

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	4
付録一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.5.1 製品開発の根拠.....	8
2.5.1.1 本剤の薬理学的分類.....	8
2.5.1.2 本剤の化学的、薬理学的作用機序.....	8
2.5.1.3 適応症.....	8
2.5.1.4 製品開発の科学的背景.....	8
2.5.1.5 臨床開発の概要.....	11
2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言.....	14
2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守.....	16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	17
2.5.2.1 バイオアベイラビリティ.....	17
2.5.2.2 製剤開発及び生物学的同等性.....	17
2.5.2.3 薬物濃度測定法.....	19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	20
2.5.3.1 スボレキサントの薬物動態で临床上重要ではないと規定する変動範囲.....	20
2.5.3.2 スボレキサントの薬物動態.....	20
2.5.3.3 スボレキサントの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因.....	22
2.5.3.4 外因性要因及び薬物相互作用.....	23
2.5.3.5 薬力学試験及び特別な安全性試験.....	24
2.5.3.6 薬物動態-薬力学関係.....	24
2.5.4 有効性の概括評価.....	26
2.5.4.1 有効性の臨床試験の要約.....	26
2.5.4.2 主要な有効性の評価項目及び評価時点.....	26
2.5.4.3 有効性解析対象集団の患者背景.....	27
2.5.4.4 統計解析の概観.....	28
2.5.4.5 有効性の結果.....	28
2.5.4.5.1 第Ⅲ相有効性検証試験（028試験、029試験並びに028試験及び029試験の併合）.....	28
2.5.4.5.1.1 睡眠維持効果.....	29
2.5.4.5.1.2 入眠効果.....	32
2.5.4.5.1.3 第Ⅲ相有効性検証試験における用量反応性.....	35
2.5.4.5.2 長期投与時の有効性.....	37

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.6	重要な背景因子別の有効性への影響	38
2.5.4.7	有効性の探索的評価項目	40
2.5.4.8	結論	41
2.5.5	安全性の概括評価	42
2.5.5.1	安全性データの収集及び評価方法	42
2.5.5.1.1	安全性評価に関する特別な考慮	42
2.5.5.1.1.1	特に注目すべき有害事象の評価	42
2.5.5.1.1.2	不眠症治療薬に関連した安全性の評価	43
2.5.5.1.1.3	中枢神経系に作用する新規の化合物の安全性評価	44
2.5.5.1.1.4	外部データモニタリング委員会	44
2.5.5.1.1.5	肝機能検査値（AST 及び ALT）増加の評価	44
2.5.5.2	安全性の評価計画	45
2.5.5.3	用量別の曝露期間	45
2.5.5.4	患者背景及び安全性データベースの限界	46
2.5.5.5	患者の内訳	46
2.5.5.6	有害事象の解析	47
2.5.5.6.1	有害事象の要約	47
2.5.5.6.2	比較的良好にみられる有害事象	47
2.5.5.6.3	死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止	48
2.5.5.7	バイタルサイン、臨床検査値及び心電図	49
2.5.5.8	内因性要因	50
2.5.5.9	外因性要因	51
2.5.5.10	不眠症治療薬に関連した安全性の考察	52
2.5.5.10.1	退薬症候	52
2.5.5.10.2	反跳性不眠	52
2.5.5.10.3	持越し効果	52
2.5.5.10.4	その他の睡眠に関連した事象	55
2.5.5.10.5	呼吸器系の安全性データ	56
2.5.5.11	中枢神経系に作用する新規の化合物に関連した安全性	57
2.5.5.11.1	薬物乱用の可能性の評価	57
2.5.5.11.2	過量投与	58
2.5.5.11.3	自殺念慮又は自殺行為	58
2.5.5.11.4	オレキシンの作用機序に関連した安全性	59
2.5.5.12	外国での市販後の使用経験	60
2.5.5.13	結論	60
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	61
2.5.7	参考文献	63

表一覧

	頁
表 2.5: 1 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験.....	13
表 2.5: 2 睡眠維持の評価項目（sTSTm、WASO 及び sWASOm）の ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs. プラセボ群）（経時測定データ解析、FAS、028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合）	30
表 2.5: 3 入眠の評価項目（sTSOm 及び LPS）の ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs. プラセボ群）（経時測定データ解析、FAS、028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合）	33
表 2.5: 4 特に注目すべき有害事象及び評価した安全性の懸念点.....	43

図一覧

	頁
図 2.5: 1 睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差及び 95%信頼区間(スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群) (028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合)	30
図 2.5: 2 睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の 群間差及び 95%信頼区間(スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群) (028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合)	32
図 2.5: 3 入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差及び 95%信頼区間 (スボレキサント高用量群 vs.プラセボ群) (028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合)	34
図 2.5: 4 入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差及び 95%信頼区間 (スボレキサント低用量群 vs.プラセボ群) (028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合)	35
図 2.5: 5 睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差及び 95%信頼区間 (スボレキサント高用量群 vs.低用量群) (028 試験と 029 試験の併合)	36
図 2.5: 6 入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差及び 95%信頼区間 (スボレキサント高用量群 vs.低用量群) (028 試験と 029 試験の併合)	37

付録一覧

	頁
付録 2.5: 1 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の主なデザインの特徴及び有効性の目的	68
付録 2.5: 2 睡眠関連の主な用語とその定義	70
付録 2.5: 3 各試験の有効性評価項目及び評価時点	73
付録 2.5: 4 統計手法の詳細（有効性）	74
付録 2.5: 5 睡眠維持の評価項目（sTSTm、WASO 及び sWASOm）の ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント低用量群 vs. プラセボ群）（経時測定データ解析、FAS、028 試験、029 試験及び 2 試験の併合）	77
付録 2.5: 6 sTSTm、sTSOm 及び sWASOm（分）のベースラインからの経時的変化量の 調整平均及び 95%信頼区間（治療期、経時測定データ解析、FAS、009 試験）	78
付録 2.5: 7 ISI スコアの合計のベースラインからの変化量（経時測定データ解析、FAS-e-Diary、028 試験及び 029 試験の併合）	79
付録 2.5: 8 ISI スコアの合計のベースラインからの変化量（治療期、経時測定データ解析、FAS、009 試験）	80
付録 2.5: 9 併合した第Ⅲ相試験の安全性パラメータ	81
付録 2.5: 10 用量別の曝露状況 第Ⅲ相試験の併合解析対象集団（治療期、延長期及び退薬期、028、029 及び 009 試験）	82
付録 2.5: 11 患者の内訳 第Ⅲ相試験の併合解析対象集団（0～3 ヶ月、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）	82
付録 2.5: 12 第Ⅲ相試験の主な有害事象発現率 第Ⅲ相試験の併合解析対象集団（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（0～3 ヶ月、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）	83
付録 2.5: 13 第Ⅲ相試験の死亡例一覧（安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験）	84

略号及び用語の定義

略 号	定 義	
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AHI	Spnea hypopnea index	無呼吸・低呼吸指数
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
BZD	Benzodiazepines	ベンゾジアゼピン
CGI-I	Clinical global impressions-improvement	医師の改善度の印象
CGI-S	Clinical global impressions-severity	医師の重症度の印象
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	—
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DSM-IV-TR	Diagnostic and statistical manual of mental disorder-category IV-text revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（新訂版）
DSST	Digit symbol substitution test	—
EDS	Excessive daytime sleepiness	日中の過剰な眠気
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
EU	European union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GABA	γ -Aminobutyric acid	—
HD	High dose	高用量
ICH	International conference on harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISI	Insomnia severity index	—
IVIVC	<i>In vitro-in vivo</i> correlation	<i>in vitro in vivo</i> 相関
LD	Low dose	低用量
LDA	Longitudinal data analysis	経時測定データ解析
LPS	Latency to persistent sleep	持続睡眠潜時
m	Mean	治験実施計画書に定めた期間の平均
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MK	Suvorexant	スボレキサント
MK-4305	Suvorexant	スボレキサント
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
OX ₁ R	Orexin R1 receptors	オレキシン受容体1
OX ₂ R	Orexin R2 receptors	オレキシン受容体2
PBO	Placebo	プラセボ
PGI-I	Patient global impressions-improvement	患者の改善度の印象
PGI-S	Patient global impressions-severity	患者の重症度の印象
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	医薬品医療機器総合機構
PQ コホート	PQ cohort	PSG 検査と質問票の両方を実施する集団
PSG	Polysomnography	ポリソムノグラフィ

略号及び用語の定義

略 号	定 義	
Q コホート	Q cohort	質問票のみを実施する集団
QIDS-SR16	Quick inventory of depressive symptomatology	簡易抑うつ症状尺度
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
s	Subjective	主観的評価項目
SaO ₂	Arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SDLP	Standard deviation of lane position	側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差
SE	Sleep efficiency	睡眠効率
SOL	Sleep onset latency	入眠潜時
sQUAL	Subjective sleep quality	主観的睡眠の質
sREFRESHED	Subjective refreshed upon awakening	主観的目覚めの爽快感
sTSO	Subjective time to sleep onset	主観的睡眠潜時
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake after sleep onset	主観的中途覚醒時間
TSO	Time to sleep onset	睡眠潜時
TQT	Thorough QT	—
TST	Total sleep time	総睡眠時間
US	United States	米国
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログ尺度
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

スボレキサントは、2種類のオレキシン受容体 R1及び R2 (OX₁R 及び OX₂R) に対する選択性の高いデュアルアンタゴニスト (DORA) である。すなわち本剤は、覚醒を促進する神経伝達物質であるオレキシン A 及び B のオレキシン受容体 (OX₁R 及び OX₂R) に対する結合を阻害することで、覚醒促進ニューロンの活性を抑制し、脳が覚醒状態から睡眠状態へ移行する生理的過程を促進して睡眠を促す。一方で、スボレキサントは γ -Aminobutyric acid (GABA)、セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、メラトニン、ヒスタミン、アセチルコリン又は鎮静剤が結合する受容体に対する薬理学的活性は有していない[資料4.2.2.4: PK005]。

2.5.1.2 本剤の化学的、薬理学的作用機序

スボレキサントは経口即放性固形製剤として開発され、有効成分としてスボレキサント、素錠に含まれる添加物は、コポリビドン（高分子安定剤であるポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体）、乳糖水和物（賦形剤）、結晶セルロース（賦形剤）、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤）及びステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）である。また、本剤は、味のマスクング、錠剤間の識別性、素錠の斑状の外観をマスクすることを考慮し、オパドライ II[®] (39K シリーズ) フィルムコートを用いてコーティングされている。患者の年齢、忍容性及び有効性に基づいたスボレキサントの1日投与量を考慮し、4種類の含量の錠剤（15 mg、20 mg、30 mg 及び40 mg）が開発された。この4製剤は、異なる3色のオパドライ II[®] 及び2種類の錠剤形状により以下のように識別される。

- ・ 40 mg 錠：ごくうすい緑色、楕円形
- ・ 30 mg 錠：ごくうすい黄色、円形
- ・ 20 mg 錠：白色、円形
- ・ 15 mg 錠：白色、楕円形

スボレキサントの化学的及び製剤学的性質の詳細は[2.3.P.2.1 項]に示す。

なお、40 mg 錠及び30 mg 錠は、承認審査の結果による用法・用量の変更を受け[1.8.3 項]、専門協議後に医薬品製造販売承認申請の取下げを行った。

2.5.1.3 適応症

スボレキサントの適応症は不眠症（入眠困難又は睡眠維持困難の症状をもつ）である。

2.5.1.4 製品開発の科学的背景

不眠症の診断と治療の現状

既存生物のほとんどが、概日周期に同調し、生体機能を規則的に変動させている。覚醒と睡眠

の移相は哺乳類でよくみられ、睡眠はすべての生物にとって欠かせないものである。長期にわたる睡眠不足は、生物に不可欠な様々な恒常性維持に影響を及ぼし、極度の睡眠不足では死に至る場合もある。睡眠の機能及びその必要性については、科学的な議論が活発になされている。基礎研究で裏付けられた神経学的理論では、睡眠は、重要な恒常性を日々再校正・回復し、エネルギー保存を周期的に促進し、重要な神経系が情報処理、記憶及び神経伝達のコード化及び定着化に必要とする情報伝達の遮断時間を提供する[資料5.4: 717]。このように睡眠は、生物学的にも明らかに必要であり、不眠症のように、睡眠が不十分な場合にはヒトに大きな影響を及ぼす。

不眠症は、総人口の約10～30%（成人人口の最大3分の1）に発症し、そのうち半数以上が活力低下、記憶障害及び集中力の欠如などの著しい日中の機能低下を引き起こしている[資料5.4: 41] [資料5.4: 45]。不眠症患者では、うつ病、不安障害及び生活の質の低下が多くみられ、心身の健康が大きく損なわれている場合が多い。若年成人にみられるより強固な睡眠構造パターンは、加齢とともに崩れ、睡眠が維持できず、早起きとなり、そのため65歳以上の高齢者では睡眠不足を感じる人が多い（高齢者の最大50%は睡眠不足を訴えている）。また、不眠症患者は不眠症でない患者に比べ、より多くの健康上の問題を抱えており、医療機関の受診頻度が高い。米国での不眠症治療の推定年間費用は約160億ドルである[資料5.4: 117]。

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

現在の不眠症の薬物療法の選択肢は限られており、すべての患者のニーズを満たしていない。不眠症の治療は、中枢神経系全体の抑制性神経伝達物質 GABA の活性を促進させ、中枢神経系全体を抑制して睡眠を誘発するベンゾジアゼピン（BZD）系不眠症治療薬及び「Z-drug」と呼ばれる非 BZD 系不眠症治療薬（ゾルピデム、エスゾピクロン及び zalepron など）が主流となっている[資料5.4: 804] [資料5.4: 806]。これらの副作用としては、翌日の鎮静作用の持越し効果、記憶への悪影響、幻覚（トリアゾラム等で発現）、反跳性不眠（特に半減期の短い薬剤でみられる）、退薬症候の可能性及び身体的又は精神的依存性などがあげられる[資料5.4: 51]。BZD 系不眠症治療薬及び非 BZD 系不眠症治療薬はノンレム睡眠の stage 2を延長することで治療効果を発現するが、より深い睡眠段階及びレム睡眠の時間を短くする。

米国では、これらの薬剤に加え鎮静作用を有する抗うつ剤であるトラゾドンが不眠症治療薬としてよく処方されている。しかし、トラゾドンは不眠症の適応をもたず、日中の眠気、起立性低血圧、浮動性めまい、持続勃起症といった問題となる副作用があり、さらに、うつ病ではない患

者では薬剤耐性が認められている[資料5.4: 34] [資料5.4: 35] [資料5.4: 36] [資料5.4: 93]。また、トラゾドン及びその他の鎮静作用を有する抗うつ薬の不眠症に対する有効性の有力な根拠はほとんど得られていない。また、近年、米国で三環系抗うつ剤の1つであるドキセピンの低用量(Silenor[®])及びメラトニン受容体アゴニストのラメルテオン (Rozerem[®]) が一部の不眠症症状に対して承認されたが、これらの治療薬は睡眠維持及び入眠の両方の症状を有する大半の患者にとって有効な単剤療法とはならないことが考えられる。本邦での状況は、[1.5.1 項]に示す。

不眠症治療への新しいアプローチとしてのオレキシン受容体アンタゴニスト

不眠症の病態生理は完全には解明されていないが、不眠症は、遺伝的、精神的、肉体的及び環境的要素など様々な根本的な要因を有する疾患と考えられている。最近の研究で、不眠症患者は、睡眠中だけでなく、24時間通して強い覚醒（又は過覚醒）状態にあることが明らかになった[資料5.4: 423] [資料5.4: 426]。原発性不眠症患者には、脳波の速波の増加、睡眠中のホルモン分泌異常 [睡眠中のコルチゾール及び副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌増加等]、夜間のメラトニン分泌減少、脳内及び身体代謝活動の上昇、並びに睡眠中の心拍数及び交感神経系活動の上昇がみられる[資料5.4: 423] [資料5.4: 790]。これらの症状の根本的な要因を確認するため活発な研究が進行中であるが、不眠症症状の原因の1つに、以下に述べるオレキシン系の持続的な活性が関与している可能性を考慮するのは興味深い。

1998年にオレキシンが桜井らによって発見され、覚醒及び睡眠の調節に関する重要な新しい見解が示された[資料5.4: 271] [資料5.4: 278]。オレキシンニューロンは、視床下部外側野に局在し、脳内に広く投射し、覚醒レベルの維持に重要な役割を果たしている青斑核及び結節乳頭核などの神経核を活性化させる。これらの神経核はオレキシン受容体を発現しており、覚醒を制御している[資料5.4: 48]。オレキシンニューロンは、まず、プレプロホルモンであるオレキシン神経ペプチドを産生し、ペプチド系神経伝達物質であるオレキシン A 及び B を生成する[資料5.4: 3]。オレキシンは、睡眠覚醒制御に関わる皮質、視床、視床下部などの神経回路に存在する2種類の G 蛋白質共役型受容体であるオレキシン受容体 OX₁R 及び OX₂R に対し、高い選択性で作用する。

オレキシン受容体アンタゴニストは、選択的阻害作用により、覚醒を促進する神経伝達物質であるオレキシン A 及び B の OX₁R 及び OX₂R との結合を一時的に阻害することで、脳が覚醒状態から睡眠状態へと移行する生理機能を促進させることがわかっている。不眠症患者を対象とした試験で異なる4種類のオレキシン受容体アンタゴニストの Proof-of-concept が示されている[資料5.4: 716] [資料5.4: 725] [資料5.4: 727] [資料5.4: 791]。

オレキシン受容体アンタゴニストであるスボレキサントは、2種類のオレキシン受容体 (OX₁R 及び OX₂R) に対して高い選択性をもつアンタゴニストで、神経伝達系のオレキシン受容体の下流にあり覚醒を調節する脳幹及び大脳の神経核の活性を抑制した結果、睡眠を引き起こす。スボレキサントは、BZD 系、非 BZD 系及びバルビツール酸系不眠症治療薬又はその他の睡眠作用のある薬剤とは化学構造的に異なり、GABA 系への相互作用に伴う内因性骨格筋弛緩作用及び抗不安作用をもたない。比較的数が少なく、ややかたまって局在している約70,000個のオレキシンニューロンによる覚醒誘発に対してスボレキサントが拮抗することで睡眠を促進しており、より広

く分布する抑制性 GABA 作動性ニューロンの活性による作用[資料5.4: 718]よりも有用となる可能性のある、新しいタイプの不眠症治療薬となることが期待される。

本申請資料で示したデータは、スボレキサントが、入眠困難又は睡眠維持困難の症状を伴う不眠症に対して、短期的及び長期的な有効性及び安全性を示し、短期間のみに処方を制限する必要のない不眠症治療薬であることを示している。

2.5.1.5 臨床開発の概要

スボレキサントの臨床開発は、スボレキサントが不眠症の睡眠維持及び入眠の改善効果を示し、短期的及び長期的に有効で、忍容性が良好であることを確認する目的で実施した。本臨床開発は、不眠症を適応症とした世界同時申請（米国及び日本、並びにその他の地域）を目指したものである。

スボレキサントは、全世界でまだ承認されておらず、スボレキサントの臨床開発は、以下の3つの主要な段階で進めた。

- 1) 第Ⅰ相試験では、健康成人及び特別な患者集団（娯楽目的の多剤使用者、中等度の肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者等）を対象として32試験を実施し、スボレキサントの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の影響を評価した。軽度から中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者、軽度から中等度の OSA 患者及び健康成人を対象とした安全性試験では、スボレキサントの呼吸器への影響を検討した。自動車運転能力試験では、単回投与及び定常状態での非高齢者及び高齢者での運転能力への影響から、持越し効果を評価した。第Ⅰ相試験の結果の要約を[2.5.3 項]に、詳細は[2.7.2 項]に記載する。第Ⅰ相試験には不眠症患者は組み入れなかった。
- 2) 後期第Ⅱ相では、用量反応試験（006試験）を実施し、不眠症患者を対象にスボレキサントの有効性及び安全性を確認し、第Ⅲ相試験で用いる用量を決定した。
- 3) 第Ⅲ相では、以下の3つの多施設共同プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験を実施し、不眠症患者でのスボレキサントの有効性及び安全性を検証した。
 - ・ 2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）
 - ・ 第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）

3つの第Ⅲ相試験の要約を以下に記載し、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を[表2.5: 1]に示す。

不眠症患者を対象としたスボレキサントの後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、全体で2,027例の不眠症患者（うち非高齢者1,198例、高齢者829例）にスボレキサントを投与した。

2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、3ヵ月間の治療期でスボレキサントの有効性及び安全性を評価した。この2試験は類似したデザインであり、非高齢者及び高齢者を対象とし、複数の評価項目（有効性の主観的及び客観的評価項目）を同時に評価した。

後期第Ⅱ相試験（006試験）の結果から、第Ⅲ相試験での非高齢者（65歳未満）に対する主要な

用量を40 mg（スボレキサント高用量）と設定した。また、第Ⅰ相試験で高齢者の曝露量が非高齢者と比べやや高かったため、第Ⅲ相試験での高齢者の用量は30 mg（スボレキサント高用量）と設定した。スボレキサント高用量投与時の曝露量は、非高齢者及び高齢者で類似すると判断し、非高齢者と高齢者を併合して有効性及び安全性を解析することが可能であると考えた。

これらの2試験（028試験及び029試験）で、スボレキサント低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）も評価したが、スボレキサント高用量群と比べ症例数が少なかった。そこで、スボレキサント低用量の効果をより高い精度で推定するため、2つの試験データを併合解析した。

非高齢者及び高齢者の不眠症患者を対象とした第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では、12ヵ月間の治療期でスボレキサント高用量の主観的な有効性及び長期安全性を評価した。009試験では、12ヵ月間の治療期の終了後に2ヵ月間の退薬期を設け、12ヵ月時以降（14ヵ月時まで）の継続投与時の安全性及び有効性データを得た。028試験では、3ヵ月間の治療期終了後、3ヵ月間の任意の延長期を設け、スボレキサント高用量及び低用量の最長6ヵ月間の長期安全性データを得た。本邦での状況は、[1.5.1 項]に示す。

表 2.5: 1 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

Trial ID	Design Control Type	Duration	Trial Objective	Trial and Control Drugs Dose, Route & Regimen	No. Patients By Arm Randomized and Completed
PHASE 2b					
Dose Finding (PN006)	Phase 2b, multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, 2-period adaptive crossover PSG trial	4-week treatment phase in each period	- Evaluate Efficacy at Night 1 and Week 4 by polysomnographic (PSG) endpoints of sleep efficiency (SE). - Evaluate the safety and tolerability of MK-4305 in patients with primary chronic insomnia	<u>Suvorexant</u> • MK-4305 10 mg • MK-4305 20 mg • MK-4305 40 mg • MK-4305 80 mg <u>Placebo</u>	Total: 254 • MK 10 mg: 62 • MK 20 mg: 61 • MK 40 mg: 59 • MK 80 mg: 61 • PBO: 249 Completed: 228
PHASE 3 PIVOTAL STUDIES					
Pivotal Efficacy 1 (PN028)	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, trial	3-month Treatment Phase followed by 3-month Extension Phase	- Evaluate the safety and tolerability of MK-4305 in patients with primary chronic insomnia - Evaluate efficacy at Week 1, Month 1, and Month 3 by patient-reported outcomes of subjective total sleep time (sTST), time to sleep onset (sTSO), and wake after sleep onset (sWASO), and at Night 1, Month 1, and Month 3 by polysomnographic (PSG) endpoints of latency to persistent sleep (LPS) and wake after sleep onset (WASO).	<u>High Dose MK-4305</u> • MK-4305 40 mg (non-elderly) • MK-4305 30 mg (elderly) <u>Low Dose MK-4305</u> • MK-4305 20 mg (non-elderly) • MK-4305 15 mg (elderly) <u>Placebo</u>	<u>Treatment Phase</u> Total treated: 1021 • LD: 254 • HD: 383 Completed: 916 <u>Extension Phase</u> Total: 423 • LD: 100 • HD: 172 • PBO: 151 Completed: 377
Pivotal Efficacy 2 (PN029)	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial	3-month Treatment Phase		<u>High Dose MK-4305</u> • MK-4305 40 mg (non-elderly) • MK-4305 30 mg (elderly) <u>Low Dose MK-4305</u> • MK-4305 20 mg (non-elderly) • MK-4305 15 mg (elderly) <u>Placebo</u>	<u>Treatment Phase</u> Total treated : 1009 • LD: 239 • HD: 387 Completed: 881
Long Term Safety (PN009)	Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, long term safety trial	12-month double-blind Treatment Phase followed by a 2-month Randomized Discontinuation Phase	Evaluate long term safety of MK-4305 in patients with primary chronic insomnia	<u>High Dose MK-4305</u> • MK-4305 40 mg (non-elderly) • MK-4305 30 mg (elderly) <u>Placebo</u>	Treatment Phase Total treated: 779 • MK: 521 • PBO: 258 Completed: 484 Randomized Discontinuation Phase Total entered: 484 • MK/MK: 156 • MK/PBO: 166 • PBO/PBO: 162 Completed: 470

2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言

スボレキサントの臨床開発は、関連する規制当局のガイダンスを基に計画し、その他の重要な時期にも、本剤の臨床開発が製造販売承認申請の要件を満たすよう、規制当局に助言を求めた。臨床開発計画を決定するうえで参考にした米国、日本、[REDACTED] 及び [REDACTED] の規制当局からの正式な助言を以下に示す。

米国

後期第Ⅱ相試験終了後の米国食品薬品局（FDA）との会議での助言[資料5.4: 710]に基づき、第Ⅲ相試験に以下の内容を取り入れた。

- ・ 第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の試験デザインに以下の内容を取り入れた。
 - （1） 3ヵ月間の二重盲検の治療期を設け、有効性の主要評価時点を3ヵ月時とする。
 - （2） 有効性の客観的及び主観的評価項目を共に主要評価項目とし、各試験内の主要評価項目間の多重性を強く制御する方法を用いる。
 - （3） 主要解析集団として年齢区分（非高齢者及び高齢者）を併合して解析する。
 - （4） 年齢区分（非高齢者、高齢者）別に2つの用量（高用量及び低用量）を評価する。
- ・ 睡眠維持の主観的評価項目には、主観的中途覚醒時間（sWASOm）の補足的解析を含めた[資料5.4: 708]。
- ・ 持越し効果及び薬物乱用の可能性がある事象を評価する方法を臨床試験計画に含めた。

申請者は、FDA の規制物質管理官（Controlled substance staff）との初回面談及びその後の助言[資料5.4: 714]に基づき、薬物乱用試験の用量、試験デザイン及び評価項目について合意した[資料5.3.4.1: P025]。FDA の助言を基に、臨床開発でモニタリングする薬物乱用の可能性がある事象を設定した[資料5.4: 665]。

[REDACTED] は、[REDACTED] で [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] に同意し、さらなる [REDACTED] を提案した。申請者は、[REDACTED] での [REDACTED] の意見を基に、[REDACTED] 年 [REDACTED] 月、[REDACTED] への追加提出資料の一部として [REDACTED] [REDACTED] を提出した [REDACTED] [REDACTED] を[資料5.3.1.3: R609]に示し、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] に示す。

日本

後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）の日本人の有効性及び安全性結果を提示後に実施した医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言[1.13.2.4 項]に基づき、以下の臨床開発を計画した。

-
- A horizontal bar chart with the y-axis labeled 'Age' and the x-axis labeled 'Percentage'. The chart shows the percentage of respondents who believe the U.S. should take action to address climate change, broken down by age group. The bars are black with white error bars. The data is as follows:
- | Age Group | Percentage (%) |
|-----------------|----------------|
| 18-29 | ~75 |
| 30-49 | ~95 |
| 50-69 | ~98 |
| 70+ | ~92 |
| 18-29 (younger) | ~72 |
| 30-49 (younger) | ~95 |

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

各臨床試験の必須文書の保管を含む試験デザイン、実施及び解析は、同様の試験での標準的な試験手法に従って実施された。すべての臨床試験は、GCP を遵守して実施し、被験者に対しては倫理的に実施した。ただし、データの整合性に問題のあった2つの実施医療機関〔第Ⅰ相試験（005試験）の1施設及び第Ⅲ相試験（029試験）の1施設〕を除く。これらの実施医療機関でのデータの評価は開鍵前に決定し、有効性及び安全性データの解釈に影響を与えない方法で対処した。これらの GCP に関する問題及び影響するデータの取扱いは、治験総括報告書[資料5.3.3.3: P005] [資料5.3.5.1: P029]に示す。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

製剤開発、製剤特性、経口バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する特徴を明らかにする生物薬剤学試験の要約を[2.7.1 項]に示す。すべての生物薬剤学試験は健康被験者を対象として実施した。個々の試験結果を[2.7.1.2 項]に示す。

2.5.2.1 バイオアベイラビリティ

スボレキサントは、溶解性が低く膜透過性が高いというその本来の生物薬剤学的特性から、生物薬剤学的製剤分類（BCS）のクラス2の化合物に分類される。スボレキサントは BCS クラス2の化合物であることから、溶解度又は製剤の溶出性が経口投与時のバイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある。したがって、吸収性に影響を与える可能性がある原薬や製剤の物理的・化学的特性（原薬の物性や崩壊性等）を評価し、処方変更がバイオアベイラビリティに与える影響を最小限に抑えることとした[2.7.1.1 項]。

スボレキサント40 mg 第Ⅲ相試験用製剤（PhⅢ用製剤）を用いて、薬物動態に対する食事の影響を高脂肪食及び低脂肪食（標準的朝食）で評価した。高脂肪食又は低脂肪食を摂食後にスボレキサントを投与した際の吸収の程度は、絶食下投与した際の吸収の程度と同程度であった。摂食後投与した際のスボレキサントの吸収速度の変化〔最高血漿中濃度（ C_{max} ）の増加及び最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）の延長〕は、スボレキサント錠の崩壊に対する食事の影響の関与が考えられるが、絶食下投与した際と比べてその差は小さく、臨床的に重大であるとは考えられない。スボレキサントは食事の摂取に関わりなく投与しても差し支えなく、このことは食事の制限を設けずに実施した後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験より得られた良好な安全性及び有効性成績に裏付けられている[2.7.1.3.3 項]。ただし、摂食後投与では T_{max} の延長から入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、スボレキサントの食事と同時又は食直後の服用は避けるよう注意する必要がある。

モデル解析により、スボレキサントの絶対的バイオアベイラビリティを評価した結果、スボレキサント10、20、40及び80 mg を投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは0.82、0.63、0.47及び0.37で、スボレキサントは中程度～高いバイオアベイラビリティを示した。この推定値は、スボレキサントの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} の増加が用量比例性よりも下回って増加すること並びに非臨床試験で得られたバイオアベイラビリティと一致している[2.7.1.3.2 項]。

2.5.2.2 製剤開発及び生物学的同等性

臨床開発では、主に2種類の即放性製剤を用いた。初期の第Ⅰ相試験では、XXXXXXXXXXを用いてXXXXXXXXXXにより製した開発初期製剤（FFP 製剤）を使用し、多くの第Ⅰ相試験に加えて後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、XXXXXXXXXXを用いた第Ⅱ相試験用製剤（PhⅡ用製剤）又は PhⅢ用製剤を使用した[表2.7.1.1]。

PhⅡ用製剤は、FFP 製剤を用いて実施した第Ⅰ相試験（食事の影響のパイロット評価）でみられた食事の影響を緩和するように設計した製剤であり、薬物動態のばらつきを低下させ、FFP 製

剤と比較して食事の摂取にかかわらず良好な薬物動態プロファイルが得られる可能性があること、また、製造の観点からも潜在的に利点があることが示されていたことから、その後の第Ⅰ相試験及び後期Ⅱ相試験には PhⅡ用製剤を用いることとした。PhⅢ用製剤は、PhⅡ用製剤と成分は同一であり、また添加剤の配合目的も同一である。PhⅢ用製剤と PhⅡ用製剤の違いは、[REDACTED] である [REDACTED] の濃度を [REDACTED] %から [REDACTED] %に [REDACTED]、また着色剤を非機能性フィルムコーティング剤に加えた点である。PhⅢ用製剤は、主要な第Ⅲ相試験の他に特定の第Ⅰ相試験で使用了。本邦における「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」を参考にし、各種 pH 条件で両製剤の溶出挙動を比較した結果、大きな差異は認められなかったことから、開発段階において、後期第Ⅱ相試験（006試験）及び第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）に使用した PhⅡ用製剤及び第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）に使用した PhⅢ用製剤間のヒトによる生物学的同等性試験を実施する必要はないと判断した[2.7.1.1.1.2 項]。PhⅢ用製剤から市販用製剤では、[REDACTED] に変更はないものの、含量の異なる製剤間で [REDACTED] が同一となるように、軽微な [REDACTED] の変更を行った。そこで、[REDACTED] の差が最も大きく、かつ形状の異なる2種類の 15 mg 錠（安定性試験用15 mg 錠及び PhⅢ用15 mg 錠）を用いて、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて各種試験液を用いて溶出試験を行った。その結果、両製剤の溶出挙動の同等性が示された。以上より、いずれの含量の製剤も PhⅢ用製剤から市販用製剤への [REDACTED] の変更は、溶出挙動に影響を与えないことが示唆された。これらに加え、PhⅢ用15 mg 素錠及び PhⅢ用15 mg フィルムコーティング錠について、本邦における「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」に準じて、フィルム層が溶出に対して影響を与えないことを評価し、さらに、PhⅢ用15 mg 錠（標準製剤）及び市販用製剤15 mg 錠（試験製剤）並びに PhⅢ用20 mg 錠（標準製剤）及び市販用製剤20 mg 錠（試験製剤）について B 水準で評価することにより、PhⅢ用製剤及び市販用製剤の同等性を担保する計画である。

含量の異なる4種類の製剤を用いた interchangeability 試験[2.7.1.2.6 項]により、15 mg 錠（安定性試験用製剤）及び30 mg 錠（PhⅢ用製剤）を同一用量で投与した際、両製剤は生物学的同等であることが示された。同様に、20 mg 錠（PhⅢ用製剤）及び40 mg 錠（PhⅢ用製剤）についても、同一用量で投与した際、両製剤は生物学的同等であることが示された。したがって、15 mg 錠（安定性試験用製剤）及び30 mg 錠（PhⅢ用製剤）、20 mg 錠（PhⅢ用製剤）及び40 mg 錠（PhⅢ用製剤）は、それぞれ interchangeable であることが示された。

PhⅢ用製剤の溶出は、錠剤の崩壊、それに続く [REDACTED] [REDACTED] からの薬剤の溶解の2つのステップからなる。すべての用量の PhⅢ用製剤の溶出性は大きく異ならず、[REDACTED] 分までに速やかに溶出することが確認されている。製造工程開発中に、スボレキサント錠の溶出挙動は [REDACTED]、つまり [REDACTED] の影響を受けやすいことが製剤比較試験(041試験)により明らかになった。また、崩壊時間／溶出時間及び C_{max} について、[REDACTED] の [REDACTED] を確立したことにより、崩壊性／溶出性とバイオアベイラビリティの関係を十分に理解し、処方や工程の軽微な変更がバイオアベイラビリティに与える影響を予測することが可能である [2.7.1.3.5 項]。

2.5.2.3 薬物濃度測定法

スボレキサント及び M9（血漿中の主要代謝物で、睡眠誘発作用を示さないスボレキサントの水酸化代謝物）の濃度測定は、規制当局による最新のガイダンスに従ってバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて実施した[2.7.1.1.4 項]。M9は薬理学的に不活性と考えられることから、M9の定量は少数の臨床薬理試験でのみ実施した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

スボレキサントの初期の安全性及び忍容性、薬物動態並びに薬力学の特徴を明らかにするために実施した臨床薬理試験の要約を[2.7.2 項]に示す。本臨床開発では、合計922例の被験者及び特殊集団を対象に32の第Ⅰ相試験を実施した。単回投与では240 mg まで、反復投与では1日1回100 mg までの用量を評価した。個々の試験の結果を[2.7.2.2 項]に示す。スボレキサントの薬物動態の解析には、第Ⅰ相試験及び不眠症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたデータを用いて解析した母集団薬物動態解析を含む[2.7.2.3.1 項] [2.7.2.3.2 項]。母集団薬物動態解析では、スボレキサント10～80 mg の用量範囲での薬物動態の変動に対する潜在的な共変量の影響を評価した。さらに、臨床推奨用量及び临床上重要ではないと規定する変動範囲を裏付けるために、不眠症患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたデータを用いて、曝露量-反応モデリングを実施した[2.7.2.3.5 項]。薬理作用を評価するため、また、スボレキサントの安全性プロファイルを特徴付けるため、特定の安全性評価項目を用いて薬力学試験を実施し、潜在的な持越し効果（非高齢者及び高齢者を対象とした自動車運転試験でも評価）、呼吸抑制作用、薬物乱用性、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）延長作用並びに夜間覚醒時のスボレキサントの安全性及び忍容性を、第Ⅰ相試験で評価した。

2.5.3.1 スボレキサントの薬物動態で临床上重要ではないと規定する変動範囲

これまでに得られた有効性及び安全性データ並びに曝露量-反応モデリングの結果から、非高齢者に対しては40 mg、高齢者に対しては30 mg を通常用量とすることの適切性が裏付けられた。一部の患者に対しては、低用量（非高齢者では20 mg、高齢者では15 mg）を投与する場合もある。これらの用法・用量（案）の設定根拠を[2.7.3.4 項]に示す。スボレキサントの薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響を評価するため、通常用量（非高齢者で40 mg、高齢者で30 mg）の曝露量（AUC）の0.5～1.7倍を治療濃度域（临床上重要ではないと規定する変動範囲）と定義した[2.7.2.1.3 項]。

2.5.3.2 スボレキサントの薬物動態

吸収

スボレキサントの経口吸収は比較的速やかで、スボレキサント40 mg を絶食下投与した際、約2時間〔中央値（範囲：0.5～6.0時間）〕で C_{max} に達する。このことは、予定適応症に対して適切なプロファイルである。スボレキサントを静脈内投与及び経口投与した際のデータから、スボレキサント40 mg を投与した際の絶対的バイオアベイラビリティ（F）は約47%と推定された。スボレキサントは食事の有無に関係なく投与することができ[2.7.1.3.3 項]、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でも食事の有無に関係なく投与することとした。

分布及び蛋白結合

スボレキサント静脈内投与の結果から、スボレキサント20 mg を投与した際の分布容積は48.6 L と推定された。スボレキサントを経口投与した際の中央コンパートメントのみかけの分布容積 (V_c/F) 及び末梢コンパートメントのみかけの分布容積 (V_{p1}/F) の母集団薬物動態モデルによる推定値はそれぞれ58.3 L 及び47.6 L であることから、総分布容積は105.9 L であることが示唆された。これらのデータより、スボレキサントは細胞外液腔を超えて広範囲に分布することが示唆された。スボレキサントの血漿蛋白結合率は高く (99.5%)、1~25 μM の濃度範囲では濃度に依存しない。スボレキサントはヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白のいずれにも結合する。また、スボレキサントは特異的に赤血球へは分布しないことが示されている (血液/血漿中薬物濃度比 : 0.59)。

代謝

スボレキサントは主に代謝によって消失し、主としてチトクロム P450 (CYP) 3A によって代謝される。CYP2C19による代謝はわずかである。M9は主要な血中代謝物として特定されているスボレキサントの不活性水酸化代謝物である。ヒトでは、定常状態での代謝物と未変化体の比の平均値は約0.6~1.2であり、スボレキサント及び M9がほぼ等しい濃度で存在することが示されている。スボレキサントのその他の水酸化代謝物並びに M9の抱合体及び酸化物も、排泄物中に認められた。

排泄

スボレキサントの主要排泄経路は糞便中であり、 ^{14}C スボレキサント投与量の約66%が糞中、23%が尿中で回収された。スボレキサントは主に代謝物として排泄される。ヒト糞中から未変化体の ^{14}C スボレキサントは検出されなかった。同様に、尿中の未変化体は尿中排泄量の1%未満であり、腎クリアランスは無視できる程度であることが示された。

スボレキサント20 mg を静脈内投与した際のスボレキサントの血漿クリアランス (CL) は2.92 L/hr であった。スボレキサントを経口投与した際の標準的な CL/F 値は、静脈内投与した際の絶対的バイオアベイラビリティで補正した CL 値とおおむね一致している。平均 CL/F 値及び血液/血漿中薬物濃度比 (0.59) から、対応する血中 CL/F 値は2.89 L/hr と推定された。この値は、肝血流量の5%未満であり、スボレキサントは肝クリアランスが低い薬剤であることを示している。スボレキサント40 mg を投与した際のスボレキサント見かけの終末相半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は12.2 時間であった。 $t_{1/2}$ と一致して、1日1回投与した際、投与3日までに定常状態に到達し、AUC 及び C_{max} の蓄積はわずかであった (累積係数 : 1.2~1.6)。M9の $t_{1/2}$ はスボレキサントと同程度であることから、M9の消失はその生成速度が律速であることが示唆された。

直線性／用量比例性

スボレキサントを反復投与した際のスボレキサントの薬物動態は、単回投与した際の薬物動態と一致しており、薬物動態は時間（投与日数）非依存的であることが示された。スボレキサントを10～80 mg の用量範囲で単回投与した際に対数尺度における曝露量に対する用量の傾き（90%信頼区間）は $AUC_{0-\infty}$ で0.78 (0.70, 0.86)、 C_{max} で0.58 (0.51, 0.64) であった。傾きの信頼区間が1.0を下回ったことからスボレキサントの薬物動態は10～80 mg の用量範囲では厳格な用量比例性を下回るが、用量依存的に増加することが示唆された。また、より狭い10～40 mg の範囲でも同様に厳格な用量比例性を下回るが、用量依存的に増加することが示唆された。薬物動態の非線形性は、他の非線形の要因よりもスボレキサントの吸収速度の制限が寄与しているものと考えられる。

スボレキサントの薬物動態は[2.7.2.3.1 項]に、ADME プロファイルは[2.7.2.3.1.3 項]に示す。

2.5.3.3 スボレキサントの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

不眠症患者のスボレキサントの血漿中薬物動態は、健康被験者の血漿中薬物動態と一致していた。したがって、健康被験者で認められた薬物動態の特性は不眠症患者にもあてはまる。予備的な第Ⅰ相試験のデータから、高齢被験者にスボレキサント40 mg を投与した際のスボレキサントの曝露量は、若年被験者と比べるとやや高いことが示唆された。一般的に高齢者の方が不眠症治療薬に対して感受性が高いこと、第Ⅲ相試験の用量選択時には高齢者に対するスボレキサントの使用経験が少なかったことから、非高齢被験者での40 mg の薬物動態との類似性に基づき、第Ⅲ相試験での高齢者集団の検討では、非高齢者より低い30 mg を選択した。非高齢（65歳未満）及び高齢（65歳以上）健康被験者及び患者を対象とした母集団薬物動態解析では、高齢者にスボレキサント30 mg を投与した際のスボレキサントの曝露量は、非高齢者に40 mg を投与した際と同程度であることが確認され、薬物動態の観点から、臨床開発で実施した年齢区分（非高齢者、高齢者）による用量調整以外に、用量調整を考慮する必要がないことが示された。同様に、第Ⅲ相試験で得られた15 mg を投与した際の高齢者の C_{9hr} 値は、非高齢者に20 mg を投与した際の C_{9hr} 値と同程度であった。母集団薬物動態モデルで性別、体格指数（BMI）及び人種を内因性要因として評価し、患者集団の曝露量の予測に用いた。この結果、これらの要因による薬物動態の推定変化量は、臨床上重要ではないと規定する変動範囲（部分集団間の幾何平均比が0.5～1.7）内であり、スボレキサントの薬物動態に対して臨床的に意味のある変動をもたらすものではないことが示された。また、特殊集団を対象とした薬物動態試験では、重度腎機能障害及び中等度肝機能障害はスボレキサントの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。したがって、性別、BMI、民族性、人種、腎機能並びに軽度（Child-Pugh スコア：5～6）又は中等度肝機能障害（Child-Pugh スコア：7～9）に対する用量調整は不要である。重度肝機能障害（Child-Pugh スコア：10～15）患者についての試験は実施していない。重度肝機能障害患者では脳症を発現することが多く、重度肝機能障害で鎮静のリスクが増加する可能性があるため、また、スボレキサントの血漿中濃度が上昇する可能性を否定できないため、重度肝機能障害患者に対するスボレキサントの使用は推奨されない。日本人と非日本人との薬物動態の比較を含めた内因性要因の詳細

は[2.7.2.3.2 項]に示す。

2.5.3.4 外因性要因及び薬物相互作用

in vitro 代謝試験では、スボレキサントが CYP3A（CYP3A に対する時間依存的な阻害）及び腸管 P-糖蛋白 (P-gp) を阻害する可能性が示されているが、スボレキサントが、ヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して、臨床的に意味のある阻害をする可能性は低い。さらに、乳癌耐性蛋白質（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1（OATP1B1）及び有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対して、臨床的に意味のある阻害は予想されない。同様に、臨床推奨用量では、スボレキサントの反復投与により、主要な CYP 分子種（CYP3A4、1A2 及び 2B6）により代謝される薬剤の代謝を誘導する可能性は低い。ヒト生体試料での詳細な結果は[2.7.2.1.2 項]に示す。

ケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）、ジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）及びリファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）を用いて薬物相互作用試験を行い、スボレキサントの薬物動態が CYP3A の阻害又は誘導を介した薬物相互作用の影響を受ける可能性を評価した[2.7.2.3.3.1 項]。強力な CYP3A 阻害剤によってスボレキサントの曝露量が著しく増加することから、スボレキサントと強力な CYP3A 阻害剤の併用は禁忌である。中等度の CYP3A 阻害剤は、強力な CYP3A 阻害剤に比べて弱いものの、スボレキサントの曝露量の増加を引き起こすため、中等度の CYP3A 阻害剤を服用中の患者には低用量（非高齢者では 20 mg、高齢者では 15 mg）を治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、やむを得ず併用する際には患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する必要がある。強力な CYP3A 誘導剤との併用では、スボレキサントの曝露量が大幅に減少することから、スボレキサントの効果の減弱の可能性が予想されるが、この場合でも臨床推奨用量を超えるスボレキサントを投与すべきではない。

薬物相互作用試験では、ミダゾラム（代表的な CYP3A の基質）、経口避妊薬 [CYP3A、UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）及びスルホトランスフェラーゼ（SULT）の基質]、ワルファリン（CYP2C9 の基質）並びにジゴキシン（P-gp の基質）に対するスボレキサントの影響の可能性を検討した[2.7.2.3.3.2 項]。スボレキサントの CYP3A に対する時間依存的な阻害作用は弱く、腸管 P-gp に対する阻害も弱いと考えられたことから、CYP3A で代謝される薬剤及び腸管 P-gp によって輸送される薬剤の曝露量の増加はわずかであると考えられる。したがって、CYP3A 又は P-gp の基質となる多くの薬剤との併用に対し制限は不要である。ジゴキシンは治療域が狭いため、ジゴキシンをスボレキサントと併用する場合は、ジゴキシン濃度をモニタリングするべきである。ワルファリン及び経口避妊薬の薬物動態は、スボレキサントと併用した際に影響を受けないことから、スボレキサントと併用する際に用量調整は不要である。以上、*in vitro* 試験からの予想と一致して、スボレキサントは臨床的に意味のある薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考える。

さらに、中枢神経系に対する抑制作用が増強される可能性があるため、スボレキサントを中枢神経系作用薬（例：アルコール、パロキセチン）と併用した際の薬物動態及び薬力学の相互作用

について評価した[2.7.2.3.3.3 項]。スボレキサントをアルコールと併用投与した際、薬物動態の相互作用を伴わない精神運動機能障害の増強が認められた。このことから、アルコールをスボレキサントと併用すべきではない。スボレキサントとパロキセチン [選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)] の薬物相互作用試験では、臨床的に意味のある薬物動態又は薬力学の相互作用はみられなかった。中枢神経系抑制作用を有する薬剤とスボレキサントを併用する際には、作用が増強される可能性があるため、一般的な注意喚起をすべきである。外因性要因の詳細は[2.7.2.3.3 項]に示す。

2.5.3.5 薬力学試験及び特別な安全性試験

健康被験者を対象に、朝及び就寝前投与した際のスボレキサントの薬理作用を評価した。その要約を以下に示し、詳細は[2.7.2.3.4.1 項]に示す。特別な安全性試験は、翌日の運転能力、記憶、平衡機能、精神運動機能、ヒトでの薬物乱用性及び呼吸機能に対するスボレキサントの影響を評価する試験、並びに Thorough QT (TQT) 試験である。TQT 試験以外の安全性試験については[2.5.5.10 項]で考察し、TQT 試験については[2.5.5.7 項]で述べる。高齢者の夜間の安全性については、以下に述べる。

第 I 相試験では、一般的な覚醒相及び睡眠相での投与にかかわらず、スボレキサントによる睡眠促進作用が示された。朝投与した際、定量的脳波試験ではデルタ波出力スペクトル密度の用量依存的な増加がみられ、精神運動機能試験では注意及び情報処理の低下が認められ、主観的評価項目での覚醒度の低下（及び眠気の増加）が認められた。健康被験者にスボレキサントを就寝前投与した際には、持続睡眠潜時 (LPS) 及び中途覚醒時間 (WASO) の用量依存的な短縮並びに PSG で測定される総睡眠時間 (TST) の延長が示された。軽度から中等度の COPD 又は OSA 患者を対象とした試験でも、同様の睡眠促進効果が認められた。

健康高齢被験者にスボレキサントを就寝前投与した際の夜間覚醒を評価した安全性試験では、平衡機能及び精神運動機能の低下はわずかであり、記憶に対する影響はみられなかった[2.7.2.3.4.9 項]。スボレキサント (30 mg) により、投与後1.5時間の身体のふらつきは統計的に有意に増加したが、投与後4時間及び8時間にこのような増加はみられなかった。この機能の低下は、実薬対照としたゾルピデム (5 mg) にみられた機能低下に比べて軽度であった。また、スボレキサントにより、投与後1.5時間の選択反応時間が延長したが、投与後4時間及び8時間の選択反応時間の延長は認められなかった。記憶の機能低下は認められなかった。

2.5.3.6 薬物動態-薬力学関係

有効性の客観的評価項目 (WASO 及び LPS)、並びに有効性の主観的評価項目 [主観的総睡眠時間 (sTSTm)、主観的睡眠潜時 (sTSOm) 及び sWASOm] について、後期第 II 相及び第 III 相試験での有効性評価項目の曝露量-反応モデルを構築した。後期第 II 相及び第 III 相試験でのスボレキサント投与による翌日の持続し効果の可能性に関する曝露量-反応の関係の検討には、客観的評価 [Digit Symbol Substitution Test (DSST) 試験など] 並びにすべての後期第 II 相及び第 III 相試験で

自発報告された有害事象を検討した主観的評価が含まれる。薬物動態-薬力学の相関関係の詳細な検討は[2.7.2.3.5 項]に示す。

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られた併合データを基にした曝露量-反応モデリングから、大部分の睡眠維持及び入眠の評価項目で、第Ⅲ相試験で検討した高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）の方が、低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）に比べ、高い効果が得られることが予想される。また、第Ⅲ相試験の高用量の DSST では、高齢者及び非高齢者いずれも、臨床的に重大ではない変動（正答数の減少が3項目未満）であった（95%超）。多くの患者（85%超）は高用量でも持越し効果（傾眠、疲労など）を発現しないと考えられる。非高齢者では、スボレキサント40 mg と20 mg を投与した際の発現率の比較から用量依存性が予想される（傾眠：11.6%及び8.7%、疲労：3.6%及び2.5%）。高齢者の傾眠及び疲労に対する感受性は、非高齢者と同程度であった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の臨床試験の要約

1つの後期第Ⅱ相試験及び3つの第Ⅲ相プラセボ対照試験で不眠症患者3,063例（非高齢者1,765例、高齢者1,298例）を対象とし、スボレキサントの睡眠維持及び入眠の改善効果を検討した。

スボレキサントの不眠症に対する有効性は、2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で検証した。これらの2試験は、類似したデザインの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験で、非高齢者及び高齢者を併合して有効性を解析した。これらの試験では、非高齢者及び高齢者の不眠症患者（2,030例）を対象として、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、スボレキサント低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）又はプラセボのいずれかを就寝直前に投与した。また、これらの試験では、不眠症に関する有効性の主観的及び客観的指標を個別に評価できるよう複数の評価項目を設定し、すべての患者で毎日の睡眠日誌を実施し、各試験の部分集団ではPSG検査も実施した。028試験及び029試験の有効性の結果の詳細は[2.7.3.2.1.2 項]及び[2.7.3.2.1.3 項]並びに治験総括報告書[資料5.3.5.1: P028]及び[資料5.3.5.1: P029]に示す。

統合解析計画書では、2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の試験デザインに再現性があることを前提に、睡眠維持及び入眠に関連する主要及び副次仮説、並びに探索的目的に含まれる群間差を高い精度で推定するため、これらの試験の併合データを評価することを事前に規定した。このデータの併合は、2試験間で、3ヵ月間の治療期の試験デザイン、対象集団、用量、仮説及び評価方法が類似していることから、適切であると判断した。

第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）では、非高齢者及び高齢者の不眠症患者にスボレキサント高用量を投与した際の主観的評価項目での有効性の持続性についてデータが得られた。結果の詳細は[2.7.3.2.1.4 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に示す。また、後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）及び028試験の3ヵ月間の任意の延長期の有効性の詳細は[2.7.3.2.1.1 項]及び[2.7.3.2.1.2 項]並びに治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]及び[資料5.3.5.1: P028]に示す。後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要は[表2.5: 1]に示す。

2.5.4.2 主要な有効性の評価項目及び評価時点

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の主要目的は、非高齢者及び高齢者の不眠症患者を対象に、睡眠維持及び入眠の客観的（PSG）及び主観的（電子日誌を用いた睡眠に関する質問票）評価項目での改善効果を指標に、スボレキサントの有効性を検証することであった。そこで、この2つの試験では、4つの評価項目を主要評価項目とした。

LPS 及び WASO は、睡眠維持及び入眠の客観的評価項目（PSG）で最も一般的なものであり、sTSTm 及び sTSOm は、睡眠維持及び入眠の主観的評価項目での重要な評価項目である。睡眠維持の補足的な評価として、sWASOm も解析した。睡眠関連の主な用語とその定義を[付録2.5: 2]に示す。

スボレキサントの短期及び長期投与時の有効性を評価するため、2つの第Ⅲ相有効性検証試験

(028試験及び029試験)では、治験薬投与開始時(PSGは第1日夜、睡眠日誌は第1週)及び継続投与後(1ヵ月時及び3ヵ月時)に有効性評価項目を測定し、それぞれの有効性を評価した。028試験及び029試験の主要及び副次仮説に用いた有効性の主要及び副次評価項目を[付録2.5: 1]に示す。また、後期第Ⅱ相用量反応試験(006試験)及び第Ⅲ相長期安全性試験(009試験)での有効性評価項目も[付録2.5: 1]に示す。また、その他の有効性評価項目は探索的評価項目[付録2.5: 3]として解析した。有効性評価項目の測定及び算出に関する統計手法の詳細は[付録2.5: 4]に記載する。

2.5.4.3 有効性解析対象集団の患者背景

第Ⅲ相試験では、不眠症患者を対象にスボレキサントの有効性を評価した。第Ⅲ相有効性検証試験(028試験及び029試験)では、不眠症症状に関する以下の組入れ基準を満たす患者を対象とした。

- ・ PQ コホート (PSG 検査と質問票の両方を実施する集団) : PSG に基づく客観的評価項目 (WASO 及び LPS) の組入れ基準に基づいた
- ・ Q コホート (質問票のみを実施する集団) : 質問票 (電子日誌) による主観的評価項目 [sTST 及び sTSO (sWASO の基準はなし)] の組入れ基準に基づいた

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA (米国本社) が、過去に不眠症患者を対象に他の不眠症治験薬候補 () を用いて実施した臨床試験の結果で、PSG の組入れ基準を満たす PQ コホートの患者と、質問票の組入れ基準を満たす Q コホートの患者での主観的評価項目での不眠症症状が類似していたことから、両コホートを併合して有効性の主観的評価項目を評価できることが示された。このことから、今回も両コホートを併合して評価することが可能であると考えた。

第Ⅲ相長期安全性試験(009試験)では、不眠症症状の組入れ基準は設けず、DSM IV-TR の不眠症の診断基準を満たした患者を組み入れたため、より幅広い不眠症症状の患者集団となった。

これらの第Ⅲ相試験の患者背景はおおむね同様であり、男女ともに年齢範囲は広く、全世界の様々な地域の多様な人種が組み入れられた。PMDA との対面助言の結果、028試験の Q コホートはすべて日本人患者で構成された (247例)。全般的に、各試験での男女比は女性の方が高く、不眠症のリスクが女性で高いことと一致した (オッズ比=1.5) [資料5.4: 466]。2つの第Ⅲ相有効性検証試験(028試験及び029試験)の併合データでは、患者の約3分の2が女性で、平均年齢は約56歳、中央値は59歳であった。また、患者背景に関して、非高齢者(65歳未満)と高齢者(65歳以上)の間に顕著な差はみられなかった。

有効性評価項目のベースライン値は、2つの第Ⅲ相有効性検証試験(028試験及び029試験)のそれぞれの投与群間で同程度であった。028試験及び029試験に組み入れられた患者は、全般的に、睡眠維持及び入眠障害を有しており、sTSTm が5.5時間未満、睡眠潜時 (sTSOm 及び LPS) が1時間を超え、WASO が約2時間であった。029試験では、主観的評価項目 (sTSTm、sTSOm 及び sWASOm) のベースライン値による不眠症症状が、028試験と比較し、わずかに重かったが、客観的評価項目

(WASO 及び LPS) のベースライン値は同程度であった。009試験では、不眠症症状の組入れ基準は設けなかったが、睡眠維持及び入眠の主観的評価項目のベースライン値は028試験及び029試験と類似していた。028試験及び029試験の併合データでは、一部の有効性評価項目のベースライン値で、非高齢者と高齢者の間にわずかな差が認められた。高齢者では、非高齢者と比べ、sWASOm 及び WASO が長く、sTSTm が短かった。この結果は、一般集団でも加齢に伴い睡眠維持が困難になること及び睡眠維持困難を主訴とする不眠症の発現率が高齢者で高いことと一致している[資料5.4: 681][資料5.4: 682][資料5.4: 683]。また、年齢区分(非高齢者及び高齢者)別での重要な有効性評価項目のベースライン値は、投与群間で同程度であった。有効性評価項目のベースライン値の詳細は[2.7.3.3.1.3 項]及び[資料5.3.5.3.2: ISE] (5.3.5.3.2.3.1.3 項) に示す。

2.5.4.4 統計解析の概観

第Ⅲ相試験(028試験、029試験及び009試験)の主要解析には、最大の解析対象集団(FAS)を用い、全集団(非高齢者及び高齢者)を対象とした。

スボレキサントの有効性評価は、第Ⅲ相有効性検証試験(028試験及び029試験)の3ヵ月間の治療期を中心に実施した。これらの試験では、スボレキサント高用量群の症例数は、プラセボ群との臨床的に意味のある群間差を検出するのに十分な例数を有し、スボレキサント低用量群の症例数は、用量反応性に関する情報を得ることを目的に設定したため、他の投与群より少なかった。第Ⅲ相有効性検証試験(028試験及び029試験)での、有効性の主要及び副次評価項目に関する統計解析方法の詳細は[付録2.5: 4]に示す。

さらに、この2試験の併合解析は、有効性の統合解析計画書[資料5.4: 633]に従い実施した。この併合解析は以下の点を目的として実施した。

- 1) 有効性の主要及び副次評価項目に関連した群間差(スボレキサント高用量群とプラセボ群及びスボレキサント低用量群とプラセボ群)のより精度の高い推定値を示す。
- 2) 背景因子別の部分集団での群間差が一貫していることをより正確に評価する。

なお、第Ⅲ相長期安全性試験(009試験)の結果から、最初の4週間及び最長12ヵ月間の本剤の有効性が補足的に示された。009試験の結果の詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に示す。

2.5.4.5 有効性の結果

2.5.4.5.1 第Ⅲ相有効性検証試験(028試験、029試験並びに028試験及び029試験の併合)

多重性に対処する方法を示す治験実施計画書や併合解析を示す統合解析計画書で事前に規定されたように、統計的有意差の表示方法を含む結果の詳細は[2.7.3.1.5.4 項]に記載する。

2.5.4.5.1.1 睡眠維持効果

睡眠維持の結果の詳細は[2.7.3.3.2.1.1 項]に示す。後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の最長3ヵ月間のすべての評価時点での sTSTm、sWASOm 及び WASO のベースラインからの変化量を[資料5.3.5.3.2: ISE] (表18、表19及び表20) に記載する。

スボレキサント高用量

スボレキサント高用量群は、睡眠維持の主観的評価項目(患者報告)及び客観的評価項目(PSG)で、プラセボ群に対して一貫して優越性を示した。

028試験及び029試験では、スボレキサント高用量群は、すべての評価時点の sTSTm 及び WASO で、プラセボ群に対して有意な改善が認められ、いずれの試験でも、事前に規定した目的を達成し、有意な差(P 値<0.00001)が認められた[表2.5: 2]。sWASO のベースライン値の組入れ基準は設定していなかったが、sWASOm を用いた補足的な解析の結果、スボレキサント高用量群は sWASOm のすべての評価時点で、プラセボ群に対して優越性を示し(名目上の P 値<0.006)、睡眠維持の改善効果を示すさらなる結果が得られた[表2.5: 2]。

028試験、029試験並びに028試験及び029試験の併合データでのスボレキサント高用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を[図2.5: 1]に示す。この結果、スボレキサント高用量群では、3つの評価項目(sTSTm、WASO 及び sWASOm)でプラセボ群に対し有意な改善を示し、その効果は3ヵ月間の治療期を通して持続した。

スボレキサント高用量群の睡眠維持の客観的及び主観的評価項目の改善効果は、028試験及び029試験で一貫していた。028試験において、スボレキサント高用量群では、プラセボ群と比較して、3ヵ月時の睡眠維持効果の sTSTm が19.7分延長、sWASOm が6.9分短縮及び WASO が22.9分短縮した。029試験でも、スボレキサント高用量群では、プラセボ群と比較して、3ヵ月時に sTSTm が25.1分延長、sWASOm が8.9分短縮及び WASO が29.4分短縮した。また、3ヵ月時の睡眠維持効果は、投与開始時の評価時点での結果と類似していたことから、スボレキサントの睡眠維持効果は経時的に減少しないことが示された。

第Ⅲ相有効性検証試験(028試験及び029試験)の併合解析の結果[資料5.3.5.3.2: ISE] (付録35)、スボレキサント高用量群では、3ヵ月時の主観的評価項目(sTSTm)がプラセボ群と比較して22.1分延長した[資料5.3.5.3.2: ISE] (付録33)。3ヵ月時の客観的評価項目(WASO)でも、プラセボ群と比較して25.9分短縮し改善効果が認められた[資料5.3.5.3.2: ISE] (付録39)。さらに、3ヵ月時の sWASOm も、WASO と同様に、ベースラインから47%短縮したが、プラセボ群と比較して7.8分の短縮であり、WASO よりも改善効果が低かった。

表 2.5: 2 睡眠維持の評価項目（sTSTm、WASO 及び sWASOm）の
ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs. プラセボ群）
（経時測定データ解析、FAS、028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合）

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

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

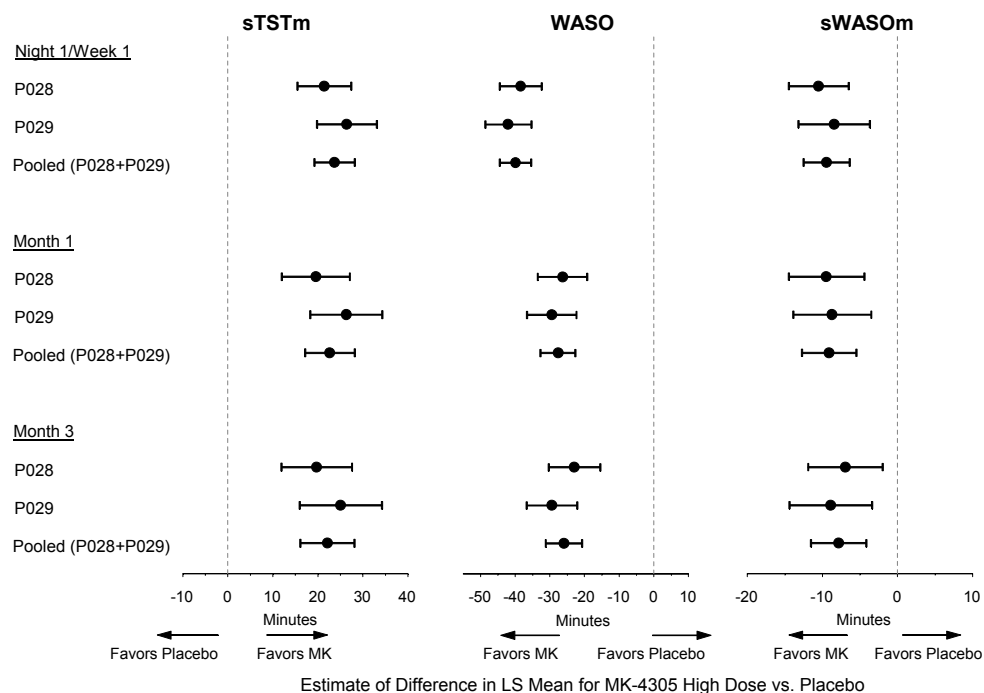


図 2.5: 1 睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の
群間差及び 95%信頼区間（スボレキサント高用量群 vs. プラセボ群）
（028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合）

スボレキサント低用量

スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較を[付録2.5: 5]に示す。

sTSTm 及び WASO は、028試験で多重性に対処した方法で、すべての評価時点で、プラセボ群に対して統計的に有意な差を示した。029試験並びに028試験及び029試験の併合解析の結果（多重性に対処しない）も、名目上の P 値が0.00005未満であり、028試験の結果と一致した。

一方で、sWASOm を用いた補足的な解析により、sWASOm に対するスボレキサント低用量群とプラセボ群の比較では、一貫した結果は得られなかった。028試験で、sTSTm の代わりに sWASOm を用いて多重性に対処する方法で解析した結果、sWASOm 及び WASO で、スボレキサント低用量群とプラセボ群の投与群間に統計的に有意な改善が認められたのは1ヵ月時の WASO のみであった。しかしながら、029試験並びに028試験及び029試験の併合データでの探索的解析（多重性に対処しない）の結果、sWASOm 及び WASO は、029試験の第1週の sWASOm を除くすべての評価時点で、スボレキサント低用量群とプラセボ群の投与群間に差が認められた（P 値:sWASOm<0.03、WASO<0.00001）。

028試験、029試験並びに028試験及び029試験の併合データでのスボレキサント低用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を[図2.5: 2]に示す。

スボレキサント低用量群での029試験の睡眠維持効果は、028試験より大きく、028試験での睡眠維持効果は全般的に経時的に消失する傾向があった。028試験において、スボレキサント低用量群では、プラセボ群と比較して、3ヵ月時の sTSTm が10.7分延長し、sWASOm が2.4分及び WASO が16.6分短縮した。029試験でも、スボレキサント低用量群では、プラセボ群と比較して、3ヵ月時の sTSTm が22.1分延長し、sWASOm が7.7分及び WASO が31.1分短縮した。028試験及び029試験の併合解析の結果、スボレキサント低用量群では、プラセボ群と比較して、3ヵ月時の主観的評価項目（sTSTm）が16.0分延長し、改善効果が認められた。また、スボレキサント低用量群での3ヵ月時の WASO も、プラセボ群と比較し23.1分短縮し、改善効果が認められた。さらに、3ヵ月時の sWASOm も、WASO と同程度であり、ベースラインから34.5分（ベースライン値の45%）短縮したが、プラセボ群との差（-4.7分）は小さかった。

以上のスボレキサント高用量群及び低用量群の有効性の結果より、全般的にスボレキサントの睡眠維持効果は試験間で一貫していたが、高用量群の改善効果は、低用量群と比較して高かった。

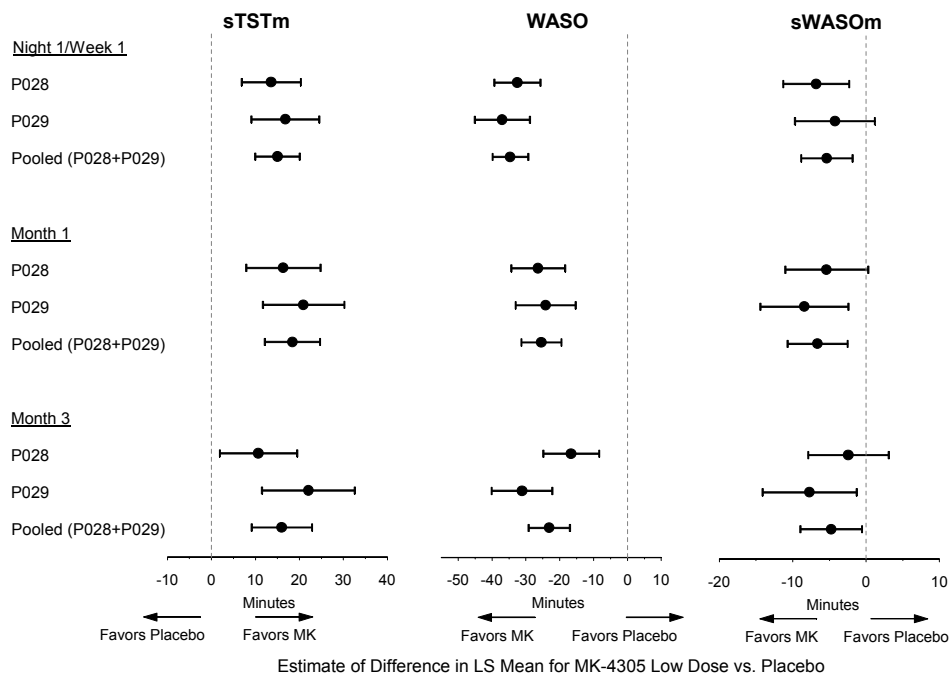


図 2.5: 2 睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の
群間差及び 95%信頼区間（スボレキサント低用量群 vs. プラセボ群）
（028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合）

2.5.4.5.1.2 入眠効果

入眠の評価項目の結果の詳細は[2.7.3.3.2.1.2 項]に示す。後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の3ヵ月時までのすべての評価時点での sTSOm 及び LPS のベースラインからの変化量を[資料5.3.5.3.2: ISE](表 23 及び表 24) に示す。

スボレキサント高用量

028試験及び029試験では、スボレキサント高用量群での sTSOm が、すべての評価時点でプラセボ群に対して優越性を示した[表2.5: 3]。いずれの比較でも統計的に有意に改善しており（P 値<0.007）、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で事前に規定した目的が達成された。

スボレキサント高用量群は、029試験の3ヵ月時（P 値=0.26510）を除くすべての評価時点の LPS で、プラセボ群に対して優越性を示した（すべての P 値≤0.00004）。この3ヵ月時のプラセボ群との群間差の減少は、スボレキサント高用量群での LPS のベースラインからの改善効果は持続したものの、プラセボ群のプラセボ効果が増加したことによるものと考えられた。さらに、3ヵ月間の治療期にプラセボ群で徐々に改善効果が増加したのは、プラセボ群で効果不十分だった患者が投与中止し、プラセボ効果の高い患者が試験を継続したことが原因の一部と考えられる[2.7.3.3.2.1.2.3.1 項]。前述のように、スボレキサント高用量群での LPS は、029試験の3ヵ月時で

有意差が認められなかったものの、028試験及び029試験の併合解析では3ヵ月時にも有意に改善しており（P 値=0.00235）、客観的な入眠の改善効果が確認された。

028試験、029試験並びに028試験及び029試験の併合データでのスボレキサント高用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を[図2.5: 3]に示す。

この結果、スボレキサント高用量群での入眠の主観的評価項目（sTSOm）の改善効果は、028試験及び029試験で同程度であった。スボレキサント高用量群では、プラセボ群と比較して、3ヵ月時の sTSOm が028試験で8.4分短縮し、029試験で13.2分短縮した。また、スボレキサント高用量群では、プラセボ群と比較して、3ヵ月時の客観的評価項目（LPS）が028試験で9.4分短縮し、029試験で3.6分短縮した。

029試験での3ヵ月時の LPS のプラセボ群との群間差の減少は、上記のようにプラセボ群での効果が経時的に増加したためであり、第1日夜/1ヵ月時の入眠効果は、3ヵ月時より高い改善効果が示された[資料5.3.5.3.2: ISE]（5.3.5.3.2.3.2.1.2.3.1 項）。

028試験及び029試験の併合解析の結果、スボレキサント高用量群では、3ヵ月時の sTSOm がベースラインから29.8分（ベースライン値の42%）短縮し、ベースラインからの変化量のプラセボ群と比較して10.8分（2試験での範囲：8.4～13.2分）短縮しており、高い改善効果を示した[資料5.3.5.3.2: ISE]（付録41）。

表 2.5: 3 入眠の評価項目（sTSOm 及び LPS）の
ベースラインからの変化量の P 値の要約（スボレキサント高用量群 vs. プラセボ群）
（経時測定データ解析、FAS、028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合）

Endpoint	Protocol	Month 1	Month 3	Night 1/Week 1
		p-Value†	p-Value	p-Value
sTSOm	P028	0.00298*	0.00019*	0.00609*
	P029	0.00003*	0.00003*	<0.00001*
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001
LPS	P028	0.00002*	0.00037*	0.00002*
	P029	0.00004*	0.26510	<0.00001*
	Pooled	<0.00001	0.00235	<0.00001
† 治験実施計画書で規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値				
* 治験実施計画書で規定した多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目、併合解析では名目上の P 値のみ表示				
MK-4305高用量群の用量は、65歳未満が MK-4305 40 mg、65歳以上が MK-4305 30 mg				

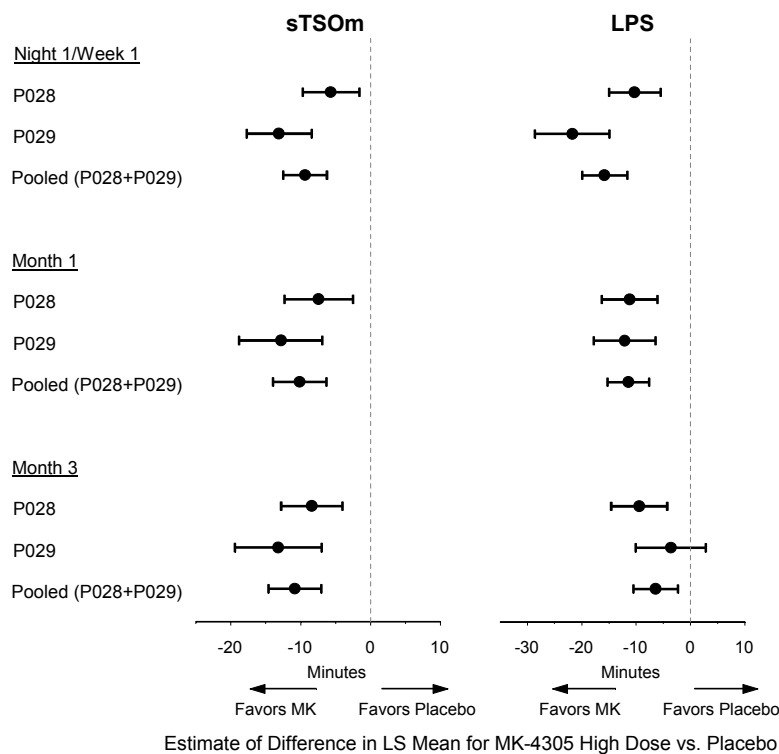


図 2.5: 3 入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差及び 95%信頼区間
(スボレキサント高用量群 vs. プラセボ群)
(028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合)

スボレキサント低用量

028試験のスボレキサント低用量では、LPS について、多重性に対処する方法でプラセボ群に対して統計的な有意差がみられたのは1ヵ月時のみであったが、名目上の P 値はいずれの評価時点の LPS でも0.007未満であった[付録2.5: 5]。028試験では、sTSOm について、多重性に対処する方法で、プラセボ群に対して統計的な有意差が示されなかったが、名目上の P 値により入眠の主観的評価項目に対する効果が示唆された(1ヵ月時の P 値<0.052、その他の評価時点では P 値<0.05)。029試験でのスボレキサント低用量群の探索的解析の結果(多重性に対処しない)、名目上の P 値は028試験での結果とおおむね同様であった [3ヵ月時の LPS (P 値=0.93219) を除く sTSOm 及び LPS のすべての評価時点で P 値<0.05]。028試験及び029試験で事前に規定した探索的な併合解析の結果、スボレキサント低用量群では、入眠効果がプラセボ群と比較して高かった [3ヵ月時の LPS (P 値=0.06205) を除くすべての評価項目及び評価時点で P 値<0.02]。

028試験、029試験並びに028試験及び029試験の併合データでのスボレキサント低用量群とプラセボ群の差の推定値及び95%信頼区間を[図2.5: 4]に示す。

028試験及び029試験の併合解析の結果、スボレキサント低用量群では、3ヵ月時の sTSOm が、プラセボ群と比較して、5.9分(2試験の範囲: 5.2~7.6分) 短縮し、改善効果を示した[資料5.3.5.3.2:

ISEJ（付録41）。また、028試験のスボレキサント低用量群では、3ヵ月時の LPS がベースラインから34.7分（ベースライン値の53%）短縮し、プラセボ群との群間差は8.1分で、改善効果を示した。029試験では、第1日夜及び1ヵ月時にはプラセボ群との群間差が大きかったが、3ヵ月時には減少した。これは029試験では、プラセボ効果が増加したことによると考えられた。

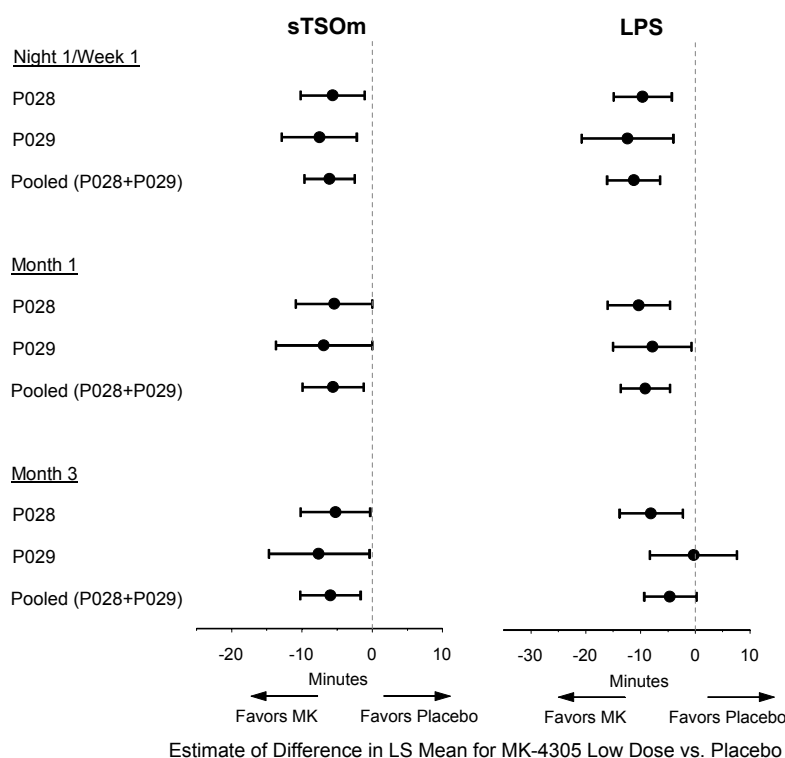


図 2.5: 4 入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差及び 95%信頼区間
(スボレキサント低用量群 vs. プラセボ群)
(028 試験、029 試験及び 028 試験と 029 試験の併合)

2.5.4.5.1.3 第Ⅲ相有効性検証試験における用量反応性

スボレキサントの第Ⅲ相臨床試験の主要目的は、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）の有効性及び安全性を確認することであった。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の結果から、スボレキサント高用量群で不眠症の複数の評価項目及び評価時点で、統計的に有意に一貫した睡眠維持及び入眠の改善効果が示された。スボレキサント低用量群の有効性評価は、028試験では副次目的であり029試験では探索的目的であったため、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較の症例数は、スボレキサント高用量群と比べ少なかった。個々の試験では、多くの評価項目で用量に依存して改善したと考えられた。これらの有効性評価項目を通

してスボレキサント低用量の有効性は、スボレキサント高用量と比較し、一貫性が低く、改善効果が全般に小さかったが、028試験及び029試験の個々の試験結果並びに028試験及び029試験の併合解析の結果、全体として、スボレキサント低用量も不眠症症状を改善した。用量反応性モデルに基づいた評価の考察を[2.7.3.4 項]に示す。

028試験及び029試験の併合解析を基に、睡眠維持の主観的及び客観的評価項目（sTSTm、sWASOm 及び WASO）及び入眠の主観的及び客観的評価項目（sTSO 及び LPS）に対するスボレキサント高用量群と低用量群の効果を比較し、この結果を[図2.5: 5]及び[図2.5: 6]に、対応する表を[資料5.3.5.3.2: ISE]（5.3.5.3.2.7.3.10.3 項）に示す。いずれの比較でも、スボレキサント高用量群の点推定値の方が大きく、sTSTm（第1週）、sWASOm（第1週）及び sTSOm（1ヵ月時及び3ヵ月時）では95%信頼区間は0を含まなかったことから、睡眠維持及び入眠の評価項目について、第Ⅲ相試験で用いた用量でのスボレキサントの用量反応性が示された。

以上のスボレキサント高用量群及び低用量群の有効性の結果より、全般にスボレキサントの高い入眠効果が示され、高用量群の有効性は低用量群と比べ若干高かった。

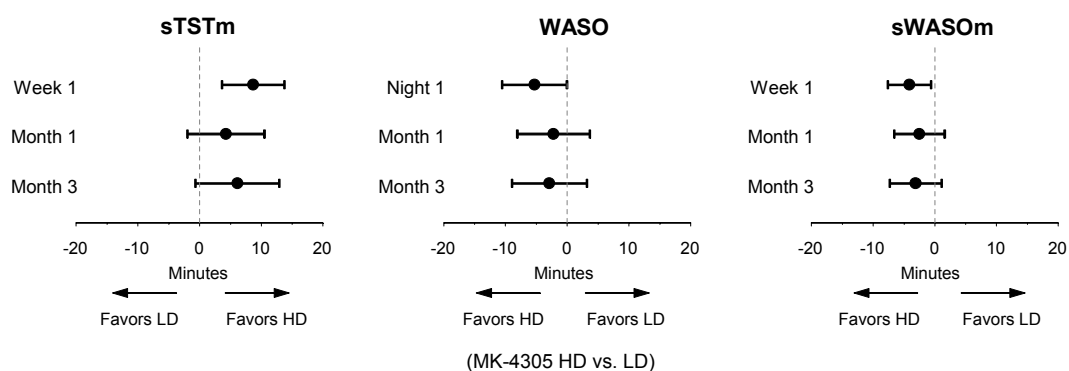


図 2.5: 5 睡眠維持の評価項目のベースラインからの変化量の群間差及び 95%信頼区間
(スボレキサント高用量群 vs.低用量群)
(028 試験と 029 試験の併合)

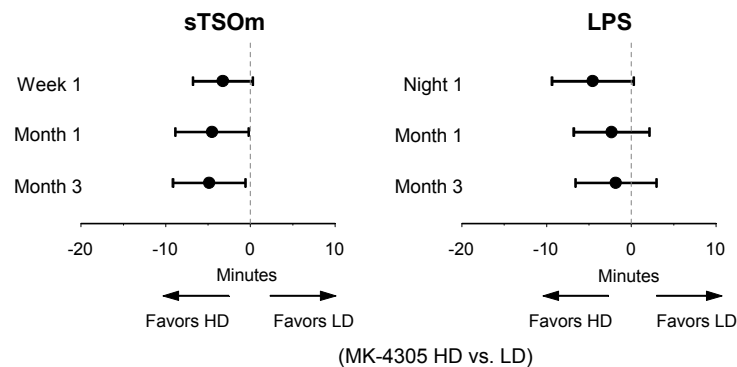


図 2.5: 6 入眠の評価項目のベースラインからの変化量の群間差及び 95%信頼区間
(スボレキサン ト高用量群 vs.低用量群)
(028 試験と 029 試験の併合)

2.5.4.5.2 長期投与時の有効性

第Ⅲ相長期安全性試験 (009試験)

不眠症患者779例(うち521例にスボレキサン トを投与)を対象として、1年間のプラセボ対照長期安全性試験(009試験)を実施し、スボレキサン ト高用量の睡眠維持及び入眠の改善効果の持続性を評価した。長期安全性試験の有効性の結果の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]及び[2.7.3.2.1.4 項]に示す。

009試験の副次目的は、睡眠維持及び入眠の主観的評価項目(sTSTm 及び sTSOm)の最初の1ヵ月間(第1週、第2週、第3週及び第4週の平均)のスボレキサン ト高用量群のプラセボ群に対する有効性を評価することであった。スボレキサン ト高用量群では、最初の1ヵ月間(第1週、第2週、第3週及び第4週の平均)及び各週の睡眠維持の評価項目(sTSTm 及び sWASOm)が改善した。スボレキサン ト高用量群では最初の1ヵ月間(第1週、第2週、第3週及び第4週の平均)の sTSTm がプラセボ群と比較して22.7分延長した(P 値<0.0001)。また、スボレキサン ト高用量群では、最初の1ヵ月間(第1週、第2週、第3週及び第4週の平均)及び各週の入眠の評価項目(sTSOm)がプラセボ群と比較して9.3分短縮した(P 値<0.01)。

009試験のスボレキサンの長期有効性の探索的解析で、スボレキサン ト高用量群では、12ヵ月間の治療期の1ヵ月ごとの睡眠維持及び入眠の主観的評価項目(sTSTm、sTSOm 及び sWASOm)に一貫した改善がみられた[付録2.5: 6]。これらの評価項目及びその他の主観的な探索的評価項目[睡眠の質(sQUALm)及び目覚めの爽快感(sREFRESHEDm)、医師又は患者の不眠症の重症度又は改善度の評価(CGI-S、CGI-I、PGI-S 及び PGI-I)並びに Insomnia Severity Index (ISI)の合計スコア]に対して、スボレキサン ト高用量群はプラセボ群と比較して、一貫して有意な改善効果を示し(名目上の P 値<0.05)、不眠症症状の改善が1年間を通して持続することが示唆された。

12ヵ月間の治療期を終了した484例が2ヵ月間の退薬期に組み入れられた。治療期にスボレキサ

ントを投与された156例が退薬期にスボレキサントを継続投与され(スボレキサント／スボレキサント群)、治療期にスボレキサントを投与された166例が退薬期にプラセボを投与された(スボレキサント／プラセボ群)。スボレキサント／プラセボ群では、12ヵ月時以降、退薬期の1週ごとのsTSTmがスボレキサント／スボレキサント群と比較して大幅に短縮し、さらにスボレキサント／スボレキサント群又はプラセボ／プラセボ群と比較して不眠症症状の再発率が高かった。なお、再発の定義及び結果の詳細は、009試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009] (11.5 項) に示す。これらの結果から、スボレキサントの1年を超える投与で、不眠症患者が不眠症症状の改善効果を持続的に得ることができ、スボレキサント投与中止後の患者に不眠症症状が再発したが、臨床的に意味のある退薬症候や反跳性不眠はみられなかったことが確認された。

028試験延長期

028試験の3ヵ月間の任意の延長期では、本剤の3ヵ月を超える投与時の追加の安全性データを得られるようデザインされた。延長期の有効性評価は、探索的解析であり、症例数は有効性を示す検出力を有していなかった。延長期に組み入れられた患者で高いプラセボ効果がみられたため、治療期のスボレキサント高用量群及び低用量群のベースラインからの変化量の改善が持続していたにもかかわらず、スボレキサント群とプラセボ群の差は減少した。したがって、028試験の延長期から、プラセボ群に対するスボレキサントの有効性又は有効性の経時的な持続性の適切な評価は困難であった。これらの詳細な考察は[2.7.3.5.3.1 項]に示す。

2.5.4.6 重要な背景因子別の有効性への影響

本剤の有効性への内因性要因及び外因性要因の影響は、2つの第Ⅲ相有効性検証試験(028試験及び029試験)の併合解析により、主要及び副次評価時点(第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時)で評価した[2.7.3.3.3.3 項]。

評価対象とした部分集団は、年齢区分(65歳未満、65歳以上)、性別、人種(白人、その他)、地域(北米、欧州、その他)、不眠症症状のベースライン値、QコホートとPQコホート(重要な主観的評価項目のみ)及びPQコホートの主観的評価項目のベースライン値であった[2.7.3.1.5.4.4 項]。これらの部分集団解析の結果は、主要解析と同様に、スボレキサント高用量群及び低用量群が、睡眠維持及び入眠において、プラセボ群を上回る改善効果を示した。

年齢区分(非高齢者及び高齢者)及びその他の部分集団解析

028試験及び029試験の併合データの年齢区分別(非高齢者又は高齢者)の解析の結果、主要解析と同様に、スボレキサント高用量群及び低用量群は、プラセボ群を上回る改善効果を示した。年齢区分別の部分集団解析では、スボレキサント高用量群及び低用量群で、第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の睡眠維持の客観的評価項目(WASO)及び主観的評価項目(sTSTm及びsWASOm)の改善が非高齢者及び高齢者の両方でみられ、用量反応性もみられた。同様に、スボレキサント高用量群で、第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の入眠の客観的評価項目(LPS)

及び主観的評価項目（sTSOm）の改善が非高齢者及び高齢者の両方でみられた。スボレキサント低用量群では、症例数が少ないこと及び用量が低いことから、年齢区分別の評価時点ごとの入眠効果で、スボレキサント高用量群ほど一貫した効果はみられなかったが、全体的には主要解析と同様の結果を示した。

睡眠維持及び入眠効果は、その他の部分集団間でもおおむね一致した。患者数が少なかった人種及び地域の「その他」などを除く多くの部分集団では、投与群間差の95%信頼区間は、部分集団間で重複し、0を含まず、スボレキサント群のプラセボ群に対する優越性が示された。スボレキサントの臨床開発では、第Ⅲ相試験で非高齢者及び高齢者を対象としたことから、個々の試験（028試験、029試験及び009試験）で、高齢者及び非高齢者での客観的及び主観的評価項目の改善効果が、年齢区分を併合した全集団とおおむね一致していたことは重要であると考ええる。

日本人集団の部分集団解析

日本人での本剤の有効性及び安全性の評価に用いる主要な試験は、日本人を含む第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）とした。そこで、本項では、028試験での日本人集団と全集団の有効性及びその類似性を示す。

028試験の全集団と日本人集団の有効性の類似性は、睡眠維持及び入眠の主観的評価項目であるsTSTm 及び sTSOm を用いて評価した。日本人では、PSG による客観的評価項目は評価しなかった。

この結果、sTSTm のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の、日本人集団の全集団に対する比（日本人集団／全集団）は、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）では、スボレキサント高用量群で0.63及び0.59、低用量群で0.92及び0.66、副次評価時点（第1週）では、スボレキサント高用量群で0.66、低用量群で0.81であり、いずれの評価時点でも、日本人集団と全集団でおおむね一貫した有効性が認められた。また、sTSOm でもベースラインからの変化量のプラセボ群との差の、日本人集団の全集団に対する比（日本人集団／全集団）は、主要評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）では、スボレキサント高用量群で1.24及び0.59、低用量群で0.88及び0.64、副次評価時点（第1週）では、スボレキサント高用量群で0.82、低用量群で0.44であり、いずれの評価時点でも、日本人集団と全集団でおおむね一貫した有効性が認められた。また、入眠困難、睡眠維持困難及び不眠に関連する日中の機能障害を患者自身が評価した不眠症の重症度（ISI の合計）でも、日本人集団と全集団で、おおむね同様の改善効果を示した[2.7.3.4.5.3.2.1 項]。

さらに、028試験の年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の日本人集団と全集団の有効性を、sTSTm 及び sTSOm を用いて評価した。この結果、非高齢者での sTSTm 及び sTSOm は日本人集団と全集団でおおむね一貫した結果となった。また、高齢者でも日本人集団と全集団でおおむね一貫した結果となった[2.7.3.4.5.3.2.1 項]。

028試験の延長期の全集団での長期投与時の有効性は、非日本人不眠症患者を対象とした009試験の投与4～6ヵ月時の有効性データ（sTSTm、sWASOm 及び sTSOm）と異なる傾向が認められた[1.13.2.6 項]。これは028試験（延長期）が、主に長期安全性データを収集する目的で計画したこと及び028試験の延長期に参加した集団（治療期から延長期へ参加した割合：スボレキサント高用

量群44.9%、低用量群39.4%及びプラセボ群39.2%) の特徴 (いずれの投与群でも、改善効果が高い患者が延長期に移行する点)により、028試験では本剤の長期投与時の有効性及びその持続性を、プラセボ群との比較では適切に評価できなかった可能性が考えられる。その一方で、028試験に参加した日本人の集団では、治療期から延長期へ参加した割合は、約97%と高く (スボレキサント高用量群97.6%、低用量群94.2%及びプラセボ群98.8%)、主観的睡眠パラメータ (sTSTm、sTSOm 及び sWASOm) で、治療期及び延長期 (0~6ヵ月) を通してプラセボ効果の大きさに変化はなく、スボレキサント群で数値上改善がみられ、009試験の結果と同様、改善効果が持続した[2.7.3.5.5 項]。

以上より、028試験の日本人集団と全集団の睡眠維持効果 (sTSTm) 及び入眠効果 (sTSOm) の結果がおおむね一貫していたことから、日本人での本剤の有効性は028試験の全集団を用いて評価することが可能と考えた。また、長期投与時の有効性も、028試験 (延長期を含む) の日本人集団と009試験で同様の傾向が示されたことから、009試験結果を用いて評価することは可能であると考えた。

2.5.4.7 有効性の探索的評価項目

第Ⅲ相試験で評価した探索的評価項目及び評価時点を[付録2.5: 3]に示す。

客観的な探索的評価項目 (PSG) としては、TST、入眠潜時 (SOL) 及び睡眠構造を評価した。主観的な探索的評価項目としては、睡眠日誌による sQUALm 及び sREFRESHEDm、CGI-S、CGI-I、PGI-S、PGI-I 並びに ISI を評価した。複数の探索的評価項目の結果は主要解析の結果と一貫しており、スボレキサントの不眠症症状の改善効果を示した[2.7.3.3.2.1.3 項]。これらの結果からは、主要評価項目で確認されたスボレキサントの睡眠維持及び入眠効果は臨床的に意味のあるものであることが、さらに支持された。

患者評価による複合的な指標の1つとして ISI (研究者に認められ、妥当性が確認されている[資料5.4: 27] [資料5.4: 805]) の結果は、特に重要である。ISI は睡眠維持、入眠及び日中機能に関する項目を含む7項目から構成されている。主要な第Ⅲ相有効性検証試験 (028試験及び029試験) の併合解析の結果から、スボレキサント高用量群及び低用量群は治療期の2つの評価時点 (1ヵ月時及び3ヵ月時) で ISI スコアの合計を改善し、持続性を示した[付録2.5: 7]。また、7項目の個別の ISI スコアでは、1ヵ月時及び3ヵ月時に数値的な改善を示した。さらに、ISI のレスポンス解析 (ベースラインから6点以上の改善を臨床的に意義のある効果と定義) を実施したところ、028試験及び029試験では、スボレキサント高用量群及び低用量群で、改善効果を示した患者の割合がプラセボ群と比較して有意に高かった[表 2.7.3: 9]、[表 2.7.3: 10]。また、第Ⅲ相長期安全性試験 (009試験) では、ISI スコアの合計を評価した1年間のすべての評価時点 (1ヵ月時、3ヵ月時、6ヵ月時及び12ヵ月時) で改善が示された[付録2.5: 8]。これらの ISI スコアの合計の結果から、スボレキサントが不眠症症状に対する持続的な改善効果を有することが示された。

また、探索的にスボレキサントの睡眠構造 (睡眠段階の時間及び割合) に対する効果を検討した。その結果 (028試験、029試験並びに028試験及び029試験の併合)、スボレキサントによる睡眠時間の延長は、特定の睡眠段階の変化によるものではなく、全体的な睡眠構造はおおむね保たれ、

Stage 2及び3並びにレム睡眠持続時間（REM）の割合がわずかに変動するのみであると考えられる。また、パワースペクトル解析で、スボレキサント群でのスペクトルのプロファイルがプラセボ群と同様であることが示唆された。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）での睡眠構造の評価項目に関しては、[2.7.3.3.2.1.6 項]に示す。詳細は、PSG 検査を実施した後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006] [資料5.3.5.1: P028]及び[資料5.3.5.1: P029]に示す。

2.5.4.8 結論

1つの後期第Ⅱ相試験及び3つの第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験では不眠症患者3,063例（非高齢者1,765例及び高齢者1,298例）を対象とし、最長12ヵ月間のスボレキサントの睡眠維持及び入眠効果を包括的に検討した。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で、スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）では、第1日夜／第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時の、すべての睡眠維持及び入眠の客観的評価項目（WASO 及び LPS）及び主観的評価項目（sTSTm 及び sWASOm、sTSOm）のベースラインからの変化量が、プラセボ群に対して統計的に有意に改善した（029試験の3ヵ月時のLPSを除く）。これらの有効性の評価項目でのスボレキサント低用量群の有効性は、高用量群と比べ一貫性が低く、改善効果は高用量群より全般に小さかった。しかしながら、028試験及び029試験の個々の試験結果並びに028試験及び029試験の併合解析の結果では、全体的にスボレキサント低用量群での有効性が示された。さらに第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の結果は、3ヵ月間の第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）での有効性を支持しており、最長で1年間効果が持続することが示され、かつ、長期投与による薬剤耐性の発現を示唆する結果は認められなかった。また、第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）の退薬期の結果から、スボレキサントの投与中止後の患者に、不眠症症状が再発したが、臨床的に意味のある退薬症候や反跳性不眠はみられなかった。本剤の1年を超える投与による改善効果の持続性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

スボレキサントの臨床開発では、本剤の安全性を包括的に評価するように計画した。

2012年12月時点で、オレキシン受容体アンタゴニストは、不眠症を含むいずれの適応症に対しても、世界中で製造販売承認されていない。したがって、この新規の作用機序で、クラス特有の有害事象プロファイルは認められていない。本剤の毒性は非臨床試験で評価されたが、臨床上で懸念となる点は認められていない。非臨床試験における毒性所見の詳細は[2.4.5 項]に示す。また、オレキシン受容体アンタゴニストの開発は、申請者以外では2社（Actelion 社の almorexant 及び GlaxoSmithKline 社の SB-649868）で行われているものの[資料5.4: 716] [資料5.4: 791]、現時点で、開発の中断等の状況は公表されていない。

2.5.5.1 安全性データの収集及び評価方法

スボレキサントの安全性は、有害事象並びに臨床検査値、心電図及びバイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動及び平均変化量に基づいて評価した。さらに、副作用、特に注目すべき有害事象、薬物乱用の可能性がある事象、持越し効果、退薬症候、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を要約した。有害事象は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）バージョン14.1を用いてコード化した。各試験の安全性評価には、治験対象集団の人口統計学的特性、既往歴、内訳及び曝露状況も含めた。第Ⅲ相試験で評価した安全性パラメータを[付録2.5: 9]に示す。第Ⅰ相試験の安全性の評価方法は、臨床薬理試験の安全性統合概要[資料5.3.5.3.1: R839]に示す。

本剤の臨床開発での安全性の結果を以下に示す。

2.5.5.1.1 安全性評価に関する特別な考慮

2.5.5.1.1.1 特に注目すべき有害事象の評価

不眠症治療薬には、様々な安全性の懸念があることから、スボレキサントの臨床開発では、特に注目すべき有害事象は、以下の点を踏まえて、規定した。

- 1) 市販されている他の不眠症治療薬で報告された事象
- 2) 新規の中樞神経系に作用する化合物の臨床的特徴
- 3) オレキシン受容体アンタゴニストの作用機序に関連した理論上の影響

特に注目すべき有害事象の内容を[表2.5: 4]に示す。

特に注目すべき有害事象の詳細情報を迅速かつ確実に収集及び報告するため、「特に注目すべき有害事象ガイダンス[資料5.4: 680]」に詳細を規定した。解析方法は[2.7.4.1.1.6 項]及び統合解析計画書[資料5.4: 634]に示す。

表 2.5: 4 特に注目すべき有害事象及び評価した安全性の懸念点

カテゴリ	特に注目すべき有害事象	特に注目すべき有害事象により評価される事項
市販されている他の不眠症治療薬に関連した安全性の懸念点	睡眠時複雑行動	睡眠時随伴症の潜在的評価
	睡眠時麻痺及び入眠時麻痺	入眠時や覚醒時などの睡眠への移行に関連した事象
	入眠時又は傾眠時幻覚	
	日中の過剰な眠気（EDS）	持越し効果の評価
	交通事故又は自動車事故に伴う有害事象（患者が運転手である場合）	自動車運転に影響する翌日への持越し効果の潜在的評価
	転倒・転落	平衡感覚への影響の潜在的評価
新規の中樞神経系に作用する化合物に関連した安全性の懸念点	自殺念慮及び自殺行為	自殺傾向のリスクの潜在的評価
	薬物乱用の可能性がある事象	薬物乱用の潜在的評価
オレキシシン受容体アンタゴニストの新しい作用機序に関連した安全性の懸念点	カタプレキシー	オレキシシン受容体の一時的な阻害による理論上の影響の評価

これらの特に注目すべき有害事象に関する考察は、それぞれに関連した項に記載した（例、日中の過剰な眠気（EDS）の考察は持越し効果の項で記載）。個々の特に注目すべき有害事象の安全性の評価は、[2.7.4.2.1.6.2 項]の記載順に従った。

特に注目すべき有害事象の判定

スボレキサントの臨床開発では、特に注目すべき有害事象の一貫性のある専門的評価及び理論上又は作用機序に関連性があると考えられる有害事象の評価のため、盲検下の外部専門家からなる独立した中央判定委員会を設置した。中央判定委員会によって判定された特に注目すべき有害事象は、カタプレキシー、転倒・転落（カタプレキシーに該当するかを判定）及び入眠時麻痺であった。中央判定手順の詳細は[資料5.4: 662]に示す。

2.5.5.1.1.2 不眠症治療薬に関連した安全性の評価

退薬症候

退薬症候は、退薬期に Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire（退薬症候調査票）を用いて評価した[資料5.4: 30]。さらに、退薬期に自発報告された特定の退薬症候に関連する有害事象でも評価した。

反跳性不眠

反跳性不眠は、客観的（028試験及び029試験の PSG）及び主観的（009試験、028試験及び029試験の電子日誌）に評価した。

客観的評価（投与前のベースラインと比較した WASO 及び LPS）は、退薬期の第1日夜（PSG 検査日）に実施し、主観的評価（投与前のベースラインと比較した sTST、sTSO 及び sWASO）は、退薬期の最初の3夜に実施した。これらの評価では2つの解析方法を用いた。

- 1) ベースラインから悪化した患者の割合のカテゴリ解析による群間比較
- 2) ベースラインからの平均変化量（分）の群間比較

持越し効果

持越し効果は、臨床開発を通して、年齢区分（非高齢者及び高齢者）別に客観的及び主観的に評価した。

客観的評価は、第Ⅰ相試験では、自動車運転能力、精神運動機能、平衡機能及び記憶を評価し、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、DSST を PSG 検査の翌朝に評価した。さらにこれらの試験では、自発報告された有害事象のうち、FDA が作成した有害事象一覧[資料5.4: 665]を基に持越し効果に関連がある事象を評価することで、翌日の持越し効果を特定した。また、自動車事故又は交通違反（患者が運転手である場合）の発生も持越し効果として評価した。

2.5.5.1.1.3 中枢神経系に作用する新規の化合物の安全性評価

自殺念慮又は自殺行為の潜在的リスクの評価

不眠症治療薬を含む中枢神経系に作用する物質の臨床試験では、FDA が自殺傾向（すなわち、自殺念慮又は自殺行為）を評価することを要件としていることから、スボレキサントも、第Ⅲ相試験及び第Ⅰ相試験の後半8試験で、Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) [資料5.4: 684]を用いた患者との面談を実施した。さらに、臨床試験では、自殺念慮又は自殺行為を特に注目すべき有害事象として事前に規定した。

薬物乱用及び誤用の可能性の評価

薬物乱用の可能性を評価するため、FDA との相談結果を基に、薬物乱用又は誤用と関連する可能性のある有害事象の一覧を作成した[資料5.4: 665]。また、これらの用語の一部は、特に注目すべき有害事象として事前に規定した。

2.5.5.1.1.4 外部データモニタリング委員会

長期安全性試験（009試験）では、事前に規定した2回の安全性の中間解析を実施するため、外部のメンバーからなる外部データモニタリング委員会を設置した。データモニタリング委員会の役割の詳細は、009試験の治験総括報告書の外部データモニタリング委員会の項に示す[資料5.3.5.1: P009]。

2.5.5.1.1.5 肝機能検査値（AST 及び ALT）増加の評価

スボレキサントの非臨床試験及び初期の臨床試験では、肝機能への本剤の影響はみられていないが、Clinical Neuroscience Transaminase Monitoring Site Guidance Document（各治験総括報告書16.1.10 項）に従い、FDA の薬剤性肝毒性ガイダンス（2009）[資料5.4: 789]に定義された薬剤性肝

毒性の可能性を示唆する肝機能検査値〔アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）〕の増加も評価することとした。

2.5.5.2 安全性の評価計画

臨床上の安全性を評価するために、3つの第Ⅲ相試験（028試験、029試験及び009試験）の安全性データを治療期及び退薬期にわけて併合した。この併合データを用いることにより、スボレキサントの安全性プロファイルのプラセボとの比較及び第Ⅲ相試験で検討した用量別（高用量及び低用量）の比較が可能となる。

第Ⅲ相試験データの併合方法の詳細は安全性統合概要[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.1.1.2項）及び統合解析計画書[資料5.4: 634]に要約する。

以下の治療期ごとに併合した安全性データを基に考察する。

- ・ 0～3ヵ月の治療期（高用量及び低用量）：第Ⅲ相試験（028、029及び009試験）
- ・ 0～12ヵ月の治療期（高用量）：3ヵ月を超える投与期間の試験（009及び028試験）

なお、反跳性不眠及び持越し効果の評価は、退薬期の併合データを用いた。

統計手法

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の安全性データには、治験総括報告書に記載した安全性解析対象集団である二重盲検下で治験薬を1回以上投与された患者を含めた。すべての安全性パラメータの要約統計量を求めた。また、第Ⅲ相試験の併合データでは、特定の有害事象発現率の群間差の95%信頼区間を算出した。これらの解析は層別した Miettinen and Nurminen法を用いて実施した（重みづけとして症例数を使用）[資料5.4: 115]。持越し効果のデータ（DSST の正答数及び回答数のベースラインからの変化量）は、試験、ベースライン値、年齢区分、地域、性別、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用の項を含む経時測定データ解析モデルに基づいて、治療効果の推定値及び95%信頼区間（例、3ヵ月時）を算出した。これらの詳細は、統合解析計画書[資料5.4: 634]に示す。

2.5.5.3 用量別の曝露期間

スボレキサントの臨床試験では、不眠症患者2,027例（非高齢者：1,198例及び高齢者：829例）にスボレキサントのいずれかの用量を投与した。第Ⅲ相試験でスボレキサントを投与した患者（後期第Ⅱ相試験の患者は除外）の曝露状況を[付録2.5: 10]に示す。

第Ⅲ相試験では、スボレキサント15～40 mg を、不眠症患者1,784例に投与した。このうち合計1,218例（スボレキサント低用量群：290例及びスボレキサント高用量群：927例）に3ヵ月以上投与した。合計507例（スボレキサント低用量群：42例、スボレキサント高用量群：464例）に6ヵ月以上投与し、160例に12ヵ月以上スボレキサント高用量を投与した（このうち1例は、誤って異なる投与期に異なる用量を投与されたため、期間別の合計には含めたが、投与群ごとの集計には含

めなかった)。これらの長期投与データは、ICH ガイドラインの要件（300例以上の6ヵ月及び100例以上の12ヵ月）を満たしており、非高齢者及び高齢者でのスボレキサントの十分な安全性データが得られた。また、第Ⅰ相試験では、842例にスボレキサントを単独又は他剤との併用で投与した。第Ⅰ相試験の曝露量は、[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.2 項）に示す。

2.5.5.4 患者背景及び安全性データベースの限界

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の患者背景には、世界の様々な地域の多様な人種と幅広い年齢範囲の男女が含まれた[付録2.7.4: 8]。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）の年齢範囲は18～90歳、平均年齢は58歳であった。患者のうち、多くは女性患者（62.1%）であり、原発性不眠症の疫学データとも一致していた。患者の大部分は白人（77.6%）及びアジア人（12.4%）であり、主に北米、ヨーロッパ及び日本で組み入れられた。なお、日本では、PMDA との対面助言[1.13.2 項]に基づき、028試験のQ コホートはすべて日本人が組み入れられた（247例）。

小児及び18歳未満の若年者は、すべての治験実施計画書で組入れ対象から除外したため、評価していない。小児患者でのスボレキサントの安全性及び有効性は確立されていないため、本剤の小児患者への投与は推奨されない。

すべての第Ⅲ相試験で年齢に上限を設定していなかったため、高齢者での本剤の使用経験が多く得られた。第Ⅲ相試験に参加した患者の約半数が高齢者（65歳以上）であり、65歳以上75歳未満が1,029例（36.6%）、75歳以上が269例（9.6%）であった。

妊娠中の本剤の使用に関して、治験実施計画書では、妊娠可能な女性は治験期間中に適切な避妊法で避妊することとした。臨床試験中に、スボレキサントを投与された女性で妊娠が確認された患者は5例であり、このうち3例が生育不能であったが、いずれも因果関係は否定された[2.7.4.5.4 項]。残りの2例のうち、1例は正常出産で、もう1例は自然流産であった。妊婦を対象とした臨床試験を実施していないため、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断された場合を除き、使用すべきではない。

ナルコレプシーの一部は、オレキシンの減少と関連することが示されており[資料5.4: 524]、オレキシン受容体アンタゴニストはナルコレプシー患者には有益ではないと考えられている。したがって、ナルコレプシー患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。また、ナルコレプシー及びカタプレキシーと診断された患者は、すべての臨床試験から除外した。ナルコレプシー又はカタプレキシー患者に対する本剤の影響は検討されていないため、本剤の投与は推奨されない。

2.5.5.5 患者の内訳

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）では、スボレキサントを投与された多くの患者（86.4% 超）が少なくとも3ヵ月間の投与を完了した[付録2.5: 11]。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）の投与完了例の割合はやや低かったものの、これは延長期のある試験（028試験）で中止率が高かったことによると考えられる。主な中止理由は、有害事象、同意撤回及び効果不十分であった。

中止率は、スボレキサント群及びプラセボ群で同様であり、最長12ヵ月間の投与による忍容性の懸念はみられなかった。また、退薬期に移行したほぼすべての患者（99%）が退薬期を完了しており、投与中止後も良好な忍容性が示された。

2.5.5.6 有害事象の解析

2.5.5.6.1 有害事象の要約

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で、スボレキサント高用量群の有害事象発現率（51.0%）は、プラセボ群（46.6%）と比較し、数値的には高かったが、明らかな群間差はなかった。また、スボレキサント低用量群の有害事象発現率（46.5%）は、プラセボ群と同程度であった。副作用の発現率は用量に依存して増加していた。

重篤な有害事象発現率、並びに投与中止に至った有害事象、副作用又は重篤な有害事象の発現率は低く、すべての投与群間で同程度であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）で、スボレキサント高用量を最長12ヵ月間投与された患者[2.7.4.2.1.1.2 項]の有害事象プロファイルは0～3ヵ月でみられたものと同様であった。全般的に、0～12ヵ月の有害事象発現率は、0～3ヵ月よりやや高かったが、これは投与期間が長かったことによると考えられる。スボレキサント高用量群の有害事象の発現率及び副作用の発現率は、プラセボ群と比較して高かった（有害事象：高用量群59.9%、プラセボ群52.7%、副作用：高用量群28.5%、プラセボ群16.9%）。その他の有害事象（重篤な有害事象及び重要な有害事象等）の発現率は、投与群間で同程度であった。

2.5.5.6.2 比較的良好にみられる有害事象

治療期（0～3ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で、最長3ヵ月間投与時に発現した有害事象は少なく（いずれかの投与群で発現率2%以上の有害事象：[付録2.5: 12]）、これらの多くの事象の発現率が投与群間で同程度であった。

スボレキサント群で認められた主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が2%以上）は、傾眠及び疲労であった。頭痛もよくみられたものの発現率は投与群間で同程度であった。傾眠の有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群6.7%、高用量群10.7%及びプラセボ群3.0%であった。疲労の有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群2.2%、高用量群3.8%及びプラセボ群1.8%であった。頭痛の有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群7.3%、高用量群6.6%及びプラセボ群6.0%であった。器官別大分類では、スボレキサント群の精神障害の発現率が、やや高かったものの、全般に有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。

治療期（0～12ヵ月）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）で、最長1年間投与した場合の有害事象プロファイルは、投与期間が長かったことにより全体的に有害事象発現率は高かったものの、最初の3ヵ月間で

の有害事象プロファイルと同様であった[2.7.4.2.1.2.2 項]。

傾眠及び疲労の発現率は、スボレキサント高用量群（傾眠11.7%、疲労4.7%）でプラセボ群（傾眠3.0%、疲労1.9%）と比較し高かったものの、0～3ヵ月と大きくかわらなかった。3ヵ月を超える投与では、異常な夢の発現率がスボレキサント群（2.6%）でプラセボ群（1.1%）と比較し高かったが、全体的に発現率は低く、投与を中止する程度のものではないことから、臨床的に問題があるとは考えられにくい。

その他の有害事象も、0～3ヵ月でみられなかった事象も含め、有害事象は投与群間でおおむね同様であり、長期投与による安全性の懸念を示唆する新たな事象は認められなかった。

副作用のプロファイルは、比較的良好にみられる有害事象のプロファイルと同様であった。副作用の詳細は安全性統合概要[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.2.1.2.2 項）に示す。

2.5.5.6.3 死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止

死亡

すべての試験期間中に報告された死亡は、以下の2例だった。これらは、スボレキサント高用量群及びプラセボ群に各1例発現し、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

- ・ 029試験のスボレキサント高用量群での溺水事故に伴う低酸素性虚血性脳症による死亡
- ・ 028試験のプラセボ群での脳血管発作による死亡

これらの死亡の一覧を[付録2.5: 13]に、叙述を各治験総括報告書[資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029]に示す。

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、スボレキサント高用量群（0～12ヵ月）及びスボレキサント低用量群（0～6ヵ月）のいずれも低く、スボレキサント高用量群の発現率（2.8%）は、プラセボ群（3.0%）と同程度であった[2.7.4.2.1.5.1 項]。

個々の重篤な有害事象で、スボレキサント高用量群での発現率が0.2%を超えた（2例超）事象はなかった。

最長12ヵ月間の投与で、重篤な有害事象の発現率が最も高かった器官別大分類は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）であり、発現率はスボレキサント高用量群で0.6%（8例）及びプラセボ群で1.0%（10例）で同程度であった。この器官別大分類に含まれる重篤な有害事象は様々であり、いずれの投与群でも同程度の発現率であり、028試験の延長期でも認められた。これは、12ヵ月間の安全性試験に参加した患者の方が、高齢者の割合が多かったことによるものと考えられる。その他の重篤な有害事象の発現率も低く、スボレキサント高用量群とプラセボ群で同程度であった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）では重篤な副作用が、スボレキサント高用量群1例（肺

障害)及びプラセボ群3例(1例にイレウス及び2例に心房細動)に報告された。重篤な副作用の一覧は[付録2.7.4: 19]に示す。スボレキサント高用量群の重篤な副作用は、009試験に参加した家族歴に肺癌のある62歳の女性で、第92日(3ヵ月来院時)にX線による肺病変が報告された。本患者は、ありありとした夢の有害事象により第175日に中止するまで、投与の中断なく治験薬を投与した。この患者の叙述は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に示す。

最長6ヵ月間の投与による重篤な有害事象の発現率は、スボレキサント低用量群で低かった(低用量群: 0.6%、プラセボ群: 2.1%)。低用量群では器官別大分類の良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)の発現はなく、重篤な副作用もなかった。

第Ⅲ相試験の併合解析集団(退薬期)では重篤な有害事象が7例に報告され、これらの重篤な有害事象のうち、1件(心房細動)のみが治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された[2.7.4.2.1.5.1.2 項]。本事象は、治療期にスボレキサント高用量が投与され、心臓疾患の病歴がない高齢者で、退薬期の初回プラセボ投与後のPSG検査中に、重篤な有害事象として発現した。治療なしに正常洞調律に回復し、追加の診断検査は実施しなかった。本事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定されたが、第Ⅰ相TQT試験で、問題となる心臓疾患に関連した有害事象や臨床的に意味のある変化がなかったこと、有害事象の発現率は非常に低く、スボレキサントの投与中止による退薬症候もなかったことから、本事象が臨床的に意味のある可能性は低いと考えた。

治療期終了後の追跡期間中に報告された重篤な副作用はなかった。

後期第Ⅱ相試験(006試験)では、重篤な有害事象は報告されなかった。

第Ⅰ相試験では、重篤な有害事象が4例に報告され、いずれもスボレキサント群であった。このうち2例は副作用(胸痛及び発熱)と判定された[2.7.4.2.1.5.1.4 項]。叙述を安全性統合概要[資料5.3.5.3.3: ISS](5.3.5.3.3.2.1.4.1.5項)に示す。

投与中止に至った有害事象

最初の3ヵ月間で投与中止に至った有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった(スボレキサント低用量群: 3.0%、高用量群: 6.2%及びプラセボ群: 4.9%)。発現率は低かったものの(2%未満)、傾眠及び疲労による中止率は高用量群で高く、スボレキサント低用量群とプラセボ群では同程度であった。その他の投与中止に至った有害事象は様々で、いずれの投与群でも発現率は非常に低かった。最長12ヵ月間の投与で、投与中止に至った有害事象の発現率は、最初の3ヵ月間の中止率と同程度であった[2.7.4.2.1.6.1 項]。

2.5.5.7 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図

第Ⅲ相試験の併合解析集団の全集団又は年齢区分(非高齢者及び高齢者)別で、バイタルサイン(血圧、心拍数、体重及び体温)に臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。バイタルサインの結果の詳細は、[2.7.4.4.1.1 項]に示す。

臨床検査値の変動はスボレキサント群とプラセボ群で同様であった。第Ⅲ相試験の併合解析集

団の全集団[2.7.4.3.1 項]又は年齢区分（非高齢者及び高齢者）別で、本剤の最長12ヵ月間の投与により、臨床検査値の臨床的に意味のある変動又は一貫した傾向は認められなかった。肝機能検査値では、スボレキサントの0～12ヵ月の治療期に、事前に規定した範囲を超える変動〔ALT 又は AST は、基準値上限の3倍以上〕は、合計17例（スボレキサント低用量群：3例、高用量群：9例及びプラセボ群：5例）にみられた。しかしながら、いずれの患者も Hy's Law の基準（FDA のガイダンス[資料5.4: 789]に規定された薬剤性肝毒性を評価する基準）を満たしておらず、多くの患者（17例中15例）で投与を中止することなく回復し、試験を完了又は本事象と関連のない理由で中止した[2.7.4.3.3 項]。肝機能検査値の平均値は投与群間で同様であり、最長12ヵ月間の本剤投与により、肝毒性リスクの増加はないことが示された。

TQT 試験（022試験）は、健康被験者を対象とした無作為化プラセボ及び実薬（モキシフロキサシン400 mg）対照クロスオーバー試験で、QTc 間隔へのスボレキサント 60 mg 及び150/240 mg（当初240 mg が投与されていたが、試験途中で150 mg に変更された）の影響を評価した[2.7.2.2.4.2 項]。最大の QTc 間隔（ベースラインからの変化量のプラセボ群との差）の片側95%信頼区間の上限は、10 msec を下回った。したがって、スボレキサントは、臨床推奨用量を超える用量でも、QTc 延長に関連しないことが示された。スボレキサント150/240 mg 投与時の曝露量は、非高齢者に40 mg 又は高齢者に30 mg を投与した不眠症患者で予想される2～3倍であった。この曝露量は、スボレキサントの中等度から強力な CYP3A 阻害薬との併用投与時に予想されるものとほぼ一致していた[2.7.2.2.4.2 項]。

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、本剤は心電図のパラメータに臨床的に意味のある影響を示さなかった。

以上より、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の臨床データに加え、非臨床試験及び TQT 試験結果から、スボレキサントは心臓への影響がないことを示している。心臓への安全性の包括的な考察は[2.7.4.4.2 項]に示す。

2.5.5.8 内因性要因

スボレキサントの安全性プロファイルは、最長12ヵ月間投与時に、非高齢者及び高齢者で臨床的に意味のある差はなく、年齢区分（非高齢者及び高齢者）別で同程度であり、第Ⅲ相試験の併合解析集団の全集団と同様であった[2.7.4.5.1.1.1.12 項]。

65歳以上75歳未満の高齢者と75歳以上の高齢者の部分集団間で、スボレキサントの忍容性は、臨床的に意味のある差を示唆するものではなかった。

人種、民族又は BMI の部分集団では、本剤の安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。なお、部分集団の症例数が少ないため、臨床的に意味のある結果が得られていない可能性もある。

性別の部分集団では、女性で傾眠及び疲労の発現率で用量に依存した増加が認められたが、男性ではその傾向は認められなかった。年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の性別の比較では、有害事象の発現率が、高齢男性と比較して、高齢女性でおおむね高いことが示された。非高齢男性

と非高齢女性の有害事象等の発現率は、同程度であった。

中等度の肝機能障害又は重度の腎機能障害の患者で、スボレキサントはおおむね良好な忍容性を示した。これらの患者における薬物動態結果の詳細は[2.5.3.3 項]に要約する。

日本人集団での安全性

028試験でのスボレキサントの最長6ヵ月間投与時の日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルは類似しており、両集団ともスボレキサント高用量及び低用量の忍容性は全般に良好であった。日本人集団では、非日本人集団と比較し、0～3ヵ月の傾眠の副作用発現率〔日本人：スボレキサント高用量群15.2%（14/92例）、低用量群8.2%（5/61例）及びプラセボ群3.2%（3/94例）、非日本人：スボレキサント高用量群8.2%（24/291例）、低用量群3.1%（6/193例）及びプラセボ群3.1%（9/290例）〕が若干高かった。しかしながら、日本人集団で認められた傾眠はスボレキサント高用量群の1例が中等度であった以外、いずれも軽度であり、投与中止に至った傾眠は少なく（スボレキサント高用量群3例）、多くの患者では臨床的に問題となるものではなかった。また、反跳性不眠及び退薬症候は、日本人集団でも非日本人集団と同様であり、スボレキサント高用量群及び低用量群のいずれもプラセボ群と同程度であった[2.7.3.4.5.3.2.3 項]。

また、年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルは類似しており、両集団でもスボレキサント高用量及び低用量の忍容性は全般に良好であった[2.7.3.4.5.3.2.3 項]。

以上より、日本人での本剤の安全性は、028試験の日本人集団と非日本人集団でおおむね一貫していたことから、028試験の全集団を用いて評価することが可能と考えた。

また、長期投与時の日本人での安全性は、028試験（最長6ヵ月間投与）の結果、本剤の忍容性は全般に良好であり、028試験で日本人集団と非日本人集団で同様の傾向が示されたことから[2.7.3.4.5.1.4 項]、非日本人を対象とした009試験（12ヵ月間投与）結果も用いて評価することが可能と考えた。

2.5.5.9 外因性要因

外因性要因の安全性への影響の詳細は[2.7.4.5.2 項]に示す。外因性要因を検討した第Ⅰ相試験結果は[2.5.3.4項]に要約した。

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、向精神薬及びその他の中枢神経系に作用する薬剤の大部分を併用禁止としたため、スボレキサントとの併用時の安全性に関する情報は限られている。第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）で、一部の中枢神経系に作用する薬剤（例、中枢作用性の鎮痛剤及び筋弛緩薬、プソイドエフェドリン、鎮静性抗ヒスタミン剤の限定使用、並びに、選択的セロトニン再取り込み阻害薬及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の継続使用）の短期使用が許可されたが、使用頻度は低かった。これらの結果は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に要約した。

2.5.5.10 不眠症治療薬に関連した安全性の考察

2.5.5.10.1 退薬症候

第Ⅲ相試験で、退薬症候調査票を用いて退薬症候を系統的に評価した。この評価では、退薬期の最初の3夜のいずれかの夜に、3項目以上で退薬症候が発現した（又は悪化した）場合、退薬症候があると定義した。その結果、退薬症候を発現した患者は全投与群で9%未満であり、いずれの評価時点又は用量でも、スボレキサントからプラセボに切り替えた患者では、スボレキサントを継続投与した患者との間に、有意な差は認められなかった。また、退薬期に退薬症候に関連した有害事象（事前に規定した有害事象一覧に基づく）は報告されなかった。

年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の結果も、全集団と同様であった。

退薬症候の発現率が低かったことから退薬症候調査票の項目数の平均変化量による退薬症候の発現は認められず、退薬症候に関連した有害事象の報告もないことから、退薬症候の発現を示す臨床的に重要な結果は認められなかった。

以上より、スボレキサントの投与中止により、臨床的に意味のある退薬症候の発現はないと考えられた。退薬症候の評価の詳細は、[2.7.4.5.7.1 項]に示す。

2.5.5.10.2 反跳性不眠

非高齢者（スボレキサント40 mg 又は20 mg）及び高齢者（スボレキサント30 mg 又は15 mg）を対象とした3つの第Ⅲ相試験の併合データを用いて、本剤投与中止後の反跳性不眠の発現をプラセボ及びベースラインと比較して評価した。

客観的評価（028試験及び029試験）は、3ヵ月時の投与中止後の夜に実施した PSG による睡眠維持（WASO）及び入眠（LPS）の結果に基づき実施した。主観的評価（028試験、029試験及び009試験）は、3ヵ月時、6ヵ月時及び12ヵ月時にそれぞれ投与中止した後の3夜に実施した主観的な睡眠維持（sTST）及び入眠（sTSO）の評価項目の結果に基づき実施した。

これらの結果、本剤の投与中止による入眠効果に基づく反跳性不眠はみられなかった。また、非高齢者及び高齢者での全体的な評価結果に基づくと、いくつかの睡眠維持の評価項目で不眠症症状が再発したが、臨床的に意味のある反跳性不眠ではないと考えられた。

反跳性不眠の評価の詳細は、[2.7.4.5.7.2 項]に示す。

2.5.5.10.3 持越し効果

不眠症治療薬は一部の患者で翌日への持越し効果を伴うことがあり、これは投与翌朝に持越された鎮静効果又は認知機能の変化（例、覚醒低下、緩慢な思考）として発現することがある[2.5.5.1.1.2 項]。より短時間の影響として、これらの効果は自動車運転能力又は機械操作の障害となる可能性がある。持越し効果を検討した評価結果を以下に要約する。これらの評価及び試験結果の詳細は[2.7.2.3.4 項]及び[2.7.4.5.9 項]、並びに各治験総括報告書に示す。

持越し効果に関連した有害事象

事前に規定した持越し効果に関連した有害事象のうち、最も発現率が高かったのは傾眠であった。第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で、傾眠の発現率は、スボレキサン ト 低用量群6.7%、高用量群10.7%及びプラセボ群3.0%であった。大部分の傾眠の重症度は、軽度から中等度であった。重度の傾眠の発現率は低く、スボレキサン ト 低用量群で3.0%、高用量群で5.8%及びプラセボ群で3.2%であった。多くの場合、傾眠は治療開始後まもなく発現しており、投与の中断なく自然に回復した。また、第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）では、傾眠による中止率も低く、スボレキサン ト 低用量群0.2%、高用量群1.7%及びプラセボ群0.3%であった。傾眠の発現、程度及び持続期間の詳細は、安全性統合概要[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.5.9.3.3.1 項）に示す。

次に発現率が高い持越し効果に関連した有害事象は疲労であり、スボレキサン ト 低用量群2.2%、高用量群3.8%及びプラセボ群1.8%であった。また、持越し効果に関連したその他の有害事象の発現率は低かった（1%未満）[2.7.4.5.9.4.3 項]。

年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の持越し効果に関連した有害事象の発現率は、全集団と同程度であった。例えば、最長12ヵ月間投与時には、傾眠の発現率は非高齢者（低用量群：7.6%及び高用量群：13.3%）と比較して、高齢者（スボレキサン ト 低用量群：5.9%及び高用量群：10.0%）でやや低かった[2.7.4.5.9.4 項]。

日中の過剰な眠気（EDS、特に注目すべき有害事象）

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で、日中の過剰な眠気（EDS）の発現率は全体的に低かったが、プラセボ群（0.2%）及びスボレキサン ト 低用量群（0.6%）と比較して、高用量群（1.1%）でより高かった。多くの場合、EDS は投与開始後の数日から1週間以内に発現した。スボレキサン ト 群で発現した EDS の程度は中等度が約50%、軽度又は重度で約25%であった。日中の機能障害についての患者への質問票での結果では、スボレキサン ト 群の一部の患者（7/17例）が EDS により自動車運転に懸念を示していた。投与開始後、最初の3ヵ月間に、スボレキサン ト 群の17例が EDS を発現し、このうち11例（多くが高用量群）が EDS により投与中止し、その後回復した。最長12ヵ月間の投与により、スボレキサン ト 高用量群の6例が新たに EDS を発現し、このうち4例が EDS により投与中止した（低用量群：0例及びプラセボ群：1例）。EDS の詳細は[2.7.4.2.1.6.2.5 項]に、EDS の叙述は[2.7.4.9.1.1 項]に示す。

以上から、第Ⅲ相試験で報告された傾眠の発現率は全体的に低く、スボレキサン ト 高用量群の多くの患者にとって持越し効果は問題ないことが示された。一方、スボレキサン ト 低用量群では、高用量群と比較して傾眠及び EDS の発現率が大きく低下したことから、高用量の投与で忍容性に問題があった場合には、用量調整が適切であることが示唆された。

精神運動機能に対する影響

5つの第Ⅰ相プラセボ対照試験（125例）では、DSST、単純反応時間（SRT）及び選択反応時間（CRT）を用いて、スボレキサントの就寝前投与後の翌日の精神運動機能に対する影響を評価した[2.7.2.3.4.2.3 項]。特に、DSST は、これら5つすべての試験で評価した。

この結果、投与翌日の精神運動機能への一貫した影響は示されなかった。一方、健康非高齢者を対象とした自動車運転能力試験（035試験）では、スボレキサントの40 mg 単回投与後、DSST の正答数が統計的に有意に減少したが、8日間投与後には影響はなかった。

以上より、精神運動機能検査による翌日の持越し効果を評価した結果、本剤が持越し効果を有することを示す一貫した結果は認められなかった。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で PQ コホートに参加した患者（1,493例）で、終夜 PSG 検査の翌朝の治験薬投与約9時間後に、DSST を実施した。その結果、スボレキサント群及びプラセボ群で、DSST の平均正答数にベースラインからわずかな増加が認められ、繰返し検査による全体的な学習効果が示された。スボレキサントを最長3ヵ月間投与された患者で、投与翌朝（第1日夜）又はそれ以降の評価時点（1ヵ月時及び3ヵ月時）で、翌日の精神運動機能障害の臨床的に意味のある結果は示されなかった[2.7.4.5.9.2.1 項]。また、退薬期に本剤を投与継続した患者と投与中止した患者で、精神運動機能に差は認められなかった。

高齢者での第1日夜の DSST の平均正答数の増加は、スボレキサント群と比較し、プラセボ群で大きかったが、これらの差は小さく（約2項目）、1ヵ月時及び3ヵ月時には差が認められなかったため、臨床的に意味があるとは考えにくい。また、非高齢者の DSST の結果は全集団と同様であった。詳細は、[2.7.4.5.9.2.2 項]に示す。

平衡機能及び記憶に対する影響

4つのプラセボ対照第Ⅰ相試験（103例）では、就寝前に投与した翌日の記憶及び平衡機能に対するスボレキサントの影響を、それぞれ、単語学習検査及び身体のみらつき検査で評価した[2.7.2.3.4.2.2 項]。

これらの試験の結果から、翌日の記憶又は平衡機能に対する影響を示す一貫した結果は認められなかった。しかし、健康非高齢者を対象とした自動車運転能力試験（035試験）で、スボレキサント40 mg を単回投与した翌朝に単語の再生能力に統計的に有意な低下がみられ、スボレキサント20 mg 又は40 mg を単回投与した翌朝の身体のみらつきの範囲に統計的に有意な増加がみられた。これらの差は小さく、臨床的意義は明らかではない。全体として、第Ⅰ相試験ではスボレキサントの就寝前に投与した翌日の記憶又は平衡機能に対する影響を示す一貫した結果は認められなかった。

転倒・転落の自発報告が特に注目すべき有害事象として報告され、カタプレキシーと区別するために中央判定委員会に提出した。転倒・転落の発現率は[2.7.4.2.1.6.2.8 項]で述べたとおり、全体的に低く、第Ⅲ相試験の併合解析集団のすべての評価時点で、投与群間に差はなかった。報告されたすべての転倒・転落は、[2.7.4.9.1.2 項]に示す情報の評価に基づき、転倒・転落の原因となった又は引き起こした状況と関連していると考えられ（例、壊れたはしごやその他の不安定な足

場、凍った又はその他の滑りやすい路面状態など)、持越しの傾眠又は協調運動障害とは関連していない。転倒・転落は、一般人口での所見と同様に[資料5.4: 803]、高齢者でよくみられた。また、退薬期、第Ⅰ相試験又は後期第Ⅱ相試験で、転倒・転落の報告はなかった。

以上より、スボレキサント投与による転倒・転落のリスクの増加は示唆されなかった。

自動車運転及び機械操作に対する影響

健康非高齢者及び高齢者を対象とした2つの自動車運転能力評価試験(035試験及び039試験)で、運転能力に対するスボレキサントの影響を評価した[2.7.2.3.4.2 項]。

健康高齢者(65歳以上)では、スボレキサント単回及び反復投与後、側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差(SDLP)の平均値の解析及びSDLPの対称性の解析の結果、スボレキサント(15 mg 及び30 mg)はSDLP(投与9時間後)により評価した運転能力を低下させなかった。

健康非高齢者(21~64歳)では、SDLPのプラセボ群との平均値の差(SDLPの90%信頼区間が2.4 cm 未満)の解析の結果、スボレキサント(20 mg 及び40 mg)の単回及び反復投与後、臨床的に意味のある運転能力の低下はみられなかった。しかしながら、スボレキサントの投与翌日の運転能力に対する影響に個人差が認められた。つまり、SDLPの対称性の解析では、非高齢者にスボレキサント20 mg 及び40 mg を単回投与した後(第2日)及びスボレキサント40 mg を反復投与した後(第9日)、SDLPのプラセボ群との差が2.4 cm 超となった被験者数は、SDLPが-2.4 cm 未満となった被験者数より統計的に有意に多いことが示された。非高齢者5例中4例がスボレキサント20 mg 又は40 mg 投与後、傾眠の自発報告のため自動車走行検査を中止した。

したがって、本剤に対する感受性には個人差があることから、翌日の自動車運転及び機械操作を行わないように患者に指導するべきと考える[2.7.2.3.4.2.1 項]。

第Ⅲ相試験で、交通事故又は自動車事故に伴う有害事象への影響を評価するため、自動車を運転した患者で、特に注目すべき有害事象として規定された自動車事故及び交通違反の件数を収集した。

この結果、自動車事故及び交通違反(約2~3%)並びに自動車事故に伴う有害事象の発現率は、投与群間で同程度であり、スボレキサント投与による件数の増加はみられず、治療期を通して投与を継続できた。詳細は、[2.7.4.2.1.6.2.10 項]及び[2.7.4.2.1.6.2.9 項]に示す。

2.5.5.10.4 その他の睡眠に関連した事象

睡眠時複雑行動は、睡眠中の行動(夢中遊行など)であり、不眠症治療薬を服用していない患者でも報告されることもあるものの、不眠症治療薬の使用で懸念される事象である。

スボレキサントの臨床試験では、睡眠時複雑行動は特に注目すべき有害事象として事前に規定した。収集したデータから、スボレキサントにより睡眠時複雑行動が発現するリスクは低いと考える。詳細は、[2.7.4.2.1.6.2.3 項]に示す。

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、睡眠時複雑行動が2例に発現した。その内訳は、夢遊症が1例、睡眠時随伴症（夢遊症とされた）が1例であった。いずれの事象も第Ⅲ相試験のスボレキサント高用量群で、投与開始3ヵ月以内に発現した。本事象の発現率は、わずかではあるものの、これらの事象自体がまれなため、スボレキサントが関与している可能性を排除できないことから、これらの事象の可能性について注意が必要であると考ええる。

睡眠時幻覚及び睡眠時麻痺は、覚醒から睡眠及び睡眠から覚醒の状態への移行中又は移行前後に起こることがあり、不眠症治療薬を服用していない場合にも起こり、その他の睡眠に関連した知覚体験として報告されることがある。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で、睡眠時麻痺がスボレキサント群の5例（低用量群1例、高用量群4例）に報告され、最長12ヵ月間スボレキサント高用量を投与された患者では、新たに1例に報告された。これらの6例中4例は中央判定により入眠時麻痺と判定された[2.7.4.2.1.6.2.6 項]。

第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月）で、入眠時又は傾眠時幻覚が5例に報告され、最長12ヵ月間投与された患者で、新たに2例に報告された。いずれもスボレキサント群であった[2.7.4.2.1.6.2.4 項]。第Ⅰ相及び後期第Ⅱ相試験で認められたこれらの事象の詳細は、006試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1: P006]及び臨床薬理安全性統合概要[資料5.3.5.3.1: R839]に示す。

これらの睡眠に関連する事象は、いずれもスボレキサント群で発現したものの、発現率は低く、おおむね軽度であり、再発はなかった。また、これらの事象の発現率は長期投与により増加しなかった。

以上の結果から、これらの事象は安全上の重大な懸念を有するものではないと考えられるものの、これらの事象が患者にとって不安を与える可能性があり、このような事象が発現する可能性について情報提供する必要があると考える。

2.5.5.10.5 呼吸器系の安全性データ

不眠症治療薬では呼吸機能抑制作用の懸念があることから、スボレキサントの呼吸機能への影響を評価するため、軽度から中等度の COPD 又は OSA の患者、並びに健康被験者を対象とした臨床薬理試験を実施した[2.7.2.3.4.3 項]。

この結果、呼吸機能障害（軽度から中等度の COPD 又は OSA）患者で、スボレキサント高用量の単回及び反復投与後、臨床的に意味のある影響はなかった。しかし、OSA の患者で、4日間反復投与後、スボレキサント群でプラセボ群と比較して無呼吸・低呼吸指数（AHI）のわずかな増加が認められた。

一方、健康被験者に、スボレキサント40 mg 以上の用量を投与した場合、動脈血酸素飽和度（SaO₂）への臨床的に意味のある影響を示さなかった。

以上の結果から、スボレキサントは、臨床的に意味のある呼吸機能抑制作用は有していないことが示されたものの、呼吸機能障害の患者での使用には注意が必要であると考ええる。

2.5.5.11 中枢神経系に作用する新規の化合物に関連した安全性

2.5.5.11.1 薬物乱用の可能性の評価

これまでの不眠症治療薬では、薬物乱用の可能性を含む誤用と関連付けられている。スボレキサントはいずれの国でも承認されていない新規化合物であり、市販後の乱用の可能性は現時点では不明である。そこで、スボレキサントの乱用の可能性を評価するため、品質、非臨床及び臨床データを検討し、安全性統合概要[資料5.3.5.3.3: ISS]に要約した。また、スボレキサントの薬物乱用の可能性についてのさらなる考察は、[2.7.4.5.6.1 項]に示す。

第 I 相薬物乱用試験 (025試験)

スボレキサントの相対的な薬物乱用の可能性を、健康な娯楽目的の多剤使用者を対象に、プラセボ及びゾルピデム（米国では Schedule IV 規制物質に分類される）と比較した。詳細は [2.7.2.2.4.10 項]に示す。

この結果、スボレキサントは、プラセボと比較して、主要評価項目である薬物嗜好性視覚アナログ尺度（VAS）で高い嗜好性を示したが、ゾルピデムと同程度であった。薬物乱用の可能性の主観的な副次評価項目では、スボレキサントはゾルピデムと同程度又はそれより小さな値を示した。薬物乱用の可能性に関する多くの評価項目で、スボレキサントは、比較的緩やかな用量反応を示した。薬物乱用の可能性がある有害事象（多幸気分、幻覚など）の発現率は、ゾルピデムと比較して、スボレキサントで低かった[2.7.4.5.6 項]。

有害事象に基づく薬物乱用の可能性の評価

薬物乱用の可能性を、第Ⅲ相試験での有害事象に基づき評価した。まず、娯乐的又は積極的使用と考えられる薬剤誤用の可能性を示唆する「薬物乱用の可能性に関連した有害事象」（FDA の助言に基づく）について、第Ⅲ相試験の有害事象を評価した[資料5.4: 665]。また、これらの有害事象の一部[離人症、現実感消失、解離、多幸気分、幻覚、躁病及び治験薬の誤用の可能性 (MedDRA 基本語：薬剤誤投与、MedDRA 下層語：薬剤誤投与)]を、「特に注目すべき有害事象（薬物乱用の可能性がある事象）」として規定し、解析した[資料5.4: 680]。

「薬物乱用の可能性に関連した有害事象」及び「特に注目すべき有害事象（薬物乱用の可能性がある事象）」の評価の結果、スボレキサント投与により、薬物嗜好性行動を促進する傾向は認められなかった[2.7.4.5.6.1.5.2 項]。「薬物乱用の可能性に関連した有害事象」及び「特に注目すべき有害事象（薬物乱用の可能性がある事象）」で、最もよくみられた有害事象は、薬剤誤投与であった。薬剤不正使用及び誤用の可能性を評価するため、治験実施計画書に規定されたとおり、薬剤誤投与は薬剤使用記録を用いて評価した。

この結果、薬剤誤投与の「薬物乱用の可能性に関連した有害事象」及び「特に注目すべき有害事象（薬物乱用の可能性がある事象）」の発現率は低く（0～3ヵ月間で2～3%）、スボレキサント群とプラセボ群で同程度だった。これらの事象をさらに特徴付けるために収集した叙述 [2.7.4.9.1.5 項]から、多くの事象は単発的な発現で、そのほとんどが、患者による治験薬の紛失で、

追加の服用はなかった[2.7.4.5.6.1.5.2.1 項]。

事前に規定した「薬物乱用の可能性に関連した有害事象」のうち、薬剤誤投与の次によくみられた有害事象は、浮動性めまい（頭部ふらふら感及びふらふら感として報告された）であったものの、その発現率は低く（いずれかの投与群で0.4%未満）、投与群間に差はなかった。「薬物乱用の可能性に関連した有害事象」のその他の有害事象は、単発的な発現で、投与群間に明確な又は一貫した傾向は認められなかった。また、最長12ヵ月間投与の結果はおおむね同様であり、本剤の継続投与による意図的な誤用は認められなかった。

年齢区分（非高齢者及び高齢者）別の結果は、全集団と同様であった。

第Ⅲ相試験で、上記した薬剤誤投与以外の「特に注目すべき有害事象（薬物乱用の可能性がある事象）」は、2件報告された。いずれも009試験のスボレキサント高用量群の患者であり、1例に現実感喪失、もう1例に幻聴及び幻覚が発現した。詳細及び叙述は、[2.7.4.5.6.1.5.2.1 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1: P009]に示す。

以上より、得られたデータを総合すると、スボレキサントでは、不眠症治療での薬物乱用の可能性は低いと考えられる。

2.5.5.11.2 過量投与

スボレキサントの臨床試験では、各治験実施計画書で規定された投与量を超える治験薬を服用した場合（偶発的又は意図的）を過量投与と定義した。患者の報告に基づいていたため、患者が処方よりも多く治験薬を服用したと報告した場合、過量投与として報告した。

この結果、スボレキサントの臨床試験で報告された過量投与は少なく、過量投与を報告した患者の例数及び割合はスボレキサント群よりもプラセボ群で高かった[2.7.4.5.5. 項]。スボレキサントの臨床試験で意図的な過量投与の報告はなく、過量投与に関連したその他の有害事象の報告もなかった。臨床薬理試験（COPD 試験）[資料5.3.4.2: P032]で、1例に治験実施医療機関による偶発的な過量投与により1日総曝露量280 mg を投与した。過量投与後又は翌朝、本患者で有害事象又はその他の合併症は報告されなかった。第Ⅰ相試験での過量投与の詳細な考察は安全性統合概要[資料5.3.5.3.3: ISS]（5.3.5.3.3.5.5 項）及び[資料5.3.5.3.1: R839]（5.3.5.3.1.5.10 項）に示す。

一般的に医療現場では、治療が必要と考えられる過量投与の患者に対しては、胃洗浄が推奨されているが、これらの処置に関するデータは得られていない。スボレキサントの過量投与の治療での透析の有益性は検討されていない。スボレキサントは蛋白結合性が強いため、血液透析では除去できないと考えられる。

2.5.5.11.3 自殺念慮又は自殺行為

スボレキサントはまったく新しいクラスの不眠症治療薬で中枢神経系に作用する新規の化合物である。新規の作用機序が気分及び潜在的な傷害性行動に影響を及ぼす可能性があることから、この可能性を十分評価するため、スボレキサントの臨床試験では自殺念慮又は自殺行為を、特に注目すべき有害事象として事前に規定した。また、第Ⅲ相試験ではすべての来院時に C-SSRS で

自殺念慮又は自殺行為を評価した。特に注目すべき有害事象及び C-SSRS の結果から、第Ⅲ相試験では、スボレキサント低用量群1例、高用量群9例及びプラセボ群1例の合計11例の患者が自殺念慮を発現した[2.7.4.2.1.6.2.1 項]。

第Ⅲ相試験で報告された自殺念慮の大部分は、スボレキサントを投与された患者であったが、発現例数は少なく、第Ⅲ相試験の解析対象集団の大きさ及び投与期間から予想される発現例数は、一般的に自殺念慮が発現する頻度と一致していた。また、自殺念慮の発現は、自殺念慮の予測因子であるうつ病患者、自殺念慮の既往歴のある患者又は、明らかな環境因子を有する患者に多かった。また、臨床試験の結果、スボレキサントが気分又は不安への悪影響を示すデータはなかった。長期安全性試験で最長12ヵ月間投与された患者で、ベースライン時の気分が正常又は抑うつ症状があっても、気分障害を評価する質問票〔すなわち、自己記入式の簡易抑うつ症状尺度 (QIDS-SR16)〕で悪化を示す結果にはならなかった[資料5.3.5.1: P009]。

これらの結果から、スボレキサントが自殺念慮のリスクを増加することは示唆されなかった。しかし、自殺願望及び自殺行為（自殺既遂を含む）を含むうつ病の悪化が不眠症治療薬の使用に関連して報告されていることから、迅速な評価を行うために、懸念のある新たな行動的徴候又は症状が認められた場合には、報告するよう患者に注意喚起すべきと考える。

2.5.5.11.4 オレキシンの作用機序に関連した安全性

覚醒時に、レム睡眠にみられる筋肉の弛緩が起こるカタプレキシーは、一部のナルコレプシー患者にみられる症状であり、オレキシン受容体アンタゴニストの理論上の安全性の懸念点である。しかし、ナルコレプシー患者では、オレキシンニューロンが経時的に減少することで、オレキシンが恒久的に大幅に減少している。これにより、オレキシン依存性の覚醒状態維持機能の障害を引き起こし、日中の過剰な眠気やカタプレキシーなどの症状を発現する[資料5.4: 64] [資料5.4: 524]。この状況は、不眠症治療のためにオレキシン受容体アンタゴニストを臨床で使用する状況とは異なっている。つまり、オレキシン受容体アンタゴニストは、睡眠時に、オレキシンニューロンの下流にある求心性神経のオレキシン受容体に可逆的に拮抗し、上流にあるオレキシンニューロン及びオレキシン産生に影響しないものと予想される。睡眠中には、オレキシン受容体アンタゴニストの曝露量は低下していくことから、覚醒時にはオレキシンの増加によりオレキシン受容体アンタゴニストの作用は消失し、この結果、覚醒中はオレキシン系の機能が完全に維持されるものと考えられる。したがって、患者が、覚醒中にカタプレキシー症状を発現すると考える根拠はない。

安全性統合概要[資料5.3.5.3.3: ISS]の非臨床概要（5.3.5.3.3.1 項）に示すように、安全性評価試験でオレキシン受容体アンタゴニストを投与したイヌで、薬理学的に誘発された行動変化により、カタプレキシーの可能性を評価するため、脳波、眼電図及び筋電図検査、並びに食事誘発カタプレキシー検査により詳細に評価した。この結果、これらの試験から、認められた行動変化及び電気生理学的変化からは、カタプレキシーの根拠は認められず、薬理学的に誘発された睡眠欲求であると考えられた。また、非臨床忍容性試験で、アカゲザルにカタプレキシーの可能性を示唆す

る行動変化は認められなかった。

スボレキサントの臨床試験では、転倒・転落及びカタプレキシーを特に注目すべき有害事象として事前に規定し、転倒・転落はカタプレキシーによるものか否かを中央判定した[2.5.5.1.1.1 項]。

この結果、第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～12ヵ月）又は試験終了後に、カタプレキシーとして中央判定された有害事象は報告されなかった。009試験[資料5.3.5.1: P009]で、スボレキサント高用量群の1例に両下肢の筋力低下の有害事象が報告されたが、中央判定によりカタプレキシーではないと判定された。さらに、第Ⅰ相試験及び後期第Ⅱ相試験で、カタプレキシーは報告されなかった。

以上のように、スボレキサントの開発で評価した、イヌでの非臨床データを含む、広範なデータ、ヒト以外の霊長類で毒性所見がみられないこと、並びに、ヒトでスボレキサント及び申請者で開発中のその他のオレキシン受容体アンタゴニストを投与した際にカタプレキシーが認められなかったことから、不眠症治療の臨床現場での使用で、スボレキサントがカタプレキシーを誘発するリスクは示されなかった。

2.5.5.12 外国での市販後の使用経験

2012年12月時点で、スボレキサントが承認された国はないため、市販後データはない。

2.5.5.13 結論

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、スボレキサントを非高齢者1,198例及び高齢者829例の不眠症患者2,027例に投与した結果、いずれの年齢区分（非高齢者及び高齢者）並びにすべての用量で、優れた安全性及び忍容性プロファイルが示された。507例での6ヵ月間、160例での12ヵ月間の長期投与は、ICH ガイドラインの基準を満たしており、スボレキサントの長期投与の安全性及び忍容性を示していると考ええる。

第Ⅲ相試験で、投与中止に至った有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であったことから、不眠症治療に使用した際のスボレキサントは安全で良好な忍容性を示す根拠が得られた。最もよくみられた副作用は翌日の傾眠であり、最大10～12%の患者に報告された。多くの場合、傾眠は治療を必要とせず回復しており、軽度又は中等度のみであり、大部分が投与中止又は減量を必要としなかった。重篤な有害事象はまれであり、発現率は投与群間で同程度で、スボレキサントの安全性が懸念される有害事象又は傾向はみられなかった。短期、中期及び長期の安全上の懸念を示唆するバイタルサイン（体重を含む）、臨床検査値又は心電図の変化も認められなかった。

スボレキサントの臨床試験では、新規のオレキシン受容体アンタゴニストの作用機序に関連した理論上の懸念点（例、カタプレキシー）、不眠症治療薬の使用に関連する懸念点（例、睡眠時複雑行動、自動車運転、反跳性不眠及び退薬症候）、中枢神経系に作用する新規の化合物に関連する懸念点（例、薬物乱用の可能性、アルコールとの相互作用、自殺傾向）にも焦点をあて、安全性の系統的な評価を実施した。これらの結果、スボレキサントに関連した重大な安全上の懸念はなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

不眠症に対する治療薬は既に存在しているにもかかわらず、不眠症は医学的及び社会的にも重要な問題となっており、不眠症患者のニーズは十分に満たされていない状況である。このような状況で、スボレキサントは、オレキシン系の神経伝達を調節し睡眠覚醒の生理機能を高度に維持する新たな治療法として、既存の治療薬と異なる新しいクラスの不眠症治療薬を患者に提供することを可能にする。

スボレキサントの主なベネフィットは、慢性の不眠症症状に対して臨床的に意味のある有効性を一貫して示すことであり、特に睡眠維持及び入眠困難を改善させる点である。

スボレキサントの有効性は、非高齢者及び高齢者の不眠症患者を対象とした大規模な3つの第Ⅲ相プラセボ対照試験により評価した。2つの類似するデザインの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）では、スボレキサントの継続投与（最長3ヵ月間）で、睡眠維持及び入眠の客観的及び主観的評価項目のいずれに対しても有意な改善効果を示した。これらの2試験で効果の持続性が示されたことに加え、長期投与試験では、12ヵ月間の投与期間を通して本剤高用量の改善効果の持続性が示された。さらに、この1年間の投与後に、無作為二重盲検下でスボレキサント又はプラセボを2ヵ月間投与した結果、スボレキサントからプラセボに切り替えた投与群で不眠症症状が再発したのに対し、スボレキサントを継続した投与群では再発の徴候がみられなかった。このことから、スボレキサントを1年間投与した後、さらに継続投与することのベネフィットが示された。また、第Ⅲ相試験で患者が不眠症の重症度及び治療効果を複合的に評価した ISI の結果は、スボレキサントがプラセボに対して有意な改善効果を示した主要評価項目の結果と一致しており、国際的な睡眠の主観的評価項目である ISI と各睡眠パラメータで観察された改善効果が一致することを示した。さらに本剤の安全性プロファイルは、臨床試験を通して中止例が少ないことや有害事象から、高い忍容性を示している。また、有害事象による投与中止を含むすべての投与中止率も、スボレキサント群とプラセボ群で同程度であった。

スボレキサントの用量に関しては、スボレキサント高用量及び低用量で有効性が認められたものの、低用量群と比べ、高用量群で一貫して高い効果がみられ、より大きなベネフィットがあると考えた。

スボレキサントのリスクに関し、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験の広範な安全性データベースは、スボレキサントを短期及び長期投与した場合の忍容性が良好であることを示した。投与中止に至った有害事象の発現率は一貫して低く、年齢又はその他の要因にかかわらず、投与群間で類似していた。また、重篤な有害事象の発現率は低く、投与群間で類似しており、臨床的な懸念点を示唆する徴候はなかった。発現率が高かった有害事象は傾眠及び疲労で、程度は軽度から中等度で一過性であり、主に治療期の最初の数ヵ月間に発現した。翌日の持越し効果は、多くの患者で問題とならなかったが、一部の患者で翌日の傾眠又は日中の過剰な眠気がみられ、翌日の運転等の能力低下が報告された。これらの効果はおおむね投与期間の初期にみられ、患者自身が容易に認識で

きた。したがって臨床現場では、投与翌日の運転及び複雑な作業に対する注意喚起が必要である。

市販されている他の不眠症治療薬（BZD 及び非 BZD 等）の使用による安全性の懸念事項（睡眠時複雑行動、反跳性不眠及び退薬症候など）、中枢神経系に作用する新規の化合物と関連がある懸念点（薬物乱用及び自殺傾向など）、並びにオレキシン受容体アンタゴニストの作用機序から考える理論上の懸念点（カタプレキシーなど）を含む、既知又は未知のリスクを考慮した場合、スボレキサント高用量及び低用量ともに重大もしくは予測できない安全性の懸念はみられなかった。

スボレキサント高用量は、スボレキサント低用量と同程度の安全性及び忍容性に加え、良好な有効性が示されたこと及び重篤な安全性の懸念がなかったことより、多くの非高齢者及び高齢者にとって適切な用量であると考えた。

全般的ベネフィットリスク評価

スボレキサントの有効性及び安全性を総合的に評価すると、スボレキサントの高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）は、不眠症治療でのベネフィットがリスクを上回っていると考えた。

スボレキサントは睡眠維持及び入眠困難の改善に有効であり、明確なベネフィットを示している。一方で、翌日の持越し効果は問題ない程度であり、また本剤の投与中止による臨床的に問題となる退薬症候又は反跳性不眠はみられなかった。スボレキサントの忍容性は長期投与時も含めおおむね良好で、重大な安全性の懸念はみられず、治療上のリスクは低いと考えられる。また、臨床試験成績より、スボレキサントの高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）が多くの不眠症患者にとって適切な用量となり、日本人でも高用量が本剤の通常用量になると考えた。一方、028試験及び029試験において、本剤低用量の一定の有効性が示唆されていること、安全性にも大きな問題は認められていないことから、本剤低用量を本邦で申請する用法・用量（案）に含めることは可能と考えた。また、本邦の臨床現場における不眠症治療の状況を考慮すると、低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）を用法・用量（案）に含め、本剤の用量に幅をもたせることで、臨床医の選択肢が広がり、患者ごとに適切な治療の機会を提供することにつながるものと考えた。したがって、本邦における承認申請時の用量・用量（案）としては、本剤の通常用量を高用量とし、低用量については、高用量の投与で忍容性に問題があった患者に加え、臨床的に適切と考えられる患者に、開始用量として投与できると考えた[2.7.3.4.5.3.4 項]。

一方、本剤の承認審査の過程において、第Ⅲ相試験で示された低用量と高用量の有効性及び安全性が比較されたが、高用量（40 mg 及び30 mg）では、リスクを上回るベネフィットが示されていると結論することは困難とされ、本剤の高用量を承認用量に含めることは適切ではないと判断された。これらの結果から、低用量（20 mg 及び15 mg）のみを本邦における臨床用量とすることが適切であると考えた。

2.5.7 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 3]	Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness.	Ohno K, Sakurai T.	Front Neuroendocrinol. 2008;29:70-87.
[資料5.4: 27]	Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research.	Bastien CH, Vallières A, Morin CM.	Sleep Med. 2001;2:297-307.
[資料5.4: 30]	The benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire.	Tyrer P, Murphy S, Riley P.	J Affect Disord. 1990;19:53-61.
[資料5.4: 34]	Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone.	Nierenberg AA, Keck PE Jr.	J Clin Psychopharmacol. 1989;9:42-5.
[資料5.4: 35]	Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review.	Thompson JW Jr., Ware MR, Blashfield RK.	J Clin Psychiatry. 1990;51:430-3.
[資料5.4: 36]	Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia.	Walsh JK, Erman M, Erwin CW, Jamieson A, Mahowald M, Regestein Q, et al.	Hum Psychopharmacol. 1998;13:191-8.
[資料5.4: 41]	Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview.	Drake CL, Roehrs T, Roth T.	Depress Anxiety. 2003;18:163-76.
[資料5.4: 45]	NIH State-of-the-Science Conference on manifestations and management of chronic insomnia in adults.	National Institutes of Health.	2005 June13-15; William H. Natcher Conference Center National Institutes of Health Bethesda, Maryland.
[資料5.4: 48]	Orexins: looking forward to sleep, back at addiction.	Scammell TE, Saper CB.	Nat Med. 2007;13:126-8.
[資料5.4: 51]	Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time.	Wafford KA, Ebert B.	Nat Rev Drug Discov. 2008;7:530-40.
[資料5.4: 57]	Sleep Disorders.	Task Force on DSM-IV of the American Psychiatric Association, ed.	Diagnostic and statistical manual of mental disorders: text revision DSM-IV-TR™. 4th ed: Washington (DC): American Psychiatric Association. 2000:597-661.
[資料5.4: 64]	Narcolepsy with cataplexy.	Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E.	Lancet. 2007;369:499-511.
[資料5.4: 93]	Hypnotics: Efficacy and Adverse Effects: Contraindications to Treatment.	Roehrs T, Roth T.	Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Third ed. Philadelphia: Saunders: The Curtis Center. 2000:417.
[資料5.4: 115]	Comparative analysis of two rates.	Miettinen O, Nurminen M.	Stat Med. 1985;4:213-26.
[資料5.4: 117]	Current landscape of insomnia in managed care.	Reeder CE, Franklin M, Bramley TJ.	Am J Manag Care. 2007;13 Suppl5 :S112-6.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 118]	Etrank: a ranking procedure for handling missing data in clinical trials: application to venlafaxine extended-release depression clinical trial.	Entsuah R.	J Biopharm Stat. 1996;6:457-75.
[資料5.4: 271]	Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior.	Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al.	Cell. 1998;92:573-85.
[資料5.4: 278]	The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity.	de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, et al.	Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:322-7.
[資料5.4: 329]	Rank methods for combination of independent experiments in analysis of variance.	Hodges JL, Lehmann EL.	Ann Math Statist. 1962;33:482-97.
[資料5.4: 330]	Analysis of antiretroviral immunotherapy trials with potentially non-normal and incomplete longitudinal data.	Mogg R, Mehrotra DV.	Stat Med. 2007;26:484-97.
[資料5.4: 423]	Hyperarousal and insomnia: state of the science.	Bonnet MH, Arand DL.	Sleep Med Rev. 2010;14:9-15.
[資料5.4: 426]	The evaluation and management of insomnia.	Doghrumji K.	Clin Chest Med. 2010;31:327-39.
[資料5.4: 466]	Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; international statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision; and research diagnostic criteria/international classification of sleep disorders, second edition criteria: results from the america insomnia survey.	Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Sampson NA, Shahly V, et al.	Biol Psychiatry. 2011;69:592-600.
[資料5.4: 524]	Hypocretin ligand deficiency in narcolepsy: recent basic and clinical insights.	Ritchie C, Okuro M, Kanbayashi T, Nishino S.	Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10:180-9.
[資料5.4: 633]			社内資料
[資料5.4: 634]			社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 662]			社内資料
[資料5.4: 665]			社内資料
[資料5.4: 680]			社内資料
[資料5.4: 681]	Sleep disorders in the elderly.	Phillips B, Ancoli-Israel S.	Sleep Med. 2001;2:99-114.
[資料5.4: 682]	Prevalence of insomnia and its associated factors in elderly long-term care residents.	Voyer P, Verreault R, Mengue PN, Morin CM.	Arch Gerontol Geriatr. 2006;42:1-20.
[資料5.4: 683]	Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS).	Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Petukhova M, Roth T, et al.	Sleep. 2011;34:997-1011.
[資料5.4: 684]	Columbia-suicide severity rating scale (C-SSRS).	Columbia University Medical Center.	[cited 2012 Jul 16] Available from: http://cssrs.columbia.edu/clinical_trials.html .
[資料5.4: 708]	FDA meeting summary from June 2, 2011 teleconference regarding sWASO endpoint analysis in Phase 3 studies.	FDA (US).	Memorandum of Tcon; 2011 Jun 2.
[資料5.4: 710]	End of phase 2 (EOP2) meeting: clinical development of MK-4305.	FDA (US).	Memorandum of meeting minutes; 2009 Nov 5; Silver Spring.
[資料5.4: 711]	Final advice letter. [procedure No.: EMEA/H/SA/1387/1/2009/III]	EMA(EU).	2009 Sep 24; London.
[資料5.4: 714]	Controlled Substances Staff (FDA). Type C meeting minutes.	FDA (US).	Memorandum of meeting minutes; 2010 Mar 2; Silver Spring.
[資料5.4: 716]	Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial.	Hoever P, Dorffner G, Beneš H, Penzel T, Danker-Hopfe H, Barbanoj MJ, et al.	Clin Pharmacol Ther. 2012;91:975-85.
[資料5.4: 717]	Why we sleep: the temporal organization of recovery.	Mignot E.	PLoS Biol. 2008;6:e106.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 718]	Differential effects of the dual orexin receptor antagonist almorexant and the GABAA- α 1 receptor modulator zolpidem, alone or combined with ethanol, on motor performance in the rat.	Steiner MA, Lecourt H, Strasser DS, Brisbane-Roch C, Jenck F.	Neuropsychopharmacology. 2010;1-9.
[資料5.4: 725]	Efficacy and tolerability of the dual orexin receptor antagonist MK-4305 in patients with primary insomnia: randomized, controlled, adaptive crossover polysomnography study. [Abstract]	Herring WJ, Budd KS, Hutzelmann J, Snyder E, Snively D, Liu K, et al.	Sleep. 2010;33 Abstract Suppl :A199.
[資料5.4: 727]	A dual orexin receptor antagonist, MK-6096, in patients with primary insomnia: randomized, controlled, crossover polysomnography study. [Abstract]	Connor KM, Mahoney E, Jackson S, Hutzelmann J, Zhao X, Snyder E, et al.	Sleep Biol Rhythm. 2011;9:332.
[資料5.4: 752]	Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia.	European Medicines Agency Science Medicines Health.	[Doc Ref EMA/CHMP/16274/2009 previously (EMA/16274/2009)], 2011 Feb 17;London.
[資料5.4: 789]	Guidance for industry drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation, 2009.	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Guidance for Industry: Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical Document, 2009 Jul.
[資料5.4: 790]	The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence.	Riemann D, Spiegelhalter K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al.	Sleep Med Rev. 2010;14:19-31.
[資料5.4: 791]	Psychiatry: An innovative drug discovery pipeline, 2012.	Ratti E. GlaxoSmithKline.	-
[資料5.4: 801]	MK-4305 End of Phase II Meeting: Control No. 132537; Therapeutic Products Directorate, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario; Final Record of Decision; 10-Dec-2009.	Health Canada.	-
[資料5.4: 803]	Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes.	Avidan AY, Fries BE, James ML, Szafara KL, Wright GT, Chervin RD.	J Am Geriatr Soc. 2005;53:955-62.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 804]	A new benzodiazepine pharmacology.	Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U.	J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:2-8.
[資料5.4: 805]	The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response.	Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H.	Sleep. 2011;34:601-8.
[資料5.4: 806]	The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies.	Riemann D, Perlis ML.	Sleep Med Rev. 2009;13:205-14.
[資料5.4: 1043]	The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.	IberC, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine.	American Academy of Sleep Medicine, 2007.

付録

付録 2.5: 1 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の主なデザインの特徴及び有効性の目的

PHASE 2b						
Protocol 006						
Protocol Design Duration of treatment	Population Treatment/dose	Objectives				
		Comparison	Sleep Maintenance		Sleep Onset	
Design Multicenter, randomized, double-blind placebo- controlled, 2-period adaptive crossover polysomnography study to evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia Treatment Duration: 4 weeks	253 patients with primary insomnia, ages 18 to 64 years MK/placebo or placebo/MK • MK-4305 10 mg • MK-4305 20 mg • MK-4305 40 mg • MK-4305 80 mg • Placebo		Variable	Timepoints	Variable	Timepoints
		Primary				
		MK-4305 vs. placebo	SE	Night 1, Week 4	--	
		Secondary				
		MK-4305 vs. Placebo	WASO	Night 1, Week 4	LPS	Night 1, Week 4
PHASE 3						
Protocol 028						
Protocol Design Duration of treatment	Population Treatment/dose	Objectives				
		Comparison	Sleep Maintenance		Sleep Onset	
Design Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, study to evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary chronic insomnia Duration: 3-month Treatment Phase ± 3-month Extension Phase	1023 patients with primary choronic insomnia, ages 18 years and above Nonelderly patients: • MK-4305 40 mg (HD) • MK-4305 20 mg (LD) • Placebo Elderly patients • MK-4305 30 mg (HD) • MK-4305 15 mg (LD) • Placebo		Variable	Timepoints	Variable	Timepoints
		Primary				
		HD vs. Placebo	CFB sTSTm	Month 1, 3	CFB sTSOm	Month 1, 3
			CFB WASO	Month 1, 3	CFB LPS	Month 1, 3
		Secondary				
		HD vs. Placebo	CFB sTSTm	Week 1	CFB sTSOm	Week 1
			CFB WASO	Night 1	CFB LPS	Night 1
		LD vs. Placebo	CFB sTSTm	Month 1, 3	CFB sTSOm	Month 1, 3
			CFB WASO	Month 1, 3	CFB LPS	Month 1, 3
			CFB sTSTm	Week 1	CFB sTSOm	Week 1
	CFB WASO	Night 1	CFB LPS	Night 1		

付録 2.5: 1 後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の主なデザインの特徴及び有効性の目的（続き）

PHASE 3						
Protocol 029						
Protocol Design Duration of treatment	Population Treatment/dose	Objectives				
		Comparison	Sleep Maintenance	Sleep Onset		
Design A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, study to evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia Duration: 3-month Treatment Phase	1021 patients with primary choronic insomnia, ages 18 years and above Non elderly patients: • MK-4305 40 mg (HD) • MK-4305 20 mg (LD) • Placebo Elderly patients • MK-4305 30 mg (HD) • MK-4305 15 mg (LD) • Placebo		Variable	Timepoints	Variable	Timepoints
		Primary				
		HD vs. Placebo	CFB sTSTm	Month 1, 3	CFB sTSOm	Month 1, 3
			CFB WASO	Month 1, 3	CFB LPS	Month 1, 3
		Secondary				
		HD vs. Placebo	CFB sTSTm	Week 1	CFB sTSOm	Week 1
			CFB WASO	Night 1	CFB LPS	Night 1
Protocol 009						
Protocol Design Duration of treatment	Population Treatment/dose	Objectives				
		Primary				
Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, study to evaluate the safety and efficacy of MK-4305 in patients with primary insomnia Duration: 12-month Treatment Phase + 2-month Randomized Discontinuation Phase	779 patients with primary choronic insomnia, ages 18 years and above Nonelderly patients: • MK-4305 40 mg • Placebo Elderly patients • MK-4305 30 mg • Placebo	MK-4305 (HD) vs. Placebo	Safety and tolerability			
		Secondary				
		Comparison	Sleep Maintenance		Sleep Onset	
			Variable	Timepoint	Variable	Timepoint
			MK-4305 (HD) vs. Placebo	CFB sTSTm	Month 1	CFB sTSOm
CFB：ベースラインからの変化量 注：睡眠維持の重要な補足的な評価項目としてsWASOmも解析した。この解析の多重性に対処する方法では、sWASOmをsTSTmの代わりに用いる。						

付録 2.5: 2 睡眠関連の主な用語とその定義

略号	用語	定義	単位
PSG の主な客観的評価項目			
LPS	持続睡眠潜時 (Latency to persistent sleep)	消灯から最初の20エポック以上連続した非覚醒状態 (Stage 1、2、SWS 又はレム睡眠が10分以上連続した状態) の時間。LPS が確認されなかった場合は欠測となる。睡眠検査室で眠れなかった場合 (TST=0)、LPS は8時間とする。	分
WASO	中途覚醒時間 (Wakefulness after persistent sleep onset)	持続睡眠による入眠から点灯までの覚醒時間。覚醒は、Stage W のエポックとした。睡眠検査室で眠れなかった場合 (TST=0)、中途覚醒時間 (WASO) になりうる時間が0時間となるため、WASO は欠測となる。	分
睡眠構造の評価項目			
S1	Stage 1 の持続時間 (NREM Stage 1 duration)	消灯から点灯までの Stage 1 の時間	分
PS1	Stage 1 の割合 (NREM Stage 1 percent)	$S1 \div TST \times 100$	%
S2	Stage 2 の持続時間 (NREM Stage 2 duration)	消灯から点灯までの Stage 2 の時間	分
PS2	Stage 2 の割合 (NREM Stage 2 percent)	$S2 \div TST \times 100$	%
SWS	徐波睡眠時間 (Slow wave sleep duration)	消灯から点灯までの Stage 3 の時間	分
PSWS	徐波睡眠時間の割合 (Slow wave sleep percent)	$SWS \div TST \times 100$	%
REM	レム睡眠持続時間 (Stage R duration)	消灯から点灯までのレム睡眠の時間	分
PREM	レム睡眠持続時間の割合 (Stage R percent)	$REM \div TST \times 100$	%
その他の PSG の評価項目			
TST	総睡眠時間 (Total sleep time)	就床時間 (TIB) 内のレム睡眠及びノンレム睡眠 (Stage 1、2 及び SWS) の合計時間	分
NAWPS2E	持続睡眠後の覚醒回数 (Number of awakenings after persistent sleep)	持続睡眠による入眠から点灯までの PSG により記録された2エポック以上連続した覚醒エポック。2つの覚醒の間には、Stage 2、SWS 又はレム睡眠のいずれかがなくてはならない。間が Stage 1 のみである場合は、1つの覚醒とする。	回数
RNAWPS2E	(Rate of awakenings after persistent sleep)	$NAWPS2E \div TST \times 100$	%
SOL1	睡眠潜時 (Sleep onset latency)	消灯から3連続した Stage 1 の最初のエポック又は Stage 2、SWS 又はレム睡眠の最初のエポックまでの時間	分
LREM2	ノンレム睡眠エポックからレム睡眠 (Non-REM epochs to REM)	消灯からレム睡眠の最初のエポックまでのノンレム睡眠エポック数	エポック
LREM3	レム睡眠潜時 (Latency to REM)	睡眠潜時 (SOL1) 発現後からレム睡眠の最初のエポックまでの持続時間	エポック
NOA	覚醒回数 (Number of arousals)	消灯から点灯までの間の覚醒回数。覚醒は、Stage 2、SWS 又はレム睡眠から、Stage 1 又は2エポック未満の Stage W への移行とする。	覚醒
RNOA	覚醒率 (Rate of arousals)	$NOA \div TST \times 100$	%
WASO1H1- WASO1H8	1時間ごとの中途覚醒時間 (Wakefulness after persistent sleep onset by hour)	Hour i を消灯からエポック $120 \times i$ ($i=1 \sim 8$) と定義したときの Hour i の中の中途覚醒時間 (分)。持続睡眠による入眠前の時間は WASO を不明とした。そのため各患者は持続睡眠が発現した時間から解析に含めた。	分

付録 2.5: 2 睡眠関連の主な用語とその定義（続き）

略号	用語	定義	単位
WASO1T1, WASO1T2, WASO1T3	3分夜ごとの中途覚醒時間 (Wakefulness after persistent sleep onset by thirds of night)	全測定時間の1/3ごとの中途覚醒時間（分）。最初の1/3夜は、エポック1又はLPSのいずれか値の大きい方から160分（すなわちエポック320）後まで。次の1/3夜はエポック321又はLPSのいずれか値の大きい方からエポック640まで。最後の1/3夜はエポック641又はLPSのいずれか値の大きい方からエポック960まで。160分間にLPSがなされなかった場合 N/A と報告した。	分
パワースペクトル			
Delta [0.5, 4.25] Theta (4.25, 8] Alpha (8, 12] Sigma (12, 15] Beta (15, 24] Gamma (24, 32]	パワースペクトル (Power spectra)	ノンレム睡眠中、8時間の記録期間及び3分夜の期間、従来の分類による周波数帯を解析した。角括弧はその値を含めること、また丸括弧は、その値を含めないことを示す。log 周波数のベースラインからの変化量（治療期の周波数とベースラインの周波数の比と等価）を評価項目として各周波数帯を解析した。表中の幾何平均と比を示すため、累乗法により実測尺度上に戻した。	マイクロボルト2/Hz.
睡眠日誌の主な主観的評価項目			
sTST	主観的総睡眠時間 (Subjective total sleep time)	患者本人の申告による、起床までの睡眠時間の合計。患者が一睡もしなかったと報告した場合、sTST は0時間とする。	分
sWASO	主観的中途覚醒時間 (Subjective wake time after sleep onset)	患者本人の申告による、入眠から起床までの間で目覚めていた時間の合計。患者が一睡もしなかったと報告した場合、sWASO は欠測、一度も目覚めなかったと報告した場合（sNAW=0）、sWASO は0時間とする。	分
sTSO	主観的睡眠潜時 (Subjective Time to Sleep Onset)	患者本人の申告による、就床から入眠までの時間。患者が一睡もしなかったと報告した場合、sTSO は8時間とする。	分
睡眠日誌の探索的評価項目			
sNAW	主観的中途覚醒回数 (Subjective number of awakenings)	患者本人の申告による、入眠から起床までの間で目覚めた回数。患者が一睡もしなかったと報告した場合、sNAW は欠測となる。	回数
sQUAL	主観的睡眠の質 (Subjective sleep quality)	主観的睡眠の質を評価し、朝の電子日誌に記録した。各朝、患者は前夜の睡眠の質を不良、ふつう、良い又は良好のいずれかと評価した。解析にはこれらの評価に1、2、3又は4を割り当てたため、高値がこの評価項目が良好であることを示した。まったく眠れなかった患者には、この解析データセットでは1（不良）を割り当てた。	1=不良 2=ふつう 3=良い 4=良好
sREFRESHED	主観的目覚めの爽快感 (Subjective ratings of how refreshed the patient felt upon waking up)	目覚め時にどのくらい爽快であったかを主観的に評価し、朝の電子日誌に記録した。各朝、患者は日誌にどのくらい爽快であったかを、全く、少し、ほどほどに、かなり又は極めて感じたのいずれかと評価した。解析のため各項目に各々0～4を割り当てたため、高値がこの評価項目が良好であることを示した。	0=全く感じなかった 1=少し感じた 2=まあまあ感じた 3=かなり感じた 4=極めて感じた

付録 2.5: 2 睡眠関連の主な用語とその定義（続き）

略号	用語	定義	単位
不眠症の重症度及び改善度に関する評価項目			
ISI 及び ISI スコア	Insomnia Severity Index	Insomnia Severity Index (ISI) は、睡眠維持及び入眠の困難、並びに不眠症に関連した日中の機能障害により不眠症の重症度を患者自身が評価する7項目からなる検査である。各項目は5段階（0～4）で評価し、不眠症の自己評価の7項目の合計スコアを算出する。合計スコアが15～21は中等度の不眠症、22～28は重度の不眠症を示す。ISI スコアの合計が10未満の場合、患者の主観的不眠症症状、日中の機能障害及びQOL が完全でない～最小限の範囲であることを示す。 ISI スコアの合計 ISI 寝つきの困難のスコア ISI 睡眠維持の困難のスコア ISI 早朝覚醒のスコア ISI 現在の睡眠の満足／不満足度スコア（満足が0） ISI 睡眠障害による日常の機能障害スコア ISI 睡眠障害による QOL 低下度のスコア ISI 睡眠障害による心配／不快のスコア	ISI スコアの合計0～28 ISI スコア0～4
CGI-S	医師の重症度の印象 (Clinical Global Impressions – Severity of Illness)	医師の重症度の印象 (CGI-S) は、疾患の重症度を評価するための、精神薬理学調査に広く用いられている、医師が実施する検証された検査である。各項目は7段階（1～7）で評価し、点数が低いほど軽症であることを示す。治験依頼者により承認された医師で、可能な限り試験期間中を通して同一被験者に対して同じ評価者が評価した。CGI-S を評価する際、評価者は、この患者集団での臨床経験を用いて、該当患者の評価時の重症度を評価した。	1～7 低い得点が軽症であることを示す
PGI-S	患者の重症度の印象 (Patient Global Impressions – Severity of Illness)	患者の重症度の印象 (PGI-S) は、原発性不眠症の重症度を患者自身が評価する、以下の1項目からなる質問票である。「過去7日間の不眠症の状態はどの程度でしたか？」回答は、0（なかった）～5（非常に重かった）の6段階で評価する。	0（なかった）～5（非常に重かった）
CGI-I	医師の改善度の印象 (Clinical Global Impressions – Improvement)	医師の改善度の印象 (CGI-I) は、疾患の経時的変化を評価するための精神薬理学調査に広く用いられている、医師が実施する検証された検査である。各項目は7段階（1～7）で評価し、点数が低いほどより改善したことを示す。治験依頼者により承認された医師で、可能な限り試験期間中を通して同一被験者に対して同じ評価者が評価した。CGI-I は、患者の最初の臨床症状と比較して、評価時点の改善度を定量化する。	1～7 低い得点が改善度の高さを示す
PGI-I	患者の改善度の印象 (Patient Global Impressions – Improvement)	患者の改善度の印象 (PGI-I) は、原発性不眠症の改善度を患者自身が評価する以下の1項目からなる質問票である。「治験の開始時と比べると、現在の不眠症の状態は？」回答は、1（非常に良くなった）～7（非常に悪くなった）7段階で評価する。	1（非常に良くなった）～7（非常に悪くなった）
レスポンドー解析の評価項目			
ISI ≥ 6	ISI レスポンドー (ISI responder)	ISI スコアの合計がベースラインから6点以上改善	1=レスポンドー、0=ノンレスポンドー
sTSTm ≥ 15%	主観的総睡眠時間のレスポンドー (sTST responder)	sTSTm のベースラインからの変化率が15%以上改善（15%以上延長）	1=レスポンドー、0=ノンレスポンドー
sWASOm ≥ 15%	主観的中途覚醒時間のレスポンドー (sWASO responder)	sWASOm のベースラインからの変化率が15%以上改善（15%以上短縮）	1=レスポンドー、0=ノンレスポンドー
sTSOm ≥ 15%	主観的睡眠潜時間のレスポンドー (sTSO responder)	sTSOm のベースラインからの変化率が15%以上改善（15%以上短縮）	1=レスポンドー、0=ノンレスポンドー

付録 2.5: 3 各試験の有効性評価項目及び評価時点

Endpoint	Prot.	N1	W1	W2	W3	M1 [†]	M1.5	M2	M2.5	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12
WASO	028	2				1				1									
	029	2				1				1									
	006	2				2													
LPS	028	2				1				1									
	029	2				1				1									
	006	2				2													
SE	028	x				x				x									
	029	x				x				x									
	006	1				1													
Other PSG [‡]	028	x				x				x									
	029	x				x				x									
	006	x				x													
sTSTm	028		2	x	x	1	x	x	x	1	x	x	x						
	029		2	x	x	1	x	x	x	1									
	009		2	2	2	2		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	006		x	x	x	x													
sTSOm	028		2	x	x	1	x	x	x	1	x	x	x						
	029		2	x	x	1	x	x	x	1									
	009		2	2	2	2		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	006		x	x	x	x													
Other e-Diary [§]	028		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
	029		x	x	x	x	x	x	x	x									
	009		x	x	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	006		x	x	x	x													
ISI	028					x				x			x						
	029					x				x									
	009					x				x			x						x
	006					x													
CGI(-S/-I)	028			x		x		x		x	x	x	x						
	029			x		x		x		x									
	009					x				x			x						x
PGI(-S/-I)	028			x		x		x		x	x	x	x						
	029			x		x		x		x									
	009					x				x			x						x
SDS	006					x													

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

付録 2.5: 4 統計手法の詳細（有効性）

項目	説明
評価項目及び評価時点	028試験、029試験及び006試験では、有効性の客観的評価項目を、睡眠検査室で実施した PSG 結果を用いて、「米国睡眠医学会マニュアル」（American Academy of Sleep Medicine 2007）の分類[資料5.4: 1043]に従い、中央判読機関が30秒を1エポックとし、覚醒、stage 1、2、3又はレムと判読した結果を用いて、導出した。PSG に関する評価項目の日数範囲は、日／週／月を用いて分類し、治験実施計画書又は治験総括報告書に記述した。重要な PSG に関する評価項目及び用語を[付録2.5: 2]に定義する。 028試験、029試験、009試験及び006試験では、患者が記入する電子日誌に含まれる朝の睡眠日誌を用いて有効性を主観的に評価した。これらの電子日誌データを用いて、主観的有效性データの1週間の平均値を算出し、解析に用いた。028試験、029試験及び006試験では、睡眠検査室を実施した夜の電子日誌データは、以下の理由により1週間の平均値の算出から除外した。 1) 外来と睡眠検査室の違いが主観的評価項目に影響を及ぼした可能性がある。 2) 睡眠検査室での全就床時間は8時間と限定した。 具体的には、各治験実施計画書の日数範囲内にある利用可能な睡眠日誌のすべてのデータ（PSG 検査を実施した翌朝の日誌は除く）を平均し、1週間の平均値を算出した。1週間の平均値を算出するためには、各週3日以上（028試験、029試験及び006試験）又は各週4日以上（009試験）のデータが必要であり、該当しない場合、その週又は月の平均値は欠測とした。これらのデータに、眠れなかったなどの問題への対応及び sTSO+sTST+sWASO が24時間を超える場合を除外するための追加のデータ取扱い基準を適用した。重要な電子日誌の変数及びデータ取扱い基準を[付録2.5: 2]に示す。 PSG 及び電子日誌の有効性解析データセットを導出するための上記のデータ要件に基づき、ある評価時点の解析データは欠測している可能性があったが、主要解析（LDA）のためのデータを有するすべての患者を、[2.7.3.1.5.2 項]に示す FAS に含めた。主要及び副次有効性解析の FAS から除外された患者を各治験総括報告書（10.4 項）に要約する[資料5.3.5.1: P006] [資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P009]。 いくつかの客観的及び主観的評価で同じ変数（例 TST）を測定するため、主観的評価項目の前には「s」を加えた（例：客観的に測定した TST と区別するために主観的な総睡眠時間を sTST とした）。また、いくつかの主観的評価項目はある期間の平均（例：第1週の7日間の平均値）であるため、ある期間の平均値であることを示すために、項目の後ろに「m」を加えた（例：第1週の sTSTm）。一般的に、有効性評価項目のベースライン値がある場合には、ベースラインからの変化量に関心のある変数とした。 2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の主要及び副次仮説に関連した主要及び副次有効性評価項目を[資料5.3.5.1: P028]及び[資料5.3.5.1: P029]に示す。これらの試験の治験実施計画書に示す主観的な睡眠維持の主要評価項目は、sTSTm の1週間の平均値であった。さらに sWASOm を MK-4305 の睡眠維持の重要な補足的な解析として、sTSTm と同様に評価した。後期第Ⅱ相用量反応試験及び第Ⅲ相長期安全性試験での主要及び副次有効性評価項目を[資料5.3.5.1: P006]及び[資料5.3.5.1: P009]に示す。
解析対象集団	PSG 及び電子日誌の有効性解析データセットを導出するための上記のデータ要件に基づき、ある評価時点の解析データは欠測している可能性があったが、主要解析（LDA）のためのデータを有するすべての患者を [2.7.3.1.5.2 項]に示す FAS に含めた。有効性の主要及び副次解析の FAS から除外された患者を各治験総括報告書の10.4 項に要約する[資料5.3.5.1: P006] [資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P009]。

付録 2.5: 4 統計手法の詳細（有効性）（続き）

項目	説明
主要解析	028試験及び029試験では、各主要及び副次評価項目のベースラインからの変化量を評価するために経時測定データ解析（LDA）モデルを用いた。このモデルでは、各投与群（例：MK-4305高用量群、MK-4305低用量群又はプラセボ群）の評価時点（PSG：第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時、電子日誌：第1週、第2週、第3週、1ヵ月時、1.5ヵ月時、2ヵ月時、2.5ヵ月時及び3ヵ月時）ごとの平均値は異なると仮定した。このモデルでは、評価時点のカテゴリ変数として扱うため、平均値の経時的推移に制約をおかない。解析モデルには、応答変数のベースライン、年齢区分（非高齢者、高齢者）、地域〔北米、ヨーロッパ、中央及び東ヨーロッパ、中東及びアフリカ（028試験のみ）、中南米、アジア太平洋並びに日本（028試験のみ）〕、性別、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を含めた。地域ごとの例数が少ない場合、治験実施計画書及び治験総括報告書に示す方法に従って他の地域と併合した。029試験の主観的評価項目に対するモデルには、コホート〔PQ コホート（PSG 検査及び質問票の両方を実施する集団）及び Q コホート（質問票のみを実施する集団）〕を含めた。028試験では、Q コホートはすべて日本人であり、日本は地域の項として含まれることから、モデルにはコホートを含めなかった。有効性の仮説（例：1ヵ月時の LPS）を評価するため、3ヵ月間の治療期のすべての評価時点のデータをモデルに含めたが、関心のある評価時点の治療効果（例：1ヵ月時）に関する検定には、適切な対比を用いた。繰返し評価時点間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。029試験（及びコホートの項を除く028試験）と同じモデルを028試験及び029試験の併合データ（有効性の統合解析計画書に記載）の評価に用いたが、試験（028試験、029試験）をモデルに含め、地域は3種類（北米、ヨーロッパ及びその他）とした。 LDA モデルは、ある評価時点に欠測値をもつ患者を含めることから、評価時点ごとの共分散分析モデルと比べて効率が良いため、共分散分析は実施しなかった。 モデルの仕様、仮定及び SAS に関する技術的な詳細は、各治験実施計画書の付録6.13に示す[資料5.3.5.1: P006] [資料5.3.5.1: P028] [資料5.3.5.1: P029] [資料5.3.5.1: P009]。
感度解析	LDA モデルに基づく有効性の解析の結果の頑健性を評価するために、主要及び副次評価項目に、多重代入法の後に Aligned rank による方法[資料5.4: 329] [資料5.4: 330]を用いたノンパラメトリックな方法により感度解析を実施した。多重代入法は、完全なデータセットを提供するために欠測値を補い、順位に基づく解析の性質として外れ値の影響を小さくする。この手法を各治験実施計画書付録6.14に示し、併合解析（028試験及び029試験）では、追加の共変量として試験（028試験及び029試験）を含めた。 主要又は副次評価項目で、主要解析（LDA）と上記の感度解析の間に一貫した結果が得られない場合、追加の感度解析として、別なノンパラメトリックな方法である ETRANK による方法[資料5.4: 118]を用いた。ETRANK による方法は、不完全な繰返し測定データを解析するために適切なノンパラメトリックな方法であり、評価項目データの評価時に、効果不十分又は有害事象により治験薬の投与を中止（治験薬と関連している可能性のある中止）した患者の順位にペナルティーを科し、中央値に対して対称的な Entsuah スコアを用いた。

付録 2.5: 4 統計手法の詳細（有効性）（続き）

項目	説明
多重性に対処する方法	第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の各治験実施計画書で、第一種の過誤の制御に用いた多重性に対処する方法（各治験実施計画書3.5.6 項参照）を詳述し主要及び重要な副次仮説に用いた。プラセボ群と MK-4305高用量群の比較に関連する睡眠維持及び入眠効果の仮説に、全体の有意水準5%を均等に分割した。各効果（睡眠維持又は入眠効果）内では、主観的及び客観的評価項目を以下の方法に従い有意水準両側2.5%で検定した。各評価時点内（1ヵ月時及び3ヵ月時）では、Hochberg による方法を用いて主観的（例：sTSTm）及び客観的（例：WASO）評価項目を評価した。第1の主要仮説の集合（例：1ヵ月時の sTSTm 及び WASO）から次の主要仮説集合（例：3ヵ月時の sTSTm 及び WASO）の順に逐次検定手順を実施した。1ヵ月から3ヵ月時の検定に進むためには、両仮説が1ヵ月時に有意とならなければならない（有意水準両側2.5%）とした。この方法では、主要仮説に関連する効果、評価項目（PSG／電子日誌）及び評価時点にわたり全体の第一種の過誤を強く制御する。 3ヵ月時の仮説のいずれかが有意であった場合、有意水準両側2.5%で MK-4305 高用量とプラセボ群の第1日夜（PSG の評価項目）及び第1週（電子日誌の評価項目）の副次仮説の集合を検定した。 睡眠維持効果をさらに検討するため、sWASOm の追加解析を実施した。sWASOm 及び WASO に対する結果は、上記の sTSTm と同様の多重性に対処する方法を実施した（すなわち、多重性に対処する方法の sTSTm を sWASOm に置き換えた）。 028試験の MK-4305低用量群とプラセボ群の比較は、副次仮説として評価した。上記の多重性に対処する方法に従い、3ヵ月時の評価項目の MK-4305高用量とプラセボの比較で、少なくとも1つが有意である場合、高用量と同じ多重性に対処する方法を用いて、低用量とプラセボを比較した。追加の条件として、ある評価項目で MK-4305低用量がプラセボと比べて有意であるためには、当該評価項目で MK-4305高用量群とプラセボ群の比較が有意であることとした。 028試験と029試験の有効性の併合解析の主要目的が群間差の推定値の精度を改善することであることから、併合解析では多重性は調整しなかった。すべての統計的な検定に対して、名目上の P 値を算出した。
部分集団解析及びベースライン因子の影響	効果が部分集団間で一貫していることを確認するため、重要な有効性の主観的及び客観的評価項目の改善効果（名目上の95%信頼区間）を複数の部分集団変数の各カテゴリ内で推定し、グラフを作成した。年齢区分（65歳未満、65歳以上）、性別（女性、男性）、人種（白人、その他）、地域（詳細は[2.7.3.1.5.4.4 項]に示す）、ベースライン時の不眠症状の重症度（評価項目のベースライン値が中央値未満又は中央値以上）及びコホート（重要な主観的評価項目に対する Q コホート対 PQ コホート）などであった。PQ コホート（PSG の組入れ基準を基に登録した患者）は、重要な主観的評価項目への効果の一貫性を評価するため追加のベースライン因子を検討した。このベースライン因子で Q コホートの選択基準に合致する患者及び Q コホートの選択基準に合致しない患者の2つの部分集団、すなわち、無作為化前の PSG 測定夜を除く1週間に4夜以上、sTST が6.5時間未満及び sTSO が30分以上の患者と、この基準に合致しない患者とした。両試験（028試験及び029試験）及び併合解析で、これら解析を実施した。併合解析（028試験及び029試験）では、この評価により頑健なデータセットを提供できることから、併合解析（028試験及び029試験）の結果を中心に記載した [2.7.3.3.3 項]。さらに、併合解析（028試験及び029試験）では、高齢者（65歳以上）の部分集団を65歳以上75歳未満と75歳以上に分割し、年齢の影響をさらに検討した。また、一部の分類変数（例：性別及び人種）に関わる部分集団についても、非高齢者及び高齢者内の併合解析を実施した。上記の分類変数の各水準の治療効果を、主要有効性解析集団を対象に、治療と時間と分類変数の交互作用を追加したモデルにより評価した。
事後解析	LPS（029試験の1ヵ月時及び028試験の3ヵ月時）に対する主要解析（LDA）及び感度解析（aligned rank）の結果に差が生じたことから、ETRANK による方法に加えて、自然対数変換した LPS [log（LPS）] のベースラインからの変化量の事後解析を実施した。この変換にはすべての元データが0を上回る必要があり、LPS が0の時に欠測値となることを防ぐため、各 LPS 値に1分を加えた。ETRANK の方法は、外れ値の影響を小さくし、正規性からの逸脱の影響も小さくする可能性があるため、他の感度解析に加えて、この方法も示した。しかしながら、順位に基づく方法より、反応に関するより多くの情報を用いている。この事後解析にも主要解析と同じ LDA モデルを用いた。

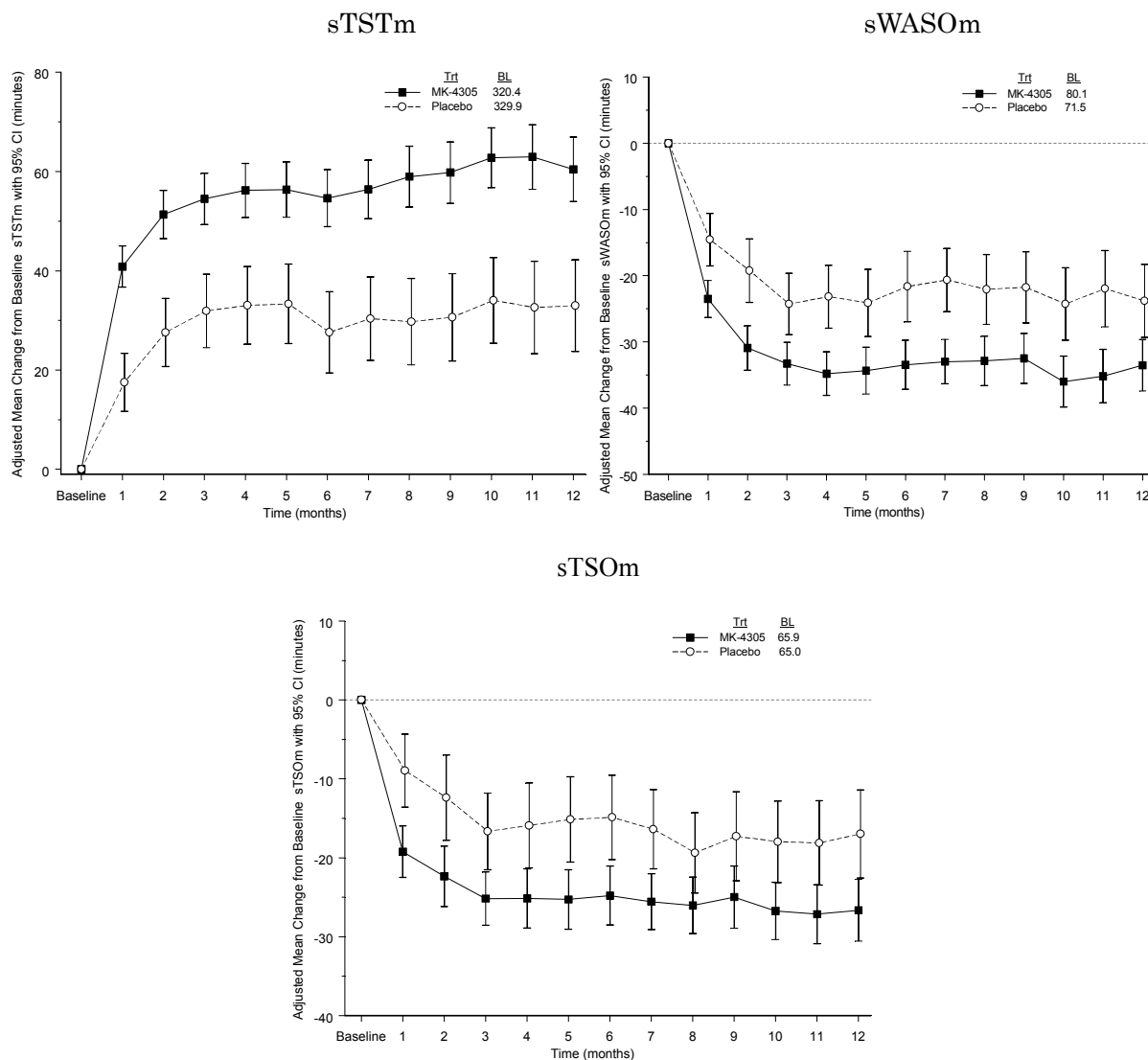
付録 2.5: 5 睡眠維持の評価項目（sTSTm、WASO 及び sWASOm）の
ベースラインからの変化量の P 値の要約
（スボレキサント低用量群 vs. プラセボ群）
（経時測定データ解析、FAS、028 試験、029 試験及び 2 試験の併合）

Endpoint	Protocol	Month 1	Month 3	Night 1/Week 1
		p-Value [†]	p-Value	p-Value
sTSTm	P028	0.00016*	0.01711*	0.00007*
	P029	<0.00001	0.00004	0.00002
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001
WASO	P028	<0.00001*	0.00009*	<0.00001*
	P029	<0.00001	<0.00001	<0.00001
	Pooled	<0.00001	<0.00001	<0.00001
sWASOm	P028	0.06168	0.38819	0.00330
	P029	0.00626	0.01885	0.12680
	Pooled	0.00159	0.02680	0.00281
[†] 治験実施計画書で規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値 * 治験実施計画書で規定した多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目（sWASOm に対しては、治験実施計画書で sTSTm に対して規定した方法を使用して補足的に解析）。併合解析及び029試験は名目上の P 値のみ表示 MK-4305低用量の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg				

入眠の評価項目（sTSOm 及び LPS）の
ベースラインからの変化量の P 値の要約
（スボレキサント低用量群 vs. プラセボ群）
（経時測定データ解析、FAS、028 試験、029 試験及び 2 試験の併合）

Endpoint	Protocol	Month 1	Month 3	Night 1/Week 1
		p-Value [†]	p-Value	p-Value
sTSOm	P028	0.05191	0.03771	0.01564
	P029	0.04975	0.03894	0.00593
	Pooled	0.01209	0.00675	0.00081
LPS	P028	0.00040*	0.00606	0.00041
	P029	0.03063	0.93219	0.00392
	Pooled	0.00007	0.06205	<.00001
[†] 治験実施計画書で規定した統計解析モデルにより、最小二乗平均の差に基づく名目上の P 値 * 治験実施計画書で規定した多重性に対処する方法に従い、統計的に有意であった項目、併合解析及び029試験は名目上の P 値のみ表示 MK-4305低用量の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg				

付録 2.5: 6 sTSTm、sTSOm 及び sWASOm（分）のベースラインからの経時的変化量の調整平均及び 95%信頼区間
（治療期、経時測定データ解析、FAS、009 試験）



付録 2.5: 7 ISI スコアの合計のベースラインからの変化量
(経時測定データ解析、FAS-e-Diary、028 試験及び 029 試験の併合)

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline at Time Point	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI) †
Month 1					
MK-4305 LD	440	16.1 (3.8)	11.6 (5.0)	-4.5 (4.7)	-4.4 (-4.8,-4.0)
MK-4305 HD	699	15.9 (4.0)	11.1 (5.1)	-4.8 (4.9)	-4.8 (-5.1,-4.5)
Placebo	685	15.9 (4.1)	12.9 (4.8)	-3.0 (4.2)	-3.0 (-3.3,-2.7)
Month 3					
MK-4305 LD	411	16.1 (3.8)	9.8 (5.1)	-6.4 (5.0)	-6.2 (-6.6,-5.7)
MK-4305 HD	656	15.8 (4.0)	9.0 (5.3)	-6.8 (5.5)	-6.7 (-7.1,-6.4)
Placebo	638	15.8 (4.1)	10.8 (5.3)	-5.0 (5.2)	-4.9 (-5.3,-4.6)
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value†	
Month 1					
MK-4305 HD vs. Placebo		-1.8 (-2.2,-1.3)		<0.00001	
MK-4305 LD vs. Placebo		-1.4 (-1.9,-0.9)		<0.00001	
Month 3					
MK-4305 HD vs. Placebo		-1.8 (-2.3,-1.3)		<0.00001	
MK-4305 LD vs. Placebo		-1.3 (-1.8,-0.7)		0.00004	
† ベースライン値、年齢区分 (65歳未満、65歳以上)、地域 (北米、欧州、その他)、コホート (PQ、Q)、性別、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルを使用した					
MK-4305低用量 (LD) の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg					
MK-4305高用量 (HD) の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg					

付録 2.5: 8 ISI スコアの合計のベースラインからの変化量
(治療期、経時測定データ解析、FAS、009 試験)

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Treatment Mean (SD)	Change from Baseline	
				Mean (SD)	LS Mean [†] (95% CI) [†]
Month 1					
MK-4305	488	14.5(4.5)	10.8(5.4)	-3.8(5.0)	-3.6(-4.0,-3.2)
Placebo	240	13.7(4.6)	11.7(4.9)	-2.0(4.6)	-2.2(-2.8,-1.6)
Month 3					
MK-4305	428	14.5(4.5)	9.5(5.4)	-5.0(5.2)	-4.7(-5.1,-4.2)
Placebo	203	13.6(4.6)	9.8(4.8)	-3.8(5.1)	-3.7(-4.4,-3.1)
Month 6					
MK-4305	380	14.3(4.4)	8.8(5.4)	-5.5(5.5)	-5.1(-5.6,-4.6)
Placebo	185	13.5(4.7)	9.6(5.1)	-3.8(5.5)	-3.6(-4.3,-3.0)
Month 12					
MK-4305	332	14.4(4.4)	8.4(5.4)	-6.0(5.7)	-5.3(-5.8,-4.8)
Placebo	165	13.4(4.9)	8.7(5.0)	-4.6(5.8)	-4.4(-5.1,-3.7)
Pairwise Comparison		Difference in LS Mean (95% CI) [†]			p-Value [†]
Month 1					
MK-4305vs. Placebo		-1.4(-2.1,-0.7)			<.0001
Month 3					
MK-4305vs. Placebo		-0.9(-1.7,-0.2)			0.0160
Month 6					
MK-4305vs. Placebo		-1.4(-2.3,-0.6)			0.0007
Month 12					
MK-4305vs. Placebo		-0.9(-1.8,-0.0)			0.0390
[†] ベースライン値、性別、地域、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルを使用した。 MK-4305の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg					

付録 2.5: 9 併合した第Ⅲ相試験の安全性パラメータ

Safety Parameter	Description	Protocol	Time Points for Data Collection	Comment
AEs	- Spontaneously reported by the patient - Based on investigator's review of physical examination and vital sign findings and lab/ECG results - Collected up to 14 days after the last dose of study medication according to protocols, although AEs reported after this time frame are also included	P028 P029 P009	Each visit	- Selected terms identified for abuse potential, residual effects, and withdrawal - Selected events designated as Events of Clinical Interest (ECIs)
Laboratory safety tests	- Hematology and blood chemistry - Change from baseline - Values exceeding predefined limits of change	P028 P029 P009	BL, week 2, months 1, 3, and 6 [†] BL, week 2, months 1 and 3 BL, week 2, months 1, 3, 6, 9, and 12	
ECGs	- Change from baseline - Values exceeding predefined limits of change	P028 P029 P009	BL, week 2, months 1, 3, and 6 [†] BL, week 2, months 1 and 3 BL, week 2, months 1, 3, 6, 9, and 12	
Vital signs	- Change from baseline - Values exceeding predefined limits of change	P028 P029 P009	Each visit	- PSG visits: performed in PM prior to and AM following PSG assessment - Non-PSG visits: at any time during visit
Sleep architecture	- Minutes and percent of time in sleep Stages 1, 2, 3 and REM	P028 P029	PSG visits	
Suicidal ideation and/or behavior	- Responses provided on the Columbia Suicidality Severity Rating Scale are mapped to corresponding categories on the Columbia Classification Algorithm for Suicidality Assessment (C-CASA)	P028 P029 P009	Each visit	
Residual effects	- DSST: Change from baseline in number attempted, number correct	P028 P029	For Treatment Period: BL, night 1, months 1 and 3 For Run-out Period: End of Treatment Period (BL), night 1 (of Run-out Period)	- For P028, includes patients not continuing into the extension period only
	- Selected AE terms - Motor Vehicle Accident and Traffic Violation summary	P028 P029 P009	Each visit	
Withdrawal	- Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire (WSQ)	P028 P029 P009	The first 3 days of the run-out period with the last value from the double-blind treatment serving as the baseline	
	- Selected AE terms	P028 P029	1-week run-out period	
Rebound	- LPS, WASO	P028 P029	At the 3-month PSG visit and after the first night of the run-out period with the last value from the baseline period (pre-randomization) serving as the baseline	- For P028, includes patients not continuing into the extension period only
	- sTSO, sTST, sWASO	P028 P029 P009	The first three nights of the run-out period with the last value from the baseline period (pre-randomization) serving as the baseline	
BL=ベースライン † 延長期を完了した患者				

付録 2.5: 10 用量別の曝露状況

第Ⅲ相試験の併合解析対象集団

(治療期、延長期及び退薬期、028、029 及び 009 試験)

MK-4305	1 day to < 1 Week	1 Week to < 1 Month	1 to < 3 Months	3 to < 6 Months	6 to < 9 Months	9 to < 12 Months	≥ 12 Months	Total Patients	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	28	94	444	711	170	177	160	1,784	1 to 434 days	155.2 days
10 mg	18	1	0	0	0	0	0	19	1 to 7 days	1.8 days
15 mg	3	10	71	96	22	0	0	202	1 to 189 days	104.9 days
20 mg	7	12	100	152	20	0	0	291	1 to 191 days	98.3 days
30 mg	21	34	123	196	54	107	109	644	1 to 434 days	194.4 days
40 mg	17	41	151	267	73	70	51	670	1 to 426 days	152.1 days
60 mg	11	0	0	0	0	0	0	11	1 to 3 days	1.7 days
80 mg	9	0	0	0	0	0	0	9	1 to 5 days	1.9 days

該当する行及び列で1例につき1回のみカウントした。
表示された試験期に投与された患者のみを本表に含めた。

付録 2.5: 11 患者の内訳

第Ⅲ相試験の併合解析対象集団

(0～3 ヶ月、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験)

	Protocols 028+029+009							
	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1291		1025		2809	
Trial Disposition								
Completed	435	(88.2)	1117	(86.5)	874	(85.3)	2426	(86.4)
Discontinued	58	(11.8)	174	(13.5)	151	(14.7)	383	(13.6)
Adverse Event	16	(3.2)	70	(5.4)	48	(4.7)	134	(4.8)
Lack of Efficacy	8	(1.6)	33	(2.6)	37	(3.6)	78	(2.8)
Lost to Follow-up	3	(0.6)	10	(0.8)	8	(0.8)	21	(0.7)
Physician Decision	6	(1.2)	11	(0.9)	3	(0.3)	20	(0.7)
Pregnancy	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Protocol Violation	10	(2.0)	7	(0.5)	10	(1.0)	27	(1.0)
Withdrawal by Subject	14	(2.8)	41	(3.2)	45	(4.4)	100	(3.6)

患者は「Trial Disposition」につき1回のみカウントした。
MK-4305低用量 (LD) の用量は、65歳未満は MK-4305 20 mg、65歳以上は MK-4305 15 mg
MK-4305高用量 (HD) の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg

付録 2.5: 12 第Ⅲ相試験の主な有害事象発現率

第Ⅲ相試験の併合解析対象集団

(いずれかの投与群で発現率 2%以上)

(0～3 ヶ月、安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験)

Protocols 028+029+009	MK-4305 LD		MK-4305 HD		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	493		1,291		1,025	
with one or more adverse events	229	(46.5)	658	(51.0)	478	(46.6)
with no adverse events	264	(53.5)	633	(49.0)	547	(53.4)
眼障害	11	(2.2)	23	(1.8)	18	(1.8)
胃腸障害	39	(7.9)	121	(9.4)	82	(8.0)
下痢	12	(2.4)	21	(1.6)	15	(1.5)
口内乾燥	9	(1.8)	36	(2.8)	14	(1.4)
悪心	7	(1.4)	27	(2.1)	16	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(6.3)	92	(7.1)	46	(4.5)
疲労	11	(2.2)	49	(3.8)	18	(1.8)
感染症および寄生虫症	70	(14.2)	161	(12.5)	147	(14.3)
鼻咽頭炎	26	(5.3)	49	(3.8)	56	(5.5)
上気道感染	8	(1.6)	28	(2.2)	12	(1.2)
尿路感染	8	(1.6)	15	(1.2)	20	(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	31	(6.3)	62	(4.8)	57	(5.6)
薬剤誤投与	16	(3.2)	25	(1.9)	23	(2.2)
臨床検査	22	(4.5)	57	(4.4)	39	(3.8)
代謝および栄養障害	4	(0.8)	31	(2.4)	9	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	25	(5.1)	107	(8.3)	80	(7.8)
背部痛	7	(1.4)	16	(1.2)	23	(2.2)
神経系障害	83	(16.8)	276	(21.4)	135	(13.2)
浮動性めまい	15	(3.0)	32	(2.5)	29	(2.8)
頭痛	36	(7.3)	85	(6.6)	61	(6.0)
傾眠	33	(6.7)	138	(10.7)	31	(3.0)
精神障害	28	(5.7)	85	(6.6)	32	(3.1)
異常な夢	9	(1.8)	27	(2.1)	10	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(3.7)	48	(3.7)	28	(2.7)
皮膚および皮下組織障害	18	(3.7)	34	(2.6)	29	(2.8)

有害事象は1例につき1回のみカウントした。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした。

四捨五入後に1つ以上の列で、表題で規定した発現率を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に提示した。

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

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

MedDRA version 14.1

付録 2.5: 13 第Ⅲ相試験の死亡例一覧
(安全性解析対象集団、028、029 及び 009 試験)

AN	Epoch	Epoch Rel Day	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser- ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK HD										
Study Number=4305-029, Site Number=0029, AN=12028, Gender=F, Race=White, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance [†] =34										
12028	Core Treatment	35	低酸素性虚血性 脳症	4 Days	Severe	Y	N	Fatal	2 days since last dose	
PBO										
Study Number=4305-028, Site Number=0016, AN=07315, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance [†] =70										
07315	Core Treatment	71	脳血管発作	2 Days	Severe	Y	N	Fatal	2 days since last dose	
[†] 治験薬投与中止の相対日：治験薬投与開始日から治験薬最終投与日まで Outcome (転帰)：Resolved (回復)、Resolving (軽快)、Sequelae (後遺症あり)、Not resolved (未回復) Related (因果関係)：治験担当医師が判定した有害事象と治験薬との因果関係 Epoch Rel Day (相対発現日)：投与期の開始日から有害事象発現日まで MK-4305高用量 (HD) の用量は、65歳未満は MK-4305 40 mg、65歳以上は MK-4305 30 mg PBO：プラセボ										