から見た明らかな睡眠に関する問題及び睡眠困難がもたらす苦痛を評価する。本薬が ISI（Item 4-7）を改善することは，不眠症に伴う日中の機能障害のいくつかを改善することを意味しており，価値があると考えた。さらに，不眠に関連する日中の訴えには，疲労感，気力減退などを伴うことがあるため，本薬の倦怠感に対する効果を疲労重症度スケール（FSS）で評価した。ISI 及び FSS は，国際共同 303 試験及び外国 304 試験において評価した。

2.5.4.2.5.3 仕事の生産性及び生活の質

本薬の有効性に関連して，国際共同 303 試験では仕事の生産性及び疾病就業に対する効果を Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – General Health（WPAI-GH）を用いて評価した。また，国際共同 303 試験及び外国 304 試験において，健康に関する生活の質を EuroQOL version 5D-3L（EQ-5D-3L）を用いて評価した。

2.5.4.3 有効性解析計画

有効性評価に用いた 2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）における主要な評価項目に対する解析方法を以下に示した。外国 201 試験の解析方法は 2.7.6.17.1.項，外国 108 試験の解析方法は 2.7.6.13.1 項に記載した。外国 201 試験，国際共同 303 試験及び外国 304 試験では最大の解析対象集団（FAS）を対象とした解析を主とした。外国 108 試験の RSL では Completer Analysis Set（全ての投与期の治験薬が投与された被験者）を対象とした。

2.5.4.3.1 国際共同 303 試験の主要評価項目の解析

帰無仮説：

投与 6 ヵ月時における本薬 10 mg 及び 5 mg の sSOL のベースラインからの変化量が，プラセボと比較して差が認められない

対立仮説：

投与 6 ヵ月時における本薬 10 mg 及び 5 mg の sSOL のベースラインからの変化量が，プラセボと比較して差が認められる

投与 6 ヵ月時における sSOL のベースラインからの変化量は，FAS を対象に繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，対応するベースライン，地域，年齢区分（65 歳未満，65 歳以上），投与群，時点（投与後最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月），投与群と時点の交互作用を因子に含めた。欠測値が missing not at random（MNAR）であると想定し，多重代入法（MI）を用いた pattern mixture モデルにより欠測値を補完した。各時点における欠測値は，中止後に観測されたデータも含め，全ての利用可能なデータを用いて補完した。

群間比較は対比に基づき行い，*P* 値，最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）とその 95%信頼区間を算出した。

2.5.4.3.2 外国 304 試験の主要評価項目の解析

帰無仮説：

Day 29/30 における本薬 10 mg（又は 5 mg）群の平均 LPS のベースラインからの変化量は，

プラセボ群と比較して差が認められない

対立仮説：

Day 29/30 における本薬 10 mg（又は 5 mg）群の平均 LPS のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して差が認められる

LPS のベースラインからの変化量（Day 1/2 の平均値，Day 29/30 の平均値）は，FAS を対象に繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，対応するベースライン（導入期における 2 回の PSG の平均値），地域，年齢区分（55～65 歳未満，65 歳以上），投与群，時点（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用を因子に含めた。LPS は正規分布しないことから，解析では対数変換を用いた。欠測値が MNAR であると想定し，MI を用いた pattern mixture モデルにより欠測値を補完した。所定の来院の欠測値は，中止後に観測されたデータも含め，入手した全ての値を用いて補完した。対比を用いて投与群間を比較した。最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）及びその 95%信頼区間，並びに *P* 値も算出した。

2.5.4.4 被験者背景

国際共同 303 試験には 18 歳以上の不眠症患者を，外国 304 試験には 55 歳以上の女性及び 65 歳以上の男性の不眠症患者を組み入れた。両試験は国際共同試験として実施し，様々な人種，幅広い BMI の被験者を組み入れた。さらに，両試験には，不眠症に併存する疾患を伴う患者も組み入れた。その結果，国際共同 303 試験及び外国 304 試験の被験者背景は，市販後実際に本薬を投与されると予想される集団を反映している。

国際共同 303 試験，外国 304 試験に組み入れられた被験者の被験者背景（性別，年齢，人種，体重，身長及び BMI）は概ね同様であった。国際共同 303 試験に組み入れられた被験者のうち，女性が 68.2%，65 歳以上の高齢者が 27.6%，白人が 71.5%であり，BMI 平均値は 27.25kg/m^2 であった。外国 304 試験に組み入れられた被験者のうち，女性が 86.4%，65 歳以上の高齢者が 45.0%，白人が 72.3%であり，BMI 平均値は 27.40 kg/m^2 であった。国際共同 303 試験及び外国 304 試験の対象集団は，女性の割合が高く，また一定数の高齢者が含まれており，これは不眠症の有病率が女性及び高齢者で高くなる傾向と一致している。

有効性評価項目のベースライン値は，各試験間及び投与群間で概ね同程度であった。国際共同 303 試験では，入眠困難の指標である主観評価による睡眠潜時（sSOL）（プラセボ群及び本薬群を統合した集団の平均値。以下，同様）は 63.73 分，睡眠維持困難の指標である主観評価による睡眠効率（sSE）は 62.17%，主観評価による中途覚醒時間（sWASO）は，134.02 分であった。外国 304 試験では，sSOL は 61.06 分，sSE は 55.44%，sWASO は，171.55 分であった。

国際共同 303 試験には，機構相談の結果を踏まえ，日本人被験者 161 例を組み入れた（目標は 140 例）。日本人集団及び外国人集団において，以下の項目を除き，被験者背景及び疾患特性の傾向は全体集団（2.7.3.3.1.2 項）と概ね同様であった。

- 日本人集団は，外国人集団と比べて男性の割合が多かった（日本人集団 44.1%，外国人集団 29.3%）
- 日本人集団は，外国人集団と比べて体重が軽く（日本人集団 60.42 kg［平均値，以下同

様］，外国人集団 79.05 kg），BMI は低値であった（日本人集団 22.72 kg/m²，外国人集団 28.18 kg/m²）
- 日本人集団は，外国人集団と比べて sWASO が短かった（日本人集団［プラセボ群 121.62 分，本薬 5 mg 群 113.23 分，本薬 10 mg 群 99.03 分］，外国人集団［プラセボ群 134.74 分，本薬 5 mg 群 136.67 分，本薬 10 mg 群 144.59 分］）

FAS の日本人集団（161 例）及び外国人集団（788 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-30 に，疾患特性の要約を表 2.7.3-31 に示した。

外国 108 試験の被験者背景は 2.7.6.13.2 項に示す。

2.5.4.4.1 不眠症に併存する疾患

国際共同 303 試験に組み入れられた不眠症患者のうち，併存疾患（不眠症以外の合併症）を伴う患者及び併存疾患を伴わない患者は，それぞれ，468 例及び 481 例であった（FAS）。このうち，不眠症との関連が知られている精神疾患等で，かつ組み入れられた被験者数が比較的多かった併存疾患名及びその被験者数は，うつ病 112 例，不安障害 53 例，片頭痛 49 例，高血圧 284 例，糖尿病 81 例及び胃食道逆流症 86 例であった。

2.5.4.5 有効性の結果

不眠症患者を対象とした臨床第 3 相試験は，2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）を実施した。本薬の不眠症患者に対する有効性は，国際共同 303 試験，外国 304 試験について個別に述べる。本薬の夜間覚醒後の再入眠までの時間の結果について，55 歳以上の健康成人を対象とした臨床薬理試験（外国 108 試験）の結果を基に述べる。

国際共同 303 試験における主観評価による睡眠潜時，睡眠効率，中途覚醒時間のベースラインからの変化量の *P* 値の要約（本薬群とプラセボ群の比較）を表 2.5.4-2 に，客観評価による睡眠潜時，睡眠効率，中途覚醒時間及び夜間後半部分の中途覚醒時間のベースラインからの変化量の *P* 値の要約を表 2.5.4-3 に示した。

国際共同 303 試験，外国 304 試験試験間の結果の比較の考察から，本薬の入眠困難及び睡眠維持困難の改善効果は，試験間で一貫していた。国際共同 303 試験には日本人患者が組み入れられ，本薬の日本人集団と外国人集団における不眠症状に対する反応性及び用量反応傾向は同様であった。したがって，国際共同 303 試験，外国 304 試験の成績をもとに日本人患者における本薬の有効性を評価することは可能と考えた。

入眠効果に関する結果の詳細は 2.7.3.3.2.2 項，睡眠維持効果の詳細は 2.7.3.3.2.3 項に示す。外国 304 試験及び外国 108 試験ではプラセボ及びゾルピデム ER を対照薬としたが，本項では，プラセボと比較した結果の要約を示し，ゾルピデム ER と比較した結果の要約は，2.5.4.8 項に示す。

表 2.5.4-2 主観評価による睡眠潜時，睡眠効率，中途覚醒時間のベースラインからの変化量の P 値の要約（本薬群とプラセボ群の比較）：FAS，国際共同 303 試験

評価項目	本薬群	対照群	投与 6 ヵ月時
			P 値 [a, b]
sSOL	本薬 5 mg	プラセボ	<0.0001
	本薬 10 mg	プラセボ	<0.0001
sSE	本薬 5 mg	プラセボ	0.0001
	本薬 10 mg	プラセボ	<0.0001
sWASO	本薬 5 mg	プラセボ	0.0005
	本薬 10 mg	プラセボ	0.0105

CCMV = complete case missing value, FAS = Full Analysis Set, MAR = missing at random, MMRM = mixed-effect model repeated measure. MNAR = missing not at random, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency (lower values are better), sWASO = subjective wakefulness after sleep onset,

a: 対数変換による sSOL は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月時），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により行った。

b: sSE 及び sWASO は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により行った。

（表 2.7.3–15，表 2.7.3–20，及び表 2.7.3–23 を引用）

表 2.5.4-3 客観評価による睡眠潜時，睡眠効率，中途覚醒時間及び夜間後半部分の中途覚醒時間のベースラインからの変化量の P 値の要約（本薬群とプラセボ群の比較）：FAS，外国 304 試験

評価項目	本薬群	対照群	Day 29/30
			P 値 [a, b]
LPS	本薬 5 mg	プラセボ	0.0003
	本薬 10 mg	プラセボ	<0.0001
SE	本薬 5 mg	プラセボ	<0.0001
	本薬 10 mg	プラセボ	<0.0001
WASO	本薬 5 mg	プラセボ	<0.0001
	本薬 10 mg	プラセボ	<0.0001
WASO2H	本薬 5 mg	プラセボ	<0.0001
	本薬 10 mg	プラセボ	<0.0001

FAS = Full Analysis Set, LPS = latency to persistent sleep, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, SE = sleep efficiency, WASO = wake after sleep onset: minutes of wake from the onset of persistent sleep until "lights on", WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night: minutes of wake during the interval from 240 minutes after lights off until lights on

a: 対数変換による LPS は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は MNAR を仮定した多重代入法により行った。

b: SE，WASO 及び WASO2H は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は MNAR を仮定した多重代入法により行った。

（表 2.7.3–19，表 2.7.3–22，表 2.7.3–25 及び表 2.7.3–26 を引用）

2.5.4.5.1 夜間不眠症状に対する効果

主観評価による睡眠潜時（sSOL）及び客観評価による睡眠潜時（LPS）は，低値ほど改善傾向であることを示す。

主観評価による睡眠効率（sSE）及び客観評価による睡眠効率（SE）は，高値ほど改善傾向であることを示す。

主観評価による中途覚醒時間（sWASO）及び客観評価による中途覚醒時間（WASO）は低値ほど改善傾向であることを示す。

睡眠に関する有効性評価項目の定義は表 2.7.3-3 に示す。

2.5.4.5.1.1 入眠効果

2.5.4.5.1.1.1 国際共同 303 試験

主観評価による睡眠潜時（sSOL）

主要評価項目として，sSOL の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

本薬 5 mg 群の sSOL のベースライン時の中央値は 53.57 分，投与 6 ヵ月時の中央値は 22.29 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量の中央値は–21.81 分であった。本薬 10 mg 群の sSOL のベースライン時の中央値は 55.71 分，投与 6 ヵ月時の中央値は 23.57 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量の中央値は–28.21 分であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の sSOL の短縮はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比 0.732［P<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比 0.701［P<0.0001］）。

sSOL の短縮は投与初期（最初の 7 日［夜］［投与第 1 期における初回投与後 7 日間の平均値，以下同様］）から認められ，投与 1，3 ヵ月時においても本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（2.7.3.3.2.2.1 項）。

2.5.4.5.1.1.2 外国 304 試験

客観評価による睡眠潜時（LPS）

主要評価項目として，PSG による LPS の Day 29/30（Day 29 及び Day 30 の 2 日間の平均値，以下同様）におけるベースラインからの変化量を評価した。

本薬 5 mg 群の LPS のベースライン時の中央値は 33.13 分，Day 29/30 の中央値は 18.75 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量の中央値は–12.00 分であった。本薬 10 mg 群の LPS のベースライン時の中央値は 38.50 分，Day 29/30 の中央値は 19.25 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量の中央値は–16.25 分であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の LPS の短縮はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比 0.773［P=0.0003］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比 0.723［P<0.0001］）（2.7.3.3.2.2.2 項）。

主観評価による睡眠潜時（sSOL）

その他の副次評価項目として，sSOL の最初の 7 日（夜）（投与開始後 7 日間の平均値，以下同様），最後の 7 日（夜）（投与期終了前 7 日間の平均値，以下同様）におけるベースラインからの変化量を評価した。本薬の睡眠潜時に対する効果は，LPS 同様，sSOL でも確

認された。本薬 5 mg 及び 10 mg の sSOL の短縮はプラセボと比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］）（2.7.3.3.2.2.1 項）。

2.5.4.5.1.1.3 夜間覚醒後の再入眠までの時間（RSL）

外国 108 試験は 55 歳以上の健康成人を対象とした姿勢安定性，聴覚覚醒能，認知機能評価を主要又は副次目的とした試験であるが，探索的評価項目として RSL を評価した（試験デザイン等の詳細は 2.7.6.13 項参照）。RSL は，夜間覚醒後（治験薬投与後約 4 時間の夜間評価実施後）の再入眠時における睡眠潜時（分）である。

外国 108 試験ではプラセボ及びゾルピデム ER を対照薬としたが，本項では，プラセボと比較した結果の要約を述べ，ゾルピデム ER と比較した結果の要約は，2.5.4.8.1 項で述べる

Completer Analysis Set（全ての投与期の治験薬が投与された被験者）における RSL のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（中央値［最小値，最大値］）は，プラセボ群 0.5 分（–66 分，83 分），本薬 5 mg 群–18.0 分（–114 分，43 分），本薬 10 mg 群–25.0 分（–109 分，68 分）であった。

RSL のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群と本薬各群との比較については，いずれの本薬群ともプラセボ群との間に有意差が認められ（各 *P*<0.0001），その差は–22.5 分（本薬 5 mg 群–プラセボ群），–28.7 分（本薬 10 mg 群–プラセボ群）であり，RSL はプラセボ群に比べて本薬各群でより短縮した（2.7.3.3.2.2.3 項）。

2.5.4.5.1.2 睡眠維持効果

睡眠維持効果は，睡眠効率及び中途覚醒時間で評価した。

2.5.4.5.1.2.1 国際共同 303 試験

主観評価による睡眠効率（sSE）

重要な副次評価項目として，sSE の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

本薬 5 mg 群の sSE のベースライン時の平均値は 63.14%，投与 6 ヵ月時の平均値は 78.55%であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は 15.34%であった。本薬 10 mg 群の sSE のベースライン時の平均値は 62.03%，投与 6 ヵ月時の平均値は 76.53%であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は 15.55%であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の sSE の増加はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 4.549%［*P*=0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 4.667%［*P*<0.0001］）。

sSE の増加は投与初期（最初の 7 日［夜］）から認められ，投与 1，3 ヵ月時においても本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（2.7.3.3.2.3.1 項）。

主観評価による中途覚醒時間（sWASO）

重要な副次評価項目として，sWASO の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量

を評価した。

本薬 5 mg 群の sWASO のベースライン時の平均値は 132.77 分，投与 6 ヵ月時の平均値は 81.79 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は–51.45 分であった。本薬 10 mg 群の sWASO のベースライン時の平均値は 136.83 分，投与 6 ヵ月時の平均値は 86.38 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は–48.12 分であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の sWASO の短縮はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–17.474 分［*P*=0.0005］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–12.671 分［*P*=0.0105］）。

sWASO の短縮は投与初期（最初の 7 日［夜］）から認められ，投与 1 ヵ月時の本薬 5 mg 群及び 10 mg 群を除き，投与 3 ヵ月時においても本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（2.7.3.3.2.3.3 項）。

2.5.4.5.1.2.2 外国 304 試験

客観評価による睡眠効率（SE）

重要な副次評価項目として，PSG による SE の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量を評価した。

本薬 5 mg 群の SE のベースライン時の平均値は 68.36%，Day 29/30 の平均値は 81.29%であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は 12.93%であった。本薬 10 mg 群の SE のベースライン時の平均値は 67.85%，Day 29/30 の平均値は 81.99%であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は 14.09%であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の SE の増加はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 7.07［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 8.03［*P*<0.0001］）。

SE の増加は投与初期（Day 1/2）においても認められ，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］）（2.7.3.3.2.3.2 項）。

客観評価による中途覚醒時間（WASO）

重要な副次評価項目として，PSG による WASO の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量を評価した。

本薬 5 mg 群の WASO のベースライン時の平均値は 113.44 分，Day 29/30 の平均値は 69.10 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–43.89 分であった。本薬 10 mg 群の WASO のベースライン時の平均値は 114.83 分，Day 29/30 の平均値は 68.60 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–46.43 分であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10mg 群の WASO の短縮はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–23.96［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–25.35［*P*<0.0001］）。

WASO の短縮は投与初期（Day 1/2）においても認められ，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群，10 mg 群いずれも *P*<0.0001）（2.7.3.3.2.3.4 項）。

客観評価による夜間後半部分の中途覚醒時間（WASO2H）

米国における重要な副次評価項目（米国以外の地域では，その他の副次評価項目）として，PSG による WASO2H の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量を評価した。WASO2H は，消灯 240 分後から点灯までの中途覚醒時間の夜間後半部分と定義し，その間の中途覚醒時間を PSG で客観的に評価した。

本薬 5 mg 群の WASO2H のベースライン時の平均値は 76.60 分，Day 29/30 の平均値は 49.11 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–27.19 分であった。本薬 10 mg 群の WASO2H のベースライン時の平均値は 76.88 分，Day 29/30 の平均値は 48.15 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–28.84 分であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の WASO の短縮はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–16.41［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–17.76［*P*<0.0001］）。

WASO2H の短縮は投与初期（Day 1/2）においても認められ，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群，10 mg 群いずれも *P*<0.0001）（2.7.3.3.2.3.4 項）。

主観評価による睡眠効率，主観評価による中途覚醒時間

本薬の睡眠効率，中途覚醒時間に対する効果は，SE 及び WASO と同様に，sSE 及び sWASO でも確認された。

その他の副次評価項目として，sSE の最初の 7 日（夜），最後の 7 日（夜）におけるベースラインからの変化量を評価した。本薬 5 mg 群の sSE のベースライン時の平均値は 56.05%，最後の 7 日（夜）の平均値は 68.19%であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 12.92%であった。本薬 10 mg 群の sSE のベースライン時の平均値は 54.31%，最後の 7 日（夜）の平均値は 69.92%であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 16.12%であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の sSE の増加はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群［*P*=0.0005］，本薬 10 mg 群［*P*<0.0001］）。sSE の増加は投与初期（最初の 7 日［夜］）においても認められ，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5mg 群［*P*=0.0008］，本薬 10 mg 群［*P*<0.0001］）（2.7.3.3.2.3 項）。

その他の副次評価項目として，sWASO の最初の 7 日（夜），最後の 7 日（夜）におけるベースラインからの変化量を評価した。本薬 5 mg 群の sWASO のベースライン時の平均値は 166.76 分，最後の 7 日（夜）の平均値は 119.30 分であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は–44.51 分であった。本薬 10 mg 群の sWASO のベースライン時の平均値は 175.35 分，最後の 7 日（夜）の平均値は 117.08 分であり，最後の 7 日の（夜）ベースラインからの変化量は–57.96 分であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の sWASO の短縮はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群［*P*=0.0396］，本薬 10 mg 群［*P*=0.0002］）。sWASO の短縮は投与初期（最初の 7 日［夜］）においても認められ，本薬 5mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5mg 群［*P*=0.0093］，本薬 10 mg 群［*P*<0.0001］）（2.7.3.3.2.3 項）。

2.5.4.5.2 日中の機能改善効果

不眠症治療の目的の一つは，日中の機能を改善することにある。本薬の日中の機能改善効果の詳細は，2.7.3.3.2.7 項に示す。

2.5.4.5.2.1 不眠症重症度質問票（ISI）

不眠症重症度質問票（ISI）は 7 つの評価項目から構成される自己評価質問票であり，不眠の症状，重症度及び不眠による影響を評価する。夜間不眠症状に関する 3 つの評価（Item 1-3）と，日中の機能に関する 4 つの評価（Item 4-7）に分けることができる。5 ポイントのリッカート尺度を用いて各項目を評価し（0 は「問題なし」，4 は「非常に問題あり」），合計スコア 0～28 となる。

2.5.4.5.2.1.1 国際共同 303 試験

ISI 合計スコア（Item 1-7）は，プラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの投与群においても，ベースラインから減少（改善）した。投与 6 ヵ月時における ISI 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，本薬 5 mg 群では–9.9，本薬 10 mg 群では，–9.8 であった。本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較して，ISI 合計スコアを統計学的に有意に改善した（いずれの比較においても $P<0.0001$）。

同様に，ISI 日中の機能スコア（Item 4-7）もプラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの投与群においても，ベースラインから減少（改善）した。投与 6 ヵ月時における ISI 日中の機能スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，本薬 5 mg 群では–6.0，本薬 10 mg 群では–5.7 であった。本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較して，ISI 日中の機能スコアを統計学的に有意に改善した（いずれの比較においても $P<0.0001$）（2.7.3.3.2.7.1 項）。

2.5.4.5.2.1.2 外国 304 試験

ISI 合計スコアは，プラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの投与群においても，ベースラインから減少（改善）した。Day 31 における ISI 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，本薬 5 mg 群では–7.8，本薬 10 mg 群では–7.9 であった。本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較して，ISI 合計スコアを統計学的に有意に改善した（5 mg 群 $P=0.0001$，10 mg 群 $P<0.0001$）。

同様に，ISI 日中の機能スコアもプラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの投与群においても，ベースラインから減少（改善）した。Day 31 における ISI 日中の機能スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，本薬 5 mg 群では–4.8，本薬 10 mg 群では–4.8 であった。本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較して，ISI 日中の機能スコアを統計学的に有意に改善した（5 mg 群 $P=0.0006$，10mg 群 $P=0.0007$）（2.7.3.3.2.7.1 項）。

2.5.4.5.2.2 疲労重症度スケール（FSS）

2.5.4.5.2.2.1 国際共同 303 試験

本薬 5 mg 及び 10 mg は，投与 6 ヵ月時において，プラセボと比較して，FSS 合計スコア及び FSS 平均スコアを統計学的に有意に改善した（5 mg 群 $P=0.0134$，10 mg 群 $P=0.0128$）（2.7.3.3.2.7.2 項）。

2.5.4.5.2.2.2 外国 304 試験

本薬 5 mg 及び 10 mg は，Day 31 において，プラセボと比較して，FSS 合計スコア及び FSS 平均スコアを数値上改善したが，統計学的に有意ではなかった（2.7.3.3.2.7.2 項）。外国 304 試験と国際共同 303 試験では対象集団が異なっていること，及び外国 304 試験の投与期間（1 ヵ月間）では FSS を改善するには十分ではなかったかもしれないことが，FSS に関する結果が試験間で一致しなかった理由として考えられる。国際共同 303 試験には，入眠困難又は睡眠維持困難のうち 1 つ（又はそれ以上）を伴う患者を組み入れ，幅広い年齢層の患者を対象とし，外国 304 試験には，睡眠維持困難又は早朝覚醒を伴う患者（入眠困難の有無は問わない）を組み入れ，中高年齢層（55 歳以上）の患者を対象とした。

2.5.4.5.3 睡眠の質に対する効果及び翌日の持ち越し効果

睡眠の質に対する効果

睡眠の質の平均スコアは，国際共同 303 試験の投与 6 ヵ月時，外国 304 試験の最後の 7 日（夜）において，プラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの投与群においても，ベースラインから増加（改善）した。本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較して，国際共同 303 試験，外国 304 試験いずれにおいても，主要評価時点での睡眠の質を統計学的に有意に改善した（2.7.3.3.2.6 項）。

翌日の持ち越し効果

翌日の持ち越し効果を主観的に評価する目的で，被験者は眠気／覚醒のレベルを 1 から 9 のスケール（1 は「非常に悪い」，9 は「非常に良い」）により評価した。眠気／覚醒のレベルの平均スコアは，国際共同 303 試験の投与 6 ヵ月時，外国 304 試験の最後の 7 日（夜）において，プラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの投与群においても，ベースラインから増加（改善）した。本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較して，国際共同 303 試験，外国 304 試験いずれにおいても，主要評価時点での睡眠気／覚醒のレベルを統計学的に有意に改善した（2.7.3.3.2.6 項）。

2.5.4.5.4 自己報告式評価による不眠症に対する本薬の効果の印象（PGI-I）

国際共同 303 試験では投与 6 ヵ月時，外国 304 試験では Day 31 において，PGI-I を評価した。国際共同 303 試験，外国 304 試験いずれにおいても，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群において「睡眠が改善した」，「入眠に至るまでの時間が短縮した」，「総睡眠時間が増加した」と回答した被験者の割合は，プラセボ群よりも統計学的有意に多かった（いずれの比較においても $P<0.0001$）。さらに，国際共同 303 試験，外国 304 試験いずれにおいても，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の 50%超の被験者が「投与量が適切である」と回答し，本薬 10 mg 群で「投与量が多すぎる」と回答した被験者は 7%未満であった（2.7.3.3.2.8 項）。

2.5.4.5.5 試験間の結果の比較

本薬が，不眠症患者において入眠困難及び睡眠維持困難の両方に有効であることが，国際共同 303 試験及び外国 304 試験で一貫して示された。また，主観評価による不眠症状の改善効果は，客観評価によっても確認された。日中の機能改善効果等も，国際共同 303 試験及び外国 304 試験で一貫して示された。

本薬の入眠困難に対する改善効果について，国際共同 303 試験，外国 304 試験の睡眠日

誌で評価したデータから，本薬 5 mg 及び 10 mg は，投与早期から sSOL を統計学的に有意に改善し，その効果は持続することが示された。また，客観評価を行った外国 304 試験において，本薬 5 mg 及び 10 mg は，投与後最初の 2 日間から LPS を統計学的に有意に改善したことから，本薬の入眠困難に対する改善効果は，客観的評価によっても確認された。

本薬の睡眠維持困難に対する改善効果は，睡眠効率（SE 及び sSE）及び中途覚醒時間（WASO 及び sWASO）の各 2 つの評価項目で，一貫して確認された。国際共同 303 試験，外国 304 試験における睡眠日誌で評価したデータから，本薬 5 mg 及び 10 mg は，投与早期から，sSE 及び sWASO を統計学的に有意に改善し，その効果は持続することが示された。また，客観評価を行った外国 304 試験において，本薬 5 mg 及び 10 mg は，投与後最初の 2 日間から SE 及び WASO を統計学的に有意に改善したことから，本薬の睡眠維持困難に対する改善効果は，客観的評価によっても確認された。

一般的に，主観評価及び客観評価による夜間不眠症状の改善効果は，その他の評価（睡眠の質，PGI-I，ISI 合計スコア，ISI 日中の機能スコア）でみられる改善効果と関連付けて説明できる。患者の夜間不眠症状の改善が臨床的に意味のある改善であれば，睡眠の質が改善したと実感できる，と考えることができる。また，患者の夜間不眠症状が改善すれば，日中の覚醒度が高まり日中の機能の改善を実感できる，と考えることができる。

本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較して，睡眠の質，不眠症の重症度（ISI 合計スコア），日中の機能（ISI 日中の機能スコア）について，統計学的有意な改善を示した。また，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群において「睡眠が改善した」，「入眠に至るまでの時間が短縮した」，「総睡眠時間が増加した」と回答した被験者の割合は，プラセボ群よりも統計学的有意に多かった。これらの結果は国際共同 303 試験，外国 304 試験で一貫して確認されており，また，不眠症状に対する改善が両試験で一貫して確認されたことと矛盾なく説明できる。

2.5.4.5.6 部分集団における有効性解析

本薬の有効性プロファイルが，国際共同 303 試験及び外国 304 試験で一貫していると考えられたため，部分集団における有効性解析は，日本人患者が組み入れられた国際共同 303 試験で行った。

入眠効果及び睡眠維持効果に影響を及ぼす可能性のある部分集団として，年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上），性別（男性，女性），人種（White，Black，Asian，Other），地域（北米，欧州及びニュージーランド，アジア），BMI（18.5 未満，18.5 以上 25 未満，25 以上 30 以下，30 超）日本人／外国人の各部分集団，不眠症に併存する疾患の有無を対象に解析を実施した。部分集団における有効性の解析（類似性の比較）は，国際共同 303 試験の主要評価項目（投与 6 ヵ月時の sSOL），重要な副次評価項目（投与 6 ヵ月時の sSE 及び sWASO）及びその他の副次評価項目（最初の 7 日［夜］，投与 1，3 ヵ月時の sSOL，sSE 及び sWASO）に対応する評価項目，評価時点で検討した。部分集団における有効性の解析においては，欠測値の補完は行わず，missing at random（MAR）を仮定して解析を行った。その結果，これらの部分集団における sSOL，sSE 及び sWASO の結果は，全体集団の結果と概ね一致しており，本薬 5 mg 及び 10 mg は，入眠効果及び睡眠維持効果において，プラセボを上回る改善を示した（2.7.3.3.3.1 項）。

2.5.4.5.6.1 被験者背景別の部分集団解析

国際共同 303 試験

FAS（全体集団；949 例）を対象とした被験者背景別の部分集団解析は，事前に解析計画書で規定した以下の分類に基づき行った。投与 6 ヵ月時における解析結果（Forest Plot）を図 2.7.3–13（sSOL），図 2.7.3–14（sSE），図 2.7.3–15（sWASO）に示した。

なお，FAS（全体集団）の被験者背景の要約及び疾患特性の要約は 2.7.3.3.1.2 項に示した。

＜部分集団の分類＞

年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上），性別（男性，女性），人種（White，Black，Asian，Other），地域（北米，欧州及びニュージーランド，アジア），BMI（18.5 未満，18.5 以上 25 未満，25 以上 30 以下，30 超）

(1)主観評価による睡眠潜時（sSOL）

投与 6 ヵ月時における sSOL のプラセボ群に対する本薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）の最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）の点推定値は，ほとんどの部分集団で 1 未満であったことから，部分集団を通して一貫して良好な結果が示された。

(2)主観評価による睡眠効率（sSE）

投与 6 ヵ月時における sSE のプラセボ群に対する本薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）の最小二乗平均値の差（本薬–プラセボ）の点推定値は，ほとんどの部分集団でプラセボ群を上回る改善を示しており，部分集団を通して一貫して良好な結果が示された。

(3)主観評価による中途覚醒時間（sWASO）

投与 6 ヵ月時の sWASO におけるプラセボ群に対する本薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）の最小二乗平均値の差（本薬–プラセボ）の点推定値は，ほとんどの部分集団でプラセボ群を上回る改善を示しており，部分集団を通して一貫して良好な結果が示された。

2.5.4.5.6.2 日本人集団と外国人集団

本薬の臨床第 3 相試験として，国際共同 303 試験及び外国 304 試験を実施した。機構との合意に基づき，国際共同 303 試験に日本人患者を組み入れ，日本人患者と外国人患者における用量反応関係及び本薬に対する反応性が類似していることを確認した。なお，日本人症例は，機構相談の結果を踏まえ，161 例を組み入れた（目標は 140 例）。

日本人患者と外国人患者の被験者背景及び疾患特性の傾向は，男女比，体重・BMI，sWASO を除き，概ね一致していた（2.5.4.4 項）。

国際共同 303 試験の日本人集団と外国人集団の本薬の sSOL，sSE 及び sWASO に対する用量反応関係及び反応性は類似しており，国際共同 303 試験の全体集団の成績を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することは可能と考えた。

日本人集団及び外国人集団を対象とした部分集団解析の詳細は 2.7.3.3.3.2 項に示す。

(1)sSOL

日本人集団及び外国人集団を対象とした各評価時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，

5，6 ヵ月時）における sSOL の最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）の Forest Plot を図 2.7.3–16 に示した。

外国人と比較して，群間比（最小二乗幾何平均値の比［本薬／プラセボ］）の点推定値では，日本人集団の投与 1 ヵ月時の本薬 5 mg 群を除き，いずれの評価時点，用量群及び集団においても本薬群でプラセボ群を上回る改善を示しており，日本人集団と外国人集団で一貫した結果が得られた。

(2)sSE

日本人集団及び外国人集団を対象とした sSE の最小二乗平均値の差（本薬群–プラセボ群）の Forest Plot を図 2.7.3–17 に示した。

外国人と比較して，群間差の点推定値では，日本人集団の投与 1 ヵ月時の本薬 5 mg 群を除き，いずれの評価時点，用量群及び集団においても本薬群でプラセボ群を上回る改善を示しており，日本人集団と外国人集団で一貫した結果が得られた。

(3)sWASO

日本人集団及び外国人集団を対象とした sWASO の最小二乗平均値の差（本薬群–プラセボ群）の Forest Plot を図 2.7.3–18 に示した。

外国人と比較して，群間差の点推定値では，日本人集団の投与 1 ヵ月時の本薬 5 mg 群及び 10 mg 群を除き，いずれの評価時点，用量群及び集団においても本薬群でプラセボ群を上回る改善を示しており，日本人集団と外国人集団で一貫した結果が得られた。

2.5.4.5.6.3 不眠症に併存する疾患の有無

国際共同 303 試験について，症例報告書の合併症から以下の分類に基づき，不眠症に併存する疾患別の睡眠に関する有効性評価項目（sSOL，sSE，sWASO）の部分集団解析を行った。各併存疾患の解析対象例数（FAS）は表 2.7.3-32 に示した。なお，本部分集団解析では，特に各併存疾患を伴う不眠症の評価例数が少ないため，解釈には留意すべきと考えられた。

＜部分集団の分類＞

うつ病（depression），不安障害（anxiety disorders），胃食道逆流症（GERD），片頭痛（migraine），高血圧（hypertension），糖尿病（diabetes mellitus），腎機能障害（renal impairment）

各併存疾患の合併・既往については，症例報告書の Medical Historyand Current Medical Condition，腎機能障害（重度又は中等度）については治験薬投与前（スクリーニング及びベースライン）の臨床検査値に基づき，併存疾患の部分集団を規定した。うつ病，不安障害，胃食道逆流症，片頭痛，高血圧，糖尿病については MedDRA（version 21.0）の基本語に基づき，定義した（2.7.4.1.3.2 項）。

不眠症に併存する疾患の有る集団及び不眠症に併存する疾患の無い集団の被験者数は，それぞれ，468 例及び 481 例であった（FAS）。このうち，不眠症との関連が知られている精神疾患等で，かつ組み入れられた被験者数が比較的多かった併存疾患名及びその被験者数は，うつ病 112 例，不安障害 53 例，片頭痛 49 例，高血圧 284 例，糖尿病 81 例及び胃食

道逆流症 87 例であった。

不眠症に併存する疾患の有無別で部分集団解析を行った結果，いずれの用量群及び集団においても本薬群でプラセボ群を上回る改善を示しており，プラセボ群との差の 95%信頼区間は重複した。したがって，不眠症に併存する疾患の有無に関わらず一貫した結果が得られた。

不眠症に併存する疾患の有無別評価の詳細は 2.7.3.3.3.3 項に示す。

(1) sSOL

投与 6 ヵ月時における sSOL の最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）の Forest Plot を図 2.7.3–16 に示した。

併存疾患を伴う不眠症と伴わない不眠症ともに，sSOL の群間比（最小二乗幾何平均値の比［本薬／プラセボ］）の点推定値では，本薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）でプラセボ群を上回る改善を示し，さらにそれぞれの 95%信頼区間は重複していることからも，併存疾患の有無にかかわらず一貫した結果が得られた（図 2.7.3–19）。また，投与初期の最初の 7 日（夜），投与 1，3 ヵ月時においても同様な結果が得られた（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.9）。

各併存疾患（うつ病，不安障害，胃食道逆流症，片頭痛，高血圧，糖尿病）の sSOL の群間比の点推定値では，不安障害（本薬 5 mg 群；最初の 7 日［夜］，投与 1，3 ヵ月），糖尿病（本薬 10 mg 群；最初の 7 日［夜］）を除き，いずれの評価時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，3，6 ヵ月時）においても本薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）はプラセボ群を上回る改善を示しており，さらにそれぞれの 95%信頼区間は重複していることからも，併存疾患の有無にかかわらず一貫した結果が得られた（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 3.2.1.1.2）。

(2) sSE

投与 6 ヵ月時における sSE の最小二乗平均値の差（本薬–プラセボ）の Forest Plot を図 2.7.3–17 に示した。

併存疾患を伴う不眠症と伴わない不眠症ともに，sSE の群間差（最小二乗平均値の差［本薬–プラセボ］）の点推定値では，本薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）でプラセボ群を上回る改善を示し，さらにそれぞれの 95%信頼区間は重複していることからも，併存疾患の有無にかかわらず一貫した結果が得られた（図 2.7.3–20）。また，投与初期の最初の 7 日（夜），投与 1，3 ヵ月時においても同様な結果が得られた（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.10）。

各併存疾患（うつ病，不安障害，胃食道逆流症，片頭痛，高血圧，糖尿病）の sSE の群間差の点推定値では，うつ病（本薬 5 mg 群；投与 1 ヵ月時），不安障害（本薬 5，10 mg 群；投与 1 ヵ月時），片頭痛（本薬 10 mg 群；最初の 7 日［夜］，投与 1 ヵ月時）を除き，いずれの評価時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，3，6 ヵ月時）においても本薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）はプラセボ群を上回る改善を示しており，さらにそれぞれの 95%信頼区間は重複していることからも，併存疾患の有無にかかわらず一貫した結果が得られた（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 3.2.2.1.2）。

(3) sWASO

投与 6 ヵ月時における sWASO の最小二乗平均値の差（本薬–プラセボ）の Forest Plot を図 2.7.3–4 に示した。

併存疾患を伴う不眠症と伴わない不眠症ともに，sWASO の群間差（最小二乗幾何平均値の差［本薬-プラセボ］）の点推定値では，本薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）でプラセボ群を上回る改善を示しており，さらにそれぞれの 95%信頼区間は重複していることからも，併存疾患の有無にかかわらず一貫した結果が得られた（図 2.7.3–21）。また，投与初期の最初の 7 日（夜），投与 1，3 ヵ月時においても同様に併存疾患の有無にかかわらず一貫した結果が得られた（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.11）。

各併存疾患（うつ病，不安障害，胃食道逆流症，片頭痛，高血圧，糖尿病）の sWASO の群間差の点推定値では，うつ病（本薬 5，10 mg 群；投与 1 ヵ月時），不安障害（本薬 10 mg 群；最初の 7 日［夜］），胃食道逆流症（本薬 10 mg 群；投与 1 ヵ月時），片頭痛（本薬 10 mg 群；投与 1 ヵ月時），糖尿病（本薬 5 mg 群；最初の 7 日［夜］，投与 1 ヵ月時）を除き，いずれの評価時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，3，6 ヵ月時）においても本薬群（5 mg 群又は 10°mg 群）はプラセボ群を上回る改善を示しており，さらにそれぞれの 95%信頼区間は重複していることからも，併存疾患の有無にかかわらず一貫した結果が得られた（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 3.2.3.1.2）。

2.5.4.6 効果の発現

本薬の入眠効果及び睡眠維持効果は，服薬開始後，速やかに発現し，早ければ服薬初日から発現すること示された。外国 304 試験の結果，本薬は，LPS，SE 及び WASO を Day 1/2 から改善し，また国際共同 303 試験及び外国 304 試験の結果，本薬は，sSOL，sSE 及び sWASO を投与 1 週時から改善した。

2.5.4.7 効果の持続・耐性

国際共同 303 試験の成績から，本薬の入眠効果及び睡眠維持効果は投与 12 ヵ月時まで，減弱することなく，持続することが示された。不眠症患者の一部では，重症不眠，高齢，合併症，ストレスや性格要因などのため睡眠薬の長期服用が必要になるため（三島和夫，2014），本薬が長期服用後も耐性を形成しなかったことは，臨床上重要である。

sSOL，sSE 及び sWASO のベースラインからの変化量において，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の投与 1 ヵ月時にみられた改善効果は，投与 3 ヵ月時，投与 6 ヵ月時においてさらに大きくなる傾向を示したことから，本薬 5 mg 及び 10 mg の sSOL，sSE 及び sWASO に対する効果は，投与 6 ヵ月時まで，減弱することなく，持続した（図 2.7.3–22 から図 2.7.3–24）。さらに，投与 12 ヵ月時までの効果の持続性について，投与第 1 期にプラセボを服用した後，投与第 2 期に本薬 5 mg 群又は 10 mg 群のいずれかに無作為に割り付けられた被験者を含めた集団において，本薬 5 mg 及び 10 mg の sSOL，sSE 及び sWASO に対する効果は，投与 12 ヵ月時まで，減弱することなく，持続した（図 2.7.3–22 から図 2.7.3–24）。

効果の持続・耐性の詳細は 2.7.3.5 項に示す。

2.5.4.8 既存薬との比較

2.5.4.8.1 ゾルピデム ER との比較

本薬の不眠症治療薬としての臨床的位置づけを明確にする目的で，外国 304 試験及び外国 108 試験の実薬対照薬にゾルピデム ER を選択した（2.5.4.2.4 項）。

2.5.4.8.1.1 外国 304 試験

本薬 5 mg 及び 10 mg は，ゾルピデム ER と比較し，Day 1/2 及び Day 29/30 の LPS，SE，WASO 及び WASO2H を統計学的に有意に改善した（表 2.5.4-4）。

本薬 5 mg 及び 10 mg は，ゾルピデム ER と比較し，最初の 7 日及び投与 1 ヵ月時の sSOL を統計学的に有意に改善した（最初の 7 日［本薬 5 mg 群 P=0.0122，本薬 10 mg 群 P<0.0001］，投与 1 ヵ月時［本薬 5 mg 群 P=0.0176，本薬 10 mg 群 P<0.0001］）。なお，sSE 及び sWASO については，本薬各群とゾルピデム ER の間には統計学的な有意差は認められなかった。

なお，ゾルピデム ER 群とプラセボ群との比較において，最初の 7 日及び投与 1 ヵ月時の LPS を除き，ゾルピデム ER 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められたため，本試験の分析感度は十分であった。

ゾルピデム ER と比較した結果の詳細は，2.7.3.3.2.2 項から 2.7.3.3.2.4 項に示した。

表 2.5.4-4 客観評価による睡眠潜時，睡眠効率，中途覚醒時間及び夜間後半部分の中途覚醒時間のベースラインからの変化量の P 値の要約（本薬群とゾルピデム ER 群の比較）：FAS，外国 304 試験

評価項目	本薬群	対照群	Day 1/2	Day 29/30
			P 値 [a, b]	P 値 [a, b]
LPS	本薬 5 mg	ゾルピデム ER	0.0218	<0.0001
	本薬 10 mg	ゾルピデム ER	0.0006	<0.0001
SE	本薬 5 mg	ゾルピデム ER	0.0011	<0.0001
	本薬 10 mg	ゾルピデム ER	<0.0001	<0.0001
WASO	本薬 5 mg	ゾルピデム ER	0.0154	0.0073
	本薬 10 mg	ゾルピデム ER	<0.0001	0.0016
WASO2H	本薬 5 mg	ゾルピデム ER	0.0020	0.0038
	本薬 10 mg	ゾルピデム ER	<0.0001	0.0005

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, LPS = latency to persistent sleep, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, SE = sleep efficiency, WASO = wake after sleep onset: minutes of wake from the onset of persistent sleep until "lights on", WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night: minutes of wake during the interval from 240 minutes after lights off until lights on

a: 対数変換による LPS は，経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，投与群，投与時期（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値は MNAR を仮定して解析を行った。

b: SE，WASO 及び WASO2H は，経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，投与群，投与時期（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値は MNAR を仮定して解析を行った。

（表 2.7.3–19，表 2.7.3–22，表 2.7.3–25 及び表 2.7.3–26 を引用）

2.5.4.8.1.2 外国 108 試験

外国 108 試験は 55 歳以上の健康成人を対象とした姿勢安定性，聴覚覚醒能，認知機能評価を主要又は副次目的とした試験であるが，探索的評価項目として RSL を評価した（試験デザイン等の詳細は 2.7.6.13 項参照）。RSL は，夜間覚醒後（治験薬投与後約 4 時間の夜間

評価実施後）の再入眠時における睡眠潜時（分）である。

RSL のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群と本薬 10 mg 群との間に有意差が示され（*P*=0.0158），その差（ゾルピデム ER 群–本薬 10 mg 群）は 7.7 分であり，RSL はゾルピデム ER 群に比べて本薬 10 mg 群でより短縮した。なお，本薬 5 mg 群については，ゾルピデム ER 群に対する有意差は示されなかった。

RSL のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群とプラセボ群との間に有意差が認められたため，分析感度は十分であった。

2.5.4.8.2 効果の大きさ・臨床的意義

本薬の効果の大きさ・臨床的意義を考察するにあたり，American Academy of Sleep Medicine（AASM）の不眠症薬物治療のガイドライン（GL）（Sateia, et al., 2017）を参照した。

Sateia らは，米国の実臨床において不眠症治療に用いられる治療薬について，メタ解析により入眠効果及び睡眠維持効果のプラセボとの差（以下，エフェクトサイズ）を推定した。本 GL では，エフェクトサイズが，専門家の合議で定めた「臨床的意義のある効果の閾値」を上回った治療薬を，入眠困難型又は睡眠維持困難型不眠症に推奨する治療薬とし，一覧にしている。この一覧におけるエフェクトサイズは，いずれも PSG データに基づいている。「臨床的意義のある効果の閾値」は，LPS では 10 分，WASO では 20 分，客観的総睡眠時間（TST）は 20 分，と定義されている。Sateia らの報告にある一覧表から，日本で承認されている治療薬を抜粋して示した（表 2.5.4-5）。また，Sateia らの報告と同様に PSG で評価した外国 304 試験の成績から，Day 29/30（主要評価時点）における本薬 5 mg 及び 10 mg の入眠効果及び睡眠維持効果（プラセボとの差）を示した（表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-5 American Academy of Sleep Medicine による入眠困難型又は睡眠維持困難型不眠症に推奨される治療薬及び治療薬の効果の大きさ

入眠困難型不眠症に推奨される治療薬と効果の大きさ		
治療薬名	評価指標	プラセボとの平均値の差［95%信頼区間］
エスゾピクロン[a]	LPS	14 分［3，24］
ゾルピデム IR[b]	LPS	5～12 分［0，19］
トリアゾラム[c]	LPS	9 分［4，22］
ラメルテオン[d]	LPS	9 分［6，12］
睡眠維持困難型不眠症に推奨される治療薬		
治療薬名	評価指標	プラセボとの平均値の差[95%信頼区間］
エスゾピクロン[a]	WASO TST	10～14 分［2，18］ 28～57 分［18，76］
ゾルピデム IR[b]	WASO TST	25 分［18，33］ 29 分［11，47］
スボレキサント[e]	WASO TST	16～28 分［7，43］ 10 分［2，19］

Sateia et al., 2017 の Table 5 を一部改変して使用。治療薬名は 50 音順に示した。
IR = immedeate release , LPS = latency to persistent sleep, TST = total sleep time, WASO = wake after sleep onset
a：2 mg 及び 3 mg を投与した臨床試験のデータに基づく。b：10 mg を投与した臨床試験のデータに基づく。c：0.25 mg を投与した臨床試験のデータに基づく。d：8 mg を投与した臨床試験のデータに基づく。e：10 mg，15/20 mg，20 mg を投与した臨床試験のデータに基づく。

表 2.5.4-6 本薬の入眠効果及び睡眠維持効果（プラセボとの差）：FAS，外国 304 試験，Day 29/30（主要評価時点）

本薬投与群	評価指標	プラセボとの最小二乗平均値の差［95%信頼区間］
5 mg	LPS	10.52 分［6.35，14.69］[a]
10 mg	LPS	13.23 分［9.06，17.41］[a]
5 mg	WASO	23.96 分［17.95，29.98］[b]
10 mg	WASO	25.35 分［19.34，31.36］[b]
5 mg	TST	34.16 分［26.95，41.36］[b]
10 mg	TST	38.85 分［31.64, 46.05］[b]

LPS = latency to persistent sleep, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, TST = total sleep time, WASO = wake after sleep onset

a: 対数変換による LPS は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は MNAR を仮定した多重代入法により行った。

b, c:　WASO 及び TST は，　MMRM を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は MNAR を仮定した多重代入法により行った。

（表 2.7.3-19，表 2.7.3-25，添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.7 を引用）

本薬の入眠効果の臨床的意義

外国 304 試験の結果，Day 29/30（主要評価時点）における本薬 5 mg 及び 10 mg の LPS に対するエフェクトサイズは，それぞれ，10.52 分及び 13.23 分であり，プラセボに対して統計学的に有意であるとともに，臨床的意義のある効果の閾値（10 分）を上回った。

本薬の睡眠維持効果の臨床的意義

外国 304 試験の結果，Day 29/30（主要評価時点）における本薬 5 mg 及び 10 mg の WASO のエフェクトサイズは，それぞれ，23.96 分及び 25.35 分であり，プラセボに対して統計学的に有意であるとともに，臨床的意義のある効果の閾値（20 分）を上回った。Day 29/30（主要評価時点）における本薬 5 mg 本薬 10 mg の TST のエフェクトサイズは，それぞれ，34.16 分及び 38.85 分であり，プラセボに対して統計学的に有意であるとともに，臨床的意義のある効果の閾値（20 分）を上回った。

既存薬とのエフェクトサイズの比較

入眠効果（LPS のエフェクトサイズ）においては，本薬 5 mg よりも 10 mg の方が大きい傾向があり，本薬 5 mg 及び 10 mg の入眠効果は，点推定値及び 95%信頼区間の比較から，エスゾピクロン，ゾルピデム IR，トリアゾラム，ラメルテオンと同程度であると考えた。また，スボレキサントの LPS のエフェクトサイズは，2 つの臨床第 3 相試験の結果，8.1 分及び 0.3 分であり，いずれも臨床的意義のある効果の閾値を下回ったため，入眠困難型不眠症に推奨される治療薬に含まれていない。これに対し，本薬 5 mg 及び 10 mg の入眠効果は，臨床的意義のある効果の閾値を上回ったため，スボレキサントよりも大きいと考えられた。

睡眠維持効果（WASO 及び TST のエフェクトサイズ）は，本薬 5 mg よりも 10 mg の方が大きい傾向があり，本薬 5 mg 及び 10 mg の睡眠維持効果は，点推定値及び 95%信頼区間の比較から，エスゾピクロン，ゾルピデム IR，スボレキサントと同程度であると考えられた。また，トリアゾラムに関しては，WASO の報告はなく，TST のエフェクトサイズは 16 分であり，また，ラメルテオンの WASO のエフェクトサイズは 3.5 分であり，いずれも，臨床

的意義のある効果の閾値を下回ったため，睡眠維持困難型不眠症に推奨される治療薬に含まれていない。これに対し，本薬 5 mg 及び 10 mg の睡眠維持効果は，臨床的意義のある効果の閾値を上回ったため，トリアゾラム及びラメルテオンよりも大きいと考えられた。

以上より，本薬 5 mg 及び 10 mg は，入眠困難及び睡眠維持困難の両方に対して，臨床的に意義のある改善効果を有し，エフェクトサイズは既存薬と同等以上と考えられた。

なお，レンボレキサント及びスボレキサントは，OX1R 及び OX2R の両方に対し競合的拮抗を示す DORA であり，どちらの薬剤とも速やかに吸収されるが，本薬では臨床的に意義のある入眠効果が認められたのに対し，スボレキサントでは認められなかった。この違いが生じた理由を明確にすることはできないものの，OX2R への親和性の違いが考えられる。OX1R 及び OX2R への親和性について，スボレキサントが OX1R と OX2R を同程度に拮抗するのに対し，レンボレキサントは，覚醒／睡眠の調整や覚醒から non-REM 睡眠への移行により重要な役割を担っている OX2R により強い親和性を示し，さらに，OX2R への親和性は，スボレキサントよりレンボレキサントの方が強かった。また，レンボレキサントの OX2R に対する結合はスボレキサントより速かった（2.5.1.4.2 項）。

2.5.4.9 有効性の結論

2 つの第 3 相臨床試験（国際共同 303 試験及び外国 304 試験）及び 1 つの臨床薬理試験（外国 108 試験）を実施し，本薬の不眠症治療薬としての有効性をプラセボと比較した。

- 国際共同 303 試験及び外国 304 試験は，いずれも主要目的及び副次目的を達成し，本薬は，主観評価及び客観評価のいずれにおいても，入眠困難及び睡眠維持困難の両方に対して，統計学的に有意な改善効果を有することが確認された。
- 外国 108 試験の結果，本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較し，RSL を統計学的有意に短縮した。また，本薬 10 mg は，ゾルピデム ER と比較し，RSL を統計学的有意に短縮した。
- 全体集団で確認された本薬の有効性は，部分集団（年齢，性別，不眠症に併存する疾患の有無等）に関わらず，一貫して確認された。さらに，日本人患者が組み入れられた国際共同 303 試験においては，日本人集団と外国人集団の本薬の sSOL，sSE 及び sWASO に対する用量反応関係及び反応性は類似しており，全体集団の成績をもとに日本人患者における本薬の有効性を評価することは可能と考えた。
- 効果の大きさについては，入眠効果及び睡眠維持効果のいずれにおいても，AASM の GL における「臨床的に意義のある大きさ」を上回った。さらに，既存薬と本薬の効果の大きさについては，外国 304 試験で，本薬は，ゾルピデム ER と比較し，入眠困難及び睡眠維持困難の両方を統計学的に有意に改善したこと及びメタ解析結果に基づく類薬の効果の大きさとの比較検討により，本薬の効果の大きさは既存薬と同等以上と考えられた。
- 本薬の夜間不眠症状に対する効果は服用開始後速やかに発現し，耐性を形成することなく，投与 12 ヵ月まで持続した。
- 夜間不眠症状の改善に加え，本薬は，プラセボと比較し，統計学的有意に，日中の機能，睡眠の質，治療効果に関する主観的印象を改善した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

20 の臨床試験において本薬の安全性を評価し（表 2.7.4-1，表 2.7.4-2 及び表 2.7.4-3），本薬の不眠症患者に対する忍容性は良好であることが示された。

被験者数の合計は 3371 例であり，その内訳は，睡眠障害患者 2835 例，健康成人 512 例，肝機能障害患者 16 例及び腎機能障害患者 8 例であった。睡眠障害患者 2835 例の投与群別の内訳は，本薬群 1847 例，プラセボ群 714 例，ゾルピデム酒石酸塩即放性製剤（以下，ゾルピデム IR）群 11 例及びゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤（以下，ゾルピデム ER）群 263 例であった。

20 試験のうち，16 試験が臨床第 1 相試験であり，健康成人，不眠症患者及び特別な患者集団を対象に，本薬 1～200 mg を単回又は反復投与した。特別な患者において安全性を評価した試験として，肝機能障害患者対象試験，腎機能障害患者対象試験を実施した。不眠症治療薬に関連した安全性を評価した試験として，呼吸機能安全性評価試験（健康成人及び閉塞性睡眠時無呼吸患者対象），夜間覚醒時及び朝の起床時の姿勢安定性及び認知機能評価試験，路上における自動車運転技能評価試験，アルコールとの相互作用試験，健康成人の薬物使用経験者を対象とした薬物乱用傾向試験を実施した。不眠症患者を対象とした臨床第 2 相試験を 1 試験及び臨床第 3 相試験を 2 試験実施した。概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）（以下，ISWRD）を伴う軽度，中等度アルツハイマー型認知症（以下，AD-D）患者を対象とした臨床第 2 相試験も 1 試験実施した。本薬の臨床試験に組み入れられた被験者のうち，約 40%が高齢者（65 歳以上）であった。

2.5.5.2 安全性評価に用いた対象集団

本薬の安全性評価に主として用いた臨床第 3 相試験の対象集団を以下に示した。

<u>プラセボを対照とした安全性評価</u>

- 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照，並行群間比較）の全体集団の結果をもとに，本薬投与 6 ヵ月間までの安全性を評価した。また，日本人集団と全体集団の安全性の類似性を検討した。
- 外国 304 試験（プラセボ及びゾルピデム ER 対照，並行群間比較）の全体集団の結果をもとに，本薬投与 1 ヵ月間までの安全性を評価した。

<u>投与 12 ヵ月までの長期安全性評価</u>

- 国際共同 303 試験の投与期全体（投与第 1 期及び投与第 2 期）の全体集団の結果をもとに，本薬投与 12 ヵ月間まで長期安全性を評価した。また，日本人集団と全体集団の安全性の類似性を検討した。

2.5.5.3 全般的な暴露状況

暴露期間の平均値は，投与群間，日本人集団と全体集団の間に顕著な違いはなかった（2.7.4.1.2 項）。

2.5.5.3.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.3.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照，並行群間比較）

国際共同 303 試験の投与第 1 期は 6 ヵ月間であり，第 1 期終了時の来院日は 6 ヵ月±7 日と規定した。安全性解析対象集団全体を対象とした暴露期間の平均値は，プラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で同程度（151.9～162.6 日）であった（表 2.7.4-7）。日本人集団の暴露期間の平均値はプラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で同程度（163.3～166.4 日）であり，安全性解析対象集団全体の結果とも類似していた（表 2.7.4-8）。

2.5.5.3.1.2 外国 304 試験

外国 304 試験の投与期は 30 日（許容範囲 28～35 日）であった。安全性解析対象集団全体を対象とした暴露期間の平均値はプラセボ群，ゾルピデム ER 群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で同程度（29.4～30.1 日）であった。また，暴露期間 4 週以上であった被験者の割合は 4 投与群で 93.3%～95.9%と高かった（表 2.7.4-11）。

2.5.5.3.2 投与 12 ヵ月までの長期安全性評価

2.5.5.3.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期は，通算 12 ヵ月間であった。本薬投与例全体を対象とした暴露期間の平均値は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例でそれぞれ 260.5 日及び 245.2 日と同程度であった（表 2.7.4-9）。日本人集団の暴露期間の平均値は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例でそれぞれ 269.4 日及び 272.5 日と同程度であった（表 2.7.4-10）。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の要約

2.5.5.4.1.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.4.1.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照，並行群間比較）

国際共同 303 試験の投与第 1 期における全体集団及び日本人集団の有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示した。

<u>全体集団</u>

有害事象の発現率は，プラセボ群 62.7%，本薬 5 mg 群 61.1%，10 mg 群 59.6%であり，投与群間で同程度であった。副作用の発現率は，プラセボ群 13.8%，本薬 5 mg 群 24.8%，10 mg 群 29.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率は，プラセボ群 3.8%，本薬 5 mg 群 4.1%，10 mg 群 8.3%であり，プラセボ群と比べて本薬各群では高かった。重篤な有害事象の発現率は，プラセボ群 1.6%，本薬 5 mg 群 2.2%，10 mg 群 2.9%であり，死亡の報告はなかった。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であり，また，高度の有害事象の発現率は，投与群間で同程度であった（2.7.4.2.1 項）。本薬 5 mg 及び 10 mg の投与 6 ヵ月までの忍容性，安全性は良好であった。

日本人集団

有害事象の発現率は，プラセボ群 48.1%，本薬 5 mg 群 24.5%，10 mg 群 48.1%であり，本薬 5 mg 群では発現率が低かったが，プラセボ群と本薬 10 mg 群の発現率は同程度であった。副作用の発現率は，プラセボ群 1.9%，本薬 5 mg 群 9.4%，本薬 10 mg 群 14.8%であり，用量依存的に増加する傾向を示した。高度な有害事象は認められなかった。死亡例，重篤な有害事象の発現は認められなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群及び本薬 5 mg 群では認められず，本薬 10 mg 群で 3.7%に認められた（2.7.4.2.1 項）。本薬 5 mg 及び 10 mg の投与 6 ヵ月までの忍容性，安全性は良好であった。

全体集団と日本人集団の比較

全体集団及び日本人集団における有害事象の要約に基づく本薬の安全性プロファイルは同様であり，本薬 5 mg 及び 10 mg の投与 6 ヵ月間までの忍容性及び安全性は良好であった。

日本人集団における有害事象の発現率は，全体集団よりも低かった。一方で，日本人集団，全体集団のいずれにおいても，投与中止に至った有害事象の発現率は，プラセボ群及び 5 mg 群と比べて 10 mg 群では高かった。また，日本人集団においては高度の有害事象，死亡，重篤な有害事象は認められず，全体集団においても，有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であり，死亡は認められず，重篤な有害事象の発現率は低かった。

表 2.5.5-1 有害事象の概要（安全性解析対象集団［全体集団］及び日本人集団，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群（319 例）	5 mg 群（314 例）	10 mg 群（314 例）	プラセボ群（54 例）	5 mg 群（53 例）	10 mg 群（54 例）
有害事象	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)	26 (48.1)	13 (24.5)	26 (48.1)
副作用	44 (13.8)	78 (24.8)	91 (29.0)	1 (1.9)	5 (9.4)	8 (14.8)
高度な有害事象	10 (3.1)	13 (4.1)	8 (2.5)	0	0	0
重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)	0	0	0
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	5 (1.6)	6 (1.9)	9 (2.9)	0	0	0
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	1 (0.3)	0	0	0	0
用量調整に至った有害事象	18 (5.6)	25 (8.0)	33 (10.5)	1 (1.9)	0	2 (3.7)
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)
投与中断に至った有害事象	7 (2.2)	13 (4.1)	8 (2.5)	1 (1.9)	0	0

発現例数（発現率%）

（表 2.7.4–20 及び表 2.7.4–21 を引用）

2.5.5.4.1.1.2 外国 304 試験

外国 304 試験の安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示した。

安全性解析対象集団全体における有害事象の発現率は，プラセボ群 25.4%，ゾルピデム ER 群 35.4%，本薬 5 mg 群 27.8%及び 10 mg 群 30.6%であり，プラセボ群と比較して，本薬

各群の発現率は同程度であったが，ゾルピデム ER 群ではやや高かった。副作用の発現率は，プラセボ群 7.7%，ゾルピデム ER 群 15.2%，本薬 5 mg 群 11.3%及び 10 mg 群 14.6%であり，プラセボ群と比較して実薬各群の方が高かった。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であり，また，高度の有害事象の発現率は低く，かつ投与群間で同程度であった。重篤な有害事象は，プラセボ群及び本薬 10 mg 群には認められず，ゾルピデム ER 群 1.5%及び本薬 5 mg 群 0.8%に認められた。本治験において死亡例は認められなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1.0%，ゾルピデム ER 群 2.7%，本薬 5 mg 群 0.8%，10 mg 群 0.8%に認められ，プラセボ群と比較して，本薬群の発現率は同程度であったが，ゾルピデム ER 群では高かった（2.7.4.2.1 項）。以上より，本薬 5 mg 及び本薬 10 mg の投与 1 ヵ月までの忍容性，安全性は良好であった。

表 2.5.5-2 有害事象の概要（安全性解析対象集団，外国 304 試験）

	プラセボ群（209 例）	ゾルピデム ER 群（263 例）	5 mg 群（266 例）	10 mg 群（268 例）
有害事象	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)
副作用	16 (7.7)	40 (15.2)	30 (11.3)	39 (14.6)
高度な有害事象	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
重篤な有害事象	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
死亡	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
生命を脅かす	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0
用量調整に至った有害事象	2 (1.0)	8 (3.0)	3 (1.1)	3 (1.1)
投与中止に至った有害事象	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
投与中断に至った有害事象	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0

発現例数（発現率%）

（表 2.7.4–24 を引用）

2.5.5.4.1.1.3 国際共同 303 試験の投与第 1 期と外国 304 試験の比較

国際共同 303 試験の投与第 1 期の暴露期間は約 160 日，外国 304 試験の暴露期間は約 30 日であり，試験デザインの違いから，両試験間には暴露状況に差があるため単純な比較はできないものの，両試験における有害事象の概要に基づく本薬の安全性プロファイルは同様であり，本薬の忍容性及び安全性は良好であった。

両試験いずれにおいても，有害事象の発現率はプラセボ群及び本薬各群の間に顕著な差は認められず，副作用の発現率は，プラセボ群と比べて本薬各群では高かった。また，両試験いずれにおいても，死亡は認められず，高度な有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低く，プラセボ群及び本薬各群の間に顕著な差は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は，外国 304 試験ではプラセボ群及び本薬群の間に顕著な差は認められなかったが，国際共同 303 試験の投与第 1 期では，プラセボ群及び 5 mg 群と比べて 10 mg 群では発現率が高かった。

2.5.5.4.1.2 投与 12 ヵ月までの長期安全性

2.5.5.4.1.2.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期（本薬投与例）

国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期における全体集団及び日本人集団の有害事象の概要を表 2.5.5-3 に示した。

全体集団

本薬長期投与時の有害事象の発現率は，本薬 5 mg 投与例 66.9%，10 mg 投与例 66.1%であり，両投与量間で同程度であった。有害事象の重症度の多くは，軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は本薬 5 mg 投与例 5.6%，本薬 10 mg 投与例 3.4%，副作用の発現率は本薬 5 mg 投与例 26.6%，10 mg 投与例 29.7%，重篤な有害事象の発現率は，本薬 5 mg 投与例 4.0%，10 mg 投与例 3.7%であり，いずれも両投与量間で同程度であった。本治験において死亡例は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は，本薬 5 mg 投与例 5.1%，10 mg 投与例 9.4%であり，5 mg 投与例と比べて 10 mg 投与例の方が高かった（2.7.4.2.1 項）。以上より，本薬 5 mg 及び 10 mg の長期投与の忍容性，安全性は良好であった。

日本人集団

本薬長期投与時の日本人集団において，有害事象の発現率は本薬 5 mg 投与例 43.6%，10 mg 投与例 54.5%，副作用の発現率は本薬 5 mg 投与例 14.1%，10 mg 投与例 18.2%であり，いずれも，本薬 5 mg 投与例と比べて，本薬 10 mg 投与例の方が高かった。有害事象の重症度の多くは，軽度又は中等度であった。高度な有害事象は，本薬 5 mg 投与例，10 mg 投与例に各 1 例（1.3%）認められただけであった。重篤な有害事象は，本薬 5 mg 投与例で 1 例（1.3%），10 mg 投与例で 2 例（2.6%）に認められた。本治験において死亡例は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は，本薬 5 mg 投与例 1.3%，10 mg 投与例 2.6%であった（2.7.4.2.1 項）。以上より，本薬 5 mg 及び 10 mg の長期投与の忍容性，安全性は良好であった。

全体集団と日本人集団の比較

全体集団及び日本人集団における有害事象の要約に基づく本薬の長期安全性プロファイルは同様であり，本薬 5 mg 及び本薬 10 mg の投与 12 ヵ月間までの忍容性及び安全性は良好であった。

本薬長期投与時の日本人集団における有害事象の発現率は，全体集団よりも低かった。一方で，日本人集団，全体集団のいずれにおいても，副作用の発現率及び投与中止に至った有害事象は本薬 5 mg 投与例と比べて，本薬 10 mg 投与例の方が高かった。また，日本人集団，全体集団のいずれにおいても，有害事象の重症度の多くは，軽度又は中等度であり，死亡は認められず，重篤な有害事象の発現率は低かった。

表 2.5.5-3 有害事象の概要（本薬投与例［全体集団及び日本人集団］，国際共同 303 試験［投与第 1 期及び第 2 期］）

	全体集団		日本人集団	
	5 mg 投与例（447 例）	10 mg 投与例（437 例）	5 mg 投与例（78 例）	10 mg 投与例（77 例）
有害事象	299 (66.9)	289 (66.1)	34 (43.6)	42 (54.5)
副作用	119 (26.6)	130 (29.7)	11 (14.1)	14 (18.2)
高度な有害事象	25 (5.6)	15 (3.4)	1 (1.3)	1 (1.3)
重篤な有害事象	18 (4.0)	16 (3.7)	1 (1.3)	2 (2.6)
死亡	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	18 (4.0)	16 (3.7)	1 (1.3)	2 (2.6)
生命を脅かす	0	1 (0.2)	0	0
入院又は入院期間の延長	15 (3.4)	16 (3.7)	1 (1.3)	2 (2.6)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	1 (0.2)	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	4 (0.9)	0	0	0
用量調節に至った有害事象	46 (10.3)	57 (13.0)	4 (5.1)	5 (6.5)
投与中止に至った有害事象	23 (5.1)	41 (9.4)	1 (1.3)	2 (2.6)
投与中断に至った有害事象	24 (5.4)	20 (4.6)	3 (3.8)	3 (3.9)

発現例数（発現率%）

（表 2.7.4–22 及び表 2.7.4–23 を引用）

2.5.5.4.2 主な有害事象

主な有害事象の定義は，プラセボを対照とした国際共同 303 試験の投与第 1 期及び外国 304 試験においては，「いずれかの本薬群で発現率が 2%以上，かつプラセボ群より発現率が高かった有害事象」とし，プラセボを対照としない国際共同 303 試験の投与第 1 期及び第 2 期においては，「いずれかの投与量で発現率が 2%以上の有害事象」とした。

以下の検討により，本薬の投与により発現しうる主な有害事象は，傾眠，疲労及び睡眠時麻痺と考えられた。

2.5.5.4.2.1 プラセボを対照とした安全性

2.5.5.4.2.1.1 国際共同 303 試験の投与第 1 期（プラセボ対照，並行群間比較）

全体集団の主な有害事象及び副作用を表 2.5.5-4 に，また，日本人集団の主な有害事象及び副作用を表 2.5.5-5 に示す。

全体集団

- 最も発現率が高かった有害事象は傾眠であった。発現率は，プラセボ群 1.6%，本薬 5 mg 群 8.6%及び 10 mg 群 13.1%であり，用量依存的に増加する傾向を示した。傾眠は，副作用としても発現率が最も高く，用量依存的に増加する傾向を示した。
- 2 番目に発現率が高かった有害事象は頭痛であったが，用量依存的に増加する明確な傾向はなく，副作用としての発現率も，プラセボ群と本薬各群で顕著な違いはなかった。
- 3 番目に発現率が高かった有害事象はインフルエンザであったが，用量依存的に増加する明確な傾向はなく，また，副作用としての報告はなかった。
- 上気道感染，背部痛，尿路感染，胃腸炎，悪心及び関節痛は，用量依存的に増加する明確な傾向はなく，また，副作用としての報告はないか，又はプラセボ群と本薬各群で発現率の顕著な違いはなかった。

- 疲労の有害事象の発現率は，プラセボ群 0.3%，本薬 5 mg 群 3.8%，10 mg 群 3.5%，また，副作用の発現率は，プラセボ群 0.3%，本薬 5 mg 群 3.2%，10 mg 群 2.5%であり，本薬各群の間には顕著な違いはなかったが，プラセボ群よりも本薬各群の方が高かった。
- 悪夢の有害事象の発現率は，プラセボ群 0.3%，本薬 5 mg 群 1.3%，10 mg 群 2.2%，また，副作用の発現率は，プラセボ群 0.3%，本薬 5 mg 群 1.0%，10 mg 群 2.2%であり，プラセボ群と比べて本薬各群ではやや高かった。

以上より，全体集団における投与 6 ヵ月間までの結果からは，傾眠，疲労及び悪夢が，本薬の投与により発現しうる主な有害事象であると考えられた。傾眠，疲労及び悪夢の重症度の多くは，軽度又は中等度であった。これらの事象のうち，重症度が高度と判定された有害事象は，悪夢（本薬 5 mg 群 1 例，10 mg 群 1 例）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.5.1 参照）。

表 2.5.5-4 主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団［全体集団］，国際共同 303 試験［投与第 1 期］）

MedDRA version 21.0 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)	プラセボ群 (319 例)	5 mg 群 (314 例)	10 mg 群 (314 例)
全ての有害事象/副作用	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)	44 (13.8)	78 (24.8)	91 (29.0)
傾眠	5 (1.6)	27 (8.6)	41 (13.1)	4 (1.3)	27 (8.6)	40 (12.7)
頭痛	21 (6.6)	28 (8.9)	21 (6.7)	11 (3.4)	12 (3.8)	12 (3.8)
インフルエンザ	15 (4.7)	15 (4.8)	16 (5.1)	0	0	0
上気道感染	10 (3.1)	13 (4.1)	11 (3.5)	0	1 (0.3)	0
疲労	1 (0.3)	12 (3.8)	11 (3.5)	1 (0.3)	10 (3.2)	8 (2.5)
背部痛	8 (2.5)	12 (3.8)	9 (2.9)	0	0	0
尿路感染	7 (2.2)	4 (1.3)	9 (2.9)	0	0	0
胃腸炎	4 (1.3)	5 (1.6)	7 (2.2)	0	0	0
悪夢	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (2.2)	1 (0.3)	3 (1.0)	7 (2.2)
悪心	3 (0.9)	8 (2.6)	4 (1.3)	0	4 (1.3)	1 (0.3)
異常な夢	6 (1.9)	7 (2.2)	4 (1.3)	5 (1.6)	7 (2.2)	4 (1.3)
関節痛	9 (2.8)	14 (4.5)	3 (1.0)	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
発現例数（発現率%）
いずれかの本薬群で発現率 2%以上かつプラセボ群より発現率が高かった有害事象

（表 2.7.4-26 を引用）

日本人集団

- 最も発現率が高かった有害事象は傾眠であり，発現率は，プラセボ群 0%，本薬 5 mg 群 7.5%及び 10 mg 群 11.1%であり，用量依存的に増加する傾向を示した。
- 2 番目に発現率が高かった有害事象は，睡眠時麻痺及び靭帯捻挫であった。
- 睡眠時麻痺の有害事象は，プラセボ群，本薬 5 mg 群では認められず，10 mg 群で 2 例（3.7%）に認められ，1 例（1.9%）は副作用であった。
- 靭帯捻挫の有害事象の発現率は，睡眠時麻痺と同様であったが，副作用は認められなかった。

以上より，日本人集団の結果からは，傾眠及び睡眠時麻痺が，本薬の投与により発現しうる主な有害事象であると推定された。傾眠及び睡眠時麻痺の重症度は，軽度であった。