

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 國際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: E2006-G000-303 試験<2016年11月～2019年1月>)

不眠症患者³¹⁾（目標症例数900例、各群300例）を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が12カ国³²⁾で実施された³³⁾。

用法・用量は、第1期には、プラセボ又は本剤5若しくは10mgを1日1回就寝直前³⁴⁾に6カ月間経口投与することとされ、第2期には、第1期で本剤5又は10mgが投与されていた患者には同用量を、第1期でプラセボが投与されていた患者には本剤5又は10mgを1日1回就寝直前³⁴⁾に6カ月間経口投与することとされた。

第1期について、無作為化症例971例（プラセボ群325例、本剤5mg/日群323例、本剤10mg/日群323例、以下同順）のうち、959例（321例、319例、319例）に治験薬が投与され、そのうち治験薬投与後に、少なくとも1回安全性評価を受けた947例（319例、314例、314例）が安全性解析対象集団であり、少なくとも1回主要な有効性評価を受けた949例（318例、316例、315例）が有効性解析対象集団のFASであった。第1期の中止例は189例（58例、51例、80例）であり、主な中止理由は同意撤回43例（13例、10例、20例）、被験者の都合43例（15例、11例、17例）、効果不十分37例（17例、9例、11例）、有害事象30例（8例、7例、15例）等であった。

主要評価項目であるFASにおける投与6カ月時の主観的入眠潜時のベースラインからの変化は表38のとおりであり、本剤5及び10mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表38 投与6カ月時の主観的入眠潜時のベースラインからの変化（第1期：FAS）

投与群	主観的入眠潜時		ベースラインからの変化 ^{a,b)}	プラセボ群に対する比 (本剤群/プラセボ群)	
	ベースライン	投与6カ月後		群間比[95%CI] ^{c)}	p値 ^{c)}
プラセボ群	64.03±45.209(316) 44.99 55.86(31.14, 78.93)	46.47±45.010(251) 27.42 34.29(16.43, 60.00)	0.618 [0.559, 0.684]		
本剤5mg/日群	62.19±45.674(314) 42.97 53.57(32.86, 75.71)	29.49±26.685(247) 18.62 22.29(12.86, 35.43)	0.453 [0.408, 0.502]	0.732 [0.636, 0.843]	<0.0001
本剤10mg/日群	64.97±44.020(312) 45.05 55.71(33.57, 85.07)	33.09±32.167(230) 19.35 23.57(12.86, 40.71)	0.433 [0.389, 0.483]	0.701 [0.607, 0.810]	<0.0001

単位：分、上段：平均値±標準偏差（評価例数）、中段：幾何平均値、下段：中央値（四分位点（Q1、Q3））

a) 各時点における主観的入眠潜時の最小二乗幾何平均値の比（投与6カ月後/ベースライン）[95%CI]

b) 対数変換した主観的入眠潜時に対する、年齢区分（65歳未満/65歳以上）、地域、ベースライン値、投与群、評価時期及び投与群と評価時期の交互作用で調整したMMRM（共分散行列の構造としてUnstructuredを用いる）による解析に基づく。欠測値はCCMVを用いたMNARを仮定した多重代入法により補完。

c) 検定の多重性はgate-keeping法により調整（プラセボ群と本剤10mg/日群との比較において有意水準5%（両側）で有意であった場合にのみ、プラセボ群と本剤5mg/日群との比較を有意水準5%（両側）で行う）。

31) 以下の基準をいずれも満たす18歳以上の患者

①以下のDSM-5の不眠障害の診断基準を満たす患者

・夜間睡眠の不眠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主観的入眠潜時間が30分以上である夜が週に3夜以上、かつ／又は主観的中途覚醒時間が60分以上である夜が週に3夜以上あることが、スクリーニング前4週間、導入期前及びベースライン前に確認された患者

③スクリーニング期（導入前及びベースライン前）に通常の総就床時間が7～9時間、通常の就床時刻が21時～1時の間、通常の起床時刻が5時～10時の間であることが確認され、スクリーニング時及びベースライン時のISIスコアが15以上である患者

32) 米国、カナダ、メキシコ、フィンランド、ドイツ、イタリア、ポーランド、ルーマニア、スペイン、ニュージーランド、日本、韓国
33) 適格性確認のために第1期の前に単盲検下でプラセボを2週間投与するプラセボリードイン期間が設定された。

34) 毎晩の就床時刻（眠ろうとする時刻）の直前（5分以内）

また、重要な副次評価項目である FAS における投与 6 カ月時の主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間のベースラインからの変化量は表 39 のとおりであり、いずれも本剤 5 及び 10 mg/日群においてプラセボ群と比較して改善が認められた。

表 39 投与 6 カ月時における主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間のベースラインからの変化量（第 1 期：FAS）

	投与群	ベースライン	投与 6 カ月時	ベースラインからの変化量 ^{a,b}	プラセボ群との群間差 (本剤群－プラセボ群) [95%CI] ^b
主観的 睡眠効率	プラセボ群	61.34 ± 17.836 (307)	71.40 ± 18.314 (247)	9.640 ± 0.844	
	本剤 5 mg/日群	63.14 ± 18.231 (302)	78.55 ± 16.244 (245)	14.189 ± 0.863	4.549 [2.236, 6.861]
	本剤 10 mg/日群	62.03 ± 17.248 (299)	76.53 ± 17.987 (228)	14.307 ± 0.872	4.667 [2.373, 6.960]
主観的 中途覚醒 時間	プラセボ群	132.49 ± 80.198 (314)	103.15 ± 82.294 (251)	-29.276 ± 3.605	
	本剤 5 mg/日群	132.77 ± 82.518 (313)	81.79 ± 76.803 (247)	-46.750 ± 3.658	-17.474 [-27.306, -7.643]
	本剤 10 mg/日群	136.83 ± 87.391 (311)	86.38 ± 77.793 (229)	-41.947 ± 3.694	-12.671 [-22.378, -2.964]

単位：% (睡眠効率)、分 (中途覚醒時間)、平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値の推定値±標準誤差

b) 年齢区分 (65 歳未満／65 歳以上)、地域、ベースライン値、投与群、評価時期及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM (共分散行列の構造として Unstructured を用いる) による解析に基づく。欠測値は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により補完。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 62.7% (200/319 例)、本剤 5 mg/日群の 61.1% (192/314 例) 及び本剤 10 mg/日群の 59.6% (187/314 例) に認められた。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 5 例（脛骨骨折・細菌性関節炎、肺炎、甲状腺腫・嚢胞、骨盤骨折・肋骨骨折及び頸骨嚢胞・頸下瘻各 1 例）、本剤 5 mg/日群の 7 例（転倒・下肢骨折、胸痛、術後創感染、卵管水腫、糖尿病網膜症・糖尿病性ニューロパチー、狭心症及び高血圧各 1 例）、本剤 10 mg/日群の 9 例（脳血管発作、変形性関節症、深部静脈血栓症、乳管内増殖性病変、注意力障害、膀胱炎、2 型糖尿病、胆汁うつ滞・肝毒性、慢性閉塞性肺疾患各 1 例）に認められ、本剤 10 mg/日群の注意力障害（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。

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、プラセボ群の 13.8% (44/319 例)、本剤 5 mg/日群の 24.8% (78/314 例)、本剤 10 mg/日群の 29.0% (91/314 例)（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（4 例、27 例、40 例）、頭痛（11 例、12 例、12 例）、疲労（1 例、10 例、8 例）、異常な夢（5 例、7 例、4 例）、悪夢（1 例、3 例、7 例）であった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体重）について、臨床的に重要な変動として収縮期血圧上昇 2 例（いずれもプラセボ群）、拡張期血圧低下 1 例（プラセボ群）、拡張期血圧上昇 4 例（1 例、3 例、0 例）、呼吸数減少 3 例（0 例、2 例、1 例）、体重増加（16 例、14 例、12 例）、体重減少（7 例、5 例、9 例）が認められた。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 52 例（19 例、12 例、21 例）認められたが、60 msec 超の延長を示した被験者は認められなかった。また、治験薬投与後に QTcF が 450 msec を超えた被験者は 32 例（14 例、9 例、9 例）認められたが、500 msec を超えた被験者は認められなかった。

第 1 期又は第 2 期を合わせた本剤投与期間において、本剤投与後に少なくとも 1 回の安全性評価を受けた 884 例（本剤 5 mg/日集団（第 1 期及び第 2 期ともに本剤 5 mg/日が投与された群と第 1 期にプラセボが投与され第 2 期に本剤 5 mg/日が投与された群を合わせた集団）447 例、本剤 10 mg/日集団（第 1 期及び第 2 期ともに本剤 10 mg/日が投与された群と第 1 期にプラセボが投与され第 2 期に本剤 10 mg/日が投与された群を合わせた集団）437 例、以下同順）が安全性解析対象集団であり、そのうち本剤投与後に少なくとも 1 回の有効性評価を受けた 881 例（444 例、437 例）が FAS であった。第 2 期を開始した 728 例（384 例、344 例）のうち、中止例は 75 例（38 例、37 例）であり、主な中止理由は被験者の都合（11 例、8 例）、同意撤回（5 例、5 例）、有害事象（7 例、16 例）等であった。

本剤投与 12 カ月時までの主観的入眠潜時の経時的变化は表 40 のとおりであった。

表 40 本剤投与 12 カ月時までの主観的入眠潜時の経時的变化（第 1 期及び第 2 期：FAS）

	本剤 5 mg/日集団			本剤 10 mg/日集団		
	平均値±標準偏差 (評価例数)	幾何 平均値	中央値 (四分位点 (Q1, Q3))	平均値±標準偏差 (評価例数)	幾何 平均値	中央値 (四分位点 (Q1, Q3))
ベースライン ^{a)}	57.25 ± 46.279 (442)	37.21	48.10 (27.86, 72.50)	60.23 ± 45.123 (434)	39.41	52.14 (30.00, 77.14)
投与 1 カ月時	39.47 ± 35.834 (417)	24.70	30.00 (17.14, 52.50)	40.08 ± 35.352 (415)	25.19	30.00 (15.71, 55.71)
投与 3 カ月時	33.98 ± 33.602 (388)	20.72	23.57 (13.88, 40.71)	35.96 ± 37.255 (377)	21.87	24.29 (13.57, 47.14)
投与 6 カ月時	29.97 ± 29.251 (354)	18.24	21.57 (12.14, 35.71)	33.80 ± 36.999 (332)	19.05	22.86 (12.14, 40.00)
投与 9 カ月時	28.42 ± 27.052 (234)	16.79	19.80 (11.43, 35.00)	29.47 ± 31.520 (214)	17.08	20.61 (10.00, 36.67)
投与 12 カ月時	28.04 ± 26.376 (217)	16.85	20.00 (11.33, 34.29)	30.65 ± 40.148 (205)	17.33	21.20 (10.71, 39.17)

単位：分

a) 第 1 期で本剤群に割り付けられた被験者は第 1 期のベースライン値、第 1 期でプラセボ群に割り付けられた被験者は第 2 期のベースライン値

本剤投与 12 カ月時までの主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間の経時的变化は表 41 のとおりであった。

表 41 本剤投与 12 カ月時までの主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間の経時的变化（第 1 期及び第 2 期：FAS）

	主観的睡眠効率		主観的中途覚醒時間	
	本剤 5 mg/日集団	本剤 10 mg/日集団	本剤 5 mg/日集団	本剤 10 mg/日集団
ベースライン ^{a)}	65.34 ± 19.110 (430)	64.66 ± 17.914 (421)	124.75 ± 82.827 (441)	126.48 ± 88.090 (433)
投与 1 カ月時	72.52 ± 18.438 (410)	72.27 ± 17.472 (408)	104.14 ± 81.293 (416)	104.18 ± 80.234 (412)
投与 3 カ月時	76.70 ± 16.527 (381)	75.50 ± 17.277 (371)	89.78 ± 78.235 (388)	93.25 ± 82.477 (376)
投与 6 カ月時	77.73 ± 17.073 (352)	76.42 ± 18.126 (329)	84.69 ± 77.556 (354)	87.10 ± 79.303 (331)
投与 9 カ月時	78.96 ± 17.012 (231)	77.82 ± 17.606 (213)	78.73 ± 78.906 (234)	80.34 ± 75.573 (214)
投与 12 カ月時	80.01 ± 14.630 (215)	78.15 ± 17.473 (203)	74.03 ± 69.990 (217)	79.97 ± 74.527 (205)

単位：% (睡眠効率)、分 (中途覚醒時間)、平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 第 1 期で本剤群に割り付けられた被験者は第 1 期のベースライン値、第 1 期でプラセボ群に割り付けられた被験者は第 2 期のベースライン値

第 2 期のみの有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現状況について、本剤 5 mg/日集団の 50.8% (195/384 例) 、本剤 10 mg/日集団の 52.3% (180/344 例) に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 5 mg/日集団の 12 例（乳房再建・肺炎・胃腸の炎症、裂孔ヘルニア・変形性関節症、炎症・皮膚囊腫、非心臓性胸痛、丹毒、糖尿病性ニューロパチー、アルコール性膵炎、企図的過量投与、足関節部骨折、手骨折、心房細動及びフロッピ一眼瞼症各 1 例）、本剤 10 mg/日集団の 8 例（腎結石症・転倒・足関節部骨折、半月板損傷・変形性関節症、胃腸出血、変形性関節症、肋骨骨折、期外収縮、喉頭の炎症及び急性心筋梗塞各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 5 mg/日集団の 12.8% (49/384 例) 本剤 10 mg/日集団の 12.8% (44/344 例) (以下同順) に認められ、主な事象は傾眠 (12 例、19 例) 、頭痛 (8 例、4 例) 、疲労 (2 例、6 例) 、睡眠時麻痺 (7 例、4 例) 、浮動性めまい (5 例、3 例) 、体重増加 (4 例、3 例) 、異常な夢 (2 例、3 例) であった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体重）について、第 2 期に臨床的に重要な変動として収縮期血圧上昇 (0 例、1 例) 、拡張期血圧上昇 (1 例、0 例) 、拡張期血圧低下 (1 例、0 例) 、脈拍数減少 (1 例、0 例) 、脈拍数増加 (0 例、1 例) 、呼吸数減少 (1 例、1 例) 、体重増加 (22 例、33 例) 、体重減少 (22 例、11 例) が認められた。心電図について、第 2 期の治験薬投与後に QTcF がベースラインから 30 msec 超の延長を示した被験者が 44 例 (25 例、19 例) 、60 msec 超の延長を示した被験者が 1 例 (1 例、0 例) 認められた。また、第 2 期の治験薬投与後に QTcF が 450 msec を超えた被験者は 20 例 (9 例、11 例) 認められたが、500 msec を超えた被験者は認められなかった。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験<2016年5月～2018年1月>)

不眠症患者³⁵⁾（目標症例数950例（プラセボ群200例、ゾルピデムER³⁶⁾群並びに本剤5及び10mg/日群各250例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された³⁷⁾。

用法・用量は、二重盲検下でプラセボ、本剤5若しくは10mg又はゾルピデムER6.25mgを1日1回就寝直前³⁴⁾に30日間経口投与することとされた。

無作為化症例1006例（プラセボ群208例、本剤5mg/日群266例、10mg/日群269例、ゾルピデムER群263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44例（10例、8例、9例、17例）であり、主な中止理由は有害事象13例（2例、2例、3例、6例）、同意撤回11例（2例、1例、2例、3例）であった。

主要評価項目であるFASにおける投与終了時におけるPSGによる入眠潜時³⁸⁾のベースラインからの変化は表42のとおりであり、本剤5及び10mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた³⁹⁾。

表42 投与終了時におけるPSGによる入眠潜時のベースラインからの変化(FAS)

投与群	入眠潜時		ベースライン からの変化 ^{b,c)}	プラセボ群に対する比 [95%CI] (薬剤群/プラセボ群)	
	ベースライン	投与終了時 ^{a)}		群間比 [95%CI] ^{d)}	p値 ^{d)}
プラセボ群	43.89 ± 33.596 (208) 33.61 33.63 (20.75, 59.50)	36.04 ± 32.090 (200) 24.88 25.75 (14.75, 44.25)	0.699 [0.625, 0.783]		
本剤 5 mg/日群	44.86 ± 36.528 (266) 32.98 33.13 (20.25, 62.25)	25.84 ± 24.253 (260) 18.87 18.75 (11.75, 31.00)	0.541 [0.489, 0.597]	0.773 [0.672, 0.889]	0.0003
本剤 10 mg/日群	44.61 ± 32.986 (269) 33.31 38.50 (17.75, 62.00)	22.75 ± 17.460 (260) 17.49 19.25 (11.25, 29.25)	0.506 [0.458, 0.559]	0.723 [0.628, 0.832]	<0.0001
ゾルピデム ER群	44.52 ± 38.349 (262) 30.96 31.50 (17.50, 61.25)	37.11 ± 28.397 (251) 27.88 28.50 (17.00, 52.25)	0.852 [0.770, 0.943]	1.218 [1.057, 1.403]	e)

単位：分、上段：平均値±標準偏差（評価例数）、中段：幾何平均値、下段：中央値（四分位点（Q1、Q3））

a) 投与29及び30日後の平均値

b) 各時点における入眠潜時の最小二乗幾何平均値の比（投与終了時/ベースライン）[95%CI]

c) 対数変換した入眠潜時に対する、年齢区分（65歳未満/65歳以上）、地域、ベースライン値、投与群、評価時期及び投与群と評価時期の交互作用で調整したMMRM（共分散行列の構造としてUnstructuredを用いる）による解析に基づく。欠測値はCCMVを用いたMNARを仮定した多重代入法により補完。

d) 検定の多重性はgate-keeping法により調整（プラセボ群と本剤10mg/日群との比較において有意水準5%（両側）で有意であった場合にのみ、プラセボ群と本剤5mg/日群との比較を有意水準5%（両側）で行う）

e) ゾルピデムER群とプラセボ群との群間比較は主要解析に含まれていない。

また、副次評価項目である投与終了時における主観的入眠潜時、PSGによる睡眠効率及び中途覚醒時間のベースラインからの変化は、それぞれ表43及び表44のとおりであった。

35) 以下の基準をいずれも満たす65歳以上の男性、55歳以上の女性

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、睡眠維持困難、かつ／又は早朝覚醒の症状を伴っている（入眠困難の有無は問わない）
- ・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主観的中途覚醒時間が60分以上である夜が週に3夜以上あることが、スクリーニング前4週間、導入期前及びベースライン前に確認され、かつ中途覚醒時間が60分以上であることがベースライン前に確認された患者
- ③スクリーニング時に通常の総就床時間が7～9時間、通常の就床時刻が21時～1時の間、通常の起床時刻が5時～10時の間であることが確認され、スクリーニング時及びベースライン時にISIスコアが13以上である患者

36) ゾルピデム酒石酸塩放錠6.25mg（本邦未承認）

37) 適格性確認のために二重盲検期の前に、单盲検下で7～16日間プラセボを投与するプラセボリードイン期間が設定された。

38) 消灯から20エポック（30秒/1エポック）連続した非覚醒状態の最初のエポックまでの時間、PSG検査により算出。

39) 主要評価解析では、本剤5及び10mg/日群とプラセボ群を比較することと設定された。

表 43 投与終了時における主観的入眠潜時のベースラインからの変化 (FAS)

投与群	主観的入眠潜時		ベースライン からの変化 ^{b,c)}	プラセボ群に対する比 ^{a) [95%CI]} (薬剤群/プラセボ群)
	ベースライン	投与終了時 ^{a)}		
プラセボ群	55.90 ± 37.389 (206) 44.07 49.29 (28.86, 70.71)	47.60 ± 32.765 (197) 37.11 38.57 (22.14, 65.00)	0.826 [0.756, 0.902]	
	65.79 ± 43.530 (263) 53.77 58.57 (35.71, 81.43)	38.80 ± 28.028 (254) 30.10 30.36 (17.50, 57.86)		
	60.88 ± 42.514 (269) 48.43 53.57 (29.29, 80.00)	36.51 ± 31.059 (258) 27.12 27.50 (15.71, 50.00)		
ゾルピデム ER 群	60.54 ± 36.350 (258) 49.96 53.21 (33.57, 77.86)	43.64 ± 30.649 (251) 33.99 37.50 (21.43, 58.33)	0.792 [0.648, 0.760]	0.850 [0.761, 0.949]

単位：分、上段：平均値±標準偏差（評価例数）、中段：幾何平均値、下段：中央値（四分位点（Q1、Q3））

a) 最終 7 日間の平均値

b) 各時点における主観的入眠潜時の最小二乗幾何平均値の比（投与終了時/ベースライン）[95%CI]

c) 対数変換した主観的入眠潜時にに対する、投与群、年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）、地域、ベースライン値、評価時期、及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM（共分散行列の構造として Unstructured を用いる）による解析に基づく。欠測値は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により補完。

表 44 投与終了時における PSG による睡眠効率及び中途覚醒時間のベースラインからの変化 (FAS)

	投与群	ベースライン	投与終了時 ^{a)}	ベースライン からの変化量 ^{b,c)}	プラセボ群との群間差 ^{a) [95%CI]} (本剤群-プラセボ群)
睡眠 効率	プラセボ群	68.89 ± 9.639 (208)	74.49 ± 9.848 (200)	6.34 ± 0.599	7.07 [5.61, 8.54] 8.03 [6.57, 9.49] 3.15 [1.67, 4.63]
	本剤 5 mg/日群	68.36 ± 11.268 (266)	81.29 ± 8.800 (260)	13.42 ± 0.533	
	本剤 10 mg/日群	67.85 ± 10.849 (269)	81.99 ± 8.801 (260)	14.37 ± 0.535	
	ゾルピデム ER 群	68.13 ± 11.419 (262)	77.17 ± 10.185 (251)	9.50 ± 0.547	
中途 覚醒 時間	プラセボ群	111.75 ± 37.179 (208)	92.09 ± 40.965 (200)	-21.43 ± 2.464	-23.96 [-29.98, -17.95] -25.35 [-31.36, -19.34] -16.25 [-22.31, -10.18]
	本剤 5 mg/日群	113.44 ± 38.953 (266)	69.10 ± 34.533 (260)	-45.40 ± 2.185	
	本剤 10 mg/日群	114.83 ± 39.997 (269)	68.60 ± 35.200 (260)	-46.78 ± 2.193	
	ゾルピデム ER 群	114.31 ± 39.922 (262)	77.71 ± 39.932 (251)	-37.68 ± 2.217	

単位：%（睡眠効率）、分（中途覚醒時間）、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与 29 及び 30 日後の平均値

b) 最小二乗平均値の推定値±標準誤差

c) 投与群、年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）、地域、ベースライン値、評価時期及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM（共分散行列の構造として Unstructured を用いる）による解析に基づく。欠測値は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により補完。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 25.4%（53/209 例）、本剤 5 mg/日群の 27.8%（74/266 例）、10 mg/日群の 30.6%（82/268 例）、ゾルピデム ER 群の 35.4%（93/263 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 5 mg/日群の 2 例（ウイルス性胃腸炎及び腹部ヘルニア各 1 例）、ゾルピデム ER 群の 4 例（末梢血管障害・冠動脈疾患・肺炎、小腸閉塞、背部痛及び胸痛各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

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、プラセボ群の 7.7%（16/209 例）、本剤 5 mg/日群の 11.3%（30/266 例）、10 mg/日群の 14.6%（39/268 例）、ゾルピデム ER 群の 15.2%（40/263 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（3 例、10 例、17 例、4 例）、頭痛（4 例、9 例、8 例、6 例）、浮動性めまい（3 例、2 例、1 例、7 例）であった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体重）について、臨床的に重要な変動として収縮期血圧低下（プラセボ群 0 例、本剤 5 mg/日群 0 例、10 mg/日群 0 例、ゾルピデム ER 群 1 例、以下同順）、収縮期血圧上昇（1 例、1 例、1 例、0 例）、拡張期血圧低下（0 例、1 例、0 例、0 例）、拡張期血圧上昇（0 例、1 例、1 例、0 例）、脈拍数減少（1 例、3 例、2 例、2 例）、呼吸数增加（1 例、4 例、3 例、0 例）、体重増加（1 例、3 例、4 例、1 例）、体重減少（1 例、2 例、2 例、2 例）が認められた。心電図について、QTcF がベースラインから 30 msec 超の延長を示した被験者が 73 例（17 例、23 例、18 例、15 例）、60 msec 超の延長を示した被験者がプラセボ群で 1 例認められた。また、QTcF が

450 msec を超えた被験者が 54 例（8 例、11 例、23 例、12 例）、500 msec を超えた被験者が本剤 10 mg/日群で 1 例認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 國際共同試験による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、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）の実施に際し、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考察したのか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、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられたことから、第Ⅲ相試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考えることを説明した。

- 不眠症の診断について、国内外ともに DSM-5、ICSD-3 等により行われており、大きな差異はない。
- 不眠症の治療法について、日本では適切な薬物療法としてベンゾジアゼピン系又は非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が推奨されており（睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン 2014）、米国においてもベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬による薬物療法が提唱されている（NIH Consensus and State-of-the-Science Statements 2005; June 13-15, 22(2): 1-30）。また、睡眠薬の分類や使い分けは、国内外で同様である。
- なお、E2006-G000-303 試験の実施に際し、統一した評価を行うために、実施医療機関に対して睡眠日誌の適切な使用方法とモニタリング方法に関するトレーニングを行い、実施医療機関ではマニュアルに従い、患者が適切に睡眠日誌を入力できるよう患者へのトレーニング、定期的な患者の入力状況のモニタリング及び必要に応じて患者への再トレーニングを実施した。
- 日本人及び白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、血清中本薬濃度の分布は日本人と外国人で重なっていたこと（6.R.1 参照）、PPK 解析により、人種が本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示されたことから（6.2.6 参照）、本剤の薬物動態は日本人と外国人で大きく異なると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 国際共同第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国内外差について

機構は、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）において、短期の評価時点も含めた国内外の有効性及び安全性の類似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。

- 『「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 23 年 12 月 13 日付け薬食審査発 1213 第 1 号）において、「入眠潜時、中途覚醒時間又は中途覚醒回数、もしくは総睡眠時間等の評価変数のいずれかを主要評価項目として合理的に設定することが必要」と記載されている。したがって、E2006-G000-303 試験では、主要評価項目として主観的入眠潜時を設定し、重要な副次評価項目として主観的中途覚醒時間及び主観的睡眠効率を設定した。また、当該ガイドラインにおいて、「不眠症治療薬の検証的試験について、投与期間が 2~4 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を行うことが適切」、「慢性化し治療が長期に及ぶことがあるため長期投与試験で

の投与期間は原則として 6 カ月以上と設定することが必要とされていること」と記載されている。以上より、E2006-G000-303 試験では、7 日後、1 カ月後、3 カ月後及び 6 カ月後に評価を行った。

- E2006-G000-303 試験における日本人集団及び外国人集団の主観的入眠潜時、主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間のベースラインからの変化の経時的推移はそれぞれ表 45～表 47 のとおりであり、日本人集団と全集団で同様の傾向が認められたが、日本人集団では投与 1 カ月時点において、本剤 5 mg/日群の主観的入眠潜時及び主観的睡眠効率並びに本剤 5 及び 10 mg/日群の主観的中途覚醒時間のベースラインからの変化において、プラセボ群を上回る改善が認められなかった。しかしながら、日本人集団の症例数（159 例）が外国人集団（783 例）より少なく推定精度が低かったこと及び日本人集団の 5 mg/日群及び 10 mg/日群とも投与 3 カ月後及び 6 カ月後ではプラセボ群を上回る改善が認められたことから、日本人集団と外国人集団の有効性に一貫した結果が得られていると考える。

表 45 主観的入眠潜時のベースラインからの変化の経時的推移 (E2006-G000-303 試験第 1 期、FAS)

			全集団	日本人集団	外国人集団
ベースライン	プラセボ群	観測値 ^{a)}	64.03 ± 45.209 (316) 44.99, 55.86 (34.14, 78.93)	60.78 ± 44.005 (54) 42.33, 49.14 (34.29, 65.71)	64.70 ± 45.507 (262) 45.55, 58.57 (33.86, 79.29)
	本剤 5 mg/日群	観測値 ^{a)}	62.19 ± 45.674 (314) 42.97, 53.57 (32.86, 75.71)	59.40 ± 59.591 (52) 42.62, 49.64 (35.71, 70.36)	62.74 ± 42.497 (262) 43.04, 55.71 (32.86, 78.57)
	本剤 10 mg/日群	観測値 ^{a)}	64.97 ± 44.020 (312) 45.05, 55.71 (33.57, 85.07)	70.37 ± 53.247 (53) 48.78, 53.57 (33.57, 90.00)	63.87 ± 41.919 (259) 44.32, 55.71 (33.57, 84.43)
7 日後	プラセボ群	変化 ^{b, c)}	0.931 [0.879, 0.986]	0.852 [0.755, 0.961]	0.933 [0.877, 0.993]
	本剤 5 mg/日群	変化 ^{b, c)}	0.728 [0.687, 0.771]	0.776 [0.685, 0.880]	0.706 [0.663, 0.751]
	本剤 10 mg/日群	変化の群間比 ^{c, d)}	0.781 [0.725, 0.842]	0.912 [0.775, 1.072]	0.756 [0.695, 0.823]
	本剤 10 mg/日群	変化 ^{b, c)}	0.701 [0.661, 0.742]	0.685 [0.607, 0.775]	0.692 [0.650, 0.736]
1 カ月後	プラセボ群	変化 ^{b, c)}	0.786 [0.731, 0.845]	0.704 [0.608, 0.815]	0.794 [0.734, 0.859]
	本剤 5 mg/日群	変化 ^{b, c)}	0.637 [0.592, 0.685]	0.757 [0.651, 0.880]	0.604 [0.558, 0.653]
	本剤 10 mg/日群	変化の群間比 ^{c, d)}	0.810 [0.735, 0.893]	1.076 [0.879, 1.316]	0.760 [0.681, 0.848]
	本剤 10 mg/日群	変化 ^{b, c)}	0.605 [0.563, 0.650]	0.593 [0.512, 0.688]	0.598 [0.552, 0.647]
3 カ月後	プラセボ群	変化 ^{b, c)}	0.673 [0.617, 0.734]	0.574 [0.472, 0.698]	0.687 [0.624, 0.756]
	本剤 5 mg/日群	変化 ^{b, c)}	0.524 [0.480, 0.572]	0.550 [0.450, 0.672]	0.514 [0.466, 0.566]
	本剤 10 mg/日群	変化の群間比 ^{c, d)}	0.778 [0.690, 0.878]	0.958 [0.729, 1.259]	0.748 [0.654, 0.856]
	本剤 10 mg/日群	変化 ^{b, c)}	0.518 [0.474, 0.567]	0.509 [0.418, 0.619]	0.512 [0.464, 0.565]
6 カ月後	プラセボ群	変化 ^{b, c)}	0.770 [0.681, 0.869]	0.886 [0.675, 1.162]	0.745 [0.651, 0.854]
	本剤 5 mg/日群	変化 ^{b, c)}	0.618 [0.559, 0.684]	0.592 [0.477, 0.735]	0.616 [0.547, 0.692]
	本剤 10 mg/日群	変化の群間比 ^{c, d)}	0.453 [0.408, 0.502]	0.508 [0.407, 0.635]	0.436 [0.388, 0.491]
	本剤 10 mg/日群	変化 ^{b, c)}	0.732 [0.636, 0.843]	0.858 [0.633, 1.164]	0.709 [0.601, 0.836]

a) 単位：分、上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：幾何平均値、中央値（四分位点（Q1、Q3））

b) 各時点の主観的入眠潜時の最小二乗幾何平均値の比（評価時期／ベースライン）[95%CI]

c) 対数変換した主観的入眠潜時に対する、年齢区分（65 歳未満／65 歳以上）、地域（全集団のみ）、ベースライン値、投与群、評価時期及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM（共分散行列の構造として Unstructured を用いる）による解析に基づく。全集団では欠測値は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により補完し、日本人集団及び外国人集団では MAR を仮定し補完は行わなかった。

d) プラセボ群との群間比 [95%CI]

表 46 主観的睡眠効率のベースラインからの変化量の経時的推移 (E2006-G000-303 試験第 1 期、FAS)

			全集団	日本人集団	外国人集団
ベ スラ イン	プラセボ群	観測値 a)	61.34 ± 17.836 (307)	62.06 ± 18.257 (54)	61.18 ± 17.778 (253)
	本剤 5 mg/日群	観測値 a)	63.14 ± 18.231 (302)	65.04 ± 18.124 (52)	62.74 ± 18.264 (250)
	本剤 10 mg/日群	観測値 a)	62.03 ± 17.248 (299)	66.03 ± 15.205 (51)	61.21 ± 17.553 (248)
7 日 後	プラセボ群	変化量 b, c)	2.097 ± 0.635	2.797 ± 1.254	2.177 ± 0.688
	本剤 5 mg/日群	変化量 b, c)	6.396 ± 0.642	4.630 ± 1.299	7.077 ± 0.692
		変化量の群間差 c, d)	4.299 [2.638, 5.961]	1.834 [-1.562, 5.229]	4.901 [3.041, 6.760]
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	7.889 ± 0.655	6.759 ± 1.304	8.330 ± 0.695
1 カ 月後	プラセボ群	変化量 b, c)	5.536 ± 0.730	6.667 ± 1.429	5.511 ± 0.811
	本剤 5 mg/日群	変化量 b, c)	7.763 ± 0.739	5.820 ± 1.472	8.535 ± 0.814
		変化量の群間差 c, d)	2.227 [0.307, 4.146]	-0.847 [-4.745, 3.052]	3.024 [0.816, 5.231]
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	9.151 ± 0.757	9.018 ± 1.468	9.582 ± 0.824
		変化量の群間差 c, d)	3.615 [1.635, 5.595]	2.352 [-1.544, 6.247]	4.071 [1.854, 6.289]
3 カ 月後	プラセボ群	変化量 b, c)	8.578 ± 0.803	9.272 ± 1.478	8.857 ± 0.899
	本剤 5 mg/日群	変化量 b, c)	12.801 ± 0.798	12.045 ± 1.504	13.217 ± 0.912
		変化量の群間差 c, d)	4.222 [2.068, 6.377]	2.773 [-1.241, 6.787]	4.359 [1.888, 6.830]
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	12.939 ± 0.798	11.495 ± 1.505	13.627 ± 0.929
		変化量の群間差 c, d)	4.361 [2.220, 6.501]	2.223 [-1.797, 6.242]	4.769 [2.276, 7.262]
6 カ 月後	プラセボ群	変化量 b, c)	9.640 ± 0.844	9.122 ± 1.678	10.417 ± 0.963
	本剤 5 mg/日群	変化量 b, c)	14.189 ± 0.863	12.708 ± 1.715	14.785 ± 0.974
		変化量の群間差 c, d)	4.549 [2.236, 6.861]	3.586 [-1.022, 8.193]	4.369 [1.719, 7.018]
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	14.307 ± 0.872	12.041 ± 1.712	15.382 ± 1.001
		変化量の群間差 c, d)	4.667 [2.373, 6.960]	2.919 [-1.686, 7.525]	4.966 [2.281, 7.651]

a) 単位：分、平均値±標準偏差（評価例数）

b) 単位：分、最小二乗平均値±標準誤差

c) 年齢区分（65 歳未満／65 歳以上）、地域（全集団のみ）、ベースライン値、投与群、評価時期及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM（共分散行列の構造として Unstructured を用いる）による解析に基づく。全集団では欠測値は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により補完し、日本人集団及び外国人集団では、MAR を仮定し補完は行わなかった。

d) プラセボ群との群間差 [95%CI]

表 47 主観的中途覚醒時間のベースラインからの変化量の経時的推移 (E2006-G000-303 試験第 1 期、FAS)

			全集団	日本人集団	外国人集団
ベ スラ イン	プラセボ群	観測値 a)	132.49 ± 80.198 (314)	121.62 ± 80.844 (54)	134.74 ± 80.035 (260)
	本剤 5 mg/日群	観測値 a)	132.77 ± 82.518 (313)	113.23 ± 73.174 (52)	136.67 ± 83.840 (261)
	本剤 10 mg/日群	観測値 a)	136.83 ± 87.391 (311)	99.03 ± 81.932 (53)	144.59 ± 86.595 (258)
7 日 後	プラセボ群	変化量 b, c)	-4.770 ± 2.735	-2.020 ± 5.607	-5.853 ± 2.947
	本剤 5 mg/日群	変化量 b, c)	-19.098 ± 2.750	-6.516 ± 5.769	-22.277 ± 2.949
		変化量の群間差 c, d)	-14.328 [-21.411, -7.245]	-4.497 [-19.757, 10.764]	-16.423 [-24.368, -8.478]
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	-21.489 ± 2.748	-11.856 ± 5.668	-24.186 ± 2.960
1 カ 月後	プラセボ群	変化量 b, c)	-16.720 [-23.813, -9.626]	-9.836 [-25.064, 5.392]	-18.332 [-26.291, -10.374]
	本剤 5 mg/日群	変化量 b, c)	-17.178 ± 3.097	-17.425 ± 6.128	-17.912 ± 3.378
		変化量の群間差 c, d)	-5.514 [-13.568, 2.540]	7.675 [-9.089, 24.439]	-8.115 [-17.264, 1.034]
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	-24.183 ± 3.068	-17.331 ± 6.188	-27.454 ± 3.407
3 カ 月後	プラセボ群	変化量 b, c)	-7.005 [-15.098, 1.088]	0.094 [-16.635, 16.823]	-9.542 [-18.749, -0.336]
	本剤 5 mg/日群	変化量 b, c)	-26.828 ± 3.319	-23.486 ± 5.723	-28.606 ± 3.847
		変化量の群間差 c, d)	-40.253 ± 3.354	-36.508 ± 5.824	-43.137 ± 3.887
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	-13.424 [-22.218, -4.631]	-13.022 [-28.510, 2.466]	-14.531 [-25.085, -3.977]
6 カ 月後	プラセボ群	変化量 b, c)	-36.907 ± 3.441	-27.452 ± 5.715	-41.722 ± 3.960
	本剤 5 mg/日群	変化量 b, c)	-10.079 [-19.053, -1.104]	-3.966 [-19.414, 11.481]	-13.115 [-23.772, -2.459]
		変化量の群間差 c, d)	-29.276 ± 3.605	-22.337 ± 6.456	-33.357 ± 4.279
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	-46.750 ± 3.658	-41.986 ± 6.646	-50.787 ± 4.304
	本剤 5 mg/日群	変化量の群間差 c, d)	-17.474 [-27.306, -7.643]	-19.648 [-37.397, -1.900]	-17.430 [-29.186, -5.674]
	本剤 10 mg/日群	変化量 b, c)	-41.947 ± 3.694	-26.156 ± 6.539	-47.932 ± 4.426
		変化量の群間差 c, d)	-12.671 [-22.378, -2.964]	-3.819 [-21.517, 13.879]	-14.574 [-26.502, -2.647]

a) 単位：分、平均±標準偏差（評価例数）

b) 単位：分、最小二乗平均値±標準誤差

c) 年齢区分（65 歳未満／65 歳以上）、地域（全集団のみ）、ベースライン値、投与群、評価時期及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM（共分散行列の構造として Unstructured を用いる）による解析に基づく。全集団では欠測値は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により補完し、日本人集団及び外国人集団では、MAR を仮定し補完は行わなかった。

d) プラセボ群との群間差 [95%CI]

- 安全性について、E2006-G000-303 試験の第 1 期における全集団、日本人集団及び外国人集団別の有害事象の発現状況は表 48 のとおりであり、本剤の安全性について日本人集団及び外国人集団での明らかな差異は認められないと考える。

表 48 日本人集団及び外国人集団別の有害事象の発現状況 (E2006-G000-303 試験投与第 1 期)

	全集団			日本人集団			外国人集団		
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群
評価例数	319	314	314	54	53	54	265	261	260
有害事象	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)	26 (48.1)	13 (24.5)	26 (48.1)	174 (65.7)	179 (68.6)	161 (61.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)	0	0	0	5 (1.9)	7 (2.7)	9 (3.5)
投与中止に至った有害事象	12 (3.8)	13 (4.1)	26 (8.3)	0	0	2 (3.7)	12 (4.5)	13 (5.0)	24 (9.2)
主な有害事象									
傾眠	5 (1.6)	27 (8.6)	41 (13.1)	0	4 (7.5)	6 (11.1)	5 (1.9)	23 (8.8)	35 (13.5)
上咽頭炎	40 (12.5)	30 (9.6)	29 (9.2)	11 (20.4)	7 (13.2)	11 (20.4)	29 (10.9)	23 (8.8)	18 (6.9)
頭痛	21 (6.6)	28 (8.9)	21 (6.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	20 (7.5)	27 (10.3)	20 (7.7)
インフルエンザ	15 (4.7)	15 (4.8)	16 (5.1)	3 (5.6)	1 (1.9)	0	12 (4.5)	14 (5.4)	16 (6.2)
上気道感染	10 (3.1)	13 (4.1)	11 (3.5)	0	0	0	10 (3.8)	13 (5.0)	11 (4.2)
疲労	1 (0.3)	12 (3.8)	11 (3.5)	0	0	0	1 (0.4)	12 (4.6)	11 (4.2)
背部痛	8 (2.5)	12 (3.8)	9 (2.9)	2 (3.7)	0	0	6 (2.3)	12 (4.6)	9 (3.5)
関節痛	9 (2.8)	14 (4.5)	3 (1.0)	0	0	0	9 (3.4)	14 (5.4)	3 (1.2)
尿路感染	7 (2.2)	4 (1.3)	9 (2.9)	0	0	0	7 (2.6)	4 (1.5)	9 (3.5)
胃腸炎	4 (1.3)	5 (1.6)	7 (2.2)	1 (1.9)	0	0	3 (1.1)	5 (1.9)	7 (2.7)
悪心	3 (0.9)	8 (2.5)	4 (1.3)	2 (3.7)	0	0	1 (0.4)	8 (3.1)	4 (1.5)
異常な夢	6 (1.9)	7 (2.2)	4 (1.3)	0	0	0	6 (2.3)	7 (2.7)	4 (1.5)
悪夢	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (2.2)	0	0	1 (1.9)	1 (0.4)	4 (1.5)	6 (2.3)
転倒	10 (3.1)	5 (1.6)	5 (1.6)	0	0	0	10 (3.8)	5 (1.9)	5 (1.9)
副鼻腔炎	8 (2.5)	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	0	8 (3.0)	4 (1.5)	3 (1.2)

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上より、国際共同試験として実施された E2006-G000-303 試験の全集団の成績を基に、日本人不眠症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 入眠困難に対する有効性について

機構は、入眠困難に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 米国睡眠医学会の診療ガイドラインでは、プラセボ群と比較し臨床的に意義のある入眠潜時の変化量の閾値は PSG による入眠潜時で 10 分間、主観的入眠潜時で 20 分間以上短縮することが臨床的に意義があると考えられるとされている (J Clin Sleep Med 2017; 13: 307-49)。
- 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) において、主要評価項目である投与 6 カ月時の主観的入眠潜時のベースラインからの変化について、本剤 5 及び 10 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた (表 38)。また、「ベースラインの主観的入眠潜時間が 30 分超であり、各評価時点での主観的入眠潜時間が 20 分以下であった被験者」を臨床的改善と定義した場合に、臨床的改善を示した被験者の割合は表 49 のとおりであり、プラセボ群と比較して投与初期から臨床的改善が認められた。

表 49 各評価時点の主観的入眠潜時において、臨床的改善を示した被験者の割合（E2006-G000-303 試験、FAS）

		評価例数	該当例数 (割合%) ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95%CI]
7 日後	プラセボ群	254	13 (5.1)	
	本剤 5 mg/日群	250	31 (12.4)	7.28 [2.39, 12.17]
	本剤 10 mg/日群	249	28 (11.2)	6.25 [1.50, 10.99]
1 カ月後	プラセボ群	254	26 (10.2)	
	本剤 5 mg/日群	250	40 (16.0)	5.71 [-0.19, 11.61]
	本剤 10 mg/日群	249	54 (21.7)	11.49 [5.13, 17.85]
3 カ月後	プラセボ群	254	45 (17.7)	
	本剤 5 mg/日群	250	69 (27.6)	9.72 [2.48, 16.96]
	本剤 10 mg/日群	249	74 (29.7)	12.18 [4.81, 19.56]
6 カ月後	プラセボ群	254	45 (17.7)	
	本剤 5 mg/日群	250	78 (31.2)	13.67 [6.24, 21.10]
	本剤 10 mg/日群	249	75 (30.1)	12.53 [5.20, 19.86]

a) 早期中止等の理由により各評価時点でのデータが得られなかった被験者は改善しなかったものとした。

- E2006-G000-303 試験における主観的入眠潜時の経時的变化は表 45 のとおりであり、主観的入眠潜時の短縮は投与初期から認められ、いずれの評価時点においても、本剤 5 及び 10 mg/日群ともにプラセボ群と比較し、改善が認められた。
- さらに、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験）の主要評価項目である PSG による 29 及び 30 日目の入眠潜時のベースラインからの変化（表 42）において、本剤 5 及び 10 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められ、変化量のプラセボとの最小二乗平均値の差 [95%CI] は、本剤 5 mg/日群で -10.52 [-14.69, -6.35] 分、本剤 10 mg/日群で -13.23 [-17.41, -9.06] 分であり、米国睡眠医学会の診療ガイドライン（J Clin Sleep Med 2017; 13: 307-49）において臨床的に意義のある変化量の閾値とされている 10 分間以上の改善が認められた。
- 以上より、主観的評価及び客観的評価のいずれにおいても入眠困難に対して臨床的に意義のある本剤の有効性が示されたと考える。なお、E2006-G000-303 試験の計画時には、別試験において、日本人も含む国際共同第Ⅲ相試験において PSG を用いた客観的評価に関する本剤 1 カ月投与後の有効性及び安全性を検討する計画としていた。E2006-G000-303 試験の実施中に PSG を用いた第Ⅲ相試験計画を取りやめることとなり、その時点で PSG を用いた客観的評価を行っている海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: E2006-G000-304 試験）に日本人が参加することは困難であった。そのため、日本人患者において客観的評価を用いた入眠困難に対する検討は実施できなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 睡眠維持困難に対する有効性について

機構は、睡眠維持困難に対する有効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。

- 米国睡眠医学会の診療ガイドラインでは、臨床的に意義のある睡眠効率及び中途覚醒時間の変化量の閾値はそれぞれ PSG による客観的指標又は主観的指標でプラセボ群と比較して 5% 又は 10% 及び 20 分又は 30 分以上の改善とされている（J Clin Sleep Med 2017; 13: 307-49）。
- 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）における重要な副次評価項目である FAS における投与 6 カ月時の主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との差について、いずれもプラセボと比較して本剤 5 及び 10 mg/日で改善が認められた（表 39）。また、E2006-G000-303 試験の各評価時点における主観的睡眠効率及び主観的中

途覚醒時間のベースラインからの変化量の経時的变化は表 46 及び表 47 のとおりであり、主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間の改善は投与初期から認められ、いずれの評価時点においても、本剤 5 及び 10 mg/日群ともにプラセボ群と比較し、改善が認められた。

- 「ベースラインの主観的中途覚醒時間が 60 分以上、各評価時点の平均主観的中途覚醒時間が 60 分以下かつベースラインと比べて 10 分を超える低下」を臨床的改善と定義した場合に、臨床的改善を示した被験者の割合は表 50 のとおりであった。

表 50 各評価時点における睡眠維持困難の臨床的改善を示した被験者の割合 (E2006-G000-303 試験、FAS)

		評価例数	該当例数 (割合%) ^{a)}	プラセボ群との群間差[95%CI]
7 日後	プラセボ群	250	31 (12.4)	
	本剤 5 mg/日群	263	46 (17.5)	5.15 [-1.04, 11.33]
	本剤 10 mg/日群	257	45 (17.5)	5.04 [-1.14, 11.22]
1 カ月後	プラセボ群	250	47 (18.8)	
	本剤 5 mg/日群	263	59 (22.4)	3.67 [-3.39, 10.73]
	本剤 10 mg/日群	257	60 (23.3)	4.52 [-2.61, 11.64]
3 カ月後	プラセボ群	250	50 (20.0)	
	本剤 5 mg/日群	263	84 (31.9)	11.95 [4.38, 19.53]
	本剤 10 mg/日群	257	70 (27.2)	7.37 [0.01, 14.72]
6 カ月後	プラセボ群	250	51 (20.4)	
	本剤 5 mg/日群	263	92 (35.0)	14.65 [6.97, 22.33]
	本剤 10 mg/日群	257	77 (30.0)	9.82 [2.29, 17.35]

a) 早期中止等の理由により各評価時点でのデータが得られなかった被験者は改善しなかったものとした。

- さらに、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験) の投与 1 カ月時の PSG による中途覚醒時間の投与終了時におけるベースラインからの変化量のプラセボとの最小二乗平均値の差 [95%CI] は、本剤 5 mg/日群で -23.96 [-29.98, -17.95] 分、10 mg/日群で -25.35 [-31.36, -19.34] 分であり、本剤 5 及び 10 mg/日群ともにプラセボ群と比較して改善が認められた。また、プラセボ群との群間差は、米国睡眠医学会の診療ガイドライン (J Clin Sleep Med 2017; 13: 307-49) で臨床的に意義のある中途覚醒時間の変化量の閾値とされている 20 分を上回った。
- 以上より、主観的評価及び客観的評価のいずれにおいても睡眠維持困難に対して臨床的に意義のある本剤の有効性が示されたと考える。なお、E2006-G000-303 試験の計画時に、別試験で客観的評価を用いた睡眠維持困難に関する有効性及び安全性を検討するため、日本人も含む国際共同第Ⅲ相試験を計画していたが、E2006-G000-303 試験実施中に計画を取りやめることになったため、日本人患者において客観的評価を用いた睡眠維持困難に関する検討は実施できなかった (7.R.2.1 参照)。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 日中の機能への影響について

機構は、『「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』(平成 23 年 12 月 13 日付け薬食審査発 1213 第 1 号)において、翌日の心身機能の障害に対する治験薬の有効性プロファイルの評価が求められていることから、本剤の日中の機能に対する影響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。

- 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) における ISI 日中の機能 (Item 4~7) スコア⁴⁰⁾のベースラインから

⁴⁰⁾ ISI は 7 項目（入眠困難の重症度、睡眠維持、早朝覚醒、睡眠への不満、日中機能への影響、他者から見てもわかる睡眠の問題、睡眠の問題によるストレス）からなる自記式の質問票であり、不眠の性状、重症度、及び影響を見る評価尺度である (Sleep Med 2001; 2: 297-307)。各項目を 0~4 点で評価した 28 点の ISI 総合スコアの他に、項目 4~7 の合計点を ISI 日中の機能スコアとして評価する。

の変化量は表 51 のとおりであり、本剤 5 及び 10 mg/日群とともに、プラセボ群と比較して改善が認められた。

表 51 ISI 日中の機能 (Item 4~7) スコアのベースラインからの変化量 (E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験、FAS)

評価時点	プラセボ群	本剤 5 mg/日群		本剤 10 mg/日群	
	変化量	変化量	プラセボとの群間差 ^{a)}	変化量	プラセボとの群間差 ^{a)}
E2006-G000-303 試験					
投与 1 カ月時	-3.1 ± 3.41 (296)	-4.1 ± 3.66 (300)	-0.71 [-1.27, -0.15]	-4.2 ± 4.8 (286)	-0.94 [-1.51, -0.38]
投与 3 カ月時	-3.7 ± 3.55 (283)	-5.2 ± 3.88 (274)	-1.16 [-1.75, -0.57]	-5.2 ± 4.05 (259)	-1.36 [-1.96, -0.76]
投与 6 カ月時	-4.3 ± 3.66 (257)	-6.0 ± 3.76 (258)	-1.30 [-1.90, -0.71]	-5.7 ± 4.00 (234)	-1.32 [-1.92, -0.71]
E2006-G000-304 試験					
投与 1 カ月時	-3.9 ± 3.56 (198)	-4.8 ± 3.59 (257)	-1.10 [-1.73, -0.47]	-4.8 ± 3.74 (253)	-1.08 [-1.71, -0.46]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) プラセボ群との群間差 [95%CI] (E2006-G000-303 試験では、年齢区分 (65 歳未満/65 歳以上)、地域、ベースライン値、投与群、評価時期、及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM (共分散行列の構造として Unstructured を用いる) に基づく。MAR を仮定し欠測値に対する補完は行わなかった。E2006-G000-304 試験では、年齢区分 (65 歳未満/65 歳以上)、地域及び投与群を因子、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。)

- 持ち越し効果を主観的に評価する目的で、睡眠日誌に基づく主観的眠気／覚醒のレベルを評価⁴¹⁾した結果、ベースラインからの変化量は表 52 のとおりであり、眠気／覚醒レベルはプラセボ群と比較し本剤 5 mg/日群及び 10 mg/日群で改善が認められた。

表 52 睡眠日誌に基づく主観的眠気／覚醒レベルのベースラインからの変化量
(E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験、FAS)

評価時点	プラセボ群	本剤 5 mg/日群		本剤 10 mg/日群	
	変化量	変化量	プラセボとの群間差 ^{a)}	変化量	プラセボとの群間差 ^{a)}
E2006-G000-303 試験					
最初の 7 日	0.15 ± 0.991 (314)	0.36 ± 0.964 (310)	0.205 [0.057, 0.353]	0.33 ± 1.018 (310)	0.171 [0.023, 0.320]
投与 1 カ月時	0.44 ± 1.233 (300)	0.53 ± 1.172 (298)	0.077 [-0.107, 0.261]	0.55 ± 1.298 (297)	0.073 [-0.111, 0.258]
投与 3 カ月時	0.62 ± 1.366 (280)	0.74 ± 1.325 (268)	0.074 [-0.141, 0.289]	0.90 ± 1.452 (264)	0.255 [0.039, 0.471]
投与 6 カ月時	0.79 ± 1.392 (249)	0.98 ± 1.463 (245)	0.144 [-0.089, 0.378]	1.05 ± 1.524 (229)	0.261 [0.026, 0.497]
E2006-G000-304 試験					
最初の 7 日	0.51 ± 1.156 (202)	0.78 ± 1.366 (261)	0.27 [0.05, 0.48]	0.81 ± 1.300 (266)	0.25 [0.04, 0.47]
最後の 7 日	0.85 ± 1.409 (196)	1.24 ± 1.497 (253)	0.39 [0.13, 0.64]	1.18 ± 1.534 (258)	0.30 [0.05, 0.56]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) プラセボ群との差 [95%CI] (年齢区分 (65 歳未満/65 歳以上)、地域、ベースライン値、投与群、評価時期、及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM (共分散行列の構造として Unstructured を用いる) に基づく。MAR を仮定し欠測値に対する補完は行わなかった)

- 以上より、本剤は不眠症患者に対し、日中の機能においても有効性を示すものと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、日中の機能に対する影響は有効性のみではなく安全性の観点からも検討が必要と考えることから、7.R.3.2 項において引き続き議論したいと考える。

7.R.2.4 睡眠構築への影響について

機構は、『「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』(平成 23 年 12 月 13 日付け薬食審査発 1213 第 1 号)において、治験薬の睡眠構造に対する影響を検討することは有効性評価のみでなく安全性評価の観点からも必要である旨が記載されていることから、本剤の睡眠構築に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

41) 「1: 非常に悪い」～「9: 非常に良い」の 9 段階からなる評価スケール

- 海外第III相試験 (CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験) における各睡眠段階の総睡眠時間に対する割合及びベースラインからの変化量は表 53 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較してノンレム睡眠の各 stage で割合が低下し、レム睡眠の割合が高くなる傾向が認められた。なお、この差異は、健康成人で報告されているレム睡眠の割合の平均値±標準偏差 ($18.2 \pm 5.2\%$ ~ $21.0 \pm 3.9\%$) (Sleep 2009; 32:139-49) と大きく異ならなかったことから、臨床上問題とはならないと考える。

表 53 各睡眠段階の総睡眠時間に対する割合及びベースラインからの変化量 (E2006-G000-304 試験、FAS)

	プラセボ群		本剤 5 mg/日群		本剤 10 mg/日群		ゾルピデム ER 群	
	割合 ^{a)}	変化量 ^{b)}						
評価例数 ^{c)}	208/208/200		266/266/260		269/269/260		263/263/251	
ノンレム睡眠 stage 1 (%)								
ベースライン	11.02 ± 6.060		10.84 ± 5.996		12.36 ± 6.465		10.85 ± 5.843	
投与開始時 ^{d)}	11.03 ± 6.500	-0.34 ± 0.282	10.05 ± 5.806	-1.18 ± 0.253	10.61 ± 5.473	-1.66 ± 0.253	9.27 ± 4.779	-1.98 ± 0.256
投与終了時 ^{e)}	10.49 ± 6.134	-0.84 ± 0.306	10.72 ± 5.527	-0.52 ± 0.272	11.92 ± 6.551	-0.33 ± 0.273	9.78 ± 4.935	-1.56 ± 0.277
ノンレム睡眠 stage 2 (%)								
ベースライン	57.18 ± 9.335		56.51 ± 8.752		57.47 ± 8.733		57.43 ± 9.231	
投与開始時 ^{d)}	57.02 ± 9.316	0.19 ± 0.465	56.50 ± 8.133	0.07 ± 0.416	56.28 ± 7.214	-0.75 ± 0.416	59.90 ± 9.717	2.97 ± 0.421
投与終了時 ^{e)}	58.40 ± 9.282	1.58 ± 0.487	57.77 ± 7.768	1.20 ± 0.433	57.30 ± 7.176	0.24 ± 0.434	61.00 ± 9.377	4.12 ± 0.441
ノンレム睡眠 stage 3 (%)								
ベースライン	12.21 ± 8.128		13.53 ± 9.147		11.45 ± 7.965		12.10 ± 8.122	
投与開始時 ^{d)}	12.09 ± 8.145	-0.11 ± 0.376	12.53 ± 8.359	-0.65 ± 0.337	10.17 ± 7.361	-1.45 ± 0.337	12.32 ± 9.169	0.10 ± 0.340
投与終了時 ^{e)}	11.86 ± 8.670	-0.32 ± 0.388	11.76 ± 7.827	-1.34 ± 0.346	9.71 ± 6.783	-1.90 ± 0.346	10.47 ± 8.465	-1.80 ± 0.351
レム睡眠 (%)								
ベースライン	19.59 ± 5.222		19.12 ± 5.515		18.72 ± 5.366		19.61 ± 6.015	
投与開始時 ^{d)}	19.86 ± 5.362	0.35 ± 0.349	20.92 ± 5.508	1.65 ± 0.312	22.94 ± 5.380	3.88 ± 0.312	18.52 ± 5.814	-0.97 ± 0.316
投与終了時 ^{e)}	19.25 ± 5.245	-0.33 ± 0.357	19.75 ± 5.180	0.55 ± 0.317	21.08 ± 5.674	2.02 ± 0.318	18.76 ± 5.328	-0.65 ± 0.323

a) 平均値 ± 標準偏差

b) ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差)

年齢区分 (65 歳未満/65 歳以上)、地域、ベースライン値、投与群、評価時期、及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM (共分散行列の構造として Unstructured を用いる) による解析に基づく。MAR を仮定し欠測値の補完は行わなかった。

c) ベースライン/投与開始時^{d)}/投与終了時^{e)}

d) 投与 1 及び 2 日後の平均値

e) 投与 29 及び 30 日後の平均値

- E2006-G000-304 試験におけるレム睡眠潜時のベースラインからの変化量及びレム睡眠潜時間が 15 分未満⁴²⁾であった被験者の割合は表 54 のとおりであり、本剤群のレム睡眠潜時はプラセボ群と比較して短縮し、レム睡眠潜時間が 15 分未満であった被験者の割合は本剤群で高い傾向が認められた。

表 54 レム睡眠潜時のベースラインからの変化量及びレム睡眠潜時間が 15 分未満であった被験者の割合 (E2006-G000-304 試験、FAS)

	レム睡眠潜時の変化量 ^{a)}			レム睡眠潜時間が 15 分未満であった被験者の割合 ^{b)}				
	プラセボ群 5 mg/日群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	ゾルピデム ER 群	プラセボ 群 (1/208)	本剤 5 mg/日群 (2/266)	本剤 10 mg/日群 (3/269)	ゾルピデム ER 群 (1/261)
ベースライン					0.5 (1/208)	0.8 (2/266)	1.1 (3/269)	0.4 (1/261)
投与開始時 ^{c)}	-6.85 ± 54.490 (208)	-42.55 ± 53.896 (266)	-49.57 ± 52.941 (269)	0.22 ± 54.155 (261)	1.4 (3/208)	8.3 (22/266)	11.9 (32/269)	0.4 (1/263)
投与終了時 ^{d)}	-7.65 ± 62.296 (200)	-30.68 ± 55.663 (260)	-37.70 ± 56.173 (259)	-3.99 ± 56.389 (249)	1.5 (3/200)	3.1 (8/260)	3.9 (10/259)	1.2 (3/251)

a) 単位：分、平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 割合 (%) (該当例数/評価例数)

c) 投与 1 及び 2 日後の平均値

d) 投与 29 及び 30 日後の平均値

42) ナルコレプシーの診断基準で用いられている基準の 1 つで、ナルコレプシーの確定診断には、夜間の PSG 検査 (就床時間が 6 時間以上) 後の日中の睡眠潜時反復検査において、「日中の平均入眠潜時間が 8 分以下」かつ「5 回のうち少なくとも 2 回の昼寝で、入眠時レム睡眠期 (入眠から 15 分以内に出現するレム睡眠) が出現する」の基準を満たす必要があるとされている。

- レム睡眠潜時が 15 分未満及び 15 分以上の被験者で認められた有害事象の発現状況は表 55 のとおりであり、レム睡眠潜時が 15 分未満と 15 分以上の集団で安全性上大きな差異は認められなかつた。

表 55 レム睡眠潜時が 15 分未満及び 15 分以上の被験者で認められた有害事象の発現状況
(E2006-G000-304 試験、安全性解析対象集団)

	レム睡眠潜時が 15 分未満であった被験者				レム睡眠潜時が 15 分以上であった被験者			
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	ゾルビデム ER 群	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	ゾルビデム ER 群
評価例数	6	26	38	4	203	240	230	259
有害事象	1(16.7)	9(34.6)	10(26.3)	2(50.0)	52(25.6)	65(27.1)	72(31.3)	91(35.1)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2(0.8)	0	4(1.5)
投与中止に至った有害事象	0	0	1(2.6)	1(25.0)	2(1.0)	2(0.8)	2(0.9)	6(2.3)
主な有害事象								
頭痛	1(16.7)	3(11.5)	5(13.2)	0	12(5.9)	14(5.8)	8(3.5)	14(5.4)
傾眠	0	2(7.7)	3(7.9)	0	4(2.0)	9(3.8)	16(7.0)	4(1.5)
疲労	0	1(3.8)	1(2.6)	0	0	1(0.4)	0	4(1.5)
転倒	0	2(7.7)	0	0	0	2(0.8)	0	0
ナルコレプシー関連の有害事象								
睡眠時麻痺	0	0	1(2.6)	0	0	1(0.4)	2(0.9)	0
発現例数 (発現割合 (%))								

- 以上を踏まえ、本剤群のレム睡眠潜時がプラセボ群と比較して短縮し、レム睡眠潜時が 15 分未満であった被験者の割合が高い傾向が認められたが、レム睡眠潜時が 15 分未満であった集団と 15 分以上であった集団において、安全性上大きな差異は認められなかったことから、本剤によるレム睡眠潜時の短縮は臨床上大きな懸念にはならないと考える。

機構は、以下のように考える。

- E2006-G000-304 試験における各睡眠段階の割合について、健康成人で報告されているレム睡眠の割合と大きく異ならなかったことから、本剤によるレム睡眠潜時の短縮が臨床的に大きな問題となる可能性は低いとする申請者の考えに大きな問題はない。
- ただし、E2006-G000-304 試験においてレム睡眠潜時の短縮が認められた被験者数は限られていることから、本剤によるレム睡眠潜時の短縮が安全性に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。レム睡眠潜時の短縮はナルコレプシーで認められること及び本剤投与により理論上ナルコレプシー症状を誘発する可能性があることから、本剤投与時のナルコレプシー及び関連症状については 7.R.3.1 の項において引き続き議論が必要である。

7.R.2.5 二次性不眠症患者について

『「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 23 年 12 月 13 日付け薬食審査発 1213 第 1 号）において、「二次性不眠症については、原疾患が有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性が否定できないことから、探索的試験及び検証的試験においては、原発性不眠症を対象とするのが一般的であり、二次性不眠症患者を対象とする場合には、原発性不眠症とは別に実施するべきである。」と記載されている。

機構は、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) は、原発性不眠症患者と二次性不眠症患者のいずれも対象として実施されたことから、原発性不眠症と二次性不眠症のそれぞれの患者に対する有効性及び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-G000-303 試験では原発性不眠症患者と二次性不眠症患者のいずれも対象にしたことについて、DSM-IV 以前は「原発性不眠症」と「二次性不眠症（不眠と併存する疾患に関連した睡眠障害）」が区別されていたものの、DSM-5（2013 年）及び ICSD-3（2014 年）では区別することなく、不眠障害又は不眠症と呼ぶように改訂された。本剤の E2006-G000-303 試験実施当時は、既に不眠症の診断基準として DSM-5 が用いられており、DSM-5 では原発性不眠症と二次性不眠症を区別することなく不眠障害と診断するとされており、また不眠と併存する疾患がある場合でも 2 つの状態の因果関係を明らかにする必要はなく、治療はその双方を標的とすることとされている。以上より、原発性不眠症患者と二次性不眠症患者のいずれも対象として E2006-G000-303 試験を実施した。
- E2006-G000-303 試験における併存疾患（うつ、不安障害、胃食道逆流症、片頭痛、高血圧、糖尿病、腎機能障害）の有無別の主観的入眠潜時並びに主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間の変化量に関する部分集団解析結果は表 56 及び表 57 のとおりであり、各併存疾患の有無による有効性の大きな違いは認められなかった。

表 56 併存疾患の有無別の主観的入眠潜時のベースラインからの変化量 (E2006-G000-303 試験第 1 期、FAS)

	投与群	主観的入眠潜時		変化 ^{a,b)}	プラセボ群との群間比 [95%CI] ^{b,c)}
		ベースライン	投与 6 カ月後		
併存疾患 あり	プラセボ群	63.95 ± 43.914 (144) 45.98 51.43 (33.57, 77.50)	45.90 ± 45.786 (120) 27.66 31.14 (16.14, 60.00)	0.648 [0.564, 0.744]	0.707 [0.583, 0.858]
	本剤 5 mg/日群	65.14 ± 44.103 (146) 45.83 59.29 (34.29, 77.86)	32.57 ± 29.780 (110) 20.19 23.93 (13.57, 38.57)	0.458 [0.397, 0.529]	
	本剤 10 mg/日群	64.50 ± 44.447 (174) 44.73 59.64 (32.14, 84.29)	33.40 ± 32.524 (127) 20.39 22.86 (12.86, 40.71)	0.450 [0.394, 0.514]	
	プラセボ群	64.10 ± 46.394 (172) 44.17 58.57 (34.29, 79.50)	47.00 ± 44.456 (131) 27.20 35.71 (16.80, 60.00)	0.587 [0.501, 0.687]	0.751 [0.604, 0.934]
	本剤 5 mg/日群	59.62 ± 46.976 (168) 40.63 51.13 (32.86, 73.29)	27.02 ± 23.735 (137) 17.45 20.00 (11.71, 31.43)	0.441 [0.376, 0.517]	
	本剤 10 mg/日群	65.57 ± 43.631 (138) 45.45 54.23 (35.71, 86.43)	32.70 ± 31.876 (103) 18.14 24.14 (11.57, 39.43)	0.406 [0.341, 0.484]	

単位：分、上段：平均値±標準偏差（評価例数）、中段：幾何平均値、下段：中央値（四分位点（Q1、Q3））

a) 各時点における入眠潜時の最小二乗幾何平均値の比（投与 6 カ月後／ベースライン）[95%CI]

b) 対数変換した入眠潜時に対する、年齢区分（65 歳未満／65 歳以上）、地域、ベースライン値、投与群、評価時期、及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM（共分散行列の構造として Unstructured を用いる）による解析に基づく。MAR を仮定し欠測値の補完は行わなかった。

c) 変化の群間比（本剤群／プラセボ群）

表 57 併存疾患の有無別の主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間のベースラインからの変化量
(E2006-G000-303 試験第 1 期、FAS)

	投与群	主観的睡眠効率		変化量 ^{a,b)}	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b,c)}
		ベースライン	投与 6 カ月後		
併存疾患 あり	プラセボ群	62.98 ± 16.968 (139)	73.83 ± 18.463 (117)	10.370 ± 1.255	
	本剤 5 mg/日群	61.52 ± 18.999 (140)	77.83 ± 15.517 (108)	14.231 ± 1.302	3.861 [0.467, 7.254]
	本剤 10 mg/日群	62.82 ± 16.951 (165)	76.15 ± 17.982 (126)	14.030 ± 1.220	3.660 [0.373, 6.947]
併存疾患 なし	プラセボ群	59.98 ± 18.464 (168)	69.22 ± 17.971 (130)	9.806 ± 1.213	
	本剤 5 mg/日群	64.54 ± 17.478 (162)	79.12 ± 16.830 (137)	14.276 ± 1.223	4.470 [1.253, 7.686]
	本剤 10 mg/日群	61.06 ± 17.622 (134)	76.99 ± 18.072 (102)	15.263 ± 1.334	5.457 [2.070, 8.844]
	投与群	主観的中途覚醒時間		変化量 ^{a,b)}	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{b,c)}
		ベースライン	投与 6 カ月後		
	プラセボ群	126.15 ± 79.513 (143)	99.36 ± 89.974 (120)	-31.063 ± 5.307	
併存疾患 あり	本剤 5 mg/日群	138.81 ± 84.739 (146)	85.82 ± 76.931 (110)	-47.799 ± 5.454	-16.736 [-31.067, -2.406]
	本剤 10 mg/日群	134.75 ± 84.421 (173)	89.22 ± 77.224 (127)	-43.988 ± 5.081	-12.925 [-26.783, 0.933]
	プラセボ群	137.79 ± 80.615 (171)	106.63 ± 74.751 (131)	-30.211 ± 5.469	
併存疾患 なし	本剤 5 mg/日群	127.49 ± 80.410 (167)	78.56 ± 76.828 (137)	-48.392 ± 5.509	-18.181 [-32.710, -3.652]
	本剤 10 mg/日群	139.44 ± 91.221 (138)	82.85 ± 78.734 (102)	-41.406 ± 6.026	-11.195 [-26.547, 4.157]

単位：分、平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 年齢区分（65 歳未満／65 歳以上）、地域、ベースライン値、投与群、評価時期、及び投与群と評価時期の交互作用で調整した MMRM（共分散行列の構造として Unstructured を用いる）による解析に基づく。MAR を仮定し欠測値の補完は行わなかった。

c) 変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）

- また、各併存疾患それぞれについて、各併存疾患の有無別での主観的入眠潜時、主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間を検討した結果、各併存疾患の有無による大きな影響は認められなかった。
- E2006-G000-303 試験における併存疾患の有無別の有害事象の発現状況は表 58 のとおりであり、各群で明確な差異は認められなかった。E2006-G000-303 試験（第 1 期及び第 2 期）においても、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、併存疾患なしの被験者と比べて併存疾患ありの被験者でやや高く、傾眠については併存疾患ありの部分集団で本剤 10 mg/日集団で本剤 5 mg/日集団より高い傾向が認められたが、その他の有害事象に用量の違いによる明確な差異はなかった。

表 58 併存疾患の有無別の有害事象の発現状況（E2006-G000-303 試験、安全性解析対象集団）

	第 1 期						第 1 期及び第 2 期			
	併存疾患あり			併存疾患なし			併存疾患あり		併存疾患なし	
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 5 mg/日集団	本剤 10 mg/日集団	本剤 5 mg/日集団	本剤 10 mg/日集団
評価例数	147	144	175	172	170	139	207	234	240	203
有害事象	98 (66.7)	103 (71.5)	111 (63.4)	102 (59.3)	89 (52.4)	76 (54.7)	158 (76.3)	164 (70.1)	141 (58.8)	125 (61.6)
重篤な有害事象	4 (2.7)	4 (2.8)	8 (4.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.7)	12 (5.8)	14 (6.0)	6 (2.5)	2 (1.0)
投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	6 (4.2)	14 (8.0)	8 (4.7)	7 (4.1)	12 (8.6)	10 (4.8)	26 (11.1)	13 (5.4)	15 (7.4)
主な有害事象										
傾眠	4 (2.7)	9 (6.3)	25 (14.3)	1 (0.6)	18 (10.6)	16 (11.5)	15 (7.2)	33 (14.1)	23 (9.6)	27 (13.3)
上咽頭炎	14 (9.5)	11 (7.6)	15 (8.6)	26 (15.1)	19 (11.2)	14 (10.1)	23 (11.1)	24 (10.3)	28 (11.7)	24 (11.8)
頭痛	12 (8.2)	13 (9.0)	12 (6.9)	9 (5.2)	15 (8.8)	9 (6.5)	21 (10.1)	21 (9.0)	22 (9.2)	11 (5.4)
インフルエンザ ^a	5 (3.4)	10 (6.9)	8 (4.6)	10 (5.8)	5 (2.9)	8 (5.8)	12 (5.8)	12 (5.1)	10 (4.2)	14 (6.9)
上気道感染	4 (2.7)	8 (5.6)	7 (4.0)	6 (3.5)	5 (2.9)	4 (2.9)	11 (5.3)	9 (3.8)	10 (4.2)	9 (4.4)
疲労	1 (0.7)	5 (3.5)	7 (4.0)	0	7 (4.1)	4 (2.9)	6 (2.9)	10 (4.3)	8 (3.3)	7 (3.4)
背部痛	2 (1.4)	9 (6.3)	7 (4.0)	6 (3.5)	3 (1.8)	2 (1.4)	13 (6.3)	9 (3.8)	7 (2.9)	4 (2.0)
関節痛	2 (1.4)	12 (8.3)	3 (1.7)	7 (4.1)	2 (1.2)	0	18 (8.7)	6 (2.6)	2 (0.8)	4 (2.0)
尿路感染	6 (4.1)	4 (2.8)	7 (4.0)	6 (3.5)	5 (2.9)	4 (2.9)	9 (4.3)	13 (5.6)	1 (0.4)	5 (2.5)
胃腸炎	2 (1.4)	5 (3.5)	4 (2.3)	2 (1.2)	0	3 (2.2)	6 (2.9)	5 (2.1)	2 (0.8)	5 (2.5)
悪心	0	4 (2.8)	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (2.4)	2 (1.4)	6 (2.9)	6 (2.6)	6 (2.5)	3 (1.5)
異常な夢	3 (2.0)	5 (3.5)	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.2)	1 (0.7)	5 (2.4)	4 (1.7)	4 (1.7)	3 (1.5)
悪夢	0	3 (2.1)	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.4)	4 (1.9)	5 (2.1)	1 (0.4)	3 (1.5)
転倒	8 (5.4)	2 (1.4)	5 (2.9)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	4 (1.9)	8 (3.4)	8 (3.3)	2 (1.0)
副鼻腔炎	3 (2.0)	3 (2.1)	3 (1.7)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	5 (2.4)	6 (2.6)	5 (2.1)	1 (0.5)

発現例数（発現割合（%））

- なお、類薬（スポレキサント）では添付文書において二次性不眠症に対する有効性及び安全性は確立されていない旨が注意喚起されているが、以上の結果を踏まえると、本剤の併存疾患を伴う不眠症患者への有効性及び安全性に大きな差異を認めないと考えることから、本剤の添付文書において、類薬と同様の注意喚起は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。

- 『「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 23 年 12 月 13 日付け薬食審査発 1213 第 1 号）では、原発性不眠症を対象とするのが一般的であり、二次性不眠症患者を対象とする場合には、原発性不眠症とは別に実施するべきであるとされているが、その後に作成された診断基準の DSM-5 や ICSD-3 等においては、原発性不眠症と二次性不眠症は特に区別されていない。
- 原発性不眠症と二次性不眠症のいずれも投与対象とされた E2006-G000-303 試験において、併存疾患の有無別において有効性に大きな違いは認められていない。安全性について、併存疾患のある患者では併存疾患無しの患者に比べて有害事象の発現割合が高い傾向が認められているが、認められている事象は、本剤群で発現が多く認められる事象であり、添付文書上において注意喚起を行うことが予定されている。
- 類薬では、原発性不眠症患者のみを対象に試験が実施され、二次性不眠症を対象とした試験が実施されていない場合に、「二次性不眠症に対する有効性及び安全性は確立されていない」旨が注意喚起されている。
- 以上を踏まえると、添付文書において二次性不眠症に対する有効性及び安全性は確立されていない旨の注意喚起は必要ないとする申請者の考えに大きな問題はない。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 中枢神経系の事象について

機構は、本剤投与による中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① 中枢神経系の有害事象の発現状況について

- 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）における中枢神経系の有害事象⁴³⁾の発現状況は表 59 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められた。投与中止に至った主な有害事象は、E2006-G000-303 試験第 1 期では傾眠 14 例（プラセボ群 2 例、本剤 5 mg/日群 3 例、本剤 10 mg/日群 9 例、以下同順）、悪夢 5 例（0 例、1 例、4 例）、E2006-G000-303 試験（第 1 期及び第 2 期）では傾眠 23 例（本剤 5 mg/日集団 7 例、本剤 10 mg/日集団 16 例、以下同順）、悪夢 6 例（2 例、4 例）、浮動性めまい 5 例（3 例、2 例）認められた。初回発現時期は投与開始 1~7 日に比較的多かった。
- 傾眠について、高度の事象は E2006-G000-303 試験の第 1 期ではプラセボ群の 1 例であり、第 1 期及び第 2 期では本剤 10 mg/日集団の 2 例、E2006-G000-304 試験では本剤 10 mg/日群の 1 例であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。
- 傾眠が発現することにより日中の機能に影響を及ぼす可能性が考えられることから、傾眠については添付文書等による十分な注意喚起を行い、製造販売後には傾眠による日中の機能に影響を与えるリスク因子の検討を行う予定である。

表 59 中枢神経系の有害事象の発現状況（E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験）

	E2006-G000-303 試験					E2006-G000-304 試験			
	第 1 期のみ		第 1 期及び第 2 期			プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	ゾルビデム ER 群
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 5 mg/日集団	本剤 10 mg/日集団				
評価例数	319	314	314	447	437	209	266	268	263
中枢神経系の有害事象	52 (16.3)	77 (24.5)	85 (27.1)	120 (26.8)	124 (28.4)	21 (10.0)	33 (12.4)	39 (14.6)	41 (15.6)
重篤な有害事象	0	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	8 (2.5)	7 (2.2)	19 (6.1)	16 (3.6)	27 (6.2)	1 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.8)
主な有害事象									
傾眠	5 (1.6)	27 (8.6)	41 (13.1)	38 (8.5)	60 (13.7)	4 (1.9)	11 (4.1)	19 (7.1)	4 (1.5)
頭痛	21 (6.6)	28 (8.9)	21 (6.7)	43 (9.6)	32 (7.3)	13 (6.2)	17 (6.4)	13 (4.9)	14 (5.3)
悪夢	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (2.2)	5 (1.1)	8 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
睡眠時麻痺	0	0	5 (1.6)	8 (1.8)	8 (1.8)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	0
浮動性めまい	6 (1.9)	5 (1.6)	4 (1.3)	14 (3.1)	8 (1.8)	4 (1.9)	3 (1.1)	2 (0.7)	8 (3.0)
異常な夢	6 (1.9)	7 (2.2)	4 (1.3)	9 (2.0)	7 (1.6)	1 (0.5)	0	4 (1.5)	3 (1.1)

発現例数（発現割合 (%)）

② 睡眠時随伴症に関連する有害事象の発現状況について

- E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験における睡眠時随伴症に関連する有害事象⁴⁴⁾の発現状況は表 60 のとおりであり、投与群間で明らかな差異はなく、非重篤であったことから、本剤投与による睡眠時随伴症に関連する有害事象について明確なリスクは認められていないと考える。

43) MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

44) MedDRA HLT 「睡眠時随伴症」に含まれる事象

表 60 睡眠時随伴症に関する有害事象の発現状況（E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験）

	E2006-G000-303 試験					E2006-G000-304 試験			
	第1期のみ			第1期及び第2期		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	本剤 5mg/日集団	本剤 10mg/日集団				
評価例数	319	314	314	447	437	209	266	268	263
睡眠時随伴症関連の有害事象	7(2.2)	10(3.2)	11(3.5)	13(2.9)	15(3.4)	2(1.0)	2(0.8)	6(2.2)	3(1.1)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1(0.3)	1(0.3)	5(1.6)	3(0.7)	5(1.1)	0	1(0.4)	0	0
主な有害事象									
悪夢	1(0.3)	4(1.3)	7(2.2)	5(1.1)	8(1.8)	1(0.5)	2(0.8)	1(0.4)	0
異常な夢	6(1.9)	7(2.2)	4(1.3)	9(2.0)	7(1.6)	1(0.5)	0	4(1.5)	3(1.1)
レム睡眠異常	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0
発現例数（発現割合（%））									

(3) ナルコレプシー関連（カタプレキシーを含む）の有害事象の発現状況について

- E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験におけるナルコレプシー関連の有害事象⁴⁵⁾の発現状況は表 61 のとおりであり、本剤群でのみ発現が認められたものの、いずれも軽度又は中等度であり、非重篤であった。また、初回発現時期に一定の傾向は認められなかった。

表 61 ナルコレプシー関連の有害事象の発現状況（E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験）

	E2006-G000-303 試験					E2006-G000-304 試験			
	第1期のみ		第1期及び第2期			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	本剤 5mg/日集団	本剤 10mg/日集団				
評価例数	319	314	314	447	437	209	266	268	263
ナルコレプシー関連の有害事象	0	1(0.3)	7(2.2)	9(2.0)	11(2.5)	0	1(0.4)	3(1.1)	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
主な有害事象									
睡眠時麻痺	0	0	5(1.6)	8(1.8)	8(1.8)	0	1(0.4)	3(1.1)	0
入眠時幻覚	0	1(0.3)	2(0.6)	1(0.2)	5(1.1)	0	0	0	0
覚醒時幻覚	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)	0	0	0	0
発現例数（発現割合（%））									

- E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験におけるカタプレキシー関連の有害事象⁴⁶⁾の発現状況は表 62 のとおりであり、重篤な有害事象は本剤 5 mg/日集団及び 10 mg/日集団で転倒（各 1 例）が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

45) MedDRA HLT 「ナルコレプシー及び関連症状」に含まれる事象。ただしカタプレキシー関連の有害事象を除く。

46) MedDRA PT で以下に該当する事象

カタプレキシー、転倒、転倒発作、間代、意識変動、意識レベルの低下、複視、眼瞼ミオクローヌス、交差性複視、同側性複視、筋緊張低下、意識消失、筋肉疲労、筋緊張性障害、筋力低下、ミオクローヌス、眼球クローヌスミオクローヌス、失神寸前の状態、回復性虚血性神経脱落症候、言語緩慢、失神、一過性全健忘、一過性脳虚血発作、構語障害、麻痺、循環虚脱及び眼瞼下垂

表 62 カタプレキシーに関連する有害事象の発現状況（E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験）

	E2006-G000-303 試験					E2006-G000-304 試験			
	第 1 期のみ		第 1 期及び第 2 期						
	プラセボ群	本剤 5 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 5 mg/日集団	本剤 10 mg/日集団	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	319	314	314	447	437	209	266	268	263
カタプレキシー関連の有害事象	10 (3.1)	8 (2.5)	9 (2.9)	15 (3.4)	17 (3.9)	1 (0.5)	5 (1.9)	2 (0.7)	0
重篤な有害事象	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	0	0
主な有害事象									
転倒	10 (3.1)	5 (1.6)	5 (1.6)	12 (2.7)	10 (2.3)	0	4 (1.5)	0	0
筋力低下	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
失神	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.7)	0	0	0	0
カタプレキシー	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
構語障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

- 本剤はオレキシン神経伝達を阻害するためナルコレプシー及び関連症状を誘発する可能性がある（3.R.2.1 参照）。また E2006-G000-304 試験において、本剤各群のレム睡眠潜時は、プラセボ群と比較して短縮する傾向がみられ、ナルコレプシーの診断基準で用いられる睡眠開始時レム睡眠期（レム睡眠潜時 15 分未満）が認められた被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、特に本剤 10 mg/日群の投与 1 及び 2 日目で高かった（7.R.2.4 参照）。これらを踏まえるとナルコレプシーに関連する有害事象が認められるリスクはあると考える。
- 以上より、E2006-G000-303 試験におけるナルコレプシー関連の有害事象は本剤群のみで認められたものの発現割合は低く、高度又は重篤な有害事象が認められなかつたことから、本剤によるナルコレプシー関連の有害事象（カタプレキシーを含む）は重大な安全性上の懸念とはならないと考える。
- ただし、ナルコレプシーに関連する有害事象が認められるリスクを完全に否定することは困難であり、これらの症状を悪化させる可能性を否定できないことから、添付文書の慎重投与の項において注意喚起を行う予定である。

④ 自殺関連の有害事象の発現状況について

- 睡眠薬を服用している患者では一般人口に対して自殺リスクが上昇すると報告されている（Arch Suicide Res 2014; 18: 170-80）。また、非ベンゾジアゼピン系の不眠症治療薬において、薬の服用後の異常行動による死亡等のリスクがあることから、エスゾピクロン、ゾルピデム及び zaleplone では米国添付文書で警告が追加されている。
- E2006-G000-303 試験の第 1 期における自殺関連の有害事象⁴⁷⁾の発現割合は、プラセボ群で 0.3% (1/319 例)、本剤 5 mg/日群で 0.6% (2/314 例)、10 mg/日群で 0% (0/314 例) であり、認められた事象はいずれも企図的過量投与であり、非重篤であった。過量投与時の本剤の用量は 10 mg であることから、自殺を企図したものとは考えにくい。E2006-G000-303 試験（第 1 期及び第 2 期）における自殺関連の有害事象の発現割合は、本剤 5 mg/日集団で 0.9% (4/447 例)、本剤 10 mg/日集団で 0% (0/437 例) であり、認められた事象はいずれも企図的過量投与であり、うち 1 例は重篤であったが、治験薬との因果関係は否定されている。
- E2006-G000-304 試験では自殺関連の有害事象は認められなかった。
- E2006-G000-303 試験の第 1 期における自殺念慮について C-SSRS を用いて評価を行った結果、ベースラインではプラセボ群で 0.9% (3/319 例)、本剤 5 mg/日群で 1.0% (3/314 例)、10 mg/日群で 1.3%

47) MedDRA SMQ「自殺／自傷」に含まれる事象

(4/314例)、投与終了時ではプラセボ群で0.3%(1/318例)、本剤5mg/日群で0.3%(1/313例)、10mg/日群で0.6% (2/312例)に認められ、投与期間又は本剤用量の増加に伴って発現が高くなる傾向は認められなかった。

- E2006-G000-304 試験における自殺念慮について C-SSRS を用いて評価を行った結果、ベースラインではプラセボ群で0% (0/204例)、ゾルピデムER群で1.1% (3/252例)、本剤5mg/日群で0.4% (1/255例)、本剤10mg/日群で0.7% (2/254例)、投与終了時ではプラセボ群で0% (0/193例)、ゾルピデムER群で0.8% (2/242例)、本剤5mg/日群で0% (0/249例)、本剤10mg/日群で0% (0/252例)に認められ、投与期間又は本剤用量の増加に伴って発現が高くなる傾向は認められなかった。
- 本剤投与後の希死念慮について C-SSRS を用いて評価を行った結果、E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験において、自殺行動及び自傷行為は認められなかった。
- なお、現時点において類薬(スポレキサント)の添付文書で自殺の副作用は注意喚起されていない。
- 以上より、本剤投与に関連した自殺関連の有害事象の発現リスクが臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

- 睡眠時随伴症を含む中枢神経系の有害事象について、傾眠は不眠症治療薬である本剤の有効性と関連性が高い事象であり、E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験において、傾眠及び睡眠時麻痺は本剤5mg/日群と比較して、本剤10mg/日群で発現割合が高く、E2006-G000-303 試験では傾眠又は悪夢による投与中止も本剤5mg/日群と比較して、本剤10mg/日群で発現割合が増加する傾向が認められている。
- ナルコレプシーに関して、本剤投与時にはレム睡眠潜時の短縮が認められており (7.R.2.4 参照)、ナルコレプシー関連の有害事象(睡眠時麻痺、入眠時幻覚及び覚醒時幻覚)が本剤群のみで認められ、また E2006-G000-304 試験では本剤群で転倒に伴う骨折が認められている。
- 以上を踏まえると、睡眠時随伴症を含む中枢神経系の有害事象及びナルコレプシー関連の有害事象について、本剤10mg/日群において本剤5mg/日群よりも発現割合が高い傾向が認められていることから、10mgへの增量時に当該事象の発現に注意しながら慎重に行う必要があると考える。また、睡眠時随伴症を含む中枢神経系の事象及びナルコレプシー関連の事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。
- 自殺について、臨床試験成績より、自殺関連の有害事象の発現割合において各投与群で明確な差異は認められておらず、C-SSRS を用いた評価においても投与期間又は本剤用量の増加に伴って発現が高くなる傾向は認められていない。しかしながら、睡眠薬服用時には自殺のリスクが上昇すると報告されていることから、自殺のリスクについて、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

これらの判断の適切性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2 持ち越し効果のリスクについて

機構は、本剤投与による持ち越し効果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。

- ① 55歳以上の健康成人を対象とした姿勢安定性⁴⁸⁾、注意反応力⁴⁹⁾、記憶の質（記憶の保持能力及び想起能力）⁵⁰⁾に関する評価
- ・ 夜間起床時（投与4時間後）及び翌日（投与8時間後）の身体及び認知機能を評価するために海外第I相試験（参考 CTD 5.3.4.1.1: E2006-A001-108 試験：ランダム化クロスオーバー試験）が実施された。
- ・ 身体動搖値、注意反応力及び記憶の質（記憶の保持能力及び想起能力）のベースラインからの変化量は表63のとおりであった。身体動搖値について、投与4時間後に本薬10mg/日及びゾルピデムER投与時に臨床的意義があると考える変化量の閾値（7U）を超えていた。注意反応力について、投与4時間後にプラセボを含めいずれの治験薬投与時でも臨床的意義があると考えられるベースラインからの変化量の閾値（48.8 msec）を超えていた。また投与8時間後も本剤10mg/日投与時では閾値を超えていた。記憶の質（記憶の保持能力及び想起能力）について、プラセボ投与時と比較して、投与4時間後では本剤5mg/日投与時は大きな差異が認められなかつたが、本剤10mg/日投与時では記憶の質が低下する傾向が認められた。また投与8時間後ではいずれの投与群でも大きな差異は認められなかつた。

表63 身体動搖値、注意反応力及び記憶の質に関する投与4時間後及び8時間後の変化量（E2006-A001-108 試験、薬力学対象集団）

評価項目	治験薬	評価例数	4時間後		8時間後	
			ベースラインからの変化量	プラセボ投与時との差 [95%CI] ^{a)}	ベースラインからの変化量	プラセボ投与時との差 [95%CI] ^{a)}
身体動搖値 (U)	プラセボ	56	-1.1 ± 14.21		-2.2 ± 16.77	
	本剤5mg/日	56	5.8 ± 18.45	6.8 [1.21, 12.34]	0.4 ± 20.86	2.4 [-3.13, 8.00]
	本剤10mg/日	56	8.1 ± 19.46	9.3 [3.72, 14.84]	-0.4 ± 18.54	1.8 [-3.78, 7.34]
	ゾルピデムER	56	20.4 ± 25.53	21.4 [15.79, 26.92]	5.0 ± 21.18	7.0 [1.47, 12.60]
注意反応力 (msec)	プラセボ	56	50.9 ± 99.05		-7.7 ± 162.11	
	本剤5mg/日	56	127.9 ± 209.94	73.0 [-28.46, 174.51]	36.7 ± 238.80	40.5 [-60.99, 141.97]
	本剤10mg/日	56	252.5 ± 672.59	202.2 [100.76, 303.68]	72.7 ± 338.38	81.1 [-20.35, 182.57]
	ゾルピデムER	56	135.5 ± 1633.26	82.6 [-18.89, 184.03]	1.0 ± 161.80	6.7 [-94.73, 108.19]
記憶の質 (U)	プラセボ	56	6.71 ± 56.786		-2.25 ± 56.511	
	本剤5mg/日	56	-6.01 ± 74.244	-12.65 [-30.377, 5.080]	4.75 ± 57.225	7.07 [-10.661, 24.795]
	本剤10mg/日	56	-27.85 ± 87.309	-34.57 [-52.295, -16.847]	4.26 ± 62.822	6.50 [-11.223, 24.225]
	ゾルピデムER	56 ^{b)}	-35.01 ± 54.877	-41.87 [-59.698, -24.046]	6.27 ± 55.623	8.31 [-9.411, 26.037]

平均値±標準偏差

a) 治験薬、投与順序、投与期、ベースライン値、時点、治験薬と時点の交互作用、ベースライン値と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした経時測定クロスオーバー型混合効果モデルに基づく最小二乗平均値の差

b) 投与4時間後の評価例数は55例（欠測例1例あり）

② 自動車運転技能への影響

- ・ 自動車運転技能評価試験（CTD 5.3.4.1.3: E2006-E044-106 試験）において、プラセボ、本剤2.5mg、5mg若しくは10mg又はゾピクロン7.5mgを投与したときの運転技能に対する影響が検討された結果、本剤の単回又は反復投与により翌朝の運転技能に支障をきたさなかつたことが示唆された（6.2.5.2 参照）。

③ M-MSLTによる評価

- ・ 不眠症患者を対象に、本剤の持ち越し効果を検討することを目的に実施された海外第I相試験（参考 CTD 5.3.4.2.1: E2006-A001-107 試験：ランダム化クロスオーバー試験）において、単回投与後の

48) Cognitive Drug Research 姿勢評価装置を用いて身体のふらつき及び姿勢安定性が測定された。数値が高いほど身体のふらつきが大きく姿勢が不安定であることを表す。

49) Cognitive performance assessment battery 検査の注意力検査における反応時間に関する複合スコアであり、数値が大きいほど注意反応力が減弱していることを表す。

50) 2つの作業記憶検査及び4つのエピソード記憶検査における記憶の正確性の関する複合スコアで評価された。数値が低いほど記憶の質が低下していることを表す。

M-MSLT による入眠潜時のベースラインからの変化量は表 64 のとおりであり、本剤 5 及び 10 mg 投与時の変化量のプラセボ投与時との差の 95%CI の下限値は事前に規定された持ち越し効果がないと判断する基準である -6 分を上回ったことから、本剤 5 及び 10 mg は持ち越し効果に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

表 64 M-MSLT による入眠潜時のベースラインからの変化量 (E2006-A001-107 試験、FAS)

	ベースライン	投与後	
		変化量 ^{a)}	プラセボ投与時との差 [片側 95%CI 下限]
プラセボ	18.25 ± 2.621 (68)	-3.44 ± 0.564	
本剤 5 mg	18.28 ± 2.61 (69)	-4.58 ± 0.561	-1.15 [-2.12]
本剤 10 mg	18.25 ± 2.621 (68)	-6.92 ± 0.564	-3.48 [-4.46]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

治験薬、投与期、施設及び投与順序を固定効果、ベースライン値を共変量、被験者を変量効果としたクロスオーバー型混合効果モデルに基づく。

④ 國際共同第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) における日中の機能評価

- E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験における ISI 日中の機能 (Item 4~7) スコア⁴⁰⁾ 及び睡眠日誌に基づく主観的眠気／覚醒のレベルの評価⁴¹⁾について、プラセボ群と比較し本剤 5 mg/日群及び 10 mg/日群で改善が認められた (7.R.2.3 参照)。
- 持ち越し効果関連の有害事象⁵¹⁾の発現状況は表 65 のとおりであり、傾眠の発現割合は本剤 10 mg/日群では 5 mg/日群と比較して高かった。また、重篤な事象は E2006-G000-303 試験投与第 1 期の本剤 10 mg/日群に注意力障害 (1 例) が認められ、本剤との因果関係は否定されていないものの、腹痛が生じ、本剤、他の薬剤及びアルコールを摂取した結果によるものと治験担当医師は判断した。また同被験者でその後同様の有害事象は認められなかった。その他の事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

表 65 持ち越し効果関連の有害事象の発現状況 (E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験)

	E2006-G000-303 試験					E2006-G000-304 試験			
	第 1 期のみ		第 1 期及び第 2 期			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	本剤 5 mg/日 集団	本剤 10 mg/日 集団				
評価例数	319	314	314	447	437	209	266	268	263
持ち越し効果関連の有害事象	7 (2.2)	41 (13.1)	53 (16.9)	54 (12.1)	78 (17.8)	6 (2.9)	13 (4.9)	22 (8.2)	10 (3.8)
重篤な有害事象	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (0.9)	4 (1.3)	10 (3.2)	9 (2.0)	17 (3.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
主な有害事象									
傾眠	5 (1.6)	27 (8.6)	41 (13.1)	38 (8.5)	60 (13.7)	4 (1.9)	11 (4.1)	19 (7.1)	4 (1.5)
疲労	1 (0.3)	12 (3.8)	11 (3.5)	14 (3.1)	17 (3.9)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.5)
発現例数 (発現割合 (%))									

- E2006-G000-303 試験 (第 1 期) において、交通事故⁵²⁾はプラセボ群の 0.3% (1/319 例)、本剤 5 mg/日群の 0% (0/314 例)、本剤 10 mg/日群の 0.3% (1/314 例) に認められたものの、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定されている。また、E2006-G000-304 試験において、交通事故はプラセボ群の 0% (0/209 例)、本剤 5 mg/日群の 0% (0/266 例)、本剤 10 mg/日群の 0% (0/268

51) MedDRA PT で以下に該当する事象

疲労、異常感、不活発、健忘、失語症、平衡障害、認知障害、協調運動異常、意識レベルの低下、注意力障害、構語障害、嗜眠、記憶障害、逆行性健忘、鎮静、傾眠、昏迷、精神緩慢、転導性及び精神状態変化

52) MedDRA PT 「交通事故」に該当する事象

例)、ゾルピデム ER 群の 0.4% (1/263 例) に認められたものの、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定されている。

以上の①～④を踏まえ、持ち越し効果について以下のように考える。

- E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験の結果から、日中の機能評価及び睡眠日誌に基づく主観的眠気／覚醒のレベルにおいて、本剤 5 及び 10 mg/日群ともに、プラセボと比較して改善が認められており、持ち越し効果関連の有害事象のほとんどは軽度又は中等度である。
- 106 試験において本剤 5 mg 又は 10 mg 投与後翌朝の運転技能に支障をきたさないことが示唆されている。
- 以上より、本剤による持ち越し効果のリスクが重大な懸念となる可能性は低いと考える。
- 一方、実臨床においては、多様な背景をもった患者が多様な状況下で自動車を運転することを考慮する必要があることから、医師等は、本剤の投与により眠気があらわれることを患者に伝え、患者は、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際は十分注意すべきであり、さらに医師等は、眠気があらわれた場合には自動車運転又は危険を伴う機械操作に従事させないように注意喚起する必要があると考える。

機構は、持ち越し効果について、以下のように考える。

- E2006-E044-106 試験における自動車運転技能について、SDLP のプラセボ群との差は用量依存的に拡大しており、本剤 10 mg では 5 mg と比較して運転技能への影響のリスクが高いと考えられる。また、自動車運転技能評価試験で用いた最高用量が 10 mg であり、本剤では薬物相互作用や特別な患者集団で曝露量が上がることから (6.R 参照) 、曝露量が上がった際の持ち越し効果は不明である。
- E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験の ISI 及び日中の機能スコアについて大きな問題は認められない。しかしながら、E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験において傾眠を含む持ち越し効果関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤 5 mg 群、10 mg 群の順で増加する傾向が認められている。
- 現時点では本剤によりナルコレプシー及びカタプレキシーが出現する可能性は否定できない。
- 以上を踏まえると、本剤により傾眠が出現した場合やナルコレプシー及びカタプレキシーが出現した場合に事故のリスクが高まる可能性がある。したがって、自動車の運転等危険を伴う機械を操作することについて、類薬と同様に禁止するよう添付文書上で注意喚起することが適切である。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.3 呼吸機能への影響について

機構は、本剤投与による呼吸機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 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) における呼吸機能に関連する有害事象⁵³⁾の発現状況は表 66 のとお

53) MedDRA PT で以下に該当する事象

りであり、投与期間又は本剤用量の増加に伴って発現が増える傾向は認められなかった。このうち E2006-G000-303 試験の第 2 期の睡眠時無呼吸症候群は投与中止に至った有害事象であるが、治験薬との因果関係は否定されており、呼吸困難及び呼吸不全は改善している。

表 66 呼吸機能に関連する有害事象の発現状況 (E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験、安全性解析対象集団)

	E2006-G000-303 試験					E2006-G000-304 試験			
	第 1 期のみ			第 1 期及び第 2 期		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	本剤 5 mg/日 集団	本剤 10 mg/日 集団				
評価例数	319	314	314	447	437	209	266	268	263
呼吸機能関連の有害事象	0	0	3 (1.0)	2 (0.4)	4 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)
主な有害事象									
呼吸困難	0	0	2 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.4)	0	0
過換気	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
発現例数 (発現割合 (%))									

- また、E2006-G000-303 試験においては、呼吸数增加 (30 回/分超かつベースラインからの増加量が 10 回/分以上) は認めなかつたものの、呼吸数減少 (8 回/分未満かつベースラインからの変化量が 4 回/分以上) がプラセボ群で 0 例、本剤 5 mg/日群で 0.7% (2/314 例) 、10 mg/日群で 0.3% (1/314 例) に認められた。これらの被験者に認められた呼吸数の減少は一過性のものであり、臨床的に問題は認められなかつた。E2006-G000-304 試験においては、呼吸数增加がプラセボ群で 0.5% (1/209 例) 、本剤 5 mg/日群で 1.5% (4/266 例) 、本剤 10 mg/日群で 1.1% (3/268 例) に認められた一方、呼吸数低下は認められなかつた。
- 以上を踏まえ、呼吸機能への影響に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 投与中止による反跳性不眠及び退薬症候について

機構は、本剤の投与中止による反跳性不眠及び退薬症候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。

扁平呼吸、労作性呼吸困難、夜間呼吸困難、無酸素症、無呼吸発作、無呼吸、慢性呼吸不全、片側臥呼吸、頻呼吸、貧血性低酸素症、発作性夜間呼吸困難、肺胞含気亢進、脳低酸素症、低炭酸症、低酸素症、低換気、中心性チアノーゼ、窒息感、窒息、睡眠時無呼吸症候群、上気道抵抗症候群、徐呼吸、高炭酸ガス血症、高酸素症、喉音発生、口呼吸、呼吸抑制、呼吸麻痺、呼吸不全、呼吸停止、呼吸性アルカローシス、呼吸性アンドーシス、呼吸深度増加、呼吸深度減少、呼吸時疼痛、呼吸困難、呼吸系ガス交換障害、呼吸窮迫、呼吸異常、呼気延長、減呼吸、急性呼吸不全、起坐呼吸、過換気、安静時呼吸困難、ピックウイック症候群、チーン・ストークス呼吸、クスマウル大呼吸、心肺不全、心肺機能窮迫、心肺停止、チアノーゼ、低酸素性虚血性脳症、中枢性肺胞性低換気、呼吸器ジスキネジア、息こらえ、呼吸関連睡眠障害、予備呼気量増加、予備呼気量減少、予備呼気量異常、鼻腔通気度検査異常、肺胞ガス分圧低下、肺胞ガス分圧上昇、肺胞ガス分圧異常、肺機能負荷試験異常、肺機能検査値低下、肺機能検査値上昇、肺機能検査異常、肺活量測定異常、肺活量減少、肺活量異常、二酸化炭素増加、二酸化炭素減少、二酸化炭素異常、努力呼気量増加、努力呼気量減少、努力呼気量異常、炭酸ガス分圧低下、炭酸ガス分圧上昇、炭酸ガス分圧異常、体液 pH 低下、体液 pH 上昇、体液 pH 異常、総肺ガス量増加、総肺ガス量減少、総肺ガス量異常、線毛機能検査異常、静脈血酸素飽和度低下、静脈血酸素飽和度上昇、静脈血酸素飽和度異常、静脈血酸素分圧低下、静脈血酸素分圧上昇、静脈血酸素分圧異常、深吸気量増加、深吸気量減少、深吸気量異常、酸素飽和度低下、酸素飽和度測定不能、酸素飽和度上昇、酸素飽和度異常、酸素消費量増加、酸素消費量減少、酸塩基平衡異常、最大随意換気量増加、最大随意換気量減少、最大随意換気量異常、最大呼気流量増加、最大呼気流量減少、最大呼気流量異常、最高気道内圧上昇、呼気終末炭酸ガス増加、呼気終末炭酸ガス減少、呼気終末炭酸ガス異常、血中乳酸増加、血中乳酸減少、血中乳酸異常、血液ガス異常、血液 pH 低下、血液 pH 上昇、血液 pH 異常、機能的残気量増加、機能的残気量減少、機能的残気量異常、過剩塩基陽性、過剩塩基增加、過剩塩基減少、過剩塩基陰性、過剩塩基異常、一酸化炭素拡散能減少、カブノグラム異常、アニオンギャップ増加、アニオンギャップ減少、アニオンギャップ異常、PO₂ 低下、PO₂ 上昇、PO₂ 異常、PaO₂/FiO₂ 比低下

- 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) 第1期及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験) における反跳性不眠関連の有害事象⁵⁴⁾は、E2006-G000-303 試験の第1期では認められず、E2006-G000-303 試験(第1期及び第2期)においても本剤 5 mg/日集団で 0.2% (1/447 例、不眠症) に認められたのみであった。E2006-G000-304 試験では反跳性不眠関連の有害事象は認められなかった。本剤投与後に認められた不眠症は、非重篤及び軽度の有害事象であり、治療を要することなく回復した。
- また、退薬症候に関連する有害事象⁵⁵⁾は、E2006-G000-303 試験第1期ではプラセボ群で 0% (0/319 例)、本剤 5 mg/日群で 0.3% (1/314 例)、10 mg/日群で 0.6% (2/314 例) に認められ、認められた有害事象は、不安(本剤 5 mg/日群)、失語症、運動失調、脳血管発作及び傾眠(以上、本剤 10 mg/日群) であった。重篤な有害事象は本剤 10 mg/日群で 1 例(脳血管発作)に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。E2006-G000-304 試験ではプラセボ群で 2.9% (6/209 例)、本剤 5 mg/日群で 3.0% (8/266 例) 及び本剤 10 mg/日群で 1.5% (4/268 例) に認められ、主な有害事象は頭痛(プラセボ群 3 例、本剤 5 mg/日群 3 例、本剤 10 mg/日群 3 例) であった。いずれも非重篤であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 以上より、本薬の投与中止に伴った反跳性不眠及び退薬徵候に関連する有害事象の発現割合は低く、プラセボ群と本剤群で大きな違いはないことから、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 乱用・依存性のリスクについて

機構は、本剤投与による乱用・依存性のリスク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。

- ラット及びアカゲザルを用いた依存性試験において、身体依存性及び精神依存性形成は認められなかった (5.6.2 参照)。
- 薬物乱用経験のある外国人健康成人を対象とした薬物乱用傾向試験において、本薬を投与した際の薬物嗜好性 VAS スコアの E_{max} はプラセボ投与時よりも高く、陽性対照であるゾルピデム 30 mg 及びスピボレキサント 40 mg と同程度であった (6.2.5.1 参照)。
- 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) における薬物乱用傾向関連の有害事象の発現割合⁵⁶⁾は、E2006-G000-303 試験の第1期ではプラセボ群で 0.3% (1/319 例)、本剤 5 mg/日群で 0.6% (2/314 例)、本剤 10 mg/日群で 0% (0/314 例) であり、認められた有害事象はいずれも企図的過量投与であった。E2006-G000-303 試験(第1期及び第2期)では、本剤 5 mg/日集団で 1.1% (5/447 例)、本剤 10 mg/日集団で 0% (0/437 例) であり、本剤 5 mg/日集団に認められた有害事象は企図的過量投与 (4 例) 及び偶発的過量投与 (1 例) であった。E2006-G000-304 試験では、プラセボ群で 0% (0/209 例)、ゾルピデム ER 群で 0.4% (1/263 例)、本剤 5 mg/日群で 0% (0/266 例)、本剤 10 mg/日群で 0.4% (1/268 例) であり、認められた有害事象はいずれも偶発的過量投与であった。

54) MedDRA PT 「不眠症」、「中期不眠症」、「初期不眠症」、「短時間睡眠」及び「早朝覚醒型不眠症」に該当する事象

55) MedDRA SOC 「精神障害」「神經系障害」及び「一般・全身障害及び投与部位の状態」に含まれる事象。ただし反跳性不眠関連の有害事象を除く。

56) MedDRA SMQ 「薬物乱用、依存および離脱（広域）」に含まれる事象

- 以上より、本剤の依存及び乱用のリスクは認められないと考えるが、E2006-A001-103 試験結果について添付文書において情報提供を行う。

機構は、非臨床試験、E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験から本剤の依存性又は乱用のリスクは認められていないものの、薬物乱用経験のある外国人対象の E2006-A001-103 試験では類薬と同様の薬物嗜好性の増加が認められていること、実臨床においては睡眠薬に対する依存や乱用のリスクがある患者や様々な患者背景を有する患者に投与されることが想定されることから、類薬と同様に添付文書において情報提供を行うとする申請者の対応に異論はない。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 不眠症治療における代表的な薬物療法は、作用機序による分類でベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン受容体作動薬及びオレキシン受容体拮抗薬に大別される。
- ベンゾジアゼピン系薬剤及び非ベンゾジアゼピン系薬剤は、催眠作用に加え抗不安作用を有する薬剤もあり、不眠に関連した不安が強い患者にも有効であるが（睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン 2014）、睡眠維持困難に必ずしも有効ではないことがあるとされている（Ann Clin Psychiatry 2006; 18: 49-56）。また、安全性について、ふらつき等が認められ（ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2005; 67:106-12）、転倒骨折のリスクが高くなるとされていることから、高齢者には推奨されていない（睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン 2014）。さらに、ベンゾジアゼピン系薬剤では承認用量の範囲内でも身体依存や耐性の形成がみられるとしている（[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinskyoku-Soumuka/0000156323.pdf](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000156323.pdf)）。
- メラトニン受容体作動薬は安全性の懸念は低いものの、本邦では睡眠維持困難に対する効能・効果を有しておらず、入眠困難に対して、添付文書において他の不眠症治療薬の前治療歴のある患者には有効性及び安全性が確立していない旨が注意喚起されている。
- オレキシン受容体拮抗薬について、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤と比較すると長期投与による耐性・依存の形成は臨床上問題にならないとされており（P T. 2014; 39: 264-6）、米国睡眠医学会の診療ガイドラインでは睡眠維持困難に使用が推奨されている（J Clin Sleep Med 2017; 13: 307-49）。なお、国内診療ガイドライン（睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン 2014）はオレキシン受容体拮抗薬が発売される前の版しかなく、オレキシン受容体拮抗薬に対する言及はない。
- 本剤は、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）第1期の結果、6カ月後の入眠効果及び睡眠維持効果が確認され、第2期も含め長期の有効性が期待できる（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。また、投与終了後の離脱症状や反跳性不眠は臨床試験で認められておらず（7.R.3.5 参照）、転倒のリスクの増加も認められなかった（7.R.3.1 参照）。さらに、併存症のある不眠症患者においても原発性不眠症患者と同様に本剤の有効性が認められており、本剤の有効性に影響を及ぼす因子は認められていない（7.R.2.5 参照）。
- 以上を踏まえ、本剤は不眠症治療における治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤は不眠症治療において入眠困難及び睡眠維持困難のいずれに対しても用いることのできる治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、申請効能・効果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。

- ・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）において、主観的入眠潜時、主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間について、本剤 5 及び 10 mg/日群の有効性が認められた（7.3.1 及び 7.R.2 参照）。
- ・海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験）において、PSG による入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒時間について、本剤 5 及び 10 mg/日群の有効性が認められた（7.3.2 参照）。
- ・原発性不眠症及び二次性不眠症患者のいずれにおいても一定の有効性が示唆された（7.R.2.5 参照）。
- ・以上より、効能・効果を「不眠症」とすることが適切と考えた。

機構は、申請者の説明について了承し、申請効能・効果について特段の問題はないと考える。

7.R.6 用法・用量について

機構は、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）における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から、E2006-G000-303 試験の用量を 5 及び 10 mg に設定したことを説明した。

- ・不眠症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2.2: E2006-G000-201 試験）において、プラセボ、本剤 1、2.5、5、10、15 又は 25 mg/日に対する睡眠効率及び入眠潜時を検討した結果、本剤群で用量依存性が認められ、本剤 2.5 mg/日以上の群でプラセボ群と比較して改善が認められた。一方、翌日の眠気について、起床 1 時間値のベースラインからの変化量において 25 mg/日群でプラセボ群と比較して影響が認められた（表 36）。また、プラセボ、本剤 1、2.5、5、10、15 又は 25 mg/日群（以下同順）の起床 2 時間値のベースラインからの変化量 [95%CI] は、投与 2~3 日目で -0.10 [-0.58, 0.38]、-0.06 [-0.56, 0.45]、0.18 [-0.27, 0.63]、0.01 [-0.47, 0.48]、0.51 [0.10, 0.92]、0.68 [0.26, 1.10]、投与 15~16 日目で 0.15 [-0.39, 0.69]、0.12 [-0.44, 0.69]、0.34 [-0.17, 0.85]、0.15 [-0.39, 0.69]、0.37 [-0.10, 0.83]、0.59 [0.10, 1.07] であり、本剤 15 mg 以上では翌日の眠気に影響が認められると考えた。
- ・不眠症患者を対象に、本剤の持ち越し効果を検討することを目的に実施された海外第Ⅰ相試験（E2006-A001-107 試験）において、本剤 5 及び 10 mg は持ち越し効果リスクが重大な懸念とならないと考えた（7.R.3.2③参照）。
- ・健康高齢者及び健康成人を対象（日本人 1 例を含む）に実施された自動車運転技能評価試験（E2006-E044-106 試験）において、本薬 2.5、5 及び 10 mg は、いずれも翌日の運転技能に大きな支障をきたさなかった（6.2.5.2 及び 7.R.3.2②参照）。
- ・以上より、本剤の第Ⅲ相試験では本剤群の用量として 5 mg と 10 mg を設定した。

機構は、本剤の用法・用量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

- 有効性について、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）の結果、不眠症患者において本剤 5 mg/日群及び 10 mg/日群で主観的睡眠パラメータ（主観的入眠潜時、主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間）における有効性が認められた（7.R.2.1～7.R.2.2 参照）。
- また、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3: E2006-G000-304 試験）の結果、不眠症患者において本剤 5 mg/日群及び 10 mg/日群で投与 1 カ月後の PSG を用いた客観的睡眠パラメータ（入眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間等）及び主観的睡眠パラメータ（主観的入眠潜時、主観的睡眠効率及び主観的中途覚醒時間）における有効性が認められた（7.3.2 参照）。
- 本剤の安全性について、E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験において、本剤 10 mg/日群では傾眠等の発現割合がプラセボ又は本剤 5 mg/日群と比較して高かった（7.R.3.1 参照）ものの、非重篤であった。また、全有害事象発現状況及び重篤な有害事象の発現状況に大きな差異はなかった（7.3 参照）。
- 一般に患者の反応性には個人差があり不眠症の症状も様々であるため、本剤 5 mg/日の投与で有効性が不十分な患者においても、本剤 10 mg/日に增量時に有効性が示される可能性があると考える。
- 以上より、本剤 5 mg/日を通常用量とするが、必要に応じて本剤 10 mg/日を投与することにより、臨床的に大きな懸念となる可能性は低いと考える。なお、E2006-G000-303 試験における傾眠の有害事象の発現割合が本剤 10 mg/日群においてプラセボ群及び本剤 5 mg/日群よりも高かったことを踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、通常用量を超えて増量する場合には、傾眠等の副作用が増加があるので、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旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

- 提示された臨床試験成績を踏まえると、本剤の通常用量を 5 mg/日とすることに大きな問題はない。
- ただし、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ており、本剤 10 mg/日でレム睡眠潜時の短縮が認められること等を踏まえると（7.R.2.4 参照）、安易な増量は行うべきでない。
- したがって、10 mg/日の増量については慎重に判断すべきであり、5 mg/日で効果不十分で、10 mg/日に増量しても安全性に問題がない場合にのみ 10 mg/日の投与とすべきである。
- なお、増量する場合は、傾眠等の副作用が増加があるので、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旨を注意喚起するとの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、専門協議での検討結果を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者からは、追加の安全性監視活動として傾眠による日中の機能に影響を与えるリスク因子の検討に焦点をあてた使用成績調査を実施する計画であることが説明されている。

機構は、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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考える。本剤は不眠症における治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考える。なお機構は、本剤の中枢神経系の有害事象の安全性、持ち越し効果のリスク及び製造販売後調査の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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

以上

審査報告（2）

令和元年 11 月 19 日

申請品目

[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

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.2.5 二次性不眠症患者について」、「7.R.3.1 中枢神経系の事象について」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 持ち越し効果のリスクについて

機構は、持ち越し効果について、以下のように考えた。

- E2006-E044-106 試験における自動車運転技能について、SDLP のプラセボ群との差は本剤 5 mg より 10 mg で拡大していることから、本剤 10 mg では 5 mg と比較して運転技能への影響のリスクが高いと考えられる。また、自動車運転技能評価試験で用いた最高用量が 10 mg であり、本剤では薬物相互作用や特別な患者集団で曝露量が上がることから（6.R 参照）、曝露量が上がった際の持ち越し効果は不明である。
- E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験の ISI 及び日中の機能スコアについて大きな問題は認められない。しかしながら、E2006-G000-303 試験及び E2006-G000-304 試験において傾眠を含む持ち越し効果関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤 5 mg 群、10 mg 群の順で増加する傾向が認められている。
- 現時点では本剤によりナルコレプシー及びカタプレキシーが出現する可能性は否定できない。
- 以上を踏まえると、本剤により傾眠が出現した場合やナルコレプシー及びカタプレキシーが出現した場合に事故のリスクが高まる可能性がある。したがって、自動車の運転等危険を伴う機械を操作することについて、既存の睡眠薬と同様に禁止するよう添付文書上で注意喚起することが適切である。

以上の機構の意見について、概ね専門委員に支持された。一方、一部の専門委員から自動車運転試験に関する注意喚起について、以下の意見が示された。

- ・ 本剤の高用量投与時には持ち越し効果が増加し、自動車運転時のリスクが高まる可能性があり、自動車の運転等危険を伴う機械を操作することについて、既存の睡眠薬と同様に禁止するよう注意喚起を行う必要性は理解する。一方、睡眠薬で翌日の運転を禁止されると薬物治療は諦めざるをえないが、未治療の不眠の状態であれば運転は可能とすることが医療の望ましい方向であるのか疑問が残る。
- ・ 「患者の自動車運転に関する精神科医のためのガイドライン」（平成26年6月 公益社団法人 日本精神神経学会）において、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬、抗てんかん薬等について、「これらの薬物は、副作用として眠気などの明らかに運転に支障を来す症状を呈することがあり、注意が必要である。・・・中略・・・。しかし、副作用の出現の仕方には個人差があり、処方を受けた者全員に運転を禁じなければならないほどの医学的根拠はない。実際にこれらの薬物の投与を受けている者が運転に従事しており、実態にもそぐわない。処方する医師としては、薬物の開始時、增量時などに、数日は運転を控え眠気等の様子をみながら運転を再開するよう指示する、その後も適宜必要に応じて注意を促す、といった対応が現実的であろう。」と記載されている。本剤は、自動車運転技能評価試験（CTD 5.3.4.1.3: E2006-E044-106 試験）において、本剤5mg及び10mgの投与9時間後の運転技能において本剤5mgより10mgにおいて運転技能が軽度に低下する傾向は認められたものの、プラセボ群と比較して統計学的に有意な影響を示さなかった結果であることから（6.2.5.2 参照）、本剤は自動車運転が必要な状況下において、より安全な不眠症治療選択肢となる可能性がある。

機構は、以上の専門委員の意見について、審査報告（1）で記載したように本剤について、本剤の高用量投与時には持ち越し効果が増加し、曝露量の増加による持ち越し効果への影響について十分な情報がないこと、また、既存の睡眠薬では、自動車運転等の機械操作が禁止とされていることも考慮すると、現時点では、類薬同様の注意喚起とすることが適切と考える旨を説明し、専門委員は了解した。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の重要な基本的注意の項に以下の内容を記載するように申請者に伝達し、申請者は、適切に対応した。

＜重要な基本的注意＞

本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員から、傾眠に加えて、睡眠時随伴症、ナルコレプシー関連の事象、自殺念慮・自殺行動等についても製造販売後に検討すべきであるとの意見を踏まえ、機構は、当該事象を製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 67 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 68 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 67 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・睡眠時麻痺 ・傾眠	・ナルコレプシー症状 ・睡眠時随伴症 ・乱用の可能性 ・自殺念慮及び自殺行動	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 68 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供 ・患者向け資材の作成、改訂、提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、不眠症患者を対象として、表 69 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 69 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性について検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	不眠症患者
観察期間	最長 6 カ月間
予定症例数	300 例
主な調査項目	患者背景（年齢、性、合併症、腎機能障害・肝機能障害の有無、不眠症状の種類等） 本剤の投与状況、不眠症の前治療薬、併用薬、有害事象

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.1、CTD5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品である

ことから再審査期間は8年、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、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判断する。

[効能・効果] 不眠症

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
1-ABT	1-Aminobenzotriazole	1-アミノベンゾトリアゾール
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CCMV	Complete case missing value	全時点の有効性の主要評価を完了した欠測値
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CMA	Critical Material Attribute	重要物質特性
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CPP	Critical Process Parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
ED ₅₀	Effective Dose, 50%	50%有効量
EEG	Electroencephalogram	脳波図
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体ろ過量
E _{max}	Maximum effect	最大効果
EMG	Electromyogram	筋電図
ER	Extended Release	徐放性製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
FPD	Field potential duration	細胞外電位持続時間
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human Ether-à-go-go-related Gene	ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)

ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, version 3	睡眠障害国際分類第3版
IKs	Slow component of delayed rectifier potassium current	遅延整流性カリウム電流の遅い成分
ISI	Insomnia Severity Index	不眠症重症度質問票
K _i	Inhibitory Constant	阻害定数
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィーダブル質量分析
MAR	Missing at random	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed effect model repeated measurement	繰り返し測定データに対する混合効果モデル
M-MSLT	Modified-Multiple Sleep Latency Test	改訂反復睡眠潜時検査
MNAR	Missing not at random	—
MT1	Melatonin 1	メラトニン1
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
OX1R	Orexin receptor 1	オレキシン受容体1
OX2R	Orexin receptor 2	オレキシン受容体2
PET	Positron Emission Tomography	ポジトロン断層撮影法
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSG	Polysomnography	終夜睡眠ポリグラフ検査／終夜睡眠ポリグラフ
PTP	Press Through Packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia法により補正されたQT間隔
QTcI	—	各被験者的心拍数で補正したQT間隔
QTTPP	Quality Target Product Profile	目標製品品質プロファイル
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
SDLP	Standard deviation of lateral position	車体の側線からの距離の標準偏差
SNRI	Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
TIBC	Total Iron Binding Capacity	総鉄結合能
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TTC	Threshold of Toxicological Concern	毒性学的懸念の閾値
UIBC	Unsaturated Iron Binding Capacity	不飽和鉄結合能
VAS	Visual Analog Scale	アナログスケール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	デエビゴ錠 2.5 mg、同錠 5 mg 及び同錠 10 mg
本薬	—	レンボレキサント