ボ群／ゾルピデム ER 群間の統計学的有意差を検出することができる。

表 2.7.3-5 症例数の算出（外国 304 試験）

評価項目（検定）	推定投与群間差	推定標準偏差	検出力
対数変換（LPS）；本薬 5 mg 群のプラセボ群との比較	–0.75	0.9	>95%
対数変換（LPS）；本薬 10 mg 群のプラセボ群との比較	–1.15	0.9	>95%
SE；本薬 5 mg 群のプラセボ群との比較	5%	14%	>95%
SE；本薬 10 mg 群のプラセボ群との比較	7%	14%	>95%
WASO；本薬 5 mg 群のプラセボ群との比較	–10 分	55 分	48%
WASO；本薬 10 mg 群のプラセボ群との比較	–15 分	55 分	81%
WASO2H；本薬 5 mg 群のゾルピデム ER 群との比較	–8 分	38 分	65%
WASO2H；本薬 10 mg 群のゾルピデム ER 群との比較	–11 分	38 分	89%

LPS = latency to persistent sleep, SE = sleep efficiency, WASO = wake after sleep onset, WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night.
投与群間差及び標準偏差は外国 201 試験に基づいて推定した。

有効性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，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。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。

有効性の副次評価項目の解析

Day 1/2，Day 29/30 における平均 SE，WASO2H 及び平均 WASO のベースラインからの変化量は，MNAR であると想定し，MI を用いた pattern mixture モデルを用いて解析した。対比を用いて投与群間の比較を行った。最小二乗平均値の群間差及びその 95%信頼区間，並びに *P* 値も算出した。本薬 10 mg 群及び 5 mg 群の WASO2H をゾルピデム ER 群と比較することは，米国を除く全ての申請（日本など）において探索的な評価項目とみなすこととした。

その他の副次評価項目（ベースラインからの変化量における平均値；Day 1/2 における LPS，SE，WASO2H 及び WASO の各平均値，Day 1/2，Day 29/30 における TST の平均値，投与期［最初の 7 日間（夜）及び最後の 7 日間（夜）］における sSOL，sWASO，sSE 及び sTST の各平均値）は MAR であると想定した MMRM によって解析した。

レスポンダーの割合を地域及び年齢区分で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した（各本薬群のプラセボ群又はゾルピデム ER 群との比較）。本解析は睡眠日誌に基づく sSOL 及び sWASO においても，同様な方法でレスポンダーの割合を解析した（投与期の最初の 7 日間［夜］及び最後の 7 日間［夜］）。

Day 31 における ISI の合計スコア（日中の活動機能に関する 4 項目）のベースラインからの変化量，Day 31 における FSS の合計スコアは，対応するベースライン，年齢区分，地域及び投与群で調整した共分散分析を用いて解析した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では，有効性の主な結果（主要評価項目，重要な副次評価項目）を記述し，詳細な結果は 2.7.6.17.7 項（外国 201 試験），2.7.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3 項（国際共同 303 試験，外国 304 試験）に示した。

2.7.3.2.1 外国 201 試験

無作為化された 291 例（プラセボ群 56 例，本薬群 235 例）は，全例 FAS（有効性の主要解析対象集団）として採用した。

本治験では，本薬の至適用量を，SE と KSS に基づいて決定することを主要目的とした。投与前（Day –9 から Day –3 のうちの 2 日間の平均値）から投与後（Day 14 と Day 15 の平均値）の SE の平均変化量はプラセボ群，本薬 1，2.5，5，10，15，25 mg 群でそれぞれ 12.3%，17.5%，20.7%，21.0%，21.7%，21.2%，21.4%であり，本薬 2.5，5，10，15，25 mg 群でプラセボ群に対する有意な増加がみられた（それぞれ P=0.0380，P=0.0008，P<0.0001，P<0.0001，P<0.0001；共分散分析）。SE は本薬 2.5 mg 以上の用量でプラセボに比べて有意な効果がみられた。

KSS スコアは本薬の用量の増加に伴って高くなり，投与前（Day 1 の起床 1 時間後）から投与後（Day 2 と Day 3 の起床 1 時間後の平均値，及び Day 15 と Day 16 の起床 1 時間後の平均値）の変化量において本薬 25 mg 群はプラセボ群に比べて有意な影響がみられた（本薬 25 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ 0.47［P=0.0393；共分散分析］，0.68［P=0.0063；共分散分析］）。

有効性評価では SE，LPS は本薬 2.5 mg 以上，WASO は 10 mg 以上の用量でプラセボに比べて有意な効果がみられた。また，PSG による客観的評価と睡眠日誌による主観的評価の結果はほぼ同様であった。KSS による翌日の眠気の評価では，本薬 25 mg 群はプラセボ群に比べて有意な影響がみられた。申請者は SE，LPS では本薬 2.5 mg 以上の用量で効果がみられたが，WASO による睡眠維持の効果を検証することは難しいと判断し，国際共同 303 試験及び外国 304 試験では本薬の用量として 5 mg 及び 10 mg を設定することとした。

2.7.3.2.2 国際共同 303 試験

無作為化された 971 例（プラセボ群 325 例，本薬 5 mg 群 323 例，本薬 10 mg 群 323 例）のうち，949 例（プラセボ群 318 例，本薬 5 mg 群 316 例，本薬 10 mg 群 315 例）を FAS（有効性の主要解析対象集団）として採用した。

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主要評価項目とした。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は–28.21 分であった。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は–21.81 分であった。これらの本薬 10 mg 群及び 5 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 10mg 群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比 0.701［*P*<0.0001］，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］）。

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重要な副次評価項目とした。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。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。これらの本薬 10 mg 群及び 5 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 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 4.667%［*P*<0.0001］，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］）。

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重要な副次評価項目とした。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。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。これらの本薬 10 mg 群及び 5 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 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］，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］）。

2.7.3.2.3 外国 304 試験

無作為化された 1006 例（プラセボ群 208 例，本薬 5 mg 群 266 例，本薬 10 mg 群 269 例，ゾルピデム ER 群 263 例）の全例を FAS（有効性の主要解析対象集団）として採用した。

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主要評価項目とした。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は–16.25 分であった。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は–12.00 分であった。これらの本薬 10 mg 群及び 5 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 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］，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］）。

SE の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量を重要な副次評価項目とした。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。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。これらの本薬 10 mg 群及び 5 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 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 8.03%［*P*<0.0001］，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］）。

WASO の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量を重要な副次評価項目とした。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。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。これらの本薬 10 mg 群及び 5 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 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–25.35 分［*P*<0.0001］，本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–23.96 分［*P*<0.0001］）。

なお，本治験では上記の有効性評価項目（LPS，SE，WASO）について，ゾルピデム ER 群においてもプラセボ群に対して統計学的有意に改善したことから，本治験の分析感度は十分であったことが示された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では有効性評価に用いた第 3 相試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）及び外国 108 試験（2.7.3.3.2.2.3 項）のデータを示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本薬の有効性は，不眠症患者を対象に評価した。

国際共同 303 試験，外国 304 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3-6 に示した。両試験の組み入れ基準は概ね一致していた。

両試験ともに，国内でも一般的な DSM-5 の不眠障害の診断基準に合致する被験者を組み入れ，不眠症における本薬の有効性を評価した。DSM-5 では，3 つの夜間不眠症状（入眠困難，睡眠維持困難，早朝覚醒）のうち，少なくとも一つを有することが診断基準に定められている。また，入眠困難は年齢層を問わず 20%弱の成人にみられ，中高年齢層では，睡眠維持困難が 3 割前後の成人にみられる（Kaneita, et al., 2005）。そこで，国際共同 303 試験には，夜間不眠症状のうち 1 つ（又はそれ以上）を伴う患者を組み入れ，幅広い年齢層（18 歳以上）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。

現在，国内で承認されている不眠症治療薬は，DSM-IV 以前の診断基準で治験を実施し，組み入れ基準において，DSM-IV に従い，不眠に併存する疾患を有する「二次性不眠症」と「原発性不眠症」を区別した。一方，DSM-5 では，これらを区別することなく，不眠障害と診断し，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。このような疾患概念及び治療方針を踏まえ，両試験ともに，併存疾患を伴う不眠症患者（うつ病，不安障害，生活習慣病等）を組み入れた。これらの併存疾患を伴う不眠症患者の部分集団解析の結果は 2.7.3.3.3.3 項に示した。

表 2.7.3-6 有効性を評価した臨床試験の主な選択基準及び除外基準（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

国際共同 303 試験	外国 304 試験
主な選択基準	
性別不問，18 歳以上の患者	男性 65 歳以上，女性 55 歳以上
sSOL が 30 分以上である夜が週に 3 夜以上，かつ／又は sWASO 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	sWASO 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 WASO 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
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スクリーニング期（導入期前及びベースライン前）に確認された患者	通常の総就床時間が 7～9 時間，通常の就床時刻が 21 時～0 時の間，通常の起床時刻が 5 時～9 時の間であることがスクリーニング時に確認された患者
スクリーニング時及びベースライン時に ISI スコアが 15 以上である患者	スクリーニング時及び導入期に ISI スコアが 13 以上である患者
主な除外基準	
不眠症以外の睡眠障害が診断されている患者，ナルコレプシーや睡眠時随伴症が疑われる患者	不眠症以外の睡眠障害が診断されている患者，ナルコレプシーや睡眠時随伴症が疑われる患者
1 年以内に診断目的の PSG を実施し，下記に該当する患者 18 歳～64 歳：AHI が 10 以上又は PLMAI が 10 以上 65 歳以上：AHI が 15 を超える又は PLM AI が 15 を超える	スクリーニング時の PSG で AHI が 15 を超える又は PLMAI が 15 を超える
スクリーニング時の BDI-II の合計スコアが 19 を超える患者	スクリーニング時の BDI-II の合計スコアが 19 を超える患者
スクリーニング時の BAI の合計スコアが 15 を超える患者	スクリーニング時の BAI の合計スコアが 15 を超える患者
習慣的に昼寝をすることが 1 週間に 3 回を超える患者	習慣的に昼寝をすることが 1 週間に 3 回を超える患者
アルコール：週に 14 杯を超える（女性）又は週に 21 杯を超える（男性），あるいはアルコールの摂取を制限することに同意しない患者	アルコール：週に 14 杯を超える（女性）又は週に 21 杯を超える（男性），あるいはアルコールの摂取を制限することに同意しない患者
被験者の安全性又は評価に影響を及ぼす可能性がある，臨床上問題となる疾病／慢性疼痛を有する患者	被験者の安全性又は評価に影響を及ぼす可能性がある，臨床上問題となる疾病／慢性疼痛を有する患者
自殺念慮／行動の既往がある患者	自殺念慮／行動の既往がある患者
治験薬投与前の 1 週間以内（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）に不眠症に対する治療を受けた患者	治験薬投与前の 1 週間以内（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）に不眠症に対する治療を受けた患者

AHI = Apnea-Hypopnea Index, BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI-II = Beck Depression Inventory-II, ISI = Insomnia Severity Index, PLM = Periodic Limb Movement, PSG = polysomnography, sSOL = subjective sleep onset latency, sWASO = subjective wake after sleep onset, WASO = wake after sleep onset

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

国際共同 303 試験

無作為化された被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3-7（投与第 1 期），表 2.7.3-8（無作為化例）に示した（解析対象集団は 2.7.3.1.4 を参照）。

無作為化された 971 例（プラセボ群 325 例，本薬 5 mg 群 323 例，10 mg 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た。

投与第 1 期の中止例は 189 例（58 例，51 例，80 例）であった。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）であった（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7 被験者の内訳及び中止理由（投与第 1 期）（国際共同 303 試験）

		本薬投与群		
	プラセボ群	5 mg 群	10 mg 群	合計
無作為化された被験者数	325	323	323	646
未投与例	4	4	4	8
投与例	321 (100)	319 (100)	319 (100)	638 (100)
投与第 1 期の完了	257 (80.1)	251 (78.7)	226 (70.8)	477 (74.8)
投与第 1 期の中止	58 (18.1)	51 (16.0)	80 (25.1)	131 (20.5)
中止の主な理由	58 (18.1)	51 (16.0)	80 (25.1)	131 (20.5)
有害事象	8 (2.5)	7 (2.2)	15 (4.7)	22 (3.4)
追跡不能	5 (1.6)	3 (0.9)	6 (1.9)	9 (1.4)
被験者の都合	15 (4.7)	11 (3.4)	17 (5.3)	28 (4.4)
効果不十分	17 (5.3)	9 (2.8)	11 (3.4)	20 (3.1)
同意撤回	13 (4.0)	10 (3.1)	20 (6.3)	30 (4.7)
その他	0	11 (3.4)	11 (3.4)	22 (3.4)
中止の副次的な理由	10 (3.1)	6 (1.9)	14 (4.4)	20 (3.1)
被験者の都合	6 (1.9)	2 (0.6)	6 (1.9)	8 (1.3)
効果不十分	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (1.6)	8 (1.3)
その他	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (0.8)
投与を中止したが，データカットオフ時点で治験を継続	3 (0.9)	6 (1.9)	12 (3.8)	18 (2.8)

数字は被験者数，（ ）内は各投与群の投与被験者数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 9 を引用）

無作為化例について，治験の中止例は 277 例（プラセボ群 86 例，本薬 5 mg 群 88 例，10 mg 群 103 例，以下同順）であった。主な中止理由は，被験者の都合 61 例（16 例，21 例，24 例），同意撤回 59 例（17 例，15 例，27 例）であった（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-8 被験者の内訳及び中止理由（無作為化例）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群	本薬投与群		
		5 mg 群	10 mg 群	合計
無作為化された被験者数	325	323	323	646
未投与例	4	4	4	8
投与例	321 (100)	319 (100)	319 (100)	638 (100)
治験の完了	235 (73.2)	231 (72.4)	216 (67.7)	447 (70.1)
治験の中止	86 (26.8)	88 (27.6)	103 (32.3)	191 (29.9)
中止の主な理由	86 (26.8)	88 (27.6)	103 (32.3)	191 (29.9)
有害事象	15 (4.7)	11 (3.4)	18 (5.6)	29 (4.5)
追跡不能	14 (4.4)	8 (2.5)	8 (2.5)	16 (2.5)
被験者の都合	16 (5.0)	21 (6.6)	24 (7.5)	45 (7.1)
効果不十分	22 (6.9)	14 (4.4)	12 (3.8)	26 (4.1)
同意撤回	17 (5.3)	15 (4.7)	27 (8.5)	42 (6.6)
その他	2 (0.6)	19 (6.0)	14 (4.4)	33 (5.2)
中止の副次的な理由	12 (3.7)	9 (2.8)	16 (5.0)	25 (3.9)
有害事象	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
被験者の都合	7 (2.2)	3 (0.9)	6 (1.9)	9 (1.4)
効果不十分	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (1.9)	9 (1.4)
その他	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.6)	7 (1.1)
投与を中止したが，治験を継続	12 (3.7)	10 (3.1)	18 (5.6)	28 (4.4)

数字は被験者数，（ ）内は各投与群の投与被験者数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 3 を引用）

外国 304 試験

無作為化された被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3-9 に示した。

無作為化された 1006 例（プラセボ群 208 例，本薬 5 mg 群 266 例，本薬 10 mg 群 269 例，ゾルピデム ER 群 263 例，以下同順）のうち，全例に治験薬が投与された。治験の中止例は 44 例（10 例，8 例，9 例，17 例）であった。主な中止理由は，有害事象 13 例（2 例，2 例，3 例，6 例），その他 12 例（1 例，2 例，3 例，6 例）であった。

表 2.7.3-9 被験者の内訳及び中止理由（外国 304 試験）

	プラセボ群	ゾルピデム ER 群	本薬投与群		
			5 mg 群	10 mg 群	合計
無作為化された被験者数	208	263	266	269	535
未投与例	0	0	0	0	0
投与例	208 (100)	263 (100)	266 (100)	269 (100)	535 (100)
治験の完了	198 (95.2)	246 (93.5)	258 (97.0)	260 (96.7)	518 (96.8)
治験の中止	10 (4.8)	17 (6.5)	8 (3.0)	9 (3.3)	17 (3.2)
中止の主な理由	10 (4.8)	17 (6.5)	8 (3.0)	9 (3.3)	17 (3.2)
有害事象	2 (1.0)	6 (2.3)	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (0.9)
追跡不能	2 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
被験者の都合	2 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
効果不十分	1 (0.5)	0	0	0	0
同意撤回	2 (1.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.6)
その他	1 (0.5)	6 (2.3)	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (0.9)
中止の副次的な理由	1 (0.5)	3 (1.1)	0	0	0
有害事象	0	1 (0.4)	0	0	0
被験者の都合	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0
効果不十分	0	0	0	0	0
その他	0	1 (0.4)	0	0	0

数字は被験者数，（　）内は各投与群の投与被験者数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 7 を引用）

2.7.3.3.1.2 被験者背景

国際共同 303 試験

FAS（949 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-10 に，疾患特性の要約を表 2.7.3-11 に示した。

年齢の中央値はプラセボ群で 56.0 歳，本薬 5 mg 群で 55.0 歳，本薬 10 mg 群で 55.0 歳，性別の割合はプラセボ群で男性 32.1%（102/318 例），女性 67.9%（216/318 例），本薬 5 mg 群で男性 33.9%（107/316 例），女性 66.1%（209/316 例），本薬 10 mg 群で男性 29.5%（93/315 例），女性 70.5%（222/315 例）であり，いずれの群も女性の被験者が多かった。また，人種の割合は White が最も多く，プラセボ群で 73.0%（232/318 例），本薬 5 mg 群で 70.3%（222/316 例），本薬 10 mg 群で 71.4%（225/315 例）であった。

ベースライン時における睡眠日誌によって得られた睡眠パラメータ，ISI，FSS，BDI-II 及び BAI スコアは投与群間でほぼ同様であった。

表 2.7.3-10 被験者背景の要約（FAS）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群 318 例	本薬投与群 5 mg 群 316 例	本薬投与群 10 mg 群 315 例	全体 949 例
年齢（歳）[a]				
被験者数	318	316	315	949
平均値（標準偏差）	54.5 (14.01)	54.2 (13.74)	54.8 (13.68)	54.5 (13.80)
中央値	56.0	55.0	55.0	55.0
最小値，最大値	18, 83	20, 85	18, 88	18, 88
年齢の分布（1）				
65 歳未満	229 (72.0)	229 (72.5)	229 (72.7)	687 (72.4)
65 歳以上 75 歳未満	69 (21.7)	76 (24.1)	65 (20.6)	210 (22.1)
75 歳以上	20 (6.3)	11 (3.5)	21 (6.7)	52 (5.5)
年齢の分布（2）				
65 歳未満	229 (72.0)	229 (72.5)	229 (72.7)	687 (72.4)
65 歳以上	89 (28.0)	87 (27.5)	86 (27.3)	262 (27.6)
性別				
男性	102 (32.1)	107 (33.9)	93 (29.5)	302 (31.8)
女性	216 (67.9)	209 (66.1)	222 (70.5)	647 (68.2)
人種				
White	232 (73.0)	222 (70.3)	225 (71.4)	679 (71.5)
Black or African American	23 (7.2)	27 (8.5)	26 (8.3)	76 (8.0)
Japanese	54 (17.0)	53 (16.8)	54 (17.1)	161 (17.0)
Chinese	0	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.4)
Other Asian	5 (1.6)	5 (1.6)	3 (1.0)	13 (1.4)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Other	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	12 (1.3)
地域				
北米	99 (31.1)	102 (32.3)	101 (32.1)	302 (31.8)
欧州及びニュージーランド	164 (51.6)	159 (50.3)	160 (50.8)	483 (50.9)
アジア	55 (17.3)	55 (17.4)	54 (17.1)	164 (17.3)
体重（kg）				
被験者数	318	316	315	949
平均値（標準偏差）	75.79 (17.143)	75.94 (18.182)	75.94 (17.803)	75.89 (17.695)
中央値	74.00	73.75	73.90	73.90
最小値，最大値	41.3, 155.0	37.0, 164.0	40.0, 168.0	37.0, 168.0
身長（cm）				
被験者数	318	316	315	949
平均値（標準偏差）	166.64 (9.808)	166.73 (9.593)	166.69 (8.860)	166.69 (9.421)
中央値	165.05	165.00	166.00	165.50

表 2.7.3-10 被験者背景の要約（FAS）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群 318 例	本薬投与群 5 mg 群 316 例	本薬投与群 10 mg 群 315 例	全体 949 例
最小値，最大値	145.0, 197.0	141.0, 196.6	145.0, 191.0	141.0, 197.0
BMI（kg/m^2）				
被験者数	318	316	315	949
平均値（標準偏差）	27.23 (5.540)	27.30 (6.266)	27.23 (5.625)	27.25 (5.813)
中央値	26.21	26.45	26.73	26.44
最小値，最大値	17.0, 54.9	14.4, 62.1	15.8, 60.2	14.4, 62.1
BMI（kg/m^2）の分布				
18.5 未満	7 (2.2)	6 (1.9)	5 (1.6)	18 (1.9)
18.5 以上 25 未満	115 (36.2)	124 (39.2)	107 (34.0)	346 (36.5)
25 以上 30 以下	112 (35.2)	114 (36.1)	123 (39.0)	349 (36.8)
30 超	84 (26.4)	72 (22.8)	80 (25.4)	236 (24.9)
BDI-II の総スコア				
被験者数	318	315	315	948
平均値（標準偏差）	3.8 (4.23)	3.9 (4.16)	4.1 (4.32)	3.9 (4.23)
BAI の総スコア				
被験者数	318	315	315	948
平均値（標準偏差）	2.3 (3.05)	2.5 (3.05)	2.6 (3.12)	2.5 (3.07)

BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI-II = Beck Depression Inventory-II, BMI = body mass index, FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（　）内は各投与群の FAS に対する割合（%）
a: 年齢は同意取得日の時点で算出した。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11 を引用）

表 2.7.3-11 疾患特性の要約（FAS）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群 318 例	本薬投与群		全体 949 例
		5 mg 群 316 例	10 mg 群 315 例	
sSOL（分）				
被験者数	316	314	312	942
平均値（標準偏差）	64.03 (45.209)	62.19 (45.674)	64.97 (44.020)	63.73 (44.943)
中央値	55.86	53.57	55.71	55.21
sSE（%）				
被験者数	307	302	299	908
平均値（標準偏差）	61.34 (17.836)	63.14 (18.231)	62.03 (17.248)	62.17 (17.774)
sWASO（分）				
被験者数	314	313	311	938
平均値（標準偏差）	132.49 (80.198)	132.77 (82.518)	136.83 (87.391)	134.02 (83.345)
sTST（分）				
被験者数	307	302	299	908
平均値（標準偏差）	304.25 (91.459)	315.52 (93.498)	306.89 (88.031)	308.87 (91.063)
sTIB（分）				
被験者数	314	312	310	936
平均値（標準偏差）	495.19 (37.193)	499.56 (37.332)	494.94 (38.323)	496.56 (37.637)
睡眠の質				
被験者数	316	314	312	942
平均値（標準偏差）	3.84 (1.435)	3.94 (1.273)	3.92 (1.350)	3.90 (1.354)
翌日の眠気				
被験者数	316	314	312	942
平均値（標準偏差）	3.94 (1.558)	3.93 (1.349)	3.93 (1.324)	3.93 (1.413)

FAS = Full Analysis Set, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sTIB = subjective time in bed, sTST = subjective total sleep time, sWASO = subjective wake after sleep onset.
ベースライン時の睡眠評価項目は，睡眠日誌から得られた無作為化前の 7 日間の平均値
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12 を引用）

外国 304 試験

FAS（1006 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-12 に，疾患特性の要約を表 2.7.3-13 に示した。

年齢の中央値はプラセボ群で 62.0 歳，本薬 5 mg 群で 63.0 歳，本薬 10 mg 群で 64.0 歳，ゾルピデム ER 群で 63.0 歳，性別の割合はプラセボ群で男性 11.5%（24/208 例），女性 88.5%（184/208 例），本薬 5 mg 群で男性 13.9%（37/266 例），女性 86.1%（229/266 例），本薬 10 mg 群で男性 14.5%（39/269 例），女性 85.5%（230/269 例），ゾルピデム ER 群で男性 14.1%（37/263 例），女性 85.9%（226/263 例）であり，いずれの群も女性の被験者が多かった。また，人種の割合は White が最も多く，プラセボ群で 73.6%（153/208 例），本薬 5 mg 群で 74.8%（199/266 例），本薬 10 mg 群で 75.1%（202/269 例），ゾルピデム ER 群で 65.8%（173/263 例）であった。

ベースライン時における PSG 及び睡眠日誌により得られた睡眠パラメータ，FSS，BDI-II 及び BAI スコアは投与群間でほぼ同様であった。

表 2.7.3-12 被験者背景の要約（FAS）（外国 304 試験）

	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬投与群 5 mg 群 266 例	本薬投与群 10 mg 群 269 例	全体 1006 例
年齢（歳）[a]					
被験者数	208	263	266	269	1006
平均値（標準偏差）	63.4 (6.36)	64.3 (7.12)	63.7 (6.78)	64.2 (6.88)	63.9 (6.81)
中央値	62.0	63.0	63.0	64.0	63.0
最小値，最大値	55, 82	55, 83	55, 88	55, 85	55, 88
年齢の分布（1）					
55 歳以上 65 歳未満	115 (55.3)	143 (54.4)	148 (55.6)	147 (54.6)	553 (55.0)
65 歳以上 75 歳未満	83 (39.9)	91 (34.6)	103 (38.7)	98 (36.4)	375 (37.3)
75 歳以上	10 (4.8)	29 (11.0)	15 (5.6)	24 (8.9)	78 (7.8)
年齢の分布（2）					
55 歳以上 65 歳未満	115 (55.3)	143 (54.4)	148 (55.6)	147 (54.6)	553 (55.0)
65 歳以上	93 (44.7)	120 (45.6)	118 (44.4)	122 (45.4)	453 (45.0)
性別					
男性	24 (11.5)	37 (14.1)	37 (13.9)	39 (14.5)	137 (13.6)
女性	184 (88.5)	226 (85.9)	229 (86.1)	230 (85.5)	869 (86.4)
人種					
White	153 (73.6)	173 (65.8)	199 (74.8)	202 (75.1)	727 (72.3)
Black or African American	51 (24.5)	80 (30.4)	63 (23.7)	62 (23.0)	256 (25.4)
Japanese	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
Chinese	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
Other Asian	0	4 (1.5)	2 (0.8)	4 (1.5)	10 (1.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	2 (0.8)	0	0	2 (0.2)
Other	2 (1.0)	3 (1.1)	2 (0.8)	0	7 (0.7)
体重（kg）					
被験者数	208	263	266	269	1006
平均値（標準偏差）	73.94 (15.073)	73.70 (13.530)	73.66 (14.724)	73.24 (13.505)	73.62 (14.156)
中央値	72.55	72.00	72.80	71.50	72.30
最小値，最大値	43, 129.6	46, 123.4	43, 132.9	47.6, 117	43, 132.9
身長（cm）					
被験者数	208	263	266	269	1006
平均値（標準偏差）	163.98 (7.647)	163.86 (7.650)	163.65 (8.404)	163.78 (8.422)	163.81 (8.053)
中央値	162.60	163.00	162.60	162.60	162.60
最小値，最大値	146, 187.9	144.8, 185.7	143, 190	144.8, 191.5	143, 191.5

表 2.7.3-12 被験者背景の要約（FAS）（外国 304 試験）

	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬投与群 5 mg 群 266 例	本薬投与群 10 mg 群 269 例	全体 1006 例
BMI（kg/m^2）					
被験者数	208	263	266	269	1006
平均値（標準偏差）	27.47 (5.134)	27.42 (4.609)	27.44 (4.741)	27.29 (4.553)	27.40 (4.736)
中央値	26.57	27.21	26.82	26.92	26.96
最小値，最大値	17.1, 49.1	18.1, 54.6	17.4, 41.8	17.6, 47.2	17.1, 54.6
BMI（kg/m^2）の分布					
18.5 未満	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	7 (0.7)
18.5 以上 25 未満	76 (36.5)	80 (30.4)	86 (32.3)	81 (30.1)	323 (32.1)
25 以上 30 以下	73 (35.1)	127 (48.3)	103 (38.7)	126 (46.8)	429 (42.6)
30 超	58 (27.9)	55 (20.9)	74 (27.8)	60 (22.3)	247 (24.6)

BMI = body mass index, ER = extended release, FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合（%）
a: 年齢は同意取得日の時点で算出した。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 9 を引用）

表 2.7.3-13 疾患特性の要約（FAS）（外国 304 試験）

	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬投与群 5 mg 群 266 例	本薬投与群 10 mg 群 269 例	全体 1006 例
LPS（分）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	43.89 (33.596)	44.52 (38.349)	44.86 (36.528)	44.61 (32.986)	44.50 (35.465)
中央値	33.63	31.50	33.13	38.50	34.25
SE（%）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	68.89 (9.639)	68.13 (11.419)	68.36 (11.268)	67.85 (10.849)	68.27 (10.868)
WASO（分）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	111.75 (37.179)	114.31 (39.922)	113.44 (38.953)	114.83 (39.997)	113.69 (39.091)
WASO2H（分）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	74.44 (30.109)	78.04 (33.849)	76.60 (32.903)	76.88 (32.126)	76.60 (32.366)
TST（分）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	330.67 (46.268)	326.99 (54.852)	328.00 (54.224)	325.07 (52.819)	327.50 (52.422)
sSOL（分）					
被験者数	206	258	263	269	996
平均値（標準偏差）	55.90 (37.389)	60.54 (36.350)	65.79 (43.530)	60.88 (42.514)	61.06 (40.331)

表 2.7.3-13 疾患特性の要約（FAS）（外国 304 試験）

	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬投与群 5 mg 群 266 例	本薬投与群 10 mg 群 269 例	全体 1006 例
中央値	49.29	53.21	58.57	53.57	54.36
sSE（%）					
被験者数	201	247	253	258	959
平均値 （標準偏差）	56.08 (17.343)	55.49 (15.802)	56.05 (17.094)	54.31 (18.318)	55.44 (17.156)
sWASO（分）					
被験者数	206	259	264	266	995
平均値 （標準偏差）	170.89 (80.676)	173.06 (77.212)	166.76 (82.047)	173.35 (83.453)	171.55 (80.859)
sTST（分）					
被験者数	201	247	253	258	959
平均値 （標準偏差）	276.23 (87.649)	273.07 (81.207)	275.74 (83.650)	266.10 (92.164)	272.56 (86.217)
睡眠の質					
被験者数	206	260	264	269	999
平均値 （標準偏差）	3.87 (1.432)	3.87 (1.372)	3.78 (1.348)	3.70 (1.306)	3.80 (1.361)
翌日の眠気					
被験者数	206	260	264	269	999
平均値 （標準偏差）	4.15 (1.494)	4.27 (1.574)	4.14 (1.491)	3.99 (1.450)	4.14 (1.504)

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, LPS = latency to persistent sleep, PSG = polysomnography, SE = sleep efficiency, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sTST = subjective total sleep time, sWASO = subjective wake after sleep onset, TST = total sleep time, WASO = wake after sleep onset, WASO2H = minutes of wake in the 2nd half of PSG recording.
ベースライン時の PSG は導入期に 2 回測定した PSG 記録の平均値，ベースライン時の睡眠評価項目は睡眠日誌から得られた導入期の初回 PSG 測定前の 7 日間の平均値により算出した。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 10 を引用）

2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況

国際共同 303 試験

投与第 1 期の安全性解析対象集団において，全ての被験者は治験薬を少なくとも 1 回服用し，6 ヵ月以上服用した被験者数の割合はプラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 82.1%，79.9%，73.9%であった。投与第 1 期の平均服薬期間は投与群間で同様であった（151.9～162.6 日）（2.7.6.18.5 項）。

本薬投与例を対象とした安全性解析対象集団において，全ての被験者は本薬を少なくとも 1 回服用し，9 ヵ月以上服用した被験者の割合は本薬 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 54.5%，48.7%であった。平均服薬期間は本薬 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 251.0 日，236.8 日であり，同様であった（2.7.6.18.5 項）。

外国 304 試験

安全性解析対象集団において，全ての被験者は治験薬を少なくとも 1 回服用し，4 週間以上服用した被験者数の割合はプラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ

93.3%，95.9%，95.1%，93.9%であった。平均服薬期間は投与群間で同様であった（29.4～30.1日）（2.7.6.19.5 項）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，以下に示す有効性データを記載した。なお、外国 201 試験の結果は 2.7.6.17.7 項に，外国 108 試験の夜間覚醒後の再入眠時における睡眠潜時（RSL）の結果は 2.7.3.3.2.2.3 項に示した。

国際共同 303 試験，外国 304 試験ともに主要な解析対象集団は FAS とし，全ての統計学的検定は有意水準 5%（両側）で行った。

表 2.7.3-14 有効性評価項目（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

評価項目（記載項）	国際共同 303 試験	外国 304 試験
睡眠に関する評価		
主観的睡眠潜時（sSOL）（2.7.3.3.2.2.1 項）	X	X
客観的睡眠潜時（LPS）（2.7.3.3.2.2.2 項）	–	X
主観的睡眠効率（sSE）（2.7.3.3.2.3.1 項）	X	X
客観的睡眠効率（SE）（2.7.3.3.2.3.2 項）	–	X
主観的中途覚醒時間（sWASO）（2.7.3.3.2.3.3 項）	X	X
客観的中途覚醒時間（WASO）（2.7.3.3.2.3.4 項）	–	X
夜間後半の客観的中途覚醒時間（WASO2H）（2.7.3.3.2.3.4 項）	–	X
主観評価による総睡眠時間（sTST）（2.7.3.3.2.4 項）	X	X
睡眠構築（2.7.3.3.2.5 項）	–	X
睡眠の質（2.7.3.3.2.6 項）	X	X
日中の機能改善に関する評価		
不眠症重症度質問票（ISI）（2.7.3.3.2.7.1 項）	X	X
疲労重症度スケール（FSS）（2.7.3.3.2.7.2 項）	X	X
生活の質（EQ-5D-3L）（2.7.3.3.2.7.3 項）	X	X
生活の質（WPAI-GH）（2.7.3.3.2.7.4 項）	X	–
効果の印象に関する自己報告式評価		
治験薬の効果に対する被験者の印象（PGI-I）（2.7.3.3.2.8 項）	X	X

EQ-5D-3L = EuroQol 5 Dimensions 3 Levels, FSS = Fatigue Severity Scale, ISI = Insomnia Severity Index, LPS = latency to persistent sleep, PGI-I = Patient Global Impression-Insomnia, SE = sleep efficiency, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sTST = subjective total sleep time, sWASO = subjective wake after sleep onset, WASO = wake after sleep onset, WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night, WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health.

2.7.3.3.2.1 睡眠パラメータの算出方法

睡眠日誌による主観評価（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

各評価時期の睡眠日誌に基づく睡眠パラメータは，特に断りのない限り，各試験の解析計画書（添付資料 5.3.5.1.1 の 16.1.9，添付資料 5.3.5.1.3 の 16.1.9）で規定したデータの取扱いに基づき算出した。また，国際共同 303 試験，外国 304 試験では電子式の睡眠日誌を用いた。

PSG による客観評価（外国 304 試験）

外国 304 試験において，導入期で得られた 2 回の PSG 記録は，a) 適格性の判定，b) 無作為化される被験者におけるベースラインの PSG パラメータを算出するために使用した（2.7.3.1.2 項）。

投与期における PSG の睡眠パラメータは各測定時に記録し，PSG 測定を実施した連続する 2 夜の平均値から算出した。すなわち，Day 1/2 では Day 1 と Day 2 の 2 日間の平均値，Day 29/30 では Day 29 と Day 30 の 2 日間の平均値として算出し，それぞれ睡眠パラメータを評価した。

2.7.3.3.2.2 入眠効果

2.7.3.3.2.2.1 主観評価による睡眠潜時（sSOL）

国際共同 303 試験

(1) 全体集団における解析

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。各評価時期における sSOL の解析結果を表 2.7.3-15 に，各評価時期の sSOL の中央値の推移を図 2.7.3-6 に示した。

sSOL は低値ほど改善傾向であることを示す。すなわち，ベースラインからの変化量が負の場合，ベースラインからの改善を示す。

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。

表 2.7.3-15 主観評価による睡眠潜時（sSOL）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
ベースライン			
被験者数	316	314	312
平均値（標準偏差）	64.03 (45.209)	62.19 (45.674)	64.97 (44.020)
幾何平均値	44.99	42.97	45.05
中央値	55.86	53.57	55.71
四分位数（Q1, Q3）	34.14, 78.93	32.86, 75.71	33.57, 85.07
最小値，最大値	5.1, 411.4	3.6, 445.7	6.3, 360.0
最初の 7 日（夜）			
被験者数	315	312	313
平均値（標準偏差）	59.94 (45.813)	45.69 (38.455)	45.94 (34.354)
幾何平均値	40.94	30.99	30.77
中央値	50.71	36.58	35.71
四分位数（Q1, Q3）	29.29, 75.71	21.50, 57.36	21.67, 60.00
最小値，最大値	1.4, 415.7	2.6, 270.0	0.0, 227.1
ベースラインからの変化量			
被験者数	314	310	310
平均値（標準偏差）	–4.11 (27.671)	–16.86 (27.784)	–18.89 (31.003)
中央値	–3.00	–11.00	–12.21
四分位数（Q1, Q3）	–17.14, 7.86	–28.00, 0.00	–30.95, –0.48
最小値，最大値	–125.7, 145.7	–175.7, 71.4	–169.3, 102.4
最初の 7 日（夜） ベースラインからの変化			
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.931 (0.879, 0.986)	0.728 (0.687, 0.771)	0.701 (0.661, 0.742)
最小二乗幾何平均値の比（本薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.781 (0.725, 0.842)	0.752 (0.698, 0.811)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001
投与 1 ヵ月時			
被験者数	301	300	300
平均値（標準偏差）	52.90 (42.955)	41.89 (36.537)	41.93 (33.521)
幾何平均値	34.61	26.98	27.14
中央値	42.86	32.50	31.79
四分位数（Q1, Q3）	23.33, 67.14	20.00, 55.00	17.14, 58.81
最小値，最大値	0.0, 380.0	0.0, 342.9	0.0, 214.3
ベースラインからの変化量			
被験者数	299	298	297
平均値（標準偏差）	–11.48 (32.726)	–19.41 (32.221)	–24.06 (35.234)
中央値	–7.14	–13.71	–19.86
四分位数（Q1, Q3）	–25.71, 3.57	–35.00, –1.00	–36.43, –3.57

表 2.7.3-15 主観評価による睡眠潜時（sSOL）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
最小値，最大値	–154.3, 145.0	–189.8, 115.0	–300.0, 85.1
投与 1 ヵ月時 ベースラインからの変化			
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.786 (0.731, 0.845)	0.637 (0.592, 0.685)	0.605 (0.563, 0.650)
最小二乗幾何平均値の比（本薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.810 (0.735, 0.893)	0.770 (0.698, 0.848)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001
投与 3 ヵ月時			
被験者数	281	270	266
平均値（標準偏差）	50.29 (50.260)	34.31 (32.407)	36.13 (34.327)
幾何平均値	29.62	21.72	22.71
中央値	37.14	24.79	26.43
四分位数（Q1, Q3）	18.14, 61.00	14.71, 40.71	15.00, 47.14
最小値，最大値	0.0, 394.3	0.0, 231.4	1.0, 289.4
ベースラインからの変化量			
被験者数	279	268	264
平均値（標準偏差）	–13.84 (35.277)	–25.08 (34.081)	–27.94 (39.192)
中央値	–11.29	–20.71	–25.71
四分位数（Q1, Q3）	–27.86, 1.43	–41.50, –6.09	–46.60, –4.67
最小値，最大値	–135.0, 205.7	–220.0, 125.0	–231.4, 260.3
投与 3 ヵ月時 ベースラインからの変化			
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.673 (0.617, 0.734)	0.524 (0.480, 0.572)	0.518 (0.474, 0.567)
最小二乗幾何平均値の比（本薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.778 (0.690, 0.878)	0.770 (0.681, 0.869)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001
投与 6 ヵ月時			
被験者数	251	247	230
平均値（標準偏差）	46.47 (45.010)	29.49 (26.685)	33.09 (32.167)
幾何平均値	27.42	18.62	19.35
中央値	34.29	22.29	23.57
四分位数（Q1, Q3）	16.43, 60.00	12.86, 35.43	12.86, 40.71
最小値，最大値	0.0, 334.3	0.0, 170.0	0.0, 240.0
ベースラインからの変化量			
被験者数	249	245	229
平均値（標準偏差）	–16.57 (35.313)	–29.39 (33.261)	–32.49 (35.962)
中央値	–11.43	–21.81	–28.21
四分位数（Q1, Q3）	–33.57, 0.00	–44.29, –11.14	–54.43, –9.29

表 2.7.3-15 主観評価による睡眠潜時（sSOL）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
最小値，最大値	–170.0, 171.4	–212.1, 82.9	–214.3, 74.3
投与 6 ヵ月時 ベースラインからの変化			
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.618 (0.559, 0.684)	0.453 (0.408, 0.502)	0.433 (0.389, 0.483)
最小二乗幾何平均値の比（本薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.732 (0.636, 0.843)	0.701 (0.607, 0.810)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001

CCMV = complete case missing value, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, sSOL = subjective sleep onset latency.
主観評価による睡眠潜時は分単位で測定した。
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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14 を引用）

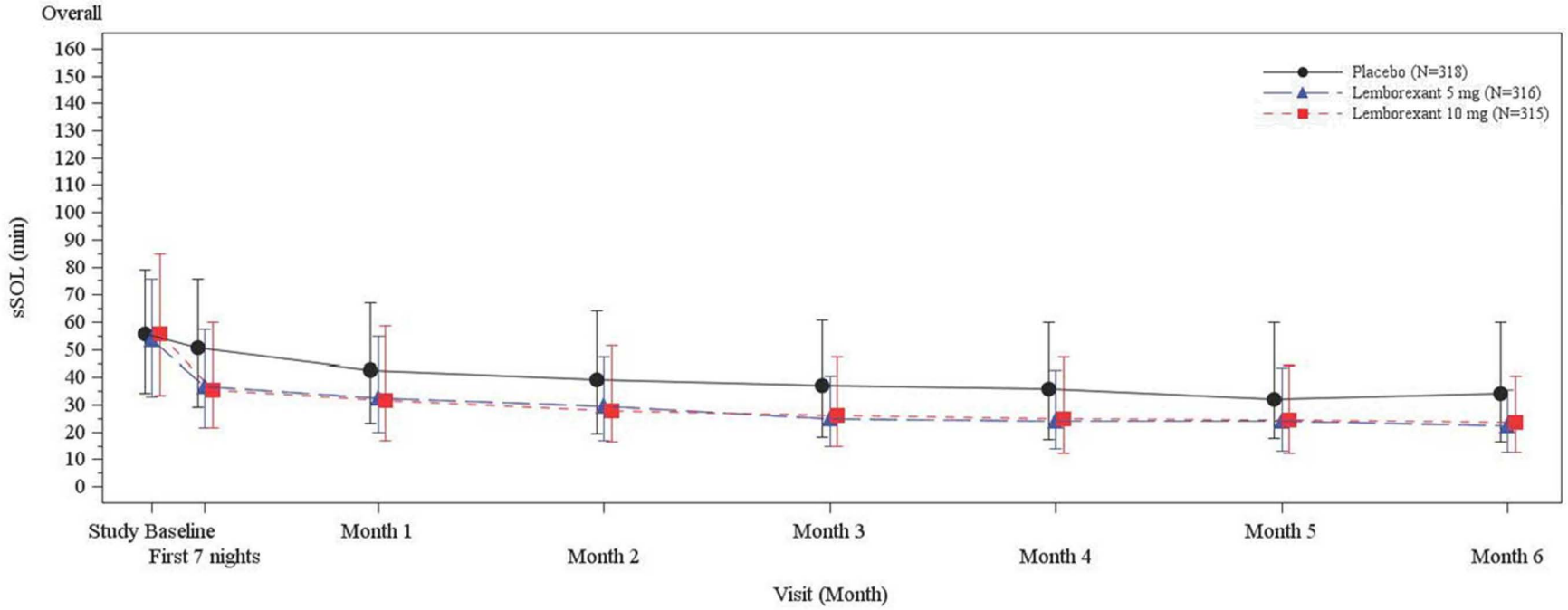


図 2.7.3-6 主観評価による睡眠潜時（sSOL）の中央値の推移（FAS）（国際共同 303 試験）

FAS = Full Analysis Set, sSOL = subjective sleep onset latency, min = minutes.
値は中央値（四分位数［Q1, Q3］）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 2 を引用）

(2) 感度分析

本治験では以下の解析を主な感度分析として実施した。

- CCMV-7 を用いた MNAR を仮定した欠測値の補完：有効性の主要評価項目に対し，MMRM と同じ手法により CCMV-7（欠測値を補完するため 7 つの単調な欠測パターン［最初の 7 日［夜］のみ観測されている被験者から，投与 6 ヵ月時点まで全て観測されている被験者に至るデータ］を用いる）を用いて実施した
- Tipping Point Analysis：MNAR を仮定した欠測データの補完において，有効性の主要解析（CCMV）から，検定結果が非有意になる治療効果の範囲を確認した

主要評価項目である sSOL の感度分析（CCMV-7；FAS）の結果を表 2.7.3-16 に示す。CCMV に基づく投与 6 ヵ月時の結果（主要解析）の *P* 値は CCMV-7 を用いた解析と同様の結果であったことから，本感度分析において主要解析結果の解釈に及ぼす影響はないと考えられた。

表 2.7.3-16 主観評価による睡眠潜時（sSOL）のベースラインからの変化量に基づく感度分析（FAS）（国際共同 303 試験）

解析手法[a]	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
CCMV（主要解析）			
最小二乗幾何平均値の比 （評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）	0.618 (0.559, 0.684)	0.453 (0.408, 0.502)	0.433 (0.389, 0.483)
最小二乗幾何平均値の比 （本薬/プラセボ）（95%信頼区間）	–	0.732 (0.636, 0.843)	0.701 (0.607, 0.810)
P 値	–	<0.0001	<0.0001
CCMV-7（感度分析）			
最小二乗幾何平均値の比 （評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）	0.616 (0.557, 0.682)	0.455 (0.410, 0.504)	0.434 (0.390, 0.485)
最小二乗幾何平均値の比 （本薬/プラセボ）（95%信頼区間）	–	0.738 (0.640, 0.850)	0.705 (0.609, 0.816)
P 値	–	<0.0001	<0.0001

CCMV-7 uses cases in the first 7 missing monotone groups for imputation.
CCMV = complete case missing value, MMRM = mixed effect model repeated measurement, sSOL = subjective sleep onset latency.
主観評価による睡眠潜時は分単位で測定した。
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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 22 を引用）

最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）における Tipping point 解析の結果を表 2.7.3-17 に示す。本結果は検定結果が非有意（*P*>0.05）に至るまでの本薬群とプラセボ群との治療効果の比を示す。主要解析である CCMV で得られた最小二乗幾何平均値の比（本薬 5 mg/プラセボ；0.732，本薬 10 mg/プラセボ；0.701）から，それぞれ本薬 5 mg，本薬 10 mg が 2.12 倍，2.13 倍シフトした時点で最小二乗幾何平均値の比がそれぞれ 0.863，0.860 に変動した。

表 2.7.3-17 主観評価による睡眠潜時（sSOL）の Tipping Point Analysis に基づく感度分析（FAS）（国際共同 303 試験）

解析手法[a]	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
有効性の主要解析（CCMV）からの Tipping Point 解析（感度分析）		
Tipping point に至る直前	2.117000	2.117000
最小二乗幾何平均値の比（本薬/プラセボ）（95%信頼区間）	0.863 (0.745, 0.999)	0.858 (0.738, 0.998)
P 値	0.0490	0.0473
Tipping point	2.123626	2.130273
最小二乗幾何平均値の比（本薬/プラセボ）（95%信頼区間）	0.863 (0.745, 1.000)	0.860 (0.739, 1.000)
P 値	0.0501	0.0499
Tipping point 以降	2.130273	2.143629
最小二乗幾何平均値の比（本薬/プラセボ）（95%信頼区間）	0.864 (0.746, 1.001)	0.861 (0.741, 1.002)
P 値	0.0513	0.0527

CCMV-7 uses cases in the first 7 missing monotone groups for imputation.
CCMV = complete case missing value, MMRM = mixed effect model repeated measurement, sSOL = subjective sleep onset latency.
主観評価による睡眠潜時は分単位で測定した。
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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 23 を引用）

対数変換を施さない（non-log transformed data）場合，主要解析である CCMV で得られた最小二乗平均値の差（本薬 5 mg–プラセボ；–12.886 分，本薬 10 mg–プラセボ；–12.300 分）から，それぞれ本薬 5 mg，本薬 10 mg が 33.72 分，26.13 分シフトした時点で，最小二乗平均値の差が –5.515 分，–5.258 分に変動した（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.1.11）。

(3) レスポンダー解析

入眠のレスポンダーは「ベースライン時の sSOL が 30 分以上，投与 6 ヵ月時の平均 sSOL が 20 分以下」により定義した。

投与 6 ヵ月時の sSOL のレスポンダー解析の対象被験者数は，プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 254 例，250 例，249 例であった。

プラセボ群の投与 6 ヵ月時における sSOL のレスポンダーの割合は 17.7%であった。本薬 5 mg 群のレスポンダーの割合は 31.2%，10 mg 群は 30.1%であり，ともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0004］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0009］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 18）。

外国 304 試験

その他の副次評価項目として，sSOL の最初の 7 日（夜）（投与期開始後 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。各評価時期における sSOL の解析結果を表 2.7.3-18 に示した。

本薬 5 mg 群の sSOL のベースライン時の中央値は 58.57 分，最後の 7 日（夜）の中央値は 30.36 分であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量の中央値は–18.54 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 53.57 分，最後の 7 日（夜）の中央値は 27.50 分であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量の中央値は–17.14 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［P<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［P<0.0001］）。

ゾルピデム ER 群の sSOL のベースライン時の中央値は 53.21 分，最後の 7 日（夜）の中央値は 37.50 分であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量の中央値は–10.71 分であった。本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の sSOL の短縮はゾルピデム ER 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 群とゾルピデム ER 群［P=0.0176］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群［P<0.0001］）。

sSOL 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 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群，ゾルピデム ER 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，ゾルピデム ER 群［それぞれ P<0.0001，P=0.0122］，本薬 10 mg 群とプラセボ群，ゾルピデム ER 群［それぞれ P<0.0001，P<0.0001］）。

表 2.7.3-18　主観評価による睡眠潜時（sSOL）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬 5 mg 群 266 例	本薬 10 mg 群 269 例
ベースライン				
被験者数	206	258	263	269
平均値（標準偏差）	55.90 (37.389)	60.54 (36.350)	65.79 (43.530)	60.88 (42.514)
中央値	49.29	53.21	58.57	53.57
最初の 7 日（夜）				
被験者数	203	256	261	266
平均値（標準偏差）	48.91 (31.641)	44.61 (27.566)	42.39 (28.075)	38.64 (32.092)
中央値	41.67	38.10	34.29	29.64
ベースラインからの変化量				
被験者数	202	251	259	266
平均値（標準偏差）	–6.83 (23.040)	–16.23 (29.531)	–22.54 (32.812)	–21.88 (29.269)
中央値	–2.86	–10.00	–14.86	–15.00
最小二乗幾何平均値の比（実薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.907 (0.829, 0.993)	0.815 (0.745, 0.891)	0.753 (0.689, 0.823)
最小二乗幾何平均値の比（本薬/ゾルピデム ER）（95%信頼区間）[a]	–	–	0.898 (0.825, 0.977)	0.830 (0.763, 0.902)
P 値（プラセボ群との比較）[a]	–	0.0347	<0.0001	<0.0001
P 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a]	–	–	0.0122	<0.0001
最後の 7 日（夜）				
被験者数	197	251	254	258
平均値（標準偏差）	47.60 (32.765)	43.64 (30.649)	38.80 (28.028)	36.51 (31.059)
中央値	38.57	37.50	30.36	27.50
ベースラインからの変化量				
被験者数	196	246	252	258
平均値（標準偏差）	–8.10 (27.447)	–17.04 (30.683)	–25.20 (34.854)	–24.79 (34.068)
中央値	–4.00	–10.71	–18.54	–17.14
最小二乗幾何平均値の比（実薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.850 (0.761, 0.949)	0.750 (0.671, 0.837)	0.689 (0.618, 0.769)
最小二乗幾何平均値の比（本薬/ゾルピデム ER）（95%信頼区間）[a]	–	–	0.882 (0.796, 0.978)	0.811 (0.732, 0.899)
P 値（プラセボ群との比較）[a]	–	0.0039	<0.0001	<0.0001
P 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a]	–	–	0.0176	<0.0001

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, sSOL = subjective sleep onset latency.
主観評価による睡眠潜時は分単位で測定した。
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］，最後の 7 日［夜］），投与群と時点の交互作用で調整した。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。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 17, Table 14.2.2.10.1 を引用）

2.7.3.3.2.2.2 PSG による睡眠潜時（LPS）

外国 304 試験

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。各評価時期におけるベースラインからの LPS の解析結果を表 2.7.3-19 に，各評価時期の LPS のベースラインからの変化量の中央値の推移を図 2.7.3-7 に示した。

LPS は低値ほど改善傾向であることを示す。すなわち，ベースラインからの変化量が負の場合，ベースラインからの改善を示す。

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］）。

ゾルピデム ER 群の LPS のベースライン時の中央値は 31.50 分，Day 29/30 の中央値は 28.50 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–2.88 分であった。本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の LPS の短縮はゾルピデム ER 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 群とゾルピデム ER 群の最小二乗幾何平均値の比 0.634［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗幾何平均値の比 0.594［*P*<0.0001］）。

LPS の短縮は投与初期（Day 1/2［Day 1 及び Day 2 の 2 日間の平均値，以下同様］）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，ゾルピデム ER 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，ゾルピデム ER 群［それぞれ *P*=0.0092，*P*=0.0218］，本薬 10 mg 群とプラセボ群，ゾルピデム ER 群［それぞれ *P*=0.0002，*P*=0.0006］）。

表 2.7.3-19　PSG による睡眠潜時（LPS）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬 5 mg 群 266 例	本薬 10 mg 群 269 例
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	43.89 (33.596)	44.52 (38.349)	44.86 (36.528)	44.61 (32.986)
幾何平均値	33.61	30.96	32.98	33.31
中央値	33.63	31.50	33.13	38.50
四分位数（Q1, Q3）	20.75, 59.50	17.50, 61.25	20.25, 62.25	17.75, 62.00
最小値，最大値	2.5, 267.0	0.5, 205.0	2.3, 264.0	2.0, 193.8
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）	37.44 (32.464)	31.87 (23.715)	28.27 (24.410)	25.13 (16.666)
幾何平均値	26.88	24.25	21.79	20.22
中央値	27.25	27.00	21.63	21.75
四分位数（Q1, Q3）	15.25, 45.63	15.00, 41.00	14.50, 33.00	13.25, 33.00
最小値，最大値	1.5, 159.8	1.0, 144.0	0.0, 208.8	1.0, 91.8
ベースラインからの変化量				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	–6.45 (32.618)	–12.56 (32.506)	–16.59 (28.742)	–19.48 (31.809)
中央値	–6.25	–5.63	–10.00	–10.50
四分位数（Q1, Q3）	–23.13, 10.63	–24.50, 5.75	–29.50, 1.25	–35.25, –0.25
最小値，最大値	–114.3, 116.5	–172.5, 93.3	–147.0, 63.5	–174.3, 64.8
Day 1/2 ベースラインからの変化				
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.763 (0.691, 0.842)	0.742 (0.678, 0.811)	0.649 (0.593, 0.709)	0.607 (0.555, 0.663)
最小二乗幾何平均値の比（実薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a,b]	–	0.972 (0.860, 1.099)	0.850 (0.752, 0.961)	0.795 (0.704, 0.899)
P 値[a]	–	0.6550	0.0092	0.0002
最小二乗幾何平均値の比（本薬/ゾルピデム ER）（95%信頼区間）[a,c]	–	–	0.874 (0.780, 0.981)	0.818 (0.729, 0.917)
P 値[a]	–	–	0.0218	0.0006
Day 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）	36.04 (32.090)	37.11 (28.397)	25.84 (24.253)	22.75 (17.460)
幾何平均値	24.88	27.88	18.87	17.49
中央値	25.75	28.50	18.75	19.25
四分位数（Q1, Q3）	14.75, 44.25	17.00, 52.25	11.75, 31.00	11.25, 29.25
最小値，最大値	0.0, 215.3	1.8, 148.8	0.0, 216.5	0.3, 122.0
ベースラインからの変化量				
被験者数	200	250	260	260
平均値（標準偏差）	–7.93 (31.946)	–7.51 (35.065)	–19.53 (33.054)	–21.46 (32.436)

表 2.7.3-19　PSG による睡眠潜時（LPS）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬 5 mg 群 266 例	本薬 10 mg 群 269 例
中央値	–6.63	–2.88	–12.00	–16.25
四分位数（Q1, Q3）	–20.75, 6.88	–23.75, 12.50	–32.25, –0.25	–37.50, –1.88
最小値，最大値	–165.0, 109.3	–165.0, 74.3	–209.3, 75.0	–176.8, 86.0
Day 29/30 ベースラインからの変化				
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.699 (0.625, 0.783)	0.852 (0.770, 0.943)	0.541 (0.489, 0.597)	0.506 (0.458, 0.559)
最小二乗幾何平均値の比（実薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a,b]	–	1.218 (1.057, 1.403)	0.773 (0.672, 0.889)	0.723 (0.628, 0.832)
P 値[a]	–	0.0063	0.0003	<0.0001
最小二乗幾何平均値の比（本薬/ゾルピデム ER）（95%信頼区間）[a,c]	–	–	0.634 (0.556, 0.724)	0.594 (0.521, 0.677)
P 値[a]	–	–	<0.0001	<0.0001

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, LPS = latency to persistent sleep, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, PSG = polysomnography.
PSG による睡眠潜時は分単位で測定した。
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: 実薬／プラセボは，プラセボ群に対する本薬 10 mg 群，本薬 5 mg 群又はゾルピデム ER 群との比較
c: 本薬／ゾルピデムは，ゾルピデム ER 群に対する本薬 10 mg 群，本薬 5 mg 群との比較
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 13 を引用）

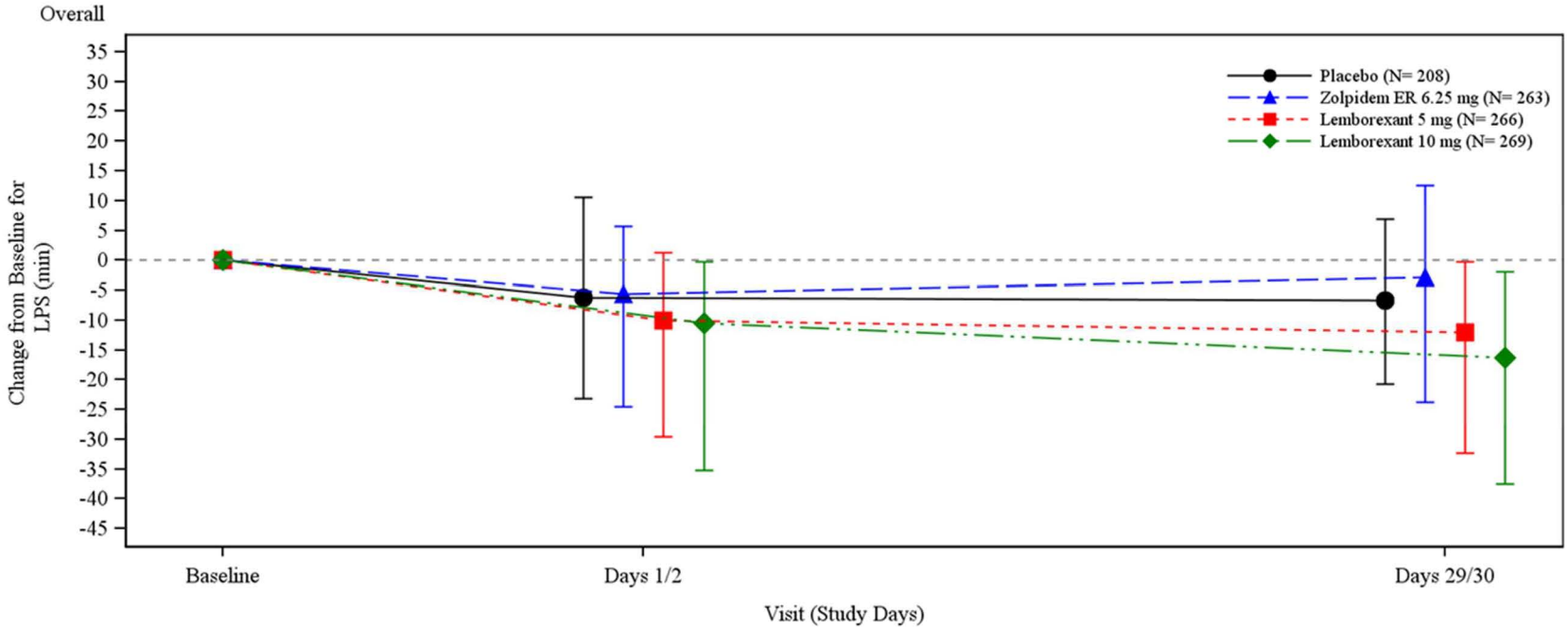


図 2.7.3-7 PSG による睡眠潜時（LPS）のベースラインからの変化量（FAS）（外国 304 試験）

FAS = Full Analysis Set, LPS = latency to persistent sleep, min = minutes, PSG = polysomnography.
値は中央値（四分位数［Q1, Q3］）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 3 を引用）

2.7.3.3.2.2.3 夜間覚醒後の再入眠時における睡眠潜時（RSL）

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，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 は低値ほど改善傾向であることを示す。すなわち，ベースラインからの変化量が負の場合，ベースラインからの改善を示す。

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），ゾルピデム ER 群–13.0 分（–97 分，26 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認められ（*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認められなかった。

当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較については，いずれの実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）並びに–21.0 分（ゾルピデム ER 群–プラセボ群）であり，RSL はプラセボ群に比べて実薬各群でより短縮した。

2.7.3.3.2.3 睡眠維持効果

2.7.3.3.2.3.1 主観評価による睡眠効率（sSE）

国際共同 303 試験

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。各評価時期における sSE の解析結果を表 2.7.3-20 に，各評価時期の sSE の平均値の推移を図 2.7.3-8 に示した。

sSE は高値ほど改善傾向であることを示す。

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。

表 2.7.3-20 主観評価による睡眠効率（sSE）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
ベースライン			
被験者数	307	302	299
平均値（標準偏差）	61.34 (17.836)	63.14 (18.231)	62.03 (17.248)
中央値	63.47	67.00	65.05
四分位数（Q1, Q3）	49.24, 75.63	53.90, 76.32	50.89, 75.70
最小値，最大値	14.6, 92.1	0.0, 93.5	9.2, 94.2
最初の 7 日（夜）			
被験者数	309	304	306
平均値（標準偏差）	63.88 (18.852)	69.97 (18.312)	69.96 (17.425)
中央値	67.13	74.62	71.85
四分位数（Q1, Q3）	52.67, 78.33	62.50, 82.35	60.43, 83.91
最小値，最大値	8.3, 95.6	2.3, 97.4	16.8, 96.2
ベースラインからの変化量			
被験者数	303	295	296
平均値（標準偏差）	2.68 (10.765)	6.61 (10.386)	8.27 (10.566)
中央値	2.02	5.45	7.17
四分位数（Q1, Q3）	–3.78, 8.63	0.26, 12.72	2.06, 13.64
最小値，最大値	–41.5, 39.0	–27.7, 40.6	–20.1, 54.1
最初の 7 日（夜） ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	2.097 (0.635) (0.852, 3.341)	6.396 (0.642) (5.137, 7.655)	7.889 (0.655) (6.606, 9.173)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	4.299 (0.848) (2.638, 5.961)	5.793 (0.846) (4.133, 7.452)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001
投与 1 ヵ月時			
被験者数	296	294	294
平均値（標準偏差）	67.53 (18.248)	71.56 (18.300)	71.04 (17.551)
中央値	70.23	76.35	74.70
四分位数（Q1, Q3）	54.79, 81.82	62.77, 84.80	61.42, 84.64
最小値，最大値	9.3, 96.2	3.1, 100.0	18.0, 96.9
ベースラインからの変化量			
被験者数	291	284	282
平均値（標準偏差）	6.11 (12.876)	7.87 (12.263)	9.92 (12.922)
中央値	4.74	6.75	9.00
四分位数（Q1, Q3）	–1.48, 13.21	0.78, 14.91	2.20, 16.35
最小値，最大値	–23.3, 75.1	–43.2, 61.7	–29.5, 67.2

表 2.7.3-20 主観評価による睡眠効率（sSE）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
投与 1 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	5.536 (0.730) (4.105, 6.967)	7.763 (0.739) (6.314, 9.212)	9.151 (0.757) (7.667, 10.635)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	2.227 (0.979) (0.307, 4.146)	3.615 (1.010) (1.635, 5.595)
P 値[a]	–	0.0230	0.0003
投与 3 ヵ月時			
被験者数	276	264	261
平均値（標準偏差）	70.58 (18.542)	77.29 (15.259)	75.15 (17.206)
中央値	74.84	81.32	78.30
四分位数（Q1, Q3）	59.08, 85.25	69.88, 88.59	65.65, 88.39
最小値，最大値	6.0, 99.6	19.7, 100.0	14.1, 98.9
ベースラインからの変化量			
被験者数	269	256	251
平均値（標準偏差）	9.16 (13.644)	13.03 (13.522)	13.61 (14.035)
中央値	7.90	11.63	12.62
四分位数（Q1, Q3）	0.00, 15.61	4.57, 19.67	5.48, 21.11
最小値，最大値	–33.9, 65.6	–18.7, 70.5	–25.3, 72.1
投与 3 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	8.578 (0.803) (7.004, 10.152)	12.801 (0.798) (11.237, 14.364)	12.939 (0.798) (11.374, 14.504)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	4.222 (1.099) (2.068, 6.377)	4.361 (1.092) (2.220, 6.501)
P 値[a]	–	0.0001	<0.0001
投与 6 ヵ月時			
被験者数	247	245	228
平均値（標準偏差）	71.40 (18.314)	78.55 (16.244)	76.53 (17.987)
中央値	74.77	82.02	80.22
四分位数（Q1, Q3）	58.84, 85.53	71.04, 90.39	68.74, 90.72
最小値，最大値	6.3, 100.0	8.9, 98.9	16.1, 100.0
ベースラインからの変化量			
被験者数	242	235	220
平均値（標準偏差）	10.36 (13.799)	15.34 (14.613)	15.55 (15.617)
中央値	8.97	13.33	13.91
四分位数（Q1, Q3）	1.48, 19.24	5.81, 23.55	4.40, 24.64

表 2.7.3-20 主観評価による睡眠効率（sSE）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
最小値，最大値	–38.0, 56.1	–20.9, 64.5	–20.6, 75.0
投与 6 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	9.640 (0.844) (7.985, 11.295)	14.189 (0.863) (12.496, 15.882)	14.307 (0.872) (12.598, 16.016)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	4.549 (1.179) (2.236, 6.861)	4.667 (1.170) (2.373, 6.960)
P 値[a]	–	0.0001	<0.0001

CCMV = complete case missing value, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, sSE = subjective sleep efficiency.

主観評価による睡眠効率は%で示した。
a: sSE 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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 15 を引用）

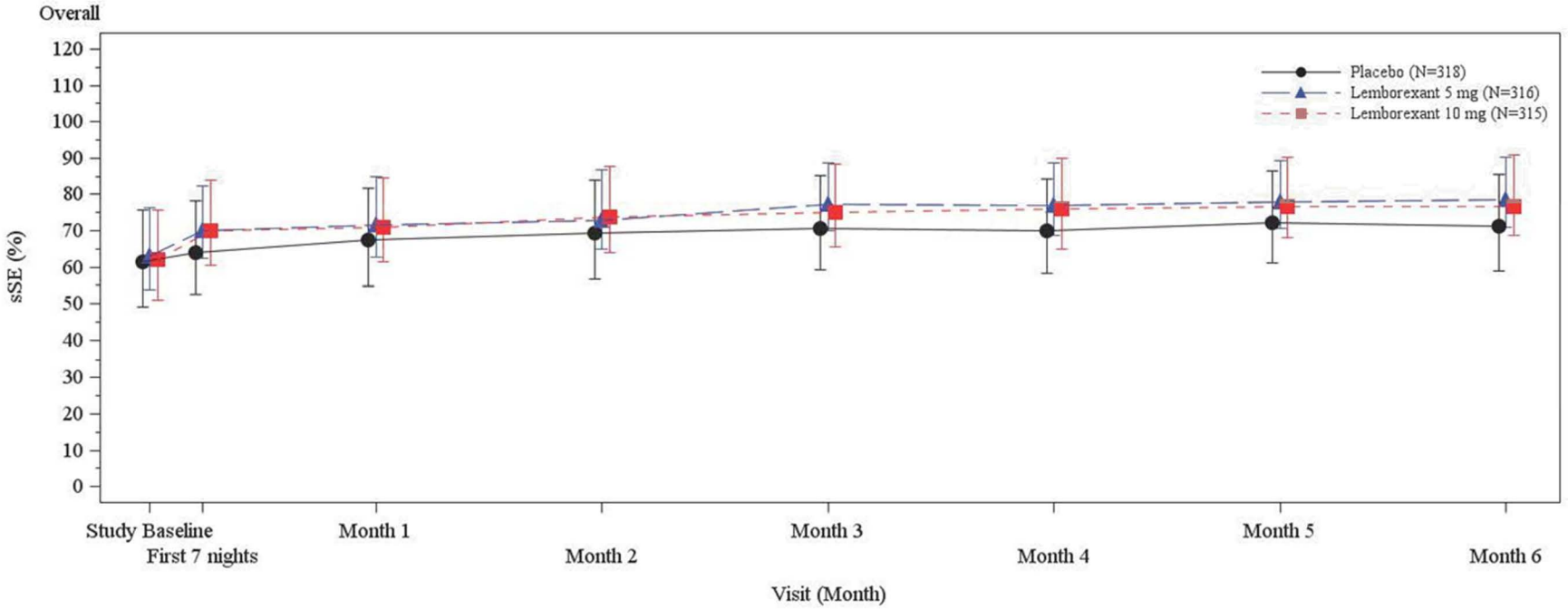


図 2.7.3-8 主観評価による睡眠効率（sSE）の平均値の推移（FAS）（国際共同 303 試験）

FAS = Full Analysis Set, sSE = subjective sleep efficiency.
値は平均値（四分位数［Q1, Q3］）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 3 を引用）

外国 304 試験

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。各評価時期における sSE の解析結果を表 2.7.3-21 に示した。

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 群とプラセボ群［*P*=0.0005］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］）。

ゾルピデム ER 群の sSE のベースライン時の平均値は 55.49%，最後の 7 日（夜）の平均値は 69.45%であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 14.83%であった。本薬 10 mg 群の sSE の増加はゾルピデム ER 群と比較し，数値的な改善がみられたが，統計学的に有意な差は認められなかった（本薬 5 mg 群とゾルピデム ER 群［*P*=0.2196］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群［*P*=0.4013］）。

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 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0008］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］）。

表 2.7.3-21　主観評価による睡眠効率（sSE）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬 5 mg 群 266 例	本薬 10 mg 群 269 例
ベースライン				
被験者数	201	247	253	258
平均値（標準偏差）	56.08 (17.343)	55.49 (15.802)	56.05 (17.094)	54.31 (18.318)
最初の 7 日（夜）				
被験者数	201	254	260	263
平均値（標準偏差）	62.45 (17.575)	66.45 (16.419)	65.96 (18.203)	68.10 (18.356)
ベースラインからの変化量				
被験者数	197	240	251	254
平均値（標準偏差）	6.73 (10.930)	11.96 (12.526)	10.56 (12.296)	13.97 (14.188)
調整後のベースラインからの変化量	6.97	12.11	10.74	13.81
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）	–	5.14 (1.132)	3.76 (1.122)	6.84 (1.120)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–ゾルピデム ER）（標準誤差）	–	–	–1.37 (1.063)	1.70 (1.060)
P 値（プラセボ群との比較）[a]	–	<0.0001	0.0008	<0.0001
P 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a]	–	–	0.1963	0.1093
最後の 7 日（夜）				
被験者数	195	250	254	252
平均値（標準偏差）	63.96 (19.249)	69.45 (16.925)	68.19 (19.251)	69.92 (19.098)
ベースラインからの変化量				

表 2.7.3-21　主観評価による睡眠効率（sSE）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬 5 mg 群 266 例	本薬 10 mg 群 269 例
被験者数	190	235	245	244
平均値（標準偏差）	8.35 (13.273)	14.83 (15.011)	12.92 (13.884)	16.12 (16.300)
調整後のベースラインからの変化量	8.69	14.82	13.29	15.87
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）	–	6.14 (1.331)	4.61 (1.319)	7.18 (1.319)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–ゾルピデム ER）（標準誤差）	–	–	–1.53 (1.247)	1.05 (1.246)
P 値（プラセボ群との比較）[a]	–	<0.0001	0.0005	<0.0001
P 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a]	–	–	0.2196	0.4013

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, sSE = subjective sleep efficiency.
主観評価による睡眠効率は%で示した。
a: sSE 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］，最後の 7 日［夜］），投与群と時点の交互作用で調整した。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。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 18, Table 14.2.2.13.1 を引用）

2.7.3.3.2.3.2 PSG による睡眠効率（SE）

外国 304 試験

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。各評価時期における SE の解析結果を表 2.7.3-22 に，各評価時期の SE のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3-9 に示した。

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］）。

ゾルピデム ER 群の SE のベースライン時の平均値は 68.13%，Day 29/30 の平均値は 77.17%であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は 9.06%であった。本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の SE の増加はゾルピデム ER 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 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 3.92［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 4.88［*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，ゾルピデム ER 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，ゾルピデム ER 群［それぞれ *P*<0.0001，*P*=0.0011］，本薬 10 mg 群とプラセボ群，ゾルピデム ER 群［それぞれ *P*<0.0001，*P*<0.0001］）。

表 2.7.3-22 PSG による睡眠効率（SE）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬 5 mg 群 266 例	本薬 10 mg 群 269 例
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	68.89 (9.639)	68.13 (11.419)	68.36 (11.268)	67.85 (10.849)
中央値	70.44	69.79	70.39	69.01
四分位数（Q1, Q3）	63.83, 75.68	61.61, 76.72	62.92, 76.72	61.35, 76.82
最小値，最大値	34.6, 85.4	20.1, 86.8	23.4, 86.3	34.0, 85.8
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）	73.11 (10.772)	79.85 (8.461)	81.96 (8.384)	84.33 (7.608)
中央値	75.36	80.73	83.62	85.73
四分位数（Q1, Q3）	65.39, 80.73	75.57, 85.73	78.18, 87.45	80.94, 89.84
最小値，最大値	41.0, 93.5	32.1, 97.1	39.4, 96.1	51.1, 96.8
ベースラインからの変化量				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	4.22 (9.033)	11.70 (9.725)	13.60 (9.725)	16.48 (9.623)
中央値	4.19	10.83	12.40	15.47
最小値，最大値	-26.8, 29.7	-20.5, 52.4	-27.4, 44.8	-10.8, 52.1
Day 1/2 ベースラインからの変化量				
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差）[a] （95%信頼区間）[a]	5.16 (0.543) (4.09, 6.22)	12.12 (0.492) (11.15, 13.08)	14.16 (0.486) (13.21, 15.11)	16.76 (0.486) (15.80, 17.71)
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）[a,b]（95%信頼区間）[a]	–	6.96 (0.669) (5.65, 8.27)	9.01 (0.666) (7.70, 10.31)	11.60 (0.664) (10.30, 12.90)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–ゾルピデム ER）（標準誤差）[a,c]（95%信頼区間）[a]	–	–	2.05 (0.625) (0.82, 3.27)	4.64 (0.624) (3.42, 5.87)
P 値[a]	–	–	0.0011	<0.0001
Day 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）	74.49 (9.848)	77.17 (10.185)	81.29 (8.800)	81.99 (8.801)
中央値	75.52	78.70	83.26	83.52
四分位数（Q1, Q3）	68.23, 80.76	71.16, 84.74	77.94, 87.32	76.41, 88.07
最小値，最大値	43.3, 96.4	34.0, 95.6	38.4, 94.8	32.1, 97.8
ベースラインからの変化量				
被験者数	200	250	260	260
平均値（標準偏差）	5.35 (9.897)	9.06 (11.230)	12.93 (9.741)	14.09 (10.514)
中央値	5.31	8.39	11.85	13.57

表 2.7.3-22 PSG による睡眠効率（SE）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	本薬 5 mg 群 266 例	本薬 10 mg 群 269 例
最小値，最大値	-29.6, 45.2	-31.2, 41.2	-15.5, 48.9	-23.1, 51.4
Day 29/30 ベースラインからの変化量				
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差）[a] （95%信頼区間）[a]	6.34 (0.599) (5.17, 7.52)	9.50 (0.547) (8.42, 10.57)	13.42 (0.533) (12.37, 14.46)	14.37 (0.535) (13.32, 15.42)
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）[a,b]（95%信頼区間）[a]	–	3.15 (0.754) (1.67, 4.63)	7.07 (0.746) (5.61, 8.54)	8.03 (0.746) (6.57, 9.49)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–ゾルピデム ER）（標準誤差）[a,c]（95%信頼区間）[a]	–	–	3.92 (0.705) (2.54, 5.30)	4.88 (0.702) (3.50, 6.25)
P 値[a]	–	–	<0.0001	<0.0001

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, PSG = polysomnography, SE= sleep efficiency.
PSG による睡眠効率は%で示した。
a: SE 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: 実薬–プラセボは，プラセボ群に対する本薬 10 mg 群，本薬 5 mg 群又はゾルピデム ER 群との比較
c: 本薬–ゾルピデムは，ゾルピデム ER 群に対する本薬 10 mg 群，本薬 5 mg 群との比較
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14 を引用）

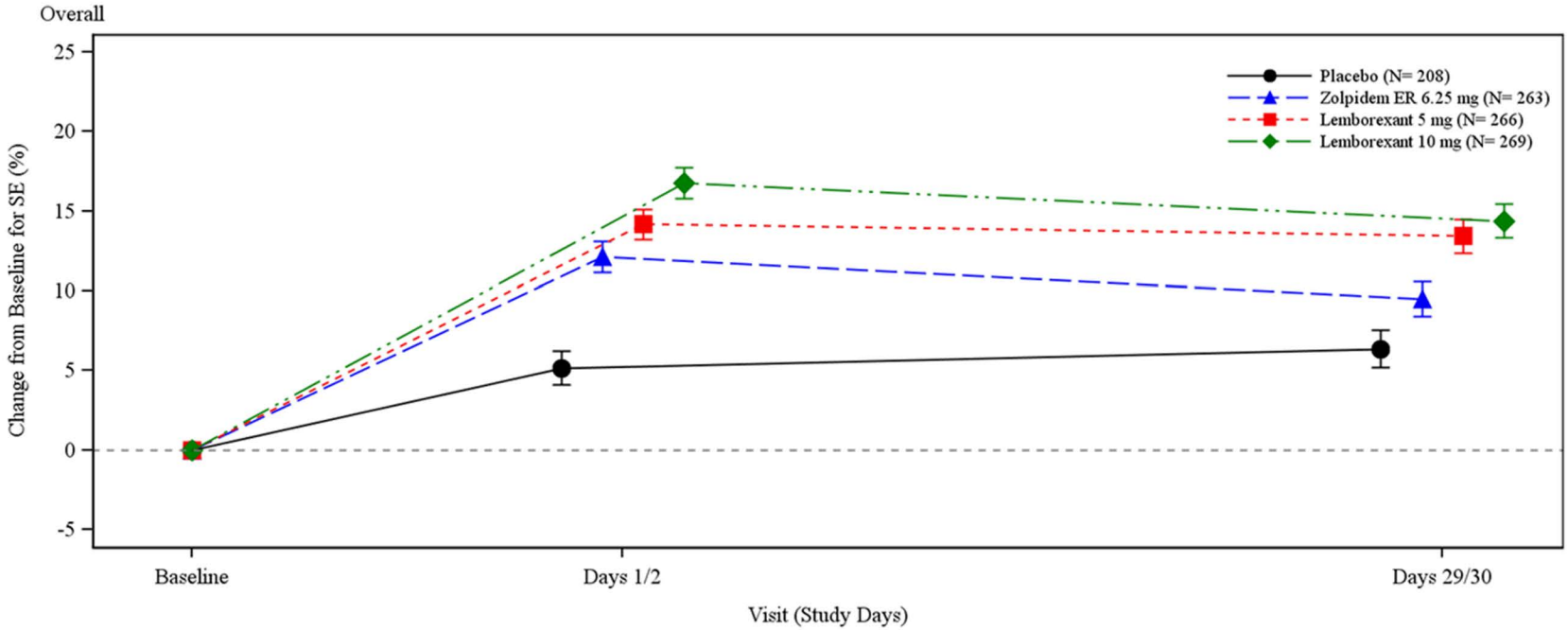


図 2.7.3-9　PSG による睡眠効率（SE）のベースラインからの変化量（FAS）（外国 304 試験）

FAS = Full Analysis Set, PSG = polysomnography, SE = sleep efficiency.
値は平均値（95%信頼区間）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 4 を引用）

2.7.3.3.2.3.3 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）

国際共同 303 試験

(1) 全体集団における解析

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。各評価時期における sWASO の解析結果を表 2.7.3-23 に，各評価時期の sWASO の平均値の推移を図 2.7.3-10 に示した。

sWASO は低値ほど改善傾向であることを示す。すなわち，ベースラインからの変化量が負の場合，ベースラインからの改善を示す。

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。

表 2.7.3-23 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
ベースライン			
被験者数	314	313	311
平均値（標準偏差）	132.49 (80.198)	132.77 (82.518)	136.83 (87.391)
中央値	120.00	114.71	120.57
四分位数（Q1, Q3）	70.00, 184.29	72.14, 171.67	72.50, 187.14
最小値，最大値	1.4, 420.0	0.0, 430.0	0.7, 460.0
最初の 7 日（夜）			
被験者数	315	311	313
平均値（標準偏差）	127.79 (86.974)	113.53 (85.724)	113.77 (83.536)
中央値	111.67	87.86	98.29
四分位数（Q1, Q3）	58.57, 182.86	56.43, 151.43	49.29, 152.86
最小値，最大値	0.0, 462.9	0.0, 497.5	0.0, 415.7
ベースラインからの変化量			
被験者数	312	308	309
平均値（標準偏差）	–6.12 (45.893)	–20.21 (46.015)	–23.30 (47.700)
中央値	–6.92	–16.01	–20.71
四分位数（Q1, Q3）	–29.83, 14.64	–48.45, 5.96	–50.00, 0.83
最小値，最大値	–180.7, 261.0	–233.1, 188.6	–238.6, 153.0

表 2.7.3-23 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
最初の 7 日（夜） ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	–4.770 (2.735) (–10.129, 0.590)	–19.098 (2.750) (–24.488, –13.707)	–21.489 (2.748) (–26.875, –16.103)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	–14.328 (3.614) (–21.411, –7.245)	–16.720 (3.619) (–23.813, –9.626)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001
投与 1 ヵ月時			
被験者数	300	299	297
平均値（標準偏差）	114.17 (81.341)	107.07 (80.639)	109.42 (79.993)
中央値	95.57	85.29	95.00
四分位数（Q1, Q3）	50.60, 165.08	48.33, 147.57	50.00, 150.00
最小値，最大値	0.0, 455.0	0.0, 426.7	0.0, 414.1
ベースラインからの変化量			
被験者数	297	297	293
平均値（標準偏差）	–19.01 (50.279)	–23.42 (56.251)	–26.82 (56.989)
中央値	–9.86	–19.29	–22.29
四分位数（Q1, Q3）	–42.29, 10.00	–49.29, 5.00	–57.14, 4.29
最小値，最大値	–240.0, 110.7	–293.6, 191.4	–208.9, 178.0
投与 1 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	–17.178 (3.097) (–23.248, –11.108)	–22.692 (3.080) (–28.729, –16.655)	–24.183 (3.068) (–30.197, –18.170)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	–5.514 (4.109) (–13.568, 2.540)	–7.005 (4.129) (–15.098, 1.088)
P 値[a]	–	0.1796	0.0898
投与 3 ヵ月時			
被験者数	281	270	265
平均値（標準偏差）	104.87 (83.462)	89.48 (79.256)	95.66 (85.018)
中央値	83.86	66.43	70.00
四分位数（Q1, Q3）	40.71, 154.29	37.14, 120.00	32.50, 134.29
最小値，最大値	0.0, 445.7	0.0, 501.8	0.0, 491.4
ベースラインからの変化量			
被験者数	278	267	262
平均値（標準偏差）	–27.08 (54.408)	–42.98 (60.064)	–39.42 (62.783)
中央値	–21.82	–34.57	–36.07
四分位数（Q1, Q3）	–56.67, 2.86	–77.86, –4.71	–77.14, –3.57

表 2.7.3-23 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
最小値，最大値	–244.3, 167.5	–337.5, 122.7	–232.9, 255.1
投与 3 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	–26.828 (3.319) (–33.334, –20.322)	–40.253 (3.354) (–46.828, –33.677)	–36.907 (3.441) (–43.654, –30.160)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	–13.424 (4.486) (–22.218, –4.631)	–10.079 (4.578) (–19.053, –1.104)
P 値[a]	–	0.0028	0.0277
投与 6 ヵ月時			
被験者数	251	247	229
平均値（標準偏差）	103.15 (82.294)	81.79 (76.803)	86.38 (77.793)
中央値	88.57	60.00	62.14
四分位数（Q1, Q3）	37.00, 147.86	26.57, 115.71	28.33, 122.00
最小値，最大値	0.0, 446.0	0.0, 443.5	0.0, 390.7
ベースラインからの変化量			
被験者数	248	244	227
平均値（標準偏差）	–32.14 (55.279)	–51.45 (67.295)	–48.12 (68.550)
中央値	–29.21	–44.02	–47.43
四分位数（Q1, Q3）	–67.86, 0.86	–84.12, –10.79	–92.71, –7.29
最小値，最大値	–221.9, 141.1	–346.4, 190.7	–318.7, 137.9
投与 6 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	–29.276 (3.605) (–36.342, –22.210)	–46.750 (3.658) (–53.922, –39.579)	–41.947 (3.694) (–49.191, –34.703)
最小二乗平均値の投与群間の差（本薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	–17.474 (5.014) (–27.306, –7.643)	–12.671 (4.951) (–22.378, –2.964)
P 値[a]	–	0.0005	0.0105

CCMV = complete case missing value, sWASO = subjective wake after sleep onset, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random.
主観評価による中途覚醒時間は分単位で測定した。
a: 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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 16 を引用）

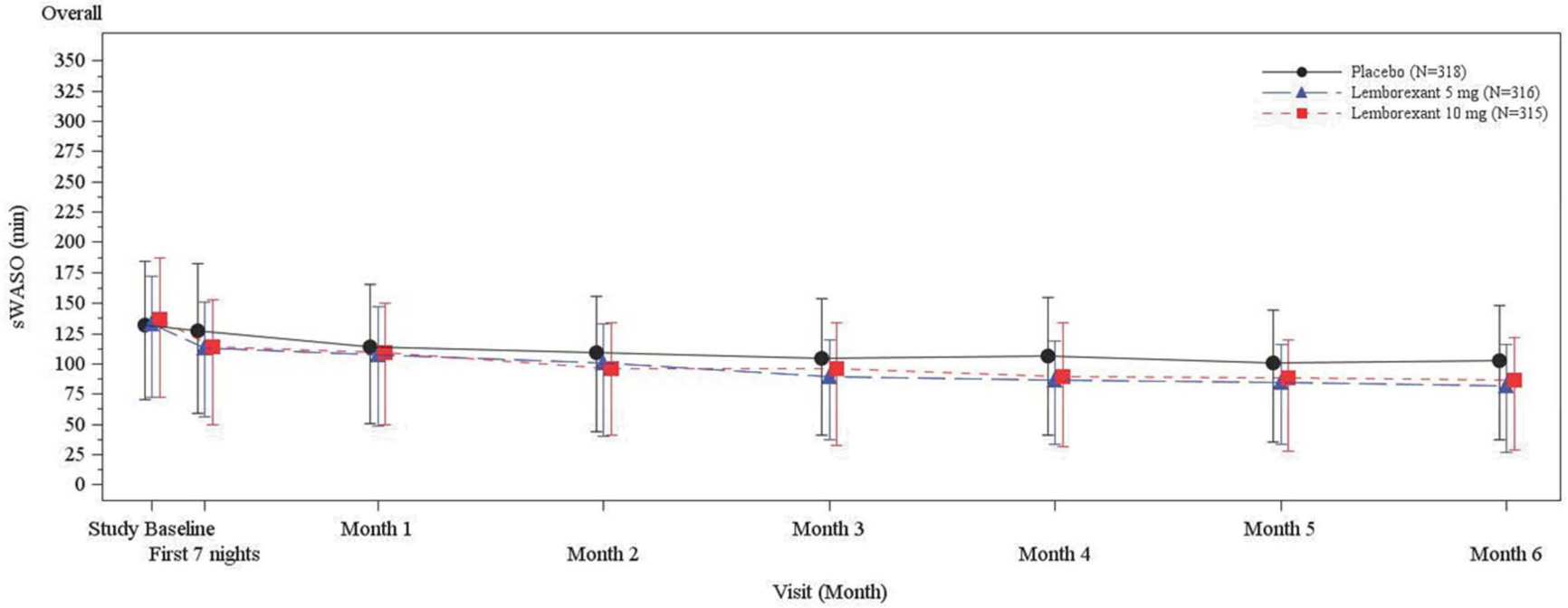


図 2.7.3-10 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の平均値の推移（FAS）（国際共同 303 試験）

FAS = Full Analysis Set, min = minutes, sWASO = subjective wake after sleep onset.
値は平均値（四分位数［Q1, Q3］）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 4 を引用）

(2) レスポンダー解析

睡眠維持のレスポンダーは「ベースライン時の sWASO が 60 分以上，投与 6 ヵ月時の平均 sWASO が 60 分以下でありベースラインと比べて 10 分を超える低下」により定義した。

投与 6 ヵ月時の sWASO のレスポンダー解析の対象被験者数は，プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 250 例，263 例，257 例であった。

プラセボ群の投与 6 ヵ月時における sWASO のレスポンダーの割合は 20.4%であった。本薬 5 mg 群のレスポンダーの割合は 35.0%，10 mg 群は 30.0%であり，ともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0002］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0110］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 18）。

外国 304 試験

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。各評価時期における sWASO の解析結果を表 2.7.3-24 に示した。

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（夜）の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 群とプラセボ群［*P*=0.0396］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0002］）。

ゾルピデム ER 群の sWASO のベースライン時の平均値は 173.06 分，最後の 7 日（夜）の平均値は 109.63 分であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は–63.52 分であった。ゾルピデム ER 群の sWASO の短縮は本薬 5 mg 群及び 10 mg 群と比較し，いずれも改善がみられ，本薬 5 mg 群とゾルピデム ER 群との間に統計学的な有意差が認められた（*P*=0.0059）。

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 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*=0.0093］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］）。