

審議結果報告書

令和元年 12月4日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] デエビゴ錠2.5 mg、同錠5 mg、同錠10 mg
[一般名] レンボレキサント
[申請者名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成31年3月7日

[審議結果]

令和元年11月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

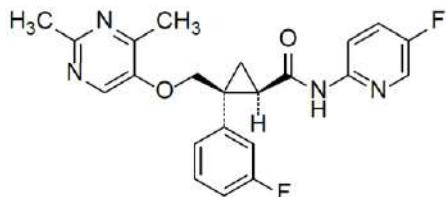
審査報告書

令和元年 11 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] デエビゴ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
[一般名] レンボレキサント
[申請者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 7 日
[剤形・含量] 1錠中にレンボレキサント 2.5、5 又は 10 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : C₂₂H₂₀F₂N₄O₂

分子量 : 410.42

化学名 :

(日本名) (1R,2S)-2-{[(2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)オキシ]メチル}-2-(3-フルオロフェニル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

(英名) (1R,2S)-2-{[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

- [特記事項] なし

- [審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果] 不眠症

- [用法及び用量] 通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。
なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。
- [承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和元年 10 月 28 日

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

申請品目

- [販 売 名] デイビゴ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg（申請時）
[一 般 名] レンボレキサント
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 7 日
[剤形・含量] 1 錠中にレンボレキサント 2.5、5 又は 10 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果] 不眠症
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはレンボレキサントとして 1 日 1 回 5 mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により 1 日 1 回 10 mg に增量できる。その後、適宜増減するが、1 日 1 回 10 mg を超えないこととする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	64
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	64

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、エーザイ株式会社により創製された OX1R 及び OX2R の拮抗薬であるレンボレキサントを有効成分とする錠剤である。

覚醒系神経核であるオレキシン作動性神経の軸索は中枢神経系のほとんどの部位に投射しており、主要な覚醒系神経伝達物質の働きを上流で制御しているとされ (Sleep and Biological Rhythms 2011; 9: 332)、覚醒時には、覚醒系神経伝達物質であるオレキシンがオレキシン受容体に結合し、覚醒中枢の活性が睡眠中枢の活性を上回ることによって、覚醒状態が維持されていると考えられている (Nippon Rinsyo 2008; 66: 96-106)。オレキシン受容体拮抗薬は、過覚醒状態を改善して睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発することが期待されている。

本邦においては 2016 年より臨床試験が開始され、今般申請者は、日本人における不眠症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。

本剤は、2018 年 12 月に米国にて承認申請が行われ、現在審査中であり、2019 年 9 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

本邦では、不眠症を効能・効果とするオレキシン受容体拮抗薬として、スポレキサントが平成 26 年 9 月に承認されている。

なお、販売名の「デイビゴ錠 2.5 mg、同錠 5 mg 及び同錠 10 mg」については、既承認の医薬品である「ディビゲル 1 mg」と名称が類似していることから、リスクマネジメントの観点より変更するよう指示したところ、申請者より「デエビゴ錠 2.5 mg、同錠 5 mg 及び同錠 10 mg」に変更する旨が説明され、機構は了承した。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、pH、旋光度、融点及び吸湿性について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-、¹³C-NMR)、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 2 つの不斉炭素原子を有し、その絶対配置は 1 位が R 配置、2 位が S 配置であることが確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] を出発物質として合成される。重要工程として、[REDACTED] の合成工程、[REDACTED] の合成工程並びに [REDACTED] の合成・[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] が管理されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA を特定。
- CQA に影響を与える CMA を特定。
- 予備危険源分析によるリスク評価を行い、CQA、CMA 及び工程管理の管理値に影響を与える工程パラメータから CPP を特定。
- 製造工程のリスク評価に基づき、CPP に対してリスク管理として立証許容範囲を設定。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分 ■、微生物限度及び含量（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	30°C	65%RH	二重のポリエチレン袋	24 カ月
加速試験	実生産/3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れて室温で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を含有する錠剤である。製剤には、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄（5 mg 錠及び 10 mg 錠のみ）及び三二酸化鉄（2.5 mg 錠及び 10 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は ■、■、■、■、■、■、打錠、コーティング、充てん・包装・表示、試験、保管、試験 2、■、充てん・包装・表示 2、保管 2、試験 3 からなり、■ が重要工程に設定されている。また、■ 及び ■ の工程に工程管理が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- 有効性、安全性及び QTPP への影響を考慮して、CQA を特定。
- 各製造工程パラメータが CQA に及ぼす影響を欠陥モード影響解析により評価し、リスクレベルが高～中の工程パラメータを最適化した後、再度リスク評価を実施。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性、微生物限度及び含量（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表4のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	30°C	65%RH	PTP 包装、又は、高密度ポリエチレン容器/低密度ポリエチレンパッキン付高密度ポリエチレンキャップ	18 カ月
加速試験	実生産/3 ロット	40°C	75%RH	PTP 包装、又は、高密度ポリエチレン容器/低密度ポリエチレンパッキン付高密度ポリエチレンキャップ	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔から構成される PTP 又は高密度ポリエチレン容器/低密度ポリエチレンパッキン付高密度ポリエチレンキャップで包装して室温で保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載した。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験について溶媒は 0.5% (w/v) メチルセルロースが用いられ、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 オレキシン受容体に対する親和性

ヒト OX1R 又は OX2R を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いて、¹²⁵I-オレキシン A の OX1R 又は OX2R への結合に対する本薬 (0.6~200 nmol/L) の阻害作用を検討した結果、IC₅₀ 値とその 95%CI はそれぞれ 6.1 [1.9, 20] 及び 2.6 [1.9, 3.6] nmol/L であった (CTD 4.2.1.1.1)。スポレキサントのヒト OX1R 及び OX2R に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 8.8±2.5 nmol/L 及び 12.0±2.8 nmol/L であった。

ヒト OX1R 又は OX2R を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いて、OX1R 又は OX2R に対する本薬 (OX1R: 7~28 nmol/L、OX2R: 1~10 nmol/L) の結合反応速度を検討した結果、OX1R に対する結合定数、解離定数及び解離半減期とその 95%CI はそれぞれ 0.0262 [0.0175, 0.0350] L·nmol⁻¹·min⁻¹、0.244 [0.171, 0.317] min⁻¹ 及び 2.8 [0.9, 4.7] 分、OX2R に対してはそれぞれ 0.0496 [0.0463, 0.0528] L·nmol⁻¹·min⁻¹、0.0626 [0.0582, 0.0671] min⁻¹ 及び 11.1 [10.3, 11.9] 分であった (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3)。

ヒト、ラット及びマウス OX1R 又は OX2R を発現させた HEK-293 細胞を用いて、カルシウムアッセイによりオレキシン受容体に対する作用を検討した結果、本薬 (0.051~13280 nmol/L) はいずれの受容体に対しても作動性を示さなかった。一方、本薬 (0.038~9960 nmol/L) はいずれの受容体に対しても競合的な拮抗作用を示し、OX1R 又は OX2R に対する本薬の Ki 値及び IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった (CTD 4.2.1.1.5)。

表5 オレキシン受容体に対するKi値及びIC₅₀値

動物種	Ki 値 (nmol/L)		IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R
ヒト	8.1 [5.9, 11]	0.48 [0.18, 1.3]	17 [8.1, 37]	1.9 [0.67, 5.6]
ラット	23 [3.2, 170]	1.2, 0.39 ^{a)}	56 [5.3, 600]	3.2, 0.94 ^{a)}
マウス	23 [9.1, 59]	0.44 [0.14, 1.3]	89 [21, 370]	1.5 [0.39, 5.9]

平均値 [95%CI]、検討回数3回

a) 2回の試験の個別値を記載

3.1.1.2 代謝物のオレキシン受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6)

ヒト OX1R 又は OX2R を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いて、¹²⁵I-オレキシン A の OX1R 又は OX2R への結合に対する代謝物 (0.6~600 nmol/L) の阻害作用を検討した結果、IC₅₀ 値は表6のとおりであり、9つの代謝物 (M3、M4、M7、M8、M9、M10、M13、M14、M15) において、本薬と同程度のヒトオレキシン受容体結合性が確認された。

表6 OX1R 又は OX2R に対する代謝物の IC₅₀ 値

	IC ₅₀ 値											
	M2 ^{b)}	M3 ^{b)}	M4 ^{a)}	M7 ^{b)}	M8 ^{b)}	M9 ^{b)}	M10 ^{a)}	M11 ^{c)}	M12 ^{d)}	M13 ^{e)}	M14 ^{e)}	M15 ^{e)}
OX1R	>600	160	12	31	240	19	4.2	>600	>600	380	16	16
OX2R	410	5.2	3.8	4.5	6.3	4.7	2.9	>600	460	12	4.5	6.9

平均値、検討回数3回

a) N-オキシド体、b) 水酸化体、c) アミド加水分解体、d) カルボン酸体、e) 二酸化体

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 プレプロオレキシン遺伝子欠損マウスの睡眠に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

野生型マウス及びプレプロオレキシン遺伝子欠損マウス¹⁾に EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、本薬（野生型: 1、10 及び 30 mg/kg、プレプロオレキシン遺伝子欠損マウス: 30 mg/kg）又は溶媒を暗期 15 分前から自発経口摂取²⁾させ、本薬の睡眠時間、覚醒時間及び入眠潜時³⁾に対する作用をクロスオーバー法にて検討した。その結果、野生型マウスにおいて、溶媒群と比較して本薬群では投与後の入眠潜時の短縮（溶媒群: 130.2 分、本薬 1 mg 以上群: 31.3~4.7 分）、投与開始から 6 時間の覚醒時間の割合の減少（溶媒群: 73.2%、本薬 10 mg 以上群: 60.2~42.0%）、ノンレム睡眠時間の割合の増加（溶媒群: 24.2%、本薬 10 mg 以上群: 36.4~50.1%）及びレム睡眠時間の割合の増加（溶媒群: 2.6%、本薬 30 mg 群: 7.8%）が認められた。一方、プレプロオレキシン遺伝子欠損マウスでは、本薬群において覚醒時間、ノンレム睡眠時間及びレム睡眠時間に対する影響は認められなかった。

3.1.2.2 ラットの睡眠に対する作用 (CTD 4.2.1.1.10)

ラットに EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、本薬（3、10、30、100 及び 300 mg/kg）、ゾルピデム（3、10、30 及び 100 mg/kg）又は溶媒を、明期にしてから 2~3 時間後に単回経口投与し、各薬物の投与開始から 2 時間の EEG 及び EMG を測定し、総睡眠時間⁴⁾に対する作用をクロスオーバー法にて検討した。その結果、溶媒群と比較して、本薬群では総睡眠時間の増加が認められ、ED₅₀ は 4.4 mg/kg であった一方、ゾルピデム群では総睡眠時間の増加は認められなかった。また、総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合について、溶媒群と比較して、本薬群では影響は認められなかった一方、ゾルピデム 30 mg/kg 以上の群では減少（溶媒群 14.4%、ゾルピデム 30 mg/kg 以上群: 2.8~0%）が認められた。さらに、本薬

1) オレキシン A 及び B の前駆体であるプレプロオレキシン遺伝子の欠損マウス

2) 本薬を混合した人工甘味料を含むゼリーを 1.5~2 分間で食べるよう馴化させた。

3) 最初にノンレム睡眠（30 秒以上持続）が現れるまでの時間。

4) ノンレム睡眠時間及びレム睡眠時間の合計

投与により観察された睡眠はノンレム睡眠から出現しており、ナルコレプシー様症状と考えられる覚醒状態からノンレム睡眠を経ずに直接レム睡眠に移行する入眠時レム睡眠は観察されなかった。

3.1.2.3 ラットにおける耐性及び反跳性不眠の検討 (CTD 4.2.1.1.11)

ラットに EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、本薬 30 mg/kg/日、ゾルピデム 100 mg/kg/日及び溶媒を、明期にしてから 2~3 時間後に 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、投与終了後に 2 日間の休薬期間が設定された。反復投与期間中は 3~4 日ごとに 1 回、休薬期間中は毎日、投与開始から 2 時間の EEG 及び EMG を測定し、入眠潜時、総睡眠時間及び総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合について検討した。その結果、反復投与期間中の入眠潜時（溶媒群: 22.6~36.7 分、本薬群: 9.4~15.7 分、ゾルピデム群: 10.1~17.8 分、以下同順）、総睡眠時間（56.0~84.3 分、89.3~104.9 分、74.4~85.5 分）、総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合（8.4~17.7%、18.8~20.4%、1.2~9.1%）について、本薬群では入眠潜時の短縮と総睡眠時間の増加が認められ、ゾルピデム群では総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合の減少が認められた。また、休薬期間中の入眠潜時（21.5~22.2 分、22.4~29.0 分、20.1~59.3 分）、総睡眠時間（85.1~89.1 分、76.5~87.2 分、41.9~81.1 分）、総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合（17.4~19.8%、16.4~17.2%、20.0~21.1%）について、ゾルピデム群で入眠潜時の延長及び総睡眠時間の短縮が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 *In vitro* 試験

3.2.1.1 その他の受容体等及び酵素に対する作用

88 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の結合親和性を検討した結果、10 $\mu\text{mol/L}$ において MT1 受容体に対して 74% の結合阻害を示した (CTD 4.2.1.2.1)。

86 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対して、ヒト血漿中で比較的高い曝露を示す代謝物である M4、M9 及び M10（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の結合親和性を検討した結果、M4、M9 及び M10 は 10 $\mu\text{mol/L}$ において MT1 受容体に対してそれぞれ 51、55 及び 71% の結合阻害を示した (CTD 4.2.1.2.2)。

3.2.1.2 メラトニン受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.2.3)

ヒト MT1 受容体を発現させた HEK-293 細胞を用いて、細胞内カルシウム濃度を指標に受容体に対する作用を評価した結果、本薬（0.1~30 $\mu\text{mol/L}$ ）は MT1 受容体に対してアゴニスト作用を示さず、阻害作用を示し、 K_i 値は 0.92 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.2.2 *In vivo* 試験

3.2.2.1 情動刺激誘発カタプレキシーモデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

野生型マウス及びプレプロオレキシン遺伝子欠損マウス¹⁾に EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、本薬（野生型: 1、10 及び 30 mg/kg、プレプロオレキシン遺伝子欠損マウス: 30 mg/kg）又は溶媒を暗期 15 分前に自発経口摂取²⁾させた後、特別食（チョコレート）を暗期開始時に自発経口摂取させ、本薬のカタプレキシーモデルに対する作用をクロスオーバー法にて検討した。その結果、特別食の摂取後 6 時間ににおいて、溶媒群ではカタプレキシーは観察されなかったが、本薬（1、10 及び 30 mg/kg）群では、それぞれ 3/8、7/8 及び 8/8 例でカタプレキシーが観察され、本薬 10 mg/kg 以上の群のカタプレキシー発生時間の割合及び発作回数は 0.9~3.5% 及び 5.4~12.0 回であった。一方、プレプロオレキシン遺伝子欠

5) 覚醒状態から筋弛緩状態 (EEG シータ波 4~9 Hz) ~突然移行し、筋弛緩状態から覚醒状態へ突然戻ることと定義

損マウスにおいて、本薬投与後 6 時間のカタプレキシー発生時間の割合及び発作回数は 10.3% 及び 41.4 回であった。

3.3 安全性薬理試験

本薬及び代謝物を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 7 のとおりであった。心血管系への影響について、本薬の hERG チャネル電流に対する IC_{50} 値は $6.1 \mu\text{mol/L}$ であり、臨床最高用量における C_{\max}^6 と比較して約 99 倍であった。また、カニクイザルに無影響量 (10 mg/kg) を投与したときの C_{\max}^7 は臨床最高用量における C_{\max}^6 と比較して約 7 倍であった。中枢神経系及び呼吸系への影響について、雄性 SD ラットでは 1000 mg/kg まで影響は認められなかった (CTD 4.2.3.1.2)。雄性ラットに本薬 1000 mg/kg を投与したときの C_{\max} 及び AUC_{0-24h}^8 は、臨床最高用量における C_{\max}^6 及び AUC_{0-24h}^6 と比較してそれぞれ約 54 倍及び約 107 倍であった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	動物種	評価項目・方法	用量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄各 6 例/群)	FOB 法 ^{a)}	100、300、1000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.3.1.2
心血管系	CHO 細胞 (各 5 標本/群)	hERG 電流	1、3、 $10 \mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	$IC_{50} : 6.1 \mu\text{mol/L}$	4.2.1.3.1
	CHO 細胞 (各 5~6 標本/群)	hERG 電流	M4、M9、M10 : 1、3、 $10 \mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	M4 : IC_{50} は $5.2 \mu\text{mol/L}$ M9 : IC_{50} は $11.2 \mu\text{mol/L}$ M10 : IC_{50} は $9.0 \mu\text{mol/L}$	参考 4.2.1.3.2
	KCNQ1/KCNE1 発現 CHO 細胞 (各 6 標本/群)	IKs 電流	1、3、10、 $30 \mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	$10 \mu\text{mol/L}$: 24.3% 阻害	参考 4.2.1.3.3
	ヒト胚性幹細胞由来心筋細胞 (各 3 標本/群)	FPD 電流	1、3、10、 $30 \mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	$10 \mu\text{mol/L}$: 約 10% 延長 ^{b)}	参考 4.2.1.3.4
	カニクイザル (雄各 4 例/群)	心拍数、心電図、血圧	10、30、 100 mg/kg	経口	30 mg/kg 以上 : QTc 間隔の延長	4.2.1.3.7
呼吸系	SD ラット (雄各 6 例/群)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量 ^{a)}	100、300、1000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.3.1.2

a) 拡張型単回投与毒性試験において評価された。

b) Bazzett 補正法では 9.3%、Fridericia 補正法では 10.6% だった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 不眠の病態生理は、完全には明らかにされていないが、不眠症患者と健康成人の脳代謝活動を PET 測定で比較した研究において、不眠症患者では覚醒時及び睡眠時のいずれにおいても脳代謝活動の亢進がみられたことから、覚醒状態から睡眠状態に移行する機構がうまく機能しないため入眠困難があらわれると考えられている (Am J Psychiatry 2004; 161: 2126-9)。また、覚醒/睡眠の各相を維持する機能を果たしていると考えられているオレキシン作動性神経は、オレキシンがオレキシン受容体に結合することにより活性化する。オレキシンは神経ペプチドであり、オレキシン A とオレキシン B の 2 つのペプチドがある。オレキシン受容体には OX1R 及び OX2R の 2 つのサブタイプがあ

6) 第III相試験 (E2006-G000-303 及び E2006-G000-304) を含めた母集団薬物動態解析に基づきヒトにおける最大臨床推奨用量の定常状態の血漿中本薬の C_{\max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 61.6 ng/mL 及び $441 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

7) 雄性カニクイザルを用いた心血管系への影響を検討した試験 (CTD 4.2.1.3.7) において本薬 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{\max} は 436 ng/mL であった。

8) ラットを用いた拡張型単回投与毒性 (CTD 4.2.3.1.2) において雄性ラットに本薬 1000 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{\max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 3308 ng/mL 及び $47016 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

り、OX1R にはオレキシン A が選択的に結合し、OX2R にはオレキシン A とオレキシン B の両者が結合する (Cell 1998; 92: 573-85)。

- 本薬は OX1R 及び OX2R の両受容体に結合し、オレキシン受容体を競合的に拮抗することで覚醒及び睡眠リズムの調整を担うオレキシンシグナル伝達を阻害し、睡眠の誘導作用を示すと考える。

機構は、本薬とスポレキサントの薬理学的プロファイルの差異を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- OX1R 及び OX2R に対する本薬及びスポレキサントの薬理学的プロファイルは表 8 のとおりであり、本薬は OX1R 及び OX2R の両受容体に競合的拮抗作用を示し OX2R により強い親和性を有する一方、スポレキサントは OX1R 及び OX2R に対する親和性は同程度であった。また、本薬の OX2R に対する結合及び解離はスポレキサントと比較して速かった。

表 8 OX1R 及び OX2R に対する本薬及びスポレキサントの薬理学的プロファイル

評価項目	本薬		スポレキサント ^{a)}	
	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R
IC ₅₀ (nmol/L)	6.1	2.6	8.8	12.0
結合定数 (L · nmol ⁻¹ · min ⁻¹)	0.0262	0.0496	—	0.0052
解離定数 (min ⁻¹)	0.244	0.0626	—	0.0164
解離半減期 (分)	2.8	11.1	—	42.2
Ki (nmol/L)	8.1	0.48	1.4	2.2

平均値

a) J Pharmacol Exp Ther 2017; 362: 287-95

機構は、本薬の薬理学的特性について、現在得られている知見をもとに一定の説明がなされていると考える。

3.R.2 本薬の安全性について

3.R.2.1 カタプレキシー様症状について

機構は、本薬の投与と陽性情動刺激によりマウスにおいてカタプレキシー様症状が観察されたこと (3.2.2.1 参照) から、カタプレキシーの発現機序及びヒトにおいてカタプレキシーが起こる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- カタプレキシーの発現については、強い陽性情動刺激が関与すると考えられている (Sleep Med 2011; 12: 12-8、J Neurosci 2013; 33: 9743-51)。オレキシン作動性神経系は OX1R 及び OX2R の両受容体を有する背側縫線核のセロトニン作動性神経系に投射し、セロトニン作動性神経系は情動反応に重要な役割を持つ扁桃体に対し抑制的な作用を受けており (J Clin Invest 2014; 124: 604-16、Nature 2015; 517: 284-92)、扁桃体は前頭前野から神経支配を受けている。マウスにおいて情動刺激 (特別食) により、前頭前野の活性化が認められることが報告されている (J Neurosci 2013; 33: 9743-51)。以上より、オレキシン作動性神経系ー背側縫線核セロトニン作動性神経系ー扁桃体経路はカタプレキシー発現に重要な回路であると考えられる (Proc Natl Acad Sci USA 2017; 114: E3526-35)。
- オレキシン欠損マウスは高い頻度でカタプレキシー様症状が観察されるのに対し、OX2R 欠損マウスでは症状発現の頻度が低いこと (Neuron 2003; 38: 715-30)、EEG 及び EMG を用いた検討において、OX1R 及び OX2R の両受容体欠損マウスは高い頻度でカタプレキシーの特徴である覚醒からレム睡眠への直接移行が観察されるのに対し、OX2R 欠損マウスではその頻度が低く、OX1R 欠損マウスでは認められること (Nat Rev Neurosci 2007; 8: 171-81) が報告されている。以上より、OX1R

及びOX2Rの両受容体を阻害することでカタプレキシーの発現リスクが高くなること、OX2Rの影響がOX1Rよりも高いことが考えられる。

- 以上を踏まえると、本薬はヒトにおいてカタプレキシーを引き起こす可能性があると考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット及びサルにおける吸收、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS(定量下限: 0.3~2 ng/mL)を用いて測定された。¹⁴C標識体(本薬)を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター(定量下限: バックグラウンドの2倍)により測定された。以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうちt_{max}は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

白色雄性ラット(4例/群)に本薬10、30若しくは100 mg/kgを絶食下で単回経口投与、又は本薬0.3若しくは1 mg/kgを絶食下で単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及びM10の薬物動態パラメータは表9のとおりであった。血漿中未変化体の絶対的バイオアベイラビリティは2.5~22.6%であった(CTD 4.2.2.2.1)。

表9 雄性ラットに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及びM10の薬物動態パラメータ

投与 経路	投与量 (mg/kg)	未変化体				M10			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
静脈 内	0.3			1.61±0.17	110±9			-	-
	1			1.64±0.19	353±41			-	-
経口	10	50.0±32.6	0.25 [0.25, 1.00]	1.49±0.26	87.8±37.6	-	-	-	-
	30	452±324	1.00 [1.00, 2.00]	2.65±1.16	1160±710	1.63±1.19	1.00 [1.00, 2.00]	-	-
	100	964±180	4.50 [1.00, 8.00]	2.24±0.13	7970±1750	3.05±0.39	0.50 [0.25, 1.00]	1.77, 1.63	13.0, 27.9

平均値±標準偏差、評価例数: 4例/群、2例以下の場合は個別値を記載

a) 中央値 [範囲]

白色雄性ラット(3例/群)に¹⁴C標識体(本薬)10 mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能のC_{max}(平均値±標準誤差、以下同様)は1085.6±283.3 ng eq/mL、AUC_{0-∞}は11800±1300 ng eq·h/mLであった(CTD 4.2.2.3.1)。

有色雄性ラット(3例/群)に¹⁴C標識体(本薬)10 mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能のC_{max}(平均値±標準誤差、以下同様)は923.0±61.4 ng eq/mL、AUC_{0-∞}は10700±800 ng eq·h/mLであった(CTD 4.2.2.3.3)。

4.1.1.2 サル単回投与試験

雄性サル(4例/群)に本薬を絶食下で1、3若しくは10 mg/kgを単回経口投与、又は絶食下で本薬0.3若しくは1 mg/kgを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及びM10の薬物動態パラメータは表10のとおりであった。血漿中未変化体の絶対的バイオアベイラビリティは16.1~23.4%であった(CTD 4.2.2.2.2)。

表 10 雄性サルに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及びM10の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	未変化体				M10			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
静脈内	0.3			6.25±3.63	251±30			7.64±9.67	8.89±5.86
	1			5.16±0.49	852±97			1.80±0.39	21.6±4.6
経口	1	61.7±41.2	1.50 [1.00, 2.00]	3.78±2.34	169±62	12.6±5.1	1.50 [1.00, 2.00]	1.23±0.15	29.6±5.1
	3	110±65	1.00 [1.00, 2.00]	5.23±1.21	420±200	17.9±5.7	1.50 [1.00, 2.00]	1.74±0.60	59.2±11.0
	10	660±404	1.50 [1.00, 2.00]	5.10±1.55	2020±850	65.3±20.9	2.00 [1.00, 2.00]	1.95±1.19	238±60

平均値±標準偏差、評価例数: 4例/群

a) 中央値 [範囲]

雄性サル（3例）に絶食下で¹⁴C標識体（本薬）3 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能のC_{max}（平均値±標準誤差、以下同様）は706.0±128.8 ng eq/mL、AUC_{0-∞}は6640±700 ng eq·h/mLであった（CTD 4.2.2.3.2）。

4.1.2 反復投与試験

マウス、ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。各試験における薬物動態パラメータは表11及表12のとおりであった（CTD 4.2.3.2.3、CTD 4.2.3.2.8、CTD 4.2.3.2.11、CTD 4.2.3.7.5.1、CTD 4.2.3.7.5.2、CTD 4.2.3.7.5.3）。

表 11 本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CTD
マウス	投与28日目	100	雌 (4例/時点)	1826	2	18328	4.2.3.2.3
			雄 (4例/時点)	1117	4	8299	
		300	雌 (4例/時点)	1946	8	27272	
			雄 (4例/時点)	1460	4	20692	
		1000	雌 (4例/時点)	5026	4	55877	
			雄 (4例/時点)	3628	8	52509	
ラット	投与1日目	30	雌 (4例)	955±213	1 [1, 1]	1886±313	4.2.3.2.8
			雄 (4例)	371±96	1 [1, 1]	609±52	
		100	雌 (4例)	2711±707	1 [0.5, 1]	16661±4774	
			雄 (4例)	1816±875	2.5 [1, 4]	10233±5055	
	投与183日目	1000	雌 (4例)	7461±2669	24 [4, 24]	115969±36081	
			雄 (4例)	4151±823	6 [4, 8]	67457±14948	
		30	雌 (4例)	1543±488	1 [1, 1]	5335±1011	
			雄 (4例)	690±80	2 [1, 2]	2330±649	
		100	雌 (4例)	5230±2041	2 [1, 2]	26486±1798	
			雄 (4例)	2597±1080	2 [1, 2]	18015±8476	
サル	投与1日目	1000	雌 (4例)	13906±4305	8 [8, 8] ^{b)}	240344±69030	4.2.3.2.11
			雄 (4例)	4798±940	8 [8, 8]	60697±10727	
		10	雌 (4例)	506±194	1.5 [1, 2]	2650±691	
			雄 (4例)	584±406	1 [1, 4]	2850±1770	
		100	雌 (4例)	3780±1630	2 [1, 8]	34600±14000	
	投与269日目		雄 (4例)	1880±819	1 [1, 4]	28000±13500	
		1000	雌 (4例)	3640±674	8 [4, 24]	53500±10400	
			雄 (4例)	4250±1130	8 [8, 8]	70700±18700	
		10	雌 (4例)	1160±488	1 [1, 1]	4970±1390	
			雄 (4例)	960±109	1 [1, 1]	5510±1690	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

b) 3例。残りの1例は投与前値がt_{max}であったため除外した。

表 12 本薬を反復経口投与したときの血漿中 M10 の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CTD
マウス	投与 28 日目	100	雌 (4 例/時点)	365	2.00	3700	4.2.3.7.5.1
		100	雄 (4 例/時点)	279	2.00	2000	
		300	雌 (4 例/時点)	459	2.00	6300	
		300	雄 (4 例/時点)	343	2.00	4630	
		1000	雌 (4 例/時点)	1000	4.00	12700	
		1000	雄 (4 例/時点)	625	8.00	8830	
ラット	投与 28 日目	10	雌 (4 例)	0.946 ± 0.232	1 [1, 1]	1.76 ± 0.49	4.2.3.7.5.2
		10	—	—	—	—	
		30	—	—	—	—	
		30	雄 (4 例)	3.65 ± 0.62	1.5 [1, 2]	9.85 ± 1.71	
		100	雌 (4 例)	35.1 ± 25.1	2 [2, 2]	204 ± 166	
		100	雄 (4 例)	17.6 ± 12.1	1.25 [0.5, 2]	74.1 ± 44.4	
サル	投与 28 日目	1000	雌 (4 例)	195 ± 206	6 [4, 8]	3070 ± 3890	4.2.3.7.5.3
		1000	雄 (4 例)	22.9 ± 12.1	8 [4, 8]	259 ± 161	
		10	雌 (3 例)	80.9 ± 36.2	2 [2, 2]	320 ± 142	
		10	雄 (3 例)	63.4 ± 3.7	4 [2, 4]	353 ± 76	
		100	雌 (3 例)	352 ± 195	4 [4, 4]	3210 ± 1720	
		100	雄 (3 例)	403 ± 210	4 [4, 4]	3650 ± 1360	
		1000	雌 (3 例)	357 ± 224	4 [4, 8]	6780 ± 5560	
		1000	雄 (3 例)	344 ± 241	4 [4, 4]	2820 ± 840	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

白色雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、放射能濃度は盲腸及び大腸では投与後 8 時間で最も高い値を示し、その他の組織では、最初の採取時点である投与後 1 時間で最も高い値を示した。投与後 336 時間（14 日間）では、すべての組織で放射能濃度は最高値の 1% 以下又は検出限界未満となった（CTD 4.2.2.3.1）。

有色雄性ラットに¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与したとき、すべての組織で放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示した。肺及び脾臓を除くすべての組織において、放射能濃度は投与後 336 又は 672 時間（28 日間）で検出限界未満となった。メラニン含有組織（皮膚及び眼球）への放射能の蓄積は認められなかった（CTD 4.2.2.3.3）。

雄性サルに¹⁴C 標識体（本薬）3 mg/kg を絶食下で単回経口投与し、投与後 336 時間に放射能濃度を測定したとき、胆嚢胆汁中で最も高い放射能濃度が観察された。臓器重量と放射能濃度から、肝臓で最も高い放射能分布が観察された（CTD 4.2.2.3.2）。

雄性ラットに本薬 100 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、未変化体、M4、M9 及び M10 は速やかにラット脳に分布し、定常状態（投与後 2 から 8 時間）における未変化体の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比は、M4 及び M10 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比の約 2.6～3.8 倍高い値であり、M9 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比と同程度（1.3 倍）であった（CTD 4.2.2.2.1）。

雄性サルに¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、未変化体、M4、M9 及び M10 の脳への分布は投与後 2 時間でほぼ定常状態に達した。投与後 8 時間ににおける未変化体の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比は、M4 及び M9 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比の約 2 倍（1.9～2.3 倍）高い値であり、M10 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比と同程度（1.1 倍）であった（CTD 4.2.2.2.2）。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

マウス、ラット及びサル（以下同順）の血漿に本薬 100～1000 ng/mL を添加し、平衡透析法により未変化体、M4、M9 及び M10 の血漿タンパク結合率を検討したとき、未変化体については 86.7～87.1%、

78.4～82.4%及び82.4～83.4%、M4については64.5～66.3%、53.1～55.9%及び63.1～65.0%、M9については71.0～74.4%、74.3～74.6%及び74.2～77.2%、M10については65.2～68.4%、61.3～65.3%及び84.3～84.7%であった（CTD 5.3.2.1.1、5.3.2.1.2）。

マウス、ラット及びサル（以下同順）の血液に本薬100～1000ng/mLを添加し、未変化体、M4、M9及びM10の血球移行率を検討したとき、未変化体については0.736～0.824、0.940～0.964及び0.816～0.879、M4については0.754～0.798、1.02～1.06及び0.731～0.759、M9については0.900～0.976、1.13～1.20及び0.885～0.945、M10については0.842～0.890、0.930～0.958及び0.689～0.765であった（CTD 5.3.2.3.1）。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠13及び18日目又のラットに¹⁴C標識体（本薬）10mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後のラット母体血漿中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は、妊娠13日で0.19、妊娠18日で0.36であった。また、妊娠13及び18日における各胎児への分布放射能は、投与放射能に対して0.01%以下であった。代謝物分析の結果、胎児、胎児血漿及び母体血漿中の主要放射能成分は、本薬、M3及びM9であった（CTD 4.2.2.3.4）。

4.3 代謝

4.3.1 In vitro 代謝

マウス、ラット及びサルの肝ミクロソームに本薬50μmol/Lを添加し、37℃で15分間インキュベートしたとき、水酸化体（M1、M3、M5、M7、M8及びM9）、N-オキシド体（M2、M4及びM10）、酸化体（M6）の生成が認められた（CTD 5.3.2.2.1）。

4.3.2 In vivo 代謝

雄性ラットに¹⁴C標識体（本薬）10mg/kgを単回経口投与したとき、主な代謝物として、血漿及び血球中にはM9が、尿中にはグルクロン酸抱合体（mR14、mR26b及びmR31b）、硫酸抱合体（mR31a）及びジヒドロジオール体（mR26a）が、糞中にはM1、M12及びmR64が、胆汁中にはM12、水付加代謝物のシステニルグリシン抱合体（mR16a）、水付加代謝物のグルタチオン抱合体（mR16b）、酸化体にグルクロン酸抱合及び脱フッ素代謝を受けた代謝物（mR21）及びM1のグルクロン酸抱合体（M16）が認められた。尿、糞中及び胆汁中に未変化体は認められなかった（CTD 4.2.2.4.1）。

雄性サルに¹⁴C標識体（本薬）3mg/kgを単回経口投与したとき、主な代謝物として、血漿中及び血球中にはM4、二酸化体（M13及びM14）及びM1のグルクロン酸抱合体（M16）が、尿中にはM13、三酸化体（mM19c）、酸化体のグルクロン酸抱合体（M16、M18及びM20）及び二酸化体のグルクロン酸抱合体（mM19b-1及びmM19b-2）が、糞中にはM9、M12及び酸化体の硫酸抱合体（mM37a）が認められた（CTD 4.2.2.4.2）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性ラットに¹⁴C標識体（本薬）10mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の累積排泄率（平均値±標準誤差、以下同様）はそれぞれ5.9±0.8及び90.6±1.2%であった。胆管カニューレを施した雄性ラットにおいては、投与48時間後までの総投与放射能に対する尿中、糞中及び胆汁中の累積排泄率はそれぞれ1.1±0.2、1.2±0.1及び100±0.7%であった（CTD 4.2.2.3.1）。

雄性サルに¹⁴C 標識体（本薬）3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 336 時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の累積排泄率（平均値±標準誤差）はそれぞれ 22.5±1.6 及び 75.1±0.8% であった（CTD 4.2.2.3.2）。

4.4.2 乳汁排泄

授乳ラットに¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高く、AUC_{0-∞}比として 3.06 倍高い放射能が検出された。乳汁中放射能濃度の消失半減期は 17.3 時間であり、血漿中放射能濃度の消失半減期と同程度であった。乳汁試料の分析の結果、本薬、M3 及び M9 の乳汁中への排泄が示唆された（CTD 4.2.2.3.4）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかつたものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（毒性発現の機序に関する試験、依存性試験、代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験、光安全性試験、マラリア原虫成長に対する影響検討試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 1 mol/L 塩酸と 0.5%メチルセルロースの混合溶液（混合比 1:4、v/v）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.1）及びラット並びにカニクイザルを用いた拡張型単回経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.2、CTD 4.2.3.1.3）が実施された（表 13）。本薬を経口投与した際の概略の致死量は、ラット及びカニクイザルで 1000 mg/kg 超と判断されている。

表 13 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	100 ^{a)} 、300 ^{a)} 、1000 ^{a)}	特記所見なし	> 1000	参考 4.2.3.1.1
雌雄ラット (SD)	経口	100、300、1000	≥300：肝重量増加（雌） 1000：肝重量増加（雄）	> 1000	4.2.3.1.2
雌雄カニクイザル	経口	100、300、1000	1000：血清 C1 低下（雄） ^{b)} 、 部分閉眼、嘔吐、軟便（雄）	> 1000	4.2.3.1.3

a) 溶媒：0.5%メチルセルロース溶液

b) 投与翌日に嘔吐と軟便が認められた雄 1 例のみ

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4、13 及び 26 週）及びサル（4、13 及び 39 週）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 14）。主な標的臓器は骨及び歯であった。ラットを用いた反復投与毒性試験において骨及び歯の所見が認められたが、本薬のラット特有の代謝過程で生じるフッ化物イオンを原因とするフッ素症に起因すること及び脱フッ素代謝物はラットで検出されサルでも少量認められたがヒトにおいては検出されなかったことから（CTD 4.2.2.4.1～2、CTD 5.3.2.2.5、CTD 5.3.2.2.11）、ヒトへの外挿性に乏しいと考察されている。なお、ラット（26 週）及びサル（39 週）の反復投与毒性試験での無毒性量（雄ラット：100 mg/kg/日、雌ラット：30 mg/kg/日、雌雄サル：10 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は、臨床最高用量（1 日 1 回 10 mg）投与時（CTD 5.3.3.5.5）の曝露量（AUC_{ss}：441 ng·h/mL）と比較して、ラットで 41 倍（雄）及び 12 倍（雌）、サルで 12 倍（雌雄）であった。

表 14 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット(SD)	経口	4週間(1回/日)	0、30、100、1000	1000:摂餌量低下(雌)、体重増加抑制(雌)、網状赤血球数減少(雌)、血中尿素窒素增加(雌)、血中総タンパク增加(雌)、血中総コレステロール增加(雌)、肝重量増加(雌)、小葉中心性肝細胞肥大(雌) ^{a)} 、大腿骨の色素沈着、骨髓造血細胞減少(雌)、胸腺リンパ球減少(雌)	1000(雄) 100(雌)	4.2.3.2.5 ^{b)} 4.2.3.2.6 4.2.3.2.7 ^{b)}
雌雄ラット(SD)	経口	13/26週間 ^{c)} (1回/日)	0、30、100、1000	1000:死亡 ^{d)} (雄1/22例、雌3/22例) 13週 ≥30:大腿骨の色素沈着(雄) 100:ヘマトクリット値低値(雄)、MCV低値(雄)、MCH低値(雄) ≥100:切歯の白色化、ヘモグロビン濃度減少(雄)、血清カルシウム増加、血中総タンパク增加(雄)、肝重量増加、大腿骨(雄)・脛骨・歯槽骨(雄)・切歯象牙質(雄)の色素沈着 1000:摂餌量減少(雌)、体重減少(雌)、活動性低下(雌)、口周囲の汚れ(雄)、無便、ヘモグロビン濃度減少(雌)、ヘマトクリット値低値、MCV低値、MCH低値、白血球数増加(雌)、血清カリウム増加(雌)、血清尿素窒素増加、血中総コレステロール増加、APTT延長(雄)、肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大(雄)、大腿骨(雄)・脛骨(雄)の骨梁減少、大腿骨・脛骨の成熟層板骨減少、胸骨(雄)・歯槽骨(雄)・切歯象牙質(雄)・臼歯象牙質の色素沈着、切歯エナメル芽細胞鉄色素顆粒減少、切歯エナメル芽細胞変性 26週 ≥30:大腿骨の色素沈着、切歯の白色化(雄) ≥100:切歯の白色化(雌)、血中総タンパク增加、血中総コレステロール増加(雌)、血清カルシウム増加(雌)、血清鉄減少(雌)、肝重量増加、脛骨・胸骨・切歯象牙質の色素沈着、切歯エナメル芽細胞鉄色素顆粒減少(雌) 1000:摂餌量減少、体重減少、活動性低下(雌)、口周囲の汚れ(雌)、無便、モグロビン濃度減少、ヘマトクリット値低値、MCV低値、MCH低値、網状赤血球数増加(雌)、白血球数増加(雌)、血清カルシウム増加(雄)、血清カリウム増加(雌)、血中尿素窒素増加、血中総コレステロール増加(雄)、APTT延長(雄)、副腎重量減少(雌)、肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大(雌)、大腿骨・脛骨(雄)の骨梁減少、大腿骨・脛骨の成熟層板骨減少、大腿骨骨密度減少(雌)、歯槽骨・臼歯象牙質の色素沈着、切歯エナメル芽細胞鉄色素顆粒減少、切歯エナメル芽細胞変性	100(雄) 30(雌)	4.2.3.2.8
雌雄カニクイザル	経口	4週間(1回/日)	0、30、100、1000	30:横臥位(雄) ≥100:嘔吐、流涎(雄) 1000:流涎(雌)、鎮静(雄)、座位(雄)、部分閉眼(雄)、傾眠(雄)、赤血球数減少、ヘマトクリット値低値、ヘモグロビン濃度減少、網状赤血球数の増加	30	4.2.3.2.9
雌雄カニクイザル	経口	13週間(1回/日)	0、20、100、1000	≥100:嘔吐、流涎、赤血球数減少、ヘマトクリット値低値、ヘモグロビン濃度減少、網状赤血球数増加、血中ハウエル・ジョンリー小体、血中赤芽球、マラリア感染(末梢血のマラリア原虫、脾・肝及び骨髄におけるマラリア色素沈着等) 1000:血清トリグリセリド増加、肝重量増加	20	4.2.3.2.10
雌雄カニクイザル	経口	39週間(1回/日)	0、10、100、1000	≥10:活動性低下、傾眠 100:血清鉄増加(雌) ≥100:嘔吐、軟便、液状便、赤血球数低値、ヘモグロビン濃度減少、ヘマトクリット値低値、網状赤血球数増加、血清トリグリセリド増加、血中リン增加、血中総鉄結合能の増加、血中不飽和鉄結合能の増加(雄)、血清鉄増加(雄)、尿中フッ素排泄量増加、肝重量増大、脾鬱血、脾ヘモジデリン沈着、骨髓造血亢進、骨髄ヘモジデリン沈着 1000:血不飽和鉄結合能の増加(雄)、肝肥大・暗黒調、肝細胞肥大、大腿骨骨梁色素沈着	10 ^{e)}	4.2.3.2.11

a) 中等度～重度の肝酵素(CYP1A2, CYP3A1, CYP3A4)誘導が認められた

b) 当該試験の一部は、海外規制当局のGLP査察を受けていないためにGLP適合性が確認できないものの、安全性評価上の影響は軽微であると機構は判断した。

c) 13週間(10例/性/群)又は26週間(12例/性/群)

d) 1000mg/kg群の雄1例及び1000mg/kg群の雌2例は後肢の骨折により歩行異常を呈したため人道的理由から安楽殺した。1000mg/kg群の雌1例は投与142日目に歿死となったため安楽殺した。

e) 活動性低下及び傾眠は本薬の薬理作用に起因する所見であり、毒性学的意義は低いと申請者により判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンゴーマ試験及びラットを用いた骨髓小核試験が実施され（表 15）、遺伝毒性は陰性であることが示された。

表 15 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA (pKM101)	S9-	0 ^{a)} 、313、625、1250、 2500、5000 (μg/plate)	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+	0 ^{a)} 、313、625、1250、 2500、5000 (μg/plate)		
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	マウスリンパ腫由 来 LS178Y 細胞	S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、25、50、100、200 (μg/mL)	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、10、20、40、50、60、 70、80 (μg/mL)		
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、25、50、100、200 (μg/mL)		
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用い る骨髓小核試験	雄ラット(SD) 骨髓		0、500、1000、2000 (mg/kg) (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) 溶媒 : DMSO

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、本薬投与に起因して腫瘍発生頻度の増加は認められなかった（表 16）。

表 16 がん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	用量 (mg/kg)				非発が ん量	添付資料 CTD
				0	50	150	500		
雌雄マウス (CB6F1-Tg rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	特記所見なし				500	4.2.3.4.2.1
			非腫瘍性病変	小葉中心性肝細胞肥大、大腿骨色素沈着、切歎白色化					
雌雄ラット (SD)	経口	104 週 (1 回/日)	主な病変	用量 (mg/kg)					4.2.3.4.1.1
			腫瘍性病変	0	10	30	100	300	
			非腫瘍性病変	雌 雄 120 ^{a)}	雌 60	雌 雄 6 0	雌 雄 60	雄 60	

a) 対照群は 2 群設定し、統計処理には両群の間で有意差がないことを確認した上でその合算値を用いた。

b) 雌 100 mg/kg 群において、下垂体及び乳腺腫瘍の減少が認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚及び胎児発生試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 17）。ラットを用いた胚及び胎児発生試験（CTD 4.2.3.5.2.2）において低用量群から膜性部心室中隔欠損が認められたが、ラットを用いた胚及び胎児発生試験（追加試験）（CTD 4.2.3.5.2.3）において用量相関性は認められなかったこと、重篤な母毒性が認められる用量を含めて検討を行ったラットにおける膜性部心室中隔欠損の回復性に関する試験（CTD 4.2.3.5.2.4）において再現性が認められなかったことから、申請者は本薬に起因した変化ではないと考察している。なお、F1 出生児の発生に対する無毒性量（ラット : 200 mg/kg/日、ウサギ : 30 mg/kg/日）における本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床最高用量（1 日 1 回 10 mg）投与時（CTD 5.3.3.5.5）の曝露量 (AUC_{ss} : 441 ng·h/mL) と比較して、ラットで 143 倍、ウサギで 23 倍であった。

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット(SD)	経口	交配 28 日前～交配期間中(最大 13 日) (1回/日)	0、30、100、1000	特記所見なし	親動物(一般毒性) : 1000 親動物(生殖能) : 1000	4.2.3.5.1.1
	雌ラット(SD)	経口	交配 14 日前～妊娠 6 日 (1回/日)	0、30、100、1000	≥100:性周期の異常、妊娠率低下 1000:摂餌量減少、体重増加抑制、黄体数減少、着床数減少、生存胎児数減少	親動物(一般毒性) : 100 親動物(生殖能) : 30	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット(SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1回/日)	0、60、200、600	親動物: ≥200:摂餌量減少、体重増加抑制 600:活動性低下、肛門生殖器周囲の汚れ 胎児: ≥60:膜性部心室中隔欠損 600:死亡胎児数増加、胎児低体重、臍帶ヘルニア、口蓋裂、14肋骨、骨化不全(頸椎椎弓、胸椎椎体の不完全骨化)	親動物(一般毒性) : 60 胚・胎児発生: <60	4.2.3.5.2.2
	雌ラット(SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1回/日)	0、20、60、200	親動物: 200:摂餌量減少、体重減少 胎児: 20、60:膜性部心室中隔欠損	親動物(一般毒性) : 60 胚・胎児発生: 200	4.2.3.5.2.3
	雌ラット(SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1回/日)	0、20、60、200、600	親動物: 600:死亡 ^{b)} (雌 2/55 例) ≥200:摂餌量低下、体重減少 600:脱水、円背位 胎児: 600:胎児体重低値		4.2.3.5.2.4 ^{c)}
	雌ウサギ(NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (1回/日)	0、10、30、100	親動物: ≥10:部分閉眼 100:摂餌量減少、体重減少 胎児: 100:頸肋	親動物(一般毒性) : 30 胚・胎児発生: 30	4.2.3.5.2.6
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット(SD)	経口	母動物: 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1回/日)	0、30、100、300	親動物: 300:摂餌量減少、体重増加抑制 F1 出生児: ≥100: UIBC、TIBC 低値、骨中のフッ素の増加 300:胎児体重低値、大腿骨長低値、聴覚性驚愕馴化反応低下・潜時延長	親動物(一般毒性) : 100 F1 出生児の発生: 300 ^{d)}	4.2.3.5.3.2

a) 外表及び内部臓器について形態観察を行った。

b) 一般状態の悪化に伴い、妊娠 16 日目又は 17 日目に安楽殺した。

c) 当該試験はラット胚・胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2.2~3) で認められた膜性部心室中隔欠損の再現性及び生後の自然閉鎖を確認するため実施した。しかしながら、膜性部心室中隔欠損が本薬投与群で認められなかったことから、生後の自然閉鎖は確認しなかった。なお、ラット胚・胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2.2~3) とは実施施設及びラット供給元は異なる。

d) 大腿骨長及び聴覚性驚愕馴化反応の所見は低体重に関連するものと考察されている。出生児体重は生後 36 日まで低値を示したが、それ以降は対照群と比べ有意差は認められなかった。

5.6 その他の試験

5.6.1 毒性発現の機序に関する試験

ラット反復投与毒性試験において認められた骨及び歯の毒性所見の発現機序及び回復性を検討するため、表 18 及び表 19 の試験が実施された。本薬を投与したラットでは尿中・血清中及び骨中のフッ素が増加し、フッ素症と一致する所見が認められ、これらの所見は回復傾向を示した。また、尿中フッ素排泄量の増加は CYP を介した代謝により生じることが示された。

表 18 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雌ラット(SD)	経口	9/14 週間 (1回/日) + 休薬 12 週間	0、1000→800 ^{a)}	死亡 : 1/46 例 ^{b)} 1000→800 : 摂餌量・体重減少、活動性低下、衰弱、部分閉眼、円背位、尿中フッ素排泄量の増加、骨及び血清中フッ素濃度増加、フッ素症に関連する歯及び骨所見 ^{c,d)} 、血清鉄減少 ^{d)} 、副腎重量低下 ^{d)} 、ACTH 減少 ^{d)} 回復性 : あり	4.2.3.7.3.1

a) 投与 2 週間で著しい体重減少が認められたことから、投与 15 日から 7 日間休薬し、投与 22 日に 800 mg/kg に減量して投与を再開した。その後も著しい体重減少が認められた 16 例は投与 9 週で安楽殺し、残りの動物は 14 週まで投与を継続した。

b) 投与 93 日目にフッ素症によるものと考えられる腎障害により死亡した。

c) 骨において、大腿骨の骨密度低下、腰椎の骨梁骨密度低下、大腿骨遠位骨幹端の骨梁減少、大腿骨及び腰椎の骨強度低下、大腿骨の石灰化率減少、脛骨及び大腿骨の骨梁の減少及び頸骨の増加に伴う成熟層板骨の減少が認められた。歯において、切歯の変色（白色化及び帶状白色化）、切歯エナメル芽細胞変性及び切歯鉄色素顆粒の減少が認められた。

d) 投与 14 週目に認められた

表 19 骨/歯毒性発現機序検討試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ラットにおける 4 週間反復投与におけるフッ素測定	雌ラット(SD)	本薬 30、100、1000 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与し、尿、血清及び骨中フッ素濃度を測定。	尿中及び骨中フッ素濃度について用量依存的な増加が認められた。血清中フッ素濃度は 30 及び 100 mg/kg 群では定量限界未満 (< 0.5 ppm) であったものの、1000 mg/kg 群ではわずかに高値（最大 1.4 ppm）を示す個体が認められた。	参考 4.2.3.7.3.2
CYP 阻害剤併用投与ラットにおけるフッ素測定試験	雌雄ラット(SD)	本薬 100、1000 mg/kg を 10 日間隔で 2 回経口投与し、尿中フッ素濃度を測定した。2 回目の投与前には 100 mg/kg の 1-ABT ^{a)} による前処置を実施した。	本薬投与による尿中フッ素排泄は 1-ABT 投与により抑制された	参考 4.2.3.7.3.3

a) 非選択的 CYP 阻害薬

5.6.2 依存性試験

依存性試験成績の概略は表 20 のとおりであり、本薬投与により身体依存性は形成されず、また精神依存性は有していないことが示された。

表 20 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
身体依存性試験	雄ラット(SD)	本薬 100、300 mg/kg を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したのち、7 日間の休薬期間を設け、休薬症候を観察	本薬の投与休止後に退薬症候は認められず、本薬は身体依存形成能を有さないと判断された	4.2.3.7.4.1
自己投与試験	雌雄アカゲザル	ペントバルビタール 1 mg/kg を自己投与するよう訓練されたアカゲザルに、本薬 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg を静脈内自己投与	自己投与回数の増加は認められず、本薬は精神依存性形成能を有さないと判断された	4.2.3.7.4.3
薬物弁別試験	雌ラット(SD)	ゾルピデム 3 mg/kg と媒体 ^{b)} との弁別を獲得したラットに、本薬又はスポレキサント 0、10、30、100、1000 mg/kg を経口投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	本薬はゾルピデムからの般化基準を満たさず、本薬の弁別刺激効果はゾルピデムに類似していないと判断された。一方で、スポレキサントはゾルピデムに対して部分般化を示した ^{c)}	4.2.3.7.4.4

a) ポリソルベート 80 10%水溶液 (w/v)

b) Bom らにより同様の結果が報告されている (Reg Toxicol Pharmacol. 2017; 86: 181-192)

5.6.3 代謝物の毒性試験

本薬の代謝物のうち、非臨床試験で特徴付ける必要のある臨床推奨用量における総曝露量の 10%を超える代謝物は M10 である。M10 については、マウス、ラット及びサルを用いた非臨床安全性試験においてヒトに本薬 10 mg/日を投与したときの曝露量を上回ることから、個別の安全性評価は必要ないものと判断された。

5.6.4 不純物の毒性試験

合成出発物質、中間体及び関連物質の 10 化合物（不純物 A* 、不純物 B* 、不純物 C* 、不純物 D* 、不純物 E* 、不純物 F* 、不純物 G* 、不純物 H* 、不純物 I* 及び不純物 J* ）について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、不純物 D* 、不純物 E* 、不純物 G* 及び不純物 H* は陽性を示した

(CTD 4.2.3.7.6.1～10)。不純物D* 及び 不純物E* は出発物質の代表的な3バッチにおいて TTC に基づく限度値を大きく下回ることが確認されており、不純物C* 、不純物G* 及び 不純物H* はいずれも出発物質又は重要中間体において TTC に基づく限度値以下に管理されている。

5.6.5 光安全性試験

BALB/3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取込み試験が実施され、本薬は光毒性を示さないと判断された (CTD 4.2.3.7.7.1～2)。

5.6.6 マラリア原虫成長に対する影響検討試験

サル 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.10) の 1000 mg/kg の雄 1 例でマラリア再燃が認められしたことから、マラリア原虫 (*P.falciparum*) 成長に対する本薬 (0.1～100 µg/mL) の影響を検討したところ、本薬はマラリア原虫の成長を促進しなかった (CTD 4.2.3.7.7.3)。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 生殖発生毒性について

機構は、ラットを用いた胚及び胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2.2) 及びラットを用いた胚及び胎児発生試験（追加試験）(CTD 4.2.3.5.2.3)において認められた膜性部心室中隔欠損について、本薬投与との関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から、本薬投与との直接的な関連性は低いと考えられることを説明した。

- オレキシンは出生前から生後の離乳時までの期間において、摂餌、睡眠サイクル等の生理機能に関与することが知られているが (J Chem Neuroanat 2004; 27: 165-81、J Comp Neurol 2001; 433: 349-63) 、オレキシンの機能障害に関連して外表奇形等の形態異常に關する報告は認められないこと。
- ラットを用いた胚及び胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2.2) 及びラットを用いた胚及び胎児発生試験（追加試験）(CTD 4.2.3.5.2.3) の 200 mg/kg までの用量群で認められた膜性部心室中隔欠損の発現頻度 (~1.0%) は、野生型 SD ラットにおいて自然発的に認められる範囲 (試験あたりの最大値は 9.4%) と考えられることから (Congenit Anom 2014; 54: 150-61、Congenit Anom 2018; 1-7: <https://doi.org/10.1111/cga.12305>) 、膜性部心室中隔欠損は偶発性の可能性が考えられること。
- ラットを用いた胚及び胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2.2) の 600 mg/kg 群で膜性部心室中隔欠損が認められた胎児の母動物においては、体重・摂餌量への影響等、状態の悪化が認められたことから (5.5 参照) 、母動物の体重及び摂餌量の低下による二次的な影響による可能性が考えられること。
- ラットを用いた胚及び胎児発生試験（追加試験）(CTD 4.2.3.5.2.3) において用量相関性は認められず、重篤な母毒性が認められる用量を含めて検討を行ったラットにおける膜性部心室中隔欠損の回復性に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.4) において再現性が認められなかったこと (5.5 参照)。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。なお、機構は、提出されたその他の試験成績に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

参考資料として、外国人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験 (参考 CTD 5.3.3.4.2: E2006-A001-008 試験) の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS (定量下

限: 0.0500~0.300 ng/mL) を用いて測定された。本剤の第Ⅲ相試験では臨床試験用製剤⁹⁾である本剤 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠、市販予定製剤である本剤 10 mg 錠が使用されており、同含量の臨床試験用製剤及び市販予定製剤の生物学的同等性、臨床試験用製剤及び市販予定製剤における含量違い製剤間の生物学的同等性については、溶出試験により確認されている。

6.1.1 食事の影響（参考 CTD 5.3.3.4.2: E2006-A001-008 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数：24 例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤）10 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比(食後投与時/絶食下投与時)とその 90%CI は、それぞれ 0.77 [0.69, 0.87] 及び 1.18 [1.09, 1.27] であった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験¹⁰⁾、日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.1.3: E2006-A001-003 試験）、健康成人及び高齢者を対象とした自動車運転技能評価試験（CTD 5.3.4.1.3: E2006-E044-106 試験）並びに慢性不眠症患者を対象とした PSG による用量反応試験（CTD 5.3.4.2.2: E2006-G000-201 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験¹¹⁾、特殊な集団に関する試験¹²⁾、薬物相互作用試験¹³⁾、薬力学試験¹⁴⁾の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒトの血漿に本薬 100~1000 ng/mL を添加し、平衡透析法により未変化体、M4、M9 及び M10 の血漿タンパク結合率を検討したとき、血漿タンパク結合率は、未変化体では 87.4~88.7%、M4 では 74.3~74.4%、M9 では 85.3~86.2%、M10 では 91.5~92.0% であった（CTD 5.3.2.1.1、5.3.2.1.2）。

ヒトの血液に本薬 100~1000 ng/mL を添加し、未変化体、M4、M9、M10 の血球移行率を検討したとき、血球／血漿中濃度比は、未変化体では 0.610~0.656、M4 では 0.650~0.705、M9 では 0.738~0.766、M10 では 0.562~0.616 であった（CTD 5.3.2.3.1）。

各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP4F12）の発現系ミクロソームを用いて本薬、M4、M9 及び M10 (100 nmol/L) を添加したとき、本薬、M4、M9 及び M10 は主に CYP3A によって代謝された（CTD 5.3.2.2.2: DMPKT20■-005 試験、CTD 5.3.2.2.3: DMPKT20■-011 試験）。

CYP 阻害剤を用いてヒト肝ミクロソームにおける本薬 300 nmol/L の代謝について検討したとき、非選択性の CYP 阻害剤（1-ABT）及び CYP3A 阻害剤（Troleandomycin 及びケトコナゾール）によりほぼ完全

9) 微量記載成分である着色剤を除いて市販予定製剤と同じ処方

10) CTD 5.3.2.1.1: 12-304 試験、CTD 5.3.2.1.2: 16-559 試験、CTD 5.3.2.1.3: DMPKT20■-003 試験、CTD 5.3.2.2.1: C■062 試験、CTD 5.3.2.2.2: DMPKT20■-005 試験、CTD 5.3.2.2.3: DMPKT20■-011 試験、CTD 5.3.2.2.4: DMPKT20■-002 試験、CTD 5.3.2.2.5: DMPKT20■-008 試験、CTD 5.3.2.2.6: DMPKT20■-005 試験、CTD 5.3.2.2.7: DMPKT20■-009 試験、CTD 5.3.2.2.8: DMPKT20■-001 試験、CTD 5.3.2.2.9: E■0772 試験、CTD 5.3.2.2.10: 15-131 試験、CTD 5.3.2.2.11: AE-7433-G 試験、CTD 5.3.2.3.1: 16-560 試験、CTD 5.3.2.3.2: DMPKT20■-010 試験、CTD 5.3.2.3.3: KAC36-02■0827 試験、CTD 5.3.2.3.4: KAC37-03■0827 試験

11) 参考 CTD 5.3.3.1.1: E2006-A001-001 試験、参考 CTD 5.3.3.1.2: E2006-A001-002 試験、参考 CTD 5.3.3.1.4: E2006-A001-007 試験

12) 参考 CTD 5.3.3.3.2: E2006-A001-104 試験、参考 CTD 5.3.3.3.3: E2006-A001-105 試験

13) 参考 CTD 5.3.3.4.1: E2006-A001-004 試験、参考 CTD 5.3.3.4.4: E2006-A001-012 試験、参考 CTD 5.3.3.4.3: E2006-A001-009 試験

14) 参考 CTD 5.3.3.3.1: E2006-A001-102 試験、参考 CTD 5.3.4.1.1: E2006-A001-108 試験、参考 CTD 5.3.4.1.2: E2006-A001-103 試験、参考 CTD 5.3.4.2.1: E2006-A001-107 試験

に阻害されたことから、本薬は主に CYP3A によって代謝されることが示唆された（CTD 5.3.2.2.4: DMPKT20■-002 試験）。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A に対する特異的基質¹⁵⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬（3～30 μmol/L）の阻害能及び時間依存的阻害作用を検討したとき、本薬は CYP2A6 と CYP2C19 に対して可逆的阻害作用を示した（IC₅₀: 7.8 及び 24.6 μmol/L）。一方、CYP2E1 に対しては活性の亢進作用を示した（溶媒対照と比較して 125.1～212.6%）。また、CYP3A に対して時間依存的阻害作用を示し、最大不活化速度定数下での 50%阻害濃度（Ki）は 25.2 μmol/L、最大不活化速度定数は 0.0503 min⁻¹ であった（CTD 5.3.2.2.8: DMPKT20■-001 試験）。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A に対する特異的基質¹⁵⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する M4、M9 及び M10（3～30 μmol/L）の阻害能及び時間依存的阻害作用を検討したとき、M4、M9 及び M10 は各 CYP 分子種に対して明確な可逆的阻害作用を示さなかった（IC₅₀>30 μmol/L）。一方、CYP2E1 に対しては活性の亢進作用を示した（溶媒対照と比較して 151.0～193.5%）。また、CYP3A に対して弱い時間依存的阻害作用を示し、その阻害は、30 μmol/L で 40%未満まで活性低下した（CTD 5.3.2.2.8: DMPKT20■-001 試験、CTD 5.3.2.2.9: B■0772 試験）。

ヒト肝細胞に本薬（0.3～80 μmol/L）、M4、M9 又は M10（1～10 μmol/L）を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を検討したとき、本薬は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA をそれぞれ陽性対照の最大 13.9、84.4 及び 79.3%誘導した。M4、M9 及び M10 は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA をそれぞれ陽性対照の最大 7.7、41.8 及び 50.8%誘導した（CTD 5.3.2.2.10: 15-131 試験）。

P-gp を発現させた LLC-PK 細胞又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞に、本薬又は代謝物（M4、M9、M10、M13、M14 及び M15）を 3 μmol/L を添加したとき、本薬、M4、M9、M10、M13、M14 及び M15（以下同順）の P-gp の輸送比（基底膜から刷子縁膜への輸送／刷子縁膜から基底膜への輸送）は、それぞれ 1.47、16.26、2.86、4.41、17.82、16.10 及び 11.41 であり、BCRP の輸送比は、それぞれ 1.28、1.42、1.04、0.94、1.06、0.85 及び 0.79 であった。P-gp の特異的阻害剤であるベラパミル存在下では本薬又は代謝物の輸送が阻害された一方、BCRP の特異的阻害剤である Ko143 存在下では本薬又は代謝物の輸送が阻害されなかつたことから、本薬は P-gp に対して弱い基質性を示し、M4、M9、M10、M13、M14 及び M15 は P-gp の基質であった。また、本薬、M4、M9、M10、M13、M14 及び M15 は BCRP の基質ではないことが示唆された（CTD 5.3.2.3.2: DMPKT20■-010 試験）。

OATP1B1 を発現させた HEK 細胞又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞に、本薬又は代謝物（M4、M9 及び M10）を 0.5～5 μmol/L を添加したとき、本薬又は代謝物のいずれにおいても、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞への顕著な取込みは認められず、対照細胞と同程度であったことから、本薬、M4、M9 及び M10 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された（CTD 5.3.2.3.4: KAC37-03-■0827 試験）。

BSEP を発現させた SF9 細胞、OATP1B3、OCT1、OCT2 若しくは OAT1 を発現させた CHO 細胞、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞、又は OAT3 若しくは OATP1B1 させた HEK293 細胞に、本薬又は代謝物（M4、M9 又は M10）を 0.05～40 μmol/L を添加したとき、本薬、M4、M9 及び

15) CYP1A2: Phenacetin、CYP2A6: Coumarin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9:ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: (±)-Bufuralol、CYP2E1: クロルゾキサン、CYP3A4: ミダゾラム、ニフェジピン、テストステロン

M10 は OAT1 の輸送に影響を及ぼさなかった。また、本薬は BSEP (IC_{50} : 15.8 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1 (IC_{50} : 13.2 $\mu\text{mol/L}$)、MATE2-K (IC_{50} : 12.8 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 (IC_{50} : 11.1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3 (IC_{50} : 14.5 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3 (IC_{50} : 32.2 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1 (IC_{50} : 7.4 $\mu\text{mol/L}$) 及び OCT2 (IC_{50} : 15.8 $\mu\text{mol/L}$) の輸送を阻害した。M4、M9 及び M10 についてもこれらの薬物トランスポーターの輸送を阻害したが、その阻害作用は M9 の OCT2 に対する阻害を除き、本薬と比較して弱かった（CTD 5.3.2.3.3: KAC36-02-■0827 試験）。

6.2.2 健康成人における検討

外国人健康成人（薬物動態評価例数 64 例）を対象に、本剤 1、2.5、5、10、25、50 又は 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.1.1: E2006-A001-001 試験）。

表 21 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	評価例数	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
1	6	5.29±1.25	1.00[1.00, 1.08]	23.6±21.6	19.8±4.01 ^{b)}
2.5	6	15.9±5.73	1.01[1.00, 3.00]	31.8±12.7	79.7±42.0 ^{b)}
5	6	22.7±4.39	1.55[0.92, 3.00]	33.4±6.02	149±34.3 ^{b)}
10	6	36.0±18.7	1.00[0.57, 2.00]	56.8±12.8	311±90.1
25	6	108±22.0	2.01[1.00, 3.00]	64.9±6.72	1540±518
50	6	168±48.7	2.53[1.00, 3.08]	52.1±14.0	2150±834
100	6	264±128	3.00[3.00, 5.00]	61.0±9.08	4740±1420
200	6	431±51.1	3.00[1.00, 9.00]	60.8±17.9	10500±3690

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 5 例、c) 4 例

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数 32 例）を対象に、本剤 2.5、10 又は 25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び M10 の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった（CTD 5.3.3.1.3: E2006-A001-003 試験）。

表 22 日本人及び外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び M10 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価時期	評価例数	未変化体			M10		
			C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng · h/mL)	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h) ^{a)}
2.5	日本人	1 日目	6	10.0±1.36 [1.00, 4.00]	1.54	-	54.8±13.1 [2.00, 12.00]	1.25±0.490 [2.00, 12.00]
		14 日目	6	13.2±3.40 [0.50, 2.00]	1.25 [0.50, 2.00]	50.6±11.4	95.6±21.4 [2.00, 5.00]	3.12±0.535 [2.00, 5.00]
10	日本人	1 日目	6	46.5±25.8 [0.50, 6.00]	1.00 [0.50, 6.00]	-	231±40.2 [2.00, 12.00]	6.26±1.15 [2.00, 12.00]
		14 日目	6	70.2±30.2 [0.50, 2.00]	1.50 [0.50, 2.00]	47.4±13.9	459±110 [2.00, 12.00]	14.5±3.66 [2.00, 12.00]
10	外国人	1 日目	6	47.3±28.1 [1.00, 3.00]	1.04 [1.00, 3.00]	-	208±83.4 [2.00, 10.00]	6.45±0.480 [2.00, 10.00]
		14 日目	6	59.4±26.1 [1.00, 3.00]	1.25 [1.00, 3.00]	43.8±11.0	431±226 [2.00, 12.00]	13.3±4.31 [2.00, 12.00]
25	日本人	1 日目	6	148±56.5 [1.00, 4.00]	2.50 [1.00, 4.00]	-	750±154 [4.00, 12.00]	14.0±5.11 [4.00, 12.00]
		14 日目	6	213±66.3 [1.00, 1.50]	1.00 [1.00, 1.50]	47.1±9.17	1560±559 [1.50, 12.00]	11.00 [1.50, 12.00]

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）10 mg を単回経口投与したとき、投与 480 時間後までに総投与放射能の 29.1 及び 57.4% がそれぞれ尿中及び糞中に排泄され、尿中及び糞中には主に M12 及び M18 (M3 のグルクロン酸抱合体) が認められたが、未変化体は尿中には認められず、糞中には総投与放射能の 13% が認められた（参考 CTD 5.3.3.1.4: E2006-A001-007 試験、CTD 5.3.2.2.11: AE-7433-G 試験）。

6.2.3 内因性民族的要因の検討

6.2.3.1 年齢の影響（参考 CTD 5.3.3.1.2: E2006-A001-002 試験）

外国人健康成人及び高齢者（薬物動態評価例数：11例）を対象に、本剤25mg/日を1日1回14日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表23のとおりであった。投与後14日目のC_{max}及びAUC_{0-∞}の健康成人に対する高齢者の幾何平均値の比（%）とその90%CIは、118[77.0, 179]及び112[76.2, 164]であり、健康成人と比較して高齢者では投与後14日目のC_{max}は約20%上昇したが、AUC_{0-24h}は約10%上昇した。

表23 外国人健康成人及び高齢者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価時期	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
健康成人	1日目	6	92.0±24.0	1.50[1.00, 5.00]	-	549±104
	14日目	6	107±38.9	3.00[1.50, 5.00]	50.6±10.7	1100±387
高齢者	1日目	5	79.4±43.1	3.00[2.00, 5.00]	-	596±347
	14日目	5	128±47.0	2.00[1.50, 4.00]	61.8±16.5	1210±335

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

6.2.3.2 肝機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3.2: E2006-A001-104 試験）

外国人肝機能正常者及び肝機能障害者（薬物動態評価例数：正常：8例、Child-Pugh分類A（軽度）：8例、B（中等度）：8例）を対象に、本剤10mgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びM10の薬物動態パラメータは表24のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-∞}の肝機能正常者に対する肝機能障害者の幾何平均値の比（%）とその90%CIは、軽度肝機能障害者では158[118, 211]及び125[88.0, 178]、中等度肝機能障害者では122[91.5, 163]及び154[106, 222]であった。また、軽度及び中等度肝機能障害者における本薬の非結合型分率はそれぞれ0.0636及び0.0654であり、肝機能正常者の値（0.0603）と同様であった。

表24 肝機能正常者及び肝機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及びM10の薬物動態パラメータ

評価例数	未変化体	M10				
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	
肝機能正常者 ^{b)}	8	41.6±14.1	1.25 [0.50, 4.00]	69.0±16.6	472±124	390±125
軽度肝機能障害者	8	65.9±20.0	1.00 [0.50, 1.50]	78.7±27.0 ^{c)}	635±366 ^{c)}	4.00 [4.00, 24.00]
中等度肝機能障害者	8	51.7±19.9	1.00 [0.50, 3.00]	108±28.3 ^{d)}	729±243 ^{d)}	3.76±1.26

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 肝機能障害者と年齢、性別及びBMIをマッチングさせた健康成人、c) 7例、d) 6例、e) 5例

6.2.3.3 腎機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3.3: E2006-A001-105 試験）

外国人腎機能正常者（薬物動態評価例数：8例）及び重度腎機能障害者（eGFR：15～29mL/min/1.73m²、薬物動態評価例数：8例）を対象に、本剤10mgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びM10の薬物動態パラメータは表25のとおりであった。本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{0-∞}について、腎機能正常者に対する重度腎機能障害者の幾何平均値の比（%）とその90%CIは105[77.4, 142]及び150[113, 199]であった。また、重度腎機能障害者における本薬の非結合型分率は0.0671であり、腎機能正常者の値（0.0715）と同様であった。

表 25 腎機能正常者及び重度腎機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び M10 の薬物動態パラメータ

評価 例数	未変化体				M10			
	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
腎機能正常者 ^{b)}	8	48.3 ± 13.6	1.00 [1.00, 1.50]	70.0 ± 17.6 ^{d)}	475 ± 171 ^{c)}	4.21 ± 2.10	3.00 [2.00, 4.00]	64.0 ± 19.1 ^{d)}
重度腎機能障害者	8	52.3 ± 19.9	1.00 [0.50, 3.00]	74.8 ± 17.6 ^{d)}	683 ± 140 ^{d)}	3.07 ± 1.51	5.00 [3.00, 72.17]	64.7 ± 19.5 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 腎機能障害者と年齢、人種、性別、BMI をマッチングさせた健康成人、c) 7 例、d) 5 例、e) 6 例

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤とイトラコナゾール、リファンピン、エチニルエストラジオール、Norethindrone、ファモチジン、フルコナゾール、エタノール、ミダゾラム及び Bupropion との薬物相互作用試験における結果は、それぞれ表 26 及び表 27 のとおりであった。

表 26 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-∞}	
10 mg 単回	イトラコナゾール (200 mg 1 日 1 回)	未変化体	14	1.36 [1.18, 1.57]	3.70 [3.18, 4.31] ^{b)}	参考 CID 533.4.1: E2006-A001-004 試験
10 mg 単回	リファンピン (600 mg 1 日 1 回)	未変化体	15	0.085 [0.067, 0.107]	0.034 [0.026, 0.045] ^{d)}	参考 CID 533.4.1: E2006-A001-004 試験
10 mg 1 日 1 回	エチニルエストラジオール (30 µg 単回) Norethindrone (1.5 mg 単回)	未変化体	20	0.94 [0.84, 1.05]	0.97 [0.94, 1.00] ^{d)}	参考 CID 533.4.4: E2006-A001-012 試験
10 mg 単回	ファモチジン (40 mg 単回)	未変化体	16	0.73 [0.64, 0.84]	1.00 [0.92, 1.09]	参考 CID 533.4.4: E2006-A001-012 試験
10 mg 単回	フルコナゾール (200 mg 1 日 1 回)	未変化体	14	1.62 [1.34, 1.97]	4.17 [3.83, 4.55] ^{b)}	参考 CID 533.4.4: E2006-A001-012 試験
10 mg 単回	エタノール (150 mL 回)	未変化体	18	1.35 [1.14, 1.60]	1.70 [1.54, 1.89] ^{b)}	参考 CID 533.4.3: E2006-A001-009 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) 11 例、c) 9 例、d) AUC_{0-24h}、e) 12 例、f) AUC_{0-72h}

表 27 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-∞}	
10 mg 1 日 1 回	ミダゾラム (2 mg 単回)	ミダゾラム	27	1.13 [1.03, 1.24]	1.13 [1.02, 1.25]	参考 CID 533.4.1: E2006-A001-004 試験
10 mg 1 日 1 回	Bupropion (75 mg 単回)	S-Bupropion	27	0.50 [0.45, 0.55]	0.55 [0.50, 0.59] ^{b)}	参考 CID 533.4.1: E2006-A001-004 試験
10 mg 1 日 1 回	Bupropion (75 mg 単回)	Bupropion [S,S]-水酸化体	27	0.83 [0.76, 0.91]	0.76 [0.66, 0.86] ^{d)}	参考 CID 533.4.1: E2006-A001-004 試験
10 mg 1 日 1 回	エチニルエストラジオール (30 µg 単回)	エチニルエストラジオール	20	1.01 [0.89, 1.14]	1.13 [0.97, 1.31] ^{d)}	参考 CID 533.4.4: E2006-A001-012 試験
10 mg 1 日 1 回	Norethindrone (1.5 mg 単回)	Norethindrone	20	1.03 [0.88, 1.20]	0.96 [0.87, 1.06] ^{d)}	参考 CID 533.4.4: E2006-A001-012 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) 25 例、c) AUC_t、d) 19 例

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 薬物乱用傾向試験（参考 CTD 5.3.4.1.2: E2006-A001-103 試験）

薬物乱用経験のある外国人健康成人¹⁶⁾（薬力学評価例数 39 例のうち、治療期を完了した 32 例）を対象に、プラセボ、本剤 10、20 若しくは 30 mg、ゾルピデム 30 mg 又はスポレキサント 40 mg（以下同順）を単回経口投与し、無作為化二重盲検 6 期クロスオーバー法にて乱用可能性を検討したとき、薬物嗜好

16) 治療目的ではなく、娯楽目的で薬物を過去に 5 回以上かつスクリーニング前 12 週以内に 1 回以上使用した者

性 VAS スコア¹⁷⁾の E_{max} ¹⁸⁾(平均値±標準誤差)はそれぞれ 57.8 ± 2.87 、 78.4 ± 3.27 、 80.5 ± 3.13 、 83.6 ± 3.02 、 78.3 ± 2.83 及び 76.1 ± 3.15 (mm) であり、本剤の各用量、ゾルピデム及びスポレキサントの E_{max} はプラセボに比べ有意に増加し、本薬はゾルピデム及びスポレキサントと同程度の嗜好性を有することが示された。

6.2.5.2 自動車運転技能評価試験 (CTD 5.3.4.1.3: E2006-E044-106 試験)

健康成人及び高齢者（薬力学評価例数 48 例）¹⁹⁾を対象に、プラセボ又は本剤 2.5、5 若しくは 10 mg を就寝前に 8 日間反復経口投与並びにゾピクロン 7.5 mg を各期の 1 及び 8 日目の就寝前に経口投与し、各期の 2 及び 9 日目に自動車走行検査を行い無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー法にて自動車運転能力に対する影響を検討したとき、本剤 2.5、5 及び 10 mg 並びにゾピクロン（以下同順）投与後の SDLP²⁰⁾は表 28 のとおりであった。SDLP のプラセボ投与時との差（実薬群—プラセボ群）が 2.4 cm を超える被験者の割合と、−2.4 cm 未満の被験者の割合を比較した結果、ゾピクロン投与時では 2 及び 9 日目ともに 2.4 cm を超える被験者の割合が−2.4 cm 未満の被験者の割合よりも有意に高く、運転技能が悪化する傾向と改善する傾向に有意な違いが認められたが（ $p < 0.0001$ 、McNemar 検定）、本剤投与時では、2 及び 9 日目ともに運転技能が悪化する傾向と改善する傾向に有意な違いはみられなかった（ $p > 0.07$ 、McNemar 検定）。

表 28 自動車運転技能評価試験 (E2006-E044-106 試験) における SDLP

	プラセボ	ゾピクロン 7.5 mg/日	本剤 2.5 mg/日	本剤 5 mg/日	本剤 10 mg/日
評価例数	48	48	32	32	32
2 日目					
最小二乗平均値±標準誤差	17.835 ± 0.4566	19.876 ± 0.4566	17.851 ± 0.5826	18.062 ± 0.5826	18.567 ± 0.5826
プラセボとの差 [95%CI]	—	$2.041 [0.767, 3.316]$	$0.016 [-1.444, 1.477]$	$0.227 [-1.234, 1.688]$	$0.732 [-0.729, 2.193]$
プラセボとの比較 (p 値)	—	0.019	0.9824	0.7594	0.3240
9 日目					
最小二乗平均値±標準誤差	17.818 ± 0.4437	19.701 ± 0.4437	18.299 ± 0.5674	18.181 ± 0.5674	18.559 ± 0.5674
プラセボとの差 [95%CI]	—	$1.883 [0.644, 3.121]$	$0.480 [-0.941, 1.902]$	$0.362 [-1.059, 1.784]$	$0.741 [-0.681, 2.163]$
プラセボとの比較 (p 値)	—	0.0031	0.5056	0.6155	0.3051

年齢区分、投与順序、投与期、時点、治験薬及び治験薬と時点の交互作用を固定効果とした混合効果モデルに基づく。

6.2.5.3 アルコールとの相互作用試験 (CTD5.3.3.4.3: E2006-A001-009 試験)

外国人健康成人（薬力学評価例数 32 例のうち、すべての投与期で治験薬が投与された 18 例）を対象に、プラセボ、本剤 10 mg、アルコール（男性は 0.7 g/kg、女性は 0.6 g/kg）又は本剤 10 mg とアルコール（男性は 0.7 g/kg、女性は 0.6 g/kg）を併用して単回経口投与し、無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー法にて、本剤をアルコールと併用した場合の認知機能及び姿勢安定性に及ぼす影響が検討された。ベースラインからの変化量の単独投与時に対する併用投与時との差（本剤とアルコールの併用投与時—本剤単独投与時）について、身体動搖値²¹⁾の投与後 2 時間における最小二乗平均値の差と 95%CI は 36.2

17) 最も嗜好する場合を 100 mm、最も好まない場合を 0 mm、嗜好の程度が中間（どちらでもない場合）を 50 mm とし、0~100 mm の範囲で薬物に対する嗜好性を評価した。

18) 投与 0.5~24 時間後に記録された最高スコア

19) 日本人健康成人 1 例、並びに外国人の健康成人 23 例及び高齢者 24 例の計 48 例が対象とされ、試験が実施された。

20) 時速 95 km で側線に沿って運転したときの車体の側線からの距離の標準偏差。血中アルコール濃度が 0.5 mg/mL の場合に認められる運動能力低下に基づき、SDLP 平均値のプラセボとの差が 2.4 cm 以上の場合に臨床的に意味のあるずれ幅とされた（Int J Gen Med 2011; 4: 359-71）。

21) Cognitive Drug Research 姿勢評価装置を用いて測定した身体のふらつき／姿勢安定性を表す数値であり、数値が高いほど身体のふらつきがより大きい（姿勢がより不安定）ことを示す。

[17.6, 54.7] であり、身体のふらつきは併用時に増加した。また、Power of Attention²²⁾の投与後 0.5 時間及び 6 時間におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差と 95%CI は、投与後 0.5 時間で 239.2 [23.3, 455.2] msec、投与後 6 時間で 234.7 [25.8, 443.6] msec であり、注意反応力は併用時に減弱した。

6.2.6 PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.5: CPMS-E2006-004R 解析）

第 I 相試験 9 試験²³⁾、第 II 相試験（CTD 5.3.4.2.2: E2006-G000-201 試験）、第 III 相試験 2 試験（CTD 5.3.5.1.1: E2006-G000-303 試験、CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験）から得られた血漿中未変化体濃度データ（1892 例の計 12230 点）を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は、一次及び 0 次速度の吸収並びに中心コンパートメントから一次消失を示す 3-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量探索を行った結果、0 次吸収時間に対して剤形及び投与時間、1 次吸収速度定数に対して剤形及び食事の有無、見かけのクリアランスに対して年齢グループ、BMI 及び ALP、相対的バイオアベイラビリティに対して食事の有無が統計学的に有意な共変量であった。

6.2.7 QT/QTc 間隔に対する薬物濃度-反応解析（参考 CTD 5.3.3.5.1: tqt-002-003 解析）

白人又は日本人の健康成人を対象とした第 I 相試験 2 試験（CTD 5.3.3.1.2: E2006-A001-002 試験、CTD 5.3.3.1.3: E2006-A001-003 試験）に基づき薬物濃度-反応解析が実施された。E2006-A001-002 試験ではプラセボ又は本薬（2.5, 5, 10, 25, 50 又は 75mg）が、E2006-A001-003 試験ではプラセボ又は本薬（2.5, 10 又は 25 mg）が投与され、陽性対照は設定されなかった²⁴⁾。同様の試験デザイン及び心電図測定方法で実施された E2006-A001-002 試験及び E2006-A001-003 試験のデータを統合したデータが解析に用いられた。各被験者的心拍数で補正した QT 間隔（QTcI）を用い、各被験者の各時点における QTcI 値からベースラインの QTcI 値を引いた値（Δ QTcI）と血漿中本薬濃度との関係が検討され、Δ QTcI は、血漿中薬物濃度、治療（実薬: 1、プラセボ: 0）及び時間をカテゴリ化した因子を固定効果とし、切片に変量効果を含んだ線形混合効果モデルで記述された。モデルの仮定の妥当性の確認、ヒステリシスの有無の確認及び Goodness of Fit Plots により、モデルの妥当性が確認された。モデルを用いた解析の結果、本薬の最高用量 75 mg 投与時のプラセボで補正したベースラインからの変化量との差（Δ Δ QTcI）は 1.14 msec (90%CI : -3.49, 5.78) であり、Δ Δ QTcI の 90%CI の上限は 10 msec を下回った。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態の比較について

機構は、日本人と外国人における薬物動態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 日本人及び外国人の健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.3: E2006-A001-003 試験）において、本剤 10 mg を反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、日本人と外国人の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比（日本人/外国人）（%）とその 90%CI は投与 1 日目では 97 [55, 172] 及び 118 [85, 162]、投与 14 日目では 118 [73, 191] 及び 116 [75, 179] であつ

22) Performance assessment battery 検査(9つの検査で構成)の3つの注意力検査(Simple Reaction Time, Choice Reaction Time, Digit Vigilance)における反応時間(スピード)に関する複合スコアであり、数値が高いほど注意反応力(注意集中能力及び情報処理能力)が減弱していることを示す。

23) 参考 CTD 5.3.3.1.1: E2006-A001-001 試験、参考 CTD 5.3.3.1.2: E2006-A001-002 試験、CTD 5.3.3.1.3: E2006-A001-003 試験、参考 CTD 5.3.3.4.1: E2006-A001-004 試験、E2006-A001-005 試験、参考 CTD 5.3.3.4.2: E2006-A001-008 試験、参考 CTD 5.3.4.1.3: E2006-E044-106 試験、参考 CTD 5.3.4.2.1: E2006-A001-107 試験、参考 CTD 5.3.4.1.1: E2006-A001-108 試験

24) 本解析に用いられた本剤の最高用量である 75 mg 投与時の C_{max} の幾何平均値は 401 ng/mL であり、最大臨床推奨用量の 10 mg 投与時の C_{max} (61.6 ng/mL) の 6.5 倍、特別な患者集団や薬物相互作用のある場合における最大の C_{max} (88.3 ng/mL) の約 4.5 倍である。

た。また、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の個別値についても、日本人と外国人の分布は重なっていることが確認できた。以上の海外第Ⅰ相試験の結果から、日本人と外国人の薬物動態に大きな違いは認められなかつた。

- 国内外の被験者の血漿中未変化体濃度を用いて実施した PPK 解析において、民族を共変量の 1 つとして共変量探索を行ったが、民族は有意な共変量として選択されなかつた（6.2.6 参照）。
- 以上の海外第Ⅰ相試験及び PPK 解析の結果を踏まえ、本剤の日本人と外国人の薬物動態に明らかな違いは認められないと考える。

機構は、海外第Ⅰ相試験において日本人と外国人の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に大きな違いは認められなかつたこと等を踏まえると、日本人と外国人の薬物動態に大きな違いはないとする申請者の説明を了承した。

6.R.2 食事の影響について

機構は、食事の影響試験（参考 CTD 5.3.3.4.2: E2006-A001-008 試験）において、本剤は絶食下投与と比較して食後投与で C_{max} が約 23% 低下したこと（6.1.1 参照）を踏まえて、食事の影響に関する注意喚起の適切性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 食事の影響試験（E2006-A001-008 試験）において、空腹時投与では、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、報告されたすべての有害事象の重症度は軽度であった。また、臨床検査値の顕著な異常も認められず、バイタルサイン及び心電図においても臨床的に重要な所見は認められなかつた。一方、食直後投与において、空腹時投与と比較して、本剤の C_{max} は約 23% 低下し、 t_{max} が 1 時間から 3 時間に遅延したことから、食直後投与では、空腹時投与に比べて本薬の効果発現が遅延し、効果が減弱する可能性があると考えられた。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: E2006-G000-303 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験）では、治験薬投与前の 3 時間以内の食事を禁止する規定がなされていた。
- 食事の影響が認められている不眠症に対する薬剤（エスゾピクロン、ラメルテオン及びスピレキサン）では、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、食事と同時又は食直後の服用は避ける旨が注意喚起されている。
- 以上を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、食事と同時又は食直後の服用は避ける旨の注意喚起をすることが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

6.R.3 本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

- 中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール）又は強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）と本剤を併用したとき（参考 CTD 5.3.3.4.4: E2006-A001-012 試験、参考 CTD 5.3.3.4.1: E2006-A001-004 試験）、本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（併用投与/単独投与）とその 90%CI は、中程度の CYP3A 阻害剤では 1.62 [1.34, 1.97] 及び 4.17 [3.83,

4.55]、強いCYP3A阻害剤では1.36[1.18,1.57]及び3.70[3.18,4.30]であり、本薬未変化体のAUCは4倍程度、 C_{max} は36~60%上昇した。

- CYP3A阻害剤との併用時の本剤の用量を検討するため、曝露量が用量に比例することに基づき、本剤2.5mgとCYP3A阻害剤を併用した際の本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ を予測した。結果は、表29のとおりであり、本剤2.5mgと中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用した際の本薬未変化体の $AUC_{(0-inf)}$ の予測値は、本剤10mg単独投与時の $AUC_{(0-inf)}$ の実測値と類似し、 C_{max} の予測値は、本剤5mg単独投与時の C_{max} の実測値と類似していた。したがって、本剤2.5mgと中程度又は強いCYP3A阻害剤との併用時の安全性は、本剤10mg投与時と同様であると推測された。
- 以上より、中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際の本剤の用量は2.5mgが推奨されると考えた。

表29 本剤2.5mgとCYP3A阻害薬併用時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の予測値及び本剤5及び10mg単独投与時の実測値

	本剤5mg単独投与の実測値		本剤10mg投与の実測値		本剤2.5mgとCYP3A阻害薬併用投与の予測値[90%CI]	
	C_{max}	AUC_{0-inf}	C_{max}	AUC_{0-inf}	C_{max}	AUC_{0-inf}
単独投与時	223(19.1) ^{a)}	146(20.9) ^{a)}	54.3(25.2) ^{b)}	433(40.3) ^{b)}	—	—
フルコナゾール併用投与時	—	—	883(35.5) ^{c)}	1480(29.5) ^{c)}	221[18.1,26.9]	370[30.8,44.5]
イトラコナゾール併用投与時	—	—	739(18.0) ^{b)}	1580(27.9) ^{b)}	189[17.0,21.1]	447[37.4,53.3]

幾何平均値(CV)、a) 海外E2006-A001-001試験試験、b) 海外E2006-A001-004試験、c) 海外E2006-A001-012試験

- 本薬の薬物動態に及ぼす弱いCYP3A阻害剤の影響を検討するため、PBPKモデルが構築された²⁵⁾。PBPKモデル解析にはSimcyp version 17.1が使用された。モデルの構築時の予測性能確認は、第I相試験(参考CTD 5.3.3.1.1: E2006-A001-001試験、参考CTD 5.3.3.1.2: E2006-A001-002試験)、薬物相互作用試験(E2006-A001-004試験)及び食事の影響試験(E2006-A001-008試験)を用いて行った。本剤投与時の C_{max} の予測値と実測値は、表30のとおりであった。

表30 本剤投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の予測値と実測値

投与量	実測値			予測値			比(予測値/実測値)	
	C_{max}	AUC_{0-t}	t_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}	t_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}
2.5mg ^{a)}	149	744	1.01	6.79	664	1.06	0.46	0.89
10mg ^{a)}	32.0	274	1.00	27.1	354	1.06	0.85	1.29
100mg ^{a)}	242	4300	3.00	261	3270	1.08	1.08	0.76
10mg ^{b)}	54.3	411	1.00	253	327	1.06	0.47	0.80
10mg Day1 ^{c)}	28.0	182	3.25	24.2	168	1.11	0.86	0.92
10mg Day14 ^{c)}	44.8	321	1.75	32.9	327	1.10	0.73	1.02
10mg 食後投与 ^{d)}	44.1	460	3.00	15.1	327	3.25	0.34	0.71
10mg 絶食下投与 ^{d)}	57.1	389	1.00	25.5	331	1.08	0.45	0.85

C_{max} 、 AUC_{0-t} は幾何平均値、 t_{max} は中央値

a) 海外E2006-A001-001試験、b) 海外E2006-A001-004試験、c) 海外E2006-A001-002試験、d) 海外E2006-A001-008試験

- モデルの検証にはCYP3A阻害剤(イトラコナゾール及びフルコナゾール)又はCYP誘導剤(リファンピシン)併用の実測値を用いて行った結果、本剤10mg投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の予測値と実測値は表31のとおりであり、構築されたモデルは妥当と判断した。

25) 本薬の吸収モデルにはadvanced dissolutionabsorption and metabolism(ADAM)モデルを、分布モデルにはfull PBPKモデルを選択した。代謝におけるCYP3A4の寄与率は、マスバランス試験(参考CTD 5.3.3.1.4: E2006-A001-007試験)の結果及びin vitro代謝の結果(6.2.1参照)から100%と設定し、CYP3A4のCLintはretrogradeモデルより推定され、腎クリアランス、CYP3A4以外の代謝によるクリアランスは設定しなかった。生理学的パラメータはSimcypの初期設定値を用いた。

表 31 本剤 10mg 投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の予測値と実測値

	AUC の比（併用時／非併用時）		C_{max} の比（併用時／非併用時）	
	実測値	予測値	実測値	予測値
イトラコナゾール	3.58	3.11	1.36	1.39
フルコナゾール	3.76	2.83	1.62	1.37
リファンビシン	0.033	0.19	0.085	0.038

- 構築した PBPK モデルを用いて弱い CYP3A 阻害剤（フルオキセチン）の影響を予測した結果、 AUC_{0-t} 及び C_{max} の本剤単独投与時に対する弱い CYP3A 阻害剤（フルオキセチン）併用時の比（併用投与時/単独投与時）の幾何平均値は 1.77 及び 1.21 であった。
- また、国際共同 303 試験及び外国 304 試験において、弱い CYP3A 阻害剤を併用していた被験者（15 例）の母集団薬物動態モデルから推定した曝露量は、CYP3A 阻害剤を含む他の併用薬を服用していない被験者に比べて上昇する傾向がみられた。この結果は、PBPK モデルを用いて予測した結果と類似していた。
- 以上より、弱い CYP3A 阻害剤を併用する際の本剤の用量は 5 mg が推奨されると考えられた。

機構は、強力な CYP3A 阻害剤及び中等度の CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように考える。

- 申請者は、強力な CYP3A 阻害剤及び中等度の CYP3A 阻害剤との併用時に非併用時と比較して $AUC_{0-\infty}$ は 4 倍に上昇したこと等から、本剤 10 mg/日に相当する曝露量となる 2.5 mg/日のみを、強力な CYP3A 阻害剤及び中等度の CYP3A 阻害剤との併用投与時の推奨用量としている。一方、CYP3A 阻害剤の非併用時には、本剤の通常用量を 5 mg/日とし、最大用量は 10 mg/日とするが、通常用量を超えて增量する場合には、傾眠等の副作用が増加することがあるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこととし、症状の改善に伴って減量に努めることとしている（7.R.6 参照）。
- しかしながら、本剤 10 mg/日では傾眠、睡眠時麻痺等の有害事象の発現割合が 5 mg/日と比較して高くなる傾向が認められること及び本剤 10 mg/日でレム睡眠潜時の短縮が認められている（7.R.2.4 参照）。
- したがって、本剤 5 mg/日に相当する曝露量となる 1.25 mg 錠がないことを踏まえると、強力な CYP3A 阻害剤及び中等度の CYP3A 阻害剤との併用投与については、安全性の観点から慎重に判断すべきである。
- 以上より、強力な CYP3A 阻害剤及び中等度の CYP3A 阻害剤と本剤との併用は、慎重にその投与の可否を判断する必要があり、併用する必要がある場合は 10 mg/日相当の曝露量と想定される 2.5 mg/日とすべきであり、安全性に問題が認められれば、本剤の投与を中止することが適切である。

機構は、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように考える。

- 申請者は、PBPK モデルからの予測結果では、弱い CYP3A 阻害剤（フルオキセチン）併用時に非併用時と比較して AUC_{0-t} は 1.77 倍であることが予測されたことから、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与時の推奨用量を 5 mg のみとしている。
- しかしながら、弱い CYP3A 阻害剤は薬剤により阻害の強さに幅がある。また、海外第 II 相試験において本剤 25 mg/日まで投与され、本剤 25 mg/日では大発作痙攣の重篤な有害事象が 1 例に認められているものの、重篤な有害事象が認められなかった本剤 20 mg/日までの投与において用量依存的に

認められた有害事象は傾眠であり、傾眠の有害事象が認められた場合は速やかに減量することが可能である。

- 以上を踏まえると、弱いCYP3A阻害剤との併用については、非併用時と同様に5mgを通常用量とし、安全性に問題が認められない場合は10mgに增量することで問題はないと考える。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.4 腎機能障害患者への投与について

機構は、外国人腎機能正常者及び重度腎機能障害者を対象に本剤10mgを単回経口投与したときの腎機能の影響を検討した試験（参考CTD 5.3.3.3.3: E2006-A001-105試験）において、腎機能正常者と比較して重度腎機能障害者では曝露量（AUC_{0-∞}）が50%上昇したことから、腎機能障害患者における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- E2006-A001-105試験において、本薬未変化体のAUC_{0-∞}について、腎機能正常者に対する重度腎機能障害者の幾何平均値の比（%）とその90%CIは150[113,199]であった。
- E2006-A001-105試験における安全性について、腎機能正常者及び重度腎機能障害者の有害事象の発現割合は87.5%（7/8例）及び62.5%（5/8例）であり、発現した事象には大きな違いは認められなかった（腎機能正常者：傾眠7例、重度腎機能障害者：傾眠5例、悪寒1例）。また、重症度は、腎機能正常者で認められた中等度の傾眠（1例）を除いて、いずれの事象も軽度であり、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: E2006-G000-303試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304試験）では、重度腎機能障害患者を除く被験者が組み入れられたが、両試験を併合したデータを用いた腎機能障害の有無別の有害事象の発現状況は、表32のとおりであり、本剤5mg群及び10mg群のいずれにおいても「腎機能障害あり」と「腎機能障害なし」とで有害事象の発現割合が大きく異ならなかった。
- 以上より、本剤の腎機能障害患者への投与において用量調節は必要ないと考える。

表32 腎機能障害の有無別の有害事象の発現状況（E2006-G000-303試験及びE2006-G000-304試験の併合）

	腎機能障害あり ^a				腎機能障害なし			
	プラセボ群	本剤5mg/日群	本剤10mg/日群	ゾルビデムER群	プラセボ群	本剤5mg/日群	本剤10mg/日群	ゾルビデムER群
評価例数	20	44	44	28	508	669	661	235
すべての有害事象	6(30.0)	19(43.2)	21(47.7)	10(35.7)	247(48.6)	354(52.9)	350(53.0)	83(35.3)
主な有害事象								
傾眠	0	1(2.3)	3(6.8)	0	9(1.8)	48(7.2)	76(11.5)	4(1.7)
頭痛	0	4(9.1)	2(4.5)	2(7.1)	34(6.7)	56(8.4)	43(6.5)	12(5.1)
上気道感染	0	2(4.5)	0	1(3.6)	14(2.8)	25(3.7)	19(2.9)	1(0.4)
インフルエンザ	0	1(2.3)	1(2.3)	0	17(3.3)	21(3.1)	25(3.8)	1(0.4)
尿路感染	0	0	3(6.8)	0	9(1.8)	13(1.9)	24(3.6)	2(0.9)
関節痛	0	2(4.5)	1(2.3)	0	9(1.8)	19(2.8)	10(1.5)	1(0.4)
疲労	0	0	0	1(3.6)	1(0.2)	16(2.4)	18(2.7)	3(1.3)
浮動性めまい	1(5.0)	0	0	0	9(1.8)	17(2.5)	10(1.5)	8(3.4)
転倒	0	0	0	0	10(2.0)	16(2.4)	10(1.5)	0
恶心	0	0	0	0	5(1.0)	15(2.2)	11(1.7)	5(2.1)

発現例数（発現割合（%））

a) 治験薬投与前において、modification of diet in renal disease(MDRD)推算式により算出した推算糸球体ろ過量が60mL/min/1.73m²未満である被験者

機構は、腎機能障害患者への投与について、以下のように考える。

- ・ E2006-A001-105 試験における安全性について、腎機能正常者及び重度腎機能障害者において、発現した事象に大きな違いは認められておらず、死亡及び重篤な有害事象は認められていない。
- ・ 重度腎機能障害患者は臨床試験から除外されていたが、腎機能障害の有無別の有害事象の発現状況（E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験の併合）において、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれにおいても、腎機能障害の有無別で有害事象の発現割合に大きな違いは認められていない。
- ・ 海外第 II 相試験において本剤 25 mg/日まで投与され、本剤 25 mg/日では大発作痙攣の重篤な有害事象が 1 例に認められているものの、重篤な有害事象が認められなかった本剤 20 mg/日までの投与において用量依存的に認められた有害事象は傾眠であり、傾眠の有害事象が認められた場合は速やかに減量することが可能である。
- ・ 以上を踏まえると、重度腎機能障害者において曝露量が腎機能正常者と比べて 1.5 倍程度上昇する傾向が認められているものの、重度を含む腎機能障害患者においても腎機能正常者と同様に 5 mg を本剤の通常用量とし、安全性に問題が認められない場合は 10 mg に增量するとする申請者の見解に大きな問題はない。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.5 肝機能障害患者への投与について

機構は、外国人肝機能正常者及び肝機能障害者を対象に本剤 10 mg を単回経口投与したときの肝機能の影響を検討した試験（参考 CTD 5.3.3.3.2: E2006-A001-104 試験）において、曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) が肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害者では 25%、中等度肝機能障害者では 54% 上昇したことから、肝機能障害患者における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ・ E2006-A001-104 試験において、軽度及び中等度肝機能障害患者について、本薬未変化体の $AUC_{0-\infty}$ の肝機能正常者に対する軽度及び中等度肝機能障害者の幾何平均値の比（%）とその 90%CI は 125 [88.0, 178] 及び 154 [106, 222] であった。
- ・ E2006-A001-104 試験における安全性について、肝機能正常者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の有害事象の発現割合は 87.5% (7/8 例)、87.5% (7/8 例) 及び 75.0% (6/8 例) であり、発現した事象には大きな違いは認められず（肝機能正常者：傾眠 7 例、軽度肝機能障害者：傾眠 7 例、中等度肝機能障害者：傾眠 5 例、口内乾燥、悪寒、頭痛各 1 例）、いずれの事象も軽度であった。また、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。
- ・ 臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外した。肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験の併合）は、表 33 のとおりであり、本剤 5 mg 群における有害事象の発現割合は「肝機能障害なし」と比べて「肝機能障害あり」で高かったが、本剤 5 mg 群の「肝機能障害あり」の被験者は 9 例と少なく、また本剤 10 mg 群では「肝機能障害あり」と「肝機能障害なし」とで有害事象の発現割合が大きくは異ならなかったことから、肝機能障害患者における安全性上の懸念は示唆されなかった。
- ・ 以上より、中等度以下の肝機能障害患者については、本剤の用量調節は必要ないと考える。なお、重度の肝機能障害患者における薬物動態は検討していないが、本薬未変化体の血漿中濃度を上昇さ

せ本薬の作用を著しく増強させるおそれがあることから、重度の肝機能障害患者については禁忌に設定する。

表 33 肝機能障害の有無別の発現状況 (E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験の併合)

	肝機能障害あり				肝機能障害なし			
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	ゾルピデム ER 群	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	ゾルピデム ER 群
評価例数	12	9	16	5	516	704	689	258
すべての有害事象	7 (58.3)	7 (77.8)	10 (62.5)	3 (60.0)	246 (47.7)	366 (52.0)	361 (52.4)	90 (34.9)
主な事象								
傾眠	1 (8.3)	1 (11.1)	2 (12.5)	0	8 (1.6)	48 (6.8)	77 (11.2)	4 (1.6)
頭痛	2 (16.7)	0	1 (6.3)	1 (20.0)	32 (6.2)	60 (8.5)	44 (6.4)	13 (5.0)
上気道感染	0	0	1 (6.3)	0	14 (2.7)	27 (3.8)	18 (2.6)	2 (0.8)
インフルエンザ	0	0	1 (6.3)	0	17 (3.3)	22 (3.1)	25 (3.6)	1 (0.4)
尿路感染	0	0	2 (12.5)	0	9 (1.7)	13 (1.8)	25 (3.6)	2 (0.8)
関節痛	0	0	1 (6.3)	0	9 (1.7)	21 (3.0)	10 (1.5)	1 (0.4)
疲労	0	0	0	0	1 (0.2)	16 (2.3)	18 (2.6)	4 (1.6)
浮動性めまい	0	0	0	0	10 (1.9)	17 (2.4)	10 (1.5)	8 (3.1)
転倒	0	0	0	0	10 (1.9)	16 (2.3)	10 (1.5)	0
悪心	0	0	0	0	5 (1.0)	15 (2.1)	11 (1.6)	5 (1.9)

発現例数（発現割合 (%)）

a) 合併・既往症として、MedDRA version 21.0 の SMQ 肝障害のうち、肝臓関連臨床検査、兆候および症状（狭域、広域）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域、広域）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域、広域）、非感染性肝炎（狭域、広域）肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）に含まれる事象を有する被験者

機構は、以下のように考える。

- 重度の肝機能障害患者について、本剤は主に CYP により代謝されること等を踏まえると、禁忌と設定する申請者の方針に特に異論はない。
- 軽度及び中等度肝機能障害患者について、本薬未変化体の $AUC_{0-\infty}$ の肝機能正常者に対する軽度及び中等度肝機能障害者の幾何平均値の比 (%) とその 90%CI は 125 [88.0, 178] 及び 154 [106, 222] であり、肝機能障害の程度により曝露の上昇の程度に違いが認められている。
- 海外第 II 相試験において本剤 25 mg/日まで投与され、本剤 25 mg/日では大発作痙攣の重篤な有害事象が 1 例に認められているものの、重篤な有害事象が認められなかった本剤 20 mg/日までの投与において用量依存的に認められた有害事象は傾眠であり、傾眠の有害事象が認められた場合は速やかに減量することが可能である。
- 以上を踏まえると、軽度肝機能障害者については曝露量が肝機能正常者と比べて 1.25 倍程度上昇するものの、用量調節をせず、肝機能正常者と同様に 5 mg を通常用量とし、安全性に問題が認められない場合は 10 mg に增量することに大きな問題はない。
- 中等度肝機能障害者について、本薬未変化体の曝露量が肝機能障害の程度により上昇する傾向が認められており、重度肝機能障害患者における曝露の上昇の程度が不明であること、強力な CYP3A 阻害剤及び中等度の CYP3A 阻害剤との併用投与において、曝露量が 4 倍に上昇していること（6.R.3 参照）、臨床試験における肝機能障害を有している患者での検討例数が少數であることを踏まえると、中等度肝機能障害者については、肝機能正常者と同じ用量とするのではなく、最大用量を 5 mg とすることが適切である。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 34 に示す臨床試験（海外第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 1 試験）の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 34 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名 CTD	相	対象被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	E2006-A001-003 試験 5.3.3.1.3	I	日本人健康成人	24	プラセボ、本剤 2.5、10 又は 25 mg を 1 日 1 回就寝前に 14 日間経口投与	安全性 薬物動態 薬力学
			白人健康成人	8	プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回就寝前に 14 日間経口投与	
	E2006-G000-201 試験 5.3.4.2.2	II	不眠症患者	291 ^{a)}	プラセボ、本剤 1、2.5、5、10、15 又は 25 mg を 1 日 1 回 15 日間経口投与 ^{b)} 、その後プラセボを 1 日 1 回 2 日間経口投与 ^{c)}	有効性 安全性
国際共同	E2006-G000-303 試験 5.3.5.1.1 5.3.5.1.2	III	不眠症患者	971 ^{a)}	投与第 1 期：プラセボ、本剤 5 又は 10 mg を 1 日 1 回 6 カ月間経口投与	有効性 安全性 薬物動態
					投与第 2 期：本剤 5 又は 10 mg を 1 日 1 回 6 カ月間経口投与	
海外	E2006-G000-304 試験 5.3.5.1.3	III	不眠症患者	1006 ^{a)}	プラセボ、本剤 5、10 mg 又はソルピデム ER6.25 mg を 1 日 1 回 1 カ月間経口投与	有効性 安全性 薬物動態

a) 無作為化例数、b) 二重盲検期、c) 単盲検（被験者盲検）

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.3: E2006-A001-003 試験<2013 年 12 月～2014 年 5 月>）

日本人健康成人（目標被験者数 24 例、各用量 8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例））及び白人健康成人（目標被験者数 8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例））を対象に、本剤を反復投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された（薬物動態については 6.2.2 参照）。

用法・用量は、日本人ではプラセボ又は本剤 2.5、10 若しくは 25 mg、白人ではプラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回就寝前²⁶⁾に 14 日間反復経口投与することとされた。

無作為化された 32 例（日本人 24 例（プラセボ群 6 例、本剤 2.5 mg/日群 6 例、10 mg/日群 6 例、25 mg/日群 6 例）及び白人 8 例（プラセボ群 2 例、本剤 10 mg/日群 6 例））全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、日本人ではプラセボ群の 33.3%（2/6 例）、本剤 2.5 mg/日群の 16.7%（1/6 例）、10 mg/日群の 0%（0/6 例）、25 mg/日群の 33.3%（2/6 例）、白人ではプラセボ群の 50.0%（1/2 例）、本剤 10 mg/日群の 50.0%（3/6 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、日本人ではプラセボ群の 33.3%（2/6 例）、本剤 2.5 mg/日群の 16.7%（1/6 例）、10 mg/日群の 0%（0/6 例）、25 mg/日群の 33.3%（2/6 例）、白人ではプラセボ群の 0%（0/2 例）、本剤 10 mg/日群の 50.0%（3/6 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠 5 例（1 例、1 例、0 例、2 例、0 例、1 例）、異常な夢 3 例（0 例、0 例、0 例、1 例、0 例、2 例）等であった。

26) 通常の就寝時刻の 30 分前

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

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2.2: E2006-G000-201 試験<2013年11月～2014年4月>）

不眠症患者²⁷⁾（目標症例数最大300例²⁸⁾）を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤1、2.5、5、10、15若しくは25mgを1日1回就寝前²⁶⁾に15日間経口投与とされ（二重盲検期）、その後単盲検（被験者盲検）下でプラセボを1日1回就寝前に2日間経口投与することとされた（反跳性不眠の評価期）。

無作為化症例291例（プラセボ群56例、本剤1mg/日群32例、2.5mg/日群27例、5mg/日群38例、10mg/日群32例、15mg/日群56例、25mg/日群50例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団のFASであった。安全性解析対象集団のうち中止例は18例（5例、2例、0例、2例、2例、2例、5例）であり、主な中止理由は被験者の都合4例（2例、0例、0例、0例、0例、1例）、追跡不能2例（0例、1例、0例、0例、0例、1例）等であった。

主要評価項目であるPSGを用いた客観的評価による治験薬の投与開始時及び投与終了後の睡眠効率²⁹⁾のベースラインからの変化量及びKSSスコア³⁰⁾のベースラインからの変化量は、それぞれ表35及び表36のとおりであった。

表35 治験薬の投与開始時及び投与終了後の睡眠効率のベースラインからの変化量（FAS）

投与群	ベースライン ^{a)} 観測値	投与開始時 ^{b)}		投与終了後 ^{c)}	
		変化量	プラセボ群 との群間差 ^{d)}	変化量	プラセボ群 との群間差 ^{d)}
プラセボ群	66.56 ± 9.245 (56)	12.61 ± 12.176 (56)		12.33 ± 10.526 (52)	
本剤1mg/日群	61.69 ± 12.302 (32)	21.11 ± 11.208 (32)	4.57 [1.19, 7.94]	17.46 ± 13.615 (31)	0.34 [-3.22, 3.90]
本剤2.5mg/日群	61.33 ± 14.707 (27)	21.28 ± 14.105 (27)	4.44 [0.86, 8.01]	20.73 ± 14.665 (27)	3.94 [0.22, 7.66]
本剤5mg/日群	63.09 ± 12.478 (38)	21.15 ± 13.196 (38)	5.74 [2.54, 8.93]	21.00 ± 15.433 (37)	5.76 [2.40, 9.12]
本剤10mg/日群	65.11 ± 11.748 (32)	21.88 ± 11.924 (32)	8.09 [4.73, 11.45]	21.72 ± 13.369 (31)	7.78 [4.24, 11.32]
本剤15mg/日群	65.12 ± 12.193 (56)	23.84 ± 12.216 (56)	10.06 [7.20, 12.93]	21.17 ± 12.922 (54)	7.89 [4.86, 10.92]
本剤25mg/日群	66.57 ± 10.941 (50)	22.74 ± 10.981 (50)	10.13 [7.18, 13.08]	21.42 ± 9.956 (46)	8.87 [5.72, 12.02]

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与9日前から投与3日前までのうちの2日間の平均値、b) 投与1及び2日後の平均値、c) 投与14及び15日後の平均値
d) 変化量の群間差 [95%CI]、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

27) 以下の基準をいずれも満たす18歳以上80歳以下の患者

①以下のDSM-5の不眠障害の診断基準を満たす患者

・夜間睡眠の不満に関する訴えとして、入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒の症状のうち1つ（又はそれ以上）を伴っている
・その睡眠困難は、少なくとも1週間に3夜で起こる、少なくとも3カ月以上持続する、及び日中の機能障害を引き起こしている
②スクリーニング時及びベースライン時PSG前の7日間の睡眠日誌において不眠症の主観的評価が以下の基準に合致する患者
・主観的入眠潜時間が30分以上である夜が1週間に3夜以上あり、主観的中途覚醒時間が60分以上である夜が1週間に3夜以上ある。
③スクリーニング時及びベースライン時の2連夜のPSGにおいて不眠症の客観的評価が以下の基準に合致する患者
・入眠潜時の平均が30分以上、かつ入眠潜時間がいずれも15分以上、中途覚醒時間の平均が30分以上、かつ中途覚醒時間がいずれも20分以上及び睡眠効率の平均が85%以下、かつ睡眠効率がいずれも87.5%以下。

28) 本試験では、Bayesian adaptive designが用いられ、response adaptive randomization法に従い、最初の105例は各群に均等に割り付けられ、その後、中間解析の結果に基づき割り付け比が変更された。初回に105例の中間解析を行い、その後、2週間ごとに中間解析を実施し、早期有効中止と早期無効中止も判定され、5回目の中間解析の結果により早期有効中止が確認されたため登録を完了した。

29) 睡眠効率（%）＝（総睡眠時間（分）/全就寝時間（分））×100

30) 「1：非常にはつきり目覚めている」～「9：とても眠い（眠気と戦っている）」の9段階からなる眠気の自己評価スケール

表 36 治験薬の投与開始時及び投与終了後の KSS スコアのベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団^{a)}

投与群	ベースライン ^{b)}	投与開始時 ^{c)}		投与終了後 ^{d)}	
	観測値	変化量	プラセボ群との群間差 ^{e)}	変化量	プラセボ群との群間差 ^{e)}
プラセボ群	3.96 ± 2.009 (55)	-0.20 ± 1.271 (55)		-0.22 ± 1.433 (51)	
本剤 1 mg/日群	4.03 ± 1.823 (32)	-0.20 ± 0.966 (32)	0.02 [-0.49, 0.54]	0.27 ± 1.217 (31)	0.51 [-0.03, 1.06]
本剤 2.5 mg/日群	4.00 ± 1.593 (27)	-0.28 ± 1.003 (27)	-0.06 [-0.61, 0.48]	-0.09 ± 1.118 (27)	0.13 [-0.44, 0.70]
本剤 5 mg/日群	4.29 ± 1.609 (38)	-0.13 ± 1.536 (38)	0.20 [-0.29, 0.68]	0.07 ± 1.385 (37)	0.43 [-0.09, 0.94]
本剤 10 mg/日群	3.81 ± 1.768 (32)	0.02 ± 1.505 (32)	0.16 [-0.36, 0.67]	-0.15 ± 1.566 (31)	0.01 [-0.54, 0.55]
本剤 15 mg/日群	4.14 ± 1.911 (56)	0.05 ± 1.589 (56)	0.32 [-0.11, 0.76]	0.09 ± 1.724 (54)	0.38 [-0.08, 0.85]
本剤 25 mg/日群	3.72 ± 1.762 (50)	0.37 ± 1.362 (50)	0.47 [0.02, 0.93]	0.58 ± 1.509 (46)	0.68 [0.19, 1.17]

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 1つ以上の薬力学的パラメータが得られた患者の集団、b) 投与 1 日後の起床 1 時間後の値、

c) 投与 2 及び 3 日後の起床 1 時間後の平均値、d) 投与 15 及び 16 日後の起床 1 時間後の平均値

e) 変化量の群間差 [95%CI] 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

有害事象及び治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は表 37 のとおりであった。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例（高カリウム血症）、本剤 25 mg/日群の 1 例（大発作痙攣）で認められ、本剤 25 mg/日群の大発作痙攣（1 例）については、治験薬との因果関係は否定されていない。

表 37 有害事象及び治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤群					
		1 mg/日群	2.5 mg/日群	5 mg/日群	10 mg/日群	15 mg/日群	25 mg/日群
評価例数	56	32	27	38	32	56	50
すべての有害事象	21 (37.5)	11 (34.4)	11 (40.7)	16 (42.1)	19 (59.4)	31 (55.4)	30 (60.0)
治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	11 (19.6)	8 (25.0)	9 (33.3)	12 (31.6)	15 (46.9)	24 (42.9)	24 (48.0)
主な事象 ^{a)}	傾眠	0 0	1 (3.1) 1 (3.1)	1 (3.7) 2 (5.3)	2 (5.3) 3 (9.4)	4 (12.5) 9 (16.1)	10 (17.9) 11 (22.0)
	頭痛	3 (5.4) 2 (3.6)	3 (9.4) 2 (6.3)	3 (11.1) 2 (7.4)	3 (7.9) 1 (2.6)	3 (9.4) 2 (6.3)	6 (10.7) 3 (5.4)
	睡眠時麻痺	0 0	0 0	0 0	1 (2.6) 1 (2.6)	3 (9.4) 3 (9.4)	4 (7.1) 4 (7.1)
	レム睡眠異常	2 (3.6) 2 (3.6)	0 0	2 (7.4) 2 (7.4)	1 (2.6) 1 (2.6)	1 (3.1) 1 (3.1)	3 (5.4) 3 (5.4)
	悪夢	0 0	0 0	0 0	1 (2.6) 1 (2.6)	3 (9.4) 3 (9.4)	4 (7.1) 4 (7.1)
	異常な夢	0 0	2 (6.3) 2 (6.3)	0 0	1 (2.6) 1 (2.6)	3 (9.4) 2 (6.3)	0 0
	筋肉痛	0 0	0 0	0 0	3 (7.9) 2 (5.3)	1 (3.1) 0	1 (1.8) 1 (1.8)
	発現例数（発現割合 (%)）						

a) 上段：有害事象、下段：治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

バイタルサイン（心拍数、拡張期血圧、収縮期血圧、呼吸数及び体温）について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。心電図について、治験薬投与後に QTcF がベースラインから 30 msec 超の延長を示した被験者が 13 例（プラセボ群 2 例、本剤 1 mg/日群 2 例、2.5 mg/日群 1 例、5 mg/日群 0 例、10 mg/日群 3 例、15 mg/日群 4 例、25 mg/日群 1 例）（以下同順）、60 msec 超の延長を示した被験者が 1 例（0 例、0 例、0 例、0 例、0 例、0 例、1 例）認められた。また、治験薬投与後に QTcF が 450 msec を超えた被験者は 13 例（4 例、2 例、2 例、2 例、1 例、2 例、0 例）認められ、480 msec を超えた被験者はいなかった。