表 2.7.3-24　主観評価による中途覚醒時間（sWASO）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	259	264	266
平均値（標準偏差）	170.89 (80.676)	173.06 (77.212)	166.76 (82.047)	175.35 (83.453)
最初の 7 日（夜）				
被験者数	203	257	262	264
平均値（標準偏差）	143.53 (80.566)	124.83 (75.279)	127.37 (78.303)	119.78 (74.825)
ベースラインからの変化量				
被験者数	202	253	261	262
平均値（標準偏差）	–27.92 (45.201)	–48.91 (51.761)	–39.33 (55.022)	–55.06 (66.696)
調整後のベースラインからの変化量	–27.56	–48.09	–39.97	–53.90
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）	–	–20.52 (4.798)	–12.41 (4.764)	–26.34 (4.762)
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）	–	–	8.12 (4.484)	–5.81 (4.481)
P 値（プラセボ群との比較）[a]	–	<0.0001	0.0093	<0.0001
P 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a]	–	–	0.0706	0.1949
最後の 7 日（夜）				
被験者数	197	251	254	255
平均値（標準偏差）	135.85 (85.009)	109.63 (72.583)	119.30 (81.645)	117.08 (83.753)
ベースラインからの変化量				
被験者数	196	247	253	253
平均値（標準偏差）	–36.01 (57.584)	–63.52 (64.161)	–44.51 (58.090)	–57.96 (72.791)
調整後のベースラインからの変化量	–36.06	–62.00	–47.55	–56.64
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）	–	–25.94 (5.608)	–11.49 (5.573)	–20.57 (5.574)
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）	–	–	14.45 (5.241)	5.36 (5.241)
P 値（プラセボ群との比較）[a]	–	<0.0001	0.0396	0.0002
P 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a]	–	–	0.0059	0.3064

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, sWASO = subjective wake after sleep onset.
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］，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 19, Table 14.2.2.11.1 を引用）

2.7.3.3.2.3.4 PSG による中途覚醒時間（WASO 及び WASO2H）

外国 304 試験

(1) 全体集団における解析（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。各評価時期における WASO の解析結果を表 2.7.3-25 に，各評価時期の WASO のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3-11 に示した。

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 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–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］）。

ゾルピデム ER 群の WASO のベースライン時の平均値は 114.31 分，Day 29/30 の平均値は 77.71 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–36.50 分であった。本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の WASO 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 群の最小二乗平均値の差–7.72［*P*=0.0073］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–9.10［*P*=0.0016］）。

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，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*=0.0154］，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 2.7.3-25　PSG による中途覚醒時間（WASO）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）	111.75 (37.179)	114.31 (39.922)	113.44 (38.953)	114.83 (39.997)
中央値	105.88	107.25	105.50	107.50
四分位数（Q1, Q3）	84.00, 133.00	84.00, 135.00	83.50, 134.00	82.75, 136.75
最小値，最大値	60.0, 280.0	43.5, 286.8	60.3, 251.0	37.3, 249.5
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）	96.67 (41.250)	69.92 (33.517)	63.48 (31.484)	55.23 (30.486)
中央値	91.25	62.00	58.38	48.75
四分位数（Q1, Q3）	68.00, 120.50	45.50, 89.50	41.75, 77.25	34.50, 69.75
最小値，最大値	23.3, 259.0	10.3, 224.3	8.5, 245.0	11.8, 204.5
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）	–15.07 (36.938)	–44.36 (38.074)	–49.96 (39.578)	–59.59 (37.749)
中央値	–15.75	–44.13	–46.75	–54.50
最小値，最大値	–122.8, 121.3	–182.8, 91.0	–168.8, 113.3	–195.8, 47.5
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]	–18.03 (2.206) (–22.36, –13.71)	–45.27 (1.994) (–49.18, –41.36)	–51.43 (1.972) (–55.30, –47.57)	–60.30 (1.974) (–64.17, –56.43)
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]	–	–27.24 (2.719) (–32.57, –21.91)	–33.40 (2.711) (–38.71, –28.09)	–42.27 (2.705) (–47.57, –36.97)
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]	–	–	–6.16 (2.544) (–11.15, –1.17)	–15.03 (2.542) (–20.01, –10.05)
P 値[a]	–	–	0.0154	<0.0001
Day 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）	92.09 (40.965)	77.71 (39.932)	69.10 (34.533)	68.60 (35.200)
中央値	90.88	71.00	62.63	62.50
四分位数（Q1, Q3）	59.75, 118.63	49.00, 99.25	43.75, 83.88	43.50, 89.25
最小値，最大値	12.8, 264.5	14.5, 266.8	13.8, 242.3	8.3, 187.3
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）	–18.58 (41.931)	–36.50 (43.406)	–43.89 (39.264)	–46.43 (39.595)
中央値	–16.75	–34.63	–39.50	–46.50
最小値，最大値	–161.8, 140.5	–161.0, 129.8	–216.3, 77.8	–174.8, 66.0

表 2.7.3-25　PSG による中途覚醒時間（WASO）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
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]	–21.43 (2.464) (–26.26, –16.61)	–37.68 (2.217) (–42.03, –33.33)	–45.40 (2.185) (–49.68, –41.12)	–46.78 (2.193) (–51.08, –42.49)
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]	–	–16.25 (3.094) (–22.31, –10.18)	–23.96 (3.068) (–29.98, –17.95)	–25.35 (3.067) (–31.36, –19.34)
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]	–	–	–7.72 (2.876) (–13.36, –2.08)	–9.10 (2.883) (–14.75, –3.45)
P 値[a]	–	–	0.0073	0.0016

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, PSG = polysomnography, WASO = wake after sleep onset.
PSG による中途覚醒時間は分単位で測定した。
a:　WASO 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 15 を引用）

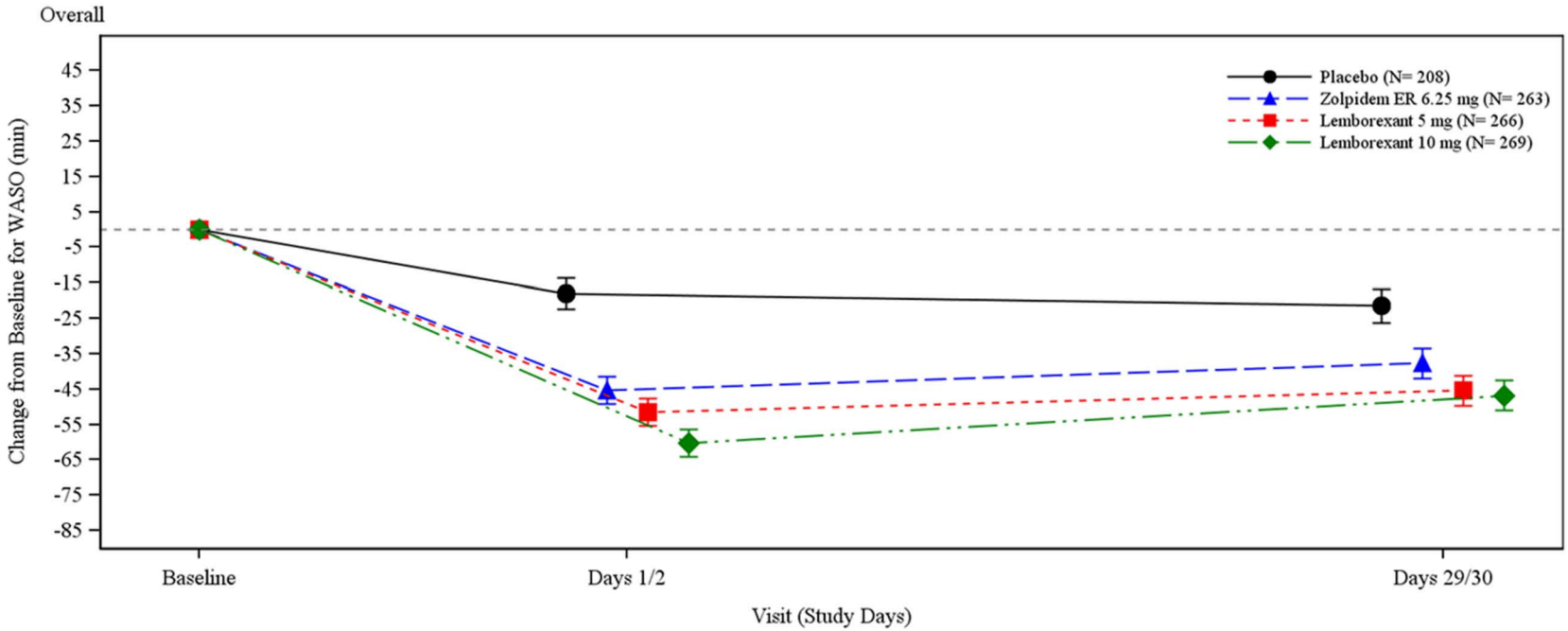


図 2.7.3-11　PSG による中途覚醒時間（WASO）のベースラインからの変化量（FAS）（外国 304 試験）

FAS = Full Analysis Set, min = minutes, PSG = polysomnography, WASO = wake after sleep onset.
値は平均値（95%信頼区間）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 5 を引用）

(2) 全体集団における解析（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 により客観的に評価した。各評価時期における WASO2H の解析結果を表 2.7.3-26 に，各評価時期の WASO2H のベースラインからの平均変化量を図 2.7.3-12 に示した。

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］）。

ゾルピデム ER 群の WASO2H のベースライン時の平均値は 78.04 分，Day 29/30 の平均値は 56.74 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–21.42 分であった。本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の WASO2H 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 群の最小二乗平均値の差–6.65［P=0.0038］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–8.00［P=0.0005］）。

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，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=0.0020］，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 2.7.3-26　PSG による夜の後半の中途覚醒時間（WASO2H）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）	74.44 (30.109)	78.04 (33.849)	76.60 (32.903)	76.88 (32.126)
中央値	67.13	70.00	71.00	74.50
四分位数（Q1, Q3）	53.13, 91.00	54.25, 95.75	52.25, 92.50	52.00, 96.00
最小値，最大値	25.3, 183.3	15.5, 208.8	24.3, 205.3	8.8, 179.5
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）	67.38 (32.892)	53.30 (27.706)	46.32 (25.600)	39.78 (23.709)
中央値	63.00	49.25	40.88	34.00
四分位数（Q1, Q3）	43.13, 88.00	32.75, 70.00	27.50, 59.00	23.50, 49.50
最小値，最大値	7.3, 231.5	7.0, 156.8	5.0, 148.0	6.5, 141.8
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）	–7.06 (31.097)	–24.64 (33.347)	–30.28 (32.056)	–37.10 (30.815)
中央値	–7.50	–24.13	–27.63	–32.00
最小値，最大値	–96.5, 119.5	–169.8, 75.5	–137.5, 59.8	–131.5, 32.5
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]	–8.83 (1.808) (–12.37, –5.28)	–24.03 (1.630) (–27.22, –20.83)	–30.48 (1.611) (–33.64, –27.32)	–37.15 (1.614) (–40.32, –33.99)
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]	–	–15.20 (2.232) (–19.57, –10.83)	–21.66 (2.221) (–26.01, –17.30)	–28.33 (2.219) (–32.68, –23.98)
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]	–	–	–6.46 (2.087) (–10.55, –2.36)	–13.13 (2.084) (–17.21, –9.04)
P 値[a]	–	–	0.0020	<0.0001
Day 29/ 30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）	64.37 (32.445)	56.74 (31.112)	49.11 (28.179)	48.15 (27.844)
中央値	59.88	51.25	42.13	41.75
四分位数（Q1, Q3）	39.75, 84.00	33.25, 73.00	29.50, 60.25	26.75, 63.75
最小値，最大値	3.3, 214.5	5.5, 172.0	9.8, 168.8	3.5, 139.8
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）	–8.92 (31.909)	–21.42 (36.257)	–27.19 (33.047)	–28.84 (33.138)
中央値	–9.25	–19.13	–25.63	–27.25
最小値，最大値	–86.5, 105.8	–134.8, 100.3	–153.3, 80.5	–129.0, 61.5

表 2.7.3-26　PSG による夜の後半の中途覚醒時間（WASO2H）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
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]	−10.98 (1.972) (−14.84, −7.11)	−20.74 (1.778) (−24.23, −17.25)	−27.39 (1.746) (−30.81, −23.97)	−28.74 (1.756) (−32.18, −25.30)
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]	−	−9.76 (2.467) (−14.60, −4.93)	−16.41 (2.457) (−21.23, −11.60)	−17.76 (2.451) (−22.57, −12.96)
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]	−	−	−6.65 (2.298) (−11.15, −2.15)	−8.00 (2.309) (−12.53, −3.47)
P 値[a]	−	−	0.0038	0.0005

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, PSG = polysomnography, WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night.
PSG による夜の後半の中途覚醒時間は分単位で測定した。
a:　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。
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 16 を引用）

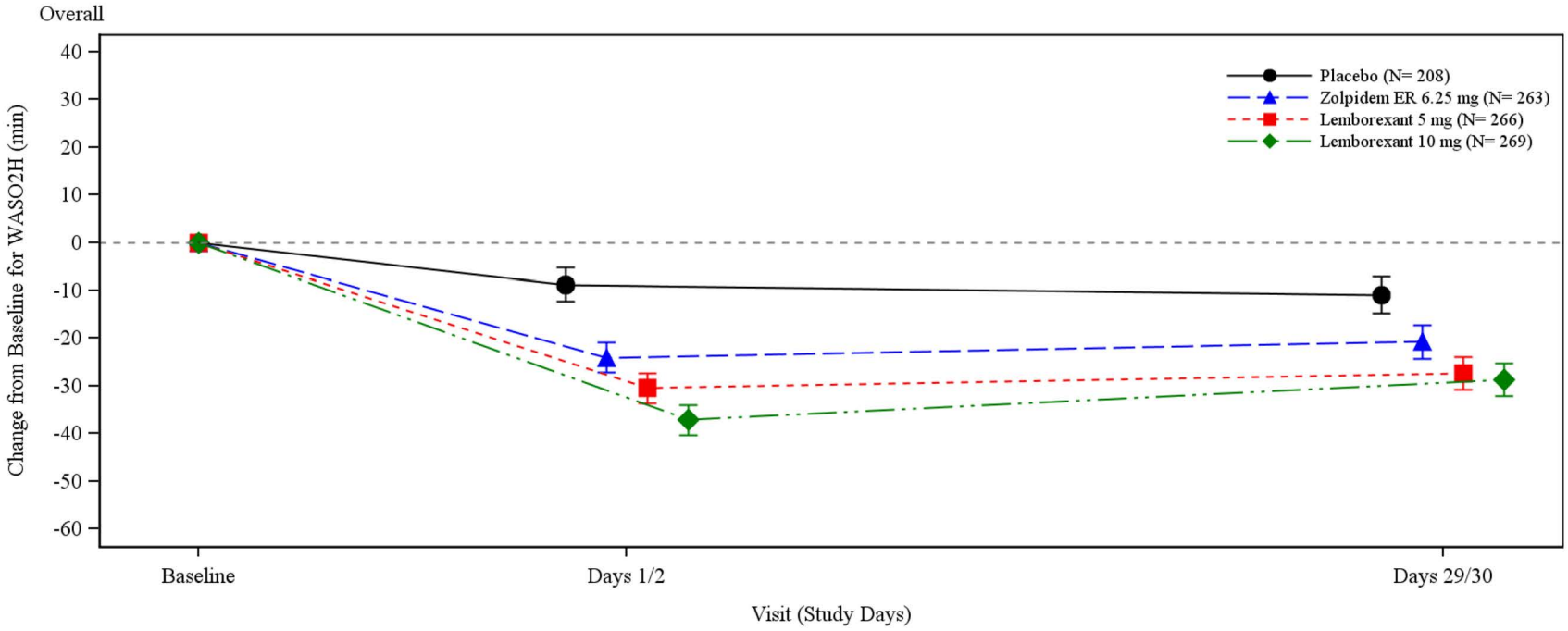


図 2.7.3-12　PSG による夜の後半の中途覚醒時間（WASO2H）のベースラインからの変化量（FAS）（外国 304 試験）

FAS = Full Analysis Set, min = minutes, PSG = polysomnography, WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night.
値は平均値（95%信頼区間）を示す。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Figure 6 を引用）

2.7.3.3.2.4 主観評価による総睡眠時間（sTST）

国際共同 303 試験

その他の副次評価項目として，sTST の最初の 7 日（夜），投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

sTST は高値ほど改善傾向であることを示す。

本薬 5 mg 群の sTST のベースライン時の平均値は 315.52 分，投与 6 ヵ月時の平均値は 392.08 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は 76.21 分であった。本薬 10 mg 群の sTST のベースライン時の平均値は 306.89 分，投与 6 ヵ月時の平均値は 379.25 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は 78.32 分であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の sTST 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 18.555 分［*P*=0.0034］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 22.686 分［*P*=0.0004］）（2.7.6.18.7.4 項）。

sTST 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（最初の 7 日［夜］；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］，投与 1 ヵ月時；本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0259］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，投与 3 ヵ月時；本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0034］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0003］）（2.7.6.18.7.4 項）。

外国 304 試験

その他の副次評価項目として，sTST 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 sTST のベースライン時の平均値は 275.74 分，最後の 7 日（夜）の平均値は 334.22 分であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 62.41 分であった。本薬 10 mg 群の sTST のベースライン時の平均値は 266.10 分，最後の 7 日（夜）の平均値は 343.68 分であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 79.95 分であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の sTST 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*=0.0003］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 20）。

ゾルピデム ER 群の sTST のベースライン時の平均値は 273.07 分，最後の 7 日（夜）の平均値は 340.20 分であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 71.01 分であった。本薬 10 mg 群の sTST 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。

sTST 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*=0.0007］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 20）。

2.7.3.3.2.5 睡眠構築

外国 304 試験

本治験では，PSG により得られた睡眠パラメータを用いて，以下の睡眠構築パラメータについても算出した。

- 睡眠潜時：消灯から睡眠段階（N1，N2，N3 又はレム睡眠）の最初のエポックまでの時間（分）
- 持続的睡眠開始後からの覚醒回数
- 長期覚醒した回数
- WASO1H（夜の前半の中途覚醒時間）：持続的睡眠開始後から消灯の 240 分後までの覚醒時間（分）
- 総就床時間に対する睡眠段階の割合：覚醒，ノンレム睡眠（段階 N1，N2，N3；分離及び合計），レム睡眠
- 総就床時間における睡眠段階の時間（分）：覚醒，ノンレム睡眠（段階 N1，N2，N3），レム睡眠
- TST に対する睡眠段階の割合：ノンレム睡眠（段階 N1，N2，N3；分離及び合計），レム睡眠
- TST における睡眠段階の時間（分）：ノンレム睡眠（段階 N1，N2，N3），レム睡眠
- レム睡眠エピソードの頻度及び持続時間
- レム睡眠／ノンレム睡眠のサイクル期間の平均値
- レム睡眠潜時：段階 N1，N2，N3 の最初のエポックからレム睡眠の最初のエポックまでの時間（分）

このうち，深い睡眠の指標の一つであるノンレム睡眠におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3-27 に示した。

ベースライン時におけるノンレム睡眠の平均時間はプラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 265.46，264.56，263.48，261.75 分，Day 1/2 のノンレム睡眠の平均時間はプラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 279.87，310.38，311.34，311.62 分に増加した。ベースラインからの変化量はプラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 14.42，45.81，47.85，49.66 分であった（表 2.7.3-27）。これらのノンレム睡眠の増加は，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［$P<0.0001$］）（2.7.6.19.7.4 項）。

Day 29/30 のノンレム睡眠の平均時間はプラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 287.71，312.20，309.46，300.46 分に増加した。ベースラインからの変化量はプラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 21.48，47.49，45.94，38.31 分であった（表 2.7.3-27）。これらのノンレム睡眠の増加は，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［$P<0.0001$］）（2.7.6.19.7.4 項）。

表 2.7.3-27 ノンレム睡眠におけるベースラインからの変化量（FAS）（外国 304 試験）

	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
ノンレム睡眠全体				
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）（分）	265.46 (39.630)	261.75 (44.875)	264.56 (44.555)	263.48 (44.191)
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）（分）	279.87 (43.110)	311.62 (40.664)	310.38 (35.069)	311.34 (32.256)
ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（分）	14.42 (37.282)	49.66 (41.197)[a]	45.81 (36.813)	47.85 (39.865)
Day 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）（分）	287.71 (37.366)	300.46 (43.281)	312.20 (35.769)	309.46 (36.814)
ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（分）	21.48 (39.686)	38.31 (44.265)[a]	47.49 (39.015)	45.94 (42.186)
ノンレム睡眠，Stage 1				
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）（分）	35.66 (18.884)	34.54 (17.829)	34.61 (18.970)	38.76 (19.108)
Days 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）（分）	37.65 (20.995)	34.97 (17.989)	38.65 (20.972)	42.06 (20.502)
ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（分）	1.99 (11.812)	0.42 (12.156)[a]	4.04 (12.730)	3.29 (14.074)
Days 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）（分）	36.52 (20.008)	35.73 (18.429)	41.01 (20.358)	45.06 (22.146)
ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（分）	0.76 (11.927)	1.01 (10.998)[a]	6.39 (12.277)	6.43 (15.634)
ノンレム睡眠，Stage 2				
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）（分）	189.49 (40.903)	187.35 (41.043)	185.42 (40.433)	187.34 (41.283)
Day 1/2				

表 2.7.3-27 ノンレム睡眠におけるベースラインからの変化量（FAS）（外国 304 試験）

	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	208	263	266	269
平均値（標準偏差）（分）	199.99 (43.881)	229.16 (44.334)	222.32 (39.587)	227.84 (36.095)
ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（分）	10.50 (35.833)	42.02 (40.348)[a]	36.90 (36.210)	40.49 (37.224)
Day 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）（分）	208.64 (40.717)	225.59 (44.214)	225.11 (37.506)	225.75 (37.824)
ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（分）	18.53 (38.473)	38.72 (43.652)[a]	39.22 (35.071)	38.27 (41.732)
ノンレム睡眠，Stage 3				
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）（分）	40.31 (26.773)	39.87 (27.769)	44.53 (30.893)	37.38 (26.785)
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）（分）	42.23 (28.347)	47.49 (36.457)	49.40 (33.213)	41.45 (30.509)
ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（分）	1.92 (18.188)	7.21 (19.691)[a]	4.88 (19.721)	4.07 (17.729)
Day 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）（分）	42.56 (31.132)	39.14 (32.968)	46.09 (30.887)	38.65 (27.637)
ベースラインからの平均変化量（標準偏差）（分）	2.19 (21.094)	−1.42 (19.930)[a]	1.88 (19.290)	1.24 (18.374)

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set.
a: ゾルピデム ER 群の 1 例の被験者はベースラインの値が欠測であった。

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 25 を引用）

2.7.3.3.2.6 睡眠の質及び翌日の持ち越し効果

国際共同 303 試験

睡眠の質

探索的な評価項目として，睡眠の質の最初の 7 日（夜），投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群における睡眠の質のスケールのベースライン時の平均値はそれぞれ 3.8，4.0，4.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 4.8，5.2，5.2 に増加し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ 1.0，1.3，1.3 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の睡眠の質のスケール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 0.28［*P*=0.0244］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.32［*P*=0.0103］）（2.7.6.18.7.5 項）。

翌日の持ち越し効果

探索的な評価項目として，翌日の持ち越し効果の最初の 7 日（夜），投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群における眠気／覚醒のレベルのベースライン時の平均値はそれぞれ 3.94，3.93，3.93 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 4.76，4.96，4.99 に増加し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ 0.79，0.98，1.05 であった。これらの本薬 10 mg 群の眠気／覚醒のレベルの増加は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 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.261［*P*=0.0298］）（2.7.6.18.7.5 項）。

眠気／覚醒のレベルの増加は，最初の 7 日（夜），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（最初の 7 日［夜］；本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0067］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0237］，投与 3 ヵ月時；本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0208］）（2.7.6.18.7.5 項）。

外国 304 試験

睡眠の質

探索的な評価項目として，睡眠の質の最初の 7 日（夜）及び最後の 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 群の睡眠の質のスケールのベースライン時の平均値は 3.8，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.3 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.5 であった。本薬 10 mg 群の睡眠の質のスケールのベースライン時の平均値は 3.7，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.1 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.4 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の睡眠の質のスケール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 0.53［*P*=0.0002］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.41［*P*=0.0029］）（2.7.6.19.7.5 項）。

ゾルピデム ER 群の睡眠の質のスケールのベースライン時の平均値は 3.9，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.4 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.5 であった。

睡眠の質のスケールの増加は投与初期（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 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.49［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.57［*P*<0.0001］）（2.7.6.19.7.5 項）。

翌日の持ち越し効果

探索的な評価項目として，翌日の持ち越し効果の最初の 7 日（夜）及び最後の 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 群の眠気／覚醒のレベルのベースライン時の平均値は 4.14，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.38 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.24 であった。本薬 10 mg 群の眠気／覚醒のレベルのベースライン時の平均値は 3.99，最後の 7 日（夜）の平均値は

5.16 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.18 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の眠気／覚醒のレベル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 0.39［*P*= 0.0027］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.30［*P*= 0.0182］）（2.7.6.19.7.5 項）。

ゾルピデム ER 群の眠気／覚醒のレベルのベースライン時の平均値は 4.27，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.37 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.10 であった。ゾルピデム ER 群の眠気／覚醒のレベルの増加は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（ゾルピデム ER 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.30［*P*=0.0214］）（2.7.6.19.7.5 項）。

眠気／覚醒のレベルのスケールの増加は投与初期（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 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.27［*P*=0.0151］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.25［*P*=0.0217］）（2.7.6.19.7.5 項）。

2.7.3.3.2.7 日中の機能改善効果

2.7.3.3.2.7.1 不眠症重症度質問票（ISI）

国際共同 303 試験

その他の副次評価項目として，ISI の投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群における ISI 合計（Item 1～7）スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 19.0，19.6，19.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 11.8，9.6，9.4 に低下し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ–7.2，–9.9，–9.8 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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–2.10［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–2.35［*P*<0.0001］）（2.7.6.18.7.6.1 項）。

ISI 合計（Item 1～7）スコアの低下は，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（投与 1 ヵ月時；本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0013］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，投与 3 ヵ月時；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］）（2.7.6.18.7.6.1 項）。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群における ISI（Item 4～7）スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 11.0，11.4，11.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 6.6，5.4，5.4 に低下し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ–4.3，–6.0，–5.7 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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–1.30［*P*<0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–1.32［*P*<0.0001］）（2.7.6.18.7.6.1 項）。

ISI（Item 4～7）スコアの低下は，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（投与 1 ヵ月時；本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0137］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0011］，投与 3 ヵ月時；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］）（2.7.6.18.7.6.1 項）。

外国 304 試験

その他の副次評価項目として，ISI の Day 31 におけるベースラインからの変化量を評価した。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群における ISI 合計（Item 1～7）スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 19.4，18.9，19.0，19.2 であり，Day 31 の平均値はそれぞれ 13.3，11.2，11.1，11.0 に低下し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ–6.1，–7.8，–7.9，–8.3 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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 –1.94［*P*=0.0001］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–2.08［*P*<0.0001］）。また，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の ISI 合計（Item 1～7）スコアの低下はゾルピデム ER 群と比較し，統計学的な有意差はみられなかった（本薬 5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 0.36［*P*=0.4466］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 0.22［*P*=0.6412］）（2.7.6.19.7.6.1 項）。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群における ISI（Item 4～7）スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 11.2，10.9，10.8，11.1 であり，Day 31 の平均値はそれぞれ 7.3，6.1，6.1，5.9 に低下し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ–3.9，–4.8，–4.8，–5.2 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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–1.10［*P*=0.0006］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–1.08［*P*=0.0007］）。また，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の ISI（Item 4～7）スコアの低下はゾルピデム ER 群と比較し，統計学的な有意差はみられなかった（本薬 5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 0.32［*P*=0.2951］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 0.33［*P*=0.2744］）（2.7.6.19.7.6.1 項）。

2.7.3.3.2.7.2 疲労重症度スケール (FSS)

国際共同 303 試験

その他の副次評価項目として，FSS の投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群における FSS 平均スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 4.0，4.2，4.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 3.2，3.0，3.0 に低下し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ–0.7，–1.1，–1.0 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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–0.28［*P*=0.0134］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–0.28［*P*=0.0128］）（2.7.6.18.7.6.2 項）。

FSS 平均スコアの低下は，投与 1，3 ヵ月時においても，投与 1 ヵ月時の本薬 5 mg 群を除き，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（投与 1 ヵ月時；本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0257］，投与 3 ヵ月時；本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0206］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0014］）（2.7.6.18.7.6.2 項）。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群における FSS 合計スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 35.2，37.4，36.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 29.0，27.0，26.4 に低下し，

投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ–6.3，–10.1，–8.9 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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–2.50［*P*=0.0134］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–2.56［*P*=0.0128］）（2.7.6.18.7.6.2 項）。

FSS 合計スコアの低下は，投与 1，3 ヵ月時においても，投与 1 ヵ月時の本薬 5 mg 群を除き，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（投与 1 ヵ月時；本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0257］，投与 3 ヵ月時；本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0206］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0014］）（2.7.6.18.7.6.2 項）。

外国 304 試験

その他の副次評価項目として，FSS の Day 31 におけるベースラインからの変化量を評価した。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群における FSS 平均スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 4.2，4.2，4.2，4.1 であり，Day 31 の平均値はそれぞれ 3.4，3.3，3.3，3.3 に低下し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ–0.8，–0.9，–0.9，–0.9 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下はプラセボ群と比較して同様であり，統計学的な有意差はみられなかった（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–0.14［*P*=0.2348］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–0.13［*P*=0.2745］）。また，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下はゾルピデム ER 群と比較し，いずれも統計学的な有意差はみられなかった（本薬 5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–0.04［*P*=0.7110］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–0.03［*P*=0.7854］）（2.7.6.19.7.6.2 項）。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群における FSS 合計スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 37.5，37.5，37.4，37.2 であり，Day 31 の平均値はそれぞれ 30.6，29.5，29.5，30.0 に低下し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ–6.8，–8.1，–8.0，–7.8 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下はプラセボ群と比較し，いずれも数値的には大きかったが，統計学的な有意差はみられなかった（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–1.26［*P*=0.2348］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–1.17［*P*=0.2745］）。また，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下はゾルピデム ER 群と比較し，いずれも統計学的な有意差はみられなかった（本薬 5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–0.37［*P*=0.7110］，本薬 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–0.27［*P*=0.7854］）（2.7.6.19.7.6.2 項）。

2.7.3.3.2.7.3 生活の質（EQ-5D-3L）

国際共同 303 試験

探索的な評価項目として，EQ-5D-3L の投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

本評価尺度のうち，移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込みに関する質問に対しては，いずれの投与群，評価時期においてもほとんどの被験者が問題なしと回答した。非常に問題があると回答した被験者は，各投与群で 10 例未満であった（2.7.6.18.7.6.3 項）。

EQ-5D-3L VAS のスコアは，本薬 5 mg 群の投与 3 ヵ月時から 6 ヵ月時の減少を除き，いずれの投与群，評価時期においても数値的に増加（改善）を示した。プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群におけるベースライン時の平均値はそれぞれ 72.8，71.2，73.0 であり，投与 6 ヵ月時ではそれぞれ 75.6，75.2，78.0 に増加し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ 4.0，3.6，4.8 であった（2.7.6.18.7.6.3 項）。

外国 304 試験

探索的な評価項目として，EQ-5D-3L の Day 31 のベースラインからの変化量を評価した。

本評価尺度のうち，移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込みに関する質問に対しては，いずれの投与群，評価時期においてもほとんどの被験者が問題なしと回答した。非常に問題があると回答した被験者は，各投与群で 3 例以下であった（2.7.6.19.7.6.3 項）。

EQ-5D-3L VAS のスコアは，いずれの投与群においても数値的に増加（改善）を示した。プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群におけるベースライン時の平均値はそれぞれ 81.5，78.6，81.1，80.0 であり，Day 31 ではそれぞれ 83.9，82.8，86.1，82.5 に増加し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ 2.2，4.3，5.0，2.4 であった（2.7.6.19.7.6.3 項）。

2.7.3.3.2.7.4 生活の質（WPAI-GH）

国際共同 303 試験

探索的な評価項目として，WPAI-GH スコア（4 項目）の投与 3，6 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 群及び 10 mg 群ともに，投与 6 ヵ月時において，プラセボ群と比較し，WPAI-GH は数値的な低下（改善）が認められた（欠勤した時間の割合［プラセボ群 5.6，本薬 5 mg 群 3.6，本薬 10 mg 群 4.7，以下同順］，仕事をしている間に及ぼす活動障害の割合［23.3，21.2，18.3］，仕事全体に及ぼす活動障害の割合［25.7，22.4，20.7］，仕事以外の日常活動に及ぼす活動障害の割合［26.0，25.6，21.5］）（2.7.6.18.7.6.4 項）。

本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともに，投与 6 ヵ月時において，プラセボ群と比較し，WPAI-GH のベースラインからの平均変化量の数値的な改善が認められた（欠勤した時間の割合［プラセボ群 1.5，本薬 5 mg 群 1.3，本薬 10 mg 群 0.6，以下同順］，仕事をしている間に及ぼす活動障害の割合［–5.9，–12.0，–7.0］，仕事全体に及ぼす活動障害の割合［–5.0，–12.4，–6.2］，仕事以外の日常活動に及ぼす活動障害の割合［–5.3，–8.9，–8.2］）（2.7.6.18.7.6.4 項）。

2.7.3.3.2.8 自己報告式評価による効果の印象

国際共同 303 試験

探索的な評価項目として，PGI-Insomnia の項目ごとの被験者数及び割合について評価した。

PGI-Insomnia の結果を表 2.7.3-28 に示した。

本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ともに，投与 6 ヵ月時において，睡眠の改善／悪化，入眠に至るまでの時間の短縮／増加及び総睡眠時間の増加／減少について「好ましい効果」と回答した被験者の割合はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な差が認められた（いずれも

P<0.0001）（2.7.6.18.7.7 項）。

本薬 5 mg 群の 55.6%，本薬 10 mg 群の 53.4%の被験者は，治験薬の投与量の適切性を「適切」と回答しており，プラセボ群の 36.0%と比較し，本薬 10 mg 群において統計学的に有意な差が認められた（*P*=0.0073）（2.7.6.18.7.7 項）。

表 2.7.3-28 主観評価による PGI-Insomnia の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

調査項目	プラセボ群 318 例	本薬 5 mg 群 316 例	本薬 10 mg 群 315 例
投与 6 ヵ月時			
被験者数	258	257	234
睡眠の改善／悪化			
好ましい効果	116 (45.0)	173 (67.3)	161 (68.8)
どちらでもない	62 (24.0)	49 (19.1)	42 (17.9)
悪い効果	80 (31.0)	35 (13.6)	31 (13.2)
P 値[a]（プラセボ群との比較）	–	<0.0001	<0.0001
入眠に至るまでの時間の短縮／増加			
好ましい効果	119 (46.1)	187 (72.8)	171 (73.1)
どちらでもない	51 (19.8)	31 (12.1)	31 (13.2)
悪い効果	88 (34.1)	39 (15.2)	32 (13.7)
P 値[a]（プラセボ群との比較）	–	<0.0001	<0.0001
総睡眠時間の増加／減少			
好ましい効果	103 (39.9)	149 (58.0)	145 (62.0)
どちらでもない	54 (20.9)	39 (15.2)	40 (17.1)
悪い効果	101 (39.1)	69 (26.8)	49 (20.9)
P 値[a]（プラセボ群との比較）	–	<0.0001	<0.0001
治験薬の投与量の適切性			
多すぎる	5 (1.9)	11 (4.3)	16 (6.8)
適切	93 (36.0)	143 (55.6)	125 (53.4)
少なすぎる	160 (62.0)	103 (40.1)	93 (39.7)
P 値[a]（プラセボ群との比較）	–	0.1256	0.0073

数字は被験者数，（ ）内は各投与群の欠測値のない被験者数に対する割合（%）
FAS = Full Analysis Set, PGI = Patient Global Impression.
a: 各項目について，被験者数及びその割合を回答のカテゴリーごとに集計し，好ましい（又は多すぎる）と回答された割合と，その他のカテゴリーを併合した割合とを投与群間でカイ二乗検定により比較した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 20 を引用）

外国 304 試験

探索的な評価項目として，PGI-Insomnia の項目ごとの被験者数及び割合について評価した。

PGI-Insomnia の結果を表 2.7.3-29 に示した。

本薬 5 mg 群及び 10 mg 群，ゾルピデム ER 群ともに，Day 31 において，睡眠の改善／悪化，入眠に至るまでの時間の短縮／増加及び総睡眠時間の増加／減少について「好ましい効果」と回答した被験者の割合はプラセボ群と比較し，いずれの投与群においても統計学的に有意な差が認められた（いずれも $P<0.05$）（2.7.6.19.7.7 項）。

本薬 5 mg 群の 51.8%，本薬 10 mg 群の 55.7%，ゾルピデム ER 群の 52.0%の被験者は，治験薬の投与量の適切性を「適切」と回答しており，プラセボ群の 39.4%と比較し，いずれの投与群においても統計学的に有意な差が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群［$P=0.0088$］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［$P=0.0006$］，ゾルピデム ER 群とプラセボ群［$P=0.0080$］）（2.7.6.19.7.7 項）。

表 2.7.3-29　PSG による PGI-Insomnia の結果（FAS）（外国 304 試験）

調査項目	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
Day 31				
被験者数	198	244	257	253
睡眠の改善／悪化				
好ましい効果	84 (42.4)	176 (72.1)	165 (64.2)	161 (63.6)
どちらでもない	49 (24.7)	42 (17.2)	52 (20.2)	54 (21.3)
悪い効果	65 (32.8)	26 (10.7)	40 (15.6)	38 (15.0)
P 値[a]（プラセボ群との比較）	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
P 値[a] （ゾルピデム ER 群との比較）	–	–	0.0571	0.0427
入眠に至るまでの時間の短縮／増加				
好ましい効果	85 (42.9)	154 (63.1)	154 (59.9)	165 (65.2)
どちらでもない	35 (17.7)	35 (14.3)	41 (16.0)	33 (13.0)
悪い効果	78 (39.4)	55 (22.5)	62 (24.1)	55 (21.7)
P 値[a]（プラセボ群との比較）	–	<0.0001	0.0003	<0.0001
P 値[a] （ゾルピデム ER 群との比較）	–	–	0.4630	0.6250
総睡眠時間の増加／減少				
好ましい効果	88 (44.4)	173 (70.9)	159 (61.9)	157 (62.1)
どちらでもない	32 (16.2)	33 (13.5)	50 (19.5)	48 (19.0)
悪い効果	78 (39.4)	38 (15.6)	48 (18.7)	48 (19.0)
P 値[a]（プラセボ群との比較）	–	<0.0001	0.0002	0.0002
P 値[a] （ゾルピデム ER 群との比較）	–	–	0.0325	0.0369
治験薬の投与量の適切性				
多すぎる	2 (1.0)	14 (5.7)	11 (4.3)	17 (6.7)
適切	78 (39.4)	127 (52.0)	133 (51.8)	141 (55.7)
少なすぎる	118 (59.6)	103 (42.2)	113 (44.0)	95 (37.5)
P 値[a]（プラセボ群との比較）	–	0.0080	0.0088	0.0006
P 値[a] （ゾルピデム ER 群との比較）	–	–	0.9468	0.4104

数字は被験者数，（　）内は各投与群の欠測値のない被験者数に対する割合（%）
ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, PGI = Patient Global Impression, PSG = polysomnography.
a:　各項目について，被験者数及びその割合を回答のカテゴリーごとに集計し，好ましい（又は多すぎる）と回答された割合と，その他のカテゴリーを併合した割合とを投与群間でカイ二乗検定により比較した。
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 31 を引用）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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。

2.7.3.3.3.1 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。

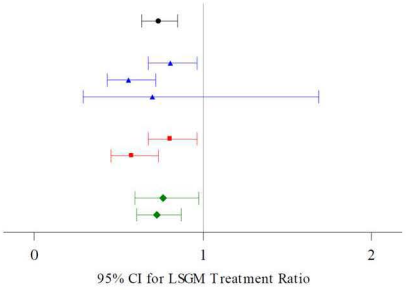
＜部分集団の分類＞

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。

Subgroup/ Value	Placebo N	Placebo Mean (SD)	Lemborexant 5 mg N	Lemborexant 5 mg Mean (SD)	LSGM Treatment Ratio Estimate[a]	95% CI[a]
Overall	249	-16.57 (35.313)	245	-29.39 (33.261)	0.733	(0.634, 0.849)
Age Group1 (yrs)						
< 65	169	-18.76 (32.196)	176	-28.02 (33.272)	0.805	(0.673, 0.963)
65 -< 75	61	-8.71 (38.162)	63	-33.90 (34.032)	0.556	(0.430, 0.718)
>=75	19	-22.24 (48.612)	6	-22.52 (22.369)	0.698	(0.288, 1.689)
Age Group2 (yrs)						
< 65	169	-18.76 (32.196)	176	-28.02 (33.272)	0.805	(0.673, 0.963)
>=65	80	-11.92 (40.965)	69	-32.91 (33.215)	0.576	(0.452, 0.735)
Sex						
Male	80	-17.34 (40.638)	82	-27.75 (37.631)	0.762	(0.596, 0.974)
Female	169	-16.20 (32.616)	163	-30.22 (30.922)	0.725	(0.604, 0.870)



Subgroup/ Value	Placebo N	Placebo Mean (SD)	Lemborexant 5 mg N	Lemborexant 5 mg Mean (SD)	LSGM Treatment Ratio Estimate[a]	95% CI[a]
Race						
White	182	-14.39 (34.994)	176	-31.24 (34.964)	0.687	(0.578, 0.818)
Black	13	-20.34 (32.860)	19	-24.46 (35.361)	0.756	(0.388, 1.474)
Asian	51	-21.76 (35.467)	49	-24.71 (25.559)	0.881	(0.656, 1.182)
Other	3	-43.90 (59.556)	1	-28.04 (-)		
Region						
NA	66	-23.23 (36.848)	68	-25.98 (32.817)	0.770	(0.570, 1.040)
EU	134	-11.57 (33.778)	131	-32.80 (35.514)	0.673	(0.553, 0.819)
AS	49	-21.27 (35.910)	46	-24.73 (26.034)	0.833	(0.618, 1.124)
BMI (kg/m2)						
<18.5	7	-49.69 (59.224)	5	-9.18 (40.773)	1.416	(0.585, 3.425)
>=18.5-<25	93	-15.59 (32.874)	102	-31.99 (33.019)	0.655	(0.521, 0.822)
>=25-30	87	-15.45 (30.879)	82	-28.43 (32.957)	0.779	(0.595, 1.020)
>30	62	-15.86 (40.261)	56	-27.88 (33.643)	0.753	(0.571, 0.992)

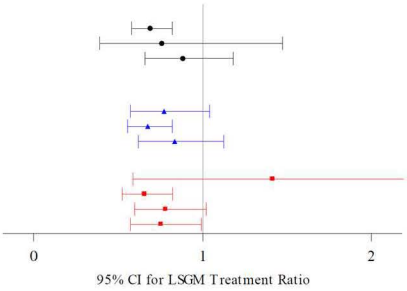


図 2.7.3-13 主観評価による睡眠潜時（sSOL）のベースラインからの変化量の部分集団解析（FAS）（国際共同 303 試験）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.1.2.1 を引用）

AS = Asia, BMI = body mass index, CI = confidence interval, EU = Europe and New Zealand, LSGM = least squares geometric mean, NA = North America, SD = standard deviation.

上段が年齢，性別，下段が人種，地域，BMI に基づく本薬 5 mg 群とプラセボ群との比較

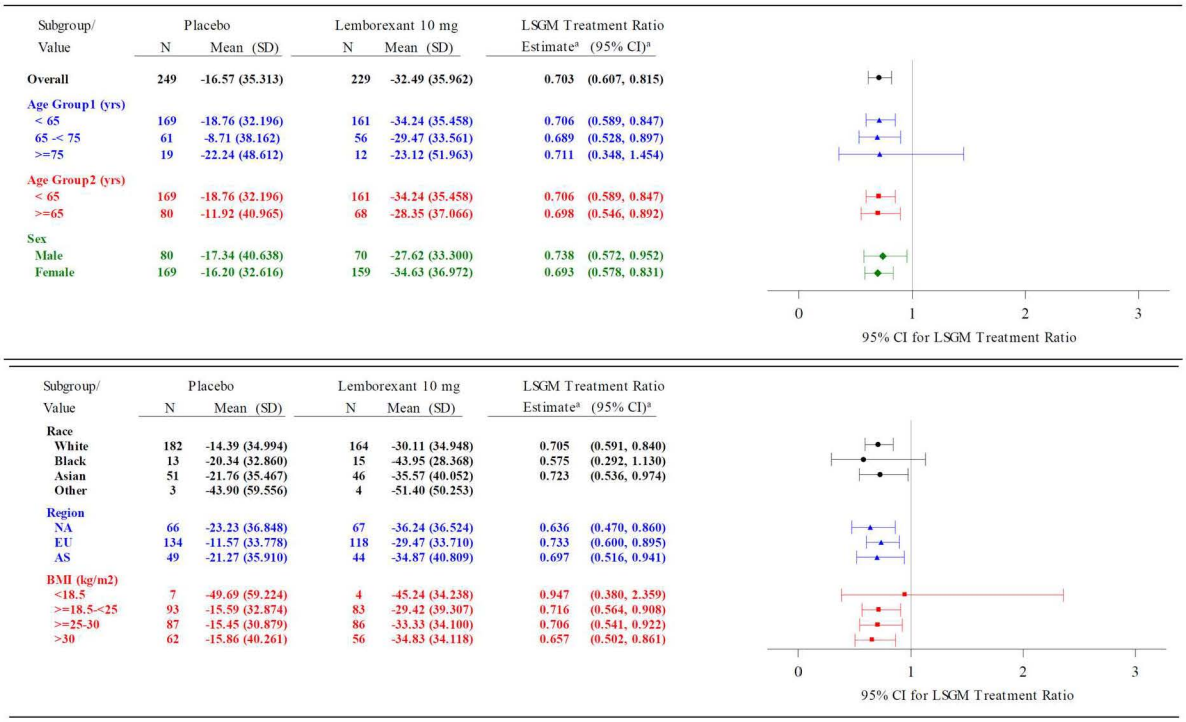


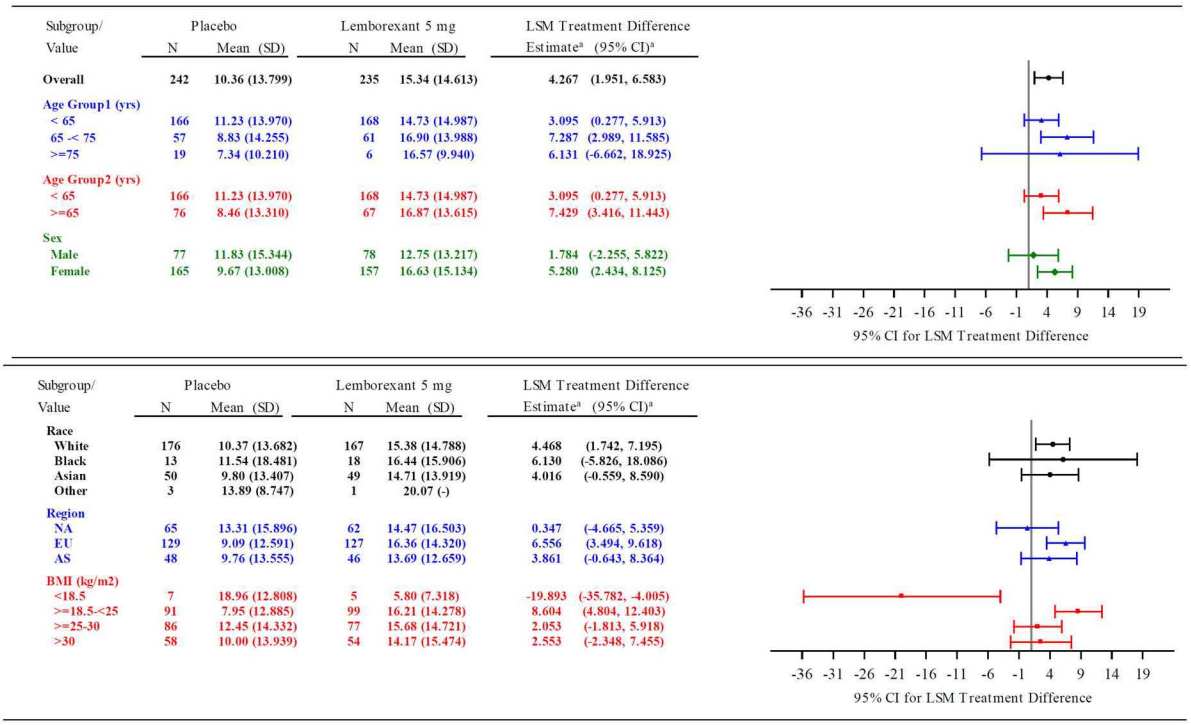
図 2.7.3-13 主観評価による睡眠潜時（sSOL）のベースラインからの変化量の部分集団解析（FAS）（国際共同 303 試験）（続き）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.1.2.1 を引用）

AS = Asia, BMI = body mass index, CI = confidence interval, EU = Europe and New Zealand, LSGM = least squares geometric mean, NA = North America, SD = standard deviation.
上段が年齢，性別，下段が人種，地域，BMI に基づく本薬 10 mg 群とプラセボ群との比較

(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。



Subgroup/ Value	Placebo N	Placebo Mean (SD)	Lemborexant 5 mg N	Lemborexant 5 mg Mean (SD)	LSM Treatment Difference Estimate[a]	(95% CI)[a]
Overall	242	10.36 (13.799)	235	15.34 (14.613)	4.267	(1.951, 6.583)
Age Group1 (yrs)						
< 65	166	11.23 (13.970)	168	14.73 (14.987)	3.095	(0.277, 5.913)
65 -< 75	57	8.83 (14.255)	61	16.90 (13.988)	7.287	(2.989, 11.585)
>=75	19	7.34 (10.210)	6	16.57 (9.940)	6.131	(-6.662, 18.925)
Age Group2 (yrs)						
< 65	166	11.23 (13.970)	168	14.73 (14.987)	3.095	(0.277, 5.913)
>=65	76	8.46 (13.310)	67	16.87 (13.615)	7.429	(3.416, 11.443)
Sex						
Male	77	11.83 (15.344)	78	12.75 (13.217)	1.784	(-2.255, 5.822)
Female	165	9.67 (13.008)	157	16.63 (15.134)	5.280	(2.434, 8.125)

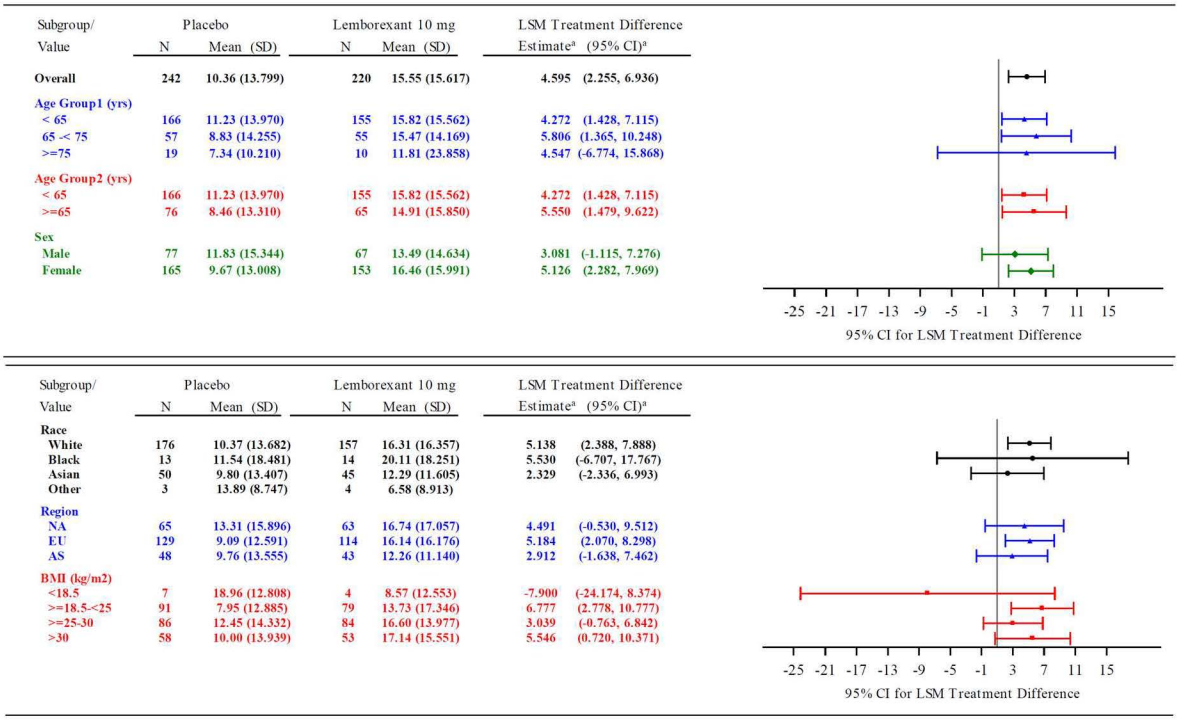
Subgroup/ Value	Placebo N	Placebo Mean (SD)	Lemborexant 5 mg N	Lemborexant 5 mg Mean (SD)	LSM Treatment Difference Estimate[a]	(95% CI)[a]
Race						
White	176	10.37 (13.682)	167	15.38 (14.788)	4.468	(1.742, 7.195)
Black	13	11.54 (18.481)	18	16.44 (15.906)	6.130	(-5.826, 18.086)
Asian	50	9.80 (13.407)	49	14.71 (13.919)	4.016	(-0.559, 8.590)
Other	3	13.89 (8.747)	1	20.07 (-)		
Region						
NA	65	13.31 (15.896)	62	14.47 (16.503)	0.347	(-4.665, 5.359)
EU	129	9.09 (12.591)	127	16.36 (14.320)	6.556	(3.494, 9.618)
AS	48	9.76 (13.555)	46	13.69 (12.659)	3.861	(-0.643, 8.364)
BMI (kg/m2)						
<18.5	7	18.96 (12.808)	5	5.80 (7.318)	-19.893	(-35.782, -4.005)
>=18.5-<25	91	7.95 (12.885)	99	16.21 (14.278)	8.604	(4.804, 12.403)
>=25-30	86	12.45 (14.332)	77	15.68 (14.721)	2.053	(-1.813, 5.918)
>30	58	10.00 (13.939)	54	14.17 (15.474)	2.553	(-2.348, 7.455)

図 2.7.3-14 主観評価による睡眠効率（sSE）のベースラインからの変化量の部分集団解析（FAS）（国際共同 303 試験）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.2.2.1 を引用）

AS = Asia, BMI = body mass index, CI = confidence interval, EU = Europe and New Zealand, LSM = least squares mean, NA = North America, SD = standard deviation.

上段が年齢，性別，下段が人種，地域，BMI に基づく本薬 5 mg 群とプラセボ群との比較



Subgroup/ Value	Placebo N	Placebo Mean (SD)	Lemborexant 10 mg N	Lemborexant 10 mg Mean (SD)	LSM Treatment Difference Estimate[a]	(95% CI)[a]
Overall	242	10.36 (13.799)	220	15.55 (15.617)	4.595	(2.255, 6.936)
Age Group1 (yrs)						
< 65	166	11.23 (13.970)	155	15.82 (15.562)	4.272	(1.428, 7.115)
65 -< 75	57	8.83 (14.255)	55	15.47 (14.169)	5.806	(1.365, 10.248)
>=75	19	7.34 (10.210)	10	11.81 (23.858)	4.547	(-6.774, 15.868)
Age Group2 (yrs)						
< 65	166	11.23 (13.970)	155	15.82 (15.562)	4.272	(1.428, 7.115)
>=65	76	8.46 (13.310)	65	14.91 (15.850)	5.550	(1.479, 9.622)
Sex						
Male	77	11.83 (15.344)	67	13.49 (14.634)	3.081	(-1.115, 7.276)
Female	165	9.67 (13.008)	153	16.46 (15.991)	5.126	(2.282, 7.969)
Race						
White	176	10.37 (13.682)	157	16.31 (16.357)	5.138	(2.388, 7.888)
Black	13	11.54 (18.481)	14	20.11 (18.251)	5.530	(-6.707, 17.767)
Asian	50	9.80 (13.407)	45	12.29 (11.605)	2.329	(-2.336, 6.993)
Other	3	13.89 (8.747)	4	6.58 (8.913)		
Region						
NA	65	13.31 (15.896)	63	16.74 (17.057)	4.491	(-0.530, 9.512)
EU	129	9.09 (12.591)	114	16.14 (16.176)	5.184	(2.070, 8.298)
AS	48	9.76 (13.555)	43	12.26 (11.140)	2.912	(-1.638, 7.462)
BMI (kg/m2)						
<18.5	7	18.96 (12.808)	4	8.57 (12.553)	-7.900	(-24.174, 8.374)
>=18.5-<25	91	7.95 (12.885)	79	13.73 (17.346)	6.777	(2.778, 10.777)
>=25-30	86	12.45 (14.332)	84	16.60 (13.977)	3.039	(-0.763, 6.842)
>30	58	10.00 (13.939)	53	17.14 (15.551)	5.546	(0.720, 10.371)

図 2.7.3-14 主観評価による睡眠効率（sSE）のベースラインからの変化量の部分集団解析（FAS）（国際共同 303 試験）（続き）

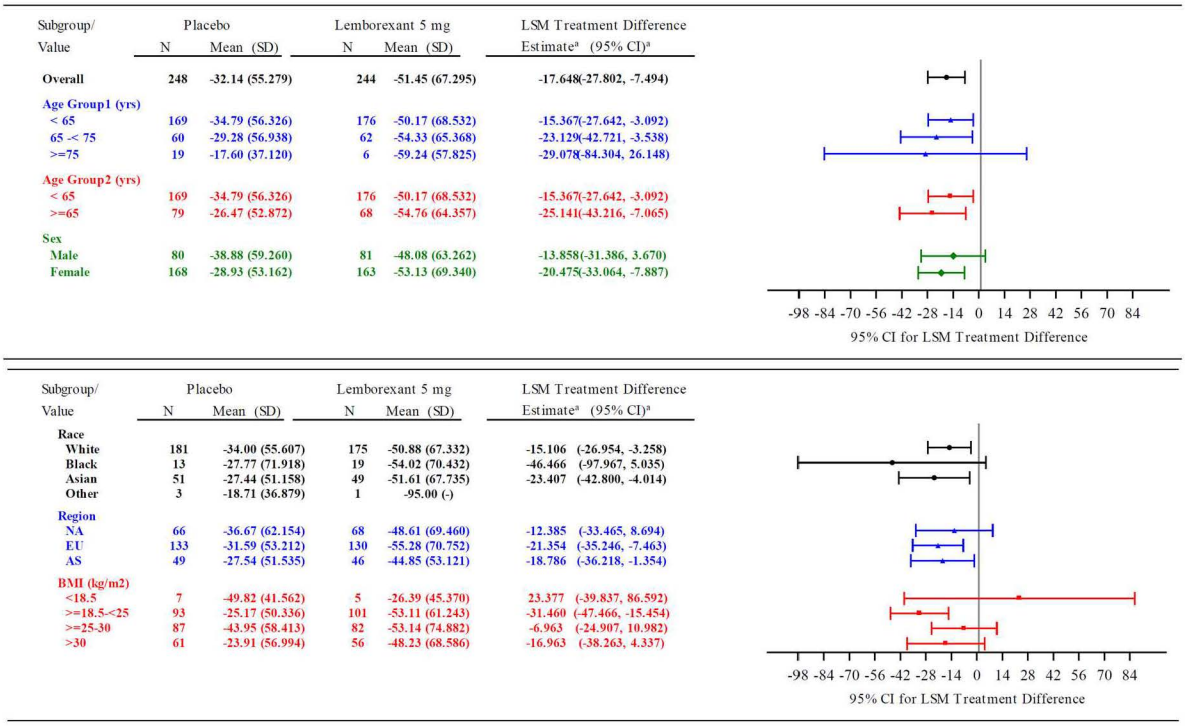
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.2.2.1 を引用）

AS = Asia, BMI = body mass index, CI = confidence interval, EU = Europe and New Zealand, LSM = least squares mean, NA = North America, SD = standard deviation.

上段が年齢，性別，下段が人種，地域，BMI に基づく本薬 10 mg 群とプラセボ群との比較

(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。



Subgroup/ Value	Placebo N	Placebo Mean (SD)	Lemborexant 5 mg N	Lemborexant 5 mg Mean (SD)	LSM Treatment Difference Estimate[a] (95% CI)[a]
Overall	248	-32.14 (55.279)	244	-51.45 (67.295)	-17.648(-27.802, -7.494)
Age Group1 (yrs)					
< 65	169	-34.79 (56.326)	176	-50.17 (68.532)	-15.367(-27.642, -3.092)
65 -< 75	60	-29.28 (56.938)	62	-54.33 (65.368)	-23.129(-42.721, -3.538)
>=75	19	-17.60 (37.120)	6	-59.24 (57.825)	-29.078(-84.304, 26.148)
Age Group2 (yrs)					
< 65	169	-34.79 (56.326)	176	-50.17 (68.532)	-15.367(-27.642, -3.092)
>=65	79	-26.47 (52.872)	68	-54.76 (64.357)	-25.141(-43.216, -7.065)
Sex					
Male	80	-38.88 (59.260)	81	-48.08 (63.262)	-13.858(-31.386, 3.670)
Female	168	-28.93 (53.162)	163	-53.13 (69.340)	-20.475(-33.064, -7.887)

Subgroup/ Value	Placebo N	Placebo Mean (SD)	Lemborexant 5 mg N	Lemborexant 5 mg Mean (SD)	LSM Treatment Difference Estimate[a] (95% CI)[a]
Race					
White	181	-34.00 (55.607)	175	-50.88 (67.332)	-15.106 (-26.954, -3.258)
Black	13	-27.77 (71.918)	19	-54.02 (70.432)	-46.466 (-97.967, 5.035)
Asian	51	-27.44 (51.158)	49	-51.61 (67.735)	-23.407 (-42.800, -4.014)
Other	3	-18.71 (36.879)	1	-95.00 (-)	
Region					
NA	66	-36.67 (62.154)	68	-48.61 (69.460)	-12.385 (-33.465, 8.694)
EU	133	-31.59 (53.212)	130	-55.28 (70.752)	-21.354 (-35.246, -7.463)
AS	49	-27.54 (51.535)	46	-44.85 (53.121)	-18.786 (-36.218, -1.354)
BMI (kg/m2)					
<18.5	7	-49.82 (41.562)	5	-26.39 (45.370)	23.377 (-39.837, 86.592)
>=18.5-<25	93	-25.17 (50.336)	101	-53.11 (61.243)	-31.460 (-47.466, -15.454)
>=25-30	87	-43.95 (58.413)	82	-53.14 (74.882)	-6.963 (-24.907, 10.982)
>30	61	-23.91 (56.994)	56	-48.23 (68.586)	-16.963 (-38.263, 4.337)

図 2.7.3-15 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）のベースラインからの変化量の部分集団解析（FAS）（国際共同 303 試験）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.2.9.1 を引用）

AS = Asia, BMI = body mass index, CI = confidence interval, EU = Europe and New Zealand, LSM = least squares mean, NA = North America, SD = standard deviation.

上段が年齢，性別，下段が人種，地域，BMI に基づく本薬 5 mg 群とプラセボ群との比較

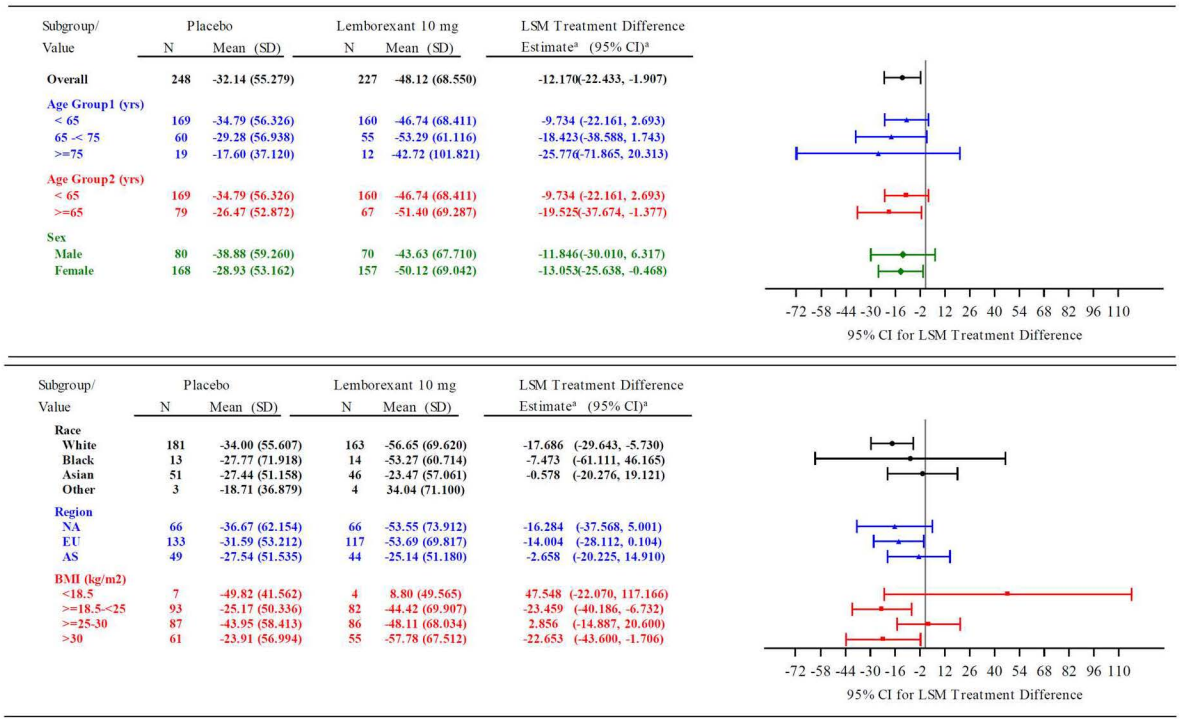


図 2.7.3-15 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）のベースラインからの変化量の部分集団解析（FAS）（国際共同 303 試験）（続き）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.2.9.1 を引用）

AS = Asia, BMI = body mass index, CI = confidence interval, EU = Europe and New Zealand, LSM = least squares mean, NA = North America, SD = standard deviation.

上段が年齢，性別，下段が人種，地域，BMI に基づく本薬 10 mg 群とプラセボ群との比較

2.7.3.3.3.2 日本人集団及び外国人集団を対象とした部分集団解析

国際共同 303 試験

本治験には日本人集団が登録されており，日本人集団及び外国人集団を対象とした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。

(1) 被験者背景

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。

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/m^2，外国人集団 28.18 kg/m^2）
- 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］）

表 2.7.3-30 被験者背景の要約（FAS；日本人集団及び外国人集団）（国際共同 303 試験）

	日本人集団				外国人集団			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 54 例	5 mg 群 53 例	10 mg 群 54 例	全体 161 例	プラセボ群 264 例	5 mg 群 263 例	10 mg 群 261 例	全体 788 例
年齢（歳）[a]								
被験者数	54	53	54	161	264	263	261	788
平均値（標準偏差）	53.4 (14.18)	51.2 (13.45)	50.7 (15.93)	51.8 (14.52)	54.7 (13.99)	54.8 (13.74)	55.7 (13.03)	55.1 (13.59)
中央値	52.5	50.0	52.0	51.0	56.0	56.0	55.0	56.0
最小値，最大値	24, 80	20, 76	18, 80	18, 80	18, 83	20, 85	19, 88	18, 88
年齢の分布（1）								
65 歳未満	41 (75.9)	41 (77.4)	41 (75.9)	123 (76.4)	188 (71.2)	188 (71.5)	188 (72.0)	564 (71.6)
65 歳以上 75 歳未満	9 (16.7)	10 (18.9)	10 (18.5)	29 (18.0)	60 (22.7)	66 (25.1)	55 (21.1)	181 (23.0)
75 歳以上	4 (7.4)	2 (3.8)	3 (5.6)	9 (5.6)	16 (6.1)	9 (3.4)	18 (6.9)	43 (5.5)
年齢の分布（2）								
65 歳未満	41 (75.9)	41 (77.4)	41 (75.9)	123 (76.4)	188 (71.2)	188 (71.5)	188 (72.0)	564 (71.6)
65 歳以上	13 (24.1)	12 (22.6)	13 (24.1)	38 (23.6)	76 (28.8)	75 (28.5)	73 (28.0)	224 (28.4)
性別								
男性	22 (40.7)	27 (50.9)	22 (40.7)	71 (44.1)	80 (30.3)	80 (30.4)	71 (27.2)	231 (29.3)
女性	32 (59.3)	26 (49.1)	32 (59.3)	90 (55.9)	184 (69.7)	183 (69.6)	190 (72.8)	557 (70.7)
人種								
White	0	0	0	0	232 (87.9)	222 (84.4)	225 (86.2)	679 (86.2)
Black or African American	0	0	0	0	23 (8.7)	27 (10.3)	26 (10.0)	76 (9.6)
Japanese	54 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	161 (100.0)	0	0	0	0
Chinese	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.5)
Other Asian	0	0	0	0	5 (1.9)	5 (1.9)	3 (1.1)	13 (1.6)

表 2.7.3-30 被験者背景の要約（FAS；日本人集団及び外国人集団）（国際共同 303 試験）

	日本人集団				外国人集団			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 54 例	5 mg 群 53 例	10 mg 群 54 例	全体 161 例	プラセボ群 264 例	5 mg 群 263 例	10 mg 群 261 例	全体 788 例
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Other	0	0	0	0	4 (1.5)	4 (1.5)	4 (1.5)	12 (1.5)
地域								
北米	0	0	0	0	99 (37.5)	102 (38.8)	101 (38.7)	302 (38.3)
欧州及びニュージーランド	0	0	0	0	164 (62.1)	159 (60.5)	160 (61.3)	483 (61.3)
アジア	54 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	161 (100.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	3 (0.4)
体重（kg）								
被験者数	54	53	54	161	264	263	261	788
平均値（標準偏差）	59.84 (11.096)	59.91 (11.058)	61.50 (11.073)	60.42 (11.033)	79.06 (16.323)	79.17 (17.628)	78.93 (17.478)	79.05 (17.129)
中央値	59.05	60.00	61.30	60.30	76.70	77.10	76.50	76.75
最小値，最大値	41.3, 90.0	37.0, 83.9	42.1, 83.9	37.0, 90.0	50.0, 155.0	43.9, 164.0	40.0, 168.0	40.0, 168.0
身長（cm）								
被験者数	54	53	54	161	264	263	261	788
平均値（標準偏差）	161.40 (7.883)	163.38 (9.607)	163.62 (8.008)	162.80 (8.534)	167.71 (9.829)	167.40 (9.466)	167.33 (8.909)	167.48 (9.400)
中央値	161.95	162.30	163.00	162.20	166.25	165.00	167.00	166.00
最小値，最大値	145.0, 179.7	145.0, 186.1	147.0, 179.2	145.0, 186.1	148.0, 197.0	141.0, 196.6	145.0, 191.0	141.0, 197.0
BMI（kg/m^2）								
被験者数	54	53	54	161	264	263	261	788
平均値（標準偏差）	22.90 (3.523)	22.34 (3.096)	22.91 (3.498)	22.72 (3.369)	28.12 (5.464)	28.29 (6.273)	28.13 (5.572)	28.18 (5.774)

表 2.7.3-30 被験者背景の要約（FAS；日本人集団及び外国人集団）（国際共同 303 試験）

	日本人集団				外国人集団			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 54 例	5 mg 群 53 例	10 mg 群 54 例	全体 161 例	プラセボ群 264 例	5 mg 群 263 例	10 mg 群 261 例	全体 788 例
中央値	22.95	22.40	22.42	22.61	26.82	27.41	27.47	27.23
最小値，最大値	17.0, 31.8	14.4, 29.1	15.8, 30.7	14.4, 31.8	18.8, 54.9	16.1, 62.1	17.3, 60.2	16.1, 62.1
BMI（kg/m^2）の分布								
18.5 未満	7 (13.0)	4 (7.5)	4 (7.4)	15 (9.3)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.4)
18.5 以上 25 未満	33 (61.1)	39 (73.6)	34 (63.0)	106 (65.8)	82 (31.1)	85 (32.3)	73 (28.0)	240 (30.5)
25 以上 30 以下	11 (20.4)	10 (18.9)	13 (24.1)	34 (21.1)	101 (38.3)	104 (39.5)	110 (42.1)	315 (40.0)
30 超	3 (5.6)	0	3 (5.6)	6 (3.7)	81 (30.7)	72 (27.4)	77 (29.5)	230 (29.2)
BDI-II の総スコア								
被験者数	54	53	54	161	264	262	261	787
平均値（標準偏差）	4.2 (5.11)	5.6 (5.47)	5.1 (5.47)	5.0 (5.35)	3.7 (4.03)	3.6 (3.76)	3.8 (4.02)	3.7 (3.94)
BAI の総スコア								
被験者数	54	53	54	161	264	262	261	787
平均値（標準偏差）	2.0 (2.87)	2.3 (3.44)	2.6 (2.98)	2.3 (3.09)	2.4 (3.08)	2.5 (2.97)	2.6 (3.15)	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 5.3.5.3.3 の Table 2.1.2.1, Table 2.2.2.1.4 を引用）

表 2.7.3-31 疾患特性の要約（FAS；日本人集団及び外国人集団）（国際共同 303 試験）

	日本人集団				外国人集団			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 54 例	5 mg 群 53 例	10 mg 群 54 例	全体 161 例	プラセボ群 264 例	5 mg 群 263 例	10 mg 群 261 例	全体 788 例
sSOL（分）								
被験者数	54	52	53	159	262	262	259	783
平均値（標準偏差）	60.78 (44.005)	59.40 (59.591)	70.37 (53.247)	63.53 (52.467)	64.70 (45.507)	62.74 (42.497)	63.87 (41.919)	63.77 (43.294)
中央値	49.14	49.64	53.57	50.00	58.57	55.71	55.71	57.14
sSE（%）								
被験者数	54	52	51	157	253	250	248	751
平均値（標準偏差）	62.06 (18.257)	65.04 (18.124)	66.03 (15.205)	64.34 (17.252)	61.18 (17.778)	62.74 (18.264)	61.21 (17.553)	61.71 (17.859)
sWASO（分）								
被験者数	54	52	53	159	260	261	258	779
平均値（標準偏差）	121.62 (80.844)	113.23 (73.174)	99.03 (81.932)	111.35 (78.855)	134.74 (80.035)	136.67 (83.840)	144.59 (86.595)	138.65 (83.527)
sTST（分）								
被験者数	54	52	51	157	253	250	248	751
平均値（標準偏差）	297.50 (92.601)	315.35 (87.267)	319.64 (77.654)	310.60 (86.194)	305.69 (91.334)	315.55 (94.908)	304.27 (89.936)	308.50 (92.100)
sTIB（分）								
被験者数	54	52	52	158	260	260	258	778
平均値（標準偏差）	479.08 (37.846)	486.88 (33.985)	484.76 (37.510)	483.52 (36.425)	498.53 (36.240)	502.10 (37.514)	496.99 (38.229)	499.21 (37.348)

表 2.7.3-31 疾患特性の要約（FAS；日本人集団及び外国人集団）（国際共同 303 試験）

	日本人集団				外国人集団			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 54 例	5 mg 群 53 例	10 mg 群 54 例	全体 161 例	プラセボ群 264 例	5 mg 群 263 例	10 mg 群 261 例	全体 788 例
睡眠の質								
被験者数	54	52	53	159	262	262	259	783
平均値（標準偏差）	3.60 (1.174)	3.88 (1.066)	3.59 (0.965)	3.69 (1.074)	3.89 (1.480)	3.95 (1.312)	3.98 (1.408)	3.94 (1.401)
翌日の眠気								
被験者数	54	52	53	159	262	262	259	783
平均値（標準偏差）	3.55 (1.269)	3.84 (1.081)	3.54 (0.939)	3.64 (1.108)	4.01 (1.602)	3.95 (1.397)	4.01 (1.377)	3.99 (1.461)

FAS = Full Analysis Set, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sWASO = subjective wake after sleep onset, sTIB = subjective time in bed, sTST = subjective total sleep time.
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 5.3.5.3.3 の Table 2.2.2.1.1 を引用）

(2) 主観評価による睡眠潜時（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。

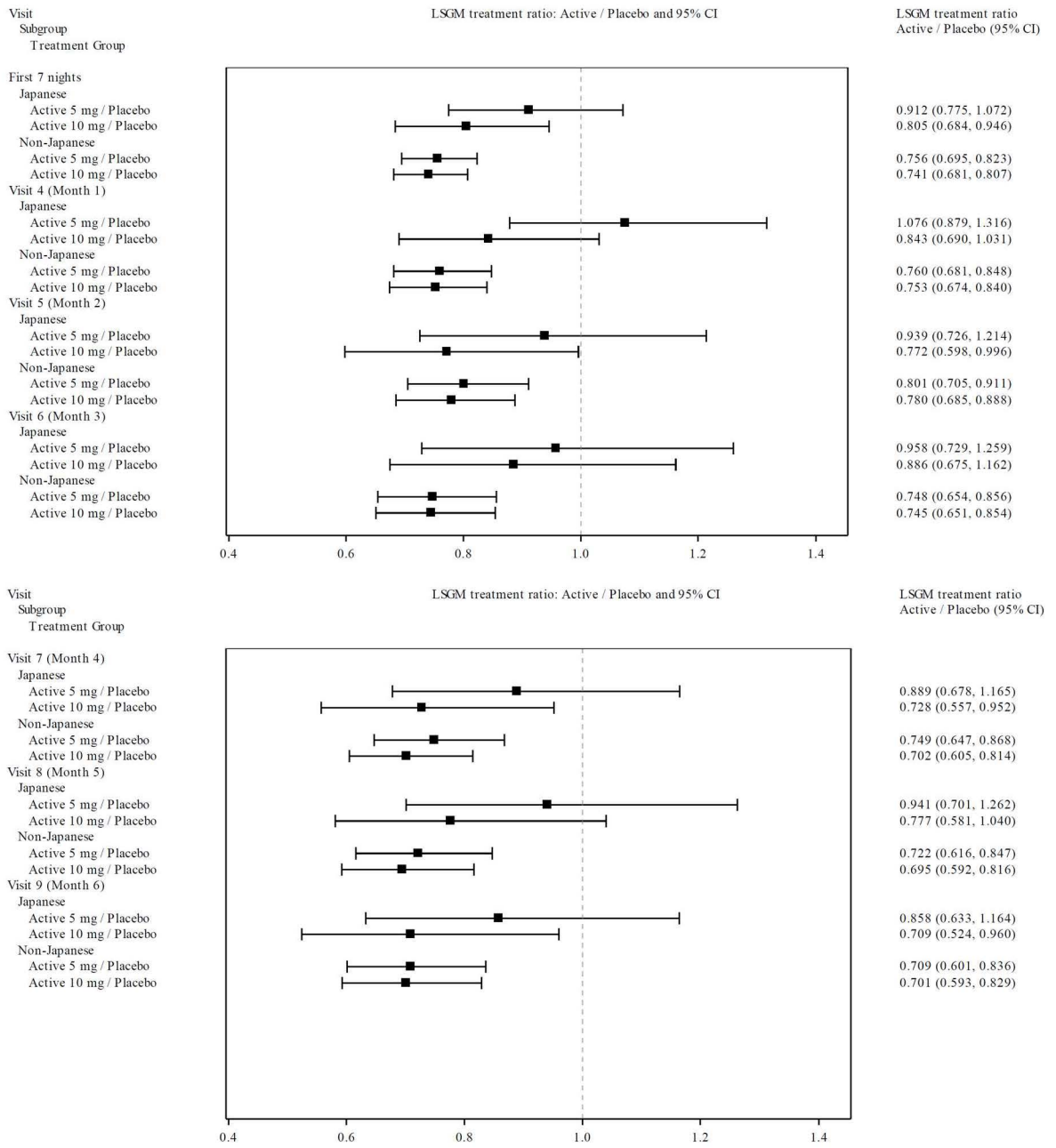


図 2.7.3-16 主観評価による睡眠潜時（sSOL）の日本人と外国人の比較（FAS）（国際共同 303 試験）

CI = confidence interval, FAS = Full Analysis Set, LSGM = least squares geometric mean, sSOL = subjective sleep onset latency.

上段が最初の 7 日（夜），投与 1，2，3 ヵ月時，下段が投与 4，5，6 ヵ月における本薬 5 mg 群又は 10 mg 群とプラセボ群との比較（最小二乗幾何平均値の比［本薬/プラセボ］）

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.5 を引用）

(3) 主観評価による睡眠効率（sSE）

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 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。

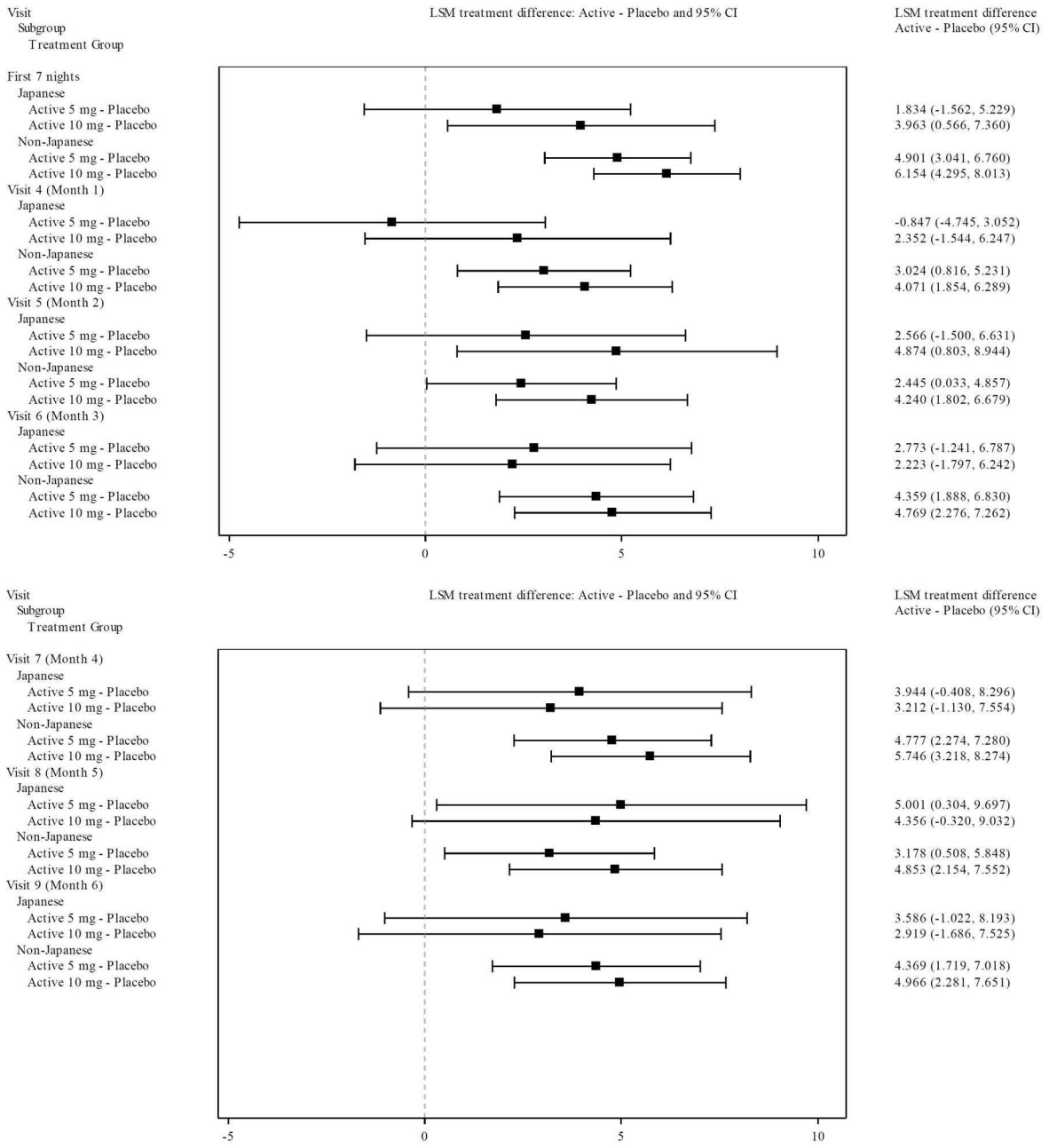


図 2.7.3-17 主観評価による睡眠効率（sSE）の日本人と外国人の比較（FAS）（国際共同 303 試験）

CI = confidence interval, FAS = Full Analysis Set, LSM = least squares mean, sSE = subjective sleep efficiency.

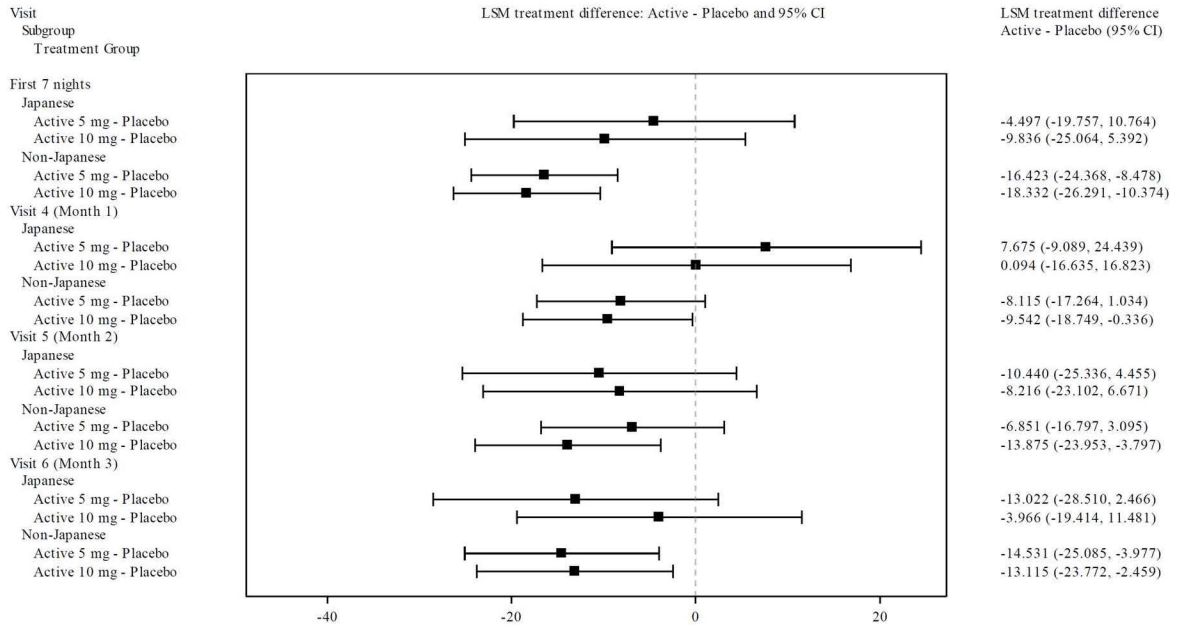
上段が最初の 7 日（夜），投与 1，2，3 ヵ月時，下段が投与 4，5，6 ヵ月における本薬 5 mg 群又は 10 mg 群とプラセボ群との比較（最小二乗平均値の差［本薬–プラセボ］）

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.6 を引用）

(4) 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）

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 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。



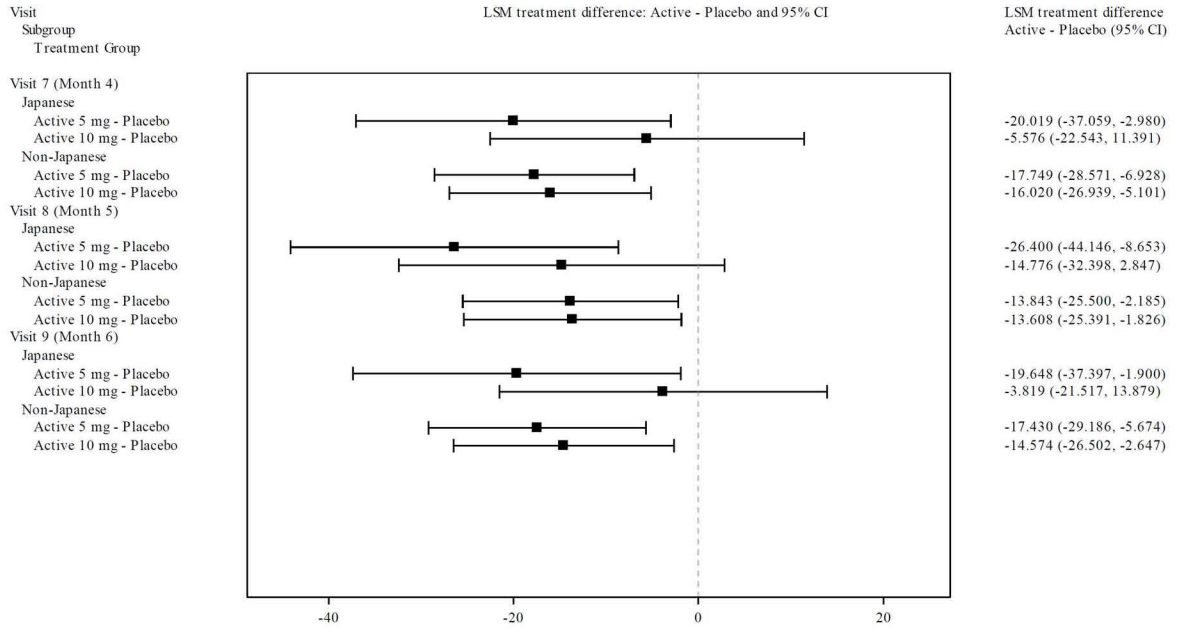


図 2.7.3-18 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の日本人と外国人の比較（FAS）（国際共同 303 試験）

CI = confidence interval, FAS = Full Analysis Set, LSM = least squares mean, sWASO = subjective wake after sleep onset.

上段が最初の 7 日（夜），投与 1，2，3 ヵ月時，下段が投与 4，5，6 ヵ月における本薬 5 mg 群又は 10 mg 群とプラセボ群との比較（最小二乗平均値の差［本薬–プラセボ］）

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.7 を引用）

2.7.3.3.3.3 併存疾患を伴う不眠症別の部分集団解析

国際共同 303 試験

症例報告書の合併症から以下の分類に基づき，併存疾患を伴う不眠症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）を表 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。

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）。

＜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）

表 2.7.3-32 解析対象例数（FAS；併存疾患の有無別）（国際共同 303 試験）

	併存疾患を伴う不眠症（FAS）				併存疾患を伴わない不眠症（FAS）			
	プラセボ群	本薬投与群		全体	プラセボ群	本薬投与群		全体
併存疾患		5 mg 群	10 mg 群			5 mg 群	10 mg 群	
併存疾患全体	146	146	176	468	172	170	139	481
うつ病	34	39	39	112	284	277	276	837
不安障害	14	17	22	53	304	299	293	896
胃食道逆流症	23	34	30	87	295	282	285	862
片頭痛	10	18	21	49	308	298	294	900
高血圧	95	81	108	284	223	235	207	665
糖尿病	27	26	28	81	291	290	287	868
腎機能障害	7	10	16	33	311	306	299	916

（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 3.2.1.1.2 を引用）

(1) 被験者背景

FAS の併存疾患を伴う不眠症の有無別（併存疾患あり；468 例，併存疾患なし；481 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-33 に，疾患特性の要約を表 2.7.3-34 に示した。

併存疾患を伴う不眠症，併存疾患を伴わない不眠症において，投与群間の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。

表 2.7.3-33 被験者背景の要約（FAS；併存疾患の有無別）（国際共同 303 試験）

	併存疾患を伴う不眠症				併存疾患を伴わない不眠症			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 146 例	5 mg 群 146 例	10 mg 群 176 例	全体 468 例	プラセボ群 172 例	5 mg 群 170 例	10 mg 群 139 例	全体 481 例
年齢（歳）[a]								
被験者数	146	146	176	468	172	170	139	481
平均値（標準偏差）	58.8 (12.97)	57.0 (13.78)	57.7 (12.63)	57.8 (13.10)	50.8 (13.83)	51.8 (13.27)	51.2 (14.13)	51.3 (13.70)
中央値	60.0	59.0	57.0	59.0	50.5	53.0	52.0	52.0
最小値，最大値	24, 83	20, 85	19, 88	19, 88	18, 80	20, 75	18, 85	18, 85
年齢の分布（1）								
65 歳未満	90 (61.6)	92 (63.0)	119 (67.6)	301 (64.3)	139 (80.8)	137 (80.6)	110 (79.1)	386 (80.2)
65 歳以上 75 歳未満	42 (28.8)	45 (30.8)	42 (23.9)	129 (27.6)	27 (15.7)	31 (18.2)	23 (16.5)	81 (16.8)
75 歳以上	14 (9.6)	9 (6.2)	15 (8.5)	38 (8.1)	6 (3.5)	2 (1.2)	6 (4.3)	14 (2.9)
年齢の分布（2）								
65 歳未満	90 (61.6)	92 (63.0)	119 (67.6)	301 (64.3)	139 (80.8)	137 (80.6)	110 (79.1)	386 (80.2)
65 歳以上	56 (38.4)	54 (37.0)	57 (32.4)	167 (35.7)	33 (19.2)	33 (19.4)	29 (20.9)	95 (19.8)
性別								
男性	50 (34.2)	41 (28.1)	56 (31.8)	147 (31.4)	52 (30.2)	66 (38.8)	37 (26.6)	155 (32.2)
女性	96 (65.8)	105 (71.9)	120 (68.2)	321 (68.6)	120 (69.8)	104 (61.2)	102 (73.4)	326 (67.8)
人種								
White	115 (78.8)	118 (80.8)	130 (73.9)	363 (77.6)	117 (68.0)	104 (61.2)	95 (68.3)	316 (65.7)
Black or African American	10 (6.8)	16 (11.0)	18 (10.2)	44 (9.4)	13 (7.6)	11 (6.5)	8 (5.8)	32 (6.7)
Japanese	17 (11.6)	8 (5.5)	21 (11.9)	46 (9.8)	37 (21.5)	45 (26.5)	33 (23.7)	115 (23.9)
Chinese	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	3 (1.8)	0	3 (0.6)
Other Asian	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.6)	6 (1.3)	3 (1.7)	2 (1.2)	2 (1.4)	7 (1.5)

表 2.7.3-33 被験者背景の要約（FAS；併存疾患の有無別）（国際共同 303 試験）

	併存疾患を伴う不眠症				併存疾患を伴わない不眠症			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 146 例	5 mg 群 146 例	10 mg 群 176 例	全体 468 例	プラセボ群 172 例	5 mg 群 170 例	10 mg 群 139 例	全体 481 例
American Indian or Alaska Native	0	0	2 (1.1)	2 (0.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Other	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.7)	6 (1.3)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.7)	6 (1.2)
地域								
北米	48 (32.9)	60 (41.1)	60 (34.1)	168 (35.9)	51 (29.7)	42 (24.7)	41 (29.5)	134 (27.9)
欧州及びニュージーランド	80 (54.8)	77 (52.7)	95 (54.0)	252 (53.8)	84 (48.8)	82 (48.2)	65 (46.8)	231 (48.0)
アジア	18 (12.3)	9 (6.2)	21 (11.9)	48 (10.3)	37 (21.5)	46 (27.1)	33 (23.7)	116 (24.1)
体重（kg）								
被験者数	146	146	176	468	172	170	139	481
平均値（標準偏差）	79.16 (15.174)	81.12 (19.292)	79.67 (19.051)	79.96 (17.992)	72.94 (18.212)	71.49 (15.927)	71.23 (14.862)	71.93 (16.479)
中央値	77.55	78.35	76.25	77.55	69.35	70.20	71.00	70.00
最小値，最大値	41.8, 155.0	45.3, 164.0	42.1, 168.0	41.8, 168.0	41.3, 136.2	37.0, 124.3	40.0, 118.0	37.0, 136.2
身長（cm）								
被験者数	146	146	176	468	172	170	139	481
平均値（標準偏差）	166.62 (9.449)	165.99 (9.128)	166.80 (9.306)	166.49 (9.282)	166.66 (10.129)	167.37 (9.958)	166.56 (8.294)	166.88 (9.559)
中央値	166.00	164.00	166.00	165.35	165.00	165.00	166.00	165.50
最小値，最大値	148.0, 189.0	148.0, 188.0	145.0, 191.0	145.0, 191.0	145.0, 197.0	141.0, 196.6	147.0, 186.0	141.0, 197.0
BMI（kg/m^2）								
被験者数	146	146	176	468	172	170	139	481
平均値（標準偏差）	28.50 (4.939)	29.46 (6.915)	28.53 (6.014)	28.82 (6.014)	26.16 (5.802)	25.43 (4.961)	25.58 (4.607)	25.73 (5.183)

表 2.7.3-33 被験者背景の要約（FAS；併存疾患の有無別）（国際共同 303 試験）

	併存疾患を伴う不眠症				併存疾患を伴わない不眠症			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 146 例	5 mg 群 146 例	10 mg 群 176 例	全体 468 例	プラセボ群 172 例	5 mg 群 170 例	10 mg 群 139 例	全体 481 例
中央値	27.54	28.12	27.52	27.72	24.85	24.67	25.36	24.85
最小値，最大値	18.0, 51.8	18.3, 62.1	16.6, 60.2	16.6, 62.1	17.0, 54.9	14.4, 44.4	15.8, 41.3	14.4, 54.9
BMI（kg/m^2）の分布								
18.5 未満	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	4 (0.9)	6 (3.5)	5 (2.9)	3 (2.2)	14 (2.9)
18.5 以上 25 未満	30 (20.5)	36 (24.7)	47 (26.7)	113 (24.1)	85 (49.4)	88 (51.8)	60 (43.2)	233 (48.4)
25 以上 30 以下	64 (43.8)	57 (39.0)	66 (37.5)	187 (40.0)	48 (27.9)	57 (33.5)	57 (41.0)	162 (33.7)
30 超	51 (34.9)	52 (35.6)	61 (34.7)	164 (35.0)	33 (19.2)	20 (11.8)	19 (13.7)	72 (15.0)
BDI-II の総スコア								
被験者数	146	145	176	467	172	170	139	481
平均値（標準偏差）	3.8 (4.46)	3.9 (3.75)	4.0 (4.34)	3.9 (4.20)	3.8 (4.04)	4.0 (4.49)	4.1 (4.31)	4.0 (4.27)
BAI の総スコア								
被験者数	146	145	176	467	172	170	139	481
平均値（標準偏差）	2.4 (2.93)	2.7 (3.10)	2.8 (3.22)	2.7 (3.09)	2.2 (3.15)	2.3 (3.00)	2.3 (2.97)	2.3 (3.04)

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 5.3.5.3.3 の Table 2.1.2.2, Table 2.2.2.2.4 を引用）

表 2.7.3-34 疾患特性の要約（FAS；併存疾患の有無別）（国際共同 303 試験）

	併存疾患を伴う不眠症				併存疾患を伴わない不眠症			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 146 例	5 mg 群 146 例	10 mg 群 176 例	全体 468 例	プラセボ群 172 例	5 mg 群 170 例	10 mg 群 139 例	全体 481 例
sSOL（分）								
被験者数	144	146	174	464	172	168	138	478
平均値（標準偏差）	63.95 (43.914)	65.14 (44.103)	64.50 (44.447)	64.53 (44.081)	64.10 (46.394)	59.62 (46.976)	65.57 (43.631)	62.95 (45.797)
中央値	51.43	59.29	59.64	56.43	58.57	51.13	54.23	54.29
sSE（%）								
被験者数	139	140	165	444	168	162	134	464
平均値（標準偏差）	62.98 (16.968)	61.52 (18.999)	62.82 (16.951)	62.46 (17.599)	59.98 (18.464)	64.54 (17.478)	61.06 (17.622)	61.88 (17.954)
sWASO（分）								
被験者数	143	146	173	462	171	167	138	476
平均値（標準偏差）	126.15 (79.513)	138.81 (84.739)	134.75 (84.421)	133.37 (83.014)	137.79 (80.615)	127.49 (80.410)	139.44 (91.221)	134.65 (83.748)
sTST（分）								
被験者数	139	140	165	444	168	162	134	464
平均値（標準偏差）	315.47 (90.730)	308.45 (98.451)	311.68 (87.671)	311.85 (91.972)	294.96 (91.286)	321.62 (88.850)	300.99 (88.443)	306.01 (90.192)
sTIB（分）								
被験者数	143	144	172	459	171	168	138	477
平均値（標準偏差）	498.66 (38.751)	501.36 (39.476)	496.15 (41.076)	498.57 (39.834)	492.28 (35.692)	498.03 (35.439)	493.42 (34.676)	494.63 (35.329)

表 2.7.3-34 疾患特性の要約（FAS；併存疾患の有無別）（国際共同 303 試験）

	併存疾患を伴う不眠症				併存疾患を伴わない不眠症			
		本薬投与群				本薬投与群		
	プラセボ群 146 例	5 mg 群 146 例	10 mg 群 176 例	全体 468 例	プラセボ群 172 例	5 mg 群 170 例	10 mg 群 139 例	全体 481 例
睡眠の質								
被験者数	144	146	174	464	172	168	138	478
平均値（標準偏差）	4.21 (1.445)	3.89 (1.371)	3.97 (1.301)	4.02 (1.372)	3.53 (1.353)	3.98 (1.184)	3.85 (1.411)	3.78 (1.326)
翌日の眠気								
被験者数	144	146	174	464	172	168	138	478
平均値（標準偏差）	4.29 (1.556)	3.90 (1.495)	4.06 (1.333)	4.08 (1.461)	3.64 (1.501)	3.95 (1.211)	3.77 (1.300)	3.79 (1.351)

FAS = Full Analysis Set, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sWASO = subjective wake after sleep onset, sTIB = subjective time in bed, sTST = subjective total sleep time.
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 5.3.5.3.3 の Table 2.2.2.2.1 を引用）