

審議結果報告書

平成 23 年 11 月 16 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ルネスタ錠1mg、同錠2mg、同錠3mg

〔一 般 名〕 エスゾピクロン

〔申 請 者〕 エーザイ株式会社

〔申請年月日〕 平成22年11月30日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 11 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

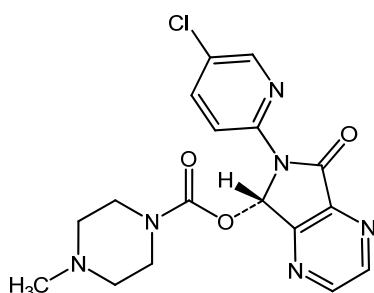
平成23年10月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ルネスタ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 3 mg
[一 般 名]	エスゾピクロン
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にエスゾピクロン 1、2 又は 3 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_3$

分子量： 388.81

化学名：

(日 本 名) 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 (5*S*)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-6,7-ジ
ヒドロ-5*H*-ピロロ[3,4-*b*]ピラジン-5-イルエステル

(英 名) (5*S*)-6-(5-Chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl
4-methylpiperazine-1-carboxylate

〔特記事項〕 なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 10 月 19 日

[販 売 名] ルネスタ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 3 mg
[一 般 名] エスゾピクロン
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 11 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、患者背景（性別、年齢、体重、前治療薬及び罹病期間等）と本剤の有効性及び安全性の関係、原発性又は二次性不眠症別の有効性及び安全性（二次性不眠症については原疾患への影響）、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における有効性及び安全性、高用量投与時の有効性及び安全性、日中の機能への影響及び残遺効果、神経系及び精神系有害事象の発現状況、意識障害の発現状況、筋弛緩作用に関連する有害事象の発現状況、呼吸機能への影響、離脱症状及び反跳性不眠の発現状況、依存性及び乱用に関連する有害事象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

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

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 2 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ルネスタ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 3 mg
〔一 般 名〕	エスゾピクロン
〔申 請 者 名〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 11 月 30 日
〔剤型・含量〕	1 錠中にエスゾピクロン 1、2 又は 3 mg を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	不眠症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはエスゾピクロンとして 1 回 2 mg を、高齢者には 1 回 1 mg を就寝前に経口投与する。臨床的に必要とされる場合は、成人には 1 回 3 mg、高齢者には 1 回 2 mg を投与できる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるエスゾピクロン（本薬）は、米国 Sepracor Inc.（現 Sunovion Pharmaceuticals Inc.）で開発されたゾピクロン（ラセミ体）の(S)-エナンチオマーである。ゾピクロンは、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であり、本邦においては 1989 年 3 月に「不眠症」及び「麻酔前投薬」の効能・効果でアモバン[®]錠等が承認されている。海外では、1997 年 1 月から臨床開発が開始され、2004 年 12 月に米国で承認されている。なお、2011 年 8 月現在、海外で本剤が承認されているのは米国のみである。欧州においては、Sepracor 社により 2007 年 7 月に承認申請が行われ、2008 年に承認に対する positive opinion が発出されたが、同時にゾピクロンと比較して臨床上的有用性が明確でないとして新規活性物質と見なさない旨の決定がなされたため、商業上の理由で当該申請は取り下げられた。

本邦では 2000 年 1 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、不眠症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。

不眠症を効能・効果とする非ベンゾジアゼピン系薬剤として、本邦ではゾピクロン（アモバン[®]錠等）、ゾルピデム酒石酸塩（マイスリー[®]錠）¹⁾ が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

原薬であるエスゾピクロンは、ラセミ体であるゾピクロンを光学分割して製造されており、製造中間体であるゾピクロンは、[REDACTED] により MF 登録番号 [REDACTED] として登録されている。ゾピクロンに関し提出された資料の概略は別添のとおりである。

¹⁾ ゾルピデム酒石酸塩の効能・効果は、「不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）」である。

(1) 原薬

原薬であるエスゾピクロンは、白色から淡黄色の結晶性の粉末であり、一般特性として性状（外観）、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数（pKa）、分配係数、比旋光度、異性体及び結晶多形について検討されている。本薬は吸湿性を示さず、結晶多形は認められていない。

原薬の製造工程は、ゾピクロン（ラセミ体）を製造中間体とし、Step 1（XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXの合成）及び Step 2（エスゾピクロンの合成）からなる。Step XXXXが重要工程、XXXXXXXXXX XXXXXXが重要中間体とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収（UV）スペクトル、赤外吸収（IR）スペクトル、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及び単結晶 X 線回折により確認されている。本薬は不斉炭素原子を 1 つ有する(S)-エナンチオマーであることから、不斉中心でラセミ化を起こし、ラセミ混合物を形成する可能性があるが、原薬及び製剤において光学純度に関する規格値が設定されるとともに、安定性試験において(R)-エナンチオマーが増加しないことが確認されている。また不純物として、類縁物質、残留溶媒及び無機不純物について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR スペクトル及び光学異性体分離液体クロマトグラフィー<chiral-HPLC>）、純度試験（塩化物、重金属、類縁物質<HPLC>、(R)-ゾピクロン<chiral-HPLC>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>）、水分、強熱残分、粒度、微生物限度及び含量（HPLC）が設定されている。結晶形及び旋光度についても検討されたが、規格及び試験方法としては設定されていない。類縁物質については、類縁物質 I *、類縁物質 II *、XXXXXXXXXX（XXXX）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX XXXXXX（XXXX）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、その他の個々の類縁物質及び総類縁物質質量について規格値が設定され、残留溶媒については、XXXXXXXXXX、メタノール、XXXXXXXXXX、アセトニトリル及びジクロロメタンについて規格値が設定されている。なお、XXXXXXXXXXの規格値はXXXX%と設定されており、原薬の安全性確認が必要な閾値（0.15 %）を超えるが、既承認のゾピクロン製剤の一日最大投与量（10 mg）にはXXXXXXがXXXXmg 含まれていることから、安全性は担保できるものとされている。また、審査の過程で純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）及び微生物限度に関する規格が変更された。

原薬の安定性試験は、実生産スケール及びパイロットスケール²⁾で製造された原薬各 3 ロットについて、二重のポリエチレン袋に充てんし、ポリエチレンドラムに入れた状態で、長期保存試験（25℃/60 % RH/暗所、60 ヶ月³⁾）、加速試験⁴⁾（40℃/75 % RH/暗所、6 ヶ月）が実施された。また、パイロットスケールで製造された原薬 1 ロットについて、苛酷試験（光<シャーレ（曝光又は遮光）及びポリエチレン袋/ポリエチレンドラム包装品、総照度 120 万 lx・h 以上 + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上>）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、純度試験（類縁物質<HPLC>、(R)-ゾピクロン<chiral-HPLC>）、水分及び含量（HPLC）が試験項目として設定されており、長期保存試験及び加速試験では粒度、長期保存試験では微生物限度も試験項目として設定された。苛酷試験（光）では、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX及び類縁物質総量の増加が認められ、XXXXXXXXXXについては規格を逸脱したが、長期保存試験及び加速試験では、いずれの試験項目においても明確な経時的変化は認められなかった。

²⁾ パイロットスケールで製造された原薬は、出発物質であるゾピクロンの製造工程における反応溶媒が異なるが、変更前後でゾピクロンの品質は同等であると説明されている。

³⁾ 実生産スケールにて製造された原薬については、24、36 及び 48 ヶ月までそれぞれ 1 ロットずつ試験結果が提示されており、現在継続中である。

⁴⁾ 実生産スケールにて製造された原薬 2 ロット及びパイロットスケールにて製造された原薬 3 ロットを用いて試験が実施された。

以上の試験結果より、原薬の貯蔵方法は $\blacksquare$ ℃にて気密容器中で遮光保存とされ、リテスト期間は $\blacksquare$ 年間と設定された。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤、着色剤（2及び3 mg錠のみ）及びコーティング剤からなる白色（1 mg錠）、淡黄色（2 mg錠）又は淡赤色（3 mg錠）のフィルムコート錠であり、申請製剤は原薬を1、2又は3 mg含有する。添加剤はいずれも日局又は薬添規収載品であり、新添加物は使用されていない。包装形態はPTP（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム）/アルミニウム袋包装（PTP/AI包装）⁵⁾又は容器（高密度ポリエチレン容器/高密度ポリエチレンキャップ）包装⁶⁾とされており、1 mg錠のPTP/AI包装品には脱酸素剤（ $\blacksquare$ ）が、すべての容器包装品には乾燥剤（シリカゲル）が、それぞれ封入されている。

臨床試験においては、申請製剤以外にコーティング剤の処方が異なる製剤が用いられているが、溶出試験又はヒトでの生物学的同等性試験等により、処方変更及び含量違い製剤間の同等性が確認されている（「4. 臨床に関する資料、（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

製剤の製造工程は、第一工程（コーティング剤の混合）、第二工程（篩過）、第三～第五工程（混合）、第六工程（混合、篩過）、第七及び第八工程（混合）、第九工程（打錠）、第十工程（コーティング）、第十一工程（中間製品の充てん、包装、表示）、第十二工程（中間製品の保管）、第十三工程（中間製品の受け入れ試験）、第十四工程（選別）、第十五工程（充てん、包装、表示）、第十六工程（保管）及び第十七工程（試験）からなり、第 $\blacksquare$ 、第 $\blacksquare$ 及び第 $\blacksquare$ 工程が重要工程とされている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質＜HPLC＞及び(R)-ゾピクロン＜chiral-HPLC＞）、水分、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、微生物限度及び含量（HPLC）が設定されている。類縁物質については、類縁物質Ⅰ*、類縁物質Ⅱ*、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、未同定の類縁物質（個々）及び総類縁物質質量について規格値が設定されており、製剤の安全性確認の必要な閾値（1.0 %）を超える類縁物質Ⅰ*及び類縁物質Ⅱ*については毒性試験が実施されている（「3. 非臨床に関する資料、（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）。

製剤の安定性試験⁷⁾は、実生産スケールで製造された1、2及び3 mg錠のPTP/AI包装品（ $\blacksquare$ 、100及び140錠包装）及び容器包装品各3ロットを用いて、長期保存試験（25℃/60 % RH/暗所、24ヶ月）及び加速試験（40℃/75 % RH/暗所、6ヶ月）が実施された。また、実生産スケールで製造された1、2及び3 mg錠の無包装品各1ロットを用いて、苛酷試験（光＜シャーレ（曝光又は遮光）、総照度120万lx・h＋総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上＞）が実施された。なお、長期保存試験は36ヶ月まで継続予定である。これらの試験では、性状（外観）、純度試験（類縁物質＜HPLC＞及び(R)-ゾピクロン＜chiral-HPLC＞）、水分、溶出性及び含量（HPLC）が試験項目として設定されており、長期保存試験では微生物限度も設定された。その結果、長期保存試験及び加速試験において、1、2及び3 mg錠のいずれの包装形態においても溶出性の低下傾向及び類縁物質の増加が認められ、1 mg錠PTP/AI包装品の加速

⁵⁾ 本剤のPTP/AI包装品については、アルミニウム袋中の包装単位が異なる100錠包装（10錠×10シート）及び140錠包装（14錠×10シート）が設定されている。

⁶⁾ 1 mg錠については100錠/容器、2及び3 mg錠については500錠/容器で充てんされている。

⁷⁾ 2 mg及び3 mg錠のPTP/AI包装品については、 $\blacksquare$ 錠包装（市販の予定なし）、100錠包装及び140錠包装の間で $\blacksquare$ の $\blacksquare$ が同一であり、 $\blacksquare$ の $\blacksquare$ についても100錠包装（ $\blacksquare$ mL）が $\blacksquare$ 錠包装（ $\blacksquare$ mL）と140錠包装（ $\blacksquare$ mL）の間にあたることから、安定性試験にブラケットティング法が採用されており、100錠包装の安定性試験は実施されていない。

試験において含量の低下、1 mg 錠（PTP/Al 包装品、■ 及び 100 錠包装）の長期保存試験及び加速試験並びにすべての製剤の苛酷試験（光）において水分含量の増加が認められた。これらの試験結果について、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発 0603004 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）に従い、■ ヶ月までの長期保存試験成績に基づいて有効期間の外挿可能性について検討した結果、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、1 mg 錠の PTP/Al 包装品について室温 24 ヶ月、1 mg 錠の容器包装品並びに 2 及び 3 mg 錠の PTP/Al 包装品及び容器包装品について室温 30 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、1 mg 錠の PTP/Al 包装品の長期保存試験及び加速試験において、類縁物質含量が最大で ■ 倍程度増加したことを踏まえて、原薬の分解機序について説明した上で、本剤の有効期間の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は保存中に ■ である ■ が増加するが、1 mg 錠の PTP/Al 包装品については、製剤開発の過程で実施した加速試験（■、■℃/■ % RH）において、■ ヶ月後には ■ が規格値上限に近い値まで増加したことから ■ の増加を抑制するために脱酸素剤を封入することとしたことを説明した上で、■ は一定量の ■ を含むことから、製剤の ■ により原薬の ■（類縁物質* 及び 類縁物質*）の増加が認められたと考えられること、1 mg 錠の容器包装品並びに 2 及び 3 mg 錠（PTP/Al 包装品及び容器包装品）では脱酸素剤を封入していないため、■ の増加が認められたと考えることを説明した。

また申請者は、1 mg 錠の PTP/Al 包装品における有効期間の設定について、長期保存試験結果をもとに、類縁物質（類縁物質* 及び 類縁物質*）含量の経時推移に関する回帰分析の結果について、良好な一次直線への回帰が認められたものの、■ 又は ■ ヶ月時点の類縁物質含量の実測値が、■ 又は ■ ヶ月時点までの安定性試験結果から得られた ■ 又は ■ ヶ月時点の類縁物質含量の予測値の 95 %信頼区間の上限値より大きかったことから、現時点までに得られた安定性試験結果から有効期間の外挿を行うことは困難と判断し、実測値に基づき有効期間を 24 ヶ月と設定したことを説明した。

次に申請者は、2 及び 3 mg 錠の PTP/Al 包装品並びに 1、2 及び 3 mg 錠の容器包装品における有効期間の設定について、長期保存試験及び加速試験において ■ 2 mg 錠 PTP/Al 包装品及び 1 mg 錠容器包装品の類縁物質（■）含量の経時推移に関する回帰分析の結果について、良好な一次直線への回帰が認められ、■ 又は ■ ヶ月時点の類縁物質含量の実測値は、■ 又は ■ ヶ月時点までの安定性試験結果から得られた ■ 又は ■ ヶ月時点の類縁物質含量の予測値と一致しており、当該予測において最短で ■ ヶ月まで ■ は規格値を超えないと予測されたこと、製剤中の ■ の増加に伴って原薬の ■ である 類縁物質* 及び 類縁物質* の含量が増加することが確認されているが、規格値上限の ■（■ %）を含有する製剤（1 及び 2 mg 錠）を用いて実施された長期保存試験（25℃/60 % RH/暗所、24 ヶ月<36 ヶ月まで継続中>）において、データを用いた一次回帰直線より算出した ■ ヶ月時点における予測値の 95 %信頼区間の上限値（含量については下限値）が設定した規格値とほぼ同等と推定されたことを考慮し、有効期間を 30 ヶ月と設定したことを説明した。

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

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬、本薬のエナンチオマーである(R)-ゾピクロン、ラセミ体であるゾピクロン等が使用され、数値については、特に記載のない限り、平均値で記載している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) GABA_A受容体複合体に対する結合親和性

① 中枢ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性

ラット大脳皮質膜画分を用いた *in vitro* 結合試験において、ベンゾジアゼピン結合部位に対する阻害定数 (K_i 値) は、本薬及びゾピクロンでそれぞれ 22 及び 42 nM であったが、(R)-ゾピクロンは 10 µM においても結合親和性を示さなかった (4.2.1.1.1)。

ラット大脳皮質膜画分を用いた *in vitro* 結合試験において、本薬の代謝物である(S)-脱メチルゾピクロン (DMZ) 及び(S)-ZNO のベンゾジアゼピン結合部位に対する K_i 値は、それぞれ 458 及び 6320 nM であった (4.2.1.1.2、4.2.1.1.3)。

② Cl⁻チャンネルに対する結合親和性 (4.2.1.1.5)

ラット大脳皮質膜画分を用いた *in vitro* 結合試験において、Cl⁻チャンネルに対する K_i 値は、本薬、ゾピクロン及びゾルピデムでそれぞれ 10、25 及び 24 nM であったが、(R)-ゾピクロンは 10 µM においても結合親和性を示さなかった。

③ GABA_A受容体サブタイプに対する結合親和性

GABA_A受容体の種々の α サブユニット及び β2γ2 サブユニットを発現した培養細胞の膜画分を用いた *in vitro* 結合試験において、GABA_A受容体に対する本薬又はゾルピデムの K_i 値 (nM) は、α1、α2、α3、α4、α5 及び α6 サブユニットを発現させたものについて、本薬でそれぞれ 50.1、114、162、15000 超、102 及び 15000 超、ゾルピデムでそれぞれ 61.9、408、975、15000 超、15000 超及び 15000 超であった (参考 4.2.1.1.6)。

GABA_A受容体の種々の α サブユニット及び β2γ2 サブユニットを発現した培養細胞の膜画分を用いた *in vitro* 結合試験において、GABA_A受容体に対する本薬、ゾピクロン、(R)-ゾピクロン、(S)-DMZ 及びゾルピデムの K_i 値 (nM) は、α1、α2、α3 及び α5 サブユニットを発現させたものについて、本薬でそれぞれ 25、43、205 及び 27、ゾピクロンでそれぞれ 45、68、487 及び 256、(S)-DMZ でそれぞれ 104、353、1070 及び 608、ゾルピデムでそれぞれ 18、370、391 及び 10000 超であった。なお、(R)-ゾピクロンはいずれの α サブユニットを発現させたものについても結合親和性を示さなかった (参考 4.2.1.1.7)。

2) GABA_A受容体サブタイプ発現細胞における GABA 誘発電流増強作用

GABA_A受容体の種々の α サブユニット及び β3γ2L サブユニットを発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、GABA 誘発電流に対する本薬の増強作用を検討した結果、EC₅₀ は、α1、α2、α3 及び α5 サブユニットを発現させた場合でそれぞれ 30、100、250 及び 40 nM であり、いずれにおいても 1 µM でほぼ最大効果に達した。また、(R)-ゾピクロンは、1 µM ではほとんど GABA 誘発電流増強作用を示さなかったが、10 µM 以上では GABA 誘発電流増強作用が認められた (4.2.1.1.8)

同様の発現系において、(R)-ゾピクロンの GABA 誘発電流増強作用について検討した結果、10 µM 以上で濃度依存的な GABA 誘発電流増強作用が認められたが、α5 サブユニットを発現させたものに対す

る作用は他のサブユニット ($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 及び $\alpha 3$) を発現させた場合と比較して弱かった (4.2.1.1.9)。

GABA_A 受容体の種々の α サブユニット及び $\beta 2\gamma 2$ サブユニットを発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、GABA 誘発電流に対する本薬、ゾピクロン、(*R*)-ゾピクロン、(*S*)-DMZ 及びゾルピデムの作用を検討した結果、EC₅₀ (nM) は、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 及び $\alpha 5$ サブユニットを発現させたものについて、本薬でそれぞれ 240、99、102 及び 25、ゾピクロンでそれぞれ 97、600、117 及び 97、(*S*)-DMZ でそれぞれ 859、305、364 及び 82、ゾルピデムでそれぞれ 69、146、298 及び 277 であり、(*R*)-ゾピクロンでは $\alpha 1$ サブユニットを発現させた場合に弱い GABA 誘発電流増強作用が認められたが (EC₅₀: 787 nM)、その他のサブユニット ($\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 及び $\alpha 5$) については 10 μ M 以上でも増強作用はほとんど認められなかった (参考 4.2.1.1.7)。

GABA_A 受容体の α サブユニット ($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 又は $\alpha 3$) 及び $\beta 2\gamma 2$ サブユニットを発現させた培養細胞において、ゾピクロン又は(*S*)-DMZ (20 μ M) により GABA 誘発電流は増強されたが、薬物添加終了後の作用回復はゾピクロンと比較して(*S*)-DMZ で速やかであった。また、 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ サブユニットを発現させた培養細胞において、本薬、ゾピクロン及び(*R*)-ゾピクロン (いずれも 20 μ M) により GABA 誘発電流は増強されたが、薬物添加終了後の作用回復は本薬及びゾピクロンと比較して(*R*)-ゾピクロンで速やかであった (参考 4.2.1.1.10)。

3) 脳切片を用いた試験

マウス脳切片の視床網様核神経 ($\alpha 3\beta 3\gamma 2$ を発現) に本薬 (0.1~1 μ M) を添加したとき、濃度依存的な自発性及び微小性の抑制性シナプス後電流の減衰時間の延長が認められ、その程度はゾルピデム (0.3~1 μ M) より強かった。一方、中継核神経 ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$ を発現) においても、本薬 (0.3~1 μ M) により濃度依存的な自発性及び微小性の抑制性シナプス後電流の減衰時間の延長が認められたが、その程度はゾルピデム (0.1~1 μ M) より弱かった (参考 4.2.1.1.11)。

ラット脳幹切片に本薬 (5 及び 10 μ M) を添加し、脚橋核の後シナプス反応、固有膜特性、入力抵抗及び抑制性シナプス後電流に対する作用を検討した結果、イソグバシン (GABA アゴニスト) による外向き電流に対して振幅の増加、作用時間の延長及び入力抵抗の低下が認められ、これらの作用はギャバジン (GABA アンタゴニスト) により拮抗された。また、6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (AMPA アンタゴニスト) 及び 2-amino-5-phosphonovaleric acid (NMDA アンタゴニスト) の存在下において、本薬 (10 μ M) により抑制性シナプス後電流の振幅増加、作用時間の延長、間隔の減少が認められた (参考 4.2.1.1.12)。

エタノールを反復投与したラットの海馬切片において、ジアゼパムによる GABA シナプス電流及びシナプス外電流の増強作用はほぼ完全に消失したが、本薬 (0.3 及び 3 μ M) 添加時には、シナプス電流増強作用は減弱せず、シナプス外電流増強作用は減弱したものの消失しなかった (参考 4.2.1.1.13)。

4) 脳波に対する作用

① マウスの脳波に対する作用

マウスに本薬 (3、10 及び 30 mg/kg) を腹腔内投与 (i.p.) したとき、すべての本薬群で投与後 1 時間以内にノンレム睡眠潜時の短縮、ノンレム睡眠時間及びノンレム睡眠におけるデルタパワーの増加が認められたが、レム睡眠時間に明確な影響は認められなかった。また、本薬 (10 mg/kg/日、i.p.) を 10 日間反復投与したとき、ノンレム睡眠潜時の短縮及びノンレム睡眠時間の増加が認められたが、ノンレム睡眠におけるデルタパワーに影響は認められず、レム睡眠時間は増加傾向にあった (参考 4.2.1.1.14)。

マウスに本薬 (20 mg/kg、i.p.) を投与したとき、ノンレム睡眠潜時の短縮、覚醒時間の減少及びノン

レム睡眠時間の増加が認められたが、レム睡眠時間に影響は認められなかった。また、明期開始直後から6時間睡眠を妨害した後に本薬を投与したときにも同様の傾向が認められたが、睡眠妨害後に増加したデルタパワー比率は本薬投与により減少した（参考 4.2.1.2.10）。

② ラットの脳波に対する作用

ラットに本薬（3 及び 10 mg/kg、i.p.）を投与したとき、投与後 21～40 分をピークとした一過性の覚醒比率の減少が認められた。10 mg/kg 群では投与後 21～40 分をピークとしたノンレム睡眠比率の増加が認められ、レム睡眠比率は投与直後に一過性に増加し、デルタパワーの増加及びノンレム睡眠潜時の短縮が認められた（4.2.1.1.15）。

ラットに本薬（10 mg/kg/回、i.p.）を1日2回14日間投与したとき、投与初日にノンレム睡眠比率の増加及び覚醒比率の減少が認められたが、投与7及び14日目には作用は消失した。また投与初日にはデルタパワーの増加が認められたが、投与7日目に作用は減弱し、投与14日目には消失した（参考 4.2.1.2.15）。

③ モルモットの脳波に対する作用

成熟モルモットに本薬（1 及び 3 mg/kg、i.p.）を投与したとき、覚醒比率及び覚醒時間の減少、ノンレム睡眠比率及びノンレム睡眠時間の増加、ノンレム睡眠潜時の短縮並びにレム睡眠潜時の延長が認められたが、レム睡眠比率及びレム睡眠時間の変化は認められなかった。また、本薬投与によりノンレム睡眠中のデルタ波の増加及びシータ波の減少が認められた。なお、ゾルピデム（1 及び 3 mg/kg、i.p.）においては、3 mg/kg 投与時に覚醒比率の減少及びノンレム睡眠比率の増加が認められた（4.2.1.1.16）。

老齢モルモットに本薬（1 及び 3 mg/kg、i.p.）又はゾルピデム（1 及び 3 mg/kg、i.p.）を投与したとき、成熟モルモットと比較してやや弱いものの、同様の作用が認められた（4.2.1.1.18）。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体結合親和性及び酵素阻害活性（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、参考 4.2.1.1.10、参考 4.2.1.2.1、参考 4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.4、4.2.1.2.5）

in vitro において、各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素等に対する本薬及び(S)-DMZ（いずれも1及び10 µM）の結合親和性又は酵素阻害活性を検討した結果、50 %以上の特異的結合又は活性阻害は認められなかった。

2) 細胞表面 GABA_A 受容体の安定性に対する作用（参考 4.2.1.2.6）

細胞表面に pH 感受性 GFP で修飾した GABA_A 受容体の α サブユニットを発現させたラット海馬細胞において、フルラゼパム（200 nM）は $\alpha 2$ サブユニットによる細胞表面シグナルを減少させたが、本薬（200 nM）では影響が認められなかった。また、 $\alpha 1$ サブユニットによる細胞表面シグナルに対しては本薬及びフルラゼパムのいずれも影響を及ぼさなかった。

3) 抗コリン作用

マウスに本薬、(R)-ゾピクロン又はゾピクロン（いずれも3～300 mg/kg）を経口投与（p.o.）し、オキシトレモリン（0.5 mg/kg、i.p.）による流涎への影響を評価したところ、100 mg/kg までの本薬及び(R)-ゾピクロン並びにゾピクロンのすべての用量では流涎の抑制作用は認められず、本薬及び(R)-ゾピクロン 300 mg/kg で弱い抑制が認められたのみであった（4.2.1.2.7）。

マウスにゾピクロン（3～100 mg/kg、p.o.）を単回投与したとき、いずれの投与量においても散瞳は認められなかった（4.2.1.2.8）。

マウスにゾピクロン（3～30 mg/kg/日、p.o.）を5日間反復投与したとき、いずれの投与量においても散瞳は認められなかった（4.2.1.2.9）。

4) 遺伝子発現に対する作用（参考 4.2.1.2.10）

12時間の明暗サイクルで飼育したマウスに、明期開始6時間後又は明期開始後6時間の睡眠妨害後に本薬（20 mg/kg、i.p.）を投与したとき、大脳皮質及び海馬の可塑性関連遺伝子発現に対する明確な影響は認められなかった。

5) 海馬振動波に対する作用（参考 4.2.1.2.11）

ラットに本薬（3～10 mg/kg、i.p.）を投与し、海馬振動波に対する作用を検討したとき、ベータ波及びガンマ波のスペクトルパワーの増加が数時間持続して認められた。また、本薬3 mg/kg以上でシータ波の低周波化が認められ、高用量ではピーク振幅の増加が認められた。

6) 視床下部・下垂体・副腎皮質系に対する作用（参考 4.2.1.2.12）

ラットに本薬（1～10 mg/kg、i.p.）を単回投与したとき、投与30及び60分後に血漿中のACTH及びコルチコステロン濃度の上昇が認められたが、本薬（3 mg/kg/日、i.p.）の14日間反復投与では、血漿中のACTH及びコルチコステロン濃度の上昇は認められなかった。また、拘束ストレス負荷によるラット血漿中のACTH及びコルチコステロン濃度の上昇に対して、本薬（3 mg/kg、i.p.）の影響は認められなかった。

7) 侵害刺激に対する作用（参考 4.2.1.2.13）

アジュバント関節炎モデルラットに本薬（0.3～10 mg/kg/日、i.p.）を12日間反復投与したとき、浮腫及び熱痛覚過敏に対する明確な影響は認められなかった。

8) 脳オレキシンレベルに対する作用（参考 4.2.1.2.14）

母性剥奪誘発不眠モデルラット⁸⁾に本薬を単回投与（5及び10 mg/kg、i.p.）したとき、脳抽出物中のオレキシンAは、視床下部及び前頭皮質で上昇が認められたが、海馬では影響は認められなかった。なお、オレキシンBには、いずれの部位でも影響は認められなかった。また同モデルラットでは明期の睡眠が減少する傾向が認められたが、本薬（2.5～10 mg/kg/日、i.p.）を2日間反復投与したとき、減少した睡眠に対する影響は認められなかった。

9) 神経新生及び神経の生存に対する作用（参考 4.2.1.2.15）

ラットに本薬（10 mg/kg/日、i.p.）を7日間反復投与した後、神経新生に対する作用を検討したとき、プロモデオキシウリジン（BrdU、200 mg/kg、i.p.）投与後の脳切片におけるBrdU陽性細胞数に影響は認められなかった。またラットにBrdU（200 mg/kg、i.p.）を投与した後、本薬（10 mg/kg/回、i.p.）を1日2回14日間反復投与し、神経生存に対する作用を検討したとき、BrdU陽性細胞数の増加が認められた。

10) 神経保護作用

反復性無呼吸モデルモルモット⁹⁾に本薬（3 mg/kg）を無呼吸開始15分前に静脈内投与（i.v.）し、その後60分間隔で投与したとき、反復性無呼吸による大脳皮質（帯状回皮質、前頭皮質及び島皮質）、海馬CA1領域及び扁桃体における一本鎖DNA標識細胞の増加は本薬により抑制された（参考 4.2.1.2.16）。

また、同モデルモルモットに本薬（3 mg/kg、i.v.）を無呼吸開始10分前に投与し、その後60分間隔で投与したとき、反復性無呼吸による海馬CA1神経細胞の興奮性シナプス後場電位の振幅及び傾きの増加、ピーク潜時の短縮並びに波形幅及び半減期の延長は本薬により抑制された（参考 4.2.1.2.17）。

⁸⁾ 新生児を母動物から1日6時間分離することにより作成した。

⁹⁾ 麻酔下モルモットに人工呼吸器を装着し、人工呼吸器を停止しヘモグロビン酸素飽和率を75%に低下することにより無呼吸を惹起し、その後人工呼吸を再開させ酸素飽和率を95%以上に回復させる操作を3回反復して作成した。

11) 可塑性に対する作用 (参考 4.2.1.2.18)

右瞼縫合後に 6 時間覚醒状態を維持した生後 21~28 日齢のネコに、本薬 (1 及び 10 mg/kg, i.p.) を覚醒状態維持の前後にそれぞれ投与したとき、光学イメージング法及び微小電極法により評価した単眼遮蔽後の眼優位可塑性の固定に対する影響は認められなかった。

12) 認知機能に対する作用 (参考 4.2.1.2.19)

サルに本薬 (0.1~1.8 mg/kg, i.v.)、トリアゾラム (0.003~0.1 mg/kg, i.v.)、ゾルピデム (0.1~3.0 mg/kg, i.v.) 又はザレプロン (0.1~3.0 mg/kg, i.v.) を投与し、認知機能に対する作用を遅延非見本合わせ課題¹⁰⁾ 及び ORD (Object retrieval with detours) タスク¹¹⁾ により検討したとき、遅延非見本合わせ課題では、トリアゾラム及びゾルピデムは最大用量で正答率を低下させたが、本薬では正答率の低下は認められなかった。一方、ORD タスクでは、本薬を含むすべての薬剤で成功率の低下が認められた。

13) 抗不安作用

① 明暗箱試験 (参考 4.2.1.2.20)

マウスに本薬又は(R)-ゾピクロン (いずれも 3、10 及び 30 mg/kg, i.p.) を投与し、明暗箱試験により抗不安作用を検討した結果、本薬では暗所への移動潜時の延長、明暗箱間の移動数の減少及び明所滞在時間の増加が用量依存的に認められた。一方、(R)-ゾピクロンでは 30 mg/kg 群において明暗箱間の移動数の減少が認められたが、暗所への移動潜時及び明所滞在時間に明確な影響は認められなかった。

② 高架式十字迷路試験 (参考 4.2.1.2.21)

ラットに本薬 (1~20 mg/kg, i.p.)、ゾピクロン (1~10 mg/kg, i.p.) 又は(R)-ゾピクロン (2.5~40 mg/kg, i.p.) を投与し、高架式十字迷路試験により抗不安作用を検討した結果、本薬群では 5 mg/kg で全アーム及びオープンアームへの進入回数の増加が認められたが、10 及び 20 mg/kg 群では作用の減弱が認められた。また 5 及び 10 mg/kg 群ではオープンアーム滞在時間比率が増加した。ゾピクロン群では 10 mg/kg で全アーム及びオープンアームへの進入回数の増加が認められ、オープンアーム滞在時間比率が増加した。(R)-ゾピクロン群では、20 及び 40 mg/kg 群でオープンアーム滞在時間比率の増加が認められたが、全アーム及びオープンアームへの進入回数に対する影響は認められなかった。

③ コンフリクト試験 (4.2.1.2.22)

サルに本薬 (累積投与量として 0.03~1 mg/kg, i.v.) を投与し、コンフリクト試験¹²⁾ により抗不安作用を検討した結果、電気ショックが与えられる条件では、本薬 0.1 mg/kg 以上で反応数の増加が認められ、ED₅₀ は 0.07 mg/kg であった。一方、電気ショックを与えない条件では 1 mg/kg の投与により反応の抑制が認められ、ED₅₀ は 0.51 mg/kg であった。

14) 鎮静作用

① マウス活動度評価試験 (参考 4.2.1.2.23)

マウスに本薬、ゾピクロン又は(R)-ゾピクロン (いずれも 3、10 及び 30 mg/kg, i.p.) を投与したとき、本薬及びゾピクロンでは同程度の鎮静作用が用量依存的に認められ、(R)-ゾピクロンでは 30 mg/kg で鎮静作用が認められた。

② ラット自発運動量及びロータロッド試験 (参考 4.2.1.2.21)

¹⁰⁾ スクリーンに現れた映像に動物が触れた後、一定の間隔を置いて 2 つの映像 (最初の映像と同じものと異なるもの) が現れ、最初の映像と異なるものに触れると報酬が与えられる。

¹¹⁾ 一方向のみが開いている箱に食餌を置き、入り口及び食餌の位置をランダムに変更したときに食餌をとることを課題とした。

¹²⁾ サルに食餌と同時に電気ショックを与える条件又は電気ショックを与えない条件でトレーニングし、レバーを押して食餌を摂取する回数を測定した。

ラットに本薬、ゾピクロン、(R)-ゾピクロン又は(S)-DMZ (10 mg/kg, i.p.) を投与したとき、本薬及びゾピクロンでは自発運動の低下が認められ、その程度は同程度であったが、(R)-ゾピクロン及び(S)-DMZ では影響は認められなかった。また、ロータロッド試験により協調運動を評価したとき、本薬、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロンでは協調運動抑制作用が認められたが、(S)-DMZ では抑制作用は認められなかった。

③ サルにおける行動観察 (4.2.1.2.24)

サルに本薬 (0.03～3 mg/kg, i.v.)、ゾルピデム (1～10 mg/kg, i.v.) 又はアルプラゾラム (0.003～0.3 mg/kg, i.v.) を投与し、音刺激に対する反応性により鎮静様行動を評価したとき、本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg で休息姿勢の増加が認められ、1 mg/kg 以上で高度鎮静が認められた。ゾルピデムでは 10 mg/kg で高度鎮静が認められた。なお、アルプラゾラムでは 0.01 mg/kg で休息姿勢の増加、0.03 及び 0.1 mg/kg で中等度鎮静、0.3 mg/kg で高度鎮静が認められた。

15) 薬物弁別試験

① ラットにおける薬物弁別試験 (4.2.1.2.25)

クロルジアゼポキサイドと溶媒とを弁別するよう訓練されたラットに、本薬 (0.1～3.0 mg/kg, i.p.)、ゾピクロン (0.3～5.6 mg/kg, i.p.) 又は(R)-ゾピクロン (0.3～30 mg/kg, i.p.) を投与したとき、本薬及びゾピクロンは般化効果を示し、ED₅₀ はそれぞれ 1.04 及び 3.07 mg/kg であったが、(R)-ゾピクロンは 30.0 mg/kg でのみ弱い般化効果を示した。また、ゾルピデムと溶媒とを識別するよう訓練されたラットにおいても同様の結果が認められた。

② サルにおける薬物弁別試験 (参考 4.2.1.2.26)

ミダゾラムと溶媒とを弁別するよう訓練されたサルに、本薬、ゾピクロン (いずれも 0.32～17.8 mg/kg、皮下投与 (s.c.))、(R)-ゾピクロン又は(S)-DMZ (いずれも 1.0～100 mg/kg, i.p.) を投与したとき、本薬及びゾピクロンは般化効果を示し、いずれも 3.2～17.8 mg/kg でミダゾラムとの置換が認められた。(R)-ゾピクロンは 100 mg/kg でのみミダゾラムとの部分的な置換が認められたが、(S)-DMZ は般化効果を示さなかった。また、フルマゼニルと溶媒とを識別するよう訓練されたジアゼパム依存サルでは、本薬 (0.1～10.0 mg/kg, s.c.)、ゾピクロン (0.32～17.8 mg/kg, s.c.)、(R)-ゾピクロン (3.2～32.0 mg/kg, s.c.) 及び(S)-DMZ (1.0～100 mg/kg, s.c.) はいずれも般化効果を示さなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

① 運動量、行動変化、協調性及び感覚/運動反射反応に及ぼす影響

マウスに本薬 (900～1500 mg/kg, p.o.)、ゾピクロン (900～3000 mg/kg, p.o.) 又は(R)-ゾピクロン (900 及び 1500 mg/kg, p.o.) を投与したとき、すべての薬物投与群において活動性の低下、異常歩行及び異常姿勢等が認められた (4.2.3.1.1)。

マウスに本薬 (50、100 及び 200 mg/kg/日, p.o.) 又はゾピクロン (200 mg/kg/日, p.o.) を 4 週間投与したとき、すべての薬物投与群において活動性の低下、異常歩行及び円背位等が認められた (4.2.3.2.3)。

マウスに本薬 (50、100 及び 200 mg/kg/日, p.o.) 又はゾピクロン (200 mg/kg/日, p.o.) を 3 ヶ月間投与したとき、すべての薬物投与群で活動性の低下、半眼及び睡眠等が認められた (4.2.3.2.4)。

ラットに本薬 (1～250 mg/kg, i.v.)、ゾピクロン (25～250 mg/kg, i.v.) 又は(R)-ゾピクロン (75～250 mg/kg, i.v.) を投与したとき、本薬ではすべての用量群で筋協調性障害、10 mg/kg 群で痙攣、10 mg/kg

以上の群で活動性の低下及び虚脱等が認められた。ゾピクロンではすべての用量群で活動性の低下及び筋協調性障害、50 mg/kg 以上の群で虚脱及び痙攣等が認められ、(R)-ゾピクロンでは 75 及び 100 mg/kg 群で筋協調性障害、75 mg/kg 以上の群で痙攣、150 mg/kg 以上の群で虚脱等が認められた (4.2.3.1.2)。

ラットに本薬 (50～300 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (300 mg/kg/日、p.o.)¹³⁾ を 4 週間投与したとき、すべての薬物投与群で嗜眠性行動、よろめき歩行及び円背位等が認められた (4.2.3.2.5)。

ラットに本薬 (25～100 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (100 mg/kg/日、p.o.) を 3 ヶ月間投与したとき、すべての薬物投与群で活動性の低下、半眼、筋協調性/平衡性の障害、接触に対する反応性の亢進及び活動性亢進が認められた (4.2.3.2.6)。

ラットに本薬 (10 mg/kg、i.p.) を投与したとき、自発運動量の減少及びロータロッド試験におけるロッド滞在時間の短縮が認められた (参考 4.2.1.1.21)。

イヌに本薬 (30 及び 40 mg/kg、p.o.) を投与したとき、いずれの用量においてもよろめき歩行、運動失調及び振戦等が認められた (参考 4.2.3.1.3)。

イヌに本薬 (5～20 mg/kg/日、p.o.) を 3～8 日間投与したとき、すべての用量において興奮、協調運動の障害及びよろめき歩行等が認められた (参考 4.2.3.2.9)。

イヌに本薬 (2～20 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (20 mg/kg/日、p.o.) を 4 週間投与したとき、すべての薬物投与群においてよろめき歩行、傾眠、嗜眠、半眼及び興奮等が認められた (4.2.3.2.10)。

イヌに本薬 (2.5～25 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (10 mg/kg/日、p.o.) を 3 ヶ月間投与したとき、すべての薬物投与群において睡眠/閉眼、活動性の低下、筋協調性の障害、振戦及び接触時の反応性の亢進等が認められた (4.2.3.2.11)。

イヌに本薬 (1～25 mg/kg/日、p.o.) を 12 ヶ月間投与したとき、5 mg/kg/日以上群で振戦、運動失調、興奮、嗜眠、睡眠、活動性の低下及び痙攣等が認められた (4.2.3.2.12)。

② 体温に及ぼす影響

マウスに本薬 (50～200 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (200 mg/kg/日、p.o.) を 4 週間投与したとき、すべての薬物投与群で体温の低下が認められた (4.2.3.2.3)。

ラットに本薬 (50～300 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (300 mg/kg/日、p.o.)¹³⁾ を 4 週間投与したとき、本薬 300 mg/kg/日群及びゾピクロン群において体温の低下が認められた (4.2.3.2.5)。

イヌに本薬 (30 及び 40 mg/kg、p.o.) を投与したとき体温への影響は認められなかった (参考 4.2.3.1.3)。

2) 心血管系に及ぼす影響

本薬 (5 µM)、(S)-DMZ (0.5 µM)、ゾピクロン (10 µM) 及び(RS)-DMZ (1 µM) は、hERG 電流に対して影響を及ぼさなかった (4.2.1.3.1)。

本薬 (0.05～1.5 µM)、(S)-DMZ (5～150 nM)、ゾピクロン (0.1～3 µM) 及び(RS)-DMZ (10～300 nM) は、イヌ摘出心臓プルキンエ線維標本の活動電位に対して影響を及ぼさなかった (4.2.1.3.2)。

覚醒イヌに、本薬、ゾピクロン又は(R)-ゾピクロン (いずれも 3、5 及び 12 mg/kg、i.v.) を投与したとき、いずれの投与群においても血液生化学的検査結果及び心電図に対して影響を及ぼさなかったが、本薬及びゾピクロンのすべての用量において、一過性の血圧低下及び心拍数増加が認められた (4.2.1.3.3)。

3) 呼吸系に及ぼす影響

マウスに本薬 (900～1500 mg/kg、p.o.)、ゾピクロン (900～3000 mg/kg、p.o.) 又は(R)-ゾピクロン (900 及び 1500 mg/kg、p.o.) を投与したとき、本薬の 900 及び 1500 mg/kg 群、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロ

¹³⁾ 2 日間投薬後休薬し、6 日目から 200 mg/kg/日に減量した。

ンのすべての用量群で努力性呼吸が認められ、ゾピクロンの 1500 mg/kg 群で緩徐呼吸、(R)-ゾピクロンの 1500 mg/kg 群で呼吸数の増加が認められた (4.2.3.1.1)。

マウスに本薬 (50~200 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (200 mg/kg/日、p.o.) を 4 週間投与したとき、呼吸系への影響は認められなかった (4.2.3.2.3)。

ラットに本薬 (1~250 mg/kg、i.v.)、ゾピクロン (25~250 mg/kg、i.v.) 又は(R)-ゾピクロン (75~250 mg/kg、i.v.) を投与したとき、ゾピクロン 150 mg/kg 群で努力性呼吸が認められたが、本薬及び(R)-ゾピクロンでは呼吸系への影響は認められなかった (4.2.3.1.2)。

ラットに本薬 (50~300 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (300 mg/kg/日、p.o.)¹³⁾ を 4 週間投与したとき、本薬群では 100 及び 300 mg/kg/日群で異常呼吸音、200 mg/kg/日群で浅呼吸、300 mg/kg/日群で努力性呼吸が認められ、ゾピクロン群では努力性呼吸、浅呼吸及び呼吸不整が認められた (4.2.3.2.5)。

ラットに本薬 (25~100 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (100 mg/kg/日、p.o.) を 3 ヶ月間反復投与したとき、いずれの投与群においても呼吸系への影響は認められなかった (4.2.3.2.6)。

覚醒イヌに本薬、ゾピクロン又は(R)-ゾピクロン (いずれも 3~12 mg/kg、i.v.) を投与したとき、いずれの群においても血液ガス (pCO₂ 及び pO₂) に影響は認められなかった (4.2.1.3.3)。

イヌに本薬又はゾピクロン (いずれも 30 及び 40 mg/kg、p.o.) を投与したとき、呼吸系への影響は認められなかった (参考 4.2.3.1.3)。

イヌに本薬 (2~20 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (20 mg/kg/日、p.o.) を 4 週間反復投与したとき、呼吸系への影響は認められなかった (4.2.3.2.10)。

イヌに本薬 (2.5~25 mg/kg/日、p.o.) 又はゾピクロン (10 mg/kg/日、p.o.) を 3 ヶ月間反復投与したとき、呼吸系への影響は認められなかった (4.2.3.2.11)。

4) 主要代謝物の安全性薬理試験

ラットに(S)-DMZ (2~20 mg/kg、p.o.) を投与したとき、2 及び 20 mg/kg 群において投与 2 時間後に身づくろいの減少が認められた (4.2.1.3.4)。

(S)-DMZ (0.411~4.49 µM) の hERG 電流に対する影響を検討したとき、4.49 µM で軽度の抑制 (4.6 %) が認められた (4.2.1.3.5)。

無麻酔イヌに(S)-DMZ (0.5~15 mg/kg、p.o.) を投与したとき、心拍数、血圧及び心電図に影響は認められなかった (4.2.1.3.6)。

ラットに(S)-DMZ (2~20 mg/kg、p.o.) を投与したとき、20 mg/kg で呼吸数の低下及び 1 回換気量の減少が認められた (4.2.1.3.7)。

(4) 薬力学的相互作用試験

1) フルオキセチン (FLX) との相互作用

ラットに本薬及び FLX をそれぞれ単独又は併用にて単回及び 21 日間皮下投与し、内側前頭葉前皮質におけるドパミン及びセロトニン遊離に対する影響を検討した結果、単回投与において本薬 (5 及び 20 mg/kg) はドパミン及びセロトニン遊離に影響を及ぼさなかったが、本薬 5 mg/kg により、FLX (10 mg/kg) によるドパミンの遊離増加の増強が認められた。なお、反復投与では、本薬 (5 mg/kg/日) によるドパミン及びセロトニン遊離増加は認められず、FLX (10 mg/kg/日) によるドパミン及びセロトニンの遊離増加に対する影響も認められなかった (参考 4.2.1.4.1)。

ラットに本薬 (10 mg/kg/日、i.p.) 及び FLX (5 mg/kg/日、i.p.) を単独又は併用にて 21 日間投与した

後、BrdU (300 mg/kg、i.p.) を投与し、海馬細胞の増殖能に対する影響を検討したとき、本薬及び FLX いずれにおいても BrdU 陽性細胞の増加又は増加傾向が認められたが、併用により相加的な増加は認められなかった。また、ラットに BrdU (450 mg/kg、i.p.) を投与した後、本薬 (10 mg/kg/日、i.p.) 又は FLX (5 mg/kg/日、i.p.) を単独又は併用にて 28 日間投与し、海馬細胞の生存数に対する影響を検討したとき、本薬及び FLX いずれにおいても BrdU 陽性細胞の増加傾向が認められ、併用により単独投与時よりも BrdU 陽性細胞が増加する傾向が認められた (参考 4.2.1.4.2)。

ラットに本薬 (10 mg/kg/日、i.p.) 又は FLX (5 mg/kg/日、i.p.) を単独又は併用にて 21 日間投与した後、BrdU (300 mg/kg、i.p.) を投与し、海馬細胞の増殖能に対する影響を検討したとき、FLX により海馬歯状回の顆粒細胞層下部の背側及び腹側部で BrdU 陽性細胞の増加が認められたが、本薬単独ではいずれの部位に対しても影響は認められず、本薬と FLX の併用によっても作用増強は認められなかった。また、ラットに BrdU (150 mg/kg、i.p.) を投与した後、本薬 (10 mg/kg/日、i.p.) 又は FLX (5 mg/kg/日、i.p.) を単独又は併用にて 28 日間投与し、海馬細胞の生存数に対する影響を検討したとき、本薬及び FLX 単独では顆粒細胞層下部における BrdU 陽性細胞数に対して影響は認められなかったが、併用により BrdU 陽性細胞の増加が認められた。一方、予測不可能ストレス¹⁴⁾ を負荷したラットに、本薬 (10 mg/kg/日、i.p.) 又は FLX (5 mg/kg/日、i.p.) を単独又は併用にて 21 日間投与した後、BrdU (300 mg/kg、i.p.) を投与し、顆粒細胞層下部の細胞増殖能の抑制及びショ糖嗜好性の低下に対する影響について検討したとき、FLX 単独で回復傾向が認められたが、本薬単独では影響は認められず、本薬と FLX の併用によっても作用増強は認められなかった (参考 4.2.1.4.3)。

正常ラット又は睡眠障害ラット¹⁵⁾ に本薬 (10 mg/kg/日、s.c.) 及び FLX (4 mg/kg/日、s.c.) を単独又は併用にて投与したとき、正常ラットにおいて FLX により血中コルチコステロン濃度は有意に上昇したが、本薬単独では有意な影響は認められず、本薬と FLX の併用によっても作用増強は認められなかった。睡眠障害ラットでは、本薬及び FLX の単独投与により血中コルチコステロン濃度に対する影響は認められなかったが、併用により陰性対照群と比較して有意な増加が認められた。なお、通常睡眠ラット及び睡眠障害ラットにおける覚醒、ノンレム睡眠及びレム睡眠脳波に対する本薬の作用について、FLX との併用により明確な影響は認められなかった (参考 4.2.1.4.4)。

<審査の概略>

(1) 本薬とゾピクロンとの薬理学的特性の差異について

機構は、本薬の薬理学的特性についてラセミ体であるゾピクロンと比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット大脳皮質標本を用いた *in vitro* 結合試験において、本薬の GABA_A 受容体及び Cl⁻ チャンネルに対する Ki 値はゾピクロンの約 1/2 であり、(R)-ゾピクロンでは GABA_A 受容体及び Cl⁻ チャンネルに対して高濃度 (10 µM) でも親和性を示さなかったこと (4.2.1.1.1、4.2.1.1.5)、ラット高架式十字迷路試験において、本薬はゾピクロンの 1/2 の用量で抗不安作用を示したこと (参考 4.2.1.2.21) から、本薬がゾピクロンの主な活性本体であると考えられることを説明した上で、*in vitro* において、(R)-ゾピクロンは高濃度 (10 µM 以上) で GABA 誘発電流に対する増強作用を示したこと (参考 4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、参考 4.2.1.1.10)、マウス明暗箱試験 (参考 4.2.1.2.20) 及びラット高架式十字迷路試験 (参考

¹⁴⁾ 4℃の水中に1時間つける、10分間の強制水泳、1時間回転させる、一晚単独での隔離等。

¹⁵⁾ ノンレム睡眠開始後にケージを水平に動かすことにより惹起した。

4.2.1.2.21) において、(R)-ゾピクロンは高用量では鎮静作用を示したこと、マウスの活動度に対する影響を検討した試験（参考 4.2.1.2.23）において、本薬とゾピクロンは同じ投与量範囲で同程度の鎮静作用を示したが、(R)-ゾピクロンでも検討した最高用量（30 mg/kg）で鎮静作用が認められていること等から、(R)-ゾピクロンは GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位を介さずに GABA_A 受容体非特異的な GABA 増強作用を有する可能性が考えられることを説明した。

さらに申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響を検討した安全性薬理試験及び毒性試験において、本薬投与により、マウスにおいて努力性呼吸、緩徐呼吸、体温低下、ラットにおいて努力性呼吸、体温低下、覚醒イヌにおいて血圧低下、心拍数の上昇等が認められたが、これらの所見はいずれもゾピクロン投与時にも同様に認められており、本薬群にのみ認められた所見はないことを踏まえると、ラセミ体から本薬を分離して投与することにより中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する安全性の懸念が増大する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本薬の臨床的意義並びに本薬投与時の有効性及び安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。主要な試験（4.2.3.2.3、4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.6、4.2.3.2.10、4.2.3.2.11）における血漿中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析（LC/MS/MS）法によりバリデートされた方法で測定された（定量下限: (S)及び(R)-ゾピクロン 1～50 ng/mL、ゾピクロン（ラセミ体）50 ng/mL）。¹⁴C 標識体（本薬（環標識体）、ゾピクロン（側鎖標識体及び環標識体））を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）吸収

1) 本薬及びゾピクロン投与時の薬物動態

ヒト結腸がん由来細胞（Caco-2 細胞）に、¹⁴C 標識体（本薬）（1、10 及び 100 μM）を添加したとき、管腔側（apical (AP)）から基底膜側（basolateral (BL)）への透過係数は $59.48 \sim 73.95 \times 10^{-6}$ cm/sec であり、高膜透過性を有するケトプロフェン (44.25×10^{-6} cm/sec) よりも高値を示した。また、BL から AP への透過係数と AP から BL への透過係数の比は 0.71～1.02 であり、基底膜側から管腔側への能動的な輸送はほとんど認められなかった（参考 5.3.2.3.1）。

雌雄マウスに本薬 50、100 及び 200 mg/kg/日又はゾピクロン 200 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、血漿中(S)及び(R)-ゾピクロンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24h}) は、投与量の増加に伴って上昇したが、高用量で頭打ちとなる傾向が認められた。また、反復投与により顕著な蓄積は認められなかった。本薬 200 mg/kg/日群の投与 1 日目においては雌で雄より AUC_{0-24h} が高値を示したが、偶発的なものと考えられている。また、本薬 100 mg/kg/日を投与したときの血漿中(S)-ゾピクロンの AUC_{0-24h} は、ゾピクロン 200 mg/kg/日を投与したときの血漿中(S)-ゾピクロンの AUC_{0-24h} よりも高値を示したが、 $C_{\max}$ については大きく異ならず、バラツキが影響した可能性があるものと考えられている。なお、本薬群ではいずれの時点においても(R)-

ゾピクロンは定量限界未満であった (4.2.3.2.3)。

表 マウスに本薬又はゾピクロンを4週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (mg/kg/日)	測定対象	評価時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	50	(S)-ゾピクロン	1 日目	3340	3350	1	2	17067	22345
			29 日目	3700	3310	1	1	19210	27833
	100		1 日目	4770	3840	1	6	31877	50538
			29 日目	4440	5280	2	2	41805	41638
	200		1 日目	8900	7780	2	4	46213	92633
			29 日目	5700	7190	2	2	46145	59868
ゾピクロン	200	(R)-ゾピクロン	1 日目	3570	4340	1	1	26978	19390
			29 日目	3980	3720	0.5	0.5	17873	18220
			1 日目	5690	6720	0.5	2	39845	33995
			29 日目	7710	9790	0.5	0.5	26650	47490

雌雄マウスに本薬 50、100 及び 200 mg/kg/日又はゾピクロン 200 mg/kg/日を3ヶ月間反復経口投与したとき、血漿中(S)及び(R)-ゾピクロンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本薬投与時には用量比以上の C_{max} 及び AUC_{0.5-24h} の上昇が認められた。本薬 100 mg/kg/日を投与したときの血漿中(S)-ゾピクロンの AUC_{0.5-24h} は、ゾピクロン 200 mg/kg/日を投与したときの血漿中(S)-ゾピクロンの AUC_{0.5-24h} よりも低値を示したが、バラツキが大きいことが影響したためと考えられている。なお、本薬群ではいずれの時点においても(R)-ゾピクロンは定量限界未満であった (4.2.3.2.4)。

表 マウスに本薬又はゾピクロンを3ヶ月反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (mg/kg/日)	測定対象	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0.5-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	50	(S)-ゾピクロン	559	900	1	0.5	1917	1536
	100		2533	1264	1	0.5	5902	5335
	200		6383	5177	1	0.5	29430	28167
ゾピクロン	200	(R)-ゾピクロン	3820	2673	1	0.5	16339	12967
			7040	5353	1	0.5	33208	25611

雌雄ラットに本薬 50、100 及び 200 mg/kg/日又はゾピクロン 300 mg/kg/日¹³⁾を4週間反復経口投与したとき、血漿中(S)及び(R)-ゾピクロンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量の増加に伴って上昇し、雌では頭打ちの傾向が認められ、いずれも雄と比較して雌で高値を示したが、肝薬物代謝酵素の性差が影響したものと考えられている。また、投与1日目と比較して投与28日目において C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高値を示したが、トラフ値は投与28日目において投与1日目よりも低値を示したことから、反復投与による蓄積は生じないものと考えられている。なお、本薬投与群ではいずれの時点においても(R)-ゾピクロンは定量限界未満であった (4.2.3.2.5)。

表 ラットに本薬又はゾピクロンを4週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (mg/kg/日)	測定対象	評価時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	50	(S)-ゾピクロン	1 日目	2370	5083	1	0.5	18005	40344
			28 日目	6373	12853	0.5	1	36046	76831
	100		1 日目	5643	7243	0.5	0.5	32546	49608
			28 日目	8990	17033	0.5	0.5	59952	119499
	200		1 日目	11400	22967	0.5	0.5	70309	138607
			28 日目	14267	25333	1	0.5	102724	161642
ゾピクロン	300	(R)-ゾピクロン	1 日目	6283	11533	1	2	65724	159493
			28 日目	10097	16633	0.5	0.5	75919	175346
			1 日目	4533	8640	1	0.5	34245	62718
			28 日目	6860	11367	0.5	0.5	32822	42502

雌雄ラットに本薬 25、50 及び 100 mg/kg/日又はゾピクロン 100 mg/kg/日を3ヶ月間反復経口投与したとき、血漿中(S)及び(R)-ゾピクロンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0.5-24h}

は投与量の増加に伴って上昇したが、雌では頭打ちの傾向が認められ、いずれも雄と比較して雌で高値を示した。また、雄では投与 1 日目と比較して投与 90 日目で $C_{\max}$ 及び $AUC_{0.5-24h}$ は高値を示したが、トラフ値は投与 90 日目において投与 1 日目よりも低値を示したことから、反復投与による蓄積は生じないものと考えられており、雌では反復投与により大きな影響は認められなかった。本薬 50 mg/kg/日群とゾピクロン 100 mg/kg/日群の血漿中(S)-ゾピクロンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0.5-24h}$ は大きく異ならず、本薬投与群ではいずれの時点においても(R)-ゾピクロンは定量限界未満であった (4.2.3.2.6)。

表 ラットに本薬又はゾピクロンを 3 ヶ月間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (mg/kg/日)	測定対象	評価時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0.5-24h} (ng・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	25	(S)-ゾピクロン	1 日目	1478	3660	1	1	5511	24477
			28 日目	2493	4777	0.5	0.5	7152	18990
			90 日目	3833	5810	0.5	0.5	9157	20098
	50		1 日目	2873	7460	0.5	2	15362	62820
			28 日目	5020	6477	0.5	0.5	12699	29016
			90 日目	4073	7807	1	1	18598	39549
	100		1 日目	5990	9263	0.5	4	33334	93167
			28 日目	6077	10980	2	1	38844	49648
			90 日目	7507	12627	0.5	0.5	44578	67203
ゾピクロン	100	(S)-ゾピクロン	1 日目	3453	5410	0.5	4	19965	57025
			28 日目	4840	5700	0.5	1	26784	44805
			90 日目	3970	6140	1	0.5	25172	54911
		(R)-ゾピクロン	1 日目	2167	4027	0.5	4	8975	27689
			28 日目	4767	5195	0.5	1	13610	16045
			90 日目	2773	4985	1	0.5	12500	17830

雌雄イヌに本薬 2、5、10 及び 20 mg/kg/日又はゾピクロン 20 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、血漿中(S)及び(R)-ゾピクロンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴って上昇し、投与 1 日目と比較して投与 28 日目で高値を示したが、トラフ値は投与 28 日目において投与 1 日目よりも低値を示したことから、反復投与による蓄積は生じないものと考えられている。また、本薬 10 mg/kg/日群の血漿中(S)-ゾピクロンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} はゾピクロン 20 mg/kg/日群と比較して低値を示したが、バラツキが大きいことが影響したものと考えられている。なお、本薬投与群ではいずれの時点においても(R)-ゾピクロンは定量限界未満であった (4.2.3.2.10)。

表 イヌに本薬又はゾピクロン 20 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (mg/kg/日)	測定 対象	評価 時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	2	(S)-ゾピ クロン	1 日目	491 ± 284	510 ± 182	2	4	4581 ± 1652	5027 ± 1847
			28 日目	1420 ± 671	2647 ± 1757	1	0.5	6610 ± 304	11162 ± 1656
	5		1 日目	801 ± 402	808 ± 260	4	2	9224 ± 4382	8648 ± 1648
			28 日目	3303 ± 1854	2493 ± 778	2	1	27838 ± 16919	19784 ± 5898
	10		1 日目	2006 ± 925	1747 ± 480	4	2	25909 ± 12379	20421 ± 8158
			28 日目	3343 ± 1033	7397 ± 2839	1	0.5	42831 ± 13424	34768 ± 12231
	20		1 日目	5200 ± 525	5477 ± 247	4	2	59883 ± 22086	60267 ± 5067
			28 日目	14967 ± 7342	16667 ± 5354	1	1	105673 ± 33180	129388 ± 26148
ゾピク ロン	20	(R)-ゾピ クロン	1 日目	3957 ± 1031	3280 ± 178	2	2	41149 ± 15337	40812 ± 7122
			28 日目	11620 ± 2322	7383 ± 1584	0.5	1	61122 ± 10059	61283 ± 15509
			1 日目	5573 ± 1675	4063 ± 561	2	2	48840 ± 17255	44211 ± 6773
			28 日目	8750 ± 2430	5557 ± 542	0.5	1	40596 ± 7262	41881 ± 7999

a) 中央値

雌雄イヌに本薬 2.5、10 及び 25 mg/kg/日又はゾピクロン 10 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、血漿中(S)及び(R)-ゾピクロンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0.5-24h}$ は投与量の増加に伴って上昇し、投与 1 日目と比較して投与 89 日目で高値を示したが、トラフ値は投与 89 日目において投与 1 日目よりも低値を示したことから、反復投与による蓄積は生じないものと考えられ

ている。なお、本薬投与群ではいずれの時点においても(R)-ゾピクロンは定量限界未満であった(4.2.3.2.11)。

表 イヌに本薬又はゾピクロンを3ヶ月間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (mg/kg/日)	測定 対象	評価 時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		AUC _{0.5-24h} (ng・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	2.5	(S)-ゾピ クロン	1日目	695 ± 183	348 ± 71	5	8	6077 ± 1962	3512 ± 711
			29日目	709 ± 300	563 ± 318	6	5	6659 ± 1403	5102 ± 1108
			89日目	936 ± 162	901 ± 190	2	1	6923 ± 815	5771 ± 1189
	10		1日目	1703 ± 350	1863 ± 787	4	6	20663 ± 4333	19361 ± 5889
			29日目	3590 ± 1489	1861 ± 686	2	8	23551 ± 6475	22369 ± 6830
			89日目	4113 ± 1331	3618 ± 1824	1	3	29708 ± 7048	26809 ± 9756
	25		1日目	3603 ± 1005	4630 ± 1217	8	5	48150 ± 13907	51194 ± 2857
			29日目	8120 ± 3715	6348 ± 2010	3	3	73521 ± 21591	66287 ± 14245
			89日目	10240 ± 1727	8448 ± 3488	3	3	82892 ± 15444	60415 ± 10728
ゾピク ロン	10	(S)-ゾピ クロン	1日目	1233 ± 514	1061 ± 190	6	2	10806 ± 3273	11377 ± 2020
			29日目	1635 ± 497	1685 ± 440	2	2	11728 ± 2389	12287 ± 1891
			89日目	1708 ± 354	2468 ± 550	2	1	12540 ± 3716	14318 ± 2959
		(R)-ゾピ クロン	1日目	1566 ± 751	1403 ± 426	6	2	13701 ± 1547	12744 ± 2004
			29日目	1460 ± 340	1448 ± 389	2	2	8446 ± 1794	8435 ± 1121
			89日目	1463 ± 342	2098 ± 483	2	1	8568 ± 1982	9503 ± 1860

a) 中央値

2) ゾピクロン投与時の薬物動態

雌雄ラットに¹⁴C-ゾピクロン(側鎖標識体) 0.2 mg/kgを単回経口投与又は静脈内投与したとき、経口投与時の血漿及び脳中放射能はいずれも投与0.1～0.5時間後にC_{max}(それぞれ82.5～189 ng eq./mL及び37～52.4 ng eq./g)に達した。また、経口投与時の血漿及び脳中ゾピクロンはいずれも投与0.1～0.5時間後にC_{max}(それぞれ27.3～87 ng eq./mL及び22.8～49.7 ng eq./g)に達し、それぞれ10.9～13及び12.6～17.4時間の消失半減期(t_{1/2})で消失した。血漿中ゾピクロンのAUC_{0-48h}から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティ(BA)は42～46%であった(4.2.2.2.1)。

雄性ラットに¹⁴C-ゾピクロン(環標識体) 0.2 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与0.5時間後にC_{max}(85.4 ng eq./mL)に達し、50時間のt_{1/2}で消失した(4.2.2.5.1)。

雌雄ウサギにゾピクロン0.8又は125 mg/kgを単回経口投与したとき、血清中ゾピクロンはそれぞれ投与6又は4～6時間後にC_{max}(それぞれ34～62又は1540～2960 ng/mL)に達した(4.2.2.2.2、4.2.2.2.3)。

雌雄イヌに¹⁴C-ゾピクロン(側鎖標識体) 0.2 mg/kgを単回経口投与又は静脈内投与したとき、経口投与時の血漿中放射能は、投与1時間後にC_{max}(92～154 ng eq./mL)に達した。また、経口投与時の血漿中ゾピクロンは投与0.5～1時間後にC_{max}(55.9～69.3 ng eq./mL)に達し、2.8～3時間のt_{1/2}で消失した。血漿中ゾピクロンのAUC_{0-48h}から算出した経口投与時のBAは108～115%であった(4.2.2.2.5)。

(2) 分布

雌雄ラットに¹⁴C-ゾピクロン(側鎖標識体) 0.2 mg/kgを単回経口投与したとき、投与6時間後において放射能は広範な組織に認められ、肝臓、胃、腸管及び皮膚等で高値を示したが、その後徐々に低下し、投与48時間後には皮膚及び肝臓等にわずかに放射能が認められた(4.2.2.2.1)。

雄性ラットに¹⁴C-ゾピクロン(環標識体) 0.2 mg/kgを単回経口投与したとき、組織中放射能はほとんどの組織において投与30分後に最高値を示し、肝臓、小腸、胃、腎臓、副腎、脾臓、脾臓及び下垂体の順に高値を示し、脳への分布も認められた。また、投与24時間後では甲状腺及び肝臓等において放射能が認められた(4.2.2.5.1)。

雄性ラットに¹⁴C-ゾピクロン(側鎖標識体) 0.2 mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は投与直後

から多くの組織において認められ、投与 1 時間後には腸管、肝臓及び皮膚等で高値を示した (4.2.2.2.1)。

雄性ラットに ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) 0.2 mg/kg/日を 10 日間反復経口投与したとき、最終投与 0.5 時間後の組織中放射能は、小腸、肝臓、腎臓及び胃の順に高値を示し、単回投与時と同様に脳内への分布も認められた。最終投与 96 時間後においても多くの組織で放射能が認められたが、体内に残存した放射能は、総投与放射能の 1.2 %であった (4.2.2.5.2)。

雄性イヌに ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) 0.2 mg/kg/日を 3 週間反復経口投与したとき、最終投与後の組織中放射能は、眼球及び皮膚の色素含有部分、肝臓、甲状腺等で高値を示し、その後徐々に低下したが、投与 336 時間後においてもこれらの組織では放射能の残留が認められた (4.2.2.3.2)。

妊娠 16 日目のマウスに ^{14}C -ゾピクロン (側鎖標識体) 2 mg/kg を単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の組織分布を検討したとき、投与 2 分後には広範な組織で放射能分布が認められ、肝臓、唾液腺、腎臓、脾臓、膀胱、涙腺及び胃腸壁等で高値を示し、胎盤及び胎児にもわずかに放射能が認められた。投与 24 時間後には胆管及び膀胱で放射能が認められたものの、胎盤及び胎児を含むその他の組織ではほとんど認められなかった (4.2.2.3.1)。

in vitro において、マウス、ラット及びイヌの血液に ^{14}C 標識体 (本薬) を 10~10000 ng/mL となるように添加したとき、本薬の血球移行性¹⁶⁾ はそれぞれ 0.46~0.58、0.50~0.55 及び 0.44~0.52 であった。また、限外ろ過法における血漿タンパク結合率はそれぞれ 36.7~56.5、28.8~46.7 及び 31.9~43.5 %であった (参考 5.3.2.1.1)。

ラットに ^{14}C -ゾピクロン (側鎖標識体) 0.2 mg/kg を静脈内投与したとき、0.25 時間後の血漿におけるタンパク結合率 (平衡透析法) は 55 %であった。また、*in vitro* において、ラット血漿に ^{14}C -ゾピクロン (側鎖標識体) を 0.25 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、平衡透析法における血漿タンパク結合率は 50~55 %であった (4.2.2.2.1)。

(3) 代謝

in vitro でマウス、ラット及びイヌの肝細胞に ^{14}C 標識体 (本薬) を 50 又は 100 μM となるように添加したとき、いずれの動物種においても、(S)-DMZ、ZNO、ラクタモール、ACP が認められた。また、同濃度の(R)-ゾピクロン共存下でもこれらの代謝物の生成及び本薬の残存率に影響は認められなかった (参考 5.3.2.2.3)。

雄性ラットの肝臓を単離し、 ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) を含む溶液を灌流したとき、投与量の 70 % が代謝物として胆汁中に排泄された (4.2.2.4.2)。

雌雄ラットに ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) 0.2 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後の血漿中には未変化体が主に認められ、少量の ZNO 及び DMZ が存在することが示唆された (4.2.2.2.1)。

雌雄イヌに ^{14}C -ゾピクロン (側鎖標識体) 0.2 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後の血漿中には未変化体が主に認められ、少量の ZNO 及び DMZ が存在することが示唆された。また、投与 6 時間後の血漿中には主に未変化体と DMZ が認められ、少量の ZNO 及び未変化体よりも極性の低い代謝物が認められた (4.2.2.2.5)。

雌雄ラット、雌雄ウサギ及び雌雄イヌにゾピクロンを単回 (ラット: 50 及び 120 mg/kg、ウサギ: 50 及

¹⁶⁾ 血球移行性=1-[(1-H)*C_p/C_b]

H: ヘマトクリット値、C_p: 血漿中放射能、C_b: 血液中放射能

び 125 mg/kg、イヌ: 50 mg/kg) 又は 3 日間反復経口投与 (50 mg/kg/日) 並びに ^{14}C -ゾピクロン (側鎖及び環標識体) 0.2 及び 0.4 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中及び糞中における未変化体はわずかであり、尿中代謝物として ACP、ラクタモール、 α -ケトピペラジン、DMZ 及び ZNO 等が認められた (4.2.2.4.1)。

雌雄ラットにゾピクロン 0.8 mg/kg を単回経口投与したとき、尿及び糞中の未変化体はわずかであり、尿中代謝物として、DMZ 及び ZNO が認められた (4.2.2.2.2)。

雄性ラットに ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) 0.2 mg/kg を単回経口投与したとき、尿及び糞中に認められた未変化体はそれぞれ投与量の 3.5 及び 0.6 % であった (4.2.2.5.1)。

雌雄ウサギにゾピクロン 0.8 又は 125 mg/kg を単回経口投与したとき、尿及び糞中に認められた未変化体はそれぞれ投与量の 0.15~6.6 及び 0.07~0.7 % であり、尿中代謝物として DMZ 及び ZNO がそれぞれ投与量の 1.56~17.4 及び 2~8.5 % 認められた (4.2.2.2.2)。

雌性ウサギにゾピクロン 125 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中及び糞中に認められた未変化体はそれぞれ 2.15~6.62 及び 0.34~0.65 % であり、尿中代謝物として DMZ 及び ZNO の他に未知代謝物が検出された (4.2.2.2.3)。

雌雄イヌにゾピクロン 0.27 及び 0.8 mg/kg を単回経口投与したとき、尿及び糞中に認められた未変化体はそれぞれ投与量の 0.7~3.3 及び 0.2~0.5 % であり、尿中代謝物として DMZ 及び ZNO がそれぞれ投与量の 1.7~5.5 % 及び 1~2.1 % 認められた (4.2.2.2.2)。

雄性イヌにゾピクロン 1 mg/kg を単回経口投与したとき、未変化体は尿中に投与量の 6.2 % 認められたが、糞中にはほとんど認められなかった (4.2.2.2.4)。

雄性ラットに ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) 0.2 mg/kg/日を 10 日間反復経口投与したとき、尿及び糞中に認められた未変化体はそれぞれ投与量の 3.0 及び 0.6 % であった (4.2.2.5.2)。

雄性イヌに ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) 0.2 mg/kg/日を 3 週間反復経口投与したとき、有機溶媒で抽出された血漿中放射能は未変化体のみであったが、尿及び糞中には複数の代謝物が認められた (4.2.2.3.2)

以上より、本薬の代謝経路は下図のように推定されている。

72 時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 25.4～34.3 及び 7.2～11.8 %が排泄された。また、投与 12 時間後までの呼気中に投与放射能の 63 %が排泄された (4.2.2.2.5)。

雄性ラットに ^{14}C -ゾピクロン (側鎖標識体) 0.2 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与したとき、最終投与 48 時間後までの尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ投与放射能の 35.0～36.0、7.0～9.9 及び 46.0～54.9 %が排泄された。また、 ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) 0.2 mg/kg/日を 10 日間反復経口投与したとき、最終投与 96 時間後までの尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ投与放射能の 50.9、53.1 及び 1.0 %が排泄された (4.2.2.5.2)。

雄性イヌに ^{14}C -ゾピクロン (環標識体) 0.2 mg/kg/日を 3 週間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 56.1 及び 35.8 %が排泄された (4.2.2.3.2)。

<審査の概略>

(1) ゾピクロンの非臨床試験成績を用いて本薬の薬物動態を考察することの適切性について

機構は、分布及び代謝に関する試験の一部並びに排泄に関する試験についてはラセミ体であるゾピクロンのみで検討されているが、(R)-ゾピクロンが本薬の薬物動態に与える影響を踏まえて、ゾピクロンの試験成績をもとに本薬の薬物動態を評価することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及びゾピクロンを用いた試験において、マウス及びラットでは(S)-ゾピクロンとして同じ投与量となる用量における血漿中(S)-ゾピクロンの薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかったこと、イヌにおいて本薬及びゾピクロン投与時の(S)-ゾピクロンの $C_{\max}$ は、本薬においてやや低かったもののバラツキの範囲内と考えられ、AUC は類似していたことから、本薬の血漿中濃度に対し(R)-ゾピクロンは大きな影響を及ぼさないと考えることを説明した。また申請者は、Caco-2 細胞を用いた検討 (参考 5.3.2.3.1) から、本薬の組織分布には受動拡散が関与すると考えられ、受動拡散に影響を及ぼす物理化学的な性質は光学異性体間で異なること、タンパク結合率は本薬とラセミ体であるゾピクロンで大きく異なることから、本薬の組織分布特性は光学異性体間で類似していると考えられることを説明した。さらに申請者は、本薬の主要な代謝酵素は CYP3A4 及び CYP2E1 と考えられ (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項参照)、これまでに報告されているゾピクロンの主代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C8、Becquemont L et al, *Drug Metab Dispos*, 27: 1068-1073, 1999) と異なる検討結果が得られたものの、本薬ではヒト肝ミクロソームにおいて未変化体の消失を指標とした検討を行っているのに対し、ゾピクロンではリコンビナント CYP を用いて DMZ 及び ZNO への代謝反応に係る代謝酵素のみについて検討していることから、試験系の違いが要因と考えることを説明した。その上で申請者は、ヒト肝ミクロソームにゾピクロン 500 nM を添加したとき、(S)-ゾピクロン及び(R)-ゾピクロンの消失は CYP2C8 の阻害剤によりほとんど阻害されないこと、ヒトにおいて CYP2C8 の阻害剤であるゲムフィブロジルはゾピクロンの血漿中濃度に影響を及ぼさないことが報告されており (Tornio A et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 62: 645-651, 2006)、この結果は本薬での試験結果と一致していることから、ヒトにおいて CYP2C8 は本薬の代謝にほとんど関与していないと考えることを説明した。さらに申請者は、肝ミクロソームを用いた試験において、本薬 10～200 μM 添加時には、CYP3A4 及び CYP2E1 の阻害剤によりそれぞれ 40 及び 30 %の代謝阻害が認められるが、より低濃度 (500 nM) においては、ゾピクロンの代謝は CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾール (8 μM) の添加によりほぼ完全に阻害されることが報告されていることから (Tornio A et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 62: 645-651, 2006)、本薬の代謝には、低濃度では CYP3A4 のみが寄与しているのに対し、高

濃度になると CYP3A4 に加え CYP2E1 も寄与するようになると考えられ、ヒトでの臨床最大用量における C_{max} (34.98 ng/mL: 90 nM) を考慮すると、臨床用量付近では CYP3A4 のみが本薬の代謝に関与していると考えられることを説明した。また申請者は、本薬とゾピクロンでは同一の代謝物が認められることから、本薬の代謝はゾピクロンと類似していると考えられることを説明した。さらに申請者は、非臨床薬物動態試験では本薬を用いた排泄に関する検討を行っていないが、ヒトにおける検討において、本薬投与時の尿中への未変化体の排泄率及び腎クリアランスはゾピクロン投与時と同程度であること、代謝物の尿中排泄率についてもゾピクロン投与時の報告 (Fernandez C et al, *Drug Metab Dispos*, 21: 1125-1128, 1993) と大きく異なることから、排泄過程についても (R)-ゾピクロンの影響は認められないと考えることを説明した。以上より申請者は、ゾピクロンの薬物動態試験成績を用いて本薬の薬物動態について考察することは適切と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、現在提出されているゾピクロンの試験成績をもとに本薬の分布、代謝及び排泄に関する考察を行うことは可能と考える。

(2) 本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、分布試験において組織中放射能が高値を示した組織又は反復投与時に蓄積が認められた組織におけるヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、組織中放射能が高値を示した組織又は蓄積が認められた組織について、ラットにおけるゾピクロンの組織分布試験においては、血液、脳、脊髄、骨髄、胸腺、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、小腸及び大腸等であり、これらの組織のうち、ラットを用いた毒性試験において甲状腺（組織重量の増加及び濾胞上皮細胞の肥大）及び肝臓（臓器重量の増加及び肝細胞の肥大等）で所見が認められたが、いずれも薬物代謝酵素誘導に起因するものであると考えられること、イヌにおけるゾピクロンの分布試験においては、甲状腺、眼、肺、肝臓、大腸、腎臓、精巣、膀胱及び皮膚等であり、これらの組織のうちイヌにおける毒性試験においては肝臓（臓器重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大等）、皮膚（発赤及び皮膚の損傷等）及び精巣（精巣上体における精液瘤、肝質性肉芽腫性炎症及び精子肉芽腫等）で所見が認められたが、肝臓については薬物代謝酵素の誘導に基づくものと考えられること、皮膚については高用量でのみ認められた所見であったこと、精巣の所見については精子の輸送障害に起因する二次的な所見であり、臨床薬理試験においてヒトの精子機能への影響は認められなかったこと（「(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 雄性生殖器への影響について」の項参照）を説明した。また申請者は、国内外臨床試験 (5.3.5.1.2、5.3.5.1.5、5.3.5.1.8、5.3.5.1.9、5.3.5.1.11、5.3.5.1.12、参考 5.3.5.1.13、参考 5.3.5.1.15) 及び海外市販後データにおいて認められた有害事象のうち、組織中放射能が高値を示した組織又は蓄積が認められた組織に関連した有害事象について、甲状腺¹⁷⁾、眼¹⁸⁾、心臓¹⁹⁾、肺²⁰⁾、肝臓²¹⁾、腸²²⁾、皮膚²³⁾、膀胱²⁴⁾、腎臓²⁵⁾、精巣²⁶⁾ 及び血球、骨髄又は胸腺²⁷⁾ に関連する有害事象はいずれ

¹⁷⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

サイロキシン異常、サイロキシン減少、サイロキシン増加、遊離サイロキシン異常、遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン異常、遊離トリヨードチロニン増加、遊離トリヨードチロニン減少、トリヨードチロニン異常、トリヨードチロニン増加、トリヨードチロニン減少、甲状腺出血、甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、甲状腺梗塞、甲状腺障害、甲状腺線維症、甲状腺痛

¹⁸⁾ MedDRA SOC で「眼障害」に該当する事象。

¹⁹⁾ MedDRA SOC で「心臓障害」に該当する事象。

²⁰⁾ MedDRA SOC で「呼吸器、胸郭および縦郭障害」に該当する事象。

²¹⁾ MedDRA SOC で「肝胆道系障害」に該当する事象。

²²⁾ MedDRA SOC で「胃腸障害」に該当する事象。

も発現頻度が低く、プラセボ群と比較して本剤群で著しく発現率が高い事象は認められなかったこと、脳及び脊髄に関連する有害事象²⁸⁾については、味覚異常、頭痛、傾眠及び浮動性めまい等がプラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かったが、認められた事象の多くが軽度の事象であり臨床的に重大な問題となるものではないと考えること、海外市販後データ（2005年4月4日～2011年2月15日、総曝露患者数2669387人・年²⁹⁾）において集計された有害事象について、上記組織に関連する重篤な有害事象の報告件数は1～32件と低く、本剤との因果関係の明確な根拠は得られていないことを説明した。

以上より申請者は、分布試験において組織中放射能が高値を示した組織又は反復投与時に蓄積が認められた組織について、ヒトにおける安全性上の問題が生じる懸念は小さいと考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、分布試験で放射能が高値を示した組織又は蓄積性が示唆された組織におけるヒトでの安全性について、現時点では臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、これらの組織におけるヒトでの安全性については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本薬又はゾピクロンの毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん

²³⁾ MedDRA SOC で「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象。

²⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

遺尿、残尿、尿失禁、排尿異常、排尿回数減少、排尿困難、頻尿、乏尿、無尿、夜間頻尿、尿閉、膀胱不快感、膀胱痛、膀胱炎、膀胱障害、膀胱出血、膀胱損傷、膀胱膿瘍、膀胱破裂、膀胱壊死、間質性膀胱炎、アレルギー性膀胱炎、好酸球性膀胱炎、膀胱炎様症状、膀胱三角部炎、びらん性膀胱炎、出血性膀胱炎、腺性膀胱炎、潰瘍性膀胱炎、非感染性膀胱炎、気腫性膀胱炎

²⁵⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

無尿、糸球体血管障害、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、増殖性糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、水腎症、ルーブス腎炎、悪性腎性高血圧、腎炎、アレルギー性腎炎、出血性腎炎、腎症、腎硬化症、ネフローゼ症候群、乏尿、腎アミロイドーシス、腎動脈瘤、腎の動脈硬化症、腎動脈炎、腎動脈過形成、腎動脈狭窄症、腎動脈血栓症、腎障害、腎不全、急性腎不全、慢性腎不全、新生児腎不全、腎出血、腎性高血圧、腎梗塞、腎乳頭壊死、腎尿細管障害、腎尿細管壊死、腎血管炎、腎静脈血栓症、腎静脈血栓症、腎血管障害、腎血管性高血圧、尿管間質性腎炎、腎動脈閉塞、腎動脈解離、バーター症候群、糸球体腎症、腎血管硬化症、びまん性メサンギウム硬化、高血圧性腎症、腎静脈閉塞、糸球体硬化症、腎機能障害、高クレアチニン血症、腎塞栓、腎虚血、腎動脈の動脈硬化症、腎炎症候群、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、虚血性腎症、急性リン酸腎症、急性腎前性腎不全、中毒性ネフロパシー、腎動脈筋線維性形成異常、尿量減少、アルブミン尿、高窒素血症、血中クレアチニン異常、血中クレアチニン減少、血中クレアチニン増加、血中尿素異常、血中尿素減少、血中尿素増加、腎クレアチニン・クリアランス増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少、尿中血陽性、蛋白尿、血中尿素窒素／クレアチニン比増加、尿中蛋白陽性、尿中蛋白／クレアチニン比減少、尿中蛋白／クレアチニン比増加、尿中蛋白／クレアチニン比異常、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中アルブミン／クレアチニン比異常、尿中アルブミン／クレアチニン比減少、血中尿素窒素／クレアチニン比、血中尿素窒素／クレアチニン比減少、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎機能検査異常

²⁶⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

奇形精子症、血精液症、性機能不全、精液過少症、精液変色、精液漏、精索狭窄、精索腫瘍、精索出血、精索障害、精索穿孔、精索痛、精索閉塞、精子形成異常、精子肉芽腫、精子無力症、精巣萎縮、精巣壊死、精巣梗塞、精巣腫脹、精巣腫瘍、精巣出血、精巣障害、精巣上体圧痛、精巣上体結石、精巣上体腫大、精巣上体障害、精巣垂捻転、精巣穿孔、精巣痛、精巣捻転、精巣肥大、精巣微石症、精巣不快感、精巣浮腫、単精巣、男性性機能不全、男性不妊症、不妊症、無精液症、無精子症、遊走精巣、精液 pH 異常、精液 pH 上昇、精液 pH 低下、精液液化異常、精液液化延長、精液液化短縮、精液検査異常、精液中フルクトース減少、精液中フルクトース増加、精液中赤血球陽性、精液中白血球陽性、精液粘度異常、精液粘度減少、精液粘度増加、精液量異常、精液量減少、精液量増加、精子異常、精子運動性異常、精子運動性低下、精子形態異常、精子検査異常、精子数ゼロ、精子数異常、精子数減少、精子数増加、精巣スキャン異常、精巣上体生検異常、精巣上体嚢胞吸引異常、精巣診察結果異常、精巣生検異常、精巣超音波検査異常、前立腺液中白血球増加

²⁷⁾ MedDRA SOC で「血液およびリンパ系障害」に該当する事象。

²⁸⁾ MedDRA SOC で「神経系障害」及び「精神障害」に該当する事象並びに PT で神経学的検査異常、神経眼科学的検査異常、神経刺激検査異常、神経心理学的検査異常、神経伝導検査異常、中枢神経系機能検査異常、脳スキャン異常、脳核磁気共鳴画像異常、脳幹聴性誘発電位異常、脳血管造影異常、脳室造影異常、脳生検異常、脳超音波検査異常、脳波異常、末梢神経系機能検査異常、末梢神経生検異常に該当する事象。

²⁹⁾ 2005年4月4日～2011年2月18日までの総曝露患者数。

原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（毒性発現の機序に関する試験、依存性試験並びに代謝物及び不純物の毒性試験）が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、参考 4.2.3.1.3）

単回投与毒性について、マウスにおける経口投与試験（本薬、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロン）、ラットにおける静脈内投与試験（本薬、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロン）、イヌにおける経口投与試験（本薬及びゾピクロン）が実施された。概略の致死量は、マウスにおいて本薬及び(R)-ゾピクロンでは雌雄ともに 900 mg/kg 未満、ゾピクロンでは雄で 1500 mg/kg、雌で 3000 mg/kg、ラットにおいて本薬では雄で 10 mg/kg 及び雌で 25 mg/kg 未満、ゾピクロンでは雄で 25 mg/kg 未満及び雌で 75 mg/kg、(R)-ゾピクロンでは雄で 100 mg/kg 及び雌で 150 mg/kg であり、イヌにおける最大耐量は本薬及びゾピクロンについて雌雄ともに 30 mg/kg 未満と判断されている。

投与後の症状として、マウスでは本薬、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロンのいずれにおいても活動性の低下、努力性呼吸、異常歩行、異常姿勢、振戦、虚脱及び閉眼等が認められており、死亡例では胃、小腸及び膀胱の拡張（液体貯留）、肝、腎及び脾の退色が認められた。ラットでは本薬、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロンのいずれにおいても筋協調性障害、虚脱、痙攣、活動性の低下、透明な眼漏、分泌物/排泄物による種々の部位の汚れ等の他、剖検所見として泌尿器、腎、胃腸管、脾及び外表の所見が認められ、本薬及びゾピクロン群では努力性呼吸、ラッセル音、振戦、体温低下、眼瞼下垂、四肢蒼白、脱毛、便の減少及び軟便も認められた。イヌでは本薬及びゾピクロンにより、虚脱、よろめき歩行、運動失調、振戦、摂餌・摂水の増加、流涎、発声、体重減少、赤血球指数（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）の減少、LDH の減少、膀胱粘膜の赤色化が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性について、本薬及びゾピクロンを用いた試験としてマウス、ラット及びイヌにおける 4 週間及び 3 ヶ月間経口投与試験が実施され、ゾピクロンのみを用いた試験としてラット（18 ヶ月間）及びイヌ（12 ヶ月間）における経口投与試験が実施された。本薬の主な毒性所見として、いずれの動物種においても、薬理作用に関連する所見（活動性の低下、歩行異常又は筋協調性/平衡性の障害、活動性亢進、繰り返し動作、異常発声等）、重篤な症状（旋回、振戦、痙攣、努力性呼吸/呼吸不整、虚脱、体温低下、瀕死、死亡等）、肝ミクロソーム酵素の誘導及びそれに起因する肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大が認められ、ラットでは肝代謝酵素の誘導に起因する二次的な甲状腺及び下垂体の形態的变化又は重量変動が認められた。ラット及びイヌでは、雄性生殖器（ラット：精巣上体及び精巣、イヌ：精巣上体）への影響が認められ、ラットでは、精巣上体上皮細胞空胞化又は上皮異形成、間質浮腫、亜急性炎症、精子肉芽腫、管腔内の細胞残屑、精巣及び精巣上体内精子数減少、精子生産数低値、運動性低下、形態異常、精巣では精巣上体への影響に起因する二次的な精巣精細管変性及び精子形成への影響が認められ、病理組織学的所見の回復性は不明であるが、精子産生数の評価では休薬により回復性が確認されている。なお、ゾピクロン群でも質的に同様の毒性所見が認められ、本薬特有の毒性所見は認められなかった。

無毒性量は、本薬についてマウス 3 ヶ月間経口投与試験では 50 mg/kg/日未満、ラット 3 ヶ月間経口投与試験では 25 mg/kg/日未満、イヌ 3 ヶ月間経口投与試験では 2.5 mg/kg/日未満、ゾピクロンについてラット 18 ヶ月間経口投与試験で 20 mg/kg/日、イヌの 12 ヶ月間経口投与試験で 1 mg/kg/日未満と判断されており、日本人の臨床最高用量（3 mg/日）を投与した際の(S)-ゾピクロンの曝露量（AUC_{0-24h}）と比較

すると、マウスで 6 倍未満～7 倍未満、ラットで 35 倍未満～76 倍未満、イヌで 4.5 倍未満～22 倍未満と推定されている。

なお、ゾピクロンを用いたラット 18 ヶ月間反復投与毒性試験については、GLP 非準拠であるが、GLP 基準の施行前に開始された試験であること、申請者より当該試験は現行の GLP 基準と同程度の信頼性が担保されているとの説明があったことを踏まえ、参考資料として評価することは可能と判断した。

1) マウス 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2.3)

マウス（雌雄各 12 例/群）に本薬 50、100 及び 200 mg/kg/日又はゾピクロン 200 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、薬物投与に関連した死亡例は認められず、本薬群ではすべての本薬群の雌雄で円背位、歩行異常、活動性の低下及び立毛、雄で興奮、腹部膨満並びに腎臓重量の高値、雌で呼吸不整及び努力性呼吸、100 mg/kg/日以上以上の群の雄で呼吸不整及び努力性呼吸、雌で腹部膨満、200 mg/kg/日群の雄で蒼白、虚脱、体温低下、冷感並びに肝臓及び腎臓重量の高値が認められた。すべての本薬群の雌雄で小葉中心性の肝細胞の淡明化又は肝細胞質粗造化、100 mg/kg/日群の雌及び 200 mg/kg/日群の雄で肝細胞の肥大が認められた。また、ゾピクロン群においても、本薬群と同様の一般状態の変化、肝細胞の形態的变化及び雄において腎臓重量の増加が認められた。以上より、本薬の無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断されている。

2) マウス 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.4)

マウス（雌雄各 26 例/群）に本薬 50、100 及び 200 mg/kg/日又はゾピクロン 200 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、薬物投与に関連した死亡例は認められず、本薬群ではすべての本薬群の雌雄で活動性の低下、筋協調性の障害、半眼又は閉眼、睡眠、耳介の変色（赤色）及びケージ表面に顔面を擦りつける行動が認められ、100 mg/kg/日以上以上の雄で小葉中心性の肝細胞肥大、200 mg/kg/日群の雌雄で肝ミクロソーム酵素の増加が認められたが、4 週間の休薬期間後には肝臓の病理組織所見の回復性が認められた。また、ゾピクロン群でも雌雄で本薬群と同様の一般状態の変化、肝ミクロソーム酵素の誘導、雄で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。以上より、本薬の無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断されている。

3) ラット 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2.5)

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 50、100、200 及び 300 mg/kg/日又はゾピクロン 300 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、本薬 300 mg/kg/日群において初回投与時に著しい症状（虚脱、体温低下、浅速呼吸、異常呼吸音）、瀕死例及び死亡例が認められたため、当該投与群の動物をすべて安楽死させ、本薬 200 mg/kg/日でも瀕死例（雌 2 例）を投与 2 日目に安楽死させた。また、ゾピクロン群では、投与 1～2 日目に死亡例（雌 1 例）及び瀕死例（雌 8 例）が認められたため、当該動物を安楽死させるとともに投与 3 日目以降休薬し、投与 6 日目より 200 mg/kg/日に減量して投与を再開した。本薬群では、すべての用量群の雌雄において嗜眠性行動、よろめき歩行、平均赤血球容積の高値、雌で円背位、赤血球数の低値、AST 高値、肝臓及び腎臓重量の高値、甲状腺濾胞上皮細胞肥大、雄でヘマトクリット値の高値、網状赤血球数の高値、下垂体腺細胞の肥大及び空胞化、精巣上体の間質浮腫、精巣上皮細胞の空胞化、50 及び 200 mg/kg/日群の雄で精子肉芽腫、100 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で腹部膨満、雌で立毛、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値、網状赤血球数の高値、ALT 高値、雄で精巣上体の退色巣、200 mg/kg/日群の雌雄で摂水量の高値、ALP 高値、胃の拡張及び上皮細胞過形成、肝細胞の肥大、雌で体重増加及び摂餌量の高値、胃粘膜の腺腔拡張、胃粘膜萎縮、雄で肝臓重量の高値が認められた。肝細胞の肥大は、肝臓重量の高値と関連したものであり、肝ミクロソーム酵素誘導による起因する変化、また甲状腺及び下垂体の変化は肝ミクロソーム酵素誘導に起因する二次的な甲状腺ホルモンの代謝の亢進による変化

と推測されている。ゾピクロン群では、雌雄ともに本薬と同様の一般状態所見及び摂水量増加、雌で体重増加、摂餌量増加、血液学的検査所見（雌雄で平均赤血球容積の高値、雌で赤血球数の高値、雄で網状赤血球数の高値）、血液生化学所見（雌で ALT 高値、雄で ALP 高値）、臓器重量変化（雌で甲状腺、肝臓及び腎臓重量の高値）、剖検所見（雌雄で胃の拡張、雄で精巣及び精巣上体の退色巣）及び病理組織学的所見（雌雄で肝細胞肥大、胃の腺腔拡張、胃粘膜萎縮、雌で胃の粘膜萎縮、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、雄で精巣上体の間質浮腫及び上皮細胞の空洞化、下垂体腺細胞の肥大及び空胞化）が認められた。以上より、本薬の無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断されている。

4) ラット 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.6)

ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 25、50 及び 100 mg/kg/日又はゾピクロン 100 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、薬物投与に関連した死亡例は認められず、本薬群ではすべての用量群の雌雄で活動性の低下、半眼、筋協調性/平衡性の障害、活動性亢進、接触に対する反応性の亢進、雄で精子運動能の低下、肝臓重量の高値、精巣上体重量の低値、精巣上体の亜急性炎症、間質浮腫及び上皮異形成、雌で体重増加抑制、50 mg/kg/日以上群の雌で肝臓重量の高値、雄で体重減少、精巣上体における精子数の低値、精子の形態異常率の高値、精巣上体尾部重量の低値、100 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量低下、肝ミクロソーム酵素の増加、雄で精巣における精子数及び精子の一日産生数の低値、腎臓重量の高値、精巣重量の低値、精巣上体の管腔内細胞残屑及び精子減少、精巣の精細管変性が認められた。なお、これらの病理組織所見に対する回復性は不明であるが、精子生産数に対する影響は 7 週間の休薬により回復性が認められた。また、ゾピクロン群では、雌雄ともに本薬と同様の一般状態所見、体重減少、摂餌量増加、精子に関する所見（精巣上体における精子数の低値、運動性の低下、形態異常率の高値）、臓器重量変化（雌雄で肝臓及び腎臓重量の高値、雄で精巣上体及び精巣上体尾部重量の低値）、病理組織学的所見（精巣上体の亜急性炎症、管腔内細胞残屑、精子減少、間質浮腫及び上皮異形成）、肝ミクロソーム酵素の増加が認められた。以上より、本薬の無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断されている。

5) イヌ 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2.10)

イヌ（雌雄各 3 例/群）に本薬 2、5、10、及び 20 mg/kg/日又はゾピクロン 20 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、薬物投与に関連した死亡例は認められず、本薬群ではすべての用量群の雌雄で耳介、口及び鼻の周囲並びに手掌の変色（赤色）、興奮、異常発声、よろめき歩行、協調運動障害、傾眠、嗜眠、半眼、胸腺重量の低値傾向、5 mg/kg/日群で精巣上体における軽度の精液瘤、5 及び 10 mg/kg/日群で軽度の限局的な間質性肉芽腫性炎症、5 mg/kg/日以上群の雌雄で鼻の周囲、鼻、口、下顎又は指趾間の皮膚損傷、10 mg/kg/日以上群の雌で ALP の高値、精巣上体における中等度の精子肉芽腫、20 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の高値、雄で ALP の高値、血清アルブミンの低値が認められた。また、ゾピクロン群では、雌雄ともに本薬と同様の一般状態所見、体重増加抑制、ALP 高値、胸腺重量の低値及び肝臓重量の高値が認められたが、精巣上体の変化は認められなかった。以上より、本薬の無毒性量は 2 mg/kg/日未満と判断されている。

6) イヌ 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.11)

イヌ（雌雄各 6 例/群）に本薬 2.5、10 及び 25 mg/kg/日又はゾピクロン 10 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、本薬 10 mg/kg/日群の雄 2 例及び 25 mg/kg/日群の雌 1 例で死亡が認められた。本薬群ではすべての用量群の雌雄で睡眠/閉眼、過度の咀嚼、活動性亢進、耳介の変色（赤色）、強膜充血、肝細胞肥大、雌で平衡/筋協調性の障害、雄で接触時の反応性亢進、活動性の低下、2.5 mg/kg/日群の雌で異常発声、10 mg/kg/日以上群の雌雄で旋回、ALP 高値、雌で接触時の反応性亢進、活動性の低下、雄で平

衡/筋協調性の障害、振戦、25 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の高値、肝ミクロソーム酵素の増加、雌で振戦が認められた。また、ゾピクロン群では、雌雄ともに本薬と同様の一般状態所見、体重増加抑制、肝細胞肥大、肝ミクロソーム酵素の増加が認められた。以上より、本薬の無毒性量は 2.5 mg/kg/日未満と判断されている。

7) ゾピクロンを用いた試験

① ラット 18 ヶ月間混餌投与試験（参考 4.2.3.2.7）

ラット（雌雄各 50 例/群）にゾピクロン 2、20 及び 200 mg/kg/日を 18 ヶ月間混餌投与したとき、薬物投与に関連した死亡例は認められず、6 ヶ月時点の所見として、すべての用量群の雄並びに 2 及び 20 mg/kg/日群の雌で甲状腺重量の高値、20 mg/kg/日以上以上の群の雌で ALP 低値、肝臓重量の高値、200 mg/kg/日群の雌雄で総白血球数の低値、総タンパク及びグロブリンの高値、胆管増生、雌でアルブミンの高値が認められた。また、18 ヶ月時点の所見として、すべての用量群の雌で用量依存的な慢性腎炎の発生頻度増加、雄で精巣の精細管萎縮/変性、20 mg/kg/日以上以上の群の雌で脾臓におけるヘモジデリン沈着の発生頻度増加、雄で甲状腺濾胞腺腫、甲状腺肥大、200 mg/kg/日群の雌雄で肝細胞肥大の発生頻度の増加、雌で総タンパク及びアルブミンの高値、ALP の低値、肝臓重量の低値、雄で総白血球数の低値、甲状腺重量の高値、脾臓におけるヘモジデリン沈着の発生頻度増加が認められた。甲状腺重量の高値、総タンパクの高値等は肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性の変化と考えられること、慢性腎炎については加齢性の変化であり、施設背景値と同程度の発現頻度であったことから、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断されている。

② イヌ 12 ヶ月間経口投与試験（4.2.3.2.12）

イヌ（雌雄各 5 例/群）にゾピクロン 1、5 及び 25 mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与したとき、投与 27～46 週にかけて 25 mg/kg/日群の雌雄各 2 例が痙攣後に死亡し、5 mg/kg/日群の雄 1 例では痙攣が認められたため安楽死させた。すべての用量群の雌雄で肝重量の用量依存的な高値、雌で体重増加傾向、肝細胞空胞化、雄で運動失調、不安、5 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で嗜眠/睡眠/活動性の低下、ALP 高値、雌で運動失調、雄で痙攣、5 mg/kg/日群の雌で振戦、25 mg/kg/日群の雌雄で赤色尿、肝細胞の細胞質内硝子体、痙攣、雄で振戦が認められた。血清甲状腺ホルモンについて、5 mg/kg/日以上以上の群の雌でトリヨードサイロニン（T3）の増加傾向、25 mg/kg/日群の雄でサイロキシシン（T4）高値が認められた。以上より、無毒性量は 1 mg/kg/日未満と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、本薬、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロンを用いた試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験(4.2.3.3.1.1)、マウスリンフォーマ TK 試験(4.2.3.3.1.2)、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いる染色体異常試験（4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.1.4）及びマウスを用いる経口投与による骨髓小核試験（4.2.3.3.2.1）が実施され、本薬及び(S)-DMZ を用いた試験として、雄ラットを用いる *in vivo* 肝不定期 DNA 合成（UDS）試験（4.2.3.3.2.2）が実施された。マウスリンフォーマ TK 試験（4.2.3.3.1.2）において、ゾピクロンで染色体異常を有する細胞の発現頻度の増加が、本薬で発現頻度の増加傾向がそれぞれ認められたが、MTD を超える用量で実施されたマウスを用いる経口投与による骨髓小核試験及び雄ラットを用いる *in vivo* 肝 UDS 試験において陰性結果が得られていること、他の試験についても十分な濃度で曝露されていることが確認されており、試験成績も陰性であったことから、ヒトで本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける2年間のがん原性試験並びにp53^{+/-}トランスジェニックマウスにおける6ヶ月間のがん原性試験が実施された。いずれの動物種においても、本薬に関連した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと判断されている。マウス及びラットの最高投与量（それぞれ100及び16 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0.5-24h}）とヒトに臨床最大用量である3 mg/日を投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）の比較では、マウスで65～66倍、ラットで15～64倍と推定されている。

1) マウスがん原性試験（4.2.3.4.1.1）

マウス（雌雄各70例/群）に本薬25、50及び100 mg/kg/日を2年間経口投与したとき、本薬投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。また、一般状態の変化として、50 mg/kg/日以上以上の群で耳介の変色（赤色）が認められた。

2) ラットがん原性試験（4.2.3.4.1.2）

ラット（雌雄各70例/群）に本薬2、4、8及び16 mg/kg/日を2年間経口投与したとき、生存率の低下が認められたことから、2、4、8及び16 mg/kg/日の雄並びに16 mg/kg/日群の雌をそれぞれ95、89、93及び91週目並びに97週目に安楽死させた。本薬投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、一般状態の変化として、一過性の活動性亢進、睡眠、体重及び摂餌量の変動が認められた。

3) p53^{+/-}トランスジェニックマウスを用いた6ヶ月間がん原性試験（4.2.3.4.2.1）

p53^{+/-}トランスジェニックマウス（雌雄各25例/群）に本薬100、200及び300 mg/kg/日並びに陽性対照としてp-cresidine 400 mg/kg/日を26週間経口投与したとき、本薬投与に関連した死亡例及び腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。また、非腫瘍性病変として、すべての本薬群の雄で精巣上体における間質の慢性炎症、精子うっ滞、200 mg/kg/日以上以上の群の雄で精巣上体における精子肉芽腫、300 mg/kg/日群で精巣の精細管変性及び精子肉芽腫が認められた。また、100 mg/kg/日群以上の雌雄で運動低下、半眼、体重増加抑制、雄で白血球数減少、200 mg/kg/日群以上の雄で赤血球数減少が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、幼若ラット及び幼若イヌにおける反復投与毒性試験が実施された。

雄の親動物では精子、精巣及び精巣上体に対する影響（精巣精細管変性、精巣上体の亜急性炎症、間質浮腫、上皮異形成、管腔内の細胞残屑、精巣上体内精子数減少及び形態異常並びに精液性状、精子の形態・機能の異常及び受胎能低下）が、雌の親動物では受胎率の低下及び胚吸収率の増加等が認められ、胎児及び出生児では生存率の低下及び発育遅延等が認められた。また、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、テストステロン及びジヒドロテストステロンへの影響は認められなかったが、プロラクチンの低値が認められた。これらの試験においては雄親動物の生殖能に関する無毒性量は得られていない。また、幼若動物に対する毒性については、幼若ラット及び幼若イヌを用いた試験が実施され、成熟動物と同様の所見が認められている。なお、マウスにおいて本薬の胎盤移行性（4.2.2.3.1）が認められており（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）、ラットにおいて¹⁴C-ゾピクロンの乳腺組織への放射能分布が報告されている（Gaollot J et al, *Pharmacology*, 27 Suppl 2: 76-91, 1983）。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

ラット（雌雄各 25 例/群）に雌では本薬 60、120 及び 180 mg/kg/日又はゾピクロン 120 mg/kg/日を交配 14 日前から妊娠 7 日まで、雄では本薬 5、15 及び 45 mg/kg/日³⁰⁾又はゾピクロン 15 mg/kg/日を交配 4 週間前から交配期間を通して剖検前日まで経口投与した。本薬群の雄ではすべての用量群でよろめき歩行、後肢の開脚、口/顎の反復同一動作、ケージ床への擦りつけ/噛みつき、前肢での過剰な引っかき行動、身繕いの増加、精巣上体の黄色隆起部、精巣上体重量及び精巣上体尾部重量の高値、15 mg/kg/日以上以上の群で精巣の萎縮及び軟化、精巣上体での精子数、精巣における精子産生能及び精子運動能の低下、形態学的に正常な精子率の減少、45 mg/kg/日群で精巣での精子数低下、精巣、精巣上体及び精巣上体尾部重量の低値が認められた。なお、45 mg/kg/日群では 100 cells 以上の精子を有する個体が 2/25 例のみであり、当該個体の精子運動能は 3.0 %であった（対照群: 84.2 %）。また、ゾピクロン群の雄では、本薬群の雄と同様の一般状態の変化、精子運動能の低下、精巣上体及び精巣上体尾部重量の高値が認められた。本薬群の雌では、すべての用量群でよろめき歩行、後肢の開脚/接触に対する抵抗の減少、流涎、ケージ床への顔面の擦りつけ/噛みつき、前肢での過剰な引っかき行動/舐める/身繕い、着床前死亡率の増加、120 mg/kg/日以上以上の群で妊娠時摂餌量高値、性周期の延長、180 mg/kg/日群で不妊、交配前体重及び摂餌量の高値が認められた。また、ゾピクロン群の雌では本薬群の雌と同様の一般状態の変化、妊娠時摂餌量の高値、性周期の延長、卵巣重量の高値が認められた。雌雄いずれにおいても薬物投与に関連した交尾率への影響は認められなかった。以上より、本薬の無毒性量は雄親動物の一般毒性及び生殖能について 5 mg/kg/日未満、雌親動物の一般毒性について 60 mg/kg/日未満と判断されているが、雌の生殖能に関する無毒性量は雄の生殖能への影響により評価できなかった。

② 雌性ラットを用いた受胎能に関する試験 (4.2.3.5.1.2)

雌性ラット（25 例/群）に本薬 60、120 及び 180 mg/kg/日又はゾピクロン 120 mg/kg/日を交配 2 週間前から妊娠 7 日まで経口投与し、無処置の雄と交配させたとき、本薬群ではすべての用量群で流涎、口でケージをぬぐう、活動性の低下/嗜眠、よろめき歩行、後肢の開脚/接触に対する抵抗/反射の減少、円背位、妊娠時摂餌量の高値、性周期の延長、受胎率の低値及び着床前死亡率の高値、120 mg/kg/日以上以上の群でラッセル音が認められた。また、ゾピクロン群でも本薬群と同様の所見が認められた。以上より、雌親動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 60 mg/kg/日未満と判断されたことから、用量を下げた追加試験が実施された。

雌性ラット（25 例/群）に本薬 5、15 及び 25 mg/kg/日又はゾピクロン 25 mg/kg/日を交配 27 日前から妊娠 7 日まで経口投与し、無処置の雄と交配させたとき、本薬群ではすべての用量群でよろめき歩行、活動性の亢進、活動性の低下及び眼球突出、15 mg/kg/日以上以上の群で交配前体重の増加抑制、交配前及び妊娠時摂餌量の減少、妊娠動物数及び受胎率の低値、平均着床前死亡率の高値が認められた。以上より、本薬の無毒性量は雌親動物の一般毒性について 5 mg/kg/日未満、生殖能について 5 mg/kg/日、初期胚発生について 25 mg/kg/日と判断されている。

③ 雄性ラットにおける受胎能に関する試験 (4.2.3.5.1.3)

雄性ラット（20 例/群）に本薬 5 mg/kg/日又は(S)-DMZ 6、12 及び 24 mg/kg/日を交配 29 日前から交配期間を通して 63 日間経口投与し、無処置の雌と交配させたとき、いずれの薬物投与群においても血清中テストステロン、ジヒドロテストステロン、LH 及び FSH には影響が認められず、本薬 5 mg/kg/日及び(S)-DMZ 24 mg/kg/日群でプロラクチンの低値が認められた。本薬群においては活動性亢進、よろめき

³⁰⁾ それぞれ 60、120 及び 180 mg/kg/日を 4 日間投与後、2 日間休薬し、その後減量した。

歩行、身繕いの増加、ケージ噛みの増加、本薬群及び(S)-DMZ 12 mg/kg/日以上で精巣上体の精子肉芽腫、(S)-DMZ のすべての用量群で着床前死亡率の高値、6 及び 12 mg/kg/日群で精巣上体尾部重量の高値、12 mg/kg/日以上で着床数の減少、精巣上体の退色（黄変）及び上皮異形成、24 mg/kg/日群で精巣上体重量の低値、精巣の小型化及び膨張、授胎動物数、精巣上体の精子濃度、精子運動能及び形態学的に正常な精子率の低値、24 mg/kg/日群と交配した無処置の雌で受胎率の低値、胚吸収率の高値、着床後死亡率の高値が認められた。(S)-DMZ 6 mg/kg/日群で認められた着床前死亡率の高値については、試験実施施設の背景値の範囲内であったことから、(S)-DMZ の無毒性量は雄親動物の一般毒性、生殖能及び初期胚発生について 6 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠ラット（22～25 例/群）に本薬 62.5、125 及び 250 mg/kg/日又はゾピクロン 125 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで経口投与したとき、本薬 250 mg/kg/日群の 1 例で死亡が認められた。本薬群ではすべての用量群でよろめき歩行、前肢での過剰な引っかき行動/ケージへの顔面の擦りつけ、口/顎の反復同一動作、摂餌量の低値、体重増加抑制、125 mg/kg/日以上で流涎が認められ、胎児ではすべての用量群で胚吸収率及び着床後死亡率の増加傾向が認められたが施設背景値の範囲内であった。また、125 mg/kg/日以上で胎児体重の減少傾向、発育遅延に関連した胸骨核の化骨遅延及び肋骨湾曲が認められた。本薬投与群において、内臓異常は認められず、外表異常（索状尾、臍ヘルニア、全身性浮腫が各 1 例）、骨格異常（仙椎欠損 1 例）が認められたが、施設背景値の範囲内であり、本薬との関連はなかったと判断されている。また、ゾピクロン群では親動物において本薬群と同様の一般所見の変化、体重増加抑制、摂餌量の低値、胎児において胚吸収率及び着床後死亡率の増加傾向が認められた。以上より、本薬の無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能について 62.5 mg/kg/日未満、胎児の発生について 62.5 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠ウサギ（19～21 例/群）に本薬 4、8 及び 16 mg/kg/日又はゾピクロン 32 mg/kg/日を妊娠 7 日から 20 日まで経口投与したとき、本薬群ではすべての用量群で嗜眠/活動性の低下、歩行時の体の横揺れ/傾き/よろめき、摂餌量の低値、8 mg/kg/日以上で正向反射の遅延、頭部をケージ床につけた側臥位、体重増加抑制が認められた。胎児では、8 mg/kg/日群で胚吸収数及び着床後死亡率の増加傾向が認められ、外表異常（短尾、口唇裂）、内臓異常（肺小葉の無発育、水頭、腎の位置異常）、骨格異常（肋骨異常、椎骨異常、頭蓋骨異常、椎骨中心異常）が認められたが、いずれも施設背景値の範囲内であり、骨格及び内臓検査において催奇形性はないと判断されている。また、ゾピクロン群では親動物において本薬群と同様の一般所見の変化、体重増加抑制、摂餌量の低値が認められた。以上より、本薬の無毒性量は親動物の一般毒性について 4 mg/kg/日未満、生殖能について 16 mg/kg/日、胎児の発生について 16 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠ラット（各 25 例/群）に本薬 60、120 及び 180 mg/kg/日又はゾピクロン 120 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与したとき、親動物（F₀）の本薬 60 mg/kg/日群 1 例及びゾピクロン群 4 例で死亡又は安楽殺例が認められた。本薬群ではすべての用量群で流産、よろめき歩行、活動性の低下、口をケージでぬぐう/前足での過剰な引っかき行動、流涎/口周囲にがさつき、摂餌量の減少、妊娠期間の延長、180 mg/kg/日群で授乳期の体重増加、出生率の低値が認められ、胎児及び出生児（F₁）では、

すべての本薬群で出生 4 日後生存率及び離乳時生存率の低値、離乳までの体重の増加抑制、総死産児数及び出生後行方不明児数の高値、180 mg/kg/日群で着床後損失胚数の高値、平均生存出生児数の低値が認められた。F₂ 動物の発生については、本薬の影響は認められなかった。また、ゾピクロン群においては、親動物 (F₀) において本薬群と同様の一般所見の変化、摂餌量の減少、妊娠期の体重増加抑制、異常分娩、胎児及び出生児 (F₁) において生存出生児数、出生 4 日後生存率及び離乳時生存率の低値、離乳までの体重の増加抑制、総死産児数及び出生後行方不明児数の高値が認められた。以上より、本薬の無毒性量は、親動物 (F₀) の一般毒性及び生殖能並びに F₁ 出生児の発生について 60 mg/kg/日未満、F₁ 動物の生殖能について雌雄で 180 mg/kg/日、F₂ 動物の発生について 180 mg/kg/日と判断されている。

4) 幼若動物における試験

① 幼若ラットにおける 10 週間経口投与試験 (4.2.3.5.4.2)

22 日齢のラット (雌雄各 40 例/群) に雄では本薬 2、5 及び 10 mg/kg/日、雌では本薬 2、5 及び 15 mg/kg/日を 10 週間経口投与したとき、2 mg/kg/日以上以上の群の雌で自発運動の低下、平衡感覚障害 (よろめき歩行、傾き等)、聴覚性驚愕反応の増強、5 mg/kg/日以上以上の群の雄で自発運動の低下、平衡感覚障害 (よろめき歩行、傾き等)、一過性の聴覚性驚愕反応の増強、投与初期における体重の増加抑制、精巣上体上皮細胞の空胞形成、10 mg/kg/日群の雄で精巣上体重量の低値、15 mg/kg/日群の雌で投与初期の体重の増加抑制が認められた。精巣上体の所見は休薬により回復性が認められた。以上より、無毒性量は 2 mg/kg/日未満と判断されている。

② 幼若イヌにおける 5 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.5.4.4)

9～10 週齢のイヌ (雌雄各 7 例/群) に雄では本薬 1、2、5、10 及び 25 mg/kg/日、雌では本薬 1、2、5、10 及び 50 mg/kg/日を 5 ヶ月間経口投与したとき、25 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌で振戦又は痙攣を呈した瀕死例が認められたことから、16 週までに投与を中止して一部の動物を剖検し、残りの動物は 8 週間の回復期間の後評価した。1 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で失調歩行、睡眠、雌で肝細胞肥大、肝臓重量の高値、5 mg/kg/日以上以上の群の雄並びに 5 及び 50 mg/kg/日群の雌で流涎、5 及び 25 mg/kg/日群の雄で痙攣、5 mg/kg/日群の雄で攣縮、肝臓重量の高値、雌で筋協調性の障害、5 mg/kg/日群以上の雌雄で振戦、平衡感覚障害、5 mg/kg/日以上以上の群の雄で肝細胞肥大、肝臓重量の高値、10 mg/kg/日以上以上の群で ALP、ALT 及び γ -GTP の高値、雌で肝細胞変性、25 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日群の雌で過度な頭部反転動作、中間帯肝細胞の空胞化、50 mg/kg/日群の雌で痙攣、攣縮、縮瞳、努力性呼吸、肝臓蒼白化、体重の増加抑制が認められた。血液生化学検査の変動及び肝臓の病理組織学的変化は 2 ヶ月間の休薬により消失した。以上より、無毒性量は 1 mg/kg/日未満と判断されている。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1)

モルモットを用いたマキシミゼーション試験において、感作性ととも局所刺激性が検討された。

6 週齢のモルモット (雌雄各 10 匹) に本薬 1 % (w/v) propylene glycol (PG) 溶液+フロイド完全アジュバント (FCA) を皮内投与したとき、注射部位に対する刺激性は認められなかった。また、7 日後に本薬 50 % (w/v) PG 溶液を経皮投与した後、その 14 日後に本薬 50 % (w/v) PG 溶液を経皮投与したとき、本薬に感作性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、毒性発現の機序に関する試験 (内分泌機能及び生殖器への影響)、依存性

試験並びに代謝物及び不純物の毒性試験が実施された。

内分泌機能及び生殖器への影響については、海外で実施されたラットにおけるゾピクロンのがん原性試験（4.2.3.4.3.3）において、雄で甲状腺腫瘍、雌で乳腺腫瘍の発生率の増加が認められたことから、当該所見の発現機序に関する検討が行われた。甲状腺への影響については肝ミクロソーム酵素誘導を原因とする二次的な甲状腺ホルモンの変動と甲状腺の組織学的変化に関連するものと判断された。また、本薬は卵巣摘出ラットにおいて LH サージを攪乱し性周期の乱れを誘発するが、エストロゲン作用を有しないと考えられている。

依存性については、マウスにおける身体依存性試験及びマウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験の休薬期間における症状が評価され、身体依存形成能を有しないと判断されている。

代謝物の毒性については、ヒトでの主代謝物は(S)-DMZ 及び ZNO であるが、ZNO については、ヒトに臨床最高用量（3 mg/日）を投与した際の曝露量と比較して反復投与毒性試験、がん原性試験等の最大曝露量が十分高いこと（マウス、ラット及びイヌについてそれぞれ約 457～559、29～162 及び 14～88 倍）から、(S)-DMZ のみについて反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性及び感作性試験が実施され、安全性が確認されている。

不純物については、原薬及び製剤中に安全性確認の必要な閾値（原薬: 0.15 %、製剤: 1.0 %）を超えて含まれる 類縁物質Ⅰ* 及び 類縁物質Ⅱ* に加えて、類縁物質Ⅲ* をそれぞれ 2 %添加した本薬を用いて反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性試験が実施され、安全性が確認されている。

1) 内分泌機能及び生殖器への影響に関する作用機序試験

① 雄性ラットの内分泌機能に関する試験（4.2.3.7.3.1）

12 週齢の雄性ラット（60 例/群）に本薬 100 mg/kg/日又はゾピクロン 200 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、両薬物群ともに投与 1 週後にリバーストリヨードサイロニン（rT3）の低値、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大及びコロイドの減少、本薬群で甲状腺重量の高値傾向、ゾピクロン群で肝臓重量の高値、肝細胞肥大、甲状腺重量の高値が認められた。休薬により、肝臓の所見は回復傾向が認められた。またゾピクロン群では投与 1 及び 2 週後に T4 の低値、投与 2 及び 4 週後に甲状腺刺激ホルモン（TSH）の高値が認められ、両薬物投与群において下垂体の免疫組織化学染色では高い TSH 染色性が認められた。両薬物投与群ともにチトクローム b5、P450 及び UDP-グルクロン酸転移酵素の活性増加が認められたが、その程度は本薬群と比較してゾピクロン群で大きかった。雄性生殖器への影響について、両薬物投与群ともに投与 1 及び 2 週後に精巣上体重量の高値、精巣上体における黄色の隆起、白色部位、赤色又は暗赤色の硬化部位を伴った肥大、小型又は軟化、変性精子細胞、亜急性炎症及び管腔拡張並びに精巣の管腔拡張が、投与 1～4 週後に精巣及び精巣上体重量の高値、精巣上体の精子肉芽腫、間質浮腫及び細胞質空胞化が認められ、精子肉芽腫は休薬によっても回復性が認められなかった。また、両薬物投与群ともに精子数、精子生産能及び運動性の減少、異常精子の発現頻度の増加が認められた。

② 卵巣摘出ラットの内分泌機能に関する試験（4.2.3.7.3.2）

卵巣を摘出した雌性ラット（10～12 例/群）に本薬 4、16 及び 50 mg/kg、ゾピクロン 100 mg/kg、ゾルピデム 80 mg/kg、ザレプロン 20 mg/kg 及びペントバルビタール（PB）30 mg/kg を単回経口投与（PB は腹腔内投与）又は本薬 2、4、8 及び 16 mg/kg/日、ゾルピデム 200 mg/kg/日、ザレプロン 50 mg/kg/日及び PB 20 mg/kg/日を 3 日間反復経口投与（PB は腹腔内投与）したとき、単回投与においては、本薬 4 mg/kg を除くすべての薬物投与群で LH サージの減弱がみられ、本薬 4 mg/kg 及び PB 群を除くすべての薬物投与群でプロラクチンの低下が認められた。反復投与においては、すべての本薬投与群及び PB 群で LH

サージの減弱、本薬 16 mg/kg/日群及び PB 群でプロラクチンのピーク濃度の低値が認められた。

③ 卵巣摘出ラットを用いた子宮肥大試験 (4.2.3.7.3.3)

卵巣を摘出した雌性ラット (10 例/群) に本薬 16 及び 50 mg/kg/日、ゾピクロン 1、10 及び 100 mg/kg/日を 3 日間経口投与又は 17 α -エチニルエストラジオール 1 μ g/kg/日を 3 日間皮下投与したとき、17 α -エチニルエストラジオール群では子宮重量の増加が認められたが、本薬及びゾピクロン群では子宮重量への影響は認められず、両薬物にエストロゲン様作用はないと判断されている。

④ 卵巣摘出ラットの内分泌機能に関する試験 (4.2.3.7.3.4)

卵巣を摘出した雌性ラット (12 例/群) に本薬 50 mg/kg/日、ゾピクロン 100 mg/kg/日、(R)-ゾピクロン 50 mg/kg/日又は(S)-DMZ 125 及び 250 mg/kg/日を単回経口投与又は PB 30 mg/kg を単回皮下投与したとき、PB 群で LH サージの減弱、本薬及びゾピクロン群で血清プロラクチンの減少及び LH サージの減弱、(S)-DMZ 125 mg/kg/日群で軽度の LH サージの減弱が認められた。

⑤ 雌性ラットを用いた生殖機能の老化に関する試験 (4.2.3.7.3.5)

正常な性周期を有する雌性ラット (40 例/群) に本薬 4、16 及び 50 mg/kg/日、ゾピクロン 100 mg/kg/日及びアトラジン 40 mg/kg/日を 11 ヶ月間反復経口投与したとき、アトラジン群では性周期の乱れが認められ、本薬 16 mg/kg/日以上群及びゾピクロン群でも性周期の乱れ及びそれによる生殖機能の老化の早期化が認められた。また、不規則な性周期を有する雌性ラット (11 例/群) に本薬 50 mg/kg/日及びゾピクロン 100 mg/kg/日を 11 ヶ月間経口投与したとき、正常な性周期のラットよりも早期に同様の変化が認められた。

2) 依存性試験

雄性マウス (9~20 例/群) にゾピクロン 4、8、16、40 及び 400 mg/kg、ロラゼパム 2、4、8 及び 16 mg/kg、ジアゼパム 4、8、16 及び 40 mg/kg 又はトリアゾラム 2、4、8 及び 16 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間腹腔内投与し、最終投与 2 日後にベンゾジアゼピン受容体の部分的逆作動薬である FG7142 を腹腔内投与したとき、ロラゼパム、ジアゼパム及びトリアゾラム投与群では痙攣が認められたが、ゾピクロン投与群では認められなかったことから、ゾピクロンはベンゾジアゼピン様の身体依存性を示さないものと判断されている (参考 4.2.3.7.4.1)。

マウス、ラット及びイヌにおける 3 ヶ月間反復投与毒性試験の終了後の回復期間 (4~7 週間) において、休薬後の症状を評価したとき、本薬及びゾピクロン群のいずれについても身体依存性を示唆する退薬症状 (振戦、不安及び立毛等) 又は体重の急激な減少は認められなかったことから、本薬は身体依存性誘発能を示さないと判断されている (4.2.3.2.4、4.2.3.2.6、4.2.3.2.11)。

3) 代謝物の毒性試験

① (S)-DMZ の反復投与毒性試験

マウス (雌雄各 16 例/群) に(S)-DMZ 50、100、200 及び 300 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、100 mg/kg/日以上群の雄で精巣の精液瘤を伴った精細管変性、精巣上体における管腔上皮異形成、間質炎症及び精液瘤、200 mg/kg/日以上群の雄で血清 Na⁺及び Cl⁻の減少、300 mg/kg/日群の雌雄で口と頸部周囲に黄色の汚れ、雌で体重増加が認められた。以上より、(S)-DMZ の無毒性量は、雄で 50 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.7.5.2)。

マウス (雌雄各 24 例/群) に(S)-DMZ を雄では 10、20、40 及び 80 mg/kg/日、雌では 150、300 及び 450 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、雄では 40 mg/kg/日以上群で精巣上体の精子数減少、80 mg/kg/日群で中性脂肪の増加、精巣上体重量の高値、精巣の肥大又は萎縮、精巣上体における慢性的炎症性変

化、精子肉芽腫、間質性の単核球浸潤及び精子数過少、精細管の拡張及び萎縮、精巣の精子数減少、精子の運動性低下及び形態異常が認められ、雌では 300 mg/kg/日以上以上の群で一過性の呼吸困難及び活動性の低下が認められた。休薬により、精巣上体の病理組織所見は回復又は回復傾向が認められ、精子の変化は 40 mg/kg/日群で回復が認められた。以上より、(S)-DMZ の無毒性量は、雄で 20 mg/kg/日、雌で 150 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.7.5.3)。

ラット (雌雄各 10 例/群) に (S)-DMZ 25、50、100 及び 200 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、すべての用量群の雄で精巣上体の精液瘤、亜急性炎症、間質浮腫及び精細管の上皮異形成、前立腺の萎縮及び亜急性の間質性炎症、100 mg/kg/日以上以上の群の雄で精巣の精細管の変性、200 mg/kg/日群の雄で精巣へのリンパ球浸潤が認められた。以上より、(S)-DMZ の無毒性量は、雄で 25 mg/kg/日未満、雌で 200 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.7.5.4)。

ラット (雌雄各 24 例/群) に (S)-DMZ を雄では 1、6、12 及び 24 mg/kg/日、雌では 125、250 及び 500 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、雄では 24 mg/kg/日群で精巣上体での精子形成異常 (運動性の低下及び異常精子数の増加) を伴う精巣重量の減少、精巣の浮腫、亜急性炎症及び上皮異形成、すべての用量群の雌で肝、腎及び副腎重量の増加、雌では 250 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の増加を伴った体重の増加、血液生化学的検査の異常 (総タンパク、グロブリン、ALT、ALP、グルコース、カルシウム及びコレステロールの増加)、尿比重の低下、500 mg/kg/日群で肝細胞の肥大が認められたが、休薬により多くの所見で回復が認められた。臓器重量の増加は適応性の変化と考えられたことから、(S)-DMZ の無毒性量は雄で 12 mg/kg/日、雌で 125 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.7.5.5)。

イヌ (雌雄各 3 例/群) に (S)-DMZ 100、200、400 及び 800 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、200 mg/kg/日以上以上の群で瀕死例が発現したことから安楽死させ、400 及び 800 mg/kg/日群の投与を中止した。すべての用量群の雌雄で流涎、強膜の充血、眼漏、中枢症状、体重減少、雄で精巣上体の精子減少、精子肉芽腫、亜急性炎症及び上皮内肉芽腫性炎症が認められた。以上より、(S)-DMZ の無毒性量は 100 mg/kg/日未満と判断されている (4.2.3.7.5.7)。

イヌ (雌雄 3 例/群) に (S)-DMZ を雄では 1、10、30 及び 100 mg/kg/日、雌では 10、30 及び 100 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与したとき、すべての用量群で嘔吐、10 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で赤色尿、10 mg/kg/日以上以上の群の雄で精子数及び精子運動能の減少傾向、精巣上体の亜急性の間質炎症、精巣上体管萎縮、間質線維化及び精子うつ滞及び精子肉芽腫、精巣における精子形成低下及び精細管の拡張、100 mg/kg/日群の雌雄で流涎、摂餌量減少、肝臓重量高値が認められ、精巣上体の組織所見は休薬により部分的に回復が認められたが、精子形成については休薬後も 30 mg/kg/日以上以上の群では回復性が認められなかった。嘔吐は一過性のものであったこと、赤色尿については血液生化学検査、尿検査及び病理組織学的検査の所見を伴わないものであったことから毒性学的意義は低いと考えられ、(S)-DMZ の無毒性量は雄で 1 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断されている (参考 4.2.3.7.5.8)。

② (S)-DMZ の遺伝毒性試験

(S)-DMZ の遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.7.5.9)、CHO 細胞を用いる染色体異常試験 (4.2.3.7.5.10)、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (4.2.3.7.5.11)、子ウシ胸腺 DNA を用いる DNA 付加体試験 (4.2.3.7.5.12)、マウスを用いる腹腔内投与による骨髓の小核及び染色体異常試験 (4.2.3.7.5.13) が実施された。CHO 細胞及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において染色体異常誘発作用が認められたが、マウスを用いる骨髓の小核及び染色体異常試験では十分な曝露量において陰性結果が得られていることから、ヒトで遺伝毒性が発現する可能性は低いものと判断されている。

③ p53^{+/-}トランスジェニックマウスを用いた(S)-DMZ の6ヶ月間がん原性試験 (4.2.3.7.5.14)

p53^{+/-}トランスジェニックマウス（雌雄各 25 例/群）に(S)-DMZ 100、200 及び 400 mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、薬物投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。その他の所見として、すべての本薬群で白血球数の低値、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の高値、卵巣及び子宮重量の低値、精巣上体重量の高値、精巣上体における用量依存的な間質の慢性炎症を伴う精子うつ滞、400 mg/kg/日群で活動性の低下、半眼、摂餌量減少を伴う体重増加抑制、中性脂肪の低値、ALT の高値、精巣上体の精子うつ滞による二次的な精巣の変化（精細管変性及び精子肉芽腫）が認められた。以上より、(S)-DMZ はがん原性を示さないと判断されている。

④ (S)-DMZ の生殖発生毒性試験

雌性ラット（20 例/群）に(S)-DMZ 25、125 及び 450 mg/kg/日を交配 16 日前から妊娠 7 日まで経口投与し、無処置の雄と交配させたとき、125 mg/kg/日以上以上の群で過剰にケージを引っかく動作、流涎が認められたが、生殖能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。以上より、(S)-DMZ の一般毒性に関する無毒性量は 25 mg/kg/日、雌の生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は 450 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.7.5.15）。

妊娠ラット（25 例/群）に(S)-DMZ 50、150 及び 450 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで経口投与したとき、親動物において 150 mg/kg/日以上以上の群で流涎、450 mg/kg/日群で赤色膣分泌物、口・前肢・泌尿生殖器周辺の黄色物、体重増加抑制、摂餌量の低値、胎児重量の増加抑制によると思われる軽度の妊娠子宮重量の低値が認められた。胎児では、450 mg/kg/日群で胸骨核、舌骨、恥骨、坐骨及び胸骨の未化骨、頭蓋骨及び肋骨の化骨遅延、湾曲した肋骨を持つ胎児頻度の増加、第 1 頸椎体の化骨頻度の減少等の骨格変異が認められた。以上より、(S)-DMZ の無毒性量は、親動物の一般毒性及び生殖能並びに胎児の発生について、いずれも 150 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.7.5.17）。

妊娠ウサギ（22 例/群）に(S)-DMZ 75、150 及び 300 mg/kg/日を妊娠 7 日から 20 日まで経口投与したとき、150 mg/kg/日群 1 例で流産、すべての用量群で体重の増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。以上より、(S)-DMZ の無毒性量は、親動物の一般毒性及び生殖能について 75 mg/kg/日、胎児の発生については 300 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.7.5.19）。

⑤ (S)-DMZ の感作性試験 (4.2.3.7.5.20)

モルモットを用いたマキシミゼーション試験において、感作性ととも局所刺激性が検討された。

モルモット（雌雄 10 例/群）に(S)-DMZ 1 % (w/v) 酢酸ナトリウム緩衝液+FCA を皮内投与したとき、注射部位に対する刺激性は認められなかった。また、7 日後に(S)-DMZ 50 % (w/v) 酢酸ナトリウム緩衝液を経皮投与した後、その 14 日後に(S)-DMZ 50 % (w/v) 酢酸ナトリウム緩衝液を経皮投与したとき、(S)-DMZ に感作性は認められなかった。

4) 不純物を添加した本薬の試験

ラット（雌雄 10 例/群）に本薬又は不純物（類縁物質 *、類縁物質 * 及び 類縁物質 * をそれぞれ 2 %）を添加した本薬 100 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、両投与群で発現した毒性所見は同様であり、不純物の添加による影響は認められなかった（4.2.3.7.6.1）。

不純物を添加した本薬を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.7.6.2）及びマウスリンフォーマ TK 試験（4.2.3.7.6.3）が実施された。マウスリンフォーマ TK 試験においては、S9 存在下高用量で弱い陽性結果（染色体異常を有する細胞の発現頻度の増加傾向）が得られたが、本薬のマウスリンフォーマ TK 試験（4.2.3.3.1.2）においても同程度の弱い陽性結果が得られており、不純物添加によりその発現

頻度が増強しなかったことから、不純物により本薬の遺伝毒性が増強する可能性は低いと判断されている。

妊娠ラット（25 例/群）に本薬及び不純物を添加した本薬 62.5 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで経口投与したとき、両薬物投与群で母動物の一般状態に対する毒性所見は同様であり、生殖能及び胎児への影響は認められなかった（4.2.3.7.6.4）。

<審査の概略>

(1) ゴピクロンの毒性試験を用いて本薬の毒性を説明することの適切性について

機構は、本薬の非げっ歯類における長期反復投与毒性試験は実施されていないことから、本薬とゴピクロンの毒性プロファイルの異同について説明した上で、ゴピクロンの反復投与毒性試験成績を用いて本薬の長期投与時における毒性を評価することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及びゴピクロンが投与されたマウス、ラット及びイヌの 3 ヶ月反復投与毒性試験（4.2.3.2.4、4.2.3.2.6、4.2.3.2.11）並びに本薬のマウス及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験における一般所見において、ゴピクロンと比較して本薬で新たな毒性所見及び標的臓器は認められておらず、本薬の長期投与毒性はゴピクロンと質的に類似していると考えることを説明した。一方で申請者は、ゴピクロンのがん原性試験においては、本薬のがん原性試験で認められなかった腫瘍性病変が認められたが、その要因として試験実施条件の差異又は曝露量の差異が想定されることを説明した（「(2) 本薬とゴピクロンのがん原性の異同について」の項参照）。その上で申請者は、本薬はゴピクロンの光学活性体であり、活性本体であると考えられること（「(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）、本薬とゴピクロンの各動物種における(S)-ゴピクロンの薬物動態に大きな差異はないと考えられること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、<審査の概略> (1) ゴピクロンの非臨床試験成績を用いて本薬の薬物動態を考察することの適切性について」の項参照）から、ゴピクロンの長期反復投与毒性試験を参考に本薬の長期投与毒性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、本剤の有効成分が既承認のゴピクロン製剤の光学活性体であること、提示された毒性試験において本薬投与により毒性上問題となるような重度の変化は誘発されていないこと、ゴピクロンのみで観察された毒性所見は、曝露量の違いからエスゴピクロンでは認められなかったものであり、ゴピクロンと本薬の毒性が質的に大きく異ならないと推察されることを勘案すると、ゴピクロンの反復投与毒性試験を参考に、提出された本薬の毒性試験パッケージから本薬の長期投与毒性を評価することは可能と考える。なお、本剤を長期投与した場合の安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬とゴピクロンのがん原性の異同について

機構は、本薬及びゴピクロンのがん原性試験で認められた腫瘍性病変の異同を説明した上で、本薬とゴピクロンのがん原性の異同及びヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のがん原性試験では、腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかったが、ゴピクロンを用いたがん原性試験では、マウス 2 年間がん原性試験（4.2.3.4.3.1）で、雄において皮膚/皮下腫瘍及び雌において肺腫瘍の発現頻度の増加が認められ、ラット 2 年間がん原性試験（4.2.3.4.3.3）で、雄において甲状腺腫瘍及び雌において乳腺腫瘍の発現頻度の増加が認められていることを説明した上で、各腫瘍性病変について以下のように説明した。

- ① 雄マウスで認められた皮膚/皮下腫瘍について、ゾピクロンのがん原性試験では、背部の痂皮形成の期間と皮膚/皮下腫瘍の発生に相関が認められたが、当該試験では群飼育（1 ケージに複数匹）で実施しており、試験に供した系統のマウス（B6C3F1）は、特に雄において群飼育した場合に格闘する特性を有することから、咬傷による皮膚障害が二次的に皮膚/皮下腫瘍を引き起こした可能性が考えられたため、個別飼育（1 ケージに 1 匹）又は群飼育により再度ゾピクロンのがん原性試験を実施したところ、群飼育では皮膚/皮下腫瘍の増加が認められたが、個別飼育では陰性対照群と同様に皮膚/皮下腫瘍は認められなかった。高用量のゾピクロンを長期間投与した場合には、活動性亢進が認められていることから、特に雄で攻撃的な行動が増加し、咬傷により背部皮膚の傷害が長期間持続した結果、群飼育時には高頻度で皮膚/皮下腫瘍が発生したと推察されるが、本薬のがん原性試験は個別飼育で実施したために、皮膚/皮下腫瘍の発現頻度の増加は認められなかったものとする。なお、当該発現機序を踏まえると、ヒトへの外挿性はないと考える。
- ② 雌マウスで認められた肺腫瘍について、陰性対照群（0/52 例）とゾピクロン 100 mg/kg/日群（4/52 例）で統計学的有意差が認められたものの、片性のみの発現であり、ゾピクロン群での発現頻度は National Toxicology Program のデータベースの背景データの範囲内であったこと、本試験で用いた B6C3F1 マウスにおいては肺腫瘍は比較的高頻度で自然発生する腫瘍性病変であることから（Haseman JK et al, *Toxicol Pathol*, 26: 428-441, 1998）、毒性学的な意義は低く偶発的なものとする。また、試験の実施時期、施設、飼育環境並びに用いたマウスの系統及び腫瘍発生背景が異なる本薬のがん原性試験においては肺腫瘍は認められなかったことから、ゾピクロン及び本薬に肺腫瘍を誘発する可能性は低いものとする。なお、ヒトでの臨床用量を考慮したときの安全域は 65 倍以上であり、ヒトにおけるリスクは低いと考える。
- ③ 雄ラットで認められた甲状腺腫瘍について、ゾピクロンの長期反復投与により甲状腺ホルモン代謝に関わる肝薬物代謝酵素（UDP-GT、5'-脱ヨード酵素等）の誘導が認められたことから、T4 の代謝亢進により、TSH 分泌が亢進し、甲状腺濾胞細胞の過形成及び腫瘍変化に至ったと考えられる。このような肝薬物代謝系酵素の誘導に起因した血中 TSH 及び甲状腺ホルモンへの影響は、サイロキシン結合グロブリンを有さないげっ歯類では高感受性であるものの、ヒトを含めた非げっ歯類では抵抗性であることから（Capen CC, *Casarett and Doll's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 6th ed, McGraw-Hill, 711-759, 2001）、ヒトへの外挿性は低いと考える。
- ④ 雌ラットの乳腺腫瘍について、ゾピクロンを高用量で長期間曝露することにより、LH サージの減弱が起こった結果、性周期の異常及び生殖機能の老化が促進され、二次的に内因性エストラジオールの継続的分泌上昇が生じ、乳腺腫瘍の発現頻度が増加した可能性（4.2.3.7.3.5）、もしくはゾピクロンが 17-β エストラジオールの上昇及びプロラクチン等の性ホルモンの分泌を引き起こし、17-β エストラジオールが持続的に上昇することにより乳腺の増殖を引き起こされ腫瘍形成に至った可能性が考えられるが、前者についてはヒトへの外挿性はないとされていること（Cooper RL et al, *Birth Def Res B Dev Reprod Toxcol*, 80, 98-112, 2007）、後者についてはヒトへの外挿性は否定できないが、ヒトでの臨床用量を考慮したときの安全域は 64 倍以上であることから、臨床使用実態において、ヒトへのリスクは低いと考える。

なお申請者は、ラットにおけるゾピクロンのがん原性試験で認められた甲状腺腫瘍及び乳腺腫瘍が本薬のがん原性試験で認められなかった要因について、本薬のがん原性試験における最大用量（16 mg/kg/日）が、ゾピクロンでこれらの所見が認められた用量（100 mg/kg/日）よりも低く、エスゾピクロンと

しての曝露量が低かったためと考えられることを説明した。また申請者は、当該用量にて本薬のがん原性試験を実施したことの適切性について、本薬 16 mg/kg/日群では生存率の低下が認められていることから、MTD を超える投与量で本薬のがん原性試験は実施されていると判断できるものと考え、本薬とゾピクロンのがん原性試験で MTD が異なった理由について厳密に結論付けることは困難であるが、その一因として投与方法の差異(本薬: 強制経口投与、ゾピクロン: 混餌投与)が考えられ、本薬 16 mg/kg/日群では AUC はゾピクロン 100 mg/kg/日群よりも低かったが、C_{max} は本薬 16 mg/kg/日群で高値を示したこと(下表)を踏まえると、本薬のがん原性試験においては強制経口投与により C_{max} が高かったために、本薬の薬理作用に起因する一過性の症状や一般状態の変化が影響したものと考えられることを説明した。

表 本薬及びゾピクロンのラットがん原性試験における薬物動態パラメータ

		(S)-ゾピクロン		(S)-DMZ	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0.5-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0.5-24h} (ng·h/mL)
ゾピクロン (100 mg/kg/日)	雄	963	12884	856	13099
	雌	1933	29465	647	8093
本薬 (16 mg/kg/日)	雄	1500	3980		4850
	雌	3300	17000		4460

以上を踏まえて申請者は、本薬とゾピクロンのがん原性試験結果には一見すると異なる傾向が認められるものの、偶発的な要因及び投与量の違いによる影響であり、本薬とゾピクロンのがん原性について本質的に同等と考えることを説明した上で、ゾピクロン製剤と同様、本剤においても添付文書上でゾピクロンのがん原性試験成績について情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬がゾピクロンを上回るがん原性を有する可能性は低く、ヒトでの発がんリスクは低いものとする。

(3) 雄性生殖器への影響について

機構は、本薬及びゾピクロンのラット 3 ヶ月間反復投与毒性試験において認められた雄性生殖器及び精子への影響並びに受胎能低下に関して、ゾピクロンについては、ラット 18 ヶ月反復投与試験(4.2.3.2.7)において 6 ヶ月時点で当該所見の回復性が認められたのに対し、本薬では対応する長期反復投与毒性試験が実施されておらず、回復性について不明であることから、本薬とゾピクロン投与時の当該所見の発現機序、回復性及びヒトへの外挿性における異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、雄性生殖器への影響(精巣精細管変性、精巣上体上皮細胞空胞化又は上皮異形成、間質浮腫、亜急性炎症、精子肉芽腫、管腔内の細胞残屑、精巣上体内精子数減少、精子形態異常)の発現機序について、ゾピクロンでは精巣上体における精子輸送障害が惹起され、二次的に精巣での精子形成障害が認められる機序が推定されていること(Umemura T et al, *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 56: 165-184, 1987) から、本薬においても同様の機序が想定されるが、本薬の雄性ラットにおける内分泌機能への影響に関する試験(4.2.3.7.3.1)において LH、FSH、テストステロン及びエストラジオール等には精巣及び精巣上体と関連づけられる性腺刺激ホルモン及び性ホルモンの変動は認められておらず、精巣のセルトリ細胞及びライディッヒ細胞並びに前立腺への影響は認められなかったことから、本薬及びゾピクロンはホルモン以外の要因により精巣及び精巣上体へ影響したと考えることを説明した。その上で申請者は、精子輸送障害の発現機序について、精巣上体での精子肉芽腫、間質浮腫、亜急性炎症、管腔拡張は多発性に認められたことから、精巣上体の精路の大部分を占める精巣上体管が輸送障害部位であると考えられることを説明し、精細管で産生された精子細胞は、精巣液とともに精巣輸出管上皮の線毛運動により精巣上体へ運ばれるが、精巣上体では精巣上体管は主として不動毛を有する線毛上皮細胞

で構成されているため、精子の輸送には精巣上体管周囲に存在する平滑筋の周期的な収縮が大きな役割を果たすと考えられており (Robaire B et al, *Kunobil and Neill's Physiology of reproduction. 3rd Edition, Vol 1*, Elsevier Academic Press, UK, 1071-1148, 2006)、ラットの精巣上体管周囲の平滑筋にはムスカリン受容体が存在し、コリン作動性の神経伝達機構により精巣上体管の収縮及び管腔内の微小環境が制御されていると考えられていることから (Maróstica E et al, *Biol Reprod*, 65: 1120-1126, 2001、Avellar MCW et al, *J Mol Neurosci*, 40: 127-234, 2010) ムスカリン受容体に対する親和性を有する本薬及びゾピクロンが作用し (4.2.1.2.1)、精子輸送障害及び精巣の二次的な変化が認められたと考えることを説明した。また申請者は、精子輸送障害が精子形成過程に影響を及ぼす機序について、精巣上体管上皮細胞は精巣上体における精子の微小環境の維持に重要な役割を果たしており (Cooper TG, *Asian J Andol*, 9: 533-539, 2007、Cornwall GA, *Hum Reprod Update*, 15: 213-227, 2009)、精巣上体管内における精子細胞の輸送過程において精巣液吸収並びに糖タンパク、シアル酸、pH、イオン及びタンパク質等が調整され、精子細胞は成熟し、運動能及び受精能を獲得すること (Robaire B et al, *Kunobil and Neill's Physiology of reproduction. 3rd Edition, Vol 1*, Elsevier Academic Press, UK, 1071-1148, 2006)、精巣上体尾部は変性した精子細胞及び残余小体の貪食と消化に関与していること (日本毒性病理学会編, *毒性病理組織学*, 日本毒性病理学会, 283-314, 2000) から、本薬及びゾピクロンが精巣上体管平滑筋の周期的な収縮及び管腔内微小環境の変化を誘発することで精子成熟過程に影響を及ぼし、運動能低下をもたらしたものと考えられることを説明した。また申請者は、これらの所見に関する回復性について、精子産生数に関しては休薬により回復性が認められたことから、想定される発現機序を踏まえると、本薬による雄性生殖器への影響についても休薬により回復する可能性があると考えられることを説明した。

なお申請者は、本薬及びゾピクロンがヒトの精子に与える影響について、外国人健康成人を対象として精子運動能に対する影響を検討した臨床薬理試験 (参考 5.3.5.4.5: 190-029 試験 (本薬)) においては、ヒトの精子発生サイクルを上回る期間曝露されているが (本薬: 3 mg を 12 週間、ゾピクロン: 7.5 mg を 84 日間)、精液量、精子数、精子濃度、精子形態及び精子運動能・進行能への影響が認められなかったことから、臨床用量において本薬がヒトの受胎能に対し影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、ヒトにおける雄性生殖器に関連する有害事象²⁶⁾について、国内臨床試験 (5.3.5.1.2) においては認められず、本剤を長期投与した海外臨床試験 (5.3.5.1.8、5.3.5.1.9、5.3.5.1.15) においては、性機能不全 (0.3 % (4/1482 例)) が認められたが、プラセボ群においても 0.5 % (4/811 例) に認められていること、海外市販後データ (2005 年 4 月 4 日～2011 年 2 月 15 日、総曝露患者数 2669387 人・年²⁹⁾) において雄性生殖器に関する有害事象²⁶⁾の報告件数は、性機能不全 2 件、男性性機能不全、精液変色及び精巣痛各 1 件と少なく、重篤な事象は認められなかったことを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、ヒトにおいて雄性生殖器及び受胎能に対して本薬が影響を及ぼす可能性は低く、ゾピクロンを上回る安全性上の懸念はないと考えるが、本剤を長期間投与した場合の影響については、製造販売後調査においても検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された生物学的同等性及び食事の影響に関する試験 (5.3.1.2.8: 190-102 試験) 成績が提出され、参考資料として、外国で実施された相対的バイオアベイラビリティ (BA) に関

する試験（参考 5.3.1.2.1: 190-010 試験）及び生物学的同等性に関する試験（参考 5.3.1.2.2: 190-011 試験）の成績等が提出された。血漿中未変化体濃度は、LC/MS/MS 法（定量下限: 1.0 ng/mL）を用いてバリデートされた方法で測定された。¹⁴C-ゾピクロン（環標識体）を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンターによって測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

なお、不眠症患者を対象とした国内外臨床試験では申請製剤（1、2 及び 3 mg 錠）の他に、コーティング剤の処方異なる海外治験用製剤（1、2 及び 3 mg 錠）が用いられているが、申請製剤と海外治験用製剤の同等性及び含量違い製剤間の同等性は、溶出試験又は生物学的同等性試験により確認されている。

（1）生物学的同等性及び食事の影響

＜日本人における成績＞

日本人健康成人男性（薬物動態評価例 41 例）を対象に、本剤（申請製剤）3 mg 錠 1 錠又は 1 mg 錠 3 錠を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、本剤 3 mg 錠 1 錠投与時に対する 1 mg 錠 3 錠投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.98 [0.89, 1.08] 及び 0.99 [0.96, 1.02] であり、90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから、本剤 1 mg 錠と 3 mg 錠は生物学的に同等と判断されている。また、日本人健康成人男性 14 例を対象に、本剤 3 mg 錠（申請製剤）1 錠を朝空腹時又は朝食（総エネルギー約 800 kcal、総エネルギーに対する脂質の占める割合約 28 %）摂食後に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法により検討したとき、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.70 [0.60, 0.82] 及び 0.98 [0.88, 1.10]、 t_{max} は空腹時投与及び食後投与でそれぞれ 0.5 及び 3.0 時間であり、食事により AUC_{0-24h} に影響は認められなかったものの、吸収が遅延し、 C_{max} は低下した（5.3.1.2.8）。

＜外国人における成績＞

外国人健康成人男女 18 例を対象に、本剤（海外治験用製剤）3.5 mg（1 mg 錠 2 錠及び 1.5 mg 錠 1 錠）又は本薬液剤 3.5 mg を空腹時に単回経口投与し、相対的 BA を交叉比較法により検討したとき、本薬液剤投与時に対する本剤投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.08 [0.94, 1.25] 及び 1.01 [0.93, 1.10] であった。また、本剤（海外治験用製剤）3.5 mg（1 mg 錠 2 錠及び 1.5 mg 錠 1 錠）又はゾピクロン製剤（海外市販品（Imovane[®]））7.5 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、血漿中(S)-ゾピクロンの薬物動態について交叉比較法により検討したとき、投与 4 日目のゾピクロン投与時に対する本剤投与時³¹⁾の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.99 [0.87, 1.13] 及び 1.00 [0.91, 1.09] であった（参考 5.3.1.2.1）。

外国人健康成人男女 79 例を対象に、本剤 1 mg 錠（海外治験用製剤）2 錠又は 2 mg 錠（海外市販用製剤（海外治験用製剤と同一処方））1 錠を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、1 mg 錠 2 錠投与時に対する 2 mg 錠 1 錠投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.11 [1.04, 1.18] 及び 1.05 [1.00, 1.10] であり、90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている。

³¹⁾ 本薬投与時の C_{max} 及び AUC について、3.75 mg 投与に補正して算出した。

また、本剤 1.5 mg 錠（海外治験用製剤）2 錠又は 3 mg 錠（海外市販用製剤（海外治験用製剤と同一処方））1 錠を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、1.5 mg 錠 2 錠投与時に対する 3 mg 錠 1 錠投与時の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.00 [0.91, 1.10] 及び 0.99 [0.90, 1.08] であり、90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている。（参考 5.3.1.2.2）。

<審査の概略>

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

申請者は、申請製剤を用いた食事の影響試験（5.3.1.2.8）において、食後投与により血漿中未変化体の $C_{\max}$ が約 30 %低下し、吸収が遅延したことから、食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の効果発現が遅延し、効果が減弱する可能性が否定できないため、添付文書において食事と同時に又は食直後の服用は避けるよう注意喚起することとしたことを説明した。その上で申請者は、 AUC_{0-24h} に大きな影響は認められなかったことから作用増強や効果の持ち越し等の安全性の問題が生じる可能性は低いと考えること、また本剤を空腹時に投与した場合には血中濃度が急激に上昇する可能性があるが、食事の影響試験（5.3.1.2.8）において、空腹時投与で有害事象は認められていないこと、外国人健康成人を対象として食事の影響を検討した試験（参考 5.3.3.1.3）においては、空腹時投与で浮動性めまいが多く認められたが、軽度又は中等度であったことを説明し、安全性上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態は食事の影響を受けるものの、食事の影響を検討した国内外臨床試験において、服用時期により臨床上問題となる事象は認められていないと考えられることから、以上について了承するが、本剤の使用実態下における食事の影響については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.4: 190-003 試験）及び日本人高齢者を対象とした試験（5.3.3.3.1: 190-101 試験）成績が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（参考 5.3.3.1.2: 190-001 試験）、外国人高齢者を対象とした試験（参考 5.3.3.3.2: 190-005 試験）、マスバランスに関する試験（参考 5.3.3.1.1: rprzd-0008 試験）、特別な集団に関する試験（参考 5.3.3.3.3: 190-013 試験、参考 5.3.3.3.4: 190-014 試験）及び薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4.1: 190-018 試験、参考 5.3.3.4.2: 190-019 試験、参考 5.3.3.4.3: 190-020 試験、参考 5.3.3.4.4: 190-021 試験、参考 5.3.3.4.5: 190-022 試験、参考 5.3.3.4.6: 190-023 試験、参考 5.3.5.4.2: 190-015 試験）の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（参考 5.3.2.1.1、参考 5.3.2.2.1、参考 5.3.2.2.2、参考 5.3.2.2.3）の成績も提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

また、QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する検討（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（平成 21 年 10 月 23 日付薬食

審査発 1023 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)) について、本剤に関する QT/QTc 評価試験は実施されていないが、安全性薬理試験におけるイヌの心電図評価において少なくとも 71 倍の安全域が確保されていること、臨床薬理試験 (5.3.3.3.1: 190-101 試験、参考 5.3.3.1.3: 190-002 試験、5.3.3.1.4: 190-003 試験、参考 5.3.3.3.2: 190-005 試験、参考 5.3.1.2.2: 190-011 試験) において血中濃度の上昇に伴った QT 間隔の延長は認められていないこと、本剤の申請用法・用量における最大用量である 3 mg 投与時の未変化体及び代謝物の曝露量は、ゾピクロン 7.5 mg 投与時の本薬未変化体及び代謝物の曝露量を下回っていること (参考 5.3.3.1.2)、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連した有害事象³²⁾ について、国内外臨床試験成績 (国内: 5.3.5.1.2: 190-150 試験、海外: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、5.3.5.1.10: 190-052 試験、5.3.5.1.11: 190-054 試験、5.3.5.1.12: 190-055 試験、参考 5.3.5.1.13: 190-902 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験、参考 5.3.5.1.15: 190-062 試験) においては、本剤群 1 例でてんかんが認められたのみであること、海外市販後データ (2005 年 4 月 4 日～2011 年 2 月 15 日) 及び AERS データベースを用いた調査においても当該有害事象の発現は少なかったことから、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクは低いと判断されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ¹⁴C 標識体 (本薬) を 5～500 ng/mL となるよう添加したとき、*in vitro* (限外ろ過法) における血漿タンパク結合率は 52.2～58.9 %であった (参考 5.3.2.1.1)。

ヒト血液に ¹⁴C 標識体 (本薬) を 5～500 ng/mL となるよう添加したとき、*in vitro* における血球移行性は 0.31～0.34 であった (参考 5.3.2.1.1)。

ヒト肝細胞に ¹⁴C 標識体 (本薬) 1 又は 2 μM を添加したとき、代謝物として ACP、(S)-DMZ、ZNO 及びラクタモールが認められ、その他に複数の未知代謝物が認められた (参考 5.3.2.2.3)。

8 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の特異的阻害剤を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討したとき、本薬の代謝には CYP2E1 及び CYP3A4 が関与することが示唆された (参考 5.3.2.2.1)。

7 種の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の特異的基質を用いて、ヒト肝細胞における本薬による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬はいずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった (参考 5.3.2.2.2)。

(2) 健康成人における検討

<日本人及び外国人における成績>

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 日本人 33 例³³⁾、外国人 35 例) を対象に、本剤 (海外治験用製剤 1、2 又は 3 mg 錠) 1、2、3 及び 4 mg を 1 日 1 回朝食空腹時に 7 日間反復経口投与したとき、

³²⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

トルサード ド ポアント、心室性頻脈、心室性頻脈性不整脈、QT 延長症候群、固有心室調律、心細動、心室性期外収縮、心室性不整脈、心室早期興奮、心電図 QT 延長、心電図 QT 間隔、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 短縮、頻脈性固有心室調律、副収縮、心室細動、心室粗動、てんかん、側頭葉てんかん、てんかん重積状態、小発作てんかん、前頭葉てんかん、ミオクローヌス性てんかん、てんかん精神病、非痙攣性全般てんかん、部分発作、点頭てんかん、単純部分発作、複雑部分発作、てんかんの前兆、間代性痙攣、強直性痙攣、局在性痙攣、後天性てんかん性失語症、大発作痙攣、脱力発作、転倒発作、発作後状態、非定型良性部分てんかん、失神、失神寸前の状態、突然死、心突然死

³³⁾ 日本人 2 例 (プラセボ群及び本剤 1 mg 群各 1 例) において治験薬の誤投与が疑われたため、薬物動態解析対象から除外された。

投与 1 及び 7 日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与による顕著な蓄積は認められなかった。 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は用量の増加に伴って上昇したが、 AUC_{0-24h} は高用量で頭打ちとなる傾向が認められた。(5.3.3.1.4)。

表 日本人及び外国人健康成人に本剤を 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	測定時期	$C_{\max}$ (ng/mL)		$t_{\max}$ (h) ^{a)}		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
		日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
1 mg	1 日目	14.5 ± 4.5	12.0 ± 2.8	1.25	1.00	4.8 ± 0.9	4.3 ± 0.8	NC	NC
	7 日目	14.7 ± 4.0	11.8 ± 2.4	1.00	1.25			NC	NC
2 mg	1 日目	25.4 ± 7.4	22.4 ± 4.2	1.00	1.00	5.1 ± 1.6	5.9 ± 2.1	199.0 ± 43.6	159.3 ± 36.1
	7 日目	27.0 ± 5.2	27.6 ± 8.4	1.00	1.25			206.6 ± 51.3	212.4 ± 69.6
3 mg	1 日目	37.0 ± 5.7	35.8 ± 7.7	1.50	1.00	5.2 ± 0.9	6.4 ± 1.3	234.0 ± 17.4	260.7 ± 63.0
	7 日目	37.6 ± 5.5	32.8 ± 7.9	0.75	1.01			265.1 ± 30.7	290.6 ± 78.2
4 mg	1 日目	45.9 ± 8.2	37.0 ± 9.8	1.00	1.02	4.9 ± 1.1	5.9 ± 0.8	286.0 ± 33.5	265.7 ± 68.8
	7 日目	50.1 ± 7.0	43.5 ± 14.1	0.75	1.50			321.7 ± 69.2	264.3 ± 64.0

NC: 算出せず

a) 中央値

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例：本薬群 46 例、ゾピクロン群 18 例）を対象に、本薬（液剤）1～7.5 mg 及びゾピクロン 2.5～7.5 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中(S)及び(R)-ゾピクロンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤の血漿中の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-inf} はほぼ用量の増加に伴って上昇した。本薬 2.5 mg 群及びゾピクロン 5 mg 群の比較では、血漿中(S)-ゾピクロンの薬物動態は大きく異ならず、本薬 3.75 mg 群及びゾピクロン 7.5 mg 群の比較では、本薬 3.75 mg 群で血漿中(S)-ゾピクロンの $C_{\max}$ がわずかに低値を示したが、バラツキが影響したものと考えられており、本薬の薬物動態に(R)-ゾピクロンは影響を及ぼさないと判断されている。なお、本薬群ではいずれの投与量においても血漿中に(R)-ゾピクロンは検出されなかった（参考 5.3.3.1.2）。

表 外国人健康成人に本薬及びゾピクロンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与薬物	投与量	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
(S)-ゾピクロン					
本薬	1 mg	8.5 ± 2.0	1.0	4.5 ± 1.0	52.1 ± 11.9
	2 mg	17.1 ± 3.0	1.5	5.5 ± 1.6	118.7 ± 18.6
	2.5 mg	27.1 ± 9.6	1.3	6.2 ± 2.0	174.4 ± 20.6
	3 mg	24.6 ± 2.7	1.3	5.8 ± 1.8	193.3 ± 54.0
	3.75 mg	24.8 ± 8.2	1.8	7.4 ± 1.6	232.5 ± 68.1
	5 mg	35.8 ± 8.4	1.3	7.9 ± 1.9	360.4 ± 130.9
	7.5mg	53.3 ± 10.0	1.5	6.3 ± 0.9	473.9 ± 157.2
ゾピクロン	2.5 mg	11.4 ± 3.0	1.0	4.9 ± 0.7	77.2 ± 13.3
	5 mg	20.8 ± 5.7	1.5	5.6 ± 1.4	160.0 ± 32.8
	7.5 mg	36.5 ± 7.7	1.0	5.8 ± 1.4	267.5 ± 50.5
(R)-ゾピクロン					
ゾピクロン	2.5 mg	8.1 ± 3.3	1.0	2.6 ± 0.6	31.9 ± 7.5
	5 mg	12.4 ± 3.4	1.3	3.0 ± 1.0	62.2 ± 17.7
	7.5 mg	25.4 ± 8.4	1.0	3.0 ± 0.5	111.2 ± 22.6

a) 中央値

外国人健康成人男性 6 例を対象に、 ^{14}C -ゾピクロン（環標識体）7.5 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 0.5～4 時間後に $C_{\max}$ (103.3 ± 24.0 ngeq./mL) に達し、54.0 時間の $t_{1/2}$ で消失した。投与 120 時間後までの尿及び糞中には、投与放射能のそれぞれ 74.8 及び 15.8 %が排泄された（参考 5.3.3.1.1）。

(3) 内因性要因の検討

<日本人における成績>

1) 年齢の影響

日本人健康高齢者（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本剤（申請製剤 1、2 及び 3 mg 錠）1、2 及び 3 mg を 1 日 1 回朝食空腹時に 7 日間反復経口投与したとき、投与 1 及び 7 日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、日本人非高齢者（5.3.3.1.4）と比較して、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長が認められた（5.3.3.3.1）。

表 日本人健康高齢者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	$C_{\max}$ (ng/mL)		$t_{\max}$ (h) ^{a)}		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
1 mg	16.4 ± 3.5	15.0 ± 3.4	0.50	1.00		6.5 ± 1.4	114.7 ± 2.5	125.7 ± 8.5
2 mg	35.0 ± 4.9	33.5 ± 13.0	0.50	1.00		7.6 ± 0.9	204.2 ± 44.9	213.3 ± 44.5
3 mg	51.7 ± 16.1	49.7 ± 13.0	0.50	0.75		8.5 ± 1.0	304.7 ± 71.1	350.3 ± 71.1

a) 中央値

<外国人における成績>

1) 年齢の影響

外国人健康高齢者（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬（液剤）1、2、3 及び 5 mg を朝食空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 1 及び 7 日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、外国人非高齢者（5.3.3.1.4）と比較して、1 及び 2 mg 投与時には $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は同程度又は低値を示したが、3 mg の投与 7 日目では高値を示し、 $t_{1/2}$ は延長した（参考 5.3.3.3.2）。

表 外国人健康高齢者に本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	$C_{\max}$ (ng/mL)		$t_{\max}$ (h) ^{a)}		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
1 mg	10.6 ± 1.8	12.0 ± 3.5	0.75	0.75		7.8 ± 1.6	75.9 ± 12.8	95.8 ± 27.9
2 mg	15.3 ± 3.4	18.7 ± 3.0	1.25	1.50		9.9 ± 2.5	126.7 ± 18.0	192.2 ± 29.9
3 mg	29.5 ± 8.2	37.6 ± 6.1	1.00	1.00		9.6 ± 2.8	243.7 ± 67.2	368.8 ± 161.1
5 mg	47.0 ± 11.5	50.3 ± 12.5	1.00	1.00		7.5 ± 1.7	337.9 ± 122.4	447.3 ± 142.5

a) 中央値

2) 肝機能の影響

外国人健康成人 16 例及び肝機能障害患者（軽度（Child-Pugh スコア 5～6 点）、中等度（同 7～9 点）及び高度（同 10～12 点）、各群 8 例）を対象に、本剤（海外治験用製剤 1 mg 錠）2 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、中等度及び高度肝機能障害患者では、健康成人と比較して AUC_{0-inf} がそれぞれ 5 及び 80 % 増大し、 $t_{1/2}$ の延長が認められた。（参考 5.3.3.3.3）。

表 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL_R (L/h)
健康成人	25.1 ± 8.0	1.01	6.7 ± 2.1	188.1 ± 75.0	0.73 ± 0.39
軽度肝機能障害患者	23.0 ± 7.0	1.00	6.8 ± 1.8	179.3 ± 50.5	0.90 ± 0.40
中等度肝機能障害患者	20.6 ± 6.7	1.00	11.1 ± 5.6	221.4 ± 91.7	0.68 ± 0.32
高度肝機能障害患者	20.5 ± 9.3	1.50	15.3 ± 6.1	364.2 ± 209.0	0.46 ± 0.32

a) 中央値

3) 腎機能の影響

外国人健康成人 16 例及び腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス (CL_{Cr}) がそれぞれ 50～79 mL/min（軽度）、30～49 mL/min（中等度）及び 30 mL/min 未満（高度）、各群 8 例）を対象に、本剤（海外治験用製剤 1.5 mg 錠）3 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、軽度及び高度腎機能障害患者では健康成人と比較して $C_{\max}$ が上昇し、いずれの重症度の腎機能障害患者においても AUC_{0-inf} は健康成人よりも増大した。また、腎機能の程度に応じて $t_{1/2}$ の延長が認められた。（参考 5.3.3.3.4）。

表 外国人健康成人及び腎機能障害患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	CL _R (L/h)
健康成人	36.7 ± 11.4	1.25	6.1 ± 1.9	284.5 ± 91.4	0.81 ± 0.47
軽度腎機能障害患者	43.1 ± 10.6	1.00	7.3 ± 1.1	388.3 ± 119.6	0.56 ± 0.59
中等度腎機能障害患者	32.4 ± 7.8	1.00	7.6 ± 1.7	319.1 ± 78.5	0.61 ± 0.44
高度腎機能障害患者	43.4 ± 15.4	1.00	8.2 ± 2.6	400.8 ± 141.6	0.50 ± 0.40

a) 中央値

(4) 薬物相互作用

1) ケトコナゾール

外国人健康成人 18 例を対象に、本剤（海外治験用製剤 1.5 mg 錠）3 mg 及びケトコナゾール 400 mg をそれぞれ単独又は併用にて 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の幾何平均値の比（ケトコナゾール併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.43 [1.30, 1.58] 及び 2.25 [2.09, 2.42] であり、ケトコナゾールの併用により高値を示した（なお、本事象については、添付文書の併用注意の項で注意喚起されている）。また、ケトコナゾールの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の幾何平均値の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.82 [0.71, 0.95] 及び 0.88 [0.74, 1.04] であり、本剤の併用により低値を示したが、臨床的に問題となる可能性は小さいと判断されている（参考 5.3.3.4.6）。

2) ジゴキシン

外国人健康成人 12 例を対象に、ジゴキシン 0.5 mg を 1 日目に 2 回、2～7 日目まで 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与し、7 日目に本剤（海外治験用製剤 1.5 mg 錠）3 mg を単回経口投与したとき、血漿中ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-τ} の幾何平均値の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.88 [0.80, 0.96] 及び 0.99 [0.97, 1.02] であり、本剤の併用による影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.5）。

3) ワルファリン

外国人健康成人 12 例を対象に、ワルファリン 25 mg を単回経口投与又は本剤（海外治験用製剤 1.5 mg 錠）3 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、5 日目にワルファリン 25 mg を併用経口投与したとき、血漿中ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 % 信頼区間は、(S)-ワルファリンでそれぞれ 0.91 [0.82, 1.02] 及び 0.97 [0.92, 1.03]、(R)-ワルファリンでそれぞれ 0.91 [0.83, 1.01] 及び 0.95 [0.90, 0.99] であり、本剤の併用による影響は認められなかった。また、INR（International Normalized Ratio）の AUC、最大値及び最大値に達するまでの時間についても、本剤の併用による影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.4）。

4) オランザピン

外国人健康成人（薬物動態評価例数 30 例）を対象に、本剤（海外治験用製剤 1.5 mg 錠）3 mg 及びオランザピン 10 mg をそれぞれ単独又は併用にて単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（オランザピン併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.97 [0.81, 1.16] 及び 1.06 [0.90, 1.25] であり、オランザピン併用による影響は認められなかった。また血漿中オランザピンについて、C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.92 [0.75, 1.13] 及び 0.96 [0.81, 1.13] であり、本剤との併用により C_{max} は低値を示したが、その程度はわずかであり、AUC_{0-last} には影響は認められなかったことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられている。なお、DSST（Digit Symbol Substitution Test）による薬力学的評価では、本剤とオランザピンの併用により、それぞれの単独投与時より DSST スコアの変化が大きくなるとともにその効果が延長した（参考 5.3.3.4.1）。

5) ロラゼパム

外国人健康成人（薬物動態評価例数 27 例）を対象に、本剤（海外治験用製剤 1.5 mg 錠）3 mg 及びロラゼパム 2 mg をそれぞれ単独又は併用にて単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比（ロラゼパム併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.77 [0.62, 0.96] 及び 0.93 [0.75, 1.15] であり、ロラゼパムとの併用により $C_{\max}$ は低値を示したが、その程度は軽微であり、 $AUC_{0-\text{last}}$ には影響は認められなかったことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられている。また、血漿中ロラゼパムの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.79 [0.60, 1.04] 及び 0.90 [0.69, 1.18] であり、いずれも本剤との併用により低値を示したが軽微な変化であり、臨床上大きな問題とはならないと考えられている。なお、DSST による薬力学的評価では、本剤とロラゼパムの併用による影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.2）。

6) パロキセチン

外国人健康成人（薬物動態評価例数 30 例）を対象に、本剤（海外治験用製剤 1.5 mg 錠）3 mg 及びパロキセチン 20 mg を単独又は併用にて単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の平均値の比（パロキセチン併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.12 [0.95, 1.31] 及び 1.09 [0.90, 1.32] であり、いずれもパロキセチンとの併用により高値を示したが、軽微な変化であり、臨床上大きな問題とはならないと考えられている。また、血漿中パロキセチンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.02 [0.53, 1.97] 及び 0.96 [0.34, 2.74] であり、いずれも本剤との併用により比の 90 %信頼区間が 0.8～1.25 を超えたが、点推定値は 1 に近いことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられている。なお、DSST による薬力学的評価では、本剤とパロキセチンの併用による影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.3）。

7) アルコール

外国人健康成人 24 例を対象に、本剤（海外治験用製剤 1 mg 錠及び 1.5 mg 錠）3.5 mg 及びエタノール 0.70 g/kg を単独又は併用にて単回経口投与したとき、CDR（Cognitive Drug Research）評価項目のうち空間記憶能力、言語認識及び二次的な記憶の質において併用による影響が認められた（参考 5.3.5.4.2）。

<審査の概略>

(1) 日本人及び外国人における薬物動態の異同について

機構は、日本人及び外国人における薬物動態の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人及び外国人健康成人を対象とした反復投与試験（5.3.3.1.4）において、本剤 1、2 及び 3 mg 投与時では、日本人の方が外国人と比較して $C_{\max}$ 及び AUC がやや高い傾向が認められており、その要因として外国人被験者の体重が日本人被験者より約 20 %高かったことが考えられるが、その差は小さく、血漿中未変化体の薬物動態は日本人と外国人で大きく異ならないと考えることを説明した。また申請者は、日本人高齢者を対象とした反復投与試験（5.3.3.3.1）及び外国人高齢者を対象とした反復投与試験（参考 5.3.3.3.2）成績を比較した結果、日本人高齢者では反復投与による蓄積はほとんど認められていなかったのに対し、外国人高齢者では投与 7 日目の AUC は投与 1 日目と比較して 1.26～1.52 倍となっており、反復投与による蓄積性が認められていることについて、その要因は明確になっていないものの、蓄積の程度は大きくなく、両試験ともに投与 7 日目の薬物動態は、1 日目の薬物動態からの予測を大きく超えるものではないことから、高齢者における本剤の薬物動態に本質的な民族差はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の薬物動態は日本人と外国人で大きな差異はないと判断することに大きな問題はないと考える。

(2) 特殊集団（肝機能障害患者及び腎機能障害患者）における用量調節の必要性について

機構は、肝機能障害患者における薬物動態試験（参考 5.3.3.3.3）において、肝機能障害の程度に応じて AUC の上昇及び $t_{1/2}$ の延長が認められていることから、肝機能障害患者における用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、高度肝機能障害患者では、本剤 2 mg 投与時に健康成人と比較して AUC が 80 %増加したことを踏まえ、当該患者における開始用量を肝機能が正常な患者での開始用量 (2 mg) の半量である 1 mg と設定したこと、高度肝機能障害患者に本剤 2 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度データ（参考 5.3.3.3.3）を用いて、本剤 1、2 及び 3 mg 反復投与時の薬物動態パラメータを予測した結果、 C_{max} はそれぞれ 13.6 ± 7.0 、 27.3 ± 14.0 及び 40.9 ± 20.9 ng/mL、 $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 177.5 ± 104.3 、 355.1 ± 208.7 及び 532.6 ± 313.0 ng·h/mL であり、開始用量を 1 mg とした場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、外国人健康成人に通常開始用量である 2 mg を投与したときの C_{max} (27.6 ± 8.4 ng/mL) 及び $AUC_{0-\tau}$ (212.4 ± 69.6 ng·h/mL) (5.3.3.1.4) を超えないことを説明した。また申請者は、高度肝機能障害患者に本剤 3 mg を投与した場合の $AUC_{0-\tau}$ の予測値は、外国人健康成人に本剤 3 mg を投与した際の $AUC_{0-\tau}$ (290.6 ± 78.2 ng·h/mL) (5.3.3.1.4) を大きく上回ることから、安全性を考慮し高度肝機能障害患者での本剤の最大用量は 2 mg とすることを説明した。

また申請者は、軽度から中等度の肝機能障害患者における用量について、本剤 2 mg を健康成人又は軽度から中等度の肝機能障害患者に単回投与した際の C_{max} 及び AUC は、いずれの集団においてもその分布が類似しており（参考 5.3.3.3.3）、大きな差異はないと考えることから、当該患者集団において用量調節を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.3.4）において、健康成人と比較して腎機能障害患者で AUC が高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長が認められていること、マスバランス試験（参考 5.3.3.1.1）において、大部分の放射能が尿中に排泄されており、未変化体又は代謝物の尿中排泄が示唆されていることから、腎機能障害患者に本剤を投与したときの未変化体及び代謝物の曝露量及び有害事象を踏まえて、腎機能障害患者における用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.3.4）において、本剤投与時の曝露量が最大となった高度腎機能障害患者の血漿中未変化体濃度推移のデータをもとに、当該患者に本剤 1、2 及び 3 mg を反復経口投与したときの薬物動態パラメータを予測した結果、 C_{max} はそれぞれ 15.4 ± 5.3 、 30.7 ± 10.7 及び 46.1 ± 16.0 ng/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 134.1 ± 47.0 、 268.2 ± 94.1 及び 402.4 ± 141.1 ng·h/mL であり、外国人健康成人に本剤 2 及び 3 mg を反復投与した際の C_{max} (27.6 ± 8.4 及び 32.8 ± 7.9 ng/mL) 並びに $AUC_{0-\tau}$ (212.4 ± 69.6 及び 290.6 ± 78.2 ng·h/mL) を考慮し、高度腎機能障害患者における開始用量を 1 mg、最大用量を 2 mg とすることを説明した。また申請者は、軽度腎機能障害患者では C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ が健康成人と比較して高値を示したものの、個体間のバラツキが大きく、中等度腎機能障害患者では健康成人とほぼ同程度であったこと、未変化体の尿中排泄率は低いこと等を踏まえ、軽度又は中等度腎機能障害患者における用量調節は不要と考えることを説明した。さらに申請者は、健康成人及び腎機能障害患者に本剤を単回経口投与したときの代謝物の薬物動態について、血漿中 (S)-DMZ の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、腎機能の低下に伴い体内からの消失が遅延し曝露量が増大するもの

の、(S)-DMZ の中枢におけるベンゾジアゼピン受容体との結合親和性は未変化体の約 1/20 であり、(S)-DMZ の非臨床安全性薬理試験では心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に重大な影響は認められなかったこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）から、(S)-DMZ の曝露量の増加が臨床上影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 外国人健康成人及び腎機能障害患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中(S)-DMZ の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
健康成人	3.4 ± 0.9	6.00 (1.00, 16.00)	9.7 ± 3.1	70.0 ± 22.0
軽度腎機能障害患者	4.1 ± 1.0	8.00 (4.00, 12.00)	11.7 ± 3.3	97.9 ± 21.7
中等度腎機能障害患者	3.4 ± 1.3	10.00 (6.00, 16.00)	17.5 ± 4.2	131.8
高度腎機能障害患者	4.6 ± 1.3	8.00 (6.00, 12.00)	14.8 ± 3.2	158.9 ± 16.6

a) 中央値（最小値, 最大値）

機構は、肝又は腎機能障害患者における用量調節について、高度肝又は腎機能障害患者では開始用量を 1 mg とし、最大用量を 2 mg とすることに大きな問題はないと考えるが、肝及び腎機能障害患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請は、ブリッジングコンセプトに基づき、日本人原発性不眠症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）がブリッジング試験、外国人原発性不眠症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）がブリッジング対象試験として位置付けられ、これらの試験成績を有効性及び安全性に関する評価資料として比較したところ、患者背景、有効性及び安全性の総合的な評価により類似性が示され、ブリッジングは可能と判断されている。臨床試験データパッケージとして、上記以外に、日本人不眠症患者を対象とした長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）及び外国人原発性不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験）の成績が提出され、その他に二次性不眠症患者を対象とした試験成績も提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.2.8: 190-102 試験）、日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.4: 190-003 試験）及び日本人高齢者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.3.1: 190-101 試験）の成績が提出された。

(1) 第Ⅰ相試験

1) 生物学的同等性及び食事の影響に関する試験(5.3.1.2.8: 190-102 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 42 例、各群 21 例（Ⅲ期への移行例は B 群から 14 例））を対象に、本剤 1 mg 錠と 3 mg 錠の安全性、生物学的同等性及び本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、Ⅰ期及びⅡ期として、本剤（いずれも申請製剤）3 mg 錠 1 錠又は 1 mg 錠 3 錠を朝空腹時に単回経口投与（A 群ではⅠ期に 3 mg 錠、B 群ではⅠ期に 1 mg 錠を投与）し、Ⅲ期として朝食後に本剤 3 mg 錠 1 錠を単回経口投与すると設定され、休薬期間は 5 日間以上と設定された。

総投与症例 42 例全例が 3 mg 錠群（空腹時投与）の安全性解析対象であり、3 mg 錠投与後に中止した A 群の 1 例を除外した 41 例が 1 mg 錠群の安全性解析対象であった。また、Ⅲ期に本剤が投与された 14 例全例が 3 mg 錠群（食後投与）の安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、1 mg 錠投与時 9.8 %（4/41 例、味覚異常 3 例、発熱 1 例）、3 mg 錠投与時（空腹時投与）4.8 %（2/42 例、味覚異常及び蕁麻疹各 1 例）、3 mg 錠投与時（食後投与）7.1 %（1/14 例、味覚異常 1 例）に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、1 mg 錠投与時に発熱 1 例が認められたが、それ以外に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 3 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 日本人及び外国人を対象とした反復投与試験(5.3.3.1.4: 190-003 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人及び外国人健康成人（目標症例数 96 例：日本人及び白人各 48 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（海外治験用製剤 1、2 又は 3 mg 錠）1、2、3 及び 4 mg 又はプラセボを朝空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与すると設定された。

総投与症例 96 例（日本人 48 例³⁴⁾（プラセボ群 14 例、1 mg 群 9 例、2 mg 群 9 例、3 mg 群 8 例、4 mg 群 8 例）、外国人 48 例（プラセボ群 13 例、1 mg 群 8 例、2 mg 群 10 例、3 mg 群 8 例、4 mg 群 9 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象及び因果関係が否定されなかった有害事象（いずれも臨床検査値異常を含む）の発現率並びに因果関係が否定されなかった主な有害事象は、下表のとおりであったが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 日本人及び外国人健康成人における主な有害事象

	日本人					外国人				
	P 群	1 mg 群	2 mg 群	3 mg 群	4 mg 群	P 群	1 mg 群	2 mg 群	3 mg 群	4 mg 群
評価例数	14	9	9	8	8	13	8	10	8	9
有害事象	57.1 (8)	77.8 (7)	100 (9)	100 (8)	87.5 (7)	69.2 (9)	100 (8)	100 (10)	100 (8)	100 (9)
因果関係が否定されなかった有害事象	50.0 (7)	77.8 (7)	100 (9)	87.5 (7)	87.5 (7)	69.2 (9)	100 (8)	100 (10)	100 (8)	88.9 (8)
傾眠	35.7 (5)	77.8 (7)	88.9 (8)	87.5 (7)	75.0 (6)	30.8 (4)	62.5 (5)	100 (10)	100 (8)	77.8 (7)
味覚異常	0	33.3 (3)	55.6 (5)	37.5 (3)	25.0 (2)	0	0	50.0 (5)	50.0 (4)	66.7 (6)
浮動性めまい	7.1 (1)	11.1 (1)	11.1 (1)	0	0	7.7 (1)	0	20.0 (2)	25.0 (2)	11.1 (1)
異常な夢	0	0	0	0	0	0	25.0 (2)	0	0	22.2 (2)

P: プラセボ

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

以上より申請者は、日本人及び外国人健康成人に本剤 1～4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 健康高齢者における反復投与試験 (5.3.3.3.1: 190-101 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人健康高齢者（目標症例数 24 例：各群 6 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 1、2 及び 3 mg 又はプラセボを朝空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与すると設

³⁴⁾ 日本人 2 例において治験薬の誤投与が疑われる症例が 2 例（プラセボ群に割り付けられたが血漿中に薬物が検出された症例及び 1 mg 群に割り付けられたが血漿中に薬物が検出されなかった症例各 1 例）認められているが、それぞれ割り付けられた投与群として有害事象が集計されている（前者では有害事象として頭痛が認められているが、後者では有害事象は認められていない）。

定された。

総投与症例 24 例（プラセボ群、本剤 1、2 及び 3 mg 群各 6 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 16.7 % (1/6 例)、1 mg 群 0 % (0/6 例)、2 mg 群 0 % (0/6 例) 及び 3 mg 群 83.3 % (5/6 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 16.7 % (1/6 例、無力症) 及び 3 mg 群 66.7 % (4/6 例、味覚異常、傾眠、味覚異常・傾眠及び傾眠・不眠症各 1 例) に認められた。

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

以上より申請者は、日本人健康高齢者に本剤 1～3 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 海外第Ⅱ相試験(5.3.5.1.4: 190-045 試験<20 年 月～20 年 月>: 海外ブリッジング対象試験)

外国人原発性不眠症患者³⁵⁾（目標症例数 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、スクリーニング期としてプラセボを睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography: PSG）測定開始 30 分前に 2 又は 3 日間経口投与し、その後、二重盲検期として本剤 1、2、2.5 及び 3 mg、ゾルピデム 10 mg 又はプラセボを PSG 測定開始 30 分前に 2 日間経口投与すると設定され、休薬期間は 3～7 日間と設定された。

総投与症例 65 例（プラセボ投与 63 例、1 mg 投与 63 例、2 mg 投与 63 例、2.5 mg 投与 65 例、3 mg 投与 64 例及びゾルピデム投与 64 例）が ITT (intent-to-treat) 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である ITT 集団における PSG による客観的睡眠潜時は下表のとおりであり、本剤 2、2.5 及び 3 mg 投与時において、プラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた（いずれも $p \leq 0.0001$ 、各時期で得られた 2 連夜の実測値の平均値を順位変換した値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果<投与順にネスト>とした分散分析³⁶⁾）。

³⁵⁾ DSM-IV により原発性不眠症と診断され、以下の基準を満たす患者。

- 1 ヶ月以上にわたり、主観的睡眠潜時が 30 分以上、総睡眠時間が 6.5 時間以下である患者。
- スクリーニング期における 3 夜連続の PSG において、以下の①及び②又は①及び③の基準を満たす患者。
 - 客観的睡眠潜時が少なくとも 2 日間 20 分以上であり、3 日間のうち 15 分未満が 1 日もない。
 - 客観的総睡眠時間が少なくとも 2 日間 420 分以下である。
 - 客観的中途覚醒時間が 2 日間 20 分以上であり、3 日間のうち 15 分未満が 1 日もない。

³⁶⁾ 本剤高用量（2、2.5 及び 3 mg の併合データ）とプラセボとの比較において、統計学的な有意差が認められた場合、本剤各用量とプラセボとの対比較を実施することが計画された（Fisher's protected approach）。

表 客観的睡眠潜時（分）（ITT）

	プラセボ	本剤				ゾルピデム
		1 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg	
評価例数	63	63	63	65	64	64
中央値 (最小値, 最大値)	29.0 (1.5, 143.5)	16.8 (3.0, 133.3)	15.5 (1.8, 99.5)	13.8 (0.5, 83.0)	13.1 (0.5, 91.3)	13.1 (1.0, 81.0)
プラセボ群との比較 ^{a)}			p ≤ 0.0001	p ≤ 0.0001	p ≤ 0.0001	

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

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ投与時 25.4 %（16/63 例）、1 mg 投与時 19.0 %（12/63 例）、2 mg 投与時 25.4 %（16/63 例）、2.5 mg 投与時 35.4 %（23/65 例）、3 mg 投与時 32.8 %（21/64 例）、ゾルピデム投与時 32.8 %（21/64 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ投与時 15.9 %（10/63 例）、1 mg 投与時 19.0 %（12/63 例）、2 mg 投与時 15.9 %（10/63 例）、2.5 mg 投与時 20.0 %（13/65 例）、3 mg 投与時 23.4 %（15/64 例）、ゾルピデム投与時 25.0 %（16/64 例）に認められ、主な事象は味覚異常（プラセボ投与時 1 例、1 mg 投与時 3 例、2 mg 投与時 3 例、2.5 mg 投与時 6 例、3 mg 投与時 5 例、ゾピクロン投与時 0 例）、傾眠（プラセボ投与時 2 例、1 mg 投与時 3 例、2 mg 投与時 2 例、2.5 mg 投与時 2 例、3 mg 投与時 3 例、ゾルピデム投与時 5 例）、頭痛（プラセボ投与時 1 例、1 mg 投与時 3 例、2 mg 投与時 2 例、2.5 mg 投与時 0 例、3 mg 投与時 3 例、ゾルピデム投与時 3 例）等であった。

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

以上より申請者は、外国人原発性不眠症患者において、本剤 2～3 mg の有効性が示され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

（3）第Ⅱ/Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験＜20 年 月～20 年 月＞：ブリッジング試験）

日本人原発性不眠症患者³⁷⁾（目標症例数 70 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。なお、本試験は海外で実施された第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）を対象としたブリッジング試験として位置付けられた。

用法・用量は、観察期としてプラセボを PSG 測定開始 30 分前に 2 日間経口投与し、その後治療期として本剤 1、2、3 mg、ゾルピデム 10 mg 又はプラセボを、PSG 測定開始 30 分前に 2 日間経口投与すると設定され、休薬期間は 4～6 日間と設定された。

総投与症例 72 例（プラセボ投与 71 例、1 mg 投与 70 例、2 mg 投与 69 例、3 mg 投与 68 例、ゾルピデム投与 70 例）全例が FAS（Full Analysis Set）であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における PSG による客観的睡眠潜時及び主観的睡眠潜時は下表のとおりであり、本剤 2 及び 3 mg 投与時においてプラセボと比較して統計学的な有意差が認められた（いずれも p

³⁷⁾ DSM-IV-TR により原発性不眠症と診断され、以下の基準を満たす患者。

- 観察期開始日前 4 週間以上にわたり、主観的睡眠潜時が 30 分以上の日が週 3 日以上、かつ総睡眠時間が 390 分以下の日が週 3 日以上である状態が持続している患者。
- 観察期における 2 夜連続の PSG において、以下の①及び②又は①及び③の基準を満たす患者。
 - 客観的睡眠潜時が 2 日間とも 20 分以上である。
 - 客観的総睡眠時間が 2 日間とも 420 分以下である。
 - 客観的中途覚醒時間が 2 日間とも 20 分以上である。

<0.001、測定値を対数変換した後の各期の平均値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果<投与順にネスト>とした混合効果モデル³⁸⁾。

表 客観的及び主観的睡眠潜時（分）（FAS）

		プラセボ	本剤			ゾルピデム
			1 mg	2 mg	3 mg	
評価例数		71	70	69	68	70
客観的睡眠潜時	中央値 (最小値, 最大値)	22.8 (0.8, 194.5)	17.9 (0.5, 88.8)	11.3 (0.3, 132.3)	10.4 (0.0, 59.3)	7.0 (0.0, 146.5)
	プラセボとの比較 ^{a)}			p < 0.001	p < 0.001	
主観的睡眠潜時	中央値 (最小値, 最大値)	45.0 (12.5, 210.0)	32.5 (10.0, 202.5)	25.0 (3.0, 120.0)	20.0 (3.0, 142.5)	22.5 (0.0, 150.0)
	プラセボとの比較 ^{a)}			p < 0.001	p < 0.001	

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

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ投与時 16.9 %（12/71 例）、1 mg 投与時 22.9 %（16/70 例）、2 mg 投与時 23.2 %（16/69 例）、3 mg 投与時 26.5 %（18/68 例）、ゾルピデム投与時 18.6 %（13/70 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、観察期に 1 例（血腫）に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ投与時 7.0 %（5/71 例）、1 mg 投与時 14.3 %（10/70 例）、2 mg 投与時 17.4 %（12/69 例）、3 mg 投与時 22.1 %（15/68 例）、ゾルピデム投与時 15.7 %（11/70 例）に認められ、主な事象は味覚異常（プラセボ投与時 1 例、1 mg 投与時 4 例、2 mg 投与時 6 例、3 mg 投与時 11 例、ゾルピデム投与時 1 例）、傾眠（プラセボ投与時 2 例、1 mg 投与時 1 例、2 mg 投与時 3 例、3 mg 投与時 4 例、ゾルピデム投与時 3 例）、異常感（プラセボ投与時 0 例、1 mg 投与時 3 例、2 mg 投与時 0 例、3 mg 投与時 0 例、ゾルピデム投与時 0 例）、浮動性めまい（プラセボ投与時 0 例、1 mg 投与時 0 例、2 mg 投与時 0 例、3 mg 投与時 2 例、ゾルピデム投与時 3 例）等であった。

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

以上より申請者は、日本人原発性不眠症患者において、本剤 2 及び 3 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

（4）第Ⅲ相試験

1) 海外第Ⅲ相試験①（5.3.5.1.5: 190-046 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人原発性不眠症患者³⁹⁾（目標症例数 270 例、各群 90 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、スクリーニング期としてプラセボを 1 日 1 回就寝前に 2 日間経口投与し、その後、二重盲検期として本剤（海外治験用製剤 1 及び 1.5 mg 錠）2、3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 44

³⁸⁾ 2 つの主要評価項目（PSG による客観的睡眠潜時及び主観的睡眠潜時）が設定され、双方の主要評価項目において本剤 2 mg 及び 3 mg のプラセボに対する優越性が検証された場合のみ有効性の結論を解釈することと設定された。

³⁹⁾ DSM-IV により原発性不眠症と診断され、以下の基準を満たす患者。

- 1 ヶ月以上にわたり、主観的睡眠潜時が 30 分以上、総睡眠時間が 6.5 時間以下である患者。
- スクリーニング期における 2 夜連続の PSG において、以下の①及び②又は①及び③の基準を満たす患者。
 - 客観的睡眠潜時の 2 日間の平均が 20 分以上であり、いずれも 15 分未満でない。
 - 客観的総睡眠時間の 2 日間の平均が 420 分以下である。
 - 客観的中途覚醒時間の 2 日間の平均が 20 分以上であり、いずれの日も 15 分未満でない。

日間経口投与すると設定された。

総投与症例 308 例（プラセボ群 99 例、2 mg 群 104 例及び 3 mg 群 105 例）全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である ITT 集団における客観的睡眠潜時（二重盲検期 1、15 及び 29 日目の平均値）⁴⁰⁾ の中央値（最小値、最大値）（分）はプラセボ群で 29.0（1.0, 131.9）、2 mg 群で 15.0（0.8, 164.0）、3 mg 群で 13.1（0.8, 85.3）であり、本剤 3 mg 及び 2 mg 群とプラセボとの比較において統計学的な有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析⁴¹⁾）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 51.5 %（51/99 例）、2 mg 群 66.3 %（69/104 例）、3 mg 群 70.5 %（74/105 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、スクリーニング期に 1 例（痙攣）に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 25.3 %（25/99 例）、2 mg 群 41.3 %（43/104 例）、3 mg 群 56.2 %（59/105 例）に認められ、主な事象は味覚異常（プラセボ群 3 例、2 mg 群 17 例、3 mg 群 35 例）、頭痛（プラセボ群 8 例、2 mg 群 13 例、3 mg 群 12 例）、傾眠（プラセボ群 3 例、2 mg 群 8 例、3 mg 群 8 例）、口内乾燥（プラセボ群 2 例、2 mg 群 5 例、3 mg 群 6 例）等であった。

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

以上より申請者は、外国人原発性不眠症患者において、本剤 2 mg 及び 3 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外第Ⅲ相試験②（5.3.5.1.8: 190-049 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人原発性不眠症患者⁴²⁾（目標症例数 800 例：本剤群 600 例及びプラセボ群 200 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（二重盲検期）及び継続投与例を対象に非盲検非対照試験（非盲検期）が実施された。

用法・用量は、二重盲検期では本剤（海外治験用製剤 1、1.5 又は 2 mg 錠）3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝時に経口投与すると設定され、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。また、二重盲検期終了後に実施した非盲検期には本剤（海外治験用製剤 3 mg 錠）3 mg を 1 日 1 回就寝時に経口投与すると設定され、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。

二重盲検期では、総投与症例 788 例（プラセボ群 195 例、本剤群 593 例）全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。非盲検期では、二重盲検期を完了した 471 例（プラセボ群 111 例、本剤群 360 例）全例が非盲検期に移行し、全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である ITT 集団における二重盲検期後半（投与 4～6 ヶ月）の主観的睡眠潜時⁴³⁾の中央値（最小値、最大値）（分）は、プラセボ群 44.8（4.1, 330.0）、本剤群 31.7（2.1, 565.0）であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析）。

⁴⁰⁾ 540 分を超える値は解析から除外された。

⁴¹⁾ 主要評価項目の①客観的睡眠潜時、主な副次評価項目である②睡眠効率、③客観的途中覚醒時間について、本剤 3 mg 群とプラセボ群の対比較において、①～③の順に逐次的に検定を実施し、続いて、本剤 2 mg 群とプラセボ群の対比較を同様に実施することが計画された。

⁴²⁾ DSM-IV により原発性不眠症と診断され、スクリーニング前 1 ヶ月以上にわたり、主観的睡眠潜時が 30 分以上、総睡眠時間が 6.5 時間以下である患者。

⁴³⁾ 各患者の 1 週間の平均値を用いて 30 日間の平均値を算出したときの投与後 4、5 及び 6 ヶ月の主観的睡眠潜時の月平均値の中央値。

非盲検期の ITT 集団における主観的睡眠潜時の推移は下表のとおりであった。

表 非盲検期における主観的睡眠潜時の推移 (分) (ITT)

評価時期	ベース ライン	非盲検期 移行時	7ヶ月後	8ヶ月後	9ヶ月後	10ヶ月後	11ヶ月後	12ヶ月後	後観察期
評価例数	442	470	434	441	444	445	445	445	132
睡眠潜時	60.0 (0.0, 750.0)	30.0 (2.0, 480.0)	26.7 (2.7, 428.3)	25.6 (2.0, 321.7)	25.0 (2.0, 321.7)	26.0 (3.0, 675.0)	26.7 (2.2, 421.3)	32.0 (2.5, 321.7)	60.0 (5.0, 450.0)

中央値 (最小値, 最大値)

二重盲検期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 70.8 % (138/195 例)、本剤群 81.1 % (481/593 例) に認められた。死亡例は、無作為化前に 1 例 (重度の心停止/心筋梗塞) に認められた。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (胸痛及び胃腸障害各 1 例) 及び本剤群 17 例 (胸痛 3 例、事故による外傷、胃腸障害及び激越各 2 例、関節症、喘息、胆石症、腎結石、神経症、過量投与、肥大性子宮頸線維症及び胃腸障害・腹痛各 1 例) に認められ、本剤群の胸痛及び過量投与各 1 例については因果関係が否定されていない。

二重盲検期における因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 38.5 % (75/195 例)、本剤群 58.5 % (347/593 例) に認められ、主な事象は、味覚異常 (プラセボ群 11 例、本剤群 153 例)、頭痛 (プラセボ群 22 例、本剤群 73 例)、傾眠 (プラセボ群 5 例、本剤群 51 例)、浮動性めまい (プラセボ群 5 例、本剤群 47 例)、悪心 (プラセボ群 5 例、本剤群 44 例)、口内乾燥 (プラセボ群 3 例、本剤群 33 例) 等であった。

非盲検期における有害事象は、75.2 % (354/471 例) に認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、11 例 (事故による外傷、胸痛及び肥大性子宮頸線維症各 2 例、貧血、皮膚障害、関節障害、糖尿病及び心房細動各 1 例) が認められており、糖尿病については因果関係が否定されていない。

非盲検期における因果関係が否定されなかった有害事象は、31.4 % (148/471 例) に認められ、主な事象は、味覚異常 (32 例)、頭痛 (22 例)、傾眠 (18 例)、異常な夢 (14 例) 及び浮動性めまい (12 例) 等であった。

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

以上より申請者は、外国人原発性不眠症患者において、本剤 3 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 海外第Ⅲ相試験③ (5.3.5.1.9: 190-050 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人原発性不眠症患者⁴²⁾ (目標症例数 780 例: 本剤群 520 例及びプラセボ群 260 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (海外治験用製剤 3 mg 錠) 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝時に経口投与すると設定され、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。

総投与症例 828 例 (本剤群 548 例及びプラセボ群 280 例) 全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である投与後 4~6 ヶ月の主観的睡眠潜時^{40) 44)} の中央値 (最小値, 最大値) (分) は、プラセボ群 45.0 (4.0, 315.0)、本剤群 27.3 (3.4, 196.7) であり、本剤群とプラセボ群の対比較において統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした

⁴⁴⁾ 各患者の 1 週間の平均値を用いて 30 日間の平均値を算出したときの投与後 4, 5 及び 6 ヶ月の主観的睡眠潜時の月平均値の中央値。

分散分析)。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群 58.9 % (165/280 例)、本剤群 75.7 % (415/548 例)に認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象⁴⁵⁾は、プラセボ群 7 例(胸痛及び冠動脈疾患各 2 例、胃腸障害、腹痛及び関節炎各 1 例)、本剤群 7 例(乳癌、事故による外傷、胆嚢炎、関節痛、関節障害、脳血管発作及び胸痛各 1 例)に認められ、プラセボ群の胸痛 2 例及び腹痛、本剤群の関節障害、脳血管発作及び胸痛各 1 例については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群 33.6 % (94/280 例)、本剤群 51.5 % (282/548 例)に認められ、主な事象は味覚異常(プラセボ群 3 例、本剤群 107 例)、頭痛(プラセボ群 33 例、本剤群 52 例)、傾眠(プラセボ群 9 例、本剤群 44 例)、口内乾燥(プラセボ群 8 例、本剤群 20 例)及び消化不良(プラセボ群 8 例、本剤群 20 例)等であった。

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

以上より申請者は、外国人原発性不眠症患者において、本剤 3 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

4) 高齢患者を対象とした第Ⅲ相試験①(5.3.5.1.6: 190-047 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人高齢原発性不眠症患者⁴²⁾(目標症例数 270 例: 各群 135 例⁴⁶⁾)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤(海外治験用製剤 1 mg 錠) 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝時に経口投与すると設定され、投与期間は 14 日間と設定された。

総投与症例 264 例(プラセボ群 128 例、本剤群 136 例)全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目⁴⁷⁾である ITT 集団における PSG による客観的睡眠潜時及び睡眠効率(%)は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた(いずれも $p < 0.0001$ 、順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析)。

	客観的睡眠潜時(分)		睡眠効率(%)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	128	136	128	136
中央値 (最小値, 最大値)	30.4 (4.1, 173.1)	14.8 (2.0, 102.1)	74.6 (24.7, 91.6)	80.4 (59.3, 92.3)
プラセボとの比較 ^{a)}		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$

a) 順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群 43.8 % (56/128 例)、本剤群 46.3 % (63/136 例)に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例(胃腸出血及び心筋梗塞各 1 例)、本剤群 1 例(事故による外傷)に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群 24.2 % (31/128 例)、

⁴⁵⁾ 投与終了後にプラセボ群 1 例(心房細動)及び本剤群 1 例(肺炎)が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

⁴⁶⁾ 試験開始時にはプラセボ群、本剤 1.5 及び 2 mg 群の 3 群が設定されていたが、他の試験において本剤 1 及び 2 mg での用量反応性が確認されており、本剤 1.5 mg と 2 mg では曝露量が類似していると判断されたことから、試験の途中で治験実施計画書が改訂され、本剤 2 mg 群及びプラセボ群の 2 群による試験計画に変更され、本剤 1.5 mg 投与例(28 例)は有効性及び安全性解析対象から除外された。なお、本剤 1.5 mg 群において、死亡及び重篤な有害事象は認められていない。

⁴⁷⁾ 投与開始後 1 日目(投与 1 及び 2 日目の平均値)及び 14 日目(投与 13 及び 14 日目)の平均値。

本剤群 32.4 % (44/136 例) に認められ、主な事象は、味覚異常（プラセボ群 0 例、本剤群 17 例）、口内乾燥（プラセボ群 2 例、本剤群 10 例）、傾眠（プラセボ群 6 例、本剤群 9 例）、浮動性めまい（プラセボ群 2 例、本剤群 8 例）、頭痛（プラセボ群 9 例、本剤群 7 例）等であった。

バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、外国人高齢原発性不眠症患者において、本剤 2 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

5) 高齢患者を対象とした第Ⅲ相試験② (5.3.5.1.7: 190-048 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人高齢原発性不眠症患者⁴²⁾（目標症例数 225 例: 各群 75 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤（海外治験用製剤 1 又は 2 mg 錠）1、2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝時に経口投与すると設定され、投与期間は 14 日間と設定された。

総投与症例 231 例（プラセボ群 80 例、1 mg 群 72 例、2 mg 群 79 例）全例が ITT 集団であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である ITT 集団における二重盲検期全体の主観的睡眠潜時^{40) 48)}の中央値（最小値、最大値）（分）は、プラセボ群 52.0 (4.7, 540.0)、1 mg 群 35.9 (0.0, 348.0)、2 mg 群 36.2 (5.4, 410.0) であり、本剤 2 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0034$ 、順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 40.0 % (32/80 例)、1 mg 群 40.3 % (29/72 例)、2 mg 群 43.0 % (34/79 例) に認められた。死亡例は、無作為化前に 1 例（心筋梗塞）が認められ、その他の重篤な有害事象は、1 mg 群 1 例（胸痛）に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 25.0 % (20/80 例)、1 mg 群 30.6 % (22/72 例)、2 mg 群 27.8 % (22/79 例) に認められ、主な事象は、頭痛（プラセボ群 10 例、1 mg 群 10 例、2 mg 群 8 例）、味覚異常（プラセボ群 1 例、1 mg 群 6 例、2 mg 群 9 例）、傾眠（プラセボ群 7 例、1 mg 群 5 例、2 mg 群 3 例）等であった。

バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図について、プラセボ群 1 例（前壁中隔梗塞）及び 2 mg 群 1 例（T 波異常）に異常が認められた。

以上より申請者は、外国人高齢原発性不眠症患者において、本剤 2 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(5) 長期投与試験

1) 不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 190-150 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人不眠症患者⁴⁹⁾（目標症例数 320 例: 非高齢者及び高齢者各 160 例（低用量群及び高用量群各 80

⁴⁸⁾ 二重盲検期を通じて得られた自動音声応答システムの平均値。

⁴⁹⁾ DSM-IV-TR で原発性不眠症と診断された患者あるいは精神疾患又は身体疾患に伴う不眠症と診断された患者のうち、以下の基準を満たす患者。

1) 観察期開始日前 4 週間以上にわたり、主観的睡眠潜時が 30 分以上の日が週 3 日以上、かつ総睡眠時間が 390 分以下の日が週 3 日以上である状態が持続している患者。

2) 観察期の患者日誌において連続した 2 夜以上のデータを有し、主観的睡眠潜時が 30 分以上の日が週 3 日以上、かつ総睡眠時間が 390 分以下の日が週 3 日以上である患者。

例、精神疾患に伴う不眠症患者各群 40 例を含む))を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、非高齢者では本剤（申請製剤 1、2 又は 3 mg 錠）2 又は 3 mg、高齢者では 1 又は 2 mg を開始用量として、投与開始 4 週後に増量の適否を判断し⁵⁰⁾、増量する場合には非高齢者では 3 mg、高齢者では 2 mg を投与することと設定された⁵¹⁾。いずれも 1 日 1 回就寝時に経口投与すると設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

総投与症例 325 例（非高齢者 161 例（2 mg 群 84 例、3 mg 群 77 例）、高齢者 164 例（1 mg 群 81 例、2 mg 群 83 例）が安全性解析対象であり、投与不明例 1 例を除く 324 例（非高齢者 161 例（2 mg 群 84 例、3 mg 群 77 例）、高齢者 163 例（1 mg 群 80 例、2 mg 群 83 例））が有効性解析対象であった。

有効性評価項目であるピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）を用いた主観的睡眠潜時の推移は下表のとおりであった。

表 PSQI による主観的睡眠潜時（分）

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

中央値（最小値，最大値）

a) 割付時の用量

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、非高齢者では 2 mg 群 82.1 %（69/84 例）、3 mg 群 87.0 %（67/77 例）、高齢者では 1 mg 群 81.5 %（66/81 例）、2 mg 群 79.5 %（66/83 例）に認められた。死亡例は、非高齢者 3 mg 群 1 例（自殺既遂 1 例）に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、非高齢者では 2 mg 群 2 例（虫垂炎及び急性心筋梗塞・熱中症各 1 例）、3 mg 群 1 例（鎖骨骨折 1 例）、高齢者では 1 mg 群 3 例（糖尿病、大うつ病及び洞不全症候群・意識消失各 1 例）、2 mg 群 3 例（出血性食道炎、狭心症及び尿管結石各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、非高齢者では 2 mg 群 50.0 %（42/84 例）、3 mg 群 66.2 %（51/77 例）、高齢者では 1 mg 群 39.5 %（32/81 例）、2 mg 群 37.3 %（31/83 例）に認められ、主な事象は味覚異常（非高齢者 2 mg 群 36 例、非高齢者 3 mg 群 44 例、高齢者 1 mg 群 15 例、高齢者 2 mg 群 23 例）、傾眠（非高齢者 2 mg 群 1 例、非高齢者 3 mg 群 6 例、高齢者 1 mg 群 3 例、高齢者 2 mg 群 2 例）、頭痛（非高齢者 2 mg 群 0 例、非高齢者 3 mg 群 0 例、高齢者 1 mg 群 3 例、高齢者 2 mg

⁵⁰⁾ 以下の基準をすべて満たす場合に増量するとされた。

- ① ベースラインの値（投与開始前 1 週間の平均値）と投与 4 週の値（投与開始 4 週後の来院日の前 1 週間の平均値）を比較して、睡眠潜時又は総睡眠時間に改善が認められない。
- ② 睡眠症状全般改善度が「不変」又は「悪化」である。
- ③ 治験責任医師又は治験分担医師により、安全性の観点から増量して問題ないと判断される。

⁵¹⁾ 開始用量が 3 mg の非高齢者及び 2 mg の高齢者については、増量時にプラセボ錠が追加投与された。

群 4 例)、浮動性めまい(非高齢者 2 mg 群 0 例、非高齢者 3 mg 群 0 例、高齢者 1 mg 群 1 例、2 mg 群 3 例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、非高齢者においては、臨床上問題となる変動は認められなかった。高齢者においては、1 mg 群において収縮期血圧上昇 3 例、拡張期血圧上昇 2 例、脈拍数の増加及び減少各 1 例、2 mg 群において収縮期血圧上昇 2 例、拡張期血圧上昇 1 例が認められた。

心電図について、非高齢者においては臨床上問題となる所見は認められず、高齢者においては、1 mg 群 2 例(洞不全症候群及び心電図 ST-T 部分異常各 1 例)、2 mg 群 1 例(上室性期外収縮)に臨床的異常所見が認められた。

以上より申請者は、日本人非高齢者及び高齢者の不眠症患者に本剤を 24 週間投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について

機構は、本申請はブリッジング戦略に基づくものであるが、原発性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性に関する海外臨床試験成績を外挿するにあたり、検討した内因性及び外因性要因の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、日本人及び外国人健康成人を対象とした反復投与試験(5.3.3.1.4: 190-003 試験)、日本人及び外国人健康高齢者を対象とした反復投与試験(5.3.3.3.1: 190-101 試験、参考 5.3.3.3.2: 190-005 試験)における薬物動態パラメータを比較した結果、本剤を反復投与したときの薬物動態パラメータは非高齢者、高齢者ともに日本人と外国人で大きく異ならないと判断したこと(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 日本人及び外国人における薬物動態の異同について」の項参照)を説明した。さらに申請者は、原発性不眠症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 190-126 試験、ブリッジング試験)及び海外第Ⅱ相試験(5.3.5.1.4: 190-045 試験、ブリッジング対象試験)における患者背景(年齢、性別、身長、体重、睡眠障害に関する背景因子、睡眠障害に関連する前治療の有無)を比較したところ、海外第Ⅱ相試験(5.3.5.1.4: 190-045 試験)では国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 190-126 試験)と比較して女性の割合が高く、体重及び BMI が高値であったものの、性別、体重及び BMI の有効性に及ぼす影響は大きくないと考えること(「(2) 本剤の有効性について、3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照)、その他の患者背景については両試験間で大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、外因性要因について、不眠症の国際的な定義及び診断基準として DSM-IV-TR 及び International Classification of Sleep Disorders 2nd edition (ICSD-2、睡眠障害国際分類第 2 版)が国内外で広く使用されており、診断基準に大きな差異はないと考えられること、国内ブリッジング試験(5.3.5.1.1: 190-126 試験)計画時には、治療方法として国内外いずれにおいてもベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬による薬物療法が推奨されていたこと(山寺亘ら、*睡眠医療*, 2: 285-289, 2008、National Institutes of Health, *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements*, 22, 2005)、疫学調査における成人の不眠症有病率は、国内では 17.3~44.8%(Kim K et al, *Sleep*, 23: 41-47, 2000、Doi Y et al, *J Epidemiol*, 10: 79-86, 2000、Asai T et al, *Sleep Biol Rhythms*, 4: 55-62, 2006)、海外では DSM-IV において、30~45%と記載されていることを踏まえると、国内外の不眠症に対する医療環境に大きな差異はなく、有効性及び安全性を比較検討する上で大きな問題とならないと考えることを説明した。以上を踏まえて申請者は、本剤及び不眠症に係る内因性及び外因性要因について、有効性

及び安全性を比較する上で大きな問題とはならないと考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験、ブリッジング試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験、ブリッジング対象試験）は、いずれも交叉比較試験として実施されており、各用量の評価期間は2日間と設定され、有効性及び安全性が評価されていることから、当該試験デザインの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、交叉比較試験では薬剤の持ち越し効果が問題となりうるが、原発性不眠症は慢性疾患であり、不眠症状は自然経過での減弱や寛解が少なく長期にわたり持続する場合が多いこと（Morin CM et.al, *Arch Intern Med*, 169: 447-453, 2009）から短期の治療介入により翌期の有効性評価に影響するような病態の改善は認められないと考えたこと、本剤の消失半減期は日本人で4.83～5.16時間、外国人で4.29～6.38時間であり、投与24時間後の血漿中未変化体濃度は十分低いことから、本剤は投与1～2日後には体内から消失していると考えられ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）の休薬期間（それぞれ4～6及び3～7日）を考慮すると、翌期には本剤の睡眠薬としての作用は消失していると考えたことから、当該試験における持ち越し効果は限定的と考えたことを説明した。また申請者は、両試験の前期投与薬剤別の客観的睡眠潜時は下表のとおりであり、前期の投与量の増加に伴う客観的睡眠潜時の短縮傾向は認められなかったこと、主観的睡眠潜時についても同様であったことを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）における前期投与薬剤別の客観的睡眠潜時（分）

			1期前に投与された薬剤					
			プラセボ	本剤			ゾルピデム	前薬なし ^{a)}
				1 mg	2 mg	3 mg		
当該期薬剤	プラセボ			18.4 (3.5, 194.5) 14 例	19.4 (3.8, 162.3) 14 例	19.0 (8.5, 80.5) 13 例	26.5 (0.8, 95.3) 13 例	35.5 (10.0, 159.3) 17 例
	本剤	1 mg	16.3 (1.0, 79.8) 15 例		20.5 (0.5, 78.0) 13 例	18.3 (0.5, 73.0) 13 例	13.6 (5.5, 60.5) 14 例	17.3 (1.5, 88.8) 15 例
		2 mg	5.9 (0.3, 49.3) 14 例	11.0 (0.5, 132.3) 13 例		19.3 (4.0, 86.5) 15 例	10.5 (0.3, 35.8) 13 例	11.4 (0.3, 64.0) 14 例
		3 mg	12.0 (1.3, 27.8) 13 例	8.5 (1.0, 59.3) 15 例	10.8 (0.0, 48.3) 13 例		7.8 (0.8, 27.8) 13 例	10.5 (0.3, 40.3) 14 例
	ゾルピデム		11.3 (1.3, 146.5) 15 例	6.5 (0.3, 29.3) 14 例	5.8 (0.0, 96.3) 13 例	7.9 (0.3, 36.0) 14 例		3.6 (0.0, 38.5) 14 例

中央値（最小値，最大値）

a) 第1期の患者又は前期に投薬が行われなかった患者

表 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における前期投与薬剤別の客観的睡眠潜時（分）

			1 期前に投与された薬剤						
			プラセボ	本剤				ゾルピデム	前薬なし ^{a)}
				1 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg		
当該期薬剤	プラセボ			38.1 (11.3, 123.5) 12 例	28.3 (3.8, 47.3) 9 例	13.3 (1.5, 138.5) 9 例	37.3 (12.8, 90.8) 12 例	30.3 (17.3, 59.8) 12 例	29.0 (3.0, 143.5) 9 例
	本剤	1 mg	7.8 (3.5, 56.3) 9 例		13.8 (8.0, 133.3) 8 例	19.8 (3.0, 47.0) 12 例	17.0 (5.5, 51.8) 10 例	15.4 (6.5, 75.5) 12 例	19.3 (8.0, 59.8) 12 例
		2 mg	9.3 (1.8, 99.5) 8 例	16.0 (5.8, 33.3) 9 例		15.4 (3.3, 45.0) 12 例	17.4 (2.0, 51.3) 12 例	13.1 (4.5, 40.8) 12 例	16.0 (3.8, 71.8) 10 例
		2.5 mg	18.1 (2.3, 66.8) 12 例	17.6 (3.8, 30.0) 12 例	6.4 (0.5, 30.8) 12 例		14.9 (5.5, 43.3) 10 例	6.8 (3.0, 78.3) 8 例	14.8 (0.8, 83.0) 11 例
		3 mg	12.0 (0.5, 47.3) 12 例	8.5 (4.5, 66.8) 8 例	11.1 (2.8, 74.0) 10 例	15.8 (1.3, 91.3) 12 例		13.1 (4.5, 62.8) 10 例	13.5 (2.0, 79.3) 12 例
	ゾルピデム		13.9 (6.3, 61.0) 12 例	5.3 (1.0, 18.0) 9 例	8.8 (4.5, 34.5) 12 例	16.8 (6.3, 34.0) 11 例	13.5 (2.5, 45.3) 8 例		16.0 (2.0, 81.0) 12 例

中央値（最小値，最大値）

a) 第1期の患者又は前期に投薬が行われなかった患者

また申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）の客観的睡眠潜時について、順序効果及び時期効果は認められなかったと考えること（それぞれ $p = 0.426$ 及び $p = 0.260$ 、F 検定）、国内第Ⅱ/Ⅲ

相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）における主観的睡眠潜時及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）の客観的睡眠潜時においては、順序効果は認められず、時期効果が認められたものの（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験: それぞれ $p = 0.155$ 、 $p = 0.007$ 、海外第Ⅱ相試験: $p = 0.929$ 、 $p = 0.006$ 、F 検定）、いずれの試験においても時期ごとの中央値の増減は一定の傾向を示さなかったことから、有効性評価に影響するような時期効果は認められなかったと考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）では PSG 検査において順応夜が設定されていないことから、本剤の有効性評価に影響した可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）について、割付前に測定された観察期⁵²⁾の睡眠潜時は下表のとおりであり、いずれも観察期第2夜で不眠症状のわずかな改善が認められたものの、症例ごとの評価では、観察期第1夜と第2夜の主観的及び客観的睡眠潜時にほとんど差のない症例が多かったこと、当該試験では観察期の PSG 検査結果に基づく選択基準³⁷⁾を設定したため、睡眠環境の変化等で観察期1夜のみ不眠を呈した被験者は対象から除外されたことから、順応夜が設定されなかったことによる有効性評価への影響は小さいと考えることを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における観察期の睡眠潜時（分）

	国内 190-126 試験（5.3.5.1.1）		海外 190-045 試験（5.3.5.1.4）	
	観察期第1夜（72例）	観察期第2夜（72例）	観察期第1夜（65例）	観察期第2夜（65例）
主観的睡眠潜時	83.5 (30, 420)	60.0 (15, 485)	60.0 (15, 3600) ^{a)}	60.0 (20, 270)
客観的睡眠潜時	55.5 (20, 480)	49.8 (20, 285)	45.0 (15, 180)	45.0 (15, 232)

中央値（最小値，最大値）

a) 64例

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）におけるブリッジング成立基準を説明した上で、ブリッジングの可否について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）におけるブリッジングの成立条件として、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）で主観的及び客観的睡眠潜時における本剤 2 mg 及び 3 mg のプラセボに対する優越性が示されることと設定したことを説明した上で、当該試験では主観的及び客観的睡眠潜時について、本剤 2 及び 3 mg のプラセボに対する優越性が検証されたことを説明した（それぞれ $p < 0.001$ 、測定値を対数変換した後の各期の平均値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果＜投与順にネスト＞とした混合効果モデル）。また申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における各群の主観的及び客観的睡眠潜時は下表のとおりであり、日本人と外国人で本剤の用量反応関係は類似していると考えられることを説明した。

⁵²⁾ 海外 190-045 試験においては、観察期第1夜及び第2夜で適格性が確認されなかった17例に対し、第3夜の測定が実施されている。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における睡眠潜時（分）

		プラセボ	1 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg
主観的睡眠潜時						
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1)	評価例数	71	70	69		68
	主観的睡眠潜時 ^{a)}	45.0 (12.5, 210.0)	32.5 (10.0, 202.5)	25.0 (3.0, 120.0)		20.0 (3.0, 142.5)
	プラセボとの対比較 ^{b)}		p = 0.011	p < 0.001		p < 0.001
海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.4)	評価例数	63	63	63	65	64
	主観的睡眠潜時 ^{a)}	47.5 (3.0, 195.0)	27.5 (2.0, 150.0)	25.0 (2.5, 150.0)	25.0 (1.0, 915.0)	25.0 (2.0, 210.0)
	プラセボとの対比較 ^{c)}		p ≤ 0.0001	p ≤ 0.0001	p ≤ 0.0001	p ≤ 0.0001
客観的睡眠潜時						
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1)	評価例数	71	70	69		68
	客観的睡眠潜時 ^{a)}	22.8 (0.8, 194.5)	17.9 (0.5, 88.8)	11.3 (0.3, 132.3)		10.4 (0.0, 59.3)
	プラセボとの対比較 ^{b)}		p < 0.001	p < 0.001		p < 0.001
海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.4)	評価例数	63	63	63	65	64
	客観的睡眠潜時 ^{a)}	29.0 (1.5, 143.5)	16.8 (3.0, 133.3)	15.5 (1.8, 99.5)	13.8 (0.5, 83.0)	13.1 (0.5, 91.3)
	プラセボとの対比較 ^{c)}		p ≤ 0.0001	p ≤ 0.0001	p ≤ 0.0001	p ≤ 0.0001

a) 中央値（最小値、最大値）

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

c) 各時期で得られた2連夜の実測値の平均値を順位変換した値を応答変数、薬剤、投与順、時期を固定効果、被験者を変量効果＜投与順にネスト＞とした分散分析

また申請者は、本剤の安全性について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における主な有害事象の発現状況は下表のとおりであり、味覚異常については、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）の3 mg 投与時において海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）の3 mg 投与時よりも発現率が高い傾向が認められ、その理由については明確になっていないが、ほとんどが軽度の事象であったこと、それ以外の有害事象の発現状況については、日本人と外国人で大きな差異は認められなかったことを踏まえると、国内外で本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における主な有害事象

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 190-126 試験)				海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.4: 190-045 試験)				
	プラセボ	1 mg	2 mg	3 mg	プラセボ	1 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg
評価例数	71	70	69	68	63	63	63	65	64
有害事象	16.9 (12)	22.9 (16)	23.2 (16)	26.5 (18)	25.4 (16)	19.0 (12)	25.4 (16)	35.4 (23)	32.8 (21)
味覚異常	1.4 (1)	5.7 (4)	8.7 (6)	16.2 (11)	1.6 (1)	4.8 (3)	4.8 (3)	9.2 (6)	7.8 (5)
傾眠	2.8 (2)	1.4 (1)	4.3 (3)	5.9 (4)	3.2 (2)	4.8 (3)	3.2 (2)	3.1 (2)	4.7 (3)
異常感	0	4.3 (3)	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	2.8 (2)	2.9 (2)	1.4 (1)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	2.9 (2)	4.8 (3)	3.2 (2)	0	0	4.7 (3)

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえて申請者は、国内外において本剤の有効性に大きな差異はないと考えること、安全性プロファイルについても国内外で大きな差異はないと考えられることから、ブリッジングに基づき海外臨床試験成績を日本人に外挿することは可能と判断したことを説明した。

機構は、睡眠薬の有効性及び安全性評価を適切に行うためには、投与開始後2日間の評価のみの交叉比較試験では不十分であり、本来であればより長期間の評価が可能となるようなプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施すべきであったと考える。しかしながら機構は、本剤の有効成分はゾピクロンの光学活性体であることを踏まえ、交叉比較試験として実施された国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）の成績をもとにブリッジングの可否について検討を行うことは可能と判断し、提示された資料よりブリッジングは成立していると考え、原発性不眠症を対象とした海外臨床試験成績を日本人に外挿して評価することは可能と判断した。なお

機構は、PSG を用いた試験においては観察期及び治療期の各 PSG 検査の前に順応夜を設定すべきであり、本試験においても順応夜を設定した上で試験を実施することが適切であったと考えており、今後の開発に際しては留意すべきと考える。

(2) 本剤の有効性について

1) 睡眠潜時以外の睡眠パラメータへの影響について

機構は、主要評価項目として設定された睡眠潜時以外の睡眠パラメータに対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原発性不眠症患者（非高齢者）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験）の睡眠パラメータは下表のとおりであり、総睡眠時間及び睡眠効率については検討した全ての本剤群でプラセボよりも改善が認められたこと、中途覚醒時間及び中途覚醒回数については、1 mg の作用は弱く、2 mg については、国内外で一貫した傾向は示されなかったが、本剤 3 mg では一貫して統計学的に有意な短縮及び減少が示されたことから、本剤は入眠困難及び中途覚醒のいずれに対しても有効と考えることを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における睡眠パラメータ

		プラセボ	1 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg	ゾルピデム
評価例数	190-126 試験	71	70	69		68	70
	190-045 試験	63	63	63	65	64	64
主観的評価項目							
総睡眠時間 (分)	190-126 試験	360.0 (90.0, 452.5)	390.0 (225.0, 460.0)	397.5 (225.0, 478.5)		420.0 (225.0, 480.0)	411.3 (195.0, 480.0)
	190-045 試験	375.0 (165.0, 461.0)	382.5 (150.0, 4200.0)	412.5 (210.0, 2295.0)	420.0 (232.5, 3900.0)	420.0 (120.0, 4050.0)	411.3 (225.0, 3600.0)
中途覚醒回数 (回)	190-126 試験	3.0 (0.0, 11.0)	3.0 (0.5, 8.0)	2.5 (0.0, 6.5)		2.0 (0.0, 8.0)	2.0 (0.0, 6.0)
	190-045 試験	3.5 (1.0, 12.0)	3.0 (1.0, 13.0)	3.0 (1.0, 7.0)	3.0 (0.5, 7.0)	2.5 (0.5, 15.0)	2.5 (0.5, 11.0)
中途覚醒時間 (分)	190-126 試験	75.0 (3.0, 300.0)	60.0 (0.5, 285.0)	37.5 (0.0, 255.0)		40.0 (0.0, 227.5)	50.0 (0.0, 285.0)
	190-045 試験	42.5 (2.0, 255.0)	35.0 (5.0, 1815.0)	27.5 (3.0, 1837.5)	25.0 (2.5, 210.0)	28.8 (0.5, 990.0)	30.0 (5.0, 1825.0)
客観的評価項目							
総睡眠時間 (分)	190-126 試験	414.0 (279.3, 470.3)	438.3 (292.3, 468.5)	452.5 (227.5, 475.8)		453.4 (313.5, 474.5)	448.6 (338.8, 476.3)
	190-045 試験						
中途覚醒回数 (回)	190-126 試験	4.0 (0.5, 18.0)	4.0 (0.0, 11.0)	3.5 (0.0, 10.0)		2.8 (0.0, 10.0)	3.5 (0.5, 14.0)
	190-045 試験	6.5 (1.5, 21.0)	7.5 (1.5, 19.0)	6.5 (0.5, 24.5)	7.0 (0.0, 22.5)	5.3 (1.0, 24.5)	6.8 (0.5, 21.5)
中途覚醒時間 (分)	190-126 試験	26.3 (1.5, 164.3)	22.5 (1.0, 144.8)	17.8 (0.5, 176.0)		18.8 (0.8, 165.5)	20.0 (1.5, 139.5)
	190-045 試験	39.0 (3.8, 152.5)	35.5 (4.3, 127.5)	30.5 (6.5, 113.5)	29.5 (0.8, 141.8)	25.3 (3.8, 193.5)	30.5 (2.5, 150.3)
睡眠効率 (%)	190-126 試験	86.3 (58.2, 98.0)	91.3 (60.9, 97.6)	94.3 (47.4, 99.2)		94.5 (65.3, 98.9)	93.5 (70.6, 99.3)
	190-045 試験	86.0 (52.0, 95.5)	88.6 (66.0, 97.6)	89.6 (62.4, 97.7)	90.4 (61.7, 99.7)	92.0 (49.4, 98.1)	89.1 (65.2, 99.0)

中央値（最小値，最大値）

表 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験）における睡眠パラメータ

		プラセボ	2 mg	3 mg	
評価例数		190-046 試験 ^{a)}	99	104	
		190-049 試験 ^{b)}	172	543	
		190-050 試験 ^{b)}	226	504	
主観的評価項目	総睡眠時間 (分)	190-046 試験 ^{a)}	366.0 (120.0, 480.0)	399.0 (135.0, 470.0)	406.0 (258.0, 480.0) ^{c)}
		190-049 試験 ^{b)}	345.1 (136.0, 500.0)		381.7 (73.2, 555.0)
		190-050 試験 ^{b)}	345.0 (159.0, 720.0) ^{d)}		396.5 (90.0, 565.0) ^{e)}
	中途覚醒回数 (回)	190-046 試験 ^{a)}	3.0 (0.3, 10.0)	2.7 (0.0, 12.7)	2.4 (0.0, 16.0) ^{c)}
		190-049 試験 ^{b)}	2.2 (0.0, 24.5)		1.6 (0.0, 9.5)
		190-050 試験 ^{b)}	1.8 (0, 14.6)		1.2 (0, 39.0)
	中途覚醒時間 (分)	190-046 試験 ^{a)}	45.0 (2.3, 195.0)	37.1 (0.0, 230.0)	30.2 (2.3, 190.0) ^{c)}
		190-049 試験 ^{b)}	35.7 (0.0, 472.5)		22.5 (0.0, 553.3)
		190-050 試験 ^{b)}	26.1 (0.0, 201.8)		14.7 (0.0, 292.5) ^{e)}
客観的評価項目 (190-046 試験のみ)	中途覚醒回数 (回) ^{a)}	6.0 (0.3, 19.5)	6.5 (0.3, 17.7)	5.7 (0.3, 13.5)	
	中途覚醒時間 (分) ^{a)}	44.1 (3.5, 185.3)	37.1 (4.3, 142.5)	33.8 (3.2, 163.2)	
	睡眠効率 (%) ^{a)}	85.7 (57.3, 96.0)	88.1 (59.0, 98.0)	90.0 (63.5, 98.3)	

中央値 (最小値, 最大値)

a) 二重盲検期全体

b) 投与後 4~6 ヶ月間

c) 104 例、d) 225 例、e) 503 例

機構は、本剤の睡眠構築への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5: 190-046 試験）における睡眠構築に対する影響は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群において、Stage 1 及びレム睡眠の割合が減少し、Stage 2 の割合が増加する傾向が認められたが、Stage 3/4 の割合に対する影響は認められなかったこと、各睡眠段階の絶対値については、Stage 2 及びノンレム睡眠時間の増加が認められたが、その他の睡眠段階及びレム睡眠時間についての影響は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験における睡眠構築への影響

		評価 例数	睡眠段階の比率 (%)			レム睡眠の 割合 (%)
			Stage 1	Stage 2	Stage 3/4	
190-126 試験 (5.3.5.1.1)	プラセボ	71	12.3 (3.8, 35.5) ^{a)}	44.8 (24.0, 62.2) ^{a)}	18.8 (0.0, 52.6) ^{a)}	21.9 (4.3, 39.5)
	1 mg	70	11.3 (4.7, 29.2) ^{b)}	48.1 (31.2, 71.9) ^{b)}	17.7 (0.0, 41.7) ^{b)}	21.1 (3.3, 32.1)
	2 mg	69	10.6 (3.5, 64.2) ^{c)}	49.9 (14.3, 69.2) ^{c)}	17.3 (0.0, 44.3) ^{c)}	21.1 (11.8, 29.9)
	3 mg	68	10.7 (4.1, 30.6) ^{d)}	50.4 (30.0, 72.4) ^{d)}	18.3 (0.0, 46.0) ^{d)}	19.1 (10.4, 26.2)
	ゾルピデム	70	11.9 (3.1, 33.9) ^{e)}	47.8 (34.3, 71.5) ^{e)}	19.3 (0.0, 49.4) ^{e)}	19.1 (10.1, 31.1)
190-045 試験 (5.3.5.1.4)	プラセボ	63	10.0 (4.6, 22.5)	57.5 (35.8, 73.6)	11.1 (0.3, 32.4)	19.9 (2.7, 30.2)
	1 mg	63	9.8 (3.5, 24.9)	58.6 (41.5, 75.7)	11.2 (0.2, 28.7)	20.1 (7.6, 36.4)
	2 mg	63	9.2 (4.0, 28.9)	59.4 (34.8, 73.6)	10.1 (0.0, 32.4)	19.0 (7.3, 30.9)
	2.5 mg	65	9.1 (4.5, 22.5)	60.9 (42.4, 78.8)	11.7 (0.0, 29.7)	18.7 (5.1, 34.8)
	3 mg	64	9.1 (4.1, 34.0)	61.1 (42.4, 73.4)	10.4 (0.0, 25.0)	18.2 (7.2, 31.5)
190-046 試験 (5.3.5.1.8)	ゾルピデム	64	8.7 (2.8, 27.7)	58.4 (39.8, 74.7)	13.0 (0.0, 36.0)	18.5 (4.7, 31.7)
	プラセボ群	99	10.3 (2.5, 25.6)	56.5 (36.0, 74.8)	11.5 (0.4, 29.1) ^{f)}	20.4 (11.9, 36.7)
	2 mg 群	104	9.3 (3.1, 27.7)	58.7 (31.9, 75.4)	12.1 (0.2, 33.1) ^{g)}	19.2 (8.5, 36.6)
	3 mg 群	105	9.2 (2.2, 23.1)	59.3 (42.8, 75.6)	12.9 (0.1, 33.9) ^{h)}	18.2 (8.1, 29.8)

中央値 (最小値, 最大値)

a) 70 例、b) 68 例、c) 68 例、d) 67 例、e) 69 例、f) 94 例、g) 98 例、h) 99 例

機構は、睡眠潜時を主要評価項目と設定して実施された国内外臨床試験においては、プラセボに対する本剤の有効性が検証されており、提示された試験成績より、本剤の睡眠潜時以外の睡眠パラメータ（総睡眠時間、中途覚醒回数及び中途覚醒時間）に対する有効性は示唆されているとの申請者の説明に大きな問題はないと考える。

2) 長期投与時の有効性について

機構は、日本人患者を対象としてプラセボに対する本剤の有効性が検討されたのは、各期 2 日間投与の交叉比較法により検討された国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）のみであるが、本剤を長期

投与したときの有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）での各投与群における投与開始 24 週間までの各睡眠パラメータは下表のとおりであり、いずれの投与群においても、投与前と比較して主観的睡眠潜時の短縮が認められ、24 週間の投与期間を通じてその効果が維持されたことを説明した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）における非高齢者の睡眠潜時の経時推移（分）

	投与前	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	最終評価時
2 mg 群 ^{a)}	60.0 (15, 240) 84 例	30.0 (0, 180) 81 例	30.0 (5, 90) 79 例	30.0 (0, 120) 75 例	20.0 (0, 120) 72 例	25.0 (1, 120) 70 例	20.0 (0, 120) 70 例	27.5 (0, 240) 84 例
3 mg 群 ^{a)}	60.0 (20, 240) 77 例	30.0 (2, 120) 73 例	20.0 (3, 120) 72 例	20.0 (5, 150) 69 例	20.0 (5, 120) 67 例	20.0 (0, 300) 66 例	20.0 (5, 240) 65 例	20.0 (3, 240) 75 例

中央値（最小値，最大値）

a) 割付時の用量

また申請者は、海外においては、6 ヶ月間のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験）が主観的睡眠潜時を主要評価項目として実施され、本剤 3 mg について投与 1 ヶ月後から投与 6 ヶ月後までの有効性は維持されていると考えることを説明した。なお申請者は、プラセボ群において経時的な睡眠潜時の短縮が認められたものの、原発性不眠症を対象とした他の不眠症治療薬の長期投与試験においても同様の傾向が認められていること（Mayer G et al, *Sleep*, 32: 351-360, 2009）、このような傾向が認められた明確な理由は不明であるが、長期にわたる治験に参加することにより、睡眠に影響を及ぼす生活習慣が徐々に改善した可能性が考えられることを説明した。

表 海外プラセボ対照試験（5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験）における主観的睡眠潜時の経時推移（分）

		投与前	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月	6 ヶ月
190-049 試験	プラセボ群	186 例	165 例	171 例	171 例	171 例	172 例	172 例
		75.0 (0, 750.0)	52.5 (5.0, 330.0)	50.0 (5.0, 330.0)	45.0 (3.0, 330.0)	45.0 (3.0, 346.0)	43.8 (3.7, 620.0)	45.0 (2.8, 333.0)
	本剤群	557 例	531 例	540 例	542 例	542 例	543 例	543 例
		60.0 (0, 690.0)	31.3 (4.3, 230.0)	30.0 (3.5, 508.8)	30.0 (2.5, 565.0)	30.0 (2.6, 565.0)	30.0 (1.8, 565.0)	30.0 (2.0, 565.0)
190-050 試験	プラセボ群	280 例	219 例	225 例	226 例	226 例	226 例	226 例
		68.9 (4.1, 346.7)	52.5 (3.0, 289.0)	45.0 (3.8, 315.0)	43.6 (3.4, 330.0)	45.0 (2.6, 315.0)	42.3 (3.5, 315.0)	44.2 (3.1, 315.0)
	本剤群	547 例	495 例	500 例	501 例	501 例	502 例	504 例
		66.5 (5.2, 311.5)	28.8 (2.5, 300.0)	26.3 (1.0, 196.7)	25.0 (1.0, 292.5)	26.3 (1.5, 270.0)	25.0 (1.3, 217.5)	26.3 (3.4, 196.7)

中央値（最小値，最大値）

機構は、日本人患者における本剤のプラセボに対する有効性は、交叉比較試験として各期 2 日間での検討しかなされていないが、海外においては 6 ヶ月間のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施されており、当該試験において本剤 3 mg 群の投与 4～6 ヶ月間の睡眠潜時についてプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められていること、非盲検試験ではあるものの、日本人患者を対象とした 26 週間の長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）では本剤の有効性が示唆されていると考えられることから、本剤を長期投与した場合にも一定の有効性は期待できるものと考ええる。一方で機構は、本剤を漫然と投与すべきではないと考えることから、継続投与についてはゾピクロン製剤と同様の注意喚起を行った上で、定期的にその要否を検討すべきであると考ええる。なお、本剤の長期投与時の有効性及び安全性は、製造販売後調査において検討を行う必要があると考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、高齢者の不眠症患者に本剤が使用されることが想定されることから、高齢者における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）における患者日誌による睡眠パラメータの投

与後 4 週間の推移は下表のとおりであり、高齢者においても非高齢者と同様に改善することが示唆されていると考えることを説明した。

表 日本人高齢/非高齢不眠症患者（精神疾患なし）における睡眠パラメータ（5.3.5.1.2: 190-150 試験）

		非高齢者		高齢者	
		2 mg 群 ^{a)}	3 mg 群 ^{a)}	1 mg 群 ^{a)}	2 mg 群 ^{a)}
評価例数		41	40	42	41
睡眠潜時（分）	投与前	60.0 (15.0, 180.0)	55.0 (20.0, 200.0)	60.0 (15.0, 150.0)	60.0 (20.0, 240.0)
	最終評価時	20.0 (2.0, 300.0)	20.0 (2.0, 180.0)	30.0 (5.0, 120.0)	30.0 (5.0, 187.5)
総睡眠時間（分）	投与前	290.0 (180.0, 360.0)	300.0 (185.0, 420.0)	310.0 (70.0, 420.0)	300.0 (160.0, 430.0)
	最終評価時	340.0 (180.0, 460.0)	360.0 (170.0, 490.0)	380.0 (120.0, 465.0)	370.0 (195.0, 470.0)
中途覚醒時間（分）	投与前	60.0 (0.0, 165.0)	33.8 (0.0, 180.0)	40.0 (10.0, 240.0)	50.0 (0.0, 240.0)
	最終評価時	10.0 (0.0, 180.0)	10.0 (0.0, 120.0)	30.0 (0.0, 240.0)	20.0 (0.0, 240.0)
中途覚醒回数（回）	投与前	1.0 (0.0, 4.0)	1.8 (0.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (0.0, 4.0)
	最終評価時	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 2.0)	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 5.0)

中央値（最小値，最大値）

a) 割付時の用量

また申請者は、高齢原発性不眠症患者を対象として本剤又はプラセボを 14 日間投与した海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験）における睡眠パラメータは下表のとおりであり、本剤 1 mg 群においては、総睡眠時間、中途覚醒時間及び中途覚醒回数についてプラセボ群と比較して明確な改善が認められなかったものの、本剤 2 mg 群においてはいずれの睡眠パラメータについてもプラセボ群と比較して改善が認められたことを説明した。

表 外国人高齢原発性不眠症患者における睡眠パラメータ

	190-047 試験		190-048 試験		
	プラセボ群	2 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群
評価例数	128	136	79	70	79
主観的評価					
睡眠潜時（分）	55.0 (7.3, 540.0)	26.5 (5.0, 165.0)	52.0 (4.7, 540.0)	35.9 (0.0, 348.0) p = 0.0120 ^{a)}	36.2 (5.4, 410.0) p = 0.0034 ^{a)}
総睡眠時間（分）	324.4 (0.0, 461.3)	386.9 (217.5, 480.3)	345.0 (0.0, 475.7)	352.1 (179.4, 515.6)	383.2 (105.0, 522.5)
中途覚醒時間（分）	90.6 (7.5, 270.0) ^{b)}	75.0 (0.0, 235.0) ^{c)}	58.1 (0.0, 267.5) ^{d)}	63.5 (0.0, 202.5)	49.5 (1.5, 282.0)
中途覚醒回数（回）	2.3 (1.0, 11.3) ^{b)}	2.0 (1.0, 9.0) ^{c)}	1.9 (0.0, 4.4) ^{d)}	2.0 (0.0, 5.3)	1.6 (0.1, 5.7)
客観的評価					
睡眠潜時（分）	30.4 (4.1, 173.1)	14.8 (2.0, 102.1) p < 0.0001 ^{a)}			
中途覚醒時間（分）	91.2 (29.5, 216.0)	81.7 (29.5, 175.0)			
中途覚醒回数（回）	9.3 (3.0, 22.0)	8.8 (2.5, 30.0)			
睡眠効率（%）	74.6 (24.7, 91.6)	80.4 (59.3, 92.3) p < 0.0001 ^{a)}			

中央値（最小値，最大値）

a) プラセボ群との対比較（順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析）

b) 126 例、c) 134 例、d) 78 例

さらに申請者は、高齢者の睡眠構築に及ぼす本剤の影響について、PSG による検討を行った海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6: 190-047 試験）における各睡眠段階の割合は下表のとおりであり、非高齢者と異なり、Stage 3/4 の割合が減少する傾向にあったものの、本剤群とプラセボ群との差はわずかであり、Stage 3/4 の絶対値に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 外国人高齢原発性不眠症患者の睡眠構築に対する影響（5.3.5.1.6: 190-047 試験）

	評価例数	睡眠段階の比率（%）			レム睡眠の割合（%）
		Stage 1	Stage 2	Stage 3/4	
プラセボ群	128	11.6 (3.6, 30.5)	57.7 (23.6, 86.9)	10.8 (0.0, 37.5)	19.1 (8.3, 32.6) ^{a)}
2 mg 群	136	12.0 (3.3, 37.9)	60.3 (28.1, 77.8)	7.4 (0.0, 39.1)	17.3 (7.7, 32.2)

中央値（最小値，最大値）、a) 127 例

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある年齢以外の因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）における患者背景別の主観的及び客観的睡眠潜時は下表のとおりであり、いずれの部分集団においてもプラセボと比較して本剤投与時の睡眠潜時が短縮する傾向が認められたことを説明した。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）における患者背景別の睡眠潜時（分）

		プラセボ		本剤			ゾルピデム
				1 mg	2 mg	3 mg	
主観的睡眠潜時（分）							
性別	男性	45.0 (25.0, 210.0) 42 例	36.3 (10.0, 150.0) 42 例	25.0 (5.0, 120.0) 40 例	20.0 (3.0, 90.0) 40 例	25.0 (5.0, 120.0) 42 例	
	女性	40.0 (12.5, 205.0) 29 例	28.8 (12.5, 202.5) 28 例	30.0 (3.0, 70.0) 29 例	20.0 (5.0, 142.5) 28 例	20.0 (0.0, 150.0) 28 例	
BMI	25 kg/m ² 以下	45.0 (12.5, 210.0) 56 例	32.5 (10.0, 150.0) 55 例	23.8 (3.0, 120.0) 54 例	20.0 (3.0, 90.0) 53 例	22.5 (0.0, 120.0) 55 例	
	25 kg/m ² 超	35.0 (12.5, 170.0) 15 例	35.0 (12.5, 202.5) 15 例	30.0 (4.0, 70.0) 15 例	22.5 (5.0, 142.5) 15 例	22.5 (7.5, 150.0) 15 例	
前治療薬	なし	40.0 (12.5, 205.0) 61 例	30.0(10.0, 150.0) 60 例	25.0 (3.0, 112.5) 59 例	20.0 (3.0,90.0) 58 例	20.0 (0.0, 150.0) 61 例	
	あり	68.8 (15.0, 210.0) 10 例	47.5 (15.0, 202.5) 10 例	37.5 (17.5, 120.0) 10 例	27.5 (12.5, 142.5) 10 例	25.0 (7.5, 65.0) 9 例	
ベースライン睡眠潜時（分）	75 分未満	35.0 (12.5, 205.0) 35 例	26.3 (10.0, 90.0) 34 例	22.5 (4.0, 45.0) 34 例	20.0 (3.0, 85.0) 34 例	22.5 (0.0, 150.0) 35 例	
	75 分以上	60.0 (12.5, 210.0) 36 例	45.0 (10.0, 202.5) 36 例	30.0 (3.0, 120.0) 35 例	20.0 (5.0, 142.5) 34 例	22.5 (0.0, 120.0) 35 例	
客観的睡眠潜時（分）							
性別	男性	22.3 (3.8, 194.5) 42 例	18.1 (1.0, 88.8) 42 例	11.1 (0.3, 132.3) 40 例	8.5 (0.3, 48.3) 40 例	7.0 (0.3, 96.3) 42 例	
	女性	22.8 (0.8, 96.5) 29 例	14.3 (0.5, 79.8) 28 例	16.8 (0.3, 69.3) 29 例	10.6 (0.0, 59.3) 28 例	7.5 (0.0, 146.5) 28 例	
BMI	25 kg/m ² 以下	24.8 (0.8, 194.5) 56 例	18.3 (0.5, 88.8) 55 例	11.3 (0.3, 132.3) 54 例	10.5 (0.8, 48.3) 53 例	8.0 (0.0, 96.3) 55 例	
	25 kg/m ² 超	20.0 (3.8, 96.5) 15 例	10.5 (1.0, 79.8) 15 例	11.3 (0.3, 69.3) 15 例	8.3 (0.0, 59.3) 15 例	5.8 (0.3, 146.5) 15 例	
前治療薬	なし	21.8 (0.8, 194.5) 61 例	15.9 (0.5, 88.8) 60 例	11.0 (0.3, 132.3) 59 例	9.3 (0.0, 59.3) 58 例	7.0 (0.0, 146.5) 61 例	
	あり	51.3 (4.5, 159.3) 10 例	46.5 (6.0, 79.8) 10 例	35.8 (1.8, 69.3) 10 例	15.5 (2.5, 28.3) 10 例	21.0 (2.3, 36.0) 9 例	
ベースライン睡眠潜時（分）	75 分未満	21.8 (0.8, 162.3) 35 例	13.8 (0.5, 79.8) 34 例	11.0 (0.3, 64.0) 34 例	10.4 (0.0, 59.3) 34 例	8.0 (0.3, 146.5) 35 例	
	75 分以上	25.1 (3.5, 194.5) 36 例	20.8 (1.0, 88.8) 36 例	11.5 (0.3, 132.3) 35 例	9.8 (0.3, 48.3) 34 例	6.0 (0.0, 96.3) 35 例	

中央値（最小値，最大値）

機構は、提示された国内外臨床試験成績より、本剤の高齢者における有効性について、非高齢者と大きく異なるものではないとの申請者の説明に大きな問題はなく、その他の背景因子について現段階では本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いものとするが、本剤の有効性及び安全性に及ぼす背景因子の影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

4) 解析から除外された測定値が試験結果に及ぼす影響について

機構は、海外臨床試験において、解析から除外された測定値が散見されることから、当該測定値を除外して解析することの妥当性及び除外された測定値が試験結果に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験における主観的評価指標のうち、原発性不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5: 190-046 試験）及び高齢原発性不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6: 190-047 試験）では睡眠潜時、中途覚醒時間又は総睡眠時間について 540 分を超える測定値を、高齢原発性不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 190-048 試験）では睡眠潜時又は中途覚醒時間について 540 分を超える測定値を、原発性不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.9: 190-050 試験）、二次性不眠症患者

を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 190-052 試験、5.3.5.1.11: 190-054 試験、5.3.5.1.12: 190-055 試験）では睡眠潜時又は中途覚醒時間について 540 分を超える測定値並びに総睡眠時間について 840 分を超える測定値をそれぞれ除外して解析したこと、当該データの解析上の取扱いについて、190-046 試験、190-047 試験、190-048 試験、190-054 試験⁵³⁾ 及び 190-055 試験⁵³⁾ についてはプロトコル固定後、開鍵前に規定したが、190-050 試験及び 190-052 試験においては開鍵後に規定したことを説明した。また申請者は、除外した測定値の基準値について、190-046 試験及び 190-047 試験においては、PSG を用いた評価を行っており、PSG の記録時間は 8 時間と定めていたことから、主観的評価指標についても 8 時間を超える値は患者の記載ミスの可能性が考えられるが、睡眠潜時、中途覚醒時間又は総睡眠時間が 540 分以下であれば、不眠症患者の生理的変動の範囲内であると考え、解析からの除外規定を設定したこと、その他の試験については、データの蓄積により総睡眠時間が 840 分以下であれば不眠症患者の生理的変動の範囲内と判断可能と考え、基準を変更したことを説明した。なお申請者は、基準値を超えた値のほとんどは安定して低値で推移したデータ中に単発的に認められた極端な外れ値と考えていることを説明した。その上で申請者は、基準値を超えた時点のデータを除外しない解析及びベースライン値が基準値を超えた症例の全時点データを除外した解析を実施したところ、いずれの試験においても主要評価項目の解析結果においては同様な結論が得られたこと、その他の評価項目についても、データの取り扱いの規定に関わらず同様の傾向が認められたことから、これらの値を除外したことによる有効性評価への影響は限定的であったと考えることを説明した。

機構は、主要評価におけるデータの取り扱いについては試験計画時にあらかじめ規定しておくべき事項であり、少なくとも開鍵前にはその詳細について確定した上で解析を実施すべきと考えることから、今後の開発に際しては十分留意すべきと考える。その上で機構は、除外されたデータを含めた解析結果についても同様の結果が示されており、その他の副次評価においても同様の結果が得られていることを踏まえると、本剤の有効性は示されていると判断することは可能であると考え。

(3) 日中の機能に対する本剤の影響について

機構は、不眠症治療の目的の一つは翌日の日中活動機能を改善することにあると考えられることから、翌日の日中活動機能に対する本剤の影響及び翌日への残遺効果について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）における患者による日中活動機能⁵⁴⁾（日中の活動能力及び身体健康感）並びに残遺効果⁵⁵⁾ の評価は下表のとおりであり、日中活動機能については本剤 2 mg 以上で改善することが示唆されたこと、日中の集中力・注意力及び日中の眠気については、投与前と比較して悪化する傾向にはなく、残遺効果は認められなかったことを説明した。

⁵³⁾ 総睡眠時間については、開鍵後に規定した。

⁵⁴⁾ 0 = 悪かった、10 = 非常によかったとして 0～10 の整数値での評価。

⁵⁵⁾ 0 = 非常に眠かった、10 = 十分に目覚めていたとして 0～10 の整数値で評価。

表 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）における日中活動機能及び残遺効果

		プラセボ	本剤			ゾルピデム
			1 mg	2 mg	3 mg	
日中の活動能力	投与前	6.4 ± 2.1 (71)	6.2 ± 2.2 (69)	6.3 ± 2.2 (69)	6.4 ± 2.0 (68)	6.3 ± 2.3 (70)
	投与後	6.1 ± 2.1 (70)	6.4 ± 2.0 (68)	6.7 ± 2.2 (69)	6.5 ± 2.2 (67)	6.7 ± 1.9 (68)
身体健康感	投与前	6.3 ± 2.2 (71)	6.1 ± 2.2 (69)	6.3 ± 2.2 (69)	6.4 ± 2.0 (68)	6.2 ± 2.2 (70)
	投与後	6.1 ± 2.2 (70)	6.3 ± 2.0 (68)	6.6 ± 2.2 (69)	6.7 ± 2.3 (67)	6.5 ± 2.0 (68)
日中の集中力・注意力	投与前	6.5 ± 2.1 (71)	6.0 ± 2.2 (69)	6.2 ± 2.2 (69)	6.5 ± 2.0 (68)	6.2 ± 2.3 (70)
	投与後	6.0 ± 2.2 (70)	6.2 ± 2.2 (68)	6.7 ± 2.1 (69)	6.5 ± 2.4 (67)	6.6 ± 2.1 (68)
日中の眠気	投与前	6.3 ± 2.4 (71)	5.8 ± 2.4 (69)	6.2 ± 2.4 (69)	6.2 ± 2.2 (68)	6.3 ± 2.6 (70)
	投与後	5.8 ± 2.3 (70)	5.9 ± 2.3 (68)	6.6 ± 2.3 (69)	6.3 ± 2.6 (67)	6.3 ± 2.4 (68)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）における高齢者及び非高齢者別の日中活動機能及び残遺効果の評価は下表のとおりであり、投与前と比較して日中活動機能の改善が認められたことを説明した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）における日中活動機能及び残遺効果

		非高齢者		高齢者	
		2 mg 群（41 例）	3 mg 群（40 例）	1 mg 群（42 例）	2 mg 群（41 例）
日中の眠気	投与前	4.6 ± 1.9	4.9 ± 1.8	5.1 ± 2.2	5.2 ± 1.6
	最終評価時 ^{a)}	5.9 ± 1.8	6.2 ± 1.6	6.6 ± 1.7	6.3 ± 1.8
日中の活動能力	投与前	4.6 ± 1.8	4.9 ± 1.8	5.2 ± 1.9	5.7 ± 1.7
	最終評価時 ^{a)}	6.2 ± 1.7	6.5 ± 1.5	6.6 ± 1.7	6.6 ± 1.6

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 4 週間までの最終評価時

さらに申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）における残遺効果に関連する有害事象⁵⁶⁾の発現率は下表のとおりであり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）においては本剤投与時に傾眠の発現率が用量の増加に伴って高くなったが、本剤 2 及び 3 mg 並びにゾルピデム投与時で大きな差異は認められず、いずれの事象も軽度であったこと、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）においては高用量群で発現率が高かったがほとんどが軽度の事象であったこと、また海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における用量反応関係は明確でなく、ほとんどが軽度の事象であったことを説明した。

表 国内外臨床試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験及び 5.3.5.1.4: 190-045 試験）における残遺効果に関連する有害事象

	190-126 試験 (5.3.5.1.1)					190-045 試験 (5.3.5.1.4)					
	プラセボ	本剤			ゾルピ デム	プラセボ	本剤				ゾルピ デム
		1 mg	2 mg	3 mg			1 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg	
評価例数	71	70	69	68	70	63	63	63	65	64	64
残遺効果に関連 する有害事象	2.8 (2)	1.4 (1)	4.3 (3)	7.4 (5)	7.1 (5)	6.3 (4)	7.9 (5)	3.2 (2)	3.1 (2)	9.4 (6)	17.2 (11)
傾眠	2.8 (2)	1.4 (1)	4.3 (3)	5.9 (4)	4.3 (3)	3.2 (2)	4.8 (3)	3.2 (2)	3.1 (2)	4.7 (3)	9.4 (6)
浮動性めまい	0	0	0	2.9 (2)	4.3 (3)	4.8 (3)	3.2 (2)	0	0	4.7 (3)	10.9 (7)

発現率（%）（発現例数）

⁵⁶⁾ MedDRA PT で活動性低下、注意力障害、注意力維持の変化、傾眠、浮動性めまい及び運動性低下に該当する事象。

表 国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）における残遺効果に関連する有害事象

	投与開始～4 週				4～24 週			
	非高齢者		高齢者		非高齢者		高齢者	
	2 mg 群	3 mg 群	1 mg 群	2 mg 群	2 mg 群	3 mg 群	1 mg 群	2 mg 群
評価例数	41	40	42	41	36	43	38	38
残遺効果に関連する有害事象	4.9 (2)	12.5 (5)	4.8 (2)	9.8 (4)	2.8 (1)	2.3 (1)	2.6 (1)	0
傾眠	2.4 (1)	10.0 (4)	2.4 (1)	4.9 (2)	2.8 (1)	2.3 (1)	2.6 (1)	0
浮動性めまい	0	2.5 (1)	2.4 (1)	4.9 (2)	0	0	0	0
注意力障害	2.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、原発性不眠症患者を対象とした海外臨床試験（非高齢者: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、高齢者: 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験）における残遺効果に関連する有害事象⁵⁶⁾の発現率は下表のとおりであり、非高齢者においては浮動性めまいの発現率が 2 mg 群と比較して 3 mg 群で多く認められ、高度の傾眠及び浮動性めまいは 3 mg 群のみで認められたこと、高齢者においては浮動性めまいが 1 mg 群と比較して 2 mg 群で高頻度に認められ、中等度及び高度の事象も認められたが、用量間で重症度に差異は認められなかったことを説明した。

表 海外臨床試験における残遺効果に関連する有害事象

	非高齢者 ^{a)}			高齢者 ^{b)}		
	プラセボ	2 mg	3 mg	プラセボ	1 mg	2 mg
評価例数	574	104	1246	402	72	409
残遺効果に関連する有害事象	5.7 (33)	11.5 (12)	14.6 (182)	5.7 (23)	8.3 (6)	8.6 (35)
傾眠	3.0 (17)	8.7 (9)	8.8 (110)	4.5 (18)	6.9 (5)	4.2 (17)
浮動性めまい	3.3 (19)	4.8 (5)	6.8 (85)	2.0 (8)	1.4 (1)	4.9 (20)
注意力障害	0	0	0	0	0	0.2 (1)

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験（二重盲検期）、5.3.5.1.9: 190-050 試験

b) 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験

なお申請者は、注意力評価に関する課題⁵⁷⁾に対する反応を指標とした臨床薬理試験（参考 5.3.4.1.1: 190-024 試験）において、本剤 2 及び 3 mg 投与 9.5 時間後の注意力は、フルラゼパム 30 mg 投与時と同程度低下しており残遺効果が認められているが、自動車運転技能を指標とした臨床薬理試験（参考 5.3.5.4.6: 190-059 試験）において、ブレーキ反応時間の投与前からの変化量は、プラセボ投与時と本剤 3 mg 投与時で大きな差異は認められなかったこと、不眠症患者を対象とした国内外臨床試験において、日中の活動に関する評価項目でプラセボと比較して悪化傾向は認められておらず、残遺効果に関連する有害事象の発現頻度も高くないことから、本剤投与により日中の活動に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、現在提示されている成績からは、本剤による翌日の日中活動機能に対する改善効果については、明確になっていないものとする。また機構は、国内外臨床試験において本剤投与後に残遺効果が認められており、海外で実施された臨床薬理試験においてもフルラゼパムと同程度の残遺効果が認められていること、本剤の有効成分がゾピクロンの光学活性体であり、薬物動態は本剤及びゾピクロンを等量となるように投与した場合で大きく異なること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を考慮すると、本剤投与時の残遺効果について、既存の不眠症治療薬と同様の注意喚起を行う必要があると考える。なお、翌日の日中活動機能に対する本剤の影響及び残遺効果については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

⁵⁷⁾ 単純反応時間、数字検出課題及び選択反応時間の合計スコアにより評価することと設定された。

(4) 安全性について

1) 味覚異常について

機構は、本剤による味覚異常の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原発性不眠症患者を対象とした国内外臨床試験における味覚異常の発現率は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）において、プラセボ群 1.4 %（1/71 例）、1 mg 群 5.7 %（4/70 例）、2 mg 群で 8.7 %（6/69 例）、3 mg 群で 16.2 %（11/68 例）、ゾルピデム群 1.4 %（1/70 例）であり、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）においては、プラセボ群 1.6 %（1/63 例）、1 mg 群 4.8 %（3/63 例）、2 mg 群 4.8 %（3/63 例）、2.5 mg 群 9.2 %（6/65 例）、3 mg 群 7.8 %（5/64 例）、ゾルピデム群 0 %（0/64 例）であり、日本人において外国人より発現率が高い傾向が認められ、国内外ともに用量の増加に伴って発現率の上昇が認められたが、ほとんどが軽度であったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）及び海外臨床試験（非高齢者: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、高齢者: 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験）における味覚異常の発現状況は下表のとおりであり、ほとんどが軽度であったが、中等度及び高度の味覚異常は高用量投与時に多く認められたこと、高齢者と比較して非高齢者で味覚異常が多く認められたが、高齢者では加齢による味覚の低下が生じている可能性が推察されることを説明した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）における味覚異常

投与開始～4 週				4～24 週			
非高齢者		高齢者		非高齢者		高齢者	
2 mg 群	3 mg 群	1 mg 群	2 mg 群	2 mg 群	3 mg 群	1 mg 群	2 mg 群
48.8 (20/41)	55.0 (22/40)	11.9 (5/42)	31.7 (13/41)	5.6 (2/36)	2.3 (1/43)	13.2 (5/38)	5.3 (2/38)
発現率 (%) (発現例数/評価例数)							

表 海外臨床試験における味覚異常

非高齢者 ^{a)}			高齢者 ^{b)}		
プラセボ	2 mg	3 mg	プラセボ	1 mg	2 mg
3.0 (17/574)	16.3 (17/104)	24.0 (299/1246)	1.0 (4/402)	8.3 (6/72)	12.2 (50/409)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験（二重盲検期）、5.3.5.1.9: 190-050 試験

b) 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験

また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）及び海外臨床試験（非高齢者: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、高齢者: 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験）における発現時期別の味覚異常の発現率は下表のとおりであり、ほとんどの症例で投与開始後 1 週間以内に発現したことを説明した。さらに申請者は、本剤投与により発現した味覚異常のほとんどが投与中に回復したこと、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）では味覚異常による中止例が 1 例認められたが、重症度は軽度であり無処置で回復したことから、本剤投与により高頻度で味覚異常が発現するものの、臨床使用に当たって重大なリスクにはならないと考えることを説明した。

表 国内外臨床試験における発現時期別の味覚異常

			≤1 週	1 < ≤2 週	2 < ≤4 週	4 < ≤8 週	8 < ≤12 週	12 週 <
国内 ^{a)}	非高齢者	評価例数	81	81	80	79	74	73
		初発	40.7 (33)	4.9 (4)	6.3 (5)	2.5 (2)	1.4 (1)	0
		再発	0	0	1.3 (1)	0	0	1.4 (1)
	高齢者	評価例数	83	81	77	76	72	71
		初発	19.3 (16)	0	2.6 (2)	1.3 (1)	5.6 (4)	2.8 (2)
		再発	0	0	0	0	0	0
海外	非高齢者 ^{b)}	評価例数	1350	1293	1274	1225	927	853
		初発	18.4 (248)	1.3 (17)	1.1 (14)	1.2 (15)	1.1 (10)	1.3 (11)
		再発	0.9 (12)	0.1 (1)	0.2 (3)	0.6 (7)	0.1 (1)	0.9 (8)
	高齢者 ^{c)}	評価例数	481	466	206	175	159	29
		初発	9.6 (46)	1.1 (5)	0.5 (1)	1.7 (3)	0.6 (1)	0
		再発	1.0 (5)	0.2 (1)	0	0	0	0

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.2: 190-150 試験 (精神疾患なし)

b) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験 (二重盲検期)、5.3.5.1.9: 190-050 試験

c) 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験

機構は、本剤投与初期に認められる味覚異常について、その多くが軽度であり、投与中に回復していることから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、味覚異常の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

2) 神経系及び精神系の有害事象について

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

申請者は、原発性不眠症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 190-126 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.4: 190-045 試験) における神経系障害及び精神障害関連の有害事象⁵⁸⁾ 発現率は下表のとおりであり、主な事象は傾眠、頭痛及び浮動性めまいであり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 190-126 試験) においては投与量の増加に伴い傾眠の発現率が上昇する傾向が認められたものの、海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.4: 190-045 試験) においては、味覚異常を除き明確な用量反応関係は認められなかったこと、認められた事象は国内外ともにほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 国内外臨床試験 (5.3.5.1.1: 190-126 試験及び 5.3.5.1.4: 190-045 試験) における神経系障害及び精神障害に関連する有害事象

	190-126 試験 (5.3.5.1.1)					190-045 試験 (5.3.5.1.4)					
	プラセボ	本剤			ゾルピデム	プラセボ	本剤				ゾルピデム
		1 mg	2 mg	3 mg			1 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg	
評価例数	71	70	69	68	70	63	63	63	65	64	64
神経系障害及び精神障害全体	5.6 (4)	7.1 (5)	13.0 (9)	22.1 (15)	12.9 (9)	15.9 (10)	17.5 (11)	15.9 (10)	16.9 (11)	23.4 (15)	25.0 (16)
味覚異常	1.4 (1)	5.7 (4)	8.7 (6)	16.2 (11)	1.4 (1)	1.6 (1)	4.8 (3)	4.8 (3)	9.2 (6)	7.8 (5)	0
傾眠	2.8 (2)	1.4 (1)	4.3 (3)	5.9 (4)	4.3 (3)	3.2 (2)	4.8 (3)	3.2 (2)	3.1 (2)	4.7 (3)	9.4 (6)
頭痛	1.4 (1)	0	1.4 (1)	1.5 (1)	0	9.5 (6)	4.8 (3)	6.3 (4)	3.1 (2)	9.4 (6)	9.4 (6)
浮動性めまい	0	0	0	2.9 (2)	4.3 (3)	4.8 (3)	3.2 (2)	0	0	4.7 (3)	10.9 (7)
異常な夢	0	0	0	0	0	1.6 (1)	1.6 (1)	1.6 (1)	0	1.6 (1)	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1.6 (1)	0	1.6 (1)	0

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし) 及び海外臨床試験 (非高齢者: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、高齢者: 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験) における神経系障害及び精神障害関連有害事象⁵⁸⁾ の発現率は下表のとおりであり、国内長期投与試験 (5.3.5.1.2: 190-150 試験) においては、ほとんどが軽度の事象であったこと、海外第Ⅲ相試験においては、非高齢者において不安及びうつ病が多く認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であり、臨床上大きな問題とはならないと考えることを説明

⁵⁸⁾ MedDRA SOC で「神経系障害」及び「精神障害」に該当する事象。

した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）における神経系障害及び精神障害関連有害事象

	投与開始～4 週				4～24 週			
	非高齢者		高齢者		非高齢者		高齢者	
	2 mg 群	3 mg 群	1 mg 群	2 mg 群	2 mg 群	3 mg 群	1 mg 群	2 mg 群
評価例数	41	40	42	41	36	43	38	38
神経系障害及び精神障害全体	53.7 (22)	62.5 (25)	23.8 (10)	36.6 (15)	13.9 (5)	7.0 (3)	18.4 (7)	10.5 (4)
味覚異常	48.8 (20)	55.0 (22)	11.9 (5)	31.7 (13)	5.6 (2)	2.3 (1)	13.2 (5)	5.3 (2)
傾眠	2.4 (1)	10.0 (4)	2.4 (1)	4.9 (2)	2.8 (1)	2.3 (1)	2.6 (1)	0
頭痛	2.4 (1)	0	7.1 (3)	7.3 (3)	2.8 (1)	0	0	5.3 (2)
浮動性めまい	0	2.5 (1)	2.4 (1)	4.9 (2)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	5.3 (2)	0

発現率 (%) (発現例数)

表 海外臨床試験における神経系障害及び精神障害に関連する有害事象

	非高齢者 ^{a)}			高齢者 ^{b)}		
	プラセボ	2 mg	3 mg	プラセボ	1 mg	2 mg
評価例数	574	104	1246	402	72	409
神経系障害及び精神障害全体	27.9 (160)	44.2 (46)	49.5 (617)	19.4 (78)	29.2 (21)	31.5 (129)
味覚異常	3.0 (17)	16.3 (17)	24.0 (299)	1.0 (4)	8.3 (6)	12.2 (50)
傾眠	3.0 (17)	8.7 (9)	8.8 (110)	4.5 (18)	6.9 (5)	4.2 (17)
頭痛	15.9 (91)	19.2 (20)	17.3 (216)	13.2 (53)	15.3 (11)	13.4 (55)
浮動性めまい	3.3 (19)	4.8 (5)	6.8 (85)	2.0 (8)	1.4 (1)	4.9 (20)
異常な夢	2.3 (13)	2.9 (3)	2.5 (31)	0.2 (1)	2.8 (2)	1.0 (4)
不安	0.9 (5)	2.9 (3)	2.7 (34)	0.5 (2)	1.4 (1)	1.7 (7)
うつ病	0.9 (5)	3.8 (4)	3.2 (40)	0	0	0.7 (3)
神経過敏	1.7 (10)	4.8 (5)	2.6 (33)	0.7 (3)	0	2.0 (8)

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験（二重盲検期）、5.3.5.1.9: 190-050 試験

b) 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験

また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）及び海外臨床試験（非高齢者: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、高齢者: 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験）における傾眠、頭痛及び浮動性めまいの初発時期別の発現率は下表のとおりであり、頭痛については投与期間を通じて発現が認められた一方、傾眠及び浮動性めまいについては投与初期に多く認められたことを説明した。

表 国内外臨床試験における発現時期別の有害事象（初発例）

		≤1 週	1 < ≤2 週	2 < ≤4 週	4 < ≤8 週	8 < ≤12 週	12 週 <
傾眠							
国内 ^{a)}	非高齢者	4.9 (4/81)	1.2 (1/81)	0 (0/80)	0 (0/79)	1.4 (1/74)	1.4 (1/73)
	高齢者	2.4 (2/83)	0 (0/81)	1.3 (1/77)	1.3 (1/76)	0 (0/72)	0 (0/71)
海外	非高齢者 ^{b)}	4.5 (61/1350)	0.9 (11/1293)	1.1 (14/1274)	0.8 (10/1225)	1.1 (10/927)	1.4 (12/853)
	高齢者 ^{c)}	3.7 (18/481)	0.4 (2/466)	0.5 (1/206)	0 (0/175)	0.6 (1/159)	0 (0/29)
頭痛							
国内 ^{a)}	非高齢者	0 (0/81)	0 (0/81)	1.3 (1/80)	1.3 (1/79)	0 (0/74)	0 (0/73)
	高齢者	4.8 (4/83)	1.2 (1/81)	1.3 (1/77)	0 (0/76)	1.4 (1/72)	0 (0/71)
海外	非高齢者 ^{b)}	3.4 (46/1350)	2.9 (38/1293)	3.6 (46/1274)	3.2 (39/1225)	2.3 (21/927)	5.4 (46/853)
	高齢者 ^{c)}	6.0 (29/481)	3.4 (16/466)	3.9 (8/206)	3.4 (6/175)	4.4 (7/159)	0 (0/29)
浮動性めまい							
国内 ^{a)}	非高齢者	1.2 (1/81)	0 (0/81)	0 (0/80)	0 (0/79)	0 (0/74)	0 (0/73)
	高齢者	3.6 (3/83)	0 (0/81)	0 (0/77)	0 (0/76)	0 (0/72)	0 (0/71)
海外	非高齢者 ^{b)}	2.1 (29/1350)	0.5 (6/1293)	1.3 (16/1274)	1.3 (16/1225)	0.9 (8/927)	1.8 (15/853)
	高齢者 ^{c)}	2.1 (10/481)	1.3 (6/466)	1.5 (3/206)	1.1 (2/175)	0 (0/159)	0 (0/29)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

a) 5.3.5.1.2: 190-150 試験（精神疾患なし）

b) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験（二重盲検期）、5.3.5.1.9: 190-050 試験

c) 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験

機構は、本剤投与後の意識障害の発現状況を説明した上で、既存の不眠症治療薬を上回るリスクが認

められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）における意識障害に関連する有害事象⁵⁹⁾の発現状況は下表のとおりであり、主な事象は傾眠であり、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったこと、本剤投与時の発現率はゾルピデム投与時を上回るものではなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験及び5.3.5.1.4: 190-045 試験）における意識障害に関連する有害事象

	190-126 試験 (5.3.5.1.1)					190-045 試験 (5.3.5.1.4)					
	プラセボ	本剤			ゾルピデム	プラセボ	本剤				ゾルピデム
		1 mg	2 mg	3 mg			1 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg	
評価例数	71	70	69	68	70	63	63	63	65	64	64
意識障害に関連する有害事象	2.8 (2)	1.4 (1)	4.3 (3)	5.9 (4)	7.1 (5)	4.8 (3)	6.3 (4)	4.8 (3)	3.1 (2)	6.3 (4)	9.4 (6)
傾眠	2.8 (2)	1.4 (1)	4.3 (3)	5.9 (4)	4.3 (3)	3.2 (2)	4.8 (3)	3.2 (2)	3.1 (2)	4.7 (3)	9.4 (6)
異常な夢	0	0	0	0	0	1.6 (1)	1.6 (1)	1.6 (1)	0	1.6 (1)	0
健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.6 (1)	0

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）及び海外臨床試験（非高齢者: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、高齢者: 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験）における主な意識障害に関連する有害事象⁵⁹⁾は傾眠、記憶障害及び異常な夢であり、その他少数例で健忘、昏迷、失神及び注意力障害等が認められたが、認められた事象はほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）における意識障害に関連する有害事象

	投与開始～4 週				4～24 週			
	非高齢者		高齢者		非高齢者		高齢者	
	2 mg 群	3 mg 群	1 mg 群	2 mg 群	2 mg 群	3 mg 群	1 mg 群	2 mg 群
評価例数	41	40	42	41	36	43	38	38
意識障害に関連する有害事象	4.9 (2)	10.0 (4)	2.4 (1)	4.9 (2)	2.8 (1)	2.3 (1)	2.6 (1)	0
傾眠	2.4 (1)	10.0 (4)	2.4 (1)	4.9 (2)	2.8 (1)	2.3 (1)	2.6 (1)	0
注意力障害	2.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0

発現率 (%) (発現例数)

表 海外第Ⅲ相試験における意識障害に関連する有害事象

	非高齢者 ^{a)}			高齢者 ^{b)}		
	プラセボ	2 mg	3 mg	プラセボ	1 mg	2 mg
評価例数	574	104	1246	402	72	409
意識障害に関連する有害事象	5.1 (29)	12.5 (13)	11.7 (146)	5.0 (20)	9.7 (7)	6.4 (26)
傾眠	3.0 (17)	8.7 (9)	8.8 (110)	4.5 (18)	6.9 (5)	4.2 (17)
異常な夢	2.3 (13)	2.9 (3)	2.5 (31)	0.2 (1)	2.8 (2)	1.0 (4)
記憶障害	0	1.0 (1)	1.2 (15)	0	1.4 (1)	1.0 (4)
失神	0	0	0.2 (2)	0	0	0
昏迷	0	0	0.1 (1)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0.2 (1)	0	0.5 (2)
注意力障害	0	0	0	0	0	0.2 (1)

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験（二重盲検期）、5.3.5.1.9: 190-050 試験

b) 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験

機構は、本剤投与により認められた神経系障害及び精神障害関連の有害事象について、ほとんどが軽度又は中等度であり、長期投与時に増加する傾向も認められていないことから、既存の不眠症治療薬と

⁵⁹⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

意識消失、意識変動、意識変容状態、意識レベルの低下、傾眠、昏眠、昏迷、失神、嗜眠、鎮静、発作後状態、注意力障害、認知障害、判断力低下、異常な夢、錯乱性覚醒、睡眠慣性、睡眠関連異常事象、睡眠時驚愕、睡眠時性行為、睡眠時麻痺、ねごと、夢遊症、夢欠如、記憶障害、逆行性健忘、健忘、健忘障害、一過性全健忘、前向性健忘

同様の注意喚起を行うことで臨床上特に大きな問題はないと考える。また機構は、本剤投与により認められた意識障害に関連する有害事象について、少数例ではあるが、健忘、意識レベルの低下等臨床問題となる事象も認められていること、本剤の有効成分がゾピクロンの光学活性体であり、薬物動態は本剤及びゾピクロンを等量となるように投与した場合で大きく異なること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を考慮すると、本剤投与時の意識障害については、ゾピクロン製剤と同様の注意喚起を行う必要があると考える。なお、本剤投与時の神経系障害及び精神障害関連の有害事象並びに意識障害に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

3) 筋弛緩作用に関連する有害事象について

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

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）において、筋弛緩作用に関連する有害事象⁶⁰⁾は認められなかったこと、原発性不眠症患者を対象とした海外臨床試験（非高齢者: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、高齢者: 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験）における筋弛緩作用に関連した有害事象⁶⁰⁾の発現状況は下表のとおりであり、本剤投与時の発現率はプラセボ投与時と同程度であったこと、重症度はほとんどが軽度であり、高齢者において発現率が高くなる傾向及び重症度が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 海外臨床試験における筋弛緩作用に関連する有害事象

	非高齢者 ^{a)}			高齢者 ^{b)}		
	プラセボ	2 mg	3 mg	プラセボ	1 mg	2 mg
評価例数	574	104	1246	402	72	409
筋弛緩作用に関連する有害事象	4.2 (24)	1.9 (2)	4.2 (52)	2.0 (8)	2.8 (2)	1.7 (7)
無力症	4.0 (23)	1.9 (2)	3.9 (48)	1.7 (7)	2.8 (2)	1.7 (7)
筋力低下	0.3 (2)	0	0.3 (4)	0.2 (1)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験（二重盲検期）、5.3.5.1.9: 190-050 試験

b) 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験

なお申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）において、転倒 3 例（1 mg 群 1 例、2 mg 群 2 例）、挫傷 5 例（1 mg 群 1 例、2 mg 群 4 例）、熱傷 3 例（1 mg 群 1 例、2 mg 群 2 例）の有害事象が報告されているが、2 mg 群の挫傷 2 例を除き高齢者における事象であり、いずれも本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、国内臨床試験において筋弛緩作用に関連する有害事象は認められておらず、海外臨床試験では筋弛緩作用に関連する有害事象が認められているものの、その発現率はプラセボ投与時と比較して大きく異なることはなく、そのほとんどが軽度であったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、筋弛緩作用に関連する事象が高齢者に発現した場合には、転倒等の事故による外傷につながる可能性が否定できないことから、ゾピクロン製剤と同様の注意喚起を行う必要があると考える。なお、筋弛緩作用に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても確認を行う必要があると考える。

4) 呼吸機能への影響について

機構は、本剤投与時の呼吸機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）及

⁶⁰⁾ MedDRA PT で筋緊張低下、脱力発作、無力症、筋力低下に該当する事象。

び国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）において、呼吸機能に関連する有害事象⁶¹⁾は認められなかったこと、原発性不眠症患者を対象とした海外臨床試験（非高齢者: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、高齢者: 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験）においては、呼吸困難が認められたのみであり、その発現頻度は非高齢者でプラセボ投与時 0.2 % (1/574 例)、2 mg 投与時 0 % (0/104 例)、3 mg 投与時 0.4 % (5/1246 例)、高齢者でプラセボ投与時 0.5 % (2/402 例)、1 mg 投与時 0 % (0/72 例)、2 mg 投与時 0.5 % (2/409 例) であったこと、認められた事象はほとんどが軽度の事象であったことを説明した。

機構は、国内臨床試験において呼吸機能に関連する有害事象は認められておらず、海外臨床試験では呼吸機能に関連する有害事象が認められているものの、その発現率はプラセボ投与時と比較して大きく異なることはなく、そのほとんどが軽度であったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤の作用機序からは呼吸器へ影響を及ぼす可能性が否定できないことから、ゾピクロン製剤と同様の注意喚起を行う必要があると考える。なお、呼吸機能に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても確認を行う必要があると考える。

5) 本剤の中止による反跳性不眠及び退薬症候について

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

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）における投与終了後の主観的睡眠潜時、中途覚醒時間又は総睡眠時間及びこれらの睡眠パラメータの悪化が認められた患者の割合は下表のとおりであり、主観的睡眠潜時については非高齢者及び高齢者のいずれにおいても投与量増加に伴い反跳性不眠の発現率の増加が認められたこと、中途覚醒時間については非高齢者及び高齢者ともに 1 及び 2 mg で同程度の発現率であったこと、総睡眠時間については非高齢者では投与量増加に伴い反跳性不眠の発現率の増加が認められたのに対し、高齢者では 1 及び 2 mg 群で同程度の発現率であったことを説明した。

⁶¹⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

扁平呼吸、労作性呼吸困難、夜間呼吸困難、無酸素症、無呼吸発作、無呼吸、慢性呼吸不全、片側臥呼吸、頻呼吸、貧血性低酸素症、発作性夜間呼吸困難、肺泡含気亢進、脳低酸素症、低炭酸症、低酸素症、低換気、中心性チアノーゼ、窒息感、窒息、睡眠時無呼吸症候群、上気道抵抗症候群、徐呼吸、高炭酸ガス血症、高酸素症、喉音発生、口呼吸、呼吸抑制、呼吸麻痺、呼吸不全、呼吸停止、呼吸性アルカローシス、呼吸性アシドーシス、呼吸深度増加、呼吸深度減少、呼吸時疼痛、呼吸困難、呼吸系ガス交換障害、呼吸窮迫、呼吸異常、呼吸延長、減呼吸、急性呼吸不全、起坐呼吸、過換気、安静時呼吸困難、ピックウィック症候群、チェー・ストークス呼吸、クスマウル大呼吸、心肺不全、心肺機能窮迫、心肺停止、チアノーゼ、低酸素脳症、中枢性肺泡性低換気、高炭酸ガス血性脳症、呼吸器ジスキネジー、息こらえ、呼吸関連睡眠障害、予備呼吸量増加、予備呼吸量減少、予備呼吸量異常、鼻腔通気度検査異常、肺泡気酸素分圧低下、肺泡気酸素分圧上昇、肺泡気酸素分圧異常、肺機能負荷試験異常、肺機能検査値低下、肺機能検査値上昇、肺機能検査異常、肺活量測定異常、肺活量減少、肺活量異常、二酸化炭素増加、二酸化炭素減少、二酸化炭素異常、努力呼吸量増加、努力呼吸量減少、努力呼吸量異常、炭酸ガス分圧低下、炭酸ガス分圧上昇、炭酸ガス分圧異常、体液 pH 低下、体液 pH 上昇、体液 pH 異常、総肺気量増加、総肺気量減少、総肺気量異常、線毛機能検査異常、静脈血酸素飽和度低下、静脈血酸素飽和度上昇、静脈血酸素飽和度異常、静脈血酸素分圧低下、静脈血酸素分圧上昇、静脈血酸素分圧異常、深吸気量増加、深吸気量減少、深吸気量異常、酸素飽和度低下、酸素飽和度測定不能、酸素飽和度上昇、酸素飽和度異常、酸素消費量増加、酸素消費量減少、酸塩基平衡異常、最大随意換気量増加、最大随意換気量減少、最大随意換気量異常、最大呼息流量率増加、最大呼息流量率減少、最大呼息流量率異常、最高気道内圧上昇、呼気終末炭酸ガス増加、呼気終末炭酸ガス減少、呼気終末炭酸ガス異常、血中乳酸増加、血中乳酸減少、血中乳酸異常、血液ガス異常、血液 pH 低下、血液 pH 上昇、血液 pH 異常、機能的残気量増加、機能的残気量減少、機能的残気量異常、過剰塩基陽性、過剰塩基増加、過剰塩基減少、過剰塩基陰性、過剰塩基異常、一酸化炭素拡散能減少、カプノグラム異常、アニオンギャップ増加、アニオンギャップ減少、アニオンギャップ異常、PO₂ 低下、PO₂ 上昇、PO₂ 異常、PaO₂/FIO₂ 比低下

表 国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）における
最終投与量別の投与終了後の睡眠パラメータ（分）及び反跳性不眠が認められた患者の割合

		非高齢者		高齢者	
		2 mg 群 (36 例)	3 mg 群 (45 例)	1 mg 群 (40 例)	2 mg 群 (43 例)
主観的 睡眠潜時（分）	投与前	60.0 (15, 180)	60.0 (20, 210)	60.0 (20, 180)	60.0 (30, 240)
	投与中	20.0 (2, 360) ^{b)}	20.0 (5, 90) ^{c)}	27.5 (5, 180) ^{d)}	20.0 (3, 90) ^{e)}
	投与終了後	40.0 (10, 180) ^{f)}	30.0 (10, 180) ^{d)}	40.0 (10, 300) ^{d)}	52.5 (10, 300) ^{d)}
	投与終了後に悪化した症例の割合 ^{a)}	18.8 (6/32)	31.6 (12/38)	23.1 (9/39)	35.0 (14/40)
中途覚醒時間 （分）	投与前	60.0 (10, 300)	50.0 (0, 450)	60.0 (5, 240) ^{g)}	60.0 (0, 270) ^{h)}
	投与中	5.0 (0, 330) ^{b)}	5.0 (0, 120) ^{c)}	15.0 (0, 70) ⁱ⁾	15.0 (0, 210) ^{e)}
	投与終了後	20.0 (0, 120) ^{f)}	15.0 (0, 180) ^{d)}	40.0 (0, 210) ^{d)}	52.5 (0, 210) ^{d)}
	投与終了後に悪化した症例の割合 ^{a)}	12.5 (4/32)	13.2 (5/38)	26.3 (10/38)	25.6 (10/39)
総睡眠時間 （分）	投与前	270.0 (120, 345)	300.0 (180, 390)	330.0 (60, 420)	300.0 (180, 390)
	投与中	360.0 (180, 480) ^{b)}	360.0 (240, 540) ^{c)}	390.0 (240, 480) ^{d)}	390.0 (315, 540) ^{e)}
	投与終了後	330.0 (240, 480) ^{f)}	330.0 (170, 540) ^{d)}	325.0 (150, 480) ^{d)}	322.5 (120, 570) ^{d)}
	投与終了後に悪化した症例の割合 ^{a)}	6.3 (2/32)	26.3 (10/38)	28.2 (11/39)	30.0 (12/40)

中央値（最小値，最大値）

a) 割合（%）（発現例数/評価例数）、b) 32 例、c) 37 例、d) 34 例、e) 35 例、f) 29 例、g) 39 例、h) 42 例、i) 33 例

また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.9: 190-050 試験）においては、6 ヶ月間の投与終了後に単盲検下でプラセボを 14 日間投与することと設定しており、単盲検期間終了後の睡眠パラメータが試験開始前と比較して悪化した患者は、主観的睡眠潜時についてプラセボ群 20.8 %（26/125 例）、本剤群 27.8 %（118/312 例）、中途覚醒時間についてプラセボ群 22.4 %（28/125 例）、本剤群 23.7 %（74/312 例）、総睡眠時間についてプラセボ群 19.2 %（24/125 例）、本剤群 32.7 %（102/312 例）であり、本剤群で多い傾向にあったことを説明した。以上を踏まえて申請者は、本剤投与中止時に反跳性不眠が発現する可能性は否定できないものの、既存の不眠症治療薬では適切な離脱方法（漸減法、隔日法及び置換法等）により反跳性不眠のリスクを軽減できるとされていることから（内山真 編集、*睡眠障害の対応と治療ガイドライン*、じほう、2002）、本剤でも同様に対処することで対応可能と考えることを説明した。

次に申請者は、投与中止後の退薬症候について、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）におけるフォローアップ期（投与終了後 1 週間）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.9: 190-050 試験）における単盲検休薬期（二重盲検期終了後 14 日間）に認められた主な有害事象は下表のとおりであり、臨床的に問題となる有害事象の発現率は低く、退薬症候を示唆する有害事象はほとんど認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験における投与終了後の主な有害事象

	190-150 試験（5.3.5.1.2、精神疾患なし）				190-050 試験（5.3.5.1.9）	
	非高齢者		高齢者		プラセボ群	本剤群
	2 mg 群 ^{a)}	3 mg 群 ^{a)}	1 mg 群 ^{a)}	2 mg 群 ^{a)}		
評価例数	41	39	41	41	280	548
有害事象	4.9 (2)	0	17.1 (7)	4.9 (2)	8.2 (23)	9.5 (52)
気管支炎	2.4 (1)	0	0	0	0	0
顔面損傷	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	2.4 (1)	0	0	0.2 (1)
歯肉炎	0	0	2.4 (1)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	2.4 (1)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	4.9 (2)	0	0	0
咽頭炎	0	0	2.4 (1)	0	0.7 (2)	0.2 (1)
血中尿酸増加	0	0	2.4 (1)	0	0	0
白血球数増加	0	0	2.4 (1)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	2.4 (1)	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0.9 (5)
感染	0	0	0	0	0.4 (1)	0.9 (5)
頭痛	0	0	0	0	0.4 (1)	0.9 (5)
胸痛	0	0	0	0	0	0.5 (3)
筋肉痛	0	0	0	0	0.4 (1)	0.5 (3)

発現率（%）（発現例数）

a) 割付時の用量

また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.9: 190-050 試験）における投与終了 14 日後におけるベンゾジアゼピン退薬症候質問票（Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire: BWSQ）⁶²⁾ 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群で 22.26 ± 3.58 、本剤 3 mg 群で 22.96 ± 4.46 であり、本剤による退薬症候のリスクは示されなかったことを説明した。

機構は、現在提示されている試験成績からは、本剤投与中止後の退薬症候について明確なリスクは示されていないものの、ゾピクロンの安全性プロファイルを踏まえると退薬症候が発現する可能性は否定できないこと、また反跳性不眠については、試験成績からその発現を示唆する結果が得られていることを踏まえると、投与中止時のリスク軽減方法について適切に情報提供を行う必要があると考える。なお、反跳性不眠及び退薬症候の発現状況については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

6) 依存性及び乱用の可能性について

機構は、本剤の連用による依存性の形成及び乱用の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、精神疾患なし）のフォローアップ期に実施された依存性調査⁶³⁾において、「あの薬をやめてから、いらいらして落ち着かなくなりましたか」との設問に対し、「かなり」が非高齢者 1.4 %（1/70 例）及び高齢者 1.3 %（1/79 例）、「少し」が非高齢者 24.3 %（17/70 例）及び高齢者 13.9 %（11/79 例）であったこと、「薬をやめてから、嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗等がみられましたか」との設問に対し、「少し」が非高齢者 1.4 %（1/70 例）であったこと、「薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりしましたか」との設問に対し、「少し」が高齢者 1.3 %（1/79 例）であったが、本調査票は抗不安薬の依存性に関する情報を得るために開発された評価スケールであり、睡眠薬の依存性の評価スケールとしての信頼性及び妥当性は十分に確認されていないことから、本調査票の結果に基づき依存性形成の可能性について厳密な評価を行うことは困難と考えることを説明した。

また申請者は、外国人ベンゾジアゼピン乱用既往者を対象として本剤の乱用の可能性について検討した臨床薬理試験（参考 5.3.5.4.3: 190-016 試験）において、本剤 6 及び 12 mg 投与時の嗜好性及び高揚感に関する評価項目においてプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められたものの、本剤 3 mg 投与時とプラセボ又はジアゼパム 10 mg 投与時と比較して統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の連用により明らかな精神依存及び身体依存の発現は認められておらず、本剤による依存性形成及び乱用の可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤の連用による依存性形成及び乱用の可能性について、本剤 3 mg までの用量範囲内においては、国内外臨床試験成績からは明確なリスクは示唆されていないことから、推奨用法・用量にて用いる場合には臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、推奨用法・用量を上回る高用量を服用した場合には、依存性が懸念されることから、適正使用を推進するとともに、依存性及び乱用に関連する事象については製造販売後調査においても検討を行う必要があると考える。

(5) 用法・用量について

⁶²⁾ ベンゾジアゼピン系薬剤の離脱時に特有と考えられる異常感覚等に関する 20 項目からなる質問票であり、各項目は 3 段階（0: 症状なし、1: 中等度の症状あり、2: 重度の症状あり）でスコア化される。

⁶³⁾ 「あの薬をやめてから、いらいらして落ち着かなくなりましたか」「あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか」「あの薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗等がみられましたか」「あの薬を是非又のみたいですか」「あの薬をやめてから、ひきつけがありましたか」「あの薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりしましたか」の 6 項目について、「非常に」「かなり」「少し」「いいえ」の 4 段階で回答する。

1) 非高齢者の用法・用量について

機構は、非高齢者における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）では、主要評価項目である主観的及び客観的睡眠潜時において本剤 2 及び 3 mg とプラセボとの対比較において統計学的な有意差が示され、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験）では主観的又は客観的睡眠潜時について、本剤 2 及び 3 mg のプラセボに対する優越性が検証されていることを説明し、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）においては 2 mg と比較して 3 mg で有害事象発現率が高かったこと（「(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について」の項参照）、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、非高齢者、精神疾患なし）の開始用量別の有害事象発現率及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験）における用量別の有害事象発現率は下表のとおりであり、味覚異常等の発現率は 2 mg と比較して 3 mg で高かったことから、通常用量を 2 mg としたことを説明した。

表 非高齢の不眠症患者（精神疾患なし）における有害事象

	国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）				海外第Ⅲ相試験 ^{a)}		
	投与開始～4 週		4～24 週				
	2 mg 群	3 mg 群	2 mg 群	3 mg 群	プラセボ	2 mg	3 mg
評価例数	41	40	36	43	574	104	1246
有害事象	65.9 (27)	65.0 (26)	55.6 (20)	58.1 (25)	61.7 (354)	66.3 (69)	77.8 (970)
味覚異常	48.8 (20)	55.0 (22)	5.6 (2)	2.3 (1)	3.0 (17)	16.3 (17)	24.0 (299)
鼻咽頭炎	22.0 (9)	5.0 (2)	11.1 (4)	16.3 (7)	0	0	0
傾眠	2.4 (1)	10.0 (4)	2.8 (1)	2.3 (1)	3.0 (17)	8.7 (9)	8.8 (110)
頭痛	2.4 (1)	0	2.8 (1)	0	15.9 (91)	19.2 (20)	17.3 (216)
感染	0	0	0	0	9.1 (52)	4.8 (5)	16.2 (202)
疼痛	0	0	0	0	8.5 (49)	5.8 (6)	9.6 (119)
咽頭炎	0	0	5.6 (2)	2.3 (1)	5.4 (31)	4.8 (5)	8.1 (101)
浮動性めまい	0	2.5 (1)	0	0	3.3 (19)	4.8 (5)	6.8 (85)
悪心	0	0	0	0	4.2 (24)	4.8 (5)	7.1 (88)
消化不良	0	0	0	0	5.6 (32)	3.8 (4)	6.4 (80)
背部痛	0	0	0	2.3 (1)	5.7 (33)	2.9 (3)	6.3 (78)
損傷	0	0	0	0	5.7 (33)	2.9 (3)	6.2 (77)
鼻炎	0	0	0	0	4.0 (23)	5.8 (6)	5.7 (71)

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験（二重盲検期）、5.3.5.1.9: 190-050 試験

また申請者は、中途覚醒時間及び中途覚醒回数については、本剤 2 mg では一貫した有効性は認められず、3 mg で確実な効果が期待されること（「(2) 本剤の有効性について、1) 睡眠潜時以外の睡眠パラメータへの影響について」の項参照）、3 mg 投与時の有害事象については、2 mg よりも発現率の高いものの、多くが軽度又は中等度の事象であり、臨床上大きな問題となるものは少なかったことを説明した。以上より申請者は、非高齢者の用法・用量として、通常用量を 2 mg とし、2 mg で効果不十分な場合には、3 mg に増量可能とすることが適切であると考えたことを説明した。

なお申請者は、不眠症患者は入眠障害と中途覚醒を併せて訴えることが多く、中途覚醒は不眠症の主な症状のひとつであり、不眠症の治療目的は夜間の十分な睡眠を確保して日中の活動能力や QOL を改善することである（粥川裕平ほか、*日本臨床*, 66: 188-202, 2008、内村直尚、*臨床精神医学*, 39: 537-542, 2010）ため、多くの不眠症患者が訴える入眠障害、中途覚醒を改善する治療が望ましいと考えることを踏まえると、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 190-126 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4: 190-045 試験）では、主観的及び客観的睡眠潜時ともに本剤 1 mg についてもプラセボとの対比較において統計学的な有意差が示されているが、1 mg においては中途覚醒時間及び中途覚醒回数に対する有効性が低いことか

ら、1 mg を推奨用量として設定する必要はないと考えることを説明した。

2) 高齢者における用法・用量について

機構は、高齢者における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、健康高齢者を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.3.1: 190-101 試験、参考 5.3.3.3.2: 190-005 試験）において、高齢者では非高齢者と比較して C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高値を示し、 $t_{1/2}$ が延長したことから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（3）内因性要因の検討」の項参照）、高齢者の用量については成人より低用量とする必要があると考え、高齢者を組み入れた国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）における高齢者の用量として 1 及び 2 mg と設定し、当該試験において PSQI による睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間では、投与前と比較していずれも改善が認められたことを説明した。また申請者は、高齢原発性不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験）では、主要評価項目である客観的睡眠潜時又は自覚的睡眠潜時について、本剤 1 及び 2 mg のプラセボとの対比較において統計学的な有意差が認められたことを説明した上で、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験、高齢者、精神疾患なし）及び海外臨床試験（5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験）における有害事象の発現率は下表のとおりであり、味覚異常等は 1 mg 投与時と比較して 2 mg 投与時で多く認められたことから、高齢者における通常用量を 1 mg としたことを説明した。

表 高齢の不眠症患者（精神疾患なし）における有害事象

	国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）				海外臨床試験 ^{a)}		
	投与開始～4 週		4～24 週				
	1 mg 群	2 mg 群	1 mg 群	2 mg 群	プラセボ	1 mg	2 mg
評価例数	42	41	38	38	402	72	409
有害事象	40.5 (17)	58.5 (24)	63.2 (24)	57.9 (22)	46.3 (186)	40.3 (29)	51.8 (212)
味覚異常	11.9 (5)	31.7 (13)	13.2 (5)	5.3 (2)	1.0 (4)	8.3 (6)	12.2 (50)
鼻咽頭炎	4.8 (2)	9.8 (4)	13.2 (5)	5.3 (2)	3.0 (12)	0	2.7 (11)
頭痛	7.1 (3)	7.3 (3)	0	5.3 (2)	13.2 (53)	15.3 (11)	13.4 (55)
傾眠	2.4 (1)	4.9 (2)	2.6 (1)	0	4.5 (18)	6.9 (5)	4.2 (17)
浮動性めまい	2.4 (1)	4.9 (2)	0	0	2.0 (8)	1.4 (1)	4.9 (20)
口内乾燥	0	0	0	0	2.0 (8)	2.8 (2)	4.4 (18)

発現率 (%)（発現例数）

a) 5.3.5.1.6: 190-047 試験、5.3.5.1.7: 190-048 試験、参考 5.3.5.1.14: 190-904 試験

また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7: 190-048 試験）において、2 mg 群では、中途覚醒時間、中途覚醒回数及び総睡眠時間について有効性が示されたが、1 mg 群ではこれらの睡眠パラメータについて明確な有効性が示されなかったこと（「(2) 本剤の有効性について、3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）、高齢者における 2 mg 投与時の有害事象については、1 mg よりも発現率は高いものの、多くが軽度又は中等度の事象であり、忍容性に大きな問題はなかったことを説明した。以上より申請者は、高齢者における用法・用量として、通常用量を 1 mg とし、1 mg で効果不十分な場合には 2 mg に増量可能とすることが適切であると考え、説明した。

機構は、本剤の用法・用量として、非高齢者では通常用量を 2 mg、最大用量を 3 mg とすること及び高齢者では通常用量を 1 mg、最大用量を 2 mg とすることに大きな問題はないと考えるが、安易な増量は行うべきでなく、増量に際しては本剤の必要性を十分に勘案した上でその要否を検討すべきであり、症状が改善した場合には減量又は投与中止を考慮することが望ましいと考えるため、既存の不眠症治療薬と同様に注意喚起を行うべきと考える。なお、本剤高用量投与時並びに用量変更時の有効性及び安全性については、製造販売後調査においても検討する必要があると考える。

(6) 効能・効果について

機構は、日本人不眠症患者を対象としてプラセボに対する本剤の有効性及び安全性が検討されたのは、原発性不眠症患者のみであることから、本剤の二次性不眠症患者における有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人患者を対象として実施された国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）においては、二次性不眠症患者を組み入れ可能としており、精神疾患の有無別の投与 4 週目までの睡眠パラメータは下表のとおりであり、精神疾患の有無にかかわらず投与前と比較して不眠症状の改善傾向が認められたことを説明した。

表 日本人不眠症患者における精神疾患の有無別の睡眠パラメータ

非高齢者		2 mg 群 ^{a)}		3 mg 群 ^{a)}	
		精神疾患あり	精神疾患なし	精神疾患あり	精神疾患なし
評価例数		43	41	37	40
睡眠潜時 (分)	投与前	60.0 (20.0, 285.0)	60.0 (15.0, 180.0)	60.0 (20.0, 210.0)	55.0 (20.0, 200.0)
	最終評価時	20.0 (0.0, 150.0)	20.0 (2.0, 300.0)	20.0 (5.0, 120.0)	20.0 (2.0, 180.0)
総睡眠時間 (分)	投与前	300.0 (190.0, 410.0)	290.0 (180.0, 360.0)	330.0 (95.0, 420.0)	300.0 (185.0, 420.0)
	最終評価時	360.0 (245.0, 480.0)	340.0 (180.0, 460.0)	390.0 (240.0, 470.0)	360.0 (170.0, 490.0)
中途覚醒時間 (分)	投与前	40.0 (0.0, 180.0)	60.0 (0.0, 165.0)	30.0 (0.0, 155.0)	33.8 (0.0, 180.0)
	最終評価時	10.0 (0.0, 180.0)	10.0 (0.0, 180.0)	5.0 (0.0, 60.0)	10.0 (0.0, 120.0)
中途覚醒回数 (回)	投与前	2.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 4.0)	2.0 (0.0, 5.0)	1.8 (0.0, 4.0)
	最終評価時	1.0 (0.0, 2.0)	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 4.0)	1.0 (0.0, 2.0)
高齢者		1 mg 群 ^{a)}		2 mg 群 ^{a)}	
		精神疾患あり	精神疾患なし	精神疾患あり	精神疾患なし
評価例数		38	42	42	41
睡眠潜時 (分)	投与前	60.0 (15.0, 240.0)	60.0 (15.0, 150.0)	60.0 (20.0, 250.0)	60.0 (20.0, 240.0)
	最終評価時	20.0 (0.0, 180.0)	30.0 (5.0, 120.0)	30.0 (0.0, 80.0)	30.0 (5.0, 187.5)
総睡眠時間 (分)	投与前	330.0 (120.0, 450.0)	310.0 (70.0, 420.0)	330.0 (110.0, 440.0)	300.0 (160.0, 430.0)
	最終評価時	417.5 (210.0, 540.0)	380.0 (120.0, 465.0)	410.0 (200.0, 540.0)	370.0 (195.0, 470.0)
中途覚醒時間 (分)	投与前	60.0 (0.0, 220.0)	40.0 (10.0, 240.0)	35.0 (0.0, 270.0)	50.0 (0.0, 240.0)
	最終評価時	10.0 (0.0, 270.0)	30.0 (0.0, 240.0)	20.0 (0.0, 140.0)	20.0 (0.0, 240.0)
中途覚醒回数 (回)	投与前	2.0 (0.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (0.0, 4.0)	2.0 (0.0, 4.0)
	最終評価時	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 5.0)

中央値 (最小値, 最大値)

a) 割付時の用量

さらに申請者は、外国人二次性不眠症患者における本剤 3 mg の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照試験として、大うつ病性障害による不眠症患者を対象とした試験（5.3.5.1.10: 190-052 試験）、更年期又は閉経期による不眠症患者を対象とした試験（5.3.5.1.11: 190-054 試験）及び関節リウマチによる不眠症患者を対象とした試験（5.3.5.1.12: 190-055 試験）等が実施されており、これらの試験における投与 1 週後の睡眠パラメータは下表のとおりであり、いずれの試験においても本剤 3 mg により睡眠パラメータの改善が認められたことから、二次性不眠症患者においても本剤は有効性を示すと考えることを説明した。

表 外国人二次性不眠症患者を対象とした海外臨床試験における睡眠パラメータ

	190-052 試験 ^{a)} (大うつ病性障害)		190-054 試験 (更年期又は閉経期)		190-055 試験 (関節リウマチ)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	258	252	208	197	74	77
睡眠潜時 (分)	86.6 (5.8, 540.0)	54.6 (0.0, 540.0)	44.0 (0.7, 467.1)	28.0 (2.7, 540.0) p < 0.0001 ^{b)}	43.8 (0.0, 360.3) ^{c)}	27.0 (0.0, 265.7) ^{d)}
総睡眠時間 (分)	292.5 (0.0, 533.0)	360.0 (0.0, 630.0)	355.8 (40.7, 547.5)	412.5 (0.0, 615.0)	364.7 (51.4, 501.4)	402.0 (145.7, 520.0)
中途覚醒時間 (分)	48.0 (0.0, 330.0) ^{e)}	30.0 (0.0, 330.0) ^{f)} p = 0.0067 ^{b)}	40.0 (0.0, 285.0)	22.0 (0.0, 183.3) ^{g)}	40.0 (0.0, 287.3)	20.0 (0.0, 215.7) p < 0.0001 ^{b)}
中途覚醒回数 (回)	2.00 (0.00, 12.43) ^{h)}	1.67 (0.50, 7.43) ⁱ⁾	1.33 (0.00, 7.14)	1.00 (0.00, 5.00) ^{j)}	2.0 (0.0, 7.3)	1.2 (0.0, 6.6)

中央値 (最小値, 最大値)

a) すべての患者に非盲検下でフルオキシセチン 20~40 mg を投与した。

b) 順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析

c) 62 例、d) 67 例、e) 244 例、f) 243 例、g) 196 例、h) 218 例、i) 216 例、j) 196 例

また申請者は、二次性不眠症患者における本剤の安全性について、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）における精神疾患の有無別の主な有害事象発現率は下表のとおりであり、非高齢者、高齢者ともに精神疾患を有する患者で著しく発現率が高くなる有害事象は認められなかったことを説明した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）における主な有害事象

	非高齢者		高齢者	
	精神疾患あり	精神疾患なし	精神疾患あり	精神疾患なし
評価例数	80	81	81	83
有害事象	85.0 (68)	84.0 (68)	80.2 (65)	80.7 (67)
味覚異常	43.8 (35)	55.6 (45)	16.0 (13)	30.1 (25)
鼻咽頭炎	21.3 (17)	23.5 (19)	22.2 (18)	16.9 (14)
傾眠	2.5 (2)	8.6 (7)	2.5 (2)	4.8 (4)
頭痛	2.5 (2)	2.5 (2)	2.5 (2)	8.4 (7)
背部痛	2.5 (2)	1.2 (1)	7.4 (6)	1.2 (1)
上気道感染	1.3 (1)	6.2 (5)	2.5 (2)	6.0 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.3 (1)	4.9 (4)	3.7 (3)	2.4 (2)
口渇	5.0 (4)	0	1.2 (1)	2.4 (2)
口内炎	1.3 (1)	1.2 (1)	4.9 (4)	0

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、海外臨床試験（原発性不眠症: 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験、5.3.5.1.9: 190-050 試験、二次性不眠症: 5.3.5.1.10: 190-052 試験、5.3.5.1.11: 190-054 試験、5.3.5.1.12: 190-055 試験）において認められた主な有害事象について、原発性不眠症患者と二次性不眠症患者を比較した結果は下表のとおりであり、いずれにおいても主な有害事象は味覚異常及び頭痛であったこと、関節リウマチ患者を有する不眠症患者では原疾患による関節リウマチの発現率が高かったが、その他の有害事象について各集団で本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。なお申請者は、二次性不眠症患者において、本薬投与によりプラセボと比較して原疾患が悪化する傾向は認められなかったことを併せて説明した。

表 外国人原発性不眠症患者又は二次性不眠症患者における主な有害事象

	原発性不眠症 ^{a)}		二次性不眠症					
			大うつ病障害 ^{b)}		更年期又は閉経期 ^{c)}		関節リウマチ ^{d)}	
	プラセボ	本剤	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	574	1350	274	269	208	199	76	77
有害事象	61.7 (354)	77.0 (1039)	71.5 (196)	76.2 (205)	47.1 (98)	58.8 (117)	60.5 (46)	67.5 (52)
味覚異常	3.0 (17)	23.4 (316)	0.7 (2)	22.7 (61)	0.5 (1)	18.1 (36)	0	27.3 (21)
頭痛	15.9 (91)	17.5 (236)	14.6 (40)	16.7 (45)	14.9 (31)	14.6 (29)	7.9 (6)	10.4 (8)
感染	9.1 (52)	15.3 (207)	5.1 (14)	5.2 (14)	2.9 (6)	4.0 (8)	10.5 (8)	3.9 (3)
咽頭炎	5.4 (31)	7.9 (106)	4.0 (11)	6.3 (17)	1.9 (4)	2.0 (4)	2.6 (2)	10.4 (8)
悪心	4.2 (24)	6.9 (93)	12.8 (35)	13.0 (35)	3.8 (8)	3.5 (7)	1.3 (1)	1.3 (1)
関節リウマチ	0	0	0.4 (1)	0	0	0	9.2 (7)	18.2 (14)

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.5: 190-046 試験、5.3.5.1.8: 190-049 試験（二重盲検期）、5.3.5.1.9: 190-050 試験

b) 5.3.5.1.10: 190-052 試験

c) 5.3.5.1.11: 190-054 試験

d) 5.3.5.1.12: 190-055 試験

以上より申請者は、二次性不眠症患者においても本剤の有効性及び安全性は示されていると考えることを説明した。

機構は、日本人二次性不眠症患者における本剤の有効性について、適切な対照が設定された検証的試験は実施されていないものの、国内長期投与試験（5.3.5.1.2: 190-150 試験）において、精神疾患を有する不眠症患者に対する有効性及び安全性が示唆されていること、海外臨床試験において、二次性不眠症患者に対する有効性及び安全性が示されていること等を考慮すると、二次性不眠症の日本人患者に対する本剤の有効性は期待でき、本剤の安全性に特段の懸念も認められないと判断することは可能と考える。

また機構は、国内外臨床試験において、各睡眠パラメータについても、本剤の有効性を示唆する結果が得られていること（「(2) 本剤の有効性について、1) 睡眠潜時以外の睡眠パラメータへの影響について」の項参照）、本剤の有効成分はゾピクロンの光学活性体であり、薬物動態も本剤及びゾピクロンを等量となるように投与した場合で大きく異なること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を踏まえると、既承認のゾピクロン製剤の効能・効果も踏まえ、本剤の効能・効果を不眠症とすることに大きな問題はないと考えるが、二次性不眠症患者における有効性及び安全性については製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

(7) 本剤の臨床的位置付けと適正使用について

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

申請者は、本邦において不眠症治療における薬物療法としては、ベンゾジアゼピン系睡眠薬及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が推奨されており（山寺亘ら、*睡眠医療*, 2: 285-289, 2008）、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬としてゾピクロン及びゾルピデムが承認されているが、ゾピクロンについては有効性及び安全性に関する最近の知見が乏しく、中途覚醒に対する有効性、長期投与時の耐性の形成、反跳性不眠及び退薬症候の有無に関するデータが十分ではないこと、ゾルピデムでは統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症に対する有効性が示されなかったことから、本邦では統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は効能・効果から除かれていることを説明した上で、本剤はゾピクロンの光学活性体であり、薬理的にはゾピクロンの半量で同程度の作用を示すと考えられるが、入眠障害、中途覚醒等それぞれの不眠症状を指標に用量設定を行った結果、臨床用量が本邦におけるゾピクロンの用法・用量（7.5～10 mg）の半量より低く設定されたこと（「(5) 用法・用量について」の項参照）、国内外臨床試験において本剤を長期連用した場合の耐性、反跳性不眠及び退薬症候に関するデータが収集され、二次性不眠症患者においても有効性及び安全性が示されたことから、現在の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を用いた薬物療法に、新たな選択肢を加えるものであると考えることを説明した。

機構は、ゾピクロン製剤の本邦における効能・効果には「麻酔前投薬」が含まれることから、本剤の効能・効果を「不眠症」に限定することの適切性について説明した上で、本剤が当該効能に対して使用される可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ゾピクロン製剤（アモバン[®]錠）の「麻酔前投薬」としての使用実態について、JMDC（Japan Medical Data Center）のデータベース（2010年1月～2010年10月）を用いて、診療報酬明細書の記載に基づきアモバン[®]錠の使用患者の診療科を調査した結果、「麻酔前投薬」としての投与が想定される麻酔科における推計患者数の割合は0.2%（1120/650832人）であったこと、同データベースを用いて現在本邦で「麻酔前投薬」の効能・効果を有する薬剤⁶⁴⁾の麻酔科での推計患者数を調査した結果、アモバン[®]錠のシェアは6.4%（1120/17448人）であったことを考慮すると、ゾピクロン製剤が「麻酔前投薬」として汎用されているとは考えがたく、本剤の効能・効果を「不眠症」に限定することで臨床現場に大きな混乱が生じる可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、本剤が「麻酔前投薬」の効能・効果を有さないことについては、医療従事者向けの説明資料等を用いて情報提供を行い、本剤の「麻酔前投薬」としての使用を防止する計画であることを説明した。

⁶⁴⁾ ペントバルビツールカルシウム、ペントバルビツールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、トリアゾラム、プロチゾラム、塩酸リルマゼホン、フルニトラゼパム、エスタゾラム、ニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、クアゼパム、オキサゾラム、ジアゼパム、プラゼパム、プロマゼパム、クロチアゼパム、クロキサゾラム（効能・効果は「術前の不安除去」、ゾピクロンの先発医薬品）。

機構は、本剤の有効成分がゾピクロンの光学活性体であることを踏まえると、本剤はゾピクロンと同様の臨床的位置付けになるものと考えられ、不眠症治療の選択肢の一つとなりうるものとする。また機構は、ゾピクロン製剤の「麻酔前投薬」としての使用状況を正確に把握することは困難であるものの、提示された情報からは本剤がゾピクロン製剤と異なり、麻酔前投薬の効能・効果を有さないことによる大きな問題は生じないものとするが、製造販売後には適切な情報提供を行い、本剤の適正使用を推進する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、データの保存に関する治験実施計画書からの逸脱及び説明文書における対照薬に係る事項の一部未記載が認められた。また、治験依頼者において、上記逸脱をモニタリングにおいて確認していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断しており、不眠症治療における選択肢の一つとなりうるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、味覚異常、意識障害をはじめとした精神障害及び神経系障害に関連する有害事象、筋弛緩作用に関連する有害事象、呼吸機能への影響、反跳性不眠及び退薬症候の発現状況、依存性等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 23 年 10 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ルネスタ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 3 mg
〔一 般 名〕	エスゾピクロン
〔申 請 者 名〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 11 月 30 日

II. 審査内容

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

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

(1) 製造販売後調査について

機構は、不眠症患者を対象として、患者背景（性別、年齢、体重、前治療薬及び罹病期間等）と本剤の有効性及び安全性の関係、原発性又は二次性不眠症別の有効性及び安全性（二次性不眠症については原疾患への影響）、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における有効性及び安全性、高用量投与時の有効性及び安全性、日中の機能への影響及び残遺効果、神経系及び精神系有害事象の発現状況、意識障害の発現状況、筋弛緩作用に関連する有害事象の発現状況、呼吸機能への影響、離脱症状及び反跳性不眠の発現状況、依存性及び乱用に関連する有害事象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、不眠症患者を対象に、目標症例数として 3000 例、1 症例あたりの観察期間を本剤投与開始から 4 週間及びフォローアップ期間 2 週間とした使用成績調査を実施するとともに、本剤の継続投与が必要と判断された症例における長期投与時の安全性及び有効性を検討するために、目標症例数を 200 例、1 症例あたりの観察期間として本剤の投与開始から 6 ヶ月間及びフォローアップ期間 2 週間の特定使用成績調査を実施することを説明した。なお申請者は、二次性不眠症については、目標症例数を 1000 例とし、そのうち精神疾患を合併した患者については 600 例（臨床試験で組み入れが少なかった統合失調症及び双極性障害患者についてはそれぞれ 100 例）を目標として収集することを説明した。

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

III. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
24	29	国内外臨床試験（5.3.5.1.2、5.3.5.1.5、5.3.5.1.8、5.3.5.1.9、5.3.5.1.11、5.3.5.1.12、参考 5.3.5.1.13、参考 5.3.5.1.15）	国内外臨床試験（5.3.5.1.2、5.3.5.1.5、5.3.5.1.8、5.3.5.1.9、 <u>5.3.5.1.10</u> 、5.3.5.1.11、5.3.5.1.12、参考 5.3.5.1.13、参考 5.3.5.1.15）
55	4	客観的睡眠潜時（二重盲検期 1、15 及び 29 日目の平均値） ⁴⁰⁾	客観的睡眠潜時（二重盲検期 1、15 及び 29 日目の平均値）
55	脚注 43)	主観的睡眠潜時の <u>月平均値の中央値</u>	主観的睡眠潜時の平均値
56	脚注 44)		
66	19	<u>非盲検試験ではあるものの</u>	<u>プラセボとの比較は行われていないものの</u>
81	9	睡眠潜時、 <u>中途覚醒時間</u> 及び総睡眠時間	睡眠潜時及び総睡眠時間

IV. 総合評価

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

[効能・効果] 不眠症

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