

審議結果報告書

令和 7 年 8 月 14 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ボルズィ錠2.5mg、同錠 5 mg、同錠10mg
[一 般 名] ボルノレキサント水和物
[申 請 者 名] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月12日

[審 議 結 果]

令和 7 年 7 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、部会委員より、自動車の運転等の機械の操作に関する注意喚起及び情報提供について、以下の意見があった。

- ・ 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に係る注意喚起及び情報提供の案について、「自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること」とされているが、医療従事者及び患者に対する添付文書及び資材による注意喚起及び情報提供に当たっては、十分に注意すれば自動車運転等をしてよいという記載ではなく、リスクがあることを理解できる記載とすべきである。
- ・ 自動車運転技能評価試験の結果解釈に誤解が生じないように、添付文書及び資材において試験成績の詳細を注意喚起及び情報提供すべきである。その上で、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に係る注意喚起及び情報提供について、自動車運転技能評価試験の結果のみではなく、第Ⅲ相試験における日中の主観的眠気及び認知機能の評価結果等の本剤の特性を踏まえて判断したとされているのであれば、それらの情報についても添付文書及び資材において注意喚起及び情報提供する必要があると考える。

上記を踏まえ、医薬品第一部会において、自動車の運転等の機械の操作に係る注意喚起及び情報提供に当たっては、上記の部会委員の意見を反映した添付文書、資材により行うことが適当と判断された。

当該判断による審査結果の変更はない。

審査報告書

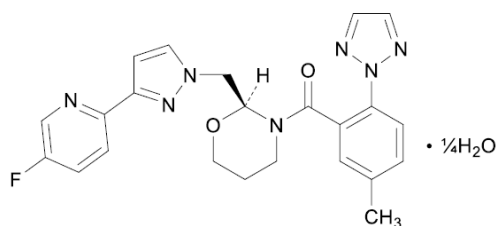
令和7年7月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ボルズィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ボルノレキサント水和物
[申 請 者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年9月12日
[剤形・含量] 1錠中にボルノレキサント水和物 2.525 mg、5.05 mg 又は 10.1 mg（ボルノレキサントとして 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg）を含有する素錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{23}H_{22}FN_7O_2 \cdot 1/4H_2O$

分子量： 451.97

化学名：

（日 本 名） [(2*S*)-2-{{3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル}メチル}-1,3-オキサジナン-3-イル][5-メチル-2-(2*H*-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタノン 1/4 水和物

（英 名） [(2*S*)-2-{{3-(5-Fluoropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl}methyl}-1,3-oxazinan-3-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone 1/4hydrate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

不眠症

[用法及び用量]

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 5 月 27 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ボルズィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
- [一 般 名] ボルノレキサント水和物
- [申 請 者] 大正製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 9 月 12 日
- [剤形・含量] 1 錠中にボルノレキサント水和物 2.525 mg、5.05 mg 又は 10.1 mg（ボルノレキサントとして 2.5 mg、5 mg 又は 10 mg）を含有する素錠
- [申請時の効能・効果]
- 不眠症
- [申請時の用法・用量]
- 通常、成人にはボルノレキサントとして 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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	26
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	42
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	42

[略語等一覧]

別記のとおり。

不眠症は過覚醒状態にある疾患であり、覚醒状態から睡眠状態への脳の活動の低下が十分ではないことにより入眠又は睡眠維持が困難となる (Am J Psychiatry 2004; 161: 2126-9)。オレキシン作動性神経はオレキシン A 及びオレキシン B を神経伝達物質として放出し、下流の神経細胞に発現するオレキシン受容体を刺激し、覚醒を持続させる (Cell 1998; 92: 573-85、Brain Res 2005; 1048: 138-45 等)。

今般、申請者は、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、本剤の不眠症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1.1 特性

原薬の化学構造は、元素分析、イオンクロマト分析、紫外可視分光分析、赤外分光分析、核磁気共鳴分光分析、質量スペクトル、X線結晶構造解析により確認されている。また、原薬は1つの不斉炭素原子を有し、その絶対配置は*S*配置であることが確認されている。

原薬は、XXXXXXXXXX¹⁾とXXXXXXXXXX²⁾を出発物質として合成される。

ObD の手法を利用し、COA の特定、CPP の特定等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

CQA	管理方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法
■	製造方法
■	製造方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法

1) _____
2) _____
3) _____

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、不純物X*（HPLC）〕、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	25±2℃	60±5%RH	二重の低密度ポリエチレン袋	24カ月
加速試験	パイロット3ロット	40±2℃	75±5%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れて室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬2.525 mg、5.05 mg 又は10.1 mg（ボルノレキサントとして2.5 mg、5 mg 又は10 mg）を含有する素錠（5 mg 錠のみ割線付き）である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び黄色三酸化鉄（10 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は造粒、乾燥、整粒、混合、打錠、包装、試験・保管からなる工程により製造され、重要工程として■■■■工程が設定されている。また、■■■■工程、■■■■工程、■■■■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、CQA の特定、CPP の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
■■■■	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、

製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP シート／アルミ ニウム袋	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）シートをアルミニウム袋に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。非臨床薬理試験において、本薬の代謝物（M1⁴⁾及び M3⁵⁾）を用いた検討も実施されたが、いずれもヒトに本剤を経口投与したときの血漿中総曝露量の 10%を超えないことが確認された（6.2.5 参照）。

なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験における溶媒は 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 オレキシシン受容体に対する結合能（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト遺伝子組換え OX1R 又は OX2R を発現させた細胞膜標品を用いて、OX1R 及び OX2R に対する本薬及び代謝物（M1 及び M3）の阻害作用を、放射性リガンドを用いた受容体結合試験により検討した結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト OX1R 及び OX2R に対する阻害作用

結合阻害定数 (nmol/L)					
本薬		M1		M3	
OX1R	OX2R	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R
0.460	0.374	2.08	2.72	2.22	3.39

平均値、検回数 3 回

3.1.1.2 オレキシシン受容体に対する作用（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10）

ヒト及びラット遺伝子組換え OX1R 又は OX2R 発現 CHO 細胞を用いて、OX1R 及び OX2R に対する本薬及び代謝物（M1 及び M3）（各 0.01～10000 nmol/L）のアゴニスト作用を各細胞に取り込ませたカルシウム指示薬の蛍光強度の最大変化率により検討した結果、いずれもヒト OX1R 及び OX2R に対して

4) ボルノレキサントのメチルフェニル部位のメチル基の水酸化体

5) ボルノレキサントのオキサアジナン環の脱水素体

アゴニスト作用を示さなかった。また、[Ala^{6, 12}]Orexin-A (Ala-OXA) 誘発細胞内 Ca²⁺濃度上昇に対する本薬及び代謝物 (M1 及び M3) の阻害作用を検討した結果、いずれも濃度依存的に阻害し、平衡解離定数は表 6 のとおりであった。

表 6 本薬及び代謝物の OX1R 及び OX2R に対する阻害作用

	平衡解離定数 (nmol/L)					
	本薬		M1		M3	
	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R
ヒト	0.67	0.84	2.22	3.27	1.52	1.69
ラット	0.44	0.80	1.13	2.40	1.09	1.97

平均値、検討回数 3 回

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 睡眠に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-11)

ラットに溶媒、本薬 (1、3、又は 10 mg/kg) 又は代謝物 M3 (0.1、1 及び 10 mg/kg) を暗期開始直前に単回経口投与し、本薬の睡眠に対する作用を EEG 及び EMG により検討した。その結果、本薬群では、いずれの用量でも溶媒群と比較して入眠潜時の短縮、投与後 2 時間までの REM 睡眠割合の増加、non-REM 睡眠割合の増加及び総睡眠割合の増加が認められた。代謝物 M3 では、10 mg/kg 群において、溶媒群と比較して入眠潜時の短縮及び投与後 2 時間までの REM 睡眠割合の増加が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲット作用の検討 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3)

90 種の標的分子 (受容体、トランスポーター及びイオンチャネル) に対する結合試験により、本薬 (1 及び 10 µmol/L) 及び代謝物 M3 (1 及び 10 µmol/L) の結合能を検討した。

本薬は NK₁ 受容体、ドパミントランスポーター及びシグマ 2 受容体に対して、50%以上の阻害作用を示した。代謝物 M3 は NK₁ 受容体に対して 50%以上の阻害作用を示した。申請者は、それぞれの IC₅₀ 値は、本剤臨床最大用量 (10 mg/日) 投与時の非結合型ボルノレキサンと及び非結合型 M3 の血漿中曝露量と比較して 22 及び 290 倍以上高いことから、臨床使用において問題となる傾向はないと説明している。

3.2.2 協調運動機能に対する作用 (CTD 4.2.1.2-4、CTD 4.2.1.2-5)

ラットに溶媒、本薬 (3、10 又は 30 mg/kg) 又はゾルピデム (10 mg/kg) を単回単独経口投与し、協調運動機能を回転棒法により検討した結果、ゾルピデム群では協調運動機能障害が認められたが、本薬群ではいずれも影響は認められなかった。また、エタノール (1 g/kg) 処置ラットでは、ゾルピデム (3 mg/kg) 単回経口投与では協調運動機能障害が認められたが、本薬 (30 mg/kg) 単回単独経口投与では影響は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	動物種	評価項目・方法	本薬投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄各群 6 例)	Irwin 変法	0, 100, 300, 1000 mg/kg	経口	0, 100 mg/kg : 影響なし 300, 1000 mg/kg : 姿勢異常	4.2.1.3-1
心血管系	HEK293 細胞 (各群 5 標本)	hERG 電流	0, 3, 10, 30 μ mol/L	<i>in vitro</i>	0, 3, 10 μ mol/L : 影響なし 30 μ mol/L : 抑制率 23.2%	4.2.1.3-2
	イヌ (雄 4 例)	血圧、心拍数、心電図	0, 0.4, 2, 10 mg/kg	経口	2, 10 mg/kg : 心拍数低下 0.4, 2, 10 mg/kg : QT 間隔延長、QTc 延長	4.2.1.3-3
呼吸系	SD ラット (雄各群 8 例)	1 回換気量、呼吸数及び分時換気量	0, 100, 300, 1000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-4

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。

オレキシンは睡眠・覚醒の維持・制御に重要であり（蛋白質 核酸 酵素 2007; 52: 1840-8）、オレキシシン A 及びオレキシシン B の 2 つの神経ペプチドが見いだされている。オレキシシン受容体には OX1R 及び OX2R の 2 つのサブタイプがあり、いずれも脳内の覚醒を維持する神経細胞に発現する（Nat Rev Neurosci 2007; 8: 171-81、J Comp Neurol 2001; 435: 6-25）。オレキシシン A の OX1R 及び OX2R に対する親和性は同程度であるが、オレキシシン B の OX2R に対する親和性は OX1R に対する親和性よりも高い（Cell 1998; 92: 573-85）。

提出した薬理試験において、本薬は OX1R 及び OX2R に対して選択的に結合し、阻害作用を示した（3.1.1 及び 3.2.1 参照）。また、本薬はラットにおいて入眠潜時を短縮させ、投与後 2 時間までの REM 及び non-REM 睡眠割合を増加させた（3.1.2 参照）。

以上を踏まえると、不眠症に対する本薬の効果は期待できると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、睡眠・覚醒に本薬が一定の影響を及ぼすことは確認されていると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた中枢神経系及び心血管系の所見（心拍数低下、QT 間隔及び QTc 延長）の発現機序について、以下のように説明した。

ラットで姿勢異常（身体の伸張及び四肢の伸展を伴う身体の伸張）が認められたが、ラットにおける睡眠誘発作用を示す用量を上回る用量で検討されたものであること等から、本薬の睡眠誘発作用による睡眠行動に起因したものと考える。本剤の臨床試験においても、傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現が認められている。

イヌで認められた心拍数の低下について、イヌの睡眠時の生理学的反応（Animals (Basel) 2018; 8: 107、Front Behav Neurosci 2019; 13: 207 等）の範囲内であった。オレキシシン A 及びオレキシシン B は心血管系への作用として心拍数を上昇させることが報告されているが（Am J Physiol 1999; 277: R1780-5）、オレキシシン A 及びオレキシシン B のノックアウトマウス及びオレキシシン神経欠損ラットの心拍数は野生型と同程度であること（J Appl Physiol (1985) 2010; 109: 1053-63 等）が報告されていることから、本薬の薬理作用である OX1R 及び OX2R の阻害作用は心拍数に影響を及ぼさないと考える。また、イヌで認められた QT 間隔及び QTc の延長については、イヌの睡眠時の生理学的反応（J Toxicol Sci 2005; 30: 229-37）と同

程度であり、血漿中ボルノレキサント濃度との相関性はなく、用量反応性は認められなかった。以上より、心血管系に関する所見は全て本薬の睡眠誘発作用による睡眠行動に起因したものと考える。なお、本剤の不眠症患者を対象とした臨床試験において、心血管系に関する有害事象は国内長期投与試験（302試験）において、本剤 5 mg 群で心房細動、徐脈及び心室性期外収縮（各 1 例）並びに本剤 10 mg 群で期外収縮及び動悸（各 1 例）が認められたが、心房細動を除きいずれも軽度であり、他の臨床試験では認められなかったこと、QT/QTc 評価試験の結果、本剤は QT/QTc に影響を及ぼさないと考えられたこと（6.2.6 参照）等から、本剤の臨床使用時において心血管系に関連する有害事象が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、中枢神経系及び心血管系の所見の発現機序に関する申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中ボルノレキサント及び代謝物（M1 及び M3）の濃度は、LC-MS/MS が用いられ、定量下限値は、いずれもラット及びイヌの血漿中濃度は 0.1 ng/mL、ラット脳中濃度は 0.5 ng/mL 及びラット CSF 中濃度は 0.2 ng/mL であった。なお、本薬の [¹⁴C] 標識体は、pyrazole ring- [¹⁴C] 標識体及び／又は carbonyl- [¹⁴C] 標識体が用いられた。以下では主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雌雄ラットに本薬を絶食下で単回経口又は静脈内投与したときのボルノレキサント及び代謝物（M1 及び M3）の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-4）。経口又は静脈内投与時のボルノレキサント及び代謝物（M1 及び M3）の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、いずれも雄に比べて雌で高い傾向が認められたが、申請者はラットにおける CYP 発現量及び代謝活性の性差によるものと説明している。

表 8 雌雄ラットに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	性	投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
ボルノレキサント	雄	経口	3	3	55.4±36.5	0.67±0.29	107±66	0.96±0.43	7.6
		静脈内	1	3	—	—	467±34	0.37±0.07	
	雌	経口	3	3	392±32	1.0±0.0	752±31	0.75±0.30	33.3
		静脈内	1	3	—	—	753±150	0.43±0.03	
M1	雄	経口	3	3	82.5±46.5	0.83±0.29	176±100	1.1±0.2	
		静脈内	1	3	41.7±8.3	0.25±0.00	36.4±9.1	1.1±0.2	
	雌	経口	3	3	493±23	1.0±0.0	1700±90	2.4±0.2	
		静脈内	1	3	231±33	0.83±0.29	559±155	1.8±0.7	
M3	雄	経口	3	3	30.9±14.9	1.0±0.0	69.2、103 ^{b)}	1.1、1.3 ^{b)}	
		静脈内	1	3	18.0±1.1	0.25±0.00	16.9±1.6	0.58±0.15	
	雌	経口	3	3	92.6±30.0	1.0±0.0	211±63	0.80±0.13	
		静脈内	1	3	37.7±16.7	0.83±0.29	34.5、86.2 ^{b)}	0.71、0.78 ^{b)}	

—：算出せず

平均値±標準偏差

a) (経口投与時の AUC_{0-∞}/経口投与量) / (静脈内投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与量) × 100

b) 2 例の個別値

雄性イヌに本薬を絶食下で単回経口又は静脈内投与したときのボルノレキサント及び代謝物（M1 及び M3）の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-8）。

表9 雄性イヌに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
ボルノレキサント	経口	3	3	2360±460	1.3±0.6	10700±1800	2.7±0.8	58.0±9.9
	静脈内	0.5	3	—	—	3100±380	1.3±0.4	
M1	経口	3	3	491±77	2.0±0.0	3500±340	4.6±0.6	
	静脈内	0.5	3	170±34	1.7±0.6	944±129	3.5±0.7	
M3	経口	3	3	134±33	2.0±0.0	1250±370	5.2±2.5	
	静脈内	0.5	3	48.2±12.8	1.7±0.6	321±51	3.5±1.2	

—：算出せず

平均値±標準偏差

a) (経口投与時の AUC_{0-∞}/経口投与量) / (静脈内投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与量) ×100

雄性ラット及び雄性イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体を絶食下で単回経口又は静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 及び 4.2.2.2-3)。

表 10 本薬を単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

被験物質	種	投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	経口吸収率 ^{a)} (%)
本薬の pyrazole ring- [¹⁴ C] 標識体	ラット	経口	3	3	2900±250	0.25±0.00	3890±460	44±8	83.7
		静脈内	1	3	—	—	1550±30	58±4	
本薬の carbonyl- [¹⁴ C] 標識体	ラット	経口	3	3	1780±820	0.25±0.00	4480±1370	67±54	78.6
		静脈内	1	3	—	—	1900±110	61±5	
	イヌ	経口	3	3	5950±370	1.0±0.0	54800±12400	170±40	74.9
		静脈内	0.5	3	—	—	12200±4000	170±50	

—：算出せず

平均値±標準偏差

a) (経口投与時の AUC_{0-∞}/経口投与量) / (静脈内投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与量) ×100

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、ボルノレキサント及び代謝物 (M1 及び M3) の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった (CTD 4.2.3.4.1-1)。ボルノレキサント及び代謝物 (M1 及び M3) の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、概ね投与量に比例して増加し、いずれの用量においても反復投与による蓄積性は認められなかった。また、ボルノレキサント及び代謝物 (M1 及び M3) の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雄に比べて雌で高い傾向が認められたが、申請者はラットにおける CYP 発現量及び代謝活性の性差によるものと説明している。

表 11 ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定 時点	例数	ボルノレキサント			M1			M3		
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
雄	300	1 日目	3	859±86	3.3±1.2	7180±1460	698±83	3.3±1.2	5800±1220	324±58	2.7±1.2	2980±850
		26 週目	3	578±292	6.7±2.3	7750±3640	615±136	1.8±1.9	7240±2480	185±52	4.2±3.8	2510±730
	1000	1 日目	3	1110±750	4.0±0.0	10400±8100	772±362	3.3±1.2	6970±4450	389±283	3.3±1.2	3830±3140
		26 週目	3	424±358	5.3±2.3	4710±3920	397±268	5.3±2.3	4250±2610	156±100	5.3±2.3	1800±1080
	1500	1 日目	3	2750±1450	4.0±0.0	26500±10100	1760±830	4.0±0.0	18500±6800	841±342	4.0±0.0	10300±3500
		26 週目	3	1180±450	6.7±2.3	14800±5200	948±323	3.3±1.2	11900±3800	314±93	6.7±2.3	4470±1190
雌	30	1 日目	3	1740±690	2.7±1.2	10800±1900	1290±260	2.7±1.2	8630±690	252±118	2.7±1.2	1960±800
		26 週目	3	1390±440	2.0±0.0	8380±2570	1270±230	2.0±0.0	8920±940	334±41	2.0±0.0	2780±1080
	100	1 日目	3	2890±350	3.3±1.2	18900±1300	4000±1050	4.0±0.0	30500±11700	309±78	3.3±1.2	3050±830
		26 週目	3	2060±740	3.5±4.0	18500±12600	2860±900	4.7±3.1	29100±12100	531±321	4.2±3.8	5710±4360
	300	1 日目	3	5440±1270	4.0±0.0	40100±8300	4580±830	4.0±0.0	36200±9300	512±104	5.3±2.3	5390±2230
		26 週目	3	1860±250	6.7±2.3	19000±1800	2270±720	5.3±2.3	24900±5400	493±114	5.3±2.3	6100±1400

平均値±標準偏差

4.1.2.2 イヌ反復投与試験

毒性試験において、雌雄イヌに本薬を 39 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、ボルノレキサンと及び代謝物 (M1 及び M3) の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-7)。ボルノレキサンと及び代謝物 (M1 及び M3) の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は、概ね投与量に比例して増加し、投与 1 日目に比較して投与 39 週目でやや高い傾向が認められたが、個体間変動が大きく、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 12 イヌに本薬を 39 週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定 時点	例数	ボルノレキサンと			M1			M3		
				$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
雄	60	1 日目	3	5550±670	1.5±0.9	33200±3600	1650±170	3.3±1.2	15200±1500	406±59	4.0±0.0	4660±680
		39 週目	3	8260±1140	1.7±0.6	49000±4200	2500±730	2.7±1.2	29200±9300	372±75	5.3±2.3	4740±550
	300	1 日目	3	8000±4570	1.3±0.6	36300±24700	2780±1450	2.7±1.2	18800±14200	308±61	3.3±1.2	2780±1480
		39 週目	3	7930±2600	1.3±0.6	43200±15900	3150±1820	2.0±0.0	29000±18600	366±142	2.0±2.0	4570±1550
	1000	1 日目	5	7700±1840	5.8±10.2	65600±23100	2650±1760	7.2±9.4	29100±23000	582±154	8.0±8.9	9020±4030
		39 週目	5	19100±7700	1.8±0.4	158000±83000	5100±2010	2.8±1.1	59300±26200	1450±1110	4.8±3.3	23300±18400
雌	60	1 日目	3	5580±3230	2.0±0.0	45700±34400	1240±410	3.3±1.2	16700±10800	311±104	4.0±0.0	4310±2460
		39 週目	3	8140±4500	1.3±0.6	60700±42700	2140±1040	4.0±0.0	25800±14500	439±260	5.3±2.3	5830±3850
	300	1 日目	3	7620±1150	1.0±0.9	57200±17000	1430±130	2.7±1.2	18400±1700	480±215	10±12	6640±3330
		39 週目	3	10500±3000	1.3±0.6	90100±42800	2160±670	3.3±1.2	28500±9200	675±361	5.3±2.3	10500±6200
	1000	1 日目	5	10500±2700	1.4±0.5	59200±14700	4150±2650	2.8±1.1	30600±12900	483±142	3.2±1.1	5900±1550
		39 週目	5	11700±2800	1.6±0.5	94800±28500	3710±1100	3.6±0.9	44100±14200	691±386	4.8±1.8	10200±5300

平均値±標準偏差

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布

雄性ラットに本薬の $[^{14}C]$ 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与し、投与 0.5、2、6、24、72、168 及び 336 時間後における各組織⁶⁾中の放射能濃度が検討された (CTD 4.2.2.3-1)。放射能濃度は、本薬の carbonyl- $[^{14}C]$ 標識体投与時では、小腸及び腸間膜リンパ節では投与後 2 時間に、それ以外の組織では投与 0.5 時間後に最高値を示した。本薬の pyrazole ring- $[^{14}C]$ 標識体投与時では、いずれの組織においても投与 0.5 時間後に最高値を示した。投与 0.5 時間後の放射能濃度が血液中放射能濃度より高かった組織は、本薬の pyrazole ring- $[^{14}C]$ 標識体投与では膀胱、肝臓、腎臓、胃、小腸、肺及び副腎で、本薬の carbonyl- $[^{14}C]$ 標識体投与では肝臓及び腎臓であったが、いずれも経時的に減少し、投与後 336 時間では、すべての組織で放射能濃度は検出されなかった。

雄性ラットに、本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 4 時間までの中枢への移行が検討された (CTD 4.2.2.2-4)。ボルノレキサンと及び代謝物 (M1 及び M3) の脳及び CSF 中濃度は、いずれの時点においても血漿中濃度よりも低く推移した。

4.2.2 タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿を用いて、本薬の carbonyl- $[^{14}C]$ 標識体 (ボルノレキサンと水和物として 0.05~20 µg/mL) 及び代謝物 M3 (0.05~10 µg/mL) の血漿タンパク結合が検討され、タンパク結合率の平均値はそれぞれ、本薬の carbonyl- $[^{14}C]$ 標識体では 91.6~92.9%、89.4~92.6%、86.6~

6) 血液、小脳、大脳、延髄、脳下垂体、眼球、ハーダー腺、顎下腺、甲状腺、脊髄、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、前立腺、精巣、精巣上体、精囊、大動脈、膀胱、骨、骨髓、骨格筋、白色皮膚、有色皮膚、白色脂肪、褐色脂肪、腸間膜リンパ節、胃、小腸、盲腸及び大腸における放射能濃度が検討された。

88.4%及び93.6～97.7%、本薬の代謝物 M3 では96.0～97.1%、96.2～97.1%、94.5～95.3%及び96.4～98.7%であり、いずれも濃度依存性は認められなかった（CTD 4.2.2.3-2 及び CTD 4.2.2.3-3）。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したときの、母体及び胎児の組織⁷⁾中放射能濃度が検討された（CTD 4.2.2.3-5）。放射能濃度が測定された母体（羊水を除く）及び胎児の全ての組織において、投与 0.5 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。胎児の組織で放射能濃度が検出されたことから、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝

ラット及びイヌの肝細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体又は本薬を添加してインキュベートしたとき、いずれの動物種においても、本薬の一次代謝物である M1、M3 等の様々な代謝物が生成した（CTD 4.2.2.4-5）。

4.3.2 *in vivo* 代謝

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中並びに胆管カニューレーションを施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中のボルノレキサント及び代謝物の割合が検討された（CTD 4.2.2.4-1～3）。血漿中のボルノレキサント及び同定又は構造推定された 12 種類の代謝物について、投与後 0.5 時間は、本薬の pyrazole ring- [¹⁴C] 標識体投与では M10 の割合が最も高く（血漿中総放射能の 51.2%）、本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体投与では M12 の割合が最も高かった（血漿中総放射能の 26.2%）。投与後 4 時間では本薬の pyrazole ring- [¹⁴C] 標識体投与では M10 のみが検出され（血漿中総放射能の 66.2%）、本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体投与ではいずれも検出されなかった。投与 8 時間後までの尿中にはボルノレキサントは認められず、4 種類の代謝物が認められた。本薬の pyrazole ring- [¹⁴C] 標識体投与では M10 の割合が高く（投与放射能の 47.6%）、本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体投与では M12 の割合が最も高かった（投与放射能の 13.7%）。投与 24 時間後までの糞中にはボルノレキサントは認められず、8 種類の代謝物が認められた。本薬の pyrazole ring- [¹⁴C] 標識体投与及び本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体投与のいずれにおいても M5 の割合が最も高かった（それぞれ投与放射能の 11.7%及び 10.2%）。投与 8 時間後までの胆汁中にはボルノレキサントは認められず、7 種類の代謝物が認められた（最も多い代謝物は投与放射能の 10.6%）。

雄性イヌに本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中におけるボルノレキサント及び代謝物の割合が検討された（CTD 4.2.2.4-4）。血漿中には投与後 1 時間及び 4 時間は、ボルノレキサントの割合が最も高かった（それぞれ血漿中総放射能の 55.1 及び 33.5%）。投与 24 時間後までの尿中にはボルノレキサントは認められず、6 種類の代謝物が認められ、M12 の割合が最も高かった（投与放射能の 27.4%）。投与 48 時間後までの糞中にはボルノレキサントは認められず、13 種類の代謝物が認められた（最も多い代謝物は投与放射能の 5.7%）。

4.4 排泄

4.4.1 ラット及びイヌにおける尿中、糞中及び呼気中排泄

7) 母体の血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、胎盤、羊水、胎膜及び乳腺、胎児の全身、血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓における放射能濃度が検討された。

雄性ラットに本薬の pyrazole ring- [¹⁴C] 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与又は 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの、投与 168 時間後までの尿中、糞中及び呼気中放射能排泄率は、それぞれ経口投与時に 56.9%、41.8%及び 0.3%並びに静脈内投与時に 57.4%、39.6%及び 0.4%であった (CTD 4.2.2.2-1)。

雄性ラットに本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与又は 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの、投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ経口投与時に 35.1%及び 58.9%並びに静脈内投与時に 40.0%及び 58.0%であり、呼気中には排泄されなかった (CTD 4.2.2.2-2)。

雄性イヌに本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体を 3 mg/kg 単回経口投与又は 0.5 mg/kg 単回静脈内投与したときの、投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ経口投与時に 51.1%及び 45.3%並びに静脈内投与時に 44.5%及び 52.9%であった (CTD 4.2.2.2-3)。

4.4.2 ラットにおける胆汁中排泄

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに、本薬の pyrazole ring- [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg 単回経口投与又は 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの、投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ経口投与時に 42.1%、50.5%及び 7.8%並びに静脈内投与時に 44.8%、50.2%及び 2.7%であった (CTD 4.2.2.2-1)。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに、本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg 単回経口投与又は 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの、投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ経口投与時に 59.8%、31.0%及び 6.4%並びに静脈内投与時に 68.4%、27.3%及び 3.7%であった (CTD 4.2.2.2-2)。

4.4.3 乳汁中排泄

分娩後 10 日目の雌性ラットに本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、2、6、24 及び 48 時間後の乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 0.5 時間後で最高値 (血漿中放射能濃度の 0.723 倍 (3 例の平均値)) を示し、その後、経時的に低下した。本薬は乳汁中に移行することが示された (CTD 4.2.2.3-5)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (依存性試験、光毒性試験及び不純物の遺伝毒性試験) の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験における溶媒は 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。ラット及びイヌにおける急性毒性及び概略の致死量は、ラット小核試験及びイヌ反復投与毒性試験 (1 カ月) における初回投与後の一般状態から評価された (表 13)。

表 13 急性毒性評価の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0、500、1000、2000	なし	2000 超	4.2.3.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0、60、300、1000	≥60：傾眠 1000：白色物を含む便	1000 超	4.2.3.2-5

5.2 反復投与毒性試験

ラット（1 カ月及び 26 週）及びイヌ（1 カ月、13 週及び 39 週）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 14）。

ラット（26 週）及びイヌ（39 週）に反復経口投与したときの無毒性量（いずれも 1000 mg/kg）における非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量⁸⁾（AUC_{0-24h}：雄ラット 378 ng・h/mL、雌ラット 2230 ng・h/mL、雄イヌ 4740 ng・h/mL、雌イヌ 2840 ng・h/mL）は、臨床最大用量（10 mg）を単回経口投与したときの非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量⁹⁾（AUC_{0-24h}：39.6 ng・h/mL）と比較して、それぞれ 9.5 倍及び 72 倍以上であった。

表 14 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (SD)	1 カ月 (1 回/日) ＋ 休薬 1 カ月	0、100、300、1000	1000：摂餌量減少、プロトロンビン時間延長 回復性：あり	1000 ^{a)}	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	26 週 (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	0、100、300、1000	1000：体重・摂餌量高値 回復性：なし	1000 ^{a)}	4.2.3.2-3
雌雄イヌ (ビーグル)	1 カ月 (1 回/日) ＋ 休薬 1 カ月	0、60、300、1000	≥60：傾眠 1000：AST・アルブミン低値、ALP 高値 回復性：あり	1000 ^{a)}	4.2.3.2-5
雌雄イヌ (ビーグル)	13 週 (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	0、60、300、1000	≥60：傾眠 回復性：あり	1000 ^{a)}	4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル)	39 週 (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	0、60、300、1000	≥60：傾眠 回復性：あり	1000 ^{a)}	4.2.3.2-7

a) 傾眠は薬理作用であり、その他の所見は関連するパラメータに異常が認められなかったことから毒性学的意義は乏しいと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる小核試験、*in vivo* 試験としてラット骨髓小核試験が実施された（表 15）。

8) ボルノレキサントの血漿中曝露量（雄ラット 4290 ng・h/mL、雌ラット 25300 ng・h/mL、イヌ：4.1.2.2 参照）とタンパク結合率（ラット：91.2%、イヌ：97.0%）から算出した。

9) 健康成人を対象とした第 I 相試験におけるボルノレキサントの血漿中曝露量（6.1.1 参照）とタンパク結合率（94.5%）から算出した。

表 15 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然 変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 大腸菌 WP2 _{uvrA}	ラット S9+/-	0 ^{a)} 、39.1、78.1、156、313、625、 1250、2500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	哺乳類細胞 を用いる小 核試験	チャイニーズハム スター肺由来細胞	ラット S9+/- (6 時間)	0 ^{a)} 、112、224、448 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			ラット S9- (26 時間)	0 ^{a)} 、50、100、150、200 µg/mL	陰性	
in vivo	ラット骨髄 小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		0、500、1000、2000 mg/kg (1 回/日 2 日間反復経口投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

5.4 がん原性試験

Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された(表 16)。マウスに対する非発がん量(1500 mg/kg)での非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量¹⁰⁾(AUC_{0-24h})は、雄マウス 560 ng・h/mL、雌マウス 1480 ng・h/mL であり、臨床最大用量(10 mg)を単回経口投与したときの非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量⁹⁾(AUC_{0-24h}: 39.6 ng・h/mL)と比較して、雄マウスで 14 倍及び雌マウスで 37 倍であった。

表 16 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
					0	100	500	1500		
				性 匹	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25		
雌雄マウス (CB6F1-Tg rasH2)	経口	26 週間 (1 回/日)	腫瘍性病変：なし 非腫瘍性病変：なし						1500	4.2.3.4.2-3

ラットを用いた 24 カ月間がん原性試験が実施された(表 17 及び表 18)。雄ラットでは、腭島細胞腺腫並びに腭島細胞の腺腫及び腺癌の合計の有意な用量反応に加え、1500 mg/kg で対照群と比較して腭島細胞腺腫の有意な増加が認められた。雌では、腭島細胞腺腫は認められたものの、統計学的に有意な増加ではなかった。

本薬最高用量(雄ラット 1500 mg/kg、雌ラット 300 mg/kg)の非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量¹¹⁾(AUC_{0-24h}: 雄ラット 1300 ng・h/mL、雌ラット 1670 ng・h/mL)は、臨床最大用量(10 mg)を単回経口投与したときの非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量⁹⁾(AUC_{0-24h}: 39.6 ng・h/mL)と比較して、雄ラットで 33 倍、雌ラットで 42 倍であった。

表 17 雄ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変		用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
				0	300	1000	1500 ^{a)}			
				匹	60	60	60	59		
雄 ラット (SD)	経口	24 カ月間 (1 回/日)	腫瘍性病変				—	4.2.3.4.1-1		
			腭島細胞腺腫							
			腭島細胞腺癌							
			腭島細胞 腺腫＋腺癌							
			その他所見							
			腭島細胞過形成							

a) 臨床最大用量が 500 mg/日を超えない場合の限界量として選択された。

10) ボルノレキサントの血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}: 雄マウス 7780 ng・h/mL、雌マウス 20600 ng・h/mL) とタンパク結合率 (92.8%) から算出した。

11) ボルノレキサントの血漿中曝露量 (4.1.2.1 参照) とタンパク結合率 (91.2%) から算出した。

表 18 雌ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変		用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
					0	30	100	300 ^{a)}		
				匹	60	60	60	60		
雌ラット (SD)	経口	24 カ月間 (1 回/日)	腫瘍性病変				300	4.2.3.4.1-1		
			膵島細胞腺腫	3	3	6			4	
			膵島細胞腺癌	1	1	0			0	
			膵島細胞 腺腫＋腺癌	4	4	6			4	
			その他所見							
			膵島細胞過形成	0	2	2	0			

a) 臨床最大用量が 500 mg/日を超えない場合の限界量として選択された。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 19)。

生殖発生毒性に関する無毒性量 (ラット及びウサギいずれも 1000 mg/kg) での非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量¹²⁾ (AUC_{0-24h}: ラット 6200 ng・h/mL、ウサギ 2360 ng・h/mL) は、臨床最大用量 (10 mg) を単回経口投与したときの非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量⁹⁾ (AUC_{0-24h}: 39.6 ng・h/mL) と比較して、ラットで 160 倍及びウサギで 60 倍であった。

表 19 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生	雌雄ラット (SD)	経口	雄: 交配前 2 週間～剖検前日の 42 日間 (1 回/日) 雌: 交配前 2 週間～妊娠 7 日の 23～35 日間 (1 回/日)	0、100、300、1000	親動物 (一般毒性): なし 親動物 (生殖能): なし	親動物 (一般毒性): 1000 親動物 (生殖能): 1000 初期胚発生: 1000	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7～17 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 20 日	0、100、300、1000	母動物: なし 胚・胎児発生: なし	母動物 (一般毒性): 1000 胚・胎児発生: 1000	4.2.3.5.2-2
胚・胎児発生	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 29 日	0、100、300、1000	母動物 ≥100: 流産 胚・胎児発生: なし	母動物 (一般毒性): 1000 ^{a)} 胚・胎児発生: 1000	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌ラット (SD)	経口	母動物: 妊娠 7 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0、100、300、1000	母動物 (一般毒性): なし 出生前及び出生後の発生: なし F1 (発達及び生殖能): なし	母動物 (一般毒性): 1000 出生前及び出生後の発生: 1000 F1 (発達及び生殖能): 1000	4.2.3.5.3-1

a) 100 mg/kg/日群及び 1000 mg/kg/日群で認められた流産は、試験実施施設における流産の自然発生率、各用量群における摂餌量、流産の発生状況等を踏まえ、本薬投与とは関連しないと判断されている。

5.6 その他の試験

5.6.1 依存性試験

ラットを用いた自己投与試験が実施され、本薬は精神依存性を有していないことが示された (表 20)。

12) ボルノレキサントの血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}: ラット 70400 ng・h/mL、ウサギ 18600 ng・h/mL) とタンパク結合率 (ラット: 91.2%、ウサギ: 87.3%) から算出した。

表 20 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
自己投与試験	雄 ラット (SD)	ケタミン塩酸塩を静脈内に自己投与するように訓練されたラットに本薬 0 ^{a)} 、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg/回を静脈内に自己投与させ、強化効果を評価	自己投与回数の増加は認められなかった。	4.2.3.7.4-2

a) 1 v/v%DMSO、0.1 mol/L HCl 及び 20% SBEβCD 溶液

さらに、ラットにおける中枢神経系への影響（3.3 参照）並びに、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験の一般状態（5.2 参照）において、精神依存性を示唆するドパミン作動性神経の亢進に関連する所見（常同行動、自発運動の増加）（Behav Pharmacol 2001; 12: 603-11、Psychopharmacology (Berl) 1997; 130: 183-8 等）は認められなかった。また、反復投与毒性試験の回復期間において、退薬症候を示唆する一般状態及び体重の変化は認められなかった（5.2 参照）ことから、身体依存性を有していないことが示唆された。

5.6.2 光毒性評価

本薬は、紫外可視光吸収スペクトルの評価において 290～320 nm に吸収が認められたため、ROS アッセイが実施された（表 21）。

表 21 光反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
ROS アッセイ	本薬 200 μmol/L に人工太陽光を 1 時間照射し活性酸素種生成を測定	光反応性なし	4.2.3.7.7-1

5.6.3 不純物の遺伝毒性試験

原薬における潜在的な不純物の変異原性を評価するため、本薬の不純物 A* 及び不純物 B* 及び不純物 C*¹³⁾ 及び不純物 D* の 4 化合物について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施された。不純物 A* において遺伝子突然変異誘発作用が認められ、他の 3 化合物では遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。変異原性不純物である不純物 A* については、ICH M7 ガイドラインに従って、変異原性不純物の管理オプション 3 により、原薬の製造方法中で 10 年超から一生涯の許容限度値（1.5 μg/day）未満となるように管理される。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 ラットのがん原性試験で認められた膵島細胞腫瘍について

機構は、ラットのがん原性試験で膵島細胞腫瘍が認められたことを踏まえ、当該所見の発現機序及び本薬の臨床使用時における発がんリスクについて説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

以下の理由から、ラットで認められた膵島細胞腫瘍は、本薬投与に起因するものではなく、自然発生性の膵島細胞腫瘍が偶発的に高用量群に偏って発現した可能性が高いと考える。

- ・ 本薬は遺伝毒性が陰性であったこと（5.3 参照）。
- ・ ラットの薬剤誘発性の膵島細胞腫瘍の発生機序として糖代謝異常及び高血糖並びに高プロラクチン血症（Academic Press 2018; 695-704 等）が知られているが、ラットの反復投与毒性試験及びがん原性試験の本薬投与群で、高血糖、摂餌量の増加及びプロラクチンの過剰分泌を示唆する下垂体腫瘍

13) [REDACTED]

や乳腺腫瘍の増加は認められなかった（5.2 及び 5.4 参照）。

- ・ ラットでは加齢に伴い自然発生性の膵臓細胞の増殖病変が高頻度に発生し（Toxicol Pathol 1994; 22: 48-55）、SD ラットでは、雌に比べて雄で膵島細胞腫瘍の発生率が高い（新毒性病理組織学. 西村書店; 2017. p723）。
- ・ 本薬 1500 mg/kg/日の雄で認められた膵島細胞腺腫の発生率（41%）は、試験実施施設の直近 5 年間の施設背景データ（16～25%）よりも高かったが、文献で報告されている発生率の範囲（8.00～40.00%）（新毒性病理組織学. 西村書店; 2017. p723）の上限と概ね同程度であった。
- ・ 薬剤誘発性の膵島細胞腫瘍の場合、ラットでは雌においても膵島の増殖性病変が増加することが報告されている（Toxicol Pathol 1993; 21: 502-8 等）が、本薬が投与された雌ラット（100 及び 300 mg/kg）では、雄ラット（1500 mg/kg）よりもボルノレキサントの血漿中曝露量は高かったものの、膵島細胞の増殖性病変の増加は認められなかった。

さらに、以下の点からも、本薬投与によるがん原性リスクは小さいと考える。

- ・ 膵島細胞腺腫の発生率の増加が認められた雄ラットの本薬 1500 mg/kg 群での非結合型ボルノレキサントの血漿中曝露量は、臨床最大用量（10 mg）を単回経口投与したときの曝露量の 33 倍であったが（5.4 参照）、ICH S1 ガイドラインにおいて、「医薬品が臨床曝露量の 25 倍以上の用量でのみげっ歯類にがん原性陽性を示しても、それはヒトに対しても発がんリスクを示唆するものではない」とされていること。
- ・ 本薬の臨床試験において、膵島細胞腫瘍は認められず、その他の腫瘍については、本薬との因果関係は否定されていること。

機構は、以下のように考える。

雄ラットにおける膵島細胞腫瘍の発現は傾向検定及び対比較のいずれにおいても有意であったことを踏まえると、膵島細胞腫瘍を自然発生性であると結論することは困難と考える。したがって、添付文書において当該試験成績について情報提供することが適切と考える。ただし、発がん量と臨床用量における曝露量の差を踏まえると、本剤投与におけるヒトでの発がんリスクは小さいとの申請者の考察は妥当と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中のボルノレキサント及び代謝物（M1 及び M3）の濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された。定量下限値は、いずれも 0.1 ng/mL であった。

国内第Ⅲ相試験で用いた製剤と申請製剤について、2.5 mg 製剤と 5 mg 製剤は同一であり、10 mg 製剤は溶出試験を実施し生物学的同等性が確認されている。また、含量違いの製剤間については、溶出試験を実施し生物学的同等性が確認されている。

なお、特に記載のない限り、本剤の用量はボルノレキサントとしての量を示す。

6.1.1 第Ⅰ相試験（食事の影響）（CTD 5.3.1.1-1: TS142-304 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤 10 mg 錠（申請製剤）を絶食下又は朝食（約 510 kcal）後に単回経口投与し、ボルノレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響がクロスオーバー

法により検討された。

絶食下又は食後に本剤を投与したときの薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、ボルノレキサントの $C_{\max}$ は食事摂取により大きな変化は認められなかったが、絶食下投与時と比較して、食後でボルノレキサントの $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 $t_{\max}$ は遅延した。

表 22 絶食下及び食後に本剤を投与した時の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	幾何平均値比 [90%CI] (食後／絶食下)	
						$C_{\max}$	$AUC_{0-\infty}$
絶食下	12	279±96.7	0.50 [0.50, 3.00]	720±237	2.13±0.185	0.96 [0.76, 1.21]	1.17 [1.05, 1.31]
食後	12	255±77.7	1.50 [0.50, 2.00]	851±318	1.81±0.336		

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2～3)

ヒト血漿に本薬の carbonyl- [^{14}C] 標識体 (0.05～20 $\mu\text{g/mL}$) 又は代謝物 (M3) (0.05～10 $\mu\text{g/mL}$) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討された。ボルノレキサントの血漿タンパク結合率の平均値は、0.05～2 $\mu\text{g/mL}$ の範囲では 94.5～96.3%であったが、20 $\mu\text{g/mL}$ ではタンパク結合の飽和が認められ、89.4%と減少する傾向が認められた。M3 の血漿タンパク結合率の平均値は 94.7～97.3%であった。

本薬の carbonyl- [^{14}C] 標識体 (ボルノレキサント水和物として 0.05～20 $\mu\text{g/mL}$) のヒトの血清アルブミン (40 mg/mL)、 α_1 -AGP (1 mg/mL)、LDL (3 mg/mL) 及び HDL (3 mg/mL) に対する結合率を平衡透析法により評価した。ボルノレキサントの血清アルブミン、LDL 及び HDL に対する結合率の平均値は、検討した濃度範囲でそれぞれ 56.8～62.6%、42.6～50.0%及び 49.8～53.7%と同程度であったのに対し、 α_1 -AGP に対する結合率は、0.05、2.0 及び 20 $\mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 94.5、90.8 及び 56.5%であった。申請者は、ボルノレキサントの濃度依存的な血漿タンパク結合率の低下は、 α_1 -AGP に対する結合の飽和が起因していると説明している。

ヒトの血液に本薬の carbonyl- [^{14}C] 標識体 (ボルノレキサント水和物として 0.05～20 $\mu\text{g/mL}$) を添加し、血球移行率を検討した。放射能の血液／血漿中濃度比の平均値は、0.05～2.0 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲では 0.568～0.587 であったのに対し、20 $\mu\text{g/mL}$ では 0.845 であった。申請者は、この違いは血漿タンパク結合率の濃度依存的低下が関係していると説明している。

6.2.1.2 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-5～7)

ヒトの肝細胞に本薬の [^{14}C] 標識体を添加してインキュベートしたとき、本薬の一次代謝物であるメチルフェニル部位のメチル基が酸化された水酸化体の M1 及びオキサアジナン環の脱水素化された脱水素体の M3 をはじめとし、様々な代謝物が生成した。

遺伝子組換えヒト P450 各分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5) と本薬の [^{14}C] 標識体 (3 $\mu\text{mol/L}$) 又は本薬の代謝物 M3 をインキュベートしたところ、ボルノレキサント及び M3 のいずれも、CYP3A4 によって 90%以上が代謝物へ変換されることが示された。

6.2.1.3 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1～3、4.2.2.6-8)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種¹⁴⁾ (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) に対するボルノレキサン¹⁴⁾ (0～60 µmol/L) 及び代謝物 M3 (0～60 µmol/L) の阻害作用が検討された。ボルノレキサンの CYP2C9 及び CYP3A に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 49.5 及び 31.7 µmol/L であり、本薬は CYP2C9 及び CYP3A に対して可逆的な阻害作用を示した。その他の CYP 分子種に対するボルノレキサンの IC₅₀ は 60 µmol/L 超であった。同様に、代謝物 M3 の CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 58.6、53.3 及び 55.9 µmol/L であり、M3 は CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して可逆的な阻害作用を示した。その他の CYP 分子種に対する M3 の IC₅₀ は 60 µmol/L 超であった。

また、ヒト肝ミクロソームを用いて、ボルノレキサンの CYP3A に対する時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、ボルノレキサンは CYP3A に対して時間依存的な阻害作用 (K_I : 30.4～67.9 µmol/L、k_{inact} : 0.0222～0.0302 min⁻¹) を示した。

ヒト凍結肝細胞とボルノレキサン (0.3～100 µmol/L) 及び代謝物 M3 (0.3～100 µmol/L) をインキュベートしたときの、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の変動が検討された。ボルノレキサンはいずれの CYP 分子種に対しても濃度依存的に誘導した。代謝物 M3 は、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して濃度依存的に誘導したが、CYP1A2 に対しては、検討された濃度範囲では 2 倍未満かつ陽性対象の 1%未満の増加であり、誘導作用は認められなかった。

6.2.1.4 薬物トランスポーターによる輸送 (CTD 4.2.2.6-4～5)

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞若しくは BCRP を発現させた MDCK II 細胞に本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体 1 µmol/L を添加、又は OATP1B1 若しくは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に本薬の carbonyl- [¹⁴C] 標識体を 10 µmol/L を添加し、それぞれのトランスポーターに対するボルノレキサンの基質性を検討した。P-gp 及び BCRP を介する輸送における Net efflux ratio (基底膜から刷子縁膜への輸送／刷子縁膜から基底膜への輸送のコントロール細胞に対する発現細胞の比率) は、それぞれ 2.72、1.04 であった。また、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する輸送におけるコントロール細胞に対する取り込み比率は、1.02～1.35 及び 1.12～1.28 であった。以上の結果から、ボルノレキサンは P-gp の弱い基質であるが、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。なお、申請者は、P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞を用いた検討における陽性対照 (ジゴキシン) の Efflux ratio は 23.4 であったことや、マスバランス試験において本薬の吸収率は 82.4%以上であると推定され (6.2.5 参照)、本薬の消化管吸収における P-gp の関与は少ないと考えられたこと、国内臨床試験において P-gp を阻害する薬剤の併用の有無で安全性に影響は認められていなかったこと等から、本薬が P-gp 阻害する薬剤と併用した際に薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられると説明している。

P-gp 若しくは BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞に代謝物 M3 1 µmol/L を添加、又は OATP1B1 若しくは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に代謝物 M3 10 µmol/L を添加し、それぞれのトランスポーターに対する代謝物 M3 の基質性を検討した。P-gp 及び BCRP を介する輸送における Net efflux ratio (基底膜から刷子縁膜への輸送／刷子縁膜から基底膜への輸送のコントロール細胞に対する発現細胞の比率) は、それぞれ 1.31 及び 0.99 であった。また、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する輸送におけるコントロー

14) 以下の代謝活性を指標とした。

CYP1A2 : Phenacetin *O*-deethylase、CYP2B6 : Bupropion hydroxylase、CYP2C8 : Amodiaquine *N*-deethylase、CYP2C9 : Diclofenac 4'-hydroxylase、CYP2C19 : *S*-Mephenytoin 4-hydroxylase、CYP2D6 : Bufuralol-hydroxylase、CYP3A : Testosterone 6β-hydroxylase 及び Midazolam 1'-hydroxylase

ル細胞に対する取り込み比率は、0.88～1.32 及び 0.85～1.21 であった。以上の結果から、代謝物 M3 は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

6.2.1.5 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6-6～8)

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた細胞に、本薬又は代謝物 M3 を添加したとき（ボルノレキサント及び M3 の検討濃度：P-gp 及び BCRP 0～30 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K 0～3 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1、OAT3、OCT2 0～1 $\mu\text{mol/L}$ ）、ボルノレキサント及び M3 はいずれのトランスポーターに対しても検討された濃度の範囲で阻害作用は認められなかった。

6.2.2 健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-2: TS142-102 試験)

日本人健康成人（目標症例数 24 例）を対象に、本薬反復経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 10、20 又は 30 mg を就寝前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与することとされた。総投与症例 24 例（各群 6 例）全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、ボルノレキサント及び代謝物 M1 の血漿中薬物動態パラメータは表 23 及び表 24 のとおりであり、本薬 10～30 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときに蓄積性は認められなかった。

表 23 健康成人に本薬を 7 日間反復経口投与したときのボルノレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

	本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 日目	10	6	256±63	1.50 [1.50, 2.00]	1210±420	2.04±0.40
	20	6	358±116	2.00 [1.50, 2.00]	1510±561	1.72±0.29
	30	6	535±83	2.00 [2.00, 3.00]	2740±850	1.93±0.22
7 日目	10	6	265±74	1.75 [0.75, 2.00]	1340±632	2.03±0.40
	20	6	362±100	1.75 [1.50, 3.00]	1640±506	1.82±0.18
	30	6	544±111	2.00 [1.50, 3.00]	2480±964	1.81±0.31

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

a) 1 日目は AUC_{0- ∞} 、7 日目は AUC_{0- τ}

表 24 健康成人に本薬を 7 日間反復経口投与したときの代謝物 M1 の血漿中薬物動態パラメータ

	本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 日目	10	6	13.5±1.4	2.50 [1.50, 4.00]	99±18	3.19±0.20
	20	6	23.7±6.0	2.00 [1.50, 3.00]	147±51	2.90±0.44
	30	6	35.4±7.0	3.00 [2.00, 3.00]	260±69	3.08±0.21
7 日目	10	6	13.5±1.7	3.00 [2.00, 4.00]	103±31	3.15±0.27
	20	6	22.6±5.7	2.50 [2.00, 6.00]	152±50	2.91±0.37
	30	6	35.6±5.7	2.00 [2.00, 4.00]	237±70	3.02±0.20

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

a) 1 日目は AUC_{0- ∞} 、7 日目は AUC_{0- τ}

安全性について、有害事象はプラセボ群で 1 例（傾眠）、本薬 10 mg 群で 2 例（傾眠 2 例）、本薬 20 mg 群で 2 例（血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、傾眠各 1 例）及び本薬 30 mg 群で 3 例（傾眠 2 例、傾眠・血中ビリルビン増加 1 例）に認められ、傾眠はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 内因性の検討

6.2.3.1 年齢、性の影響 (CTD5.3.3.3-1: TS142-202 試験)

日本人健康成人（目標症例数 23 例（非高齢者 12 例（男女各 6 例）、高齢者 11 例））を対象に、本薬反復経口投与時の薬物動態及び安全性等を検討する目的で、非盲検（ステップ 1）又はプラセボ対照無作為化二重盲検（ステップ 2）試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 では非高齢者に本薬 20 mg を、ステップ 2 では高齢者にプラセボ又は本薬 20 mg を、就寝前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与することとされた。総投与症例 23 例（ステップ 1：12 例（男女各 6 例）、ステップ 2：11 例）全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、ボルノレキサント及び代謝物（M3）の血漿中薬物動態パラメータは表 25 及び表 26 のとおりであった。非高齢者と比べて高齢者でボルノレキサント及び代謝物 M3 の C_{max} 及び AUC が高い傾向はなかったが、男性被験者と比べて女性被験者でボルノレキサント及び代謝物 M3 の C_{max} 及び AUC がやや高い傾向であった。

表 25 健康成人に本薬を 7 日間反復経口投与したときのボルノレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

		性	本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 日目	非高齢者	男	20	6	271±101	2.50 [1.00, 5.00]	1260±415	1.68±0.26
		女	20	6	442±39.4	2.50 [1.50, 3.00]	2310±817	1.98±0.29
	高齢者	男	20	8	345±109	3.50 [1.00, 4.00]	1750±674	1.95±0.33
		女	20	0	—	—	—	—
7 日目	非高齢者	男	20	6	305±114	3.00 [1.50, 3.00]	1450±389	1.61±0.24
		女	20	6	487±120	2.00 [1.50, 4.00]	2500±929	2.01±0.29
	高齢者	男	20	8	332±124	3.00 [2.00, 4.00]	1860±866	1.90±0.33
		女	20	0	—	—	—	—

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

a) 1 日目は AUC_{0-∞}、7 日目は AUC_{0-τ}

表 26 健康成人に本薬を 7 日間反復経口投与したときの代謝物 M3 の血漿中薬物動態パラメータ

		性	本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 日目	非高齢者	男	20	6	66.0±16.2	3.50 [2.00, 6.00]	673±186	4.40±0.97
		女	20	6	74.0±6.2	5.00 [2.00, 9.00]	1200±310	6.96±1.06
	高齢者	男	20	8	70.0±16.0	4.00 [2.00, 5.00]	850±298	4.95±1.35
		女	20	0	—	—	—	—
7 日目	非高齢者	男	20	6	74.6±22.4	4.00 [2.00, 5.00]	774±210	4.25±1.19
		女	20	6	88.6±16.5	3.00 [3.00, 9.00]	1310±354	6.96±1.43
	高齢者	男	20	8	74.4±22.0	4.00 [2.00, 9.00]	905±384	5.29±1.50
		女	20	0	—	—	—	—

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

a) 1 日目は AUC_{0-∞}、7 日目は AUC_{0-τ}

安全性について、有害事象はステップ 1 の女性 4 例（いずれも傾眠）のみに認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、男性被験者と比べて女性被験者でボルノレキサント及び代謝物 M3 の C_{max} 及び AUC がやや高い傾向であったことについて、申請者は、被験者の体重が本剤の薬物動態に影響を及ぼしたと考えられるものの、QT/QTc 評価試験 (TS142-209 試験) では性別で体重の差異があったものの薬物動態の性差は認められなかったこと (6.2.6 参照)、PPK 解析において性別は共変量ではなかったこと (6.2.7 参照)、不眠症患者を対象とした国内臨床試験において性別で有害事象の発現割合等の安全性の違いは認められなかったこと等から、本剤の薬物動態に及ぼす性別の影響は小さいと説明している。

6.2.3.2 肝機能の影響 (CTD5.3.3.3-2: TS142-303 試験)

日本人の肝機能正常被験者及び軽度又は中等度 (Child-Pugh 分類 A 又は B) の肝機能障害を有する被験者 (目標症例数 24 例: 各群 8 例) を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 5 mg を単回経口投与することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 26 例 (肝機能正常被験者 10 例、軽度肝機能障害を有する被験者 8 例、中等度肝機能障害を有する被験者 8 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿タンパク非結合型のボルノレキサントの血漿中薬物動態パラメータの、肝機能正常被験者に対する軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%CI] は、それぞれ $C_{\max}$: 1.07 [0.88, 1.30] 及び 1.42 [1.05, 1.93] 並びに $AUC_{0-\infty}$: 1.37 [1.06, 1.77] 及び 3.06 [1.89, 4.96] であり、中等度肝機能障害を有する被験者では $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ がともに上昇した。

有害事象は肝機能正常被験者で 4 例 (いずれも傾眠)、軽度肝機能障害を有する被験者で 3 例 (傾眠 2 例、傾眠・下痢 1 例) 及び中等度肝機能障害を有する被験者で 6 例 (傾眠 5 例、傾眠・口渇 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.4 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1 : TS142-205-01 試験)

in vitro 試験より、本薬は CYP3A により代謝されることが示された (6.2.1.2 参照)。日本人健康成人を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬は 1 日目に 5 mg を空腹時に単回経口投与し、6 日目に本薬 1 mg を単回経口投与、イトラコナゾールは 3 日目に 1 回 200 mg を 1 日 2 回、4~7 日目に 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

薬物動態について、ボルノレキサント及び代謝物 (M3) の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ について、イトラコナゾール併用時の非併用時に対する幾何平均値比 [90%CI] は表 27 のとおりであった。

表 27 イトラコナゾール併用時のボルノレキサント及び代謝物 M3 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比^{a)}

本薬投与量 (mg)	例数	ボルノレキサント		M3	
		$C_{\max}$	$AUC_{0-\infty}$	$C_{\max}$	$AUC_{0-\infty}$
1	10	2.24 [2.05, 2.45]	12.2 [11.2, 13.4]	0.50 [0.46, 0.54]	3.15 [2.06, 4.83] ^{b)}

幾何平均値比 [90%CI]

a) イトラコナゾール併用時/イトラコナゾール非併用時

b) 3 例

6.2.5 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-3 : TS142-206 試験)

日本人健康成人 (目標症例数 6 例) を対象に、本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の [^{14}C] 標識体 7.5 mg を 10 時間以上絶食後に単回経口投与することとされた。本試験に組み入れられた 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の [^{14}C] 標識体の投与 96 時間後までの血漿中には主にボルノレキサント (血漿中総放射能の 18.9%) が検出され、次いで代謝物 M3 (血漿中総放射能の 8.6%) が認められた。なお、ボルノレキサント及び代謝物 (M1 及び M3) の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。

表 28 日本人健康成人に本薬の [¹⁴C] 標識体を空腹時に単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg)	測定物質	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h)	AUC _{last} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h)
7.5	ボルノレキサン	6	731±157	0.50 [0.25, 0.50]	1540±458	1.42±0.27
	代謝物 M1	6	30±6	1.00 [0.50, 2.00]	124±31	2.24±0.24
	代謝物 M3	6	110±19	0.50 [0.25, 4.00]	693±190	4.39±0.85

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率（平均値±標準偏差）は、投与放射能に対してそれぞれ 82.4±2.7%及び 21.8±3.5%であった。尿中では M5（投与放射能の 6.2%）が検出され、ボルノレキサンは検出されなかった。本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 72 時間後までの糞中では主に M5（投与放射能の 10.7%）が検出され、ボルノレキサンは検出されなかった。

6.2.6 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1-2: TS142-209 試験)

日本人健康成人（目標症例数 48 例）を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化一部二重盲検（モキシフロキサシン投与時は非盲検）4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 10 mg、30 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 59 例（男性 25 例及び女性 34 例）¹⁵⁾全例が QT/QTc 解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差（ΔΔQTcF）の最大値（90%CI の上限値）は、本薬 10 mg 投与期で 2.4 (4.9) ms、本薬 30 mg 投与期で 4.8 (7.2) ms であり、90%CI の上限値がいずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与期では、ΔΔQTcF は投与後 24 時間を除く全ての評価時点で 90%CI の下限値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

薬物動態について、ボルノレキサン及び代謝物 M3 の血漿中薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。

表 29 健康成人に本薬を単回経口投与したときのボルノレキサン及び代謝物 M3 の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	本薬投与量 (mg)	性	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
ボルノレキサン	10	全集団	55	225±66	946±390
		男	23	205±75	863±441
		女	32	239±56	1010±343
	30	全集団	56	474±143	2440±981
		男	24	449±157	2310±1160
		女	32	493±132	2530±825
代謝物 M3	10	全集団	55	43±7	436±140
		男	23	40±7	389±142
		女	32	45±6	471±130
	30	全集団	56	106±19	1180±370
		男	24	101±18	1090±358
		女	32	111±19	1240±370

平均値±標準偏差

6.2.7 PPK 解析

国内第 I 相試験（TS142-101 試験、TS142-102 試験、TS142-202 試験、TS142-205-01 試験、TS142-207 試験、TS142-208 試験、TS142-209 試験、TS142-303 試験、TS142-304 試験、TS142-305 試験）、国内第 II

15) 被験者の体重（平均値±標準偏差）は、56.2±7.4 kg（男：62.2±5.4 kg、女：51.9±5.5 kg）であった。

相試験（201 試験、203 試験）及び国内第Ⅲ相試験（301 試験）及び国内長期投与試験（302 試験）で得られた血漿中本薬の薬物動態データ（1081 例、5181 測定時点）に基づき、PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.1）。なお、ボルノレキサントの薬物動態は、一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の K_a に対する共変量として、製剤及び食事条件が検討された結果、食事条件が選択され、CL/F に対する共変量として、年齢、体重、性、ALT、ALP、総ビリルビン、総タンパク及び eGFR が検討された結果、年齢、体重、ALT 及び ALP が選択された。

最終モデルの共変量について、各種薬物動態パラメータ（ C_{max} 、AUC）に及ぼす影響を検討したところ、各因子の測定データの 5 及び 95 パーセンタイルに当たる患者と典型的な値の患者との薬物動態パラメータの比は、それぞれ 0.940～1.20 及び 0.795～1.20 であり、申請者は、本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったと説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した第Ⅰ相試験（TS142-303 試験）において、本剤 5 mg を単回経口投与したときの血漿タンパク非結合型のボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 1.07 倍及び 1.37 倍であったのに対し、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 1.42 倍及び 3.06 倍と曝露量の増加が認められた（6.2.3.2 参照）。

国内第Ⅱ相試験（201 試験及び 203 試験）及び国内第Ⅲ相試験（301 試験及び 302 試験）では、重度の肝機能障害を有する患者は除外し、軽度及び中等度の肝機能障害患者については肝機能に準じた本剤の用量調節規定は設けずに実施した。201 試験、203 試験、301 試験及び 302 試験における肝機能の程度別の安全性は表 30 のとおりであった。臨床試験における中等度の肝機能障害を有する患者の検討例数は 1 例のみであった。軽度の肝機能障害を有する患者における安全性について、肝機能が正常の患者と比較して有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、また軽度の肝機能障害を有する被験者で特定の有害事象が増加する傾向も認められなかった。

表 30 肝機能の程度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験名	群	肝機能		
		正常	軽度	中等度
201 試験	プラセボ群	1/22 例 (4.5)	0/1 例 (0)	—
	5 mg 群	1/22 例 (4.5)	1/1 例 (100)	—
	10 mg 群	3/22 例 (13.6)	1/1 例 (100)	—
	30 mg 群	8/23 例 (34.8)	1/1 例 (100)	—
203 試験	プラセボ群	8/44 例 (18.2)	0/1 例 (0)	—
	2.5 mg 群	5/43 例 (11.6)	0/1 例 (0)	—
	5 mg 群	11/45 例 (24.4)	—	—
	10 mg 群	11/42 例 (26.2)	0/1 例 (0)	1/1 例 (100)
301 試験	プラセボ群	25/195 例 (12.8)	0/1 例 (0)	—
	5 mg 群	28/188 例 (14.9)	1/8 例 (12.5)	—
	10 mg 群	32/194 例 (16.5)	0/2 例 (0)	—
302 試験	5 mg 群	91/177 例 (51.4)	2/7 例 (28.6)	—
	10 mg 群	90/175 例 (51.4)	5/8 例 (62.5)	—

有害事象が認められた被験者数／評価例数（発現割合）

—：臨床試験で治験薬が投与された被験者のうち、該当する被験者がいなかった

以上の結果等を踏まえ、重度の肝機能障害患者に対して本剤の投与は禁忌とし、中等度の肝機能障害を有する患者については、肝機能正常被験者と比較して、血漿タンパク非結合型のボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が 1.42 倍及び 3.06 倍に増加することが確認されたこと、不眠症患者を対象とした臨床試験において中等度の肝機能障害を有する被験者に本剤が投与された症例は 1 例のみであり、本剤投与時の安全性情報が極めて限られていること等から、中等度の肝機能障害を有する不眠症患者に対しては 1 日 1 回 5 mg を超えないこととすることが適切と考える。軽度の肝機能障害を有する患者については本剤の用量調節は必要ないとする。

機構は、以下のように考える。

重度の肝機能障害を有する患者に対して、血漿中の非結合型のボルノレキサント濃度がどの程度上昇するかは不明であるが、中等度の肝機能障害を有する患者でも一定程度の曝露量の上昇が認められていることに加え、不眠症患者を対象とした臨床試験（201 試験、203 試験、301 試験及び 302 試験）において重度の肝機能障害を有する患者は除外されていたこと等も踏まえると、禁忌とするとの申請者の方針は妥当である。

中等度の肝機能障害を有する患者については、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する被験者に対して本剤 5 mg を投与したときに血漿タンパク非結合型のボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 1.42 倍及び 3.06 倍に増加することが認められたこと（6.2.3.2 参照）、不眠症患者を対象とした臨床試験で本剤が投与された中等度の肝機能障害を有する被験者は 1 例のみであり、得られた安全性情報が限られていること等を踏まえると、中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の用量として 1 日 1 回 5 mg を超えないこととするとの申請者の方針は妥当である。

軽度の肝機能障害を有する患者では、血漿中の非結合型のボルノレキサント濃度は肝機能正常者と大きな違いはなく、201 試験、203 試験、301 試験及び 302 試験において有害事象の発現状況等に懸念は認められなかったことから、用量調節は不要であるとの申請者の考えは妥当である。

6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。下記の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。

- 本薬のマスバランスを検討した国内第 I 相試験（TS142-206 試験）の結果から、ボルノレキサントの消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること（6.2.5 参照）。
- PPK 解析において、腎機能の影響を検討した結果（1081 例、 $eGFR$: 30.14~142.45 mL/min/1.73m²）、 $eGFR$ は CL/F に対する有意な共変量ではなかったこと（6.2.7 参照）。
- 201 試験、203 試験、301 試験及び 302 試験における腎機能の程度別の安全性は表 31 のとおりであり、本剤を投与された重度の腎機能障害を有する被験者はいなかったものの、腎機能の程度によって有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、また腎機能障害を有する被験者で特定の有害事象が増加する傾向も認められなかったこと。

表 31 腎機能の程度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験名	群	腎機能			
		正常	軽度	中等度	重度
201 試験	プラセボ群	0/2 例 (0)	1/21 例 (4.8)	—	—
	5 mg 群	0/2 例 (0)	2/19 例 (10.5)	0/2 例 (0)	—
	10 mg 群	1/4 例 (25.0)	3/18 例 (16.7)	0/1 例 (0)	—
	30 mg 群	2/4 例 (50.0)	6/18 例 (33.3)	1/2 例 (50.0)	—
203 試験	プラセボ群	3/15 例 (20.0)	4/26 例 (15.4)	1/4 例 (25.0)	—
	2.5 mg 群	1/14 例 (7.1)	4/26 例 (15.4)	0/4 例 (0)	—
	5 mg 群	4/14 例 (28.6)	7/29 例 (24.1)	0/2 例 (0)	—
	10 mg 群	3/9 例 (33.3)	8/32 例 (25.0)	1/3 例 (33.3)	—
301 試験	プラセボ群	5/32 例 (15.6)	16/142 例 (11.3)	4/21 例 (19.0)	0/1 例 (0)
	5 mg 群	6/33 例 (18.2)	18/145 例 (12.4)	5/18 例 (27.8)	—
	10 mg 群	7/25 例 (28.0)	23/147 例 (15.6)	2/24 例 (8.3)	—
302 試験	5 mg 群	14/27 例 (51.9)	72/130 例 (55.4)	7/27 例 (25.9)	—
	10 mg 群	17/31 例 (54.8)	69/133 例 (51.9)	9/19 例 (47.4)	—

有害事象が認められた被験者数／評価例数（発現割合）

—：臨床試験で治験薬が投与された被験者のうち、該当する被験者がいなかった

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本剤と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

薬物相互作用試験（TS142-205-01 試験）において、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）との併用投与が本剤の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.4 参照）から、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、CYP3A 阻害剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響については、Simcyp version 23 を使用した。構築したモデルの予測性能確認は、国内第 I 相試験（TS142-101 試験、TS142-102 試験、TS142-202 試験、TS142-209 試験、TS142-304 試験）を用いて行われ、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用時の曝露量について、推定値と実測値を比較し、構築されたモデルの妥当性が確認された。CYP3A 誘導剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響については、Simcyp version 23 を使用した。構築したモデルの予測性能確認は、国内第 I 相試験（TS142-101 試験、TS142-102 試験、TS142-202 試験、TS142-209 試験、TS142-304 試験）を用いて行われ、単回及び反復投与時の曝露量について、推定値と実測値を比較し、構築されたモデルの妥当性が確認された。

強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）の併用の影響を 205 試験にて確認した結果、強い CYP3A 阻害剤併用時の非併用時に対するボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比（併用投与時／非併用投与時）はそれぞれ 2.24 及び 12.2 であったことから、強い CYP3A を阻害する薬剤と本剤の併用は禁忌とすることが適切と考える。

中程度の CYP3A 阻害剤との併用について、中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル）の併用の影響を予測した結果、中程度の CYP3A 阻害剤併用時の非併用時に対するボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比（併用投与時／非併用投与時）はそれぞれ 1.59～1.85 及び 2.67～4.00 であった。201 試験、203 試験及び 301 試験では中程度の CYP3A 阻害剤は併用禁止とし、302 試験のみで中程度の CYP3A 阻害剤の併用を可能としたものの、併用する場合は本剤の用量は 1 日 1 回 2.5 mg に減量することとした。その結果、302 試験において、中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者は 2 例であり、2 例中 1 例で有害事象（扁桃炎）が認められたものの、中程度で、転帰は回復であった。臨床試験における中程度の CYP3A 阻害剤を併用した被験者は極めて限られていることに留意する必要はあるものの、安全性に懸念は認められていないことから、302 試験の設定に準じて中程度

CYP3A 阻害剤の併用時における本剤の用量は 1 日 1 回 2.5 mg とすることが適当と考える。

弱い CYP3A 阻害剤との併用について、弱い CYP3A 阻害剤（シメチジン）の併用の影響を予測した結果、弱い CYP3A 阻害剤併用時の非併用時に対するボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比（併用投与時／非併用投与時）はそれぞれ 1.25 及び 1.31 であった。201 試験及び 203 試験では弱い CYP3A 阻害剤は併用禁止とした。301 試験では、弱い CYP3A 阻害剤の併用を可能としたものの、併用例はいなかった。302 試験では、本剤 5 mg 群 1 例及び本剤 10 mg 群 4 例で弱い CYP3A 阻害剤が併用され、本剤 10 mg 群の 2 例で有害事象（齲歯・上咽頭炎・CRP 増加、異常な夢・傾眠・扁桃炎・傾眠）が認められたものの、いずれも軽度であり、CRP 増加を除き、転帰は回復であった。したがって、弱い CYP3A 阻害剤の併用時における本剤の用量調節は不要と考える。

CYP3A 誘導作用を有する薬剤との相互作用については、CYP3A 誘導剤（リファンピシン）の併用の影響を予測した結果、CYP3A 誘導剤併用時の非併用時に対するボルノレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 31% 及び 18% に低下した。したがって、CYP3A 誘導剤は併用注意とし、本剤の曝露量が低下し、効果が減弱するおそれがある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 32 に示す臨床試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

表 32 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象被験者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	TS142-201 試験 5.3.5.1-1	II	不眠症患者	24	本薬（カプセル剤）5 mg、10 mg、30 mg 及びプラセボをそれぞれ 1 日 1 回就寝前に経口投与	有効性 安全性
		TS142-203 試験 5.3.5.1-2	II	不眠症患者	178	本剤 2.5 mg、5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 2 週間経口投与	有効性 安全性
		TS142-301 試験 5.3.5.1-3	III	不眠症患者	589	本剤 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 2 週間経口投与	有効性 安全性
		TS142-302 試験 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2	III	不眠症患者	367	本剤 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回就寝前に最大 52 週間経口投与	安全性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: TS142-201 試験＜2017 年 7 月～2019 年 2 月＞）

不眠症患者（目標症例数 32 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を探索的に検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）に基づき不眠障害と診断され、入眠までの時間が 30 分以上及び睡眠中の覚醒時間が 30 分以上であることが週に 3 日以上認められ、日常の就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下かつ就床時刻が 21 時～24 時の間であり、不眠重症度質問票のスコアが 15 以上の患者とされた。

本試験は、前観察プラセボ投与期¹⁶⁾及び二重盲検期で構成された。

用法・用量は、前観察プラセボ投与期ではプラセボを就寝前に単回経口投与、二重盲検期ではプラセボ、本薬¹⁷⁾5 mg、10 mg 又は 30 mg を就寝前に単回経口投与することとされ、各治療期の間の休薬期間

16) 睡眠評価を行い、適格性を判断するために設定された。

17) カプセル剤が用いられた。

は7日間とされた。

二重盲検期に治験薬が投与された24例全例が Full Analysis Set (FAS) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は1例であり、本薬 30 mg 投与期で治験薬投与後にプロトコル逸脱（選択・除外基準違反）により中止した。

主要評価項目 (co-primary endpoints) である、各投与期の投与1日目における睡眠ポリグラフ検査 (PSG) で測定した持続睡眠潜時 (LPS) 及び中途覚醒時間 (WASO) は、表 33 のとおりであり、いずれの項目においてもプラセボ投与期と比べて本剤各用量投与期で良好な傾向であった。

表 33 主要評価項目 (FAS)

評価項目	投与期	投与1日目 ^{a)}	プラセボ投与期との差 [95%CI] ^{b)}
LPS	プラセボ投与期	53.57±59.30	
	本薬 5 mg 投与期	12.37±14.56	-42.38 [-60.13, -24.63]
	本薬 10 mg 投与期	10.72±8.72	-42.10 [-60.02, -24.17]
	本薬 30 mg 投与期	7.83±10.32	-44.68 [-62.41, -26.95]
WASO	プラセボ投与期	83.11±67.50	
	本薬 5 mg 投与期	54.91±40.53	-27.52 [-46.90, -8.14]
	本薬 10 mg 投与期	47.61±32.26	-35.44 [-55.02, -15.87]
	本薬 30 mg 投与期	30.38±21.32	-54.69 [-74.16, -35.23]

単位：分

a) 平均値±標準偏差

b) 組、投与薬剤及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる解析。自由度調整法は Kenward-Roger 法とされた。

安全性について、二重盲検期におけるすべての有害事象及びいずれかの投与期で2例以上に認められた有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 34 すべての有害事象及びいずれかの投与期で2例以上に認められた有害事象の発現状況（二重盲検期、安全性解析対象集団）

	プラセボ投与期 (23 例)	本薬 5 mg 投与期 (23 例)	本薬 10 mg 投与期 (23 例)	本薬 30 mg 投与期 (24 例)
すべての有害事象	1 (4.3)	2 (8.7)	4 (17.4)	9 (37.5)
いずれかの投与期で2例以上に認められた事象				
傾眠	0	0	1 (4.3)	2 (8.3)
悪夢	0	0	0	2 (8.3)

発現例数（発現割合（%））

7.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-2: TS142-203 試験＜2020 年 9 月～2021 年 11 月＞）

不眠症患者（目標症例数 160 例、各群 40 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を探索的に検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。

主な選択基準は、DSM-5 に基づき不眠障害と診断され、入眠までの時間が 30 分以上及び睡眠中の覚醒時間が 30 分以上であることが週に 3 日以上認められ、日常の就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下かつ就床時刻が 21 時～25 時の間であり、不眠重症度質問票のスコアが 15 以上の患者とされた。

本試験は、前観察プラセボ投与期¹⁸⁾、二重盲検期及び後観察プラセボ投与期¹⁹⁾で構成された。

用法・用量は、前観察プラセボ投与期ではプラセボを1日1回就寝前に2週間経口投与、二重盲検期ではプラセボ、本剤 2.5、5 又は 10 mg を1日1回就寝前に2週間経口投与、後観察プラセボ投与期ではプラセボを1日1回就寝前に1週間経口投与することとされた。

無作為化され二重盲検期に治験薬が投与された 178 例（プラセボ群 45 例、本剤 2.5 mg 群 44 例、本剤

18) 睡眠評価を行い、適格性を判断するために設定された。

19) 依存性リスク、反跳性不眠及び離脱症状を確認するために設定された。

5 mg 群 45 例、本剤 10 mg 群 44 例、以下同順）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。中止例は 4 例（0 例、2 例、1 例、1 例）であり、中止理由は治験実施計画書違反 1 例（本剤 2.5 mg 群）、追跡不能 1 例（本剤 2.5 mg 群）、同意撤回 1 例（本剤 10 mg 群）、その他 1 例（本剤 5 mg 群）であった。

主要評価項目は「主観的睡眠潜時 (sSL) のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量」とされ、本剤各群とプラセボ群の比較を行うこととされた。結果は表 35 のとおりであり、本剤投与により sSL の短縮する傾向が認められ、本剤 10 mg 群ではプラセボ群と比べて良好な傾向であった。

表 35 sSL のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量 (FAS)

	ベースライン	投与 1 週目	投与 2 週目	投与終了時	ベースラインから 投与終了時までの 変化量 ^{a)} [95%CI]	プラセボ群との 群間差 [95%CI] ^{b)}
プラセボ群	63.8±33.3 (45)	52.6±25.5 (45)	52.5±32.5 (45)	52.5±32.5 (45)	-8.4 [-13.4, -3.4]	
本剤 2.5 mg 群	50.5±20.5 (44)	41.0±15.3 (44)	41.1±18.3 (43)	41.3±18.2 (44)	-11.9 [-16.9, -6.9]	-3.5 [-10.6, 3.7]
本剤 5 mg 群	48.0±19.0 (45)	39.0±15.8 (45)	37.5±14.0 (44)	37.6±13.9 (45)	-14.1 [-19.1, -9.1]	-5.6 [-12.8, 1.5]
本剤 10 mg 群	65.1±29.9 (44)	43.6±21.9 (44)	43.9±21.9 (44)	43.9±21.9 (44)	-17.7 [-22.8, -12.7]	-9.3 [-16.3, -2.3]

単位：分、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値

b) ベースラインを共変量とした共分散分析モデルにより算出。投与終了時のデータが存在しない場合は LOCF を用いて補完することとされた。

安全性について、二重盲検期におけるすべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 36 すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（二重盲検期、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (45 例)	本剤 2.5 mg 群 (44 例)	本剤 5 mg 群 (45 例)	本剤 10 mg 群 (44 例)
すべての有害事象	8 (17.8)	5 (11.4)	11 (24.4)	12 (27.3)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象				
傾眠	1 (2.2)	0	4 (8.9)	5 (11.4)
頭痛	0	0	0	4 (9.1)
ワクチン接種部位疼痛	2 (4.4)	0	0	1 (2.3)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.2)	0	2 (4.4)	0

発現例数（発現割合 (%)）

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: TS142-301 試験＜2022 年 8 月～2023 年 12 月＞）

不眠症患者（目標症例数 540 例、各群 180 例²⁰⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、DSM-5 に基づき不眠障害と診断され、入眠までの時間が 30 分以上及び睡眠中の覚醒時間が 30 分以上であることが週に 3 日以上認められ、日常の就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下かつ就床時刻が 21 時～25 時の間であり、不眠重症度質問票のスコアが 15 以上の患者とされた。

20) 国内第Ⅱ相試験（TS142-203 試験）の結果より、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群の sSL のベースラインからの変化量の平均値のプラセボとの群間差を -6.1 分及び -9.3 分、共通の標準偏差を 16.8 分並びに sSE のベースラインからの変化量の平均値のプラセボとの群間差を 2.32%及び 2.99%、共通の標準偏差を 7.63%とし、有意水準を両側 5%としたとき、すべての評価項目及び本剤両用量群においてプラセボ群との群間比較で 80%以上の確率で有意差を検出するために 1 群当たり 171 例、脱落を考慮し 1 群当たり 180 例とし、3 群合計 540 例と設定された。

本試験は、前観察プラセボ投与期¹⁸⁾、二重盲検期及び後観察プラセボ投与期¹⁹⁾で構成された。

用法・用量は、前観察プラセボ投与期ではプラセボを1日1回就寝前に2週間経口投与、二重盲検期ではプラセボ、本剤5又は10 mgを1日1回就寝前に2週間経口投与、後観察プラセボ投与期ではプラセボを1日1回就寝前に1週間経口投与することとされた。

無作為化された590例（プラセボ群197例、本剤5 mg群196例、本剤10 mg群197例、以下同順）のうち、治験薬未服用のプラセボ群の1例を除く589例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主な有効性解析対象集団とされた。中止例は6例（3例、1例、2例）であり、中止理由は有害事象1例（プラセボ群）、同意撤回1例（プラセボ群）、追跡不能1例（本剤5 mg群）、その他3例（プラセボ群1例及び本剤10 mg群2例）であった。

主要評価項目は「sSLのベースラインから治験薬投与2週時までの変化量」とされ、本剤各群とプラセボ群の比較を行うこととされた。結果は表37のとおりであり、プラセボ群に対する本剤5 mg群及び本剤10 mg群の優越性がそれぞれ検証された。

表37 sSLのベースラインから治験薬投与2週時までの変化量（FAS）

投与群	ベースライン	投与2週時	ベースラインから 投与2週時の変化量 [95%CI] a)	プラセボ群との群間差 [95%CI] a) b)	p値 c)
プラセボ群	58.9±28.8 (196)	50.2±27.0 (194)	-8.6 [-11.1, -6.0]		
本剤5 mg群	57.0±26.4 (196)	38.4±19.4 (196)	-19.2 [-21.7, -16.6]	-10.6 [-14.2, -7.0]	<0.001
本剤10 mg群	58.6±28.0 (197)	39.7±20.6 (197)	-18.7 [-21.3, -16.2]	-10.1 [-13.8, -6.5]	<0.001

単位：分、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された

c) 両側有意水準5%。検定の多重性はプラセボ群と本剤10 mg群の比較で有意差が認められた場合にのみプラセボ群と本剤5 mg群との比較を行う固定順序法により調整された。

安全性について、二重盲検期におけるすべての有害事象及びいずれかの群で2%以上に認められた有害事象の発現状況は表38のとおりであった。

表38 すべての有害事象及びいずれかの群で2%以上に認められた有害事象の発現状況（二重盲検期、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (196例)	本剤5 mg群 (196例)	本剤10 mg群 (197例)
すべての有害事象	25 (12.8)	29 (14.8)	32 (16.2)
いずれかの群で2%以上に認められた事象			
傾眠	3 (1.5)	6 (3.1)	7 (3.6)
上咽頭炎	3 (1.5)	1 (0.5)	6 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.0)
頭痛	2 (1.0)	4 (2.0)	2 (1.0)

発現例数（発現割合（%））

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群1例（発熱）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: TS142-302 試験＜2022年10月～2024年3月＞）

不眠症患者（目標症例数300例²¹⁾、各群150例）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性等を検討するため、非盲検試験が実施された。

21) 65歳以上の被験者を2割以上組み入れることとされた。

主な選択基準は、DSM-5 に基づき不眠障害と診断され、入眠までの時間が 30 分以上及び睡眠中の覚醒時間が 30 分以上であることが週に 3 日以上認められ、日常の就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下かつ就床時刻が 21 時～25 時の間であり、不眠重症度質問票のスコアが 15 以上の患者とされた。

本試験は、治験薬投与期及び後観察プラセボ投与期¹⁹⁾で構成された。

用法・用量は、治験薬投与期では本剤 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回就寝前に最大 52 週間²²⁾経口投与とすることとされ、後観察プラセボ投与期ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に 1 週間経口投与することとされた。

無作為化され治験薬が投与された 367 例（本剤 5 mg 群 184 例、本剤 10 mg 群 183 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。治験薬を投与した 367 例のうち、329 例が 26 週間投与を完了し、そのうち 131 例が 26 週以降も投与を継続し、123 例が 52 週間投与を完了した。中止例は 46 例（24 例、22 例）であり、主な中止理由は同意撤回 19 例（9 例、10 例）、有害事象 9 例（5 例、4 例）、プロトコル逸脱 6 例（5 例、1 例）、その他 12 例（5 例、7 例）であった。

安全性について、治験薬投与期におけるすべての有害事象及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39 すべての有害事象及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況（治験薬投与期、安全性解析対象集団）

	本剤 5 mg 群 (184 例)	本剤 10 mg 群 (183 例)
すべての有害事象	93 (50.5)	95 (51.9)
いずれかの群で 2%以上に認められた事象		
傾眠	10 (5.4)	22 (12.0)
上咽頭炎	20 (10.9)	15 (8.2)
COVID-19	4 (2.2)	8 (4.4)
悪夢	2 (1.1)	6 (3.3)
挫傷	1 (0.5)	6 (3.3)
膀胱炎	2 (1.1)	5 (2.7)
コロナウイルス感染	1 (0.5)	5 (2.7)
ワクチン接種部位疼痛	0	5 (2.7)
頭痛	11 (6.0)	4 (2.2)
倦怠感	5 (2.7)	3 (1.6)
免疫反応	8 (4.3)	1 (0.5)
インフルエンザ	5 (2.7)	1 (0.5)
齲歯	4 (2.2)	1 (0.5)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 5 mg 群 5 例（腸閉塞、足関節部骨折、腰部脊柱管狭窄症、中咽頭癌、くも膜下出血）、本剤 10 mg 群 2 例（痔核、中枢神経系病変）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤 5 mg 群 5 例（心房細動、腰部脊柱管狭窄症、中咽頭癌、くも膜下出血、血中尿酸増加・腎機能障害）、本剤 10 mg 群 4 例（動悸、回転性めまい、悪心・倦怠感、中枢神経系病変）に認められ、本剤 10 mg 群の動悸、回転性めまい、悪心・倦怠感は治験薬との因果関係が否定されなかったが、投与中止後に回復した。

22) 26 週目の来院時に 52 週間の治験薬投与に移行するか被験者に同意をとることとされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

『「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 23 年 12 月 13 日付け薬食審査発 1213 第 1 号）では、睡眠薬の臨床開発における有効性評価について、不眠症状及び翌日の心身機能障害が評価可能となるように、入眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間、睡眠の質及び睡眠後の回復感及び翌日の心身機能等を評価することが重要とされ、これらについて、検証的試験では睡眠調査票等による主観的評価を行うことが求められている。本剤の臨床試験における有効性評価項目は、睡眠薬臨床評価ガイドライン等を参考に設定した。

301 試験において、主要評価項目である「sSL のベースラインから治験薬投与 2 週時までの変化量」について、プラセボ群に対する本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群の優越性がそれぞれ検証された（表 37）。また、主な副次評価項目の結果は表 40 のとおりであり、いずれの評価項目においても、プラセボ群と比較して本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群で改善する傾向が認められた。

表 40 主な副次評価項目の結果（301 試験、FAS）

評価項目	投与群	ベースライン ^{a)}	投与 2 週時 ^{a)}	ベースラインから 投与 2 週時の変化量 ^{b) c)}	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{c)}
主観的睡眠効率 (sSE)	プラセボ群	73.0±11.1 (196)	77.1±11.7 (194)	4.1 [3.0, 5.2]	
	本剤 5 mg 群	74.2±9.2 (196)	81.6±9.5 (196)	7.6 [6.5, 8.6]	3.4 [1.9, 5.0]
	本剤 10 mg 群	73.3±9.8 (197)	80.4±11.3 (197)	7.1 [6.0, 8.2]	2.9 [1.4, 4.5]
主観的総睡眠時間 (sTST)	プラセボ群	325.1±49.5 (196)	345.9±54.7 (194)	20.4 [14.7, 26.1]	
	本剤 5 mg 群	332.9±41.0 (196)	366.5±48.7 (196)	34.5 [28.9, 40.2]	14.1 [6.1, 22.2]
	本剤 10 mg 群	328.4±42.6 (197)	359.5±54.8 (197)	31.0 [25.4, 36.6]	10.6 [2.6, 18.6]
主観的中途覚醒時間 (sWASO)	プラセボ群	62.9±40.0 (196)	53.1±39.3 (194)	-9.9 [-13.4, -6.3]	
	本剤 5 mg 群	60.0±34.5 (196)	44.3±31.8 (196)	-16.2 [-19.8, -12.6]	-6.3 [-11.4, -1.3]
	本剤 10 mg 群	62.4±36.4 (197)	48.3±39.4 (197)	-14.0 [-17.5, -10.4]	-4.1 [-9.2, 0.9]
シーハン障害尺度 ^{d)} (SDS)	プラセボ群	10.9±6.7 (181)	9.9±6.8 (175)	-0.8 [-1.6, -0.1]	
	本剤 5 mg 群	9.8±7.0 (178)	7.5±6.8 (177)	-2.7 [-3.4, -2.0]	-1.9 [-2.9, -0.8]
	本剤 10 mg 群	11.8±7.0 (183)	9.0±7.3 (183)	-2.3 [-3.1, -1.6]	-1.5 [-2.5, -0.4]

単位：％（sSE）、分（sTST、sWASO）

a) 平均値±標準偏差（評価例数）

b) 最小二乗平均値 [95%CI]

c) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造を UN、自由度調整を Kenward-Roger 法により行った MMRM により算出された

d) 日中の機能障害

長期有効性について、302 試験における sSL 及び sSE のベースラインからの変化量に関する 52 週までの推移は図 1 及び図 2 のとおりであり、投与 1 週目から sSL の短縮及び sSE の増加が認められ、評価期間を通して維持された。

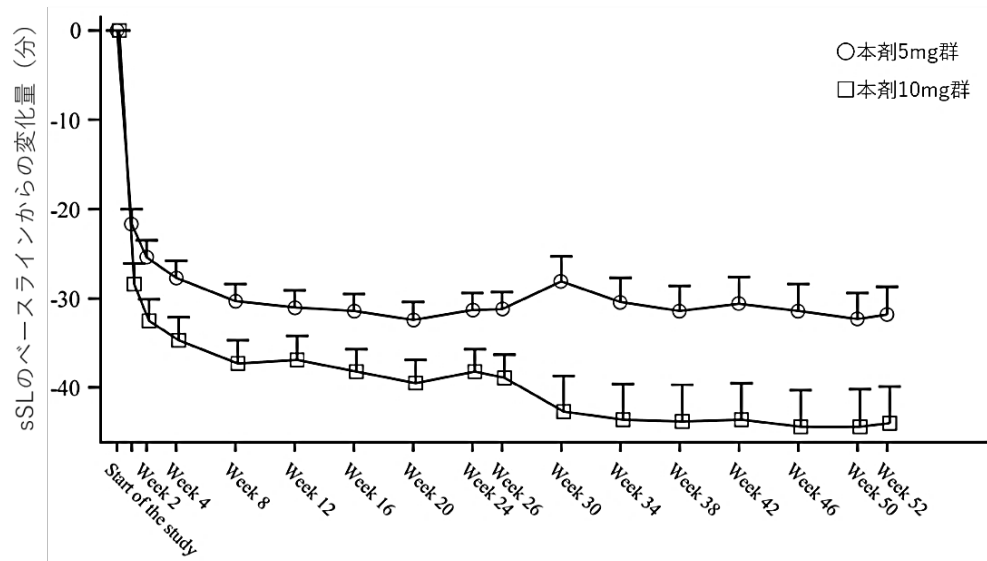


図1 sSLのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の推移（302試験）

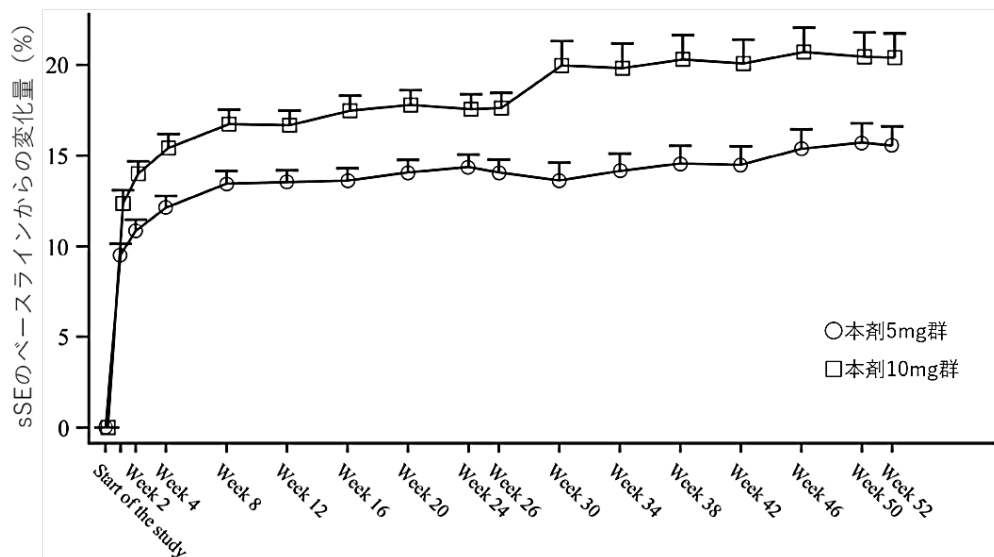


図2 sSEのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の推移（302試験）

以上より、不眠症に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

301試験において、主要評価項目である「sSLのベースラインから治験薬投与2週時までの変化量」について、プラセボ群に対する本剤5mg群及び本剤10mg群の優越性がそれぞれ検証された（表37）ことから、本剤の入眠困難に対する有効性は示された。また、sSE、sTST、sWASO及びSDSについて、プラセボ群と比較して本剤5mg群及び本剤10mg群で改善する傾向が認められた（表40）ことから、睡眠維持困難及び日中の機能改善効果に対する本剤の有効性も期待できる。

また、本剤長期投与時の有効性について、302試験において、52週間の評価期間を通してsSLの短縮及びsSEの増加が維持され、有効性が減弱する傾向は認められなかった（図1及び図2）。

以上より、不眠症に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.1.2 睡眠構築への影響について

申請者は、本剤の睡眠構築への影響について、以下のように説明した。

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

201 試験において、PSG で測定した TST（平均値±標準偏差）は、プラセボ投与期で 347.4±101.3 分、本薬 5 mg 投与期で 415.5±42.4 分、本薬 10 mg 投与期で 423.7±35.3 分、本薬 30 mg 投与期で 444.8±23.3 分であった。

201 試験の各睡眠段階（REM 睡眠、non-REM 睡眠 stage 1～3）の総睡眠時間に対する割合は表 41 のとおりであった。総睡眠時間に対する REM 睡眠時間の割合は、プラセボ投与期と比較して本薬各投与期で大きい傾向が認められたものの、その程度は健康成人における正常の睡眠の範囲から逸脱するものではなかった（Sleep 2007; 30: 829-36）。

表 41 各睡眠段階の総睡眠時間に対する割合（201 試験、FAS）

評価項目	投与期	例数	実測値 ^{a)}	プラセボ投与期との差 ^{b)}
REM 睡眠	プラセボ投与期	23	20.8±7.8	
	本薬 5 mg 投与期	23	23.6±6.9	2.8 [-0.4, 6.0]
	本薬 10 mg 投与期	23	26.0±6.7	5.1 [1.9, 8.4]
	本薬 30 mg 投与期	24	26.4±8.2	6.0 [2.8, 9.2]
non-REM 睡眠 Stage 1	プラセボ投与期	23	19.2±9.5	
	本薬 5 mg 投与期	23	18.0±10.1	-1.3 [-4.4, 1.9]
	本薬 10 mg 投与期	23	16.6±8.8	-2.7 [-5.9, 0.5]
	本薬 30 mg 投与期	24	14.8±6.3	-4.8 [-8.0, -1.7]
non-REM 睡眠 Stage 2	プラセボ投与期	23	49.5±7.9	
	本薬 5 mg 投与期	23	47.1±7.6	-2.3 [-5.1, 0.6]
	本薬 10 mg 投与期	23	45.7±6.7	-3.5 [-6.3, -0.6]
	本薬 30 mg 投与期	24	47.9±8.0	-1.7 [-4.5, 1.2]
non-REM 睡眠 Stage 3	プラセボ投与期	23	10.6±6.4	
	本薬 5 mg 投与期	23	11.3±6.4	0.8 [-1.2, 2.8]
	本薬 10 mg 投与期	23	11.7±5.8	1.0 [-1.0, 3.1]
	本薬 30 mg 投与期	24	11.0±5.8	0.5 [-1.6, 2.5]

単位：％

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値の各投与期のプラセボ投与期との差 [95%CI]。組、投与薬剤及び投与期を固定効果、被験者を変量効果、自由度調整を Kenward-Roger 法により行った混合効果モデルにより算出された。

201 試験において、PSG で測定した REM 睡眠潜時の結果は表 42 のとおりであり、REM 睡眠潜時は用量依存的に短縮する傾向が認められた。

表 42 REM 睡眠潜時の結果（201 試験、FAS）

投与期	例数	実測値 ^{a)}	プラセボ投与期との差 ^{b)}
プラセボ投与期	22	122.0±54.7	
本薬 5 mg 投与期	23	72.8±74.6	-47.8 [-78.6, -17.0]
本薬 10 mg 投与期	23	48.5±39.9	-74.0 [-105.0, -43.0]
本薬 30 mg 投与期	24	39.4±45.4	-82.3 [-113.0, -51.6]

単位：分

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値の各投与期のプラセボ投与期との差 [95%CI]。組、投与薬剤及び投与期を固定効果、被験者を変量効果、自由度調整を Kenward-Roger 法により行った混合効果モデルにより算出された。

また、REM 睡眠潜時が 15 分未満及び 15 分以上の被験者における有害事象の発現状況は表 43 のとおりであり、用量依存的に増加する傾向が認められた。

表 43 REM 睡眠潜時が 15 分未満及び 15 分以上の被験者で認められた有害事象の発現状況 (201 試験、安全性解析対象集団)

投与期	REM 睡眠潜時が 15 分未満であった被験者				REM 睡眠潜時が 15 分以上であった被験者			
	プラセボ (0 例)	本薬 5 mg (5 例)	本薬 10 mg (7 例)	本薬 30 mg (11 例)	プラセボ (22 例)	本薬 5 mg (18 例)	本薬 10 mg (16 例)	本薬 30 mg (13 例)
すべての有害事象	0	0	2 (28.6)	6 (54.5)	1 (4.5)	2 (11.1)	2 (12.5)	3 (23.1)
主な有害事象 ^{a)}								
悪夢	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (14.3)	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.7)
入眠時幻覚	0	0	1 (14.3)	1 (9.1)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (6.3)	0
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (5.6)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 個別の事象は、複数例で認められた有害事象

機構は、以下のように考える。

201 試験における各睡眠段階の総睡眠時間に対する割合について、健康成人で報告されている REM 睡眠の割合 ($18.2 \pm 5.2 \sim 21.0 \pm 3.9\%$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差) (Sleep 2009; 32:139-49) と比較してやや高くなる傾向にあるものの、本剤の薬理作用を考慮すると、本剤投与後に REM 睡眠が増加することは理解可能である。また、201 試験において、REM 睡眠随伴症である悪夢及びナルコレプシー関連症状である入眠時幻覚は本薬投与期のみで認められ、REM 睡眠潜時が短い被験者で発現割合が増加する傾向が認められた。201 試験の被験者数は限られていること等から結果の解釈には限界があるものの、本剤は REM 睡眠潜時を短縮させる薬理作用を有すること (Neuropsychopharmacology 2012; 37: 1224-33) も踏まえ、本剤の睡眠時随伴症及び関連症状、並びにナルコレプシー関連症状の発現リスクについて、7.R.2.2 及び 7.R.2.3 の項において引き続き検討する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。

301 試験の二重盲検期 (2 週間) における有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、プラセボ群と本剤各群で全有害事象の発現割合及び認められた事象は同様であった。本剤群で比較的多く認められた事象は「傾眠」であり、プラセボ群と比較して本剤各群でやや高い傾向が認められた。本剤群で死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった (7.2.1 参照)。なお、65 歳以上の被験者が 21.9% (129/589 例: プラセボ群 44 例、本剤 5 mg 群 42 例、本剤 10 mg 群 43 例) 組み入れられたが、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で有害事象の発現割合が高くなる傾向や特定の有害事象が多く認められる傾向はなかった。

302 試験の治験薬投与期 (最大 52 週間) における有害事象の発現状況は表 39 のとおりであり、本剤各群で全有害事象の発現割合及び認められた事象は同様であったが、比較的多く認められた「傾眠」の発現割合は、本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群で高い傾向が認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 5 mg 群で 5 例及び本剤 10 mg 群で 2 例認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 5 mg 群で 5 例及び本剤 10 mg 群で 4 例認められ、本剤との因果関係が否定されなかった本剤 10 mg 群で認められた 3 例の有害事象 (動悸、回転性めまい、悪心・倦怠感) は、いずれも軽度又は中等度で、非重篤の事象であり、投与中止後に回復した (7.2.2 参照)。なお、65 歳以上の被験者が 33.0% (121/367 例: 本剤 5 mg 群 61 例、本剤 10 mg 群 60 例) 組み入れられたが、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で有害事象の発現割合が高くなる傾向や特定の有害事象が多く認められる傾向はなかった。

301 試験及び 302 試験において認められた傾眠について、時期別の発現割合は表 44 のとおりであり、投与 1 週未満の発現割合が高く、長期投与による経時的な発現割合の増加は認められなかった。また、認められた傾眠はいずれも軽度又は中等度で、非重篤であり、投与継続に伴い重症化する傾向は認められず、投与中止に至った事象は認められなかった。

表 44 発現時期別の傾眠の発現状況（安全性解析対象集団）

	301 試験（二重盲検期）			302 試験（治験薬投与期）	
	投与期間：2 週間			投与期間：最大 52 週間	
	プラセボ群 (196 例)	本剤 5 mg 群 (196 例)	本剤 10 mg 群 (197 例)	本剤 5 mg 群 (184 例)	本剤 10 mg 群 (183 例)
全期間	3/196 例 (1.5)	6/196 例 (3.1)	7/197 例 (3.6)	10/184 例 (5.4)	22/183 例 (12.0)
投与開始～1 週未満	3/196 例 (1.5)	6/196 例 (3.1)	4/197 例 (2.0)	4/184 例 (2.2)	16/183 例 (8.7)
1 週～2 週未満	0/196 例 (0)	0/196 例 (0)	2/197 例 (1.0)	1/183 例 (0.5)	1/180 例 (0.6)
2 週～12 週未満 ^{a)}	0/161 例 (0)	0/161 例 (0)	1/175 例 (0.6)	2/183 例 (1.1)	7/179 例 (3.9)
12 週～26 週未満				2/175 例 (1.1)	2/172 例 (1.2)
26 週～38 週未満				1/149 例 (0.7)	0/145 例 (0)
38 週～52 週未満				0/61 例 (0)	0/68 例 (0)
52 週				0/50 例 (0)	0/54 例 (0)

有害事象が認められた被験者数／評価例数（発現割合）

a) 301 試験は 2 週

機構は、301 試験及び 302 試験において、本剤投与による傾眠の発現割合がやや多く認められ、302 試験では、本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群で傾眠の発現割合が高い傾向が認められていることから、本剤投与による傾眠の発現に留意は必要であるものの、認められた事象はいずれも軽度又は中等度で、非重篤であり、投与中止に至った事象はなかったこと等を踏まえると、用量群間で臨床上問題となる大きな差異は認められていないと考える。

なお、本剤の作用機序及び類薬で報告されている事象等を踏まえた特に注意すべき有害事象について、発現状況の詳細等を 7.R.2.2 項～7.R.2.8 項において引き続き検討する。

7.R.2.2 睡眠時随伴症に関連する有害事象について

申請者は、本剤投与による睡眠時随伴症に関連する有害事象²³⁾の発現リスクについて、以下のように説明した。

301 試験及び 302 試験において、睡眠時随伴症に関連する有害事象として、「悪夢」、「異常な夢」及び「爆発頭部症候群」が認められた。「悪夢」の発現割合は、301 試験のプラセボ群 0% (0/196 例)、本剤 5 mg 群 0% (0/196 例) 及び本剤 10 mg 群 0.5% (1/197 例)、302 試験の本剤 5 mg 群 1.1% (2/184 例) 及び本剤 10 mg 群 3.3% (6/183 例) であり、301 試験では本剤群のみで認められ、302 試験では本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群で発現割合が高い傾向にあったものの、いずれも軽度、非重篤であり、投与中止に至った有害事象はなかった。302 試験で認められた悪夢は、概ね投与初期に認められ、本剤の投与期間の長期化に伴う発現割合の増加は認められなかった。「異常な夢」及び「爆発頭部症候群」は、いずれも 302 試験の本剤 10 mg 群 0.5% (1/183 例) のみで認められ、いずれも軽度、非重篤であり、投与中止に至っていない。

以上より、睡眠時随伴症に関連する有害事象は本剤群のみで認められたものの、認められた事象はいずれも軽度、非重篤であり、治験中止に至った事象は認められなかったことから、現時点で得られている情報からは、本剤投与により睡眠時随伴症に関連する有害事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

23) MedDRA HLT「睡眠時随伴症」に該当する事象

機構は、301 試験及び 302 試験において、本剤投与により睡眠時随伴症に関連する有害事象が認められたものの、発現割合及び重症度を踏まえると、臨床的に問題となる傾向はないことを確認した。

7.R.2.3 ナルコレプシーに関連する有害事象について

申請者は、本剤投与によるナルコレプシーに関連する有害事象²⁴⁾の発現リスクについて、以下のよう

に説明した。

301 試験ではナルコレプシーに関連する有害事象は認められなかった。302 試験において、ナルコレプシーに関連する有害事象として、「睡眠時麻痺」及び「入眠時幻覚」が認められた。「睡眠時麻痺」の発現割合は本剤 5 mg 群 1.1% (2/184 例) 及び本剤 10 mg 群 0.5% (1/183 例) であり、「入眠時幻覚」の発現割合は本剤 5 mg 群 0.5% (1/184 例) 及び本剤 10 mg 群 1.1% (2/183 例) であった。いずれも軽度、非重篤の事象であり、投与中止に至った事象は認められなかったことから、本剤使用時にナルコレプシーに関連する有害事象が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

しかしながら、本剤の作用機序を踏まえると、ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者に対して本剤を投与した場合に、症状を悪化させる可能性が否定できないことから、添付文書において注意喚起する。

機構は、302 試験において、ナルコレプシーに関連する有害事象が認められたものの、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められなかったことから、臨床的に問題となるような影響は認められていないことを確認した。本剤の臨床試験ではナルコレプシー患者は除外されていたこと及び本剤の作用機序を踏まえ、本剤の添付文書においてナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者に対して注意喚起するという申請者の考えは妥当と考える。

7.R.2.4 自殺に関連する有害事象について

機構は、不眠症と精神障害は併存することが知られており、必ずしも一方向的な原因又は結果の関係ではなく、双方向の関係を示すとの報告 (Curr Psychiatr Rep 2017; 19: 44) や、催眠鎮静薬にて治療を受けた主にうつ病の患者では、うつ病の悪化と自殺念慮及び自殺行動 (自殺既遂を含む) が報告 (BMC Geriatr 2009; 9: 20) されていることから、本剤投与による自殺に関連する有害事象²⁵⁾の発現リスクについて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

本剤の臨床試験では、C-SSRS を用いて本剤投与による自殺への影響を評価した。健康成人を対象とした臨床試験では、自殺に関連する有害事象は認められなかった。不眠症患者を対象とした臨床試験では、302 試験の 1 例で自殺念慮が認められたが、治験担当医師が被験者に聴取した自殺念慮に至った被験者背景等の内容、切迫性や深刻性のない一時的な自殺念慮であることを踏まえ、有害事象と判断されなかった。その他の不眠症患者を対象とした臨床試験では、自殺に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、現時点で得られている情報から、本剤投与による自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本剤の臨床試験において、302 試験の 1 例で自殺念慮が認められたものの、申請者の説明等

24) MedDRA HLT「ナルコレプシーおよび関連症状」に該当する事象

25) MedDRA SMQ「自殺／自傷」に該当する事象

も踏まえると、本剤投与による自殺念慮及び自殺企図のリスクについて、現時点で得られている情報からは特段の懸念は認められていないことを確認した。

7.R.2.5 持ち越し効果について

申請者は、本剤投与による持ち越し効果へのリスクについて、以下のように説明した。

① カロリンスカ眠気尺度（KSS）²⁶⁾に関する評価

301 試験において、持ち越し効果を評価する指標として日本語版カロリンスカ眠気尺度（日本語版 KSS）が用いられた。日本語版 KSS の 2 週時におけるベースラインからの変化量は、表 45 のとおりであり、本剤による持ち越し効果は示されなかった。

表 45 KSS の 2 週時におけるベースラインからの変化量（301 試験、安全性解析対象集団）

	ベースライン	ベースラインからの変化量
プラセボ群	5.2±2.2 (196)	-0.4±1.9 (191)
本剤 5 mg 群	4.9±2.1 (196)	-0.8±1.8 (195)
本剤 10 mg 群	5.1±2.2 (197)	-0.4±1.9 (196)

平均値±標準偏差（評価例数）

② 数文字符号置換検査に関する評価

301 試験において、数文字符号置換検査（DSST）²⁷⁾の正答数及び正答率を用いて、認知機能への影響が評価された。DSST の治験薬投与 2 週時におけるベースラインからの変化量は表 46 のとおりであり、正答数及び正答率のいずれも本剤投与による影響は認められなかった。

表 46 DSST の治験薬投与 2 週時におけるベースラインからの変化量（301 試験、安全性解析対象集団）

投与群	ベースライン	ベースラインからの変化量
正答数		
プラセボ群	57.4±10.8 (196)	3.4±5.8 (191)
本剤 5 mg 群	56.1±10.5 (196)	2.9±6.3 (195)
本剤 10 mg 群	57.7±9.5 (196)	3.0±5.1 (195)
正答率 (%)		
プラセボ群	99.5±1.8 (196)	0.0±2.1 (191)
本剤 5 mg 群	99.6±1.3 (196)	0.0±1.7 (195)
本剤 10 mg 群	99.4±1.7 (196)	0.2±1.8 (195)

平均値±標準偏差（評価例数）

③ 自動車運転技能への影響

自動車運転技能評価試験（TS142-207 試験）において、高齢者を含む健康成人を対象にプラセボ、本剤 10 mg、20 mg 及び陽性対照ゾピクロン 7.5 mg を 1 日 1 回就寝前に 8 日間経口投与したときの運転技能に対する影響が検討された。自動車運転能力の主要指標は、治験薬投与の翌朝（投与から 9 時間後）に、運転シミュレータ内で時速 100 km で車線からの距離を可能な限り一定に維持して 60 分間運転したときの車線からのずれの標準偏差（Standard Deviation of Lateral position、SDLP）²⁸⁾とされた。

単回投与及び 8 日間投与の翌朝（投与から 9 時間後）における 60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差は、本剤 20 mg の単回投与で 90%CI の下限は 0 を上回っていたが、本剤 10 mg 群及び本剤 20 mg 群の単

26) 被験者が 9 段階の眠気の尺度で、本剤投与による投与翌日の眠気を評価。数値が大きいほど持ち越し効果があることを示す。

27) 記号と数字の組合せ（1～9）を確認し、各記号の対となる数字のみを記載する検査（検査時間：90 秒）。正答数及び正答率（正答数／総回答数×100）を算出。

28) 道路のセンターラインから車体右端までの距離の標準偏差。207 試験を実施する前に評価系を確立することを目的に実施した本剤の臨床試験において、血中アルコール濃度が 0.05% の場合に認められる運転能力低下に基づき、60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差の両側 90%信頼区間の上限の全てが 9.229 cm 未満であるとき、本剤は臨床的に意義のある自動車運転技能への影響はないとされた。なお、血中アルコール濃度が 0.05% に相当する値を、SDLP の治験薬とプラセボとの差の参照値として設定したことは、文献（Neuropsychopharmacol Rep 2024; 44: 308-13）により支持された。

回及び反復投与で、いずれも 90%CI の上限が事前に設定した臨床的に意義のある閾値（9.229 cm）未満であり、本剤による臨床的に意義のある運転技能への影響は認められなかった。

以上より、自動車運転への影響はなかったものの、投与直後から投与後 9 時間までの影響は評価していないため、試験条件に基づき、本剤の添付文書において、本剤投与後 9 時間までは自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう、注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤投与による持ち越し効果について、301 試験において、日中の主観的眠気の評価、認知機能の評価において、プラセボ群と比較して、本剤群で悪化する傾向はないことを確認した。

また、207 試験において、本剤の単回又は反復投与により翌朝（本剤投与から 9 時間後）の自動車運転能力に対して、臨床的に意義のある影響は示されなかった。日中の主観的眠気及び認知機能の評価結果も勘案すると、不眠症に対する睡眠衛生指導が適切になされ、本剤を就寝前に投与し、十分に睡眠時間を確保できることを前提とすれば、一律に自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起をする必要はない。ただし、本剤の不眠症患者を対象に実施した 301 試験及び 302 試験において、傾眠等が報告されていることから、翌朝以後に自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には、本剤投与後の経過時間にかかわらず、十分留意するよう注意喚起することが適切である。

7.R.2.6 呼吸機能への影響について

申請者は、本剤投与による呼吸機能への影響について、以下のように説明した。

301 試験及び 302 試験における呼吸機能に関連する有害事象²⁹⁾の発現状況は、301 試験ではプラセボ群 0.5%（1/196 例：口腔咽頭痛）、本剤 5 mg 群 0%（0/196 例）及び本剤 10 mg 群 0.5%（1/197 例：咳嗽）並びに 302 試験では本剤 5 mg 群 2.2%（4/184 例：咳嗽 2 例、アレルギー性鼻炎及び口腔咽頭痛各 1 例）及び本剤 10 mg 群 3.3%（6/183 例：咳嗽及び口腔咽頭痛各 2 例、喘息及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群各 1 例）であった。認められた事象はいずれも軽度、非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。なお、301 試験及び 302 試験には軽度 OSA 患者がそれぞれ 173 例及び 116 例含まれていた。

また、軽度の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）患者を対象とした国内第 I 相試験（TS142-208 試験）において、本剤 10 mg を単回投与したときの夜間呼吸機能に及ぼす影響が検討され、本剤は夜間呼吸機能を低下させないことが確認された。

上記の臨床試験で得られた結果から、本剤投与により臨床的に問題となるような呼吸機能への影響は認められていないと考えるが、中等度及び重度の呼吸機能障害を有する患者等に対する本剤の投与経験は得られていない旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている情報からは、本剤投与による呼吸機能への影響が臨床上問題となる可能性は低い。ただし、軽度 OSA 患者を除く呼吸機能障害患者に対する本剤の投与経験が得られていない旨等を注意喚起することが適切である。

29) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当する事象

7.R.2.7 反跳性不眠及び退薬症候について

申請者は、本剤の投与中止による反跳性不眠及び退薬症候のリスクについて、以下のように説明した。

① 反跳性不眠

301 試験の後観察プラセボ投与期における sSL、sSE、sTST 及び sWASO について、後観察プラセボ投与期開始後 3 日間の平均値のベースラインからの変化量は表 47 のとおりであり、いずれの項目においても、プラセボ群及び本剤各群ともに悪化する傾向は認められなかった。

また、301 試験及び 302 試験の後観察プラセボ投与期において、反跳性不眠に関連する有害事象の発現は認められなかった。

以上より、本剤投与中止に伴う反跳性不眠は認められず、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

表 47 各評価項目の後観察プラセボ期におけるベースラインからの変化量 (301 試験、安全性解析対象集団)

評価項目	投与群	ベースライン	ベースラインからの変化量
主観的睡眠潜時 (sSL)	プラセボ群	58.9±28.8 (196)	-10.2±25.1 (193)
	本剤 5 mg 群	57.0±26.4 (196)	-9.0±27.1 (195)
	本剤 10 mg 群	58.6±28.0 (197)	-7.9±27.4 (196)
主観的睡眠効率 (sSE)	プラセボ群	73.0±11.1 (196)	4.7±9.2 (193)
	本剤 5 mg 群	74.2±9.2 (196)	4.4±10.0 (195)
	本剤 10 mg 群	73.3±9.8 (197)	3.2±9.4 (196)
主観的総睡眠時間 (sTST)	プラセボ群	325.1±49.5 (196)	23.7±44.4 (193)
	本剤 5 mg 群	332.9±41.0 (196)	21.8±53.1 (195)
	本剤 10 mg 群	328.4±42.6 (197)	13.3±46.8 (196)
主観的中途覚醒時間 (sWASO)	プラセボ群	62.9±40.0 (196)	-10.6±28.2 (193)
	本剤 5 mg 群	60.0±34.5 (196)	-11.1±30.6 (195)
	本剤 10 mg 群	62.4±36.4 (197)	-8.2±30.2 (196)

単位：分 (sSL、sTST、sWASO)、% (sSE)

平均値±標準偏差 (評価例数)

② 退薬症候

301 試験の後観察プラセボ投与期及び 302 試験の後観察プラセボ投与期において、退薬症候に関連する有害事象の発現は認められなかった。301 試験の後観察プラセボ投与期終了時における、ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票 (BWSQ) の合計スコア³⁰⁾のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で -0.4 ± 1.7 、本剤 5 mg 群で -0.5 ± 2.5 及び本剤 10 mg で -0.4 ± 2.1 であり、いずれの群においても BWSQ の合計スコアの悪化は認められなかった。

以上より、本剤投与中止に伴う退薬症候は認められず、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.8 乱用及び依存性について

申請者は、本剤の乱用及び依存性のリスクについて、以下のように説明した。

非臨床依存性試験において、身体依存性及び精神依存性形成は認められなかった (5.6.1 参照)。

不眠症患者を対象とした 203 試験及び 302 試験において、依存性調査表³¹⁾を用いて、本剤の依存性形成への影響が評価された。203 試験において、二重盲検期終了時に本剤 10 mg 群の 1 例は、依存性調査表で「かなり」と判定されたが、該当項目は 1 項目のみであった。また、依存性調査表で「少し」と判

30) 被験者が、退薬症状に関する 20 項目の質問事項に対して、過去 2 週間の状況について、「なし」、「あり：中等度」、「あり：重度」の 3 段階で回答しスコア化。数値が大きいほど退薬症状が強いことを示す。

31) 被験者に 10 項目の質問をし、各質問事項に対して、医師が「非常に」、「かなり」、「少し」、「いいえ」、「不明」の 5 段階で評価。

定された被験者は、二重盲検期終了時でプラセボ群 4.4% (2/45 例)、本剤 2.5 mg 群 2.2% (1/44 例) 及び本剤 10 mg 群 2.2% (1/44 例) に認められ、プラセボ後観察期終了時で本剤 2.5mg 群 4.5% (2/44 例)、本剤 5 mg 群 2.2% (1/45 例) 及び本剤 10 mg 群 2.2% (1/44 例) に認められた。302 試験において、依存性調査表で「少し」と判定された被験者は、非盲検期終了時で本剤 10 mg 群 1.6% (3/183 例)、プラセボ後観察期終了時で本剤 5 mg 群 0.5% (1/184 例) 及び本剤 10 mg 群 0.5% (1/183 例) に認められたが、いずれの評価時期においても、「非常に」又は「かなり」と判定された被験者は認められなかった。

また、203 試験及び 302 試験において、乱用及び依存性に関連する有害事象³²⁾の発現は認められなかった。

以上から、本剤による乱用及び依存性形成の可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験及び国内臨床試験成績より、本剤の乱用及び依存性の明確なリスクは認められていない。しかしながら、本剤と同一作用機序を有する薬剤では薬物乱用試験による薬物嗜好性の増加や乱用の潜在的な特性が報告されていること、日常診療においては睡眠薬に対する依存や乱用のリスクがある患者等、様々な背景を有する患者に投与されることが想定されることから、乱用及び依存性の可能性については資材等を用いて情報提供を行うことが適切である。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン（睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ、2023 年）」では、不眠症の治療アルゴリズムとして、治療が必要と判断された患者に対して、睡眠衛生指導（例：定期的な運動、規則正しい食生活、寝床での考え事、等）とあわせて薬物療法を行うこととされている。現在、本邦では、不眠症に対する薬物治療として、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン受容体作動薬及びオレキシン受容体拮抗薬が、不眠症状のタイプ、患者の臨床的背景などを考慮して慎重に薬剤を選択すべきであるとされている。一方で、現時点で、本邦で承認されている全ての不眠症治療薬は、持ち越し効果等を踏まえ、服薬中は自動車運転等危険な機械の操作に従事させないよう添付文書で注意喚起されている。

本剤は、301 試験及び 302 試験成績等から、入眠困難及び睡眠維持困難の改善並びに日中の機能の改善が認められ（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であることから（7.R.2 参照）、本剤は不眠症の薬物治療において新たな選択肢となり得ると考え、申請効能・効果を「不眠症」とした。また、207 試験成績において、本剤の投与翌朝の自動車運転能力に対して臨床的に意義のある影響が示されなかったことから（7.R.2.5 参照）、本剤は不眠症の薬物治療において新たな選択肢となり得ると考えた。

機構は、301 試験及び 302 試験において、本剤の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性も許容可能と考えることから（7.R.2 参照）、本剤は不眠症に対する治療選択肢の一つになると考えられ、本剤の効能・効果を「不眠症」とすることで問題ないとする。なお、本剤は、不眠症の睡眠衛生指導が適切になされ、本剤を就寝前に投与し、十分に睡眠時間を確保できることを前提とすれば一律自動車の運転等危険

32) MedDRA SMQ「薬物乱用および依存」に該当する事象

を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起をする必要はないものの、本剤の不眠症患者を対象に実施した臨床試験において傾眠等が報告されていることから、翌朝以後の自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には、本剤投与後の経過時間にかかわらず、十分留意するよう注意喚起することは重要である（7.R.2.5 参照）。本剤と他の不眠症治療薬との使い分けについては、自動車の運転等危険を伴う機械の操作の有無、肝機能障害等を考慮した上で、医療現場で個々の患者に応じて判断されるものと考えらる。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

不眠症患者を対象とした 201 試験及び 203 試験において得られた本剤投与時の有効性及び安全性の結果、並びに健康成人を対象に運転技能に対する影響を検討した 207 試験において、本剤 10 mg 又は 20 mg の単回及び反復投与により臨床的に意義のある自動車運転技能への影響は認められなかったこと等を踏まえ、不眠症患者を対象とした 301 試験及び 302 試験における本剤の用法・用量は、1 回 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与することとした。

301 試験の結果、主要評価項目である「sSL のベースラインから治験薬投与 2 週時までの変化量」について、プラセボ群に対する本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群の優越性がそれぞれ検証された（表 37）。302 試験においても、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群いずれも、評価期間を通して有効性が維持される傾向が確認された（図 1 及び図 2）。

また、301 試験における本剤 5 mg 群と本剤 10 mg 群の有効性について、投与 2 週時の sSL、sSE、sTST 及び sWASO の各レスポンドー³³⁾の割合は表 48 のとおりであり、本剤 5 mg 群と比較して、本剤 10 mg 群で各レスポンドーの割合が大きくなる傾向が認められた。

表 48 sSL、sSE、sTST 及び sWASO の投与 2 週時におけるレスポンドーの割合（301 試験、FAS）

評価項目	投与群	例数	レスポンドーの割合 ^{a)}	プラセボと群との群間差 [95%CI] ^{b)}
sSL	プラセボ群	196	20.9 (41)	
	本剤 5 mg 群	196	32.1 (63)	11.2 [2.6, 19.9]
	本剤 10 mg 群	197	38.1 (75)	17.2 [8.3, 26.0]
sSE	プラセボ群	196	17.9 (35)	
	本剤 5 mg 群	196	31.1 (61)	13.3 [4.9, 21.7]
	本剤 10 mg 群	197	30.5 (60)	12.6 [4.2, 21.0]
sTST	プラセボ群	196	36.7 (72)	
	本剤 5 mg 群	196	46.9 (92)	10.2 [0.5, 19.9]
	本剤 10 mg 群	197	53.3 (105)	16.6 [6.9, 26.3]
sWASO	プラセボ群	196	15.3 (30)	
	本剤 5 mg 群	196	23.0 (45)	7.7 [-0.1, 15.4]
	本剤 10 mg 群	197	25.4 (50)	10.1 [2.2, 18.0]

a) 単位：%（例数）

b) 単位：%、二項分布の正規近似により算出された。

なお、本剤の臨床試験において、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群の安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。

以上より、通常用量は 5 mg とし、患者の状態に応じて 10 mg に増量可能とすることが適切と考えた。また、「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン 2013 年改訂版」（厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」

33) 臨床的に意義のある閾値（治験薬投与後のベースラインからの差）として、sSL は 20 分、sSE は 10%、sTST は 30 分、sWASO は 30 分と定義し（J Clin Sleep Med 2017; 13: 307-49）、達成した被験者をレスポンドーと定義した。

および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ編）では、症状が改善した場合などは状況に合わせて減量を心がけ、可能な限り休薬をめざすこととされていることから、症状により 1 日 1 回 10 mg を超えない範囲で適宜増減できることとした。

機構は、以下のように考える。

301 試験における用法・用量の規定、並びに得られた有効性及び安全性の成績等を踏まえると、本剤の通常用量を 5 mg とすることに問題はない。ただし、302 試験において、本剤 10 mg 群において、傾眠の発現割合が本剤 5 mg 群と比較して高くなる傾向が認められており（7.R.2 参照）、本剤 10 mg 群でレム睡眠潜時の短縮が認められること等を踏まえると（7.R.1.2 参照）、安易に増量は行うべきでない。したがって、10 mg への増量については慎重に判断すべきであり、5 mg で効果不十分で、10 mg に増量しても安全性に問題がないと考えられる場合にのみ、1 日 1 回 10 mg の投与とすることが適切である。

なお、増量する場合は、傾眠等の副作用が増加することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこととし、症状の改善に伴って減量に努める旨を注意喚起する必要がある。また、臨床試験において、他の不眠症治療薬と併用した際の、有効性及び安全性は検討されていない旨を注意喚起する必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、現時点までに得られている臨床試験成績及び本剤の薬理作用を踏まえ、使用実態下における睡眠時随伴症、ナルコレプシー症状、睡眠時麻痺、自殺念慮及び自殺行動、薬物乱用の発現状況を確認することを主な目的とした一般使用成績調査を計画している。

機構は、申請者の対応に問題はないと考えるが、製造販売後調査の計画を含めた医薬品リスク管理計画の具体的な内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は不眠症患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考え。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと

考える。

以上

審査報告（2）

令和7年7月4日

申請品目

[販 売 名] ボルズィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ボルノレキサント水和物
[申 請 者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年9月12日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した有効性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

本剤の安全性について、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 自動車の運転等危険な機械の操作に関する注意喚起の方策について、機構の方針に異論はない。自動車運転技能への影響を評価した207試験で本剤投与9時間後に試験したことを以て、運転させないように注意喚起する投与後時間を「9時間後」までに区切る設定とすることが妥当とする明確な根拠はないことから、本剤投与後の経過時間にかかわらず、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には、十分留意するよう注意喚起することが適切である。ただし、類薬では自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起されており、本剤の注意喚起の背景として、①不眠症に対する睡眠衛生指導が適切になされ、かつ本剤を就寝前に投与し、十分に睡眠時間を確保されることが前提であること、②本剤の不眠症患者を対象に実施した301試験及び302試験において傾眠等が認められており、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないことが重要であることを、医師及び患者にそれぞれ適切に情報提供し、注意喚起の内容を患者が理解したことを確認の上で本剤が投与されるよう徹底することが重要である。

機構は、以上の専門協議における議論を踏まえ、本剤の添付文書における注意喚起及び資材等による適切な情報提供を申請者に求めたところ、いずれも適切に対応されたため、これを了承した。

1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 中等度の肝機能障害を有する患者における血漿中ボルノレキサント濃度の上昇の程度は、中程度のCYP3A阻害剤を併用した場合の血漿中ボルノレキサント濃度の上昇と同程度であり、不眠症患者を対象とした203試験、301試験及び302試験において、本剤10mgが投与された被験者の安全性が確認されたものの1例のみであることを踏まえると、中程度のCYP3A阻害剤を併用した場合と同様に、1日1回2.5mgとする旨を添付文書等で注意喚起する必要はないか再検討することが望ましい。

機構は、以上の専門協議での議論を踏まえ、肝機能障害を有する患者における曝露の上昇の程度と、曝露が上昇した場合に懸念される有害事象等を踏まえ、中等度の肝機能障害を有する患者における用量について再度説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答し、機構はこれを了承した。

- 中等度の肝機能障害を有する患者における用量は、203試験、301試験及び302試験において本剤10mgが投与された1例の安全性に加え、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した第I相試験(TS142-303試験)において、中等度の肝機能障害患者に本剤5mgを投与した際の安全性に大きな問題がなかったことも踏まえ、5mgを超えないこととする旨の注意喚起が当初は適切と考えた。ただし、不眠症患者を対象とした臨床試験における肝機能障害を有する患者における安全性情報は限られていること、本剤の曝露が上昇した場合、傾眠等の発現リスクが高くなることを考慮し、中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の用量として1日1回2.5mgとする旨を添付文書にて注意喚起することとする。

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議では、本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告(1)に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、製造販売後調査では傾眠も含めて情報収集することが適切との意見が出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表49に示す安全性検討事項を設定すること、表50に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表51に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表49 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表50 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
---------------	-------------

・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査	・ 医療従事者向け資材の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、提供 ・ 市販直後調査による情報提供
--	--

表 51 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	不眠症患者
観察期間	最長 24 週
予定症例数	450 例
主な調査項目	・ 患者背景（生年月日、性、体重、治療区分（入院・外来）、不眠症の罹患期間等） ・ 不眠症に対する前治療薬 ・ 本剤の投与状況（1 日投与量、投与期間、変更・中止理由等） ・ 併用薬の有無及び併用理由等 ・ 本剤投与期間中の睡眠状況 ・ 有害事象等（事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

不眠症

[用法・用量]

通常、成人にはボルノレキサントとして 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSST	Digit Symbol Substitution Test	数字符号置換検査
DTA	Differential thermal analysis	示差熱分析
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HDL	High density lipoprotein	高密度リポ蛋白質
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Concentration which results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	－	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH S1 ガイドライン	－	「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイドラインについて」(平成 9 年 4 月 14 日付け薬審第 315 号)
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K _I	Inhibition concentration causing half-maximal inactivation	最大不活化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k _{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活化速度定数
KSS	Karolinska sleepiness scale	カロリンスカ眠気尺度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク質
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による補完法
LPS	Latency to persistent sleep	持続睡眠潜時
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル

OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
OX1R	Orexin receptor type 1	オレキシン 1 受容体
OX2R	Orexin receptor type 2	オレキシン 2 受容体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
PTP	Press Through Packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
ROS	Reactive oxygen species	活性酸素種
SBE β CD	Sulfobutyl ether β -cyclodextrin	—
SDS	Sheehan disability scale	シーハン障害尺度
sSE	Subjective sleep efficiency	主観的睡眠効率
sSL	Subjective sleep latency	主観的睡眠潜時
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake time after sleep onset	主観的中途覚醒時間
t _{1/2}	Half life	半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
201 試験	—	国内第Ⅱ相試験（TS142-201 試験）
203 試験	—	国内第Ⅱ相試験（TS142-203 試験）
207 試験	—	自動車運転技能評価試験（TS142-207 試験）
208 試験	—	国内第Ⅰ相試験（TS142-208 試験）
301 試験	—	国内第Ⅲ相試験（TS142-301 試験）
302 試験	—	国内第Ⅲ相試験（TS142-302 試験）
本剤	—	ボルズィ錠
本薬	—	ボルノレキサント水和物