(2) 主観評価による睡眠潜時（sSOL）

投与 6 ヵ月時における sSOL の最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）の Forest Plot を図 2.7.3-19 に示した。

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

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

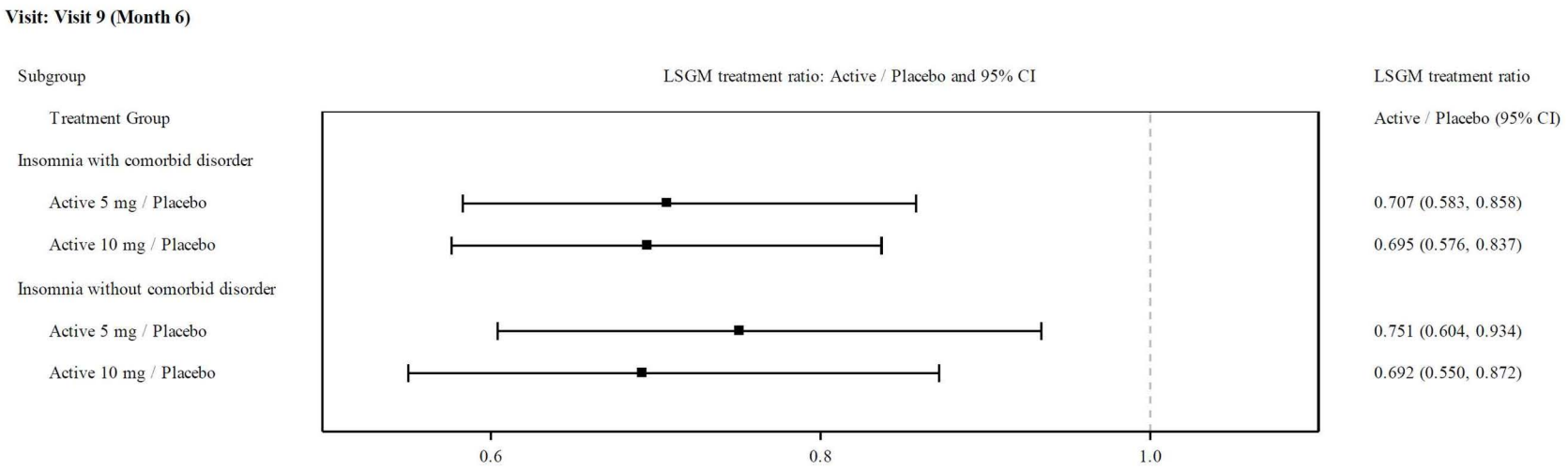



**図 2.7.3-19 主観評価による睡眠潜時（sSOL）の併存疾患の有無別の比較（FAS）（国際共同 303 試験）**

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

図の上段が併存疾患あり，下段が併存疾患なし，値は最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）を示す。

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.9 を引用）

### (3) 主観評価による睡眠効率（sSE）

投与 6 ヵ月時における sSE の最小二乗平均値の差（本薬–プラセボ）の Forest Plot を図 2.7.3-20 に示した。

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

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

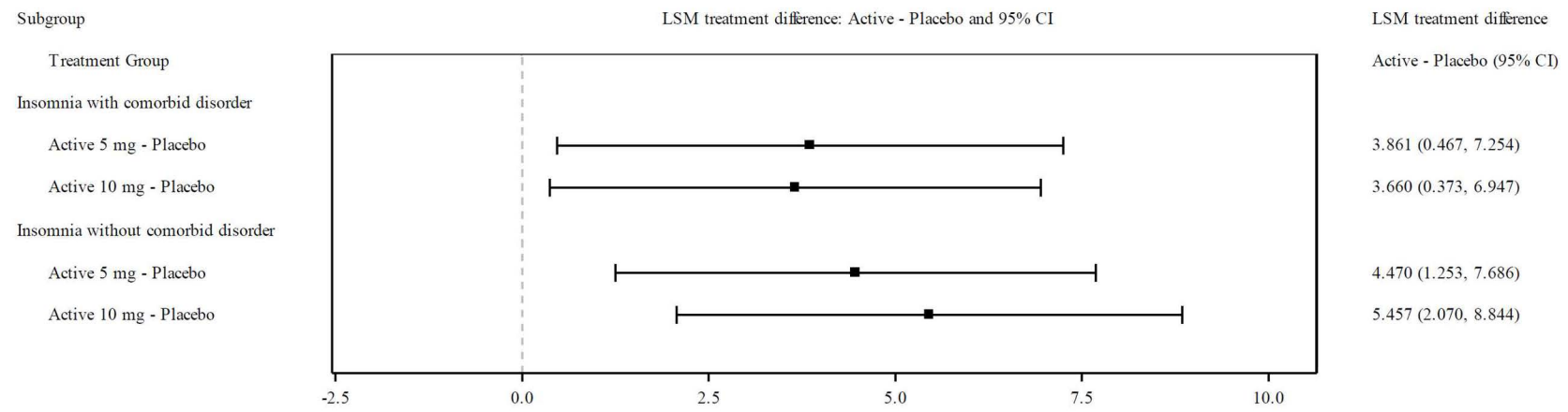



**図 2.7.3-20 主観評価による睡眠効率（sSE）の併存疾患の有無別の比較（FAS）（国際共同 303 試験）**

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

図の上段が併存疾患あり，下段が併存疾患なし，値は最小二乗平均値の差（本薬–プラセボ）を示す。

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.10 を引用）

### (4) 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）

投与 6 ヵ月時における sWASO の最小二乗平均値の差（本薬–プラセボ）の Forest Plot を図 2.7.3-21 に示した。

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

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

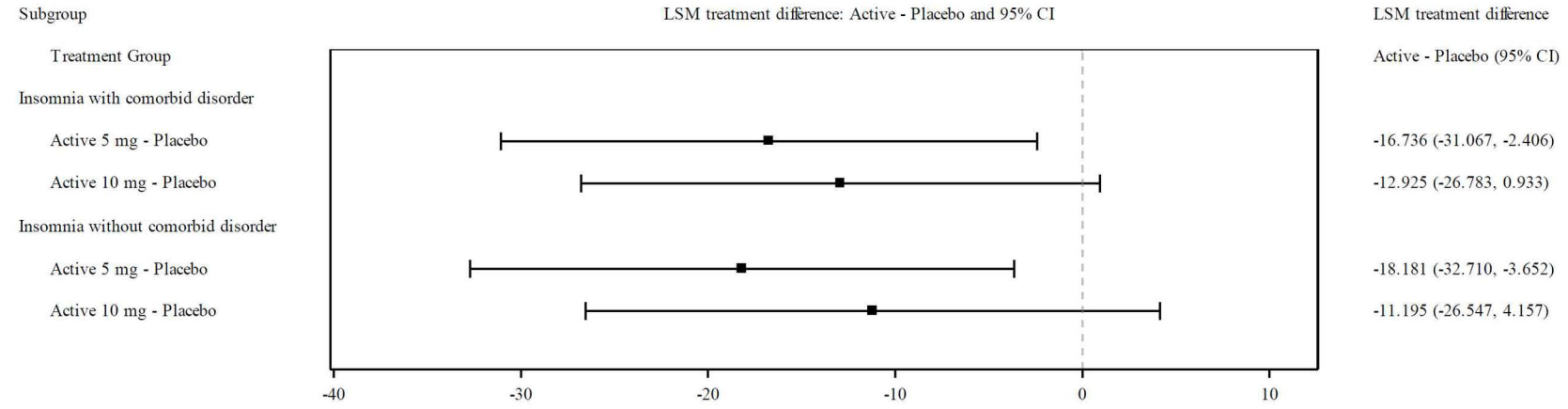



**図 2.7.3-21 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の併存疾患の有無別の比較（FAS）（国際共同 303 試験）**

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

図の上段が併存疾患あり，下段が併存疾患なし，値は最小二乗平均値の差（本薬–プラセボ）を示す。

（添付資料 5.3.5.3.3 の Figure 2.1.1.11 を引用）

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

【用法・用量】
不眠症
通常，成人にはレンボレキサントとして 1 日 1 回 5 mg を就寝直前に経口投与する。なお，症状により適宜増減するが，1 日 1 回 10 mg を超えないこととする。

本薬の用法・用量は，臨床第 2 相試験（外国 201 試験；用量反応試験）及び臨床薬理試験（外国 107 試験，外国 106 試験）の結果に基づき，2 つの臨床第 3 相試験（国際共同 303 試験及び外国 304 試験）において 5 mg，10 mg に設定し（2.7.3.2.1 項），不眠症に対する有効性及び安全性を確認した。

外国 201 試験は，プラセボを対照とした用量反応試験であり，本薬の 1，2.5，5，10，15 及び 25 mg の有効性及び安全性を評価した。本治験は不眠症患者を対象とし，有効性がみられ，かつ臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果がみられない用量を決定することを主目的とした。有効性は PSG により客観的に評価した睡眠効率（SE），睡眠潜時（LPS），中途覚醒時間（WASO）を用いて評価し，翌日の持ち越し効果は Karolinska Sleepiness Scale（KSS）を用いて評価した。以下に主な結果を示す（2.7.6.17.7 項）。

- 本薬 2.5 mg 以上の用量でプラセボ群に比べて，投与 2 週時（Day 14 と Day 15 の平均値）の SE は統計学的に有意に改善した。
- 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。WASO に対するレスポンダー解析の結果，本薬 5 mg 以上の用量でレスポンダーの割合がノンレスポンダーを上回った。
- KSS による翌日の眠気の評価において，本薬 15 mg 群では，投与後（Day 2 と Day 3 の起床 2 時間後の平均値，及び Day 15 と Day 16 の起床 15 分後の平均値）のベースライン（Day 1 の起床 1 時間後，以下同様）からの変化量において，プラセボ群に比べて有意な影響がみられた。また，本薬 25 mg 群は，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 2 時間後の平均値）のベースラインからの変化量において，プラセボ群に比べて有意な影響がみられた。この結果から，本薬 10 mg を臨床第 3 相試験で用いる最高用量とした。

以上より，KSS による翌日の眠気に影響を及ぼさず，かつ LPS 及び SE の両方に有効な用量は，本薬 2.5 mg から 10 mg の範囲であり，LPS，SE に加え WASO にも有効な用量は，本薬 5 mg 及び 10 mg であると考えた。一方，傾眠の発現率（プラセボ群，本薬 1，2.5，5，10，15，25 mg 群でそれぞれ 0%，3.1%，3.7%，5.3%，12.5%，17.9%，22.0%）は用量依存的に増加したことから（2.7.6.17.8 項），本薬 10 mg までの用量が臨床推奨用量として問題ないことを確認する目的で，改訂反復睡眠潜時検査（Modified-Multiple Sleep Latency Test：M-MSLT）試験（外国 107 試験）を実施した。さらに，本薬が投与翌日の運転技能に支障をきたさないことを確認する目的で，自動車運転技能評価試験（外国 106 試験）を実施した。これらの試験成績も踏まえて，臨床第 3 相試験で用いる用量を最終決定することとした。

外国 107 試験は，不眠症患者を対象に本薬 5 mg 及び 10 mg を用いて実施した（2.7.6.16 項）。いずれの用量においても PSG による M-MSLT により，臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果はみられなかった。

外国 106 試験は，健康高齢者及び健康非高齢者を対象に本薬 2.5 mg，5 mg 及び 10 mg を用いて実施した（2.7.6.15 項）。いずれの用量においても単回及び反復投与の翌朝の運転技能に支障をきたさなかった。

以上より，本薬 10 mg までの用量が臨床推奨用量として問題ないことが確認できたため，臨床第 3 相試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）で用いる用量は，外国 201 試験の結果に基づき，入眠困難及び睡眠維持困難の両方に対する有効性が期待できる用量として，本薬 5 mg，10 mg とすることが適切であると考えた。また，両試験ともに，本薬 5 mg 群は，「1 日 1 回 5 mg」，本薬 10 mg 群は「1 日 1 回 10 mg」であり，治験期間を通じて同一の用法用量であった。

国際共同 303 試験には日本人の不眠症患者が組み入れられた（FAS として 161 例［17.0%］）。本薬の有効性及び安全性は，国際共同 303 試験と外国 304 試験の全体集団において一貫性が認められ，これらの部分集団解析の結果（年齢［高齢者／非高齢者］，性別，BMI）においても一貫性が認められた。さらに，国際共同 303 試験の日本人集団及び外国人集団を対象とした部分集団解析の結果，本薬の有効性及び安全性について，日本人患者と外国人患者における用量反応関係及び反応性が類似していた。そこで，国際共同 303 試験及び外国 304 試験の全体集団の成績をもとに国内における用法・用量を設定した。

国際共同 303 試験，外国 304 試験ともに，有効性については，本薬 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較して，入眠困難及び睡眠維持困難（睡眠潜時，睡眠効率，中途覚醒時間）の両方を統計学的に有意に改善した（2.7.3.3.2.2 項，2.7.3.3.2.3 項）。用量反応関係については，全体集団及び部分集団（高齢者／非高齢者，性別，BMI，日本人集団／外国人集団）のいずれにおいても，本薬 5 mg 及び 10 mg は，入眠困難，睡眠維持困難に対して同程度に有効であった（2.7.3.3.3.1 項，2.7.3.3.3.2 項）。

国際共同 303 試験，外国 304 試験ともに，有害事象，高度な有害事象，重篤な有害事象及び用量調整に至った有害事象の発現率は，プラセボ，本薬群の間に顕著な差はみられず，本薬 5 mg 及び 10 mg はいずれも安全かつ良好な忍容性であった。両試験に共通して，発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5%以上，かつ本薬群で発現率が高かった有害事象）は，傾眠であった。国際共同 303 試験の傾眠の発現率は，プラセボ群 1.6%，本薬 5 mg 群 8.6%，10 mg 群 13.1%（2.7.6.18.8.1 項），外国 304 試験の傾眠の発現率はプラセボ群 1.9%，本薬 5 mg 群 4.1%，10 mg 群 7.1%であり（2.7.6.19.8.1 項），いずれの試験においても用量依存的に増加した。

一方，国際共同 303 試験において，投与中止に至った有害事象の発現率は，用量依存的に増加し，プラセボ群と本薬 5 mg 群の間に顕著な差はなかったが，10 mg 群で最も高かった（プラセボ群 3.8%，本薬 5 mg 群 4.1%，10 mg 群 8.3%［添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.10.1］）。投与中止に至った有害事象は，主に傾眠であり，発現率はプラセボ群 0.6%，本薬 5 mg 群 1.0%，10 mg 群 2.9%であった（2.7.6.18.8.3 項）。

以上より，入眠困難，睡眠維持困難の両方に対して有効であり，忍容性がプラセボと同程度である 1 日 1 回 5 mg を通常用量とした。

一般に，患者の反応性には個人差があり，不眠症の症状も様々である。そこで，本薬 5 mg の投与で忍容性は十分であるものの，有効性が不十分な場合は，症状に応じて，1 日 1 回 10 mg に増量できることとした。ただし，増量する場合であっても，有効性及び安全性が確認されている 10 mg を超えるべきではないと考え，一日最大用量を 10 mg とした。また，本薬 10 mg に増量した場合でも，症状が改善した場合には減量又は投与中止を考慮することが望ましいと考え，適宜減量できることとした。

不眠症治療薬は，投与後から就寝までの間に，一過性前向性健忘やふらつき等の有害事象が発現する可能性があるため，添付文書で「就寝直前の投与」が定められており，本薬についても，類薬の用法・用量，及び本薬の臨床第 3 相試験における用法に基づき，「就寝直前の投与」とした。

### 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

国際共同 303 試験

その他の副次評価項目として，本薬投与例に基づく FAS（On-Treatment FAS）（2.7.3.1.4 項；図 2.7.3-5 参照）を対象に本薬投与開始後の効果の減弱に対する持続性を評価した。投与 1 ヵ月時と比較した各投与時期別（投与 3，6，9，12 ヵ月時）の効果の持続を表 2.7.3-35 に示した。投与時期別の sSOL の中央値の推移，sSE の平均値の推移，sWASO の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.3-22，図 2.7.3-23，図 2.7.3-24 に示した。

効果の減弱に対する持続性の解析は，投与 3，6，9，12 ヵ月時の sSOL，sSE，sWASO，sTST を投与 1 ヵ月時と比較した。sSE 又は sTST の投与 3 ヵ月時（又は投与 6，9，12 ヵ月時）のベースラインからの平均変化量が投与 1 ヵ月時の 95%信頼区間の下限値を下回る場合，又は sSOL 及び sWASO の投与 3 ヵ月時（又は投与 6，9，12 ヵ月時）のベースラインからの平均変化量が投与 1 ヵ月時の 95%信頼区間の上限値を超える場合，効果の減弱があると定義した。

投与 1 ヵ月時における本薬 5 mg 投与例，10 mg 投与例の sSOL のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の 95%信頼区間の上限値はそれぞれ–14.58 分，–16.02 分，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は投与 3 ヵ月時ではそれぞれ，–21.47 分，–21.58 分，投与 6 ヵ月時では–24.13 分，–22.09 分，投与 9 ヵ月時では–26.00 分，–27.36 分，投与 12 ヵ月時では–25.83 分，–26.32 分であった。

投与 1 ヵ月時における本薬 5 mg 投与例，10 mg 投与例の sSE のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の 95%信頼区間の下限値はそれぞれ 5.13%，6.09%，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は投与 3 ヵ月時ではそれぞれ 10.01%，10.25%，投与 6 ヵ月時では 11.10%，11.08%，投与 9 ヵ月時では 11.85%，12.84%，投与 12 ヵ月時では 12.61%，13.66%であった。

投与 1 ヵ月時における本薬 5 mg 投与例，10 mg 投与例の sWASO のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の 95%信頼区間の上限値はそれぞれ–11.97 分，–13.33 分，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は投与 3 ヵ月時ではそれぞれ–31.34 分，–28.97 分，投与 6 ヵ月時では–36.10 分，–31.54 分，投与 9 ヵ月時では–39.28 分，–40.39 分，投与 12 ヵ月時では–42.87 分，–43.76 分であった。

投与 1 ヵ月時における本薬 5 mg 投与例，10 mg 投与例の sTST のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の 95%信頼区間の下限値はそれぞれ 25.54 分，31.51 分，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は投与 3 ヵ月時ではそれぞれ，49.27 分，53.51 分，投与 6 ヵ月時では 54.99 分，56.36 分，投与 9 ヵ月時では 55.41 分，61.13 分，投与 12 ヵ月時では 58.15 分，66.50 分であった。

投与 3，6，9，12 ヵ月時における本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例の sSE 及び sTST のベースラインからの平均変化量は投与 1 ヵ月時の 95%信頼区間の下限値を下回ることはなかった。投与 3，6，9，12 ヵ月時における本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例の sSOL 及び sWASO のベースラインからの平均変化量は投与 1 ヵ月時の 95%信頼区間の上限値を超えることはなかった。

これらの結果から，入眠効果及び睡眠維持効果のいずれも投与 3，6，9，12 ヵ月まで改善効果は維持されていることが示された。

**表 2.7.3-35 投与時期別の効果の持続（本薬投与例に基づく FAS）（国際共同 303 試験）**

| 評価項目<br>投与時期 | 本薬 5 mg 群<br>444 例 | 本薬 10 mg 群<br>437 例 |
|---|---|---|
| sSOL | | |
| 投与 1 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 415 | 412 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –17.17 (–19.76, –14.58) | –18.64 (–21.26, –16.02) |
| 投与 3 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 386 | 375 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –21.47 (–24.46, –18.48) | –21.58 (–24.61, –18.54) |
| 投与 6 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 352 | 331 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –24.13 (–27.22, –21.04) | –22.09 (–26.14, –19.83) |
| 投与 9 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 233 | 213 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –26.00 (–29.25, –22.75) | –27.36 (–30.70, –24.01) |
| 投与 12 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 216 | 204 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –25.83 (–29.44, –22.22) | –26.32 (–30.03, –22.61) |
| | | |
| sSE | | |
| 投与 1 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 400 | 396 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 6.35 (5.13, 7.57) | 7.32 (6.09, 8.56) |
| 投与 3 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 373 | 361 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 10.01 (8.69, 11.34) | 10.25 (8.90, 11.60) |
| 投与 6 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 342 | 321 |

表 2.7.3-35 投与時期別の効果の持続（本薬投与例に基づく FAS）（国際共同 303 試験）

| 評価項目<br>投与時期 | 本薬 5 mg 群<br>444 例 | 本薬 10 mg 群<br>437 例 |
|---|---|---|
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 11.10 (9.61, 12.58) | 11.08 (9.56, 12.60) |
| 投与 9 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 222 | 205 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 11.85 (10.13, 13.56) | 12.84 (11.08, 14.61) |
| 投与 12 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 207 | 196 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 12.61 (10.92, 14.31) | 13.66 (11.92, 15.40) |
| | | |
| sWASO | | |
| 投与 1 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 414 | 408 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –17.26 (–22.54, –11.97) | –18.69 (–24.05, –13.33) |
| 投与 3 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 385 | 373 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –31.34 (–37.12, –25.57) | –28.97 (–34.86, –23.09) |
| 投与 6 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 351 | 329 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –36.10 (–42.57, –29.63) | –31.54 (–38.16, –24.91) |
| 投与 9 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 232 | 212 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –39.28 (–46.74, –31.83) | –40.39 (–48.08, –32.71) |
| 投与 12 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 215 | 203 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | –42.87 (–50.13, –35.61) | –43.76 (–51.21, –36.31) |
| | | |
| sTST | | |
| 投与 1 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 400 | 396 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 31.98 (25.54, 38.42) | 38.04 (31.51, 44.57) |
| 投与 3 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 373 | 361 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 49.27 (42.33, 56.22) | 53.51 (46.42, 60.61) |
| 投与 6 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 342 | 321 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 54.99 (47.18, 62.80) | 56.36 (48.35, 64.36) |
| 投与 9 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |
| 被験者数 | 222 | 205 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 55.41 (46.49, 64.33) | 61.13 (51.93, 70.32) |
| 投与 12 ヵ月時；ベースラインからの変化量[b] | | |

表 2.7.3-35 投与時期別の効果の持続（本薬投与例に基づく FAS）（国際共同 303 試験）

| 評価項目<br>投与時期 | 本薬 5 mg 群<br>444 例 | 本薬 10 mg 群<br>437 例 |
|---|---|---|
| 被験者数 | 207 | 196 |
| 最小二乗平均値（95%信頼区間）[a] | 58.15 (49.29, 67.01) | 66.50 (57.41, 75.60) |

sSOL = subjective sleep onset latency, sWASO = subjective wake after sleep onset, sSE = subjective sleep efficiency, sTST = subjective total sleep time, LSM = least squares mean, CI = confidence interval.

a: 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，投与群と時点の交互作用を因子に含めた。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。

b: 投与第1期で本薬を服用した被験者におけるベースライン期を起点とした変化，投与第2期に本薬の服用を開始した被験者（投与第1期でプラセボを服用）における第2期開始時を基点とした変化を対象とした。

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 5 を引用）

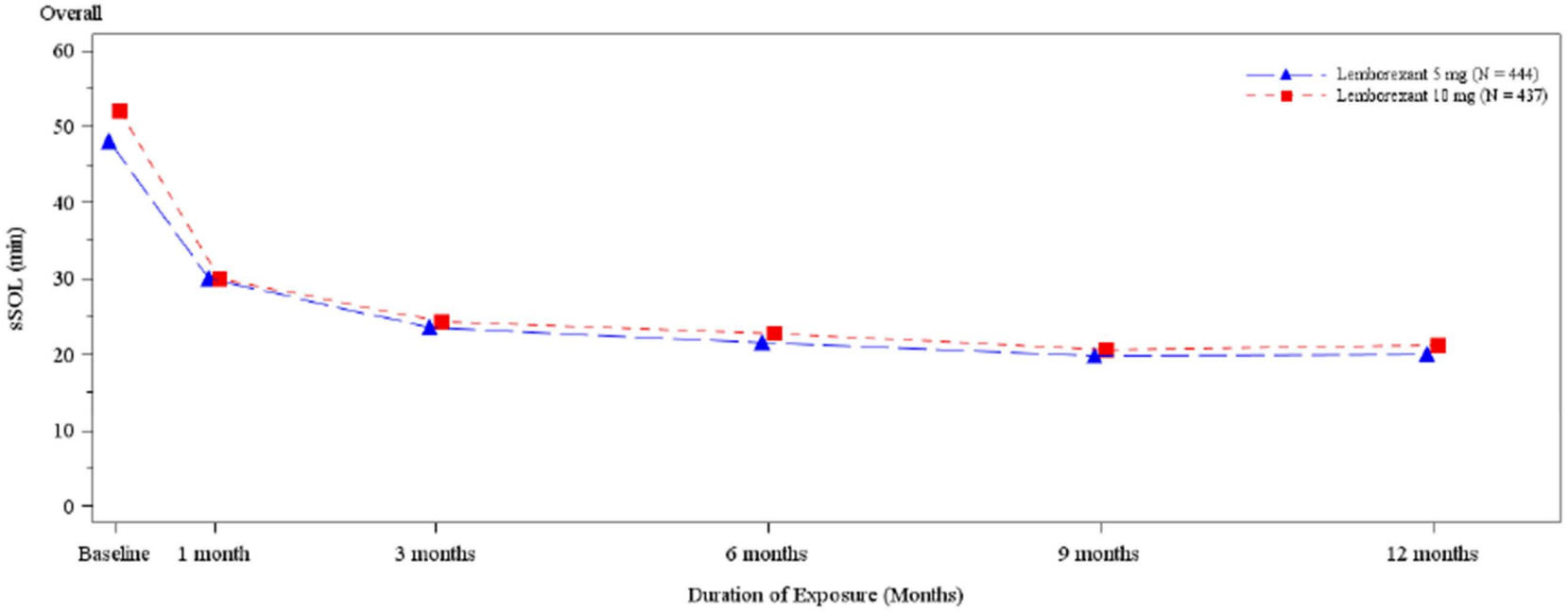



**図 2.7.3-22 主観評価による睡眠潜時（sSOL）の投与時期ごとの中央値の推移（本薬投与例に基づく FAS）（国際共同 303 試験）**

FAS = Full Analysis Set, sSOL = subjective sleep onset latency, min = minutes.
値は中央値を示す。

（添付資料 5.3.5.1.2 の Figure 14.2.1.34 を引用）

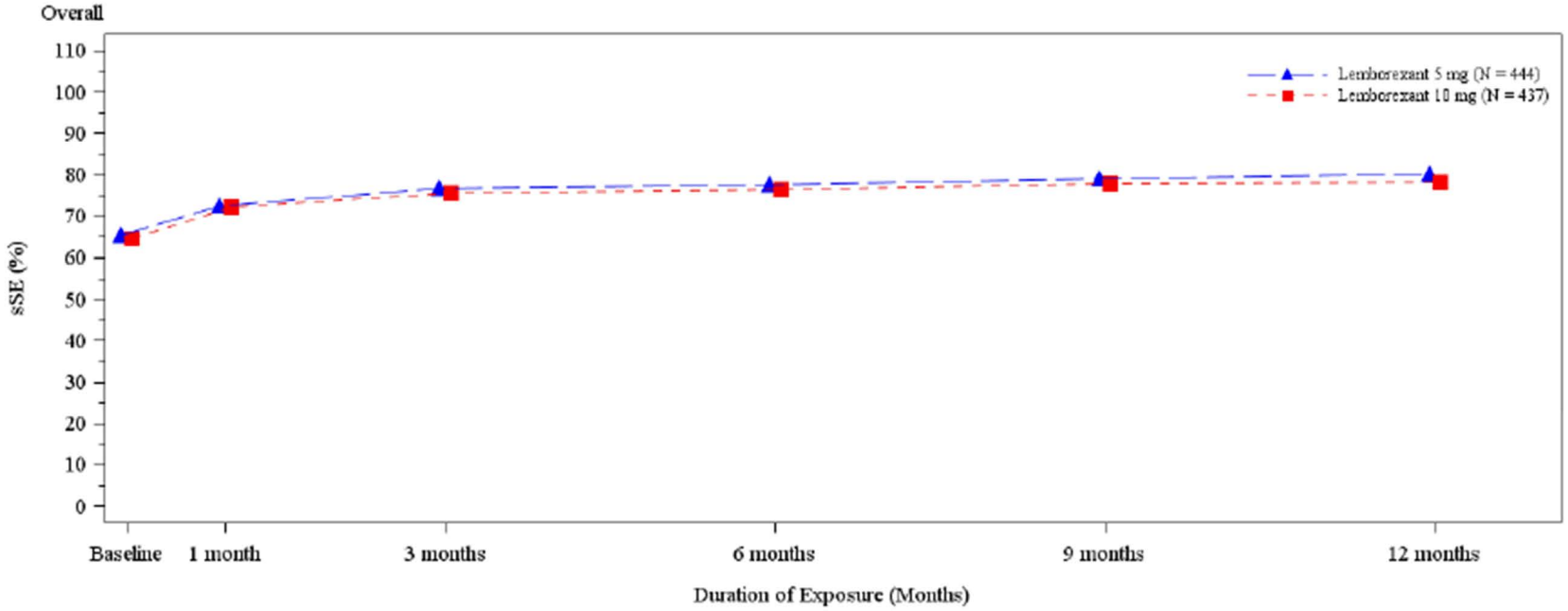



図 2.7.3-23 主観評価による睡眠効率（sSE）の投与時期ごとの平均値の推移（本薬投与例に基づく FAS）（国際共同 303 試験）

FAS = Full Analysis Set, sSE = subjective sleep efficiency.
値は平均値を示す。

（添付資料 5.3.5.1.2 の Figure 14.2.1.35 を引用）

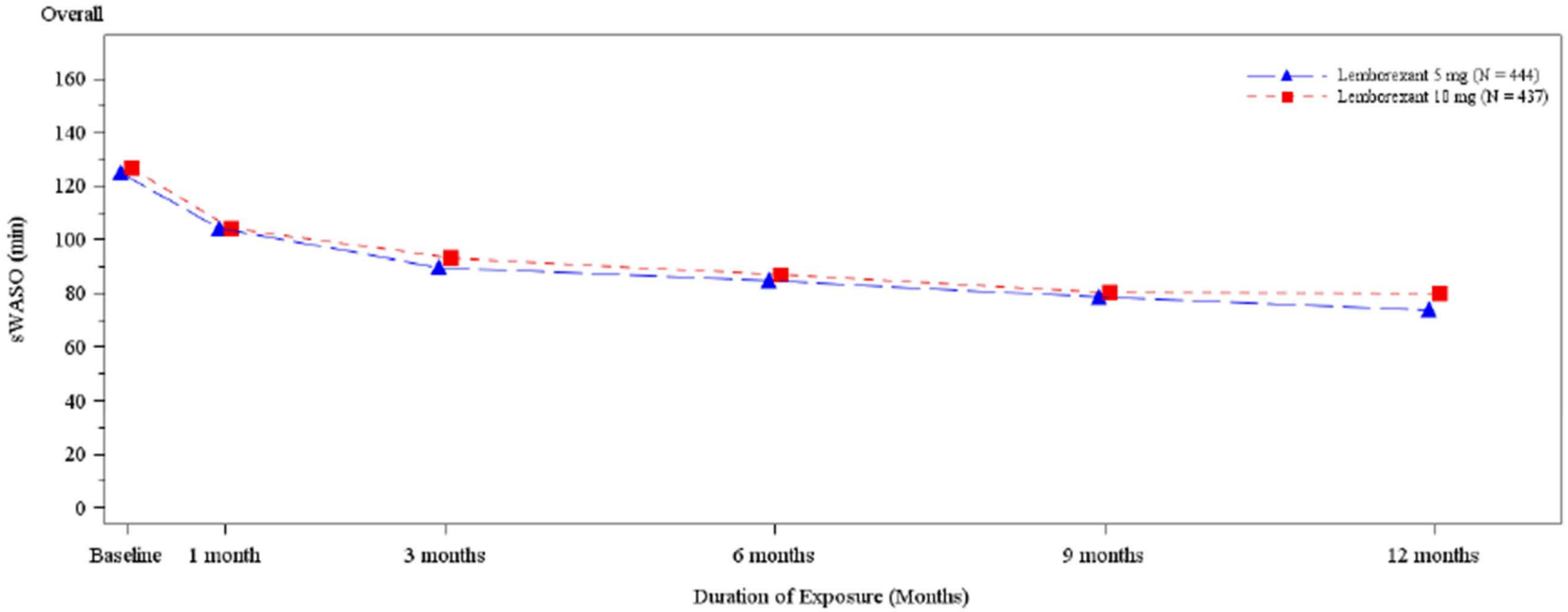



図 2.7.3-24 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の投与時期ごとの平均値の推移（本薬投与例に基づく FAS）（国際共同 303 試験）

FAS = Full Analysis Set, sWASO = subjective wake after sleep onset, min = minutes.
値は平均値を示す。

（添付資料 5.3.5.1.2 の Figure 14.2.1.36 を引用）

### 2.7.3.6 付録

付録 2.7.3-1　臨床的有効性試験の要約（外国 201 試験，国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 108 試験）

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

## 付録 2.7.3-1　臨床的有効性試験の要約（外国 201 試験，国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 108 試験）

| 試験の種類 | 試験施設数<br>場所 | 試験期間 | 試験の目的 | 試験デザイン<br>及び対照の種類 | 診断<br>選択基準 | 治験薬<br>投与方法<br>投与量，投与経路 | 登録被験者数／<br>投与被験者数<br>（群別） | 男性／女性<br>平均年齢<br>（範囲） | 主要評価項目[a] | 試験報告書を添付した場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 外国 201 試験<br>（評価資料） | 22 施設<br>米国<br>1 ヵ国 | 2013 年 11 月<br>～2014 年 4 月 | 有効性，<br>安全性，<br>用量反応 | 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 | 不眠症患者<br>18 歳以上<br>80 歳以下 | 本薬（1 mg，2.5 mg，5 mg，10 mg，15 mg，25 mg）又はプラセボを経口投与 | プラセボ群<br>56／56<br>本薬投与群<br>235／235 | 109／182<br>47.1～53.3<br>(19～80) | PSG による SE<br>／KSS | 5.3.4.2.2 |
| 国際共同<br>303 試験<br>（評価資料） | 119 施設<br>米国等[b]<br>12 ヵ国 | 2016 年 11 月<br>～2019 年 1 月 | 有効性，<br>安全性，<br>薬物動態 | 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 | 不眠症<br>患者<br>18 歳以上 | 本薬（5 mg，10 mg）又はプラセボを反復経口投与（6 ヵ月＋6 ヵ月）[c] | プラセボ群<br>325／321<br>本薬 5 mg 群<br>323／319<br>本薬 10 mg 群<br>323／319 | 102／216<br>54.5<br>(18～83)<br>107／209<br>54.2<br>(20～85)<br>93／222<br>54.8<br>(18～88) | sSOL の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 | 5.3.5.1.1<br>Core CSR[c]<br>5.3.5.1.2<br>Synoptic CSR[c] |
| 外国 304 試験<br>（評価資料） | 67 施設<br>米国等[d]<br>6 ヵ国 | 2016 年 5 月～<br>2018 年 1 月 | 有効性，<br>安全性，<br>薬物動態 | 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較試験 | 不眠症<br>患者<br>65 歳以上の男性又は 55 歳以上の女性 | 本薬（5 mg，10 mg），ゾルピデム ER 6.25 mg 又はプラセボを反復経口投与（1 ヵ月） | プラセボ群<br>208／208<br>ゾルピデム ER 群<br>263／263<br>本薬 5 mg 群<br>266／266<br>本薬 10 mg 群<br>269／269 | 24／184<br>63.4<br>(55～82)<br>37／226<br>64.3<br>(55～83)<br>37／229<br>63.7<br>(55～88)<br>39／230<br>64.2<br>(55～85) | LPS の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量 | 5.3.5.1.3 |
| 外国 108 試験<br>（参考資料） | 4 施設<br>米国<br>1 ヵ国 | 2016 年 11 月～<br>2017 年 10 月 | 姿勢安定性，聴覚覚醒，認知機能，RSL 評価 | 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，4 期クロスオーバー | 健康成人<br>65 歳以上の男性又は 55 歳以上の女性 | 本薬（5 mg，10 mg），ゾルピデム ER 6.25 mg 又はプラセボを単回経口投与 | プラセボ群<br>63／57<br>ゾルピデム ER 群<br>63／58<br>本薬 5 mg 群<br>63／59<br>本薬 10 mg 群<br>63／58 | 14／49<br>63.5<br>(55～80) | 夜間起床時（投与後約 4 時間）における身体動揺値のベースラインからの変化量 | 5.3.4.1.1 |

a: 主要な解析対象集団（外国 201 試験，国際共同 303 試験，外国 304 試験の有効性は FAS，外国 108 試験の薬力学的評価は薬力学解析対象集団のうちの Completer Analysis Set）
b: 北米（米国，カナダ，メキシコ），欧州（フィンランド，ドイツ，イタリア，ポーランド，ルーマニア，スペイン），ニュージーランド，アジア（日本，韓国）
c: 本治験の総括報告書は，投与第 1 期（プラセボと本薬との比較）を対象とした Core CSR，及び以降の 12 ヵ月投与までを対象とした Synoptic CSR（Final Report）の 2 つの報告書から構成された。
d: 北米（米国，カナダ），欧州（英国，ドイツ，スペイン，イタリア）
e: 1 回目の無作為化では，投与期間 6 ヵ月間（投与第 1 期，二重盲検期）の投与群として本薬 5 mg，10 mg 又はプラセボのいずれかに無作為化した。6 ヵ月後，投与第 2 期では本薬を服用した被験者は継続して 6 ヵ月間，同じ用量で本薬を服用した。投与第 1 期でプラセボを服用した被験者は，2 回目の無作為化を実施し，投与期間 6 ヵ月間の投与群として本薬 5 mg 又は 10 mg のいずれかに割り付けた。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| 主観評価による睡眠潜時（sSOL） | | | | | | | |
| 最初の 7 日（夜）のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の中央値 | –3.00 | –11.00 | –12.21 | –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, c] | – | 0.781<br>(0.725, 0.842) | 0.752<br>(0.698, 0.811) | – | 0.907<br>(0.829, 0.993) | 0.815<br>(0.745, 0.891) | 0.753<br>(0.689, 0.823) |
| 最小二乗幾何平均値の比（本薬／ゾルピデム）（95%信頼区間）[c] | – | – | – | – | – | 0.898<br>(0.825, 0.977) | 0.830<br>(0.763, 0.902) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a, c] | – | <0.0001 | <0.0001 | – | 0.0347 | <0.0001 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[c] | – | – | – | – | – | 0.0122 | <0.0001 |
| 投与 1 ヵ月時のベースラインからの変化量[b] | | | | | | | |
| 変化量の中央値 | –7.14 | –13.71 | –19.86 | –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, c] | – | 0.810<br>(0.735, 0.893) | 0.770<br>(0.698, 0.848) | – | 0.850<br>(0.761, 0.949) | 0.750<br>(0.671, 0.837) | 0.689<br>(0.618, 0.769) |
| 最小二乗幾何平均値の比（本薬／ゾルピデム）（95%信頼区間）[c] | – | – | – | – | – | 0.882<br>(0.796, 0.978) | 0.811<br>(0.732, 0.899) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a, c] | – | <0.0001 | <0.0001 | – | 0.0039 | <0.0001 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[c] | – | – | – | – | – | 0.0176 | <0.0001 |
| 投与 3 ヵ月時のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の中央値 | –11.29 | –20.71 | –25.71 | – | – | – | – |
| 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<br>(0.690, 0.878) | 0.770<br>(0.681, 0.869) | – | – | – | – |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | <0.0001 | <0.0001 | – | – | – | – |

## 付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| 投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の中央値 | –11.43 | –21.81 | –28.21 | – | – | – | – |
| 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<br>(0.636, 0.843) | 0.701<br>(0.607, 0.810) | – | – | – | – |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | <0.0001 | <0.0001 | – | – | – | – |

a: 対数変換による国際共同 303 試験の sSOL は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月時），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により行った。

b: 国際共同 303 試験では投与 1 ヵ月時，外国 304 試験では最後の 7 日（夜）を示す。

c: 対数変換による外国 304 試験の 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。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| PSG による睡眠潜時（LPS） | | | | | | | |
| Day 1/2 のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の中央値 | – | – | – | –6.25 | –5.63 | –10.00 | –10.50 |
| 最小二乗幾何平均値の比（実薬／プラセボ）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | 0.972<br>(0.860, 1.099) | 0.850<br>(0.752, 0.961) | 0.795<br>(0.704, 0.899) |
| 最小二乗幾何平均値の比（本薬／ゾルピデム）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | – | 0.874<br>(0.780, 0.981) | 0.818<br>(0.729, 0.917) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | – | – | – | 0.6550 | 0.0092 | 0.0002 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a] | – | – | – | – | – | 0.0218 | 0.0006 |
| Day 29/30 のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の中央値 | – | – | – | –6.63 | –2.88 | –12.00 | –16.25 |
| 最小二乗幾何平均値の比（実薬／プラセボ）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | 1.218<br>(1.057, 1.403) | 0.773<br>(0.672, 0.889) | 0.723<br>(0.628, 0.832) |
| 最小二乗幾何平均値の比（本薬／ゾルピデム）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | – | 0.634<br>(0.556, 0.724) | 0.594<br>(0.521, 0.677) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | – | – | – | 0.0063 | 0.0003 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a] | – | – | – | – | – | <0.0001 | <0.0001 |

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。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| 主観評価による睡眠効率（sSE） | | | | | | | |
| 最初の 7 日（夜）のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | 2.68 (10.765) | 6.61 (10.386) | 8.27 (10.566) | 6.73 (10.930) | 11.96 (12.526) | 10.56 (12.296) | 13.97 (14.188) |
| 最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a, c] | – | 4.299 (0.848)<br>(2.638, 5.961) | 5.793 (0.846)<br>(4.133, 7.452) | – | 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）[c] | – | – | – | – | – | –1.37 (1.063) | 1.70 (1.060) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a, c] | – | <0.0001 | <0.0001 | – | <0.0001 | 0.0008 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[c] | – | – | – | – | – | 0.1963 | 0.1093 |
| 投与 1 ヵ月時のベースラインからの変化量[b] | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | 6.11 (12.876) | 7.87 (12.263) | 9.92 (12.922) | 8.35 (13.273) | 14.83 (15.011) | 12.92 (13.884) | 16.12 (16.300) |
| 最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a, c] | – | 2.227 (0.979)<br>(0.307, 4.146) | 3.615 (1.010)<br>(1.635, 5.595) | – | 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）[c] | – | – | – | – | – | –1.53 (1.247) | 1.05 (1.246) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a, c] | – | 0.0230 | 0.0003 | – | <0.0001 | 0.0005 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[c] | – | – | – | – | – | 0.2196 | 0.4013 |

## 付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| 投与 3 ヵ月時のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | 9.16 (13.644) | 13.03 (13.522) | 13.61 (14.035) | – | – | – | – |
| 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)<br>(2.068, 6.377) | 4.361 (1.092)<br>(2.220, 6.501) | – | – | – | – |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | 0.0001 | <0.0001 | – | – | – | – |
| 投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | 10.36 (13.799) | 15.34 (14.613) | 15.55 (15.617) | – | – | – | – |
| 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)<br>(2.236, 6.861) | 4.667 (1.170)<br>(2.373, 6.960) | – | – | – | – |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | 0.0001 | <0.0001 | – | – | – | – |

a: 国際共同 303 試験の 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 ヵ月時），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により行った。

b: 国際共同 303 試験では投与 1 ヵ月時，外国 304 試験では最後の 7 日（夜）を示す。

c: 外国 304 試験の 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。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| PSG による睡眠効率（SE） | | | | | | | |
| Day 1/2 のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | – | – | – | 4.22 (9.033) | 11.70 (9.725) | 13.60 (9.725) | 16.48 (9.623) |
| 最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | 6.96 (0.669)<br>(5.65, 8.27) | 9.01 (0.666)<br>(7.70, 10.31) | 11.60 (0.664)<br>(10.30, 12.90) |
| 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）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | – | 2.05 (0.625)<br>(0.82, 3.27) | 4.64 (0.624)<br>(3.42, 5.87) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | – | – | – | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a] | – | – | – | – | – | 0.0011 | <0.0001 |
| Day 29/30 のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | – | – | – | 5.35 (9.897) | 9.06 (11.230) | 12.93 (9.741) | 14.09 (10.514) |
| 最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | 3.15 (0.754)<br>(1.67, 4.63) | 7.07 (0.746)<br>(5.61, 8.54) | 8.03 (0.746)<br>(6.57, 9.49) |
| 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）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | – | 3.92 (0.705)<br>(2.54, 5.30) | 4.88 (0.702)<br>(3.50, 6.25) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | – | – | – | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a] | – | – | – | – | – | <0.0001 | <0.0001 |

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。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| 主観評価による中途覚醒時間（sWASO） | | | | | | | |
| 最初の 7 日（夜）のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | –6.12 (45.893) | –20.21 (46.015) | –23.30 (47.700) | –27.92 (45.201) | –48.91 (51.761) | –39.33 (55.022) | –55.06 (66.696) |
| 最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a, c] | – | –14.328 (3.614)<br>(–21.411, –7.245) | –16.720 (3.619)<br>(–23.813, –9.626) | – | –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）[c] | – | – | – | – | – | 8.12 (4.484) | –5.81 (4.481) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a, c] | – | <0.0001 | <0.0001 | – | <0.0001 | 0.0093 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[c] | – | – | – | – | – | 0.0706 | 0.1949 |
| 投与 1 ヵ月時のベースラインからの変化量[b] | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | –19.01 (50.279) | –23.42 (56.251) | –26.82 (56.989) | –36.01 (57.584) | –63.52 (64.161) | –44.51 (58.090) | –57.96 (72.791) |
| 最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a, c] | – | –5.514 (4.109)<br>(–13.568, 2.540) | –7.005 (4.129)<br>(–15.098, 1.088) | – | –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）[c] | – | – | – | – | – | 14.45 (5.241) | 5.36 (5.241) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a, c] | – | 0.1796 | 0.0898 | – | <0.0001 | 0.0396 | 0.0002 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[c] | – | – | – | – | – | 0.0059 | 0.3064 |

## 付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| 投与 3 ヵ月時のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | −27.08 (54.408) | −42.98 (60.064) | −39.42 (62.783) | – | – | – | – |
| 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)<br>(−22.218, −4.631) | −10.079 (4.578)<br>(−19.053, −1.104) | – | – | – | – |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | 0.0028 | 0.0277 | – | – | – | – |
| 投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | −32.14 (55.279) | −51.45 (67.295) | −48.12 (68.550) | – | – | – | – |
| 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)<br>(−27.306, −7.643) | −12.671 (4.951)<br>(−22.378, −2.964) | – | – | – | – |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | 0.0005 | 0.0105 | – | – | – | – |

a: 国際共同 303 試験の 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 ヵ月時），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により行った。

b: 国際共同 303 試験では投与 1 ヵ月時，外国 304 試験では最後の 7 日（夜）を示す。

c: 外国 304 試験の 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。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

| | 国際共同 303 試験（投与第 1 期） | | | 外国 304 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FAS（N=949） | | | FAS（N=1006） | | | |
| 投与群 | プラセボ群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 | 本薬 5 mg 群 | 本薬 10 mg 群 |
| PSG による中途覚醒時間（WASO） | | | | | | | |
| Day 1/2 のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | – | – | – | –15.07 (36.938) | –44.36 (38.074) | –49.96 (39.578) | –59.59 (37.749) |
| 最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | –27.24 (2.719)<br>(–32.57, –21.91) | –33.40 (2.711)<br>(–38.71, –28.09) | –42.27 (2.705)<br>(–47.57, –36.97) |
| 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）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | – | –6.16 (2.544)<br>(–11.15, –1.17) | –15.03 (2.542)<br>(–20.01, –10.05) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | – | – | – | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a] | – | – | – | – | – | 0.0154 | <0.0001 |
| Day 29/30 のベースラインからの変化量 | | | | | | | |
| 変化量の平均値（標準偏差） | – | – | – | –18.58 (41.931) | –36.50 (43.406) | –43.89 (39.264) | –46.43 (39.595) |
| 最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | –16.25 (3.094)<br>(–22.31, –10.18) | –23.96 (3.068)<br>(–29.98, –17.95) | –25.35 (3.067)<br>(–31.36, –19.34) |
| 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）（95%信頼区間）[a] | – | – | – | – | – | –7.72 (2.876)<br>(–13.36, –2.08) | –9.10 (2.883)<br>(–14.75, –3.45) |
| *P* 値（プラセボ群との比較）[a] | – | – | – | – | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| *P* 値（ゾルピデム ER 群との比較）[a] | – | – | – | – | – | 0.0073 | 0.0016 |

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。

# 目次

2.7.4 臨床的安全性 ..... 5
2.7.4.1 医薬品への暴露 ..... 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 ..... 5
2.7.4.1.1.2 有害事象の取扱い ..... 11
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 ..... 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 18
2.7.4.1.3.1 被験者背景 ..... 18
2.7.4.1.3.2 合併症・既往症 ..... 24
2.7.4.1.3.3 併用薬剤 ..... 26
2.7.4.2 有害事象 ..... 27
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 27
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 ..... 32
2.7.4.2.1.2 死亡 ..... 62
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 ..... 62
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 ..... 68
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 73
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 79
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 79
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 85
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 ..... 85
2.7.4.4.2 心電図 ..... 89
2.7.4.4.3 呼吸機能に対する安全性の評価 ..... 93
2.7.4.4.4 自殺傾向の評価 ..... 93
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 94
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 94
2.7.4.5.1.1 年齢 ..... 94
2.7.4.5.1.2 性別 ..... 94
2.7.4.5.1.3 BMI ..... 95
2.7.4.5.1.4 人種 ..... 96
2.7.4.5.1.5 併存疾患の有無 ..... 97
2.7.4.5.1.6 肝機能障害患者 ..... 97
2.7.4.5.1.7 腎機能障害患者 ..... 98
2.7.4.5.1.8 閉塞性睡眠時無呼吸患者 ..... 98
2.7.4.5.1.9 ISWRD を伴う AD-D 患者 ..... 98
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 99
2.7.4.5.2.1 地域別 ..... 99

2.7.4.5.2.2 食事の影響 ..... 100
2.7.4.5.2.3 アルコールの影響 ..... 100
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 101
2.7.4.5.3.1 他剤に及ぼす本薬併用の影響 ..... 101
2.7.4.5.3.2 本薬に及ぼす他剤併用の影響 ..... 102
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 103
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 103
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 104
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 104
2.7.4.5.7.1 ベンゾジアゼピン退薬症候質問票（T-BWSQ） ..... 104
2.7.4.5.7.2 反跳性不眠 ..... 105
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 106
2.7.4.5.8.1 自動車運転技能に及ぼす影響 ..... 106
2.7.4.5.8.2 翌日の持ち越し効果 ..... 107
2.7.4.5.9 夜間起床時の安全性 ..... 109
2.7.4.5.9.1 聴覚覚醒閾値 ..... 109
2.7.4.5.9.2 姿勢安定性 ..... 110
2.7.4.5.9.3 認知機能 ..... 110
2.7.4.6 市販後データ ..... 110
2.7.4.7 付録 ..... 110

**臨床的安全性の略号一覧表**

| 略号 | 省略していない表現（英語） | 省略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| ADAS-cog | Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale | アルツハイマー病評価尺度-認知行動 |
| AD-D | Alzheimer disease-dementia | アルツハイマー型認知症 |
| AHI | Apnea-Hypopnea Index | 無呼吸・低呼吸指数 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0\text{-}inf)}$ | AUC from zero time extrapolated to infinite time | 投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$ | AUC from zero time to time of last quantifiable concentration | 投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| CDR | cognitive drug research | – |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration | 最高濃度 |
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale | コロンビア自殺評価スケール |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DSST | digit symbol substitution test | 数字符号置換検査 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体ろ過量 |
| ER | extended release | 徐放性 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | United States Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GERD | gastroesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 |
| ICH | International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IR | immediate release | 即放性 |
| ISWRD | Irregular Sleep–Wake Rhythm Disorder | 概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠–覚醒型） |
| KSS | Karolinska sleepiness scale | カロリンスカ眠気尺度 |
| MDRD | modification of diet in renal disease | – |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MMSE | Mini Mental State Examination | ミニメンタルステート検査 |
| M-MSLT | modified-multiple sleep latency test | 改訂反復睡眠潜時検査 |
| PAB | performance assessment battery | – |
| PVT | psychomotor vigilance test | 精神運動覚醒検査 |
| QTcB | corrected QT interval calculated using Bazett's formula | Bazett 式による補正 QT |
| QTcF | corrected QT interval calculated using Fridericia's formula | Fridericia 式による補正 QT |
| RTI | reaction time index | – |
| SDLP | standard deviation of lateral position | 車体の側線からの距離の標準偏差 |

| 略号 | 省略していない表現（英語） | 省略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| $SpO_2$ | peripheral oxygen saturation | 末梢血中酸素飽和度 |
| sSOL | subjective sleep onset latency | 主観評価による睡眠潜時 |
| sWASO | subjective wakefulness after sleep onset | 主観評価による中途覚醒時間 |
| T-BWSQ | Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire | ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 |
| TEMAV | treatment-emergent markedly abnormal laboratory values | 顕著な臨床検査値異常 |
| $t_{max}$ | time at which the highest drug concentration occurs | 最高濃度到達時間 |
| WHO-DD | World Health Organization-drug dictionary | – |

## 2.7.4 臨床的安全性
### 2.7.4.1 医薬品への暴露
#### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
##### 2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験
###### 2.7.4.1.1.1.1 不眠症患者を対象とした臨床試験

不眠症患者を対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。

不眠症患者を対象とした第 3 相試験を 2 試験実施した。日本を含む国際共同治験として実施した E2006-G000-303 試験（国際共同 303 試験）は，長期投与時の有効性（効果の持続及び耐薬性）についても評価する目的で投与期間を 12 ヵ月とした。投与第 1 期では，プラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれかに無作為に 1：1：1 の比率で割り付け，被験者は二重盲検下で 1 日 1 回 6 ヵ月間，毎晩の就床時刻の直前に治験薬を服用した。投与第 2 期では，投与第 1 期で本薬に割り付けられた被験者に対しては同一用量を継続して 6 ヵ月間投与するとともに，投与第 1 期でプラセボ群であった被験者を本薬 5 mg 及び 10 mg のいずれかに無作為に 1：1 の比率で割り付け，1 日 1 回 6 ヵ月間，毎晩の就床時刻の直前に本薬を投与した。

E2006-G000-304 試験（外国 304 試験）は 55 歳以上（男性は 65 歳以上，女性は 55 歳以上）の不眠症患者を対象とした試験であり，プラセボ群，ゾルピデム ER 6.25 mg（以下，ゾルピデム ER）群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれかに無作為に 4：5：5：5 の比率で割り付けた。被験者は二重盲検下で 1 日 1 回 30 日間，毎晩の就床時刻の直前に治験薬を服用した。

このほか，健康成人及び原発性不眠症患者を対象とした単回投与試験（E2006-A001-001 試験，外国 001 試験），不眠症患者を対象とし，翌日の持ち越し効果を評価したクロスオーバー試験（E2006-A001-107 試験，外国 107 試験），不眠症患者を対象とし，本薬の用量反応を検討した第 2 相試験（E2006-G000-201，外国 201 試験）を実施した。

表 2.7.4-1　不眠症患者を対象とした臨床試験

| 試験名 | デザイン | 投与方法，投与量 | 本薬の投与期間 | 被験者数（安全性解析対象集団） | | 進行状況 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 本薬 | 対照 | |
| 国際共同 303 試験 | 二重盲検（投与第 1 期） | 本薬 5 mg，10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 | 6 ヵ月 | 5 mg 群：314 例<br>10 mg 群：314 例 | プラセボ群：319 例 | 完了 |
| | 二重盲検 [a]（投与第 2 期） | 本薬 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与 | 6 ヵ月 | 5 mg：447 例 [b]<br>10 mg：437 例 [b] | － | 完了 |
| 外国 304 試験 | 二重盲検 | 本薬 5 mg，10 mg，ゾルピデム徐放性（ER）製剤 6.25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 | 1 ヵ月 | 5 mg 群：266 例<br>10 mg 群：268 例 | プラセボ群：209 例<br>ゾルピデム ER 群：263 例 | 完了 |
| 外国 201 試験 | 二重盲検 | 本薬 1 mg，2.5 mg，5 mg，10 mg，15 mg，25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 | 15 日 | 1 mg 群：32 例<br>2.5 mg 群：27 例<br>5 mg 群：38 例<br>10 mg 群：32 例<br>15 mg 群：56 例<br>25 mg 群：50 例 | プラセボ群：56 例 | 完了 |
| 外国 001 試験 [c] | 二重盲検 | 本薬 2.5 mg，10 mg，25 mg，ゾルピデム即放性（IR）製剤 10 mg 又はプラセボを経口投与 | 単回 | 2.5 mg 群：13 例<br>10 mg 群：10 例<br>25 mg 群：12 例 | プラセボ群：12 例<br>ゾルピデム IR 群：11 例 | 完了 |
| 外国 107 試験 | 二重盲検（4 期クロスオーバー） | 本薬 5 mg，10 mg，フルラゼパム 30 mg 及びプラセボを経口投与 | 単回 | 5 mg：69 例<br>10 mg：68 例 | プラセボ：68 例<br>フルラゼパム：68 例 | 完了 |

a:　医師及び被験者については盲検性が維持されたが，治験依頼者については非盲検。
b:　本薬投与例（投与第 1 期で本薬を投与された後，投与第 2 期に登録されなかった被験者を含む）を示した。
c:　健康成人を対象としたパートは表 2.7.4-3 に示した。

#### 2.7.4.1.1.1.2 不眠症以外の睡眠障害患者を対象とした臨床試験

不眠症以外の睡眠障害患者を対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4-2 に示した。

E2006-G000-202 試験（国際共同 202 試験）は，概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）（ISWRD）を伴うアルツハイマー型認知症（AD-D）患者を対象とした第 2 相試験であり，日本人の被験者 11 例を含む 62 例がプラセボ又は本薬の投与を受けた。本治験については，二重盲検下での Core Study を完了し，オープン下で本薬を最長 30 ヵ月まで投与する継続期を実施中である。

E2006-A001-102 試験（外国 102 試験）は健康成人，健康高齢者及び軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象とした呼吸機能安全性評価試験である。

表 2.7.4-2　不眠症以外の睡眠障害患者を対象とした臨床試験

| 試験名（対象） | デザイン | 投与方法，投与量 | 本薬の投与期間 | 被験者数（安全性解析対象集団） | | 進行状況 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 本薬 | 対照 | |
| 国際共同 202 試験（ISWRD 患者） | 二重盲検（Core Study） | 本薬（2.5 mg，5 mg，10 mg，15 mg）又はプラセボを 1 日 1 回（事前に定めた就床時刻の直前）経口投与 | 4 週間 | 2.5 mg 群：12 例<br>5 mg 群：13 例<br>10 mg 群：13 例<br>15 mg 群：12 例 | プラセボ群：12 例 | 完了 |
| | オープン（継続期） | 本薬 10 mg（15 mg への増量又は 5 mg への減量可）を 1 日 1 回（寝ようとする時刻の直前）経口投与 | 最長 30 ヵ月 | 25 例 | － | 実施中 |
| 外国 102 試験[a]（軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者） | 二重盲検（2 期クロスオーバー） | 2 投与期において，プラセボ，本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与 | 8 日間 | 38 例 | プラセボ：38 例 | 完了 |

a:　健康成人及び健康高齢者を対象としたパートは表 2.7.4-3 に示した。

### 2.7.4.1.1.1.3 睡眠障害患者以外の被験者を対象とした臨床試験

睡眠障害患者以外の被験者を対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4-3 に示した。

睡眠障害患者以外の被験者（健康被験者，肝機能障害患者又は腎機能障害患者）を対象とした外国試験を 15 試験実施した。

E2006-A001-003 試験（外国 003 試験）は日本人及び白人の健康成人を対象として薬物動態，薬力学及び安全性について検討した反復投与試験である。また，E2006-E044-106 試験（外国 106 試験）は健康成人及び高齢者を対象とし，運転技能への影響を評価したクロスオーバー試験であり，日本人の被験者 1 例も本薬を含む治験薬の投与を受けた。

各試験のデザインの詳細は「2.7.6 項　個々の試験のまとめ」の各項に示した。

表 2.7.4-3　睡眠障害患者以外の被験者を対象とした臨床試験

| 試験名（対象，内容） | デザイン | 投与方法，投与量 | 本薬の投与期間 | 被験者数（安全性解析対象集団） | | 進行状況 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 本薬 | 対照 | |
| 外国 001 試験[a]（健康成人，多段階単回投与） | 二重盲検 | 本薬 1 mg，2.5 mg，5 mg，10 mg，25 mg，50 mg，100 mg，200 mg 又はプラセボのカプセル剤を経口投与 | 単回 | 1 mg 群：6 例<br>2.5 mg 群：6 例<br>5 mg 群：6 例<br>10 mg 群：6 例<br>25 mg 群：6 例<br>50 mg 群：6 例<br>100 mg 群：6 例<br>200 mg 群：6 例 | プラセボ群：16 例 | 完了 |
| 外国 005 試験（健康成人，バイオアベイラビリティ） | オープン（2 期クロスオーバー） | 本薬 2.5 mg，10 mg，25 mg のカプセル剤及び錠剤を経口投与 | 単回<br>×2 回 | 2.5 mg 群：12 例<br>10 mg 群：12 例<br>25 mg 群：16 例 | － | 完了 |
| 外国 007 試験（健康成人男性，マスバランス） | オープン | [$^{14}$C]ラベルした本薬 10 mg のカプセル剤を経口投与 | 単回 | 8 例 | － | 完了 |
| 外国 008 試験（健康成人，食事の影響） | オープン（2 期クロスオーバー） | 本薬 10 mg 錠を空腹時及び高脂肪食摂取後に経口投与 | 単回<br>×2 回 | 24 例 | － | 完了 |

表 2.7.4-3　睡眠障害患者以外の被験者を対象とした臨床試験

| 試験名（対象，内容） | デザイン | 投与方法，投与量 | 本薬の投与期間 | 被験者数（安全性解析対象集団） | | 進行状況 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 本薬 | 対照 | |
| 外国 102 試験[b]（健康成人及び健康高齢者，呼吸機能安全性評価） | 二重盲検（3 期クロスオーバー） | 3 投与期において，プラセボ，本薬 10 mg 及び 25 mg を経口投与 | 単回<br>×2 回 | 10 mg：16 例<br>25 mg：17 例 | プラセボ：16 例 | 完了 |
| 外国 004 試験（健康成人，薬物相互作用） | オープン（パート A：イトラコナゾール） | Day 1 に本薬 10 mg を単独経口投与<br>Day 15 から 20 日間イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与し，Day 22 に本薬 10 mg を併用経口投与 | 単回<br>×2 回 | 15 例 | － | 完了 |
| | オープン（パート A：リファンピシン） | Day 1 に本薬 10 mg を単独経口投与<br>Day 15 から 20 日間リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与し，Day 22 に本薬 10 mg を併用経口投与 | 単回<br>×2 回 | 15 例 | － | 完了 |
| | オープン（パート B：ミダゾラム及びブプロピオン） | Day 1 にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を単独経口投与<br>Day 8 から 13 日間本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与し，<br>Day 17 にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を併用経口投与 | 13 日 | 28 例 | － | 完了 |
| 外国 009 試験（健康成人，アルコール相互作用） | 二重盲検（4 期クロスオーバー） | 4 投与期において，プラセボ，本薬 10 mg，アルコール，本薬 10 mg+アルコール併用をそれぞれ経口投与 | 単回<br>×2 回 | 単独：26 例<br>アルコール併用：21 例 | プラセボ：24 例<br>アルコール：24 例 | 完了 |
| 外国 012 試験（健康成人［パート 1 は女性のみ］，薬物相互作用） | オープン（パート 1：経口避妊薬） | Day 1 に経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1.5 mg 及びエチニルエストラジオール 30 μg の合剤）を単独経口投与<br>Day 5 から 14 日間本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与し，<br>Day 15 に経口避妊薬を併用経口投与 | 14 日 | 20 例 | － | 完了 |
| | オープン（パート 2：ファモチジン） | Day 1 に本薬 10 mg を単独経口投与<br>Day 15 にファモチジン 40 mg を経口投与し，その約 2 時間後に本薬 10 mg を単回経口投与 | 単回<br>×2 回 | 16 例 | － | 完了 |
| | オープン（パート 3：フルコナゾール） | Day 1 に本薬 10 mg を単独経口投与<br>Day 11 にフルコナゾール 400 mg（導入用量）を単独経口投与<br>Day 12 から 15 日間，フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回，反復経口投与し，Day 15 に本薬 10 mg を併用経口投与 | 単回<br>×2 回 | 14 例 | － | 完了 |

表 2.7.4-3　睡眠障害患者以外の被験者を対象とした臨床試験

| 試験名（対象，内容） | デザイン | 投与方法，投与量 | 本薬の投与期間 | 被験者数（安全性解析対象集団） | | 進行状況 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 本薬 | 対照 | |
| 外国 002 試験（健康成人及び健康高齢者，多段階反復投与） | 二重盲検 | （健康成人）本薬 2.5 mg，5 mg，10 mg，25 mg，50 mg，75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 | 14 日 | 2.5 mg 群：6 例<br>5 mg 群：6 例<br>10 mg 群：6 例<br>25 mg 群：6 例<br>50 mg 群：6 例<br>75 mg 群：6 例 | プラセボ群：12 例 | 完了 |
| | 二重盲検 | （健康高齢者）本薬 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 | 14 日 | 25 mg 群：5 例 | プラセボ群：2 例 | 完了 |
| 外国 003 試験（日本人及び白人の健康成人） | 二重盲検 | （日本人）本薬 2.5 mg，10 mg，25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 | 14 日 | 2.5 mg 群：6 例<br>10 mg 群：6 例<br>25 mg 群：6 例 | プラセボ群：6 例 | 完了 |
| | 二重盲検 | （白人）本薬 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 | 14 日 | 10 mg 群：6 例 | プラセボ群：2 例 | 完了 |
| 外国 103 試験（健康成人薬物乱用傾向） | 二重盲検（6 期クロスオーバー） | 6 投与期において，本薬 10 mg，20 mg，30 mg，ゾルピデム 30 mg，スボレキサント 40 mg 及びプラセボを経口投与 | 単回<br>×3 回 | 10 mg：37 例<br>20 mg：34 例<br>30 mg：35 例 | プラセボ：36 例<br>ゾルピデム：35 例<br>スボレキサント：34 例 | 完了 |
| 外国 104 試験（軽度又は中等度肝機能障害患者及び正常肝機能被験者） | オープン | 本薬 10 mg を経口投与 | 単回 | 24 例（軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び正常肝機能被験者，各 8 例） | － | 完了 |
| 外国 105 試験（重度腎機能障害患者及び正常腎機能被験者） | オープン | 本薬 10 mg を経口投与 | 単回 | 16 例（重度腎機能障害患者及び正常腎機能被験者，各 8 例） | － | 完了 |
| 外国 106 試験（健康成人及び健康高齢者，自動車運転技能に及ぼす影響） | 二重盲検（4 期クロスオーバー） | 4 投与期において，本薬 3 用量（2.5 mg，5 mg 及び 10 mg）のうちの 2 用量，プラセボ（それぞれ 1 日 1 回 8 日間）並びにゾピクロン 7.5 mg（Day 1 及び Day 8 の 2 回）を経口投与 | 8 日<br>×2 回 | 2.5 mg：32 例<br>5 mg：32 例<br>10 mg：32 例 | プラセボ：48 例<br>ゾピクロン：48 例 | 完了 |
| 外国 108 試験（健康成人［55 歳以上］，姿勢安定性，聴覚覚醒，認知機能評価） | 二重盲検（4 期クロスオーバー） | 4 投与期において，本薬 5 mg，10 mg，ゾルピデム ER 6.25 mg 及びプラセボを経口投与 | 単回<br>×2 回 | 5 mg：59 例<br>10 mg：58 例 | プラセボ：57 例<br>ゾルピデム ER：58 例 | 完了 |

a:　原発性不眠症患者を対象としたパートは表 2.7.4-1 に示した。
b:　軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象としたパートは表 2.7.4-2 に示した。

### 2.7.4.1.1.1.4 安全性評価に用いた対象集団

安全性評価に用いた対象集団及び評価対象例数を表 2.7.4-4 に示した。

本薬の安全性評価に主として用いた試験は，日本を含む国際共同で実施した第 3 相試験（国際共同 303 試験）である。本治験では，(1)二重盲検下でプラセボ対照の並行群間比較を実施した投与第 1 期の結果に基づき，本薬 5 mg 群，10 mg 群の安全性についてプラセボ群と比較評価し，次いで(2)投与期全体（投与第 1 期及び第 2 期）の結果に基づき，安全性解析対象の本薬投

与例を対象として長期投与時の安全性を評価した。さらに，(1)及び(2)について，国内の治験実施施設から登録された被験者からなる部分集団（以下，「日本人集団」と称する）を対象とした解析についても適宜実施した。

さらに，(3)外国で実施した第 3 相試験（外国 304 試験）についても評価した。本治験では，プラセボ群と本薬 5 mg 群，10 mg 群の安全性の比較に加え，ゾルピデム ER 群との比較についても適宜示した。

国際共同 303 試験及び外国 304 試験の統合データに基づく解析も実施し，添付資料 5.3.5.3.1 に示したが，両試験では投与期間が大きく異なること（国際共同 303 試験：12 ヵ月，外国 304 試験：30 日間）を踏まえ，比較可能性の観点から本薬の安全性評価においては個別試験の結果について主に示すこととした。なお，両試験の他の主な相違点として，対象とした被験者の年齢層が異なること（国際共同 303 試験：18 歳以上，外国 304 試験：男性 65 歳以上，女性 55 歳以上），外国 304 試験は国内の施設で実施されていないことが挙げられる。

このほか，上記 2 試験に外国 201 試験，外国 001 試験（原発性不眠症患者パートのみ），外国 107 試験を加えた(4)不眠症患者を対象とした 5 試験の統合データについても適宜評価した。投与期間やデザインが異なるため，投与群間やプラセボとの比較には適さないものの，不眠症患者全例を対象とした網羅的な解析結果を示すことを企図した。

死亡，重篤な有害事象，重要な有害事象の解析においては，不眠症以外の睡眠障害患者を対象とした臨床試験（国際共同 202 試験及び外国 102 試験［閉塞性睡眠時無呼吸患者パート］）や，睡眠障害患者以外の被験者を対象とした単回及び反復投与試験の結果についても示した。

**表 2.7.4-4　安全性評価に用いた対象集団及び評価対象例数**

| 対象集団 | | | 評価対象例数 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 本薬各群 | | | | プラセボ群 | ゾルピデム ER 群 |
| | | | 2.5 mg 群 | 5 mg 群 | 10 mg 群 | 15 mg 群 | | |
| 不眠症患者を対象とした臨床試験 | | | | | | | | |
| 国際共同 303 試験 | 投与第 1 期 | 安全性解析対象集団 | － | 314 | 314 | － | 319 | － |
| | | うち日本人集団 | － | 53 | 54 | － | 54 | － |
| | 投与第 1 期及び投与第 2 期 | 本薬投与例 | － | 447 | 437 | － | － | － |
| | | うち日本人集団 | － | 78 | 77 | － | － | － |
| 外国 304 試験 | | | － | 266 | 268 | － | 209 | 263 |
| 国際共同 303 試験及び外国 304 試験の統合データ | | | － | 713 | 705 | － | 528 | 263 |
| 外国 201 試験 | | | 59[a] | 38 | 32 | 106[b] | 56 | － |
| 外国 001 試験（原発性不眠症患者パート） | | | 13 | － | 10 | 12[c] | 12 | － |
| 外国 107 試験 | | | － | 69 | 68 | － | 68 | － |
| 不眠症患者を対象とした上記 5 試験の統合データ | | | 72[a] | 820 | 815 | 118[d] | 664 | 263 |
| 不眠症以外の睡眠障害患者を対象とした臨床試験 | | | | | | | | |
| 国際共同 202 試験 | | | 12 | 13 | 13 | 12 | 12 | － |
| 外国 102 試験（閉塞性睡眠時無呼吸患者パート） | | | － | － | 38 | － | 38 | － |
| 睡眠障害患者以外の被験者を対象とした単回投与試験 12 試験：<br>外国 001 試験（健康成人パート），外国 004 試験（パート A），外国 005 試験，外国 007 試験，外国 008 試験，外国 009 試験，外国 012 試験（パート 2 及び 3），外国 102 試験（健康成人及び健康高齢者パート），外国 103 試験，外国 104 試験，外国 105 試験及び外国 108 試験 | | | | | | | | |
| 睡眠障害患者以外の被験者を対象とした反復投与試験 5 試験：<br>外国 002 試験，外国 003 試験，外国 004 試験（パート B），外国 012 試験（パート 1），外国 106 試験 | | | | | | | | |

a:　1 mg 群 32 例を含む。
b:　25 mg 群 50 例を含む。
c:　25 mg 群 12 例を含む。
d:　25 mg 群 62 例を含む。

#### 2.7.4.1.1.2 有害事象の取扱い

##### 2.7.4.1.1.2.1 有害事象の定義及び収集

全ての試験において，有害事象とは治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその症状，徴候，あるいは臨床検査値等の異常変動をいい，治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。

また，全ての試験において文書同意取得時以降に発現した事象を収集することとしたが，安全性の評価は治験薬投与開始後に発現した有害事象を集計した結果に基づいて実施した。第 2 相及び第 3 相試験では，無作為化期間の治験薬投与開始日から治験薬最終投与 14 日後まで（外国 201 試験では 7 日後まで）に発現した有害事象を評価対象とした。

第 1 相試験については，本薬（二重盲検試験ではプラセボを含む）投与開始日以降に新たに発現した事象，本薬（又はプラセボ）投与開始日前に既に認められていた事象の投与開始後の悪化を有害事象とし，最終投与 14 日後まで（又は最終来院時・フォローアップ来院時までのいずれか早い方，ただし，外国 007 試験では最終投与 11 日後まで，外国 104 試験及び外国 105 試験では最終投与 28 日後まで）に発現した事象を有害事象の評価対象とした。

薬物相互作用を検討した試験（外国 004 試験及び外国 012 試験）については，治験薬の投与以降に発現した有害事象を評価対象とした。また，クロスオーバー試験（外国 005 試験，外国 008 試験，外国 009 試験，外国 102 試験，外国 103 試験，外国 106 試験，外国 107 試験及び外国 108 試験）については，投与期ごとに投与開始から最終投与 14 日後まで（又は次の投与期の投与時までのいずれか早い方）とし，最終投与期では，投与開始から最終投与 14 日後まで（又は最終来院時までのいずれか早い方）に発現した有害事象を評価対象とした（ただし，外国 107 試験では上記の「最終投与 14 日後」を「最終投与 18 日後」と読み替える）。

なお，統合データに基づく解析（添付資料 5.3.5.3.1）では，無作為化期間の治験薬投与開始日から治験薬最終投与 14 日後までに発現した有害事象を評価対象とした。

##### 2.7.4.1.1.2.2 有害事象の重症度

全ての試験において，有害事象の重症度を「軽度（mild）」，「中等度（moderate）」及び「高度（severe）」の 3 段階で評価した。

##### 2.7.4.1.1.2.3 治験薬との因果関係

全ての試験において，有害事象の治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」及び「関連あり（related）」で判定し，「関連あり」と判定された場合を副作用とした。因果関係が「不明（missing）」であった事象も副作用として取り扱うこととした。なお，外国 201 試験及び一部の第 1 相試験では「関連あり」をさらに「関連あるかもしれない（possibly related）」及び「おそらく関連あり（probably related）」に分類した。

##### 2.7.4.1.1.2.4 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価は，スクリーニング期，ベースライン期，投与期，最終来院時等，治験期間全体を通じて実施した（詳細な評価時点については各試験の総括報告書を参照）。

投与開始後の臨床検査値を対象とし，治験依頼者が定めた臨床検査値の重症度分類に基づく

グレード 2 以上（血清リン酸値についてはグレード 3 以上）に悪化した場合を顕著な臨床検査値異常（treatment-emergent markedly abnormal laboratory values［TEMAV］）と判定した。なお，グレード 2 の基準値が規定されていない臨床検査項目については，グレード 1 の上限を参考として判定した。

「臨床検査に関する顕著な異常値の基準（重症度分類）」を付録 2.7.4-1 に示した。

#### 2.7.4.1.1.2.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価

各総括報告書に記載した評価時点において，バイタルサイン，身体的所見，心電図，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）等の評価を実施した。

国際共同 303 試験及び外国 304 試験では，表 2.7.4-5 に示すとおり，血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧），脈拍数，呼吸数及び体重の臨床的に重要な異常値を定義した。投与開始後の測定値及びベースラインからの変化量の両方が表 2.7.4-5 の基準に該当した場合，臨床的に重要な異常値と判定した。

表 2.7.4-5　国際共同 303 試験及び外国 304 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値

| 検査項目 | 測定値 | ベースラインからの変化量 |
|---|---|---|
| 収縮期血圧 | 180 mmHg 超 | 20 mmHg 以上の上昇 |
| | 90 mmHg 未満 | 20 mmHg 以上の低下 |
| 拡張期血圧 | 105 mmHg 超 | 15 mmHg 以上の上昇 |
| | 50 mmHg 未満 | 15 mmHg 以上の低下 |
| 脈拍数 | 120 bpm 超 | 15 bpm 以上の増加 |
| | 50 bpm 未満 | 15 bpm 以上の減少 |
| 呼吸数 | 30 回／分超 [a] | 10 回／分以上の増加 [a] |
| | 8 回／分未満 [a] | 4 回／分以上の減少 [a] |
| 体重 | － | 7%以上の増加 |
| | － | 7%以上の減少 |

投与開始後の測定値及びベースラインからの変化量の両方が基準に該当した場合，臨床的に重要な異常値と判定した。

a: 外国 304 試験では，ベースラインからの変化量に関わらず，測定値が 20 回／分超又は 10 回／分未満の場合を異常値と判定した。

国際共同 303 試験及び外国 304 試験では，心電図における Fridericia 式による補正 QT（QTcF）の延長を評価するために，「30 ms 超の延長」，「60 ms 超の延長」，「450 ms 超」，「500 ms 超」の各カテゴリに該当する被験者数を集計した。

#### 2.7.4.1.1.2.6 有害事象の読み替え

各安全性解析対象集団で用いた ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities［MedDRA］）の version を表 2.7.4-6 に示した。

表 2.7.4-6　各安全性解析対象集団で用いた MedDRA の Version

| 安全性解析対象集団 | | | MedDRA の version |
|---|---|---|---|
| 不眠症患者を対象とした臨床試験 | | | |
| 国際共同 303 試験 | 投与第 1 期 | 安全性解析対象集団 | 21.0 |
| | | うち日本人集団 | 21.0 |
| | 本薬投与例 | 安全性解析対象集団 | 21.0 |
| | | うち日本人集団 | 21.0 |
| 外国 304 試験 | | | 20.1 |
| 国際共同 303 試験及び外国 304 試験の統合データ | | | 21.0 |
| 外国 201 試験 | | | 16.1 |
| 外国 001 試験 | | | 15.0 |
| 外国 107 試験 | | | 17.1 |
| 不眠症患者を対象とした上記 5 試験の統合データ | | | 21.0 |
| 不眠症以外の睡眠障害患者を対象とした臨床試験 | | | |
| 国際共同 202 試験 | | | 21.0 |
| 外国 102 試験 | | | 21.0 |
| 睡眠障害患者以外の被験者を対象とした臨床試験（15 試験） | | | |
| 各試験 | | | （モジュール 5 に添付した各総括報告書に記載） |

### 2.7.4.1.1.2.7 特に関心のある有害事象の定義

本薬の臨床的安全性の評価において，国際共同 303 試験，外国 304 試験及び統合データに基づく解析（添付資料 5.3.5.3.1）を対象とし，特に関心のある有害事象を以下のとおり定義した。

なお，乱用については，比較的広く設定した薬物乱用傾向に関連した事象（薬物乱用傾向に関連した事象 1）について評価したほか，国際共同 303 試験を対象とし，薬物乱用等に特化した MedDRA 標準検索式「薬物乱用，依存及び離脱」（薬物乱用傾向に関連した事象 2）に基づく評価も実施した。

- カタプレキシー及びカタプレキシーの可能性のある事象：
  （MedDRA 基本語）カタプレキシー，転倒発作，間代，意識変動，意識レベルの低下，複視，眼瞼ミオクローヌス，交差性複視，同側性複視，筋緊張低下，意識消失，筋肉疲労，筋緊張性障害，筋力低下，ミオクローヌス，眼球クローヌスミオクローヌス，失神寸前の状態，回復性虚血性神経脱落症候，言語緩慢，失神，一過性全健忘，一過性脳虚血発作，構語障害，麻痺，循環虚脱，眼瞼下垂，転倒
  （ただし，上記以外の事象であっても，治験責任医師によりカタプレキシーの可能性があると判断された事象については当該集計の対象とした。なお，国際共同 303 試験の解析計画書では「転倒」をカタプレキシーの可能性がある事象の集計対象に含めていなかったが，当該試験で発現した「転倒」は治験実施計画書の規定に基づいていずれもカタプレキシーの可能性がある事象として収集されたため，結果的に国際共同 303 試験を対象とした解析でも「転倒」は集計に含まれている。外国 304 試験では当該解析を実施しなかった。）
- 転倒：（MedDRA 基本語）転倒
- 痙攣：（MedDRA 標準検索式）狭義の「痙攣」に属する MedDRA 基本語
- 睡眠時麻痺：（MedDRA 基本語）睡眠時麻痺
- 傾眠：（MedDRA 基本語）傾眠
- 薬物乱用傾向に関連した事象 1：（比較的広く設定した薬物乱用傾向に関連した MedDRA 基