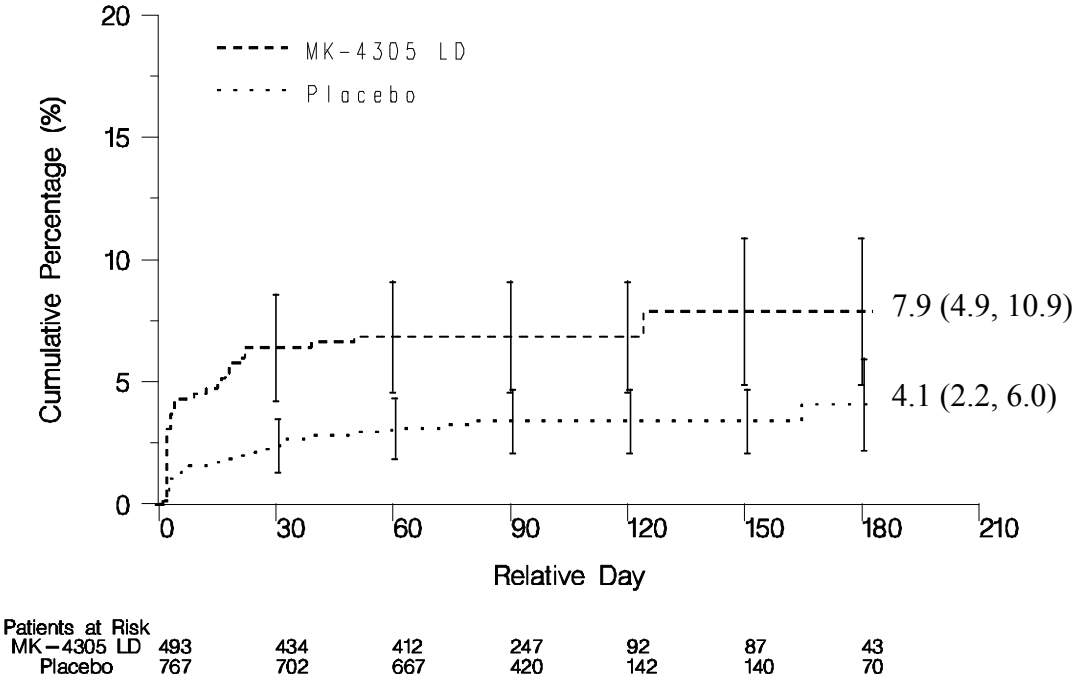
	Intensity Grading	MK-4305 LD n	MK-4305 LD (%)	Placebo n	Placebo (%)
Patients in population		493		767	
神経系障害					
傾眠	Total	34	(6.9)	26	(3.4)
	Mild	25	(5.1)	17	(2.2)
	Moderate	8	(1.6)	8	(1.0)
	Severe	1	(0.2)	1	(0.1)

Every patient is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 259）から引用

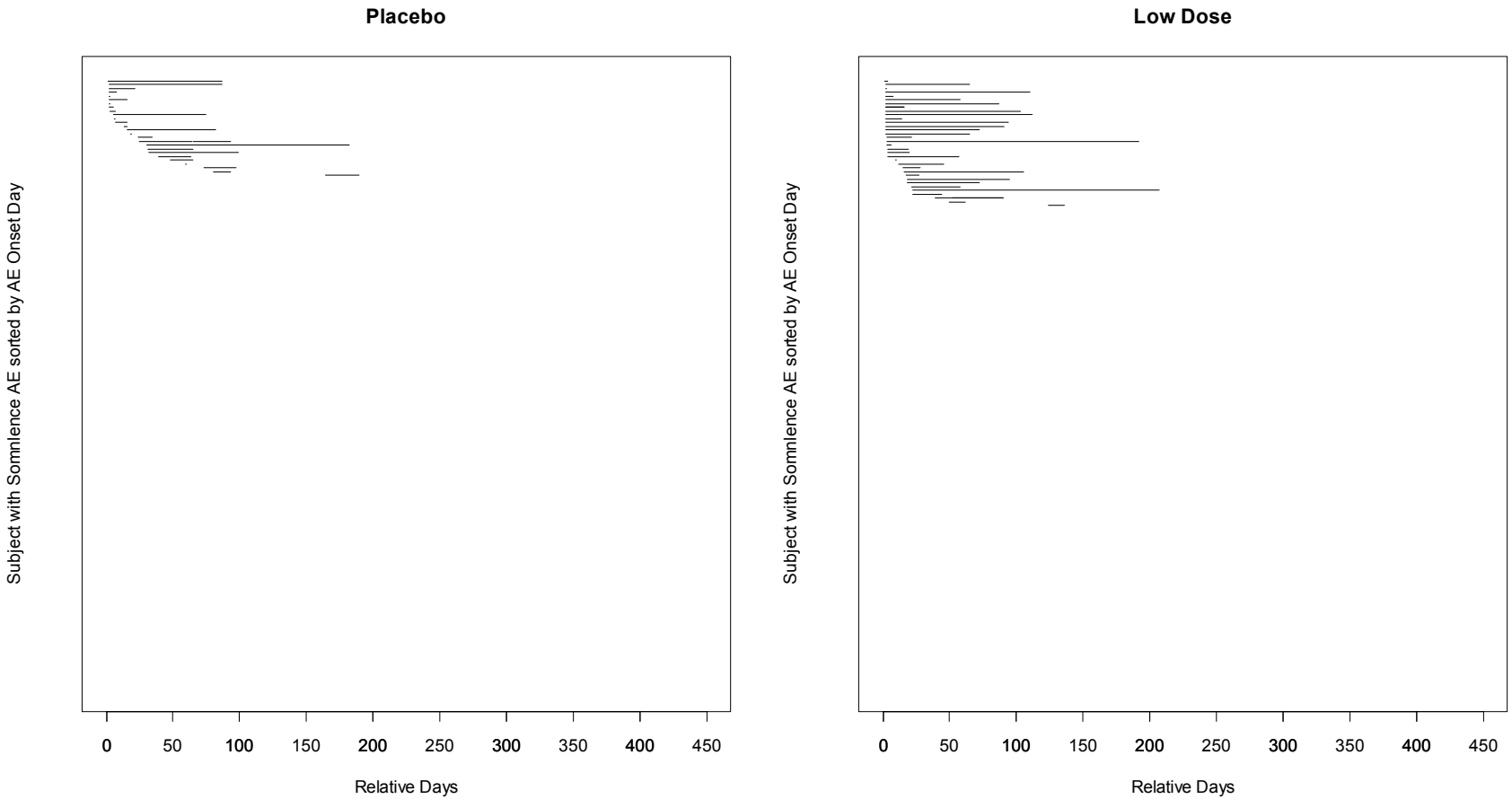
Confidential



[資料 5.3.5.3.3: ISS]（図 8）から引用

付録 2.7.4: 233　傾眠の累積発現率
（Kaplan-Meier 推定値）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量、0～6 ヵ月、028 及び 029 試験）

C Confidential



[資料 5.3.5.3.3: ISS]（図 9）から引用

付録 2.7.4: 234　　傾眠を発現した患者の分布図
第Ⅲ相試験の併合解析集団（低用量及びプラセボ群、0～6 ヵ月、028 及び 029 試験）

C Confidential

付録 2.7.4: 235　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	291		664		556	
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	8	(2.7)	25	(3.8)	10	(1.8)
疲労（Fatigue）	6	(2.1)	14	(2.1)	8	(1.4)
疲労（Lassitude）	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
疲労（Tiredness）	1	(0.3)	10	(1.5)	2	(0.4)
疲労（Weariness）	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害						
健忘	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)
記憶喪失	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)
平衡障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
平衡障害NOS	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
認知障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
認知障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
協調運動異常	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
協調運動異常	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
意識レベルの低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
覚醒低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
注意力障害	2	(0.7)	5	(0.8)	1	(0.2)
集中力障害	2	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.2)
集中力低下	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
嗜眠	2	(0.7)	4	(0.6)	1	(0.2)
嗜眠	2	(0.7)	4	(0.6)	1	(0.2)
記憶障害	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.7)
もの忘れ	1	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.4)
記憶障害（Memory Disturbance）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Confidential

付録 2.7.4: 235　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）（いずれかの投与群で発現率 0%超）第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害						
記憶障害（Memory Impairment）	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
精神的機能障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
知能低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
逆行性健忘	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
逆行性健忘	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	6	(0.9)	3	(0.5)
過鎮静	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
鎮静	0	(0.0)	6	(0.9)	2	(0.4)
傾眠	22	(7.6)	83	(12.5)	16	(2.9)
日中の眠気	7	(2.4)	23	(3.5)	1	(0.2)
傾眠状態	1	(0.3)	8	(1.2)	4	(0.7)
覚醒時傾眠状態	3	(1.0)	4	(0.6)	2	(0.4)
日中の過剰な眠気	2	(0.7)	10	(1.5)	2	(0.4)
残眠感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
ふらふら状態	1	(0.3)	4	(0.6)	3	(0.5)
覚醒時のふらふら状態	2	(0.7)	7	(1.1)	1	(0.2)
起床困難	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
傾眠	6	(2.1)	25	(3.8)	4	(0.7)
精神障害						
精神緩慢	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
緩慢な思考	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
転導性	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 235　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳未満、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害						
転導性	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 260）から引用

C Confidential

付録 2.7.4: 236　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	202		627		469	
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	3	(1.5)	24	(3.8)	8	(1.7)
疲労（Fatigue）	3	(1.5)	14	(2.2)	6	(1.3)
疲労（Tiredness）	0	(0.0)	10	(1.6)	2	(0.4)
異常感	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
気分不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
もやもや感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
不活発	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害						
健忘	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
短期記憶喪失	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
失語症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
喚語困難	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
協調運動異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
協調運動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
意識レベルの低下	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
覚醒低下	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
注意力障害	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
注意集中困難	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
集中力低下（Mental Concentration Decreased）	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
集中力低下（Poor Concentration）	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 236　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害						
嗜眠	0	(0.0)	5	(0.8)	2	(0.4)
嗜眠	0	(0.0)	5	(0.8)	2	(0.4)
記憶障害	1	(0.5)	7	(1.1)	1	(0.2)
もの忘れ	0	(0.0)	5	(0.8)	1	(0.2)
記憶障害（Memory Disturbance）	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
記憶障害（Memory Impairment）	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)
過鎮静	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
鎮静	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
傾眠	11	(5.4)	55	(8.8)	15	(3.2)
日中の眠気	3	(1.5)	25	(4.0)	6	(1.3)
傾眠状態	0	(0.0)	6	(1.0)	3	(0.6)
覚醒時傾眠状態	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.2)
日中の過剰な眠気	1	(0.5)	4	(0.6)	0	(0.0)
残眠感	2	(1.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
ふらふら状態	3	(1.5)	4	(0.6)	0	(0.0)
覚醒時のふらふら状態	1	(0.5)	3	(0.5)	0	(0.0)
起床困難	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
傾眠	3	(1.5)	10	(1.6)	5	(1.1)
精神障害						
精神緩慢	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 236　持越し効果に関連した有害事象の発現率（下層語）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3 ヵ月）
（65 歳以上、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term Lower Level Term	Protocols 028+029+009					
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害						
緩慢な思考	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Adverse event terms for the assessment of events related to potential scheduling considerations (i.e., abuse liability, residual effects, and withdrawal effects) are based on a list of selected events provided by the FDA and through team review of events observed in the clinical development program, classified based upon the intended effects of the drug and mechanism of action.

MK-4305 LD = MK-4305 20 mg for patients < 65 years and MK-4305 15 mg for patients ≥ 65 years.

MK-4305 HD = MK-4305 40 mg for patients < 65 years and MK-4305 30 mg for patients ≥ 65 years.

[資料 5.3.5.3.3: ISS]（表 261）から引用

Confidential

2.7.4.9.3　安全性統合概要付録

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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: 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.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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: 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.
[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. 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, Wessel T, Roehrs TA.	Sleep Med. 2005;6:487-95.
[資料5.4: 167]	Polysomnographic effects of hypnotic drugs: a review.	Parrino L, Terzano MG.	Psychopharmacology (berl). 1996;126:1-16.
[資料5.4: 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5.4: 287]	Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with zolpidem.	Kryger MH, Steljes D, Pouliot Z, Neufeld H, Odynski T.	Sleep. 1991;14:399-407.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 320]	NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes.	Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK, Marsh GR.	Sleep. 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, Sullivan RJ, Jr.	Psychophysiology. 1999;36:233-44.
[資料5.4: 329]	Rank methods for combination of independent experiments in analysis of variance.	Hodges JL, Lehmann EL.	Ann Math Statist. 1962;33:482-97.
[資料5.4: 330]	Analysis of antiretroviral immunotherapy trials with potentially non-normal and incomplete longitudinal data.	Mogg R, Mehrotra DV.	Stat Med. 2007;26:484-97.
[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 Anaxiolytics [disertation]: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.	Doghramji 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.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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.
[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: 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.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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: 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]	[redacted]	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 634]	[redacted]	[redacted]	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.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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.
[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 vitro 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.
[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.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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]		社内資料
[資料5.4: 662]	[redacted]		社内資料
[資料5.4: 663]	[redacted]		社内資料
[資料5.4: 665]	[redacted]		社内資料
[資料5.4: 666]	Meta-data Analysis of Comparators, 2012.	-	-
[資料5.4: 669]	[redacted]	[redacted]	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.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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]	[redacted]	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 681]	Sleep disorders in the elderly.	Phillips B, Ancoli-Israel S.	Sleep Med. 2001;2:99-114.
[資料5.4: 682]	Prevalence of insomnia and its associated factors in elderly long-term care residents.	Voyer P, Verreault R, Mengue PN, Morin CM.	Arch Gerontol Geriatr. 2006;42:1-20.
[資料5.4: 683]	Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS).	Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Petukhova M, Roth T, et al.	Sleep. 2011;34:997-1011.
[資料5.4: 684]	Columbia-suicide severity rating scale (C-SSRS).	Columbia University Medical Center.	[cited 2012 Jul 16] Aveilable from: http://cssrs.columbia.edu/clinical_trials.html.
[資料5.4: 685]	[redacted]	[redacted]	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, Bennett RL, Saraiya DS, Baumeister L, Doyle DL, Leppig K, et al.	J Genet Counse. 2005;14:165-81.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 691]	EPidemiology of tension-type headache.	Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB.	JAMA. 1998;279:381-3.
[資料5.4: 692]	Prevalence of Frequent Headache in a Population Sample.	Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB.	Headache. 1998;38:497-506.
[資料5.4: 694]	Pregnancy Loss.	Simpson JL, Jauniaux ERM.	In Obstetrics Normal and Problem Pregnancies Fifth Edition. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA; 2007;628-49.
[資料5.4: 696]	Spontaneous and recurrent abortion etiology, diagnosis, treatment.	Katz VL.	In: Comprehensive gynecology, 5th edition. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA; 2007:359-88.
[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]	[redacted]	[redacted]	社内資料
[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: 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.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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] http://novonordisk.co.jp/DITN/2006/1006-qa.pdf
[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 －働く世代の調査からー.	内村直尚、 橋爪祐二、 土生川光成、 小鳥居望、 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: 1037]	各論Ⅲ: 睡眠障害:1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.
[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.		
[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: 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: 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.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[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.

Confidential