

審議結果報告書

平成 26 年 8 月 22 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ベルソムラ錠 15mg、同錠 20mg
[一 般 名] スボレキサント
[申 請 者 名] **MSD 株式会社**
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 4 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 8 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

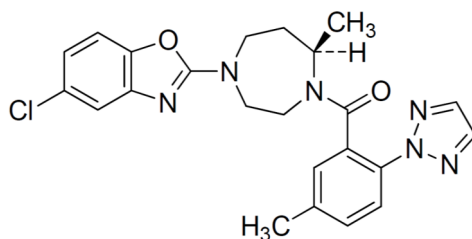
平成 26 年 7 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ベルソムラ錠 15 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] スボレキサント
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 4 日
[剤形・含量] 1 錠中にスボレキサント 15 又は 20 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{23}H_{23}ClN_6O_2$

分子量： 450.92

化学名：

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

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 26 年 7 月 14 日

[販 売 名] ベルソムラ錠 15 mg、同錠 20 mg

[一 般 名] スボレキサント

[申 請 者 名] MSD 株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 12 月 4 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえれば安全性は許容可能と判断する。なお、睡眠時随伴症、ナルコレプシー様症状、転倒、自殺関連有害事象、呼吸機能関連有害事象、反跳性不眠及び退薬症候の発現状況、日中の機能に対する影響、依存性及び乱用のリスク、二次性不眠症患者における安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

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

[効能・効果] 不眠症

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

審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ライブレイ錠 15 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg、同錠 40 mg (申請時)
[一 般 名]	スボレキサント
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 4 日
[剤形・含量]	1 錠中にスボレキサント 15、20、30 又は 40 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	不眠症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはスボレキサントとして 1 日 1 回 40 mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により 20 mg を投与する。ただし、1 日 40 mg を超えないこととする。 通常、高齢者にはスボレキサントとして 1 日 1 回 30 mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により 15 mg を投与する。ただし、1 日 30 mg を超えないこととする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ライブレイ錠 15 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg 及び同錠 40 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるスボレキサント（以下、「本薬」）は、米国メルク社が創成したオレキシン受容体 1 及び 2 に対して拮抗作用を有する新規化合物である。

本薬の臨床開発は、米国メルク社により海外で 年 月 から開始された。 年 月に米国にて承認申請が行われ、2013 年 6 月に米国食品医薬品局より審査結果が通知され（詳細は「4. (iii) <審査の概略> (6) 2) 米国での審査について」の項参照）、審査完了通知で指摘された点に対応した上で 2014 年 2 月に再申請が行われている。2014 年 3 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

本邦においては 年 月 から萬有製薬株式会社（現 MSD 株式会社）により臨床試験が開始され、今般申請者は、日本人における不眠症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。

本邦では、これまでに不眠症の治療薬として、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系不眠症治療薬並びにメラトニン受容体作動薬が承認されているが、オレキシン受容体拮抗作用を作用機序とする不眠症治療薬は上市されていない。

なお、販売名について、申請者より「ベルソムラ錠 15 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg 及び同錠 40 mg」に変更する旨の申し出があり、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、熱分析、溶解性、旋光性、結晶多形、吸湿性、分配係数、溶液の pH 及び解離定数が明らかにされている。原薬はキラル中心を 1 つ有するが、[REDACTED]により立体化学が制御されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、¹H 及び ¹³C 核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル並びに単結晶の X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED]及び [REDACTED]を出発物質として合成される。重要工程として、[REDACTED]及び [REDACTED]を行う工程が設定されており、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として [REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）が管理されている。

なお、クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性（以下、「CQA」）として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び [REDACTED]の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定
- [REDACTED]に係るリアルタイムリリース試験の適用
- 遺伝毒性不純物

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（[REDACTED]（誘導結合プラズマ発光分光分析法）、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、光学純度（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、水分（カルフィッシャー法）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、出荷判定時の [REDACTED]については、以下の試験方法により代替することとされている。

[REDACTED]：中間体である [REDACTED]を試料とし、HPLC により試験を行う。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 5 ロット	25℃	60 %RH	低密度ポリエチレン 袋（二重）+ ファイ バードラム	36 ヶ月 ^{a)}
加速試験	パイロット 5 ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月

a) 3 ロットについては 24 ヶ月まで、1 ロットについては 12 ヶ月まで確認されている。

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重の低密度ポリエ

チレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 15 mg、20 mg、30 mg 又は 40 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、添加剤としてコポリビドン、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、XXXXXXXXXX (30 mg 錠及び 40 mg 錠)、XXXXXXXXXX (30 mg 錠) 及び XXXXXXXXXX (40 mg 錠) が含まれる。

2) 製造方法

製剤は予備混合、XXXXXXXXXX (以下、「XXXXXX」)¹⁾、粉碎、混合／滑沢、打錠、フィルムコーティング、試験、包装及び保管からなる工程により製造される。予備混合工程、XXXXXXXXXX 工程、粉碎工程、打錠工程、フィルムコーティング工程及び試験工程に工程管理項目及び工程管理値が設定され、XXXXXXXXXX 工程、XXXXXXXXXX 工程及び XXXXXXXXXX 工程は重要工程として設定されている。

なお、QbD の手法により、以下の検討がなされている。

- CQA として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の特定
- デザインスペース (以下、「DS」) の開発

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (HPLC)、純度試験 (HPLC)、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出試験 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。長期保存試験及び加速試験ではブラケットティング法が適用され、XXXXXX mg 錠の試験は省略されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60 %RH	両面アルミニウムブリスター ^{a)}	24 ヶ月
	実生産 1 ロット				18 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月
	実生産 1 ロット				

a) 内側から XXXXXXXXXX、アルミニウム及び XXXXXXXXXX からなるフィルム

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、両面アルミニウムブリスター包装により遮光した状態で室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

¹⁾ XXXXXXXXXX を XXXXXXXXXX として用いることにより、XXXXXXXXXX を XXXXXXXXXX に XXXXXXXXXX し、XXXXXXXXXX とする工程。

<審査の概略>

(1) 原薬の[]を中間体の管理値で代替することについて

機構は、原薬の[]の出荷規格を中間体である[]の管理値で代替することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、[]の製造工程は、スボレキサント合成の全製造工程の中で、[]及び[]を行う工程であり、原薬の[]の管理に最も適した工程であると考えられたこと、[]及び原薬に存在する[]で[]する可能性が考えられるが、[]から原薬を合成する工程は[]反応条件であり、[]に影響する可能性は低いと考えられたことから、[]の[]を重視した管理戦略を計画したことを説明した。その上で申請者は、原薬[]ロット（パイロットスケール[]ロット及び実生産スケール[]ロット）について[]以降の工程において[]の変化が認められないことが確認されていること、[]を長期保存条件で[]ヶ月、加速条件で[]ヶ月まで保管したときの[]の安定性が確認されていることを説明した。さらに申請者は、承認後の実生産においても[]の保管、輸送については、これらの試験条件に準拠した包装下で管理することを説明した。

以上を踏まえ申請者は、原薬の[]を[]の管理値に基づいて管理することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

(2) []工程の管理について

機構は、[]工程において[]の DS が設定されているが、当該 DS を設定するに至った経緯及び当該 DS により[]工程を管理することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、初期リスク評価において、製剤の CQA のうち製剤中の原薬の[]及び[]に[]工程の主要パラメータ（[]、[]、[]、[]等）が影響を与えと考えられたことから、それらのパラメータに関する検討を行ったことを説明した。次に申請者は、原薬が[]を下限值、原薬及び[]を上限値として設定することで、[]による製剤の CQA の直接的な管理が可能と考えられたことから、DS の構築に際しては、他の工程パラメータを[]に対する入力変数として表し、[]を一元的な指標として利用することが可能となるようパラメータの関係性について検討したことを説明した。その結果申請者は、[]は[]、[]及び[]に基づき管理することが可能と結論されたことを説明した。なお申請者は、開発段階で検討した[]の範囲において一貫して[]及び[]は認められなかったことから、当該範囲を管理幅として設定したが、米国における審査において、[]との指摘を受けたことから、[]ことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、[]を規定した DS に基づく管理戦略により、恒常的に目標とする品質の[]を製造できると考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

(3) 製剤の水分の管理について

機構は、開発段階において吸湿性が製剤中の原薬の[]等に影響を与える可能性が示唆されていることを踏まえ、製剤の水分に係る管理の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、水分により[]の[]が[]し[]が起りやすくなり、製剤の溶出時間が遅延する可能性が考えられたため、[]の影響について検討したところ、本剤を開放状態で[]℃/[]%RHで[]保存すると[]が認められたのに対し、[]℃/[]%RHで[]保存した場合には[]は認められなかったことから、製剤の包材内の[]を[]に管理することが重要と考えることを説明した。次に申請者は、本剤の製造工程のうち水分が加えられるフィルムコーティング工程により[]が決定されることから、当該工程終了時の[]が[]となるよう管理戦略を計画したことを説明した。そして申請者は、[]を工程管理により管理した上で、フィルムコーティング後の製剤は吸湿を防止可能なバルク包装容器にて保管・輸送すること及び当該保管期間を規定すること、さらに相対湿度を[]%RH以下に管理した環境下において水分透過性のない両面アルミニウムブリスターによる一次包装を施すことにより、製剤の出荷時及び安定性試験中に原薬が[]しないことを確認していることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、フィルムコーティング終了後の工程管理で[]を管理する管理戦略により、製剤中の原薬の[]を担保可能と考えることことを説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) オレキシン受容体に対する作用

① *in vitro* における作用 (4.2.1.1: PD001)

ヒト及び動物のオレキシン受容体1(以下、「OX1R」)又はオレキシン受容体2(以下、「OX2R」)を発現したチャイニーズハムスター卵巣(以下、「CHO」)細胞の細胞膜を用いた競合的結合試験において、本薬の阻害定数(K_i 値)は表3のとおりであった。また、ヒト及びラットのOX1R若しくはOX2Rを安定的に発現したCHO細胞又はヒト及び動物のOX1R若しくはOX2R遺伝子を一時的に導入したCHO細胞において、アゴニスト(オレキシンA)刺激による細胞内カルシウム濃度変化に対する本薬の50%阻害濃度(IC_{50} 値)及び解離定数(K_b 値)は表3のとおりであった。

表3 ヒト及び動物のオレキシン受容体に対する本薬の結合親和性及び阻害活性

動物種	結合親和性 (K_i 値: nM)		OX1R 又は OX2R を安定的に発現した CHO 細胞における阻害活性 (IC_{50} 値: nM)		OX1R 又は OX2R 遺伝子を一時的に導入した CHO 細胞における阻害活性 (K_b 値: nM)	
	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R
ヒト	0.55 ± 0.10 (18)	0.35 ± 0.06 (12)	49.9 ± 2.6 (32)	54.8 ± 4.2 (32)	65 ± 8.2 (4)	41 ± 1.3 (6)
マウス	0.62 ± 0.10 (11)	0.65 ± 0.05 (5)	-	-	53 ± 10.1 (4)	38 ± 12.8 (4)
ラット	0.56 ± 0.08 (9)	0.36 ± 0.03 (13)	35.1 ± 2.1 (28)	38.1 ± 2.2 (32)	61 ± 8.3 (4)	96 ± 6.5 (5)
ウサギ	1.2 ± 0.11 (8)	0.32 ± 0.04 (6)	-	-	76 ± 9 (5)	93 ± 15.9 (5)
イヌ	0.41 ± 0.05 (17)	0.48 ± 0.06 (8)	-	-	86 ± 9.4 (6)	68 ± 10.3 (5)
アカゲザル	2.1 ± 0.22 (20)	0.68 ± 0.07 (6)	-	-	51 ± 6.7 (4)	80 ± 14.6 (5)

平均値 $\pm$ 標準誤差 (評価例数)、-: 実施せず

② *in vivo* における作用 (4.2.1.1: PD002)

ヒト OX2R を過剰発現させた遺伝子導入ラットに本薬 (0.01~2 mg/kg) を静脈内投与した後に脳を取り出し、 $[^3H]L$ -XXXXXXXXXX (オレキシン受容体アンタゴニスト) を用いた放射性リガンド競合試験を行ったところ、ヒト OX2R に対する本薬の受容体占有率は用量依存的であり、90 %占有率を得るのに必要な本薬の濃度は血漿中濃度として 1288 nM、脳内濃度として 1291 nM と算出された。

2) 活動期の自発運動量に対する作用 (4.2.1.1: PD002)

ラット²⁾ に本薬 (10、20、30 又は 60 mg/kg) を消灯約 30 分前に腹腔内投与し、投与 12~24 時間後までの自発運動量を測定したところ、30 及び 60 mg/kg 群で投与 1 時間後の累積自発運動量が用量依存的に減少したが、投与 2 時間後 (30 mg/kg 群) 又は 4 時間後 (60 mg/kg 群) には累積自発運動量の減少は認められなくなった。

3) 脳波に対する作用

① ラットの脳波に対する作用 (4.2.1.1: PD002)

ラット²⁾ に本薬 (10、30 又は 100 mg/kg/日) 及び溶媒 (20 %D- α トコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート (以下、「TPGS」) 懸濁液) を消灯 5 時間後に 7 日間反復経口投与し、本薬の睡眠脳波 (以下、「EEG」)³⁾ に対する作用を交叉比較法にて検討したとき、投与後の暗期ではデルタ睡眠及びレム睡眠時間の用量依存的な増加並びに活動的覚醒及び浅睡眠時間の減少が認められ、明期では特に 100 mg/kg/日群で活動的覚醒及び浅睡眠時間の増加並びにデルタ睡眠及びレム睡眠時間の減少が認められた。

ラット²⁾ に本薬 (30 mg/kg/日 (経口投与) 又は 60 mg/kg/日 (腹腔内投与)) 及び溶媒 (ポリエチレングリコール 200) を点灯 1 時間前に 7 日間反復投与し、本薬の EEG³⁾ に対する作用を交叉比較法にて検討したとき、本薬の明らかな影響は認められなかった。

ラット²⁾ に本薬 (30 又は 60 mg/kg/日) を消灯 30 分前に 3 日間反復腹腔内投与し、本薬の EEG⁴⁾ に対する作用を検討したとき、投与約 1~2 時間後に 60 mg/kg/日群で活動的覚醒時間の減少とデルタ睡眠時間の増加が認められた。

② イヌの脳波に対する作用 (4.2.1.1: PD004)

イヌ²⁾ に本薬 (1 mg/kg/日を 5 日間又は 3 mg/kg/日を 7 日間) 及び溶媒 (ポリエチレングリコール 400) を点灯 3 時間後に反復経口投与し、本薬の EEG⁵⁾ に対する作用を交叉比較法にて検討したとき、

²⁾ 12 時間明暗サイクルにて飼育。

³⁾ 4 段階の睡眠/覚醒ステージ (活動的覚醒、浅睡眠、デルタ睡眠及びレム睡眠) の 30 分ごとの持続時間を検討した。

⁴⁾ 4 段階の睡眠/覚醒ステージのうち活動的覚醒及びデルタ睡眠について、30 分ごとの持続時間を検討した。

⁵⁾ 4 段階の睡眠/覚醒ステージ (活動的覚醒、徐波睡眠 I、デルタ睡眠及びレム睡眠) の 30 分ごとの持続時間を検討した。

本薬投与直後から数時間にわたり用量依存的な活動的覚醒の持続時間の減少並びに徐波睡眠 I、デルタ睡眠及びレム睡眠の持続時間の増加が認められた。

③ サルの脳波に対する作用 (4.2.1.1: PD005)

サル²⁾に本薬 (30 mg/kg/日を 7 日間 (経口投与)) を通常の入眠時間の 1 時間前又は本薬 (10 mg/kg/日を 7 日間 (経口投与) 若しくは 0.5 mg/kg/日を 2 日間 (静脈内投与)) を通常の入眠時間の 7 時間前に、それぞれ溶媒と 1 日ごとに交互に投与し、本薬の EEG⁶⁾ に対する作用を交叉比較法にて検討した。30 mg/kg/日群 (入眠 1 時間前投与) では本薬投与約 0.5 時間後に活動的覚醒時間の減少並びにデルタ睡眠 I 及びレム睡眠時間の増加が認められ、暗期においては本薬の明らかな影響は認められなかったが、翌日の点灯直後から約 3 時間にわたり活動的覚醒時間の減少及び回数の増加並びにデルタ睡眠 I 及びレム睡眠時間及び回数の増加が認められた。10 mg/kg/日群 (入眠 7 時間前投与) では、本薬投与 1~7 時間後に活動的覚醒時間の減少、本薬投与 1~4 時間後に活動的覚醒回数の増加、本薬投与直後~6 時間後及び入眠開始直後にデルタ睡眠 I 時間及び回数の増加、本薬投与 5~6 時間後にレム睡眠時間及び回数の増加が認められた。0.5 mg/kg/日群 (入眠 7 時間前投与) では、本薬投与 0.5 時間後に活動的覚醒時間の減少、デルタ睡眠 I 時間の増加並びにレム睡眠時間及び回数の増加が認められた。

4) 代謝物の薬理作用

① オレキシン受容体に対する作用 (4.2.1.1: PD001)

ヒト OX1R 及び OX2R を発現した CHO 細胞の細胞膜を用いた競合的結合試験において、本薬のヒトでの主要代謝物である M9 の K_i 値は、それぞれ 5.9 及び 2.2 nM であった。

ヒト OX1R 又は OX2R を発現した CHO 細胞において、アゴニスト (オレキシン A) 刺激による細胞内カルシウム濃度変化に対する M9 の IC_{50} 値は、それぞれ 35.0 及び 79.2 nM であった。

② イヌの脳波に対する作用 (4.2.1.2: PD006、4.2.1.2: PD007)

イヌ²⁾に M9 (0.5 又は 3 mg/kg/日) 及び溶媒を点灯 3 時間後に 5 日間反復経口投与し、M9 の EEG⁵⁾ に対する作用を交叉比較法にて検討したとき、M9 の影響は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) その他の受容体等及び酵素に対する作用 (4.2.1.1: PD001)

165 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬の作用について検討した結果、10 μ M 未満で 50 %以上の阻害が認められたのは、ヒトアデノシン A3 受容体 (IC_{50} 値: 3.9 μ M)、ヒトドパミントランスポーター (同 3.8 μ M)、ウサギモノアミントランスポーター (同 4.2 μ M)、ラット Na チャネル (同 7 μ M) 及び hERG チャネル (同 5.5 μ M) のみであった。

2) 食餌誘発性肥満モデルにおける摂餌量及び体重に対する作用 (4.2.1.2: PD003)

食餌誘発性肥満マウスに本薬 (30 又は 100 mg/kg) を消灯又は点灯のそれぞれ 1 時間前に経口投与したとき、自発運動量の減少が認められたが、摂餌量及び体重の減少はほとんど認められなかった。

⁶⁾ 5 段階の睡眠/覚醒ステージ (活動的覚醒、静的覚醒、デルタ睡眠 I、デルタ睡眠 II 及びレム睡眠) の 30 分ごとの持続時間及び出現回数を検討した。

食餌誘発性肥満マウスに本薬（100 mg/kg/日）を消灯 1 時間前に 7 日間反復経口投与したとき、1 日目に自発運動量の減少が認められたが、投与期間を通じて摂餌量及び体重の減少は認められなかった。

3) 類薬のイヌ毒性試験において認められた特別食提示後の行動変化に関する薬力学的検討

申請者が実施した本薬を含むいくつかのオレキシン受容体アンタゴニストを用いたイヌの毒性試験において、薬剤投与後に特別食⁷⁾を提示した際に、カタプレキシーを疑わせる特徴的な行動変化（一過性の四肢の屈曲、歩行失調及び横臥位）が認められたことから、特別食提示後の行動変化に関するフォローアップ試験が実施された。なお、フォローアップ試験に用いられた OX2R アンタゴニストである MK-1064 及び OX1R/OX2R アンタゴニストである L-XXXXXXXXXX は、いずれもオレキシン受容体に対する選択性が高く、脳波解析による非臨床試験で睡眠誘発作用が示されていることから、申請者より、これらの薬剤を用いたフォローアップ試験成績を基に本薬の特別食提示後の行動変化に対する作用について考察することは可能と考えられることが説明されている。

イヌに MK-1064（20 mg/kg/日⁸⁾）を 14 日間反復経口投与し、MK-1064 の T_{max} 付近である投与 1～2 時間後に特別食⁷⁾を提示し、行動観察及び脳波/筋電図/眼電図の記録を行った結果、食餌時間の延長は認められず、摂餌中に四肢の屈曲、横臥位等の行動変化が認められたが、筋電図の極度の減衰や覚醒からレム睡眠への直接移行等のイヌのカタプレキシーで特徴的とされる徴候（Kushida et al, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 61: 61-70, 1985）は伴わなかった（4.2.1.2: PD007MK1064）。

イヌに MK-1064（20 mg/kg/日）又は L-XXXXXXXXXX（1 mg/kg/日⁹⁾）を 2 日間反復経口投与し、それぞれの T_{max} 付近で食餌誘発性カタプレキシー試験¹⁰⁾を実施した結果、カタプレキシーは認められず、食餌時間に薬剤の影響は認められなかった（4.2.1.2: PD008、4.2.1.2: PD006MK1064）。

4) 治療用量以上のオレキシン受容体アンタゴニストのラット睡眠覚醒に対する作用（参考 4.2.1.2: PD009）

ラット²⁾に L-XXXXXXXXXX（500 mg/kg/日）を 10 日間及び溶媒を 7 日間、点灯 4 時間後に反復経口投与し、L-XXXXXXXXXX の EEG¹¹⁾ 及び体温に対する作用を交叉比較法にて検討したとき、L-XXXXXXXXXX 投与により明期中の総覚醒期間が約 30 分/日延長するとともに、正常範囲を下回る体温低下が認められた。一方、低用量（1～30 mg/kg/日）の L-XXXXXXXXXX を暗期に経口投与すると、用量依存的な睡眠の促進作用が認められ、体温は正常範囲内であった。

(3) 安全性薬理試験

一部の試験（参考 4.2.1.3: TTXXXXXX5499、参考 4.2.1.3: TTXXXXXX4721、参考 4.2.1.3: TTXXXXXX5393）は GLP 非準拠で実施されているが、機構は、各試験の位置付けやいずれの試験も標準操作手順書に従い実施され、すべての生データは保管されていると申請者から説明されていること等を考慮し、提出された試験成績を参考として評価することは可能と判断した。また機構は、イヌを用いたテレメトリー試験

⁷⁾ イヌを用いた試験では肉巻きビスケット、ビーフロール等、サルを用いた試験ではマシュマロ、殻付きピーナッツ、ブドウ等。

⁸⁾ MK-1064 の睡眠誘発作用に対する最小薬効用量の 500 倍を超える用量。

⁹⁾ L-XXXXXXXXXX の睡眠誘発作用に対する最小薬効用量の 100 倍を超える用量。

¹⁰⁾ イヌに餌を提示し、摂餌に要する時間及びカタプレキシー（完全発作又は部分発作）の回数を測定し、カタプレキシーの重症度を定量化できる試験法（Babcock et al, *Pharmac Biochem Behav*, 5: 599-602, 1976）。

¹¹⁾ 4 段階の睡眠/覚醒ステージ（活動的覚醒、静的覚醒、デルタ睡眠及びレム睡眠）の 30 分ごとの持続時間を検討した。

(4.2.1.3: TT■5817) では、統計解析のみ GLP 非準拠の施設で実施されているが、データセット及び統計解析報告書の保管状況等を踏まえ、試験成績の評価に特段の影響を与えないものと判断した。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスに本薬 (100 mg/kg) を経口投与し、Irwin の変法による評価を実施した結果、投与 2 時間後まで自発運動の軽度減少が認められた (参考 4.2.1.3: TT■5499)。

雄ラットに本薬 (100、300 又は 1200 mg/kg (TPGS 懸濁液)) を経口投与し、約 2 時間後に機能観察総合評価を実施した結果、本薬の影響は認められなかった (4.2.3.2: TT■9815)。

雌ラットに本薬 (80、160 若しくは 325 mg/kg (噴霧乾燥調製物 (以下、「SDF」) 懸濁液¹²⁾) 又は 1200 mg/kg (TPGS 懸濁液) を経口投与し、SDF 群は投与約 1 時間後に、TPGS 群は投与約 4 時間後に機能観察総合評価を実施した結果、160 及び 325 mg/kg 群で活動性低下、姿勢若しくは歩行異常、平面若しくは空中正向反射の遅延、眼瞼閉鎖又は筋緊張低下及び平均体温の低下が認められた。1200 mg/kg 群では姿勢又は歩行異常及び平均体温の低下が認められた (4.2.3.2: TT■1160)。

雌ラットに本薬 (80、160 若しくは 325 mg/kg (SDF 懸濁液) 又は 1200 mg/kg (TPGS 懸濁液)) を投与し、投与約 24 時間後まで神経行動学的評価 (ハンドリング観察、オープンフィールド観察、刺激反応性及び体温測定) を実施した結果、160 及び 325 mg/kg 群で投与 1 及び 4 時間後に、1200 mg/kg 群で投与 4 及び 8 時間後に、姿勢又は歩行異常、平面正向反射の遅延、筋緊張低下等の変化及び平均体温の低下が認められた。SDF 群で認められた所見に用量依存性はなく、いずれも投与 8 時間後までに回復したが、1200 mg/kg 群では回復は 24 時間後であった (4.2.1.3: TT■1169)。

効力を裏付ける試験で述べたイヌの脳波に対する作用を検討した試験 (4.2.1.1: PD004) において、全試験期間の半分の期間、本薬投与 3 時間後に認知能テスト¹³⁾ を実施した結果、本薬の影響は認められなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす影響

無麻酔ラットに本薬 (100、300 又は 1200 mg/kg¹⁴⁾) を経口投与し、全身プレチスモグラフィ法により投与 6 時間後まで呼吸器系に及ぼす影響を検討した結果、呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び PenH (気道抵抗の指標) に本薬の影響は認められなかった (4.2.1.3: TT■5815)。

3) 心血管系に及ぼす影響

本薬 (0.3~10 μ M) の hERG 電流に及ぼす影響を検討した結果、IC₅₀ 値は 2.6 μ M であった (参考 4.2.1.3: TT■4721)。

無麻酔イヌに本薬 (10、30 及び 400 mg/kg、休薬期間 1 週間) を経口投与し、テレメトリー法により投与約 24 時間後まで心血管系に及ぼす影響を検討した結果、心拍数、血圧 (収縮期、拡張期及び平均血圧) 及び心電図パラメータ (PR、QRS 及び QT/QTc 間隔) に本薬の影響は認められなかった (4.2.1.3: TT■5817)。

¹²⁾ 本薬と ■■■■■ の割合で混合して調製した噴霧乾燥物を 5 mM 塩酸/0.5 %メチルセルロース混液中に懸濁した投与液。

¹³⁾ 反応時間と警戒課題に関する各種の課題に対して、タッチスクリーンに鼻を突き、報酬が得られる訓練を動物に行った後、課題遂行について定性的に (維持又は低下) 評価を行った。

¹⁴⁾ 薬液濃度分析の結果、1200 mg/kg 群での投与調整物の実際の濃度の最低値は、名目上の値の 72.2 %であったことから、本試験における無作用量は 866 mg/kg と判断されている。

迷走神経を切断した麻酔下イヌに本薬（1、2 及び 3 mg/kg）を 30 分間累積持続静脈内投与し、投与中の心拍数、平均血圧、大腿動脈血流及び心電図パラメータ（PR、QRS 及び QT/QTc 間隔）に及ぼす影響を検討した結果、本薬の影響は認められなかった（参考 4.2.1.3: TT5393）。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、不眠症に対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、オレキシンは G タンパク共役型受容体である OX1R 及び OX2R に対する内因性リガンドとして同定されたニューロペプチドであり、睡眠、摂食、自律神経系制御、記憶及び報酬行動に関与していると考えられていること（Ohno K et al, *Front Neuroendocrinol*, 29:70-87, 2008）、オレキシシン作動性神経細胞は視床下部外側野及び視床下部後部に局在し、その軸索は中枢神経系のほとんどの部位に投射しているが、覚醒レベルの維持に重要な働きをしていると考えられている青斑核、縫線核、結節乳頭核、外背側被蓋核及び橋脚被蓋核に密な投射が認められること¹⁵⁾を説明した。そして申請者は、覚醒及び睡眠の制御機構及びその中のオレキシシンシグナル伝達系の役割について、以下のとおり説明した（Ohno K et al, *Front Neuroendocrinol*, 29:70-87, 2008、Saper CB et al, *Nature*, 437: 1257-1263, 2005）。

- ① 覚醒促進系及び睡眠促進系は視交叉上核にある内因性の概日ペースメーカーによって制御されており、視交叉上核からの信号は、腹外側視索前核の γ -アミノ酪酸（以下、「GABA」）作動性神経細胞並びに視床下部外側野及び視床下部後部のオレキシシン作動性神経細胞に伝達され、それぞれ抑制性及び興奮性に作用する。
- ② 腹外側視索前核の GABA 作動性神経は、オレキシシン作動性神経細胞並びに脳幹の神経核及び皮質の神経細胞の活動を抑制し、睡眠を促進する。
- ③ オレキシシン作動性神経細胞への抑制性入力が減衰し、視交叉上核からの興奮性入力が増大すると、オレキシシン作動性神経細胞が活性化し、続いてヒスタミン作動性の結節乳頭核及び覚醒状態制御に関わる脳幹の神経核からの上行性経路が活性化し、覚醒が促進される。

その上で申請者は、不眠症患者でのオレキシシンレベルの変化は現時点で不明であるが、サルの脳脊髄液及びラットの視床下部前部/視索前野におけるオレキシシンレベルは 1 日のうち入眠時付近でピークとなり、休眠期が始まると低下するとの報告や（Zeitzer JM et al, *J Neurosci*, 23: 3555-3560, 2003、Taheri S et al, *Neurosci Lett*, 279:109-112, 2000）、マウス視床下部後部のオレキシシン作動性神経細胞は、活動的覚醒時に最も高い頻度で発火し、入眠に伴い活動がほぼ停止するとの報告（Takahashi K et al, *Neuroscience*, 153: 860-870, 2008）があることを踏まえると、就寝前に本薬を投与することにより、オレキシシンシグナル伝達の阻害を介して、睡眠が誘導され则认为ることを説明した。また申請者は、本薬はその薬物動態特性から就寝中に持続的にオレキシシン受容体を阻害することで、睡眠の持続にも寄与する则认为ることを説明した。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を踏まえて適切に考察されていると考えるが、本薬の臨床効果については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

¹⁵⁾ Sakurai T, *Nat Rev Neurosci*, 8: 171-181, 2007、Nambu T, *Brain Res*, 827:243-260, 1999、Marcus JN et al, *J Comp Neurol*, 435:6-25, 2001

(2) 本薬の安全性について

機構は、ラット安全性薬理試験（4.2.3.2: TT■1160、4.2.1.3: TT■1169）において認められた中枢神経系の所見（活動性低下、姿勢又は歩行異常、体温の低下等）の発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット安全性薬理試験の本薬 160 及び 325 mg/kg 群において中枢神経系の所見が発現した投与 1 時間後の血漿中本薬濃度は 12.7~21.2 μM （4.2.1.3: TT■1169）であり、本剤 40 mg をヒトに投与したときの C_{max} である 1.1 μM （5.3.5.3.4.1: R612）の約 12~19 倍であったこと、ラットを用いた効力を裏付ける試験（4.2.1.1: PD002）において、ヒトと同程度の C_{max} （1.6~2.1 μM ）を示した用量（本薬 10~30 mg/kg/日）では、異常な睡眠構築又は神経行動変化は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、安全性薬理試験の高用量群で認められた一過性の神経行動変化は、治療用量を上回る用量の本薬の薬理作用による過剰な睡眠作用がもたらした鎮静と考えることを説明した。

機構は、本薬による睡眠以外のオレキシンシグナル伝達系の機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、オレキシンは中枢神経系において睡眠以外にも、摂食、自律神経系制御、記憶及び報酬行動に関与すると考えられている（Ohno K et al, *Front Neuroendocrinol*, 29:70-87, 2008）が、摂食行動については食餌誘発性肥満モデルマウスを用いた薬理試験（4.2.1.2: PD003）、自律神経系制御については安全性薬理試験及び毒性試験全般、記憶学習についてはイヌを用いた薬理試験（4.2.1.1: PD004）、報酬行動については各種依存性試験（4.2.3.7.4: TT■9004、4.2.3.7.4: TT■9005、4.2.3.7.4: TT■9003）において、それぞれの機能に対する本薬の影響を検討しており、いずれの試験においても本薬による好ましくない作用は認められなかったことを説明した。また申請者は、オレキシンシグナル伝達系はカタプレキシーの発現に関与することが知られているが（Dauvilliers Y et al, *Lancet*, 369: 499-511, 2007、Ritchie C et al, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 10: 180-189, 2010）、オレキシン受容体アンタゴニストである MK-1064 及び L-■を用いたフォローアップ試験成績（4.2.1.2: PD007MK1064、4.2.1.2: PD008、4.2.1.2: PD006MK1064）からは、本薬がカタプレキシーを誘発するリスクは示されていないと考えることを説明した。さらに申請者は、オレキシン及びオレキシン受容体は中枢神経系に限らず、末梢組織にも分布し、中枢からの制御又は末梢の標的組織から直接的な相互作用により内分泌、傍分泌及び神経分泌の機能に関与していると推察されていること（Voisin T et al, *Cell Mol Life Sci*. 60: 72-87, 2003、Heinonen MV et al, *Acta Physiol (Oxf)*. 192: 471-485, 2008）を説明した。そして申請者は、末梢組織で予想される本薬の薬理作用として、心拍数及び血圧、インスリン遊離刺激及びグルコースレベルの調節、胃酸及び重炭酸塩分泌の刺激、プロスタグランジンの放出、副腎皮質刺激ホルモン、コルチコステロイド、プロラクチン及び黄体形成ホルモン放出の調節並びに精巣でのアンドロゲン産生等への影響が考えられるが¹⁶⁾、ラット、イヌ及びウサギを用いた種々の毒性試験の成績から、本薬は、薬理作用を示す程度の曝露量においては、それらのオレキシンの末梢組織での作用を変化させないと考えられることを説明した。

以上より申請者は、非臨床試験成績からは、臨床用量における本薬の作用は睡眠に限定され则认为ることを説明した。

¹⁶⁾ Heinonen MV et al, *Acta Physiol*, 192: 471-485, 2008、Okumura T et al, *J. Gastroenterol*, 43: 652-660, 2008、Baccari MC, *Current Protein and Peptide Science*, 11: 148-155, 2010、Ehrstrom M et al, *Regulatory Peptides*, 132: 9-16, 2005、Yamada H et al, *J. Gastroenterol*, 43: 336-341, 2007

機構は、提示された非臨床試験成績からは、本薬が薬理作用を示す程度の曝露量において、神経行動学的変化及び体温の低下も含めたオレキシニンシグナル伝達系の抑制に関連する作用が、安全性上の大きな問題となる可能性は高くないものと考えるが、ヒトにおける安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びビヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物 (M9) 濃度は高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法により測定された (定量下限: 5.00 ng/mL)。¹⁴C 標識体 (本薬) を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンター (検出限界: バックグラウンド値の 2 倍) により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラットに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与 (3 例) 又は 10 mg/kg (20 %D-α トコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート (以下、「TPGS」) 懸濁液) を単回経口投与 (2 例) したとき、静脈内投与時の血漿中未変化体の AUC_{0-∞} 及び t_{1/2} はそれぞれ 4.9 ± 4.4 µM·h 及び 0.8 時間であり、経口投与時の血漿中未変化体の AUC_{0-∞}、C_{max} 及び T_{max} はそれぞれ 7.9 µM·h、2.3 µM 及び 0.4 時間であった。静脈内投与時の血漿クリアランス (以下、「CL」) 及び定常状態における分布容積は、それぞれ 35.3 ± 21.2 mL/min/kg 及び 1.9 ± 1.1 L/kg であり、絶対的バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 48.2 % であった (4.2.2.2: PK001)。

雌性ウサギ (3 例/群) に本薬 10、30、100、300 及び 1000 mg/kg (TPGS 懸濁液) を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1.3～24.0 時間後にそれぞれ C_{max} (それぞれ 0.16 ± 0.037、0.88 ± 0.15、3.85 ± 0.60、9.08 ± 1.00 及び 17.4 ± 1.07 µM) に到達し、AUC_{0-24h} はそれぞれ 0.86 ± 0.12、7.58 ± 2.77、40.0 ± 2.82、172 ± 26.9 及び 291 ± 16.4 µM·h であった (4.2.3.5.2: TT ■ 7147)。

雄性イヌ (3 例/群) に本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与又は 5 mg/kg (TPGS 懸濁液) を単回経口投与したとき、静脈内投与時の血漿中未変化体の AUC_{0-∞} 及び t_{1/2} は 26.3 ± 16.7 µM·h 及び 3.8 時間であり、経口投与時の血漿中未変化体の AUC_{0-∞}、C_{max} 及び T_{max} はそれぞれ 22.3 ± 4.0 µM·h、3.2 ± 0.7 µM 及び 0.7 時間であった。静脈内投与時の血漿 CL 及び定常状態における分布容積は、それぞれ 3.5 ± 1.7 mL/min/kg 及び 1.3 L/kg であり、絶対的 BA は 33.9 ± 6.0 % であった (4.2.2.2: PK001)。

雌雄マウス (雌雄各 3 例/時点/群) に本薬 30、100、300、600 又は 1344 mg/kg/日 (TPGS 懸濁液) を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1.0～2.0 時間後に C_{max} (平均値 ± 標準誤差) (それぞれ 9.73 ± 1.10、40.3 ± 1.86、54.0 ± 2.16、61.1 ± 5.48 及び 52.1 ± 2.24 µM) に到達し、AUC_{0-24h} (平均値 ± 標準誤差、Bailer 法による推定値) は、それぞれ 33.7 ± 5.09、207 ± 8.10、484 ± 32.5、515 ± 83.5 及び 527 ± 86.0 µM·h であった (4.2.3.4.2: TT ■ 6053)。

雌雄ラットに本薬 25～1200 mg/kg/日 (TPGS 懸濁液) を 1 日 1 回 1 ヶ月間又は 6 ヶ月間反復経口投与したとき、4 週目及び 14 週目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。雌雄の投与量が同一の場合は、いずれの投与量においても C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雄と比較し

て雌で高値を示し、300 mg/kg/日以上用量では $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の増加は用量比より小さい傾向を示した。なお、認められた $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の性差は、ラット肝臓中の CYP の発現の雌雄差¹⁷⁾ が関与していると考えられている（4.2.3.2: TT■9815、4.2.3.2: TT■1052）。

表 4 ラットに本薬（TPGS 懸濁液）を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	4 週目 (4.2.3.2: TT■9815)						14 週目 (4.2.3.2: TT■1052)					
	100		300		1200		100	25	300	75	1200	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (h)	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	8.0	2.0	2.0	4.0	2.0	8.0	4.0
$C_{\max}$ (μM)	4.71 ± 0.0865	10.0 ± 1.81	8.38 ± 1.56	23.9 ± 3.10	11.4 ± 2.76	41.2 ± 4.70	9.66 ± 1.57	9.96 ± 0.916	17.8 ± 6.23	21.4 ± 2.53	28.5 ± 3.64	53.2 ± 8.57
AUC_{0-24h} (μM·h) ^{a)}	24.0 ± 1.38	85.1 ± 11.2	75.2 ± 28.9	298 ± 69.0	136 ± 31.6	619 ± 80.3	69.2 ± 7.53	45.5 ± 4.33	201 ± 84.3	227 ± 16.6	405 ± 44.0	646 ± 94.5

平均値 ± 標準誤差、評価例数: 3~4 例/性/群/時点

a) Bailer 法による推定値

雌雄イヌに本薬 5~1125 mg/kg/日（TPGS 懸濁液又は噴霧乾燥調製物（以下、「SDF」）懸濁液）を 1 日 1 回 1 週間、1 ヶ月間又は 9 ヶ月間反復経口投与したとき、7 日目、5 週目及び 25 週目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、250 mg/kg/日以上用量では $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の増加は用量比より小さい傾向を示し、800 mg/kg/日以上用量ではより高用量において低値を示す傾向が認められた。明らかな雌雄差は認められなかった（4.2.3.2: TT■1163、4.2.3.2: TT■1159、4.2.3.2: TT■1051）。

表 5 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

溶媒	7 日目 (4.2.3.2: TT■1163)				5 週目 (4.2.3.2: TT■1159)				25 週目 (4.2.3.2: TT■1051)		
	TPGS				SDF				TPGS	TPGS	
	25	400	800	1125	60	125	250	800	5	25	800
雄											
評価例数	3	3	3	3	3	2	2	3	7	7	7
$T_{\max}$ (h)	1.0 ± 0.00	1.3 ± 0.33	1.3 ± 0.33	1.7 ± 0.33	1.3 ± 0.33	1.0, 1.0	2.0, 1.0	2.0 ± 0.00	1.1 ± 0.24	1.3 ± 0.18	1.5 ± 0.24
$C_{\max}$ (μM)	10.4 ± 1.98	14.5 ± 1.05	30.7 ± 0.60	24.2 ± 1.89	41.7 ± 2.88	48.7, 61.8	62.1, 73.0	37.9 ± 13.3	5.53 ± 0.49	16.7 ± 1.55	48.9 ± 7.21
AUC_{0-24h} (μM·h)	115 ± 9.58	178 ± 21.0	472 ± 65.0	350 ± 136	491 ± 51.0	754, 843	796, 998	557 ± 274	48.1 ± 4.89	186 ± 24.8	607 ± 139
雌											
評価例数	1	1	1	1	3	3	3	3	7	7	7
$T_{\max}$ (h)	0.5	1.0	2.0	1.0	1.0 ± 0.00	1.3 ± 0.33	1.3 ± 0.33	1.7 ± 0.33	0.9 ± 0.07	0.9 ± 0.07	1.3 ± 0.18
$C_{\max}$ (μM)	10.2	21.7	16.3	17.7	41.1 ± 1.39	66.6 ± 4.71	88.8 ± 16.8	37.5 ± 8.84	4.09 ± 0.87	16.5 ± 2.10	50.8 ± 5.19
AUC_{0-24h} (μM·h)	99.0	270	176	217	354 ± 38.0	701 ± 47.3	1150 ± 149	508 ± 175	28.8 ± 8.53	161 ± 24.8	799 ± 121

平均値 ± 標準誤差、評価例数が 2 例以下の場合は個別値を記載

(2) 分布

雄性白色及び有色ラットに ^{14}C 標識体（本薬）20 mg/kg（TPGS 懸濁液）を単回経口投与したとき、白色ラットでは組織・臓器中放射能濃度は多くの組織・臓器において投与 0.5 又は 1 時間後に最高値を示し、投与 1 時間後の放射能濃度は消化管内容物及び胆汁を除き、肝臓、腎髄質、副腎、腎臓及び腎皮質において高値を示した。放射能は投与 72 時間後までに大部分の組織・臓器から消失し、投与 168 時間後には肝臓においてのみ検出可能であった。有色ラットにおける放射能の分布傾向は、白色

¹⁷⁾ Mahnke A et al., *Arch Biochem Biophys*, 337:62-68, 1997、Aiba T et al., *Biol Pharm Bull*, 28:311-315, 2005、Agrawal AK et al., *Drug Metab Dispos*, 31: 612-619, 2003、Huang HJ et al., *J Proteomics*, 74: 2734-2744, 2011

ラットと概して同様であり、色素性皮膚やブドウ膜中の放射能濃度は投与 24 時間後には定量下限未満となった。また、平均血液/血漿中濃度比は白色ラットで 1.07、有色ラットで 1.03 であった (4.2.2.3: PK006)。

妊娠 6 日目のラット (4 例/時点/群) に本薬 80 又は 325 mg/kg/日 (SDF 懸濁液) を妊娠 20 日目まで 1 日 1 回反復経口投与したとき、最終投与 1 時間後における血漿中未変化体濃度の比 (胎児/母動物) (平均値 $\pm$ 標準誤差) は、それぞれ 0.95 ± 0.071 及び 0.77 ± 0.062 であり、本薬はラットにおいて胎盤を通過することが示された (4.2.2.3: TT7230)。

妊娠 7 日目のウサギ (4 例/時点) に本薬 150 mg/kg/日 (SDF 懸濁液) を妊娠 20 日目まで 1 日 1 回反復経口投与したとき、最終投与 2 時間後における血漿中未変化体濃度の比 (胎児/母動物) (平均値 $\pm$ 標準誤差) は 1.18 ± 0.082 であり、本薬はウサギにおいて胎盤を通過することが示された (4.2.2.3: TT7240)。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に本薬 1~25 μM を添加したとき、本薬の血漿タンパク非結合率は、それぞれ 1.8%、1.1~1.7%、3.7~4.4%、0.9~1.7% 及び 0.3~0.5% であった (4.2.2.6: PK002)。

ラット、イヌ、サル及びヒトの血液に本薬 1~25 μM を添加したとき、平衡状態での未変化体の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.60、0.51~0.57、0.54~0.64 及び 0.59~0.68 であった (4.2.2.6: PK002)。

マウス、ラット又はヒトの P-糖タンパク (以下、「P-gp」) を発現する LLC-PK1 細胞を用いて、本薬及び代謝物 (M9 及び M17) の経細胞輸送について検討したとき、ラット及びヒトにおける本薬 (0.5~5 μM) の輸送比はそれぞれ 1.2~1.7 及び 1.0~1.6 であり、本薬は P-gp の基質ではなかった。また、マウス、ラット及びヒトにおける M9 (0.1~1 μM) の同輸送比はそれぞれ 5.8~6.5、2.7~3.6 及び 3.2~4.3、ラット及びヒトにおける M17 (0.1~1 μM) の同輸送比はそれぞれ 3.8~4.0 及び 10.5~11.4 であり、M9 及び M17 は P-gp の基質であることが示された (4.2.2.6: PK002、4.2.2.3: PK011)。

野生型マウス及び P-gp 欠損マウス (3 例/時点/群) に M9 3 mg/kg を静脈内投与し、中枢神経系への移行を検討したとき、平均脳/血漿中濃度比は、野生型マウスで約 0.07 であったのに対し、P-gp 欠損マウスでは約 0.9 であった (4.2.2.3: PK011)。

(3) 代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソームに本薬 10 μM を添加したとき、すべての動物種において M9 (トリアゾールベンジル部位水酸化体) が主な代謝物であり、その他に M8 (クロロベンゾキサゾール部位水酸化体)、M10a (ジアゼパン部位水酸化体) 等が認められた (4.2.2.4: PK004、4.2.2.4: PK012、4.2.2.4: PK013)。

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞に本薬 10 μM を添加したとき、すべての動物種において M9 が主な代謝物であり、その他に M4 (M9 のカルボン酸体) 等が認められた (4.2.2.4: PK013)。

雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ、胆管カニニューレを施した雄性イヌ及びラット並びにヒトに ^{14}C 標識体 (本薬) を経口又は静脈内投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中に認められた主な分子種より、本薬の代謝経路は図 1 のように推定され、これらの動物種及びヒトにおいて本薬の代謝経路は定性的に類似していると考えられた。本薬はヒト及び動物において、主に代謝により消失し、ヒトにおける主な代謝経路は、トリアゾールベンジル部位の水酸化による M9 の生成及びその後のグルク

ロン酸抱合による M11 の生成又は更なる酸化によるカルボン酸体 M4 の生成であると考えられた。また、ヒト血漿中には主に未変化体と M9 が認められ、複数の微量代謝物も検出されたが、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった (4.2.2.4: PK003、4.2.2.4: PK004、4.2.2.4: PK012、4.2.2.4: PK014、4.2.2.5: PK007、4.2.3.5.2: TT7200)。

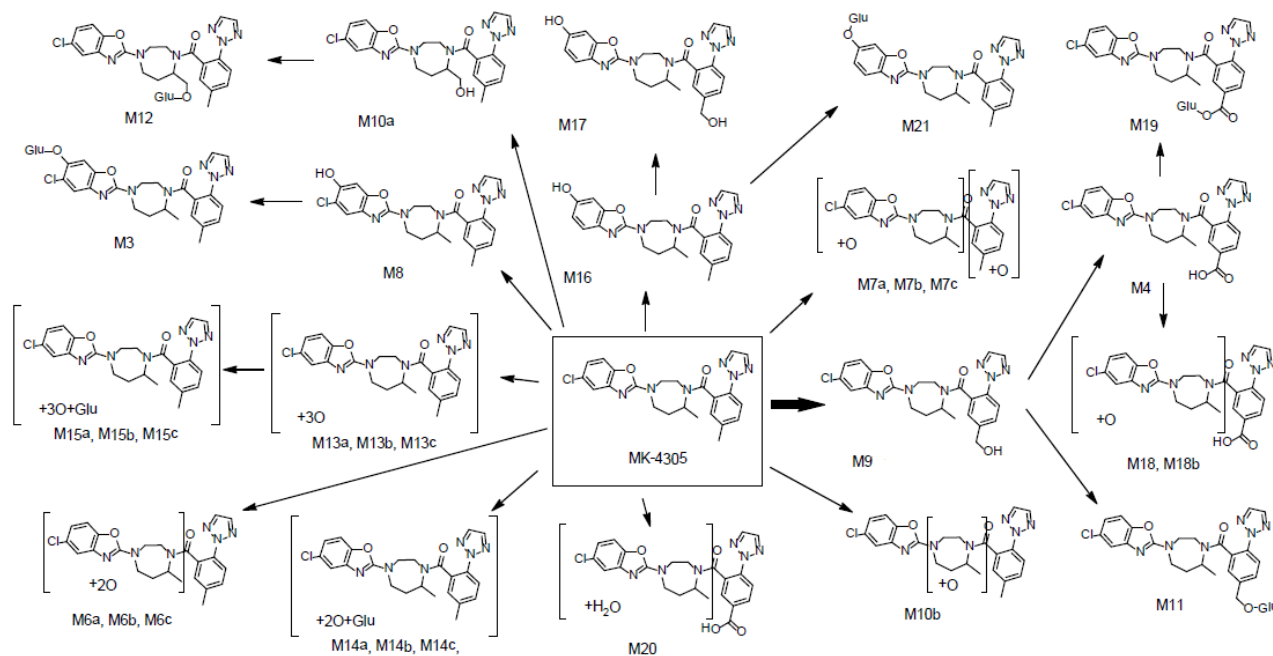


図1 本薬の推定代謝経路

プレグナン X 受容体転写活性化アッセイにおいて、本薬はラット、イヌ、サル及びヒトのプレグナン X 受容体を濃度依存的に活性化した (4.2.2.6: PK002)。

イヌ初代培養肝細胞に本薬 0.1~20 μM を添加し、CYP3A12 及び CYP3A26 の誘導能を検討したとき、本薬添加後の各 CYP の mRNA レベルはそれぞれ 10 及び 5 μM まで濃度依存的に増加し、陽性対照のリファンピシンと比較して、それぞれ最大で 2.5 倍及び 10.4 倍であったことから、本薬はイヌにおいて CYP3A を誘導することが示された。一方、CYP3A を介したテストステロン水酸化活性は本薬添加により濃度依存的に低下した (4.2.2.6: PK008)。

(4) 排泄

胆管カニューレを施した雄性ラット（3例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回静脈内投与又は 20 mg/kg（TPGS 懸濁液）を単回経口投与したとき、静脈内投与時には投与 72 時間後までの胆汁中及び尿中にそれぞれ投与放射能の 90.0 ± 1.5 及び 5.4 ± 2.5 %が、経口投与時には投与 72 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 83.5 ± 1.2 、 1.8 ± 0.4 及び 8.6 ± 1.3 %が排泄され、ラットにおける本薬の吸収はほぼ完全であり、投与放射能の主たる排泄経路は胆汁であることが示された（4.2.2.4: PK003、4.2.2.4: PK014）。

雌性ウサギ（3例）に ^{14}C 標識体（本薬）20 mg/kg（SDF 懸濁液）を単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中、ケージ洗液及び糞中に投与放射能のそれぞれ27.5、13.8及び44.5%が排泄された（4.2.2.4: PK012）。

胆管カニューレを施した雄性イヌ（2 例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回静脈内投与又は 5 mg/kg（TPGS 懸濁液）を単回経口投与したとき、静脈内投与時には投与 72 時間後までの胆汁中及び尿中にそれぞれ投与放射能の 91.1 及び 5.5 %が、経口投与時には投与 96 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 32.8、10.2 及び 41.7 %が排泄され、イヌ糞中には多量の未変化体が認められたことも踏まえると、イヌにおける本薬の吸収は不完全であると考えられた（4.2.2.4: PK003、4.2.2.4: PK014）。

妊娠 6 日目のラット（4 例/群）に本薬 80 又は 200 mg/kg/日（SDF 懸濁液）を 1 日 1 回授乳 14 日まで反復経口投与したとき、最終投与 1 時間後における本薬の乳汁中濃度は、母体血漿中濃度のそれぞれ 9.3 及び 8.5 倍であり、本薬は乳汁中に移行することが示された（4.2.2.3: TT7230）。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、各種動物における本薬の吸収、分布、代謝及び排泄について、特段の問題は認められないと考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（依存性試験、光毒性試験等）が実施された。

（1）単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないが、単回投与毒性についてはラット及びイヌの反復投与毒性試験の結果から評価されている。ラット、イヌともに各懸濁液の特性を考慮した投与可能な最大用量（ラット: 1200 mg/kg/日（20 %D- α トコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート（以下、「TPGS」）懸濁液）又は 325 mg/kg/日（噴霧乾燥調製物（以下、「SDF」）懸濁液）、イヌ: 1125 mg/kg/日（TPGS 懸濁液）又は 250 mg/kg/日（SDF 懸濁液））を投与した初日において、死亡動物は認められなかった。一般状態の変化として、ラットでは薬理作用に起因した活動性低下、歩行失調、腹臥位等の所見が、イヌでは流涎及び嘔吐が認められた。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（1 及び 6 ヶ月間）及びイヌ（1 及び 9 ヶ月間）を用いた経口投与試験が実施された。なお、反復投与毒性試験においては当初 TPGS 懸濁液が用いられていたが、TPGS 懸濁液に含まれるビタミン E によって本薬の毒性がマスクされる可能性が考えられたことから、TPGS を含まない本薬の SDF 懸濁液を用いた試験が再度実施された。その結果、同程度の全身曝露量が得られたときの毒性プロファイルは、両懸濁液で概ね同様であった。本薬の SDF 懸濁液を用いた主要な反復投与毒性試験における無毒性量並びにヒトに本剤 40 mg/日を経口投与したときの本薬及び代謝物 M9 の全身曝露量¹⁸⁾と比較した安全域は表 6 のとおり推定されている。

¹⁸⁾ 116 例の健康被験者が参加した 10 の臨床薬理試験（5.3.4.1: P010、5.3.3.3: P017、5.3.3.1: P018、5.3.1.1: P020、5.3.3.3: P023、5.3.3.3: P027、5.3.3.4: P038、5.3.4.1: P040、5.3.1.2: P041、5.3.1.1: P042）から得られた薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析（5.3.5.3.4.1: R612）を基に算出した曝露量（本薬は $C_{\max}$: 1.1 μM 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$: 14.3 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、M9 は $C_{\max}$: 0.86 μM 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$: 9.6 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ）。

表 6 反復投与毒性試験（SDF 懸濁液）における無毒性量及び安全域

	雌ラット (4.2.3.2: TT 1033)			雄ラット (4.2.3.2: TT 1033)			イヌ (4.2.3.2: TT 1062)		
	無毒性量 (mg/kg/日)	C _{max}	AUC	無毒性量 (mg/kg/日)	C _{max}	AUC	無毒性量 (mg/kg/日)	C _{max}	AUC
本薬	80	13 倍	15 倍	160	21 倍	12 倍	50	33 倍	29 倍
M9		1 倍	1.5 倍		4 倍	3 倍		22 倍	28 倍

1) ラットにおける反復投与毒性試験

① 機能観察総合評価を含むラットの 1 ヶ月間経口投与毒性試験 (TPGS 懸濁液) (4.2.3.2: TT 9815)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に TPGS 懸濁液として本薬 0 (溶媒対照)、100、300 又は 1200 mg/kg/日 が 1 ヶ月間反復経口投与され、試験 1 日目に雄動物 (6 例/群) を用いて機能観察総合評価が行われた (機能観察総合評価の結果については「(i) <資料の概略> (3) 1) 中枢神経系に及ぼす影響」の項参照)。死亡動物は認められず、一般状態、体重等に本薬投与に関連した変化は認められなかった。血液生化学的検査では、総タンパク、グロブリン及びコレステロールの高値並びにアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の低値が認められたが、申請者は、その程度は低く、毒性学的な意義は乏しいものと判断している。100 mg/kg/日以上 の群の雌で肝重量の高値が認められ、300 mg/kg/日以上 の雌では肝細胞肥大も認められた。1200 mg/kg/日 群の雌では甲状腺重量の高値と甲状腺濾胞細胞の肥大が認められたが、申請者は、これらの変化は肝酵素誘導に伴う二次的な変化であり、げっ歯類に特異的なものと判断している。1200 mg/kg/日 群の雌雄では脾臓の腺房細胞の単細胞壊死も認められた。これらの結果より申請者は、本試験での無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg/日 と判断している。

② 機能観察総合評価を含むラットの 1 ヶ月間経口投与毒性試験 (SDF/TPGS 懸濁液) (4.2.3.2: TT 1160)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に SDF 懸濁液として本薬 0 (溶媒対照)、80、160 又は 325 mg/kg/日 が、TPGS 懸濁液として 1200 mg/kg/日 が 1 ヶ月間反復経口投与され、試験 1 日目に雌動物 (6 例/群) を用いて機能観察総合評価が行われた (機能観察総合評価の結果については「(i) <資料の概略> (3) 1) 中枢神経系に及ぼす影響」の項参照)。本薬の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。SDF 群の 160 mg/kg/日以上 の群の雌及び TPGS 群の雌で体重増加量の高値が認められた。SDF 群の 325 mg/kg/日 群では一過性の活動性低下、歩行失調、腹臥位等の一般状態の悪化が認められる動物も存在した。すべての本薬投与群で流涎が認められたが、申請者は、毒性学的意義の低い変化であると判断している。血液学的検査では、TPGS 群の雌で白血球系パラメータの高値が認められた。血液生化学的検査では、SDF 群において、総タンパク及びグロブリンの高値が雌では最低投与量から、雄では 325 mg/kg/日 群で、ALP の低値が雌雄とも 325 mg/kg/日 群で、コレステロールの高値が雌の 160 mg/kg/日以上 の群で認められた。TPGS 群においては、SDF 群と同様な変化に加え、雌でグルコースの低値も認められた。SDF 群の 160 mg/kg/日以上 の群及び TPGS 群で肝重量及び甲状腺重量の高値が認められ、病理組織学的検査では肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大が認められたが、申請者は、これらの変化は肝酵素誘導を介した二次的な変化と判断している。これらの結果より申請者は、本試験での無毒性量は雌雄ともに 325 mg/kg/日 (SDF 懸濁液) と判断している。なお、試験 5 週目での TK 評価の結果、SDF 群の 325 mg/kg/日 群 (雌で AUC_{0-24h}: 760 ± 179 µM·h、C_{max}: 52.5 ± 14.5 µM、雄で AUC_{0-24h}: 434 ± 127 µM·h、C_{max}: 40.3 ± 11.7 µM) と TPGS 群 (雌で AUC_{0-24h}: 811 ± 65.6 µM·h、C_{max}: 56.2 ± 5.10 µM、雄で AUC_{0-24h}: 381 ± 87.8 µM·h、C_{max}: 32.3 ± 1.20 µM) で、全身曝露量は同程度であった。

③ ラットの6ヶ月間経口投与毒性試験 (TPGS 懸濁液) (4.2.3.2: TT1052)

ラット (SD、雌雄各 15 例/群) に TPGS 懸濁液として雌には本薬 0 (溶媒対照)、25 (低用量)、75 (中用量) 又は 1200 mg/kg/日 (高用量) が、雄には本薬 0 (溶媒対照)、100 (低用量)、300 (中用量) 又は 1200 mg/kg/日 (高用量) が 6 ヶ月間反復経口投与された。本薬の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。すべての本薬投与群で流涎が認められたが、申請者は、毒性学的意義の低い変化であると判断している。血液学的検査では、高用量群の雌雄で赤血球の形態変化が認められた。血液生化学的検査では、雌雄の中用量以上の群で総タンパク及びグロブリンの高値並びにアルブミン/グロブリン比及び ALP の低値が認められ (変化の度合いは雌 > 雄)、雌の中用量以上の群でコレステロールの高値が、雌の高用量群で血中尿素窒素の高値が認められた。尿検査では、高用量群の雌で尿量の高値と尿比重の低値が認められた。雄ではすべての本薬投与群で、雌では中用量以上の群で肝重量及び甲状腺重量の高値が認められ、病理組織学的検査では雌雄ともに中用量以上の群で肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大が認められたが、申請者は、これらの変化は肝酵素誘導を介した二次的な変化と判断している。また、中用量以上の群の雄で脾臓の多巣性慢性炎症の発現頻度及び程度の増大が認められた。これらの結果より申請者は、無毒性量は雌で 75 mg/kg/日、雄で 100 mg/kg/日と判断している。

④ ラットの6ヶ月間経口投与毒性試験 (SDF 懸濁液) (4.2.3.2: TT1033)

ラット (SD、雌雄各 15 例/群) に SDF 懸濁液として雌には本薬 0 (溶媒対照)、30 (低用量)、80 (中用量) 又は 325 mg/kg/日 (高用量) が、雄には本薬 0 (溶媒対照)、80 (低用量)、160 (中用量) 又は 325 mg/kg/日 (高用量) が 6 ヶ月間反復経口投与された。高用量群の雌 1 例が試験 1 日目の投与後から活動性低下、歩行失調等の一般状態の悪化が認められ、試験 2 日目に瀕死状態となったため、安楽殺が行われた。また、生存例の一般状態でも試験 1 日目に高用量群の雌で一過性の横臥位、活動性低下、歩行失調等の所見が認められた。雌の中用量以上及び雄の低用量以上の群で流涎が認められたが、申請者は、毒性学的意義の低い変化であると判断している。体重増加量は雌の中用量以上の群で一過性的高値が認められた。血液学的検査では、雌雄ともに中用量以上の群で血小板の高値が、雄の中用量以上及び雌の高用量群ではヘモグロビン及びヘマトクリットの低値が、高用量群では雌雄ともに赤血球の形態変化が認められた他、網状赤血球数の高値並びに平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度 (雌のみ) の低値が認められた。血液生化学的検査では、雌の中用量以上及び雄の高用量群で血中尿素窒素、総タンパク、グロブリン及びコレステロールの高値並びにアルブミン/グロブリン比の低値が認められた。雌の低用量以上及び雄の中用量以上の群で肝重量の高値が、雌雄ともに中用量以上の群で甲状腺重量の高値が認められ、病理組織学的検査で雌雄ともに中用量以上の群で肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大が認められたが、申請者は、これらの変化は肝酵素誘導を介した二次的な変化と判断している。また、胃では雌雄ともに高用量群において粘膜びらん等の所見が認められた。これらの結果より申請者は、無毒性量は雌で 80 mg/kg/日、雄で 160 mg/kg/日と判断している。

2) イヌにおける反復投与毒性試験

① イヌの1ヶ月間経口投与毒性試験 (TPGS 懸濁液) (4.2.3.2: TT6037)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に TPGS 懸濁液として本薬 0 (溶媒対照)、10、30 又は 400 mg/kg/日が 1 ヶ月間反復経口投与された。本薬の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められず、一般

状態にも特段の変化は認められなかった。血液学的検査では、400 mg/kg/日群の雌で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値が認められた。血液生化学的検査では、400 mg/kg/日群の雌雄でALPの高値が認められた。30 mg/kg/日以上群の雄で前立腺重量の低値が認められ、病理組織学的検査では前立腺の腺房萎縮が認められたが、申請者は、この変化は他の生殖器系組織の変化を伴わず、他のイヌの反復投与毒性試験で再現されなかったことから、本薬投与に起因するものではないと判断している。400 mg/kg/日群の雄では肝重量の高値が認められたが、これに対応する病理組織学的な変化は認められなかった。これらの結果より申請者は、無毒性量は雌雄ともに400 mg/kg/日と判断している。

② イヌの1ヶ月間経口投与毒性試験（SDF/TPGS懸濁液）（4.2.3.2: TT1159）

イヌ（ビーグル、雌雄各3例/群）にSDF懸濁液として本薬0（溶媒対照）、60、125又は250 mg/kg/日が、TPGS懸濁液として800 mg/kg/日が1ヶ月間反復経口投与された。250 mg/kg/日群の雄の1例で体重減少を伴う一般状態の悪化が認められたため、試験2週目に安楽殺が行われた。一般状態の変化として、SDF群では60 mg/kg/日以上群で嘔吐が、125 mg/kg/日以上群で流涎及び半眼が、250 mg/kg/日群では活動性低下、歩行失調、歯肉蒼白、一過性の振戦等の所見が認められた。TPGS群では、流涎、一過性の活動性低下、嘔吐等の所見が認められた。SDF群の250 mg/kg/日群では摂餌量の低値を伴う体重減少が試験1週目に認められ、試験終了時まで回復傾向が認められたが、雄の1例では試験終了時においても体重減少が残存していた。血液学的検査では、SDF群の250 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び網状赤血球数の低値が認められ、TPGS群では、雄のみで網状赤血球数の低値が認められた。血液生化学的検査では、すべての本薬投与群でALPの高値が認められ、SDF群の250 mg/kg/日群では一部の動物にアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）の一過性の高値が認められた。この他、SDF群の250 mg/kg/日群ではアルブミンの低値と総タンパクの低値（雄のみ）が認められ、TPGS群の雄でも総タンパクの低値が認められた。すべての本薬投与群で肝重量の高値が認められ、病理組織学的検査では肝細胞肥大が認められた。SDF群の250 mg/kg/日群では胸腺リンパ節の減少が認められたが、申請者は、一般状態の悪化に伴う二次的な変化であると判断している。これらの結果より申請者は、無毒性量は125 mg/kg/日（SDF懸濁液）と判断している。なお、試験5週目でのTK評価の結果、SDF群の60 mg/kg/日群（ AUC_{0-24h} : $423 \pm 41.8 \mu M \cdot h$ 、 C_{max} : $41.4 \pm 1.44 \mu M$ ）とTPGS群（ AUC_{0-24h} : $532 \pm 146 \mu M \cdot h$ 、 C_{max} : $37.7 \pm 7.14 \mu M$ ）で、全身曝露量は同程度であった。

③ イヌの9ヶ月間経口投与毒性試験（TPGS懸濁液）（4.2.3.2: TT1051）

イヌ（ビーグル、雌雄各7例/群）にTPGS懸濁液として本薬0（溶媒対照）、5、25又は800 mg/kg/日が9ヶ月間反復経口投与された。剖検は、投与6ヶ月後に各群雌雄3例、投与9ヶ月後に残りの動物で実施した。本薬の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。一般状態では、800 mg/kg群の雄1例で断続的な頭部の振戦及び摂餌量の低値が認められた。血液学的検査では、800 mg/kg群の雄で赤血球数及び網状赤血球数の低値が認められ、血小板の高値は雌雄ともに認められた。血液生化学的検査では、800 mg/kg群でALP及びALTの高値が認められた。投与6ヶ月後の剖検時には、800 mg/kg群で肝重量の高値が認められ、病理組織学的検査では肝細胞肥大が認められた。投与9ヶ月後の剖検時には、800 mg/kg群の雌で副腎及び肝重量の高値が認められたが、病理組織学的な変化は認められなかった。これらの結果より申請者は、無毒性量は25 mg/kg/日と判断している。

④ イヌの9ヶ月間経口投与毒性試験 (SDF 懸濁液) (4.2.3.2: TT■1062)

イヌ（ビーグル、雌雄各6例/群）にSDF懸濁液として本薬0（溶媒対照）、10、50又は125 mg/kg/日が9ヶ月間反復経口投与された。剖検は、投与6ヶ月後に各群雌雄2例、投与9ヶ月後に残りの動物で実施した。死亡動物は認められなかった。一般状態では、50 mg/kg/日以上以上の群の雄動物各1例で摂餌量の一過性の低値、125 mg/kg/日群で流涎と雄動物の1例で一過性の体重減少が認められた。血液学的検査では、50 mg/kg/日以上以上の群で赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値が認められた。血液生化学的検査では、すべての本薬投与群でALPの高値（10 mg/kg/日群では雄のみ）及びリンの高値（雄のみ）が認められた他、50 mg/kg/日以上以上の群でカルシウムの高値（50 mg/kg/日群では雄のみ）、125 mg/kg/日群の雄ではトリグリセリドの高値も認められた。投与6ヶ月後の剖検時には、50 mg/kg/日以上以上の群で、投与9ヶ月後の剖検時にはすべての本薬投与群で肝重量の高値が認められ、病理組織学的検査では肝細胞肥大が散見された。これらの結果より申請者は、無毒性量は50 mg/kg/日と判断している。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1: TT■8074）、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験（4.2.3.3.1: TT■8384）、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1: TT■8652）、マウス小核試験（4.2.3.3.2: TT■8503）、ラット小核試験（4.2.3.3.2: TT■8797）が実施され、本薬の遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) rasH2 Tg マウスの6ヶ月間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1: TT■6013)

rasH2 Tg マウス（雌雄各27例/群）にSDF懸濁液として本薬0（溶媒対照、2群）、25、50、200又は650 mg/kg/日が6ヶ月間反復経口投与され、陽性対照としてウレタンの腹腔内投与が行われた。本薬投与に関連した死亡の増加は認められなかった。本試験において本薬投与に関連した腫瘍の増加は認められなかった。

2) ラットの2年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1: TT■6025)

ラット（SD、雌雄各50例/群）にSDF懸濁液として雌には本薬0（溶媒対照、2群）、40（低用量）、80（中用量）又は325 mg/kg/日（高用量）が、雄には本薬0（溶媒対照、2群）、80（低用量）、160（中用量）又は325 mg/kg/日（高用量）が2年間反復経口投与された。本薬投与に関連した死亡の増加は認められなかった。腫瘍性変化として、雄の高用量群で肝細胞腺腫の有意な増加が認められた。また、雌の高用量群と雄の中用量以上の群では甲状腺濾胞細胞腺腫の有意な増加が認められた。申請者は、これらの腫瘍の発生率増加はいずれも本薬投与による肝酵素誘導に伴うものであり、ラット特異的な変化であると判断している。非腫瘍性変化として、雌雄とも中用量以上の群で網膜萎縮の発現頻度の高値が認められた。なお、オレキシン受容体アンタゴニストの高用量投与による明期中の総覚醒期間の延長（「(i) <資料の概略> (2) 4) 治療用量以上のオレキシン受容体アンタゴニストのラット睡眠覚醒に対する作用」参照）及び網膜萎縮所見と本薬投与との関連性を明らかにするた

めの追加の毒性試験（参考 4.2.3.7.7: TT 0005¹⁹⁾、参考 4.2.3.7.7: TT 6012²⁰⁾）が実施された結果、網膜萎縮は本薬の薬理作用に伴う開眼時間の延長に起因すると考えられる変化であり、有色動物に比べてアルビノ動物で高率に認められることが示された（「＜審査の概略＞（1）ラットがん原性試験で認められた網膜萎縮所見について」の項参照）。

（5）生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TPGS 懸濁液）（4.2.3.5.1: TT 7340）

ラット（SD、雌雄各 20 例/群）に TPGS 懸濁液として雌には本薬 0（溶媒対照）、25（低用量）、75（中用量）又は 1200 mg/kg/日（高用量）が交配前 15 日から妊娠 7 日まで、雄には本薬 0（溶媒対照）、100（低用量）、300（中用量）又は 1200 mg/kg/日（高用量）が交配前 15 日から解剖前日まで（約 6 週間）経口投与された。なお、対照群、低及び中用量群の動物は対応する群同士で交配が行われ、高用量群の動物は無処置動物と交配が行われた。雌動物の剖検は妊娠 15～17 日に実施された。死亡動物は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。高用量群の雌で摂餌量の低下や妊娠期間の投与中の体重増加抑制が認められた。また、高用量群の雌では黄体数の低値が認められたことに伴い、着床数及び胎児数の低値も認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は雌で一般毒性及び生殖毒性に対して 75 mg/kg/日、雄で一般毒性及び生殖能に対して 1200 mg/kg/日、初期胚発生に対して 1200 mg/kg/日と判断している。

② 雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SDF 懸濁液）（4.2.3.5.1: TT 7110）

ラット（SD、雌雄各 20 例/群）に SDF 懸濁液として雌には本薬 0（溶媒対照）、30（低用量）、80（中用量）又は 325 mg/kg/日（高用量）が交配前 15 日から妊娠 7 日まで、雄には本薬 0（溶媒対照）、80（低用量）、160（中用量）又は 325 mg/kg/日（高用量）が交配前 15 日から解剖前日まで（約 6 週間）経口投与された。なお、対照群、低及び中用量群の動物は対応する群同士で交配が行われ、高用量群の動物は無処置動物と交配が行われた。雌動物の剖検は妊娠 15～17 日に実施された。死亡動物は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。高用量群の雌で摂餌量の低下や体重増加抑制が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は雌の一般毒性に対して 80 mg/kg/日、雄の一般毒性に対して 160 mg/kg/日、雌雄の生殖毒性及び初期胚発生に対して 325 mg/kg/日と判断している。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットの胚・胎児発生に関する試験（TPGS 懸濁液）（4.2.3.5.2: TT 7190）

妊娠ラット（SD、24～28 例/群）に TPGS 懸濁液として本薬 0（溶媒対照）、30、150 又は 1000 mg/kg/日が妊娠 6～20 日に経口投与された。剖検は妊娠 21 日に行われた。死亡動物は認められず、一般状

¹⁹⁾ 雌の SD（アルビノ）及び Long-Evans（有色）ラットに SDF 懸濁液として本薬 0（溶媒対照）又は 200 mg/kg/日が 12 ヶ月間経口投与され、試験 3、6 及び 12 ヶ月後に剖検された。投与に関連する眼科学的な所見として、200 mg/kg/日群のアルビノラットに、両眼性の眼底着白及び眼底過反射の発現率の増加が認められた。病理組織学的検査では、投与 12 ヶ月後の 200 mg/kg/日群のアルビノラットに投与に関連した網膜の外顆粒層の厚みの減少及び萎縮が認められた。

²⁰⁾ 雌の SD（アルビノ）及び Long-Evans（有色）ラットに SDF 懸濁液として本薬 0（溶媒対照）、80（有色ラットのみ）又は 200 mg/kg/日が 18 ヶ月間投与され、試験 9、12 及び 18 ヶ月後に剖検された（試験 18 ヶ月後に採取した眼球は、試験 12 ヶ月のデータからラットの眼色素の保護効果が確認されたため、検査せずに保存された）。投与に関連する眼科学的な所見として、200 mg/kg/日群のアルビノラットに、両眼性の眼底着白及び眼底過反射の発現率の増加が認められた。病理組織学的検査では、投与 9 ヶ月後の 200 mg/kg/日群のアルビノラット、投与 12 ヶ月後の 200 mg/kg/日群のアルビノラット並びに 80 mg/kg/日及び 200 mg/kg/日群の有色ラットに投与に関連した網膜の外顆粒層の厚みの減少及び萎縮が認められた。

態にも変化は認められなかった。母動物では、150 mg/kg/日群で投与初期に一過性の摂餌量低下及び体重増加抑制が認められ、1000 mg/kg/日群で投与期間中の摂餌量の低値とともに体重減少又は体重増加抑制が認められた。申請者は、1000 mg/kg/日群での体重増加抑制について、胎児体重で補正した場合でも認められることから、主として胎児への影響ではなく母動物への影響と判断している。胎児では、1000 mg/kg/日群で生存胎児体重の低値が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物（一般毒性及び生殖毒性を含む）に対して 30 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 150 mg/kg/日と判断している。

② ラットの胚・胎児発生に関する試験（SDF 懸濁液）（4.2.3.5.2: TT7100）

妊娠ラット（SD、24 又は 28 例/群）に SDF 懸濁液として本薬 0（溶媒対照）、30、80 又は 325 mg/kg/日が妊娠 6～20 日に経口投与された。剖検は妊娠 21 日に行われた。325 mg/kg/日群の 1 例で一般状態の悪化が認められたため、妊娠 19 日に安楽殺が行われた。生存例においては、80 mg/kg/日以上で群で一過性の流産及び活動性低下が認められ、325 mg/kg/日群では呼吸音異常も認められた。325 mg/kg/日群で投与期間中に摂餌量の低値を伴う体重減少又は体重増加抑制が認められた。剖検では 80 mg/kg/日以上で群で肝臓の大型化が認められた。胎児では 325 mg/kg/日群で生存胎児体重の低値が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物（一般毒性及び生殖毒性を含む）に対して 30 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 80 mg/kg/日と判断している。

③ ウサギの胚・胎児発生に関する試験（TPGS 懸濁液）（4.2.3.5.2: TT7200）

妊娠ウサギ（Dutch Belted、26 例/群）に TPGS 懸濁液として本薬 0（溶媒対照）、40、100 又は 300 mg/kg/日が妊娠 7～20 日に経口投与された。剖検は妊娠 28 日に行われた。300 mg/kg/日群の 1 例で過度の体重減少のため、妊娠 15 日に安楽殺が行われた。生存例においても 300 mg/kg/日群で妊娠 8 日に摂餌量の低値が認められ、妊娠 7～11 日に体重減少が認められた。胎児については、本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 100 mg/kg/日、生殖毒性に対して 300 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 300 mg/kg/日と判断している。

④ ウサギの胚・胎児発生に関する試験（SDF 懸濁液）（4.2.3.5.2: TT7090）

妊娠ウサギ（Dutch Belted、24～26 例/群）に SDF 懸濁液として本薬 0（溶媒対照）、50、150 又は 325 mg/kg/日が妊娠 7～20 日に経口投与された。剖検は妊娠 28 日に行われた。325 mg/kg/日群では、摂餌量の低値を伴う体重の持続的な減少が認められたため、すべての動物が妊娠 11～15 日に安楽殺された。体重については、150 mg/kg/日群でも妊娠 7～13 日に一過性の増加抑制が認められた。剖検では、325 mg/kg/日群の 5 例で肝臓に多巣性の蒼白化又は白色化領域が認められた。胎児については、本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 50 mg/kg/日、生殖毒性に対して 150 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 150 mg/kg/日と判断している。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

① ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3: TT7220）

妊娠ラット（SD、20～28 例/群）に SDF 懸濁液として本薬 0（溶媒対照）、30、80 又は 200 mg/kg/日が妊娠 6 日～授乳 20 日に経口投与された。F₀ 及び F₁ 世代ともに本薬の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。F₀ 世代の 200 mg/kg/日群では、妊娠中に摂餌量の低値を伴う一過性の体重減少が認められ、授乳期間中にも体重増加抑制が認められた。剖検では 200 mg/kg/日群で肝臓

の大型化が認められた。F₁ 世代では、200 mg/kg/日群で生後 14 日に一過性の体重低値が認められたが、その他の発達や生殖能には影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物（一般毒性及び生殖毒性を含む）及び出生児に対していずれも 80 mg/kg/日と判断している。

（6）局所刺激性試験

局所刺激性試験として、ウシ角膜を用いた混濁及び透過性試験（4.2.3.6: TT■5504）、マウスの局所リンパ節試験（4.2.3.6: TT■5508、4.2.3.6: TT■5505）、ラットの単回静脈内投与局所刺激性試験（4.2.3.6: TT■1051）及びウサギの皮膚一次刺激性試験（4.2.3.6: TT■5503）が実施された。角膜刺激性試験において、本薬の 20 %懸濁液が軽度の刺激性を示した他は、本薬の刺激性を示唆する所見は認められなかった。

（7）その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験

標準的な反復投与毒性試験では免疫毒性を示唆する変化は認められず、薬理学的な作用機序に基づく免疫毒性のリスクもないことから、免疫毒性試験は実施されていない。

2) 依存性試験

① ラットを用いた薬物弁別試験（4.2.3.7.4: TT■9004）

ゾルピデム、モルヒネ及びそれらの媒体を弁別できるように訓練したラット（SD、雌）を用いた弁別試験が実施された。試験用量は本薬（SDF 懸濁液）で 0（溶媒対照）、20、40、80 又は 325 mg/kg、ゾルピデムで 0（溶媒対照）、0.56、1.0、1.8、3.0、5.6、10 又は 17.8 mg/kg、モルヒネで 0（溶媒対照）、1.0、3.2、5.6、10、20、30、56 又は 100 mg/kg とし、被験物質は弁別試験の 4 時間（本薬）、30 分（ゾルピデム）又は 1 時間（モルヒネ）前に経口投与された。その結果、本薬はゾルピデム又はモルヒネ類似の弁別刺激効果（般化）を示さないことが確認された。

② ラットの機能観察総合評価による身体依存性試験（4.2.3.7.4: TT■9005）

ラット（SD、雌 10 例/群）を用いて本薬（SDF 懸濁液）0（溶媒対照）、80、160 又は 325 mg/kg/日が 30 日間経口投与された。機能観察総合評価が投与前、試験 1、8、15、22 及び 30 日の投与約 4 時間後、休薬期間中の試験 31、32、33 及び 35 日に実施された。その結果、耐性及び依存性を示唆する変化は認められず、退薬症候も認められなかったことから、申請者は、325 mg/kg/日までの用量で身体依存性はないものと判断している。

③ サルの静脈内自己投与試験（4.2.3.7.4: TT■9003）

メトヘキシタールの自己投与を確立したアカゲザルを用いて、本薬の相対的な強化効果を評価する試験が実施された。アカゲザル（雄 6～7 例）に本薬 0（溶媒対照）、0.03、0.1、0.3 又は 0.5 mg/kg/回、メトヘキシタール 0（生理食塩液対照）、0.032、0.056、0.1、0.18、0.32 又は 0.56 mg/kg/回が静脈カテーテルを用いて急速静脈内投与された。その結果、本薬では自己投与は認められず、0.5 mg/kg/回までの用量で強化効果はないものと判断されている。

3) 代謝物の毒性試験

本薬の代謝物のうち、非臨床で安全性評価の必要な閾値を超えるものは M9 及び M12 である。M9 については、非臨床安全性試験における曝露量がヒトに本剤 40 mg/日を投与したときの曝露量を十

分に上回っており、個別の安全性評価は必要ないものと判断された。M12 については、毒性の低いと考えられるグルクロン酸抱合体であることに加え、非臨床安全性試験においてヒトに本剤 40 mg/日を投与したときとほぼ同等の曝露が行われていると考えられたことから、個別の安全性評価は必要ないものと判断された。

4) 薬理作用を介した行動変化

他のオレキシン受容体アンタゴニストを用いたイヌの毒性試験において、薬剤投与後に特別食⁷⁾を提示した際にカタプレキシーを疑わせる行動変化（一過性の後肢の屈曲、歩行失調及び横臥位）が認められたことから、本薬を用いたイヌ及びサル用量漸増経口投与毒性試験が実施された。その結果、イヌでは 30 mg/kg/日投与期間における特別食⁷⁾の提示後に、一過性の後肢の屈曲、横臥位等が認められた（4.2.3.7.7: TT■1031）が、同様の変化はサルでは認められなかった（4.2.3.7.7: TT■1007）。イヌにおけるこれらの行動変化の特徴を明らかにするために、他のオレキシン受容体アンタゴニストを用いた薬力学的試験（電気生理学的検査及び食餌誘発性カタプレキシー試験）が実施された。その結果、薬理作用により誘発された行動変化及び脳波/筋電図/眼電図の変化が認められたが、公表文献で報告されているイヌのカタプレキシーの電気生理学的及び行動学的特徴と異なるものであった（詳細は「（i）＜資料の概略＞（2）3）類薬のイヌ毒性試験において認められた特別食の提示後の行動変化に関する薬力学的検討」の項参照）。以上の結果より申請者は、イヌで認められた行動変化はカタプレキシーではなく、薬理作用に関連した睡眠圧の亢進に伴うものであり、これらの一般状態変化は、本剤及び他のオレキシン受容体アンタゴニストを用いた臨床試験でも認められていないことから、イヌに特異的な変化と判断している。

5) 有色ラットの 3 日間経口投与光毒性試験（4.2.3.7.7: TT■9013）

本薬は紫外部に吸収帯を有することから、光毒性試験が実施された。有色ラット（Long-Evans、雌 5 例/群）に、SDF 懸濁液として本薬 0（溶媒対照）、50 又は 325 mg/kg/日が 3 日間経口投与され、試験 3 日の投与約 2 時間後に 30 分間の紫外線照射が実施された。その結果、眼及び皮膚に紫外線照射による光毒性所見は観察されなかった。

＜審査の概略＞

（1）ラットがん原性試験で認められた網膜萎縮所見について

機構は、ラットがん原性試験（4.2.3.4.1: TT■6025）において網膜萎縮が認められているが、その発現機序について、飼育環境における光照射量の影響を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、網膜萎縮の発現機序について、以下のとおり説明した。

- ① ラットがん原性試験では、長期飼育による動物の状態悪化等により、多くの動物のケージを移動させていたことから、飼育環境における光照射量と網膜萎縮の発現との関連性について明らかにすることはできなかった。
- ② ラットがん原性試験における網膜萎縮の発現機序は現時点で明らかではないが、当該試験において認められた網膜萎縮（ごく軽度から軽度の外顆粒層及び視細胞層の消失）は、老齢アルビノラットで高頻度にみられ、多くの場合、アルビノラットの眼が光照射によるダメージに対する感受性が高いことに起因していると報告されている（Lai Y-L et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 17:634-638, 1978、Weibe I et al, *Virchows Arch A Path Anat Histol*, 362:145-156, 1974）。

③ ラットがん原性試験と同じ点灯 4 時間後に、ラットに最小有効用量を大きく上回る高用量（AUC で 1552 倍）の L-XXXXXXXXXX（OX1R/OX2R アンタゴニスト）を投与したところ、明期中の総覚醒期間が約 30 分/日延長した（「(i) <資料の概略> (2) 4) 治療用量以上のオレキシン受容体アンタゴニストのラット睡眠覚醒に対する作用」の項参照）。オレキシン受容体アンタゴニストによるこのような明期中の開眼時間の延長は、2 年間の試験における眼に対する累積光照射量の有意な増加及び光誘発性の眼毒性に関連している可能性が考察される。

その上で申請者は、ラットがん原性試験で認められた網膜萎縮に光照射量が関与しているとの仮説を検証するために、2 種（SD（アルビノ）及び Long Evans（有色））の雌ラットを用いた 12 ヶ月及び 18 ヶ月間の反復経口投与毒性試験を追加で実施し、本薬 200 mg/kg/日投与による網膜への影響を検討したことを説明した。そして申請者は、12 ヶ月間投与試験（参考 4.2.3.7.7: TTXXXXXX0005）では、12 ヶ月投与終了時にアルビノラットでは網膜萎縮の発現割合が溶媒対照と比較して高値を示したが、有色ラットでは網膜萎縮の発現は認められなかったこと、18 ヶ月間投与試験（参考 4.2.3.7.7: TTXXXXXX6012）では、9 ヶ月の中間剖検時にアルビノラットでのみ投与に関連した網膜萎縮所見が認められ、12 ヶ月の中間剖検時にはアルビノ及び有色ラットともに網膜萎縮所見が認められたが、有色ラットよりアルビノラットで高頻度かつ重症な所見が認められたことを説明した。以上より申請者は、ラットで認められた網膜萎縮は、光照射量が関与していると考えられること、当該所見に対しては眼の色素による網膜変化への保護作用が示されたことを説明した。

さらに申請者は、色素を有するヒトの眼ではアルビノ動物と比較して光誘発性の網膜萎縮に対する感受性は低いと考えられること、ラットがん原性試験（4.2.3.4.1: TTXXXXXX6025）において網膜萎縮が認められなかった投与量（雌: 40 mg/kg/日、雄: 80 mg/kg/日）における本薬の AUC はヒトに本剤 40 mg/日を経口投与したときの約 4～7 倍であり、ラット 6 ヶ月間又はイヌ 9 ヶ月間反復投与試験では、ヒトに本剤 40 mg/日を経口投与したときの AUC の 28～54 倍の曝露においても網膜萎縮は認められていないことから、ヒトにおける網膜萎縮の発現リスクは極めて低いと考えられることを説明した。その上で申請者は、第 I 相試験 29 試験²¹⁾の本剤単独投与群（782 例）及び第 III 相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）の本剤群（高用量群 1291 例、低用量群 493 例）において、網膜萎縮に関連する有害事象²²⁾の発現は認められなかったことを説明した。ただし申請者は、添付文書のその他の注意の項には、ラットがん原性試験において網膜萎縮所見が認められたことについて記載し、注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、網膜萎縮の発現について、現時点ではヒトにおける明確なリスクは示されていないものと考え、添付文書のその他の注意の項において注意喚起することに特段の問題はないと考える。

²¹⁾ 臨床薬理試験の安全性統合概要（5.3.5.3.1: R839）から、安全性評価が不十分であった日本人健康成人対象単回投与試験（5.3.3.3: 005）のパート I、本剤を他剤と併用した相互作用試験（5.3.3.4; 015、5.3.3.4; 016、5.3.3.4; 024）を除いた 29 試験。

²²⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

網膜血管造影異常、網膜生検異常、網脈絡膜萎縮、脈絡網膜障害、脈絡網膜瘢痕、黄斑網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮剥離、網膜嚢胞、網膜変性、網膜色素脱失、網膜沈着物、網膜剥離、網膜障害、網膜ジストロフィー、網膜滲出物、網膜線維症、網膜機能検査異常、網膜浮腫、網膜蒼白、網膜色素上皮症、網膜色素沈着、網膜瘢痕、網膜毒性及び網膜下線維症

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、外国人健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する試験（5.3.1.1: P020）、日本人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（5.3.1.1: P042）、製剤の比較試験（5.3.1.2: P007、5.3.1.2: P041）及び含量違い製剤間の生物学的同等性試験（5.3.1.2: P051）の成績が提出された。血漿未変化体及び代謝物（M9）濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法（定量下限: 1.0 ng/mL）により測定された。

なお、本剤の臨床試験において申請製剤は使用されておらず、後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）、長期安全性試験（5.3.5.1: P009）を含む 22 試験に使用された製剤（PMF 製剤）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）、食事の影響試験（5.3.1.1: P042、5.3.1.1: P020）を含む 12 試験に使用された製剤（FMI 製剤）²³⁾ 等、異なる治験製剤が使用された。このうち、PMF 製剤及び FMI 製剤については、PMF 製剤 10 mg 錠及び 30 mg 錠（各 1 錠）と FMI 製剤 40 mg 錠（1 錠）の溶出挙動に大きな差異は認められないことが確認されている。また、FMI 製剤及び申請製剤²⁴⁾の生物学的同等性については、FMI 製剤及び安定性試験用製剤 15 mg 錠²⁵⁾の溶出試験成績から、FMI 製剤及び申請製剤におけるフィルムコーティング量及び形状の変更の範囲が溶出挙動に影響を与えないことが考察された上で、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、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）を踏まえた検討が行われている。

(1) バイオアベイラビリティ

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例数: 静脈内投与 32 例、経口投与 16 例）を対象に、本薬 5、10、20 若しくは 30 mg を単回静脈内投与²⁶⁾又は本剤 10、20、40 若しくは 80 mg²⁷⁾を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった（5.3.3.1: P018）。また、臨床薬理試験 16 試験に基づいて実施された母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析において構築された 3-コンパートメント線形モデルに基づく単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）推定値は、本剤 10、20、40 及び 80 mg において、それぞれ 0.82、0.62、0.47 及び 0.37 であった（5.3.3.1: R611）。

²³⁾ FMI 製剤は、PMF 製剤の（ ）の濃度を % から % にするとともに、フィルムコーティング剤に着色剤を加えた製剤である。

²⁴⁾ 申請製剤は、素錠及びフィルムコーティングそれぞれの成分組成比に FMI 製剤からの変更はないものの、含量の異なる製剤間で単位面積当たりのフィルムコーティング量が同一となるように、FMI 製剤からフィルムコーティング量を変更した製剤である。なお、15 mg 錠については、形状が円形から楕円形に変更されている。

²⁵⁾ 安定性試験用製剤 15 mg 錠は、FMI 製剤 15 mg 錠及び申請製剤 15 mg 錠と、ものが、 が異なっており、 。なお、FMI 製剤 15 mg 錠の形状は円形であるのに対し、安定性試験用製剤 15 mg 錠及び申請製剤 15 mg 錠は楕円形である。

²⁶⁾ 5、10 及び 20 mg 投与時では 1 時間、30 mg 投与時では 1.5 時間かけて静脈内投与した。

²⁷⁾ 本剤 10 mg 錠は PMF 製剤が、20 mg 錠及び 40 mg 錠は FMI 製剤が使用された。なお、80 mg 群は 40 mg 錠を 2 錠投与した。

表 7 外国人健康成人に本剤を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	静脈内投与				経口投与			
	5	10	20	30	10	20	40	80
評価例数	8	8	8	8	16	16	16	16
$C_{\max}$ (μM) ^{a)}	0.543 [0.470, 0.627]	1.044 [0.904, 1.206]	1.751 [1.516, 2.023]	1.900 [1.645, 2.194]	0.456 [0.403, 0.516]	0.646 [0.572, 0.731]	0.956 [0.845, 1.082]	1.518 [1.342, 1.717]
$T_{\max}$ (h) ^{b)}	-	-	-	-	1.5 (1.0, 4.0)	1.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (0.5, 6.0)
$t_{1/2}$ (h) ^{c)}	9.2 ± 3.4	9.9 ± 5.2	13.5 ± 5.0	8.9 ± 1.7	12.1 ± 1.8	12.5 ± 2.6	12.6 ± 2.5	13.6 ± 2.9
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	3.46 [2.78, 4.32]	6.92 [5.54, 8.63]	15.10 [12.11, 18.84]	13.73 [11.00, 17.13]	5.32 [4.55, 6.23]	9.51 [8.12, 11.14]	16.21 [13.85, 18.98]	27.26 [23.28, 31.91]

自然対数変換値に対する、用量を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 静脈内投与では投与終了時点の血漿中未変化体濃度

b) 中央値 (最小値, 最大値)、c) 調和平均 ± ジャックナイフ法により計算した標準偏差

(2) 生物学的同等性

<外国人における成績>

外国人健康成人 (薬物動態評価例数各 60 例/パート) を対象に、本剤 15 mg 錠 (安定性試験用製剤) 2 錠及び 30 mg 錠 (FMI 製剤) 1 錠 (パート 1) 又は 20 mg 錠 (FMI 製剤) 2 錠及び 40 mg 錠 (FMI 製剤) 1 錠 (パート 2) を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 94.12 %信頼区間²⁸⁾ は、15 mg 錠 2 錠と 30 mg 錠 1 錠でそれぞれ 1.00 [0.97, 1.03] 及び 1.09 [1.01, 1.17]、20 mg 錠 2 錠と 40 mg 錠 1 錠でそれぞれ 1.03 [0.99, 1.06] 及び 0.97 [0.91, 1.03] であったことから、15 mg 錠と 30 mg 錠及び 20 mg 錠と 40 mg 錠はそれぞれ生物学的に同等であり、互換性を有することが示された (5.3.1.2: P051)。

(3) 食事の影響

<日本人における成績>

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本剤 (FMI 製剤) 40 mg を絶食下又は標準的朝食摂食後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (食後/絶食下投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.23 [1.02, 1.49] 及び 1.10 [1.02, 1.19] であり、 $C_{\max}$ にわずかな増加が認められた。また、食後投与では絶食下投与と比較して $T_{\max}$ の中央値が 1 時間延長したが、 $t_{1/2}$ はいずれの条件下でも同程度であった (5.3.1.1: P042)。

<外国人における成績>

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 13 例) を対象に、本剤 (FMI 製剤) 40 mg を絶食下又は高脂肪朝食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ²⁹⁾ の幾何平均値の比 (食後/絶食下投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.09 [0.90, 1.33] 及び 0.98 [0.91, 1.07] であり、 $C_{\max}$ にわずかな増加が認められた。また、食後投与では絶食下投与と比較して $T_{\max}$ の中央値が 1.5 時間延長したが、 $t_{1/2}$ はいずれの条件下でも同程度であった (5.3.1.1: P020)。

²⁸⁾ 本試験は 2 段階アダプティブデザインとして計画されていたため、多重性を考慮して有意水準は片側 5% から片側 2.94% に調整され、対応して 94.12 % の信頼係数の信頼区間が算出された。なお、パート 1 及び 2 ともに、中間解析により第 1 段階で生物学的同等性の基準を満たしたため、いずれのパートも第 2 段階は実施せず、第 1 段階に組み入れた被験者のみで本試験は完了した。

²⁹⁾ $AUC_{0-\infty}$ の評価例数は 12 例であった。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、本剤の申請用法・用量では食事のタイミングは規定されていないが、日本人及び外国人健康成人を対象とした食事の影響試験（5.3.1.1: P042、5.3.1.1: P020）において、食後投与で血漿中未変化体濃度の立ち上がりの遅延が認められていることから、食事の影響により本剤の入眠効果の発現が遅延する可能性及び食事の影響に関する注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）では、投与翌朝の血漿中濃度（ C_{9h} ）のみを測定したため、本剤の入眠効果についての直接的な薬物動態と薬力学の相関は確立できておらず、食事摂取で生じる投与 1 時間以内の血漿中濃度の差が入眠効果に対してどの程度影響するか否かは不明であることを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）では就寝前の本剤の服用に対して食事のタイミングを規定していなかったが、全体集団において統計学的に有意な入眠効果を示す結果が得られたこと、第Ⅲ相試験併合成績における第 2～7 夜の sTSO（主観的睡眠潜時）について、本剤の服用と食事の間隔（2 時間以内、2 時間超³⁰⁾）別の部分集団解析結果は表 8 のとおりであったことを説明した。そして申請者は、主観的評価である sTSO は 1 夜ごとの測定値では不安定であり、特に服用と食事の間隔が 2 時間以内の集団（全体の 17～18 %）では測定時点を通じて測定値のばらつきが大きいことから、結果の解釈には注意が必要であるものの、第 2 夜及び第 3 夜では食事の影響があるように見えることを説明した。一方で申請者は、第 4 夜～第 7 夜では一貫した影響は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、特に投与初期における本剤の入眠効果に対する食事の影響は否定できないものの、1 週間を通じた一貫した影響は認められていないことから、その影響は限定的であると考えられること、したがって添付文書における食事のタイミングに関する規定や注意喚起は必要ないことを説明した。

³⁰⁾ 一般的に食後 2 時間で胃での消化及び吸収はほぼ終了し、薬剤の吸収に及ぼす食事の影響もほぼなくなり空腹時と同じ状態と考えられることから、カットオフ値として 2 時間が選択された。

表 8 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）併合成績における食事のタイミング別の第2～7夜でのsTSO変化量の群間差（分）（すべての患者の観測値）

測定時点	服用と食事の間隔	投与群	評価例数	ベースライン	変化量	変化量の群間差 ^{a)}
第2夜	≤2時間（食後）	プラセボ	117	88.0 ± 85.8	-13.7 ± 44.9	
		本剤低用量群	85	91.9 ± 97.9	-13.1 ± 52.8	2.2 [-11.3, 15.6]
		本剤高用量群	126	83.3 ± 93.4	-16.6 ± 51.8	-1.5 [-13.6, 10.6]
	>2時間（空腹時）	プラセボ	592	67.2 ± 64.6	-8.8 ± 65.8	
		本剤低用量群	374	69.4 ± 57.9	-20.4 ± 50.2	-10.6 [-16.8, -4.5]
		本剤高用量群	594	71.4 ± 68.7	-22.9 ± 67.0	-11.9 [-17.3, -6.5]
第3夜	≤2時間（食後）	プラセボ	127	88.9 ± 94.2	-10.9 ± 68.9	
		本剤低用量群	70	87.0 ± 95.4	-7.9 ± 63.8	1.5 [-15.5, 18.5]
		本剤高用量群	118	85.3 ± 90.9	-16.6 ± 53.7	-3.6 [-18.2, 11.1]
	>2時間（空腹時）	プラセボ	580	67.8 ± 63.4	-7.3 ± 70.0	
		本剤低用量群	385	69.1 ± 56.7	-18.7 ± 53.1	-10.4 [-16.6, -4.2]
		本剤高用量群	587	71.9 ± 68.1	-24.0 ± 61.0	-14.1 [-19.6, -8.5]
第4夜	≤2時間（食後）	プラセボ	123	88.1 ± 95.9	-3.9 ± 69.7	
		本剤低用量群	88	100.1 ± 103.8	-13.5 ± 67.2	-9.9 [-27.6, 7.8]
		本剤高用量群	128	88.9 ± 100.0	-17.2 ± 67.3	-11.8 [-28.1, 4.4]
	>2時間（空腹時）	プラセボ	577	68.0 ± 63.6	-4.2 ± 73.6	
		本剤低用量群	372	66.7 ± 53.1	-12.9 ± 57.3	-9.4 [-16.5, -2.3]
		本剤高用量群	580	71.6 ± 70.3	-21.6 ± 67.8	-15.2 [-21.5, -8.9]
第5夜	≤2時間（食後）	プラセボ	126	88.4 ± 94.7	-6.7 ± 99.3	
		本剤低用量群	74	89.6 ± 90.0	-10.4 ± 62.6	-5.1 [-25.0, 14.9]
		本剤高用量群	128	81.5 ± 98.2	-23.0 ± 63.2	-19.5 [-36.6, -2.3]
	>2時間（空腹時）	プラセボ	573	66.2 ± 58.9	-3.1 ± 71.0	
		本剤低用量群	369	68.5 ± 56.9	-12.1 ± 59.3	-7.6 [-15.2, -0.1]
		本剤高用量群	574	72.9 ± 69.3	-19.2 ± 67.5	-11.9 [-18.6, -5.3]
第6夜	≤2時間（食後）	プラセボ	132	92.8 ± 100.7	-3.5 ± 68.1	
		本剤低用量群	84	90.0 ± 92.0	-16.5 ± 83.6	-17.2 [-36.0, 1.7]
		本剤高用量群	111	101.3 ± 116.9	-22.2 ± 70.0	-12.2 [-29.9, 5.5]
	>2時間（空腹時）	プラセボ	543	66.8 ± 62.7	-5.5 ± 73.6	
		本剤低用量群	362	66.7 ± 54.7	-14.3 ± 55.7	-9.3 [-17.0, -1.6]
		本剤高用量群	582	70.4 ± 66.5	-18.8 ± 78.7	-11.3 [-18.1, -4.5]
第7夜	≤2時間（食後）	プラセボ	135	96.7 ± 107.9	-9.9 ± 77.0	
		本剤低用量群	79	79.4 ± 78.4	-21.3 ± 47.8	-21.6 [-37.4, -5.8]
		本剤高用量群	122	89.3 ± 105.9	-15.8 ± 64.3	-6.3 [-20.3, 7.6]
	>2時間（空腹時）	プラセボ	563	65.7 ± 59.2	-5.8 ± 69.9	
		本剤低用量群	370	67.9 ± 56.2	-14.6 ± 52.2	-7.4 [-13.9, -0.8]
		本剤高用量群	581	71.1 ± 66.7	-22.7 ± 68.2	-13.5 [-19.3, -7.7]

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤群-プラセボ群（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）

年齢区分（65歳未満、65歳以上）、地域、性別、試験、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした混合効果モデルに基づく

機構は、本剤は就寝直前に服用することとされており、本剤の入眠効果の発現には服用直後の速やかな血漿中未変化体濃度の上昇が重要と考えること、食事の影響試験（5.3.1.1: P042、5.3.1.1: P020）では、食後投与時に血漿中未変化体濃度の立ち上がりの遅延が認められていること、提示された臨床試験成績からは本剤の入眠効果に及ぼす食事の影響は否定されていないことを踏まえると、食後投与時に投与直後に血漿中未変化体濃度が十分に上昇しないことにより、本剤の入眠効果の発現が遅延する可能性はあると考える。したがって機構は、食事のタイミングを規定していない第Ⅲ相試験において本剤の入眠効果が確認されていることを踏まえれば、用法・用量において食事のタイミングを規定する必要まではないと考えるものの、食後投与では空腹時投与と比較して投与直後の血漿中未変化体濃度が低下する可能性があることについては、添付文書において適切に情報提供し、注意喚起すべきと考える。なお機構は、食事のタイミングが本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.3: P005)、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1: P001、5.3.3.1: P003、5.3.3.1: P011、5.3.3.1: P012、5.3.3.1: P018)、特別な集団に関する試験 (5.3.3.3: P004、5.3.3.3: P017、5.3.3.3: P023、5.3.3.3: P027)、薬物相互作用試験 (5.3.3.4: P008、5.3.3.4: P013、5.3.3.4: P015、5.3.3.4: P016、5.3.3.4: P024、5.3.3.4: P026、5.3.3.4: P038)、薬力学試験 (5.3.4.1: P002、5.3.4.1: P010、5.3.4.1: P021、5.3.4.1: P022、5.3.4.1: P025、5.3.4.1: P035、5.3.4.1: P039、5.3.4.1: P040) 並びに原発性不眠症患者を対象とした国際共同後期第 II 相試験 (5.3.5.1: P006)、国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1: P028)、海外第 III 相試験 (5.3.5.1: P029) 及び海外長期投与試験 (5.3.5.1: P009) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3: PK009、4.2.2.3: PK010、4.2.2.6: PK015) の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

健康被験者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者由来のヒト血漿に本薬 2 μ M を添加したとき、本薬の血漿タンパク非結合率はいずれも約 1 % であった (4.2.2.3: PK009、4.2.2.3: PK010)。また、ヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパクに対する本薬 (2 μ M) の非結合率は、それぞれ 2.8 % 及び 0.4 % であった (4.2.2.3: PK009)。

CYP1A2、CYP2C、CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害抗体等を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討したとき、本薬 2 及び 20 μ M における M9 の生成阻害率は、抗 CYP3A 抗体で 80 及び 65 %、抗 CYP2C 抗体で 0 (影響認められず) 及び 31 %、ケトコナゾール (CYP3A 阻害剤) で 82 及び 70 %、N-3-ベンジル-フェノバルビタール (CYP2C19 阻害剤) で 0 (影響認められず) 及び 28 % であったこと等から、本薬の代謝には主に CYP3A が関与することが示唆された。また、ヒト肝ミクロソーム並びに組換え CYP3A4、CYP3A5 及び CYP2C19 を用いて反応速度解析を行った結果、モデルに基づく代謝物 M9 生成の K_m 値は、それぞれ 1.7、0.9、2.5 及び 8.0 μ M であったことから、本薬の代謝には CYP3A4 及び CYP3A5 の両方が関与している可能性が示唆された (4.2.2.6: PK002)。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬の阻害能を検討したとき、本薬は CYP2C19 及び CYP3A4 に対して弱い阻害作用を示した (IC_{50} : 5.3 μ M 及び 4.0 μ M)。また、本薬は CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示し、その k_{inact} 及び K_i 値はそれぞれ 0.14 min^{-1} 及び 12 μ M であった (4.2.2.6: PK002)。

ヒト肝細胞に本薬 0.1~20 μ M を添加し、CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2B6 誘導能を検討したとき、本薬添加後の各 CYP の mRNA レベルは本薬濃度 5 μ M で最大に達し、それぞれ溶媒対照と比較して 22 倍 (陽性対照のリファンピシンと比較して 0.43 倍)、4.8 倍 (陽性対照のオメプラゾールと比較して 0.2 倍) 及び 2.4 倍 (陽性対照のフェノバルビタールと比較して 0.19 倍) であったことから、主に CYP3A4 に対して弱い誘導作用が示された。なお、肝細胞に主な代謝物として M9 が認められたこと

から、申請者は、本薬の CYP3A4 誘導作用には M9 が関与している可能性があるとは判断している（4.2.2.6: PK002）。

in vitro において、P-糖タンパク（以下、「P-gp」）、乳癌耐性タンパク、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（以下、「OATP1B1」）及び有機カチオントランスポーター2（以下、「OCT2」）を介した輸送に対する本薬及び M9 の阻害能について検討したとき、P-gp に対する IC₅₀ 値は、本薬で 19 µM、M9 で 73 µM であり、申請者は、ヒトに本剤 40 mg/日を経口投与したときの血漿中の非結合型本薬及び M9 濃度（5～10 nM）を踏まえると、全身レベルで P-gp が阻害される可能性は低いと考えられるものの、腸管において P-gp を阻害する可能性はあるとは判断している。また、乳癌耐性タンパク及び OATP1B1 に対する IC₅₀ 値は本薬及び M9 とともに約 10 µM 以上、OCT2 に対する IC₅₀ 値は本薬で 1.3 µM 及び M9 で約 10 µM 以上であり、申請者は、ヒトに本剤 40 mg/日を経口投与したときの血漿中濃度を考慮すると、ヒトにおいて本薬及び M9 がこれらのトランスポーターの活性に影響を及ぼす可能性は低いとは判断している（4.2.2.6: PK002、4.2.2.6: PK015）。

（2）健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（FFP 製剤³¹⁾）4、10、20、50、76 若しくは 100 mg を朝食前、10 mg を標準的朝食摂取後又は 76 mg を就寝前に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、血漿中未変化体の AUC_{0-∞}及び C_{max} は用量比例性を示さなかった（5.3.3.3: P005）。

表 9 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与 タイミング	評価 例数	C _{max} (µM)	T _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (µM·h)
4	朝食前	12	0.244 [0.211, 0.282]	1.0 (0.5, 6.0)	7.3 ± 1.7	1.68 [1.45, 1.94]
10		12	0.408 [0.353, 0.473]	2.0 (0.5, 4.0)	7.3 ± 1.5	2.92 [2.51, 3.39]
10	朝食後	6	0.350 [0.287, 0.426]	3.0 (2.0, 4.0)	7.1 ± 1.4	3.56 [2.96, 4.27]
20	朝食前	12	0.709 [0.613, 0.820]	2.0 (1.0, 4.0)	7.5 ± 1.7	5.72 [4.94, 6.63]
50		12	1.029 [0.889, 1.191]	4.0 (2.0, 6.0)	9.3 ± 2.0	10.41 [8.97, 12.08]
76		12	1.595 [1.379, 1.845]	2.0 (1.0, 4.1)	8.4 ± 1.7	14.18 [12.22, 16.44]
76	就寝前	6	1.208 [0.995, 1.468]	4.0 (4.0, 6.0)	8.5 ± 2.2	15.55 [12.98, 18.63]
100	朝食前	6	1.801 [1.476, 2.198]	2.0 (1.0, 6.0)	9.0 ± 2.1	15.86 [13.19, 19.08]

自然対数変換値に対する、パート、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により計算した標準偏差

<外国人における成績>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤（FFP 製剤³¹⁾）4、10、20、50、76、90 及び 120 mg を朝食前、10 mg を高脂肪朝食摂取後又は 76 mg を就寝前に単回経口投与³²⁾したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、血漿中未変化体の AUC_{0-∞}及び C_{max} は 4～120 mg の範囲で用量比例性を示さなかったが、4～20 mg の範囲では用量比例性が示唆された（5.3.3.1: P001）。

³¹⁾ 開発初期の製剤であり、XXXXXXXXXXとしてXXXXXXXXXX（PMF 及び FMI 製剤で使用）ではなくXXXXXXXXXXが使用されている。

³²⁾ 被験者を 2 つのパネルに割り付け、パネル A では 4、20、76 及び 90 mg を朝食前並びに 76 mg を就寝前に投与し、パネル B では 10、50、76 及び 120 mg を朝食前並びに 10 mg を朝食後に投与した。

表 10 外国人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与 タイミング	評価 例数	C _{max} (μM)	T _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (μM·h)
4	朝食前	6	0.236 [0.182, 0.307]	1.0 (0.5, 2.0)	8.5 ± 2.8	1.8 [1.4, 2.4]
10		6	0.605 [0.465, 0.788]	1.0 (1.0, 2.0)	9.4 ± 3.8	5.1 [3.9, 6.6]
10	朝食後	6	0.330 [0.254, 0.430]	4.0 (4.0, 6.0)	10.0 ± 4.0	4.7 [3.6, 6.2]
20	朝食前	6	0.868 [0.667, 1.129]	2.0 (1.0, 4.0)	9.4 ± 2.6	7.7 [5.9, 10.0]
50		6	1.999 [1.535, 2.603]	1.0 (0.5, 2.0)	11.2 ± 4.0	17.2 [13.2, 22.4]
76 (パネル A)		5	2.026 [1.538, 2.669]	2.0 (0.5, 4.0)	9.0 ± 3.8	18.0 [13.7, 23.6]
76 (パネル B)		6	2.106 [1.619, 2.739]	2.0 (1.0, 4.0)	10.7 ± 5.2	23.5 [18.1, 30.6]
76	就寝前	6	1.290 [0.991, 1.680]	3.0 (2.0, 6.0)	10.7 ± 3.2	17.9 [13.8, 23.3]
90	朝食前	6	2.253 [1.732, 2.931]	2.0 (1.0, 2.0)	10.9 ± 4.1	22.4 [17.3, 29.2]
120		6	2.507 [1.926, 3.264]	2.0 (1.0, 6.0)	15.0 ± 6.7	34.1 [26.2, 44.4]

自然対数変換値に対する、パネル、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により計算した標準偏差

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤 (FFP 製剤³¹⁾) 10、20、40、80 及び 100 mg を就寝前に単回経口投与し、4 日間休薬した後、1 日 1 回 14 日間就寝前に反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。検討したすべての用量で、反復投与開始 2～3 日後までに定常状態に達し、AUC_{0-24h} の累積係数は 1.21～1.60 の範囲内であった。また、反復投与時の線形性を評価したところ、AUC 比 (反復投与 14 日の AUC_{0-24h}/単回投与時の AUC_{0-∞}) が用量間で一定であったことから、本剤 10～100 mg の範囲内で自己誘導又は自己阻害は示唆されなかった (5.3.3.1: P003)。

表 11 外国人健康成人男性に本剤を単回又は 14 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	評価 例数	C _{max} (μM)		T _{max} (h) ^{a)}		t _{1/2} (h) ^{b)}		AUC _{0-24h} (μM·h)	
		単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
10	6	0.356 [0.288, 0.440]	0.414 [0.335, 0.512]	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	7.7 ± 1.7	8.1 ± 2.3	3.43 [2.62, 4.49]	4.36 [3.33, 5.70]
20	6 ^{c)}	0.572 [0.463, 0.708]	0.574 [0.458, 0.719]	2.0 (1.0, 4.0)	4.0 (2.0, 4.0)	8.4 ± 1.7	9.2 ± 0.9	5.03 [3.84, 6.58]	6.08 [4.60, 8.04]
40	6 ^{d)}	0.802 [0.640, 1.005]	1.080 [0.873, 1.336]	2.0 (0.5, 4.0)	2.0 (1.0, 2.0)	8.6 ± 1.1	9.4 ± 1.5	8.53 [6.45, 11.28]	10.64 [8.13, 13.92]
80	6	1.329 [1.075, 1.644]	1.488 [1.203, 1.841]	2.0 (2.0, 6.0)	2.0 (2.0, 4.0)	10.0 ± 5.2	11.2 ± 5.3	11.48 [8.77, 15.01]	18.32 [14.00, 23.97]
100	6	1.425 [1.152, 1.763]	2.085 [1.686, 2.579]	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 8.0)	12.6 ± 7.0	14.5 ± 7.0	18.10 [13.83, 23.68]	27.62 [21.11, 36.14]

自然対数変換値に対する、投与群、投与日及び投与群と投与日の交互作用を固定効果、投与群内被験者を変量効果とした混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により計算した標準偏差

c) 反復投与 14 日目の評価例数は 5 例、d) 単回投与時の評価例数は 5 例

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、¹⁴C 標識体 (本薬)³³⁾ 50 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 1.0～2.0 時間後に C_{max} (4.98 ± 2.42 μM eq.) に達し、投与 14 日後までの尿及び糞中には、投与放射能のそれぞれ 23.0 ± 6.3 及び 66.4 ± 5.5 % が排泄された。投与 24 時間後までの血漿中には M9 及び未変化体が、投与 48 時間後までの尿中には M4 及び M19 (M4 のグルクロン酸抱合体) が、投与 10 日後までの糞中には M4 及び M18 (M4 の酸化体) が主に検出された。尿中に未変化体は認められず、糞中の未変化体は痕跡程度であった (5.3.3.1: P012)。

³³⁾ ¹⁴C 標識体 (本薬) を 10 mg 含有する液体 () 充てんカプセル剤。

(3) 内因性要因の検討

<外国人における成績>

1) 年齢の影響

外国人健康高齢者（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤（FFP 製剤³¹⁾）16 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、健康高齢女性における血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は健康高齢男性と比較して高値を示した（5.3.3.3: P004）。

表 12 外国人健康高齢者に本剤 16 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{max} (μM)	T_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ (μM·h)
高齢男性	8	0.590 [0.505, 0.690]	1.0 (1.0, 2.0)	12.0 ± 2.3	5.78 [4.53, 7.38]
高齢女性	8	0.761 [0.652, 0.889]	1.0 (0.5, 2.0)	15.0 ± 4.1	8.99 [7.04, 11.47]

自然対数変換値に対する、集団（高齢男性/高齢女性）を因子とした分散分析モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により算出した標準偏差

外国人健康高齢者（薬物動態評価例数 35 例）を対象に、本剤（PMF 製剤）30 mg を 1 日 1 回 21 日間就寝前に反復経口投与及び 40 mg を 1 日 1 回 7 日間就寝前に反復経口投与したとき、投与 1 日目及び最終投与日の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、異なる試験間での比較であるものの、外国人健康成人男性（表 11）と比較して C_{max} 及び AUC_{0-24h} は高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長が認められた（5.3.3.3: P027）。

表 13 外国人健康高齢者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化の薬物動態パラメータ

用量 (mg)		30	40
評価例数		19	16
C_{max} (μM)	1 日目	0.940 [0.800, 1.105]	1.139 [0.965, 1.343]
	最終日	1.133 [0.960, 1.337] ^{c)}	1.336 [1.132, 1.575]
T_{max} (h) ^{a)}	1 日目	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (0.5, 6.0)
	最終日	2.0 (1.0, 6.0) ^{c)}	2.0 (1.0, 10.1)
$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	1 日目	-	-
	最終日	16.4 ± 3.7 ^{c)}	18.4 ± 4.4
AUC_{0-24h} (μM·h)	1 日目	10.30 [8.95, 11.85]	13.36 [11.40, 15.66]
	最終日	14.93 [12.94, 17.21] ^{c)}	17.88 [15.25, 20.96]

自然対数変換値に対する、投与日、性別、投与日と性別の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値、-: 算出せず

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により算出した標準偏差

c) 17 例

2) 肝機能の影響

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9、薬物動態評価例数 8 例）並びに人種、年齢、性別及び BMI をマッチングさせた外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本剤（PMF 製剤）20 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、健康成人と比較して中等度肝機能障害患者で $t_{1/2}$ のわずかな延長が認められた（5.3.3.3: P017）。

表 14 外国人健康成人及び中等度肝機能障害患者に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{max} (μM)	T_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ (μM·h)
健康成人	8	0.854 [0.636, 1.147]	1.0 (1.0, 2.0)	14.7 ± 3.9	13.73 [10.09, 18.69]
中等度肝機能障害患者	8	0.800 [0.603, 1.062]	1.0 (1.0, 2.1)	19.1 ± 10.6	14.09 [10.48, 18.93]

自然対数変換値に対する、対象患者（健康成人/中等度肝機能障害患者）を要因、人種、性別、年齢、BMI を共変量とした共分散分析モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により算出した標準偏差

3) 腎機能の影響

重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス（以下、「CLcr」）： ≤ 30 mL/min、薬物動態評価例数 8 例）並びに人種、年齢、性別及び BMI をマッチングさせた外国人健康成人（CLcr： ≥ 80 mL/min、薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本剤（PMF 製剤）20 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった（5.3.3.3: P023）。

表 15 外国人健康成人及び重度腎機能障害患者に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	$C_{\max}$ (μ M)	$T_{\max}$ (h) ^{b)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ (μ M·h)
健康成人	8	0.724 [0.630, 0.832]	1.0 (0.5, 2.0)	13.5 $\pm$ 2.7	9.81 [7.72, 12.47]
重度腎機能障害患者	8	0.830 [0.723, 0.952]	2.0 (1.0, 2.0)	13.5 $\pm$ 6.2	11.98 [9.45, 15.20]

自然対数変換値に対する、対象患者（健康成人/重度腎機能障害患者）を要因とし、性別、年齢及び BMI を共変量とした共分散分析モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 中央値（最小値, 最大値）、b) 調和平均 $\pm$ ジャックナイフ法により算出した標準偏差

(4) 薬物相互作用試験

<外国人における成績>

1) ケトコナゾール

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、本剤（FFP 製剤³¹⁾）4 mg を単回経口投与又はケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、2 日目に本剤 4 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（ケトコナゾール併用時/本剤単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.23 [1.05, 1.44] 及び 2.79 [2.35, 3.31] であり、血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ はケトコナゾール併用時に高値を示した（5.3.3.4: P008）。

2) リファンピシン

外国人健康成人（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、本剤（PMF 製剤）40 mg を単回経口投与又はリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 17 日間反復経口投与し、14 日目に本剤 40 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（リファンピシン併用時/本剤単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.36 [0.31, 0.42] 及び 0.12 [0.11, 0.14] であり、リファンピシン併用時の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は本剤単独投与時と比較して低値を示した（5.3.3.4: P038）。

3) ジルチアゼム

外国人健康成人（薬物動態評価例数 18~20 例）を対象に、本剤（PMF 製剤）20 mg を単回経口投与又はジルチアゼム 240 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、2 日目に本剤 20 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（ジルチアゼム併用時/本剤単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.22 [1.09, 1.36] 及び 2.05 [1.82, 2.30] であり、血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ はジルチアゼム併用時に高値を示した（5.3.3.4: P038）。

4) ミダゾラム

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、ミダゾラム塩酸塩 2 mg を単回経口投与又は本剤（PMF 製剤）80 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、1、4 及び 14 日目の本剤投与 2 時間後にミダゾラム塩酸塩 2 mg を経口投与したとき、本剤投与 1 日目ではミダゾラムの薬物動態に対して本剤の併用による影響は認められなかったが、14 日目における血漿中ミダゾラムの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.23 [1.07, 1.41] 及び

1.47 [1.30, 1.67] であり、ミダゾラム単独投与時と比較して本剤併用時においてミダゾラムの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は高値を示した (5.3.3.4: P015)。

5) 経口避妊薬

外国人健康成人女性 (薬物動態評価例数 17~19 例) を対象に、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.035 mg 及び norgestimate 0.250 mg を含有) を単回経口投与又は本剤 (PMF 製剤) 40 mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与し、14 日目に同経口避妊薬を併用経口投与したとき、血漿中エチニルエストラジオールの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (本剤併用時/非併用時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.94 [0.83, 1.06] 及び 1.07 [0.99, 1.16]、血漿中 norelgestromin³⁴⁾ の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (本剤併用時/非併用時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.08 [0.95, 1.23] 及び 1.16 [1.11, 1.20] であり、本剤の併用による影響は認められなかった (5.3.3.4: P013)。

6) ワルファリン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 12~14 例) を対象に、ワルファリン 30 mg を単回経口投与又は本剤 (PMF 製剤) 40 mg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与し、14 日目にワルファリン 30 mg を併用経口投与したとき、血漿中 R (+) エナンチオマーの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (本剤併用時/非併用時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.95 [0.87, 1.03] 及び 0.99 [0.94, 1.04]、血漿中 S (-) エナンチオマーの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (本剤併用時/非併用時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.95 [0.86, 1.05] 及び 0.99 [0.95, 1.04] であり、本剤の併用による影響は認められなかった (5.3.3.4: P024)。

7) ジゴキシシン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 19 例) を対象に、ジゴキシシン 0.5 mg を単回経口投与又は本剤 (PMF 製剤) 40 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、4 日目にジゴキシシン 0.5 mg を併用経口投与したとき、血漿中ジゴキシシンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-last} 並びにジゴキシシンの腎クリアランスの幾何平均値の比 (本剤併用時/非併用時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.21 [1.05, 1.40]、1.27 [1.12, 1.43] 及び 0.94 [0.82, 1.08] であり、ジゴキシシン単独投与時と比較して本剤併用時においてジゴキシシンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は高値を示したが、腎クリアランスに対する本剤の併用による影響は認められなかった (5.3.3.4: P016)。

8) パロキセチン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 18~21 例) を対象に、本剤 (FMI 製剤) 40 mg を 1 日 1 回 4 日間就寝前に反復経口投与又はパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回 15 日間朝に反復経口投与し、そのうち 11~14 日目の就寝前に本剤 (FMI 製剤) 40 mg を 1 日 1 回 4 日間反復併用経口投与したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (パロキセチン併用時/本剤単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.05 [0.96, 1.15] 及び 0.97 [0.92, 1.03] であり、パロキセチンの併用による影響は認められなかった。なお、精神運動機能を数値符号置換テスト (以下、「DSST」) により評価した結果、本剤とパロキセチンの併用による影響は認められなかった (5.3.3.4: P026)。

³⁴⁾ norgestimate の活性代謝物。

(5) 薬力学試験

<外国人における成績>

1) QT/QTc 間隔に対する影響

外国人健康成人（薬力学評価例数 45～48 例）を対象に、プラセボ、本剤（PMF 製剤）60 及び 150/240 mg³⁵⁾ 並びにモキフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、交叉比較法にて QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。本剤及びモキフロキサシン投与後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボとの差の平均値及びその 90%信頼区間は、最大でそれぞれ 4.13 [2.03, 6.23] msec (150/240 mg 投与 8 時間後) 及び 11.08 [8.99, 13.16] msec (投与 3 時間後) であった。以上より申請者は、本剤は臨床的に意味のある QTc 間隔の延長を引き起こさないと判断している（5.3.4.1: P022）。

2) 自動車運転能力に対する影響

外国人健康成人（薬力学評価例数 27～28 例）を対象に、プラセボ、本剤（PMF 製剤）20 及び 40 mg を就寝前に 8 日間反復経口投与並びにゾピクロン 7.5 mg を 1 及び 8 日目の就寝前に経口投与し、各期の 2 及び 9 日目（1 及び 8 日目の治験薬投与約 9 時間後）に自動車走行検査を行い、交叉比較法にて翌日の自動車運転能力に対する影響を検討した。本剤 20 及び 40 mg 並びにゾピクロン投与後の側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差（以下、「SDLP」）³⁶⁾ について、プラセボとの差の平均値及びその 90%信頼区間は、2 日目で 1.01 [0.36, 1.66]、1.66 [1.01, 2.31] 及び 2.14 [1.49, 2.79] cm、9 日目で 0.48 [-0.18, 1.13]、1.31 [0.65, 1.96] 及び 1.45 [0.79, 2.10] cm であった。SDLP のプラセボとの差の対称性について検討したところ、本剤 20 mg では 2 日目において、本剤 40 mg 及びゾピクロンでは 2 及び 9 日目において、SDLP のプラセボとの差が 2.4 cm を超えた被験者の割合が-2.4 cm 未満の被験者の割合よりも有意に高かった。また、本剤 40 mg 及びゾピクロン単回投与約 11 時間後の評価において、単語の再生能力及び DSST の正答数がプラセボと比べて有意に減少し、本剤 20 及び 40 mg 並びにゾピクロン単回投与約 11 時間後の評価において、身体の高さの範囲が有意に増加した。なお、傾眠の発現に伴う自動車走行検査の中止が、本剤 40 mg 投与時に 3 例、本剤 20 mg 投与時に 2 例認められた（5.3.4.1: P035）。

外国人健康高齢者（薬力学評価例数 24 例）を対象に、プラセボ、本剤 15 及び 30 mg³⁷⁾ を就寝前に 8 日間反復経口投与並びにゾピクロン 7.5 mg を 1 及び 8 日目の就寝前に単回経口投与し、各期の 2 及び 9 日目（1 及び 8 日目の治験薬投与約 9 時間後）に自動車走行検査を行い、交叉比較法にて翌日の自動車運転能力に対する影響を検討した。本剤 15 及び 30 mg 並びにゾピクロン投与後の SDLP について、プラセボとの差の平均値及びその 90%信頼区間は、2 日目で-0.43 [-1.10, 0.23]、0.37 [-0.30, 1.03] 及び 1.89 [1.22, 2.55] cm、9 日目で 0.09 [-0.58, 0.76]、0.60 [-0.06, 1.27] 及び 1.17 [0.51, 1.84] cm であった。ゾピクロンでは 2 及び 9 日目において、SDLP のプラセボとの差が 2.4 cm を超えた被験者の割合が-2.4 cm 未満の被験者の割合よりも有意に高かった。また、8 日目のゾピクロン投与約 11 時間後の評価において、単語の再生能力がプラセボと比べて有意に減少した（5.3.4.1: P039）。

³⁵⁾ 試験開始当初は、すべての被験者に 60 及び 240 mg を投与する計画であったが、240 mg 投与において、胸痛（重篤な有害事象）1 例及び呼吸抑制 1 例が認められたことから、最大投与量が 240 mg から 150 mg に変更となった（240 mg 投与例: 18 例、150 mg 投与例: 29 例）。なお、150 及び 240 mg のデータは併合して解析された。

³⁶⁾ 血中アルコール濃度が 0.5 mg/mL の場合に認められる運転能力低下に基づき、SDLP の平均値が 2.4 cm 以上増加した場合に臨床的に意味があるずれ幅とされた。

³⁷⁾ 本剤 15 mg 錠は FMI 製剤が、30 mg 錠は PMF 製剤が使用された。

(6) 母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析

1) 健康被験者における検討

日本人及び外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験 16 試験³⁸⁾ から得られた空腹下で本剤 10～80 mg を経口投与した際の血漿中未変化体濃度データ (321 例・5157 時点) を用いた母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施され、本薬の薬物動態は、用量依存的な相対的 BA、ラグタイムを有するシグモイド型の吸収、一次末梢コンパートメントへの線形分布及び二次末梢コンパートメント (深部組織) への飽和性分布並びに一次線形消失を伴う 3 コンパートメント乳頭状モデルによって記述された。また、内因性及び外因性要因 (年齢、BMI、体重、CLcr、推定糸球体ろ過量、肥満度、腎障害、民族、人種、性別及び投与時刻 (朝/就寝前)) が本薬の薬物動態に及ぼす影響について検討した結果、相対的 BA と一次吸収速度定数に対して投与時刻が、見かけの経口クリアランスに対して BMI 及び性別が統計学的に有意な予測因子であり、見かけの中心分布容積に対して統計学的に有意な予測因子は認められなかった (5.3.5.3.4.2: R613)。

日本人及び外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験 15 試験³⁹⁾ から得られた空腹下で本剤 10～80 mg を経口投与した際の血漿中未変化体濃度データ (283 例) を用いて、本剤投与約 9 時間後 (7～13 時間) の血漿中未変化体濃度 (以下、「C_{9h}」) と AUC_{0-∞}、AUC_{0-24h} 及び C_{max} の関係が線型モデルにより記述された。また、内因性及び外因性要因 (用量、投与時刻 (午前又は午後)、単回/反復投与の別、年齢 (高齢/非高齢)、性別、BMI、CLcr、人種 (日本人/非日本人)) の影響を検討した結果、C_{9h}-AUC_{0-∞} モデルに対して BMI 及び投与時刻が、C_{9h}-AUC_{0-24h} モデルに対して用量、投与時刻及び BMI が、C_{9h}-C_{max} モデルに対して用量及び投与時刻が統計学的に有意な共変量であった (5.3.5.3.4.3: R614)。

2) 患者における検討

日本人及び外国人原発性不眠症患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁴⁰⁾ から得られた C_{9h} データ (1644 例・2646 時点) を用いた副次的 PPK 解析が実施され、E_{max} モデルを基にした用量-C_{9h} モデルが構築された。また、内因性及び外因性要因 (年齢 (歳又は高齢/非高齢)、BMI、性別、人種、民族、コホート (Q/PQ/その他)、CLcr、CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用) が原発性不眠症患者集団の C_{9h} に及ぼす影響を検討した結果、年齢 (高齢/非高齢)、BMI、性別及び CLcr が統計学的に有意な予測因子であった (5.3.5.3.4.5: R616)。

日本人及び外国人原発性不眠症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1: P006、第Ⅰ期) 及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029) 併合データ (中途覚醒時間 (wakefulness after persistent sleep onset; 以下、「WASO」) 及び持続睡眠潜時 (latency to onset of persist sleep; 以下、「LPS」): 1775 例・6200 件超、主観的総睡眠時間の平均値 (mean subjective total sleep time; 以下、「sTSTm」)、主観的睡眠潜時の平均値 (mean subjective time-to-sleep onset; 以下、「sTSOm」)、主観的中途覚醒時間の平均値 (mean subjective wakefulness after persistent sleep onset; 以下、「sWASOm」) 及び DSST: 2285 例・約 17000 件) を用いて、用量と WASO、LPS、sTSTm、sTSOm 及び sWASOm を指標とした有効性に関

³⁸⁾ 5.3.1.1: P020、5.3.1.1: P042、5.3.1.2: P007、5.3.1.2: P041、5.3.3.1: P018、5.3.3.3: P017、5.3.3.3: P023、5.3.3.3: P027、5.3.3.4: P013、5.3.3.4: P015、5.3.3.4: P026、5.3.3.4: P038、5.3.4.1: P010、5.3.4.1: P021、5.3.4.1: P022、5.3.4.1: P040

³⁹⁾ 5.3.1.1: P020、5.3.1.1: P042、5.3.1.2: P007、5.3.1.2: P041、5.3.3.1: P018、5.3.3.3: P017、5.3.3.3: P023、5.3.3.3: P027、5.3.3.4: P013、5.3.3.4: P015、5.3.3.4: P026、5.3.3.4: P038、5.3.4.1: P010、5.3.4.1: P022、5.3.4.1: P040

⁴⁰⁾ 5.3.5.1: P006、5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009

する曝露量-反応モデル並びに C_{9h} と DSST を指標とした安全性に関する曝露量-反応モデルが構築された。その結果、LPS 及び高齢者の sWASOm を除き、用量依存的な入眠及び睡眠維持効果の増加並びに精神運動機能の低下が示唆された (5.3.5.3.4.6: R617)。

日本人及び外国人原発性不眠症患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁴⁰⁾ 併合データ (2602 例・2820 件) を用いて、 C_{9h} と翌日への持越し効果に関連する有害事象 (傾眠及び疲労) を指標とした曝露量-反応モデルが構築された。 C_{9h} と傾眠の発現割合の関係は E_{max} 型のロジスティック回帰モデル、 C_{9h} と疲労の発現割合の関係は二相型のロジスティック回帰モデルにより記述され、傾眠モデルにおいては、BMI、人種、民族及び疾患重症度の影響が認められた (5.3.5.3.4.4: R615)。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因について

1) 内因性要因について

① 人種 (日本人及び外国人) について

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

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028) の投与 3 ヶ月後に測定された日本人及び外国人の C_{9h} 値は図 2 のとおりであり、その分布はいずれの用量においても日本人及び外国人間で視覚的に概ね同様であったことを説明した。なお申請者は、PPK 解析モデル (5.3.5.3.4.2: R613) に第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁴⁰⁾ の患者背景データを適用し、高齢及び非高齢不眠症患者に本剤をそれぞれ 30 及び 40 mg/日投与した際の定常状態での AUC_{0-24h} 及び C_{max} をシミュレーションした結果においても、日本人での本薬の曝露量は外国人と比較して約 15~20 %低いと予測されたことを説明した。その上で申請者は、健康被験者を対象とした統合解析 (5.3.5.3.4.1: R612) 及び健康被験者又は不眠症患者を対象とした PPK 解析 (5.3.5.3.4.2: R613、5.3.5.3.4.5: R616) では一貫して BMI の影響が認められ、BMI が高値を示す被験者において曝露量が高値を示す傾向が示唆されたこと、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁴⁰⁾ では外国人と比較して日本人では BMI (中央値 (最小値, 最大値)) が低値を示していたこと (外国人 (1024 例): 26.14 (16.03, 41.71)、日本人 (117 例): 22.20 (16.79, 31.11)) から、PPK 解析 (5.3.5.3.4.2: R613) において日本人及び外国人で予測された曝露量の差異は、主に両者の BMI の差に起因したものと考えることを説明した。以上より申請者は、日本人であることを根拠に用量調節を必要とする明らかな薬物動態の差異は認められなかったことを説明した。

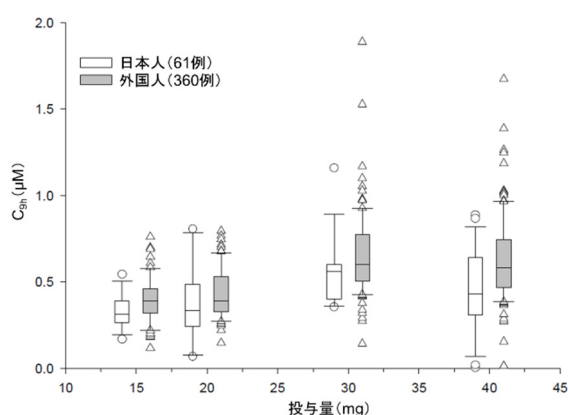


図 2 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028) の投与 3 ヶ月後における日本人及び外国人別の C_{9h} 値
(箱ひげ図の箱と中心線: 25~75 パーセンタイルと中央値、箱ひげ図のひげ: 10 及び 90 パーセンタイル、記号: 外れ値)

機構は、提出された臨床薬理試験成績及び PPK 解析による本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因の検討内容を踏まえると、日本人及び外国人における薬物動態は概ね類似しており、人種の違いが本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

② 年齢（非高齢者及び高齢者）について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）において、非高齢者及び高齢者で異なる用量を設定することとした経緯について、本薬の薬物動態に及ぼす年齢の影響を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、健康非高齢者に本剤 40 mg/日を 4 日間反復経口投与した試験（5.3.3.4: P026）並びに健康高齢者に本剤 30 及び 40 mg/日をそれぞれ 21 及び 7 日間反復経口投与した試験（5.3.3.3: P027）における定常状態での血漿中未変化体濃度の推移を視覚的に比較したところ（図 3）、同一用量では非高齢者と比較して高齢者で曝露量がわずかに高いことが示唆されたことを説明した。一方で申請者は、当該比較（図 3）において、高齢者に本剤 30 mg/日及び非高齢者に本剤 40 mg/日を反復投与したときの薬物動態プロファイルに類似性が認められたことを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験立案当時は、本剤の高齢者への投与経験は少なかったこと、一般的に高齢者では不眠症治療薬に対する感受性が潜在的に高いと言われていることを考慮し、高齢者と非高齢者で同程度の曝露量が得られるように、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）では、高用量として、高齢者には 30 mg/日、非高齢者には 40 mg/日を、低用量として、高齢者には 15 mg/日、非高齢者には 20 mg/日を選択したことを説明した。そして申請者は、上記の用量設定で実施した第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）における定常状態での C_{9h} 値⁴¹⁾の分布は図 4 のとおりであり、高齢者と非高齢者で C_{9h} 値の中央値及び分布は類似していたことを説明した。

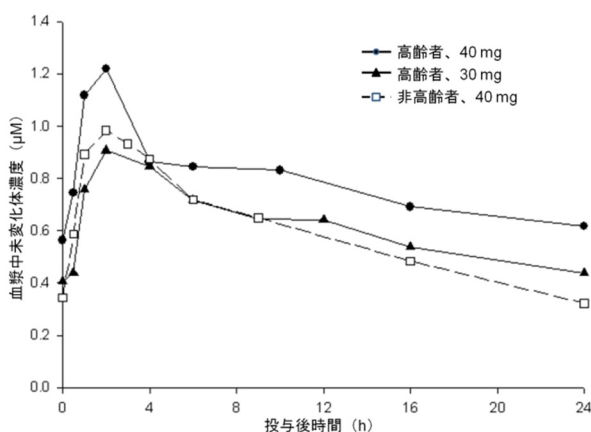


図 3 高齢者又は非高齢者対象反復経口投与試験（5.3.3.4: P026、5.3.3.3: P027）における血漿中未変化体濃度の推移（高齢者・40 mg/日：投与 7 日目、高齢者・30 mg/日：投与 21 日目、非高齢者・40 mg/日：投与 4 日目）

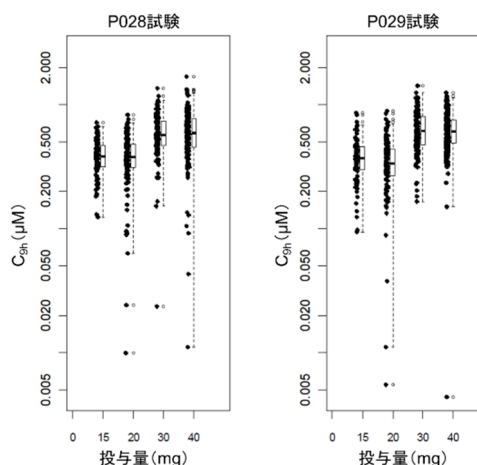


図 4 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）における定常状態での用量別の C_{9h} 値の分布（高齢者: 15 及び 30 mg/日、非高齢者: 20 及び 40 mg/日）

機構は、提示された臨床試験成績から、薬物動態の観点からは、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）における高齢者及び非高齢者での異なる用量の設定に大きな問題はないと考え

⁴¹⁾ 定常状態での C_{9h} 値は、本剤投与 3 日目以降（14、28 及び 90 日目）に採取した検体で、投与 7～13 時間後に得られた検体について、本薬未変化体の血漿中濃度を患者ごとに幾何平均して算出された。 C_{9h} 値が定量下限未満であった場合は計算から除外し、ある患者で 1 時点のみで濃度データが得られた場合は、当該時点の値をその患者の定常状態での C_{9h} 値とした。なお、006 試験のデータを含める場合、006 試験については本剤投与 14 及び 28 日目に採取した検体で、投与 7～13 時間後に得られた検体が用いられた。

るが、最終的な高齢者及び非高齢者に対する用量の適切性については、本剤の有効性及び安全性に係る臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある、「4. (iii) <審査の概略> (1) 4) 非高齢者及び高齢者を同一の試験で評価したことの適切性について」の項において引き続き議論したいと考える。

③ 性別及び BMI について

機構は、健康被験者を対象とした PPK 解析 (5.3.5.3.4.2: R613) において、本薬の見かけの経口クリアランスに対する BMI 及び性別の影響が認められているが、これらの因子による用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁴⁰⁾の 20 mg 群及び 40 mg 群それぞれにおける、BMI 区分及び/又は男女別で層別した定常状態での C_{9h} 値⁴¹⁾は表 16 のとおりであったことを説明した。そして申請者は、標準体重患者と比べ前肥満又は肥満患者において C_{9h} 値の若干の増加がみられたものの、標準体重女性患者と肥満女性患者との C_{9h} 値の差異は 20 mg 群及び 40 mg 群ともに 20 %未満、男性及び女性患者全体集団の差異は 20 mg 群及び 40 mg 群ともに 5 %未満であり、その差はわずかであったことから、臨床的に大きな影響はみられないと考えられることを説明した。以上より申請者は、薬物動態の観点から性別又は BMI 別に特別な用量調節を行う必要はないと考えることを説明した。

表 16 後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における定常状態での BMI 別及び/又は性別の C_{9h} 値 (μM)

BMI 区分 ^{a)}	20 mg 群			40 mg 群		
	男性	女性	全体	男性	女性	全体
低体重	0.213 ^{b)} [1]	0.128 (0.095, 0.251) [5]	0.171 (0.103, 0.242) [6]	0.300, 0.406, 0.400 ^{b)} [3]	0.500 (0.370, 0.521) [9]	0.408 (0.358, 0.508) [12]
標準	0.308 (0.248, 0.411) [49]	0.333 (0.271, 0.415) [90]	0.323 (0.260, 0.414) [139]	0.536 (0.437, 0.634) [65]	0.539 (0.413, 0.653) [150]	0.538 (0.414, 0.652) [215]
前肥満	0.380 (0.306, 0.453) [39]	0.388 (0.302, 0.514) [55]	0.384 (0.304, 0.492) [94]	0.617 (0.449, 0.789) [103]	0.671 (0.513, 0.860) [118]	0.642 (0.492, 0.820) [221]
肥満	0.325 (0.228, 0.442) [13]	0.399 (0.316, 0.479) [29]	0.353 (0.300, 0.465) [42]	0.614 (0.529, 0.730) [37]	0.623 (0.499, 0.834) [51]	0.619 (0.511, 0.775) [88]
全体	0.335 (0.262, 0.442) [102]	0.351 (0.276, 0.466) [180]	0.343 (0.271, 0.451) [282]	0.575 (0.449, 0.738) [208]	0.582 (0.458, 0.754) [328]	0.581 (0.452, 0.750) [536]

中央値 (25 パーセンタイル値, 75 パーセンタイル値) [評価例数]

a) 低体重: BMI < 18.5、標準: 18.5 ≤ BMI < 25、前肥満: 25 ≤ BMI < 30、肥満: BMI ≥ 30

b) 個々の値

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、性別及び BMI の血漿中未変化体濃度への影響は限定的であり、必ずしも性別又は BMI 別に用量調節を必須とする必要はないと考えるが、特に BMI が高い患者では本薬の曝露量が高くなる可能性があることについては、医師等の医療従事者及び患者向け資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

2) 外因性要因について

機構は、本薬は主に CYP3A により代謝されることから、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の薬物動態へ及ぼす影響及び用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、高齢者に本剤 15 又は 30 mg を投与した際の本薬の曝露量は、非高齢者に 20 又は 40 mg を投与した際の曝露量に相当することから、以降の説明は、非高齢者についてのみ言及することを説明した。その上で申請者は、本剤 4 mg と強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4: P008) 及び本剤 10～80 mg を経口投与した用量比例性試験 (5.3.3.1: P018) 成績から、非高齢者に本剤 15 及び 20 mg をケトコナゾール併用下で単回投与した際の本薬未変化体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (幾可平均値及びその 95 %信頼区間 (以下同様)) を推定したところ、それぞれ 28.38 [20.27, 39.74] 及び 30.56 [21.83, 42.79] $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ であり、本剤 40 mg を単独で単回投与した際の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (14.26

[13.42, 15.12] $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ 、5.3.5.3.4.1: R612) と比較して約 2 倍高くなると予想されたことを説明した。したがって申請者は、低用量 (15 又は 20 mg) であっても、強力な CYP3A 阻害剤と本剤の併用投与は推奨できないと考えることを説明した。

また申請者は、本剤 20 mg と中等度の CYP3A 阻害剤であるジルチアゼムとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4: P038) での本薬未変化体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (15.64 [12.21, 20.04] $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) は、本剤 20 mg を単独で単回投与した際の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (9.20 [8.33, 10.17] $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ 、5.3.5.3.4.1: R612) の約 2 倍であり、本剤 40 mg を単独で単回投与した際の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (14.26 [13.42, 15.12] $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ 、5.3.5.3.4.1: R612) と同程度であったこと、同試験における併用投与時の忍容性は良好であったことを説明した。したがって申請者は、中等度の CYP3A 阻害剤を併用注意とするとともに、中等度の CYP3A 阻害剤併用時には、本剤 20 mg/日を超えて投与しないよう注意喚起することを説明した。なお申請者は、米国での状況を踏まえて本剤の用法・用量について再検討した結果、本剤 20 mg/日を開始用量及び推奨用量とすることが適切と考えており (「(iii) <審査の概略> (6) 2) 米国での審査について」の項参照)、ジルチアゼム併用下では、本剤 10 mg を投与した際の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (薬物相互作用試験 (5.3.3.4: P038) 及び用量比例性試験 (5.3.3.1: P018) 成績に基づく推定値、8.76 [6.84, 11.22] $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) が、本剤 20 mg を単独投与した際の $\text{AUC}_{0-\infty}$ と同程度となると考えられるが、本剤を投与することのリスク・ベネフィットを十分に考慮し、本剤の投与が必要と判断された場合のみ、患者の状態を注意深く確認しながら投与することにより、本剤 10 mg/日を用いることなく、20 mg/日と中等度の CYP3A 阻害剤を併用することは可能と考えることを説明した。

次に申請者は、本剤 40 mg とリファンピシン (強力な CYP3A 誘導剤) との薬物相互作用試験 (5.3.3.4: P038) において、本薬未変化体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は本剤単独時と比較して顕著に (88%) 低下したことから、本剤と強力な CYP3A 誘導剤を併用した際の有効性評価は行っていないものの、本剤の有効性が減弱するおそれがあることを踏まえ、強力な CYP3A 誘導剤を併用注意として注意喚起するとともに、強力な CYP3A 誘導剤を併用している患者に対し最大用量である 40 mg の投与を推奨することを説明した。

なお申請者は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009) において、強力な CYP3A 阻害剤及び誘導剤は併用禁止薬に設定していたが、患者の 2.0 % (56/2809 例) で軽度から中等度の CYP3A 阻害剤が、3.8 % (108/2809 例) で CYP3A 誘導剤が併用投与されたこと、阻害剤及び誘導剤いずれにおいても、併用群と非併用群で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁴⁰⁾ における軽度から中等度の CYP3A 阻害剤及び軽度の CYP3A 誘導剤併用例における C_{9h} データ (それぞれ 15 例及び 25 例) を用いた PPK 解析 (5.3.5.3.4.5: R616) では、いずれについても統計学的に有意な共変量の効果は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤と強力な CYP3A 阻害剤との併用について、本剤 15 又は 20 mg と併用した場合にも本薬未変化体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は本剤 40 mg 単独投与時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ を上回ると考えられることから、本剤と強力な CYP3A 阻害剤の併用は禁忌とすることが適切と考える。また機構は、中等度の CYP3A 阻害剤併用時には、本剤の最大用量を単独投与したときの曝露量を大きく上回ることもない用量を選択することが適切と考えるが、最終的な中等度の CYP3A 阻害剤併用時の注意喚起 (用量調節の可否等も

含む)については、本剤の最大用量の設定(「(iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項参照)と併せて、専門協議において議論することとしたい。なお機構は、本剤と強力な CYP3A 誘導剤との併用については、併用時の有効性及び安全性に係る臨床試験成績は極めて限られ、その臨床的な影響は現時点で明らかでないことから、強力な CYP3A 誘導剤併用時に一律に本剤を増量することは適切ではなく、併用注意に設定するとともに有効性減弱の可能性について添付文書等で注意喚起することが適切と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人及び外国人不眠症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験(5.3.5.1: P006)及び国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1: P028)並びに外国人不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1: P029)及び長期投与試験(5.3.5.1: P009)の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(5.3.1.1: P042、5.3.3.3: P005)並びに外国人健康成人、健康高齢者及び特別な患者集団(肝機能障害患者、腎機能障害患者、慢性閉塞性肺疾患(以下、「COPD」)患者、閉塞性睡眠時無呼吸(以下、「OSA」)患者等)を対象とした海外第Ⅰ相試験(5.3.1.1: P020、5.3.1.2: P007、5.3.1.2: P041、5.3.1.2: P051、5.3.3.1: P001、5.3.3.1: P003、5.3.3.1: P011、5.3.3.1: P012、5.3.3.1: P018、5.3.3.3: P004、5.3.3.3: P017、5.3.3.3: P023、5.3.3.3: P027、5.3.3.4: P008、5.3.3.4: P013、5.3.3.4: P015、5.3.3.4: P016、5.3.3.4: P024、5.3.3.4: P026、5.3.3.4: P038、5.3.4.1: P002、5.3.4.1: P010、5.3.4.1: P021、5.3.4.1: P022、5.3.4.1: P025、5.3.4.1: P035、5.3.4.1: P039、5.3.4.1: P040、5.3.4.2: P032、5.3.4.2: P036)の成績が提出された。なお、以下においては主要な試験として、日本人健康成人対象第Ⅰ相試験(5.3.1.1: P042、5.3.3.3: P005)並びに国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(5.3.5.1: P006、5.3.5.1: P028)の概略を記載する。

(1) 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験

1) 食事の影響試験(5.3.1.1: P042 <■年■月～■年■月>)

日本人健康成人(目標症例数 12 例)を対象に、本剤の単回経口投与における安全性、薬物動態及び食事が薬物動態に及ぼす影響を検討するために、非盲検交叉比較試験(2 処方 × 2 期)⁴²⁾が実施された。(薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、絶食下又は朝食摂取後に本剤 40 mg を単回経口投与、休薬期間は 6 日間以上と設定された。

総投与症例 12 例全例が安全性解析対象集団であった。投与中止例は認められなかった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、絶食下投与時及び食後投与時ともに 100 % (12/12 例)に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係がある有害事象(臨床検査値異常を含む)⁴³⁾は、絶食下投与時及び食後投与

⁴²⁾ 本試験は全被験者を 2 つの投与順(空腹時→食後又は食後→空腹時)に無作為に割付ける無作為化試験として計画されていたが、治験依頼者の手順ミスによりコンピュータ処理による割付表が作成されていなかったため、全男性被験者が空腹時→食後、全女性被験者が食後→空腹時の順序で投与された。

⁴³⁾ 本剤の臨床試験では、治験薬との因果関係は医師により 5 段階(「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」、「たぶんなし」及び「確実になし」)で評価されており、治験薬との因果関係が「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された事象が治験薬との因果関係がある有害事象と定義された。

時ともに 100 % (12/12 例) に認められ、その内訳は、傾眠 (絶食下投与時及び食後投与時各 12 例)、頭痛 (絶食下投与時 4 例、食後投与時 5 例) 及び倦怠感 (絶食下投与時 1 例、食後投与時 0 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) 及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、傾眠は本薬の薬理学的作用から予測される事象であり、本剤 40 mg を単回経口投与したときの安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

2) 内因性要因検討試験 (5.3.3.3: P005 < 年 月～ 年 月 >)

日本人健康成人男性 (目標症例数各パネル 8 例) を対象に、本剤の単回経口投与における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。(薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

パート I ではパネル A 又は B に、パート II ではパネル C 又は D に無作為に割付けられ、表 17 に示した用法・用量に従い、各投与期の初日に本剤又はプラセボを単回投与すると設定された⁴⁴⁾。各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上と設定された。

表 17 各投与期の用法・用量

		投与期 1	投与期 2	投与期 3	投与期 4
パネル A 又は C	本剤群	本剤 4 mg (朝食前)	本剤 20 mg (朝食前)	本剤 76 mg (朝食前)	本剤 76 mg (就寝前)
	プラセボ群	プラセボ (朝食前)			プラセボ (就寝前)
パネル B 又は D	本剤群	本剤 10 mg (朝食前)	本剤 50 mg (朝食前)	本剤 100 mg (朝食前)	本剤 10 mg (朝食後)
	プラセボ群	プラセボ (朝食前)			プラセボ (朝食後)

無作為化症例は 32 例 (各パート 16 例) であり、安全性評価が不十分であったパート I の 16 例を除外したパート II の 16 例 (各パネル 8 例 (プラセボ群 2 例、本剤群 6 例)) が安全性解析対象集団であった。パート I での試験中止による中止例を除き、投与中止例は認められなかった。

パート II における有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象⁴³⁾ (いずれも臨床検査値異常を含む) の発現割合は、表 18 のとおりであった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 18 有害事象及び治験薬との因果関係のある有害事象の発現割合

	プラセボ群			本剤群							
				4 mg	10 mg	10 mg	20 mg	50 mg	76 mg	76 mg	100 mg
投与時間帯	朝食前	朝食後	就寝前	朝食前		朝食後	朝食前			就寝前	朝食後
評価例数	12	2	2	6	6	6	6	6	6	6	6
有害事象	100 (12)	100 (2)	0 (0)	100 (6)	100 (6)	100 (6)	100 (6)	100 (6)	100 (6)	33.3 (2)	100 (6)
治験薬との因果関係のある有害事象	100 (12)	100 (2)	0 (0)	100 (6)	100 (6)	100 (6)	83.3 (5)	100 (6)	100 (6)	33.3 (2)	100 (6)
主な事象	傾眠	100 (12)	100 (2)	0 (0)	100 (6)	100 (6)	100 (6)	83.3 (5)	100 (6)	100 (6)	16.7 (1)
	疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (3)	0 (0)	16.7 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重) 及び心電図検査では、臨床的に問題とな

⁴⁴⁾ 試験開始時にはパート I のみが計画されていたが、パート I の途中で、GCP 上の問題 (次用量又は次パネルへの移行手順の不遵守及び傾眠関連等の有害事象の報告に関する過失) が判明したため、パネル A の第 3 期及びパネル B の第 2 期の後に一旦試験が中止された。その後の社内監査の結果、治験実施医療機関による不正行為又は安全性に関する重大な GCP 違反ではなかったこと、報告されていた逸脱以外には GCP 上の問題はみられなかったことから、有害事象モニタリング等に関する改善策を講じた上で、改めてパート II として実施し直すこととなった。

る変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 4～100 mg を単回経口投与したときの安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

(2) 国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.1: P006 <2008 年 11 月～2009 年 12 月>)

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) により原発性不眠症と診断された日本人及び外国人患者 (目標症例数 250 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験 (2 処方 (4 用量) × 2 期) が、日本及び米国の 2 ヶ国 41 施設 (日本 12 施設、米国 29 施設) で実施された⁴⁵⁾。

適格性確認のために単盲検下で 2 週間プラセボを投与した後、治療期Ⅰ期としてプラセボ又は本剤 (10、20、40 又は 80 mg のいずれか) を 1 日 1 回就寝前⁴⁶⁾ に経口投与し、治療期Ⅱ期として、治療期Ⅰ期でプラセボを投与した患者には本剤 (10、20、40 又は 80 mg のいずれか) を、治療期Ⅰ期で本剤を投与した患者にはプラセボを 1 日 1 回就寝前⁴⁶⁾ に経口投与した。治療期Ⅰ期及びⅡ期の投与期間はそれぞれ 4 週間とされ、治療期Ⅰ期及びⅡ期の間には 7 日間以上の単盲検下でプラセボを投与する休薬期間が設定された。

無作為化症例 254 例 (各治療期の合計として、プラセボ投与 249 例、本剤 10 mg 投与 62 例、本剤 20 mg 投与 61 例、本剤 40 mg 投与 59 例、本剤 80 mg 投与 61 例、うち日本人 34 例 (同順 33 例、9 例、9 例、8 例、8 例)) 全例が有効性及び安全性解析対象集団であった。投与中止例は 26 例 (プラセボ投与時 (休薬期間を含む。以下同様) 16 例、本剤 10 mg 投与時 2 例、本剤 20 mg 投与時 4 例、本剤 40 mg 投与時 0 例、本剤 80 mg 投与時 4 例) であり、主な理由は同意撤回 15 例 (同順 7 例、2 例、4 例、0 例、2 例) 等であった。

主要評価項目である治療期Ⅰ期及びⅡ期併合データにおける治療期第 1 日夜及び 4 週時における睡眠効率 (Sleep efficiency; 以下、「SE」)⁴⁷⁾ は表 19 のとおりであり、いずれの評価時点及び用量においても本剤投与時の SE はプラセボ投与時と比較して高かった。

⁴⁵⁾ 本試験では 2 回の中間解析が計画され、本試験の計画及び実施に関与しないメンバーで構成された社内データモニタリング委員会により実施された。1 回目の中間解析は本剤 5 mg 群の追加を検討するために、全体の 50 %の被験者が試験を完了した時点で実施され、2 回目の中間解析は検証的試験計画の早期開始を検討するために、全体の 80 %の被験者が試験を完了した時点で実施された。いずれの中間解析においても、日本人患者は解析対象集団に含まれず、また、中間解析結果による試験計画の変更は行われなかった。ただし、2 回目の中間解析の結果より、検証的試験における本剤の用量選択は可能であると判断されたことから、検証的試験の計画及び各国規制当局との相談の役割を担う社内担当者に投与群ごとの結果が開示されている。

⁴⁶⁾ PSG (polysomnography) 測定日は就寝前 30 分頃、PSG 非測定日は就寝直前。

⁴⁷⁾ 睡眠効率 (%) = (総睡眠時間 (分) / 全就床時間 (分)) × 100、PSG 検査により算出。入眠及び睡眠維持を総合的に評価するための指標。

表 19 SE (%) (有効性解析対象集団、治療期 I 期及び II 期の併合)

評価時点		評価例数	ベースライン ^{a)}	各評価時	プラセボとの群間差 ^{b)}
第 1 日夜	プラセボ	249	65.9 ± 12.84	76.8 ± 15.44	
	本剤 10 mg	62	65.1 ± 13.18	82.9 ± 9.64	5.2 [1.9, 8.6]
	本剤 20 mg	61	66.2 ± 10.46	83.7 ± 11.83	7.6 [4.2, 11.0]
	本剤 40 mg	59	64.9 ± 16.10	88.6 ± 5.80	10.8 [7.4, 14.2]
	本剤 80 mg	61	67.4 ± 11.76	89.2 ± 5.90	12.9 [9.5, 16.3]
4 週時	プラセボ	232	65.4 ± 12.98	77.8 ± 14.41	
	本剤 10 mg	59	65.7 ± 12.34	84.4 ± 9.33	4.7 [1.6, 7.8]
	本剤 20 mg	57	66.0 ± 10.72	85.1 ± 8.70	10.4 [7.2, 13.6]
	本剤 40 mg	57	64.7 ± 16.20	85.1 ± 9.87	7.8 [4.6, 10.9]
	本剤 80 mg	55	66.4 ± 11.12	86.2 ± 8.58	7.6 [4.4, 10.9]

平均値 ± 標準偏差

a) 治療期 I 期開始 7 日前に単盲検プラセボ投与下で測定した値をベースラインとした。

b) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間] (投与群、地域、投与順序、治療期、時点並びに投与群と時点及び治療期と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、投与群及び投与群と時点の交互作用の項を除くすべての項にクロスオーバー試験の指示変数を乗じた混合効果モデルに基づく)

副次評価項目である治療期第 1 日夜及び 4 週時における持続睡眠潜時 (LPS) 及び中途覚醒時間 (WASO) は表 20 のとおりであり、いずれの評価時点及び用量においても本剤投与時の WASO はプラセボ投与時と比較して小さかった。一方、LPS は、第 1 日夜での本剤 40 mg 及び 80 mg 投与時並びに 4 週時での本剤 20 mg 投与時において、プラセボ投与時と比較して小さかった。

表 20 LPS 及び WASO (分) (有効性解析対象集団、治療期 I 期及び II 期の併合)

評価時点		評価例数	入眠効果: LPS		睡眠維持効果: WASO	
			各評価時の LPS	プラセボとの群間差 ^{a)}	各評価時の WASO	プラセボとの群間差 ^{a)}
第 1 日夜	プラセボ	249	46.2 ± 50.32		70.6 ± 55.77	
	本剤 10 mg	62	33.5 ± 25.86	-3.4 [-15.6, 8.7]	54.5 ± 37.86	-21.2 [-33.5, -8.8]
	本剤 20 mg	61	36.3 ± 31.62	-9.4 [-21.5, 2.8]	46.6 ± 42.62	-24.7 [-37.1, -12.3]
	本剤 40 mg	59	23.7 ± 16.08	-23.1 [-35.3, -10.9]	35.4 ± 20.51	-33.9 [-46.4, -21.5]
	本剤 80 mg	61	28.8 ± 22.31	-25.4 [-37.7, -13.1]	27.3 ± 17.14	-36.8 [-49.4, -24.3]
4 週時	プラセボ	232	38.4 ± 44.84		73.7 ± 54.73	
	本剤 10 mg	59	28.0 ± 26.97	-2.3 [-12.2, 7.5]	51.2 ± 31.91	-21.4 [-34.2, -8.7]
	本剤 20 mg	57	28.0 ± 18.21	-22.3 [-32.3, -12.3]	47.0 ± 33.18	-28.1 [-41.0, -15.1]
	本剤 40 mg	57	28.0 ± 25.08	-3.8 [-13.8, 6.3]	49.1 ± 40.43	-33.2 [-46.3, -20.2]
	本剤 80 mg	55	29.8 ± 29.44	-9.5 [-19.7, 0.7]	40.5 ± 27.22	-28.9 [-42.1, -15.7]

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間] (投与群、地域、投与順序、治療期、時点並びに投与群と時点及び治療期と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、投与群及び投与群と時点の交互作用の項を除くすべての項にクロスオーバー試験の指示変数を乗じた混合効果モデルに基づく)

有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象⁴³⁾ (いずれも臨床検査値異常を含む) の発現割合は表 21 のとおりであった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 21 有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合

	プラセボ投与時	本剤投与時			
		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
評価例数	249	62	61	59	61
有害事象	20.1 (50)	17.7 (11)	19.7 (12)	30.5 (18)	36.1 (22)
治験薬との因果関係がある有害事象	6.8 (17)	4.8 (3)	6.6 (4)	22.0 (13)	23.0 (14)
傾眠	0.4 (1)	0 (0)	4.9 (3)	11.9 (7)	9.8 (6)
異常な夢	0.8 (2)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	4.9 (3)
鎮静	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (2)
頭痛	1.2 (3)	0 (0)	0 (0)	5.1 (3)	1.6 (1)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.4 (2)	1.6 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重) 及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人及び外国人原発性不眠症患者において、本剤 10～80 mg/日の投与により SE の改善が認められたが、傾眠等の持越し効果に関連する有害事象が用量依存的に増加したことから、以降の臨床試験において最終的な用量選択について更なる検討が必要と考えられたことを説明した。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028 <2010 年 5 月～2011 年 11 月>)

DSM-IV-TR により原発性不眠症と診断された患者（目標症例数 960 例：プラセボ群及び本剤高用量群各 360 例、本剤低用量群 240 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、オーストラリア、ブラジル、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ペルー、ロシア、南アフリカ共和国、スペイン、台湾、スウェーデン及び英国の 16 の国又は地域（91 施設⁴⁸⁾）で実施された。

適格性確認のために単盲検下で 2 週間プラセボを投与した後、治療期として、本剤高用量（非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg）、低用量（非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg）又はプラセボを、1 日 1 回就寝前⁴⁶⁾に 3 ヶ月間経口投与した。治療期終了後の任意の延長期では、本剤又はプラセボを治療期と同用量で、1 日 1 回就寝直前に 3 ヶ月間継続投与した。また、治療期又は延長期終了後の退薬期として、本剤各群では本剤同用量又はプラセボを、プラセボ群ではプラセボを、1 日 1 回就寝直前に 1 週間経口投与した。被験者は、睡眠日誌による評価のみを実施する集団（以下、「Q コホート」）又はポリソムノグラフィ（以下、「PSG」）検査及び睡眠日誌による評価の両方を実施する集団（以下、「PQ コホート」）のいずれかに登録され、Q コホートはすべて日本人患者で、PQ コホートはすべて外国人患者で構成された。

治療期における無作為化症例 1022 例（プラセボ群 385 例、本剤低用量群 254 例、本剤高用量群 383 例、うち日本人 247 例（同順 94 例、61 例、92 例））のうち、治験薬が一度も投与されなかったプラセボ群 1 例を除外した 1021 例が安全性解析対象集団（治療期）であり、このうちベースライン又は治験薬投与後の睡眠日誌による有効性評価が欠測であった 7 例（プラセボ群及び本剤高用量群各 2 例、本剤低用量群 3 例）を除外した 1014 例が有効性解析対象集団①、PSG 検査が実施された 774 例（プラセボ群 290 例、本剤低用量群 193 例、本剤高用量群 291 例）全例が有効性解析対象集団②であった。延長期に移行した 423 例（プラセボ群 151 例、本剤低用量群 100 例、本剤高用量群 172 例）全例が安全性解析対象集団（延長期）であった。治療期における投与中止例は 105 例（プラセボ群 43 例、本剤低用量群 24 例、本剤高用量群 38 例）であり、主な理由は有害事象 42 例（同順 21 例、6 例、15 例）、同意撤回 26 例（同順 12 例、6 例、8 例）等であった。延長期における投与中止例は 46 例（プラセボ群 10 例、本剤低用量群 15 例、本剤高用量群 21 例）であり、主な理由は同意撤回 21 例（同順 3 例、12 例、6 例）、有害事象 9 例（同順 2 例、0 例、7 例）等であった。

入眠効果に対する評価項目として主観的睡眠潜時の平均値（sTSOm）⁴⁹⁾及び持続睡眠潜時（LPS）

⁴⁸⁾ 日本 26 施設、米国 30 施設、オーストラリア 2 施設、ブラジル 1 施設、カナダ 3 施設、デンマーク 1 施設、フィンランド 2 施設、フランス 3 施設、ドイツ 6 施設、ペルー 1 施設、ロシア 2 施設、南アフリカ共和国 2 施設、スペイン 3 施設、台湾 4 施設、スウェーデン 2 施設及び英国 3 施設。

⁴⁹⁾ 慢性不眠症患者では夜ごとに睡眠パターンが異なること（Morin CM, *Sleep Med Rev*, 7: 263-279, 2003）から、ばらつきを抑えるために、主観的評価では 1 週間（投与 3 ヶ月時では 2 週間）の睡眠日誌のデータの平均値が用いられた。なお、自宅と PSG 検査室の環境の違いが主観的評価方法に影響を及ぼす可能性があること、PSG 検査室での全就床時間は 8 時間と固定されていたことから、PSG 検査夜の睡眠日誌のデータは 1 週間の平均値の算出から除外された。

が、睡眠維持効果に対する評価項目として主観的総睡眠時間の平均値 (sTSTm)⁴⁹⁾ 及び中途覚醒時間 (WASO) が設定された。主要評価項目は、本剤高用量群における投与 1 及び 3 ヶ月時の sTSOm、LPS、sTSTm 及び WASO のベースラインからの変化量と設定された、副次評価項目として、本剤高用量群における投与第 1 週の sTSOm 及び sTSTm 並びに第 1 日夜の LPS 及び WASO のベースラインからの変化量並びに本剤低用量群における投与第 1 週/第 1 日夜、1 ヶ月及び 3 ヶ月時の sTSOm、sTSTm、LPS 及び WASO のベースラインからの変化量が設定された⁵⁰⁾。それらの主要及び副次評価項目の結果は表 22 のとおりであった。プラセボ群と本剤高用量群の比較では、いずれの評価時点でも本剤群で統計学的に有意に sTSOm 及び LPS が減少、sTSTm が増加、WASO が減少した。プラセボ群と本剤低用量群の比較では、いずれの評価時点でも本剤群で統計学的に有意に sTSTm が増加、WASO が減少したが、sTSOm 及び LPS については、1 ヶ月時の LPS を除き、統計学的な有意差は認められなかった。

⁵⁰⁾ 主要評価項目については、以下の①のとおり検定の多重性が調整され、副次評価項目については、以下の②及び③の手順で評価された。

- ① 主要評価項目: 投与 1 ヶ月及び 3 ヶ月時の sTSOm、sTSTm、LPS 及び WASO に対するプラセボ群と本剤高用量群の比較
 - 2 つの異なる効果である入眠効果 (sTSOm 及び LPS) 及び睡眠維持効果 (sTSTm 及び WASO) を評価するため、Bonferroni の方法により多重性を調整し、それぞれの効果について有意水準両側 2.5 % で検定を行う。
 - 各効果 (入眠効果 (sTSOm 及び LPS) 及び睡眠維持効果 (sTSTm 及び WASO)) における評価時点間の検定の多重性は、1 ヶ月時からの逐次検定手順により調整し、1 ヶ月時の主観的評価項目 (sTSOm 又は sTSTm) 及び客観的評価項目 (LPS 又は WASO) の両方で有意な結果が得られた場合にのみ、3 ヶ月時点の評価に進む。
 - 各時点における主観的評価項目 (sTSOm 又は sTSTm) 及び客観的評価項目 (LPS 又は WASO) の検定の多重性は、Hochberg の方法により調整する。
- ② 副次評価項目 1: 投与第 1 週の sTSTm 及び sTSOm 並びに第 1 日夜の LPS 及び WASO に対するプラセボ群と本剤高用量群の比較
 - ①に従い、投与 3 ヶ月時におけるプラセボ群と本剤高用量群の比較において、2 つの効果に対し、主観的及び客観的評価項目のどちらか (入眠効果 (sTSOm 又は LPS) 及び睡眠維持効果 (sTSTm 又は WASO)) で有意な結果が得られた場合に、それぞれの効果に対する投与第 1 日夜又は第 1 週の評価に進み、有意水準両側 2.5 % を Hochberg の方法により調整する。
- ③ 副次評価項目 2: 投与第 1 日/第 1 週、1 ヶ月及び 3 ヶ月時の sTSOm、sTSTm、LPS 及び WASO に対するプラセボ群と本剤低用量群の比較

本剤高用量群の 3 ヶ月時の評価項目で少なくとも 1 つ有意である場合にのみ、各効果に対するプラセボ群と本剤低用量群の比較に進み、①及び②に準じて多重性を調整する。なお、低用量群で有意であるとするには、同評価時点における同評価項目の高用量群とプラセボ群の比較においても有意であることを条件とした。

表 22 sTSOm、sTSTm、LPS 及び WASO 変化量 (分)

	評価時点	投与群	評価 例数	ベースライン	変化量	プラセボとの比較	
						変化量の群間差 ^{a)}	名目上の p 値
入 眠 効 果	sTSOm（有効性解析対象集団①）						
	第 1 週	プラセボ群	376	67.2 ± 40.7	-10.1 ± 33.9		
		本剤低用量群	248	63.6 ± 37.3	-14.5 ± 28.4	-5.6 [-10.2, -1.1]	0.01564
		本剤高用量群	379	67.9 ± 50.2	-16.2 ± 32.7	-5.7 [-9.7, -1.6]	0.00609*
	1 ヶ月時	プラセボ群	365	65.7 ± 39.4	-12.8 ± 41.2		
		本剤低用量群	244	62.7 ± 36.7	-16.4 ± 31.5	-5.4 [-10.9, 0.0]	0.05191
		本剤高用量群	363	65.3 ± 41.2	-20.7 ± 36.9	-7.4 [-12.3, -2.5]	0.00298*
	3 ヶ月時	プラセボ群	339	66.6 ± 39.9	-18.9 ± 39.3		
		本剤低用量群	228	60.5 ± 34.7	-20.4 ± 27.5	-5.2 [-10.2, -0.3]	0.03771
		本剤高用量群	339	66.4 ± 45.5	-27.4 ± 36.6	-8.4 [-12.8, -4.0]	0.00019*
	LPS（有効性解析対象集団②）						
	第 1 日夜	プラセボ群	290	66.2 ± 44.1	-21.6 ± 45.2		
		本剤低用量群	193	68.9 ± 49.7	-33.4 ± 48.0	-9.6 [-14.9, -4.3]	0.00041
		本剤高用量群	291	61.8 ± 39.1	-28.0 ± 41.3	-10.3 [-15.0, -5.5]	0.00002*
	1 ヶ月時	プラセボ群	272	66.2 ± 44.0	-24.4 ± 51.4		
本剤低用量群		185	67.7 ± 46.7	-36.0 ± 45.5	-10.3 [-16.0, -4.6]	0.00040*	
本剤高用量群		275	61.7 ± 39.8	-31.8 ± 41.9	-11.2 [-16.3, -6.1]	0.00002*	
3 ヶ月時	プラセボ群	251	65.7 ± 43.9	-27.1 ± 52.0			
	本剤低用量群	172	65.5 ± 43.7	-35.2 ± 42.4	-8.1 [-13.8, -2.3]	0.00606	
	本剤高用量群	254	61.4 ± 40.0	-33.5 ± 42.7	-9.4 [-14.6, -4.3]	0.00037*	
睡 眠 維 持 効 果	sTSTm（有効性解析対象集団①）						
	第 1 週	プラセボ群	376	315.2 ± 65.2	15.3 ± 42.9		
		本剤低用量群	248	322.4 ± 57.3	27.2 ± 40.8	13.6 [6.9, 20.3]	0.00007*
		本剤高用量群	379	316.3 ± 67.4	36.3 ± 46.0	21.4 [15.5, 27.4]	< 0.00001*
	1 ヶ月時	プラセボ群	365	317.7 ± 65.3	23.4 ± 52.0		
		本剤低用量群	244	322.7 ± 57.7	38.7 ± 50.5	16.3 [7.9, 24.8]	0.00016*
		本剤高用量群	363	317.6 ± 64.0	44.2 ± 57.8	19.6 [12.0, 27.1]	< 0.00001*
	3 ヶ月時	プラセボ群	339	316.7 ± 64.5	42.1 ± 56.4		
		本剤低用量群	228	325.4 ± 56.7	50.3 ± 55.2	10.7 [1.9, 19.5]	0.01711*
		本剤高用量群	339	316.6 ± 64.5	62.2 ± 58.0	19.7 [11.9, 27.6]	< 0.00001*
	WASO（有効性解析対象集団②）						
	第 1 日夜	プラセボ群	287	115.1 ± 45.9	-19.1 ± 47.5		
		本剤低用量群	192	119.5 ± 46.4	-54.3 ± 44.7	-32.5 [-39.3, -25.7]	< 0.00001*
		本剤高用量群	291	117.7 ± 49.6	-58.5 ± 48.5	-38.4 [-44.5, -32.3]	< 0.00001*
	1 ヶ月時	プラセボ群	272	113.6 ± 45.0	-17.9 ± 55.3		
		本剤低用量群	185	119.1 ± 46.0	-47.0 ± 45.4	-26.4 [-34.3, -18.4]	< 0.00001*
		本剤高用量群	272	116.1 ± 47.9	-44.1 ± 50.1	-26.3 [-33.5, -19.2]	< 0.00001*
	3 ヶ月時	プラセボ群	251	115.3 ± 46.0	-25.3 ± 50.7		
本剤低用量群		172	118.2 ± 46.7	-42.7 ± 50.5	-16.6 [-24.8, -8.3]	0.00009*	
本剤高用量群		251	113.9 ± 45.3	-46.1 ± 48.2	-22.9 [-30.3, -15.4]	< 0.00001*	

平均値 ± 標準偏差

*: 治験実施計画書で規定した検定の手順 (脚注 50) 参照) に従い、統計学的に有意であった項目

網掛け: 副次評価

a) 最小二乗平均値 [95%信頼区間] (投与群、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした経時測定データ解析モデルに基づく)

治療期及び延長期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) 及び副作用の発現割合は表 23 のとおりであった。死亡例は、治療期のプラセボ群に 1 例 (脳血管発作) 認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、治療期にプラセボ群 10 例 (心筋梗塞、大腸炎、胃腸炎、椎間板突出、基底細胞癌、境界悪性卵巣腫瘍、乳癌、抑うつ気分・自殺念慮、転倒・気胸・肋骨骨折及び転倒・腓骨骨折・脛骨骨折各 1 例)、本剤低用量群 1 例 (肺炎)、延長期に本剤高用量群 3 例 (くも膜下出血、基底細胞癌及び十二指腸潰瘍各 1 例)、退薬期に高用量/プラセボ群 1 例 (心房細動)、事後観察期以降に 2 例 (自然流産及び妊娠糖尿病各 1 例) で認められ、退薬期の心房細動については、治験薬との因果関係は否定されていない。

表 23 有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合

	治療期 (0～3 ヶ月)			延長期 (4～6 ヶ月)		
	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
評価例数	384	254	383	151	100	172
有害事象	49.7 (191)	49.6 (126)	51.7 (198)	27.8 (42)	32.0 (32)	34.3 (59)
治験薬との因果関係がある有害事象	13.8 (53)	20.1 (51)	25.1 (96)	4.0 (6)	3.0 (3)	6.4 (11)
主な事象	傾眠	3.1 (12)	4.3 (11)	9.9 (38)	0.7 (1)	1.0 (1)
	頭痛	3.1 (12)	3.9 (10)	2.9 (11)	0 (0)	0 (0)
	疲労	0.8 (3)	2.4 (6)	1.6 (6)	0 (0)	0 (0)
	倦怠感	0.5 (2)	0.4 (1)	2.1 (8)	0.7 (1)	0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人及び外国人原発性不眠症患者に対する入眠効果及び睡眠維持効果について、本剤高用量（非高齢者 40 mg/日、高齢者 30 mg/日）でのプラセボに対する優越性が検証され、本剤低用量においても有効性が示唆されたこと、安全性についても特に問題ないと考えられたことを説明した。

<審査の概略>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028) の試験デザインについて

1) 国際共同試験による評価について

① 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028) は、16 の国又は地域による国際共同試験として実施されているが、試験実施に際し本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、本薬の主要な代謝酵素は CYP3A であり、CYP3A の活性に明確な民族差はないと報告されていること (Myrand SP et al, *Clin Pharmacol Ther*, 84: 347-361, 2008)、日本人及び外国人健康成人における本剤単回又は反復投与時⁵¹⁾の薬物動態パラメータ (5.3.3.3: P005、5.3.3.1: P001、5.3.3.1: P003) は類似していたことから、本薬の薬物動態は国内外で大きな差異はないと考えられたことを説明した。また申請者は、日本人及び外国人健康成人における薬力学の検討 (5.3.3.3: P005、5.3.3.1: P001) では、カロリンスカ眠気尺度（以下、「KSS」）及び Bond・Lader 視覚アナログ尺度（以下、「VAS」）による眠気の評価結果に大きな差異は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、外因性の民族的要因について、不眠症の診断基準として、国内外ともに DSM-IV-TR、ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders 2nd edition) 及び ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) が普及していること、不眠症の薬物治療は、国内外ともにベンゾジアゼピン（以下、「BZD」）系及び非 BZD 系不眠症治療薬が主体であり、その他にメラトニン受容体作動薬が使用されていること (Schutte-Rodin et al, *J Clin Sleep Med*, 4: 487-504, 2008, 日本睡眠学会 認定委員会 睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ, 睡眠障害診

⁵¹⁾ 日本人健康成人における本剤反復投与時の薬物動態パラメータは、単回投与試験 (5.3.3.3: P005) 成績を用いたシミュレーションにより求めた。

療ガイド, 文光堂, 2011) から、国内外の不眠症に関わる医療環境に大きな差異はないことを説明した。

さらに申請者は、以上の点を踏まえて実施した国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.1: P006) において、日本人及び外国人原発性不眠症患者の本剤投与約 9 時間後の血漿中未変化体濃度 (C_{9h}) の分布は視覚的に類似しており、すべての用量を統合した C_{9h} の幾何平均比 (外国人/日本人) 及びその 90 %信頼区間は、第 1 日及び第 28 日でそれぞれ 1.21 [0.85, 1.73] 及び 1.51 [0.90, 2.54] であったことを説明した。そして申請者は、国際共同第Ⅱ相試験における日本人及び外国人集団の患者背景は、日本人集団で外国人集団と比べて BMI がやや低かったものの、性別及び年齢に大きな差異はなかったこと、主要評価項目に設定された SE のプラセボとの差及び安全性プロファイルは全集団と日本人集団の間で類似していたことを説明した。

なお申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028) では被験者が電子日誌を用いて睡眠の状態を記録したが、評価の均質化のために、治験実施医療機関に対して講習会で電子日誌の使用方法和モニタリング方法に関するトレーニングを行い、治験実施医療機関は被験者に対して全参加国で同一の資材を用いて電子日誌の使用方法に関するトレーニングを行ったことを説明した。また申請者は、治験実施医療機関は、被験者の電子日誌入力遵守状況及び評価項目を週に 1 回以上確認し、必要に応じて被験者に対する再トレーニングを実施することにより、評価が均質に実施されるよう努めたことを説明した。

以上より申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性の民族的要因の影響は少ないと考えられたことから、日本人患者を対象とする第Ⅲ相試験を国際共同試験として実施することは可能と判断したことを説明した。

② 患者背景並びに本剤の有効性及び安全性における国内外での異同について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028) における患者背景並びに本剤の有効性及び安全性における国内外での異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦における不眠症治療薬の臨床試験においては、睡眠日誌を用いた主観的評価が PSG 検査による客観的評価と同様、非常に重要であると考えられていること、試験開始時の本邦においては PSG 検査を実施可能な睡眠検査室を有する医療機関が少なく、大規模な PSG 試験の実施が困難であったこと等から、国際共同第Ⅲ相試験では、すべての日本人患者は睡眠日誌のみを実施する集団 (Q コホート) に組み入れることとしたことを説明した。なお申請者は、PSG 検査及び睡眠日誌の両方を実施する集団 (PQ コホート) と Q コホートの組入れ基準は、評価方法に関連した一部の基準⁵²⁾を除いて同一であったことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の治療期において、日本人集団での平均年齢は 55 歳 (21~84 歳、高齢者の割合は 40.1 % (99/247 例))、性別は男性 37.7 % (93/247 例) 及び女性 62.3 % (154/247 例)、平均 BMI は 22.4 kg/m² であり、外国人集団の平均年齢は 56 歳 (18~87 歳、高齢者の割合は 42.6 % (330/774 例))、性別は男性 37.6 % (291/774 例) 及び女性 62.4 % (483/774 例)、平均 BMI は 26.0 kg/m² であったことを説明した。また申請者は、日本人

⁵²⁾ 主な PQ コホート特有の選択基準:

- ・スクリーニング及びベースライン PSG 検査時の LPS がともに 20 分を超える。
- ・スクリーニング及びベースライン PSG 検査時の WASO がともに 45 分を超え、かつ平均値が 60 分以上である。

主な Q コホート特有の選択基準:

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

集団及び外国人集団における主観的主要評価項目である sTSOm 及び sTSTm のベースライン値は表 24 のとおりであったことを説明した。以上より申請者は、外国人集団と比較して、日本人集団で BMI がやや低く、sTSTm がやや短い傾向であったものの、両集団の患者背景は概ね類似していたことを説明した。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における全集団、日本人集団及び外国人集団での投与 1 ヶ月及び 3 ヶ月時の sTSOm 及び sTSTm のベースラインからの変化量は表 24 のとおりであったことを説明した。そして申請者は、外国人集団と比較して日本人集団で群間差が小さい傾向が認められたものの、群間差の点推定値ではいずれの評価項目、評価時点、用量群及び集団においても本剤群でプラセボ群を上回る改善を示しており、全集団と日本人集団で一貫した結果が得られたことを説明した。

表 24 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における日本人/外国人別の sTSOm 及び sTSTm 変化量（分）
（有効性解析対象集団①）

評価時点	集団	プラセボ群		本剤低用量群			本剤高用量群		
		ベース ライン	変化量	ベース ライン	変化量	変化量の 群間差 ^{a)}	ベース ライン	変化量	変化量の 群間差 ^{a)}
入眠効果: sTSOm									
1 ヶ月時	全集団	65.7 ± 39.4 (365)	-12.8 ± 41.2	62.7 ± 36.7 (244)	-16.4 ± 31.5	-5.4 [-10.9, 0.0]	65.3 ± 41.2 (363)	-20.7 ± 36.9	-7.4 [-12.3, -2.5]
	日本人	75.0 ± 50.8 (90)	-14.0 ± 62.0	63.6 ± 47.5 (59)	-11.4 ± 33.3	-4.8 [-17.2, 7.7]	63.0 ± 31.1 (89)	-16.1 ± 23.7	-9.2 [-20.3, 1.9]
	外国人	62.7 ± 34.4 (275)	-12.4 ± 31.6	62.4 ± 32.6 (185)	-17.9 ± 30.8	-6.3 [-12.4, -0.3]	66.1 ± 44.0 (274)	-22.2 ± 40.2	-7.9 [-13.3, -2.5]
3 ヶ月時	全集団	66.6 ± 39.9 (339)	-18.9 ± 39.3	60.5 ± 34.7 (228)	-20.4 ± 27.5	-5.2 [-10.2, -0.3]	66.4 ± 45.5 (348)	-27.4 ± 36.6	-8.4 [-12.8, -4.0]
	日本人	74.1 ± 50.4 (87)	-22.9 ± 48.6	59.7 ± 44.8 (53)	-15.2 ± 24.8	-3.4 [-12.9, 6.1]	63.4 ± 31.4 (86)	-21.0 ± 30.5	-4.9 [-13.4, 3.5]
	外国人	63.9 ± 35.3 (252)	-17.5 ± 35.5	60.7 ± 31.2 (175)	-22.0 ± 28.2	-6.5 [-12.2, -0.8]	67.3 ± 49.3 (262)	-29.5 ± 38.1	-10.3 [-15.5, -5.2]
睡眠維持効果: sTSTm									
1 ヶ月時	全集団	317.7 ± 65.3 (365)	23.4 ± 52.0	322.7 ± 57.7 (244)	38.7 ± 50.5	16.3 [7.9, 24.8]	317.6 ± 64.0 (363)	44.2 ± 57.8	19.6 [12.0, 27.1]
	日本人	293.1 ± 56.9 (90)	23.8 ± 53.3	305.4 ± 49.0 (59)	32.8 ± 39.3	14.9 [1.5, 28.3]	300.6 ± 53.1 (89)	33.3 ± 35.0	12.2 [0.3, 24.2]
	外国人	325.7 ± 66.0 (275)	23.2 ± 51.6	328.3 ± 59.3 (185)	40.6 ± 53.6	17.2 [6.9, 27.6]	323.2 ± 66.4 (274)	47.8 ± 63.1	22.6 [13.3, 31.8]
3 ヶ月時	全集団	316.7 ± 64.5 (339)	42.1 ± 56.4	325.4 ± 56.7 (228)	50.3 ± 55.2	10.7 [1.9, 19.5]	316.6 ± 65.8 (348)	62.2 ± 58.0	19.7 [11.9, 27.6]
	日本人	295.2 ± 56.4 (87)	42.1 ± 51.2	307.6 ± 47.1 (53)	42.6 ± 44.6	7.1 [-7.4, 21.5]	300.5 ± 53.3 (86)	50.0 ± 46.1	11.7 [-1.1, 24.5]
	外国人	324.1 ± 65.6 (252)	42.1 ± 58.2	330.8 ± 58.3 (175)	52.6 ± 57.9	12.5 [1.9, 23.2]	322.0 ± 68.7 (262)	66.2 ± 60.9	23.1 [13.6, 32.7]

平均値 ± 標準偏差、（ ）内は評価例数

a) 本剤群-プラセボ群（主要解析モデルに基づく最小二乗平均値 [95 %信頼区間]）

また申請者は、安全性について、国際共同第Ⅲ相試験における日本人及び外国人集団での有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は両集団で大きく異ならなかったことを説明した。そして申請者は、主な有害事象のうち、治療期における傾眠の発現割合が外国人集団と比較して日本人集団でやや高かったものの、日本人集団で発現した傾眠は、本剤高用量群の 1 例が中等度であった以外は、いずれも軽度であったことを説明した。以上より申請者は、日本人集団及び外国人集団の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 25 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における日本人/外国人別の有害事象の発現状況

		日本人集団			外国人集団		
		プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
治療期 (0～3 ヶ月)	評価例数	94	61	92	290	193	291
	全有害事象	34.0 (32)	49.2 (30)	52.2 (48)	54.8 (159)	49.7 (96)	51.5 (150)
	重篤な有害事象	3.2 (3)	0 (0)	0 (0)	2.8 (8)	0.5 (1)	0 (0)
	投与中止に至った有害事象	6.4 (6)	3.3 (2)	3.3 (3)	5.9 (17)	2.1 (4)	5.2 (15)
	主な有害事象						
	傾眠	4.3 (4)	9.8 (6)	15.2 (14)	3.1 (9)	3.6 (7)	9.3 (27)
	鼻咽頭炎	13.8 (13)	9.8 (6)	10.9 (10)	7.2 (21)	6.2 (12)	7.6 (22)
	倦怠感	2.1 (2)	1.6 (1)	6.5 (6)	0.3 (1)	0 (0)	0.7 (2)
	薬剤誤投与	2.1 (2)	6.6 (4)	3.3 (3)	2.8 (8)	3.1 (6)	2.1 (6)
延長期 (4～6 ヶ月)	頭痛	0 (0)	3.3 (2)	2.2 (2)	7.9 (23)	7.8 (15)	8.2 (24)
	評価例数	85	49	82	66	51	90
	全有害事象	24.7 (21)	28.6 (14)	32.9 (27)	31.8 (21)	35.3 (18)	35.6 (32)
	重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)
	投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	3.3 (3)
	主な有害事象						
	鼻咽頭炎	1.2 (1)	6.1 (3)	11.0 (9)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)
	薬剤誤投与	0 (0)	2.0 (1)	1.2 (1)	1.5 (1)	5.9 (3)	0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

以上①及び②を踏まえ申請者は、内因性及び外因性の民族的要因が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたこと、国際共同第Ⅲ相試験における患者背景、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に、日本人集団と外国人集団で大きな差異はなかったこと（薬物動態については「(ii) <審査の概略> (2) 1) 人種（日本人及び外国人）」の項参照）から、国際共同第Ⅲ相試験において、両集団を同一集団とみなして本剤の有効性及び安全性を評価することは適切と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験成績を基に日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと考える。

2) 主要評価項目及び評価時点の設定について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）の主要評価項目及び評価時点の設定の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬が睡眠及び覚醒の調整に関与するオレキシン神経系を標的としており、その薬物動態プロファイル（ T_{max} : 1.0～4.0 時間、 $t_{1/2}$: 7.1～9.3 時間、5.3.3.3: P005）も勘案すると睡眠維持及び入眠のいずれに対しても薬効が期待できること、国際共同第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）において睡眠維持及び入眠のいずれに対しても有効性が示唆されたこと（表 20）から、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）では原発性不眠症患者に対する本剤の入眠効果及び睡眠維持効果の各々について検証することとしたことを説明した。また申請者は、米国における承認取得のために睡眠日誌による主観的評価方法に加えて PSG 検査による客観的評価方法も主要評価項目に設定し、両方の評価項目で本剤の有効性を検証することとしたことを説明した。そして申請者は、入眠効果に対する主要評価項目として、入眠困難と直接関連する睡眠潜時（主観的評価: sTSOm、客観的評価: LPS）を設定し、睡眠維持効果に対する客観的な主要評価項目として、睡眠維持困難と直接関連し、他の不眠症治療薬の臨床試験（Zammit GK et al, *Curr Med Res Opin*, 20: 1979-1991, 2004、Roth T et al, *Sleep Med*, 7: 397-406, 2006）でも広く用いられている中途覚醒時間（WASO）を設定したことを説明した。一方で申請者は、睡眠維

持効果に対する主観的評価については、複数の臨床試験⁵³⁾において、主観的中途覚醒時間 (sWASO) よりも主観的総睡眠時間 (sTST) の方が WASO との相関が高かったこと、sWASO は十分な経時的安定性を示さないため、3 週間以上の平均データを用いて評価を行う必要があると考えられたことから、sWASO の平均値ではなく sTSTm を主要評価項目として設定したことを説明した。その上で申請者は、実際に国際共同第Ⅲ相試験のベースライン PSG 検査日における WASO と sWASO 及び計算上の総睡眠時間 (= 就床時間 (8 時間) - LPS - WASO) と sTST を比較したところ、理論値⁵⁴⁾ を逸脱した被験者の割合は sWASO で 21 %、sTST で 5 %であったことから、sWASO よりも sTST の方が正確に評価されていることが裏付けられたことを説明した。

次に申請者は、最近の不眠症治療薬の臨床開発においては、米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) より 30 日以上投与での有効性及び安全性の検討が要求されていること、また、米国では長期使用の適応のある不眠症治療薬は限られていることも踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験では、主要評価時点を投与 1 及び 3 ヶ月時と設定したことを説明した。一方で申請者は、一般的に不眠症治療薬には服用当日の最初の夜から効果が発現することが期待されていることを踏まえ、短期的な有効性を検討するために、第 1 日夜 (客観的評価項目) 又は第 1 週時 (主観的評価項目) を副次評価項目に設定したことを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、国際共同第Ⅲ相試験における主要評価項目及び評価時点の設定に大きな問題はないと考える。

3) 用量設定について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028) の用量設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、以下に述べる健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験成績に基づき、国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.1: P006) で検討する用量範囲を 10~80 mg と設定したことを説明した。

- 本剤 20~120 mg を朝に単回投与した際に、KSS 及び Bond・Lader VAS 並びに臨床症状による評価において、用量依存的な鎮静作用が認められたこと (5.3.3.1: P001)。また、Bond・Lader VAS のうち、被験者自身が覚醒について主観的に評価した 9 つの VAS スコアを統合した結果を用い、シグモイド E_{max} モデルを基にした探索的な PK/PD モデルによる解析を実施した結果、本剤 17 mg、59 mg 及び 160 mg の投与 4 時間後に、それぞれ最大効果の 10 %、30 %及び 50 %が得られると予想されたこと。
- 本剤 20 及び 80 mg を単回投与した後の覚醒期閉眼時の定量的脳波図測定において、デルタ周波数帯域幅のパワースペクトル密度の用量依存的な増加が認められ、この曝露量の範囲では中枢神経系に対する本薬の薬力学作用が定常状態に達しないことが示唆されたこと (5.3.3.1: P001)。
- 本剤 4~120 mg を朝又は就寝前に単回投与したとき、KSS スコア (投与 2、4、8 及び 24 時間後に評価⁵⁵⁾) 及び単純反応時間 (投与 1.5 及び 12 時間後に評価) の評価において、76 mg 以上の用量

⁵³⁾ Kryger MH et al, *Sleep*, 14: 399-407, 1991、Krystal AD et al, *Sleep*, 25: 626-636, 2002、Wohlgemuth WK et al, *Psychophysiology*, 36: 233-244, 1999、Lankford DA et al, *Sleep*, 31: 1359-1370, 2008

⁵⁴⁾ PQ コホート特有の選択基準として WASO が 45 分以上、LPS が 20 分以上と設定されていたため、被験者が sWASO 及び sTST を正確に評価できると仮定すると、計算上、sWASO は 45 分以上、sTST は 415 分 (= 就床時間 (8 時間) - LPS (20 分) - WASO (45 分)) 以下となる。

⁵⁵⁾ 就寝前投与では 2 及び 24 時間後のみ。

で、投与 1.5～2 時間後に明らかな眠気及び反応時間の遅延が認められたこと（5.3.3.1: P001）。

- 本剤 10、50 及び 100 mg を就寝前に単回投与し、PSG による評価を行ったところ、SE の改善並びに LPS 及び WASO の短縮が認められたこと（5.3.4.1: P002）。

次に申請者は、以下に述べる国際共同第Ⅱ相試験の成績に基づき、本剤のベネフィットがリスクを最も上回る用量は、非高齢者で 40 mg と考えられたことから、国際共同第Ⅲ相試験の最高用量は非高齢者で 40 mg と設定し、さらに、用量反応性の詳細な情報を得るために、副作用が比較的少なく効果も得られる可能性のある 20 mg を低用量として設定したことを説明した（高齢者における用量設定については「（ii）＜審査の概略＞（2）2）年齢（非高齢者及び高齢者）」の項参照）。

- 客観的な評価項目である SE（主要評価項目）及び WASO（副次評価項目）について、第 1 日夜では、本剤は検討した用量範囲（10、20、40 及び 80 mg）において用量依存的な改善効果を示したが、第 4 週の結果では、第 1 日夜ほどの明確な用量反応関係は認められず、SE 及び WASO のプラセボ投与時との差は本剤 40 mg 投与時が最大であったこと（表 19 及び表 20 参照）。
- 探索的評価項目として設定された睡眠日誌による主観的な評価項目（sTSOm 及び sTSTm）の結果は表 26 のとおりであり、本剤 40 mg でプラセボと比較した改善効果が一貫して認められた一方で、本剤 80 mg は 40 mg を上回る効果を示すとは考えられなかったこと。また、本剤 20 mg でもある程度の有効性が得られると考えられたものの、その効果は限定的であることが示唆されたこと。

表 26 国際共同第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）における sTSOm 及び sTSTm（分）（有効性解析対象集団、治療期Ⅰ及びⅡ期併合）

評価 時点		評価 例数	入眠効果: sTSO		睡眠維持効果: sTST	
			評価時	プラセボとの群間差 ^{a)}	評価時	プラセボとの群間差 ^{a)}
第 1 週	プラセボ	221	53.8 ± 32.6		365.4 ± 65.0	
	本剤 10 mg	58	54.4 ± 35.3	-2.4 [-8.8, 4.0]	370.7 ± 70.5	3.0 [-10.4, 16.4]
	本剤 20 mg	56	52.7 ± 25.7	-4.2 [-10.8, 2.3]	367.6 ± 64.6	-3.1 [-16.8, 10.6]
	本剤 40 mg	51	40.0 ± 30.4	-12.8 [-19.5, -6.0]	383.0 ± 66.2	22.8 [8.6, 36.9]
	本剤 80 mg	53	45.9 ± 29.9	-5.0 [-11.7, 1.7]	389.5 ± 69.7	20.8 [6.8, 34.8]
4 週時	プラセボ	211	53.3 ± 35.7		369.1 ± 64.9	
	本剤 10 mg	57	50.7 ± 33.9	-3.0 [-9.3, 3.3]	377.5 ± 65.8	5.5 [-6.3, 17.3]
	本剤 20 mg	53	52.5 ± 28.1	-4.3 [-10.8, 2.2]	372.9 ± 62.1	-1.8 [-13.9, 10.4]
	本剤 40 mg	51	37.2 ± 32.8	-17.4 [-24.1, -10.7]	387.5 ± 67.3	29.6 [17.1, 42.1]
	本剤 80 mg	49	40.6 ± 30.0	-7.7 [-14.3, -1.1]	385.0 ± 67.8	19.4 [7.1, 31.7]

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間]（投与群、地域、投与順序、治療期、時点並びに投与群と時点及び治療期と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、投与群及び投与群と時点の交互作用の項を除くすべての項にクロスオーバー試験の指示変数を乗じた混合効果モデルに基づく）

- 有害事象の発現割合では、本剤 40 mg 及び 80 mg でプラセボと比較して用量反応性が認められ（表 21 参照）、特に傾眠の有害事象が用量依存的に増加したこと（プラセボ投与時 0.4 %（1/249 例）、本剤 10 mg 投与時 1.6 %（1/62 例）、20 mg 投与時 4.9 %（3/61 例）、40 mg 投与時 10.2 %（6/59 例）、80 mg 投与時 11.5 %（7/61 例））。

機構は、国際共同第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）の試験成績から、国際共同第Ⅲ相試験における主たる検討用量として 40 mg（非高齢者）、低用量として 20 mg（非高齢者）を設定したことに大きな問題はないと考える。

4) 非高齢者及び高齢者を同一の試験で評価したことの適切性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）の本剤各群は非高齢者及び高齢者で異なる用量が設定されているが、非高齢者及び高齢者を同一の試験で評価したことの適切性を有効性及び安全性の

観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の非高齢者（58.0 %（592/1021 例））及び高齢者（42.0 %（429/1021 例））の患者背景を比較すると、性別、BMI 等の人口統計学的特徴に大きな差異はなかったが、各有効性評価項目のベースライン値（表 27）において、高齢者では非高齢者と比較して sTSOm 及び LPS が短く、WASO が長い傾向があったことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における非高齢者及び高齢者での投与 1 ヶ月及び 3 ヶ月時の sTSOm、sTSTm、LPS 及び WASO のベースラインからの変化量は表 27 のとおりであったことを説明した。そして申請者は、一部の評価項目及び時点では本剤群とプラセボ群との群間差に非高齢者と高齢者でわずかな数値上の差が認められたものの、群間差の点推定値ではいずれの評価項目、評価時点、用量群及び集団においても本剤群でプラセボ群を上回る改善を示していたことから、非高齢者及び高齢者の有効性は概ね類似していたと考えることを説明した。

表 27 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における非高齢者/高齢者別の主要評価項目の結果（分）

	評価 時点	集団	プラセボ群		本剤低用量群			本剤高用量群		
			ベース ライン	変化量	ベース ライン	変化量	変化量の 群間差 ^{a)}	ベース ライン	変化量	変化量の 群間差 ^{a)}
入 眠 効 果	sTSOm（有効性解析対象集団①）									
	1ヶ月時	非高齢者	67.5 ± 39.3 (212)	-14.0 ± 46.9	66.8 ± 40.7 (141)	-21.5 ± 32.8	-7.7 [-14.9, -0.5]	67.2 ± 41.6 (208)	-22.4 ± 37.6	-6.9 [-13.4, -0.5]
		高齢者	63.2 ± 39.5 (153)	-11.1 ± 31.6	57.0 ± 29.6 (103)	-9.4 ± 28.4	-2.4 [-10.8, 6.1]	62.7 ± 40.6 (155)	-18.5 ± 36.0	-8.2 [-15.7, -0.6]
	3ヶ月時	非高齢者	68.0 ± 39.5 (195)	-19.5 ± 42.5	63.5 ± 37.9 (129)	-20.8 ± 27.3	-4.0 [-10.5, 2.5]	69.5 ± 48.9 (202)	-28.5 ± 38.8	-7.8 [-13.5, -2.0]
		高齢者	64.6 ± 40.5 (144)	-18.1 ± 34.7	56.5 ± 29.7 (99)	-19.9 ± 28.0	-6.8 [-14.4, 0.8]	62.0 ± 40.2 (146)	-26.0 ± 33.4	-9.3 [-16.1, -2.5]
	LPS（有効性解析対象集団②）									
	1ヶ月時	非高齢者	67.2 ± 37.8 (153)	-26.0 ± 44.5	73.5 ± 52.3 (107)	-42.9 ± 49.2	-11.5 [-19.1, -4.0]	61.7 ± 39.5 (158)	-32.9 ± 40.3	-11.4 [-18.1, -4.6]
		高齢者	64.9 ± 51.1 (119)	-22.4 ± 59.4	59.6 ± 36.5 (78)	-26.4 ± 38.3	-8.7 [-17.3, 0.0]	61.7 ± 40.2 (117)	-30.3 ± 44.1	-11.1 [-18.9, -3.3]
	3ヶ月時	非高齢者	65.6 ± 36.0 (141)	-31.7 ± 47.7	70.1 ± 48.1 (98)	-41.6 ± 46.2	-5.8 [-13.5, 1.8]	62.3 ± 40.9 (148)	-36.6 ± 41.9	-7.1 [-13.9, -0.2]
		高齢者	65.8 ± 52.6 (110)	-21.1 ± 56.7	59.4 ± 36.4 (74)	-26.8 ± 35.2	-10.9 [-19.7, -2.1]	60.2 ± 38.9 (106)	-29.1 ± 43.6	-12.4 [-20.3, -4.4]
睡 眠 維 持 効 果	sTSTm（有効性解析対象集団①）									
	1ヶ月時	非高齢者	320.0 ± 65.7 (212)	24.1 ± 56.6	322.0 ± 62.5 (141)	42.3 ± 51.9	18.2 [7.0, 29.3]	320.1 ± 62.8 (208)	46.0 ± 59.5	20.0 [10.0, 29.9]
		高齢者	314.5 ± 64.8 (155)	22.3 ± 44.9	323.7 ± 50.6 (103)	33.9 ± 48.5	13.8 [0.8, 26.8]	314.3 ± 65.8 (155)	41.8 ± 55.4	19.0 [7.4, 30.6]
	3ヶ月時	非高齢者	318.8 ± 65.4 (195)	42.3 ± 57.9	326.4 ± 60.7 (129)	49.3 ± 59.0	7.8 [-3.8, 19.4]	318.1 ± 65.5 (202)	65.7 ± 60.4	21.0 [10.7, 31.3]
		高齢者	314.0 ± 63.5 (144)	41.9 ± 54.5	324.2 ± 51.2 (99)	51.6 ± 49.9	14.5 [1.0, 27.9]	314.7 ± 66.4 (146)	57.4 ± 54.3	18.1 [6.0, 30.1]
	WASO（有効性解析対象集団②）									
	1ヶ月時	非高齢者	105.5 ± 40.0 (153)	-24.4 ± 48.7	107.8 ± 40.1 (107)	-51.4 ± 38.6	-26.1 [-36.6, -15.6]	108.9 ± 46.2 (155)	-50.9 ± 49.7	-26.3 [-35.8, -16.8]
		高齢者	124.1 ± 49.0 (119)	-9.6 ± 62.0	134.7 ± 49.3 (78)	-41.0 ± 53.0	-26.6 [-38.8, -14.4]	125.7 ± 48.6 (117)	-35.0 ± 49.3	-26.3 [-37.2, -15.4]
	3ヶ月時	非高齢者	106.4 ± 40.9 (141)	-26.8 ± 52.0	105.9 ± 39.6 (98)	-43.4 ± 57.6	-17.9 [-28.9, -6.9]	108.5 ± 45.8 (146)	-54.0 ± 50.9	-27.5 [-37.4, -17.6]
		高齢者	126.8 ± 49.7 (110)	-23.3 ± 49.1	134.4 ± 50.4 (74)	-41.7 ± 39.3	-14.9 [-27.5, -2.3]	121.5 ± 43.6 (105)	-35.1 ± 42.1	-16.9 [-28.3, -5.4]

平均値 ± 標準偏差、（）内は評価例数

a) 本剤群-プラセボ群（主要解析モデルに基づく最小二乗平均値 [95 %信頼区間]）

また申請者は、安全性について、国際共同第Ⅲ相試験における非高齢者及び高齢者での有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は両集団で大きく異ならなかったことを説明した。そして申請者は、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり重症度別の発現割合に大きな差異が認められなかったこと、高齢者で多く発現した

事象も認められなかったことを説明した。したがって申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における非高齢者及び高齢者の安全性は概ね類似していたと考えることを説明した。

表 28 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における非高齢者/高齢者別の有害事象の発現状況

		非高齢者			高齢者		
		プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
治療期 (0～3 ヶ月)	評価例数	223	147	222	161	107	161
	全有害事象	48.4 (108)	51.0 (75)	51.8 (115)	51.6 (83)	47.7 (51)	51.6 (83)
	重篤な有害事象	3.1 (7)	0 (0)	0 (0)	2.5 (4)	0.9 (1)	0 (0)
	投与中止に至った有害事象	5.4 (12)	2.7 (4)	5.0 (11)	6.8 (11)	1.9 (2)	4.3 (7)
	主な有害事象						
	傾眠	2.2 (5)	6.1 (9)	11.3 (25)	5.0 (8)	3.7 (4)	9.9 (16)
	鼻咽頭炎	10.8 (24)	9.5 (14)	9.5 (21)	6.2 (10)	3.7 (4)	6.8 (11)
	頭痛	5.4 (12)	6.1 (9)	7.2 (16)	6.8 (11)	7.5 (8)	6.2 (10)
	薬剤誤投与	2.2 (5)	6.8 (10)	2.7 (6)	3.1 (5)	0.0 (0)	1.9 (3)
	浮動性めまい	0.9 (2)	2.0 (3)	2.7 (6)	5.6 (9)	4.7 (5)	1.9 (3)
延長期 (4～6 ヶ月)	評価例数	87	53	97	64	47	75
	全有害事象	28.7 (25)	28.3 (15)	37.1 (36)	26.6 (17)	36.2 (17)	30.7 (23)
	重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)
	投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)
	主な有害事象						
	鼻咽頭炎	1.1 (1)	1.9 (1)	7.2 (7)	0 (0)	6.4 (3)	2.7 (2)
	薬剤誤投与	1.1 (1)	7.5 (4)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、国際共同第Ⅲ相試験において、非高齢者及び高齢者で同様の有効性及び安全性が示されたことから、非高齢者及び高齢者を同一の試験において評価したことは適切であったと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、非高齢者及び高齢者を同一の試験で評価したことに大きな問題はなく、国際共同第Ⅲ相試験における両集団を同一集団とみなし、本剤の高用量(40 及び 30 mg) 及び低用量 (20 及び 15 mg) における有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

(2) 効能・効果について

1) 入眠困難に対する有効性について

機構は、入眠困難に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における入眠困難に対する本剤の有効性について、表 22 に示したとおり、主観的評価及び客観的評価のいずれにおいても本剤の有効性が示されたことを説明した。一方で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験と同様の試験デザインで実施した海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）⁵⁶⁾ における各評価時点での sTSOm 及び LPS のベースラインからの変化量は表 29 のとおりであり、sTSOm においてはいずれの評価時点においても本剤の有効性が示されたが、LPS においては投与 3 ヶ月時においてプラセボに対する優越性が認められなかったことを説明した。その

⁵⁶⁾ 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）では、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）では任意で移行可能と設定された延長期（投与 4～6 ヶ月）は設定されず、治療期終了後に 1 週間の二重盲検下での退薬期が設定された。海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）と同様に、主要評価項目として主観的評価項目（sTSOm 及び sTSTm）及び客観的評価項目（LPS 及び WASO）が設定され、主要評価時点は投与 1 ヶ月及び 3 ヶ月時、副次評価時点は投与第 1 夜又は第 1 週と設定された。主要解析計画として、投与 1 ヶ月及び 3 ヶ月時での sTSTm、sTSOm、WASO 及び LPS について、プラセボ群と本剤高用量群の群間比較が実施され、検定の多重性の調整は国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）と同様の方法で行われた。また、副次的に用量反応関係を検討するために低用量群が設定された。

上で申請者は、海外第Ⅲ相試験の本剤高用量群における投与 3 ヶ月時の LPS のベースラインからの変化量は、他の評価時点（第 1 日夜、1 ヶ月時）及び国際共同第Ⅲ相試験の各評価時点での値と同程度であったのに対し、プラセボ群の LPS が第 1 日夜から 3 ヶ月時にかけて低下し続けたことが、海外第Ⅲ相試験の投与 3 ヶ月時の LPS で本剤高用量群のプラセボ群に対する優越性が示されなかった主な要因として考えられることを説明した。そして申請者は、海外第Ⅲ相試験においてプラセボ群でも経時的に LPS が増加した要因としては、PSG 検査室の環境への慣れによる影響、効果不十分又は同意撤回による中止割合が本剤高用量群（3.3 %（13/392 例））と比較してプラセボ群（7.0 %（27/387 例））で高かったこと等の可能性が考えられたが、明確な要因は特定されなかったことを説明した。しかしながら申請者は、海外第Ⅲ相試験での 3 ヶ月時の LPS の結果は偶発的な要因による可能性が高く、sTSTm では 2 つの第Ⅲ相試験で一貫した成績が得られていることから、これらの試験成績から本剤の有効性は示されたと考えることを説明した。

表 29 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）における sTSOm 及び LPS 変化量（分）

	評価時点	投与群	評価 例数	ベースライン	変化量	プラセボとの比較	
						変化量の群間差 ^{a)}	名目上の p 値
入 眠 効 果	sTSOm（有効性解析対象集団①）						
	第 1 週	プラセボ群	364	82.6 ± 77.5	-7.9 ± 32.9		
		本剤低用量群	231	86.1 ± 78.3	-15.5 ± 35.3	-7.5 [-12.9, -2.2]	0.00593
		本剤高用量群	373	75.2 ± 62.5	-19.1 ± 33.2	-13.1 [-17.7, -8.4]	<0.00001*
	1 ヶ月時	プラセボ群	350	82.0 ± 77.8	-15.5 ± 43.6		
		本剤低用量群	219	83.1 ± 74.5	-22.7 ± 47.9	-6.9 [-13.7, -0.0]	0.04975
		本剤高用量群	365	75.1 ± 62.8	-26.5 ± 46.2	-12.8 [-18.8, -6.9]	0.00003*
	3 ヶ月時	プラセボ群	325	77.2 ± 66.1	-21.8 ± 47.5		
		本剤低用量群	197	75.5 ± 54.8	-31.7 ± 44.7	-7.6 [-14.7, -0.4]	0.03894
		本剤高用量群	340	74.1 ± 62.4	-33.8 ± 50.7	-13.2 [-19.4, -7.0]	0.00003*
	LPS（有効性解析対象集団②）						
	第 1 日夜	プラセボ群	284	68.7 ± 43.3	-13.8 ± 62.3		
		本剤低用量群	144	65.1 ± 47.0	-23.1 ± 40.3	-12.4 [-20.7, -4.0]	0.00392
		本剤高用量群	289	67.5 ± 49.4	-34.5 ± 48.0	-21.7 [-28.6, -14.9]	<0.00001*
	1 ヶ月時	プラセボ群	271	68.9 ± 43.3	-25.7 ± 53.9		
		本剤低用量群	133	66.2 ± 47.4	-31.6 ± 47.5	-7.8 [-15.0, -0.7]	0.03063
		本剤高用量群	280	66.7 ± 46.5	-35.9 ± 48.3	-12.1 [-17.8, -6.4]	0.00004*
	3 ヶ月時	プラセボ群	255	70.2 ± 44.0	-30.6 ± 49.5		
		本剤低用量群	127	66.1 ± 48.3	-28.1 ± 47.8	-0.3 [-8.3, 7.6]	0.93219
		本剤高用量群	262	67.3 ± 47.6	-31.8 ± 55.3	-3.6 [-10.1, 2.8]	0.26510

平均値 ± 標準偏差（分）

*: 治験実施計画書で規定した検定の手順に従い、統計学的に有意であった項目

網掛け: 副次評価

a) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間]（投与群、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、地域、性別、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした経時測定データ解析モデルに基づく。主観的評価項目（sTSOm）ではコホートも固定効果に含む。）

2) 睡眠維持困難に対する有効性について

機構は、睡眠維持困難に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における睡眠維持困難に対する本剤の有効性について、表 22 に示したとおり、主観的評価及び客観的評価のいずれにおいてもプラセボに対する本剤の優越性が示されたことを説明した上で、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）⁵⁶⁾における各評価時点での sTSTm 及び WASO のベースラインからの変化量は表 30 のとおりであり、いずれの評価項目及び評価時点においてもプラセボに対する本剤の優越性が示されたことを説明した。したがって申請者は、2 つの第Ⅲ相試験成績から本剤の睡眠維持効果が示されたと考えることを説明した。

表 30 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）における sTSTm 及び WASO 変化量（分）

	評価時点	投与群	評価 例数	ベースライン	変化量	プラセボとの比較	
						変化量の群間差 ^{a)}	名目上の p 値
睡眠維持効果	sTSTm（有効性解析対象集団①）						
	第 1 週	プラセボ群	364	307.2 ± 77.2	14.9 ± 39.6		
		本剤低用量群	231	298.7 ± 82.2	32.3 ± 50.8	16.8 [9.1, 24.5]	0.00002
		本剤高用量群	373	314.2 ± 77.4	39.9 ± 51.1	26.4 [19.8, 33.1]	<0.00001*
	1 ヶ月時	プラセボ群	350	308.2 ± 77.6	24.1 ± 51.0		
		本剤低用量群	219	300.8 ± 78.8	45.3 ± 60.5	20.9 [11.7, 30.2]	<0.00001
		本剤高用量群	365	314.0 ± 77.4	48.2 ± 60.6	26.3 [18.3, 34.3]	<0.00001*
	3 ヶ月時	プラセボ群	325	311.8 ± 71.8	40.9 ± 60.7		
		本剤低用量群	197	306.7 ± 69.5	64.8 ± 62.7	22.1 [11.5, 32.6]	0.00004
		本剤高用量群	340	314.8 ± 75.9	63.5 ± 67.3	25.1 [16.0, 34.2]	<0.00001*
	WASO（有効性解析対象集団②）						
	第 1 日夜	プラセボ群	283	118.3 ± 49.4	-20.4 ± 57.5		
		本剤低用量群	144	119.3 ± 50.8	-58.0 ± 49.9	-37.0 [-45.1, -28.8]	<0.00001
		本剤高用量群	285	119.5 ± 51.5	-63.5 ± 51.6	-42.0 [-48.6, -35.3]	<0.00001*
	1 ヶ月時	プラセボ群	270	118.0 ± 49.3	-21.8 ± 56.7		
		本剤低用量群	132	118.0 ± 51.7	-45.4 ± 56.5	-24.1 [-33.0, -15.3]	<0.00001
		本剤高用量群	278	120.9 ± 51.2	-53.5 ± 53.5	-29.4 [-36.6, -22.3]	<0.00001*
	3 ヶ月時	プラセボ群	252	118.3 ± 49.6	-24.1 ± 59.7		
		本剤低用量群	127	120.1 ± 52.5	-55.5 ± 53.8	-31.1 [-40.1, -22.2]	<0.00001
		本剤高用量群	260	121.6 ± 51.1	-56.1 ± 51.4	-29.4 [-36.7, -22.1]	<0.00001*

平均値 ± 標準偏差（分）

*: 治験実施計画書で規定した検定の手順に従い、統計学的に有意であった項目

網掛け: 副次評価

a) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間]（投与群、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、地域、性別、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした経時測定データ解析モデルに基づく。主観的評価項目（sTSTm）ではコホートも固定効果に含む。）

3) 二次性不眠症患者への投与について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009⁵⁷⁾）は DSM-IV-TR により原発性不眠症と診断された患者を対象としているが、二次性不眠症患者へ本剤を投与することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、不眠症治療薬の臨床試験では、有効性及び安全性評価に適した均質な患者集団を選択し、かつ評価に対する原疾患（不眠症以外の精神疾患及び一般身体疾患）の影響を最小減に抑える必要があると考えたため、「『睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン』について」（平成 23 年 12 月 13 日付薬食審査発 1213 第 1 号）で推奨されているとおり、本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は DSM-IV-TR で定義される原発性不眠症患者を対象として実施したことを説明した。その上で申請者は、二次性不眠症患者を対象とした臨床試験は実施していないものの、DSM-IV-TR で定義される主要な訴えは、二次性不眠症患者においても、入眠困難、睡眠維持困難又は非回復性の睡眠感とされており、本剤により覚醒を促す中心的な役割を有しているオレキシン伝達系の活性を抑えることは、原因の如何を問わず不眠症の症状改善に有益であると考えられることを説明した。そして申請者は、実際に第Ⅲ相試験において、本剤は入眠困難及び睡眠維持困難いずれに対しても有効性を示したこと、本剤は基礎的な睡眠覚醒系に作用することを考慮すると、二次性不眠症患者の不眠症状に対しても有効であることが期待されると考えることを説明した。なお申請者は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、ナルコレプシー、睡眠関連呼吸障害等の他の睡眠障害、双極性障害、精神病性障害等の精神疾患の既往及び合併がある患者を除外したため、精神疾患を合併する不眠症患者における本剤の有効性及び安全性

⁵⁷⁾ DSM-IV-TR により原発性不眠症と診断された患者（目標症例数 750 例（プラセボ群 250 例、本剤群 500 例））を対象に、本剤の長期安全性を評価することを主要目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検平行群間比較試験。本剤 40 mg（高齢者では 30 mg）又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 12 ヶ月間投与した。治療期終了後には 2 ヶ月間の二重盲検退薬期が設定され、治療期でプラセボ群であった被験者はプラセボを継続投与し、治療期で本剤群であった被験者はプラセボ群又は本剤群に再割り付けされた。

について十分な検討は行われていないことから、その旨を添付文書に記載し注意喚起することを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の効能・効果を「不眠症」とすることは適切と考えることを説明した。

機構は、原発性不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験において入眠困難及び睡眠維持困難のいずれに対しても本剤の有効性が示されていることから、「不眠症」を効能・効果とすることは可能と考える。また機構は、最新の DSM 分類である DSM-5 においては原発性不眠症と二次性不眠症は特に区別されていないこと、本剤の有効性を検討するにあたり、原疾患の影響を最小限にするために第Ⅲ相試験の対象を原発性不眠症患者のみとしたことは理解できること、本剤の作用機序からは、二次性不眠症患者においても一定の有効性が期待できると考えることを踏まえると、効能・効果を原発性不眠症に限定する必要はないと考える。ただし機構は、臨床試験においては二次性不眠症患者に対する投与経験はなく、当該患者における本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、その旨を添付文書に記載し適切に注意喚起する必要があると考える。なお機構は、製造販売後調査においては、二次性不眠症患者における安全性及び有効性について、原疾患に及ぼす影響も含め、十分に検討する必要があると考える。

(3) 本剤の有効性について

1) 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）の投与 1 及び 3 ヶ月時における sTSOm 及び LPS 並びに sTSTm 及び WASO のベースラインからの変化量について、背景因子（性別、BMI、ベースライン値及び身体合併症の有無）による部分集団解析を行った結果は表 31 及び表 32 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、一部の評価項目又は評価時点でプラセボ群と本剤群との群間差の大きさに部分集団間で差が認められたものの、いずれの集団においても本剤群での点推定値がプラセボ群を上回っていたことから、本剤はこれらの背景因子にかかわらず、入眠効果及び睡眠維持効果を示すと考えられることを説明した。

表 31 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における部分集団別の sTSOm 及び LPS のベースラインからの変化量（分）

			プラセボ群	本剤低用量群		本剤高用量群		
			変化量	変化量	プラセボとの 群間差 ^{a)}	変化量	プラセボとの 群間差 ^{a)}	
sTSOm（有効性解析対象集団①）								
1 ヶ 月 時	性別	男性	-6.0 ± 44.7 (131)	-12.9 ± 30.7 (87)	-6.4 [-15.5, 2.8]	-14.9 ± 34.1 (146)	-5.2 [-13.2, 2.7]	
		女性	-16.6 ± 38.6 (234)	-18.3 ± 31.8 (157)	-4.9 [-11.8, 1.9]	-24.6 ± 38.3 (217)	-9.2 [-15.4, -2.9]	
	BMI (kg/m ²)	< 25	-15.6 ± 43.9 (188)	-13.6 ± 30.3 (126)	-0.8 [-8.4, 6.8]	-19.8 ± 34.2 (176)	-5.3 [-12.2, 1.6]	
		≥ 25	-9.7 ± 37.9 (177)	-19.3 ± 32.6 (118)	-10.4 [-18.3, -2.5]	-21.6 ± 39.5 (186)	-9.7 [-16.7, -2.7]	
	ベースライン （中央値: 分）	< 57.86	-0.3 ± 31.3 (177)	-4.1 ± 21.9 (128)	-4.5 [-12.2, 3.3]	-8.0 ± 20.0 (178)	-8.2 [-15.2, -1.1]	
		≥ 57.86	-24.5 ± 45.7 (188)	-29.9 ± 34.9 (116)	-6.6 [-14.4, 1.2]	-32.9 ± 44.6 (185)	-6.8 [-13.6, 0.1]	
3 ヶ 月 時	身体合併症	あり	-10.2 ± 41.3 (253)	-14.9 ± 30.6 (175)	-7.3 [-13.9, -0.8]	-18.4 ± 35.5 (252)	-9.4 [-15.3, -3.5]	
		なし	-18.5 ± 40.5 (112)	-20.1 ± 33.6 (69)	-1.3 [-11.5, 8.8]	-26.0 ± 39.7 (111)	-3.1 [-11.9, 5.8]	
	性別	男性	-14.5 ± 32.7 (122)	-14.4 ± 23.7 (80)	-4.3 [-12.5, 4.0]	-24.4 ± 30.9 (138)	-7.3 [-14.5, -0.2]	
		女性	-21.4 ± 42.4 (217)	-23.6 ± 29.0 (148)	-5.8 [-11.9, 0.4]	-29.4 ± 39.8 (210)	-9.2 [-14.8, -3.6]	
	BMI (kg/m ²)	< 25	-20.2 ± 42.2 (179)	-22.0 ± 28.0 (119)	-4.8 [-11.6, 2.1]	-27.3 ± 35.6 (166)	-7.6 [-13.8, -1.4]	
		≥ 25	-17.4 ± 35.8 (160)	-18.6 ± 27.1 (109)	-5.8 [-12.9, 1.4]	-27.6 ± 37.5 (181)	-9.3 [-15.6, -3.1]	
LPS（有効性解析対象集団②）	ベースライン （中央値: 分）	< 57.86	-4.7 ± 25.9 (162)	-9.2 ± 17.0 (125)	-5.4 [-12.3, 1.5]	-11.9 ± 17.9 (170)	-7.3 [-13.7, -1.0]	
		≥ 57.86	-31.9 ± 44.7 (177)	-34.0 ± 31.5 (103)	-5.4 [-12.4, 1.6]	-42.2 ± 43.2 (178)	-9.5 [-15.6, -3.4]	
	身体合併症	あり	-17.0 ± 38.3 (232)	-19.2 ± 26.6 (165)	-6.9 [-12.8, -1.1]	-25.6 ± 36.3 (239)	-9.8 [-15.1, -4.5]	
		なし	-23.0 ± 41.2 (107)	-23.5 ± 29.9 (63)	-1.5 [-10.6, 7.6]	-31.3 ± 36.9 (109)	-5.2 [-13.1, 2.7]	
	1 ヶ 月 時	性別	男性	-25.9 ± 54.6 (92)	-28.9 ± 38.5 (65)	-7.6 [-17.2, 2.1]	-32.8 ± 45.5 (116)	-8.0 [-16.3, 0.3]
			女性	-23.7 ± 49.9 (180)	-39.8 ± 48.6 (120)	-11.6 [-18.7, -4.6]	-31.0 ± 39.2 (159)	-12.7 [-19.2, -6.2]
BMI (kg/m ²)		< 25	-23.2 ± 55.6 (119)	-40.1 ± 53.4 (81)	-10.3 [-18.9, -1.7]	-31.6 ± 37.2 (104)	-16.2 [-24.2, -8.2]	
		≥ 25	-25.4 ± 48.1 (153)	-32.7 ± 38.3 (104)	-10.3 [-17.9, -2.7]	-32.0 ± 44.7 (170)	-7.7 [-14.4, -1.1]	
ベースライン （中央値: 分）		< 52.50	-1.1 ± 38.7 (129)	-10.2 ± 18.8 (93)	-9.3 [-17.4, -1.2]	-9.9 ± 19.2 (147)	-8.7 [-15.8, -1.5]	
		≥ 52.50	-45.5 ± 52.5 (143)	-62.0 ± 49.7 (92)	-11.0 [-18.9, -3.0]	-56.9 ± 46.6 (128)	-13.8 [-21.1, -6.6]	
3 ヶ 月 時	身体合併症	あり	-21.9 ± 55.7 (191)	-32.4 ± 43.8 (133)	-10.2 [-16.9, -3.5]	-29.6 ± 40.2 (191)	-10.6 [-16.8, -4.5]	
		なし	-30.4 ± 39.3 (81)	-45.2 ± 48.9 (52)	-10.4 [-21.0, 0.2]	-36.7 ± 45.4 (84)	-12.6 [-21.9, -3.3]	
	性別	男性	-25.0 ± 58.5 (87)	-31.2 ± 33.9 (59)	-9.6 [-19.4, 0.3]	-35.7 ± 48.4 (102)	-10.9 [-19.4, -2.4]	
		女性	-28.1 ± 48.3 (164)	-37.3 ± 46.2 (113)	-7.3 [-14.4, -0.1]	-32.0 ± 38.5 (152)	-8.4 [-15.0, -1.8]	
	BMI (kg/m ²)	< 25	-25.9 ± 59.6 (110)	-43.5 ± 46.8 (73)	-12.1 [-20.9, -3.3]	-32.1 ± 41.5 (94)	-11.5 [-19.6, -3.3]	
		≥ 25	-28.0 ± 45.3 (141)	-29.1 ± 37.8 (99)	-5.1 [-12.7, 2.6]	-34.4 ± 43.6 (159)	-7.9 [-14.6, -1.1]	
LPS（有効性解析対象集団③）	ベースライン （中央値: 分）	< 52.50	-2.6 ± 34.8 (119)	-8.9 ± 21.7 (88)	-6.2 [-14.4, 2.0]	-12.8 ± 18.3 (137)	-9.7 [-16.9, -2.4]	
		≥ 52.50	-49.1 ± 55.1 (132)	-62.8 ± 41.2 (84)	-9.9 [-18.0, -1.8]	-57.6 ± 49.9 (117)	-9.2 [-16.5, -1.8]	
	身体合併症	あり	-22.4 ± 54.8 (176)	-30.8 ± 41.8 (124)	-8.6 [-15.4, -1.8]	-29.5 ± 42.1 (176)	-10.0 [-16.2, -3.8]	
		なし	-38.0 ± 43.1 (75)	-46.7 ± 42.2 (48)	-7.2 [-18.0, 3.5]	-42.3 ± 43.0 (78)	-8.0 [-17.4, 1.4]	

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 主要解析モデルに部分集団及び部分集団と投与群と投与時点の交互作用を固定効果として追加したモデルに基づく最小二乗平均値
[95 %信頼区間]

表 32 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における部分集団別の sTSTm 及び WASO のベースラインからの変化量（分）

			プラセボ群	本剤低用量群		本剤高用量群	
			変化量	変化量	プラセボとの 群間差 ^{a)}	変化量	プラセボとの 群間差 ^{a)}
sTSTm（有効性解析対象集団①）							
1 ヶ 月 時	性別	男性	20.5 ± 54.0 (131)	39.9 ± 57.8 (87)	18.1 [4.0, 32.2]	40.7 ± 59.9 (146)	18.5 [6.2, 30.8]
		女性	25.0 ± 50.8 (234)	38.1 ± 46.2 (157)	15.3 [4.7, 25.9]	46.6 ± 56.3 (217)	20.4 [10.8, 30.0]
	BMI（kg/m ² ）	< 25	26.3 ± 53.2 (188)	36.3 ± 50.2 (126)	12.6 [0.8, 24.3]	45.9 ± 57.0 (176)	20.1 [9.5, 30.8]
		≥ 25	20.2 ± 50.5 (177)	41.4 ± 51.0 (118)	20.4 [8.2, 32.6]	42.8 ± 58.7 (186)	19.3 [8.5, 30.1]
	ベースライン （中央値：分）	≥ 323.64	9.7 ± 46.3 (183)	27.4 ± 50.2 (124)	17.5 [5.6, 29.4]	31.9 ± 50.2 (183)	21.0 [10.3, 31.7]
		< 323.64	37.1 ± 53.8 (182)	50.4 ± 48.3 (120)	14.8 [2.7, 26.8]	56.7 ± 62.3 (180)	18.4 [7.7, 29.1]
身体合併症	あり	19.7 ± 51.7 (253)	34.9 ± 49.4 (175)	17.3 [7.3, 27.3]	41.1 ± 54.6 (252)	21.3 [12.3, 30.4]	
	なし	31.7 ± 51.7 (112)	48.6 ± 52.4 (69)	15.0 [-0.7, 30.6]	51.4 ± 64.1 (111)	15.7 [2.1, 29.3]	
3 ヶ 月 時	性別	男性	42.7 ± 55.2 (122)	49.9 ± 64.3 (80)	8.7 [-6.0, 23.4]	61.0 ± 57.3 (138)	16.6 [3.9, 29.4]
		女性	41.8 ± 57.2 (217)	50.5 ± 49.8 (148)	11.8 [0.8, 22.8]	63.0 ± 58.6 (210)	21.7 [11.7, 31.6]
	BMI（kg/m ² ）	< 25	45.9 ± 57.5 (179)	51.8 ± 55.4 (119)	8.8 [-3.4, 21.0]	66.5 ± 56.7 (166)	20.7 [9.7, 31.7]
		≥ 25	37.9 ± 55.0 (160)	48.6 ± 55.1 (109)	12.9 [0.2, 25.5]	58.5 ± 59.2 (181)	19.6 [8.4, 30.7]
	ベースライン （中央値：分）	≥ 323.64	22.9 ± 49.7 (166)	31.2 ± 46.3 (120)	9.6 [-2.7, 21.8]	47.0 ± 46.6 (176)	23.6 [12.5, 34.6]
		< 323.64	60.6 ± 56.4 (173)	71.5 ± 56.6 (108)	12.2 [-0.2, 24.6]	77.8 ± 64.2 (172)	16.5 [5.5, 27.4]
身体合併症	あり	36.9 ± 56.7 (232)	45.6 ± 52.1 (165)	12.4 [2.0, 22.8]	59.8 ± 56.7 (239)	23.6 [14.2, 33.0]	
	なし	53.3 ± 54.2 (107)	62.6 ± 61.2 (63)	8.1 [-8.1, 24.3]	67.6 ± 60.7 (109)	11.2 [-2.8, 25.2]	
WASO（有効性解析対象集団②）							
1 ヶ 月 時	性別	男性	-16.7 ± 56.9 (92)	-49.8 ± 41.5 (65)	-26.9 [-40.5, 13.3]	-44.6 ± 49.4 (115)	-26.3 [-38.0, -14.6]
		女性	-18.5 ± 54.5 (180)	-45.5 ± 47.5 (120)	-26.0 [-35.9, -16.2]	-43.7 ± 50.7 (157)	-26.1 [-35.2, -17.0]
	BMI（kg/m ² ）	< 25	-23.6 ± 54.8 (119)	-45.9 ± 42.5 (81)	-21.3 [-33.3, -9.2]	-48.4 ± 46.3 (103)	-29.2 [-40.4, -17.9]
		≥ 25	-13.5 ± 55.4 (153)	-47.9 ± 47.7 (104)	-30.3 [-40.9, -19.7]	-41.3 ± 52.4 (168)	-25.0 [-34.3, -15.6]
	ベースライン （中央値：分）	< 108.75	-3.9 ± 47.3 (145)	-26.0 ± 36.6 (87)	-20.7 [-32.0, -9.4]	-23.7 ± 35.3 (137)	-20.8 [-30.8, -10.9]
		≥ 108.75	-33.9 ± 59.4 (127)	-65.6 ± 44.5 (98)	-32.4 [-43.6, -21.2]	-64.8 ± 54.3 (135)	-32.4 [-42.7, -22.0]
身体合併症	あり	-12.4 ± 55.9 (191)	-45.8 ± 48.0 (133)	-30.5 [-39.9, -21.1]	-42.9 ± 49.5 (189)	-30.8 [-39.4, -22.3]	
	なし	-31.0 ± 51.6 (81)	-50.1 ± 38.1 (52)	-16.3 [-31.1, -1.5]	-46.7 ± 51.5 (83)	-15.4 [-28.4, -2.4]	
3 ヶ 月 時	性別	男性	-23.8 ± 53.2 (87)	-41.4 ± 49.2 (59)	-14.6 [-28.7, -0.5]	-43.9 ± 50.8 (102)	-20.2 [-32.4, -8.0]
		女性	-26.1 ± 49.5 (164)	-43.4 ± 51.3 (113)	-17.6 [-27.9, -7.4]	-47.6 ± 46.5 (149)	-24.6 [-34.0, -15.1]
	BMI（kg/m ² ）	< 25	-31.6 ± 48.7 (110)	-40.4 ± 61.0 (73)	-9.9 [-22.5, 2.7]	-50.0 ± 47.5 (94)	-23.9 [-35.6, -12.2]
		≥ 25	-20.3 ± 51.8 (141)	-44.4 ± 41.2 (99)	-21.7 [-32.6, -10.7]	-43.7 ± 48.7 (156)	-22.8 [-32.5, -13.1]
	ベースライン （中央値：分）	< 108.75	-11.2 ± 41.5 (131)	-21.4 ± 48.5 (83)	-11.0 [-22.7, 0.7]	-25.5 ± 36.5 (130)	-16.0 [-26.4, -5.7]
		≥ 108.75	-40.6 ± 55.4 (120)	-62.6 ± 43.9 (89)	-22.4 [-34.1, -10.7]	-68.2 ± 49.5 (121)	-30.2 [-41.0, -19.5]
身体合併症	あり	-20.3 ± 47.5 (176)	-38.4 ± 47.3 (124)	-17.7 [-27.4, -8.0]	-44.8 ± 49.3 (174)	-26.6 [-35.5, -17.7]	
	なし	-36.8 ± 56.2 (75)	-53.8 ± 57.0 (48)	-14.3 [-29.7, 1.1]	-49.0 ± 45.9 (77)	-13.7 [-27.1, -0.2]	

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 主要解析モデルに部分集団及び部分集団と投与群と投与時点の交互作用を固定効果として追加したモデルに基づく最小二乗平均値
[95 %信頼区間]

機構は、提出された臨床試験成績から、検討された背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、臨床試験における検討内容は限られることから、本剤の有効性に影響を及ぼす因子については、製造販売後調査においても情報収集する必要があると考える。

2) 睡眠構築への影響について

機構は、本剤の睡眠構築に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における各睡眠段階⁵⁸⁾の総睡眠時間に対する割合は表 33 のとおりであり、本剤各群ではプラセボ群と比較して Stage 2 の割合が低く、レム睡眠の割合が高い傾向が認められたが、その差は小さく、投与第 1 日夜をピークとして経時的に低下したことを説明した。また申請者は、最も変動の大きかった本剤高用量群の第 1 日夜のレム睡眠の割合（平均値 ± 標準偏差）は 22.7 ± 6.5 % であり、健康成人で報告（Moser D et al, *Sleep*, 32: 139-149, 2009）されているレム睡眠の割合（19.4 ± 5.1 %）と大きくは異ならなかったことを説明した。以上より申請者は、本剤が睡眠構築に及ぼす影響は大きくないと考えることを説明した。

⁵⁸⁾ 睡眠構築は American academy of Sleep Medicine (AASM) の最新のガイドラインに基づく分類を用いた。当該ガイドラインでは、ノンレム睡眠の Stage 3 には、Rechtschaffen & Kales の Stage 3 と Stage 4 が含まれている。

表 33 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における各睡眠段階の総睡眠時間に対する割合（有効性解析対象集団②）

	プラセボ群		本剤低用量群			本剤高用量群		
	ベース ライン	変化量	ベース ライン	変化量	変化量の 群間差 ^{a)}	ベース ライン	変化量	変化量の 群間差 ^{a)}
評価例数 ^{b)}	287/272/251		192/185/172			291/272/251		
stage 1 (%)								
第 1 日夜	11.6 ± 6.9	-1.0 ± 5.1	12.0 ± 6.8	-1.7 ± 5.0	-0.6 [-1.4, 0.3]	11.5 ± 6.4	-1.6 ± 5.0	-0.8 [-1.5, -0.0]
1 ヶ月時	11.7 ± 7.1	-1.0 ± 5.6	12.0 ± 6.8	-1.1 ± 4.8	-0.0 [-0.8, 0.8]	11.4 ± 6.4	-0.7 ± 4.8	0.0 [-0.7, 0.8]
3 ヶ月時	11.6 ± 7.1	-1.5 ± 5.5	12.0 ± 6.8	-1.5 ± 5.3	0.2 [-0.7, 1.0]	11.1 ± 6.3	-1.0 ± 4.9	0.2 [-0.5, 1.0]
stage 2 (%)								
第 1 日夜	57.3 ± 9.7	0.4 ± 8.2	58.2 ± 10.1	-1.5 ± 7.9	-1.5 [-2.8, -0.3]	58.1 ± 9.3	-2.5 ± 8.4	-2.6 [-3.7, -1.4]
1 ヶ月時	57.3 ± 9.7	0.9 ± 8.3	57.9 ± 10.1	-0.3 ± 8.3	-0.9 [-2.2, 0.4]	57.9 ± 9.0	-0.9 ± 8.8	-1.5 [-2.6, -0.3]
3 ヶ月時	57.1 ± 9.8	0.7 ± 7.9	57.9 ± 10.0	-0.3 ± 7.7	-0.6 [-1.9, 0.7]	57.9 ± 9.1	-0.9 ± 8.8	-1.4 [-2.6, -0.2]
stage 3 (%)								
第 1 日夜	12.9 ± 10.0	-0.2 ± 6.1	12.1 ± 10.2	-0.6 ± 5.9	-0.6 [-1.6, 0.4]	12.0 ± 9.6	-0.1 ± 6.3	-0.1 [-1.0, 0.8]
1 ヶ月時	12.9 ± 9.9	-0.4 ± 6.6	12.5 ± 10.2	-0.7 ± 6.6	-0.5 [-1.6, 0.6]	12.0 ± 9.6	-0.4 ± 6.5	-0.2 [-1.2, 0.8]
3 ヶ月時	13.3 ± 10.1	-0.3 ± 6.0	12.5 ± 10.3	-0.4 ± 5.6	-0.4 [-1.5, 0.6]	12.3 ± 9.6	-0.5 ± 6.4	-0.3 [-1.2, 0.7]
レム睡眠 (%)								
第 1 日夜	18.2 ± 6.5	0.7 ± 7.1	17.7 ± 6.0	3.8 ± 6.2	2.8 [1.8, 3.8]	18.4 ± 6.5	4.2 ± 6.5	3.6 [2.6, 4.5]
1 ヶ月時	18.2 ± 6.4	0.5 ± 6.4	17.7 ± 5.8	2.2 ± 5.6	1.4 [0.5, 2.3]	18.7 ± 6.4	2.0 ± 5.9	1.8 [0.9, 2.6]
3 ヶ月時	18.1 ± 6.4	1.1 ± 6.1	17.6 ± 5.8	2.2 ± 5.6	0.9 [-0.1, 1.9]	18.7 ± 6.3	2.4 ± 6.5	1.6 [0.7, 2.5]

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤群・プラセボ群（最小二乗平均値 [95 %信頼区間]）

投与群、年齢区分（非高齢者、高齢者）、地域、性別、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした経時測定データ解析モデルに基づく

b) 第 1 日夜/1 ヶ月/3 ヶ月時点

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験におけるレム睡眠潜時（睡眠潜時発現後からレム睡眠の最初のエポックまでの時間）は表 34 のとおりであり、各評価時点における本剤各群のレム睡眠潜時はプラセボ群と比較して短縮する傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、正常睡眠者及び不眠症患者で報告（Hudson JI et al, *Biol Psychiatry*, 32: 958-975, 1992）されているレム睡眠潜時（約 70～90 分）と比較して、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）におけるレム睡眠潜時のベースライン値は 102～106 分と長かったが、本剤低用量群及び高用量群の本剤投与後のレム睡眠潜時は、それぞれ 67～79 及び 61～77 分であり、当該報告と大きくは異ならなかったことを説明した。

さらに申請者は、ナルコレプシー⁵⁹⁾の診断基準⁶⁰⁾等を考慮し、国際共同第Ⅲ相試験におけるレム睡眠潜時が 15 分未満であった被験者の割合についても検討した結果（表 34）、本剤各群での当該被験者の割合はプラセボ群と比較して高い傾向が認められたことを説明した。しかしながら申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）併合成績におけるレム睡眠潜時の短縮の有無別の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、レム睡眠潜時の短縮が認められた被験者数は限られていたものの、全有害事象並びに神経系障害及び精神障害関連の有害事象⁶¹⁾の発現割合は同程度であったことを説明した。また申請者は、個々の事象を比較したところ、レム睡眠潜時の短縮ありの集団に特異的な有害事象の増加は認められなかったこと、当該集団で日中の過剰な眠気は発現しなかったことから、本剤によるレム睡眠潜時の短縮が安全性へ及ぼす影響はないと考えることを説明した。

⁵⁹⁾ 日中の過剰な眠気、カタプレキシー、入眠時幻覚及び睡眠時麻痺を特徴とする慢性の睡眠関連疾患であり、カタプレキシーを有するナルコレプシー患者の多くで、オレキシン産生ニューロンの消失によって考えられるオレキシンの欠乏が生じていることが報告されている（Ritchie C et al, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 10: 180-189, 2010）。

⁶⁰⁾ ナルコレプシーの確定診断には、夜間の PSG 検査（就床時間が 6 時間以上）後の日中の睡眠潜時反復検査（MSLT）において、「日中の平均入眠潜時が 8 分以下」かつ「5 回のうち少なくとも 2 回の昼寝で、入眠時レム睡眠期（入眠から 15 分以内に出現するレム睡眠）が出現する」の基準を満たす必要があるとされている（5.4: 64）。

⁶¹⁾ MedDRA SOC で、「精神障害」及び「神経系障害」に該当する事象。

表 34 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）におけるレム睡眠潜時及びレム睡眠潜時が 15 分未満であった被験者の割合
（有効性解析対象集団②）

	レム睡眠潜時 ^{a)}					レム睡眠潜時が 15 分未満であった被験者 ^{c)}		
	プラセボ群	本剤低用量群		本剤高用量群		プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
	変化量 ^{a)}	変化量 ^{a)}	プラセボとの群間差 ^{b)}	変化量 ^{a)}	プラセボとの群間差 ^{b)}			
ベースライン						1.0 (3/289)	1.0 (2/191)	1.0 (3/291)
第 1 日夜	-3.2 ± 68.6 (285)	-37.7 ± 59.7 (189)	-32.3 [-40.3, -24.4]	-45.1 ± 64.0 (291)	-38.5 [-45.6, 31.5]	0.3 (1/286)	2.6 (5/191)	6.5 (19/291)
1 ヶ月時	0.7 ± 69.1 (271)	-26.4 ± 59.3 (183)	-24.8 [-33.9, -15.6]	-25.7 ± 65.4 (271)	-25.0 [-33.2, -16.8]	0.7 (2/271)	3.2 (6/185)	4.8 (13/271)
3 ヶ月時	-7.5 ± 66.1 (250)	-27.3 ± 67.3 (169)	-18.2 [-27.5, -8.8]	-29.7 ± 64.7 (251)	-20.3 [-28.7, -11.9]	3.2 (8/251)	2.3 (4/171)	7.6 (19/251)

a) 平均値 ± 標準偏差（分）（評価例数）

b) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間]（分）

c) 割合（%）（該当例数/評価例数）

表 35 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）併合成績における
レム睡眠潜時の短縮の有無別の有害事象の発現状況（投与 0～3 ヶ月）

	プラセボ群		本剤低用量群		本剤高用量群	
レム睡眠潜時の短縮	あり	なし	あり	なし	あり	なし
評価例数	20	565	27	316	68	522
有害事象	40.0 (8)	52.2 (295)	51.9 (14)	50.6 (160)	54.4 (37)	51.1 (267)
神経系障害及び精神障害関連の有害事象	10.0 (2)	18.1 (102)	25.9 (7)	24.1 (76)	32.4 (22)	24.7 (129)

発現割合（%）（評価例数）

機構は、臨床試験においてレム睡眠潜時の短縮が認められた被験者数は限られていることから、本剤によるレム睡眠潜時の短縮が安全性に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であるものの、提出された臨床試験成績から、現時点では本剤の睡眠構築へ及ぼす影響が臨床的に大きな問題となる可能性は高くないと考える。なお、本剤投与による神経系障害及び精神障害関連の有害事象、ナルコレプシー等の発現リスクについては、「（5）1）神経系障害及び精神障害関連の有害事象について」の項で詳細に議論することとする。

（4）日中の機能に対する本剤の影響について

機構は、不眠症治療の目的の 1 つは、投与翌日の日中の活動機能を改善することにあると考えられることから、日中の機能に及ぼす本剤の影響について、有効性（日中の機能障害に対する効果）及び安全性（持越し効果）双方の観点から説明するよう申請者に求めた。

1) 不眠に関連する日中の機能障害に対する効果について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における ISI（Insomnia Severity Index）⁶²⁾ のベースラインからの変化量は表 36 のとおりであり、日中の機能に関連する 3 つの下位項目（「睡眠障害による日常の機能障害」、「睡眠障害による QOL 低下度」及び「睡眠障害による心配/不快」）について、本剤各群の変化量の点推定値はプラセボ群を上回っていたことを説明した。

⁶²⁾ 不眠症の症状、重症度及び影響度について、患者自身が評価する自記式の評価尺度。7 つの下位項目から成り、各項目は 5 段階（0～4）で評価する。合計スコアが 22～28 の場合は重度の不眠症、15～21 の場合は中等度の不眠症、8～14 の場合は不眠症の閾値以下、0～7 の場合は不眠症ではないと分類される（Bastien CH et al, *Sleep Med*, 2: 297-307, 2001）。

表 36 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における ISI スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団①）

		評価時点	プラセボ群	本剤低用量群		本剤高用量群	
			変化量	変化量	プラセボとの群間差 ^{a)}	変化量	プラセボとの群間差 ^{a)}
合計スコア		1 ヶ月時	-2.9 ± 4.1 (349)	-4.0 ± 4.5 (231)	-1.1 [-1.8, -0.4]	-4.2 ± 4.8 (351)	-1.3 [-1.9, -0.7]
		3 ヶ月時	-4.6 ± 5.1 (328)	-5.8 ± 4.9 (221)	-1.2 [-1.9, -0.4]	-6.0 ± 5.1 (329)	-1.4 [-2.1, -0.7]
下 位 項 目	寝付きの困難	1 ヶ月時	-0.4 ± 0.8 (350)	-0.5 ± 0.9 (231)	-0.2 [-0.3, -0.0]	-0.7 ± 0.9 (351)	-0.3 [-0.4, -0.1]
		3 ヶ月時	-0.7 ± 1.0 (328)	-0.8 ± 0.9 (221)	-0.1 [-0.3, -0.0]	-0.9 ± 0.9 (329)	-0.2 [-0.3, -0.1]
	睡眠持続の困難	1 ヶ月時	-0.4 ± 0.8 (350)	-0.6 ± 0.9 (231)	-0.2 [-0.4, -0.1]	-0.6 ± 0.9 (351)	-0.2 [-0.3, -0.1]
		3 ヶ月時	-0.7 ± 0.9 (328)	-0.8 ± 0.9 (221)	-0.2 [-0.3, -0.1]	-0.9 ± 1.0 (329)	-0.2 [-0.4, -0.1]
	早朝覚醒	1 ヶ月時	-0.3 ± 1.0 (349)	-0.5 ± 0.9 (231)	-0.2 [-0.3, -0.0]	-0.5 ± 1.0 (351)	-0.2 [-0.3, -0.0]
		3 ヶ月時	-0.6 ± 1.1 (328)	-0.7 ± 1.0 (221)	-0.1 [-0.2, 0.1]	-0.7 ± 1.1 (329)	-0.2 [-0.3, 0.0]
	現在の睡眠の満足/不満足	1 ヶ月時	-0.4 ± 0.8 (350)	-0.7 ± 1.0 (231)	-0.3 [-0.5, -0.2]	-0.8 ± 1.0 (351)	-0.3 [-0.5, -0.2]
		3 ヶ月時	-0.7 ± 1.1 (328)	-1.0 ± 1.1 (221)	-0.3 [-0.5, -0.1]	-1.1 ± 1.0 (329)	-0.3 [-0.5, -0.2]
	睡眠障害による日常の機能障害	1 ヶ月時	-0.5 ± 0.9 (350)	-0.6 ± 0.9 (231)	-0.1 [-0.2, 0.1]	-0.6 ± 1.0 (351)	-0.1 [-0.2, 0.0]
		3 ヶ月時	-0.7 ± 1.0 (328)	-0.8 ± 1.0 (221)	-0.0 [-0.2, -0.1]	-0.8 ± 1.0 (329)	-0.1 [-0.3, 0.0]
	睡眠障害による QOL 低下度	1 ヶ月時	-0.4 ± 0.9 (350)	-0.5 ± 1.0 (231)	-0.1 [-0.2, 0.1]	-0.5 ± 1.0 (351)	-0.1 [-0.2, 0.0]
		3 ヶ月時	-0.5 ± 1.0 (328)	-0.7 ± 0.9 (221)	-0.1 [-0.3, 0.0]	-0.7 ± 1.0 (329)	-0.2 [-0.3, -0.0]
	睡眠障害による心配/不快	1 ヶ月時	-0.5 ± 0.9 (349)	-0.6 ± 1.0 (231)	-0.1 [-0.3, 0.0]	-0.6 ± 1.0 (351)	-0.1 [-0.2, 0.0]
		3 ヶ月時	-0.7 ± 1.1 (328)	-1.0 ± 1.1 (221)	-0.3 [-0.4, -0.1]	-0.9 ± 1.1 (329)	-0.2 [-0.3, -0.0]

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間]（投与群、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、地域、性別、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした経時測定データ解析モデルに基づく）

2) 持越し効果について

① 翌日の精神運動機能、記憶及び平衡機能への影響について

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）の PQ コホートの被験者（1493 例）に対し、投与第 1 日夜、1 ヶ月及び 3 ヶ月時の PSG 測定の翌朝（本剤投与 8.5～9 時間後）に、数値符号置換テスト（DSST）を用いて注意力等の精神運動機能を評価したところ、本剤高用量群又は低用量群とプラセボ群の間で DSST の正答数及び解答数に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、健康被験者、COPD 患者又は OSA 患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.4.2: P032、5.3.4.1: P035、5.3.4.2: P036、5.3.4.1: P039）において、翌日の記憶及び平衡機能に対する本剤の影響を、それぞれ単語の即時及び遅発再生テスト及びふらつき検査により評価したことを説明した。その上で申請者は、これら 4 試験のうち 3 試験では、本剤は翌日の記憶及び平衡機能に対して明らかな影響は示さなかったが、非高齢者を対象とした自動車運転能力試験（5.3.4.1: P035）において、投与翌日の午前中に、本剤 20 mg 群で身体のみふらつき範囲の増加が、本剤 40 mg 群では単語再生能力の低下及び身体のみふらつき範囲の増加が認められたことを説明した。しかしながら申請者は、それらの変化は小さく、臨床的に意味があるか否かは不明であり、第 I 相試験では全体として、本剤の平衡機能及び記憶への影響を示す一貫した結果は得られなかったことを説明した。

② 持越し効果に関連した有害事象について

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～3 ヶ月）における持越し効果関連の有害事象⁶³⁾の発現状況は表 37 のとおりであり、用量依存的に発現割合が増加したが、重篤な事象は認められなかったこと、多くの事象が軽度又は中等度であり、投与継続が可能であったことを説明した。また申請者は、持越し効果関連の有害事象⁶³⁾の発現時期の中央値（最小値、最大値）はプラセボ群 13（1, 89）日、本剤低用量群 3（1, 64）日、本剤高用量群 4（1, 93）日

⁶³⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。ただし、「異常感」については、薬物乱用に関連した有害事象との重複を避けるため、医師が EDC（Electronic Data Capture）に入力した事象名（もやもや感、ぼーっとした等）を用いて分類し集計した。
疲労、異常感、不活発、健忘、失語症、平衡障害、認知障害、協調運動異常、意識レベルの低下、注意力障害、言語障害、嗜眠、記憶障害、逆行性健忘、鎮静、傾眠、昏迷、精神緩慢、転導性、精神状態変化

であり、投与初期に発現する傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～12 ヶ月）における本剤高用量群での持越し効果関連の有害事象の発現割合及び発現した主な事象は、投与 0～3 ヶ月と同様であり、投与 3 ヶ月以降に発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 37 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績における持越し効果関連の有害事象（投与 0～3 ヶ月）

	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
評価例数	1025	493	1291
持越し効果関連の有害事象	6.2 (64)	9.5 (47)	16.6 (214)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0.4 (4)	0.6 (3)	3.1 (40)
重度の事象	0.1 (1)	0.2 (1)	1.0 (13)
主な事象			
傾眠	3.0 (31)	6.7 (33)	10.7 (138)
疲労	1.8 (18)	2.2 (11)	3.9 (50)
発現割合 (%) (発現例数)			

その上で申請者は、最も多く発現した傾眠について、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～3 ヶ月）を基に以下のとおり更に検討を行ったことを説明した。

- 重症度は、多くが軽度又は中等度であり、重度の事象は少なかった（プラセボ群 0.1 % (1/1025 例)、本剤低用量群 0.2 % (1/493 例)、本剤高用量群 0.6 % (8/1291 例))。転帰は、回復が最も多く（同 2.4 % (25/1025 例)、6.1 % (30/493 例)、9.1 % (117/1291 例))、投与中止に至った事象は限られていた（同 0.3 % (3/1025 例)、0.2 % (1/493 例)、1.7 % (22/1291 例))。
- 傾眠の累積発現割合の Kaplan-Meier プロットは図 5 のとおりであり、大半が投与開始後 1 週間以内に発現し、本剤群での累積発現割合は、プラセボ群と比較して用量依存的に高かった。また、投与 1 ヶ月以降の発現割合は、プラセボ群及び本剤低用量群では低かったが、本剤高用量群では 1～3 ヶ月の間に約 2.5 % 増加した。

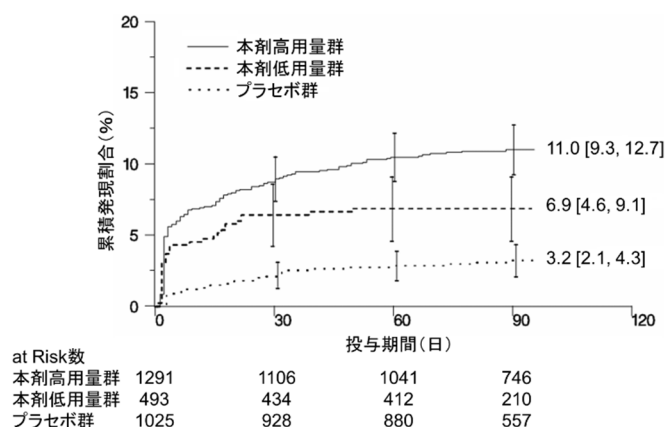


図 5 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績における傾眠の累積発現割合（投与 0～3 ヶ月、Kaplan-Meier 推定値 [95 %信頼区間]）

- 傾眠の持続時間（中央値（最小値，最大値））⁶⁴⁾ は、プラセボ群 20 (1, 188) 日、本剤低用量群 54 (1, 190) 日、本剤高用量群 32.5 (1, 419) 日であり、プラセボ群と比較して本剤群で長い傾向が認められた。
- 年齢、性別及び BMI 区分ごとの傾眠の発現割合を比較した結果（表 38）、各背景因子別のリス

⁶⁴⁾ 1 例に複数の有害事象が発現した場合、最も持続時間が長い事象を集計した。転帰が未回復又は不明の事象は、試験の終了日又は中止日までの期間を計算した。

クに差異はないと考えられた。

表 38 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009) 併合成績における背景因子別の傾眠の発現割合 (投与 0～3 ヶ月)

		プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
年齢	非高齢者 (< 65 歳)	2.9 (16/556)	7.6 (22/291)	12.5 (83/664)
	高齢者 (≥ 65 歳)	3.2 (15/469)	5.4 (11/202)	8.8 (55/627)
性別	男性	4.2 (16/384)	3.4 (6/174)	10.1 (51/507)
	女性	2.3 (15/641)	8.5 (27/319)	11.1 (87/784)
BMI	< 25 kg/m ²	2.2 (10/449)	7.4 (18/243)	11.0 (56/509)
	≥ 25 kg/m ²	3.7 (21/575)	6.0 (15/250)	10.3 (80/780)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

- 本剤と既存の不眠症治療薬の有効性及び安全性を直接比較する大規模臨床試験は実施しておらず、異なる試験間での比較であるため結果の解釈には注意が必要だが、非高齢不眠症患者における各薬剤投与時の傾眠の発現割合のプラセボ群との群間差を比較した結果 (表 39)、本剤とエスゾピクロン、ゾルピデム及びラメルテオンの傾眠の発現割合に大きな差異はないと考えられた。

表 39 本剤及び他の不眠症治療薬の傾眠の発現割合

	発現割合			プラセボとの群間差	
	プラセボ	用量 1	用量 2	用量 1	用量 2
本剤 (6 週間、20 mg、40 mg) ^{a) b)}	2	8	11	5	9
エスゾピクロン (6 週間、2 mg、3 mg) ^{b) c)}	3 (3/99)	8 (8/104)	8 (8/105)	6	6
本剤 (31 日間、20 mg、40 mg) ^{a) b)}	2	8	11	6	9
ゾルピデム (31 日間、10 mg、15 mg) ^{b) d)}	6 (53)	11 (44)	12 (43)	5	6
本剤 (5 週間、20 mg、40 mg) ^{a) b)}	2	8	11	5	9
ゾルピデム (5 週間、10 mg、15 mg) ^{b) e)}	8 (2/24)	12 (3/26)	20 (5/25)	3	12
本剤 (5 週間、20 mg、40 mg) ^{a) b)}	2	8	11	5	9
ラメルテオン (5 週間、8 mg、16 mg) ^{b) f)}	2 (2/131)	8 (11/139)	7 (10/135)	6	6

発現割合 (%) (該当例数/評価例数) (整数値に四捨五入された数値であるため、実薬群での発現割合からプラセボ群での発現割合を引いた値と「プラセボ群との群間差」が異なる場合がある。)

網掛け: 本邦における承認用法・用量に含まれない用量

a) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009) 併合成績 (プラセボ群 1025 例、本剤低用量群 493 例、本剤高用量群 1291 例) に基づき、比較対象の臨床試験と同じ投与期間における本剤の傾眠の累積発現割合を Kaplan-Meier 法により推定した。

b) 薬剤名 (投与期間、用量 1、用量 2)

c) Zammit GK et al, *Curr Med Res Opin*, 20: 1979-1991, 2004

d) Lahmeyer H, *Clinical Drug Invest*, 13: 134-144, 1997 (「傾眠状態」の発現割合)

e) Scharf MB et al, *J Clin Psychiatry*, 55: 192-199, 1994 (「傾眠状態」の発現割合)

f) Zammit G et al, *J Clin Sleep Med*, 3: 495-504, 2007

さらに申請者は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009) 併合成績 (投与 0～3 ヶ月) における日中の過剰な眠気⁶⁵⁾ の発現割合はプラセボ群 0.2 % (2/1025 例)、本剤低用量群 0.6 % (3/493 例)、本剤高用量群 1.1 % (14/1291 例) であったことを説明した。また申請者は、そのうち投与中止に至った割合は、プラセボ群 0.2 % (2/1025 例)、本剤低用量群 0.2 % (1/493 例)、本剤高用量群 0.8 % (10/1291 例) であったこと、本剤群における日中の過剰な眠気の多くは投与開始 3 日以内に発現し、重症度は中等度であったことを説明した。

③ 翌日の自動車運転能力について

申請者は、海外第Ⅰ相試験 (5.3.4.1: P035、5.3.4.1: P039) では、SDLP の平均値の解析ではプラセボ群と本剤群に大きな差異は認められなかったものの、SDLP の対称性の解析では本剤 20 mg 群 (2 日目) 及び 40 mg 群 (2 及び 9 日目) において統計学的に有意な影響が認められたこと、一部の被験者

⁶⁵⁾ 傾眠のうち、①1 日中又は連続する数日間継続する、②しばしば日中の機能低下を伴う、③前夜に十分な睡眠をとったにもかかわらず生じる場合と定義された。なお、この定義からは、特定の睡眠障害 (ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群及び交代勤務に関連する睡眠障害) によって起こる日中の過剰な眠気は除外された。

で傾眠の発現に伴う自動車走行検査の中止が認められたこと（「（ii）＜資料の概略＞（5）2）自動車運転能力に対する影響」の項参照）を説明し、これらの結果から、運転能力に対する持越し効果には個人差があると考えられることを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～3 ヶ月）において、自動車事故及び交通違反⁶⁶⁾の発現割合は、プラセボ群 2.3 %（12/531 例）、本剤低用量群 2.9 %（10/342 例）、本剤高用量群 2.3 %（13/569 例）であり、投与群間で同程度であったことを説明した。ただし申請者は、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において日中の過剰な眠気を発現した 28 例のうち、8 例（P029 試験の低用量群 1 例、P028 試験の高用量群 1 例、P009 試験の高用量群 6 例）では、自動車運転能力について懸念が生じたと報告されていることを説明した。

以上 1) 及び 2) より申請者は、多くの患者において、本剤の投与による明らかな翌日の機能障害は認められず、ISI による評価結果から、本剤は不眠を原因とする日中の機能障害を改善すると期待されることを説明した。また申請者は、本剤の投与により傾眠の発現割合の用量依存的な増加が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、投与を中断することなく自然に回復したことを説明した。一方で申請者は、一部の患者では、自動車運転能力の低下を含む投与翌日の機能低下を伴う日中の過剰な眠気が認められたことから、添付文書において、本剤投与後の自動車の運転等の危険を伴う機械の操作への影響について注意喚起することを説明した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）では、探索的な評価ではあるが、投与翌日の日中の機能障害が改善する可能性が示唆されており、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）及び海外第Ⅰ相試験（5.3.4.2: P032、5.3.4.2: P036、5.3.4.1: P035、5.3.4.1: P039）成績からは、本剤の精神運動機能、記憶及び平衡機能への明らかな影響は示されていないと考える。しかしながら機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）における持越し効果関連の有害事象及び日中の過剰な眠気の発現状況、自動車運転能力試験（5.3.4.1: P035）成績等を踏まえると、少なくとも一部の患者においては、本剤の影響が投与翌日以降に及び、本剤の有用性を損なうような安全性上の懸念が生じる可能性は否定できないことから、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作への影響について添付文書で適切に注意喚起する必要があると考える。その上で機構は、本剤の持越し効果関連の有害事象の発現割合及び自動車運転能力に対する影響には、用量依存性が認められていることを踏まえると、本剤高用量（非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg）を推奨用量とすることについては慎重に検討する必要がある、「（6）用法・用量について」の項で引き続き議論したいと考える。なお機構は、本剤が翌日の日中の機能に及ぼす影響については、製造販売後調査においても十分な検討が必要と考える。

（5）安全性について

1) 神経系障害及び精神障害関連の有害事象について

① 全体の傾向について

⁶⁶⁾ 「自動車事故及び交通違反に関する質問票」を用いて、試験中の規定の来院時に、前回来院以降の自動車事故又は運転中の交通違反の発生状況及び関連する負傷の有無について情報を収集した。なお、投与 0～3 ヶ月の期間内に自動車を運転した被験者が評価対象とされ、海外長期投与試験（5.3.5.1: 009）では、試験実施途中から当該質問票を導入したため、0～3 ヶ月の期間で評価対象となった被験者は 12 例のみであった。

機構は、神経系障害及び精神障害関連の有害事象の発現状況について、非高齢者及び高齢者間の異同を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～3 ヶ月）における神経系障害及び精神障害関連の有害事象⁶¹⁾の発現割合は表 40 のとおりであり、傾眠以外の主な有害事象の発現割合には明らかな用量依存性は認められなかったこと、非高齢者及び高齢者での発現割合に差異は認められず、両集団で主な有害事象は類似していたことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～12 ヶ月）の本剤高用量群において、発現時期別の神経系障害及び精神障害関連の有害事象の発現割合は、90 日以内が 25.2 %（325/1291 例）、91～180 日が 4.5 %（37/819 例）、181 日以降が 5.2 %（23/444 例）であり、長期投与に伴う発現割合の増加は認められなかったことを説明した。

表 40 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績における年齢別の神経系障害及び精神障害関連の主な有害事象の発現割合（投与 0～3 ヶ月）

	プラセボ群			本剤低用量群			本剤高用量群		
	全集団	非高齢者	高齢者	全集団	非高齢者	高齢者	全集団	非高齢者	高齢者
評価例数	1025	556	469	493	291	202	1291	664	627
神経系障害及び精神障害関連の有害事象	15.2 (156)	15.3 (85)	15.1 (71)	21.5 (106)	21.0 (61)	22.3 (45)	25.5 (329)	28.3 (188)	22.5 (141)
傾眠	3.0 (31)	2.9 (16)	3.2 (15)	6.7 (33)	7.6 (22)	5.4 (11)	10.7 (138)	12.5 (83)	8.8 (55)
頭痛	6.0 (61)	6.5 (36)	5.3 (25)	7.3 (36)	7.6 (22)	6.9 (14)	6.6 (85)	7.5 (50)	5.6 (35)
浮動性めまい	2.8 (29)	1.1 (6)	4.9 (23)	3.0 (15)	2.4 (7)	4.0 (8)	2.5 (32)	2.7 (18)	2.2 (14)
異常な夢	1.0 (10)	1.1 (6)	0.9 (4)	1.8 (9)	1.4 (4)	2.5 (5)	2.1 (27)	2.6 (17)	1.6 (10)

発現割合（%）（評価例数）

② 睡眠時随伴症について

機構は、睡眠時随伴症関連の有害事象の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～3 ヶ月）における睡眠時随伴症関連の有害事象⁶⁷⁾の発現割合は表 41 のとおりであったこと、本剤高用量群で認められた睡眠時随伴症⁶⁸⁾については、重度の事象であったことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～12 ヶ月）の本剤高用量群において、投与 3 ヶ月以降に発現割合が増加した睡眠時随伴症関連の有害事象⁶⁷⁾は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、本剤投与による睡眠時随伴症の発現リスクは全般的に低く、これらの事象が臨床上問題となる可能性は低いと考えるが、現時点における本剤の使用経験は限られていることから、潜在的リスクの重篤性等を考慮し、添付文書では睡眠時異常行動の可能性について注意喚起することを説明した。

⁶⁷⁾ MedDRA HLT で「睡眠時随伴症」に該当する事象。

⁶⁸⁾ 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）の本剤高用量群に割付けられた 65 歳の男性において、試験 85 日目（PSG 測定夜）の本剤投与約 2.5 時間後に睡眠時随伴症が発現し、90 分間持続した。当該被験者は PSG 測定中、寝言を言い、ベッドから起き上がった後、再度眠りに戻ったが、約 1.5 時間後に突然ベッドから飛び起き、頭部と顔を壁にぶつけた。また、本剤投与終了 2 週間後には中等度の夢遊症が発現した。既往歴として寝言はあったが、夢遊症はなかった。治験責任医師等により、睡眠時随伴症及び夢遊症は治験薬に関連ありと判断されている。

表 41 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績における睡眠時随伴症関連の有害事象の発現割合（投与 0～3 ヶ月）

	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
評価例数	1025	493	1291
睡眠時随伴症関連の有害事象	1.5 (15)	3.2 (16)	3.7 (48)
異常な夢	1.0 (10)	1.8 (9)	2.1 (27)
悪夢	0.6 (6)	1.4 (7)	1.7 (22)
睡眠時随伴症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)
夢遊症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)

発現割合（%）（発現例数）

③ ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）について

機構は、本薬の作用機序（オレキシン受容体阻害作用）から想定されるリスクとして、ナルコレプシーが挙げられる⁵⁹⁾ことから、臨床試験におけるナルコレプシー様症状の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～3 ヶ月）におけるナルコレプシー関連の有害事象⁶⁹⁾の発現割合は表 42 のとおりであり、有害事象として報告されたナルコレプシー及びカタプレキシーは認められず、睡眠時麻痺、入眠時幻覚及び傾眠時幻覚が本剤各群にのみ認められたこと、本剤高用量群の 2 例が睡眠時麻痺により投与を中止したが、重篤な事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～12 ヶ月）では、投与 3 ヶ月以降に本剤高用量群で睡眠時麻痺、入眠時幻覚及び傾眠時幻覚各 1 例が新たに発現したこと、そのうち入眠時幻覚の 1 例が投与中止に至ったことを説明した。

表 42 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績におけるナルコレプシー関連の有害事象の発現割合（投与 0～3 ヶ月）

	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
評価例数	1025	493	1291
ナルコレプシー関連の有害事象	0 (0)	0.6 (3)	0.5 (6)
睡眠時麻痺	0 (0)	0.2 (1)	0.3 (4)
入眠時幻覚	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (3)
傾眠時幻覚	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)

発現割合（%）（発現例数）

その上で申請者は、それぞれ以下に述べる理由から、本剤投与によるカタプレキシー、入眠時又は傾眠時幻覚及び睡眠時麻痺のリスクは低く、重大な安全性上の懸念を生じることはないと考えることを説明した（日中の過剰な眠気に関するリスクについては「(4) 2) ②持越し効果に関連した有害事象について」の項参照）。ただし申請者は、ナルコレプシー又はカタプレキシーの既往歴を有する患者は本剤の臨床試験の対象から除外されており、当該患者集団における本剤の安全性は確認されていないため、当該患者を慎重投与に設定し注意喚起することを説明した。

• カタプレキシーについて

第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）では、転倒を含むカタプレキシーを示唆する有害事象を系統的に収集し、それらの事象のカタプレキシーへの該当性を中央判定委員会⁷⁰⁾により評価したが、カタプレキシーと判定された事象はなかった。なお、海外長期投与試験（5.3.5.1: P009）において、日中の過剰な眠気及び下肢の筋力低下を発現した症例が本剤高用量

⁶⁹⁾ MedDRA HLT で「ナルコレプシーおよび関連症状」に該当する事象。

⁷⁰⁾ 外部専門家により構成され、割付けに関して盲検の状態で行った。

群に 1 例認められた⁷¹⁾ が、実際に機能的脱力が確認できなかったことから、中央判定委員会によりカタプレキシーには該当しないと判定されている。以上に加えて、非臨床試験（「3. (i) <資料の概略> (2) 3 類薬のイヌ毒性試験において認められた特別食の提示後の行動変化に関する薬力学的検討」の項参照))においてカタプレキシーは認められなかったことも踏まえると、本剤によるカタプレキシーのリスクは生じないと考える。

- 入眠時又は傾眠時幻覚について

第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）において、入眠時又は傾眠時幻覚は本剤群にのみ発現したものの、ナルコレプシーの 4 つの臨床的特徴（日中の過剰な眠気、カタプレキシー、入眠時幻覚及び睡眠時麻痺）すべてを有する患者はナルコレプシー患者全体の 10～15 % に過ぎないこと（Kaplan PW et al, *Imposters of epilepsy*, 2nd edition, Demos Medical Publishing, 2005）、入眠時又は傾眠時幻覚の発現は一般集団でも報告されていること⁷²⁾、本剤は不眠症患者の総睡眠時間を延長させるため、睡眠に関連した事象が発現する機会が増えると考えられることから、入眠時又は傾眠時幻覚の発現が本剤の投与とどの程度関連しているかは不明と考える。また、臨床試験において発現した入眠時又は傾眠時幻覚はいずれも回復しており、重篤な事象は認められなかったことも踏まえると、現時点で入眠時又は傾眠時幻覚の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

- 睡眠時麻痺について

睡眠時麻痺は、ナルコレプシー患者で高頻度（約 25 %）に発現するものの、ナルコレプシー特異的な症状ではなく、睡眠障害のない一般集団でも経験する現象であり、多くが単発又は稀に発現する⁷³⁾。また、睡眠時麻痺はレム睡眠に関連する症状であり、一般集団では睡眠の後半でレム睡眠が多いことから、入眠時よりも覚醒時に生じることが一般的であるが（Wills L et al, *CNS Drugs*, 16: 803-810, 2002）、レム睡眠潜時が短い患者では、睡眠の後半のレム睡眠で生じる睡眠時麻痺と同様に、一過性の睡眠時麻痺を経験する可能性がある（Billard M, *Sleep Medicine Reviews*, 11: 377-388, 2007）。これらのことから、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～12 ヶ月）の本剤高用量群において入眠に伴う事象が認められた 5 例について、入眠時麻痺への該当性を中央判定委員会⁷⁰⁾により評価した結果、4 例が入眠時麻痺と判定され、そのうち 1 例が入眠時幻覚を伴っていた。ただし、これらの睡眠時麻痺は概ね一夜のみに発現した事象で、再発することはないと、その他の臨床症状は伴わず、投与期間の延長に伴って発現割合が増加することもないことから、安全性上問題となるものではないと考える。

⁷¹⁾ 本剤高用量群に割付けられた 59 歳男性で、投与 46 日後に中等度の日中の過剰な眠気が報告された。アミラーゼ増加のため本剤投与を中断後、投与を再開してから約 10 日後に眠気及び脱力が始まった。眠気は日中に起こり、いつも午後 1 時～2 時に始まり就寝まで持続すると述べた。また、午後に悪化していた。患者は運転中にうとうとしたことが何度かあったと報告した。治験責任医師等はこの事象をマイクロ睡眠と解釈し、傾眠過剰の症状にも言及した。脱力については、服用約 12 時間後、11 時間にわたり脱力感が発現し、笑いやその他の感情により悪化するよう感じた。本剤投与中止後、それらの事象から回復した。治験責任医師等は、日中の過剰な眠気及び筋力低下は治験薬との因果関係ありと報告した。日中の過剰な眠気のため患者は試験を中止した。

⁷²⁾ Kessler R et al, *Monaldi Archives for Chest Dis*. 56: 400-412, 2001、Sharpless BA et al, *Sleep Med Rev*, 2011; 15: 311-315、Bassetti C et al, *Neurological Clin*, 14: 545-571, 1996、Dahlitz M et al, *Lancet*, 341: 406-407, 1993、Aldrich MS, *Neurology*, 46: 393-401, 1996

⁷³⁾ Kaplan PW et al, *Imposters of epilepsy*, 2nd edition, Demos Medical Publishing, 2005、Dahlitz M et al, *Lancet*, 341: 406-407, 1993、Fukuda K et al, *Sleep*, 10: 279-286, 1987

④ 転倒について

機構は、本剤投与後に転倒のリスクが増大することがないか、非高齢者及び高齢者間での異同を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～3 ヶ月）における転倒関連の有害事象⁷⁴⁾は表 43 のとおりであり、本剤各群とプラセボ群の発現割合に差異は認められず、非高齢者と高齢者の発現割合にも大きな差異は認められなかったことを説明した。そして申請者は、本剤高用量群の 1 例で、投与中止に至った重篤な有害事象（転倒）が認められたが、全般的には軽度又は中等度の事象が多かったことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～12 ヶ月）の本剤高用量群において、投与 3 ヶ月以降に発現割合が増加した事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、転倒関連の有害事象⁷⁴⁾のうち最も多く認められた転倒について、個々の事象を個別に検討したところ、いずれも転倒の要因となる状況（不安定な足場、滑りやすい路面状態等）と関連があり、日中の過剰な眠気や協調運動障害に関連するものでなく、中央判定委員会⁷⁰⁾によりカタプレキシーと判定された事象もなかったことを説明した。以上より申請者は、非高齢者及び高齢者いずれにおいても、本剤の投与により転倒のリスクが増大することはないと考えることを説明した。

表 43 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績における年齢別の転倒関連の有害事象の発現割合（投与 0～3 ヶ月）

	プラセボ群			本剤低用量群			本剤高用量群		
	全集団	非高齢者	高齢者	全集団	非高齢者	高齢者	全集団	非高齢者	高齢者
評価例数	1025	556	469	493	291	202	1291	664	627
転倒関連の有害事象	1.3 (13)	0.5 (3)	2.1 (10)	1.4 (7)	1.4 (4)	1.5 (3)	1.2 (15)	1.5 (10)	0.8 (5)
転倒	0.9 (9)	0.4 (2)	1.5 (7)	0.8 (4)	0.3 (1)	1.5 (3)	0.7 (9)	0.8 (5)	0.6 (4)
挫傷	0.5 (5)	0.2 (1)	0.9 (4)	0.6 (3)	0.7 (2)	0.5 (1)	0.5 (6)	0.6 (4)	0.3 (2)
裂傷	0.1 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.1 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)
靭帯捻挫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

⑤ 自殺関連の有害事象について

機構は、本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）では自殺関連の有害事象⁷⁵⁾は認められなかったこと、第Ⅲ相試験併合成績⁷⁶⁾ではプラセボ群 1 例、本剤低用量群 1 例及び本剤高用量群 6 例に自殺関連の有害事象⁷⁵⁾が認められ、1000 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 2.52、本剤低用量群 7.47 及び本剤高用量群 10.01 であり、プラセボ群と比較して本剤各群で高値を示したが、プラセボ群との比及びその 95 %信頼区間は、本剤低用量群 2.96 [0.04, 232.56] 及び本剤高用量群 3.98 [0.48, 182.92] であり、95 %信頼区間の幅は広く 1 を含んでいたことを説明した。さらに申請者は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、自発報告された有害事象の収集の他にコロンビア自殺評価スケール（以下、「C-SSRS」）により自殺念慮、自殺行為等の自殺関連事象の発現状況について検討したことを説明した上で、第Ⅱ相試験では C-SSRS においても自殺関連事象は認められなかったこと、第Ⅲ相試験併合成績⁷⁶⁾ではプラセボ群 0.1 % (1/1025 例)、本剤低用量群 0.2 % (1/493 例) 及び本剤高用量群 0.7 % (9/1291 例) に自殺念慮が報告されたことを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験では、自殺念慮の発現割合

⁷⁴⁾ MedDRA PT で転倒、挫傷、損傷、靭帯捻挫、裂傷、骨折に該当する事象。

⁷⁵⁾ MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。

⁷⁶⁾ プラセボ群及び本剤高用量群: P028、P029 及び P009 試験併合、投与期間 12 ヶ月
本剤低用量群: P028 及び P029 試験併合、投与期間 6 ヶ月

が本剤高用量群でプラセボ群と比較して数値上高い傾向であったものの、以下に述べる理由から、本剤投与に関連した自殺関連事象の発現リスクは低いと考えることを説明した。

- ほとんどの事象が一過性で、持続期間は大部分が数秒から数時間であり、程度も軽度又は中等度で、自殺計画を伴った自殺念慮や自殺行為に至るものはなかったこと。また、自殺念慮が認められたいずれの被験者も、うつ病の既往若しくは合併、自殺念慮の既往又は要因となり得る生活上の出来事等を有しており、治験薬との因果関係が否定されていること。
- 一般成人集団において、統合国際診断面接を用いて調査した際の 12 ヶ月間の自殺念慮の発現割合は 2～4 %と報告されており⁷⁷⁾、本剤高用量群での自殺念慮の発現割合は、当該報告と比較して同程度以下であったこと。
- 海外長期投与試験（5.3.5.1: P009）での Quick Inventory of Depression Symptomatology -Self Report 16（以下、「QIDS-SR 16」）⁷⁸⁾ による評価において、全体集団及びベースライン時の QIDS-SR 16 合計スコアが 10 点以上であった集団のいずれにおいても、本剤高用量群でプラセボ群と比較して平均スコアが増加する傾向は認められなかったこと。

機構は、神経系障害及び精神障害関連の有害事象について、第Ⅲ相臨床試験において一定の発現割合が認められる事象のうち、傾眠を除けば明確なリスクは示されておらず、また、非高齢者と高齢者で安全性に大きな差異は認められていないと考える（傾眠については、「（4）日中の機能に対する本剤の影響について」の項参照）。一方で機構は、第Ⅲ相試験における発現割合は高くはなかったものの、① 重度の睡眠時随伴症、カタプレキシーを疑わせる症状（日中の過剰な眠気及び下肢の筋力低下）各 1 例はいずれも本剤高用量群で認められていること、② 入眠時幻覚及び麻痺並びに自殺念慮は、プラセボ群及び本剤低用量群と比較して本剤高用量群で多く発現していることを踏まえると、一部の患者において、本剤の用量に依存してこれらの事象の発現が増加する可能性は否定できないと考える。したがって機構は、睡眠時随伴症、ナルコレプシー及び自殺関連事象のリスクに対する対応については、それらのリスクの重大さも考慮し、用法・用量の設定を含めて慎重に検討する必要がある、「（6）用法・用量について」の項で引き続き議論したいと考える。なお機構は、睡眠時随伴症、ナルコレプシー様症状、転倒及び自殺関連事象の発現状況は、製造販売後調査においても注意深く検討することが必要と考える。

2) 呼吸機能への影響について

機構は、既存の不眠症治療薬における既知のリスクの一つとして、呼吸抑制が挙げられるが、本剤の呼吸機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～3 ヶ月）に

⁷⁷⁾ Borges G et al, *J Clin Psych*, 71: 1617-1628, 2010、Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR*, 60: 1-22, 2011、Kessler RC et al, *JAMA*, 293: 2487-2495, 2005

⁷⁸⁾ 16 問からなる自己記入方式の抑うつ症状評価尺度であり、合計スコアとして 0～5 点が「なし」、6～10 点が「軽度」、11～15 点が「中等度」、16～20 点が「重度」、21 点～27 点が「極めて重度」と評価される。

おける呼吸機能関連の有害事象⁷⁹⁾の発現割合はプラセボ群 0.1 % (1/1025 例) (労作性呼吸困難 1 例)、本剤低用量群 0.2 % (1/493 例) (呼吸困難 1 例)、本剤高用量群 0.5 % (6/1291 例) (呼吸困難 5 例、低酸素性虚血性脳症 1 例) であり、本剤高用量群でプラセボ群及び本剤低用量群と比較して発現割合が高かったが、低酸素性虚血性脳症以外の事象はすべて軽度であり、投与継続が可能であったことを説明した。なお申請者は、本剤高用量群で認められた低酸素性虚血性脳症 1 例は、海水浴中に溺水し、その 3 日後に低酸素性虚血性脳症により死亡した症例であり、治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009) 併合成績 (投与 0～12 ヶ月) の本剤高用量群において、投与 3 ヶ月以降に発現した事象は、軽度の呼吸困難 1 例、中等度の労作性呼吸困難 1 例、中等度の睡眠時無呼吸症候群 1 例であり、いずれも投与中止には至らなかったことを説明した。

次に申請者は、外国人健康成人を対象に本剤 (40 及び 150 mg) 又はプラセボを単回投与した交叉比較試験 (5.3.4.1: P040) (薬力学評価例数 12 例) において、総睡眠時間 (TST) 中の動脈血酸素飽和度 (以下、「SaO₂」) の平均値及び無呼吸・低呼吸指数 (以下、「AHI」) のベースラインからの変化量は、いずれの用量においてもプラセボ投与時と比較して有意な変化は認められなかったことを説明した。また申請者は、軽度又は中等度の外国人 COPD 又は OSA 患者を対象に、本剤 (40 mg (非高齢者) 又は 30 mg (高齢者)) 又はプラセボを 4 日間反復投与した交叉比較試験 (5.3.4.2: P032、5.3.4.2: P036) において、TST 中の SaO₂ の平均値及び AHI は表 44 のとおりであり、投与第 4 日の AHI は本剤投与時にプラセボ投与時と比較して増加し、特に OSA 患者を対象とした試験では、その差の 90 %信頼区間の上限が、臨床的意義のある最小変化量と規定した 5⁸⁰⁾ をわずかに上回ったことを説明した。しかしながら申請者は、上記 3 試験 (5.3.4.1: P040、5.3.4.2: P032、5.3.4.2: P036) において、AHI には大きな被験者間変動及び被験者内変動がみられ、本剤投与時の AHI がプラセボ投与時

⁷⁹⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

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

⁸⁰⁾ OSA の診断基準では、AHI が 5 以上で軽度、15 以上で中等度、30 以上で重度と診断されること、OSA 患者では AHI が 5 又は 10 以上に増加することにより、耐糖能異常、心血管障害、死亡等のリスクが増加することが報告されていること (Bostros N et al, *Am J Med*, 122: 1122-1127, 2009、Naresh MP et al, *Am J Epidemiol*, 160: 521-530, 2004、Das AM et al, *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 10: 525-535, 2012、Sahlin C et al, *Arch Intern Med*, 168: 297-301, 2008) を踏まえ、AHI における臨床的意義のある最小変化量として 5 が規定された。

と比較して 5 以上増加した被験者数は、5 以上減少した被験者数と比較して同値又は高値を示したが、有意な差は認められなかったことを踏まえると、COPD 又は OSA 患者を対象とした試験で認められた本剤投与第 4 日の AHI の増加は、AHI の変動性に起因する可能性が考えられることを説明した。

表 44 軽度又は中等度の COPD 又は OSA 患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.4.2: P032、5.3.4.2: P036）における SaO₂ 及び AHI

	投与第 1 日			投与第 4 日		
	プラセボ投与	本剤投与 ^{a)}	群間差 ^{b)}	プラセボ投与	本剤投与 ^{a)}	群間差 ^{b)}
COPD 患者（5.3.4.2: P032）						
評価例数	24	24	-	22	24	-
TST 中の SaO ₂ 平均値 (%)	93.24 ± 2.05	93.14 ± 2.05	-0.10 [-0.50, 0.31]	92.99 ± 2.18	93.38 ± 2.18	0.39 [-0.12, 0.91]
SaO ₂ が 90 %未満であった TST の割合 (%)	4.98 ± 17.68	6.01 ± 17.68	1.03 [-1.30, 3.36]	6.63 ± 17.84	7.45 ± 17.84	0.82 [-5.77, 7.41]
AHI ^{c)}	5.92 ± 4.81	6.64 ± 4.81	0.72 [-0.60, 2.04]	6.22 ± 6.12	8.27 ± 6.12	2.05 [0.33, 3.77]
OSA 患者（5.3.4.2: P036）						
評価例数	24	26	-	25	26	-
TST 中の SaO ₂ 平均値 (%)	94.15 ± 1.58	94.12 ± 1.58	-0.04 [-0.49, 0.42]	94.21 ± 1.56	94.15 ± 1.56	-0.06 [-0.45, 0.33]
SaO ₂ が 90%未満であった TST の割合 (%)	2.57 ± 5.72	3.31 ± 5.72	0.74 [-1.31, 2.79]	1.95 ± 3.21	2.16 ± 3.21	0.21 [-0.59, 1.01]
AHI ^{d)}	16.72 ± 9.04	16.25 ± 9.04	-0.47 [-3.20, 2.26]	14.41 ± 9.43	17.07 ± 9.43	2.66 [0.22, 5.09]

平均値 ± 標準偏差

a) 非高齢者は本剤 40 mg/日、高齢者は本剤 30 mg/日

b) 本剤投与時-プラセボ投与時（最小二乗平均値 [90 %信頼区間]）（処方、投与期及び投与順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づく）

c) スクリーニング時の AHI（平均値 ± 標準偏差）：4.48 ± 2.77

d) スクリーニング時の AHI（平均値 ± 標準偏差）：15.18 ± 6.11

なお申請者は、本薬の呼吸器系への影響を検討した安全性薬理試験（4.2.1.3: TT5815）において、本薬の影響は認められておらず、本剤 40 mg を日本人患者に投与したときの C_{max}（1.1 μM）と比較して、約 8 倍以上の安全域が確保されていることを説明した。

以上より申請者は、健康被験者、COPD 患者又は OSA 患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.4.1: P040、5.3.4.2: P032、5.3.4.2: P036）において、SaO₂ 及び AHI に対する一貫した臨床的に意味のある影響は認められなかったこと、不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）での呼吸機能関連の有害事象の発現状況を踏まえると、本剤による呼吸抑制のリスクは低いと考えることを説明した。なお申請者は、呼吸機能に障害のある患者に対する本剤の臨床使用経験は限られていること、重度の COPD 又は OSA 患者を対象とした試験は実施しておらず、重度の呼吸機能障害を有する患者における本剤の安全性は不明であることから、呼吸機能に障害のある患者を慎重投与とすることを説明した。

機構は、提示された試験成績より、現時点では本剤の呼吸機能への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。一方で機構は、軽度から中等度の COPD 又は OSA 患者に本剤高用量を反復投与したとき、AHI に影響が認められたこと、重度の COPD 又は OSA 患者に対する本剤の安全性は検討されていないことを踏まえると、重度の呼吸機能障害を有する患者においては、本剤による呼吸機能への影響は否定できないことから、重度の呼吸機能障害を有する患者は慎重投与とすることが適切と考える。なお機構は、呼吸器疾患を合併した不眠症患者における安全性については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

3) 本剤の投与中止による反跳性不眠及び退薬症候について

機構は、本剤の投与中止による反跳性不眠及び退薬症候の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）併合成績における治療期（投与 0～3 ヶ月）後の退薬期⁸¹⁾での sTSO、sTST、LPS 及び WASO のベースラインからの変化量及びベースラインから悪化した被験者の割合は表 45 のとおりであり、本剤高用量を投与中止した群（以下、「高用量→プラセボ群」；以下、同様）では、プラセボ→プラセボ群と比較して、sTST 及び WASO におけるベースラインから悪化した被験者の割合が多かったことを説明した。しかしながら申請者は、いずれの評価項目、評価時点及び投与群においても、ベースラインからの平均変化量は継続的に改善したことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）併合成績における治療期（投与 0～3 ヶ月）後の退薬期での反跳性不眠関連の有害事象⁸²⁾は、プラセボ→プラセボ群（513 例）に不眠症 1 例、低用量→プラセボ群（173 例）に中期不眠症 1 例、高用量→高用量群（252 例）に不眠症 1 例の発現が認められたが、高用量→プラセボ群（263 例）には発現が認められなかったことを説明した。なお申請者は、海外長期投与試験（5.3.5.1: P009）の治療期（投与 0～12 ヶ月）後の退薬期では、反跳性不眠関連の有害事象⁸²⁾は、高用量→高用量群（156 例）に不眠症 2 例、高用量→プラセボ群（166）に不眠症 1 例が認められたのみであったことを説明した。以上より申請者は、本剤の投与中止に伴った反跳性不眠のリスクはないと考えることを説明した。

⁸¹⁾ 客観的評価（LPS 及び WASO のベースラインとの比較、PQ コホートのみ）は、退薬期の第 1 日夜（PSG 測定日）に実施され、主観的評価（sTSO 及び sTST のベースラインとの比較）は、退薬期の最初の 3 夜に実施された。

⁸²⁾ MedDRA PT で、不眠症、中期不眠症、初期不眠症、短時間睡眠、早期覚醒型不眠症に該当する事象。

表 45 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）併合成績での治療期後の退薬期における
sTSO、sTST、LPS 及び WASO 変化量及びベースラインから悪化した被験者の割合（安全性解析対象集団）

評価 時点	投与群	ベースライ ン ^{a)}	変化量 ^{b)}	悪化した被験 者の割合 ^{c)}	ベースライ ン ^{a)}	変化量 ^{b)}	悪化した被験 者の割合 ^{c)}
主観的評価項目		入眠効果: sTSO			睡眠維持効果: sTST		
退薬期 第 1 日夜	プラセボ→プラセボ群	72.5 ± 71.2 (483)	-17.1 ± 94.6	23.6 (114/483)	313.2 ± 86.3 (483)	35.8 ± 97.2	26.7 (129/483)
	低用量→低用量群	69.6 ± 66.6 (149)	-25.6 ± 65.2	18.1 (27/149)	320.5 ± 90.6 (149)	48.1 ± 136.4	25.5 (38/149)
	低用量→プラセボ群	71.3 ± 60.4 (163)	-11.9 ± 86.2	23.9 (39/163)	308.4 ± 71.1 (163)	26.8 ± 98.2	25.8 (42/163)
	高用量→高用量群	69.9 ± 71.5 (242)	-30.2 ± 66.8	16.5 (40/242)	318.4 ± 88.0 (242)	53.3 ± 94.9	22.7 (55/242)
	高用量→プラセボ群	74.3 ± 72.0 (240)	-8.4 ± 92.6	25.8 (62/240)	314.0 ± 83.1 (240)	14.7 ± 114.7	37.9 (91/240)
退薬期 第 2 日夜	プラセボ→プラセボ群	73.1 ± 70.4 (482)	-22.8 ± 90.8	17.6 (85/482)	310.9 ± 86.1 (482)	361.1 ± 87.0	20.1 (97/482)
	低用量→低用量群	68.5 ± 60.4 (146)	-12.7 ± 130.6	18.5 (27/146)	318.4 ± 90.5 (146)	382.3 ± 115.9	20.5 (30/146)
	低用量→プラセボ群	67.9 ± 58.2 (151)	-23.0 ± 59.4	13.2 (20/151)	309.3 ± 73.6 (151)	361.4 ± 91.0	20.5 (31/151)
	高用量→高用量群	72.6 ± 75.3 (232)	-31.8 ± 80.7	16.4 (38/232)	318.3 ± 87.3 (232)	387.4 ± 88.2	16.4 (38/232)
	高用量→プラセボ群	75.0 ± 72.4 (239)	-28.7 ± 81.7	18.8 (45/239)	312.6 ± 82.1 (239)	362.7 ± 90.6	23.4 (56/239)
退薬期 第 3 日夜	プラセボ→プラセボ群	73.9 ± 72.6 (468)	-23.3 ± 66.6	20.7 (97/468)	311.2 ± 86.4 (468)	51.8 ± 85.9	19.7 (92/468)
	低用量→低用量群	70.7 ± 66.7 (149)	-3.1 ± 152.9	19.5 (29/149)	320.4 ± 90.4 (149)	63.2 ± 144.7	22.8 (34/149)
	低用量→プラセボ群	72.8 ± 69.5 (156)	-20.4 ± 72.5	21.2 (33/156)	306.6 ± 76.8 (156)	43.1 ± 93.1	26.3 (41/156)
	高用量→高用量群	69.2 ± 73.2 (230)	-31.6 ± 67.0	16.1 (37/230)	320.7 ± 87.0 (230)	67.5 ± 97.8	16.1 (37/230)
	高用量→プラセボ群	75.2 ± 72.2 (239)	-28.9 ± 73.1	20.1 (48/239)	313.8 ± 82.2 (239)	50.6 ± 98.2	25.9 (62/239)
客観的評価項目		入眠効果: LPS			睡眠維持効果: WASO		
退薬期 第 1 日夜	プラセボ→プラセボ群	66.9 ± 41.8 (439)	-32.7 ± 45.5	16.4 (72/439)	116.9 ± 47.1 (436)	-31.8 ± 50.6	24.1 (105/436)
	低用量→低用量群	59.8 ± 39.2 (121)	-31.2 ± 45.7	12.4 (15/121)	118.7 ± 48.4 (121)	-59.2 ± 48.5	9.1 (11/121)
	低用量→プラセボ群	72.0 ± 52.4 (131)	-34.5 ± 58.0	18.3 (24/131)	114.1 ± 45.1 (129)	-23.0 ± 64.1	33.3 (43/129)
	高用量→高用量群	62.5 ± 41.8 (211)	-31.5 ± 44.0	14.2 (30/211)	113.8 ± 46.8 (210)	-53.0 ± 49.3	8.6 (18/210)
	高用量→プラセボ群	69.3 ± 49.6 (214)	-33.6 ± 58.9	16.8 (36/214)	117.0 ± 51.0 (211)	-19.8 ± 58.9	33.6 (71/211)

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）（分）

評価例数: 退薬期に 1 回以上治験薬が投与され、ベースライン及び退薬期の測定値がある無作為化症例数

b) 平均値 ± 標準偏差（分）

c) ベースラインから悪化した被験者の割合（%）（該当例数/評価例数）

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）併合成績における治療期（投与 0～3 ヶ月）後の退薬期に退薬症候調査票による評価⁸³⁾を行った結果（表 46）、本剤各用量→プラセボ群と本剤各用量→本剤各用量群との比較において、退薬症候の発現に用量及び時点に係る明らかな又は一貫した傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）のいずれにおいても、退薬期での退薬症候関連の有害事象⁸⁴⁾の発現は認められなかつ

⁸³⁾ 退薬症候調査票では、20 項目それぞれを 0（なし）、1（あり: 中等度）、2（あり: 重度）の尺度を用いて評価した（Tyrer P et al, *J Affect Disord*, 19: 53-61, 1990）。退薬期第 1 日夜～第 3 日夜において、各項目の新たな発現又は治療期の終了時と比較した悪化が 3 項目以上で認められた場合を、退薬症候ありと判定した。

⁸⁴⁾ MedDRA LLT で以下に該当する事象。

びくびく感、過敏、焦燥感、易刺激性、易刺激性を伴う興奮、一過性易刺激性、易刺激性症状、軽度過敏、落ち着きのない、筋固縮、精神運動性激越、感情不安定、感情失禁、情動不安定、情動不安定症状、虐待行為、攻撃性、攻撃性亢進、攻撃的行動、攻撃的反応、論争好き、挑戦的態度、戦闘反応、衝動的攻撃性、性的攻撃性、かんしゃく発作、非社会的行為障害・攻撃型、乱暴、暴力行為、激越、激越の増悪、精神的激越、易興奮性の増悪、易興奮性、逆上、興奮性亢進、極度の興奮性亢進、過度の興奮状態、激越の増悪、夜間激越、怒り、短気、情動障害、情動障害 NOS、感情的苦悩、敵意、せっかち

たことを説明した。以上より申請者は、本剤の投与中止に伴った退薬症候の発現リスクが臨床上問題となることはないことを説明した。

表 46 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029）併合成績における治療後の退薬期に退薬症候調査票による評価で退薬症候が認められた被験者の割合（%）（安全性解析対象集団）

投与群	第1夜			第2夜			第3夜		
	評価例数	割合	群間差 ^{a)}	評価例数	割合	群間差 ^{a)}	評価例数	割合	群間差 ^{a)}
プラセボ→プラセボ群	426	2.3 (10)	-	440	2.7 (12)	-	417	3.1 (13)	-
低用量→低用量群	124	4.8 (6)	2.1	129	3.9 (5)	-1.6	118	5.1 (6)	0.2
低用量→プラセボ群	145	2.8 (4)	[-2.8, 7.7]	145	5.5 (8)	[-7.2, 3.9]	143	4.9 (7)	[-5.4, 6.3]
高用量→高用量群	207	1.4 (3)	-3.3	204	5.9 (12)	1.5	198	2.5 (5)	0.1
高用量→プラセボ群	212	4.7 (10)	[-7.2, 0.1]	207	4.3 (9)	[-2.9, 6.2]	203	2.5 (5)	[-3.4, 3.6]

割合（%）（該当例数）

a)（本剤各用量→本剤各用量群）－（本剤各用量→プラセボ群） [95 %信頼区間]

機構は、提出された臨床試験成績より、本剤の投与中止に伴い反跳性不眠又は退薬症候が発現する可能性は低いと考えるが、本剤の臨床使用経験は限られていることから、これらの事象の発現状況については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

4) 依存性及び乱用のリスクについて

機構は、既存の不眠症治療薬のリスクの一つとして、薬剤の連用による依存性形成が挙げられるが、本剤の依存性及び乱用の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の依存性を検討する毒性試験として、ラットを用いた薬物弁別試験（4.2.3.7.4: TT■9004）及び機能総合評価による身体依存性試験（4.2.3.7.4: TT■9005）並びにサルを用いた静脈内自己投与試験（4.2.3.7.4: TT■9003）を実施したが、いずれの試験においても本薬の依存性又は乱用の可能性を示唆する変化は認められなかったことを説明した（「3.（iii）＜提出された資料の概略＞（7）2）依存性試験」の項参照）。その上で申請者は、娯楽目的の多剤使用経験のある外国人健康成人に、本剤（40、80 及び 150 mg）、ゾルピデム（15 及び 30 mg）並びにプラセボを単回投与した交叉比較試験（5.3.4.1: P025）において、本剤各用量投与時の薬物嗜好性 VAS のピーク効果（投与 0.5～12 時間後に記録された最高スコア）はプラセボ投与時よりも高く、ゾルピデム投与時と同程度であったことを説明した。一方で申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）

併合成績（投与 0～3 ヶ月）における薬物乱用関連の有害事象⁸⁵⁾の発現割合は表 47 のとおりであり、本剤各群とプラセボ群の発現割合に大きな差異は認められなかったこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績（投与 0～12 ヶ月）の本剤高用量群において、投与 3 ヶ月以降に薬物乱用関連の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 47 第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）併合成績における薬物乱用関連の有害事象（投与 0～3 ヶ月）

	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
評価例数	1025	493	1291
薬物乱用関連の有害事象	2.9 (30)	4.1 (20)	3.0 (39)
薬物誤投与	2.2 (23)	3.2 (16)	1.9 (25)
浮動性めまい	0.3 (3)	0.4 (2)	0.3 (4)
異常感	0.0 (0)	0.2 (1)	0.2 (2)
感覚障害	0.1 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)
感情障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)
錯乱状態	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)
現実感消失	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)
失見当識	0.1 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)
恐怖	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
入眠時幻覚	0.0 (0)	0.2 (1)	0.2 (3)
覚醒時幻覚	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)
錯覚	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、娯楽目的の多剤使用経験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（5.3.4.1: P025）において、本剤に対する嗜好性はプラセボよりも高かったが、非臨床試験成績及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）における薬物乱用関連の有害事象の発現状況を踏まえると、本剤の依存性及び乱用の可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（5.3.4.1: P025）成績については、添付文書に記載し医療現場に情報提供することを説明した。

機構は、提示された非臨床及び臨床試験成績から、本剤の依存性及び乱用が臨床上大きな問題とな

⁸⁵⁾ MedDRA LLT で以下に該当する事象。

大視症、小視症、異常感、眩惑感、気分不良、違和感、無重量感、意志喪失感、浮遊感、不安定感、異様感、酩酊様効果、酩酊感、ゆったり感、リラックス、薬剤誤投与、企図的誤用、自傷企図過量服薬、企図的過量投与、多剤過量投与、企図的過量投与、過量投与、中毒、感覚レベル異常、意識の一時的変動、前兆、認知障害、めまい感、頭部ふらふら感、ふらふら感、夢幻状態、感覚障害、異常行動、行動障害、奇異な行動、幻覚様異常行動、無責任、気分障害 NOS、興奮、異常興奮、過度の興奮、コミュニケーション障害、急性錯乱状態、急性発症の錯乱、当惑、錯乱、錯乱増悪、可逆性錯乱状態、錯乱状態、反応性錯乱、亜急性錯乱状態、中毒性錯乱状態、急性脳症候群、急性譫妄、譫妄、身体疾患による譫妄、夜間譫妄、中毒性譫妄、譫妄・原因不明、急性脳障害、薬物誘発性譫妄、感覚遮断性譫妄、亜急性譫妄、日没現象、妄想、罪業妄想、体系化されない妄想、薬物誘発性器質性妄想症候群、夜間の妄想、器質性妄想症候群、偏執性妄想、妄想性障害・詳細不明、依存、生理的依存、離人症、離人症候群、自己喪失感、現実感消失、非現実感、脱抑制、失見当識、見当識障害、空間失見当識、時間失見当識、身体解離感、解離思考過程、解離感、精神解離、解離、隔絶感、疎隔感、解離反応、解離性障害、解離性障害あるいは反応・詳細不明、解離ヒステリー、解離性トランス障害、身体浮遊感、心因性昏睡、薬物乱用、依存のない薬物乱用、薬物嗜癖（薬剤性精神病を除く）、依存・非嗜癖性、薬物渴望、薬物依存、薬物身体依存、薬物精神依存、薬物使用の習慣、薬物探索行動、詳細不明の薬物依存・持続的使用、詳細不明の薬物依存・挿間的使用、詳細不明の薬物依存・寛解期、高揚状態、多幸気分、過度の幸福感、高揚感、恐怖、フラッシュバック、薬物誘発性幻覚症、幻覚、幻覚増悪、運動感覚性幻覚、器質性幻覚症候群、感覚性幻覚、幻聴、幻味、幻嗅、共感覚性幻覚、触覚性幻覚、幻触、色つき幻視、幻視、幻聴と幻視、混合性幻覚、入眠時幻覚、傾眠時幻覚、軽躁、軽症躁病、誤った知覚、錯覚、錯視、知覚のゆがみ、衝動制御障害、不適切な幸福感、不相応な情動、不適切な気分高揚、不相応な笑い、無関心な、急性躁病、非定型躁病、躁転、躁病、躁病増悪、躁病・単一エピソード、躁病エピソード、躁病性興奮、躁の反応、躁状態、躁状態増悪、精神障害、精神状態変化、不機嫌、気分変化、気分動揺、気分変動、妄想症、人格障害、精神病性障害、精神病エピソード、体感幻覚、凝視、思考異常、非合理的思考、思考のまとまりの悪さ、思考途絶、薬物乱用者、薬物常用者

る可能性は低いと考える。ただし機構は、娯楽目的の多剤使用経験者を対象とした海外臨床試験ではゾルピデムと同程度の乱用の可能性が示唆されていること、第Ⅲ相試験では物質乱用・依存の病歴のある患者は除外されていたこと、長期使用を含む本剤の臨床使用経験は限られていることを踏まえ、娯楽目的の多剤使用経験者を対象とした臨床試験成績については、添付文書等を通して医療現場に適切に情報提供するとともに、本剤の依存性及び乱用のリスクについては、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

(6) 用法・用量について

1) 申請時の用法・用量について

機構は、申請時の用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）において、本剤高用量（非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg）群では、入眠効果の指標（sTSOm 及び LPS）及び睡眠維持効果の指標（sTSTm 及び WASO）いずれにおいても、プラセボ群に対する優越性が示されたことを説明した。一方で申請者は、当該試験において副次評価として検討された本剤低用量（非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg）群について、いずれの時点及び評価項目の変化量もプラセボ群を上回っており、有効性は示唆されていると考えることを説明した。ただし申請者は、各用量群とプラセボ群との群間差を比較すると、全般的に低用量では高用量と比べて効果が小さい傾向が認められることを説明した。次に申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の治療期（0～3 ヶ月）における投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.0 %（23/384 例）、低用量群 2.4 %（6/254 例）、高用量群 4.7 %（18/383 例）といずれの群においても低かったことを説明した。また申請者は、傾眠の発現割合がプラセボ群 3.4 %（13/384 例）、低用量群 5.1 %（13/254 例）、高用量群 10.7 %（41/383 例）と用量依存的に増加したが、多くが軽度又は中等度で、投与中止に至った事象は少なかったことから、臨床的に大きな問題となるものではないと考えることを説明した。その上で申請者は、既存の不眠症治療薬のうち最も使用されているゾルピデムでは、初診時は低用量を使用している患者の割合が多いが、継続治療により、高用量を使用する割合が増えており（XXXXXXXXXX）、本邦の臨床現場における不眠症の薬物治療では、一般的に安全性を考慮してより副作用の発現リスクの低い低用量から開始し、治療効果及び忍容性をみながら適宜増量することが多いと考えられることを踏まえ、低用量を用法・用量に含め、開始用量に幅を持たせることで、医師の選択肢が広がり、患者ごとに適切な治療の機会を提供することにつながると考えることを説明した。

以上より申請者は、通常用量を高用量（非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg）とするが、症状により低用量（非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg）も投与可能とする用法・用量を設定し申請したことを説明した。

2) 米国での審査について

① 米国における審査の状況について

機構は、2013 年 6 月に FDA より発出された審査完了通知の概要及び申請者の対応状況を説明するよう求めた。

まず申請者は、2013 年 6 月に FDA から受領した本剤の審査完了通知では、下記 i) 及び ii) の検討結果に基づき、不眠症に対して有効かつ許容可能なリスクを有する用量、すなわち本剤の開始用量は 10 mg/日であること、10 mg/日で忍容性が良好かつ効果不十分であった場合に限り 15 mg/日又は 20

mg/日を使用することは可能であるが、30 mg/日又は40 mg/日までの増量は安全性の観点から認められないと結論されたことを説明した。

i) 本剤 10 mg/日の有効性について

限られた症例数ではあるものの、第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）の客観的評価において10 mg/日の入眠効果及び睡眠維持効果が示されていること、ファーマコメトRICS解析において、10～80 mg/日投与時の曝露量の範囲では、主観的な入眠効果及び睡眠維持効果に大きな違いは認められないことから、少なくとも一部の患者においては10 mg/日は有効な用量である。

ii) 本剤の安全性について

a) 自殺念慮（臨床試験における発現状況は「(5) 1) ⑤自殺関連の有害事象について」の項参照）

臨床試験における自殺念慮の発現割合が、本剤の40 mg/日（非高齢者）及び30 mg/日（高齢者）群でプラセボ群と比較して数倍高かったことに基づくと、特に、不眠症に対して認められたベネフィットを勘案した場合、40 mg/日及び30 mg/日の安全性に重大な懸念がある。ただし、臨床試験における20 mg/日（非高齢者）及び15 mg/日（高齢者）群の患者数及び投与期間は限られているため、低用量投与時の自殺念慮のリスク評価にも限界がある。

b) 日中の機能障害及び自動車運転事故のリスクの増加（臨床試験における発現状況は「(3) 2) 持越し効果について」の項参照）

自動車運転能力試験において、本剤20 mg/日を投与した非高齢者で運転能力の低下が認められ、15 mg/日を投与した高齢者では運転能力の低下は認められなかったものの、15 及び20 mg/日投与時の曝露量に大きな差異は認められないことから、15 mg/日を投与した非高齢者のうち相当数で20 mg/日投与時と同様の機能障害を来すおそれがある。また、有害事象のデータから、用量依存的な傾眠の発現及び15 mg/日投与時にも運転中の睡眠に抵抗できない状況が生じる可能性が示唆されている。さらに、必ずしも患者自身が機能障害を認識しているとは限らないことから、有害事象の発現状況は実際のリスクを過小評価している可能性がある。

c) 無意識の夜間行動（臨床試験における発現状況は「(5) 1) ②睡眠時随伴症について」の項参照）

臨床試験において、本剤群の2例（それぞれ30 mg/日及び40 mg/日投与）でベッド外での無意識の夜間行動が報告されている。類似した睡眠時複雑行動は、他の不眠症治療薬ではごく希に、通常、推奨用量よりも高用量又はアルコールとの併用時に認められることがある。本剤で認められた事象はごく少数であることから、薬剤との関連性は明確ではないが、懸念は否定できない。現時点で得られているデータは限られており、30 及び40 mg/日のみならず、15 及び20 mg/日であっても、本剤投与時の無意識の夜間行動のリスクが許容可能であるかどうかは十分に明らかではない。

d) カタプレキシー様事象を含むナルコレプシー様症状（臨床試験における発現状況は「(5) 1) ③ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）について」の項参照）

本剤は、日中の過度な眠気、入眠時幻覚、睡眠時麻痺及びカタプレキシー様事象を含むナルコレプシー様症状と関連があり、本剤30 mg/日以上が投与された患者では、カタプレキシーに類似した下肢の脱力が複数認められていると考える。また、転倒又は転倒によるけがは本

剤の臨床試験で報告されていないものの、30 及び 40 mg 投与時の転倒のリスクは否定できない。

- e) 入眠時又は傾眠時幻覚（臨床試験における発現状況は「(5) 1) ③ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）について」の項参照）
プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、不眠症患者に対して臨床的に意味のある心理的な悪影響を与えるおそれがある。
- f) 上市後の本剤の投与患者では、臨床試験における被験者集団と比較して、うつ、肥満等の合併症の有病率及び重症度が高いこと並びに抗うつ薬等の併用薬との薬物相互作用の可能性を考慮すると、上記 a) ～e) の有害事象の発現リスクがより高いと考えられる。

その上で申請者は、上記の FDA の審査結果を受け、米国においては、本剤の推奨用量を高齢者、非高齢者ともに 10 mg/日とし、10 mg/日で忍容性が良好かつ効果不十分であった場合に限り 20 mg/日まで増量可能とする用法・用量を設定することとし、本剤 10 mg 錠及び 5 mg 錠⁸⁶⁾ の米国承認申請に必要なデータを取得した後に、2014 年 2 月に再申請したことを説明した。

② 米国の審査を踏まえた本邦における対応状況について

機構は、米国における審査結果を踏まえ、本邦における申請用法・用量の適切性について再度説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FDA の見解に対し、それぞれ以下のとおり考えることを説明した。

i) 本剤 10 mg/日の有効性について

本剤 10～80 mg/日の有効性を評価した第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）において、客観的評価項目（SE、LPS 及び WASO）では 20 mg/日以上用量群と比較して効果が小さく（表 19 及び表 20）、主観的評価項目（sTSOm 及び sTSTm）では明らかな効果は認められなかった（表 26）。また、同試験における ISI⁶²⁾ 合計スコアの各用量投与時とプラセボ投与時との差の最小二乗平均値 [95 %信頼区間] は、10 mg/日で -0.4 [-1.7, 1.0]、20 mg/日で -2.0 [-3.4, -0.6]、40 mg/日で -1.8 [-3.2, -0.4]、80 mg/日で -1.6 [-3.0, -0.2] であり、10 mg/日では明らかな改善が認められなかった。さらに、低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）と高用量（非高齢者 40 mg/日、高齢者 30 mg/日）を設定した第Ⅲ相試験においても、低用量では高用量と比較して、特に主観的評価項目において、効果が小さい傾向が認められた（表 22）。なお、用量と WASO、LPS、sTSTm、sTSOm 及び sWASOm を指標とした有効性に関する曝露量-反応モデル（5.3.5.3.4.6: R617）によるシミュレーションの結果においても、非高齢者では LPS、高齢者では LPS 及び sWASOm を除き、本剤 10 mg/日は低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）よりも効果が低いことが示された。

本邦では睡眠薬の臨床評価として、日常の生活環境下における自覚的な改善効果を適切に評価することを重視しており（「『睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン』について」（平成 23 年 12 月 13 日付薬食審査発 1213 第 1 号））、特に、患者自身が効果を感じることができない場合には、治療に満足感が得られず、服薬コンプライアンスの低下や投与中断の懸念がある。

⁸⁶⁾ CYP3A 阻害剤併用患者等、本薬の血漿中濃度が 10 mg/日投与時よりも有意に高くなることが予想される患者のために、5 mg 錠も製造するよう FDA より指示されている。

以上を踏まえると、主観的指標において十分な効果が認められない本剤 10 mg/日は臨床的に意味のある効果を有しているとは言えず、臨床用量として適切な用量ではないと考える。

ii) 本剤高用量（非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg）の安全性について

上記の FDA からの指摘事項のうち、i) 自殺念慮、iii) 無意識の夜間行動、iv) カタプレキシー様事象を含むナルコレプシー様症状及び v) 入眠時又は傾眠時幻覚について、それらの潜在的なリスクを完全に否定することはできず、上市後は臨床試験よりも多様な背景因子を有する患者に対して投与されることを踏まえると、添付文書における適切な注意喚起及び製造販売後調査による確認は必要と考えるが、「(5) 1) ⑤自殺関連の有害事象について」、「(5) 1) ②睡眠時随伴症について」及び「(5) 1) ③ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）について」の項で述べたとおり、現時点で得られているデータからは、本剤投与によるそれらのリスクは低いと考える。

次に ii) 日中の機能障害及び自動車運転事故のリスクの増加については、第Ⅲ相試験において日中の過剰な眠気が用量依存的に認められ、特に本剤高用量群での発現割合はプラセボ群と比べ高く、そのうちの多くが投与中止に至っているが、本剤低用量群での発現割合は比較的低く、忍容性も良好であった（「(4) 2) ②持越し効果に関連した有害事象について」の項参照）。また、非高齢者を対象とした自動車運転能力試験（5.3.4.1: P035）では、本剤 20 及び 40 mg/日投与による翌日の運転能力への影響が示唆されたが、その影響の大きさはゾピクロン 7.5 mg/日投与時を上回ることではなく、本剤高用量投与時より低用量投与時で見かけ上小さかった（「(ii) <資料の概略> (5) 2) 自動車運転能力に対する影響」の項参照）。したがって、一部の患者では日中の機能障害や自動車運転への影響が懸念されるものの、高用量と比較して低用量でその影響は小さい傾向があることから、低用量から投与し、患者の忍容性をみながら必要に応じて高用量を用いることでそのリスクを軽減できると考える。また、臨床現場に対する注意喚起として、服用の翌朝以降の自動車運転等への影響について添付文書に記載するとともに、医療従事者及び患者への継続的な情報提供及び周知活動を行うことを考えている。このように、本剤高用量のリスクは、低用量からの開始及び添付文書等を用いた注意喚起により、予防又は軽減できるものと考ええる。

以上より申請者は、FDA からの指摘事項を踏まえて再検討した結果、本邦における用法・用量としては、低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）を開始用量及び推奨用量とし、入眠又は睡眠維持困難の症状が改善されず、傾眠などの翌日の持越し効果が認められない患者には、高用量（非高齢者 40 mg/日、高齢者 30 mg/日）に増量可能とすることが適切と考えることを説明した。そして申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における各評価指標のベースラインからの変化量を本剤高用量群と本剤低用量群で比較すると（図 6 及び図 7）、点推定値ではほとんどの時点で高用量が低用量を上回る傾向が認められていることから、本剤の増量効果を期待できると考えることを説明した。

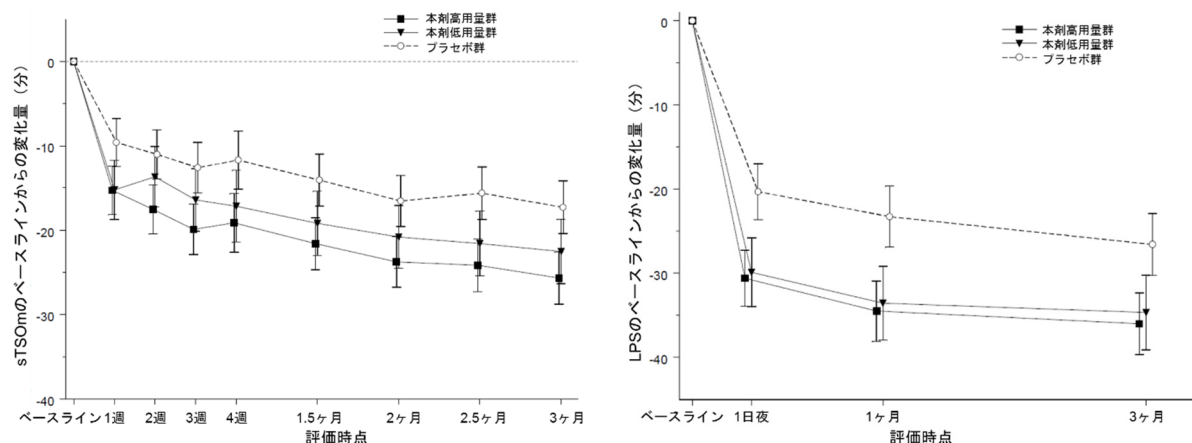


図6 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における sTSOm（左図）及び LPS（右図）のベースラインからの変化量（主要解析モデルに基づく最小二乗平均値 [95 %信頼区間] ）（有効性解析対象集団①及び②）

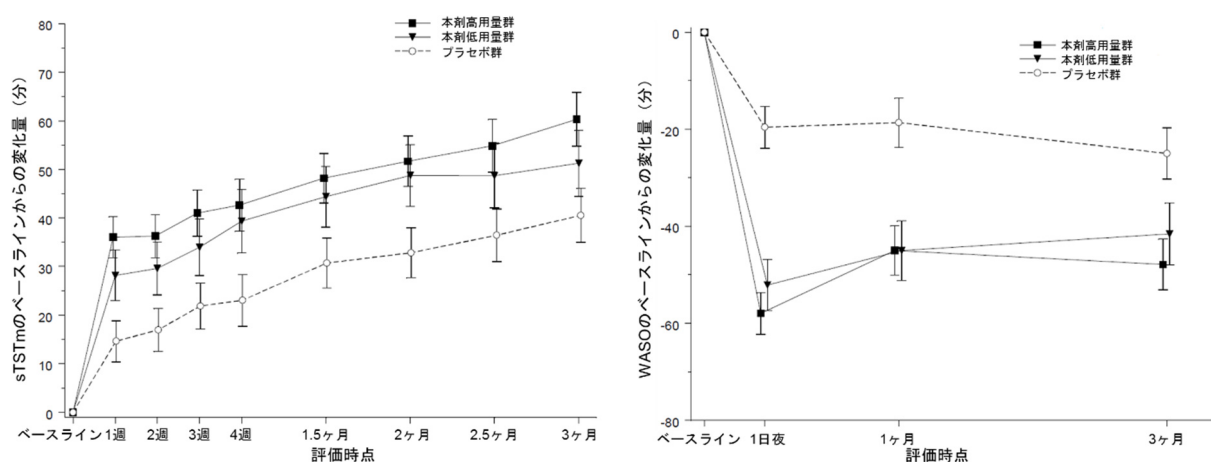


図7 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）における sTSTm（左図）及び WASO（右図）のベースラインからの変化量（主要解析モデルに基づく最小二乗平均値 [95 %信頼区間] ）（有効性解析対象集団①及び②）

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028）において、主観的評価項目（sTSOm、sTSTm）では、1ヶ月から3ヶ月時にかけて、高用量群のベースラインからの変化量が低用量群を上回る傾向が認められているものの、客観的評価項目（LPS、WASO）では、第1夜も含めいずれの評価時点でも用量群間の差は数値的に小さいこと（図6及び図7）、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）でも概ね同様の傾向が認められていること、sTSOm の変化量の用量群間の差は必ずしも大きいものではないことを踏まえ、高用量への増量のベネフィットについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、028 試験における高用量群と低用量群の効果の差⁸⁷⁾ は、客観的評価項目（LPS、WASO）で小さい傾向が認められたが（LPS: 0.7～1.3 分、WASO: -0.1～6.3 分）、029 試験の LPS では 3.3～9.3 分の差が認められ、エスゾピクロンの国内外臨床試験⁸⁸⁾ における 2 mg/日と 3 mg/日の差（0.4～7.4 分）と同程度であったこと、028 試験及び 029 試験における WASO の用量群間の差（029 試験: -1.7～5.3 分）は、エスゾピクロンの国内外臨床試験における 2 mg/日と 3 mg/日の差（-2.8～6.5 分）と同程度であったことを説明した。次に申請者は、028 試験における sTSOm の高用量群と低用量群の差は

⁸⁷⁾ ベースラインからの変化量について、各用量群とプラセボ群との群間差に対する用量群間の差（（低用量群での変化量-プラセボ群での変化量）-（高用量群での変化量-プラセボ群での変化量））。本剤については投与後第1日夜/1週～3ヶ月の測定値での幅を示し、エスゾピクロンについては、投与1及び2日目又は1、15及び29日目の測定値より算出された試験ごとの値の幅を示す。

⁸⁸⁾ 国内 190-126 試験、海外 190-045 試験、海外 190-046 試験（ルネスタ錠申請資料概要）

0.1～3.2 分であったが、029 試験においては 5.6～5.9 分の差が認められ、エスゾピクロンの国内外臨床試験における 2 mg/日と 3 mg/日の差が-2.4～4.2 分であることを踏まえると、他の不眠症治療薬の用量間の差と比べて特に低い値ではなく、臨床的意義のある差と考えることを説明した。また申請者は、028 試験及び 029 試験の併合データのベースライン値で層別した部分集団解析結果において、LPS、WASO 及び sTSOm に対しベースライン値が中央値よりも大きい患者集団で低用量群と高用量群の差が大きい傾向が認められていることから、特に重症例において増量効果が期待できると考えることを説明した。

その上で申請者は、本剤の第Ⅲ相試験において、主観的評価項目と比べて客観的評価項目で用量間の効果の差が小さい傾向であった明確な要因は不明であるが、客観的評価項目でも既承認の類薬での臨床試験成績と同様に一定の用量間差が認められていること、睡眠薬の臨床評価においては日常生活環境下における自覚的な改善の評価が重要であることを考慮すると、本剤の高用量が臨床現場で有用な治療法となり得ることを示唆していると考えられることを説明した。

③ 本剤の用法・用量に係る機構の見解

機構は、本剤各用量の有効性及び安全性について、それぞれ以下のように考える。

i) 本剤 10 mg/日の有効性及び安全性について

本剤 10 mg/日の有効性について、第Ⅲ相試験成績における主観的評価項目及び客観的評価項目の成績を踏まえると、適切な臨床試験を実施した場合に本剤 10 mg/日の有効性を検証できる可能性はあると考えるが、当該用量での不眠症患者の有効性に係るデータは極めて限られており、第Ⅱ相試験成績に基づく本剤 10 mg/日の有効性の議論は推測の域を出ないと考える。また、本剤 10 mg/日の安全性については、自動車運転能力に対する影響が、本剤 20 mg/日と比較して低くなる可能性を否定するものではないが、外国人被験者を対象とした自動車運転能力に関する臨床試験は特殊な環境下で実施され、本邦の臨床現場における一般化可能性について十分に検討されていないこと、本剤 10 mg/日が不眠症患者に投与された安全性データは極めて限られ、安全性に係るデータは十分に取得されているとは言えないことを踏まえると、日本人において、本剤 20 mg/日と比較して持ち越し効果、運転能力に対する影響等も含めた安全性に優れていると結論付けることは困難と考える。以上より、現時点で得られているデータからは、本剤 10 mg/日のベネフィットは明確ではなく、リスクに係る情報も十分ではないことを踏まえると、用法・用量に設定することは適切ではないと考える。

ii) 本剤低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）の有効性及び安全性について

本剤低用量の有効性について、国際共同第Ⅲ相試験において、副次評価ではあるが本剤低用量群とプラセボ群の比較が行われており、睡眠維持効果の指標ではすべての評価時点でプラセボ群に対して有意差が認められていることから、睡眠維持効果は示唆されているものとする。また、入眠効果の指標については、1 ヶ月時の LPS を除き、プラセボ群に対する有意差は認められなかったが、プラセボとの群間差の 95 %信頼区間の上限は 1 ヶ月時の sTSOm を除き 0 を下回っていること、類似したデザインで実施した海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P029）の低用量群においても 3 ヶ月時の LPS を除き 95 %信頼区間の上限は 0 を下回っていること（表 29）を踏まえると、入眠効果についても本剤低用量での有効性は示唆されていると考える。なお、探索的な検討であるものの、ISI による評価では本剤低用量と高用量で同程度の効果が認められていることから、

本剤低用量の有効性が支持されていると考える。さらに、本剤低用量の安全性について、自動車運転能力試験において運転能力への影響は認められているものの、自殺念慮、睡眠時随伴症、ナルコレプシー様症状、入眠時又は傾眠時幻覚等のその他の安全性については、現時点で高用量群と比較して大きな懸念は認められておらず、プラセボ群と比較した場合にも傾眠を除いて特段の懸念は認められていないと考えることから、製造販売後の注意喚起の徹底を前提とすれば、本剤低用量の安全性は許容可能と考える。以上より、現時点で得られているデータからは、本剤低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）は、臨床的なベネフィットが示された最小用量であり、リスクも許容可能と考えられることから、推奨用量とすることは可能と考える。

iii) 本剤高用量（非高齢者 40 mg/日、高齢者 30 mg/日）の有効性及び安全性について

本剤高用量の有効性について、国際共同第Ⅲ相試験において、入眠効果の指標（sTSOm 及び LPS）及び睡眠維持効果（sTSTm 及び WASO）の指標いずれにおいてもプラセボに対する優越性が示されたことから、本剤高用量の有効性は示されたと考える。一方で、第Ⅲ相試験では、プラセボ群及び低用量群と比較して、一部の症例において、日中の機能を損なうような過剰な眠気が多く発現しており、本剤高用量群の 1 例にカタプレキシーを疑わせる事象（日中の過剰な眠気及び下肢の筋力低下）が認められていること、入眠時幻覚、睡眠時麻痺及び自殺関連有害事象は、プラセボ群及び本剤低用量群と比較して本剤高用量群で多く発現していることを踏まえると、本剤の用量に依存した一定のリスクを考慮すべきと考える。その上で、以下の点を勘案すると、第Ⅲ相試験で示された低用量と高用量の有効性を比較したときに、本剤低用量と比較して高用量でリスクを上回るベネフィットが示されていると結論することは困難であり、本剤高用量を承認用量に含めることは適切ではないと考える。

- a) オレキシン受容体拮抗作用を介した本剤の有効性の発現に際し、028 試験及び 029 試験のいずれにおいても、低用量と高用量の用量反応関係は主観的評価項目（sTSOm 及び sTSTm）と客観的評価項目（LPS 及び WASO）で異なっており、客観的評価項目における群間差は大きなものではなく、主観的評価項目との乖離の要因も明確ではないことを踏まえると、増量のベネフィットは客観的な睡眠パラメータにより十分に支持されているとは言い難いこと。
- b) 申請者は、本剤の低用量と高用量の群間差について、エスゾピクロン 2 mg/日と 3 mg/日の群間差と同程度又はそれ以上であることを説明しているが、臨床現場での使用経験が十分集積したゾピクロンの光学活性体と新規作用機序を有する本剤のリスク・ベネフィットの比較は適切とは言い難く、高用量群の一部の患者で示唆されたオレキシン受容体拮抗作用を介すると考えられる潜在的リスクを考慮した場合に、入眠効果の主観的評価項目（sTSOm）等において認められた低用量と高用量の群間差が、十分な臨床的意義のあるベネフィットを示しているとは言い難いこと。

以上より機構は、本剤の用法・用量は以下のとおりとすることが適切と考えるが、最終的な用法・用量は専門協議における議論を踏まえて判断したい。なお機構は、本剤低用量と中等度の CYP3A 阻害剤を併用した場合、本剤高用量の単独投与時と同程度の曝露量に上昇すること（「(ii) <審査の概略> (1) 2) 外因性要因について」の項参照）を踏まえると、中等度の CYP3A 阻害剤併用時には、20 mg/日（非高齢者）及び 15 mg/日（高齢者）からの減量が必要と考えるが、申請製剤の最小規格は

15 mg 錠であることから、現時点において中等度の CYP3A 阻害剤と本剤の併用は推奨できないと考える。

[用法・用量]

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

(7) 本剤の臨床的位置付けについて

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

申請者は、現在の不眠症の薬物治療では GABA_A 受容体作動薬である BZD 系又は非 BZD 系不眠症治療薬が主流となっており、血中からの消失半減期に応じて、超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型及び長時間作用型の 4 つに分類されるが、一般に不眠症状（入眠困難、中途覚醒又は早朝覚醒）に応じて使い分けられていること（内山真編、*睡眠障害の対応と治療ガイドライン*，じほう，2002）を説明した。また申請者は、それらの薬剤には日中の眠気、ふらつき、脱力・頭痛、倦怠感等の持ち越し効果、前向き健忘、反跳性不眠・退薬症候、筋弛緩作用等の副作用があること、特に高齢者では、薬剤の体内への蓄積が起りやすく、加えて不眠症治療薬に対する感受性自体が亢進しているため、持越し効果、筋弛緩作用等の発現に注意が必要とされていること（内山真編、*睡眠障害の対応と治療ガイドライン*，じほう，2002）を説明した。なお申請者は、近年、米国及び本邦でメラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンが承認されたが、入眠困難のみの適応であるため、入眠困難及び睡眠維持困難の両方の症状を有する不眠症患者にとっては、有効な治療法とはならないと考えることを説明した。

その上で申請者は、本薬はオレキシン受容体阻害剤であり、既存の不眠症治療薬とは異なる作用機序を有すること、本剤と他の不眠症治療薬を直接比較した臨床試験は実施されていないものの、第Ⅲ相試験（5.3.5.1: P028、5.3.5.1: P029、5.3.5.1: P009）において本剤の入眠効果及び睡眠維持効果がともに示されていること、投与第 1 日夜又は第 1 週から効果が認められ、長期間投与した場合でも効果の減弱は認められなかったこと、BZD 系又は非 BZD 系不眠症治療薬で懸念されている持越し効果、反跳性不眠・退薬症候及び依存性・乱用のリスクについて、本剤でのそれらのリスクが臨床的に問題となる又は既存の治療薬を上回ることは示唆されていないこと（「(5) 本剤の安全性について」の項参照）を説明した。以上より申請者は、本剤は不眠症治療における第一選択薬として、新たな治療選択肢を与えることが期待されると考えることを説明した。

機構は、本剤は既存の不眠症治療薬とは異なる作用機序及び薬剤プロファイルを有し、第Ⅲ相試験において入眠効果及び睡眠維持効果の両方が認められていることから、本剤は不眠症患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。ただし機構は、本薬の作用機序から想定されるナルコレプシー様症状等の既存の治療薬とは異なる潜在的なリスクについて十分な注意が必要と考える。また機構は、自動車運転能力試験の成績等を踏まえると、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に対し既存の不眠症治療薬と同様に注意する必要があると考える。なお機構は、本剤の臨床使用経験は

限られていることを考慮すると、製造販売後の安全性監視活動は慎重に行う必要があると考えるが、詳細は次項にて議論することとする（「（8）製造販売後の対応について」の項参照）。

（8）製造販売後の対応について

機構は、これまでの審査内容を踏まえ、本剤の睡眠時随伴症、ナルコレプシー様症状、転倒、自殺関連有害事象、呼吸機能関連有害事象、反跳性不眠及び退薬症候の発現状況、日中の機能に及ぼす影響、依存性及び乱用のリスク、二次性不眠症患者における本剤の有効性及び安全性、患者の背景因子（年齢、性別、BMI等）や併用薬剤が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、食事のタイミングが本剤の有効性に及ぼす影響について、製造販売後調査において十分な検討が必要と考える。その上で機構は、本剤は新規の作用機序を有する薬剤であることから、医師等の医療従事者向けの情報提供資料の作成、関連学会と連携した講習会の実施等を通して、ナルコレプシー様症状等の本薬の薬理作用から想定される潜在的なリスクを含む本剤の安全性及び有効性プロファイルを臨床現場に十分に周知する必要があると考える。また機構は、現時点での投与経験は国内外ともに臨床試験に限られること、特に、他の不眠症治療薬との併用投与の経験がなく、過量投与に関する情報の蓄積も少ない⁸⁹⁾ことから、製造販売後調査、自発報告等により、安全性に関する新規の情報が得られた場合には、当該情報を踏まえた最新の安全管理策が速やかに臨床現場にフィードバックされる体制を整備することが重要と考える。

なお機構は、「（6）用法・用量について」で述べたとおり、現時点では中等度の CYP3A 阻害剤と本剤の併用は推奨できないと考えるが、当該患者に対し適切な用量での投与が可能となるよう、申請製剤の最小規格である 15 mg 錠より低含量の製剤の開発を今後検討する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1: P006、5.3.5.1: P028）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、検査に係る規定の不遵守）及び説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例等が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱に関し、モニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当す

⁸⁹⁾ 本剤 150 mg を超える用量が投与された臨床試験として、外国人健康成人 17 例を対象に本剤 120～240 mg を朝に単回投与した臨床薬理試験（5.3.3.1: P011）及び QT/QTc 間隔への影響を検討した試験（5.3.4.1: P022、「（ii）＜審査の概略＞（5）1）QT/QTc 間隔に対する影響」の項参照）がある。なお、P011 試験では、用量依存的に傾眠の発現割合及び重症度が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向が認められ、P022 試験では 240 mg 投与時に胸痛及び呼吸抑制が各 1 例に認められた（脚注 35）参照。また、COPD 患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.4.2: P032）において、1 例に偶発的に本剤 280 mg が就寝前投与されたが、当該症例に副作用は報告されなかった。

る症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、不眠症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既存の不眠症治療薬とは異なる作用機序を有する薬剤であること、入眠及び睡眠維持いずれに対しても効果が認められていることを踏まえると、不眠症治療に新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本剤の用法・用量については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。なお機構は、睡眠時随伴症、ナルコレプシー様症状、転倒、自殺関連有害事象、呼吸機能関連有害事象、反跳性不眠及び退薬症候の発現状況、日中の機能に対する影響、依存性及び乱用のリスク、二次性不眠症患者における安全性及び有効性等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 26 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ベルソムラ錠 15 mg、同錠 20 mg
[一 般 名]	スボレキサント
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 4 日

II. 審査内容

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

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

(1) 効能・効果について

本剤の効能・効果を「不眠症」とした上で、二次性不眠症患者における有効性及び安全性が確立していないことを添付文書で注意喚起するとの機構の考え方は専門協議において支持された。機構は、二次性不眠症患者における有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載し注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

(2) 用法・用量について

1) 本剤 10 mg/日の有効性及び安全性について

本剤 10 mg/日の有効性及び安全性のデータは極めて限られており、臨床推奨用量として設定することは適切ではないとの機構の考えは、専門協議において支持された。なお、一部の専門委員から、国際共同第Ⅱ相試験（5.3.5.1: P006）成績等より、実臨床では一部の患者では本剤 10 mg/日から投与した場合にも効果が認められる可能性はあると考えられること、不眠症治療においては治療継続のために一時的に減量が必要な場合も想定されるが、現在の製剤規格からは減量が困難であることを踏まえ、本剤 10 mg/日の投与が可能な製剤も今後上市されるべきとの意見が示された。

2) 本剤低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）の有効性及び安全性について

本剤低用量を推奨用量とすることは可能であるとの機構の考えは専門協議において支持された。

3) 本剤高用量（非高齢者 40 mg/日、高齢者 30 mg/日）の有効性及び安全性について

一部の専門委員から、現在の本邦の医療現場において不眠症治療薬として広く使用されているベンゾジアゼピン系薬剤には依存、耐性等のリスクがあり、十分な治療効果を有する代替薬剤の上市が

待たれていること、治療効果が十分ではない場合には既存の不眠症治療薬と併用して使用される可能性があることから、可能な限り本剤単剤による治療効果が得られるよう高用量の投与を可能とすべきとの意見が示された。また一部の専門委員からは、本剤高用量群で日中の眠気等の発現割合が高いものの、既存の不眠症治療薬と比較して発現割合が特段高いとは言えないこと、高用量群におけるカタプレキシー様事象を含むナルコレプシー様症状の発現割合はきわめて低いこと、自殺関連有害事象の多くは短時間で消失し、いずれも本剤との因果関係は否定されていることを踏まえると、適切なリスク管理を前提とすれば、本剤高用量を最大用量として設定可能ではないかとの意見も示された。しかしながら議論の結果、臨床試験成績からは、製造販売後の高用量投与時に、オレキシン受容体拮抗作用を介すると考えられる潜在的リスクが発現する可能性を完全に否定することはできないこと、傾眠以外の中枢系有害事象、ナルコレプシー様症状等のリスクの検知には睡眠専門医等の専門的な知識及び経験が必要とされる一方で、本邦における不眠症治療薬の処方の多くは一般臨床医が占め、高用量投与に対する適切なリスク最小化のための方策を実施することは実質的に難しいと考えられることを踏まえると、本剤高用量を承認用量に含めることは困難と結論された。

以上を踏まえ機構は、本剤の承認用量は低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）のみとすることが適切と判断し、用法・用量の記載を整備し、以下のとおり変更するよう申請者に求めた。

申請者は、適切に対応し、併せて、本剤 30 mg 錠及び 40 mg 錠の承認申請を取り下げた。

[用法・用量]

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

機構は、米国での審査では 10 mg/日を開始及び推奨用量に設定されていること（「審査報告（1）Ⅱ. 4. （iii）＜審査の概略＞（6）2）米国での審査について」の項参照）を踏まえ、本邦で本剤低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）を開始及び推奨用量とすることにより、安全性上の問題を生じる可能性がないか、本剤を含む不眠症治療薬の用量設定に対する米国での動向、背景も含め、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

米国においては近年、不眠症治療薬であるゾルピデム及びエスゾピクロンについて、開始及び推奨用量を翌日の運転能力等に影響を与えないと考えられる用量に下げる措置が行われている（FDA Drug Safety Communications, 1/10/2013、5/14/2013、5/15/2014）。また、これらの薬剤の従前の添付文書では、患者自身が完全に覚醒したとを感じるまで自動車運転等に従事しないよう一律に注意喚起されていたのに対し、措置後には、推奨用量を超える用量を服用した場合等⁹⁰⁾にのみ、翌日の自動車運転等に従事しないよう注意喚起が行われている。このような米国における措置の社会的背景の 1 つとして、米国及び日本における 1 人あたりの自動車保有台数はそれぞれ 0.81 及び 0.58 台、自動車 1 万台あたりの交通事故による死者数はそれぞれ 1.32 及び 0.74 人であること（内閣府、平成 25 年度版

⁹⁰⁾ 服用から起床までの時間が十分でない（7～8 時間未満）場合、他の中枢神経抑制薬と併用した場合、当該不眠症治療薬の血中濃度を上昇させる他の薬剤と併用した場合。

交通安全白書, 2013) 等から、米国は日本と比較してより車中心の社会であり、自動車事故がより深刻な社会問題となっていることが推察される。一方、本邦においては、ゾルピデムについては 2007 年 6 月に低用量を開始用量とする「用法・用量に関連する使用上の注意」の改訂指示が既に行われ、エスゾピクロンについては 2012 年の承認時より低用量が開始及び推奨用量として設定され、一律に自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起されている。

本剤の米国の添付文書における注意喚起の内容はまだ確定していないが、本邦の添付文書では本剤低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）について、既存の不眠症治療薬と同様に自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起する予定である。なお、外国人健康非高齢者及び高齢者を対象として自動車運転能力に対する影響を検討した試験（5.3.4.1: P035、5.3.4.1: P039）において、本剤の自動車運転に対する影響に関して、参照薬であるゾピクロンを上回るリスクは示されていないこと（図 8）を考慮すると、当該注意喚起を付して現時点で本剤を本邦の医療現場に提供した場合に、類薬と比較して、服用翌日の機能低下の観点から、特段の安全性上の問題を生じる可能性は低いと考える。

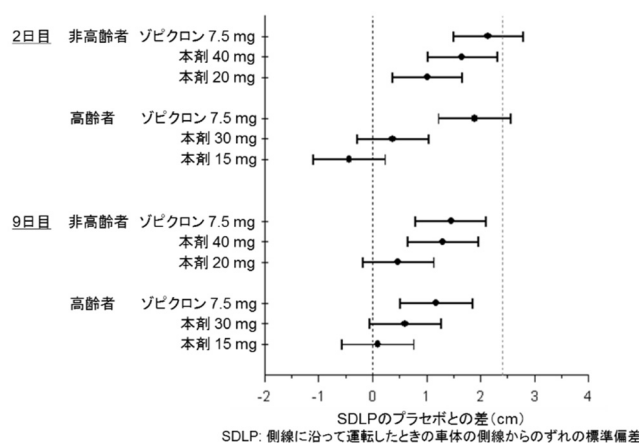


図 8 自動車運転能力試験における本剤及びゾピクロンを投与した際のプラセボと比較した SDLP 変化量

機構は、本邦における開始及び推奨用量を米国より高い用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）に設定することについて、米国では類薬も含めて自動車運転能力試験の成績が重視されているが、本剤の自動車運転能力試験の成績からは、本剤低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）の服用翌日の日中の機能に対する影響に関して、本邦の既承認の類薬を上回るリスクは示唆されていないことを踏まえると、添付文書において自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起することを前提とすれば、本剤の服用翌日の日中の機能に及ぼす影響が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考える。したがって、米国における審査状況及び類薬の状況を考慮した場合にも、本剤低用量（非高齢者 20 mg/日、高齢者 15 mg/日）を開始及び推奨用量に設定することは可能であり、現時点で本剤を本邦の医療現場に提供することは可能と考える。なお機構は、本剤の服用翌日の日中の機能に対する影響及び医療現場に対する注意喚起の適切性については、製造販売後調査等の安全性情報に基づき、今後も引き続き十分に検討する必要があると考える。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、不眠症患者を対象として、睡眠時随伴症、ナルコレプシー様症状、転倒、自殺関連有害事象、呼吸機能関連有害事象、反跳性不眠及び退薬症候の発現状況、日中の機能に及ぼす影響、依

存性及び乱用のリスク、二次性不眠症患者における本剤の有効性及び安全性、患者背景（年齢、性別、BMI 等）や併用薬剤が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、食事のタイミングが本剤の有効性に及ぼす影響等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、不眠症患者を対象に、目標症例数として 3000 例、1 症例当たりの観察期間を 6 ヶ月及び後観察期間を 30 日間とした使用成績調査を実施することを説明した。

機構は、本剤は新規の作用機序を有すること、海外でも製造販売後の使用経験がないことを踏まえ、医療現場における適正使用推進の方策について説明するよう求めた。

申請者は、新規の作用機序を有する本剤の適正使用に必要な情報については、下記の活動を通して医療現場に周知する予定であることを説明した。

- 患者及び医療従事者向けの情報提供資料を作成・配布する。
- 不眠症の専門医又は不眠症治療薬を処方する機会の多い医師の所属する学会と連携し、各学会との共催セミナーの開催や学会誌等を活用し本剤の安全性情報の提供等を適切に行う。

また申請者は、本剤の他の不眠症治療薬と併用した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は存在しないことを勘案し、適正使用の観点から、他の不眠症治療薬との併用時の有効性及び安全性は確立していないことについては、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項にも追記することを説明した。

機構は、提示された製造販売後調査の内容及び適正使用推進の方策について了承するが、当該調査を速やかに実施し本剤の有効性及び安全性を確認するとともに、新たな安全性の情報が得られた場合や関係するガイドラインにおいて適正使用の指針等が示された場合には、関連学会との連携等も介し速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 中等度の CYP3A 阻害剤との併用について

本剤と中等度の CYP3A 阻害剤との併用は推奨できないとする機構の考えは専門協議において支持されたことから、機構は、中等度の CYP3A 阻害剤との併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、やむを得ず併用する際は患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する旨を添付文書に記載し注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

また機構は、中等度の CYP3A 阻害剤と本剤の適切な用量での併用投与が推奨されるべきこと、専門協議における議論を踏まえ、CYP3A 阻害剤と併用しない場合にも治療継続のための一時的な減量等に対処可能な製剤規格が臨床現場に提供されるべきことを踏まえ、本剤 15 mg 錠より低含量の製剤の開発を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査等により集積される本剤の安全性データ及び使用実態並びに医療現場からの要望も踏まえ、低含量製剤の開発を検討していく考えであることを説明した。

機構は、以上について了承した。

(5) 審査期間の延長について

工程適格性確認（以下、「PPQ」）において、製造工程におけるいくつかの逸脱が認められたため、申請者においてこれらの逸脱が生じた要因の調査及び再 PPQ の実施が必要となった。このため、予定されていた GMP 適合性調査の開始時期が大幅に遅延し、それに伴い、本品目の審査期間が延長した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
42	16	表 16 20 mg 群/女性/BMI 区分全体: 0.351 (0.276, 0.466) [180]	表 16 20 mg 群/女性/BMI 区分全体: 0.351 (0.276, 0.466) [179]
		表 16 20 mg 群/全体/BMI 区分全体: 0.343 (0.271, 0.451) [282]	表 16 20 mg 群/全体/BMI 区分全体: 0.343 (0.271, 0.451) [281]
54	6	薬物動態については「(ii) <審査の概略> (2) 1) 人種（日本人及び外国人）」の項参照	薬物動態については「(ii) <審査の概略> (1) 1) ①人種（日本人及び外国人）」の項参照
56	8	高齢者における用量設定については「(ii) <審査の概略> (2) 2) 年齢（非高齢者及び高齢者）」の項参照	高齢者における用量設定については「(ii) <審査の概略> (1) 1) ②年齢（非高齢者及び高齢者）」の項参照
57	13	表 27 sTSTm/1 ヶ月時/高齢者/プラセボ群/ベースライン: 314.5 ± 64.8 (155)	表 27 sTSTm/1 ヶ月時/高齢者/プラセボ群/ベースライン: 314.5 ± 64.8 (153)
78	脚注	激越、激越の増悪、精神的激越、易興奮性の増悪、易興奮性、逆上、興奮性亢進、極度の興奮性亢進、過度の興奮状態、 激越の増悪 、夜間激越、	激越、激越の増悪、精神的激越、易興奮性の増悪、易興奮性、逆上、興奮性亢進、極度の興奮性亢進、過度の興奮状態、夜間激越、
82	15	臨床試験における発現状況は「(3) 2) 持越し効果について」の項参照	臨床試験における発現状況は「(4) 2) 持越し効果について」の項参照
89	脚注	「(ii) <審査の概略> (5) 1) QT/QTc 間隔に対する影響」の項参照	「(ii) <提出された資料の概略> (5) 1) QT/QTc 間隔に対する影響」の項参照

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 不眠症

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