

適正使用ガイド

オレキシン受容体拮抗薬 一不眠症治療薬

薬価基準収載

ボルズィ錠 2.5mg
5mg
10mg

習慣性医薬品(注意—習慣性あり)

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

Vorzzz[®] tablets 2.5mg/5mg/10mg ボルノレキサント水和物製剤

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類C)のある患者[9.3.1、16.6.1 参照]
- 2.3 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル含有製剤、エンシトレルビル フマル酸、コビシスタット含有製剤、セリチニブを投与中の患者[10.1、16.7.1 参照]

詳細は電子添文を参照してください。また、電子添文の改訂にご留意ください。



大正製薬株式会社

meiji Meiji Seika ファルマ株式会社

適正使用のお願い

ボルズィ®[一般名：ボルノレキサント水和物]は、大正製薬株式会社が新規に創製した、オレキシン1型(OX₁)及びオレキシン2型(OX₂)受容体に作用するオレキシン受容体拮抗薬です。

オレキシン作動性神経はオレキシンA及びオレキシンBを神経伝達物質として放出し、下流の神経細胞に発現するオレキシン受容体を刺激して覚醒を持続させます。本剤は、この刺激を遮断することで、覚醒から睡眠への移行を促すことを期待し開発されました。

本適正使用ガイドでは、本剤の投与に際してご注意いただきたい事項や注意が必要な副作用について解説しました。

適正使用のために、本剤のご使用にあたっては本適正使用ガイド及び最新の電子添文をご熟読いただきますようお願いします。

目次

1. ボルズィ®を投与する際の注意事項	1
① 効能又は効果	1
② 用法及び用量	1
③ 禁忌	3
④ 重要な基本的注意	4
⑤ 特定の背景を有する患者に関する注意	6
⑥ 相互作用	8
⑥-1 相互作用(併用禁忌)	8
⑥-2 相互作用(併用注意)	9
2. 注意が必要な副作用	10
① 傾眠	10
② ナルコレプシー症状	11
③ 睡眠時麻痺	11
④ 睡眠時随伴症	12
⑤ 自殺念慮及び自殺行動	12
⑥ 乱用の可能性	12
3. 臨床試験成績	13
① 国内第Ⅲ相試験(301試験)	13
② 国内長期投与試験(302試験)	15
③ 国内運転技能評価試験(207試験)	17

1 | ボルズィ®を投与する際の注意事項

① 効能又は効果

4. 効能又は効果
不眠症

② 用法及び用量

「用法及び用量」・「用法及び用量に関連する注意」は以下のとおりです。

6. 用法及び用量

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 通常用量を超えて増量する場合には、傾眠等の副作用が増加することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することとし、症状の改善に伴って減量に努めること。

患者さんの症状に応じて10mgまで増量可能としましたが、通常用量を超えて増量する場合には、安全性を考慮し、患者さんの状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。症状が改善した場合には減量を考慮してください。

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

ボルノレキサントは t_{max} が短く、投与後速やかに吸収され効果の発現が早いと考えられることから、就寝直前に服用させてください。

また、日本人の健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験(101試験)において、ボルノレキサントを朝に投与したときの認知機能(DSST：数数字号置換検査)及び注意の持続力(PVT：psychomotor vigilance task)を投与後1及び4時間に評価した結果、 t_{max} 付近である投与後1時間ではボルノレキサントの薬力学的効果が認められ、投与後4時間ではその効果は小さくなる傾向はあるものの、持続していると考えられました。そのため、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは、安全性を考慮して、本剤を服用させないでください。

7.3 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。
[16.2.1 参照]

日本人の健康成人男性を対象とした最終製剤薬物動態試験(304試験)において、ボルノレキサント10mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、 t_{max} (中央値)が食事により1時間遅延したことから、食事と同時又は食直後の投与では本剤の効果の発現が遅延する可能性があります。そのため、食事と同時又は食直後の服用は避けてください。

7.4 中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、1日1回2.5mgとすること。[10.2、16.7.2 参照]

生理学的薬物速度論モデルによる予測で、フルコナゾールとの併用によりボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ (以下、同順)が単独投与時と比較してそれぞれ1.75及び3.04倍、エリスロマイシンとの併用では1.76及び3.53倍、ベラパミルとの併用では1.85及び4.00倍でした。中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、本剤の用量は2.5mgとしてください。

なお、強いCYP3A阻害作用を有する薬剤との併用は禁忌です。

➡3ページ「③禁忌」の電子添文2.3項、及び8ページ「⑥-1相互作用(併用禁忌)」を参照ください。

7.5 中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類B)では、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、1日1回2.5mgとすること。[9.3.2、16.6.1 参照]

肝機能障害患者試験(303試験)において、日本人の中等度の肝機能障害患者にボルノレキサントを単回投与したとき、健康成人と比較して、非結合型ボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.42及び3.06倍でした。中等度の肝機能障害の患者さんに本剤を投与する場合は、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、本剤の用量は2.5mgとしてください。

なお、重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類C)のある患者さんへの投与は禁忌です。

➡3ページ「③禁忌」の電子添文2.2項、及び6ページ「⑤特定の背景を有する患者に関する注意」の電子添文9.3.1項を参照ください。

7.6 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

他の不眠症治療薬と併用した際の実効性及び安全性は検討されていないことから設定しました。

③ 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の臨床試験で過敏症の副作用は認められておりませんが、過敏症が発現する可能性を考慮して、一般的留意事項として設定しました。

2.2 重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類C)のある患者[9.3.1、16.6.1 参照]

肝機能障害患者試験(303試験)において、日本人の軽度及び中等度の肝機能障害患者にボルノレキサントを単回投与したとき、健康成人と比較して、非結合型ボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、軽度の肝機能障害患者でそれぞれ1.07及び1.37倍、中等度の肝機能障害患者でそれぞれ1.42及び3.06倍でした。重度の肝機能障害患者での薬物動態は検討しておりませんが、ボルノレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため設定しました。

2.3 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル含有製剤、エンシトレルビル フマル酸、コビシスタット含有製剤、セリチニブを投与中の患者[10.1、16.7.1 参照]

日本人の健康成人男性を対象としたイトラコナゾール併用試験(205試験)において、ボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が顕著に上昇したため設定しました。

④ 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 不眠症あるいは本剤の影響により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。「17. 臨床成績」の項を熟知し、患者の状態を十分に把握した上で、自動車の運転等の危険を伴う機械を操作することの適否を慎重に判断し、危険を伴う作業等を行う場合には**十分な注意が必要であることを適切に患者に指導すること**。また、**眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること**。[17.1.1、17.1.2、17.3.1、17.3.2 参照]

高齢者を含む健康成人男女(計61例)を対象に、プラセボ、本剤10、20mg^{※)}又は陽性対照としてゾピクロン7.5mgを1日1回8日間就寝前に投与し、1日目及び8日目の投与後9時間(それぞれ2日目及び9日目の朝)に自動車運転能力に対する影響を検討する無作為化二重盲検4群4期クロスオーバー試験が実施されました。ゾピクロン投与期では2～7日目はプラセボが投与されました。

自動車運転能力の主要指標は、自動車運転シミュレータを用いて道路のセンターラインから車体右端までの距離を測定し、その標準偏差(SDLP)を算出しました。評価に当たっては、評価系を確立することを目的に実施した臨床試験における、血中アルコール濃度が0.05%の場合に認められる運転能力低下の結果に基づき、60分間累積SDLPのプラセボ投与期との差の両側90%信頼区間の上限の全てが9.23cm未満であるとき、本剤は臨床的に意義のある自動車運転技能への影響はないと判断することとされました¹⁾。

本剤投与については、単回投与及び8日間投与の翌朝(投与後9時間)における60分間累積SDLPのプラセボとの差は、本剤20mgの単回投与で90%信頼区間の下限は0を上回っていましたが、本剤10mg投与期及び本剤20mg投与期の単回及び反復投与で、いずれも90%信頼区間の上限が事前に設定した臨床的に意義のある閾値(9.23cm)未満でした。ただし、個々の被験者では、60分間累積SDLPの本剤投与期とプラセボ投与期との差が9.23cm以上であった被験者も認められ、本剤10mg投与期の2及び9日目(以下同順)でそれぞれ7.3%(4/55例)及び3.6%(2/56例)、本剤20mg投与期で20.4%(11/54例)及び8.9%(5/56例)、ゾピクロン投与期で32.1%(17/53例)及び20.8%(11/53例)でした²⁾。

自動車運転技能評価試験の詳細については、17ページを参照ください。

なお、不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(301試験)及び国内長期投与試験(302試験)において、副作用として「傾眠」が認められています。「傾眠」の副作用発現割合は、国内第Ⅲ相試験(301試験)の本剤5mg群3.1%(6/196例)、10mg群3.6%(7/197例)、国内長期投与試験(302試験)の本剤5mg群3.8%(7/184例)、本剤10mg群11.5%(21/183例)でした。なお、国内第Ⅲ相試験(301試験)において、日中の主観的眠気を評価した「日本語版カロリンスカ眠気尺度(日本語版KSS)」及び認知機能を評価した「数文字符号置換検査(DSST)の正答数及び正答率」については、いずれも本剤投与による影響は認められませんでした。

以上の自動車運転技能評価試験及び臨床試験において傾眠等が報告されていること等を踏まえ、**翌朝以降に自動車運転等危険を伴う機械を操作する際には、本剤投与後の経過時間にかかわらず、十分留意するよう注意喚起することが必要であるため設定しました**。

以上の自動車運転技能評価試験及び臨床試験成績を熟知した上で、**本剤の投与により眠気等があらわれる可能性がある旨を患者さんに説明いただき、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう、患者さんに指導してください**。

また、不眠症の治療は睡眠衛生指導（例：定期的な運動、規則正しい食生活、寝床での考えごとを控える等）を行うことが基本であることから、睡眠衛生指導を適切に行い、就寝時間、起床時間、睡眠時間も患者さんと認識を共有した上で、本剤を処方してください。その上で、患者さんに、不眠症あるいは本剤の影響により、眠気等が服用の翌朝以降に及ぶことがあるので、自動車運転等危険を伴う機械を操作する際は、眠気がないことや、注意力が低下していないことを確認し、眠気等がある場合には運転等をしないことを指導してください。また、自動車運転等危険を伴う機械を操作している最中に、眠気や注意力の低下等を自覚した場合は、すぐに中断するよう指導してください。

医師の指示どおりに就寝直前に本剤を服用できなかった場合や睡眠時間が取れなかった場合においても、自動車運転等危険を伴う機械の操作をしないことも指導してください。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」です。

引用文献：

1) Iwata M, et al.: Psychopharmacology (Berl). 2021; 238(3): 775-786

2) 社内資料：運転技能評価試験(207試験)(2025年8月25日承認、CTD2.7.6.9) [T30C003]

8.2 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

漫然と継続投与されることを避けるため設定しました。

⑤ 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者

症状を悪化させるおそれがある。

本剤は選択的なオレキシン受容体拮抗薬であり、本剤の作用機序を考慮すると、ナルコレプシー又はカタプレキシーの症状を悪化させる可能性を否定できないことから設定しました。

9.1.2 脳に器質的障害のある患者

本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。

中枢神経系の機能低下により、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため設定しました。

9.1.3 呼吸機能障害のある患者(軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を除く)

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[17.3.3 参照]

呼吸機能障害患者試験(208試験)において、日本人の軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者にボルノレキサントを単回投与したとき、臨床的に意義のある呼吸機能への影響は認められませんでした。中等度及び重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者及び他の呼吸機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため、注意して投与することが必要と考え設定しました。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類C)のある患者

投与しないこと。ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.2 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類A及びB)のある患者

ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、16.6.1 参照]

肝機能障害患者試験(303試験)において、日本人の軽度及び中等度の肝機能障害患者にボルノレキサントを単回投与したとき、健康成人と比較して、非結合型ボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、軽度の肝機能障害患者でそれぞれ1.07及び1.37倍、中等度の肝機能障害患者でそれぞれ1.42及び3.06倍であり、軽度及び中等度の肝機能障害患者では健康成人と比較して曝露量の増加が認められたため設定しました。重度の肝機能障害患者での薬物動態は検討しておりませんが、ボルノレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため設定しました。

9.5 妊婦

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

遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験(ラット及びウサギ)ではいずれも毒性は認められませんでした。妊娠ラットに $[^{14}\text{C}]$ ボルノレキサント水和物を投与したとき、放射能の一部が胎児へ移行したため設定しました。なお、妊婦を対象とした臨床試験は実施しておりません。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

生殖発生毒性試験(ラット)で毒性は認められませんでした。授乳ラットに $[^{14}\text{C}]$ ボルノレキサント水和物を投与したとき、放射能の一部が乳汁へ移行したため設定しました。なお、授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておりません。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

本剤は小児等を対象とした臨床試験を実施していないため設定しました。

⑥ 相互作用

10. 相互作用

ボルノレキサントは主にCYP3A4によって代謝される。[16.4 参照]

⑥-1 相互作用(併用禁忌)

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール (イトリゾール) ポサコナゾール (ノクサフィル) ボリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス) (クラリシッド) リトナビル含有製剤 (ノービア) (カレトラ) (パキロビッド) エンシトレルビル フマル酸 (ゾコーバ) コビシスタット含有製剤 (ゲンボイヤ) (シムツーザ) (プレジコビックス) セリチニブ (ジカディア) [2.3、16.7.1 参照]	本剤の作用を著しく増強させる おそれがある。	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用 により、ボルノレキサントの代謝が阻害 され、ボルノレキサントの血漿中濃度が 顕著に上昇するおそれがある。

日本人の健康成人男性を対象としたイトラコナゾール併用試験(205試験)において、ボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が顕著に上昇(ボルノレキサント単独投与時と比較し、イトラコナゾール併用時では C_{max} は約2倍に上昇し、 $AUC_{0-\infty}$ は約12倍に増加)したため設定しました。

⑥-2 相互作用(併用注意)

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル塩酸塩等 [7.4、16.7.2 参照]	本剤の作用を増強させるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
グレープフルーツジュース	本剤の作用を増強させるおそれがある。	グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 [16.7.2 参照]	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがある。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
アルコール(飲酒)	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。	本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。

中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤：CYP3A阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定しました。

グレープフルーツジュース：グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定しました。

CYP3A誘導作用を有する薬剤：CYP3A誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがあるため設定しました。

中枢神経抑制剤：本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有し、相互に作用を増強させるおそれがあるため設定しました。

アルコール(飲酒)：本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有し、相互に作用を増強させるおそれがあるため設定しました。

2 注意が必要な副作用

本剤の電子添文には「11.1 重大な副作用」の項目はありません。
「11.2 その他の副作用」については電子添文を参照ください。

以下の項目は、医薬品リスク管理計画書(RMP)において、重要な特定されたリスク^{注1)}、重要な潜在的リスク^{注2)}に設定されています。本剤を処方いただくにあたり、これらの事象の発現に特にご注意ください。ますようお願いいたします。

注1)重要な特定されたリスク：医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの

注2)重要な潜在的リスク：医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの

① 傾眠

国内第Ⅲ相試験(301試験)における傾眠の有害事象の発現割合は下表のとおりで、プラセボ群と比較して本剤5mg群及び10mg群で高い発現割合で傾眠の有害事象が認められました。

国内長期投与試験(302試験)においても5mg群で5.4%、10mg群で12.0%の発現割合で傾眠の有害事象が認められました。

傾眠が発現した場合、自動車運転等の危険を伴う機械の操作により重大な事故に至る危険性が増すことから、重要な特定されたリスクに設定しました。

傾眠の有害事象

●不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(301試験)

有害事象名	5mg群 (196例)	10mg群 (197例)	プラセボ群 (196例)
傾眠	6例(3.1%)	7例(3.6%)	3例(1.5%)

●不眠症患者を対象とした国内長期投与試験(302試験)

有害事象名	5mg群 (184例)	10mg群 (183例)
傾眠	10例(5.4%)	22例(12.0%)

*各試験の概要は13ページからの「3.臨床試験成績」を参照ください。

② ナルコレプシー症状

本剤は選択的なオレキシン受容体拮抗薬です。オレキシンはナルコレプシー発症において重要な役割を果たしており、オレキシンスIGNAL伝達の障害によりナルコレプシーが引き起こされる可能性が示唆されています。

301試験及び302試験におけるナルコレプシー症状関連の有害事象の発現割合は以下のとおりでした。発現状況から本剤とナルコレプシーとの因果関係は十分に示されておりませんが、作用機序による症状発現の可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定しました。

ナルコレプシー症状関連の有害事象

● 不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(301試験)

ナルコレプシー症状関連の有害事象は認められませんでした。

● 不眠症患者を対象とした国内長期投与試験(302試験)

有害事象名	5mg群 (184例)	10mg群 (183例)
入眠時幻覚	1例(0.5%)	2例(1.1%)

*各試験の概要は13ページからの「3.臨床試験成績」を参照ください。

③ 睡眠時麻痺

301試験及び302試験における睡眠時麻痺の有害事象の発現割合は以下のとおりでした。発現状況から本剤と睡眠時麻痺との因果関係は十分に示されておりませんが、睡眠時麻痺は発現した場合、睡眠・覚醒の移行期に数分間に及んで、動くことも話すこともできないおそれがあることから、重要な潜在的リスクに設定しました。

睡眠時麻痺の有害事象

● 不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(301試験)

睡眠時麻痺の有害事象は認められませんでした。

● 不眠症患者を対象とした国内長期投与試験(302試験)

有害事象名	5mg群 (184例)	10mg群 (183例)
睡眠時麻痺	2例(1.1%)	1例(0.5%)

*各試験の概要は13ページからの「3.臨床試験成績」を参照ください。

④ 睡眠時随伴症

301試験及び302試験における睡眠時随伴症関連の有害事象の発現割合は以下のとおりでした。発現状況から本剤と睡眠時随伴症との因果関係は十分に示されておりませんが、既存の不眠症治療薬では睡眠時随伴症の発現が注意喚起されており、既存の不眠症治療薬と同様に本剤でも睡眠時随伴症の発現リスクが否定できないこと、及び睡眠時随伴症の発現時に重大な事故や外傷に至る危険性があることから、重要な潜在的リスクに設定しました。

睡眠時随伴症関連の有害事象

●不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(301試験)

有害事象名	5mg群 (196例)	10mg群 (197例)	プラセボ群 (196例)
悪夢	0例(0.0%)	1例(0.5%)	0例(0.0%)

●不眠症患者を対象とした国内長期投与試験(302試験)

有害事象名	5mg群 (184例)	10mg群 (183例)
異常な夢	0例(0.0%)	1例(0.5%)
悪夢	2例(1.1%)	6例(3.3%)
爆発頭部症候群	0例(0.0%)	1例(0.5%)

*各試験の概要は13ページからの「3.臨床試験成績」を参照ください。

⑤ 自殺念慮及び自殺行動

一般的に不眠症治療薬服用時には自殺のリスクが上昇していることから、本剤でも自殺に関するリスクを、重要な潜在的リスクに設定しました。

301試験及び302試験では自殺念慮及び自殺行動関連の有害事象は認められませんでした。

⑥ 乱用の可能性

既存のオレキシン受容体拮抗薬はゾルピデムと同程度の薬物嗜好性を示すことから、本剤も薬物嗜好性を有する可能性があり、本剤による乱用の可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定しました。

301試験及び302試験では乱用の可能性関連の有害事象は認められませんでした。

3 臨床試験成績

① 国内第Ⅲ相試験(301試験)

(1) 試験概要

目的	日本人不眠症患者を対象に、本剤5、10mg又はプラセボを二重盲検下で1日1回2週間投与した際の有効性及び安全性を検討する。投与2週後の睡眠日誌による主観的睡眠潜時(sSL：subjective sleep latency)のベースラインからの変化量を主要評価指標とし、投与2週後の睡眠日誌による主観的睡眠効率(sSE：subjective sleep efficiency)のベースラインからの変化量を重要な副次評価指標とし、プラセボに対する本剤の優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	日本人不眠症患者589例(FAS*及び安全性解析対象集団) *FAS(full analysis set)：最大の解析対象集団
方法	本試験は、観察期(単盲検)と治療期(二重盲検及び単盲検)で構成された。観察期(単盲検)ではプラセボを2週間投与した。その後、治療期(二重盲検)では、本剤5、10mg又はプラセボを1：1：1の割付比で無作為に割り付け2週間投与した。その後、治療期(単盲検)ではプラセボを1週間投与した。試験薬は就寝前に経口投与した。

<試験デザイン>

同意取得

観察期 (2週間 単盲検)

治療期 (2週間 二重盲検)

治療期 (1週間 単盲検)

プラセボ

ボルノレキサント 5mg

ボルノレキサント 10mg

プラセボ

(2) 副作用

副作用は、プラセボ群で4/196例(2.0%)、本剤5mg群で10/196例(5.1%)及び10mg群で13/197例(6.6%)に認められました。主な副作用(いずれかの群で3%以上に発現)は、傾眠がプラセボ群で2/196例(1.0%)、5mg群で6/196例(3.1%)及び10mg群で7/197例(3.6%)に認められました。死亡に至った副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められませんでした。301試験で発現した副作用は次ページの表のとおりでした。

表：301試験で発現した副作用

群・評価例数	5mg群 (196例)	10mg群 (197例)	プラセボ群 (196例)
副作用発現例数	10例(5.1%)	13例(6.6%)	4例(2.0%)
副作用	例数(%)	例数(%)	例数(%)
耳および迷路障害	1例(0.5%)	—	—
回転性めまい	1例(0.5%)	—	—
胃腸障害	—	1例(0.5%)	—
排便障害	—	1例(0.5%)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	—	2例(1.0%)	—
異常感	—	1例(0.5%)	—
倦怠感	—	1例(0.5%)	—
肝胆道系障害	—	—	1例(0.5%)
肝機能異常	—	—	1例(0.5%)
臨床検査	3例(1.5%)	3例(1.5%)	1例(0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	1例(0.5%)	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1例(0.5%)	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1例(0.5%)	1例(0.5%)	—
白血球数減少	1例(0.5%)	—	—
尿潜血陽性	—	—	1例(0.5%)
尿中蛋白陽性	—	1例(0.5%)	—
肝機能検査値上昇	1例(0.5%)	—	—
神経系障害	7例(3.6%)	8例(4.1%)	2例(1.0%)
浮動性めまい	1例(0.5%)	—	—
頭痛	—	1例(0.5%)	—
傾眠	6例(3.1%)	7例(3.6%)	2例(1.0%)
精神障害	—	1例(0.5%)	—
悪夢	—	1例(0.5%)	—

MedDRA/J version 26.1

ボルスィ®を投与する際の注意事項

注意が必要な副作用

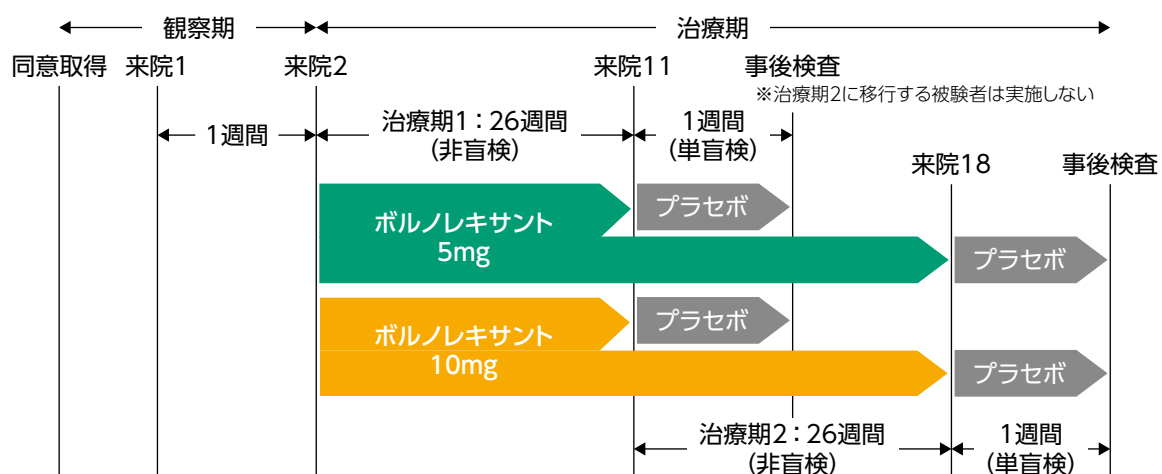
臨床試験成績

② 国内長期投与試験(302試験)

(1) 試験概要

目 的	日本人不眠症患者を対象に、本剤5又は10mgを非盲検下で1日1回長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
対 象	日本人不眠症患者367例(FAS*及び安全性解析対象集団) *FAS(full analysis set): 最大の解析対象集団
方 法	<p>本試験は、観察期と治療期(非盲検及び単盲検)で構成された。</p> <p>26週間投与例は、試験薬投与期間を治療期1(非盲検)26週間及び治療期(単盲検)1週間の計27週間とした。</p> <p>52週間投与例は、試験薬投与期間を治療期1(非盲検)及び治療期2(非盲検)の各26週間並びに治療期(単盲検)1週間の計53週間とした。</p> <p>被験者に治療期2への参加意思を来院11で確認し、治療期1から2への移行について文書による同意を得た。</p> <p>各群の割付比は1:1とした。</p> <p>治療期1及び2(非盲検)では、本剤5又は10mgのいずれかを1日1回就寝前に経口投与した。ただし、中程度のCYP3A4阻害薬との併用時は2.5mgに減量した。</p> <p>治療期(単盲検)では、プラセボを1日1回就寝前に経口投与した。</p>

<試験デザイン>



(2) 副作用

副作用は、本剤5mg群で19/184例(10.3%)及び10mg群で33/183例(18.0%)に認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度でした。

死亡に至った副作用及び重篤な副作用は認められませんでした。投与中止に至った副作用は、10mg群で3/183例(1.6%)に認められ、動悸、回転性めまい、悪心、倦怠感が各1/183例(0.5%、悪心と倦怠感は同一症例)でした。

302試験で発現した副作用は下表のとおりでした。

表：302試験で発現した副作用

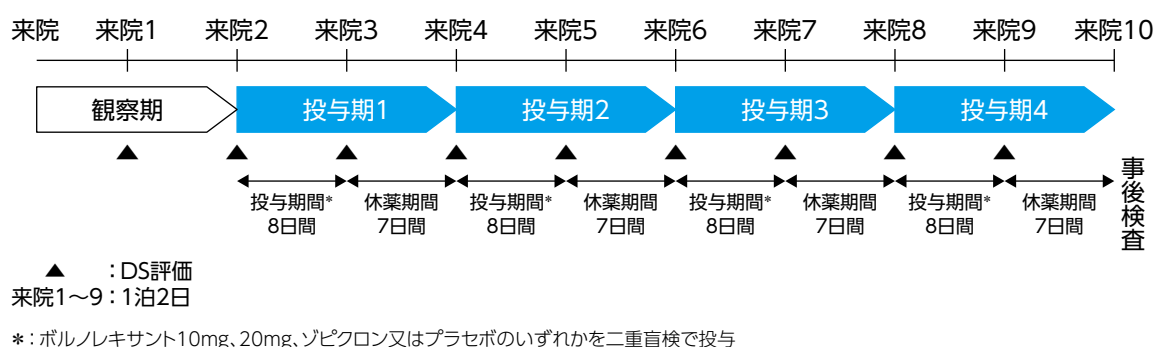
群・評価例数	5mg群 (184例)	10mg群 (183例)
副作用発現例数	19例(10.3%)	33例(18.0%)
副作用	例数(%)	例数(%)
心臓障害	—	2例(1.1%)
期外収縮	—	1例(0.5%)
動悸	—	1例(0.5%)
耳および迷路障害	—	1例(0.5%)
回転性めまい	—	1例(0.5%)
胃腸障害	—	2例(1.1%)
便秘	—	1例(0.5%)
悪心	—	1例(0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4例(2.2%)	3例(1.6%)
異常感	—	1例(0.5%)
倦怠感	4例(2.2%)	2例(1.1%)
臨床検査	3例(1.6%)	3例(1.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3例(1.6%)	2例(1.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	1例(0.5%)
神経系障害	12例(6.5%)	22例(12.0%)
浮動性めまい	2例(1.1%)	—
頭部不快感	1例(0.5%)	—
頭痛	—	1例(0.5%)
睡眠時麻痺	2例(1.1%)	1例(0.5%)
傾眠	7例(3.8%)	21例(11.5%)
味覚障害	1例(0.5%)	—
精神障害	4例(2.2%)	9例(4.9%)
異常な夢	—	1例(0.5%)
入眠時幻覚	1例(0.5%)	1例(0.5%)
悪夢	2例(1.1%)	6例(3.3%)
睡眠の質低下	1例(0.5%)	—
爆発頭部症候群	—	1例(0.5%)

③ 国内運転技能評価試験(207試験)

(1) 試験概要

目 的	日本人健康成人及び健康高齢者を対象に、本剤10及び20mgを投与した際の自動車運転技能への影響を運転シミュレータ(DS：driving simulator)を用いて検討する。
試験デザイン	単施設、無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検、4群4期クロスオーバー試験
対 象	高齢者を含む健康成人男女 プラセボ群56例、本剤10mg群56例、本剤20mg群58例、ゾピクロン群58例 (薬力学解析対象集団)
方 法	<p>治験薬(本剤10及び20mg^{注)}、ゾピクロン、プラセボ)を投与する順序を示したものを組とし、来院2で適格性が確認できた被験者に、各組の比が1：1：1：1となるように割り付けた。</p> <p>本剤投与翌朝の自動車運転技能への影響を検討するため、本剤10、20mg又はプラセボを就寝前投与した翌朝にDSを用い60分間累積の車線からのずれの標準偏差(SDLP：standard deviation of lateral position)のプラセボ群との差(ΔSDLP)を比較することにより評価した。</p> <p>本剤及びプラセボはそれぞれ8日間、ゾピクロン(陽性対照)は1及び8日目の2日間(2～7日目はプラセボ)投与し、投与1及び8日目の投与後9時間(それぞれ2及び9日目の朝)にDS評価を実施した。評価に当たっては、試験を実施する前に評価系を確立することを目的に実施した血中アルコール濃度が0.05%でのDSの結果に基づき、60分間累積SDLPのプラセボ投与期との差の両側90%信頼区間の上限の全てが9.23cm未満であるとき、本剤は臨床的に意義のある自動車運転技能への影響はないと判断することとされた¹⁾。</p> <p>薬力学主要評価項目：SDLP(DS評価の実施により求めた)</p> <p>注)本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。</p>

<試験デザイン>



(2) 結果

本剤10mg、本剤20mg及びゾピクロン7.5mg投与後の60分間累積SDLPのプラセボ投与期との差は下記の表1及び図1のとおりでした。

表1：60分間累積SDLP及びΔSDLP(薬力学解析対象集団) (207試験)

群	評価時期	例数	60分間累積SDLP	ΔSDLP
			平均値±標準偏差	点推定値 ^{a)} (90%信頼区間)
プラセボ	2日目	55	35.75 ± 8.71	—
	9日目	56	35.68 ± 8.71	—
10mg	2日目	56	36.57 ± 9.94	0.77(-0.63, 2.17)
	9日目	56	35.23 ± 9.04	-0.42(-1.88, 1.04)
20mg	2日目	57	37.74 ± 9.34	2.13(0.73, 3.53)
	9日目	57	35.80 ± 8.73	-0.04(-1.50, 1.42)
ゾピクロン	2日目	57	42.71 ± 10.95	6.17(4.77, 7.58)
	9日目	55	41.03 ± 10.97	5.43(3.95, 6.90)

投与後9時間に評価
単位：cm
a)：最小二乗平均

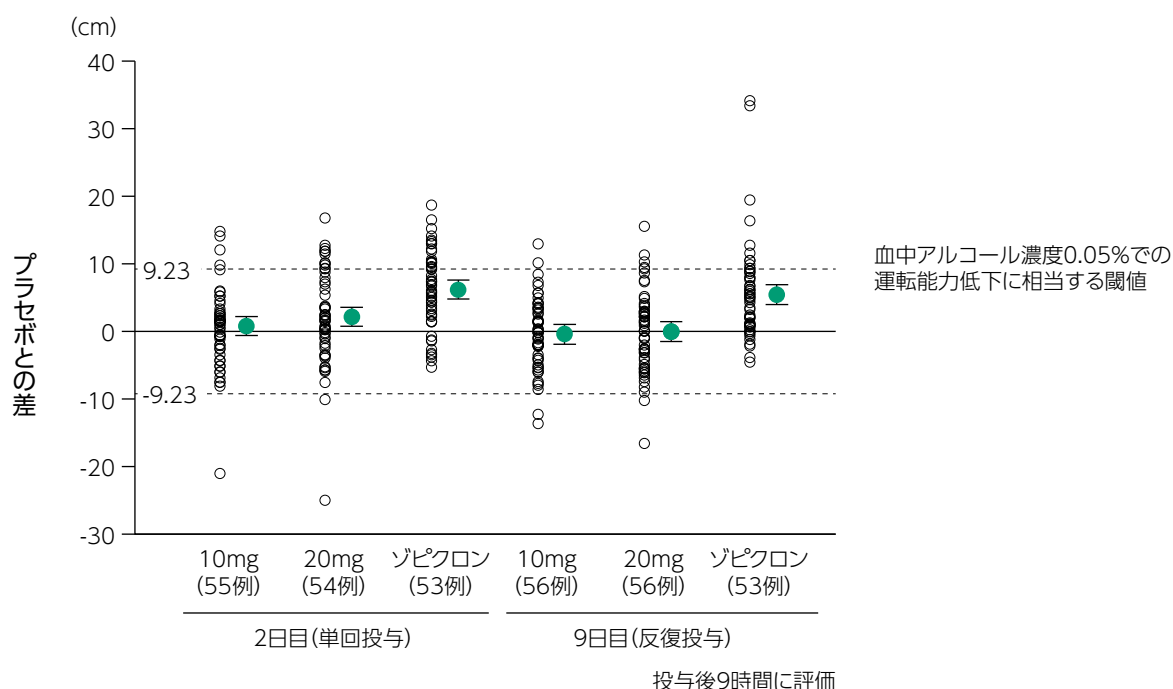


図1：60分間累積SDLPのプラセボ投与期との差(個別値及び点推定値[90%信頼区間]) (207試験)

60分間累積SDLPのゾピクロン投与期とプラセボ投与期との差の90%信頼区間の上限は臨床的に意義のある閾値9.23cm(血中アルコール濃度0.05%での運転能力低下に相当する閾値であり、評価系を確立することを目的に実施した臨床試験における血中アルコール濃度が0.05%の場合に認められる運転能力低下の結果に基づいて設定した¹⁾)未満であったものの、いずれの評価時期においても90%信頼区間の下限が0を超え、本試験は分析感度を有していることが示されました。本剤投与については、単回投与及び8日間投与の翌朝(投与後9時間)における60分間累積SDLPのプラセボとの差は、本剤20mgの単回投与で90%信頼区間の下限は0を上回っていましたが、本剤10mg投与期及び本剤20mg投与期の単回及び反復投与で、いずれも90%信頼区間の上限が事前に設定した臨床的に意義のある閾値(9.23cm)未満でした。ただし、個々の被験者では、60分間累積SDLPの本剤投与期とプラセボ投与期との差が9.23cm以上であった被験者も認められ、本剤10mg投与期の2及び9日目(以下同順)でそれぞれ7.3%(4/55例)及び3.6%(2/56例)、本剤20mg投与期で20.4%(11/54例)及び8.9%(5/56例)、ゾピクロン投与期で32.1%(17/53例)及び20.8%(11/53例)でした²⁾。

なお、副次的解析の対称性の解析で、閾値を9.23cmと設定し Δ SDLPの頻度集計を行いました。本剤20mg投与期の単回投与(2日目)、ゾピクロン投与期(2日目及び9日目)では、90%信頼区間の上限は9.23cm未満であったものの、非対称で運転への影響がある方へ傾いていました。本剤10mg投与期では対称性があり、90%信頼区間の上限は9.23cm未満でした(表2)。

表2： Δ SDLPの頻度集計及び対称性解析(薬力学解析対象集団)(207試験)

群	評価時期	例数	≤ -9.23	$-9.23 < < 9.23$	$9.23 \leq$	検定 ^{a)}	
						Z値	Reject H_0 ^{b)}
10mg	2日目	55	1(1.8)	50(90.9)	4(7.3)	1.342	No
	9日目	56	2(3.6)	52(92.9)	2(3.6)	0.000	No
20mg	2日目	54	2(3.7)	41(75.9)	11(20.4)	2.496	Yes
	9日目	56	2(3.6)	49(87.5)	5(8.9)	1.134	No
ゾピクロン	2日目	53	0(0.0)	36(67.9)	17(32.1)	4.123	Yes
	9日目	53	0(0.0)	42(79.2)	11(20.8)	3.317	Yes

投与後9時間に評価
例(%)

a): 一般化符号検定、棄却域=1.67

b): H_0 (帰無仮説); 「 ≤ -9.23 」のカテゴリの被験者割合=「 $9.23 \leq$ 」のカテゴリの被験者割合

引用文献:

1) Iwata M, et al.: Psychopharmacology (Berl). 2021; 238(3): 775-786

2) 社内資料: 運転技能評価試験(207試験)(2025年8月25日承認、CTD2.7.6.9) [T30C003]

Memo

ボルスィ[®]を投与する際の注意事項

注意が必要な副作用

臨床試験成績



4

987306 665989

66598



製造販売【文献請求先】

大正製薬株式会社

〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1

お問い合わせ先：☎ 0120-591-818

メディカルインフォメーションセンター

meiji

販売【文献請求先】

Meiji Seika ファルマ株式会社

〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

<お問い合わせ先>

<すり相談室 ☎ (0120) 093-396

VR000202
(II)

作成: 2025.10
10M-26Y