

2.5 臨床に関する概括評価

目次

| | |
|---|----|
| 2.5 臨床に関する概括評価 | 4 |
| 2.5.1 製品開発の根拠 | 4 |
| 2.5.1.1 薬理学的分類 | 4 |
| 2.5.1.2 不眠症の臨床的/病態生理学的側面 | 4 |
| 2.5.1.3 不眠症の薬物治療 | 5 |
| 2.5.1.4 治験実施の科学的背景 | 5 |
| 2.5.1.5 臨床開発計画 | 7 |
| 2.5.1.6 不眠症に対する臨床評価方法 | 16 |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 | 17 |
| 2.5.2.1 生物学的同等性の検討 | 17 |
| 2.5.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響 | 17 |
| 2.5.2.3 生物薬剤学の結論 | 19 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 | 20 |
| 2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験 | 20 |
| 2.5.3.2 臨床薬物動態試験 | 20 |
| 2.5.3.3 薬物相互作用試験 | 22 |
| 2.5.3.4 特別な試験 | 23 |
| 2.5.3.5 臨床薬理の結論 | 23 |
| 2.5.4 有効性の概括評価 | 24 |
| 2.5.4.1 被験者の選択 | 25 |
| 2.5.4.2 評価項目の設定 | 27 |
| 2.5.4.3 外国人データの外挿妥当性 | 28 |
| 2.5.4.4 入眠障害及び中途覚醒に対する有効性 | 33 |
| 2.5.4.5 精神疾患による不眠症に対する有効性 | 35 |
| 2.5.4.6 長期投与による耐性 | 37 |
| 2.5.4.7 QOL への影響 | 39 |
| 2.5.4.8 主観的な評価に基づく効果判定 | 41 |
| 2.5.4.9 既存薬との比較 | 42 |
| 2.5.4.10 治療効果の大きさ | 43 |
| 2.5.4.11 有効性の結論 | 45 |
| 2.5.5 安全性の概括評価 | 46 |
| 2.5.5.1 安全性を評価した試験で対象とした患者集団 | 48 |
| 2.5.5.2 全般的な暴露状況 | 48 |
| 2.5.5.3 有害事象及び副作用の要約 | 49 |
| 2.5.5.4 全般的な有害事象 | 50 |
| 2.5.5.5 部分集団での有害事象 | 58 |
| 2.5.5.6 重要な有害事象 | 62 |
| 2.5.5.7 重篤な有害事象 | 68 |
| 2.5.5.8 日中活動への影響 | 68 |
| 2.5.5.9 反跳性不眠 | 70 |
| 2.5.5.10 退薬症候 | 71 |
| 2.5.5.11 依存性及び乱用の可能性 | 72 |
| 2.5.5.12 既存薬との副作用の比較 | 72 |
| 2.5.5.13 他の地域での市販後データ | 73 |

2.5 臨床に関する概括評価

| | |
|----------------------------------|----|
| 2.5.5.14 有害事象の予防, 軽減及び管理方法 | 73 |
| 2.5.5.15 安全性の結論 | 74 |
| 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 | 75 |
| 2.5.6.1 臨床試験成績にみるベネフィット | 75 |
| 2.5.6.2 リスクと対応 | 76 |
| 2.5.6.3 不眠症治療での本薬の位置付け | 77 |
| 2.5.6.4 総合評価 | 78 |
| 2.5.7 参考文献 | 79 |

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価の略号一覧表

| 略号 | 省略していない表現（英語） | 省略していない表現（日本語） |
|-----------------------|--|---------------------------------------|
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC ₀₋₂₄ | Area under the plasma concentration-time curve from zero (pre-dose) to 24 hours | 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-inf} | Area under the plasma concentration-time curve from zero (pre-dose) extrapolated to infinite time | 投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-last} | Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable plasma concentration | 投与時から定量が可能であった最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-τ} | Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval on multiple dosing | 反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| CDR | Cognitive drug research | 注意力検査 |
| C _{max} | Maximum observed plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition | 精神疾患の診断・統計マニュアル第4版 |
| DSST | Digit symbol substitution test | 数字符号置換検査 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| GABA | γ-aminobutyric acid | γ アミノ酪酸 |
| ICH | International Conference on Harmonisation | 医薬品規制調和国際会議 |
| ICSD-2 | International Classification of Sleep Disorders 2nd edition | 睡眠障害国際分類第2版 |
| ITT | Intention-to-treat | 無作為化された全症例を解析対象として割り付けられた試験治療で評価する考え方 |
| LOCF | Last observation carried forward | — |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | ICH 国際医薬用語集 |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PSG | Polysomnography | 終夜睡眠ポリグラフ検査 |
| PSUR | Periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| QOL | Quality of life | 生活の質 |
| QT | QT interval | QT 間隔 |
| SF-36 | Short Form-36 health survey | — |
| SWS | Slow wave sleep | 徐波睡眠 |
| t _{1/2} | Terminal phase half-life | 最終相の消失半減期 |
| t _{max} | Time at which the highest drug concentration occurs | 最高血漿中濃度到達時間 |
| VAS | Visual analog scale | アナログスケール |

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

エスゾピクロン（以下、本薬）は、ラセミ体（R体、S体の等量混合物）であるゾピクロンを光学分割して得られたS体であり、Sepracor Inc.（以下、セプラコール社）により開発されたGABA受容体作動薬である。本薬は、中枢神経系のイオンチャネル型GABA受容体（GABA_A受容体）のベンゾジアゼピン結合部位に結合してGABA誘発性の塩化物イオンの神経細胞内流入を増加させ、GABAの効果を増強することで、催眠作用及び鎮静作用を発揮すると考えられる。なお、2010年10月、セプラコール社はSunovion Pharmaceuticals Inc.（サノビオン社）に社名を変更した。

2.5.1.2 不眠症の臨床的/病態生理学的側面

不眠とは、睡眠時間の長短に関わらず翌朝に覚醒した際に睡眠に対する不足感が強く、患者自身が身体的、精神的、社会的に支障をきたしていると判断している状態である¹⁾。したがって、不眠とは症状のことを表し、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV)²⁾ や International Classification of Sleep Disorders 2nd edition (ICSD-2)³⁾ 等の診断基準に合致する場合に、疾患として「不眠症」と診断される。

不眠の病態生理は完全には明らかにされていない。覚醒機構と睡眠機構に基づく仮説では、脳幹と前脳の睡眠系の活動低下及びセロトニン活動の低下により睡眠系が分断され、また、脳幹網様体賦活系の賦活及びドーパミンの活動亢進により覚醒系が賦活されることにより、睡眠開始の困難や睡眠維持の障害をもたらすとされている⁴⁾。

これまでに、不眠症を対象とした国内の疫学調査が数多く報告されている⁵⁻¹⁰⁾。これらの調査は対象者、調査方法、不眠の定義等が異なるため、調査結果を併合することは困難であるが、中学生以上の日本人の約20%に何らかの不眠症状が認められることを示唆している¹¹⁾。不眠症の症状は、夜になかなか寝つけない入眠障害、夜に一旦眠ってから目が覚めてしまう中途覚醒、早朝に覚醒しもう一度眠ることができない早朝覚醒、熟睡感が得られない熟睡障害に分類される²⁾。

不眠症の原因は、疼痛、ストレス、うつ病、降圧剤、時差ぼけ等、極めて多彩であり、不眠症はその病因と考えられるものに基づいて、原発性の不眠症と他の要因による二次性の不眠症に分類される。ただし、不眠の発症契機は重複することが多く、また、一度発症すると自己増悪的に症状が固着する等、原発性と二次性で共通した病態生理を有している¹²⁾。

種々の原発性の不眠症の概念を包摂したDSM-IVの原発性不眠症は、精神疾患や身体疾患に起因するもの以外の不眠症を指し、本質的な特徴又は関連する特徴として不眠を含む精神疾患とは区別される²⁾。原発性不眠症は心理的要因を契機として発症する代表的な不眠症であり、睡眠医療専門機関を受診する患者の約15~25%を占めるとされる²⁾。

二次性の不眠症のうち代表的なものは、身体疾患による不眠症と精神疾患による不眠症である。身体疾患による不眠症は、併存する身体疾患又は生理学的要因によって生じる不眠症で、何らかの疾患をもつ者の約4%に認められる³⁾。原因疾患としては、疼痛や呼吸器疾患のほか、高血圧、糖尿病等のいわゆる生活習慣病も注目されている^{13, 14)}。精神疾患による不眠症は、精神疾患と時間的にも原因的にも関連していると判断される不眠症であり、精神疾患の症状として不眠が認められることが特徴である²⁾。一般に不眠の原因として精神疾患が最も多いとされ、不眠のうち約40%が精神疾患によるものであったという報告がある¹⁵⁾。不眠は不安障害、気分障害、統合失調症等の精神疾患に必発する症状であり、初発症状、再発の契機となり、精神疾患の増悪因子としても働く¹⁶⁾。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1.3 不眠症の薬物治療

国内で2008年に作成された不眠症治療ガイドライン¹⁷⁾では、「不眠症が疑われた場合、睡眠衛生指導を主として、適切な薬物療法を施行すること」を指針とし、適切な薬物療法については「睡眠薬（ベンゾジアゼピンないしはそのアゴニスト）の睡前単剤常用量投与」としている。

薬物療法に用いられる睡眠薬は、化学構造等によってバルビツール酸系、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系に大別され、いずれもGABA_A受容体に結合し、GABAの作用を増強することによって効果を発現する。バルビツール酸系睡眠薬は、高濃度でイオンチャネルに直接作用するため、GABA非存在下でも中枢神経抑制作用を発現する¹⁸⁾。そのため、耐性や依存の形成、呼吸抑制作用、離脱症状等の問題があり、睡眠薬としてはあまり適切でないとされている¹⁹⁾。これに対し、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、イオンチャネルへの直接作用がなく安全性が高いことから、現在の薬物治療の主流になっている²⁰⁾。

ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、消失半減期によって超短時間作用型（2～4時間）、短時間作用型（6～10時間）、中間作用型（20～30時間）、長時間作用型（50～100時間）に分類され、不眠症の症状によって単剤で使い分けることが一般的である。入眠障害には超短時間作用型又は短時間作用型が、中途覚醒及び早朝覚醒には中間作用型や長時間作用型が効果的とされている¹⁹⁾。

2.5.1.4 治験実施の科学的背景

2.5.1.4.1 治療上の問題点

現在、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は不眠症に対して広く用いられているが、以下のような問題がある。

まず、不眠症の症状や基礎疾患に対応した治療を十分に提供できていない点である。上述のとおり、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、不眠のタイプや年齢によって単剤で使い分けることが望ましいとされる。しかし、不眠症の症状や持続期間、患者の年齢や基礎疾患は多様であるため、既存薬では不眠の症状やタイプに対応した治療が提供できない場合がある。例えば、不眠症患者は入眠障害と中途覚醒を併せて訴えるものが最も多いが²⁾、即効性と持続性に優れ、これらの症状を単剤で治療できる薬剤は特定されていない。また、不眠は統合失調症等の機能性の精神疾患で必発症状であるが¹⁶⁾、現在国内で最も使用されているゾルピデム（超短時間作用型）は、統合失調症又は躁うつ病に伴う不眠症には有効性が期待できない²¹⁾。

次に、長期投与時や投与翌日に顕在化する副作用である。ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を長期間服用した場合、投与離脱時に反跳性不眠や退薬症候が生じることが知られている。反跳性不眠とは、薬剤の中止後早期（中止直後の1～2日）に睡眠が治療前より悪化する現象であり、消失半減期の短いものほど起こりやすい^{20, 22)}。また、退薬症候とは、薬剤の減量や中止時に、治療前の症状や以前は認められなかつた症状が出現する状態を指す。退薬症候は不安、振戦、発汗等の軽度なものから、幻覚、錯乱、せん妄等の精神病様症状や意識障害、全身けいれん等の重度の病状にまで及ぶとされる²²⁾。危険因子として、6カ月以上の投与、多剤併用、作用時間の短いもの、アルコールとの併用等が報告されている^{23, 24)}。反跳性不眠や退薬症候以外にも、投与翌日の持ち越し効果に注意する必要がある。持ち越し効果とは、睡眠薬の効果が翌朝以降も持続し、眠気、ふらつき、倦怠感等が認められ、日中活動に悪影響を及ぼすことで、消失半減期の長い薬剤や高用量の投与時、高齢者への投与では特に注意が必要である。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬より筋弛緩作用が少なく、安全性が高いとされる非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に注目すると、現在、国内でゾルピデムとゾピクロンが承認されている。ゾルピデムは国内外で最も多く処方されているが、上述のように効能・効果に制限がある。また、消失半減期が非常に短いため（1.78～2.30時間）、中途覚醒に対する効果に一貫性がなく²⁵⁻²⁷⁾、ま

2.5 臨床に関する概括評価

た，反跳性不眠を生じるリスクが高いと考えられる。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，高齢者で特に問題となる中途覚醒に対する有効性や，長期投与時の耐性の形成，投与離脱時の反跳性不眠や退薬症候に関するデータが十分でない。

以上の問題点から，新しい睡眠薬として，入眠障害と中途覚醒をいずれも改善し，精神疾患による不眠症を含む不眠症全般に対して有効で，かつ持ち越し効果，反跳性不眠，退薬症候等の臨床的に問題となる副作用が少ないものが求められている。

2.5.1.4.2 本薬の臨床的特徴

本薬は，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として国内及び外国で承認されているラセミ体のゾピクロンを，光学分割して得られた S 体である。効力を裏付ける非臨床試験の結果，本薬は GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合して GABA 誘発電流を増強し，睡眠作用，鎮静作用及び抗不安作用を発揮することが示された。また，本薬はゾピクロンと同様の薬理活性を有していたが，R 体には薬理活性がほとんどなかったことから，ゾピクロンの薬理作用の大部分が本薬に起因すると考えられた。これらの知見に基づき，セプラコール社は，本薬を睡眠薬として開発した。外国では，2004 年 12 月に非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として米国で承認され，「Lunesta」という販売名で 2005 年から販売されている。米国での効能・効果及び用法・用量を表 2.5.1-1 に示した。

表 2.5.1-1 米国での効能・効果及び用法・用量

| | |
|-------|--|
| 効能・効果 | 不眠症 |
| 用法・用量 | 投与量は個々の患者の状況によって決める必要がある。多くの非高齢成人の場合，投与開始時に推奨される用量は，就寝直前の 2 mg である。3 mg は睡眠維持効果がより高いため，臨床的に適応可能な場合は，3 mg から投与を開始する，あるいは 3 mg まで增量することが可能である。 |
| | 入眠困難を主訴とする高齢者の場合，投与開始時に推奨される用量は，就寝直前の 1 mg である。臨床的に適応可能な場合は 2 mg に增量することも可能である。睡眠維持が困難な高齢者の場合，投与開始時に推奨される用量は就寝直前の 2 mg である。 |

本薬の薬物動態は外国人と日本人で類似しており，消失半減期は約 5 時間であることから，国内の分類では超短時間作用型と短時間作用型の中間にあたると考えられた。外国試験では，主な評価指標として睡眠潜時（消灯又は就床から入眠までの時間），中途覚醒時間（入眠後から起床までの間の覚醒時間の合計），総睡眠時間（就床又は消灯から起床までの間の睡眠時間の合計）が用いられた。原発性不眠症を対象とした臨床試験で，本薬はプラセボと比較して睡眠潜時及び中途覚醒時間を有意に短縮し，総睡眠時間を有意に延長した。身体疾患や精神疾患による不眠症を対象とした臨床試験でも，同様の効果が認められた。特に，大うつ病による不眠症を対象とした臨床試験では，抗うつ薬と併用した場合の有効性，安全性及び大うつ病への影響を検討し，本薬が不眠の症状だけでなく大うつ病にも有効であることが示唆された。睡眠潜時間が入眠障害の，中途覚醒時間及び総睡眠時間が中途覚醒の指標であることを考慮すると，本薬は入眠障害及び中途覚醒に有効であると考えられた。また，投与期間の異なるいくつかの外国試験から，短期投与（1～7 日）時，中期投与（2～12 週）時，長期投与（6 カ月以上）時の安全性及び忍容性が確認された。いずれの投与期間でも，臨床的に問題となる持ち越し効果は認められず，また，長期投与で特に問題となる耐性の形成，投与離脱時の反跳性不眠や退薬症候がなかったため，米国では投与期間に関する制限なしで承認された。これらのことから，本薬は既存のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬で注意が必要な副作用がなく，特

2.5 臨床に関する概括評価

に長期投与時の安全性が高いと考えられた。

以上のように、本薬は、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾピクロンの活性の大部分を有するS体であり、薬理学的にGABA_A受容体への結合を介して睡眠を誘発すると考えられた。また、外国試験で不眠症の原因（基礎疾患の有無）に関わらず入眠障害及び中途覚醒に有効であったこと、並びに耐性の形成、反跳性不眠及び退薬症候がなかったことから、様々な不眠症に対して安全に長期投与できる点で、今後求められる睡眠薬の条件に合致していた。また、国内の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と比較すると、精神疾患による不眠症にも有効である点や、長期投与での安全性がデータに基づいて十分に検討されている点で優れていると考えられた。したがって、国内で本薬を睡眠薬として開発することは妥当であると考え、不眠症を対象とした試験を実施することとした。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 国内試験の計画

国内で本薬の開発を計画した 20[REDACTED] 年当時、本薬は既に米国で承認されており、有効性及び安全性を評価する外国試験データが十分に存在した。また、薬物動態を人種間で比較するために実施された日本人を含む反復投与薬物動態試験（外国 190-003 試験）の結果から、日本人と外国人で薬物動態が類似することが確認された。国内外での不眠症の定義、診断基準、治療方法等の民族的要因の影響も小さいことから、セプラコール社及び当時その国内治験管理人であった株式会社 Integrated Development Associates（以下、IDA 社）は、外国試験データを用いた国内での承認申請が可能と考え、外国試験データを外挿する妥当性を評価するブリッジング試験としての用量反応試験並びに日本人に本薬を長期投与した際の安全性を評価する長期投与試験を計画した。以上の計画に基づき、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に対面助言を実施し、外国試験データを利用した国内臨床データパッケージの妥当性並びに [REDACTED] の適切性を確認した（1.13.2 項）。

対面助言の結果を表 2.5.1-2 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-2 機構との対面助言（20■年■月■日実施）

2.5 臨床に関する概括評価

対面助言の結果、セプラコール社及び IDA 社は、[REDACTED]
[REDACTED]、日本人健康高齢者を対象とした反復投与薬物動態試験（国内 190-101 試験）を計画し、
20[REDACTED]年[REDACTED]月から20[REDACTED]年[REDACTED]月にかけて実施した。

2007 年 7 月、エーザイ株式会社（以下、エーザイ）が、セプラコール社から国内での本薬の開発に関する権利を取得し、その後の開発を行った。エーザイは、上述の対面助言の結果を踏まえ、原発性不眠症患者を対象とした用量反応試験（国内 190-126 試験）、及び原発性不眠症だけでなく精神疾患によるものを含む不眠症患者を対象とした長期投与試験（国内 190-150 試験）を計画した。国内 190-126 試験は、プラセボ対照無作為化 5 期クロスオーバー二重盲検比較試験とし、20[REDACTED]年[REDACTED]月から20[REDACTED]年[REDACTED]月にかけて実施した。また、国内 190-150 試験は、無作為化並行群間二重盲検比較試験とし、20[REDACTED]年[REDACTED]月から20[REDACTED]年[REDACTED]月にかけて実施した。

また、以下の経緯から、健康成人を対象とした生物学的同等性及び食事の影響試験（国内 190-102 試験）を計画し、20[REDACTED]年[REDACTED]月から20[REDACTED]年[REDACTED]月にかけて実施した。

国内 190-126 試験では、本薬の投与量として 1 mg, 2 mg, 3 mg を設定し、それぞれ本薬の 1 mg 錠、2 mg 錠、3 mg 錠を投与した。これらの含量の異なる製剤の生物学的同等性を示すために、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁸⁾ に従って、国内 190-126 試験と並行して製剤の溶出試験を実施した。その結果、すべての試験液で 1 mg 錠と 2 mg 錠及び 2 mg 錠と 3 mg 錠は類似した溶出挙動を示し、同等と判定された。しかし、1 mg 錠と 3 mg 錠は、一部の試験液で溶出挙動に違いが認められ、生物学的に同等と判定されなかった。そのため、1 mg 錠と 3 mg 錠のヒトでの生物学的同等性の検証が必要となった。また、初期の外国試験で用いられた製剤（液剤）では、高脂肪食摂取による最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の遅延及び最高血漿中濃度 (C_{max}) の低下が認められていた（外国 190-002 試験）。国内試験及び主要な外国試験で用いられた製剤（錠剤）は、国内で上市予定の最終製剤であるが、薬物動態への食事の影響が検討されておらず、液剤のデータから錠剤の薬物動態パラメータの変化を正確に予測することは困難であるため、最終製剤を用いて薬物動態への食事の影響を検討することとした。

以上のように国内で計画し、実施した臨床試験を表 2.5.1-3 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-3 国内試験一覧

| 試験名 | 対象 | 投与量 (mg/日) | 対照薬 | 投与期間 | 被験者 数 ^{a)} |
|---------|---|-------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------|
| 臨床薬理 | 日本人健康高齢者での反復投与薬物動態試験 (国内 190-101 試験) | 健康高齢者 | 1, 2, 3 | 7 日間反復 | 24 |
| | 生物学的同等性及び食事の影響試験 (国内 190-102 試験) | 健康成人男性 | 3 | 単回 | 42 |
| 用量反応性 | 日本人での用量反応試験 (国内 190-126 試験) | 原発性不眠症 | 1, 2, 3 プラセボ, ゾルビデム 10 mg | 2 日間反復 (各期 2 連夜) | 72 |
| 有効性・安全性 | 長期投与試験 (国内 190-150 試験) | 不眠症 ^{b)} | 1, 2, 3 | 6 カ月間 反復 | 325 |

a)ITT 又は安全性解析対象集団

b)原発性不眠症又は臨床症状等に基づく精神疾患による不眠症、身体疾患による不眠症

2.5.1.5.2 外国試験データの利用計画

国内及び外国の薬物動態試験（国内 190-101 試験、外国 190-003 試験）並びに用量反応試験（国内 190-126 試験、外国 190-045 試験）の結果から、薬物動態、有効性及び安全性を日本人と外国人で比較した。その結果、日本人と外国人で本薬の薬物動態は類似しており、また、外国人のデータから想定された日本人での臨床用量でプラセボに対する優越性が検証されたこと、及び日本人と外国人で用量一反応関係が類似していたことから、外国人のデータを日本人に外挿することは妥当と考えられた。なお、ブリッジング試験による外挿の対象は、外国人の原発性不眠症患者を対象とした主な臨床試験とし、外国人の二次性（併発性）の不眠症患者を対象とした試験データは、日本人の二次性の不眠症患者での有効性及び安全性を評価する上での参考データと位置付けた。

これまでにセプラコール社が実施し、20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で完了（治験総括報告書を固定）した外国試験を表 2.5.1-4 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-4 外国試験一覧

| 試験名 | 対象 | 投与量 (mg/日) | 対照薬 | 投与期間 | 被験者 数 ^{a)} | |
|----------|--|----------------------------------|----------------------------------|---|--|-----|
| 臨床 薬理 | 単回投与薬物動態試験 (外国 190-001 試験) | 健康成人 | 1, 2, 2.5, 3, 3.75, 5, 7.5 | プラセボ, ゾピクロン 2.5, 5, 7.5 mg, ゾルピデ ム 5, 10 mg | 単回 | 108 |
| | 日本人を含む反復投与 薬物動態試験 (外国 190-003 試験) | 健康成人 (白 人及び日本 人) | 1, 2, 3, 4 | プラセボ | 7 日間反復 | 96 |
| | 反復投与高齢者薬物動 態試験 (外国 190-005 試験) | 健康高齢者 | 1, 2, 3, 5 | プラセボ | 7 日間反復 | 36 |
| | 反復投与薬物動態試験 (外国 190-002 試験) | 健康成人 | 1, 3, 6 | プラセボ | 単回 (1 期), 7 日間 反復 (2 期) | 48 |
| | 錠剤と液剤の生物学的 同等性試験 (外国 190-010 試験) | 健康成人 | 3.5 | ゾピクロン 7.5 mg | 4 日間反復 (本薬及び ゾピクロン の錠剤) 及 び単回 (液 剤) | 18 |
| | 治験製剤と市販製剤の 生物学的同等性試験 (外国 190-011 試験) | 健康成人 | 2, 3 | | 単回 | 79 |
| | 呼吸機能への影響試験 (外国 190-012 試験) | 健康成人 | 3, 7 | プラセボ, 硫酸コデイン 60 mg | 単回 | 14 |
| | 肝機能障害患者への影 響試験 (外国 190-013 試験) | 肝機能障害患 者, 健康成人 | 2 | | 単回 | 40 |
| | 腎機能障害患者への影 響試験 (外国 190-014 試験) | 腎機能障害患 者, 健康成人 | 3 | | 単回 | 40 |
| | アルコールとの相互作 用試験 (外国 190-015 試験) | 健康成人 | 3.5 | プラセボ, エタノール 0.7 g/kg | 単回 | 24 |
| | 薬物乱用に関する検討 試験 (外国 190-016 試験) | ベンゾジアゼ ピン乱用の既 往のある健康 成人 | 3, 6, 12 | プラセボ, ジアゼパム 10, 20 mg | 単回 | 28 |

a)ITT 又は安全性解析対象集団

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-4 外国試験一覧 (続き)

| 試験名 | 対象 | 投与量 (mg/日) | 対照薬 | 投与期間 | 被験者数 ^{a)} |
|------|------------------------------------|---------------|-----|-----------------------|--------------------------------|
| 臨床薬理 | オランザピンとの相互作用試験 (外国 190-018 試験) | 健康成人 | 3 | プラセボ, オランザピン 10 mg | 単回 40 |
| | ロラゼパムとの相互作用試験 (外国 190-019 試験) | 健康成人 | 3 | プラセボ, ロラゼパム 2 mg | 単回 36 |
| | パロキセチンとの相互作用試験 (外国 190-020 試験) | 健康成人 | 3 | プラセボ, パロキセチン 20 mg | 単回 40 |
| | ワルファリンとの相互作用試験 (外国 190-021 試験) | 健康成人 | 3 | ワルファリン 25 mg | 5 日間反復 (本薬), 単回 (ワルファリン) 12 |
| | ジゴキシンとの相互作用試験 (外国 190-022 試験) | 健康成人 | 3 | ジゴキシン 0.25, 0.5 mg | 単回 (本薬), 7 日間反復 (ジゴキシン) 12 |
| | ケトコナゾールとの相互作用試験 (外国 190-023 試験) | 健康成人 | 3 | ケトコナゾール 400 mg | 5 日間反復 18 |

a)ITT 又は安全性解析対象集団

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-4 外国試験一覧 (続き)

| 試験名 | 対象 | 投与量 (mg/日) | 対照薬 | 投与期間 | 被験者 数 ^{a)} |
|---------------------------------|--|---|-------------------|----------|------------------------|
| 用 量 反 応 性 | 外国人での用量反応試験 (外国 190-045 試験) | 原発性不眠症 1, 2, 2.5, 3 | プラセボ, ゾルピデム 10 mg | 2 日間反復 | 65 |
| | プラセボ対照比較試験 (外国 190-046 試験) | 原発性不眠症 2, 3 | プラセボ | 44 日間反復 | 308 |
| | 6 カ月間のプラセボ対照比較及び 6 カ月間のオープン試験 (外国 190-049 試験) | 原発性不眠症 3 | プラセボ | 12 カ月間反復 | 788 |
| | 6 カ月間のプラセボ対照比較試験 (外国 190-050 試験) | 原発性不眠症 3 | プラセボ | 6 カ月間反復 | 828 |
| | PSG を伴う高齢者プラセボ対照比較試験 (外国 190-047 試験) | 原発性不眠症 (高齢者) 2 | プラセボ | 14 日間反復 | 264 |
| 有 効 性 ・ 安 全 性 | 高齢者プラセボ対照比較試験 (外国 190-048 試験) | 原発性不眠症 (高齢者) 1, 2 | プラセボ | 14 日間反復 | 231 |
| | 大うつ病による不眠症のプラセボ対照比較試験 (外国 190-052 試験) | 大うつ病による不眠症 (フルオキセチン併用下) 3 (+フルオキセチン 20 mg →40 mg) | プラセボ | 8 週間反復 | 543 |
| | 更年期又は閉経期による不眠症のプラセボ対照比較試験 (外国 190-054 試験) | 更年期又は閉経期による不眠症 3 | プラセボ | 4 週間反復 | 407 |
| | 関節リウマチによる不眠症のプラセボ対照比較試験 (外国 190-055 試験) | 関節リウマチによる不眠症 3 | プラセボ | 4 週間反復 | 153 |
| | 大うつ病による不眠症のベンラファキシン併用プラセボ対照比較試験 (外国 190-062 試験) | 大うつ病による不眠症 (ベンラファキシン併用下) 3 (+ベンラファキシン 75 mg→150 mg →75 mg) | プラセボ | 31 週間反復 | 677 |
| | 全般性不安障害による不眠症のプラセボ対照試験 (外国 190-902 試験) | 全般性不安障害による不眠症 3 (+エスシタロプラム 10 mg) | プラセボ | 8 週間反復 | 593 |
| | 高齢患者でのプラセボ対照試験 (外国 190-904 試験) | 原発性不眠症 (高齢者) 2 | プラセボ | 12 週間反復 | 388 |

a)ITT 又は安全性解析対象集団

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-4 外国試験一覧 (続き)

| 試験名 | 対象 | 投与量 (mg/日) | 対照薬 | 投与期間 | 被験者 数 ^{a)} |
|--|----------------|---------------|--------------------------|---------|------------------------|
| 日中活動に対する影響試験 (外国 190-024 試験) | 健康成人 | 2, 3 | プラセボ, フルラゼパム 30 mg | 単回 | 12 |
| 患者での日中活動に対する影響試験 (外国 190-025 試験) | 原発性不眠症 | 2, 3 | プラセボ, フルラゼパム 30 mg | 単回 | 13 |
| 一過性不眠症モデルを用いた薬効確認試験 (外国 190-026 試験) | 一過性不眠症モデルの健康成人 | 1, 2, 3, 3.5 | プラセボ | 単回 | 436 |
| 睡眠時無呼吸症候群での薬効確認試験 (外国 190-028 試験) | 睡眠時無呼吸症候群 | 3 | プラセボ | 2 日間反復 | 22 |
| 精子の運動能に対する影響試験 (外国 190-029 試験) | 健康成人 | 3 | プラセボ | 12 週間反復 | 95 |
| 日中活動及び自動車運転技能に対する影響試験 (外国 190-059 試験) | 健康成人 | 3 | プラセボ | 単回 | 32 |
| 患者での日中活動及び自動車運転技能に対する影響試験 (外国 190-060 試験) | 原発性不眠症 | 3 | プラセボ | 単回 | 32 |
| 患者の満足度の検討試験 (外国 190-901 試験) | 不眠症 | 1, 2, 3 | | 10 日間反復 | 2606 |

a)ITT 又は安全性解析対象集団

2.5.1.5.3 臨床データパッケージ

臨床データパッケージは、国内試験 4 試験及び外国試験 37 試験で構築した（図 2.5.1-1）。国内試験はすべて評価資料とし、外国試験は、日本人を含む反復投与薬物動態試験、ブリッジング対象試験の用量反応試験、並びに有効性又は安全性を評価した試験の中で特に重要な 8 試験を評価資料とした。

2.5 臨床に関する概括評価

| 国内試験 (日本人データ) | | 外国試験 (外国人データ) | |
|---------------------------------|---|---|---|
| 臨床 薬理 | 日本人を含む反復投与薬物動態試験 (外国 190-003 試験) | | |
| | 日本人健康高齢者での反復投与薬物動態 試験 (国内 190-101 試験) | | 外国 190-001 試験等 : 16 試験 |
| | 生物学的同等性及び食事の影響試験 (国内 190-102 試験) | | |
| 用 量 反 応 性 | 日本人での用量反応試験 (国内 190-126 試験) | ブリッジング  | 外国人での用量反応試験 (外国 190-045 試験) |
| 有 効 性 ・ 安 全 性 | | 外挿  | プラセボ対照比較試験 (外国 190-046 試験) PSG を伴う高齢者プラセボ対照比較試験 (外国 190-047 試験) 高齢者プラセボ対照比較試験 (外国 190-048 試験) 6 カ月間のプラセボ対照比較及び 6 カ月間 のオープン試験 (外国 190-049 試験) 6 カ月間のプラセボ対照比較試験 (外国 190-050 試験) 大うつ病による不眠症のプラセボ対照比較 試験 (外国 190-052 試験) 更年期又は閉経期による不眠症のプラセボ 対照比較試験 (外国 190-054 試験) 関節リウマチによる不眠症のプラセボ対照 比較試験 (外国 190-055 試験) 不眠症を対象としたその他の試験 : 3 試験 (外国 190-062 試験, 外国 190-902 試験, 外国 190-904 試験) |
| | 長期投与試験 (国内 190-150 試験) | | |
| そ の 他 | | | 外国 190-024 試験等 : 8 試験 |

(太枠で囲んだ試験が評価資料)

図 2.5.1-1 臨床データパッケージ

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1.6 不眠症に対する臨床評価方法**2.5.1.6.1 対象疾患**

国内試験では、国内 190-126 試験で原発性不眠症、国内 190-150 試験で不眠症全般を対象とした。原発性不眠症は、他の疾患の経過中にのみ起こるものではないことを基本的特徴とし、他の疾患の経過により不眠症状が変動することが少ない。そのため、合併症が不眠に及ぼす影響を排除して本薬の不眠症に対する臨床効果を評価可能であるため、日本人での用量一反応関係を検討する国内 190-126 試験の対象とした。また、国内 190-150 試験では、本薬が発売後に二次性のものを含む不眠症全般に投与されることを考慮し、原発性不眠症だけでなく精神疾患による不眠症を含む不眠症全般を対象とした。外国試験では、原発性不眠症を対象としたほか、二次性の不眠症に対する臨床効果及び基礎疾患への影響を評価するため、大うつ病による不眠症、更年期又は閉経期による不眠症、関節リウマチによる不眠症等を対象とした。

2.5.1.6.2 不眠症の診断と選択基準

原発性不眠症を対象とした国内 190-126 試験、外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-047 試験、外国 190-048 試験、外国 190-049 試験、外国 190-050 試験では、国際的に適用できる DSM-IV の診断基準を用いた。また、外国 190-052 試験では、DSM-IV の大うつ病に関連した不眠症の診断基準を用いた。

不眠症全般を対象とした国内 190-150 試験では、不眠症全般に適用できる診断基準がなかったため、DSM-IV の診断基準に合致する場合は原発性不眠症とし、これに合致しない場合は、被験者背景や臨床所見に基づいて精神疾患又は身体疾患による不眠症と診断することとした。また、外国 190-054 試験及び外国 190-055 試験では、不眠症に関する特定の診断基準は用いず、基礎疾患の発症後に生じた不眠であることとした。

不眠症の診断では患者からの不眠の訴えが重要であるため、いずれの試験でも、1 カ月以上継続する不眠の訴えに関する選択基準を設定し、重症度を規定した。また、国内 190-126 試験、外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-047 試験では、不眠の客観的な証拠として終夜睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography, PSG) の基準も設定した。

2.5.1.6.3 エンドポイント

睡眠薬の有効性評価の基礎となるのは睡眠導入効果と睡眠維持効果であり、患者が記入する質問票を用いて睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間等の睡眠パラメータを評価し、可能な限り PSG による客観的評価の裏づけも得ておく必要があるとされている²⁹⁾。本薬の臨床試験では、睡眠導入効果の主な指標として睡眠潜時を評価し、入眠障害に対する有効性を確認した。また、睡眠維持効果の主な指標として中途覚醒時間及び総睡眠時間を評価し、中途覚醒に対する有効性を確認した。これらの睡眠パラメータは、すべての臨床試験で患者自身が主観に基づいて評価し、更に国内 190-126 試験、外国 190-045 試験、外国 190-046 試験及び外国 190-047 試験では、PSG によって客観的に評価した。PSG データに基づく睡眠段階の判定には、国際的な基準である Rechtschaffen & Kales 基準 (R&K 基準) を用いた。

2.5.1.6.4 試験デザイン

外国 190-045 試験では、原発性不眠症の病態が時間経過によって大きく変化せず、休薬により治療前の状態に戻ることを考慮し、クロスオーバーデザインとした。また、外国 190-045 試験以外の有効性及び安全性を評価した外国試験では、すべて並行群間比較デザインとした。これらの試験はプラセボを対照とした二重盲検法とした (外国 190-050 試験での後期の 6 カ月を除く)。

国内 190-126 試験では、上述した原発性不眠症の病態と外国 190-045 試験との比較を考慮し、クロスオーバーデザインとした。また、国内 190-150 試験では、投与量別に有効性及び安全性を評価するため、プラセボを対照としない低用量群と高用量群の並行群間比較デザインとし、試

2.5 臨床に関する概括評価

験を通して盲検性を維持した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 生物学的同等性の検討

2.5.2.1.1 国内申請用錠剤と外国治験用錠剤の生物学的同等性の検討

国内申請用錠剤 3 mg 錠と外国治験用錠剤 3 mg 錠（外国市販用製剤 3 mg 錠と同一処方）との生物学的同等性について、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 67 号）に基づき溶出挙動を比較した。その結果、国内申請用錠剤 3 mg 錠と外国治験用錠剤 3 mg 錠の溶出挙動は同等であり、生物学的に同等であることを確認した。また、国内申請用錠剤（1 mg 錠及び 2 mg 錠）については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号）に基づき溶出挙動を比較した。その結果、1 mg 錠と 2 mg 錠の溶出挙動は同等であり、生物学的に同等であることを確認した。

外国治験用錠剤 1 mg 錠と外国治験用錠剤 2 mg 錠の生物学的同等性について、EMEA' Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence' (CPMP/EWP/QWP/1401/98)に基づき生物学的同等性試験を実施した結果、生物学的同等性が示された。外国治験用錠剤 1 mg 錠と国内申請用錠剤 1 mg 錠は同一処方であることから、上記の結果より、外国治験用錠剤 2 mg 錠と国内申請用錠剤 2 mg 錠は同等と考えられる。

以上のことから、各含量において国内申請用錠剤と外国治験用錠剤の生物学的同等性が示された。

2.5.2.1.2 国内申請用錠剤の含量違い製剤における生物学的同等性の検討

国内申請用錠剤の含量違い製剤（1 mg 錠、2 mg 錠及び 3 mg 錠）については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号）に基づき溶出挙動を比較した。その結果、1 mg 錠と 2 mg 錠の溶出挙動、2 mg 錠と 3 mg 錠の溶出挙動はそれぞれ同等であり、生物学的に同等であると判断した。しかし、1 mg 錠と 3 mg 錠の溶出挙動については同等と判定されず、生物学的に同等と判断できなかつたため、臨床試験において生物学的同等性を検証した。

溶出試験で生物学的に同等と判断できなかつた国内申請用錠剤の含量違い製剤 1 mg 錠及び 3 mg 錠の生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発 第 1124004 号）に基づき実施した結果、生物学的同等性が示された。

以上のことから、国内申請用錠剤の含量違い製剤（1 mg 錠、2 mg 錠及び 3 mg 錠）における生物学的同等性が示された。

2.5.2.1.3 エスゾピクロン錠剤、液剤及びゾピクロン錠剤の相対的バイオアベイラビリティの検討

エスゾピクロン錠剤及び液剤を単回投与した際のエスゾピクロンの薬物動態を検討した結果、両製剤間の生物学的同等性が示された。また、エスゾピクロン錠剤 3.5 mg 及びゾピクロン錠剤 7.5 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与した際のエスゾピクロンのバイオアベイラビリティは同等であった。

2.5.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

食事がエスゾピクロン及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響に関しては、外国 190-002 試験及び国内 190-102 試験で検討した。

外国 190-002 試験においては、表 2.5.2-1 に示すとおり、エスゾピクロン液剤 3 mg を摂食下

2.5 臨床に関する概括評価

単回経口投与したところ、絶食下投与と比べ C_{max} は 78.6% に低下し、 t_{max} の中央値は 1 時間遅延した。一方、 AUC_{0-24} は変化しなかった。また、国内 190-102 試験においては、表 2.5.2-2 に示すとおり、エスゾビクロン国内申請用錠剤 3 mg 錠を摂食下単回経口投与したところ、絶食下投与と比べ C_{max} は 70% に低下し、 t_{max} の中央値は 2.5 時間遅延した。一方、 AUC_{0-24} は変化しなかった。なお、(S)-脱メチルゾビクロンの薬物動態に及ぼす食事の影響は、いずれの試験でも食事による暴露量の低下であった。しかし、(S)-脱メチルゾビクロンの活性はエスゾビクロンの約 1/20 であり、国内申請用錠剤を使用した国内 190-102 試験の結果、(S)-脱メチルゾビクロンの AUC はエスゾビクロンの約 1/10 であったことを考慮すると、(S)-脱メチルゾビクロンが臨床上影響を与える可能性は低いと考えられた。

以上のことから、摂食下投与時には、エスゾビクロンの t_{max} が遅延し、 C_{max} が低下することから、本剤の効果発現が遅延し、効果が減弱する可能性があると考えられた。

表 2.5.2-1 エスゾビクロン液剤 3 mg を絶食下及び摂食下単回投与したときの薬物動態パラメータの比較

| | 薬物動態パラメータ | 絶食下 | 摂食下 | 幾何平均値の比 ^{a)} (%) | 幾何平均値の比 ^{a)} の 90% 信頼区間 |
|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| エスゾビクロン | C_{max} (ng/mL) | 25.48 (12) | 19.88 (12) | 78.6 | [67.7, 91.3] |
| | AUC_{0-24} (ng·hr/mL) | 187.76 (11) | 166.21 (12) | 91.5 | [82.4, 101.8] |
| | t_{max} (hr) | 1.0 (0.5-4.0) (12) | 2.0 (1.5-4.0) (12) | - | - |
| (S)-脱メチルゾビクロン | C_{max} (ng/mL) | 2.74 (11) | 1.94 (11) | 71.3 | [61.8, 82.2] |
| | AUC_{0-24} (ng·hr/mL) | 34.46 (8) | 28.42 (6) | 82.9 | [65.5, 105.0] |
| | t_{max} (hr) | 6.0 (1.5-16.0) (11) | 6.0 (4.0-12.0) (11) | - | - |

値は平均値（被験者数）を示す。

(表 2.7.1-31 から抜粋し改変)

t_{max} については、中央値（最小値-最大値）（被験者数）を示す。

a)摂食下／絶食下

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.2-2 エスゾピクロン国内申請用錠剤 3 mg 錠を絶食下及び摂食下単回投与したときの薬物動態パラメータの比較

| | 薬物動態パラメータ | 絶食下 (n=14) | 摂食下 (n=14) | 幾何平均値の比 ^{a)} (%) | 幾何平均値の比 ^{a)} の 90% 信頼区間 |
|---------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------------------|----------------------------------|
| エスゾピクロン | C_{\max} (ng/mL) | 37.59 | 26.56 | 70 | [60, 82] |
| | AUC_{0-24} (ng·hr/mL) | 199.17 | 194.53 | 98 | [88, 110] |
| | t_{\max} (hr) | 0.5 (0.5-1.5) | 3.0 (0.5-4.0) | - | - |
| (S)-脱メチルゾピクロン | C_{\max} (ng/mL) | 2.32 | 1.96 | 86 | [74, 99] |
| | AUC_{0-24} (ng·hr/mL) | 27.21 | 23.52 | 87 | [72, 106] |
| | t_{\max} (hr) | 1.5 (0.5-8.0) | 4.0 (1.5-8.0) | - | - |

値は平均値を示す。

(表 2.7.1-32 から抜粋し改変)

 t_{\max} については、中央値（最小値-最大値）を示す。

a)摂食下／絶食下

2.5.2.3 生物薬剤学の結論

- 各含量において国内申請用錠剤と外国治験用錠剤は生物学的に同等であった。
- 国内申請用錠剤の含量違い製剤（1 mg 錠, 2 mg 錠及び3 mg 錠）は生物学的に同等であった。
- エスゾピクロン液剤と錠剤は生物学的に同等であった。
- エスゾピクロン錠剤 3.5 mg 及びゾピクロン錠剤 7.5 mg を1日1回4日間反復投与した際のエスゾピクロンのバイオアベイラビリティは同等であった。
- 食事の影響に関しては、外国 190-002 試験及び国内 190-102 試験のいずれの試験においても、エスゾピクロンの C_{\max} が低下し、 t_{\max} は遅延した。一方、 AUC_{0-24} は変化しなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本薬の薬物動態、薬物相互作用及び心電図 QT 間隔への影響を評価するために、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 5 試験とともに、臨床薬物動態試験 8 試験、薬物相互作用試験 7 試験を実施した。また、放射性標識したゾピクロンの臨床薬物動態試験（マスバランス試験）より、エスゾピクロンの薬物動態も考察した。

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いたエスゾピクロンの *in vitro* 試験の一覧を表 2.5.3-1 に示した。*in vitro* 試験では、血漿たん白結合率、代謝酵素の推定、CYP に対する阻害作用、及び細胞膜透過性について検討した。

表 2.5.3-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧表

| 試験種 | ヒト生体試料 | 試験番号 |
|--------------|-----------|---------|
| 血漿たん白結合 | 血漿 | 190-528 |
| 血球移行性 | 血液 | 190-528 |
| 代謝物生成 | 肝細胞 | 190-536 |
| 代謝酵素の推定 | 肝ミクロソーム | 190-516 |
| CYP に対する阻害活性 | 肝細胞 | 190-518 |
| 細胞膜透過性 | Caco-2 細胞 | 190-542 |

Caco-2 細胞：ヒト結腸癌由来の細胞株

ヒト血漿における ^{14}C -エスゾピクロン (5~500 ng/mL) のたん白結合率は限外ろ過法により求め、ヒト血液における ^{14}C -エスゾピクロン (5~500 ng/mL) の血球移行性（血球/血液中濃度比）は遠心法にて検討した。

ヒト肝細胞によって生成する ^{14}C -エスゾピクロン (1, 2 $\mu\text{mol/L}$) の代謝物は、合成標品との比較分析によって同定した。エスゾピクロンの代謝酵素は、ヒト肝ミクロソームと各 CYP 分子種に特異的な阻害剤を用いて推定した。エスゾピクロンの CYP 阻害活性は、ヒト肝細胞における各 CYP 分子種に特異的な基質の代謝速度に対する阻害活性として求めた。

^{14}C -エスゾピクロン (1~100 ng/mL) の細胞膜透過性は Caco-2 細胞を用いて検討した。

2.5.3.2 臨床薬物動態試験

2.5.3.2.1 健康被験者における薬物動態

健康被験者における薬物動態を、表 2.5.3-2 に示した 6 試験において検討した。また、放射性標識したゾピクロンの臨床薬物動態試験（マスバランス試験）より、エスゾピクロンの薬物動態も考察した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.3-2 健康被験者における薬物動態を検討した試験

| 地域 | 試験の種類 | 対象 | 投与剤形 | エスゾピクロン 投与量 | 試験番号 |
|----|---|-------------------|--------------|-----------------------------------|---------------|
| 外国 | 単回投与 | 健康成人 | 液剤 | 1, 2, 2.5, 3, 3.75, 5, 7.5 mg | 外国 190-001 試験 |
| | 反復投与 食事の影響 | 健康成人 | 液剤 | 1, 3, 6 mg | 外国 190-002 試験 |
| | 反復投与 人種差の検討 | 健康成人 (白人及び日本人) | 錠剤 | 1, 2, 3, 4 mg | 外国 190-003 試験 |
| | 反復投与 | 高齢者 | 液剤 | 1, 2, 3, 5 mg | 外国 190-005 試験 |
| 国内 | 反復投与 | 高齢者 | 錠剤 | 1, 2, 3 mg | 国内 190-101 試験 |
| | 単回投与 食事の影響 生物学的同等性 | 健康成人 | 錠剤 | 3 mg | 国内 190-102 試験 |
| 外国 | ¹⁴ C-環-ゾピクロンの 薬物動態の検討 ^{a)} | 健康成人 | ゼラチンカ プセル | ¹⁴ C-環-ゾピクロン 7.5 mg | rprzd-0008 試験 |

a)ゾピクロンの薬物動態の検討であるため臨床データパッケージには含めていないが、エスゾピクロンの薬物動態特性を考察する上で必要と考え、記載した。

日本人健康成人にエスゾピクロン 1, 2, 3 又は 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した結果、初回投与後と 7 日目投与後の血漿中濃度推移がほとんど変わらないことから、エスゾピクロンは初回投与から定常状態と同様の推移を示すと考えられ、反復投与による累積はほとんど認められなかった。また、1~4 mg でのエスゾピクロンの C_{max} 及び AUC_{0-last} について、体重を共変量として線形回帰分析を行った結果、用量比例性が確認された [外国 190-003 試験]。

エスゾピクロンはラセミ体であるゾピクロンの S 体のみを分離したものであるため、エスゾピクロン又はゾピクロンを経口投与し、エスゾピクロンに及ぼす R 体の影響を検討した結果、(R)-ゾピクロンの共存はエスゾピクロンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた [外国 190-001 試験]。

健康成人及び高齢者について、日本人と外国人の薬物動態パラメータを比較した結果、日本人の方が外国人に比べて C_{max} 及び AUC_{0-24} がやや高い傾向がみられたが、これは、日本人に比べて外国人の体重が約 20~40%高かったことが要因のひとつと考えられた。しかし、日本人及び外国人の C_{max} 及び AUC_{0-24} の分布はほぼ類似しており、健康成人及び高齢者における人種差はエスゾピクロンの薬物動態に本質的には影響を与えないと考えられた。[外国 190-003 試験、外国 190-005 試験、国内 190-101 試験]

健康成人と高齢者の薬物動態パラメータを比較した結果、日本人においては、健康成人と比較して高齢者では C_{max} 及び AUC は高い値を示し、外国人高齢者においては、健康成人と比較して 2 mg 投与時の C_{max} 及び AUC はやや低い値を示したものの、3 mg 投与時の C_{max} 及び AUC は高い値を示した。更に、日本人高齢者及び外国人高齢者では、健康成人と比較して $t_{1/2}$ が延長することが示唆されたため、臨床推奨用量を減量することが適切であると考えられた。

食事の影響を検討した結果、エスゾピクロンは食事により、 t_{max} が遅延し、 C_{max} が低下することが認められたため、本剤を食後に経口投与すると、効果発現が遅延し、効果が減弱する可能性があると考えられた [外国 190-002 試験、国内 190-102 試験]。

¹⁴C-環-ゾピクロン 7.5 mg を単回経口投与した結果、投与した放射能の約 75%が尿中に排泄され、そのうち約 85%が投与後 24 時間までに排泄された。また、糞中には約 16%が排泄され、呼気中への排泄はほとんどなかった。投与後 5 日目までの放射能の総回収率は 90.5±9.7% であった [rprzd-0008 試験]。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.3.2.2 患者集団における薬物動態

患者集団における薬物動態を、表 2.5.3-3 に示した 2 試験において検討した。

表 2.5.3-3 患者集団における薬物動態を検討した試験

| 地域 | 試験の種類 | 対象 | 投与剤形 | エスゾピクロン 投与量 | 試験番号 |
|----|----------------|-----------------|------|----------------|---------------|
| 外国 | 単回投与 肝機能の影響 | 肝機能障害患者 健康成人 | 錠剤 | 2 mg | 外国 190-013 試験 |
| | 単回投与 腎機能の影響 | 腎機能障害患者 健康成人 | 錠剤 | 3 mg | 外国 190-014 試験 |

軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者を対象に検討した結果、軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者におけるエスゾピクロンの C_{max} は健康成人と比べてそれぞれ 13%, 29% 及び 25% 減少した。AUC_{0-inf} は軽度では 4% 減少し、中等度及び高度では 5% 及び 80% 増加した。また、中等度及び高度の肝機能障害患者では、エスゾピクロンの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 9.6 時間及び 14.3 時間であり、健康成人の $t_{1/2}$ の幾何平均値の 6.5 時間と比較して延長がみられた [外国 190-013 試験]。

軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者を対象に検討した結果、いずれの重症度（軽度、中等度及び高度）の腎機能障害患者においても、個体間のばらつきが大きく、軽度及び高度腎機能障害患者では、健康成人と比較してエスゾピクロンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} が増加したものの、中等度腎機能障害患者ではほぼ健康成人と同様の分布を示した。なお、高度腎機能障害患者においては、健康成人と比較して AUC_{0-inf} が 45% 増加した。健康成人及び腎機能障害患者におけるエスゾピクロンの尿中未変化体排泄率はいずれも 10% 未満であった [外国 190-014 試験]。

以上の結果から、高度の肝機能障害を有する患者においては、観察を十分に行い、1 mg から投与を開始し、最大用量を 2 mg とする必要があると考えられた。また、腎機能障害患者においては、本剤は肝代謝型の薬物であることから、軽度及び中等度腎機能障害患者では、腎機能正常者と同様の用法・用量で問題ないと考える。一方、高度の腎機能障害患者においては、観察を十分に行い、1 mg から投与を開始し、最大用量を 2 mg とする必要があると考えられた。

2.5.3.3 薬物相互作用試験

薬物相互作用試験として、表 2.5.3-4 に示した 7 試験を実施した。

表 2.5.3-4 薬物相互作用試験一覧

| 併用薬剤 | 評価項目 | 試験番号 |
|---------------------------|------------|---------------|
| <u>エスゾピクロンが併用薬剤に及ぼす影響</u> | | |
| ジゴキシン | 薬物動態 | 外国 190-022 試験 |
| ワルファリン | 薬物動態、抗凝固作用 | 外国 190-021 試験 |
| <u>相互に及ぼす影響</u> | | |
| ケトコナゾール | 薬物動態 | 外国 190-023 試験 |
| オランザピン | 薬物動態、認知機能 | 外国 190-018 試験 |
| ロラゼパム | 薬物動態、認知機能 | 外国 190-019 試験 |
| パロキセチン | 薬物動態、認知機能 | 外国 190-020 試験 |
| アルコール | 精神運動活動 | 外国 190-015 試験 |

健康成人を対象とした試験において、エスゾピクロンとジゴキシン及びワルファリンを併用して検討した結果、エスゾピクロンはいずれの薬剤に対しても薬物動態にほとんど影響を及ぼさなかった [外国 190-021 試験、外国 190-022 試験]。

2.5 臨床に関する概括評価

CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとエスゾピクロンを併用して検討した結果、エスゾピクロンの C_{max} は 43% 上昇し、 $AUC_{0-\tau}$ は 125% 増加した。一方、ケトコナゾールの C_{max} は 18%， $AUC_{0-\tau}$ は 12% 減少し [外国 190-023 試験]。オランザピンとエスゾピクロンを併用して検討した結果、エスゾピクロン及びオランザピン相互の薬物動態への影響はほとんど認められなかつた。一方、DSST スコアに関しては併用によって相乗効果を示したが、併用時に投与量を変更するほどの相互作用はないと判断した [外国 190-018 試験]。

エスゾピクロンとロラゼパム及びパロキセチンを併用して検討した結果、相互の薬物動態及び薬力学的効果への影響はほとんど認められなかつた [外国 190-019 試験、外国 190-020 試験]。

エスゾピクロンとアルコールの相互作用を検討した結果、CDR 評価項目のうち、空間記憶能力、言語認識、二次記憶の質の 3 項目は併用後 4 時間で相加的な影響が認められた [外国 190-015 試験]。

以上の結果から、CYP3A4 阻害剤との併用に関しては、 C_{max} の上昇及び $AUC_{0-\tau}$ の増加が認められたことから、併用注意として注意喚起を行うこととした。また、アルコールとの併用に関しても同様に、空間記憶能力、言語認識及び二次記憶の質に相加的な影響が認められたことから、併用注意として注意喚起を行うこととした。

2.5.3.4 特別な試験

心電図 QT 間隔（以後、QT とする）に及ぼすエスゾピクロンの影響を検討するために、外国及び国内で実施された臨床試験で測定された血漿中エスゾピクロン濃度及び QT の結果を用いて統合解析を実施した。その結果、血漿中エスゾピクロン濃度と QTcB 及び $\Delta QTcB$ に明確な相関は認められなかつた。本統合解析に加え、非臨床試験及び臨床試験における心電図測定の結果を踏まえると、エスゾピクロンに QT 間隔の延長作用はないと考えられた。

2.5.3.5 臨床薬理の結論

- ・ エスゾピクロンは初回投与からほぼ定常状態と同様の血漿中濃度推移を示し、反復投与による累積はほとんど認められない
- ・ 日本人健康成人において 1~4 mg での用量比例性がある
- ・ (R)-ゾピクロンの共存はエスゾピクロンの薬物動態に影響を及ぼさない
- ・ 日本人と外国人のエスゾピクロンの薬物動態に本質的な違いはない
- ・ 加齢により、エスゾピクロンの C_{max} 及び AUC が増加し、 $t_{1/2}$ が延長するため、臨床推奨用量を減量することが適切である
- ・ 食後に経口投与すると、効果発現が遅延し、効果が減弱する可能性がある
- ・ 高度の肝機能障害患者においては、エスゾピクロンの AUC が増加し、 $t_{1/2}$ が延長するため、観察を十分に行い、1 mg から投与を開始し、最大用量を 2 mg とする必要がある
- ・ 高度の腎機能障害患者においては、エスゾピクロンの AUC が増加するため、観察を十分に行い、1 mg から投与を開始し、最大用量を 2 mg とする必要がある
- ・ CYP3A4 阻害剤と併用する際には、エスゾピクロンの C_{max} 及び AUC が増加するため、注意喚起を行う必要がある
- ・ アルコールと併用する際には、空間記憶能力、言語認識及び二次記憶の質に相加的な影響を及ぼすため、注意喚起を行う必要がある
- ・ エスゾピクロンに QT 間隔の延長作用はない

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4 有効性の概括評価

国内及び外国で実施された原発性不眠症及び二次性の不眠症を対象とした主要な臨床試験を用いて有効性を評価した。本薬の有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。また、これらの臨床試験で用いた主な睡眠パラメータの定義を表 2.5.4-2 に示した。なお、精神疾患による不眠症に対する有効性は、国内 190-150 試験及び外国 190-052 試験で評価可能と考え、全般性不安障害を対象とした外国 190-902 試験、及び大うつ病による不眠症（ベンラファキシン併用）を対象とした外国 190-062 試験は用いなかった。

表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験一覧

| 試験名 | 対象 | 投与量 (mg/日) | 対照薬 | 投与期間 | 被験者 数 ^{a)} | 評価 方法 | 主要評価 項目 |
|------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|---------------------------|
| 国内 190-126 試験 | 原発性不眠症 | 1, 2, 3 | プラセボ, ゾルビデム 10 mg | 2 日間反 復（各期 2 連夜） | 72 | 主観 及び PSG | 睡眠潜時 及び客観的 睡眠潜時 |
| 国内 190-150 試験 | 不眠症 ^{b)} | 1, 2, 3 | | 6 カ月間 反復 | 324 ^{c)} | 主観 | 睡眠潜時 |
| 外国 190-045 試験 | 原発性不眠症 | 1, 2, 2.5, 3 | プラセボ, ゾルビデム 10 mg | 2 日間反 復（各期 2 連夜） | 65 | 主観 及び PSG | 客観的睡 眠潜時 |
| 外国 190-046 試験 | 原発性不眠症 | 2, 3 | プラセボ | 44 日間 反復 | 308 | 主観 及び PSG | 客観的睡 眠潜時 |
| 外国 190-047 試験 | 原発性不眠症 (高齢者) | 2 | プラセボ | 14 日間 反復 | 264 | 主観 及び PSG | 客観的睡 眠潜時及 び睡眠効 率 |
| 外国 190-048 試験 | 原発性不眠症 (高齢者) | 1, 2 | プラセボ | 14 日間 反復 | 231 | 主観 | 睡眠潜時 |
| 外国 190-049 試験 | 原発性不眠症 | 3 | プラセボ | 12 カ月 間反復 | 788 | 主観 | 睡眠潜時 |
| 外国 190-050 試験 | 原発性不眠症 | 3 | プラセボ | 6 カ月間 反復 | 828 | 主観 | 睡眠潜時 |
| 外国 190-052 試験 | 大うつ病によ る不眠症（フ ルオキセチン 併用下） | 3 (+フルオ キセチン 20 mg→40 mg) | プラセボ | 8 週間反 復 | 543 | 主観 | 中途覚醒 時間 |
| 外国 190-054 試験 | 更年期又は閉 経期による不 眠症 | 3 | プラセボ | 4 週間反 復 | 407 | 主観 | 睡眠潜時 |
| 外国 190-055 試験 | 関節リウマチ による不眠症 | 3 | プラセボ | 4 週間反 復 | 153 | 主観 | 中途覚醒 時間 |

a)ITT 又は最大の解析対象集団 (FAS)

(表 2.7.3-1 から抜粋し改変)

b)原発性不眠症又は臨床症状等に基づく精神疾患による不眠症、身体疾患による不眠症

c)有効性解析対象集団

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-2 主な睡眠パラメータの定義

| 睡眠パラメータ (単位) | 定義 | 評価方法 |
|---------------|--|------|
| 睡眠潜時 (分) | 就床 (消灯) から入眠までの時間 | 主観評価 |
| 客観的睡眠潜時 (分) | 消灯から持続的睡眠開始 (1 エポックを 30 秒として非覚醒エポックが 20 連続した時) までの時間 | PSG |
| 中途覚醒時間 (分) | 入眠後から起床までの間の覚醒時間の合計 | 主観評価 |
| 客観的中途覚醒時間 (分) | 持続的睡眠開始後から測定終了までの間の覚醒時間の合計 | PSG |
| 総睡眠時間 (分) | 就床 (消灯) から起床までの間の睡眠時間の合計 | 主観評価 |
| 客観的総睡眠時間 (分) | 消灯から測定終了までの間のレム睡眠時間とノンレム睡眠時間の合計 | PSG |
| 睡眠効率 (%) | 総記録時間に対する総睡眠時間の割合 | PSG |
| 中途覚醒回数 (回) | 入眠後から起床までの間で目が覚めた回数 | 主観評価 |
| 客観的中途覚醒回数 (回) | 持続的睡眠開始後から測定終了までの間で 1 分間 (2 エポック) 以上の覚醒状態を呈した回数 | PSG |

(表 2.7.3-2 から抜粋し改変)

2.5.4.1 被験者の選択

2.5.4.1.1 選択基準及び除外基準

2.5.4.1.1.1 対象とした患者 (選択基準)

有効性を評価した臨床試験のうち原発性不眠症を対象とした 7 試験では、DSM-IV の原発性不眠症の診断基準に合致する患者を対象とした。不眠症全般を対象とした国内 190-150 試験では、DSM-IV の診断基準に合致しない場合、被験者背景や臨床所見に基づいて精神疾患又は身体疾患による不眠症と診断された患者を対象とした。また、外国 190-052 試験では、DSM-IV の大うつ病に関連した不眠症の診断基準を用い、外国 190-054 試験及び外国 190-055 試験では特定の診断基準は用いず、それぞれ更年期又は閉経期による不眠症及び関節リウマチの発症後に生じた不眠症の患者を対象とした。不眠症の重症度については、患者からの不眠の訴えに関する基準を設定した。いずれの臨床試験でも、不眠の持続期間は 1 カ月 (4 週間) 以上とした。国内試験では、睡眠潜時が 30 分以上かつ総睡眠時間が 390 分以下とした。原発性不眠症を対象とした外国試験では、睡眠潜時が 30 分以上、総睡眠時間が 390 分以下とした。また、二次性の不眠症を対象とした外国 190-052 試験及び外国 190-055 試験では、中途覚醒時間が 45 分以上かつ総睡眠時間が 390 分以下とし、外国 190-054 試験では睡眠潜時が 45 分以上かつ総睡眠時間が 360 分以下とした。

国内 190-126 試験、外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-047 試験では、PSG による選択基準も設定した。外国 190-045 試験では PSG を 3 夜実施し、これ以外の試験では 2 夜実施した。国内 190-126 試験及び外国 190-045 試験では、PSG による睡眠潜時 (客観的睡眠潜時) が 2 夜とも 20 分以上とし、総睡眠時間 (客観的総睡眠時間) が 420 分以下又は中途覚醒時間 (客観的中途覚醒時間) が 20 分以上とした。PSG を 3 夜実施した外国 190-045 試験では、更に 3 夜とも客観的睡眠潜時及び客観的中途覚醒時間が 15 分以上とした。また、外国 190-046 試験では、客観的睡眠潜時が 2 夜とも 15 分以上で平均が 20 分以上とし、客観的中途覚醒時間が 2 夜とも 15 分以上で平均が 20 分以上又は客観的総睡眠時間が 420 分以下とした。更に、高齢者を対象とした外国 190-047 試験では、客観的睡眠潜時が 2 夜とも 15 分以上で平均が 20 分以上とし、客観的中途覚醒時間が 2 夜とも 15 分以上で平均が 20 分以上とした。

2.5.4.1.1.2 対象から除外した患者 (除外基準)

外国 190-045 試験、外国 190-046 試験及び外国 190-047 試験では、睡眠呼吸障害、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害の患者を除外し、外国 190-048 試験、外国 190-049 試験、外国 190-

2.5 臨床に関する概括評価

050 試験, 外国 190-052 試験, 外国 190-054 試験及び外国 190-055 試験では, これらの疾患等により睡眠導入又は維持が困難である者を除外した。国内 190-126 試験及び国内 190-150 試験では, 原発性不眠症を除く原発性睡眠障害患者を除外した。また, PSG を用いた国内 190-126 試験, 外国 190-045 試験, 外国 190-046 試験, 外国 190-047 試験では, PSG により他の睡眠障害が疑われた場合, 対象から除外した。

2.5.4.1.2 組み入れられた被験者と市販後の投与対象となる患者の比較

本薬の市販後の投与対象として, 不眠症の患者を想定した。有効性を評価した臨床試験で対象とした不眠症を表 2.5.4-3 に示した。

表 2.5.4-3 有効性を評価した臨床試験で対象とした不眠症

| 不眠症 | | | |
|--|--------------------------------|---|-----------------------------|
| 原発性不眠症 | | 二次性の不眠症 | |
| 非高齢者 (65 歳未満) | 高齢者 (65 歳以上) | 非高齢者 (65 歳未満) | 高齢者 (65 歳以上) |
| 国内 190-126 試験 国内 190-150 試験 ^{a)} | 国内 190-150 試験 ^{a)} | 国内 190-150 試験 ^{a)} | 国内 190-150 試験 ^{a)} |
| 外国 190-045 試験 外国 190-046 試験 外国 190-049 試験 外国 190-050 試験 | 外国 190-047 試験 外国 190-048 試験 | 外国 190-052 試験 ^{b)} 外国 190-054 試験 ^{c)} 外国 190-055 試験 ^{d)} | |

a)原発性不眠症や精神疾患による不眠症を含む不眠症全般

b)大うつ病による不眠症

c)更年期又は閉経期による不眠症

d)関節リウマチによる不眠症

国際的な診断基準である DSM-IV や ICSD-2 では, 不眠症を原発性の不眠症と他の要因による二次性の不眠症に分類している。国内 190-126 試験, 外国 190-045 試験等で対象とした DSM-IV の原発性不眠症は, 種々の原発性の不眠症の概念を包摂したものであり, 外国 190-052 試験, 外国 190-054 試験, 外国 190-055 試験で対象とした二次性の不眠症は, いずれも二次性の不眠症として代表的なもの (精神疾患による不眠症や身体疾患による不眠症) である。また, 国内 190-150 試験では, 原発性不眠症だけでなく精神疾患による不眠症を含む不眠症全般を対象とした。以上のように, 有効性を評価した臨床試験には代表的な不眠症の患者が広く組み入れられた。

次に, 組み入れられた被験者の年齢・性別を表 2.5.4-4 に示した。被験者の年齢・性別については, 国内試験は試験ごとに集計し, 試験数の多い外国試験は, 有効性を評価した 9 試験を併合集計した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-4 有効性を評価した臨床試験に組み入れられた被験者の年齢・性別

| 試験名 | 年齢（歳） | | 性別（%） | |
|--------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | 平均値±標準偏差 | | 男性比率/女性比率 | |
| | プラセボ | エスゾビクロン | プラセボ | エスゾビクロン |
| 国内 190-126 試験 | 39.4±11.9 n=72 ^{a)} | | 59.7/40.3 n=72 ^{a)} | |
| 国内 190-150 試験 | | 55.8±17.1 n=324 ^{b)} | | 42.9/57.1 n=324 ^{b)} |
| 外国試験 ^{c)} | 48.1±14.1 n=1403 | 48.1±14.0 n=2247 | 29.6/70.4 n=1403 | 32.3/67.7 n=2247 |

a)最大の解析対象集団（FAS）

b)有効性解析対象集団

c)外国 190-045 試験, 外国 190-046 試験, 外国 190-047 試験, 外国 190-048 試験, 外国 190-049 試験, 外国 190-050 試験, 外国 190-052 試験, 外国 190-054 試験, 外国 190-055 試験の ITT の併合集計

不眠症患者での全国的な疫学調査の報告はないが、国内の比較的都市部の一般成人 4000 人を対象とした疫学調査⁵⁾ や全国の一般成人 2800 人を対象とした調査⁶⁾ から、不眠の有病率は男性より女性がやや高いが有意な差はないこと、不眠の有病率や睡眠薬の常用率が加齢とともに高くなることが示されている。国内試験では、国内 190-126 試験で非高齢者、国内 190-150 試験で非高齢者及び高齢者が組み入れられた。外国試験では、7 試験（外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-049 試験、外国 190-050 試験、外国 190-052 試験、外国 190-054 試験、外国 190-055 試験）で非高齢者、2 試験（外国 190-047 試験、外国 190-048 試験）で高齢者が組み入れられた。このように、有効性を評価した臨床試験には高齢者を含む幅広い年齢層が組み入れられた。性別の比率は国内試験がほぼ同等であったのに対し、外国試験では男性より女性の比率が高かったが、疫学的にも女性の比率がやや高いこと、及び女性のみを対象とした臨床試験（外国 190-054 試験）も含まれていることから、特に問題はないと考えられた。

以上から、有効性を評価した臨床試験に組入れられた被験者と、市販後の投与対象と想定した不眠症患者の間に著しい差異はないと考えられる。

2.5.4.2 評価項目の設定

2.5.4.2.1 主要評価項目

本薬の $t_{1/2}$ は健康成人で約 5 時間であり、既存の超短時間作用型（2～4 時間）と短時間作用型（6～10 時間）の中間にあたる。超短時間作用型及び短時間作用型の睡眠薬は入眠障害の治療に用いられるため、本薬でも特に入眠障害に対する効果が期待された。睡眠潜時間が入眠障害のパラメータであるため、有効性を評価した臨床試験では、主に患者の主観による睡眠潜時を主要評価項目とした。なお、不眠症患者がしばしば自身の睡眠状態を誤認することを考慮し、PSG を用いた臨床試験では客観的睡眠潜時を主要評価項目としたが、国内 190-126 試験では、患者自身の評価による睡眠潜時を重視し、主観による睡眠潜時も主要評価項目とした。外国 190-047 試験では、高齢者で中途覚醒や早朝覚醒が多いことを考慮し、睡眠効率も主要評価項目とした。

外国 190-052 試験及び外国 190-055 試験では、基礎疾患による中途覚醒に対する有効性を評価するため、中途覚醒時間を主要評価項目とした。

2.5.4.2.2 その他の評価項目

有効性を評価した臨床試験では、中途覚醒の指標である中途覚醒時間や総睡眠時間を副次評価項目とした。PSG を用いた臨床試験では、レム睡眠やノンレム睡眠の時間と割合も副次評価項目に加えた。また、投与翌日の持ち越し効果や活動能力を評価するため、眠気や日中活動に対する数値的評価スケール（主観的な重症度を 0 から 10 の整数で評価する方法）又は VAS を用いた。なお、眠気や日中活動は個々の試験で有効性評価項目とされたが、残遺効果に関する有

2.5 臨床に関する概括評価

害事象と合わせて日中活動への影響を検討した。

2.5.4.3 外国人データの外挿妥当性

2.5.4.3.1 ブリッジングの計画

国内外の不眠症の定義、診断基準、治療方法の比較（2.7.3.4.2.1.1 項）、日本人と外国人の薬物動態の比較（2.7.3.4.2.1.2 項）、及び ICH E5 ガイドラインに基づく考察（2.7.3.4.2.1.7 項）で、民族的要因による影響を受けやすいと考えられる所見は認められないことから、外国試験のブリッジングを考慮する上で特に不適切となる要因はないと考えられた。外国人のデータを日本人に外挿する妥当性を評価する上で、薬力学的性質及び治療効果の民族的要因を評価すること、すなわち、日本人と外国人で用量一反応関係を明らかにし、これを民族間で比較することが重要と考えられた。外国人では、非高齢者の原発性不眠症を対象とした外国 190-045 試験で、1～3 mg の範囲で用量依存的な睡眠潜時の短縮が認められた。そこで、ブリッジング試験と位置づける国内 190-126 試験は、外国 190-045 試験と同様の試験デザインで実施し、日本人での用量一反応関係を評価することとした。

以上から、国内 190-126 試験及び外国 190-045 試験の結果に基づいて、日本人と外国人で用量一反応関係を比較し、外国人のデータを日本人に外挿する妥当性を評価した。

2.5.4.3.2 試験デザインの比較

国内 190-126 試験及び外国 190-045 試験の試験方法の比較を表 2.5.4-5 に示した。

国内 190-126 試験では、外国 190-045 試験で 3 夜であった適格性を確認する PSG の測定夜を 2 夜としたが、重症度に関する選択基準の規定を整合させ、最終的に割付けられる被験者の条件を外国 190-045 試験と同様とした。また、外国試験で、本薬の 2～3 mg の用量域で有効性及び安全性に著しい変化がなかったことから、2.5 mg 群は設定しなかった。更に、検査スケジュールをより標準化するため休薬期間を 4～6 日とし、また、他の薬剤や治療の影響がより少ない条件下で評価するため併用制限の期間や対象を広くした。主要評価項目については、患者自身による評価を重視し、主観的な睡眠潜時と客観的睡眠潜時の両方とした。主解析は、両試験とも薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用いてプラセボ群と本薬投与群の対比較を行った。なお、外国 190-045 試験では、追加解析時に自然対数変換したデータを用いたが、国内 190-126 試験では、計画時に分布の形状を考慮し、自然対数変換したデータを用いた。以上のいずれの変更点も、外国人のデータを日本人に外挿する妥当性を評価する上で、特に影響を及ぼすものではないと考えられる。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-5 国内 190-126 試験と外国 190-045 試験の試験方法の比較

| 試験名 | 国内 190-126 試験 | 外国 190-045 試験 |
|---------------|--|--|
| 試験デザイン | プラセボ対照 5 期クロスオーバー二重盲検比較試験 | プラセボ対照 6 期クロスオーバー二重盲検比較試験 |
| 対象疾患 | 原発性不眠症 | 原発性不眠症 |
| 目標症例数 | 70 | 60 |
| PSG による重症度の規定 | 2 夜の PSG で以下の基準を満たす者 ・ 客観的睡眠潜時間が 2 夜とも 20 分以上 ・ 客観的総睡眠時間が 2 夜とも 420 分以下 又は客観的中途覚醒時間が 2 夜とも 20 分以上 | 3 夜の PSG で以下の基準を満たす者 ・ 客観的睡眠潜時間が 3 夜とも 15 分以上で、少なくとも 2 夜は 20 分以上 ・ 客観的総睡眠時間が少なくとも 2 夜は 420 分以下、又は客観的中途覚醒時間が 3 夜とも 15 分以上で、少なくとも 2 夜は 20 分以上 |
| 投与量 | 1, 2, 3, ゾルピデム 10 mg, プラセボ | 1, 2, 2.5, 3, ゾルピデム 10 mg, プラセボ |
| 実施手順 | 初回の治験薬投与の 5~7 日前までに、単盲検プラセボ投与下での 2 連夜の PSG 等により適格性を確認する。適格な被験者に投与順序を無作為に割付け、連続した 2 日間を 1 期とする合計 5 期で、PSG 等により評価する。各期と各期の間の休薬期間は 4~6 日とする。 | 初回の治験薬投与の 2~5 日前までに、単盲検プラセボ投与下での 3 連夜の PSG 等により適格性を確認する。適格な被験者に投与順序を無作為に割付け、連続した 2 日間を 1 期とする合計 6 期で、PSG 等により評価する。各期と各期の間の休薬期間は 3~7 日とする。 |
| 併用制限 | 観察期開始日の 1 週間前から治験終了まで、睡眠障害の治療に用いられる薬剤、治験薬の評価及び薬物動態に影響を及ぼす可能性のある薬剤、並びに治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある非薬物療法を禁止する。 | 初回の PSG の 3 日前から治験終了まで、睡眠薬、鎮静薬等の睡眠に影響を及ぼすことが知られている薬剤を禁止する。 |
| 主要評価項目 | 睡眠潜時及び客観的睡眠潜時 | 客観的睡眠潜時 |
| 主解析 | 解析対象集団 : FAS 有意水準 : 両側 5% 解析方法 : 2 夜の測定値を対数変換した後の平均値に対して、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用いて、プラセボ群に対する本薬 2 mg 群及び 3 mg 群の対比較を行う。 | 解析対象集団 : ITT 有意水準 : 両側 5% 解析方法 : 2 夜の平均値を順位変換した値に対して、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルを用いて、プラセボ群に対する本薬群 (2 mg, 2.5 mg, 3 mg) の比較を行う。更に、同一の混合効果モデルを用いてプラセボ群に対する本薬 2 mg 群、2.5 mg 群及び 3 mg 群の投与量別の対比較を行う。多重性の調整には Fisher の protected LSD 法を用い、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された時のみ対比較の結果を解釈する。 |

(表 2.7.3-25 を再掲)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.3.3 ブリッジングに関する考察

2.5.4.3.3.1 ブリッジング成立条件

外国人では、本薬の1mg以上の投与量でプラセボと比較して睡眠潜時の有意な短縮が認められ、非高齢者では2, 3mgが臨床用量とされている。外国人と日本人で薬物動態が類似していたため、薬力学的性質及び治療効果に民族的要因による違いが認められない場合には、日本人でも同様の臨床用量が想定され、この投与量で、睡眠潜時のプラセボに対する優越性を検証できると考えられた。国内190-126試験では主観評価による睡眠潜時とPSGによる客観的睡眠潜時の両方を主要評価項目としたことも考慮し、外国人のデータを日本人に外挿する条件（ブリッジング成立条件）として、「国内190-126試験で、本薬の2mg及び3mg群での睡眠潜時及び客観的睡眠潜時が、プラセボ群と比較して有意に短いこと」を設定した。

国内190-126試験及び外国190-045試験の睡眠潜時、客観的睡眠潜時の結果をそれぞれ表2.5.4-6、表2.5.4-7に示した。

表 2.5.4-6 国内190-126試験及び外国190-045試験での睡眠潜時の結果

| 試験名 | プラセボ | 1mg | 2mg | 3mg |
|-----------------|------------------------------|---|---|---|
| 国内190-126試験 | n=71 45.0 (12.5-210.0) | n=70 32.5 (10.0-202.5) p=0.011 ^{a)} | n=69 25.0 (3.0-120.0) p<0.001 ^{a)} | n=68 20.0 (3.0-142.5) p<0.001 ^{a)} |
| 外国190-045試験 | n=63 47.5 (3.0-195.0) | n=63 27.5 (2.0-150.0) p<0.0001 ^{b)} | n=63 25.0 (2.5-150.0) p<0.0001 ^{b)} | n=64 25.0 (2.0-210.0) p<0.0001 ^{b)} |
| 中央値（最小値-最大値）（分） | | | | （表2.7.3-27から抜粋し改変） |

a)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルにおいて適切な対比でプラセボ群に対する対比較を行った。

b)順位変換したデータを応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルにおいて適切な対比でプラセボ群に対する対比較を行った。

表 2.5.4-7 国内190-126試験及び外国190-045試験での客観的睡眠潜時の結果

| 試験名 | プラセボ | 1mg | 2mg | 3mg |
|-----------------|-----------------------------|---|--|--|
| 国内190-126試験 | n=71 22.8 (0.8-194.5) | n=70 17.9 (0.5-88.8) p<0.001 ^{a)} | n=69 11.3 (0.3-132.3) p<0.001 ^{a)} | n=68 10.4 (0.0-59.3) p<0.001 ^{a)} |
| 外国190-045試験 | n=63 29.0 (1.5-143.5) | n=63 16.8 (3.0-133.3) p<0.0001 ^{b)} | n=63 15.5 (1.8-99.5) p<0.0001 ^{b)} | n=64 13.1 (0.5-91.3) p<0.0001 ^{b)} |
| 中央値（最小値-最大値）（分） | | | | （表2.7.3-27から抜粋し改変） |

a)測定値を対数変換した後の各期の平均を応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルにおいて適切な対比でプラセボ群に対する対比較を行った。

b)順位変換したデータを応答変数とし、薬剤、群、時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた混合効果モデルにおいて適切な対比でプラセボ群に対する対比較を行った。

以上のように、国内190-126試験で、睡眠潜時及び客観的睡眠潜時は、本薬のいずれの投与量でも、プラセボに対して有意に短かった。したがって、外国人のデータから日本人での臨床用

2.5 臨床に関する概括評価

量と想定された投与量、すなわち、本薬 2, 3 mg で、睡眠潜時でのプラセボに対する優越性が検証され、ブリッジング成立条件は満たされた。

2.5.4.3.3.2 用量—反応関係の類似性

外国人のデータを日本人に外挿する妥当性を裏付けるため、国内 190-126 試験及び外国 190-045 試験の結果に基づいて、日本人と外国人での用量—反応関係の類似性を検討した。睡眠潜時及び客観的睡眠潜時の結果を、それぞれ図 2.5.4-1 及び図 2.5.4-2 に示した。

各投与群の睡眠潜時及び客観的睡眠潜時の中央値は日本人と外国人で同程度であり、1 mg 以上の投与量でプラセボと比較して有意な短縮が認められる点も共通していた。視覚的な比較では、睡眠潜時では、日本人で 1~3 mg の範囲で用量依存的な改善が認められるのに対し、外国人では 2 mg で改善効果が定常状態に達する傾向が認められた。しかし、日本人での 2 mg と 3 mg の中央値の差はわずかであること、及び客観的睡眠潜時では日本人、外国人とも 1~3 mg の範囲で用量依存的な改善が認められることから、日本人と外国人での用量—反応関係の本質的な違いを示唆するものではないと考えられる。

以上から、本薬の用量—反応関係は日本人と外国人で類似していると考えられる。

2.5.4.3.4 外国人データの外挿に関する結論

以上のように、外国試験が実施された地域と国内を比較して、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因の影響は小さく、また、ブリッジング試験により薬力学性質及び治療効果に民族的要因による違いがないこと並びに日本人と外国人で用量—反応関係は類似していることが示されたため、外国人のデータを日本人に外挿することは妥当と判断した。

2.5 臨床に関する概括評価

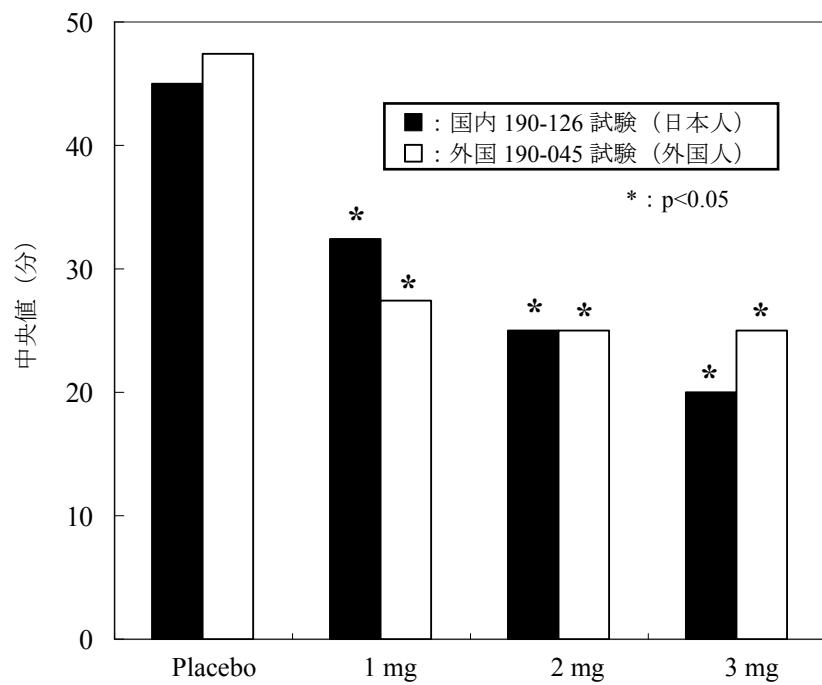


図 2.5.4-1 国内 190-126 試験と外国 190-045 試験の睡眠潜時

(図 2.7.3-17 を再掲)

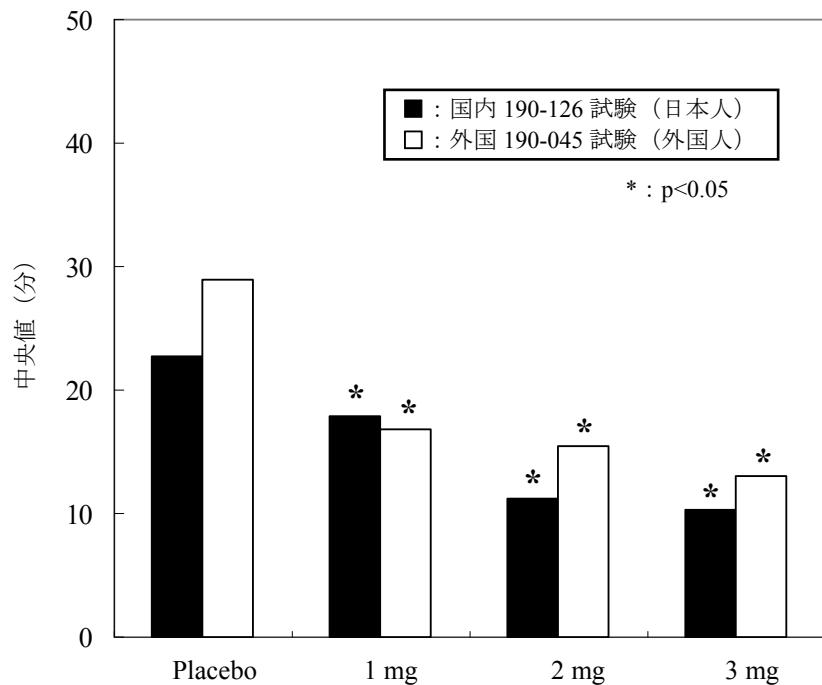


図 2.5.4-2 国内 190-126 試験と外国 190-045 試験の客観的睡眠潜時

(図 2.7.3-18 を再掲)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.4 入眠障害及び中途覚醒に対する有効性

有効性を評価した臨床試験で、入眠障害に対する有効性（睡眠導入効果）を睡眠潜時の結果に基づいて評価し、中途覚醒に対する有効性（睡眠維持効果）を中途覚醒時間及び総睡眠時間の結果に基づいて評価した。

2.5.4.4.1 睡眠潜時

有効性を評価したプラセボ対照比較試験での睡眠潜時の結果を表 2.5.4-8 に示した。

表 2.5.4-8 睡眠潜時の結果

| 試験名 | 対象 | 評価期間 | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
|---------------|--------------------|--|------|-------|-------|-------|
| 国内 190-126 試験 | 原発性不眠症 | 2 日 主観的 ^{a)} | 45.0 | 32.5* | 25.0* | 20.0* |
| | | 2 日 客観的 ^{b)} | 22.8 | 17.9* | 11.3* | 10.4* |
| 外国 190-045 試験 | 原発性不眠症 | 2 日 主観的 ^{a)} | 47.5 | 27.5* | 25.0* | 25.0* |
| | | 2 日 客観的 ^{b)} | 29.0 | 16.8* | 15.5* | 13.1* |
| 外国 190-046 試験 | 原発性不眠症 | 6 週 ^{c)} 主観的 ^{a)} | 46.0 | | 29.5* | 25.0* |
| | | 6 週 ^{c)} 客観的 ^{b)} | 29.0 | | 15.0* | 13.1* |
| 外国 190-047 試験 | 原発性不眠症 【高齢者】 | 2 週 主観的 ^{a)} | 55.0 | | 26.5* | |
| | | 2 週 客観的 ^{b)} | 30.4 | | 14.8* | |
| 外国 190-048 試験 | 原発性不眠症 【高齢者】 | 2 週 | 52.0 | 35.9* | 36.2* | |
| 外国 190-049 試験 | 原発性不眠症 | 4 週 ^{d)} | 52.5 | | | 31.3* |
| 外国 190-050 試験 | 原発性不眠症 | 4 週 ^{d)} | 52.5 | | | 28.8* |
| 外国 190-052 試験 | 大うつ病による 不眠症 | 1 週 | 86.6 | | | 54.6* |
| 外国 190-054 試験 | 更年期又は閉経 期による不眠症 | 1 週 | 44.0 | | | 28.0* |
| 外国 190-055 試験 | 関節リウマチに による不眠症 | 1 週 | 43.8 | | | 27.0* |

中央値（分）

(表 2.7.3-32, 表 2.7.3-33 から抜粋し改変)

* : p<0.05 (vs. Placebo), 外国 190-055 試験は片側検定。

a)自覚的な評価によるもの

b)終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) によるもの

c)44 日間, 客観的評価は 29 日間。

d)1 カ月

以上のように、短期（2 日）から中期（6 週）までのいずれの評価期間でも、本薬 1, 2, 3 mg は、プラセボと比較して有意に睡眠潜時を短縮し、これは基礎疾患の有無や被験者の年齢に関わらず同様であった。また、国内 190-126 試験、外国 190-045 試験、外国 190-046 試験及び外国 190-047 試験では、PSG による評価（客観的睡眠潜時）で同様の結果を得ており、本薬が入眠障

2.5 臨床に関する概括評価

害に有効であることを裏付けた。

2.5.4.4.2 中途覚醒時間

有効性を評価したプラセボ対照比較試験での中途覚醒時間の結果を表 2.5.4-9 に示した。

表 2.5.4-9 中途覚醒時間の結果

| 試験名 | 対象 | 評価期間 | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
|---------------|--------------------|--|------|------|-------|-------|
| 国内 190-126 試験 | 原発性不眠症 | 2 日 主観的 ^{a)} | 75.0 | 60.0 | 37.5* | 40.0* |
| | | 2 日 客観的 ^{b)} | 26.3 | 22.5 | 17.8* | 18.8* |
| 外国 190-045 試験 | 原発性不眠症 | 2 日 主観的 ^{a)} | 42.5 | 35.0 | 27.5* | 28.8* |
| | | 2 日 客観的 ^{b)} | 39.0 | 35.5 | 30.5 | 25.3* |
| 外国 190-046 試験 | 原発性不眠症 | 6 週 ^{c)} 主観的 ^{a)} | 45.0 | | 37.1 | 30.2* |
| | | 6 週 ^{c)} 客観的 ^{b)} | 44.1 | | 37.1 | 33.8* |
| 外国 190-047 試験 | 原発性不眠症 【高齢者】 | 2 週 主観的 ^{a)} | 90.6 | | 75.0* | |
| | | 2 週 客観的 ^{b)} | 91.2 | | 81.7* | |
| 外国 190-048 試験 | 原発性不眠症 【高齢者】 | 2 週 | 58.1 | 63.5 | 49.5* | |
| 外国 190-049 試験 | 原発性不眠症 | 4 週 ^{d)} | 36.7 | | | 23.8* |
| 外国 190-050 試験 | 原発性不眠症 | 4 週 ^{d)} | 32.5 | | | 17.5* |
| 外国 190-052 試験 | 大うつ病による 不眠症 | 1 週 | 48.0 | | | 30.0* |
| 外国 190-054 試験 | 更年期又は閉経 期による不眠症 | 1 週 | 40.0 | | | 22.0* |
| 外国 190-055 試験 | 関節リウマチに による不眠症 | 1 週 | 40.0 | | | 20.0* |

中央値(分)

(表 2.7.3-34, 表 2.7.3-35 から抜粋し改変)

* : p<0.05 (vs. Placebo), 外国 190-055 試験は片側検定。

a)自覚的な評価によるもの

b)終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) によるもの

c)44 日間, 客観的評価は 29 日間。

d)1 カ月

以上のように, 短期から中期までのいずれの評価期間でも, 非高齢者は 3 mg, 高齢者は 2 mg の投与量で一貫して, プラセボと比較して有意に中途覚醒時間を短縮し, これは基礎疾患の有無に関わらず同様であった。また, 国内 190-126 試験, 外国 190-045 試験, 外国 190-046 試験及び外国 190-047 試験では, PSG による評価で同様の結果を得ており, 本薬が中途覚醒に有効であることを裏付けた。一方, 非高齢者は 2 mg の投与量でプラセボと比較して有意な改善が認められない試験もあり, また, 非高齢者, 高齢者とも 1 mg の投与量でプラセボと比較して有意な改善は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.4.3 総睡眠時間

有効性を評価したプラセボ対照比較試験での総睡眠時間の結果を表 2.5.4-10 に示した。なお、外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-047 試験では、客観的総睡眠時間は睡眠効率の算出のために評価されたが、プラセボとの比較は行わなかった。

表 2.5.4-10 総睡眠時間の結果

| 試験名 | 対象 | 評価期間 | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
|---------------|--------------------|--------------------------|-------|--------|--------|--------|
| 国内 190-126 試験 | 原発性不眠症 | 2 日 主観的 ^{a)} | 360.0 | 390.0* | 397.5* | 420.0* |
| | | 2 日 客観的 ^{b)} | 414.0 | 438.3* | 452.5* | 453.4* |
| 外国 190-045 試験 | 原発性不眠症 | 2 日 | 375.0 | 382.5* | 412.5* | 420.0* |
| 外国 190-046 試験 | 原発性不眠症 | 6 週 ^{c)} | 366.0 | | 399.0* | 406.0* |
| 外国 190-047 試験 | 原発性不眠症 【高齢者】 | 2 週 | 324.4 | | 386.9* | |
| 外国 190-048 試験 | 原発性不眠症 【高齢者】 | 2 週 | 345.0 | 352.1 | 383.2* | |
| 外国 190-049 試験 | 原発性不眠症 | 4 週 ^{d)} | 337.5 | | | 375.0* |
| 外国 190-050 試験 | 原発性不眠症 | 4 週 ^{d)} | 336.8 | | | 390.0* |
| 外国 190-052 試験 | 大うつ病による 不眠症 | 1 週 | 292.5 | | | 360.0* |
| 外国 190-054 試験 | 更年期又は閉経 期による不眠症 | 1 週 | 355.8 | | | 412.5* |
| 外国 190-055 試験 | 関節リウマチに による不眠症 | 1 週 | 364.7 | | | 402.0* |

中央値（分）

(表 2.7.3-36、表 2.7.3-37 から抜粋し改変)

* : p<0.05 (vs. Placebo), 外国 190-055 試験は片側検定。

a)自覚的な評価によるもの

b)終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) によるもの

c)44 日間

d)1 カ月

短期から中期までのいずれの評価期間でも、非高齢者は 3 mg、高齢者は 2 mg の投与量で一貫して、プラセボと比較して有意に総睡眠時間を延長し、これは基礎疾患の有無に関わらず同様であった。また、国内 190-126 試験では、PSG による評価で非高齢者での有効性を裏付けた。一方、高齢者は 1 mg の投与量でプラセボと比較して有意な改善が認められなかった。

2.5.4.5 精神疾患による不眠症に対する有効性

外国 190-052 試験から、本薬が精神疾患による不眠症に対しても有効であり、また、抗うつ薬と併用した場合に、大うつ病の改善に有効であることが示唆されている。しかし、国内で患者数の多い精神疾患による不眠症が本薬の主な適応対象になると考えられること、並びに精神疾患は外国人データの外挿にあたり社会的及び文化的要因の影響を受けやすいことを考慮し、国内 190-150 試験で、日本人の精神疾患による不眠症患者での有効性を評価した。国内 190-150 試験に「精神疾患あり」として組み入れられた被験者の精神疾患は、大うつ病エピソード、全般性不安障害、気分変調症、精神病性障害等であった。

国内 190-150 試験での投与群別の睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間の結果を、それぞれ表 2.5.4-11、表 2.5.4-12 及び表 2.5.4-13 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-11 国内 190-150 試験での投与群別の睡眠潜時の結果

| 投与群 | 精神疾患の有無 | 投与前 | 最終週 ^{a)} | 変化量 ^{b)} |
|-------------|----------------------|------|-------------------|-------------------|
| 非高齢者 2 mg 群 | 合計 | 60.0 | 20.0* | -30.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 60.0 | 20.0* | -30.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 60.0 | 20.0* | -25.0 |
| 非高齢者 3 mg 群 | 合計 | 60.0 | 20.0* | -25.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 60.0 | 20.0* | -30.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 55.0 | 20.0* | -20.0 |
| 高齢者 1 mg 群 | 合計 | 60.0 | 20.0* | -27.5 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 60.0 | 20.0* | -27.5 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 60.0 | 30.0* | -27.5 |
| 高齢者 2 mg 群 | 合計 | 60.0 | 30.0* | -30.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 60.0 | 30.0* | -30.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 60.0 | 30.0* | -30.0 |

中央値 (分)

(表 2.7.3-72, 表 2.7.3-73 から抜粋し改変)

* : p<0.05 (vs. 投与前)

a)投与 4 週までの最終のデータ (LOCF)

b)投与前と最終週の差 (最終週-投与前)

c)精神疾患による不眠症と診断された被験者

d)精神疾患以外の原因による不眠症と診断された被験者

表 2.5.4-12 国内 190-150 試験での投与群別の中途覚醒時間の結果

| 投与群 | 精神疾患の有無 | 投与前 | 最終週 ^{a)} | 変化量 ^{b)} |
|-------------|----------------------|------|-------------------|-------------------|
| 非高齢者 2 mg 群 | 合計 | 45.0 | 10.0* | -30.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 40.0 | 10.0* | -25.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 60.0 | 10.0* | -30.0 |
| 非高齢者 3 mg 群 | 合計 | 30.0 | 5.0* | -15.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 30.0 | 5.0* | -20.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 33.8 | 10.0* | -15.0 |
| 高齢者 1 mg 群 | 合計 | 60.0 | 20.0* | -20.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 60.0 | 10.0* | -30.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 40.0 | 30.0* | -18.5 |
| 高齢者 2 mg 群 | 合計 | 40.0 | 20.0* | -26.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 35.0 | 20.0* | -22.5 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 50.0 | 20.0* | -30.0 |

中央値 (分)

(表 2.7.3-74, 表 2.7.3-75 から抜粋し改変)

* : p<0.05 (vs. 投与前)

a)投与 4 週までの最終のデータ (LOCF)

b)投与前と最終週の差 (最終週-投与前)

c)精神疾患による不眠症と診断された被験者

d)精神疾患以外の原因による不眠症と診断された被験者

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-13 国内 190-150 試験での投与群別の総睡眠時間の結果

| 投与群 | 精神疾患の有無 | 投与前 | 最終週 ^{a)} | 変化量 ^{b)} |
|-------------|----------------------|-------|-------------------|-------------------|
| 非高齢者 2 mg 群 | 合計 | 300.0 | 360.0* | 60.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 300.0 | 360.0* | 60.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 290.0 | 340.0* | 60.0 |
| 非高齢者 3 mg 群 | 合計 | 305.0 | 380.0* | 50.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 330.0 | 390.0* | 60.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 300.0 | 360.0* | 50.0 |
| 高齢者 1 mg 群 | 合計 | 320.0 | 390.0* | 60.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 330.0 | 417.5* | 60.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 310.0 | 380.0* | 55.0 |
| 高齢者 2 mg 群 | 合計 | 310.0 | 380.0* | 70.0 |
| | 精神疾患あり ^{c)} | 330.0 | 410.0* | 90.0 |
| | 精神疾患なし ^{d)} | 300.0 | 370.0* | 60.0 |

中央値(分)

(表 2.7.3-76, 表 2.7.3-77 から抜粋し改変)

* : p<0.05 (vs. 投与前)

a)投与 4 週までの最終のデータ (LOCF)

b)投与前と最終週の差 (最終週-投与前)

c)精神疾患による不眠症と診断された被験者

d)精神疾患以外の原因による不眠症と診断された被験者

以上のように、不眠症が精神疾患によるものか否かに関わらず、本薬は投与前と投与 4 週を比較して、睡眠潜時及び中途覚醒時間を有意に短縮し、総睡眠時間を有意に延長した。また、投与前から投与 4 週の変化量に、精神疾患の有無による差は特に認められなかった。したがって、日本人でも、本薬は精神疾患による不眠症に対して有効であると考えられた。

2.5.4.6 長期投与による耐性

長期投与した際の耐性の有無について、原発性不眠症を対象とした二重盲検期（6 カ月間のプラセボ対照）及びオープン期（6 カ月間）からなる外国 190-049 試験で評価した。外国 190-049 試験では、12 カ月間にわたり睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間を評価し、その結果を 1 カ月ごとに要約して経時的変化を観察した。睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間の結果を、それぞれ図 2.5.4-3、図 2.5.4-4 及び図 2.5.4-5 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

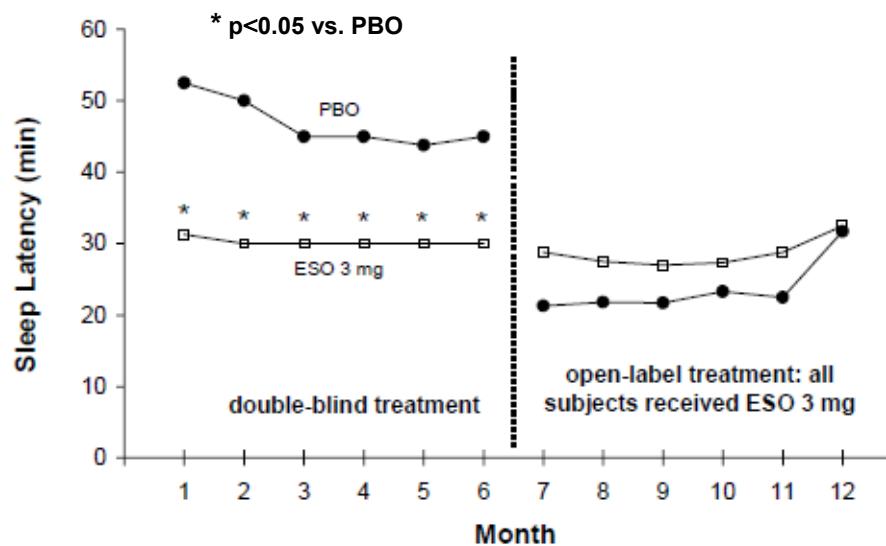


図 2.5.4-3 睡眠潜時（中央値）の投与後 12 カ月までの長期経時変化
(ITT) (外国 190-049 試験)

PBO : プラセボ, ESO : エスゾビクロン

(図 2.7.3-23 を再掲)

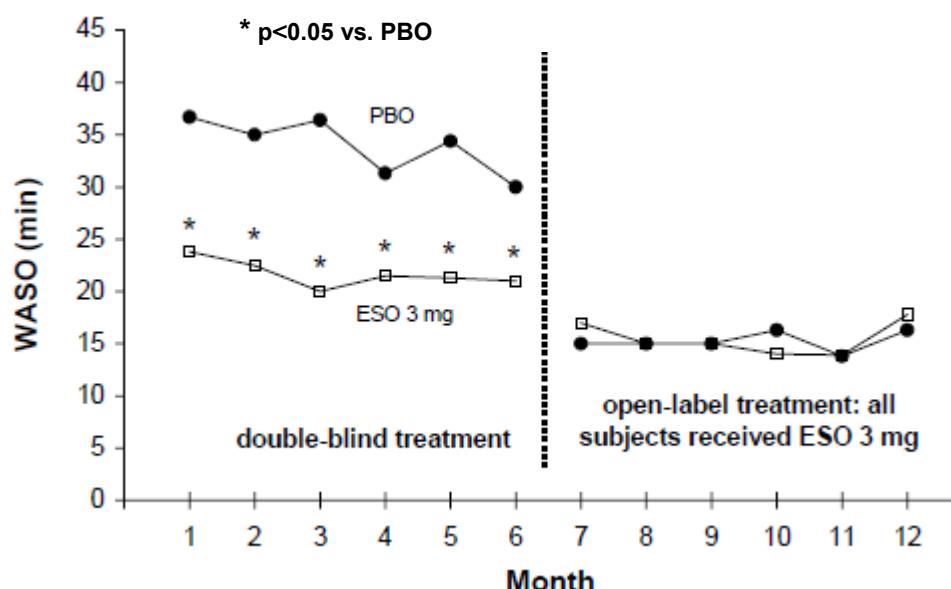


図 2.5.4-4 中途覚醒時間（中央値）の投与後 12 カ月までの長期経時変化
(ITT) (外国 190-049 試験)

PBO : プラセボ, ESO : エスゾビクロン, WASO : 中途覚醒時間 (図 2.7.3-24 を再掲)

2.5 臨床に関する概括評価

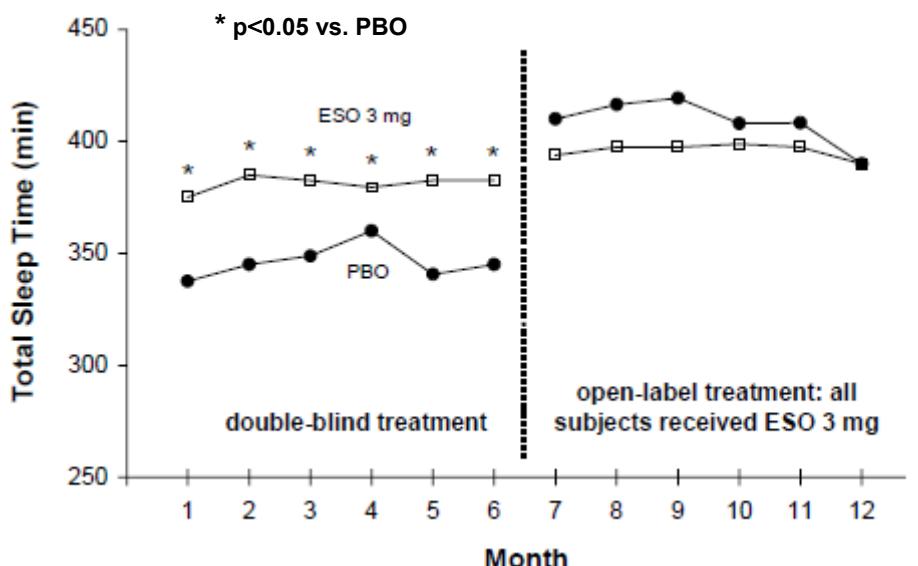


図 2.5.4-5 総睡眠時間（中央値）の投与後 12 カ月までの長期経時変化
(ITT) (外国 190-049 試験)

PBO : プラセボ, ESO : エスゾピクロン

(図 2.7.3-25 を再掲)

以上のように、二重盲検期である 6 カ月間のいずれの評価時点でも、本薬はプラセボと比較して睡眠潜時及び中途覚醒時間を有意に短縮し、総睡眠時間を有意に延長した。また、プラセボ群では、評価時期によって睡眠パラメータの中央値が増減したが、本薬投与群では大きく変化せず、安定した治療効果を示した。更に、二重盲検期に続いて 6 カ月間オープンで本薬を投与した際、本薬の継続投与群、プラセボから本薬に切り替えた投与群とともに、睡眠パラメータは改善方向に推移し、以後は二重盲検期と同様に安定した挙動を示した。したがって、本薬では長期投与による耐性（有効性の減弱）が認められないと考えられる。

2.5.4.7 QOL への影響

不眠症の改善による QOL（生活の質）への影響について、国内及び外国試験で Short Form-36 health survey (SF-36) を用いて評価した。国内 190-150 試験の結果を表 2.5.4-14 に、外国 190-050 試験、外国 190-052 試験及び外国 190-055 試験の結果を表 2.5.4-15 に示した。なお、外国 190-047 試験でも SF-36 が用いられたが、下位尺度得点への変換は行われなかつたため記載しなかつた。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-14 国内 190-150 試験の SF-36 の結果

| 項目 | 評価時期 | 非高齢者 | | 高齢者 | |
|------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|
| | | 2 mg | 3 mg | 1 mg | 2 mg |
| 身体機能 (PF) | (投与前) | (50.4) | (52.0) | (44.6) | (46.4) |
| | 最終時期 ^{a)} | 51.2 | 53.7 | 46.3 | 47.8 |
| 日常役割機能 (身体) (RP) | (投与前) | (44.9) | (46.5) | (43.9) | (46.4) |
| | 最終時期 ^{a)} | 46.5 | 47.3 | 47.3* | 48.1 |
| 体の痛み (BP) | (投与前) | (51.2) | (52.1) | (49.7) | (50.9) |
| | 最終時期 ^{a)} | 52.8 | 52.8 | 52.3* | 52.4 |
| 全体的健康感 (GH) | (投与前) | (45.9) | (46.1) | (47.9) | (49.0) |
| | 最終時期 ^{a)} | 48.3* | 47.8 | 51.1* | 51.3* |
| 活力 (VT) | (投与前) | (42.6) | (43.9) | (48.2) | (49.7) |
| | 最終時期 ^{a)} | 46.8* | 47.7* | 53.3* | 53.1* |
| 社会生活機能 (SF) | (投与前) | (45.7) | (47.3) | (46.4) | (46.6) |
| | 最終時期 ^{a)} | 48.1 | 48.9 | 49.9* | 49.6* |
| 日常生活機能 (精神) (RE) | (投与前) | (43.0) | (44.5) | (43.9) | (45.9) |
| | 最終時期 ^{a)} | 46.6* | 48.4* | 48.2* | 49.4* |
| 心の健康 (MH) | (投与前) | (43.7) | (45.1) | (47.0) | (48.0) |
| | 最終時期 ^{a)} | 47.1* | 48.3* | 52.4* | 51.3* |
| 身体的健康度 | (投与前) | (48.8) | (50.2) | (44.0) | (46.3) |
| | 最終時期 ^{a)} | 49.6 | 51.1 | 45.6 | 47.4 |
| 精神的健康度 | (投与前) | (43.9) | (44.8) | (49.4) | (49.9) |
| | 最終時期 ^{a)} | 47.6* | 47.8* | 54.4* | 53.3* |

国民標準値に基づき標準化された値
(表 2.7.3-45, 表 2.7.3-46 から抜粋し改変)
平均値

* : p<0.05 (vs. 投与前)

a)治療期 24 週又は中止時 (LOCF)

表 2.5.4-15 外国 190-050 試験, 外国 190-052 試験及び外国 190-055 試験の SF-36 の結果

| 項目 ^{a)} | 外国 190-050 試験 ^{b)} | | 外国 190-052 試験 ^{b)} | | 外国 190-055 試験 | |
|------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|---------------|-------|
| | プラセボ | 3 mg | プラセボ | 3 mg | プラセボ | 3 mg |
| 身体機能 (PF) | 83.4 | 87.4* | 74.7 | 76.4 | 48.5 | 51.6 |
| 日常役割機能 (身体) (RP) | 81.5 | 83.7 | 56.1 | 61.4 | 37.2 | 44.2 |
| 体の痛み (BP) | 74.2 | 76.6 | 68.8 | 68.3 | 47.2 | 53.4* |
| 全体的健康感 (GH) | 77.6 | 78.7 | 61.9 | 63.3 | 52.3 | 54.1 |
| 活力 (VT) | 53.8 | 60.3* | 40.7 | 45.3* | 40.8 | 46.9 |
| 社会生活機能 (SF) | 82.6 | 86.2* | 61.9 | 64.0 | 69.7 | 74.8 |
| 日常生活機能 (精神) (RE) | 85.0 | 86.2 | 48.5 | 52.5 | 69.8 | 64.5 |
| 心の健康 (MH) | 76.4 | 78.4 | 56.5 | 57.0 | 72.3 | 71.2 |

標準化されていない値
平均値
(表 2.7.3-47 から抜粋し改変)

平均値

* : p<0.05 (vs. Placebo), 外国 190-055 試験は片側検定。

a)外国試験では身体的健康度及び精神的健康度を算出しなかった。

b)二重盲検期の平均

2.5 臨床に関する概括評価

以上のように、国内 190-150 試験では、投与前と最終時期を比較して、非高齢者、高齢者のいずれでも、8 つの下位尺度のうち活力 (VT)、日常生活機能 (精神) (RE)、心の健康 (MH) に有意な改善が認められた。また、高齢者では、全体的健康感 (GH) 及び社会生活機能 (SF) にも有意な改善が認められた。下位尺度から算出されるサマリースコア (身体的健康度、精神的健康度) では、精神的健康度に、いずれも有意な改善が認められた。外国試験では項目に一貫性はないものの、外国 190-050 試験では身体機能 (PF)、活力 (VT)、社会生活機能 (SF) に、外国 190-052 試験では活力 (VT) に、外国 190-055 試験では体の痛み (BP) にそれぞれプラセボと比較して有意な改善が認められた。国内及び外国試験の各項目で、投与前又はプラセボを比較して特に悪化は認められなかった。したがって、本薬は不眠の改善を通じ、患者の QOL の改善に寄与する可能性が示唆された。

2.5.4.8 主観的な評価に基づく効果判定

臨床的に增量が必要とされる症例の割合を評価するため、国内 190-150 試験で、被験者の主観的な評価に基づく効果判定（增量の適否判定）を行った。

国内 190-150 試験では、非高齢者に 2, 3 mg、高齢者に 1, 2 mg を投与し、投与 4 週後、投与前と比較して被験者の主観による睡眠潜時、総睡眠時間及び睡眠症状全般改善度に改善が認められず、增量しても安全性に問題ないと医師が判断した場合、增量「適」と判定した（表 2.5.4-16）。なお、二重盲検下で增量の適否判定を行ったため、投与開始時に非高齢者の 2 mg 群又は高齢者の 1 mg 群に割り付けられた被験者には 1 mg が、非高齢者の 3 mg 群又は高齢者の 2 mg 群に割り付けられた被験者にはプラセボが、增量が「適」の場合にそれぞれ追加投与された（表 2.5.4-17）。

表 2.5.4-16 増量の判定基準

| 内容 | |
|------------|---|
| 治験実施計画書の規定 | <p>以下の基準をすべて満たした場合、同日以降、增量用の治験薬を追加投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの値（投与開始日前 1 週間の平均値）と投与 4 週の値（投与開始 4 週間後の来院日の前 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かった (睡眠潜時：ベースラインの値<投与 4 週の値) 又は (総睡眠時間：ベースラインの値≥投与 4 週の値) ・睡眠症状全般改善度（「著明に改善した」「改善した」「変わらなかった」「悪化した」の 4 段階で評価）が、「変わらなかった」又は「悪化した」であった ・治験責任医師又は治験分担医師により、安全性の観点から增量して問題ないと判断された |

(表 2.7.3-55 を再掲)

表 2.5.4-17 増量の適否判定と投与量

| 投与開始時に割り付けられた投与群 | 增量「適」の場合に追加された投与量 | 增量後の投与量 |
|------------------|-------------------|---------|
| 非高齢者 2 mg 群 | 1 mg | 3 mg |
| 非高齢者 3 mg 群 | プラセボ | 3 mg |
| 高齢者 1 mg 群 | 1 mg | 2 mg |
| 高齢者 2 mg 群 | プラセボ | 2 mg |

(表 2.7.3-56 を再掲)

国内 190-150 試験の結果、增量「適」と判定された被験者の割合は、非高齢者の 2 mg 群、3 mg 群でそれぞれ 8.5% (7/82 例)、5.5% (4/73 例)、高齢者の 1 mg 群、2 mg 群でそれぞれ 5.4%

2.5 臨床に関する概括評価

(4/74 例), 2.6% (2/78 例) であった。なお、安全性の観点から增量不適とされた被験者はほとんどいなかった [非高齢者 2 mg 群, 3 mg 群, 高齢者 1 mg 群, 2 mg 群でそれぞれ 0.0% (0/82 例), 2.7% (2/73 例), 2.7% (2/74 例), 1.3% (1/78 例)]。

2.5.4.9 既存薬との比較

本薬と同じ非ベンゾジアゼピン系睡眠薬で、現在国内で最も広く用いられているゾルピデム 10 mg と本薬の有効性を、国内 190-126 試験の主な評価項目の結果に基づいて比較した (表 2.5.4-18)。

表 2.5.4-18 国内 190-126 試験での主な評価項目の結果

| | 評価項目 ^{a)} | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg | ゾルピデム 10 mg |
|------|-----------------------|-------|--------|--------|--------|-------------|
| 客観評価 | 客観的睡眠潜時 (分) | 22.8 | 17.9* | 11.3* | 10.4* | 7.0* |
| | 客観的中途覚醒時間 (分) | 26.3 | 22.5 | 17.8* | 18.8* | 20.0* |
| | 客観的総睡眠時間 (分) | 414.0 | 438.3* | 452.5* | 453.4* | 448.6* |
| | 睡眠効率 (%) | 86.3 | 91.3* | 94.3* | 94.5* | 93.5* |
| | 客観的中途覚醒回数 (回) | 4.0 | 4.0 | 3.5* | 2.8* | 3.5* |
| | レム睡眠時間 (分) | 90.8 | 91.5 | 95.5 | 87.0 | 86.3 |
| | レム睡眠割合 (%) | 21.9 | 21.1 | 21.1* | 19.1* | 19.1* |
| | ノンレム睡眠時間 (分) | 317.3 | 340.1* | 352.3* | 358.6* | 357.3* |
| | ノンレム睡眠割合 (%) | 78.1 | 78.9* | 79.0* | 80.9* | 80.9* |
| | 睡眠段階 3/4 時間 (分) | 79.1 | 76.9 | 74.5 | 78.8 | 86.5* |
| 主観評価 | 睡眠段階 3/4 割合 (%) | 18.8 | 17.7 | 17.3 | 18.3 | 19.3 |
| | 睡眠潜時 (分) | 45.0 | 32.5* | 25.0* | 20.0* | 22.5* |
| | 中途覚醒時間 (分) | 75.0 | 60.0 | 37.5* | 40.0* | 50.0* |
| | 総睡眠時間 (分) | 360.0 | 390.0* | 397.5* | 420.0* | 411.3* |
| | 中途覚醒回数 (回) | 3.0 | 3.0 | 2.5* | 2.0* | 2.0* |
| | 睡眠の質 ^{b)} | 5.2 | 5.8* | 6.3* | 6.7* | 6.6* |
| | 睡眠の深さ ^{c)} | 5.2 | 5.8* | 6.1* | 6.7* | 6.7* |
| | 日中の眠気 ^{d)} | 5.8 | 5.9 | 6.6* | 6.3 | 6.3 |
| | 日中の活動能力 ^{b)} | 6.1 | 6.4 | 6.7* | 6.5* | 6.7* |

* : p<0.05 (vs. Placebo) (表 2.7.3-27, 表 2.7.6-174, 表 2.7.6-175, 表 2.7.6-176 から抜粋し改変)

a)睡眠の質、睡眠の深さ、日中の眠気、日中の活動能力は平均値。これら以外の評価項目は中央値。

b)0=悪かった、10=非常によかったです、として 0 から 10 までの整数値で評価。

c)0=非常に浅い、10=非常に深い、として 0 から 10 までの整数値で評価。

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

本薬 2, 3 mg 及びゾルピデムは、ほぼすべての評価項目でプラセボと比較して有意な改善を示し、入眠障害、中途覚醒、睡眠の質や深さの改善に有効であった。一方、本薬 1 mg は、中途覚醒時間、中途覚醒回数でプラセボと比較して有意な改善が認められず、中途覚醒に対する効果は十分でないと考えられた。

客観評価に基づく睡眠構築 (sleep architecture) への影響については、ベンゾジアゼピン系睡眠薬にみられるレム睡眠や Slow wave sleep (SWS) [睡眠段階 3/4] の抑制³⁰⁾ が、本薬及びゾルピデムでは認められず、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の特徴をよく表していた。また、各睡眠段階の結果から、本薬はレム睡眠に特に影響することなくノンレム睡眠を増加させるが、SWS には影響を及ぼさないと考えられた。一方、ゾルピデムは、レム睡眠に特に影響することなくノンレム睡眠、特に SWS を増加させる傾向があると考えられ、これはゾルピデムに関するこれ

2.5 臨床に関する概括評価

までの報告^{30, 31)}と矛盾しなかった。

したがって、本薬、ゾルピデムとともに原発性不眠症の様々な症状の改善に有効で、睡眠構築でも非ベンゾジアゼピン系睡眠薬としての類似点が認められるが、SWSへの影響に違いがあると考えられた。これまでに、GABA_A受容体サブタイプの選択性の違いにより睡眠構築への影響に差がみられることが報告されており³²⁾、ゾルピデムがGABA_A受容体サブタイプ $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ に対して高い選択性を有することを考慮すると、SWSへの影響の違いは、GABA_A受容体サブタイプの選択性の違いによって生じた可能性が考えられる。

精神疾患による不眠症に対する本薬とゾルピデムの直接比較データはないが、ゾルピデムは、一部の精神疾患（統合失調症及び躁うつ病）による不眠症には有効性が期待できない。一方、本薬は、国内試験で様々な精神疾患による不眠症にも有効であること、及び外国試験でうつ病や全般性不安障害による不眠症に有効であることが示された。本薬とゾルピデムでは、上述のGABA_A受容体サブタイプの選択性に違いがあるほか、 $t_{1/2}$ の差による作用時間の違いがあり、本薬が抗不安作用に関連するGABA_A受容体サブタイプにも親和性を示すこと、及び精神疾患による不眠症の臨床的特徴として中途覚醒がよく認められること¹⁶⁾も考慮すると、これらの薬理学的特性の違いが、精神疾患による不眠症に対する有効性の違いの一因であると考えられる。

2.5.4.10 治療効果の大きさ

睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間を指標として、プラセボ群との平均値の差を算出し、治療効果の大きさを推定した。国内190-126試験での本薬及びゾルピデムのプラセボ群との平均値の差（本薬投与群-プラセボ群、又はゾルピデム群-プラセボ群）を表2.5.4-19に示した。

睡眠潜時及び客観的睡眠潜時のプラセボ群との平均値の差は、本薬3mgとゾルピデムが同程度であった。また、中途覚醒時間、客観的中途覚醒時間、総睡眠時間、客観的総睡眠時間のプラセボ群との平均値の差は、本薬2, 3mgとゾルピデムが同程度であった。したがって、原発性不眠症患者での本薬3mgとゾルピデムの入眠障害に対する治療効果（睡眠導入効果）、並びに本薬2, 3mgとゾルピデムの中途覚醒に対する治療効果（睡眠維持効果）の大きさに特に差はないと考えられる。

表2.5.4-19 国内190-126試験でのプラセボ群との平均値の差

| 効果 | エンドポイント | 1mg | 2mg | 3mg | ゾルピデム |
|--------|-----------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 睡眠導入効果 | 睡眠潜時 | -16.4 [-26.6, -6.2] | -29.1 [-39.7, -18.4] | -31.7 [-42.1, -21.3] | -32.4 [-44.5, -20.4] |
| | 客観的睡眠潜時 | -13.1 [-21.0, -5.3] | -16.6 [-25.4, -7.7] | -24.0 [-33.1, -14.9] | -22.5 [-32.1, -13.0] |
| 睡眠維持効果 | 中途覚醒時間 | -7.7 [-21.2, 5.7] | -23.2 [-38.0, -8.5] | -19.3 [-32.1, -6.6] | -20.6 [-34.6, -6.6] |
| | 客観的中途覚醒時間 | -5.6 [-13.7, 2.5] | -11.8 [-21.6, -2.0] | -9.0 [-19.0, 1.0] | -11.6 [-21.6, -1.7] |
| | 総睡眠時間 | 22.2 [10.4, 34.0] | 43.9 [28.7, 59.1] | 45.5 [31.8, 59.2] | 48.7 [32.9, 64.5] |
| | 客観的総睡眠時間 | 17.7 [6.9, 28.5] | 28.8 [16.3, 41.3] | 32.3 [21.2, 43.4] | 33.1 [21.0, 45.3] |

プラセボ群との平均値の差 [95%信頼区間] (分)

(表2.7.3-48から抜粋し改変)

また、有効性を評価した臨床試験で、被験者の主観に基づいて評価した睡眠パラメータの

2.5 臨床に関する概括評価

ラセボ群との平均値の差を表 2.5.4-20 に示した。

睡眠潜時のプラセボ群との平均値の差（分）は、いずれの投与量も-15 以下であり、本薬 2, 3 mg で-30～-20 程度であった。既存のベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のメタアナリシス³³⁾ で報告されている睡眠潜時のプラセボ群との差 [95%信頼区間] (分) は、それぞれ-19.6 [-23.9～-15.3], -17.0 [-20.0～-14.0] であることから、本薬 1, 2, 3 mg の睡眠潜時の短縮効果の大きさは、既存薬と同等以上と考えられた。

中途覚醒時間のプラセボ群との平均値の差（分）は、本薬 2, 3 mg は-20～-10 程度であったが、1 mg はこれより小さかった (-7.7, -1.3, -1.5)。また、2 mg と 3 mg の間に顕著な差は認められなかつたが、2 mg では悪化の場合があったのに対し、3 mg はいずれの場合も改善 (<0) を示した。上述のベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬での中途覚醒時間のプラセボ群との差 [95%信頼区間] (分) は、それぞれ-39.9 [-71.0～-8.8], -15.0 [-22.3～-7.7] であることから、本薬 2, 3 mg の中途覚醒時間の短縮効果の大きさは、既存のベンゾジアゼピン系睡眠薬より小さいものの、非ベンゾジアゼピン系睡眠と同程度と考えられ、2 mg より 3 mg で一貫性があった。一方、本薬 1 mg の中途覚醒時間の短縮効果の大きさは、既存薬より小さいと考えられた。

総睡眠時間のプラセボ群との平均値の差（分）は、本薬 1 mg より 2, 3 mg のほうが大きい傾向があり、1 mg で 10～20 程度、2, 3 mg で 30～60 程度であった。上述のベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬での総睡眠時間のプラセボ群との差 [95%信頼区間] (分) は、それぞれ 52.6 [38.8～66.5], 31.5 [25.6～37.5] であることから、本薬 2, 3 mg の総睡眠時間の延長効果は、既存のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と同等以上と考えられた。一方、本薬 1 mg の総睡眠時間の延長効果の大きさは、既存薬よりやや小さいと考えられた。

表 2.5.4-20 有効性を評価した臨床試験でのプラセボ群との平均値の差（主観評価）

| 試験名 | 睡眠潜時 | | | 中途覚醒時間 | | | 総睡眠時間 | | |
|---------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|------|------|
| | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
| 国内 190-126 試験 | -16.4 | -29.1 | -31.7 | -7.7 | -23.2 | -19.3 | 22.2 | 43.9 | 45.5 |
| 外国 190-045 試験 | -16.9 | -23.7 | -21.3 | -1.3 | -14.0 | -18.5 | 10.1 | 34.7 | 33.6 |
| 外国 190-046 試験 | | -19.0 | -23.2 | | 4.3 | -7.9 | | 17.2 | 33.5 |
| 外国 190-047 試験 | | -45.8 | | | -19.6 | | | 59.6 | |
| 外国 190-048 試験 | -31.9 | -35.5 | | -1.5 | -15.6 | | 21.6 | 44.1 | |
| 外国 190-049 試験 | | | -27.0 | | | -15.4 | | | 40.8 |
| 外国 190-050 試験 | | | -20.4 | | | -17.1 | | | 48.3 |
| 外国 190-052 試験 | | | -46.6 | | | -12.4 | | | 59.4 |
| 外国 190-054 試験 | | | -18.1 | | | -20.4 | | | 45.9 |
| 外国 190-055 試験 | | | -26.1 | | | -22.9 | | | 47.1 |

プラセボ群との平均値の差（分）

(表 2.7.3-49, 表 2.7.3-51, 表 2.7.3-53 から抜粋し改変)

更に、有効性を評価した臨床試験で、PSG により評価した睡眠パラメータのプラセボ群との平均値の差を表 2.5.4-21 に示した。

客観的睡眠潜時のプラセボ群との平均値の差（分）は、いずれの投与量も-10 以下であり、-20～-15 程度であった。上述のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬での客観的睡眠潜時のプラセボ群との差 [95%信頼区間] (分) は、それぞれ-10.0 [-16.6～-3.4], -12.8 [-16.9～-8.8] であることから、本薬 1, 2, 3 mg の客観的睡眠潜時の短縮効果の大きさは、既存薬と同等以上と考えられた。

客観的中途覚醒時間のプラセボ群との平均値の差（分）は、いずれの投与量でも 0 未満であった。本薬 2, 3 mg は概ね-10～-5 程度であったが、1 mg は比較的小さかつた (-5.6, -1.7)。

2.5 臨床に関する概括評価

上述のベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬での客観的中途覚醒時間のプラセボ群との差 [95%信頼区間] (分) は、それぞれ -16.7 [-25.3~-8.1], -7.0 [-14.6~0.7] であることから、本薬 2, 3 mg の客観的中途覚醒時間の短縮効果の大きさは、既存のベンゾジアゼピン系睡眠薬より小さいものの、非ベンゾジアゼピン系睡眠と同程度と考えられた。一方、本薬 1 mg の客観的中途覚醒時間の短縮効果の大きさは、既存薬より小さいと考えられた。

睡眠効率のプラセボ群との平均値の差 (%) は、本薬 1 mg で 3.5 程度、2, 3 mg で 5.5 程度であった。上述のベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬での睡眠効率のプラセボ群との差 [95%信頼区間] (%) は、それぞれ 7.4 [5.2~9.6], 4.7 [3.1~6.2] であることから、本薬 2, 3 mg の睡眠効率の増加効果の大きさは、既存のベンゾジアゼピン系睡眠薬より小さいものの、非ベンゾジアゼピン系睡眠と同程度と考えられた。一方、本薬 1 mg の客観的中途覚醒時間の短縮効果の大きさは、既存薬より小さいと考えられた。

表 2.5.4-21 有効性を評価した臨床試験でのプラセボ群との平均値の差 (客観評価)

| 試験名 | 客観的睡眠潜時 (単位: 分) | | | 客観的中途覚醒時間 (単位: 分) | | | 睡眠効率 (単位: %) | | |
|---------------|--------------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|-----------------|------|------|
| | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
| 国内 190-126 試験 | -13.1 | -16.6 | -24.0 | -5.6 | -11.8 | -9.0 | 3.7 | 6.0 | 6.7 |
| 外国 190-045 試験 | -12.6 | -19.2 | -19.6 | -1.7 | -6.5 | -6.8 | 2.9 | 5.2 | 5.3 |
| 外国 190-046 試験 | | -10.0 | -15.0 | | -5.5 | -12.0 | | 3.0 | 5.3 |
| 外国 190-047 試験 | | -21.5 | | | -10.6 | | | 6.0 | |
| プラセボ群との平均値の差 | | | | | | | | | |

(表 2.7.3-50, 表 2.7.3-52, 表 2.7.3-54 から抜粋し改変)

2.5.4.11 有効性の結論

有効性を国内試験 2 試験及び外国試験 9 試験で評価した結果、本薬の特徴として次のことが考えられた。

- ・入眠障害及び中途覚醒に有効であり、中途覚醒に対しては、非高齢者は 3 mg、高齢者は 2 mg でより確実な効果が期待される
- ・不眠症の原因（基礎疾患の有無）に関わらず有効である
- ・長期投与による耐性（有効性の減弱）が認められない
- ・レム睡眠に特に影響することなくノンレム睡眠を増加させるが、SWS には影響を及ぼさない
- ・睡眠潜時の短縮効果の大きさは 1 mg 以上の投与量で、総睡眠時間の延長効果の大きさは 2 mg 以上の投与量で、既存のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と同等以上である
- ・中途覚醒時間の短縮効果及び睡眠効率の増加効果の大きさは、2 mg 以上の投与量で既存の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と同程度である

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5 安全性の概括評価

国内及び外国で実施された原発性不眠症及び二次性の不眠症を対象とした主要な臨床試験を用いて安全性を評価した。本薬の安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験一覧

| 試験名 | 対象 | 投与量 (mg/日) | 対照薬 | 投与期間 | 被験者数 ^{a)} |
|---------------|--|---|-------------------------|------------------------|--------------------|
| 国内 190-126 試験 | 原発性不眠症 | 1, 2, 3 | プラセボ, ゾルピデム 10 mg | 2 日間反復 (各期 2 連夜) | 72 |
| 国内 190-150 試験 | 不眠症 ^{b)} (高齢者を含む) | 1, 2, 3 | | 6 カ月間反復 | 325 |
| 外国 190-045 試験 | 原発性不眠症 | 1, 2, 2.5, 3 | プラセボ, ゾルピデム 10 mg | 2 日間反復 (各期 2 連夜) | 65 |
| 外国 190-046 試験 | 原発性不眠症 | 2, 3 | プラセボ | 44 日間反復 | 308 |
| 外国 190-047 試験 | 原発性不眠症 (高 齢者) | 2 | プラセボ | 14 日間反復 | 264 |
| 外国 190-048 試験 | 原発性不眠症 (高 齢者) | 1, 2 | プラセボ | 14 日間反復 | 231 |
| 外国 190-049 試験 | 原発性不眠症 | 3 | プラセボ | 12 カ月間反復 ^{c)} | 788 |
| 外国 190-050 試験 | 原発性不眠症 | 3 | プラセボ | 6 カ月間反復 | 828 |
| 外国 190-052 試験 | 大うつ病による不 眠症 (フルオキセ チン併用下) | 3 (+フルオキ セチン 20 mg→40 mg) | プラセボ | 8 週間反復 | 543 |
| 外国 190-054 試験 | 更年期又は閉経期 による不眠症 | 3 | プラセボ | 4 週間反復 | 407 |
| 外国 190-055 試験 | 関節リウマチによ る不眠症 | 3 | プラセボ | 4 週間反復 | 153 |
| 外国 190-062 試験 | 大うつ病による不 眠症 (ベンラフ アキシン 75 mg→150 mg→75 mg) | 3 (+ベンラフ アキシン 75 mg→150 mg→75 mg) | プラセボ | 31 週間反復 | 677 |
| 外国 190-902 試験 | 全般性不安障害に による不眠症 | 3 (+エスシタ ロプラム 10 mg) | プラセボ | 8 週間反復 | 593 |
| 外国 190-904 試験 | 原発性不眠症 (高 齢者) | 2 | プラセボ | 12 週間反復 | 388 |

a)ITT 又は安全性解析対象集団 (表 2.7.4-1, 表 2.7.4-2 から抜粋し改変)

b)原発性不眠症又は臨床症状等に基づく精神疾患による不眠症, 身体疾患による不眠症

c)6 カ月間の二重盲検期に発現した有害事象を集計対象とした。

また, 有害事象及び副作用の発現状況を概略的に検討するため, 安全性を評価した臨床試験の結果を, 国内 2 試験, 外国 12 試験及び外国 11 試験 (クロスオーバー試験である外国 190-045 試験を除く) でそれぞれ併合集計した。外国試験では, 更に基礎疾患 [原発性不眠症, 精神疾患による不眠症 (大うつ病による不眠症患者, 全般性不安障害による不眠症患者), その他によ

2.5 臨床に関する概括評価

る不眠症（関節リウマチによる不眠症患者、更年期又は閉経期による不眠症患者）]、年齢（非高齢者、高齢者）、投与期間〔短期投与（1週間以内）、中期投与（2～12週間）、長期投与（6カ月以上）〕でグループを生成し、併合集計した。国内2試験ではグループは生成せず、国内190-150試験のグループ（年齢・精神疾患の有無）別に集計した。併合集計の評価対象例数及びグループを表2.5.5-2に示した。

表 2.5.5-2 併合集計の評価対象例数及びグループ

| 試験名 ^{a)} | 評価対象例数 | | 併合集計のグループ | | |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------------|--------------------|
| | エスゾビクロン 投与例 | プラセボ 投与例 | 対象 (基礎疾患) | 年齢 | 投与期間 ^{b)} |
| 国内試験 | | | | | |
| 国内190-126試験 | 71 ^{c)} | 71 ^{c)} | 原発性不眠症 | 非高齢者 | 短期投与 |
| 国内190-150試験 | 325 | — | 不眠症 | 非高齢者 高齢者 | 長期投与 |
| 国内2試験合計 | 396 ^{c)} | 71 ^{c)} | | | |
| 外国試験 | | | | | |
| 外国190-045試験 | 65 ^{c)} | 63 ^{c)} | 原発性不眠症 | 非高齢者 | 短期投与 |
| 外国190-046試験 | 209 | 99 | | 非高齢者 | 中期投与 |
| 外国190-047試験 | 136 ^{d)} | 128 | | 高齢者 | 中期投与 |
| 外国190-048試験 | 151 | 80 | | 高齢者 | 中期投与 |
| 外国190-049試験 | 593 | 195 | | 非高齢者 | 長期投与 |
| 外国190-050試験 | 548 | 280 | | 非高齢者 | 長期投与 |
| 外国190-904試験 | 194 | 194 | | 高齢者 | 中期投与 |
| 上記7試験 | 1896 ^{c)} | 1039 ^{c)} | | | |
| 外国190-052試験 | 269 ^{e)} | 274 ^{e)} | 精神疾患による 不眠症 | 非高齢者 | 中期投与 |
| 外国190-062試験 | 341 ^{f)} | 336 ^{f)} | | 非高齢者 | 長期投与 |
| 外国190-902試験 | 294 ^{g)} | 299 ^{g)} | | 非高齢者 | 中期投与 |
| 上記3試験 | 904 | 909 | | | |
| 外国190-054試験 | 199 | 208 | その他による 不眠症 | 非高齢者 | 中期投与 |
| 外国190-055試験 | 77 | 76 | | 非高齢者 | 中期投与 |
| 上記2試験 | 276 | 284 | | | |
| 外国11試験合計 | 3011 | 2169 | | | |
| 外国12試験合計 | 3076 | 2232 | | | |

a)すべての試験は二重盲検比較試験

(表2.7.4-3を再掲)

b)短期投与（1週間以内）、中期投与（2～12週間）、長期投与（6カ月以上）

c)クロスオーバー試験である国内190-126試験、外国190-045試験の投与量ごとの結果は、併合集計時に各投与群に含めた。

d)治験実施計画書の改訂により解析対象から除外された1.5mg群は、併合集計の対象から除外した（2.7.6.30.2項参照）。

e)フルオキセチン20mg→40mgを併用投与（表2.7.6-370参照）

f)ベンラファキシン75mg→150mg→75mgを併用投与（表2.7.6-540参照）

g)エシシタロプラム10mgを併用投与（表2.7.6-489参照）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.1 安全性を評価した試験で対象とした患者集団

安全性を評価した臨床試験の被験者背景を表 2.5.5-3 に示した。国内試験は、国内 190-126 試験は同一被験者にプラセボ及び本薬を投与するクロスオーバーデザインであり、また、国内 190-150 試験はプラセボ群を設定していないことから、試験ごとに集計した。外国試験は、安全性を評価した主要な 12 試験を併合集計した。

表 2.5.5-3 安全性を評価した臨床試験の被験者背景

| 試験名 | 年齢 (歳) (平均値±標準偏差) | | 性別 (%) (男性比率/女性比率) | | BMI (kg/m ²) (平均値±標準偏差) | |
|--------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------|--|---------------------------|
| | プラセボ | エスゾビ [®] クロン | プラセボ | エスゾビ [®] クロン | プラセボ | エスゾビ [®] クロン |
| 国内 190-126 試験 | 39.4±11.9 n=72 ^{a)} | | 59.7/40.3 n=72 ^{a)} | | 23.15 ± 3.87 n=72 ^{a)} | |
| 国内 190-150 試験 | | 55.9±17.1 n=325 | | 43.1/56.9 n=325 | | 23.1±3.6 n=325 |
| 外国試験 ^{b)} | 48.25 ± 15.18 n=2232 | 48.39 ± 14.66 n=3076 | 31.6/68.4 n=2232 | 33.1/66.9 n=3076 | 27.69 ± 6.12 n=2228 | 28.13 ± 6.50 n=3058 |

a)安全性解析対象集団 (表 2.7.4-10, 表 2.7.4-11 から抜粋し改変)

b)外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-047 試験、外国 190-048 試験、外国 190-049 試験、外国 190-050 試験、外国 190-904 試験、外国 190-052 試験、外国 190-902 試験、外国 190-062 試験、外国 190-054 試験、外国 190-055 試験の安全性解析対象集団の併合集計。

国内 190-126 試験及び国内 190-150 試験で、登録された被験者の年齢、性別、BMI に特に偏りはみられなかった。

外国試験では、国内試験と比べて女性の割合が高かったが、男女比率にプラセボ群と本薬投与群で特に差はなかった。年齢及び BMI についても、プラセボ群と本薬投与群で特に差はなかった。

2.5.5.2 全般的な暴露状況

2.5.5.2.1 国内試験の暴露状況

非高齢者の原発性不眠症患者を対象とした国内 190-126 試験は、投与期間を連続した 2 日間 (2 連夜) を 1 期とした合計 5 期のクロスオーバー試験であった。安全性解析対象集団とした 72 例のうち、プラセボ、本薬 1, 2, 3 mg、ゾルピデム 10 mg が投与された被験者はそれぞれ 71, 70, 69, 68, 70 例であり、ほとんどすべての被験者が本薬を投与された。

非高齢者及び高齢者の不眠症患者を対象とした国内 190-150 試験は、投与期間が 24 週の試験であった。国内 190-150 試験で安全性解析対象集団とした 325 例のうち、本薬を 20 週 (140 日) より長く投与された非高齢者は 2 mg 群、3 mg 群でそれぞれ 69/84 例 (82.1%), 66/77 例 (85.7%), 高齢者は 1 mg 群、2 mg 群でそれぞれ 68/80 例 (84.0%), 73/83 例 (88.0%) であった。なお、暴露状況は服薬日数別に集計したため、治験薬投与が不明である 1 例は解析対象例数から除外した。非高齢者と高齢者の服薬率に差はなく、また、治験計画通り長期投与された被験者が多かった。

2.5.5.2.2 外国試験の暴露状況

安全性を評価した外国 11 試験 (クロスオーバー試験である外国 190-045 試験は対象に含めなかった) で、本薬を 1~7 日投与された被験者はプラセボ群、本薬 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 4.6% (99/2166 例), 6.9% (5/72 例), 2.3% (12/513 例), 3.1% (74/2419 例), 8~84 日投与された被験者はプラセボ群、本薬 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 67.2% (1456/2166 例), 93.1% (67/72

2.5 臨床に関する概括評価

例), 87.3% (448/513 例), 49.9% (1208/2419 例), 85 日以上投与された被験者はプラセボ群, 本薬 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 28.2% (611/2166 例), 0.0% (0/72 例), 10.3% (53/513 例), 47.0% (1137/2419 例) であった。

2.5.5.3 有害事象及び副作用の要約

2.5.5.3.1 国内試験

原発性不眠症患者を対象とした国内 190-126 試験, 不眠症患者を対象とした国内 190-150 試験の有害事象及び副作用の併合集計を表 2.5.5-4 に示した。

表 2.5.5-4 国内 2 試験の有害事象及び副作用

| | プラセボ群 (n=71) | エスゾピクロン | | | 合計 (n=396) |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| | | 1 mg 群 (n=151) | 2 mg 群 (n=236) | 3 mg 群 (n=145) | |
| 有害事象発現件数 | 15 | 163 | 349 | 162 | 674 |
| 有害事象が発現した被験者数 | 12 (16.9) | 82 (54.3) | 151 (64.0) | 85 (58.6) | 297 (75.0) |
| 副作用 ^{a)} 発現件数 | 7 | 54 | 117 | 97 | 268 |
| 副作用 ^{a)} が発現した被験者数 | 5 (7.0) | 42 (27.8) | 85 (36.0) | 66 (45.5) | 178 (44.9) |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数 | 0 (0.0) | 2 (1.3) | 1 (0.4) | 2 (1.4) | 5 (1.3) |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数 | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 5 (2.1) | 2 (1.4) | 10 (2.5) |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数 | 0 (0.0) | 4 (2.6) | 5 (2.1) | 4 (2.8) | 13 (3.3) |

対象 2 試験において有害事象及び副作用を併合集計した。

(表 2.7.4-18 を再掲)

数値は件数又は例数, () は%

a)治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

有害事象発現率は, プラセボ群, 本薬 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 16.9% (12/71 例), 54.3% (82/151 例), 64.0% (151/236 例), 58.6% (85/145 例) であり, 本薬投与群の間に顕著な差はみられなかった。高度の有害事象は, 本薬 1, 2, 3 mg 群のそれぞれ 1.3% (2/151 例), 0.4% (1/236 例), 1.4% (2/145 例) にみられ, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現率は, プラセボ群, 本薬 1, 2, 3 mg 群でそれぞれ 7.0% (5/71 例), 27.8% (42/151 例), 36.0% (85/236 例), 45.5% (66/145 例) であり, 投与量の増加に伴って発現率が高くなつた。

2.5.5.3.2 外国試験

原発性不眠症患者, 精神疾患による不眠症, その他による不眠症を対象とした合計 12 試験でみられた有害事象及び副作用を表 2.5.5-5 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-5 外国 12 試験の有害事象及び副作用

| | プラセボ群 (n=2232) | エスザビックロン | | | | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| | | 1 mg 群 (n=135) | 2 mg 群 (n=576) | 2.5 mg 群 (n=65) | 3 mg 群 (n=2490) | 合計 (n=3076) |
| 有害事象発現件数 | 4279 | 96 | 859 | 34 | 7272 | 8261 |
| 有害事象が発現した被験者数 | 1324 (59.3) | 41 (30.4) | 297 (51.6) | 23 (35.4) | 1843 (74.0) | 2169 (70.5) |
| 副作用 ^{a)} 発現件数 | 2515 | 69 | 518 | 17 | 4273 | 4877 |
| 副作用 ^{a)} が発現した被験者数 | 892 (40.0) | 34 (25.2) | 207 (35.9) | 13 (20.0) | 1411 (56.7) | 1638 (53.3) |
| 重症度が高度の有害事象が発現した被験者数 | 167 (7.5) | 2 (1.5) | 32 (5.6) | 3 (4.6) | 252 (10.1) | 289 (9.4) |
| 重篤な有害事象が発現した被験者数 | 27 (1.2) | 1 (0.7) | 5 ^{b)} (0.9) | 0 (0.0) | 31 (1.2) | 37 (1.2) |
| 有害事象の発現により治験を中止した被験者数 | 116 (5.2) | 1 (0.7) | 22 (3.8) | 0 (0.0) | 193 (7.8) | 216 (7.0) |

対象 12 試験において有害事象及び副作用を併合集計した。

(表 2.7.4-21 を再掲)

数値は件数又は例数, () は%

a)治験薬との因果関係が「不明 (外国 190-904 試験を除く 11 試験)」「おそらく関連なし (外国 190-904 試験のみ)」「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」と判断された有害事象

b)二重盲検期に発現した外国 190-904 試験の死亡例 (2 例) を含む

有害事象発現率は、プラセボ群、本薬 1, 2, 2.5, 3 mg 群でそれぞれ 59.3% (1324/2232 例), 30.4% (41/135 例), 51.6% (297/576 例), 35.4% (23/65 例), 74.0% (1843/2490 例) であり、本薬 1 mg 群、2.5 mg 群ではプラセボ群より低く、2 mg 群では同様であったが、本薬 3 mg 群では、プラセボ群と比較してやや高かった。高度の有害事象は、本薬 1, 2, 2.5, 3 mg 群のそれぞれ 1.5% (2/135 例), 5.6% (32/576 例), 4.6% (3/65 例), 10.1% (252/2490 例) にみられ、副作用の発現率は、プラセボ群、本薬 1, 2, 2.5, 3 mg 群でそれぞれ 40.0% (892/2232 例), 25.2% (34/135 例), 35.9% (207/576 例), 20.0% (13/65 例), 56.7% (1411/2490 例) であった。

2.5.5.4 全般的な有害事象

2.5.5.4.1 国内試験

国内 190-126 試験、国内 190-150 試験の併合集計のうち、いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった主な有害事象及び副作用を表 2.5.5-6 に示した。

本薬投与群のいずれかの群で発現率が 2%以上かつプラセボ群より高い有害事象は、味覚異常 [プラセボ群 1.4% (1/71 例), 本薬 1 mg 群 12.6% (19/151 例), 2 mg 群 27.5% (65/236 例), 3 mg 群 37.9% (55/145 例), 以下同様の順序で記載] が最も多く、次いで、鼻咽頭炎 [1.4% (1/71 例), 9.9% (15/151 例), 17.4% (41/236 例), 10.3% (15/145 例)], 傾眠 [2.8% (2/71 例), 3.3% (5/151 例), 3.4% (8/236 例), 6.9% (10/145 例)], 頭痛 [1.4% (1/71 例), 2.6% (4/151 例), 3.8% (9/236 例), 1.4% (2/145 例)] であった。

また、本薬投与群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常 [1.4% (1/71 例), 12.6% (19/151 例), 27.5% (65/236 例), 37.9% (55/145 例)] が最も多く、次いで、傾眠 [2.8% (2/71 例), 2.6% (4/151 例), 2.5% (6/236 例), 6.9% (10/145 例)] であった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用（国内2試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | プラセボ群 | | エスピクロン | | | | | | | |
|---|-----------|---------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | | | 1 mg 群 | | 2 mg 群 | | 3 mg 群 | | 合計 | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 71 | | 151 | | 236 | | 145 | | 396 | |
| 合計 | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 82 (54.3) | 42 (27.8) | 151 (64.0) | 85 (36.0) | 85 (58.6) | 66 (45.5) | 297 (75.0) | 178 (44.9) |
| 膀胱炎 (Cystitis) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 4 (1.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 15 (9.9) | 0 (0.0) | 41 (17.4) | 0 (0.0) | 15 (10.3) | 0 (0.0) | 71 (17.9) | 0 (0.0) |
| 咽頭炎 (Pharyngitis) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 5 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 7 (1.8) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 (Upper respiratory tract infection) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (2.6) | 0 (0.0) | 5 (2.1) | 0 (0.0) | 4 (2.8) | 0 (0.0) | 13 (3.3) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい (Dizziness) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 4 (1.7) | 3 (1.3) | 3 (2.1) | 2 (1.4) | 8 (2.0) | 6 (1.5) |
| 味覚異常 (Dysgeusia) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 19 (12.6) | 19 (12.6) | 65 (27.5) | 65 (27.5) | 55 (37.9) | 55 (37.9) | 130 (32.8) | 130 (32.8) |
| 頭痛 (Headache) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 4 (2.6) | 3 (2.0) | 9 (3.8) | 5 (2.1) | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 15 (3.8) | 9 (2.3) |
| 傾眠 (Somnolence) | 2 (2.8) | 2 (2.8) | 5 (3.3) | 4 (2.6) | 8 (3.4) | 6 (2.5) | 10 (6.9) | 10 (6.9) | 22 (5.6) | 19 (4.8) |
| 胃炎 (Gastritis) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 6 (1.5) | 0 (0.0) |
| 口内炎 (Stomatitis) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 6 (1.5) | 1 (0.3) |
| 接触性皮膚炎 (Dermatitis contact) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 0 (0.0) | 3 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (1.5) | 0 (0.0) |
| 背部痛 (Back pain) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (2.6) | 0 (0.0) | 6 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 11 (2.8) | 0 (0.0) |
| 異常感 (Feeling abnormal) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 3 (2.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (0.8) | 3 (0.8) |
| 口渴 (Thirst) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 3 (2.0) | 3 (1.3) | 2 (0.8) | 2 (1.4) | 2 (1.4) | 8 (2.0) | 7 (1.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ 増加 (Blood creatine phosphokinase increased) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 4 (2.6) | 1 (0.7) | 4 (1.7) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 10 (2.5) | 1 (0.3) |
| 尿中ブドウ糖陽性 (Glucose urine present) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 4 (1.7) | 1 (0.4) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 8 (2.0) | 2 (0.5) |

数値は例数、() 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率 (%)

(表 2.7.4-25 を再掲)

a)国内 190-126 試験、国内 190-150 試験を対象に併合集計し、有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.4.2 外国試験

原発性不眠症患者、精神疾患による不眠症（大うつ病による不眠症患者、全般性不安障害による不眠症患者）、その他による不眠症（関節リウマチによる不眠症患者、更年期又は閉経期による不眠症患者）を対象とした合計 12 試験のいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった主な有害事象及び副作用を表 2.5.5-7 に示した。

本薬投与群のいずれかの群で発現率が 2%以上かつプラセボ群より高い有害事象は、味覚異常〔プラセボ群 2.1% (46/2232 例)、本薬 1 mg 群 6.7% (9/135 例)、2 mg 群 12.2% (70/576 例)、2.5 mg 群 9.2% (6/65 例)、3 mg 群 21.6% (537/2490 例)、以下同様の順序で記載〕が最も多く、次いで、頭痛 [16.1% (360/2232 例)、10.4% (14/135 例)、13.7% (79/576 例)、3.1% (2/65 例)、17.7% (441/2490 例)]、悪心 [8.3% (186/2232 例)、3.7% (5/135 例)、2.3% (13/576 例)、3.1% (2/65 例)、9.1% (226/2490 例)]、感染 [4.2% (94/2232 例)、1.5% (2/135 例)、1.6% (9/576 例)、1.5% (1/65 例)、9.2% (228/2490 例)] であった。

また、本薬投与群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常 [2.1% (46/2232 例)、6.7% (9/135 例)、12.2% (70/576 例)、9.2% (6/65 例)、21.3% (531/2490 例)] が最も多く、次いで、頭痛 [12.2% (273/2232 例)、9.6% (13/135 例)、9.5% (55/576 例)、0.0% (0/65 例)、12.8% (319/2490 例)]、傾眠 [4.1% (92/2232 例)、5.9% (8/135 例)、4.7% (27/576 例)、3.1% (2/65 例)、7.5% (187/2490 例)]、悪心 [7.0% (157/2232 例)、3.0% (4/135 例)、1.6% (9/576 例)、0.0% (0/65 例)、7.3% (182/2490 例)]、口内乾燥 [4.8% (107/2232 例)、1.5% (2/135 例)、3.6% (21/576 例)、3.1% (2/65 例)、6.6% (165/2490 例)] であった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-7 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用（外国12試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | プラセボ群 | | エスゾピクロン | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | | | 1 mg 群 | | 2 mg 群 | | 2.5 mg 群 | | 3 mg 群 | | 合計 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 2232 | | 135 | | 576 | | 65 | | 2490 | | 3076 | |
| 合計 | 1324 (59.3) | 892(40.0) | 41 (30.4) | 34 (25.2) | 297 (51.6) | 207(35.9) | 23 (35.4) | 13 (20.0) | 1843 (74.0) | 1411 (56.7) | 2169 (70.5) | 1638(53.3) |
| 腹痛 (Abdominal pain) | 67 (3.0) | 46 (2.1) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 7 (1.2) | 5 (0.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 90 (3.6) | 47 (1.9) | 99 (3.2) | 53 (1.7) |
| 損傷 (Injury) | 57 (2.6) | 5 (0.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (1.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 90 (3.6) | 4 (0.2) | 100 (3.3) | 4 (0.1) |
| 無力症 (Asthenia) | 62 (2.8) | 51 (2.3) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 9 (1.6) | 8 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 93 (3.7) | 78 (3.1) | 104 (3.4) | 88 (2.9) |
| 背部痛 (Back pain) | 85 (3.8) | 32 (1.4) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 10 (1.7) | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 120 (4.8) | 41 (1.6) | 132 (4.3) | 44 (1.4) |
| インフルエンザ (Influenza) | 56 (2.5) | 14 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (1.0) | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 69 (2.8) | 11 (0.4) | 75 (2.4) | 13 (0.4) |
| 頭痛 (Headache) | 360(16.1) | 273(12.2) | 14 (10.4) | 13 (9.6) | 79 (13.7) | 55 (9.5) | 2 (3.1) | 0 (0.0) | 441(17.7) | 319(12.8) | 533 (17.3) | 386(12.5) |
| 感染 (Infection) | 94 (4.2) | 13 (0.6) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 9 (1.6) | 1 (0.2) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 228 (9.2) | 19 (0.8) | 240 (7.8) | 20 (0.7) |
| 疼痛 (Pain) | 82 (3.7) | 19 (0.9) | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 20 (3.5) | 4 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 148 (5.9) | 31 (1.2) | 172 (5.6) | 35 (1.1) |
| ウイルス感染 (Viral infection) | 31 (1.4) | 6 (0.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (1.0) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 50 (2.0) | 7 (0.3) | 56 (1.8) | 8 (0.3) |
| 食欲減退 (Decreased appetite) | 35 (1.6) | 33 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.3) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 55 (2.2) | 49 (2.0) | 57 (1.9) | 50 (1.6) |
| 便秘 (Constipation) | 40 (1.8) | 31 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 60 (2.4) | 50 (2.0) | 62 (2.0) | 50 (1.6) |
| 下痢 (Diarrhoea) | 97 (4.3) | 62 (2.8) | 4 (3.0) | 3 (2.2) | 18 (3.1) | 8 (1.4) | 3 (4.6) | 1 (1.5) | 140 (5.6) | 95 (3.8) | 165 (5.4) | 107 (3.5) |
| 口内乾燥 (Dry mouth) | 109 (4.9) | 107 (4.8) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 23 (4.0) | 21 (3.6) | 2 (3.1) | 2 (3.1) | 175 (7.0) | 165 (6.6) | 200 (6.5) | 188 (6.1) |
| 消化不良 (Dyspepsia) | 65 (2.9) | 39 (1.7) | 4 (3.0) | 2 (1.5) | 10 (1.7) | 4 (0.7) | 2 (3.1) | 0 (0.0) | 119 (4.8) | 81 (3.3) | 135 (4.4) | 87 (2.8) |
| 恶心 (Nausea) | 186 (8.3) | 157 (7.0) | 5 (3.7) | 4 (3.0) | 13 (2.3) | 9 (1.6) | 2 (3.1) | 0 (0.0) | 226 (9.1) | 182 (7.3) | 246 (8.0) | 195 (6.3) |
| 嘔吐 (Vomiting) | 46 (2.1) | 27 (1.2) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 6 (1.0) | 2 (0.3) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 49 (2.0) | 29 (1.2) | 57 (1.9) | 32 (1.0) |
| 関節痛 (Arthralgia) | 36 (1.6) | 8 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (1.6) | 3 (0.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 52 (2.1) | 11 (0.4) | 62 (2.0) | 14 (0.5) |

数値は例数、() 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

(表 2.7.4-28 を再掲)

a)外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-047 試験、外国 190-048 試験、外国 190-049 試験、外国 190-050 試験、外国 190-904 試験、外国 190-052 試験、
外国 190-902 試験、外国 190-062 試験、外国 190-054 試験、外国 190-055 試験を対象に併合集計し、有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（外国 190-904 試験を除く 11 試験）」「おそらく関連なし（外国 190-904 試験のみ）」「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」と判断された有害事象

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-7 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用（外国12試験）（続き）

| PT (MedDRA) ^{a)} | プラセボ群 | | エスゾピクロン | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | | | 1 mg 群 | | 2 mg 群 | | 2.5 mg 群 | | 3 mg 群 | | 合計 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 2232 | | 135 | | 576 | | 65 | | 2490 | | 3076 | |
| 合計 | 1324 (59.3) | 892(40.0) | 41 (30.4) | 34 (25.2) | 297 (51.6) | 207(35.9) | 23 (35.4) | 13 (20.0) | 1843 (74.0) | 1411 (56.7) | 2169 (70.5) | 1638(53.3) |
| 筋肉痛 (Myalgia) | 50 (2.2) | 14 (0.6) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 9 (1.6) | 3 (0.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 84 (3.4) | 25 (1.0) | 94 (3.1) | 29 (0.9) |
| 異常な夢 (Abnormal dreams) | 24 (1.1) | 23 (1.0) | 3 (2.2) | 3 (2.2) | 8 (1.4) | 8 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 41 (1.6) | 41 (1.6) | 51 (1.7) | 51 (1.7) |
| 不安 (Anxiety) | 42 (1.9) | 28 (1.3) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 11 (1.9) | 7 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 67 (2.7) | 40 (1.6) | 79 (2.6) | 48 (1.6) |
| うつ病 (Depression) | 17 (0.8) | 10 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (1.2) | 5 (0.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 49 (2.0) | 27 (1.1) | 56 (1.8) | 32 (1.0) |
| 浮動性めまい (Dizziness) | 94 (4.2) | 89 (4.0) | 3 (2.2) | 2 (1.5) | 25 (4.3) | 22 (3.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 190 (7.6) | 165 (6.6) | 217 (7.1) | 188 (6.1) |
| 神経過敏 (Nervousness) | 33 (1.5) | 27 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 13 (2.3) | 12 (2.1) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 64 (2.6) | 58 (2.3) | 78 (2.5) | 71 (2.3) |
| 傾眠 (Somnolence) | 95 (4.3) | 92 (4.1) | 8 (5.9) | 8 (5.9) | 28 (4.9) | 27 (4.7) | 2 (3.1) | 2 (3.1) | 197 (7.9) | 187 (7.5) | 234 (7.6) | 223 (7.2) |
| 咽頭炎 (Pharyngitis) | 51 (2.3) | 16 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (1.2) | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 136 (5.5) | 33 (1.3) | 143 (4.6) | 35 (1.1) |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis) | 70 (3.1) | 21 (0.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (1.9) | 6 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 46 (1.8) | 10 (0.4) | 57 (1.9) | 16 (0.5) |
| 鼻炎 (Rhinitis) | 48 (2.2) | 13 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (1.6) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 88 (3.5) | 20 (0.8) | 97 (3.2) | 21 (0.7) |
| 副鼻腔炎 (Sinusitis) | 40 (1.8) | 9 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 63 (2.5) | 11 (0.4) | 64 (2.1) | 11 (0.4) |
| そう痒症 (Pruritus) | 12 (0.5) | 6 (0.3) | 3 (2.2) | 2 (1.5) | 7 (1.2) | 6 (1.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 20 (0.8) | 14 (0.6) | 31 (1.0) | 22 (0.7) |
| 発疹 (Rash) | 33 (1.5) | 14 (0.6) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 11 (1.9) | 5 (0.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 63 (2.5) | 24 (1.0) | 75 (2.4) | 30 (1.0) |
| 味覚異常 (Dysgeusia) | 46 (2.1) | 46 (2.1) | 9 (6.7) | 9 (6.7) | 70 (12.2) | 70 (12.2) | 6 (9.2) | 6 (9.2) | 537(21.6) | 531(21.3) | 613 (19.9) | 607(19.7) |

数値は例数、（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（表2.7.4-28を再掲）

a)外国190-045試験、外国190-046試験、外国190-047試験、外国190-048試験、外国190-049試験、外国190-050試験、外国190-904試験、外国190-052試験、
外国190-902試験、外国190-062試験、外国190-054試験、外国190-055試験を対象に併合集計し、有害事象名をMedDRA/J ver.13.0に基づきPTへの読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（外国190-904試験を除く11試験）」「おそらく関連なし（外国190-904試験のみ）」「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」と判断された有害事象

2.5 臨床に関する概括評価

原発性不眠症患者、精神疾患による不眠症患者（大うつ病による不眠症患者、全般性不安障害による不眠症患者）、その他による不眠症患者（関節リウマチによる不眠症患者、更年期又は閉経期による不眠症患者）を対象とした合計 11 試験（クロスオーバー試験である外国 190-045 試験を除く）のいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった主な有害事象及び副作用を表 2.5.5-8 に示した。

本薬投与群のいずれかの群で発現率が 2%以上かつプラセボ群より高い有害事象は、味覚異常〔プラセボ群 2.1% (45/2169 例)、本薬 1 mg 群 8.3% (6/72 例)、2 mg 群 13.1% (67/513 例)、3 mg 群 21.9% (532/2426 例)、以下同様の順序で記載〕が最も多く、次いで頭痛 [16.3% (354/2169 例)、15.3% (11/72 例)、14.6% (75/513 例)、17.9% (435/2426 例)]、悪心 [8.5% (184/2169 例)、4.2% (3/72 例)、2.3% (12/513 例)、9.2% (224/2426 例)]、感染 [4.2% (91/2169 例)、0.0% (0/72 例)、1.8% (9/513 例)、9.4% (228/2426 例)] であった。

また、本薬投与群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常 [2.1% (45/2169 例)、8.3% (6/72 例)、13.1% (67/513 例)、21.7% (526/2426 例)] が最も多く、次いで頭痛 [12.5% (272/2169 例)、13.9% (10/72 例)、10.3% (53/513 例)、13.0% (316/2426 例)]、傾眠 [4.1% (90/2169 例)、6.9% (5/72 例)、4.9% (25/513 例)、7.6% (184/2426 例)]、悪心 [7.2% (156/2169 例)、4.2% (3/72 例)、1.6% (8/513 例)、7.4% (180/2426 例)]、口内乾燥 [4.9% (106/2169 例)、2.8% (2/72 例)、4.1% (21/513 例)、6.7% (163/2426 例)] であった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-8 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用（外国11試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | プラセボ群 | | エスゾビクロン | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | | | 1 mg 群 | | 2 mg 群 | | 3 mg 群 | | 合計 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 2169 | | 72 | | 513 | | 2426 | | 3011 | |
| 合計 | 1308 (60.3) | 882(40.7) | 29 (40.3) | 22 (30.6) | 281 (54.8) | 197(38.4) | 1822 (75.1) | 1396 (57.5) | 2132 (70.8) | 1615(53.6) |
| 腹痛 (Abdominal pain) | 67 (3.1) | 46 (2.1) | 2 (2.8) | 1 (1.4) | 7 (1.4) | 5 (1.0) | 90 (3.7) | 47 (1.9) | 99 (3.3) | 53 (1.8) |
| 便秘 (Constipation) | 40 (1.8) | 31 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 60 (2.5) | 50 (2.1) | 61 (2.0) | 50 (1.7) |
| 下痢 (Diarrhoea) | 97 (4.5) | 62 (2.9) | 3 (4.2) | 2 (2.8) | 18 (3.5) | 8 (1.6) | 139 (5.7) | 95 (3.9) | 160 (5.3) | 105 (3.5) |
| 口内乾燥 (Dry mouth) | 108 (5.0) | 106 (4.9) | 2 (2.8) | 2 (2.8) | 23 (4.5) | 21 (4.1) | 173 (7.1) | 163 (6.7) | 198 (6.6) | 186 (6.2) |
| 消化不良 (Dyspepsia) | 64 (3.0) | 38 (1.8) | 4 (5.6) | 2 (2.8) | 10 (1.9) | 4 (0.8) | 118 (4.9) | 80 (3.3) | 132 (4.4) | 86 (2.9) |
| 恶心 (Nausea) | 184 (8.5) | 156 (7.2) | 3 (4.2) | 3 (4.2) | 12 (2.3) | 8 (1.6) | 224 (9.2) | 180 (7.4) | 239 (7.9) | 191 (6.3) |
| 嘔吐 (Vomiting) | 46 (2.1) | 27 (1.2) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 5 (1.0) | 1 (0.2) | 49 (2.0) | 29 (1.2) | 55 (1.8) | 31 (1.0) |
| 無力症 (Asthenia) | 62 (2.9) | 51 (2.4) | 2 (2.8) | 2 (2.8) | 9 (1.8) | 8 (1.6) | 93 (3.8) | 78 (3.2) | 104 (3.5) | 88 (2.9) |
| 疼痛 (Pain) | 81 (3.7) | 18 (0.8) | 3 (4.2) | 0 (0.0) | 20 (3.9) | 4 (0.8) | 147 (6.1) | 31 (1.3) | 170 (5.6) | 35 (1.2) |
| 感染 (Infection) | 91 (4.2) | 12 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (1.8) | 1 (0.2) | 228 (9.4) | 19 (0.8) | 237 (7.9) | 20 (0.7) |
| インフルエンザ (Influenza) | 56 (2.6) | 14 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (1.2) | 2 (0.4) | 69 (2.8) | 11 (0.5) | 75 (2.5) | 13 (0.4) |
| 鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis) | 70 (3.2) | 21 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (2.1) | 6 (1.2) | 46 (1.9) | 10 (0.4) | 57 (1.9) | 16 (0.5) |
| 咽頭炎 (Pharyngitis) | 51 (2.4) | 16 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (1.2) | 2 (0.4) | 133 (5.5) | 30 (1.2) | 139 (4.6) | 32 (1.1) |
| 鼻炎 (Rhinitis) | 48 (2.2) | 13 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (1.8) | 1 (0.2) | 87 (3.6) | 19 (0.8) | 96 (3.2) | 20 (0.7) |
| 副鼻腔炎 (Sinusitis) | 40 (1.8) | 9 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 63 (2.6) | 11 (0.5) | 63 (2.1) | 11 (0.4) |
| 尿路感染 (Urinary tract infection) | 18 (0.8) | 2 (0.1) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 32 (1.3) | 4 (0.2) | 34 (1.1) | 4 (0.1) |
| ウイルス感染 (Viral infection) | 31 (1.4) | 6 (0.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (1.0) | 1 (0.2) | 50 (2.1) | 7 (0.3) | 55 (1.8) | 8 (0.3) |
| 損傷 (Injury) | 57 (2.6) | 5 (0.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (1.8) | 0 (0.0) | 90 (3.7) | 4 (0.2) | 99 (3.3) | 4 (0.1) |

数値は例数、() 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

(表 2.7.4-29 を再掲)

a)外国 190-046 試験、外国 190-047 試験、外国 190-048 試験、外国 190-049 試験、外国 190-050 試験、外国 190-904 試験、外国 190-052 試験、外国 190-062 試験、
外国 190-902 試験、外国 190-054 試験、外国 190-055 試験を対象に併合集計し、有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（外国 190-904 試験を除く 11 試験）」「おそらく関連なし（外国 190-904 試験のみ）」「関連あるかもしれない」「おそらく
関連あり」「関連あり」と判断された有害事象

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-8 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）及び副作用（外国11試験）（続き）

| PT (MedDRA) ^{a)} | プラセボ群 | | エスゾピクロン | | | | | | | |
|------------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | | | 1 mg 群 | | 2 mg 群 | | 3 mg 群 | | 合計 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 2169 | | 72 | | 513 | | 2426 | | 3011 | |
| 合計 | 1308 (60.3) | 882(40.7) | 29 (40.3) | 22 (30.6) | 281 (54.8) | 197(38.4) | 1822 (75.1) | 1396 (57.5) | 2132 (70.8) | 1615(53.6) |
| 食欲減退 (Decreased appetite) | 35 (1.6) | 33 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 55 (2.3) | 49 (2.0) | 57 (1.9) | 50 (1.7) |
| 関節痛 (Arthralgia) | 36 (1.7) | 8 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (1.8) | 3 (0.6) | 52 (2.1) | 11 (0.5) | 61 (2.0) | 14 (0.5) |
| 背部痛 (Back pain) | 85 (3.9) | 32 (1.5) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 10 (1.9) | 2 (0.4) | 120 (4.9) | 41 (1.7) | 131 (4.4) | 43 (1.4) |
| 筋肉痛 (Myalgia) | 49 (2.3) | 13 (0.6) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 7 (1.4) | 3 (0.6) | 83 (3.4) | 25 (1.0) | 91 (3.0) | 29 (1.0) |
| 浮動性めまい (Dizziness) | 91 (4.2) | 87 (4.0) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 25 (4.9) | 22 (4.3) | 187 (7.7) | 162 (6.7) | 213 (7.1) | 185 (6.1) |
| 味覚異常 (Dysgeusia) | 45 (2.1) | 45 (2.1) | 6 (8.3) | 6 (8.3) | 67 (13.1) | 67 (13.1) | 532(21.9) | 526(21.7) | 605 (20.1) | 599(19.9) |
| 頭痛 (Headache) | 354(16.3) | 272(12.5) | 11 (15.3) | 10 (13.9) | 75 (14.6) | 53 (10.3) | 435(17.9) | 316(13.0) | 521 (17.3) | 379(12.6) |
| 神経痛 (Neuralgia) | 3 (0.1) | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (0.4) | 1 (<0.1) | 12 (0.4) | 1 (<0.1) |
| 傾眠 (Somnolence) | 93 (4.3) | 90 (4.1) | 5 (6.9) | 5 (6.9) | 26 (5.1) | 25 (4.9) | 194 (8.0) | 184 (7.6) | 225 (7.5) | 214 (7.1) |
| 異常な夢 (Abnormal dreams) | 23 (1.1) | 22 (1.0) | 2 (2.8) | 2 (2.8) | 7 (1.4) | 7 (1.4) | 40 (1.6) | 40 (1.6) | 49 (1.6) | 49 (1.6) |
| 不安 (Anxiety) | 42 (1.9) | 28 (1.3) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 10 (1.9) | 6 (1.2) | 67 (2.8) | 40 (1.6) | 78 (2.6) | 47 (1.6) |
| うつ病 (Depression) | 17 (0.8) | 10 (0.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (1.4) | 5 (1.0) | 49 (2.0) | 27 (1.1) | 56 (1.9) | 32 (1.1) |
| 神経過敏 (Nervousness) | 33 (1.5) | 27 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 13 (2.5) | 12 (2.3) | 64 (2.6) | 58 (2.4) | 77 (2.6) | 70 (2.3) |
| そう痒症 (Pruritus) | 12 (0.6) | 6 (0.3) | 3 (4.2) | 2 (2.8) | 7 (1.4) | 6 (1.2) | 20 (0.8) | 14 (0.6) | 30 (1.0) | 22 (0.7) |
| 発疹 (Rash) | 33 (1.5) | 14 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (1.9) | 4 (0.8) | 63 (2.6) | 24 (1.0) | 73 (2.4) | 28 (0.9) |

数値は例数、() 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

(表2.7.4-29を再掲)

a)外国190-046試験、外国190-047試験、外国190-048試験、外国190-049試験、外国190-050試験、外国190-052試験、外国190-055試験、
外国190-054試験、外国190-055試験を対象に併合集計し、有害事象名をMedDRA/J ver.13.0に基づきPTへの読み替えを行った。b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（外国190-046試験を除く11試験）」「おそらく関連なし（外国190-050試験のみ）」「関連あるかもしれない」「おそらく
関連あり」「関連あり」と判断された有害事象

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.5 部分集団での有害事象

2.5.5.5.1 国内試験

国内 190-150 試験に組み入れられた被験者の年齢、精神疾患の有無による部分集団について有害事象を集計した。主な有害事象（本薬投与群で発現率が 10%以上）及び副作用を表 2.5.5-9 に示した。

表 2.5.5-9 国内 190-150 試験の部分集団での主な有害事象（本薬投与群で発現率が 10%以上）及び副作用

| 部分集団 | PT (MedDRA) ^{a)} | 1 mg 群 | 2 mg 群 | 3 mg 群 |
|---------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 非高齢者・精神疾患あり ^{b)} | 味覚異常 | — | 14/43 (32.6) 14/43 (32.6) | 21/37 (56.8) 21/37 (56.8) |
| | 鼻咽頭炎 | — | 9/43 (20.9) 0/43 (0.0) | 8/37 (21.6) 0/37 (0.0) |
| 非高齢者・精神疾患なし ^{c)} | 味覚異常 | — | 22/41 (53.7) 22/41 (53.7) | 23/40 (57.5) 23/40 (57.5) |
| | 鼻咽頭炎 | — | 13/41 (31.7) 0/41 (0.0) | 6/40 (15.0) 0/40 (0.0) |
| | 傾眠 | — | 2/41 (4.9) 1/41 (2.4) | 5/40 (12.5) 5/40 (12.5) |
| 高齢者・精神疾患あり ^{b)} | 鼻咽頭炎 | 6/39 (15.4) 0/39 (0.0) | 12/42 (28.6) 0/42 (0.0) | — |
| | 味覚異常 | 5/39 (12.8) 5/39 (12.8) | 8/42 (19.0) 8/42 (19.0) | — |
| | 背部痛 | 4/39 (10.3) 0/39 (0.0) | 2/42 (4.8) 0/42 (0.0) | — |
| 高齢者・精神疾患なし ^{c)} | 味覚異常 | 10/42 (23.8) 10/42 (23.8) | 15/41 (36.6) 15/41 (36.6) | — |
| | 鼻咽頭炎 | 8/42 (19.0) 0/42 (0.0) | 6/41 (14.6) 0/41 (0.0) | — |

(表 2.7.4-45 から抜粋し改変)

上段は有害事象の発現例数／安全性解析対象例数（%）、下段は副作用の発現例数／安全性解析対象例数（%）、「—」は該当なし

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)精神疾患による不眠症と診断された被験者

c)精神疾患以外の原因（原発性又は身体疾患）による不眠症と診断された被験者

2.5.5.5.2 外国試験

2.5.5.5.2.1 不眠症の基礎疾患による部分集団

不眠症の基礎疾患による部分集団を生成し、投与群別に併合集計した。主な有害事象（本薬投与群で発現率が 10%以上かつプラセボ群より発現率が高い）及び副作用を表 2.5.5-10 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-10 基礎疾患による部分集団での主な有害事象（本薬投与群で 10%以上かつプラセボ群より発現率が高い）及び副作用（外国試験）

| 部分集団 | PT (MedDRA) | プラセボ群 | 1 mg 群 | 2 mg 群 | 3 mg 群 |
|--------------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 原発性不眠症 ^{a)} | 味覚異常 | 22/1039 (2.1) 22/1039 (2.1) | 9/135 (6.7) 9/135 (6.7) | 70/576 (12.2) 70/576 (12.2) | 304/1310 (23.2) 300/1310 (22.9) |
| | 頭痛 | 150/1039 (14.4) 104/1039 (10.0) | 14/135 (10.4) 13/135 (9.6) | 79/576 (13.7) 55/576 (9.5) | 222/1310 (16.9) 140/1310 (10.7) |
| | 感染 | 63/1039 (6.1) 9/1039 (0.9) | 2/135 (1.5) 0/135 (0.0) | 9/576 (1.6) 1/576 (0.2) | 202/1310 (15.4) 13/1310 (1.0) |
| 精神疾患による不眠症 ^{b)} | 頭痛 | 173/909 (19.0) 143/909 (15.7) | — | — | 182/904 (20.1) 154/904 (17.0) |
| | 味覚異常 | 23/909 (2.5) 23/909 (2.5) | — | — | 176/904 (19.5) 174/904 (19.2) |
| | 口内乾燥 | 81/909 (8.9) 81/909 (8.9) | — | — | 99/904 (11.0) 96/904 (10.6) |
| | 浮動性めまい | 56/909 (6.2) 55/909 (6.1) | — | — | 96/904 (10.6) 88/904 (9.7) |
| その他の不眠症 ^{c)} | 味覚異常 | 1/284 (0.4) 1/284 (0.4) | — | — | 57/276 (20.7) 57/276 (20.7) |
| | 頭痛 | 37/284 (13.0) 26/284 (9.2) | — | — | 37/276 (13.4) 25/276 (9.1) |

(表 2.7.4-30, 表 2.7.4-31, 表 2.7.4-32 から抜粋し改変)

上段は有害事象の発現例数／安全性解析対象例数（%），下段は副作用の発現例数／安全性解析対象例数（%），
「—」は該当なし

a)外国 190-045 試験，外国 190-046 試験，外国 190-047 試験，外国 190-048 試験，外国 190-049 試験，外国 190-050 試験，
外国 190-904 試験を対象に併合集計し，有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)外国 190-052 試験，外国 190-902 試験，外国 190-062 試験を対象に併合集計し，有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

c)外国 190-054 試験，外国 190-055 試験を対象に併合集計し，有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

2.5.5.2.2 年齢・投与期間・基礎疾患による部分集団

被験者の年齢，投与期間，基礎疾患による部分集団を生成し，本薬投与群の有害事象を併合集計した。被験者の年齢・投与期間別の併合集計，年齢・基礎疾患別の併合集計，基礎疾患・投与期間別の併合集計の主な有害事象（いずれかの部分集団で発現率が 10%以上）及び副作用をそれぞれ表 2.5.5-11，表 2.5.5-12，表 2.5.5-13 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-11 年齢・投与期間による部分集団での主な有害事象（いざれかの部分集団で発現率が10%以上）及び副作用（外国試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 部分集団 | | | |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | 非高齢者の短期投与 ^{b)} (1週間以内) | 非高齢者の中期投与 ^{c)} (2~12週間) | 非高齢者の長期投与 ^{d)} (6ヵ月以上) | 高齢者の中期投与 ^{e)} (2~12週間) |
| 解析対象例数 | 65 | 1048 | 1482 | 481 |
| 味覚異常 | 8 (12.3) 8 (12.3) | 242 (23.1) 240 (22.9) | 307 (20.7) 303 (20.4) | 56 (11.6) 56 (11.6) |
| 頭痛 | 12 (18.5) 7 (10.8) | 176 (16.8) 132 (12.6) | 279 (18.8) 197 (13.3) | 66 (13.7) 50 (10.4) |
| 傾眠 | 9 (13.8) 9 (13.8) | 81 (7.7) 77 (7.3) | 122 (8.2) 115 (7.8) | 22 (4.6) 22 (4.6) |
| 悪心 | 7 (10.8) 4 (6.2) | 82 (7.8) 70 (6.7) | 147 (9.9) 113 (7.6) | 10 (2.1) 8 (1.7) |

(表 2.7.4-44 から抜粋し改変)

数値は例数、() 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）[上段：有害事象、下段：副作用]

a)有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)外国 190-045 試験のエスゾピクロン投与群を対象

c)外国 190-046 試験、外国 190-052 試験、外国 190-902 試験、外国 190-054 試験、外国 190-055 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

d)外国 190-049 試験、外国 190-050 試験、外国 190-062 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

e)外国 190-047 試験、外国 190-048 試験、外国 190-904 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

表 2.5.5-12 年齢・基礎疾患による部分集団での主な有害事象（いざれかの部分集団で発現率が10%以上）及び副作用（外国試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 部分集団 | | | |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | 非高齢者の原発性不眠症 ^{b)} | 高齢者の原発性不眠症 ^{c)} | 非高齢者の精神疾患による不眠症 ^{d)} | 非高齢者のその他の不眠症 ^{e)} |
| 解析対象例数 | 1415 | 481 | 904 | 276 |
| 味覚異常 | 324 (22.9) 320 (22.6) | 56 (11.6) 56 (11.6) | 176 (19.5) 174 (19.2) | 57 (20.7) 57 (20.7) |
| 頭痛 | 248 (17.5) 157 (11.1) | 66 (13.7) 50 (10.4) | 182 (20.1) 154 (17.0) | 37 (13.4) 25 (9.1) |
| 悪心 | 100 (7.1) 60 (4.2) | 10 (2.1) 8 (1.7) | 128 (14.2) 119 (13.2) | 8 (2.9) 8 (2.9) |
| 感染 | 210 (14.8) 14 (1.0) | 4 (0.8) 0 (0.0) | 15 (1.7) 3 (0.3) | 11 (4.0) 3 (1.1) |
| 口内乾燥 | 73 (5.2) 66 (4.7) | 20 (4.2) 18 (3.7) | 99 (11.0) 96 (10.6) | 8 (2.9) 8 (2.9) |
| 浮動性めまい | 94 (6.6) 74 (5.2) | 21 (4.4) 20 (4.2) | 96 (10.6) 88 (9.7) | 6 (2.2) 6 (2.2) |

(表 2.7.4-46 から抜粋し改変)

数値は例数、() 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）[上段：有害事象、下段：副作用]

a)有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-049 試験、外国 190-050 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

c)外国 190-047 試験、外国 190-048 試験、外国 190-904 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

d)外国 190-052 試験、外国 190-902 試験、外国 190-062 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

e)外国 190-054 試験、外国 190-055 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-13 基礎疾患・投与期間による部分集団での主な有害事象（いずれかの部分集団で発現率が10%以上）及び副作用（外国試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 部分集団 | | | | | |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | 原発性不眠症の短期投与 ^{b)} | 原発性不眠症の中期投与 ^{c)} | 原発性不眠症の長期投与 ^{d)} | 精神疾患による不眠症の中期投与 ^{e)} | 精神疾患による不眠症の長期投与 ^{f)} | その他による不眠症の中期投与 ^{g)} |
| 解析対象例数 | 65 | 690 | 1141 | 563 | 341 | 276 |
| 味覚異常 | 8 (12.3) 8 (12.3) | 109 (15.8) 108 (15.7) | 263 (23.0) 260 (22.8) | 132 (23.4) 131 (23.3) | 44 (12.9) 43 (12.6) | 57 (20.7) 57 (20.7) |
| 頭痛 | 12 (18.5) 7 (10.8) | 103 (14.9) 75 (10.9) | 199 (17.4) 125 (11.0) | 102 (18.1) 82 (14.6) | 80 (23.5) 72 (21.1) | 37 (13.4) 25 (9.1) |
| 感染 | 3 (4.6) 0 (0.0) | 20 (2.9) 2 (0.3) | 191 (16.7) 12 (1.1) | 15 (2.7) 3 (0.5) | 0 (0.0) 0 (0.0) | 11 (4.0) 3 (1.1) |
| 傾眠 | 9 (13.8) 9 (13.8) | 39 (5.7) 38 (5.5) | 102 (8.9) 95 (8.3) | 54 (9.6) 51 (9.1) | 20 (5.9) 20 (5.9) | 10 (3.6) 10 (3.6) |
| 疼痛 | 2 (3.1) 0 (0.0) | 27 (3.9) 5 (0.7) | 115 (10.1) 18 (1.6) | 18 (3.2) 7 (1.2) | 0 (0.0) 0 (0.0) | 10 (3.6) 5 (1.8) |
| 悪心 | 7 (10.8) 4 (6.2) | 19 (2.8) 12 (1.7) | 84 (7.4) 52 (4.6) | 65 (11.5) 58 (10.3) | 63 (18.5) 61 (17.9) | 8 (2.9) 8 (2.9) |
| 口内乾燥 | 2 (3.1) 2 (3.1) | 31 (4.5) 29 (4.2) | 60 (5.3) 53 (4.6) | 71 (12.6) 68 (12.1) | 28 (8.2) 28 (8.2) | 8 (2.9) 8 (2.9) |
| 浮動性めまい | 4 (6.2) 3 (4.6) | 32 (4.6) 28 (4.1) | 79 (6.9) 63 (5.5) | 42 (7.5) 37 (6.6) | 54 (15.8) 51 (15.0) | 6 (2.2) 6 (2.2) |

(表 2.7.4-47 から抜粋し改変)

数値は例数、() 内は解析対象例数に対する発現率(%) [上段: 有害事象、下段: 副作用]

a)有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)外国 190-045 試験のエスゾピクロン投与群を対象

c)外国 190-046 試験、外国 190-047 試験、外国 190-048 試験、外国 190-904 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

d)外国 190-049 試験、外国 190-050 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

e)外国 190-052 試験、外国 190-902 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

f)外国 190-062 試験のエスゾピクロン投与群を対象

g)外国 190-054 試験、外国 190-055 試験のエスゾピクロン投与群を対象に併合集計

2.5.5.3 部分集団での有害事象のまとめ

安全性を評価した国内 2 試験、外国 12 試験で、不眠症の基礎疾患、被験者の年齢、投与期間による部分集団を生成し、安全性を比較した。

国内 2 試験の併合集計結果と国内の部分集団の集計結果の間、並びに外国 12 試験の併合集計結果と外国の部分集団の併合集計結果の間で、有害事象の内容や発現率に明確な違いはみられなかった。国内及び外国試験の各部分集団に共通して高頻度にみられた有害事象は、味覚異常であった。味覚異常は、高齢者より非高齢者で、精神疾患による不眠症より精神疾患以外の原因による不眠症で発現率がやや高かった。外国試験では、頭痛も共通してみられた。頭痛は精神疾患による不眠症患者でよくみられたが、プラセボ群でも同様に発現率が高かった。そのほか、傾眠、浮動性めまい、悪心、口内乾燥が複数の部分集団で共通してみられた。なお、感染が高頻度にみられることがあったが、副作用はほとんどなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.6 重要な有害事象

2.5.5.6.1 特異的な有害事象

本薬に特異的な有害事象として、味覚異常が高頻度に報告された。安全性を評価した臨床試験で、非高齢者、高齢者にみられた味覚異常の有害事象を、それぞれ表 2.5.5-14、表 2.5.5-15 に示した。なお、これらはほぼすべて副作用であった。

表 2.5.5-14 味覚異常の有害事象の発現率（非高齢者）

| 試験名 | 非高齢者 | | | |
|---------------|--------------|------------|---------------|----------------|
| | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
| 国内 190-126 試験 | 1/71 (1.4) | 4/70 (5.7) | 6/69 (8.7) | 11/68 (16.2) |
| 国内 190-150 試験 | – | – | 36/84 (42.9) | 44/77 (57.1) |
| 外国 190-045 試験 | 1/63 (1.6) | 3/63 (4.8) | 3/63 (4.8) | 5/64 (7.8) |
| 外国 190-046 試験 | 3/99 (3.0) | – | 17/104 (16.3) | 36/105 (34.3) |
| 外国 190-049 試験 | 11/195 (5.6) | – | – | 155/593 (26.1) |
| 外国 190-050 試験 | 3/280 (1.1) | – | – | 108/548 (19.7) |
| 外国 190-052 試験 | 2/274 (0.7) | – | – | 61/269 (22.7) |
| 外国 190-054 試験 | 1/208 (0.5) | – | – | 36/199 (18.1) |
| 外国 190-055 試験 | 0/76 (0.0) | – | – | 21/77 (27.3) |
| 外国 190-062 試験 | 10/336 (3.0) | – | – | 44/341 (12.9) |
| 外国 190-902 試験 | 11/299 (3.7) | – | – | 71/294 (24.1) |

(表 2.7.4-33 から抜粋し改変)

有害事象の発現例数／安全性解析対象例数（%），「–」は該当なし

表 2.5.5-15 味覚異常の有害事象の発現率（高齢者）

| 試験名 | 高齢者 | | |
|---------------|-------------|--------------|---------------|
| | プラセボ | 1 mg | 2 mg |
| 国内 190-150 試験 | – | 15/81 (18.5) | 23/83 (27.7) |
| 外国 190-047 試験 | 0/128 (0.0) | – | 17/136 (12.5) |
| 外国 190-048 試験 | 1/80 (1.3) | 6/72 (8.3) | 9/79 (11.4) |
| 外国 190-904 試験 | 3/194 (1.5) | – | 24/194 (12.4) |

(表 2.7.4-34 から抜粋し改変)

有害事象の発現例数／安全性解析対象例数（%），「–」は該当なし

味覚異常の有害事象の発現率には試験間でばらつきがあり、クロスオーバーデザインで投与と休薬を繰り返した国内 190-126 試験及び外国 190-045 試験を除き、非高齢者は本薬投与群の 12.9～57.1%，高齢者は本薬投与群の 8.3～27.7% にみられた。併合集計による全体の発現率は、国内 2 試験で 32.8% (130/396 例)，外国 12 試験で 18.5% (569/3076 例) であった。重症度別では、国内試験はすべて軽度で、外国試験も軽度が最も多かった。国内及び外国試験での発現状況から、味覚異常は投与量の増加に伴って発現率が高くなる傾向があり、高齢者より非高齢者で、低用量より高用量 (1 mg < 2 mg < 3 mg の順) で発現しやすいと考えられる。なお、国内 190-150 試験では同じ投与量の非高齢者 2 mg 群、高齢者 2 mg 群で発現率に差がみられ（それぞれ 42.9%，27.7%），非高齢者より高齢者で発現が少なかった明確な理由は不明であるが、理由の一つとして、加齢による味覚の低下の可能性が考えられる。

国内 190-150 試験では、味覚異常について詳細に検討するため、味覚異常を発現するまでの期間の解析 (time to event 解析 : Kaplan-Meier 曲線) や被験者背景 (性別、年齢、BMI) 別の集計を行った。Time to event 解析の結果、非高齢者の 2, 3 mg、高齢者の 2 mg では、味覚異常を発現した被験者のほとんどが投与を開始してすぐ（投与当日又は投与翌日）に味覚異常を発現し

2.5 臨床に関する概括評価

ていたが、高齢者の 1 mg では、投与開始後すぐの発現率は他の投与群と比べて低く、投与開始後 3 カ月後までに徐々に発現率の増加がみられた（図 2.5.5-1）。また、被験者背景別の集計の結果、性別、年齢、BMI で特に発現率の高い集団はなかった（表 2.5.5-16）。

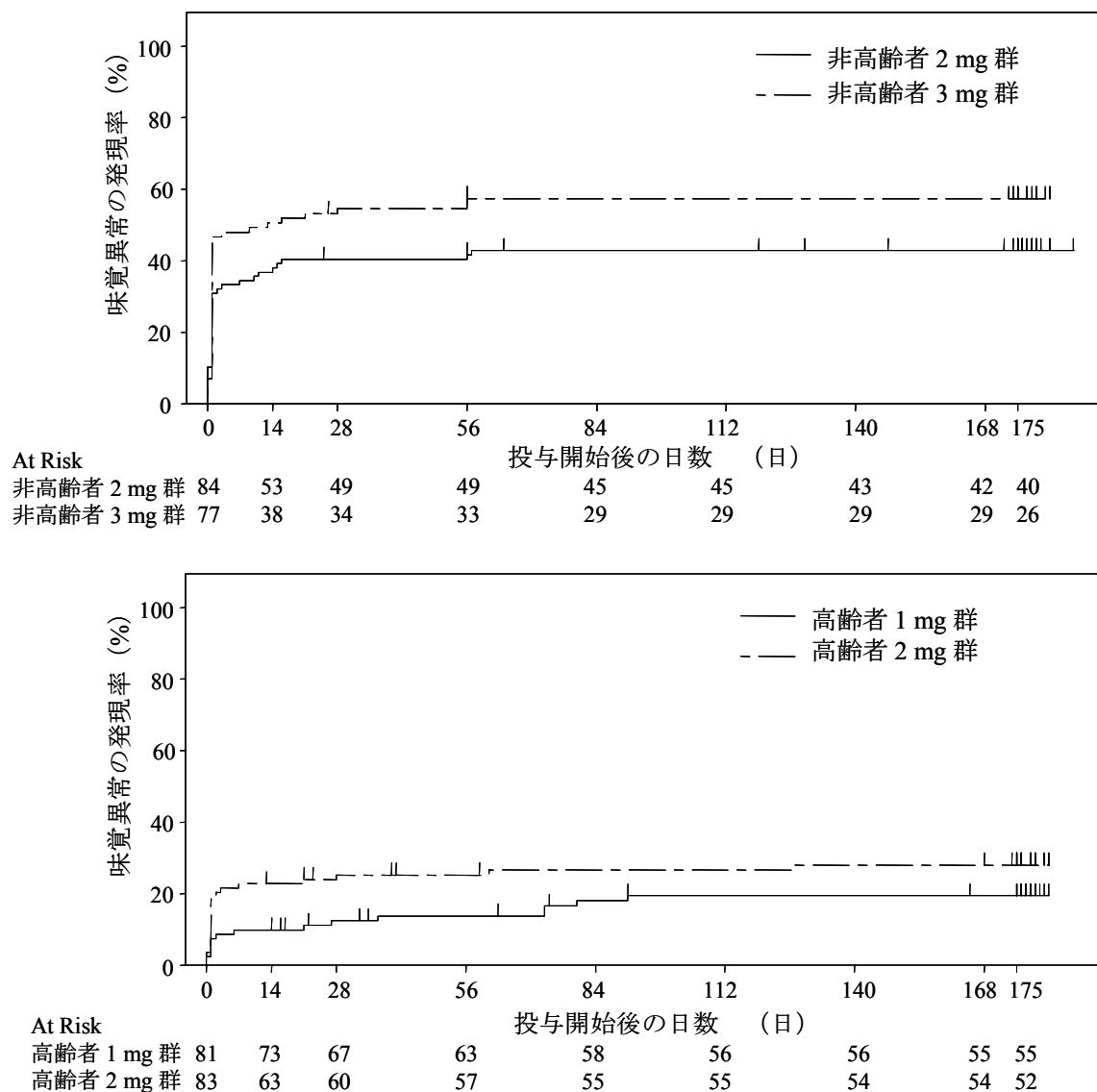


図 2.5.5-1 国内 190-150 試験の味覚異常を発現するまでの期間の解析（Kaplan-Meier 曲線）
(図 2.7.4-1 を再掲)

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-16 国内 190-150 試験の味覚異常の被験者背景別集計

| 項目 | 分類 | 非高齢者 | | | | 高齢者 | | | |
|-----------|-------------------------|---------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| | | エスゾピクロン | | | | | | | |
| | | 2 mg 群 | | 3 mg 群 | | 1 mg 群 | | 2 mg 群 | |
| | | 例数 | 有害事象 | 例数 | 有害事象 | 例数 | 有害事象 | 例数 | 有害事象 |
| 安全性解析対象集団 | | 84 | 36 (42.9) | 77 | 44 (57.1) | 81 | 15 (18.5) | 83 | 23 (27.7) |
| 精神疾患 | あり | 43 | 14 (32.6) | 37 | 21 (56.8) | 39 | 5 (12.8) | 42 | 8 (19.0) |
| | なし | 41 | 22 (53.7) | 40 | 23 (57.5) | 42 | 10 (23.8) | 41 | 15 (36.6) |
| 性別 | 男 | 29 | 14 (48.3) | 41 | 23 (56.1) | 36 | 7 (19.4) | 34 | 9 (26.5) |
| | 女 | 55 | 22 (40.0) | 36 | 21 (58.3) | 45 | 8 (17.8) | 49 | 14 (28.6) |
| BMI | 25 kg/m ² 以下 | 60 | 24 (40.0) | 56 | 34 (60.7) | 63 | 13 (20.6) | 58 | 16 (27.6) |
| | 25 kg/m ² 超 | 24 | 12 (50.0) | 21 | 10 (47.6) | 18 | 2 (11.1) | 25 | 7 (28.0) |
| 年齢 | 35 歳未満 | 28 | 13 (46.4) | 27 | 15 (55.6) | — | — | — | — |
| | 35 歳以上 | 56 | 23 (41.1) | 50 | 29 (58.0) | — | — | — | — |

数値は発現例数、() 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%) (表 2.7.4-37 を再掲)

2.5.5.6.2 薬理学的分類に特徴的な有害事象

薬理学的分類に特徴的な有害事象として、国内 2 試験及び外国 12 試験の併合集計結果から、MedDRA の器官別大分類で神経系障害、精神障害に対応する事象を抽出した。国内 2 試験の併合集計結果のうち主な有害事象（本薬投与群で発現率が 2%以上）及び副作用を表 2.5.5-17 に示した。外国 12 試験の併合集計結果のうち主な有害事象（本薬投与群で発現率が 2%以上）及び副作用を表 2.5.5-18 に示した。

表 2.5.5-17 神経系及び精神障害関連の主な有害事象（本薬投与群で発現率が 2%以上）及び副作用（国内 2 試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 国内 2 試験 | | | |
|---------------------------|-----------|---------|------------|------------|
| | プラセボ群 | | エスゾピクロン投与群 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 71 | | 396 | |
| 合計 ^{c)} | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 297 (75.0) | 178 (44.9) |
| 味覚異常 (Dysgeusia) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 130 (32.8) | 130 (32.8) |
| 傾眠 (Somnolence) | 2 (2.8) | 2 (2.8) | 22 (5.6) | 19 (4.8) |
| 頭痛 (Headache) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 15 (3.8) | 9 (2.3) |
| 浮動性めまい (Dizziness) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (2.0) | 6 (1.5) |

(表 2.7.4-38 から抜粋し改変)

数値は例数、() 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%)

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

c)併合集計した全事象の合計

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-18 神経系及び精神障害関連の主な有害事象（本薬投与群で発現率が2%以上）及び副作用（外国12試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 外国12試験 | | | |
|---------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | プラセボ群 | | エスゾビクロン投与群 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 2232 | | 3076 | |
| 合計 ^{c)} | 1324 (59.3) | 892 (40.0) | 2169 (70.5) | 1638 (53.3) |
| 味覚異常 (Dysgeusia) | 46 (2.1) | 46 (2.1) | 613 (19.9) | 607 (19.7) |
| 頭痛 (Headache) | 360 (16.1) | 273 (12.2) | 533 (17.3) | 386 (12.5) |
| 傾眠 (Somnolence) | 95 (4.3) | 92 (4.1) | 234 (7.6) | 223 (7.2) |
| 浮動性めまい (Dizziness) | 94 (4.2) | 89 (4.0) | 217 (7.1) | 188 (6.1) |
| 神経過敏 (Nervousness) | 33 (1.5) | 27 (1.2) | 78 (2.5) | 71 (2.3) |
| 不安 (Anxiety) | 42 (1.9) | 28 (1.3) | 79 (2.6) | 48 (1.6) |

(表2.7.4-39から抜粋し改変)

数値は例数、()内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)有害事象名をMedDRA/J ver.13.0に基づきPTへの読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（外国190-904試験を除く11試験）」「おそらく関連なし（外国190-904試験のみ）」「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」と判断された有害事象

c)併合集計した全事象の合計

国内試験、外国試験とも、本薬に特異的な有害事象である味覚異常が最も多かった〔それぞれ32.8% (130/396例), 19.9% (613/3076例)〕。次いで、国内試験では傾眠 [5.6% (22/396例)], 外国試験では頭痛 [17.3% (533/3076例)] が多かった。その他、国内試験では頭痛、浮動性めまいがみられ、外国試験では傾眠、浮動性めまい等がみられた。主な有害事象の発現率は国内試験より外国試験のほうが高い傾向があり、特に外国試験では頭痛の発現率が高かった。

国内及び外国試験で、味覚異常を除く有害事象の発現率はプラセボと比較して同程度又はわずかに高い程度であり、これらの有害事象は既存のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の副作用としても報告されていることから²⁰⁾、特に本薬で懸念されるものではないと考えられる。

2.5.5.6.3 残遺効果に関連する有害事象

残遺効果（持ち越し効果）に関連する有害事象として、国内2試験及び外国12試験の併合集計結果から、MedDRAのPTの活動性低下、注意力障害、注意力維持の変化に該当する事象を抽出した（表2.5.5-19、表2.5.5-20）。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-19 残遺効果に関する有害事象及び副作用（国内 2 試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 国内 2 試験 | | | |
|--|-----------|---------|------------|------------|
| | プラセボ群 | | エスゾビクロン投与群 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 71 | | 396 | |
| 併合集計した全有害事象の合計 | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 297 (75.0) | 178 (44.9) |
| 活動性低下 (Activity decreased) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注意力障害 (Disturbance in attention) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 注意力維持の変化 (Change in sustained attention) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数、() 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（表 2.7.4-40 を再掲）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

表 2.5.5-20 残遺効果に関する有害事象及び副作用（外国 12 試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 外国 12 試験 | | | |
|--|-------------|------------|-------------|-------------|
| | プラセボ群 | | エスゾビクロン投与群 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 2232 | | 3076 | |
| 併合集計した全有害事象の合計 | 1324 (59.3) | 892 (40.0) | 2169 (70.5) | 1638 (53.3) |
| 活動性低下 (Activity decreased) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注意力障害 (Disturbance in attention) | 3 (0.1) | 2 (0.1) | 11 (0.4) | 9 (0.3) |
| 注意力維持の変化 (Change in sustained attention) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数、() 内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）（表 2.7.4-41 を再掲）

a)有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)副作用：治験薬との因果関係が「不明（外国 190-904 試験を除く 11 試験）」「おそらく関連なし（外国 190-904 試験のみ）」「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」と判断された有害事象

以上のように、国内試験及び外国試験で、残遺効果に関する有害事象及び副作用の発現率は極めて低かったことから、本薬の残遺効果は少ないと考えられる。

2.5.5.6.4 筋弛緩作用に関する有害事象

筋弛緩作用に関する有害事象として、国内 2 試験及び外国 12 試験の併合集計結果から、MedDRA の PT の筋緊張低下、脱力発作、無力症、筋力低下に該当する事象を抽出した（表 2.5.5-21、表 2.5.5-22）。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-21 筋弛緩作用に関する有害事象及び副作用 (国内 2 試験)

| PT (MedDRA) ^{a)} | 国内 2 試験 | | | |
|---------------------------|-----------|---------|------------|------------|
| | プラセボ群 | | エスゾビクロン投与群 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 71 | | 396 | |
| 併合集計した全有害事象の合計 | 12 (16.9) | 5 (7.0) | 297 (75.0) | 178 (44.9) |
| 筋緊張低下 (Hypotonia) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脱力発作 (Atonic seizures) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 無力症 (Asthenia) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋力低下 (Muscle weakness) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

数値は例数、() 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%) (表 2.7.4-42 を再掲)

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)副作用 : 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象

表 2.5.5-22 筋弛緩作用に関する有害事象及び副作用 (外国 12 試験)

| PT (MedDRA) ^{a)} | 外国 12 試験 | | | |
|---------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | プラセボ群 | | エスゾビクロン投与群 | |
| 有害事象・副作用 ^{b)} | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 解析対象例数 | 2232 | | 3076 | |
| 併合集計した全有害事象の合計 | 1324 (59.3) | 892 (40.0) | 2169 (70.5) | 1638 (53.3) |
| 筋緊張低下 (Hypotonia) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脱力発作 (Atonic seizures) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 無力症 (Asthenia) | 62 (2.8) | 51 (2.3) | 104 (3.4) | 88 (2.9) |
| 筋力低下 (Muscular weakness) | 4 (0.2) | 3 (0.1) | 4 (0.1) | 3 (0.1) |

数値は例数、() 内は解析対象例数 (安全性解析対象集団) に対する発現率 (%) (表 2.7.4-43 を再掲)

a)有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

b)副作用 : 治験薬との因果関係が「不明 (外国 190-904 試験を除く 11 試験)」「おそらく関連なし (外国 190-904 試験のみ)」「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」と判断された有害事象

以上のように、国内試験で筋弛緩作用に関する有害事象は報告されなかった。外国試験では、筋弛緩作用に関する有害事象及び副作用の発現率は極めて低く、また、プラセボと同程度であった。したがって、本薬の筋弛緩作用は少ないと考えられる。

2.5.5.6.5 その他重要な有害事象 (中止に至った有害事象)

国内 2 試験で、中止に至った有害事象が、国内 190-126 試験で 1 例 1 件 (プラセボ群、頭痛)、国内 190-150 試験の非高齢者で 8 例 9 件 (2 mg 群 : 4 例 4 件, 3 mg 群 : 4 例 5 件)、高齢者で 5 例 5 件 (1 mg 群 : 4 例 4 件, 2 mg 群 : 1 例 1 件) にみられた。国内 190-150 試験でみられた事象のうち、治験薬との因果関係の否定されなかつた事象は非高齢者で 4 例 5 件 (2 mg 群 : 2 例 2 件, 3 mg 群 : 2 例 3 件)、高齢者で 4 例 4 件 (1 mg 群 : 3 例 3 件, 2 mg 群 : 1 例 1 件) にみられ、有害事象名 (MedDRA/J PT) は、肝機能異常、味覚異常、胃潰瘍、倦怠感、傾眠、心電図 ST-T 部分異常、不安、頭痛、頭位性回転性めまいであった。

外国 12 試験の中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、本薬 1, 2, 2.5, 3 mg 群でそれぞれ、5.2% (116/2232 例), 0.7% (1/135 例), 3.8% (22/576 例), 0.0% (0/65 例), 7.8% (193/2490 例) であり、本薬合計では 7.0% (216/3076 例) であった。最も多い中止に至った有害事象は傾眠 (30 例) であり、次いで味覚異常 (不快な味) (21 例), うつ病 (16 例), 悪心、不安 (ともに 13 例) であった。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.7 重篤な有害事象**2.5.5.7.1 死亡**

国内 2 試験では、死亡が国内 190-150 試験で 1 例あった。死因は自殺（自殺既遂、MedDRA/J PT）であり、治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」（自殺は主に合併症のうつ病によるものと考えられる）と判定された。

外国 12 試験では、死亡が外国 190-049 試験で 1 例、190-048 試験で 1 例、外国 190-904 試験で 2 例あった。死因は高度の心停止（心筋梗塞、MedDRA/J PT、以下同様）、水泳中の高度心筋梗塞（心筋梗塞）、動脈硬化性心臓血管疾患による死亡（動脈硬化症）、自殺（自殺既遂）であり、動脈硬化性心臓血管疾患による死亡（動脈硬化症）は治験薬との因果関係がおそらく関連なし、その他はすべて治験薬との因果関係は否定された。動脈硬化性心臓血管疾患による死亡（動脈硬化症）及び自殺（自殺既遂）は二重盲検期にみられ、高度の心停止（心筋梗塞）、高度心筋梗塞（心筋梗塞）による死亡はスクリーニング期にみられた。

2.5.5.7.2 その他の重篤な有害事象

国内 2 試験で、死亡以外の重篤な有害事象が国内 190-126 試験で 1 例 1 件（プラセボ群、血腫）、国内 190-150 試験の非高齢者で 3 例 4 件（2 mg 群：2 例 3 件、3 mg 群：1 例 1 件）、高齢者で 6 例 7 件（1 mg 群：3 例 4 件、2 mg 群：3 例 3 件）、合計 9 例 11 件にみられた。国内 190-150 試験でみられた事象は虫垂炎、急性心筋梗塞、熱中症、鎖骨骨折、糖尿病、洞不全症候群、意識消失、大うつ病、出血性食道炎、狭心症、尿管結石で、すべて治験薬との因果関係は否定された。

外国 12 試験の死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群、本薬 1, 2, 2.5, 3 mg 群でそれぞれ、1.2%（27/2232 例）、0.7%（1/135 例）、0.9%（5/576 例）、0.0%（0/65 例）、1.2%（31/2490 例）であり、本薬合計では 1.2%（37/3076 例）であった。最も多い重篤な有害事象は事故による外傷（5 例）であり、次いで胸痛（4 例）、自殺企図、胃腸障害（ともに 3 例）であった。

2.5.5.8 日中活動への影響

日中活動への影響について評価するため、国内及び外国試験で、数値的評価スケールを用いて眠気や日中の活動能力を評価した。安全性を評価した臨床試験での眠気、日中の活動能力の結果をそれぞれ表 2.5.5-23、表 2.5.5-24 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-23 眠気の結果

| 試験名 ^{a)} | 評価期間 | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
|--|--------------|------|---------------|---------------|---------------|
| 国内 190-126 試験 ^{b)} | 2 日 | 5.8 | 5.9 | 6.6* | 6.3 |
| 国内 190-150 試験 ^{b)} 【非高齢者群】 | (投与前) 4 週 | | | (4.6) 5.7* | (4.9) 5.7* |
| 国内 190-150 試験 ^{b)} 【高齢者群】 | (投与前) 4 週 | | (5.3) 6.5* | (5.1) 6.5* | |
| 外国 190-047 試験 ^{c)} | 2 週 | 6.6 | | 7.0 | |
| 外国 190-048 試験 ^{c)} | 2 週 | 6.6 | 6.9 | 7.2 | |

値は平均値

(表 2.7.4-48 から抜粋し改変)

* : p<0.05 (vs. Placebo, 国内 190-150 試験は投与前との比較)

a)外国 190-045 試験, 外国 190-046 試験は VAS を用いた評価であったため対象から除外した。また, 外国 190-047 試験, 外国 190-048 試験以外の外国試験では評価しなかった。

b)0=非常に眠かった, 10=十分に目覚めていた, として 0 から 10 までの整数値で日中の眠気を評価

c)0=非常に眠い (very sleepy), 10=全く眠くない (not at all sleepy), として 0 から 10 までの整数値で朝の眠気を評価

表 2.5.5-24 日中の活動能力の結果

| 試験名 ^{a)} | 評価期間 | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
|-----------------------------|--------------|------|---------------|---------------|---------------|
| 国内 190-126 試験 | 2 日 | 6.1 | 6.4 | 6.7* | 6.5* |
| 国内 190-150 試験 【非高齢者群】 | (投与前) 4 週 | | | (4.7) 6.1* | (5.0) 6.1* |
| 国内 190-150 試験 【高齢者群】 | (投与前) 4 週 | | (5.4) 6.6* | (5.5) 6.8* | |
| 外国 190-047 試験 | 2 週 | 7.2 | | 7.4 | |
| 外国 190-048 試験 | 2 週 | 7.2 | 7.4 | 7.6 | |
| 外国 190-049 試験 | 6 カ月 | 6.2 | | | 6.8* |
| 外国 190-050 試験 | 6 カ月 | 6.5 | | | 7.3* |
| 外国 190-052 試験 | 8 週 | 5.9 | | | 6.3* |
| 外国 190-054 試験 | 4 週 | 7.4 | | | 7.6 |
| 外国 190-055 試験 | 4 週 | 6.7 | | | 7.2* |
| 外国 190-062 試験 ^{b)} | 8 週 | 5.4 | | | 5.8* |
| 外国 190-902 試験 ^{b)} | 8 週 | 6.3 | | | 6.6* |
| 外国 190-904 試験 ^{b)} | 12 週 | 6.3 | | 6.8* | |

値は平均値

(表 2.7.4-49 から抜粋し改変)

0=悪かった, 10=非常によかったです, として 0 から 10 までの整数値で評価。

* : p<0.05 (vs. Placebo, 国内 190-150 試験は投与前との比較, 外国 190-055 試験は片側検定)

a)外国 190-045 試験, 外国 190-046 試験は VAS を用いた評価であったため対象から除外した。

b)投与前からの変化量を用いてプラセボとの検定を行った。

これらの試験の他に, 健康成人を対象に投与翌日の日中活動への影響を検討した試験（外国 190-024 試験）で, 本薬はフルラゼパムと同程度の残遺効果がみられる傾向があった。しかし, 上記のように有効性を評価した国内及び外国試験では, 本薬のいずれの投与群でも, 眠気及び日中の活動能力の値はプラセボ群又は投与前より改善しており, いくつかの場合にプラセボ又は投与前と比較して有意な差がみられた。上述した残遺効果に関連する有害事象が極めて少ないことも考慮すると, 本薬投与によって日中活動に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.9 反跳性不眠

反跳性不眠について評価するため、長期投与試験の投与前と投与後の睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間を比較した。投与前と比較して投与後に症状の悪化が認められることを反跳性不眠とした。

国内試験では、本薬を6ヵ月間投与した国内190-150試験で、睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間を投与前（投与0週）、投与終了時（投与24週又は中止時）、投与後（投与25週又は中止後1週）で比較した（表2.5.5-25）。

表2.5.5-25 投与前と投与後の睡眠パラメータの比較（国内190-150試験）

| | | 非高齢者 | | 高齢者 | |
|--------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | 2mg | 3mg | 1mg | 2mg |
| 睡眠潜時 | 投与前 ^{a)} | 60.0 n=84 | 60.0 n=77 | 60.0 n=80 | 60.0 n=83 |
| | 投与終了時 ^{b)} | 30.0* n=82 | 15.0* n=73 | 20.0* n=78 | 20.0* n=81 |
| | 投与後 ^{c)} | 40.0* n=71 | 30.0* n=62 | 30.0* n=74 | 40.0* n=78 |
| 中途覚醒時間 | 投与前 ^{a)} | 60.0 n=84 | 45.0 n=77 | 60.0 n=79 | 60.0 n=82 |
| | 投与終了時 ^{b)} | 10.0* n=82 | 5.0* n=73 | 15.0* n=77 | 15.0* n=81 |
| | 投与後 ^{c)} | 15.0* n=71 | 15.0* n=62 | 30.0* n=74 | 30.0* n=77 |
| 総睡眠時間 | 投与前 ^{a)} | 290.0 n=84 | 300.0 n=77 | 330.0 n=80 | 300.0 n=83 |
| | 投与終了時 ^{b)} | 360.0* n=82 | 390.0* n=73 | 390.0* n=78 | 390.0* n=81 |
| | 投与後 ^{c)} | 300.0* n=71 | 337.5 n=62 | 360.0* n=74 | 360.0 n=78 |

中央値（分）

（表2.7.4-83から抜粋し改変）

* : p<0.05 (vs. 投与前)

a)投与開始前1週間分のデータ

b)最終投与日の前1週間分のデータ

c)投与終了後1週間分のデータ

以上のように、すべての投与量で、睡眠潜時及び中途覚醒時間の中央値は、投与前より投与終了時及び投与後のほうが短く、反跳性はなかった。また、総睡眠時間の中央値は、投与前より投与終了時及び投与後のほうが長く、反跳性はなかった。

外国試験では、本薬を二重盲検で6ヵ月間投与し、単盲検で14日間休薬（単盲検でプラセボを投与）した外国190-050試験の投与前と投与後の睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間を比較した。その結果、いずれの休薬日でも、投与前と比較して悪化傾向（中央値の悪化方向への変化）は認められなかった。

以上のように、本薬では、反跳性不眠が特に問題となる長期投与後の離脱時でも、投与前と比較して睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間の有意な悪化又は悪化傾向は認められなかった。したがって、本薬では反跳性不眠が認められないと考えられる。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.10 退薬症候

退薬症候について評価するため、投与終了後に発現した有害事象を評価した。

国内 190-150 試験の非高齢者群、高齢者群で、投与終了後のフォローアップ期に発現した有害事象及び副作用を、それぞれ表 2.5.5-26、表 2.5.5-27 に示した。また、外国試験の長期投与（6 カ月）後の離脱時の評価として、外国 190-050 試験の二重盲検期の投与終了（中止）後に本薬投与群で新たに 0.5%以上発現した有害事象を表 2.5.5-28 に示した。

表 2.5.5-26 国内 190-150 試験の投与終了後のフォローアップ期に発現した有害事象及び副作用（非高齢者）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 2 mg 群 n=82 | | 3 mg 群 n=74 | |
|---------------------------|----------------|---------|----------------|---------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 1 (1.4) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| 気管支炎 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 顔面損傷 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 創傷 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

（表 2.7.4-85 から抜粋し改変）

数値は例数、（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

表 2.5.5-27 国内 190-150 試験の投与終了後のフォローアップ期に発現した有害事象及び副作用（高齢者）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 1 mg 群 n=78 | | 2 mg 群 n=83 | |
|---------------------------|----------------|---------|----------------|---------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 1 (1.2) |
| 口内炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 0 (0.0) |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 0 (0.0) |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (3.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 回転性めまい | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歯肉炎 | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽頭炎 | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 白血球数増加 | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 糖尿病 | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

（表 2.7.4-86 から抜粋し改変）

数値は例数、（ ）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-28 長期投与終了後に本薬投与群で新たに 0.5%以上発現した有害事象（外国 190-050 試験）

| PT (MedDRA) ^{a)} | プラセボ群 | エスゾピクロン 3 mg 群 |
|---------------------------|----------|----------------|
| 解析対象例数 | 280 | 548 |
| 合計 | 23 (8.2) | 52 (9.5) |
| 腹痛 (Abdominal pain) | 0 (0.0) | 5 (0.9) |
| 胸痛 (Chest pain) | 0 (0.0) | 3 (0.5) |
| 感染 (Infection) | 1 (0.4) | 5 (0.9) |
| 筋肉痛 (Myalgia) | 1 (0.4) | 3 (0.5) |
| 頭痛 (Headache) | 1 (0.4) | 5 (0.9) |

数値は例数、() 内は解析対象例数に対する発現率 (%) (表 2.7.4-88 から抜粋し改変)

a)有害事象名を MedDRA/J (ver.13.0) に読み替えて集計した。

以上のように、国内 190-150 試験で投与終了後にみられた有害事象及び副作用、並びに外国試験の長期投与の終了後にみられた有害事象の発現率はいずれも低かった。退薬症候に関連する有害事象（不安、焦燥、振戦、発汗、譫妄、痙攣等）として、外国 190-050 試験で筋痙攣が本薬投与群で 0.2% (1/548 例) にみられたが、1 例のみの報告であり、退薬症候に関連する他の有害事象は報告されなかった。

以上から、本薬では臨床的に問題となる退薬症候は認められないと考えられる。

2.5.5.11 依存性及び乱用の可能性

依存性及び乱用の可能性を国内及び外国試験で検討した。

国内 190-150 試験で、投与終了後のフォローアップ期に依存性調査表を用いて評価した結果、明らかな精神依存や身体依存はなかった。外国 190-016 試験では、ベンゾジアゼピン乱用既往者を対象として乱用の可能性を評価した結果、嗜好性、高揚感等、主要評価項目の多くで、本薬 3 mg とプラセボとの間に有意な違いは認められなかった。一方、嫌悪感については、本薬 3 mg がプラセボ、ジアゼパムと比較して有意に高かった。したがって、本薬の依存性及び乱用の可能性は低いと考えられる。

2.5.5.12 既存薬との副作用の比較

本薬の副作用と過去 10 年以内（2000 年以降）に承認されたベンゾジアゼピン系又は非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の副作用を比較した。対象となる薬剤（ゾルピデム）のインタビューフォーム³⁴⁾を参照し、これらの薬剤の承認申請時に 2%以上みられた副作用、又は国内 2 試験の併合集計で 2%以上みられた副作用を表 2.5.5-29 に示した。なお、ゾルピデムの副作用は事象名に基づいて MedDRA の PT に読み替えて集計した。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-29 既存薬の承認申請時に 2%以上みられた副作用、又は国内 2 試験の併合集計で 2%以上みられた副作用

| PT (MedDRA) | エスゾビクロン n=396 | ゾルピデム n=1102 |
|-------------|------------------|------------------------|
| 味覚異常 | 130 (32.8) | 6 (0.5) ^{a)} |
| 傾眠 | 19 (4.8) | 67 (6.1) ^{b)} |
| 頭痛 | 9 (2.3) | 50 (4.5) ^{c)} |
| 浮動性めまい | 6 (1.5) | 55 (5.0) ^{d)} |
| 倦怠感 | 3 (0.8) | 31 (2.8) |
| 悪心 | 1 (0.3) | 23 (2.1) |

2%以上みられた副作用

例数、() 内は解析対象例数に対する発現率 (%)

a)苦味として収集された副作用

b)眠気、残眠感として収集された副作用の合計

c)頭痛、頭重感として収集された副作用の合計

d)ふらつき、めまいとして収集された副作用の合計

以上のように、本薬の副作用のうち、味覚異常は特異的にみられたが、その他の副作用は、いずれもゾルピデムより本薬の発現率が低かった。傾眠、頭痛、浮動性めまい等の神経系障害は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特徴的な副作用であるが、本薬で 2%以上にみられたものは傾眠、頭痛のみで発現率も低いことから、本薬ではこれらの副作用が特に少ないと考えられる。

2.5.5.13 他の地域での市販後データ

本薬 (Lunesta ; 1 mg, 2 mg 及び 3 mg 錠) は、2004 年 12 月 15 日に米国で最初に承認を取得し、2011 年 10 月現在、米国以外の国で承認を受けていない (1.6.1 項)。本薬は定期的安全性最新報告 (Periodic safety update report : PSUR) を基に安全性の再評価が行われている。PSUR の最新版 (5.3.6.1 項) の報告期間である 2010 年 4 月 15 日から 2011 年 4 月 14 日までの間に本薬の投与を受けた患者のうち、1925 件 (845 例) の副作用が報告されたが、副作用発現率の顕著な増加はみられていない。

重要な副作用として、これまでの米国の市販後報告の中で、意識レベルの低下、睡眠随伴症状（夢遊症状）、アナフィラキシーショック、一過性前向性健忘、呼吸抑制、薬物依存、肝機能障害等が報告された。

PSUR の最新版において、安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見はみられず、本薬の好ましいベネフィット／リスクプロファイルが確認されたため、米国添付文書の改訂は行われなかった。

2.5.5.14 有害事象の予防、軽減及び管理方法

本薬投与により、味覚異常、頭痛等の比較的よくみられる有害事象が発現した場合、多くの場合は継続投与が可能であるが、症状に応じて投与量を減量するか、投与中止を検討する必要がある。

最もよくみられる味覚異常は、本薬の原薬（未変化体）の苦味に起因すると考えられるため、本薬の製剤にはフィルムコート処理がなされている。しかし、本薬を口腔内で長時間保持する、故意に舐める等の行為を行った場合、強い苦味を感じる可能性がある。そのため、本薬は適量の水とともに速やかに服用させる。

本薬は大うつ病等の精神疾患による不眠症患者にも投与可能だが、精神疾患の悪化による有害事象を予防するため、本薬投与とともに精神疾患の治療を行い、十分に経過観察する。

2.5 臨床に関する概括評価

本薬離脱時の反跳性不眠や退薬症候は臨床試験で認められなかつたが、必要に応じて適切な離脱法¹⁹⁾を適用する。

2.5.5.15 安全性の結論

安全性を国内2試験及び外国12試験で評価した結果、本薬の特徴として次のことが考えられた。

- ・主な有害事象は、味覚異常、頭痛、傾眠、口内乾燥等である
- ・味覚異常は、不眠症の原因、患者の年齢、投与期間に関わらず高頻度にみられ、高齢者より非高齢者で、精神疾患による不眠症より精神疾患以外の原因による不眠症で、発現率がやや高い傾向がある
- ・味覚異常は投与量の増加に伴つて発現率が高くなる傾向があり、また、投与を開始してすぐ発現することが多いが、特に発現リスクが高い集団はない
- ・薬理学的分類に特徴的な有害事象で特に懸念されるものではなく、また、臨床的に問題となる残遺効果や筋弛緩作用は少ない
- ・中止に至つた有害事象や重篤な有害事象の発現率は低く、中止に至つた有害事象で主なものは傾眠、味覚異常で、重篤な有害事象で主なものは事故による外傷、胸痛である
- ・臨床的に問題となる反跳性不眠及び退薬症候はない
- ・フルラゼパムと同程度の残遺効果がみられる傾向があるが、有効性を評価した臨床試験の日中活動に関する評価項目で、プラセボと比較して有意な悪化はみられなかつたことから、日中活動に悪影響を及ぼす可能性は低い

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論**2.5.6.1 臨床試験成績にみるベネフィット****2.5.6.1.1 入眠障害及び中途覚醒に有効**

有効性を評価したプラセボ対照比較試験のいずれでも、本薬 1, 2, 3 mg は、プラセボと比較して有意に睡眠潜時を短縮した。また、本薬 1, 2, 3 mg の睡眠潜時の短縮効果は、国内 190-126 試験、外国 190-045 試験、外国 190-046 試験及び外国 190-047 試験での PSG による客観評価で裏付けられた。同様に、中途覚醒時間及び総睡眠時間では、非高齢者は 3 mg、高齢者は 2 mg の投与量で一貫してプラセボと比較して有意な改善が認められ、これは PSG による客観評価で裏付けられた。一方、非高齢者は 2 mg の投与量で中途覚醒時間に、高齢者は 1 mg の投与量で中途覚醒時間又は総睡眠時間にプラセボと比較して有意な改善が認められない場合があった。

以上から、本薬は入眠障害及び中途覚醒に有効であり、中途覚醒に対しては、非高齢者は 3 mg、高齢者は 2 mg でより確実な効果が期待できると考えられる。

2.5.6.1.2 不眠症の原因（基礎疾患の有無）に関わらず有効

有効性を評価した臨床試験では、以下のように様々な不眠症を対象とした。

国内 190-126 試験、外国 190-045 試験、外国 190-046 試験、外国 190-047 試験、外国 190-048 試験、外国 190-049 試験及び外国 190-050 試験は、代表的な慢性の不眠症である原発性不眠症を対象とした。また、二次性の不眠症として、外国 190-052 試験は大うつ病による不眠症、外国 190-054 試験は閉経後又は更年期障害による不眠症、外国 190-055 試験は関節リウマチによる不眠症を対象とした。更に、国内 190-150 試験では、原発性不眠症だけでなく精神疾患によるものを含む不眠症全般を対象とした。これらの試験のいずれでも、入眠障害及び中途覚醒に対する有効性が示され、基礎疾患の有無による有効性の違いは特に認められなかった。また、国内 190-150 試験で精神疾患の有無による有効性への影響を評価した結果、睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間の改善効果に、精神疾患の有無による違いは特に認められなかった。

以上から、本薬は不眠症の原因（基礎疾患の有無）に関わらず有効であると考えられる。

2.5.6.1.3 長期投与でも耐性の形成、臨床的に問題となる反跳性不眠及び退薬症候がない

睡眠薬の長期投与時に特に懸念される耐性の形成（効果の減弱）、反跳性不眠、退薬症候について、以下のように評価した。

耐性の形成は、原発性不眠症を対象とした二重盲検期（6 カ月間のプラセボ対照）及びオープン期（6 カ月間）からなる外国 190-049 試験で評価した。その結果、1~6 カ月までの毎月の評価で、本薬はプラセボと比較して有意に睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間を改善し、連用による耐性を形成しないことが示された。これらの改善効果は二重盲検期を通じて維持され、その後のオープン期でも減弱しなかった。

反跳性不眠は、本薬を 6 カ月間投与した国内 190-150 試験及び外国 190-050 試験の、投与前と投与後の睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間の比較に基づいて評価した。その結果、睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間に投与前と比べて投与後の有意な悪化や悪化傾向（中央値の悪化方向への変化）は認められなかった。

退薬症候は、投与終了後に発現した有害事象で評価した。国内 190-150 試験の投与終了後のフォローアップ期の有害事象及び副作用の発現率は、非高齢者でそれぞれ 3.8% (6/156 例), 0.6% (1/156 例)、高齢者でそれぞれ 8.1% (13/161 例) 0.6% (1/161 例) であった。また、外国の長期投与（6 カ月）試験の投与終了後の単盲検休薬期の個々の有害事象の発現率は、いずれも 1% 以下であった。退薬症候に関連する有害事象は国内試験で報告されず、外国試験では筋痙攣が 0.2% (1/548 例) にみられたが、退薬症候に関連する他の有害事象は報告されなかった。

以上から、本薬は長期投与でも耐性の形成、臨床的に問題となる反跳性不眠及び退薬症候がないと考えられる。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.6.2 リスクと対応

2.5.6.2.1 味覚異常

ラセミ体のゾピクロンやそのS体である本薬の投与翌日には、使用者がしばしば原薬に起因する独特的の苦味を感じることが知られている。安全性を評価した臨床試験では、この苦味を有害事象の「味覚異常」として集計した。

味覚異常の有害事象の発現率には試験間でばらつきがあり、クロスオーバーデザインで投与と休薬を繰り返した国内190-126試験及び外国190-045試験を除き、非高齢者は12.9～57.1%，高齢者は8.3～27.7%にみられた。併合集計による全体の発現率は、国内2試験で32.8%（130/396例）、外国12試験で18.5%（569/3076例）であった。投与量の増加に伴って発現率が高くなる傾向があり、高齢者より非高齢者で、低用量より高用量で発現しやすいと考えられた。重症度別では軽度が最も多く、中等度又は高度は少なかった。味覚異常が原因で治験中止に至った被験者の割合は、国内190-150試験で0.3%（1/325例）、外国12試験で0.7%（21/3076例）であった。

国内190-150試験では、味覚異常を発現するまでの期間の解析（time to event解析）及び被験者背景（性別、年齢、BMI）別の集計を行った。Time to event解析の結果、非高齢者2,3mg群、高齢者2mg群のほとんどの被験者が、投与当日又は投与翌日に味覚異常を発現し、高齢者1mg群では、投与を開始して約3ヵ月後までに徐々に発現していた。また、被験者背景別の集計の結果、性別、年齢、BMIで特に発現率の高い集団はなかった。

以上のように、味覚異常は、被験者背景によらず高頻度に発現し、また、投与開始後すぐに発現することが多いが、ほとんどが軽度であること及び投与中止に至るケースが少ないと考えると、使用上の重大なリスクとはならないと考えられる。また、投与量の増加に伴って発現率が高くなるため、低用量を使用する又は投与量を減量することで低減することができると考えられる。

2.5.6.2.2 肝障害患者に対するリスク

外国190-013試験の結果から、軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者におけるエスゾピクロンのC_{max}は健康成人と比べてそれぞれ13%，29%及び25%減少した。AUC_{0-inf}は、軽度では4%減少し、中等度及び高度では5%及び80%増加した。また、中等度及び高度の肝機能障害患者では、エスゾピクロンのt_{1/2}の幾何平均値は、9.6時間及び14.3時間であり、健康成人のt_{1/2}の6.5時間と比較して、延長がみられた。よって、重症度が軽度又は中等度の肝機能障害患者ではエスゾピクロンの投与量を変更する必要はないが、高度の肝機能障害患者においては、観察を十分に行い、1mgから投与を開始し、2mgを超えないこととする必要があると考えられる。

2.5.6.2.3 腎障害患者に対するリスク

外国190-014試験の結果から、いずれの重症度（軽度、中等度及び高度）の腎機能障害患者においても、個体間のばらつきが大きく、軽度及び高度腎機能障害患者では、健康成人と比較してエスゾピクロンのC_{max}及びAUC_{0-inf}が増加したものの、中等度腎機能障害患者ではほぼ健康成人と同様の分布を示した。なお、高度腎機能障害患者においては、健康成人と比較してAUC_{0-inf}が45%増加した。また、健康成人及び腎機能障害患者におけるエスゾピクロンの尿中未変化体排泄率はいずれも10%未満であった。よって、腎機能障害患者においては、本剤は肝代謝型の薬物であることから、軽度及び中等度腎機能障害患者ではエスゾピクロンの投与量を変更する必要はないが、高度の腎機能障害患者においては、観察を十分に行い、1mgから投与を開始し、2mgを超えないこととする必要があると考えられる。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.6.2.4 食事の影響に関するリスク

国内 190-102 試験の結果から、普通食（約 800 kcal）の摂取により、エスゾビクロンの t_{max} は約 2.5 時間遅延し、 C_{max} は 30% 低下し、AUC は変化しなかった。また、外国 190-002 試験においても同様に、高脂肪食（約 1000 kcal）の摂取により、3 mg 投与時のエスゾビクロンの t_{max} は約 1 時間遅延し、 C_{max} は 21% 低下した。一方、AUC は変化しなかった。したがって、エスゾビクロンを摂食下で投与した際には、エスゾビクロンの t_{max} が遅延し、 C_{max} が低下することから、効果発現が遅延し、効果が減弱する可能性があると考えられる。

2.5.6.2.5 その他の重要なリスク

$GABA_A$ 受容体への結合を介して薬理学的作用を発揮する睡眠薬では、投与後にもうろう状態や睡眠随伴症状（夢遊症状等）が表れることがある。本薬では、もうろう状態（MedDRA PT 「意識レベルの低下」として集計）が国内及び外国試験で 1 例ずつ報告され、米国の市販後報告としても報告された。睡眠随伴症状については、国内及び外国試験では報告されていないが、米国の市販後報告として夢遊症状が報告された。したがって、本薬を投与する際は、もうろう状態や睡眠随伴症状に注意が必要であると考えられる。

その他の重大な副作用として、アナフィラキシー様反応が外国試験で 1 例報告され、米国の市販後報告としてアナフィラキシーショックが報告された。また、精神症状や意識障害に関連する副作用として、悪夢が国内試験で 1 例報告された。更に、一過性前向性健忘、呼吸抑制、薬物依存、肝機能障害が米国の市販後報告として報告された。したがって、これらの副作用についても注意が必要であると考えられる。

2.5.6.2.6 自動車の運転能又は重機器類の操作能に対し予測される影響

本薬が自動車の運転技能に及ぼす影響は、原発性不眠症患者を対象とした日中活動及び自動車運転技能に対する影響試験（外国 190-060 試験）で評価した。重機器類の操作能への影響は臨床試験で評価していない。

外国 190-060 試験では、本薬 3 mg を就寝時投与した翌朝（投与約 10 時間後），閉鎖系道路でのブレーキ反応時間に及ぼす影響は認められず、効果の持ち越しはなかった。また、認知機能、精神運動機能、気分や筋肉運動の協調に及ぼす影響も認められなかった。

しかし、既存の睡眠薬が投与翌朝の自動車の運転技能を低下させることや^{35, 36)}、ベンゾジアゼピン類が交通事故のリスクを増大することが報告されている³⁷⁾。そのため、本薬でも効果が翌朝以降におよび、眠気、注意力、集中力、反射運動能力等を低下させ、自動車の運転等の機械の操作に悪影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって、本薬を投与する際は、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作には従事させないことが適切であると考えられる。

2.5.6.3 不眠症治療での本薬の位置付け

現在の薬物療法ガイドラインでは、不眠のタイプや年齢によってベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を単剤で使い分けることが推奨されている。本薬は、入眠障害と中途覚醒の両方に有効であることから、これらの症状のどちらか一方を訴える患者、又はこれらの症状を合わせて訴える患者の治療のいずれにも適すると考えられる。また、不眠症の原因を問わず有効で、二次性の不眠症を対象とした外国試験で基礎疾患の治療薬と併用した場合の安全性も確認されたため、不眠症の原因を問わず使用可能であると考えられる。更に、非高齢者と薬物動態の異なる高齢者では、より低い投与量で有効性及び安全性が確認されたため、患者の年齢に応じて使い分けることが可能であると考えられる。副作用の面では、既存薬は特に長期投与の離脱時に反跳性不眠や退薬症候が懸念されるが、本薬は 6 カ月以上投与して中断した場合でも、臨床上問題となる反跳性不眠や退薬症候は認められなかった。また、長期投与による耐性（有効性の減弱）もみられなかった。これによって本剤の長期投与を推奨するものでは

2.5 臨床に関する概括評価

ないが、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として長期投与による耐性の形成、並びに臨床的に問題となる反跳性不眠及び退薬症候がないことは重要である。

本薬と同じ非ベンゾジアゼピン系睡眠薬で、現在最も広く処方されているゾルピデムと比較すると、ゾルピデムは一部の精神疾患（統合失調症、躁うつ病）に有効性が期待できないのに対し、本薬は種々の精神疾患による不眠症でも原発性不眠症と同様に有効であった。また、精神疾患による不眠症の臨床的特徴として中途覚醒がよく認められるが、ゾルピデムが中途覚醒に一貫した効果を示していないのに対し、本薬は非高齢者で3mg、高齢者で2mgの投与量で一貫して、プラセボと比較して有意な改善が認められた。

本薬のラセミ体であるゾピクロンと比較すると、薬物動態は本薬2.5mgとゾピクロン5mg中のS体、本薬3.75mgとゾピクロン7.5mg中のS体がそれぞれほぼ同等であったが、用量反応試験での至適用量の探索とその後の検証的試験により、本薬はゾピクロンの臨床用量（非高齢者で7.5～10mg）の半分以下である2、3mgの投与量で、入眠障害及び中途覚醒に有効であることが確認された。高齢者では更に低い1、2mgの投与量で有効性が確認された。また、ゾピクロンでは、長期投与時に問題となる副作用等がデータに基づいて十分に検討されていないが、本薬は国内及び外国試験によるエビデンスが豊富にあり、長期投与による耐性の形成、反跳性不眠及び退薬症候がないことが確認された。

以上のように、本薬は様々な不眠症の入眠障害及び中途覚醒に有効であり、症状や年齢に合わせた投与量の使い分けが明確であるため、既存薬と比べ、不眠の原因や症状が複雑であったり重複している患者や、より低用量の使用が望ましい患者の治療に適すると考えられる。また、長期投与による耐性の形成、臨床的に問題となる反跳性不眠及び退薬症候がない等の臨床的に重要なエビデンスを有している。

2.5.6.4 総合評価

以上の国内及び外国試験の結果から、本薬の睡眠導入効果及び睡眠維持効果が確認され、入眠障害及び中途覚醒に有効であることが検証された。また、本薬は不眠症の原因（基礎疾患の有無）に関わらず有効であった。更に、長期投与でも耐性の形成、反跳性不眠及び退薬症候がなかった。なお、使用にあたっては、味覚異常の発現に注意を要するが、低用量の使用や減量によりリスクの軽減を図ることができるため、臨床的なベネフィットを十分発揮できると考えられる。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.7 参考文献

- 1) 武村尊生, 武村史, 神林崇, 清水徹男. 不眠症の概念, 定義. 日本臨床 2009;67(8):1459–62. (5.4.2.5.1 項)
- 2) American Psychiatric Association(US). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. 1994. (5.4.2.5.2 項)
- 3) American Academy of Sleep Medicine(US). The International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition. 2005. (5.4.2.5.3 項)
- 4) 粥川裕平, 北島剛司, 富田悟江, 岡田保. 不眠症の臨床的分類と概念 原発性不眠症. 日本臨床 2009;67(8):1494–500. (5.4.2.5.4 項)
- 5) Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. Sleep 2000;23(1):41–7. (5.4.2.5.5 項)
- 6) Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M. Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. J Epidemiol 2000;10(2):79–86. (5.4.2.5.6 項)
- 7) Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, et al. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. Sleep Med 2007;8:723–32. (5.4.2.5.7 項)
- 8) Ohida T, Osaki Y, Doi Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, et al. An epidemiologic study of self-reported sleep problems among Japanese adolescents. Sleep 2004;27(5):978–85. (5.4.2.5.8 項)
- 9) Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, et al. Insomnia among Japanese adolescents: a nationwide representative survey. Sleep 2006;29(12):1543–50. (5.4.2.5.9 項)
- 10) Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, et al. Association between mental health status and sleep status among adolescents in Japan: a nationwide cross-sectional survey. J Clin Psychiatry 2007;68(9):1426–35. (5.4.2.5.10 項)
- 11) 土井由利子. 我が国における不眠症の疫学. 日本臨床 2009;67(8):1463–7. (5.4.2.5.11 項)
- 12) 三島和夫, 阿部又一郎. 不眠の病理機構 不眠症の病理・病態生理. 日本臨床 2009;67(8):1483–7. (5.4.2.5.12 項)
- 13) 離水章, 北島みよ子. 不眠症群 (Insomnias) 身体疾患による不眠. 日本臨床 2008;66(2):228–32. (5.4.2.5.13 項)
- 14) 清水徹男 編集. 睡眠障害治療の新たなストラテジー –生活習慣病からみた不眠症治療の最前線-. 東京:先端医学社;2006. (5.4.2.5.14 項)
- 15) Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention?. JAMA 1989;262:1479–84. (5.4.2.5.15 項)
- 16) 鈴木正泰, 今野千聖, 降旗隆二, 大寄公一, 内山真. 不眠症の臨床的分類と概念 精神疾患による不眠. 日本臨床 2009;67(8):1507–12. (5.4.2.5.16 項)
- 17) 山寺亘, 伊藤洋, 井上雄一, 神林崇, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一. 不眠症の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療 2008;2(3):285–9. (5.4.2.5.17 項)
- 18) 馬場淳臣. 診断・治療 不眠症の治療法 薬物療法 バルビツール酸系. 日本臨床 2009;67(8):1585–9. (5.4.2.5.18 項)
- 19) 内山真 編集. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 東京:じほう;2002. (5.4.2.5.19 項)
- 20) 菅原裕子, 稲田健, 石郷岡純. 薬物療法 ベンゾジアゼピン系睡眠薬, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬. 日本臨床 2008;66(2):147–52. (5.4.2.5.20 項)
- 21) アステラス製薬株式会社. 添付文書 マイスリー錠 5mg・10mg. 2009年12月改訂 (第17版). (5.4.2.5.21 項)
- 22) 中野和歌子, 吉村玲児. 診断・治療 不眠症の治療法 薬物療法 ベンゾジアゼピン系. 日本臨床 2009;67(8):1581–4. (5.4.2.5.22 項)

2.5 臨床に関する概括評価

- 23) 内村直尚, 野瀬巖. 離脱症候群: ベンゾジアゼピン系薬物. 臨床精神薬理 2004;7(5):801-8. (5.4.2.5.23 項)
- 24) 石郷岡純. 睡眠薬とその使い方. Clinical Neuroscience 2004;22:76-9. (5.4.2.5.24 項)
- 25) Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. J Clin Psychiatry 1994;55(5):192-9. (5.4.2.5.25 項)
- 26) Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. Sleep 1995;18(4):246-51. (5.4.2.5.26 項)
- 27) Erman MK, Zammit G, Rubens R, Schaefer K, Wessel T, Amato D, et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. J Clin Sleep Med 2008;4(3):229-34. (5.4.2.5.27 項)
- 28) 薬食審査発第 1124004 号. 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 18 年 11 月 24 日). (5.4.2.5.28 項)
- 29) 薬審 1 第 18 号. 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン (昭和 63 年 7 月 18 日). (5.4.2.5.29 項)
- 30) Parrino L, Terzano MG. Polysomnographic effects of hypnotic drugs A review. Psychopharmacology 1996;126:1-16. (5.4.2.5.30 項)
- 31) Uchimura N, Nakajima T, Hayash K, Nose I, Hashizume Y, Ohyama T, et al. Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: A randomized crossover comparative study with brotizolam. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2006;30:22-9. (5.4.2.5.31 項)
- 32) Nakajima T, Sasaki T, Nakagome K, Takazawa S, Ikebuchi E, Ito Y, et al. Comparison of the effects of zolpidem and zopiclone on nocturnal sleep and sleep latency in the morning A cross-over study in healthy young volunteers. Life Sciences 2000;67:81-90. (5.4.2.5.32 項)
- 33) Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A Meta-analysis of RCTs. J General Internal Medicine 2007;22:1335-50. (5.4.2.5.33 項)
- 34) アステラス製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム マイスリー錠 5mg・10mg. 2010 年 1 月 (改訂第 17 版). (5.4.2.5.34 項)
- 35) Bocca ML, Doze FL, Etart O, Pottier M, L'Hoste J, Denise P. Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. Psychopharmacology 1999;143:373-9. (5.4.2.5.35 項)
- 36) Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, et al. Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. Psychopharmacology 2005;181:790-8. (5.4.2.5.36 項)
- 37) Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. The Lancet 1998;352:1331-6. (5.4.2.5.37 項)