ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

大正製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 9
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 薬理学的分類 9
2.5.1.2 不眠症の臨床的及び生理学的側面 9
2.5.1.3 不眠症治療の現状 10
2.5.1.4 本剤開発の意義 12
2.5.1.5 臨床開発計画 13
2.5.1.6 規制当局による助言 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1 製剤開発の経緯 19
2.5.2.2 臨床試験に使用した製剤の関連性及び生物学的同等性 19
2.5.2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響 19
2.5.2.4 生体試料中の薬物濃度測定 19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 薬物動態 20
2.5.3.2 用量比例性 21
2.5.3.3 蓄積性 21
2.5.3.4 薬物動態の内因性要因による影響 21
2.5.3.5 薬物動態の外因性要因による影響 23
2.5.3.6 薬力学及びその他の安全性評価 25
2.5.3.7 曝露-反応関係 26
2.5.3.8 臨床薬理に関する結論 26
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験 28
2.5.4.2 有効性評価計画 28
2.5.4.3 統計解析手法 31
2.5.4.4 対象集団の背景 31
2.5.4.5 有効性の結果 32
2.5.4.6 効果の臨床的意義 39
2.5.4.7 有効性の結論 43
2.5.5 安全性の概括評価 44
2.5.5.1 安全性の評価方法 44
2.5.5.2 有害事象 45
2.5.5.3 臨床検査値の評価 51
2.5.5.4 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 51
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 52

2.5.5.6 市販後データ 63
2.5.5.7 安全性に関する結論 63
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 64
2.5.6.1 治療の背景 64
2.5.6.2 ベネフィット 64
2.5.6.3 リスク 68
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 69
2.5.7 参考文献 70

表

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ 13
表 2.5.1-2 対面助言一覧 15
表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験一覧 28
表 2.5.4-2 有効性評価項目（201、203、301 及び 302 試験） 30
表 2.5.4-3 2 週間投与時の sSL（FAS）（301 試験） 33
表 2.5.4-4 単回投与時の LPS（FAS）（201 試験） 33
表 2.5.4-5 2 週間投与時の sSE、sTST 及び sWASO（FAS）（301 試験） 35
表 2.5.4-6 単回投与時の SE、TST、WASO の結果（FAS）（201 試験） 36
表 2.5.4-7 年齢区分別の sSL（FAS）（301 及び 302 試験） 38
表 2.5.4-8 年齢区分別の sSE（FAS）（301 及び 302 試験） 38
表 2.5.4-9 併存疾患有無別の sSL（FAS）（302 試験） 39
表 2.5.4-10 併存疾患有無別の sSE（FAS）（302 試験） 39
表 2.5.4-11 AASM 診療ガイドラインと 201 試験との比較（客観的評価） 40
表 2.5.4-12 他剤メタアナリシス論文での他剤と本剤の有効性比較（301 試験、主観的評価） 41
表 2.5.4-13 長期投与時の sTST（FAS）（302 試験） 42
表 2.5.4-14 長期投与時の LSEQ（FAS）（302 試験） 42
表 2.5.5-1 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（201 試験） 46
表 2.5.5-2 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合） 47
表 2.5.5-3 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（302 試験） 47
表 2.5.5-4 特に関心のある有害事象の定義 49
表 2.5.5-5 開眼時の実効値面積（薬力学解析対象集団）（305 試験） 61

図

図 2.5.5-1　SDLP のプラセボ群との差（薬力学解析対象集団）（207 試験） 60

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AASM	American Academy of Sleep Medicine	米国睡眠医学会
AHI	Apnea Hypopnea Index	無呼吸低呼吸指数
AUC	area under the plasma concentration-time curve/ area under the blood concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積／血液中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(unbound)}$	AUC adjusted by unbound fraction	非結合型 $AUC_{0-\infty}$
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC from time 0 to time of the last quantifiable concentration	定量可能な最終時点までの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数［体重(kg)／身長$(m)^2$］
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	ベンゾジアゼピン退薬症候質問票
$C_{av,ss}$	average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement	医師の改善度の印象
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity	医師の重症度の印象
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration/ maximum blood concentration	最高血漿中濃度／最高血中濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{max\ (unbound)}$	C_{max} adjusted by unbound fraction	非結合型 C_{max}
$C_{9h,ss}$	plasma concentration at 9 hours after administration at steady state	定常状態における投与後 9 時間の血漿中濃度
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
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DORA	dual orexin receptor antagonist	－
DS	driving simulator	運転シミュレータ
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神障害の診断・統計マニュアル
DSST	Digit Symbol Substitution Test	数字符号置換検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FSS	Fatigue Severity Scale	疲労重症度スケール
GABA	γ(gamma)-aminobutyric acid	ガンマアミノ酪酸
HDL	high density lipoprotein	高密度リポ蛋白質
HLT	high level term	MedDRA の高位語
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	国際疾病分類
ICSD	International Classification of Sleep Disorders	睡眠障害国際分類
ISI	Insomnia Severity Index	不眠重症度質問票
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDL	low density lipoprotein	低密度リポ蛋白質
LOCF	last observation carried forward	－
LPS	latency to persistent sleep	持続睡眠潜時
LSEQ	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire	リーズ睡眠評価アンケート

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
MATE	multidrug toxic compounds extrusion	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定による混合効果モデル
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	反復睡眠潜時検査
NAW	number of awakenings	中途覚醒回数
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
OX_1	Orexin type 1	オレキシン 1 型
OX_2	Orexin type 2	オレキシン 2 型
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PSG	polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
PT	preferred term	MedDRA の基本語
PVT	psychomotor vigilance task	－
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction method	Fridericia 補正法で補正した QT 間隔
REM	rapid eye movement	急速眼球運動
RL	REM latency	レム睡眠潜時
RT	reaction time	反応時間
SD	standard deviation	標準偏差
SDLP	standard deviation of lateral position	車線からのずれの標準偏差
SDS	Sheehan disability scale	シーハン障害尺度
SE	sleep efficiency	睡眠効率
SF-12	Short-Form 12-item health survey	12 問短答式健康調査票
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
sNAW	subjective number of awakenings	主観的評価による中途覚醒回数
SOC	system organ class	MedDRA の器官別大分類
SpO_2	saturation of percutaneous oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
sSE	subjective sleep efficiency	主観的評価による睡眠効率
sSL	subjective sleep latency	主観的評価による睡眠潜時
sTST	subjective total sleep time	主観的評価による総睡眠時間
sWASO	subjective wake time after sleep onset	主観的評価による中途覚醒時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration/ time to maximum blood concentration	最高血漿中濃度到達時間／最高血中濃度到達時間
TST	total sleep time	総睡眠時間
VAS	Visual Analog Scale	視覚的評価スケール
WASO	wake time after sleep onset	中途覚醒時間

試験略名一覧

試験略名	治験の標題（治験実施計画書番号）
第Ⅰ相単回投与試験（101 試験）	TS-142 の健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（単回投与）（TS142-101）
第Ⅰ相反復投与試験（102 試験）	TS-142 の健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（反復投与）（TS142-102）
前期第Ⅱ相試験（201 試験）	TS-142 の不眠障害患者を対象とした前期第Ⅱ相臨床試験（TS142-201）
高齢者反復投与試験（202 試験）	TS-142 の健康成人及び健康高齢者を対象とした臨床薬理試験（反復投与）（TS142-202）
後期第Ⅱ相試験（203 試験）	TS-142 の不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（TS142-203）
イトラコナゾール併用試験（205 試験）	TS-142 の健康成人を対象とした薬物相互作用試験（イトラコナゾール併用）（TS142-205-01）
マスバランス試験（206 試験）	TS-142 の健康成人を対象としたマスバランス試験（TS142-206）
運転技能評価試験（207 試験）	TS-142 の健康成人及び健康高齢者を対象とした運転シミュレータによる自動車運転技能評価試験（TS142-207）
呼吸機能障害患者試験（208 試験）	TS-142 の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした臨床薬理試験（TS142-208）
QT/QTc 評価試験（209 試験）	TS-142 の健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（TS142-209）
第Ⅲ相試験（301 試験）	TS-142 の不眠障害患者を対象とした第Ⅲ相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（TS142-301）
長期投与試験（302 試験）	TS-142 の不眠障害患者を対象とした多施設共同無作為化非盲検長期投与試験（TS142-302）
肝機能障害患者試験（303 試験）	TS-142 の肝機能障害患者を対象とした非盲検薬物動態試験（TS142-303）
最終製剤薬物動態試験（304 試験）	TS-142 の健康成人を対象とした最終製剤の食事の影響検討試験（TS142-304）
持ち越し効果評価試験（305 試験）	TS-142 の健康高齢者を対象とした持ち越し効果評価試験（TS142-305）
外国単回反復投与試験（US101 試験）	A randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending and repeated dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of TS-142 administered orally to healthy male and female participants（TS142-US101）

用語の定義

用語	定義
Lapses	305 試験以外：刺激提示後の反応時間が 500 ms より大きい回数 305 試験：刺激提示後の反応時間が 500 ms 以上であった回数
M1	ボルノレキサントの代謝物（活性を有する代謝物）
M3	ボルノレキサントの主要代謝物（活性を有する代謝物）
ボルノレキサント水和物	本剤の原薬名 濃度及び投与量は、ボルノレキサント（無水物）換算量としている
ボルノレキサント	原薬の無水物
終了時	治験薬［201、203 及び 301 試験では、治療期（二重盲検）の治験薬］初回投与より後の最終評価、観察、検査の実施時期［治療期（単盲検）、追跡調査を除く］ この時点の解析結果は LOCF を行っている
治療期 1（単盲検）	302 試験の治療期（単盲検）のうち治療期 1（非盲検）26 週間後の 1 週間のプラセボ投与期間を「治療期 1（単盲検）」と示す
治療期 2（単盲検）	302 試験の治療期（単盲検）のうち治療期 2（非盲検）26 週間後の 1 週間のプラセボ投与期間を「治療期 2（単盲検）」と示す

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ボルノレキサント水和物は大正製薬株式会社が新規に創製した OX_1 及び OX_2 受容体に対して選択的に作用するアンタゴニスト（DORA）である。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[1,2,3,4]。ボルノレキサントはこの刺激を遮断することで、過剰な覚醒から睡眠への移行を促すことを期待して開発された。

2.5.1.2 不眠症の臨床的及び生理学的側面

不眠症とは眠る機会や環境が適切であるにもかかわらず、睡眠の開始と持続、安定性、あるいは質に持続的な障害が認められ、その結果、何らかの日中の障害をきたしている状態とされている[5]。現在、臨床現場で使用されている不眠症の主な診断基準は ICSD-3、DSM-5、ICD-11 のように複数存在するものの、これらは概ね整合性がある[6]。また、前版（ICSD-2、DSM-IV-TR、ICD-10）ではいずれも「不眠症」とされていた診断名が最新版では「不眠障害」と変更されたが、基本的には同義で用いられている。一方で、前版では「精神生理性不眠症及び特発性不眠症」（ICSD-2）、「原発性不眠症」（DSM-IV-TR）、F51.0「非器質性不眠症」（ICD-10）といった他の疾患や病態が原因でない不眠（いわゆる原発性不眠）と、「薬剤または物質による不眠症・身体疾患による不眠症及び精神疾患による不眠症」（ICSD-2）、「他の精神疾患に関連した不眠症・一般身体疾患による睡眠障害及び物質誘発性睡眠障害」（DSM-IV-TR）、G47.0「睡眠の導入および維持の障害［不眠症］」（ICD-10）といった他の疾患や病態が原因である不眠（いわゆる二次性不眠）に区別されていたが、最新版ではいずれもこれらを区別することなく「不眠障害」と診断することとされている。そのため、本 CTD でも不眠症と不眠障害は同義として扱い、また、いわゆる原発性不眠症や二次性不眠は前版の診断基準における区分として扱う。

ICSD-3 及び DSM-5 の診断基準を満たす不眠症の有病率はそれぞれ 14.0 及び 7.9～10.8%と報告されている[7,8,9]。不眠症状には 3 つのタイプ（入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒）があり、患者の多くは複数タイプの症状を重複して発現する。各タイプの割合は、日本人勤労者 43,092 例を対象とした大規模睡眠質問疫学調査によると、入眠困難が男性で 6.6%及び女性で 9.1%と最も多く、睡眠維持困難及び早朝覚醒はそれぞれ男性で 4.2 及び 4.3%、女性で 4.7 及び 3.2%とされている[10]。症状が 3 カ月持続する場合、慢性不眠障害と診断され、不眠障害の約半数は慢性の経過をたどり[11]、その後は緩解しても再発しやすい[12]。

不眠症の病態形成には様々な因子が寄与すると考えられている。遺伝[13,14]、加齢[15]、ストレス[16]、併存疾患を有すること[15]、などが不眠の素因や増悪因子となり、不眠症状が生じると考えられる。さらに、すぐに寝付けない不安や恐怖を繰り返し経験することで睡眠妨害学習が形成され、遷延因子となり、慢性的な不眠症の病態が形成されることが指摘されている[17]。

不眠の生理学的なメカニズムは十分には解明されていないが、過覚醒及び概日リズム不全がその要因として挙げられている[18]。不眠症患者が過覚醒状態であることを示唆する報告として、コルチゾール（日中に血中濃度が高く夜間に低いパターンを示し、ストレスなどで濃度が上昇するホルモンの一種）が不眠を呈さない対照群に比べ昼夜いずれにおいても有意に上昇していることや[19]、睡眠移行時の心拍の低下が健康成人に比べ有意に小さいこと[20]、FDG-PET 検査において睡眠移行時の糖代謝（神経活動の指標）低下の度合いが小さい脳部位が複数認められたり、逆に覚醒時に糖代謝が増大している脳部位が認められたりすること[21]などが挙げられる。さらに、慢性不眠症患者群では不眠を呈さない対照被験者に比べ主観的な日中の眠気は強いと想定されるにもかかわらず、昼間に実施される MSLT の睡眠潜時が長い[22]などの知見も得られている。また、概日リズム不全を原因とした不眠の発現に関しては、ヒトには 24 時間より長い周期の体内時計（概日リズム）が内在しており[23]、環境刺激を用いて地球の 1 日 24 時間の周期と同期させて概日リズムに合わせて睡眠をとるが、概日リズムの異常や概日リズムに合わない睡眠タイミングなどが[24,25]原因として挙げられる。

不眠は身体及び精神の多岐にわたって影響を及ぼし、患者の精神的なストレスとなって QOL を低下させるだけではなく、高血圧[26]、糖尿病[27]、うつ病[28,29]、不安障害[30]、アルツハイマー型認知症[31]などの他の疾患の発症リスクを高める。また、不眠は認知機能の低下[32]、交通事故[33]や職場などの日常生活における負傷[34]の原因にもなり得る。さらに、日本における睡眠障害の経済損失は年間 3 兆円を超えると推計されており[35]、個人の生活だけでなく社会としても大きな負荷となっている。

2.5.1.3 不眠症治療の現状

国内では「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」[36]にて不眠症の治療アルゴリズムが示されている。この中では治療を要すると判定された患者に対しては睡眠衛生指導（生活リズムの見直し、就床時間近くのカフェインや喫煙などの制限など）を行い、さらに不眠症治療薬の高用量・多剤併用、長期服用に陥りやすいハイリスク群であるかを留意した上で薬物療法を行うこととされている。薬物療法が十分に奏功しない場合にはセカンドラインとして薬物療法に加え非薬物療法である不眠症に対する認知行動療法も併せて行うステップに進むこととされている一方、状況が許す限り、できるだけ早期から認知行動療法の心理的・行動的介入も活用することも推奨されている[36]。

非薬物療法の中心である認知行動療法は、刺激制御法や睡眠制限法などを組み合わせた治療法である。刺激制御法では眠くなったとき以外は寝室から離れるように指導し、睡眠環境と眠れないことの条件付けを断ち切ることを狙う。睡眠制限法では、睡眠日誌の睡眠効率（臥床時間あたりの総睡眠時間の割合）などに基づいて就床・起床時刻を規定し、臥床時間の長さを制限することで不眠の改善を狙う。認知行動療法はメタ解析によって入眠潜時や睡眠効率といった睡眠パラメータに対して有効性は検証されているものの[37]、医療現場の人員不足などから認知行動療法の十分な実施ができていない状況である。また、認知行動療法によって日中の眠気や認知機能が悪化する報告や[38,39]、治療セッション途中での脱落率が高いとの指摘もあり[40]、適用には注意を要す

る治療法でもある。2023 年 2 月 15 日には、医師が行う認知行動療法の支援を行うものとしてサスメド株式会社より不眠障害治療用プログラム（販売名：サスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリ）が医療機器として承認されており、薬物療法に比べ、ベネフィット・リスクに優れた治療法となることが期待されている[41]。一方、不眠障害治療用プログラムは終夜 PSG を用いて睡眠に対する生理的作用が評価されていないこと、長期使用における有効性が示されていないこと、二次性不眠症患者に対する有効性が示されていないといった課題も挙げられている。

このような非薬物療法の現状から、不眠症に対する薬物療法は依然として必要と考えられる。以下に、国内で主に使用されている不眠症治療薬（ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン受容体作動薬、並びにオレキシン受容体拮抗薬）について、特徴及び懸念点を示す。

(1) ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤

ベンゾジアゼピン（これに類する骨格を有するベンゾジアゼピン系化合物群を含む）及びこれとは異なる骨格を有する非ベンゾジアゼピン系化合物群は、$GABA_A$受容体のベンゾジアゼピン結合部位などに結合し、GABA による抑制作用を増強することで催眠作用のほか、一部の薬剤では抗不安作用や抗てんかん作用も示す。消失半減期に応じて薬効持続時間が異なり、一般的に超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型、長時間作用型に分類される[36]。いずれも不眠に対する有効性が示され[42]、国内の就労者及びその家族を対象とした 2018～2019 年のデータでは、不眠に対する新規の睡眠薬の処方はベンゾジアゼピン系が 32.1%、非ベンゾジアゼピン系が 40.2%と高率であった[43]。一方、これらの薬剤では睡眠関連異常行動（十分に覚醒していない状態での歩行や自動車運転などの行動惹起）[44]、健忘[45]、転倒[46]・骨折リスク[47]や自動車運転事故リスクの増加[48]などが指摘されており、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン[49]では全てのベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤が「特に慎重な投与を要する薬物リスト」に含まれている。また、認知症疾患診療ガイドライン[50]においても認知症における睡眠障害に対してベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用は推奨されないと位置づけられている。

また、急激な減薬や中止により反跳性不眠（薬剤の中止に伴って不眠症状が治療開始前より強くなること）、退薬症候（薬剤の中止に伴って不眠症状に加えて筋緊張やけいれんなどの新たな症状が出現すること）などの副作用が発現しうることも指摘されている[51]。これらの症状は同薬剤の服用再開により速やかに回復することから、症状発現の回避のため長期使用となる傾向があり、その結果として依存の形成が懸念されている。このことから漫然とした継続投与による長期使用を避ける旨の通知（「使用上の注意」改訂について（平成 29 年 3 月 21 日、薬生安発 0321 第 1 号））の発出や、保険診療においては殆どの薬剤で 30 又は 90 日の処方制限が設けられるなどの処置が施されているが[43]、国内の実態としてはベンゾジアゼピン系薬剤を 3 カ月以上、1 年以上、8 年以上処方された割合はそれぞれ 35.8、15.2、4.9%に上るとの調査結果がある[52]。反跳性不眠や退薬症候を回避するため、4～8 週をかけて毎週半量化する、又は 2 週間ごとに 10～25%減量するなどが適切な方法として受け入れられている[51]。

(2) メラトニン受容体作動薬

メラトニン受容体作動薬はメラトニン受容体のうち MT_1 及び MT_2 受容体に作用し、睡眠誘発作用を示す。依存性や退薬症候など、ベンゾジアゼピン系薬剤で認められる副作用が生じるリスクが小さく、AASM の診療ガイドライン[42]においてベネフィットがリスクを上回ると評価されている。一方、効能・効果が不眠症における入眠困難の改善に留まり[53]睡眠維持の改善のために処方することができないこと、自動車運転技能評価試験ではプラセボ群と比較して有意なふらつきの増加が認められること[54]などが使用する上での懸念点として挙げられる。

(3) オレキシン受容体拮抗薬

神経ペプチドであるオレキシン A 及びオレキシン B が結合する OX_1 及び OX_2 受容体に同程度の拮抗作用を示す薬剤（スボレキサント）[55]と OX_2 受容体に対する拮抗作用が相対的にやや強い薬剤（レンボレキサント）[56]が国内外において承認されている。いずれの薬剤も入眠困難及び睡眠維持困難のどちらにも有効性を示す。ベンゾジアゼピン系薬剤で懸念される反跳性不眠や退薬症候といった副作用の懸念が小さいと考えられているが、睡眠時麻痺の他、悪夢障害などのレム睡眠に関連した睡眠時随伴症の副作用の懸念がある。また、既存の薬剤は消失半減期が一般的な睡眠時間と同程度かそれ以上に長く[57,58]、投与翌日の傾眠の発現[59,60]も懸念されている。

いずれの分類の不眠症治療薬でも、作用の発現は体内の薬物濃度と相関すると想定されることから、消失半減期の長い薬剤では投与翌日の持ち越し効果が発現する懸念が払拭できず、自動車運転技能や注意機能の低下及び転倒などが発現する可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤を服用したときに致死的な交通事故を引き起こすオッズ比は、服用しないときに比べて 65 倍になるとの研究報告[48]がある。また、転倒に伴う死者数は、交通事故死者数よりも多いとされており[61,62]、入院に至るほどの転倒の発生リスクはベンゾジアゼピン系薬剤の服用により有意に増加するとの研究報告もある[63]。これらの報告から、睡眠薬の持ち越し効果が発現した際の影響はときとして非常に大きいと考えられる。

このように、現在の不眠症治療薬には懸念点が残されており、十分な有効性が期待でき、既存薬で問題となる副作用の懸念が小さい不眠症治療薬が求められている。

2.5.1.4 本剤開発の意義

ボルノレキサント水和物は、大正製薬株式会社が創製したオレキシン受容体拮抗作用を有する新規化合物である。オレキシン神経系は正常な睡眠・覚醒パターンの維持・制御に重要な役割を果たしていると考えられており[64]、オレキシン受容体拮抗物質は新しい作用機序の不眠症治療薬として有用性が示されている。

既存の不眠症治療薬では投与翌日の持ち越し効果、依存形成及び反跳性不眠等の副作用が問題となっており、これらの副作用を回避した薬剤が求められている。なかでも、投与翌日の持ち越し効果は自動車運転技能等の低下にもつながるため、現在国内で承認されている全ての不眠症治療薬は持ち越し効果の懸念から、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注

意することが添付文書に記載されている。持ち越し効果は体内の薬物濃度が起床後にも一定以上の水準で維持されることにより発現すると考えられるため、不眠症治療薬の開発にあたり短半減期の薬剤が必要と考えた。

不眠症治療薬の創薬戦略として、化合物の脂溶性を低減させることで分布容積の低減を図り、消失半減期の短縮を目指した。一方で、脂溶性の低減はオレキシン受容体阻害作用の低減にもつながるため、強い阻害作用を維持しつつ脂溶性を低減するために、化学構造の最適化を検討した。その結果、オキサアジナン環の導入により脂溶性の低減と高活性の両立を達成した本剤を見出した[65]。本剤は、ラットの入眠潜時を有意に短縮し、レム睡眠及びノンレム睡眠の総和である総睡眠量を有意に増加させた。また、ラット及びイヌの薬物動態試験で吸収が速く血中からの消失が速やかであった。これらのことから、本剤は不眠症治療薬として不眠症状を改善し、さらに短半減期という特徴を有し投与翌日の持ち越し効果を生じるリスクが低い薬剤であることが期待された。

以上から、本剤を開発する意義は大きいと考え、臨床開発を進めた。

2.5.1.5　臨床開発計画

本剤の臨床開発は、「「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、薬食審査発 1213 第 1 号）」（以下、睡眠薬臨床評価ガイドライン）に基づき実施した。また、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言で開発方針や試験計画の妥当性を随時確認の上、開発を進めた。

2.5.1.5.1　臨床データパッケージ

本剤の臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

国内で実施した全ての試験［第Ⅰ相試験：2 試験、第Ⅱ相試験：2 試験、第Ⅲ相試験：2 試験（検証的試験、長期投与試験）、臨床薬理試験：9 試験］を評価資料とし、海外で実施した試験（1 試験）を参考資料とした。なお、長期投与試験（302 試験）は、申請時には各被験者の 26 週時点のカットオフデータを、申請後に 52 週時の試験成績を提出した。

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ

試験	試験の目的	試験デザイン	例数 [a)]	投与期間	用量
第Ⅰ相試験					
第Ⅰ相 単回投与試験 （101 試験）	単回投与（朝投与）時の薬物動態、安全性、食事の影響	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	32	単回	1、3、10、30 mg、 プラセボ
第Ⅰ相 反復投与試験 （102 試験）	反復投与（就寝前投与）時の薬物動態、安全性、薬力学	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	24	7 日間	10、20、30 mg、プラセボ

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン	例数 a)	投与期間	用量
第Ⅱ相試験					
前期第Ⅱ相試験（201 試験）	有効性、安全性（用量反応性）	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 期クロスオーバー	24	単回/期	5、10、30 mg、プラセボ
後期第Ⅱ相試験（203 試験）	有効性、安全性（用量反応性）	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	179	2 週間	2.5、5、10 mg、プラセボ
第Ⅲ相試験					
第Ⅲ相試験（301 試験）	有効性、安全性（優越性の検証）	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	590	2 週間	5、10 mg、プラセボ
長期投与試験（302 試験）	長期投与時の安全性、有効性	非盲検、無作為化	367	26 週間 52 週間	5、10 mg
臨床薬理試験（健康成人／健康高齢者）					
最終製剤薬物動態試験（304 試験）	最終製剤での薬物動態、食事の影響	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー	12	単回/期	10 mg
マスバランス試験（206 試験）	体内での物質収支の把握	非盲検	6b)	単回	7.5 mg
高齢者反復投与試験（202 試験）	健康成人及び健康高齢者での薬物動態、安全性、薬力学	step 1（健康成人）：非盲検 step 2（健康高齢者）：二重盲検、無作為化、プラセボ対照	23b)	7 日間	step 1：20 mg step 2：20 mg、プラセボ
イトラコナゾール併用試験（205 試験）	併用時の薬物動態（DDI）、安全性	非盲検 1 群 2 期固定順序	10b)	単回/期	併用時：1 mg 非併用時：5 mg
運転技能評価試験（207 試験）	投与翌朝の自動車運転技能への影響	二重盲検、無作為化、プラセボ・陽性対照、4 期クロスオーバー	61	8 日間/期	10、20 mg、プラセボ、ゾピクロン 7.5 mg
QT/QTc 評価試験（209 試験）	QTc に与える影響	二重盲検、無作為化、プラセボ・陽性対照、4 期クロスオーバー	59	単回/期	10、30 mg、プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg
持ち越し効果評価試験（305 試験）	投与翌朝の持ち越し効果	二重盲検、無作為化、プラセボ・陽性対照、4 期クロスオーバー	16	単回/期	5、10 mg、プラセボ、ゾピクロン 7.5 mg
臨床薬理試験（特別な患者集団）					
肝機能障害患者試験（303 試験）	軽度・中等度肝機能障害患者での薬物動態、安全性	非盲検	26b)	単回	5 mg
呼吸機能障害患者試験（208 試験）	軽度閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者での呼吸機能への影響	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー	46	単回/期	10 mg、プラセボ
海外で実施した試験（参考資料）					
外国単回反復投与試験（US101 試験）	単回投与（朝投与）時及び反復投与（就寝前投与）時の薬物動態、安全性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	28	単回 7 日間	単回：10、30 mg、プラセボ 反復：20 mg、プラセボ

a)：無作為化例数

b)：治験薬投与例数

2.5.1.6　規制当局による助言

本剤の臨床開発に際して、表 2.5.1-2 に示す対面助言を行い、機構より助言を得た。

表 2.5.1-2　対面助言一覧

相談区分	受付番号	実施日	相談項目
[redacted]相談	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 2. 3.
[redacted]相談	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
[redacted]相談	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 2. 3.
[redacted]相談	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1. 2. 3. 4.
[redacted]相談	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 2.
[redacted]相談	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 2.
[redacted]相談	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 2. 3. 4. 5.

2.5.1.6.1　[redacted]相談（[redacted]）

[redacted]試験の開始に先立ち、[redacted]について相談し、主に以下の助言を得た。

・ 本剤の自動車運転等に対する適切な注意喚起及び情報提供が必要であることから、[redacted]も踏まえて検討する必要があると考える。[redacted]までに[redacted]すべきと考える。

・ [redacted]が望ましいことから、[redacted]することが適切と考える。

・ [redacted]する必要があると考える。また、[redacted]を実施する必要があると考える。

・ [redacted]試験では、[redacted]する必要があると考える。

以上の助言を踏まえ、臨床試験パッケージを再考し、試験計画を策定した。また、[redacted]に関しては[redacted]相談で改めて議論することとした。

2.5.1.6.2 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談での議論を踏まえ、[redacted]運転技能評価試験の試験方法の妥当性について相談し、以下の助言を得た。

・ 睡眠薬の開発では、[redacted]を検討することが必要と考える。

・ 相談者から提示された[redacted]は、[redacted]受け入れることは困難と考える。

以上の助言を踏まえ、米国 FDA のガイダンス[67]を参考に日本人健康成人を対象としたドライビングシミュレータを用いた自動車運転技能評価系を確立した[68,69]。その後、本剤の自動車運転技能への影響を検討するために、本評価系を用いて運転技能評価試験（207 試験）を第Ⅲ相試験の開始前に実施した。

2.5.1.6.3 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談での助言を踏まえ再考した臨床試験パッケージに基づき、[redacted]について相談し、主に以下の助言を得た。

・ [redacted]試験では、[redacted]を[redacted]を用いて評価することが適切と考える。

・ [redacted]試験でも、[redacted]を用いて[redacted]する必要があると考える。

以上の助言を踏まえ、[redacted]試験及び[redacted]試験を実施した。

2.5.1.6.4 [redacted]相談（[redacted]）

それまでに実施した臨床試験結果及び対面助言を踏まえ、[redacted]について相談し、主に以下の助言を得た。

- [redacted]試験での[redacted]について、[redacted]は受入れ可能と考える。ただし、[redacted]は[redacted]することを検討すること。
- [redacted]を適切に評価するためには、[redacted]も用いて総合的に評価する必要があると考える。なお、本剤の投与対象が組入れられる臨床試験で、[redacted]を用いた評価が困難な場合には、[redacted]を評価するための臨床薬理試験を実施する必要があると考える。
- 不眠症治療薬では、承認申請時に[redacted]について臨床試験成績等に基づき説明する必要がある。
- [redacted]を[redacted]注意喚起や用量調節の根拠等に用いる場合には、当該戦略が受入れ可能か否かを判断するために、[redacted]を考慮する必要がある。したがって、[redacted]再度相談すること。

以上の助言を踏まえ、[redacted]試験は[redacted]を目標とし、[redacted]も用いて総合的に評価することとした。本剤の[redacted]については、[redacted]を臨床データパッケージに追加し、[redacted]への影響を評価することとした。また、[redacted]については、[redacted]改めて相談することとした。

2.5.1.6.5 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]について相談し、[redacted]とすることは受入れ可能との助言を得た。

2.5.1.6.6 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談での助言を踏まえ、[redacted]について改めて相談し、主に以下の助言を得た。

- [redacted]を医薬品の臨床開発又は臨床使用上の意思決定に用いる場合には、[redacted]や本剤の有効性及び安全性プロファイル等も考慮した上で、[redacted]を判断する必要がある。したがって、[redacted]

[redacted]は[redacted]試験（[redacted]試験）の成績等を踏まえ改めて検討する必要がある。

- [redacted]を評価することは受入れ可能である。また、[redacted]試験を実施しないことは受入れ可能である。

以上の助言を踏まえ、[redacted]ついては、[redacted]試験の成績を踏まえ改めて相談することとした。また、[redacted]は、[redacted]することとした。

2.5.1.6.7 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]試験の[redacted]について相談し、主に以下の助言を得た。

- [redacted]とすることは受入れ可能である。
- 本剤の効能及び効果を「不眠症」とすることを目指すのであれば、[redacted]することとしたことは、受入れ可能である。
- [redacted]試験の用量について、[redacted]試験計画を変更し、[redacted]を設定することは、異論はない。
- [redacted]試験の投与期間を[redacted]とする計画について、[redacted]本剤を[redacted]カ月投与した成績を得る必要があると考える。
- 申請時の本剤の用法用量として、[redacted]する予定であることを踏まえると、[redacted]したときの有効性及び安全性に関するデータを得ることが重要と考える。
- 提示された[redacted]注意喚起の根拠として用いることについて、異論はない。

以上の助言を踏まえ、[redacted]試験では、目標症例数は[redacted]として[redacted]例を設定し、さらに、[redacted]することとした。また、[redacted]の評価については、新たな臨床試験を実施せず、[redacted]を利用することとした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発の経緯

第Ⅰ相及び前期第Ⅱ相試験ではカプセル剤（1 及び 10 mg カプセル）を用いた。後期第Ⅱ相試験では錠剤（処方 A／2.5、5 及び 10 mg 錠）を、最終製剤薬物動態試験を含む第Ⅲ相で実施した試験では、[redacted]を行った錠剤（処方 B／2.5、5 及び 10 mg 錠）を用いた。申請製剤は、[redacted]錠剤（処方 C／2.5、5 及び 10 mg 錠）とした。

2.5.2.2 臨床試験に使用した製剤の関連性及び生物学的同等性

カプセル剤から錠剤（処方 A）への変更について、[redacted]であった。

錠剤（処方 A）から錠剤（処方 B）への変更について、溶出挙動の比較により生物学的同等性を検討した結果、処方 A と処方 B はいずれの含量（2.5、5 及び 10 mg 錠）でも生物学的に同等とみなせると判断した。

錠剤（処方 B）から錠剤（処方 C）への変更について、溶出挙動の比較により生物学的同等性を検討した結果、処方 B と処方 C はいずれの含量（2.5、5 及び 10 mg 錠）でも生物学的に同等とみなせると判断した。

個々の試験結果は 2.7.1.2.1 項に示す。

2.5.2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は、健康成人を対象とした最終製剤の食事の影響試験（304 試験、2.7.1.2.2.2 項）で検討した。本剤［錠剤（処方 B）］10 mg を、日本人健康成人男性を対象に絶食下及び食後に単回投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は絶食下投与と食後投与で大きな差は認められず、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は絶食下投与と比較して食後投与で 17%の増加であり、食事による本剤の曝露量の変化は小さいものと考えられた。しかし、t_{max} は食後投与で絶食下投与より 1 時間の遅延が認められたことから、本剤の効果の発現が遅延する可能性があると考えられ、使用上の注意として本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けることが妥当と考えた。

2.5.2.4 生体試料中の薬物濃度測定

本剤の臨床試験における未変化体及び代謝物のヒト血漿中及び尿中濃度は、LC-MS/MS を用いた下記の測定法を確立し測定した。

① 未変化体及び代謝物 M1 のヒト血漿中濃度の同時測定法
② 未変化体、代謝物 M1 及び M3 のヒト血漿中濃度の同時測定法
③ 未変化体及び代謝物 M1 のヒト尿中濃度の同時測定法

上記①～③の測定法における未変化体、M1 及び M3 の定量範囲は 0.1～100 ng/mL であった（2.7.1.1.4.1 項）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

国内で実施した健康被験者（健康成人及び健康高齢者）を対象とした 9 試験及び特別な患者集団（閉塞性睡眠無呼吸低呼吸患者及び肝機能障害患者）を対象とした 2 試験の臨床薬理試験を評価資料とし、本剤の薬物動態の特性、薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響並びに本剤の薬物動態と安全性に関わる薬力学との関係を評価した。これらの試験では、単回投与又は 7～8 日間の反復投与で用量は 1～30 mg を評価した。また、第Ⅰ～Ⅲ相試験で得られたデータを統合し、母集団薬物動態解析により本剤の薬物動態における共変量の影響を評価した。有効性については不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（203 試験）及び第Ⅲ相試験（301 試験）、安全性については不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（203 試験）、第Ⅲ相試験（301 試験）及び長期投与試験（302 試験）で得られたデータを統合し、曝露-反応解析を実施した。

2.5.3.1 薬物動態

本剤の薬物動態は未変化体及び血漿中主要代謝物で活性を有する M3 について評価した。M3 は主要代謝物であるが、血漿中 M3 の曝露量はボルノレキサント関連物質の総曝露量の 10%未満であった。

2.5.3.1.1 吸収

錠剤を使用した高齢者反復投与試験（202 試験）、QT/QTc 評価試験（209 試験）及び最終製剤薬物動態試験（304 試験）で健康成人に本剤 10～30 mg を絶食下、朝食後又は就寝前投与したときの血漿中未変化体の t_{max}（中央値）は 0.500～2.50 時間（202 試験は反復投与 1 日目の結果）であり、速やかに吸収された（2.7.2.3.1.1 項）。また、マスバランス試験（206 試験）で[^{14}C]TS-142 液剤を単回経口投与後、尿中に投与放射能の 82.4%が排泄されたことから吸収率は 82.4%以上と推定され、高い吸収性を示すと考えられた。

304 試験で食事による血漿中未変化体の C_{max} に大きな影響はなく、$AUC_{0-\infty}$ は 17%のわずかな増加であり、曝露量の変化は小さいと考えられた。しかし、t_{max} は 0.50 時間から 1.50 時間へ遅延したことから、食後投与では本剤の効果の発現が遅延する可能性があると考えられた。

2.5.3.1.2 分布

ボルノレキサント（ボルノレキサント水和物として 0.05～2 μg/mL）及び M3（0.05～10 μg/mL）のヒト *in vitro* 血漿蛋白結合率は高く、それぞれ 94.5～96.3%及び 94.7～97.3%であった（2.7.2.3.1.2 項）。ボルノレキサント及び M3 の血漿蛋白結合率は、それぞれの評価濃度範囲で変化しなかった。最終製剤 10 mg（最大臨床推奨用量）を絶食下で単回投与したときの血漿中未変化体及び M3 の C_{max} はそれぞれ 279 及び 52.9 ng/mL であったことから、臨床推奨用量における血漿中未変化体及び M3 濃度の範囲では血漿蛋白結合率の濃度依存的な変化はないと考えられた。ヒト血漿中でボルノレキサントはアルブミン、α_1-酸性糖蛋白、LDL 及び HDL に結合し、α_1-酸性糖蛋白に最も高率に結合した。

ボルノレキサント（ボルノレキサント水和物として 0.05～2 μg/mL）の血液／血漿中濃度比は 0.568～0.587 であり、評価濃度範囲で変化しなかった。最終製剤 10 mg を絶食下で単回投与した

ときの血漿中未変化体の C_{max} は 279 ng/mL であったことから、臨床推奨用量における血漿中未変化体濃度の範囲では血液／血漿中濃度比の濃度依存的な変化はなく、血球への移行性は低いと考えられた。

2.5.3.1.3 代謝及び排泄

高齢者反復投与試験（202 試験）、QT/QTc 評価試験（209 試験）及び最終製剤薬物動態試験（304 試験）で健康成人に本剤 10～30 mg を朝投与又は就寝前投与したときの血漿中未変化体の $t_{1/2}$（平均値）は 1.81～3.11 時間であった。本剤は血漿中未変化体の $t_{1/2}$ は短く、速やかに消失した（2.7.2.3.1.3 項）。

マスバランス試験（206 試験）で[^{14}C]TS-142 液剤（ボルノレキサントとして 7.5 mg 相当）を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中の累積放射能排泄率（平均値）はそれぞれ 82.4 及び 21.8%であり、ボルノレキサント関連物質の主要排泄経路は尿中排泄であることが確認された。尿及び糞中に未変化体は検出されなかったことからボルノレキサントの主な消失経路は代謝であると考えられた。また、*in vitro* 試験において、ボルノレキサント及び M3 の代謝には主に CYP3A4 が関与すると推定された。

2.5.3.2 用量比例性

第 I 相単回投与試験（101 試験）で健康成人に本剤 1～30 mg を単回投与（絶食下、朝投与）したときの用量比例性を評価した。血漿中未変化体の曝露量は用量に応じて増加し、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は用量比例性を示した。C_{max} では、本剤 1～10 mg の範囲で用量比例性が認められたが、1～30 mg の範囲での増加は用量比より小さかった（2.7.2.3.2 項）。

2.5.3.3 蓄積性

第 I 相反復投与試験（102 試験）で健康成人に本剤 10、20 及び 30 mg を 7 日間反復投与（就寝前投与）、並びに高齢者反復投与試験（202 試験）で健康成人及び健康高齢者に本剤 20 mg を 7 日間反復投与（就寝前投与）したときの血漿中未変化体濃度は、いずれの試験の用量においても 1 及び 7 日目で、ほぼ同様の推移を示し、健康成人及び健康高齢者ともに反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった（2.7.2.3.3 項）。

2.5.3.4 薬物動態の内因性要因による影響

2.5.3.4.1 年齢の影響

高齢者反復投与試験（202 試験）で健康成人及び健康高齢者に本剤 20 mg を 7 日間反復投与（就寝前投与）したときの薬物動態を検討した。健康成人及び健康高齢者の血漿中未変化体の 1 日目の C_{max}（平均値、以下同様）はそれぞれ 356 及び 345 ng/mL、7 日目の C_{max} はそれぞれ 396 及び 332 ng/mL、1 日目の $AUC_{0\text{-}\infty}$ はそれぞれ 1780 及び 1750 h*ng/mL、7 日目の AUC_{τ} はそれぞれ 1980 及び 1860 h*ng/mL であり、曝露量に大きな違いは認められなかった（2.7.2.3.4.1 項）。

母集団薬物動態解析において、年齢が血漿中未変化体の CL/F の統計学的に有意な共変量として選択され、高齢者（65 歳以上）の CL/F（中央値）は非高齢者（65 歳未満）よりも 15%低値を

示した（2.7.2.3.4.1 項）。また、本剤 5 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中未変化体濃度をシミュレーションした結果、非高齢者（年齢 52 歳）に対する高齢者（年齢 73 歳）の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比［中央値（90%予測区間）］は、それぞれ 1.01（0.507, 2.08）及び 1.12（0.492, 2.53）であった。$C_{max,ss}$ は非高齢者と高齢者でほとんど変わらず、AUC_{ss} は非高齢者に比べて高齢者で 12%のわずかな増加であったことから、年齢による影響に臨床的意義はないと考えられた。

以上より、高齢者で本剤の用量を調節する必要はないと考えた。

2.5.3.4.2　性別の影響

母集団薬物動態解析において、性別は血漿中未変化体の CL/F の統計学的に有意な共変量ではなく、血漿中未変化体の曝露量に影響を与えなかった（2.7.2.3.4.2 項）。

以上より、性別に基づき本剤の用量を調節する必要はないと考えた。

2.5.3.4.3　体重の影響

母集団薬物動態解析において、体重は血漿中未変化体の CL/F の統計学的に有意な共変量として選択され、CL/F は体重の増加に伴い減少する傾向を示した（2.7.2.3.4.3 項）。また、本剤 5 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中未変化体濃度をシミュレーションした結果、体重 60.8 kg の被験者に対する体重 44.4 kg の被験者の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比［中央値（90%予測区間）、以下同様］は、それぞれ 0.966（0.446, 1.94）及び 0.813（0.367, 1.96）であった。体重 60.8 kg の被験者に対する体重 82.5 kg の被験者の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比は、それぞれ 1.03（0.510, 2.11）及び 1.19（0.527, 2.78）であった。$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は体重 60.8 kg の被験者に比べて体重 44.4 kg の被験者でいずれも 18.7%以内の減少、体重 82.5 kg の被験者でいずれも 19%以内の増加であったことから、体重による影響に臨床的意義はないと考えられた。

以上より、体重に基づき本剤の用量を調節する必要はないと考えた。

2.5.3.4.4　肝機能障害の影響（申請時）

肝機能障害患者試験（303 試験）で正常肝機能被験者、軽度（Child-Pugh 分類 A：スコア 5～6 点）及び中等度（Child-Pugh 分類 B：スコア 7～9 点）の肝機能障害患者に本剤 5 mg を単回投与したときの薬物動態を評価した（2.7.2.3.4.4 項）。正常肝機能被験者に対する軽度及び中等度肝機能障害患者の血漿中未変化体の各薬物動態パラメータの幾何平均比は、C_{max} は 1.30 及び 0.88、$AUC_{0-\infty}$ は 1.67 及び 1.91、$C_{max(unbound)}$ は 1.07 及び 1.42、$AUC_{(unbound)}$ は 1.37 及び 3.06 であった。未変化体の曝露量は、正常肝機能被験者と比べ軽度肝機能障害患者では大きな差はなかったが、中等度肝機能障害患者では曝露量の増加が認められた。

母集団薬物動態解析において、肝機能の指標である ALT 及び ALP が血漿中未変化体の CL/F の統計学的に有意な共変量として選択された。CL/F は ALT 及び ALP の上昇に伴い、減少する傾向を示した（2.7.2.3.4.4 項）。また、本剤 5 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中未変化体濃度をシミュレーションした結果、ALT 16 U/L の被験者に対する ALT 41 U/L の被験者の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比［中央値（90%予測区間）、以下同様］は、それぞれ 1.03（0.506, 2.02）及び 1.13（0.488, 2.70）であった。ALP 67 U/L の被験者に対する ALP 105 U/L の被験者の $C_{max,ss}$ 及び

AUC_{ss}の比は、それぞれ 1.01（0.509, 2.0）及び 1.12（0.469, 2.62）であった。$C_{max,ss}$及びAUC_{ss}は ALT 16 U/L の被験者に比べて ALT 41 U/L の被験者でいずれも 13%以内の増加、ALP 67 U/L の被験者に比べて ALP 105 U/L の被験者でいずれも 12%以内の増加であったことから、検討した範囲内での ALT 及び ALP による影響に臨床的意義はないと考えられた。

以上より、軽度の肝機能障害患者では本剤の用量を調節する必要はないが、303 試験で中等度の肝機能障害患者では曝露量の増加が認められたことから、1 日 1 回 5 mg を超えないように用量を調節することが推奨される。

2.5.3.4.5 腎機能障害の影響

マスバランス試験（206 試験）で[^{14}C] TS-142 液剤（ボルノレキサントとして 7.5 mg 相当）を単回投与したとき、尿及び糞中ともに未変化体の排泄は認められなかったことから、ボルノレキサントの主な消失経路は代謝であり、腎排泄の寄与はほとんどないと考えられた（2.7.2.3.4.5 項）。

母集団薬物動態解析において、腎機能の指標である eGFR は血漿中未変化体の CL/F の統計学的に有意な共変量ではなく、血漿中未変化体の曝露量に影響を与えなかった（2.7.2.3.4.5 項）。

以上より、腎機能障害患者で本剤の用量を調節する必要はないと考えた。

2.5.3.5 薬物動態の外因性要因による影響

2.5.3.5.1 食事の影響

食事の影響は 2.5.2.3 項に示す。

2.5.3.5.2 本剤が他剤から受ける影響

2.5.3.5.2.1 強い CYP3A 阻害薬

イトラコナゾール併用試験（205 試験）で本剤が強い CYP3A 阻害薬から受ける影響を評価した。本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時の血漿中未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 2.24（2.05, 2.45）及び 12.2（11.2, 13.4）であった（2.7.2.3.5.2(1)1)a)項）。併用投与時の曝露量は単独投与時に比べて大きく増加し、$t_{1/2}$（平均値）は 2.01 時間から 11.2 時間に延長したことから、強い CYP3A 阻害薬との併用は避けるべきと考えた。

2.5.3.5.2.2 中程度の CYP3A 阻害薬

PBPK モデルを用い、本剤の薬物動態に及ぼす中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル）の影響を予測した結果、フルコナゾール、エリスロマイシン又はベラパミル併用時の血漿中未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（併用投与時／単独投与時）は、それぞれ 1.59～1.85 及び 2.67～4.00 であり、それらの幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲外であった（2.7.2.3.5.2(1)1)b)項）。併用投与時の曝露量は単独投与時に比べて増加した。さらに、不眠障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（301 試験）で 5 及び 10 mg に

おける有効性が検証され、301 試験及び長期投与試験（302 試験）で 10 mg までの安全性に問題はなかった。302 試験で中程度の CYP3A 阻害薬併用投与時に 2.5 mg に減量した症例（2 例）では、sSL 及び sSE についてベースラインから改善し、全体集団の結果と大きな差は認められず、安全性に大きな問題はなかった（2.7.3.3.3.6 項及び 2.5.5.5.3 項）。これらの結果から、中程度の CYP3A 阻害薬の併用では血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の増加がそれぞれ本剤単独投与時の 2 及び 4 倍以内と予測されたため、中程度の CYP3A 阻害薬と併用する場合の本剤の用量は 1 日 1 回 2.5 mg に減量することが推奨されると考えた。

2.5.3.5.2.3 弱い CYP3A 阻害薬

PBPK モデルを用い、本剤の薬物動態に及ぼす弱い CYP3A 阻害薬（シメチジン）の影響を予測した結果、シメチジン併用時の血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（併用投与時／単独投与時、90%信頼区間）は、それぞれ 1.25（1.24, 1.26）及び 1.31（1.29, 1.32）であり、幾何平均比の 90%信頼区間はわずかに 1.25 を超える程度であった（2.7.2.3.5.2(1)1)c)項）。本結果から弱い CYP3A 阻害薬と併用する場合に用量調節は必要ないと考えた。

2.5.3.5.2.4 CYP3A 誘導薬

PBPK モデルを用い、本剤の薬物動態に及ぼす強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン）の影響を予測した結果、リファンピシン併用時の血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（併用投与時／単独投与時、90%信頼区間）は、それぞれ 0.314（0.290, 0.341）及び 0.181（0.165, 0.200）であり、幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲外であった（2.7.2.3.5.2(1)1)d)項）。併用投与時の曝露量は単独投与時に比べて減少したことから、CYP3A 誘導薬との併用により、CYP3A 誘導薬が血漿中未変化体濃度を低下させることで本剤の作用が減弱するおそれがある旨を注意喚起することが妥当と考えた。

2.5.3.5.2.5 P-gp 阻害薬

ヒト *in vitro* 試験の結果、ボルノレキサントは P-gp の弱い基質（Net efflux ratio: 2.72）であった（2.7.2.3.5.2(1)2)a)項）。マスバランス試験（206 試験）の結果から本剤の吸収率は 82.4%以上であると推定され、ボルノレキサントの消化管吸収における P-gp の関与は少ないと考えられることから、本剤の血漿中曝露量が P-gp 阻害薬から影響を受ける可能性は低いと考えた。

2.5.3.5.3 本剤が他剤に与える影響

2.5.3.5.3.1 CYP 基質薬

ヒト *in vitro* 試験の結果、ボルノレキサントは CYP2C9 及び CYP3A、並びに M3 は CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を示し、ボルノレキサント及び M3 は CYP3A に対する時間依存的阻害作用を示した（2.7.2.3.5.2(2)1)項）。また、ボルノレキサントは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して、M3 は CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を持つと考えられた。

ボルノレキサント及び M3 の CYP3A の阻害及び誘導により DDI を引き起こす可能性について DDI ガイドラインの決定樹に従い、リスク評価を実施した（2.7.2.3.5.2(2)1)a)項）。M3 の CYP 分

子種の阻害及び誘導作用の R 値はカットオフ基準を満たし、DDI を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方、ボルノレキサントの CYP3A の時間依存的阻害及び誘導作用の R 値はカットオフ基準を満たさなかったことから、ボルノレキサントが CYP3A4 を阻害又は誘導することにより生じる DDI については PBPK モデルを用いたシミュレーションにより評価した結果、本剤は CYP3A 基質薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

ボルノレキサント及び M3 の CYP3A 以外の CYP 分子種の阻害により DDI を引き起こす可能性について DDI ガイドラインの決定樹に従い、リスク評価を実施した（2.7.2.3.5.2(2)1)a)項）。ボルノレキサント及び M3 の CYP3A 以外の CYP 分子種の阻害作用の R 値はカットオフ基準を満たし、DDI を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、*in vitro* 試験において、ボルノレキサント及び M3 の CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用は CYP3A4 に対する誘導作用よりも弱かったこと及び PBPK モデルを用いたシミュレーション結果から本剤は CYP3A の誘導作用により CYP3A 基質薬の薬物動態に影響を及ぼさないことから、ボルノレキサント及び M3 が CYP3A 以外の CYP 分子種の誘導により DDI を引き起こす可能性は低いと考えた。

以上より、ボルノレキサント及び M3 が CYP 阻害に基づく DDI を引き起こす可能性は低いと考えた。

2.5.3.5.3.2 トランスポーター基質薬

ヒト *in vitro* 試験の結果から、ボルノレキサント及び M3 は P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかった。BCRP に対してボルノレキサントは阻害作用を示さなかったが、M3 は阻害作用を示した（2.7.2.3.5.2(2)2)項）。

ボルノレキサント及び M3 のトランスポーター阻害により DDI を引き起こす可能性について DDI ガイドラインの決定樹に従い、リスク評価を実施した。ボルノレキサント及び M3 がこれらトランスポーターの阻害に基づく DDI を引き起こす可能性は低いと考えた（2.7.2.3.5.2(2)2)a）項）。

2.5.3.6 薬力学及びその他の安全性評価

本剤投与後の薬力学として、眠気（日本語版 KSS）、認知機能（DSST）及び注意の持続力（PVT）に対する影響を検討した。日本語版 KSS について、本剤 1～30 mg を朝投与した際に KSS スコアは投与後 1 時間（t_{max} 付近）～2 時間で用量に応じて増加し、本剤の眠気誘発作用が確認された（101 試験、209 試験）。その後、当該作用は徐々に低下し、投与後 8 時間に 10 mg 群でプラセボ群と同程度だった（209 試験）。DSST 及び PVT についても、本剤を朝投与した際に DSST の正答数及び PVT の Lapses（RT＞500 ms）は投与後 1 時間で投与前からの変化量が大きくなり、認知機能及び注意の持続力の低下が認められたものの、投与後 4 時間では変化量は小さくなった（101 試験）。これらは本剤の眠気誘発に伴う影響と考えられた。なお、本剤 5 及び 10 mg を就寝前投与した翌朝の DSST の正答数（投与後 9 時間）及び PVT の Lapses（RT≧500 ms）（投与後 8 時間）に、プラセボ群との有意差は認められなかった（305 試験）。

以上より、本剤は投与後速やかに眠気誘発作用を発現し、この作用は投与後 1～2 時間をピークに徐々に低下し、翌朝には影響がなくなると考えられた。

本剤を就寝前投与した翌朝に実施した KSS 及び PVT の結果は持ち越し効果の評価に、DSST 及び記憶検査の結果は認知機能の評価に用い、評価結果はそれぞれ 2.5.5.5.8.2 項及び 2.5.5.5.8.3 項に記載した。

また、その他の安全性評価試験として運転技能評価試験（207 試験）、呼吸機能障害患者試験（208 試験）、QT/QTc 評価試験（209 試験）及び持ち越し効果試験（305 試験）を実施した。評価結果はそれぞれ 2.5.5.5.8.1 項、2.5.5.5.1.5 項、2.5.5.4.2 項及び 2.5.5.5.8.2(1)項に記載した。

2.5.3.7　曝露-反応関係

2.5.3.7.1　有効性評価項目の曝露-反応解析

不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（203 試験）及び第Ⅲ相試験（301 試験）から得られたデータを統合し、曝露（血漿中未変化体 $C_{av,ss}$）と有効性評価項目（sSL、sSE、sWASO 及び sTST）の曝露-反応解析を実施した。sSL、sSE 及び sTST の曝露-反応の関係は線形混合効果モデルを用いて評価できたが、sWASO では、曝露-反応の関係性のモデルを構築できなかった（2.7.2.3.6 項）。sSL、sSE 及び sTST に対し対数変換した $C_{av,ss}$ は統計学的に有意な説明変数であり、$C_{av,ss}$ の上昇とともに sSL は短縮、sSE は上昇及び sTST は延長した。共変量候補として年齢、性別及び体重を検討したが、いずれも有意な共変量ではなかった。

2.5.3.7.2　安全性評価項目の曝露-反応解析

不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（203 試験）、第Ⅲ相試験（301 試験）及び長期投与試験（302 試験）から得られたデータを統合し、曝露（血漿中未変化体 $C_{av,ss}$ 又は $C_{9h,ss}$）と安全性評価項目（1 件以上の有害事象「傾眠」の発現有無）の曝露-反応解析を実施した。曝露と傾眠の発現率の関係について、1 件以上の有害事象「傾眠」の発現有無を従属変数としたロジスティック回帰モデルを用いて評価できた（2.7.2.3.7 項）。曝露量（$C_{av,ss}$ 又は $C_{9h,ss}$）は統計学的に有意な説明変数であり、曝露量の増加とともに 1 件以上の傾眠の発現率は上昇した。また、効果が全くないこと（効果の推定値＝0）を帰無仮説とした Wald 検定の結果、曝露量はいずれも 1 件以上の傾眠の発現率に対する有意な予測因子であったが、プラセボ効果は 1 件以上の傾眠の発現率に対する有意な予測因子ではなかった。性別は統計学的に有意な共変量であり、女性の傾眠の発現率は男性よりも高い傾向を示した。

2.5.3.8　臨床薬理に関する結論

本剤の臨床薬理を評価し、明らかとなった本剤の特徴を以下に要約する。

- 血漿中未変化体の t_{max} は 0.500～2.50 時間であり、本剤は速やかに吸収され、そのほとんどが CYP3A4 により代謝された。血漿中未変化体の $t_{1/2}$ は 1.81～3.11 時間と短く、速やかに消失し、主に尿中に代謝物として排泄された。

- 血漿中主要代謝物 M3 は活性を有するが、その曝露量はボルノレキサント関連物質の総曝露量の 10%未満であり、薬効への寄与は小さいと考えた。
- ボルノレキサントの血漿蛋白結合率は高く（94.5～96.3%）、アルブミン、α_1-酸性糖蛋白、LDL 及び HDL に結合した。血球への移行性は低かった。
- 本剤 1～30 mg の範囲では、血漿中未変化体の曝露量は用量増加に伴い増加し、$AUC_{0-\infty}$は用量比例性を示した。C_{max} では、本剤 1～10 mg の範囲で用量比例性が認められた。
- 反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。
- 年齢、性別、体重及び腎機能は本剤の薬物動態に臨床的に意義ある影響を与えず、用量調節の必要はないと考えた。血漿中未変化体の曝露量は、正常肝機能被験者と比べ軽度肝機能障害患者では大きな差はなく用量調節の必要はないが、中等度肝機能障害患者では $C_{max(unbound)}$及び $AUC_{(unbound)}$は、それぞれ 1.42 及び 3.06 倍に増加したことから 1 日 1 回 5 mg を超えないようにすることが推奨されると考えた。
- 食事により血漿中未変化体の C_{max} に大きな影響はなく、$AUC_{0-\infty}$は 17%のわずかな増加であり、曝露量の変化は小さかった。しかし、食事により t_{max} は 1 時間の遅延が認められたことから、本剤の効果の発現が遅延する可能性があると考えられ、使用上の注意として本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けることが妥当と考えた。
- 強い CYP3A 阻害薬の併用は本剤の曝露量を大きく増加させることから、避けるべきと考えた。中程度の CYP3A 阻害薬の併用では、未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の増加がそれぞれ本剤単独投与時の 2 及び 4 倍以内と予測されたため、併用する場合は本剤を 1 日 1 回 2.5 mg に減量することが推奨されると考えた。CYP3A 誘導薬の併用は本剤の曝露量を減少させるため、本剤の作用が減弱するおそれがある旨を注意喚起することが妥当と考えた。
- 曝露（血漿中未変化体 $C_{av,ss}$）と有効性評価項目（sSL、sSE 及び sTST）の曝露-反応関係は線形混合効果モデルで、曝露（血漿中未変化体 $C_{av,ss}$ 又は $C_{9h,ss}$）と安全性評価項目（1 件以上の有害事象「傾眠」の発現有無）の曝露-反応関係はロジスティック回帰モデルで説明することができた。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた試験

有効性は、不眠障害患者を対象に実施した第Ⅱ相試験（201 及び 203 試験）、第Ⅲ相試験（301 及び 302 試験）の計 4 試験で評価した（表 2.5.4-1）。201 試験の主要評価は客観的評価方法（終夜 PSG）とし、本剤の単回投与時の用量反応性を評価した。203 試験の主要評価は主観的評価方法（睡眠日誌）とし、本剤の 2 週間反復投与時の用量反応性を検討した。301 試験の主要評価は主観的評価方法（睡眠日誌）とし、本剤の 2 週間反復投与時のプラセボに対する優越性を評価した。302 試験では、主観的評価方法（睡眠日誌）を用いて本剤の長期投与時の有効性を評価した。なお、302 試験については申請時には 26 週時までのカットオフデータを、申請後に 52 週間投与データを提出した。

表 2.5.4-1　有効性を評価した臨床試験一覧

試験	目的	有効性 解析対象例数 （FAS）	試験デザイン	主な有効性 評価項目	投与 期間	用量
201	用量反応性の探索的評価	24 例 5 mg 群：23 例 10 mg 群：23 例 30 mg 群：24 例 プラセボ群：23 例	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、4 群 4 期、二重盲検、クロスオーバー試験	終夜 PSG による LPS 及び WASO	単回	5、10、30 mg 及びプラセボ
203	用量反応性の探索的評価	178 例 2.5 mg 群：44 例 5 mg 群：45 例 10 mg 群：44 例 プラセボ群：45 例	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	睡眠日誌による sSL	2 週間	2.5、5、10 mg 又はプラセボ
301	プラセボに対する優越性の検証	589 例 5 mg 群：196 例 10 mg 群：197 例 プラセボ群：196 例	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	睡眠日誌による sSL、sSE	2 週間	5、10 mg 又はプラセボ
302	長期投与時の安全性及び有効性評価	367 例 5 mg 群：184 例 10 mg 群：183 例	多施設共同、無作為化、非盲検、長期投与試験	睡眠日誌による sSL、sSE	26 又は 52 週間	5 又は 10 mg [a)]

いずれも対象は不眠障害患者、用法は 1 日 1 回就寝前投与
a)：中程度の CYP3A 阻害薬併用時は 2.5 mg に減量

2.5.4.2　有効性評価計画

2.5.4.2.1　試験デザイン

201 試験は、多施設共同無作為化プラセボ対照 4 群 4 期二重盲検クロスオーバー試験とした。プラセボ反応例を除外するため、プラセボを単盲検で投与する観察期を設けた。健康成人を対象とした 7 日間の反復投与試験（102 試験）で血漿中未変化体濃度に明らかな蓄積性が認められなかったことから、各期の投与期間は単回投与とした。本剤の用量は 5、10 及び 30 mg の 3 用量とした。

203 及び 301 試験は、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験とした。201 試験と同様、プラセボを単盲検で投与する観察期を設けた。治療期の本剤投与期間は睡眠薬臨床評価ガイドラインを参考に 2 週間とした。本剤の用量は 203 試験では 2.5 、5 及び 10 mg、301 試験では 5 及び 10 mg とした。

302 試験は、多施設共同無作為化非盲検試験とした。治療期の投与期間は、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成 7 年 5 月 24 日、薬審第 592 号）」を参考に 26 又は 52 週間とした。用量は 301 試験と同様、5 及び 10 mg とした。

2.5.4.2.2 被験者の選択

睡眠薬臨床評価ガイドラインでは、臨床試験で有効性及び安全性評価に適した均質な集団を選択するために、国際的に普及した診断基準（DSM、ICD、ICSD 等）を用いて選択基準を明確に定義することが必要であるとされている。このため、201、203、301 及び 302 試験のいずれも、米国精神医学会が定めた国際的な精神疾患の診断基準及び診断分類である、DSM-5 の不眠障害の診断基準に合致する不眠障害患者を対象とした。

不眠症は、65 歳以上の高齢者で多く認められていることから、睡眠薬臨床評価ガイドラインでは、検証的及び長期投与試験で、非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）間で有効性及び安全性に差がないかを検討することが必要とされている。本剤の高齢者に対する薬物動態及び安全性は、健康高齢者を対象とした臨床薬理試験（202 試験）で評価した。健康成人及び健康高齢者間で薬物動態及び安全性のいずれも大きな違いは認められなかったことから、202 試験より後に実施した 203、301 及び 302 試験では、65 歳以上の高齢者も対象とした。

また、睡眠薬臨床評価ガイドラインで、探索的及び検証的試験では原発性不眠症患者を対象とするのが一般的とされている一方で、長期投与試験では原発性不眠症患者に加え二次性不眠症患者も組み入れることが望ましいとされている。このため、201、203 及び 301 試験では原発性不眠症患者のみを対象とし、302 試験では原発性不眠症患者に加えて二次性不眠症患者も対象とした。なお、DSM-Ⅳ以前では「原発性不眠症」と他の疾患などが原因で引き起こされた「二次性不眠症」を区別して診断されたが、最新の診断基準の DSM-5 では、不眠症は原発性及び二次性の大分類が廃止され、包括的な insomnia disorder（不眠障害）という診断単位となり、二次性不眠症という概念は無くなった。DSM-5 では、不眠障害の診断は独立した状態として起こるか、又は他の疾患に併存するかどうかで下される、とされていることから、302 試験では、不眠の原因となり得る疾患を併存する患者をいわゆる二次性不眠症患者とした。

2.5.4.2.3 有効性評価項目

不眠症では、不眠症状及び日中の機能障害が認められるため、不眠症状及び日中の機能の改善効果を評価した。不眠症状の評価方法には、終夜 PSG 等による客観的評価方法及び睡眠日誌等による主観的評価方法がある。代表的な客観的評価方法である終夜 PSG は睡眠状態及び睡眠構造の評価が可能であるが、人工的な睡眠環境下での評価に限られる。一方、主観的評価方法は日

常の生活環境下での自覚的な改善効果を適切に評価することが可能である。睡眠薬臨床評価ガイドラインで、探索的試験では客観的評価方法での検討が、検証的試験では主要評価に主観的評価方法による評価項目を設定することが求められている。各試験の有効性評価項目は、睡眠薬臨床評価ガイドラインに加えて、本剤のプロファイルやこれまでの臨床試験結果及び対面助言を考慮し設定した（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2　有効性評価項目（201、203、301 及び 302 試験）

試験			**201**	**203**	**301**	**302**
投与期間			**単回**	**2 週間**	**2 週間**	**26 又は 52 週間**
入眠効果	主観的評価（睡眠日誌／睡眠の質問票）	sSL	X	X[a)]	X[a)]	X
	客観的評価（終夜 PSG）	LPS	X[a)]	X		
睡眠維持効果	主観的評価（睡眠日誌／睡眠の質問票）	sSE		X[b)]	X[c)]	X
		sWASO	X	X	X	X
		sTST	X	X	X	X
		sNAW	X	X	X	X
	客観的評価（終夜 PSG）	SE	X	X		
		WASO	X[a)]	X		
		TST	X	X		
		NAW	X	X		
日中の機能改善効果		ISI		X	X	X
		SDS		X	X	X
		FSS			X	X
		SF-12			X	X
睡眠の質と目覚めの評価		LSEQ	X	X	X	X
効果に対する印象		CGI-I			X	X
		CGI-S			X	X
睡眠構造（終夜 PSG）		各 Sleep stage の出現率	X			
		RL	X			

a)：主要評価項目
b)：事後解析による評価項目
c)：重要な副次評価項目

2.5.4.2.3.1　入眠効果、睡眠維持効果の評価

入眠効果及び睡眠維持効果の主観的評価方法として、睡眠の質問票及び睡眠日誌を用いた。201 試験では、睡眠の質問票を用いて、各投与期の終夜 PSG 実施後に評価した。203、301 及び 302 試験では、睡眠日誌を用いて、自宅で起床後に毎日評価した。

また、201 及び 203 試験では客観的評価方法として終夜 PSG を用いた。

2.5.4.2.3.2　日中の機能改善効果に関する評価

日中の機能改善を評価することを目的に、203 試験では ISI 及び SDS を、301 及び 302 試験では ISI、SDS、FSS 及び SF-12 を用いた。これらの評価指標はいずれも自己評価尺度であり、ISI

では自身の不眠症状に対する認識、SDS では自身の社会機能障害、FSS では自身の疲労の重症度や活動・生活への影響及び SF-12 では自身の健康状態に関連する QOL をそれぞれ評価した。

2.5.4.2.3.3 睡眠の質と目覚めの評価

睡眠の質と目覚めを評価するため、201、203、301 及び 302 試験では LSEQ を用いた。LSEQ は寝つき、睡眠の質、目覚め方及び目覚めたときの気分を患者が主観的に評価する VAS である。

2.5.4.2.3.4 効果に対する印象

効果に対する印象を評価することを目的に、301 及び 302 試験では CGI-S 及び CGI-I を用いた。CGI-S 及び CGI-I では、医師が被験者の疾患の重症度及び経時的変化をそれぞれ評価した。

2.5.4.2.3.5 睡眠構造に関する評価

睡眠構造への影響の客観的評価方法として、201 及び 203 試験では終夜 PSG を用いた。なお、203 試験では睡眠構造の評価は安全性評価として実施した。

2.5.4.3 統計解析手法

201、203、301 及び 302 試験のいずれも、FAS を対象とした解析を主として行った。

201 及び 203 試験は本剤の有効性を探索的に検討する試験であるため、統計学的な症例数設計は行わなかった。201 試験では、評価項目の各評価時期の値について、薬剤群、組及び投与時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてプラセボ群との差及び信頼区間（最小二乗平均に基づく点推定値を含む）を群別に算出した。203 試験では、評価項目のベースラインから各評価時期及び終了時の変化量について、ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて、プラセボ群との差及び信頼区間（最小二乗平均に基づく点推定値を含む）を群別に算出した。

301 試験は、プラセボに対する本剤の優越性を検証する試験であるため、主要評価項目の sSL 及び重要な副次評価項目の sSE の 2 週時のベースラインからの変化量が、5 及び 10 mg 群いずれもプラセボ群に対して有意であることを示すために必要な被験者数を統計学的に算出し、目標被験者数を設定した。各評価項目のベースラインから各評価時期の変化量について、ベースラインを共変量、薬剤群、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果とし、分散共分散行列に Unstructured を仮定した MMRM 解析を用いてプラセボ群との差及び信頼区間（最小二乗平均に基づく点推定値を含む）を群別に算出した。なお、主要な比較は 2 週時の群間比較とした。

302 試験は本剤の長期投与時の安全性検討が主な目的であるため、有効性も評価する試験ではあるものの統計学的な症例数設計は行わなかった。また、評価項目のベースラインから各評価時期の変化量（LSEQ 及び CGI-I は測定値）について、信頼区間を群別に算出した。

2.5.4.4 対象集団の背景

各試験の人口統計学的特性は、女性の割合が 41.7～57.3%、平均年齢が 47.7～55.8 歳、平均体重が 59.67～61.53 kg 及び罹病期間の中央値が 3.00～5.00 年で、試験間で大きな相違は認められ

なかった。高齢者を組み入れた 203、301、302 試験のうち、高齢者の割合は 203 試験では 5.1%であったが、301 及び 302 試験は 21.9 及び 33.0%であり、301 及び 302 試験間では大きな相違は認められなかった。302 試験では、いわゆる二次性不眠症患者として、不眠の原因となり得る疾患（精神疾患、生活習慣病など）を併存する患者（定義：表 2.7.3-57）も対象とした。いわゆる二次性不眠症患者は 33.8%であった。

ベースライン時の sSL、sSE、sWASO 及び sTST は、203、301 及び 302 試験（sSE は 301 及び 302 試験）では大きな違いはなかった。一方、201 試験では sSL 及び sWASO は 3 試験と比較して長く、sTST は 3 試験と比較して短かった。

2.5.4.5 有効性の結果

2.5.4.5.1 入眠効果

入眠効果は、主観的評価の睡眠潜時（sSL）及び客観的評価の持続睡眠潜時（LPS）で評価した。2 週間投与時の sSL の結果を表 2.5.4-3 に、単回投与時の LPS の結果を表 2.5.4-4 に示す。

301 試験では、睡眠日誌による sSL を主要評価項目とし、投与 2 週時のベースラインからの変化量についてプラセボに対する優越性を検討した。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は、2 週時は 5 mg 群-10.6 分及び 10 mg 群-10.1 分であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善し、プラセボに対する優越性が検証された。また、初回の評価時点である 1 週時では 5 mg 群-9.1 分及び 10 mg 群-8.9 分であり、2 週時と同様にプラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した。

201 試験では、終夜 PSG による LPS を主要評価項目とし、有効性を検討した。単回投与時の LPS のプラセボ群との差は、5 mg 群-42.38 分、10 mg 群-42.10 分及び 30 mg 群-44.68 分であり、いずれの用量群でもプラセボ群に対して有意に改善した。また、終夜 PSG を実施した夜の睡眠を評価した睡眠の質問票による sSL のプラセボ群との差は、5 mg 群-47.0 分、10 mg 群-48.2 分及び 30 mg 群-61.5 分であり、いずれの用量群でもプラセボ群に対して有意に改善した。客観的評価である終夜 PSG による LPS と主観的評価である睡眠の質問票による sSL で、入眠効果に対して同様の結果が得られた（2.7.3 項 表 2.7.3-13）。

以上のとおり、睡眠日誌による sSL では 5 及び 10 mg でプラセボ群に対する優越性が検証され、主観的に入眠困難を改善することが示された。また、その効果は投与開始後早期から認められた。終夜 PSG による LPS でもプラセボ群に対して有意に改善し、客観的にも入眠困難を改善することが示された。さらに、客観的及び主観的評価の両面で一貫した改善も認められたことから、本剤は入眠効果が期待できると考える。

表 2.5.4-3　2 週間投与時の sSL（FAS）（301 試験）

評価時期	群	例数	平均値±SD	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
				点推定値（95%CI）	点推定値（95%CI）	p 値
ベースライン	プラセボ	196	58.9 ± 28.8	-	-	-
	5 mg	196	57.0 ± 26.4	-	-	-
	10 mg	197	58.6 ± 28.0	-	-	-
1 週時	プラセボ	196	52.1 ± 27.4	-6.5 (-9.0, -3.9)	-	-
	5 mg	196	42.0 ± 20.2	-15.6 (-18.1, -13.0)	-9.1 (-12.7, -5.5)	p＜0.001*
	10 mg	197	43.0 ± 20.7	-15.4 (-17.9, -12.8)	-8.9 (-12.5, -5.3)	p＜0.001*
2 週時	プラセボ	194	50.2 ± 27.0	-8.6 (-11.1, -6.0)	-	-
	5 mg	196	38.4 ± 19.4	-19.2 (-21.7, -16.6)	-10.6 (-14.2, -7.0)	p＜0.001*
	10 mg	197	39.7 ± 20.6	-18.7 (-21.3, -16.2)	-10.1 (-13.8, -6.5)	p＜0.001*

単位：分
検定：ベースラインを共変量、薬剤群、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果とし、分散共分散行列に Unstructured を仮定した MMRM 解析、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-13）

表 2.5.4-4　単回投与時の LPS（FAS）（201 試験）

群	例数	平均値±SD	プラセボとの差	
			点推定値（95%CI）	p 値
プラセボ	23	53.57 ± 59.30	-	-
5 mg	23	12.37 ± 14.56	-42.38 (-60.13, -24.63)	p＜0.001*
10 mg	23	10.72 ± 8.72	-42.10 (-60.02, -24.17)	p＜0.001*
30 mg	24	7.83 ± 10.32	-44.68 (-62.41, -26.95)	p＜0.001*

単位：分
検定：薬剤群、組及び投与時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-16）

2.5.4.5.2　睡眠維持効果

睡眠維持効果は、主観的評価及び客観的評価の睡眠効率（sSE 及び SE）、総睡眠時間（sTST 及び TST）、中途覚醒時間（sWASO 及び WASO）で評価した。投与 2 週時の sSE、sTST 及び sWASO の結果を表 2.5.4-5 に、単回投与時の SE、TST、WASO の結果を表 2.5.4-6 に示す。

301 試験では、睡眠日誌による sSE を重要な副次評価項目とし、投与 2 週時のベースラインからの変化量についてプラセボに対する優越性を検討した。ベースラインからの変化量のプラセボ

群との差（点推定値、以下同様）は、2 週時は 5 mg 群 3.41%及び 10 mg 群 2.94%であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善し、プラセボに対する優越性が検証された。また、初回の評価時点である 1 週時では 5 mg 群 3.19%及び 10 mg 群 3.00%であり、2 週時と同様にプラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した。副次評価項目とした sTST 及び sWASO では、投与 2 週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は 5 及び 10 mg でそれぞれ sTST は 14.1 及び 10.6 分、sWASO は-6.3 及び-4.1 分であり、sTST はいずれの群も、sWASO は 5 mg 群で、プラセボ群に対して有意に改善した。

201 試験では、終夜 PSG による WASO を主要評価項目とし、有効性を検討した。単回投与時の WASO のプラセボ群との差は、5 mg 群-27.52 分、10 mg 群-35.44 分及び 30 mg 群-54.69 分であり、いずれの用量群でもプラセボ群に対して有意に改善した。副次評価項目とした TST 及び SE では、単回投与時のプラセボ群との差は、 5、10 及び 30 mg でそれぞれ TST は 68.42、75.44 及び 97.88 分、SE は 14.26、15.72 及び 20.39%であり、いずれの用量群でもプラセボ群に対して有意に改善した。また、睡眠の質問票による sWASO 及び sTST のプラセボ群との差は、5、10 及び 30 mg 群でそれぞれ sWASO は-37.3、-23.4 及び-40.2 分、sTST は 84.3、71.6 及び 101.4 分であり、10 mg 群の sWASO を除いてプラセボ群に対して有意に改善した。客観的評価である終夜 PSG による WASO 及び TST と主観的評価である睡眠の質問票による sWASO 及び sTST で、睡眠維持効果に対して同様の結果が得られた（2.7.3 項 表 2.7.3-20、表 2.7.3-23）。

以上のとおり、睡眠日誌による sSE では 5 及び 10 mg でプラセボ群に対する優越性が検証され、主観的に睡眠維持困難を改善することが示された。また、その効果は投与開始後早期から認められた。他の睡眠維持効果の指標である sTST 及び sWASO でも改善が認められた。終夜 PSG による WASO、TST、SE でもプラセボ群に対して有意に改善し、客観的にも睡眠維持困難を改善することが示された。さらに、客観的評価及び主観的評価の両面で一貫した改善も認められたことから、本剤は睡眠維持効果が期待できると考える。

表 2.5.4-5　2 週間投与時の sSE、sTST 及び sWASO（FAS）（301 試験）

評価項目	評価時期	群	例数	平均値±SD	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
					点推定値（95%CI）	点推定値（95%CI）	p 値
sSE	ベースライン	プラセボ	196	72.98 ± 11.09	-	-	-
		5 mg	196	74.19 ± 9.18	-	-	-
		10 mg	197	73.30 ± 9.77	-	-	-
	1 週時	プラセボ	196	75.67 ± 11.77	2.58 (1.56, 3.59)	-	-
		5 mg	196	79.81 ± 9.47	5.77 (4.76, 6.79)	3.19 (1.75, 4.63)	p＜0.001*
		10 mg	197	78.92 ± 10.79	5.58 (4.57, 6.59)	3.00 (1.57, 4.44)	p＜0.001*
	2 週時	プラセボ	194	77.11 ± 11.73	4.13 (3.04, 5.23)	-	-
		5 mg	196	81.58 ± 9.49	7.55 (6.46, 8.64)	3.41 (1.87, 4.96)	p＜0.001*
		10 mg	197	80.41 ± 11.32	7.07 (5.99, 8.16)	2.94 (1.40, 4.48)	p＜0.001*
sTST	ベースライン	プラセボ	196	325.1 ± 49.5	-	-	-
		5 mg	196	332.9 ± 41.0	-	-	-
		10 mg	197	328.4 ± 42.6	-	-	-
	1 週時	プラセボ	196	340.0 ± 54.7	14.1 (8.8, 19.4)	-	-
		5 mg	196	358.2 ± 49.0	26.2 (20.9, 31.4)	12.1 (4.6, 19.6)	p=0.002*
		10 mg	197	351.9 ± 51.3	23.4 (18.1, 28.6)	9.3 (1.9, 16.8)	p=0.014*
	2 週時	プラセボ	194	345.9 ± 54.7	20.4 (14.7, 26.1)	-	-
		5 mg	196	366.5 ± 48.7	34.5 (28.9, 40.2)	14.1 (6.1, 22.2)	p=0.001*
		10 mg	197	359.5 ± 54.8	31.0 (25.4, 36.6)	10.6 (2.6, 18.6)	p=0.009*
sWASO	ベースライン	プラセボ	196	62.9 ± 40.0	-	-	-
		5 mg	196	60.0 ± 34.5	-	-	-
		10 mg	197	62.4 ± 36.4	-	-	-
	1 週時	プラセボ	196	57.8 ± 41.3	-4.8 (-8.1, -1.6)	-	-
		5 mg	196	48.6 ± 31.8	-11.8 (-15.1, -8.5)	-7.0 (-11.6, -2.4)	p=0.003*
		10 mg	197	51.3 ± 37.2	-10.9 (-14.2, -7.7)	-6.1 (-10.7, -1.5)	p=0.010*
	2 週時	プラセボ	194	53.1 ± 39.3	-9.9 (-13.4, -6.3)	-	-
		5 mg	196	44.3 ± 31.8	-16.2 (-19.8, -12.6)	-6.3 (-11.4, -1.3)	p=0.014*
		10 mg	197	48.3 ± 39.4	-14.0 (-17.5, -10.4)	-4.1 (-9.2, 0.9)	p=0.109

単位：%（sSE）、分（sTST、sWASO）
検定：ベースラインを共変量、薬剤群、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果とし、分散共分散行列に Unstructured を仮定した MMRM 解析、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-17、表 2.7.3-20、表 2.7.3-23）

表 2.5.4-6　単回投与時の SE、TST、WASO の結果（FAS）（201 試験）

評価項目	群	例数	平均値±SD	プラセボとの差	
				点推定値（95%CI）	p 値
SE	プラセボ	23	72.38 ± 21.11	-	-
	5 mg	23	86.56 ± 8.83	14.26 (8.38, 20.14)	p＜0.001*
	10 mg	23	88.28 ± 7.35	15.72 (9.78, 21.66)	p＜0.001*
	30 mg	24	92.68 ± 4.84	20.39 (14.49, 26.29)	p＜0.001*
TST	プラセボ	23	347.39 ± 101.30	-	-
	5 mg	23	415.46 ± 42.38	68.42 (40.20, 96.65)	p＜0.001*
	10 mg	23	423.74 ± 35.27	75.44 (46.93, 103.95)	p＜0.001*
	30 mg	24	444.83 ± 23.26	97.88 (69.57, 126.19)	p＜0.001*
WASO	プラセボ	23	83.11 ± 67.50	-	-
	5 mg	23	54.91 ± 40.53	-27.52 (-46.90, -8.14)	p=0.006*
	10 mg	23	47.61 ± 32.26	-35.44 (-55.02, -15.87)	p=0.001*
	30 mg	24	30.38 ± 21.32	-54.69 (-74.16, -35.23)	p＜0.001*

単位：%（SE）、分（TST、WASO）
検定：薬剤群、組及び投与時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-25～27）

2.5.4.5.3　日中の機能改善効果

日中の機能改善効果は、不眠に関する重症度尺度である ISI、仕事、社会、家族との生活の障害尺度である SDS、疲労重症度の尺度である FSS 及び健康関連 QOL 尺度である SF-12 で評価した。301 試験の結果を以下に示す。

ISI（総スコア）の 2 週時におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は 5 mg 群-2.4 及び 10 mg 群-1.7 であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した（いずれも p＜0.001）（2.7.3 項 表 2.7.3-28）。

SDS（総スコア）の 2 週時におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差は 5 mg 群-1.9 及び 10 mg 群-1.5 であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した（p＜0.001 及び p=0.005）（2.7.3 項 表 2.7.3-31）。

FSS（総スコア）の 2 週時におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差は 5 mg 群-0.5 及び 10 mg 群-0.5 であり、いずれの用量群もプラセボ群に対して改善傾向であったが、有意な差は認められなかった（2.7.3 項 表 2.7.3-33）。

SF-12（国民標準値に基づく得点）の 2 週時におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差は 5 及び 10 mg 群で、8 つの下位尺度でそれぞれ、身体機能は 0.54 及び 0.66、日常役割機能（身体）は 2.24 及び 1.67、体の痛みは 0.52 及び 0.30、全体的健康感は 1.80 及び 0.93、活力は 1.25 及び 0.69、社会生活機能は 0.63 及び 1.28、日常役割機能（精神）は 2.31 及び 1.90 並びに心の健康は 0.87 及び 0.79 で、いずれもプラセボ群に対して改善傾向を示した。なかでも日常役割機能（身体）及び日常役割機能（精神）はプラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善し（それぞれ p=0.002 及び p=0.023、p=0.001 及び p=0.005）、全体的健康感はプラセボ群に対して 5 mg 群で有意に改善した（p=0.008）（2.7.3 項 表 2.7.3-35）。

以上のとおり、ISI（総スコア）、SDS（総スコア）及び一部の SF-12 の項目（国民標準値に基づく得点）ではプラセボ群に対する有意な改善が認められ、本剤が優れた日中の機能改善効果を有することが示された。

2.5.4.5.4 効果の発現、持続及び耐薬性

201 試験では単回投与時の LPS、SE、TST 及び WASO が、301 試験では 2 週間反復投与時の初回の評価時点である 1 週時から sSL、sSE、sTST 及び sWASO が改善したことから、本剤の入眠及び睡眠維持効果はいずれも投与開始後速やかに発現することが示された（2.7.3 項 表 2.7.3-13、表 2.7.3-16、表 2.7.3-17、表 2.7.3-20、表 2.7.3-23、表 2.7.3-25～27）。

302 試験での sSL、sSE、sTST 及び sWASO のベースラインからの変化量（平均値）は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ、1 週時は sSL -21.7 及び-28.4 分、sSE 9.53 及び 12.36%、sTST 40.4 及び 58.2 分、sWASO -23.6 及び-26.8 分であり、26 週時は sSL -31.2 及び-38.9 分、sSE 14.07 及び 17.63%、sTST 60.5 及び 80.3 分、sWASO -34.3 及び-40.4 分、52 週時は sSL -31.8 及び-44.0 分、sSE 15.56 及び 20.40%、sTST 73.8 及び 93.0 分、sWASO -38.8 及び-48.8 分であった。いずれの評価項目でも 1 週時よりベースラインからの改善が認められ、長期に持続した（2.7.3 項 表 2.7.3-15、表 2.7.3-19、表 2.7.3-22、表 2.7.3-24）。

また、302 試験での ISI（総スコア）、SDS（総スコア）、FSS（総スコア）及び SF-12 はいずれの評価項目でも初回評価時点（ISI、SDS、SF-12 は 2 週時、FSS は 1 週時）よりベースラインからの改善又は改善傾向が認められ、長期に持続した（2.7.3 項 表 2.7.3-30、表 2.7.3-32、表 2.7.3-34、表 2.7.3-36）。

以上から、本剤の入眠効果、睡眠維持効果及び日中の機能改善効果のいずれも投与開始後速やかに発現すること並びに長期に渡り効果が持続することが認められ、耐薬性は認められなかった。

2.5.4.5.5 部分集団での有効性の検討

2.5.4.5.5.1 年齢

301 及び 302 試験における年齢区分別（非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上）の sSL 及び sSE を表 2.5.4-7 及び表 2.5.4-8 に示す。いずれの試験でも sSL 及び sSE は年齢区分によらずベースラインからの改善傾向を示し、年齢区分で大きな差はなかった。

表 2.5.4-7　年齢区分別の sSL（FAS）（301 及び 302 試験）

試験	群	年齢区分	ベースライン		最終評価時 a)		ベースラインからの変化量 a)	
			例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
301 (2 週)	プラセボ	非高齢者	152	59.3 ± 26.6	152	50.3 ± 26.9	152	-9.0 ± 17.3
		高齢者	44	57.6 ± 35.7	44	48.6 ± 27.6	44	-9.1 ± 25.9
	5 mg	非高齢者	154	58.2 ± 27.5	154	38.3 ± 18.1	154	-19.9 ± 26.1
		高齢者	42	52.4 ± 21.4	42	38.7 ± 23.8	42	-13.7 ± 23.5
	10 mg	非高齢者	154	58.9 ± 28.1	154	41.7 ± 21.1	154	-17.2 ± 23.9
		高齢者	43	57.7 ± 27.8	43	32.5 ± 16.7	43	-25.2 ± 25.1
302 (26 週)	5 mg	非高齢者	123	59.1 ± 34.7	112	28.1 ± 22.1	112	-31.0 ± 27.1
		高齢者	61	56.4 ± 26.6	55	24.6 ± 20.7	55	-31.6 ± 20.0
	10 mg	非高齢者	123	61.5 ± 40.5	106	22.7 ± 18.5	106	-40.2 ± 35.5
		高齢者	60	57.2 ± 30.5	57	19.7 ± 12.3	57	-36.6 ± 29.7
302 (52 週)	5 mg	非高齢者	-	-	39	24.9 ± 10.4	39	-30.9 ± 24.9
		高齢者	-	-	19	20.1 ± 15.9	19	-33.8 ± 20.1
	10 mg	非高齢者	-	-	43	23.5 ± 14.0	43	-43.9 ± 34.1
		高齢者	-	-	22	15.9 ± 10.5	22	-44.3 ± 32.1

単位：分
a)：301 試験は終了時、302 試験は 26 週時又は 52 週時
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-43）

表 2.5.4-8　年齢区分別の sSE（FAS）（301 及び 302 試験）

試験	群	年齢区分	ベースライン		最終評価時 a)		ベースラインからの変化量 a)	
			例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
301 (2 週)	プラセボ	非高齢者	152	73.41 ± 10.73	152	77.61 ± 11.42	152	4.20 ± 7.24
		高齢者	44	71.47 ± 12.26	44	75.92 ± 12.84	44	4.45 ± 7.80
	5 mg	非高齢者	154	74.79 ± 8.95	154	82.15 ± 9.24	154	7.36 ± 8.95
		高齢者	42	72.02 ± 9.79	42	79.50 ± 10.18	42	7.48 ± 10.51
	10 mg	非高齢者	154	73.22 ± 9.73	154	79.81 ± 11.45	154	6.58 ± 7.21
		高齢者	43	73.56 ± 10.00	43	82.57 ± 10.69	43	9.01 ± 8.71
302 (26 週)	5 mg	非高齢者	123	74.39 ± 10.58	111	87.55 ± 9.89	111	13.44 ± 9.60
		高齢者	61	71.12 ± 14.23	55	86.82 ± 11.67	55	15.34 ± 7.50
	10 mg	非高齢者	123	73.24 ± 12.73	106	90.16 ± 9.57	106	17.57 ± 10.14
		高齢者	60	70.50 ± 11.89	57	88.88 ± 8.55	57	17.76 ± 11.62
302 (52 週)	5 mg	非高齢者	-	-	39	88.02 ± 6.59	39	15.46 ± 8.49
		高齢者	-	-	19	90.25 ± 6.72	19	15.76 ± 7.47
	10 mg	非高齢者	-	-	43	88.94 ± 7.74	43	19.43 ± 10.40
		高齢者	-	-	22	90.68 ± 7.08	22	22.30 ± 11.60

単位：%
a)：301 試験は終了時、302 試験は 26 週時又は 52 週時
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-44）

2.5.4.5.5.2　不眠の原因となり得る併存疾患

302 試験では、不眠の原因となり得る疾患（以下、併存疾患。定義：2.7.3 項 表 2.7.3-57）を併存する患者を、いわゆる二次性不眠症患者として組み入れた。併存疾患の有無別の sSL 及び sSE の部分集団解析の結果を表 2.5.4-9 及び表 2.5.4-10 に示す。sSL 及び sSE は併存疾患の有無によらずベースラインからの改善傾向を示した。また、併存疾患のうち、うつ病や不安障害に該当する

疾患（以下、精神疾患）の有無別での部分集団解析も行い、精神疾患を有する患者でもベースラインからの改善傾向を示した（2.7.3.3.3.5 項）。

表 2.5.4-9　併存疾患有無別の sSL（FAS）（302 試験）

投与期間	群	併存疾患の有無	ベースライン		最終評価時 a)		ベースラインからの変化量	
			例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
26 週	5 mg	あり	63	63.2 ± 38.0	59	26.9 ± 21.2	59	-36.5 ± 29.1
		なし	121	55.7 ± 28.5	108	27.0 ± 22.0	108	-28.4 ± 22.0
	10 mg	あり	61	63.2 ± 42.3	57	22.4 ± 14.9	57	-41.4 ± 39.5
		なし	122	58.5 ± 35.0	106	21.2 ± 17.5	106	-37.6 ± 30.0
52 週	5 mg	あり	-	-	11	23.0 ± 13.1	11	-32.9 ± 21.2
		なし	-	-	47	23.4 ± 12.6	47	-31.6 ± 24.0
	10 mg	あり	-	-	22	20.3 ± 12.0	22	-36.1 ± 26.6
		なし	-	-	43	21.2 ± 14.1	43	-48.0 ± 35.8

単位：分
a)：26 週又は 52 週
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-59）

表 2.5.4-10　併存疾患有無別の sSE（FAS）（302 試験）

投与期間	群	併存疾患の有無	ベースライン		最終評価時 a)		ベースラインからの変化量	
			例数	平均値±SD	例数	平均値±SD	例数	平均値±SD
26 週	5 mg	あり	63	71.45 ± 15.70	58	86.84 ± 12.01	58	15.20 ± 10.04
		なし	121	74.27 ± 9.42	108	87.56 ± 9.62	108	13.46 ± 8.34
	10 mg	あり	61	71.53 ± 11.53	57	89.57 ± 7.96	57	17.83 ± 10.54
		なし	122	72.75 ± 12.98	106	89.79 ± 9.86	106	17.53 ± 10.75
52 週	5 mg	あり	-	-	11	89.52 ± 7.58	11	16.27 ± 13.21
		なし	-	-	47	88.57 ± 6.50	47	15.39 ± 6.58
	10 mg	あり	-	-	22	90.21 ± 6.19	22	17.41 ± 10.28
		なし	-	-	43	89.18 ± 8.16	43	21.93 ± 10.88

単位：%
a)：26 週又は 52 週
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-60）

2.5.4.6　効果の臨床的意義

不眠症治療薬の臨床的意義のある効果の閾値が記載された AASM 診療ガイドライン[42]、他の不眠症治療薬の有効性を解析したメタアナリシス論文[71]を参照し、また心身の健康を保持するための睡眠への寄与を検討し、本剤の有効性の臨床的意義を考察した。その結果、本剤は一定の臨床的意義を有すると考えられた。

2.5.4.6.1　AASM 診療ガイドラインの臨床的意義のある効果の閾値との比較

AASM 診療ガイドラインは、臨床医が成人の慢性不眠症の治療に対して薬物治療を行う際の指針となっており、米国内で使用されている不眠症治療薬の有効性をメタ解析手法に基づき評価している。

AASM 診療ガイドラインが定める臨床的意義のある効果の閾値、及び治療推奨薬として掲載されている薬剤のうち日本国内でも主に使用されている薬剤について、本剤の有効性と比較した。なお、AASM 診療ガイドラインではエビデンスの質を可能な限り終夜 PSG データを用いて評価していることから、終夜 PSG データを比較パラメータとすることが適切と考え、終夜 PSG による評価が主要評価である 201 試験の結果を比較に用いた。

AASM 診療ガイドラインが定める臨床的意義のある効果の閾値は、LPS が-10 分、TST が 20 分、WASO が-20 分、SE が 5%である。本剤の 201 試験におけるこれらの評価項目のプラセボとの差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ、LPS が-42.38 分及び-42.10 分、TST が 68.42 分及び 75.44 分、WASO が-27.52 分及び-35.44 分、SE が 14.26%及び 15.72%であった。本剤の LPS、TST、WASO 及び SE のプラセボとの差はいずれも AASM 診療ガイドライン上の臨床的意義のある閾値に比べて大きいことから、5 及び 10 mg 群で認められた終夜 PSG での入眠及び睡眠維持効果は、臨床的意義のあるものと考えられた。また、AASM 診療ガイドライン上で入眠困難又は睡眠維持困難に対する治療推奨薬として定められた他剤（承認用量が複数存在する場合、その最も高い用量）の効果と比較して、本剤は同等以上の効果を有していることが示唆された（表 2.5.4-11）。

表 2.5.4-11　AASM 診療ガイドラインと 201 試験との比較（客観的評価）

評価項目（単位）	AASM 診療ガイドライン					201 試験（FAS）[b]	
	臨床的意義のある閾値	入眠困難又は睡眠維持困難に対する治療推奨薬[a]				本剤	
		ESZ	RAM	SUV	ZOL	5 mg	10 mg
LPS（分）	-10	-13.63 (-23.56, -3.7)	-9.57 (-12.75, -6.38)	-22.3 (-33.77, -10.83)	-11.65 (-19.15, -4.15)	-42.38 (-60.13, -24.63)	-42.10 (-60.02, -24.17)
TST（分）	20	-	6.58 (1.36, 11.80	49.9 (34.7, 65.0)	28.91 (10.85, 46.97)	68.42 (40.20, 96.65)	75.44 (46.93, 103.95)
WASO（分）	-20	-14.69 (-17.68, -11.69)	3.50 (2.77, 4.23)	-28.1 (-43.07, -13.13)	-25.46 (-32.99, -17.94)	-27.52 (-46.90, -8.14)	-35.44 (-55.02, -15.87)
SE（%）	5	5.61 (3.64, 7.58)	1.93 (1.00, 2.87)	10.4 (6.65, 14.15)	6.12 (4.39, 7.85)	14.26 (8.38, 20.14)	15.72 (9.78, 21.66)

ESZ：Eszopiclone 3 mg、RAM：Ramelteon、SUV：Suvorexant 20 mg、ZOL：Zolpidem 10 mg
-：データなし
a)：プラセボとの平均値の差（95%CI）
b)：プラセボとの差の点推定値（95%CI）
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-16、表 2.7.3-25～27）

2.5.4.6.2　他剤メタアナリシスとの比較

不眠症治療薬の有効性評価にあたり、日常の生活環境下における不眠症状の自覚的な改善効果を適切に評価することが重要である。本剤の主観的評価指標（睡眠日誌）の有効性を考察するた

め、他剤メタアナリシス論文との比較を行った。なお、本剤の有効性は、主観的評価指標を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証した 301 試験の結果を用いた。

解析手法などが異なるため一概に比較することは難しいが、本剤 5 及び 10 mg 群で認められた主観的評価での入眠効果は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と、睡眠維持効果は非ベンゾジアゼピン系薬剤及びオレキシン受容体拮抗薬と、同程度である可能性が考えられた（表 2.5.4-12）。

表 2.5.4-12　他剤メタアナリシス論文での他剤と本剤の有効性比較（301 試験、主観的評価）

評価項目（単位）	他剤メタアナリシス論文 a)			本剤 301 試験（FAS） b)	
	非ベンゾジアゼピン系	メラトニン受容体作動薬	オレキシン受容体拮抗薬	5 mg	10 mg
sSL（分）	-10.12 (-13.84, -6.40)	-7.73 (-15.21, -0.26)	-3.36 (-11.42, 4.69)	-10.6 (-14.2, -7.0)	-10.1 (-13.8, -6.5)
sWASO（分）	-16.67 (-21.79, -11.56)	15.14 (-9.17, 39.45)	-5.60 (-14.26, 3.06)	-6.3 (-11.4, -1.3)	-4.1 (-9.2, 0.9)
sTST（分）	25.07 (15.49, 34.64)	3.86 (-18.83, 26.56)	21.62 (0.84, 42.40)	14.1 (6.1, 22.2)	10.6 (2.6, 18.6)

a)：引用文献 71 の Figure 4 を一部抜粋。プラセボとの平均値の差又はベースラインからの変化量（95%CI）
b)：2 週時のベースラインからの変化量のプラセボとの差の点推定値（95%CI）
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-13、表 2.7.3-20、表 2.7.3-23）

2.5.4.6.3　心身の健康を保持するための睡眠への寄与

厚生労働省が管轄する「健康づくりのための睡眠指針の改訂に関する検討会」にて、「健康づくりのための睡眠ガイド 2023[72]」（以下、当ガイド）が作成された。当ガイドでは、「適正な睡眠時間を確保」すること、「睡眠休養感（睡眠で休養が取れている感覚）を高める」ことが推奨されている。302 試験の結果を用いて、本剤がこれらの推奨事項の達成に寄与する可能性を考察した。なお、302 試験は原発性不眠症患者のみならずいわゆる二次性不眠症患者も対象としたこと、また観察期の不眠症状に関する選択基準を DSM-5 に近い基準としたことから、実臨床で想定される不眠症患者層に近い被験者が組み入れられたと考え、本試験のデータを用いた。

2.5.4.6.3.1　適正な睡眠時間の確保への寄与

当ガイドでは、1 日の睡眠時間が少なくとも 6 時間以上となるよう努めることが推奨されている。また、厚生労働省が実施した「令和元年国民健康・栄養調査報告[73]」では、性別を問わずほとんどの年齢層において半数以上が 6 時間以上の睡眠時間を確保しているとされている。以上から、適正な睡眠時間として 6 時間を確保することが重要であると考えられる。

302 試験において、5 及び 10 mg の主観的総睡眠時間（sTST）の長期投与時の平均値及び中央値を表 2.5.4-13 に示す。各評価時期の平均値は 5 及び 10 mg 群でそれぞれ、ベースラインは 334.5 分及び 325.8 分、1 週時は 375.1 分及び 384.3 分、26 週時は 394.0 分及び 404.1 分、52 週時は 406.3 分及び 410.3 分であった。ベースラインでは 5 及び 10 mg 群 ともに sTST は 6 時間以下だったが、投与開始後 1 週時から 6 時間を超えており、その作用は長期に継続していた。このこ

とから当ガイドで推奨されており重要であると考えられる 6 時間の睡眠時間を不眠症患者が確保することに本剤が寄与する可能性が示された。

表 2.5.4-13　長期投与時の sTST（FAS）（302 試験）

群	ベースライン	1 週時	26 週時	52 週時
5 mg	334.5 ± 57.9	375.1 ± 54.6	394.0 ± 52.9	406.3 ± 38.2
	340.0（86, 503）	380.0（64, 480）	398.5（163, 511）	414.0 (299, 471)
10 mg	325.8 ± 60.6	384.3 ± 48.5	404.1 ± 48.9	410.3 ± 41.3
	335.0（129, 446）	384.0（240, 501）	411.0（99, 508）	412.0 (270, 499)

単位：分
上段：平均値±SD、下段：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 11-7）

2.5.4.6.3.2　睡眠休養感の向上への寄与

当ガイドでは、十分な睡眠時間の確保と同様に、睡眠休養感を得ることも重要であるとされている。302 試験の評価項目のうち LSEQ は、寝つき（GTS）、睡眠の質（QOS）、目覚め方（AFS）、目覚めたときの気分（BFW）を患者が主観的に評価する VAS であり、睡眠休養感の評価に最も近い評価項目であると考えた。LSEQ の 5 及び 10 mg 群の長期投与時の平均値を表 2.5.4-14 に示す。全ての項目で、5 及び 10 mg 群のいずれも 2 週時から平均値の 95%信頼区間の上限が 50 mm（変わらない）を下回り、改善が長期に継続した。

以上から本剤は、睡眠休養感の向上に寄与する可能性が示唆された。

表 2.5.4-14　長期投与時の LSEQ（FAS）（302 試験）

評価項目	群	2 週時	26 週時	52 週時
GTS	5 mg	29.5 (27.3, 31.8)	24.4 (21.8, 26.9)	24.7 (20.3, 29.1)
	10 mg	26.5 (24.1, 28.9)	22.2 (20.0, 24.5)	23.8 (19.9, 27.6)
QOS	5 mg	31.0 (28.9, 33.2)	27.4 (25.0, 29.9)	27.3 (23.2, 31.4)
	10 mg	27.5 (25.2, 29.8)	26.4 (24.0, 28.9)	27.7 (23.5, 31.9)
AFS	5 mg	38.4 (36.1, 40.8)	32.0 (29.1, 34.9)	30.4 (25.8, 35.0)
	10 mg	42.2 (39.5, 44.8)	34.8 (31.9, 37.7)	34.5 (29.6, 39.4)
BFW	5 mg	35.0 (32.7, 37.2)	29.9 (27.3, 32.4)	29.3 (25.1, 33.4)
	10 mg	35.2 (33.1, 37.4)	30.5 (28.0, 32.9)	29.1 (25.2, 32.9)

単位：mm
平均値（95%CI）
（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-38）

2.5.4.7 有効性の結論

201、203、301 及び 302 試験の計 4 試験を対象に、不眠障害患者に対する本剤の有効性を評価し、本剤の特徴として以下が考えられた。

- 本剤の 5 及び 10 mg では、主観的及び客観的評価のいずれでも、プラセボと比較して有意な入眠効果及び睡眠維持効果を示し、不眠症状を改善する効果が認められた。
- 本剤の不眠症状に対する効果が投与後速やかに発現すること及び長期にわたり効果が持続することが認められ、耐薬性は認められなかった。
- 本剤は ISI、SDS 及び一部の SF-12 をプラセボと比較して有意に改善し、日中の機能改善効果を示した。
- 本剤の日中の機能改善に対する効果は投与後速やかに発現し、長期投与においても効果の減弱は認められず、持続した。
- 年齢区分（非高齢、高齢）や併存疾患の有無又は精神疾患を有する患者では、入眠効果及び睡眠維持効果に対していずれの部分集団でも本剤の効果が一貫して認められ、年齢や併存疾患の有無によらず有効であることが示された。
- 本剤の不眠症状を改善する効果は、客観的評価指標において入眠効果及び睡眠維持効果のいずれも AASM 診療ガイドラインが定める「臨床的意義のある効果の閾値」を上回った。また、主観的評価指標において既存薬の薬効と同程度の効果を有する可能性が考えられた。さらに、適正な睡眠時間の確保や睡眠休養感の向上に寄与する可能性が示唆された。以上から、本剤は一定の臨床的意義を有すると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

本剤の安全性評価に不眠障害患者を対象とした第Ⅲ相試験の 2 試験（301 及び 302 試験）、第Ⅱ相試験の 2 試験（201 及び 203 試験）、特別な患者集団（閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者及び肝機能障害患者）を対象とした臨床薬理試験の 2 試験（208 及び 303 試験）及び健康成人／健康高齢者を対象とした 9 試験（101、102、202、205、206、207、209、304 及び 305 試験）の合計 15 試験の結果を用いた。また、外国で実施した健康成人を対象とした第 I 相試験（US101 試験）の結果を参考資料として用いた。2.5.5 項では主に不眠障害患者を対象とした 4 試験の結果を用いて本剤の安全性について概要を記載した。

不眠障害患者を対象とした 4 試験のうち投与方法、投与期間、選択基準、除外基準及び安全性評価項目などが類似の 203 及び 301 試験の結果を統合解析した。201 試験はクロスオーバー試験で単回投与であること及び 302 試験は他試験に比べて投与期間が長いことから統合解析に含めなかった。また、302 試験の長期投与データについて、申請時は 26 週時まで及びそれに続く治療期 1（単盲検）のデータを用い、申請後に 52 週時まで及びそれに続く治療期 2（単盲検）のデータを追加提出した。

安全性の主な評価項目は、有害事象、副作用、体重、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図検査値とした。また、中枢神経系／不眠症治療薬で懸念されている事項として、投与翌日の持ち越し効果、認知機能、自殺念慮及び自殺企図、睡眠構造、離脱症状及び反跳現象、薬物乱用及び依存を評価した。さらに、特に関心のある有害事象として定義した各事象について評価した。

2.5.5.1.1 全般的な曝露状況

単回投与試験（201 試験）では、プラセボ、本剤 5、10 及び 30 mg をクロスオーバーで各期に単回投与した。ただし、1 例は本剤 30 mg 投与のみで治験中止となった。

2 週間投与試験（203 及び 301 試験）ではプラセボ群、2.5、5 及び 10 mg 群でほとんどの被験者の曝露期間は 2 週以上であった。

長期投与試験（302 試験、26 及び 52 週）では 5 又は 10 mg 群でほとんどの被験者の曝露期間は 26 及び 52 週以上であった。

2.5.5.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

単回投与試験（201 試験）の FAS では、男性 58.3%及び女性 41.7%、年齢（平均値、以下同様）は 50.3 歳であった。不眠症の罹病期間［中央値（最小値, 最大値）］は 3.00（0.5, 43.0）年であり、いずれの被験者も来院 1 前の 12 週間以内に不眠障害に対する薬剤治療を受けていなかった。ISI（スコア：0～28、数値が大きいほど重症）は 19.9 であった。

2 週間投与試験（203 及び 301 試験）の統合解析の安全性解析対象集団では、男性 45.0%及び女性 55.0%、年齢は 52.1 歳、65 歳未満（非高齢者）82.0%及び 65 歳以上（高齢者）18.0%、BMI は 25.0 未満 75.6%及び 25.0 以上 24.4%であった。2.5 mg 群で高齢者の割合が 6.8%と他の群

に比べて低かったが、他の人口統計学的及び他の基準値の特性には群間に偏りは認められなかった。

長期投与試験（302 試験）の安全性解析対象集団では、男性 45.0%及び女性 55.0%、年齢は 55.8 歳、65 歳未満（非高齢者）67.0%及び 65 歳以上（高齢者）33.0%、BMI は 25.0 未満 74.4%及び 25.0 以上 25.6%であった。併存疾患を有する被験者（定義：2.7.4 項 表 2.7.4-57）は 33.8%であり、このうち 10%以上に認められた併存疾患の種類は高血圧、糖尿病及び胃食道逆流性疾患であった。精神疾患を有する被験者（定義：2.7.4 項 表 2.7.4-57）は 5.4%であった。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 有害事象の要約

単回投与（201 試験）での有害事象の発現割合は、プラセボ群で最も低く、用量増加に伴い高くなった（プラセボ群 4.3%、5 mg 群 8.7%、10 mg 群 17.4%、30 mg 群 37.5%）（2.7.4 項 表 2.7.4-16）。副作用発現割合も同様の結果であった。いずれの群でも死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。また、有害事象による中止は認められなかった。

2 週間投与（203 及び 301 試験）での有害事象の発現割合は、プラセボ群と 2.5、5 及び 10 mg 群で同程度であった（プラセボ群 13.7%、2.5 mg 群 11.4%、5 mg 群 16.6%及び 10 mg 群 18.3%）（2.7.4 項 表 2.7.4-19）。副作用の発現割合は 10 mg 群ではプラセボ群より高かった。いずれの群でも死亡及びその他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、休薬に至った有害事象は 5 mg 群 1 例で認められた。

長期投与（302 試験、26 週）での有害事象の発現割合は、5 mg 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 41.8%及び 10 mg 群 47.5%、以下同順）、副作用の発現割合も同様の結果であった（2.7.4 項 表 2.7.4-20）。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は 5 mg 群 1.6%及び 10 mg 群 1.1%で認められた。投与中止及び休薬に至った有害事象はいずれの群でもわずかに認められた（投与中止：1.1 及び 2.2%、休薬：1.1 及び 0.5%）。

長期投与（302 試験、52 週）での有害事象の発現割合は、5 mg 群及び 10 mg 群で同程度であった（5 mg 群 50.5%及び 10 mg 群 51.9%、以下同順）。副作用の発現割合は 5 mg 群より 10 mg 群で高かった（2.7.4 項 表 2.7.4-20）。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は 5 mg 群 2.7%及び 10 mg 群 1.1%で認められた。投与中止及び休薬に至った有害事象の発現割合は 26 週間投与と同程度であった（投与中止：2.7 及び 2.2%、休薬：1.1 及び 0.5%）。

長期投与（302 試験、52 週）での有害事象は、26 週間投与と大きな変化は認められなかった。

2.5.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

単回投与（201 試験）、2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）で、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.5.5-1、表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-3 に示す。

単回投与（201 試験）で、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、傾眠（10 mg 群 4.3%及び 30 mg 群 8.3%）及び悪夢（30 mg 群 8.3%）であった。いずれの有害事象も副作用と判断された。有害事象の重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復であった。

2 週間投与（203 及び 301 試験）で、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、傾眠（プラセボ群 1.7%、5 mg 群 4.1%及び 10 mg 群 5.0%、以下同順）のみであった。副作用と判断された傾眠の発現割合は、プラセボ群より 5 及び 10 mg 群でわずかに高かった（1.2、4.1 及び 5.0%）。有害事象の重症度はいずれも軽度であり、転帰は概ね回復であった。

長期投与（302 試験、26 週）で、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、傾眠（5 mg 群 4.9%及び 10 mg 群 12.0%、以下同順）、上咽頭炎（8.7 及び 4.9%）及び頭痛（6.0 及び 2.2%）であった。このうち副作用と判断された有害事象は傾眠のみであり、発現割合は 5 mg 群より 10 mg 群で高かった（3.8 及び 11.5%）。有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は概ね軽快又は回復であった。

長期投与（302 試験、52 週）で、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、26 週間投与と同じ傾眠（5 mg 群 5.4%及び 10 mg 群 12.0%、以下同順）、上咽頭炎（10.9 及び 8.2%）及び頭痛（6.0 及び 2.2%）であった。このうち副作用と判断された有害事象及び発現割合は 26 週間投与時と変わりはなかった。有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復となった。

いずれの試験でもよくみられた傾眠の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、概ね軽快又は回復し、臨床上大きな問題は認められなかった。

表 2.5.5-1 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（201 試験）

	有害事象				副作用			
群	**プラセボ**	**5 mg**	**10 mg**	**30 mg**	**プラセボ**	**5 mg**	**10 mg**	**30 mg**
解析対象例数	**23**	**23**	**23**	**24**	**23**	**23**	**23**	**24**
SOC PT								
神経系障害 傾眠			1 (4.3) 1 (4.3)	2 (8.3) 2 (8.3)			1 (4.3) 1 (4.3)	2 (8.3) 2 (8.3)
精神障害 悪夢			1 (4.3)	2 (8.3) 2 (8.3)			1 (4.3)	2 (8.3) 2 (8.3)

例 (%)
MedDRA/J ver.21.1
（引用元：2.7.4 項 表 2.7.4-21）

表 2.5.5-2 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）

	有害事象				副作用			
群	**プラセボ**	**2.5 mg**	**5 mg**	**10 mg**	**プラセボ**	**2.5 mg**	**5 mg**	**10 mg**
解析対象例数	**241**	**44**	**241**	**241**	**241**	**44**	**241**	**241**
SOC **PT**								
神経系障害	4 (1.7)		10 (4.1)	12 (5.0)	3 (1.2)		10 (4.1)	12 (5.0)
傾眠	4 (1.7)		10 (4.1)	12 (5.0)	3 (1.2)		10 (4.1)	12 (5.0)

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：2.7.4 項 表 2.7.4-24）

表 2.5.5-3 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（302 試験）

	有害事象		副作用	
群	**5 mg**	**10 mg**	**5 mg**	**10 mg**
26 週時				
解析対象例数	**184**	**183**	**184**	**183**
SOC **PT**				
感染症および寄生虫症	16 (8.7)	9 (4.9)		
上咽頭炎	16 (8.7)	9 (4.9)		
神経系障害	17 (9.2)	25 (13.7)	7 (3.8)	21 (11.5)
頭痛	11 (6.0)	4 (2.2)		
傾眠	9 (4.9)	22 (12.0)	7 (3.8)	21 (11.5)
52 週時				
解析対象例数	**184**	**183**	**184**	**183**
SOC **PT**				
感染症および寄生虫症	20 (10.9)	15 (8.2)		
上咽頭炎	20 (10.9)	15 (8.2)		
神経系障害	18 (9.8)	25 (13.7)	7 (3.8)	21 (11.5)
頭痛	11 (6.0)	4 (2.2)		
傾眠	10 (5.4)	22 (12.0)	7 (3.8)	21 (11.5)

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：2.7.4 項 表 2.7.4-25）

2.5.5.2.3 発現時期別の有害事象

不眠障害患者を対象に本剤を反復投与した 2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）の結果を用いて、有害事象を初回発現時期別で解析し、有害事象の発現時期について傾向を確認した。

2 週間投与（203 及び 301 試験）では、発現時期別の有害事象の発現割合に特段の傾向は認められなかった（2.7.4 項 表 2.7.4-29）。比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）の傾眠は、2.5 mg 群では認められず、5 及び 10 mg 群では 1 週未満に多く発現した。

長期投与（302 試験）では、5 及び 10 mg 群で 1 週未満にいずれも 10%以上の発現が認められた（2.7.4 項 表 2.7.4-30）。比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）の傾眠、上咽頭炎及び頭痛のうち、傾眠を発現した被験者の半数以上が両群ともに 2 週未満に認められ、頭痛及び上咽頭炎の発現状況に特段の傾向は認められなかった。

2.5.5.2.4 重篤な有害事象

2.5.5.2.4.1 死亡

いずれの臨床試験でも死亡例は認められなかった。

2.5.5.2.4.2 その他の重篤な有害事象

長期投与（302 試験）以外のいずれの臨床試験でもその他の重篤な有害事象は認められなかった。

長期投与（302 試験、26 週）では、その他の重篤な有害事象の発現割合は、両群ともにわずかであった（5 mg 群 1.6%及び 10 mg 群 1.1%）（2.7.4 項 表 2.7.4-31）。発現したその他の重篤な有害事象は、5 mg 群で腸閉塞、腰部脊柱管狭窄症及び中咽頭癌が各 1 例、10 mg 群で痔核及び中枢神経系病変が各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。なお、集計期間対象外に発現した稽留流産 1 例については 2.5.5.5.4 項に記載した。

長期投与（302 試験、52 週）では、その他の重篤な有害事象の発現割合は、26 週間投与以降に 5 mg 群でわずかに増加し、10 mg 群では変わりはなかった（5 mg 群 2.7%及び 10 mg 群 1.1%）（2.7.4 項 表 2.7.4-31）。26 週間投与以降に新たに発現したその他の重篤な有害事象は、5 mg 群の足関節部骨折及びくも膜下出血の各 1 例のみであり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.2.5 その他の重要な有害事象

単回投与（201 試験）では、有害事象による中止は認められなかった。

2 週間投与（203 及び 301 試験）では、本剤群で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

長期投与（302 試験、26 週）では、投与中止に至った有害事象の発現割合は、両群ともにわずかであった（5 mg 群 1.1%及び 10 mg 群 2.2%）（2.7.4 項 表 2.7.4-32）。副作用と判断された投与中止に至った有害事象は 10 mg 群で発現した動悸、回転性めまい、悪心及び倦怠感（各 1 例）のみであり、転帰はいずれも回復であった。

長期投与（302 試験、52 週）では、投与中止に至った有害事象の発現割合は、26 週間投与以降に 5 mg 群でわずかに増加し、10 mg 群では変わりはなかった（5 mg 群 2.7%及び 10 mg 群 2.2%）（2.7.4 項 表 2.7.4-32）。副作用と判断された投与中止に至った有害事象は 26 週間投与時と変わりはなかった。

2.5.5.2.6　特に関心のある有害事象

本剤の作用機序から想定されるリスクや不眠症治療薬を服用している患者のリスクについて、特に関心のある有害事象としてカテゴリーに分類して評価することとした。各カテゴリーの定義は表 2.5.5-4 に示す。

表 2.5.5-4　特に関心のある有害事象の定義

カテゴリー	定義
持ち越し効果	MedDRA/J PT の「疲労」、「異常感」、「不活発」、「健忘」、「失語症」、「平衡障害」、「認知障害」、「協調運動異常」、「意識レベルの低下」、「注意力障害」、「構語障害」、「嗜眠」、「記憶障害」、「逆行性健忘」、「鎮静」、「傾眠」、「昏迷」、「精神緩慢」、「転導性」及び「精神状態変化」を集計した。
依存性 a)	MedDRA/J SMQ の「薬物乱用および依存」を集計した。
退薬症候	治療期（単盲検）b)に発現した有害事象のうち MedDRA/J SMQ の「薬剤離脱」を集計した。
反跳性不眠	治療期（単盲検）b)に発現した有害事象のうち MedDRA/J PT での「初期不眠症」、「中期不眠症」及び「早朝覚醒型不眠症」を集計した。
ナルコレプシー様症状	MedDRA/J HLT の「ナルコレプシーおよび関連症状」に含まれる PTc)を集計した。
自殺念慮及び自殺企図	MedDRA/J SMQ の「自殺／自傷」を集計した。
睡眠時随伴症	MedDRA/J HLT の「睡眠時随伴症」に含まれる PTc)を集計した。

a)：201 試験は対象外
b)：201 試験では各治療期
c)：該当する PT は 2.7.4 項 付録 表 2.7.4-付録-1 に示す

2.5.5.2.6.1　持ち越し効果

単回投与（201 試験）で発現した持ち越し効果に関連する有害事象は、傾眠及び異常感であった（2.7.4 項 表 2.7.4-37）。傾眠は 10 mg 群 1 例及び 30 mg 群 2 例、異常感は 30 mg 群 1 例で発現したのみであり、プラセボ群及び 5 mg 群では認められなかった。いずれも重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

2 週間投与（203 及び 301 試験）で発現した持ち越し効果に関連する有害事象は、傾眠及び異常感であった（2.7.4 項 表 2.7.4-40）。発現割合は傾眠ではプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群でわずかに高く（プラセボ群 1.7%、5 mg 群 4.1%及び 10 mg 群 5.0%）、異常感では 10 mg 群 0.4%のみの発現であった。重症度はいずれも軽度であり、転帰は概ね回復であった。また、持ち越し効果に関連する有害事象の発現時期は、多くが 1 週未満であった。

長期投与（302 試験、26 週）で発現した持ち越し効果に関連する有害事象は、傾眠及び異常感であった（2.7.4 項 表 2.7.4-41）。発現割合は、傾眠では 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 4.9%及び 10 mg 群 12.0%）、異常感では 10 mg 群（0.5%）のみの発現であった。重症度は 10 mg 群の傾眠 1 例の中等度を除き、いずれも軽度であり、転帰は概ね軽快又は回復であった。また、持ち越し効果に関連する有害事象の発現時期は、多くが 1 週未満であり、半数以上が 2 週未満であった。

長期投与（302 試験、52 週）で発現した持ち越し効果に関連する有害事象は、26 週間投与と同じ傾眠及び異常感であった（2.7.4 項 表 2.7.4-41）。発現割合は、傾眠では 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 5.4%及び 10 mg 群 12.0%）、異常感では 26 週間投与と変わりはなく、10 mg 群（0.5%）のみの発現であった。重症度、転帰及び発現時期別を含めて 26 週間投与と概ね同様の結果であった。

以上の結果から、持ち越し効果に関連する有害事象は、用量増加に伴い発現割合が高くなる傾向が認められ、発現時期は、多くが 1 週未満であった。また、本剤投与により臨床上、大きな問題となる持ち越し効果に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.6.2 依存性

2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）では、依存性に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.6.3 退薬症候

単回投与（201 試験）の事後検査時、2 週間投与（203 及び 301 試験）の治療期（単盲検）及び長期投与（302 試験）の治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）には、退薬症候に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.6.4 反跳性不眠

単回投与（201 試験）の事後検査時、2 週間投与（203 及び 301 試験）の治療期（単盲検）及び長期投与（302 試験）の治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）には、反跳性不眠に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.6.5 ナルコレプシー様症状

単回投与（201 試験）で発現したナルコレプシー様症状に関連する有害事象は、入眠時幻覚が 10 及び 30 mg 群で各 1 例（同一被験者）発現した（2.7.4 項 表 2.7.4-42。重症度は軽度で転帰は回復であった。

2 週間投与（203 及び 301 試験）では、ナルコレプシー様症状に関連する有害事象は認められなかった。

長期投与（302 試験）で発現したナルコレプシー様症状に関連する有害事象は、睡眠時麻痺及び入眠時幻覚であった（2.7.4 項 表 2.7.4-43）。発現割合は、睡眠時麻痺では 5 mg 群 1.1%及び 10 mg 群 0.5%、入眠時幻覚では 5 mg 群 0.5%及び 10 mg 群 1.1%とわずかであり、5 及び 10 mg 群で同程度であった。重症度はいずれも軽度であり、転帰は 10 mg 群の入眠時幻覚 1 例の未回復を除き、いずれも回復であった。また、ナルコレプシー様症状に関連する有害事象の発現時期は 1 週未満又は 1 週以上 2 週未満であった（総括報告書 Table 15.3-29b）。

なお、MedDRA/J 高位語の「ナルコレプシーおよび関連症状」の基本語にはカタプレキシーが含まれるが、いずれの試験でも当該事象は認められなかった。

以上の結果から、本剤投与によりナルコレプシー様症状の発現が誘発される可能性は低いことが示唆された。

2.5.5.2.6.6 自殺念慮及び自殺企図

単回投与（201 試験）、2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）で、自殺念慮及び自殺企図に関連する有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

2.5.5.2.6.7 睡眠時随伴症

単回投与（201 試験）で発現した睡眠時随伴症に関連する有害事象は、30 mg 群の悪夢（8.3%）のみであった（2.7.4 項 表 2.7.4-44）。重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

2 週間投与（203 及び 301 試験）で発現した睡眠時随伴症に関連する有害事象は悪夢のみであり、発現割合は 5 及び 10 mg 群でわずかであった（各 0.4%）（2.7.4 項 表 2.7.4-47）。重症度はいずれも軽度で、転帰は回復であった。また、睡眠時随伴症に関連する有害事象の発現時期に特段の傾向は認められなかった。

長期投与（302 試験、26 週）で発現した睡眠時随伴症に関連する有害事象は、異常な夢、爆発頭部症候群及び悪夢であった（2.7.4 項 表 2.7.4-48）。発現割合は異常な夢及び爆発頭部症候群では 10 mg 群各 0.5%、悪夢は 5 mg 群 1.1%及び 10 mg 群 3.3%であり、いずれも多くはなかった。いずれの事象も重症度は軽度であり、転帰は 10 mg 群の悪夢 2 例の未回復を除き、いずれも回復であった。また、睡眠時随伴症に関連する有害事象の発現時期は約半数が 1 週未満であった（2.7.4 項 表 2.7.4-30）。

長期投与（302 試験、52 週）で発現した睡眠時随伴症に関連する有害事象は、26 週間投与と変わりはなく、重症度及び発現時期に変更はなく、転帰はいずれも回復となった。

以上の結果から、本剤の投与により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が、夢遊病等の不眠症治療薬で特に問題となる事象は認められず、本剤投与により臨床上、大きな問題は認められなかった。

2.5.5.3 臨床検査値の評価

不眠障害患者を対象としたいずれの臨床試験でも各臨床検査項目（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースラインから終了時までの変化量（平均値）及びシフトテーブルによる検討を行った結果、臨床上問題となる明らかな変動は認められなかった。また、尿検査では、本剤投与後に悪化した検査項目に特段の傾向は認められなかった。

2.5.5.4 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

2.5.5.4.1 バイタルサイン及び体重

不眠障害患者を対象としたいずれの臨床試験でもバイタルサイン及び体重に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.4.2 心電図検査

健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（209 試験）で実施した Holter 心電図検査では、ΔΔQTcF の片側 95%信頼区間（上限）は全ての評価時点で 10 msec 未満であり、本剤 10 又は 30 mg のいずれの用量でも ΔΔQTcF の延長は認められなかった（2.7.4.4.2.4 項）。ΔΔQTcF と血漿

中未変化体濃度との間に相関はなく、いずれの用量でも QTcF が 500 msec 及び ΔQTcF のベースラインからの変化量が 30 msec を超える被験者はいなかった。

不眠障害患者を対象とした臨床試験で実施した標準 12 誘導心電図検査では、長期投与（302 試験）で 5 mg 群 4 例及び 10 mg 群 1 例に異常変動が認められたが、臨床上大きな問題となる変動ではなく、いずれの臨床試験でも臨床上問題となる所見及び変動は認められなかった。

以上の結果から、本剤は心機能に影響しないことが示唆された。

2.5.5.4.3 睡眠構造

本剤の睡眠構造に対する影響を確認するため 201 及び 203 試験で終夜 PSG を用いて RL 及び Sleep stage（Stage N1、N2、N3 及び R）の出現率を評価した。

単回投与（201 試験）では、RL は 5、10 及び 30 mg 群のいずれの群でもプラセボ群に対して有意に短縮した［点推定値（95%信頼区間）：5 mg 群-47.77（-78.56, -16.97）分、10 mg 群-73.98（-104.98, -42.99）分、30 mg 群-82.26（-112.96, -51.57）分］（2.7.4 項 表 2.7.4-49）。また、TST に対する各 Sleep stage（Stage N1、N2、N3 及び R）の出現率は、Stage N1 及び N2 ではいずれの本剤群でもプラセボ群より低く、Stage N1 の 30 mg 群及び Stage N2 の 10 mg 群でプラセボ群に対して有意差が認められた［点推定値（95%信頼区間）：-4.83（-8.00, -1.65）及び-3.46（-6.34, -0.57）%］。Stage N3 及び Stage R の出現率は、いずれの本剤群でもプラセボ群より高く、Stage R の 10 及び 30 mg 群でプラセボ群に対して有意差が認められた［点推定値（95%信頼区間）：5.12（1.87, 8.37）及び 6.01（2.77, 9.24）%］。

2 週間投与（203 試験）では、RL の終了時のベースラインから変化量（平均値）は、プラセボ群より 10 mg 群で大きかったが、2.5 及び 5 mg 群ではプラセボ群より小さかった（2.7.4 項 表 2.7.4-50）。Sleep stage（Stage N1、N2、N3 及び R）の出現率の終了時のベースラインからの変化量は、いずれの本剤群でもプラセボ群と大きな差は認められなかった。

以上の結果から、本剤の単回投与後は 5、10 及び 30 mg 群でいずれもプラセボ群より RL を短縮し、反復投与後は 10 mg 群のみプラセボ群より RL を短縮した。Sleep stage の出現率は、本剤の単回投与後は Stage N1 及び N2 はプラセボ群より本剤群で低くなる傾向が認められ、Stage N3 及び R ではプラセボ群より本剤群で高くなる傾向が認められた。また、本剤の反復投与によって Sleep stage を大きく変動させることはないと考えられた。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

2.5.5.5.1.1 年齢

2 週間投与（203 及び 301 試験）で、年齢区分別の有害事象の発現割合は、非高齢者でプラセボ群 12.4%、2.5 mg 群 12.2%、5 mg 群 16.7%及び 10 mg 群 18.4%、高齢者でプラセボ群 19.1%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 16.3%及び 10 mg 群 17.8%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-51）。非高齢者ではプラセボ群より 10 mg 群で高く、高齢者ではプラセボ群と 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。群ごとでは、5 及び 10 mg 群で非高齢者と高齢者で大きな差は認められな

かった。最も多く発現した傾眠の発現割合は、非高齢者ではプラセボ群 1.5%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 4.5%及び 10 mg 群 4.6%、高齢者ではプラセボ群 2.1%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 2.3%及び 10 mg 群 6.7%であった。いずれの年齢区分でもプラセボ群と本剤群で大きな差は認められず、群ごとでも同様の結果であった。

長期投与（302 試験、26 週）で、年齢区分別の有害事象の発現割合は、非高齢者では 5 mg 群 35.8%及び 10 mg 群 48.0%、高齢者では 5 mg 群 54.1%及び 10 mg 群 46.7%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-52）。非高齢者では 5 mg 群より 10 mg 群で高く、高齢者では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった。群ごとでは、5 mg 群では非高齢者より高齢者で高く、10 mg 群では年齢区分別で大きな差は認められなかった。最も多く発現した傾眠の発現割合は、非高齢者で 5 mg 群 5.7%及び 10 mg 群 15.4%、高齢者では 5 mg 群 3.3%及び 10 mg 群 5.0%であった。非高齢者では 5 mg 群より 10 mg 群で高く、高齢者では両群間で大きな差は認められなかった。群ごとでは、5 mg 群で年齢区分別に大きな差は認められず、10 mg 群で非高齢者より高齢者で低かった。

長期投与（302 試験、52 週）で、年齢区分別の有害事象の発現割合は、非高齢者では 5 mg 群 44.7%及び 10 mg 群 51.2%、高齢者では 5 mg 群 62.3%及び 10 mg 群 53.3%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-52）。非高齢者及び高齢者のいずれも有害事象の発現状況は 26 週間投与と同様の傾向を示した。群ごとでも 26 週間投与と同様の傾向を示した。傾眠の発現割合は、非高齢者で 5 mg 群 6.5%及び 10 mg 群 15.4%、高齢者で 5 mg 群 3.3%及び 10 mg 群 5.0%であった。傾眠は非高齢者の 5 mg 群で 26 週間投与以降に 1 例で発現したのみで、ほかは 26 週間投与と変わりはなかった。

以上の結果から、本剤を投与したとき、高齢者及び非高齢者で有害事象の発現状況に特徴的な傾向は認められず、傾眠についても同様の結果であった。また、高齢者への不眠症治療薬投与の際に注意が必要である転倒の有害事象は、いずれの群でも認められなかった。年齢区分別で特筆すべき事項はなく、本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.5.5.5.1.2 性別

2 週間投与（203 及び 301 試験）で、性別の有害事象の発現割合は、男性ではプラセボ群 15.8%、2.5 mg 群 16.7%、5 mg 群 14.7%及び 10 mg 群 15.3%、女性ではプラセボ群 11.6%、2.5 mg 群 7.7%、5 mg 群 18.2%及び 10 mg 群 20.3%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-53）。男性ではプラセボ群と本剤群で大きな差は認められず、女性ではプラセボ群と比較して 2.5 mg 群で大きな差は認められず、5 及び 10 mg 群で高かった。群ごとでは、プラセボ群及び 5 mg 群では性別で大きな差は認められず、2.5 mg 群では男性より女性で低く、10 mg 群では男性より女性で高かった。最も多く発現した傾眠の発現割合は、男性ではプラセボ群 0.8%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 0.9%及び 10 mg 群 2.0%、女性ではプラセボ群 2.5%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 6.8%及び 10 mg 群 7.0%であった。男女ともにプラセボ群と本剤群で大きな差は認められず、群ごとでは、プラセボ群及び 2.5 mg 群では性別で大きな差は認められず、5 及び 10 mg 群では男性より女性で高かった。

長期投与（302 試験、26 週）で、性別の有害事象の発現割合は、男性では 5 mg 群 34.2%及び 10 mg 群 38.4%、女性では 5 mg 群 47.6%及び 10 mg 群 55.7%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-54）。

男性では両群間で大きな差は認められず、女性では 5 mg 群より 10 mg 群で高かった。群ごとでは、両群ともに男性より女性で高かった。最も多く発現した傾眠の発現割合は、男性で 5 mg 群 1.3%及び 10 mg 群 11.6%、女性では 5 mg 群 7.6%及び 10 mg 群 12.4%であった。男性では 5 mg 群より 10 mg 群で高く、女性では両群間で大きな差は認められなかった。群ごとでは 5 mg 群で男性より女性で高く、10 mg 群では性別で大きな差は認められなかった。

長期投与（302 試験、52 週）で、性別の有害事象の発現割合は、男性では 5 mg 群 41.8%及び 10 mg 群 44.2%、女性では 5 mg 群 57.1%及び 10 mg 群 58.8%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-54）。男女ともに両群間で大きな差は認められなかった。群ごとでは、26 週間投与と同様の傾向を示した。傾眠は男性で 5 mg 群 2.5%及び 10 mg 群 11.6%、女性で 5 mg 群 7.6%及び 10 mg 群 12.4%であった。傾眠は男性の 5 mg 群で 26 週間投与以降に 1 例で発現したのみで、ほかは 26 週間投与と変わりはなかった。

以上の結果から、本剤を投与したとき、有害事象の発現割合は、男性より女性で高い傾向が認められ、傾眠でも同様の結果であったが、性別で特筆すべき事項はなく、本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.5.5.5.1.3 BMI

2 週間投与（203 及び 301 試験）で、BMI カテゴリー別の有害事象の発現割合は、BMI 25 未満ではプラセボ群 16.0%、2.5 mg 群 6.7%、5 mg 群 15.6%及び 10 mg 群 18.0%、BMI 25 以上ではプラセボ群 5.6%、2.5 mg 群 21.4%、5 mg 群 19.7%及び 10 mg 群 19.0%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-55）。BMI 25 未満ではプラセボ群と比較して 2.5 mg 群で低く、5 及び 10 mg 群で大きな差は認められず、BMI 25 以上ではプラセボ群と比較して本剤群でいずれも高かった。群ごとでは、プラセボ群では BMI 25 未満より BMI 25 以上で低く、2.5 mg 群では BMI 25 未満より BMI 25 以上で高かった。5 及び 10 mg 群では BMI カテゴリー別の有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。最も多く発現した傾眠の発現割合は、BMI 25 未満ではプラセボ群 2.1%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 5.0%及び 10 mg 群 6.0%、BMI 25 以上ではプラセボ群及び 2.5 mg 群各 0%、5 mg 群 1.6%及び 10 mg 群 1.7%であった。いずれの BMI カテゴリー別でもプラセボ群と本剤群で大きな差は認められず、群ごとでも同様の結果であった。

長期投与（302 試験、26 週）で、BMI カテゴリー別の有害事象の発現割合は、BMI 25 未満では 5 mg 群 39.0%及び 10 mg 群 51.1%、BMI 25 以上では 5 mg 群 50.0%及び 10 mg 群 37.0%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-56）。BMI 25 未満では 5 mg 群より 10 mg 群で高く、BMI 25 以上では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった。群ごとでは、5 mg 群では BMI 25 未満より BMI 25 以上で高く、10 mg 群では BMI 25 未満より BMI 25 以上で低かった。最も多く発現した傾眠の発現割合は、BMI 25 未満では 5 mg 群 5.1%及び 10 mg 群 13.1%、BMI 25 以上では 5 mg 群 4.2%及び 10 mg 群 8.7%であった。BMI 25 未満で 5 mg 群より 10 mg 群で高く、BMI 25 以上では両群間で大きな差は認められなかった。群ごとでは両群ともに BMI カテゴリー別で大きな差は認められなかった。

長期投与（302 試験、52 週）で、BMI カテゴリー別の有害事象の発現割合は、BMI 25 未満では 5 mg 群 48.5%及び 10 mg 群 54.0%、BMI 25 以上では 5 mg 群 56.3%及び 10 mg 群 45.7%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-56）。26 週間投与と同様に BMI 25 未満では 5 mg 群より 10 mg 群で高く、BMI 25 以上では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった。群ごとでも 26 週間投与と同様に 5 mg 群では BMI 25 未満より BMI 25 以上で高く、10 mg 群では BMI 25 未満より BMI 25 以上で低かった。傾眠の発現割合は、BMI 25 未満では 5 mg 群 5.1%及び 10 mg 群 13.1%、BMI 25 以上では 5 mg 群 6.3%及び 10 mg 群 8.7%であった。傾眠は BMI 25 以上の 5 mg 群で 26 週間投与以降に 1 例で発現したのみで、ほかは 26 週間投与と変わりはなかった。

以上の結果から、本剤を投与したとき、BMI のカテゴリー別で有害事象の発現状況に特徴的な傾向は認められず、傾眠についても同様の結果であった。BMI カテゴリー別で特筆すべき事項はなく、本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.5.5.5.1.4 不眠の原因となり得る併存疾患

長期投与（302 試験）では、不眠の原因となり得る疾患（精神疾患や高血圧、糖尿病など。以下、併存疾患）を併存する患者をいわゆる二次性不眠症患者として組み入れた。また、併存疾患のうち、「うつ病」又は「不安障害」を「精神疾患」と定義した（2.7.4 項 表 2.7.4-57）。併存疾患及び精神疾患の有無別の有害事象の発現状況を確認した。

26 週間投与で、併存疾患の有無別の有害事象の発現割合は、併存疾患のない被験者では 5 mg 群 38.0%及び 10 mg 群 48.4%、併存疾患を有する被験者では 5 mg 群 49.2%及び 10 mg 群 45.9%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-58）。併存疾患のない被験者では 5 mg 群より 10 mg 群で高く、併存疾患を有する被験者では両群間で大きな差は認められなかった。群ごとの有害事象の発現割合は、5 mg 群では併存疾患のない被験者より併存疾患を有する被験者で高く、10 mg 群では併存疾患の有無別で大きな差は認められなかった。最も多く発現した傾眠の発現割合は、併存疾患のない被験者では 5 mg 群 5.0%及び 10 mg 群 13.1%、併存疾患を有する被験者では 5 mg 群 4.8%及び 10 mg 群 9.8%であった。併存疾患の有無にかかわらず 5 mg 群より 10 mg 群で高かった。群ごとでは両群ともに併存疾患の有無別で大きな差は認められなかった。

26 週間投与で、精神疾患を有する被験者の有害事象の発現割合は、5 mg 群 33.3%（3/9 例）及び 10 mg 群 27.3%（3/11 例）だった。精神疾患を有する被験者の有害事象の発現割合は併存疾患のない被験者に比べて低い傾向であった。なお、精神疾患を有する被験者が 5 mg 群 9 例及び 10 mg 群 11 例と少ないため、臨床的に意味のある比較をするには限界がある。最も多く発現した傾眠は、精神疾患を有する被験者で発現しなかった。

52 週間投与で、併存疾患の有無別の有害事象の発現割合は、併存疾患のない被験者では 5 mg 群 45.5%及び 10 mg 群 51.6%、併存疾患を有する被験者では 5 mg 群 60.3%及び 10 mg 群 52.5%であった（2.7.4 項 表 2.7.4-58）。併存疾患のない被験者では 26 週間投与と同様に 5 mg 群より 10 mg 群で高く、併存疾患を有する被験者では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった。群ごとの有害事象の発現割合は 26 週間投与と同様に、5 mg 群では併存疾患のない被験者より併存疾患を有する被験者で高く、10 mg 群では併存疾患の有無別で大きな差は認められなかった。傾眠の発現割

合は、併存疾患のない被験者では 5 mg 群 5.0%及び 10 mg 群 13.1%、併存疾患を有する被験者では 5 mg 群 6.3%及び 10 mg 群 9.8%であった。傾眠は併存疾患を有する被験者の 5 mg 群で 26 週間投与以降に 1 例で発現したのみで、ほかは 26 週間投与と変わりはなかった。

52 週間投与で、精神疾患を有する被験者の有害事象の発現割合は、5 mg 群 55.6%（5/9 例）及び 10 mg 群 45.5%（5/11 例）だった。精神疾患を有する被験者の有害事象の発現割合は併存疾患のない被験者に比べて 5 mg 群では高く、10 mg 群では低かった。なお、精神疾患を有する被験者が 5 mg 群 9 例及び 10 mg 群 11 例と少ないため、臨床的に意味のある比較をするには限界がある。傾眠は、精神疾患を有する被験者の 5 mg 群で 26 週間投与以降に 1 例で発現した。

以上の結果から、本剤を投与したとき、併存疾患の有無別で有害事象の発現状況に特徴的な傾向は認められず、傾眠についても同様の結果であった。併存疾患の有無別で特筆すべき事項はなく、本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。また、精神疾患を有する被験者でも安全性に大きな問題は認められなかった。

2.5.5.5.1.5 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者

不眠症状を訴える患者では呼吸機能障害を併発していることが多いことから、呼吸機能障害を有する患者に対する本剤の安全性を検討するため、208 試験で軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象に終夜 PSG を用いて呼吸機能への影響を確認した。AHI のプラセボ群との平均値の差の点推定値の 90%信頼区間（上限）は閾値として設定した 5 未満であり、TST 中の SpO_2 のプラセボ群との平均値の差の点推定値の 90%信頼区間は 0 を含んでおり、本剤が終夜 PSG による AHI 及び TST 中の SpO_2 に及ぼす影響はプラセボ群と同程度であった（2.7.4.5.1.5 項）。また、軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者で特徴的に発現割合が高い有害事象は認められなかった。

以上の結果から、軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象に本剤 10 mg を単回投与したとき、臨床的に意義のある呼吸機能への影響はないことが示された。なお、中等度及び重度の呼吸機能障害患者で本剤の使用経験はないことから、呼吸機能障害患者での本剤の使用について添付文書で注意喚起を行うこととした。

2.5.5.5.1.6 肝機能障害患者

本剤の主な消失経路は代謝であることから、303 試験では軽度（Child-Pugh 分類 A：スコア 5～6 点）又は中等度（Child-Pugh 分類 B：スコア 7～9 点）の肝機能障害患者を対象に本剤 5 mg を単回経口投与した際の安全性を確認した。正常肝機能被験者群、軽度及び中等度肝機能障害患者群で有害事象はそれぞれ 4/10、3/8 及び 6/8 例に発現した（2.7.4.5.1.6 項）。最も多く発現した有害事象は傾眠であり、それぞれ 4/10、3/8 及び 6/8 例であった。重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復であった。

2.5.5.5.2 外因性要因

2.5.5.5.2.1 食事の影響

健康成人を対象とした 101 及び 304 試験で薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響を検討した。本剤を絶食下及び食後投与した際に発現した有害事象の例数はいずれも同一であり、重症度も軽度であり、安全性プロファイルに大きな差はなかった。

2.5.5.5.3 薬物相互作用

本剤と強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールを併用投与した際の薬物動態学的相互作用について健康成人を対象とした 205 試験で確認し、本剤と中程度の CYP3A 阻害薬併用時の安全性について不眠障害患者を対象とした長期投与試験（302 試験）で、中程度の CYP3A 阻害薬併用時に本剤を 2.5 mg に減量して検討した。

205 試験で本剤とイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の血漿中未変化体の曝露量は増加した。また、本剤の単独投与（5 mg）及び本剤 1 mg とイトラコナゾールを併用投与時のいずれの場合も 10 例全ての被験者で有害事象は認められなかった（2.7.4.5.3.1 項）。

長期投与（302 試験）で中程度の CYP3A 阻害薬を併用のため本剤の用量を 2.5 mg に減量した被験者は 2 例のみであった。発現した有害事象は扁桃炎（因果関係なし）1 例のみであり、安全性に大きな問題はなかった。中程度の CYP3A 阻害薬を併用している例数が少ないため、有害事象の発現割合及び事象について併用していない被験者と意味のある比較をするには限界があった。

2.5.5.5.4 妊娠及び授乳時の使用

いずれの臨床試験でも妊婦、胎児及び乳児に対する安全性の観点から治験の対象者から妊婦及び授乳婦を除外しており、妊婦及び授乳例に関する安全性情報は得られていない。臨床試験実施中に本剤を投与された女性で妊娠が 4 例報告され、1 例は妊娠 41 週時、2 例は 38 週時に生児出生し、1 例は稽留流産となったが、本剤との因果関係は否定された（2.7.4.5.4 項）。

なお、妊婦及び授乳中の婦人を対象とした臨床試験は実施していない。非臨床試験では妊娠ラットに[^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与したとき、放射能の一部は胎盤を通過し胎児へ移行し、授乳ラットに[^{14}C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与したとき、放射能の一部が乳汁中に移行したことから、胎児及び新生児に対する危険性は否定できない（2.6.4.4.5 項、2.6.4.6.3 項）。

これらの結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与すべきではないと考え、妊婦及び授乳婦の使用について添付文書で注意喚起を行うこととした。

2.5.5.5.5 過量投与

2 週間投与（301 試験）及び長期投与（302 試験）でそれぞれ 1 及び 2 例（いずれも 10 mg 群）で過量投与が認められた（2.7.4.5.5 項）。2 週間投与（301 試験）では本剤を 1 日のみ昼にも服用しており、長期投与（302 試験）では 2 夜で 2 錠ずつ服用した可能性のある偶発的過量投

与が 2 例で認められた。いずれの被験者でも健康状態に特段の問題は認められず、治験を継続した。

また、本申請で設定した最大臨床推奨用量 10 mg を超えて不眠障害患者に本剤を単回投与した 201 試験の結果を用いて過量投与時の安全性を評価した結果、本剤の忍容性は 30 mg まで良好であることが示された。

2.5.5.5.6 薬物乱用

2 週間投与（203 試験）及び長期投与（302 試験）で、本剤の各投与期間完了後にプラセボを 1 週間投与し、依存性調査表を用いて、本剤の依存性形成への影響を評価した。

2 週間投与（203 試験）では、依存性評価指標で「非常に」と判定された項目は認められず、「かなり」と判定された項目は 1 項目のみで、10 mg 群 1 例のみであった（2.7.4.5.6 項）。「少し」と判定されたほとんどの項目で、いずれの群（プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群）も 1 例のみであった。

長期投与（302 試験）では、終了時、治療期 1（単盲検）又は治療期 2（単盲検）に依存性調査表で「非常に」又は「かなり」と判定された項目は認められず、「少し」と判定された項目は、終了時及び治療期 1（単盲検）では、いずれの群（5 及び 10 mg 群）も 1 又は 2 例のみであり、治療期 2（単盲検）では認められなかった。

また、2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）では、SMQ の「薬物乱用および依存」に該当する有害事象は認められなかった（2.5.5.2.6.2 項）。

以上の結果から、本剤投与による依存性形成の可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.7 離脱症状及び反跳現象

2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）では、BWSQ を用いて退薬症候を評価し、治療期（単盲検）の sSL、sSE、sTST 及び sWASO（睡眠日誌）を用いて反跳性不眠を評価した。

2.5.5.5.7.1 退薬症候

2 週間投与（203 及び 301 試験）で BWSQ のスコアは、いずれの項目（総スコアも含む）でも治療期（単盲検）のベースラインからの変化量は、2.5、5 及び 10 mg 群でプラセボ群と大きな差は認められなかった（2.7.4.5.7.1 項）。ベースラインと比較して治療期（単盲検）の評価時期の点数が増加した質問項目の数が 3 つ以上であった被験者の割合は、プラセボ群、5 及び 10 mg 群でわずかであり（それぞれ 3.1、2.1 及び 3.4%）、2.5 mg 群では認められなかった。

長期投与（302 試験、26 週）では BWSQ のスコアは、いずれの項目（総スコアも含む）でも 5 及び 10 mg 群で治療期 1（単盲検）のベースラインからの変化量は小さかった。ベースラインと比較して治療期 1（単盲検）の点数が増加した質問項目の数が 3 つ以上であった被験者の割合は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 7.2 及び 3.2%であった。

長期投与（302 試験、52 週）では BWSQ のスコアは、いずれの項目（総スコアも含む）でも 5 及び 10 mg 群で治療期 2（単盲検）のベースラインからの変化量は小さかった。ベースラインと

比較して治療期 2（単盲検）の点数が増加した質問項目の数が 3 つ以上であった被験者の割合は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 1.8 及び 1.6%であった。

また、単回投与（201 試験）、2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）で退薬症候に関連する有害事象は認められなかった（2.5.5.2.6.3 項）。

以上の結果から、本剤の投与中止により退薬症候を生じるリスクが低いことが示唆された。

2.5.5.5.7.2 反跳性不眠

2 週間投与（203 及び 301 試験）では、治療期（単盲検）の最初の 3 日間の sSL、sSE、sTST 及び sWASO の平均値は、いずれの群でもベースラインから悪化することはなかった（2.7.4.5.7.2 項）。いずれの項目でも 5 分（sSE は 1%）を超えて悪化した被験者の割合は、本剤群（2.5、5 及び 10 mg）とプラセボ群で大きな差は認められなかった。

長期投与（302 試験、26 及び 52 週）でも治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）のいずれも最初の 3 日間の sSL、sSE、sTST 及び sWASO の平均値は、両群ともにベースラインから悪化することはなかった。いずれの項目でも 5 及び 10 mg 群のほとんどの被験者で 5 分（又は 1.0%）を超えた悪化は認められなかった。

なお、単回投与（201 試験）、2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）では反跳性不眠に関連する有害事象は認められなかった（2.5.5.2.6.4 項）。

以上の結果から、本剤の投与中止により反跳性不眠を生じるリスクは低いことが示唆された。

2.5.5.5.8 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

2.5.5.5.8.1 自動車運転技能評価

本剤投与翌朝の自動車運転技能への影響を検討するため、207 試験で健康成人及び健康高齢者を対象に、本剤を 8 日間反復投与した際の投与翌朝（投与後 9 時間）の運転技能を、DS を用いて評価した。60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差（ΔSDLP）は、2 及び 9 日目で本剤 10 mg 及び 20 mg 群のいずれも 90%信頼区間の上限が臨床的に意義のある閾値（血中アルコール濃度 0.05%のときの ΔSDLP 予測値）として設定した 9.229 cm[68]未満であった（図 2.5.5-1）。20 mg 群の 2 日目では 90%信頼区間の下限が 0 を超えたものの、10 mg 群の 2、9 日目及び 20 mg 群の 9 日目では、いずれも 90%信頼区間が 0 を含み、プラセボ群と比較して運転技能に対する影響は認められなかった。副次的解析の対称性の解析で ΔSDLP の閾値を 9.23 cm としたとき（閾値は SDLP の個別値と同様の小数点以下 2 位までの値を用いた）の頻度集計では、20 mg 群の 2 日目で、ΔSDLP が 9.23 cm よりも大きかった被験者の割合が、-9.23 cm よりも小さかった被験者の割合より有意に高く、非対称性が確認されたが、10 mg 群の 2 及び 9 日目並びに 20 mg 群の 9 日目では対称性が示された（2.7.4 項 表 2.7.4-60）。

以上の結果から、本剤 10 mg 及び 20 mg の単回（2 日目）及び反復投与（9 日目）のいずれも本剤投与翌朝（投与後 9 時間）に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。最大臨床推奨用量（10 mg）を上回る 20 mg の単回投与ではプラセボ群と比較して運転技能に対する影響が認められたものの、10 mg の単回及び反復投与、20 mg の反復投与では、いずれもプラ

セボ群と比較して運転技能に対する影響は認められなかったことから、本剤投与翌朝の運転技能に影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。ただし、本剤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、その間の自動車運転などの危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意が必要と考え、添付文書での注意喚起を行うこととした。

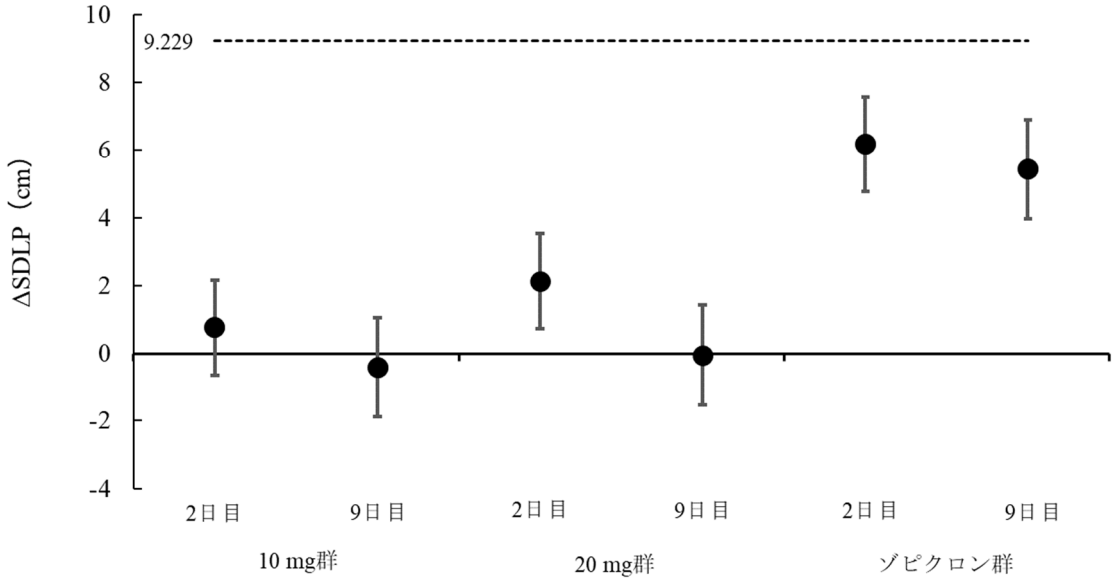


図 2.5.5-1　SDLP のプラセボ群との差（薬力学解析対象集団）（207 試験）
ΔSDLP（点推定値）及びその 90%信頼区間：最小二乗平均
点線：閾値 9.229 cm（血中アルコール濃度 0.05%のときの ΔSDLP 予測値）
（引用元：2.7.4 項 表 2.7.4-59 より作図）

2.5.5.5.8.2　持ち越し効果

(1)　重心動揺評価

本剤投与翌朝の平衡機能への影響を検討するため、305 試験で健康高齢者に本剤を単回投与し、翌朝の平衡機能を重心動揺計を用いて評価した。投与翌朝（投与後 8 時間）の開眼時の実効値面積のゾピクロン群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、本剤の 5 及び 10 mg でそれぞれ-0.97（-1.53, -0.40）及び-0.90（-1.46, -0.33）cm^2 であり、ゾピクロン（陽性対照）群と比較し本剤群で平衡機能に対する影響が有意に小さかった。本剤群とプラセボ群では有意差は認められなかったことから、本剤投与翌朝のふらつきはプラセボと同程度であり、本剤が投与翌朝の平衡機能に影響を及ぼすリスクは低いと考えられた（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5 開眼時の実効値面積（薬力学解析対象集団）（305 試験）

群	例数	平均値±SD	ゾピクロンとの差		プラセボとの差	
			点推定値 a) (95%CI)	p 値	点推定値 a) (95%CI)	p 値
プラセボ	16	1.68 ± 0.88	-0.80 (-1.37, -0.24)	0.006*	-	-
5 mg	16	1.52 ± 0.72	-0.97 (-1.53, -0.40)	0.001*	-0.16 (-0.48, 0.15)	0.289
10 mg	16	1.59 ± 0.86	-0.90 (-1.46, -0.33)	0.003*	-0.09 (-0.40, 0.22)	0.547
ゾピクロン	16	2.48 ± 1.67	-	-	-	-

単位：cm^2
検定：投与群、組及び投与時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル、*：$p < 0.05$
欠測値の補完は行わなかった
a)：最小二乗平均
（引用元：2.7.4 項 表 2.7.4-61）

(2) PVT

本剤の投与翌朝の覚醒度への影響を検討するため、305 試験で PVT を用い Lapses（反応時間が 500 ms 以上の回数）を評価した。健康高齢者に本剤 5 及び 10 mg を単回投与したとき、翌朝（投与後 8 時間）の Lapses はゾピクロン群より有意に少なく、プラセボ群との有意差は認められなかったことから、本剤は投与翌朝の覚醒度に大きな影響を及ぼさないと考えられた（2.7.4.5.8.2(2)項）。

(3) 日本語版 KSS

本剤の投与翌朝及び翌日の眠気を評価するため、日本語版 KSS（カロリンスカ眠気尺度）を用いた。305 試験で健康高齢者に本剤 5 及び 10 mg を単回投与したとき、翌朝（投与後 8.5 時間）の KSS スコアのプラセボ群との差は 5 mg 群では有意な差はなく、10 mg 群で有意に大きかったが、KSS スコアは他試験（健康被験者）の本剤投与前又はプラセボ投与翌朝のスコアと大きく変わらなかった。また、201 試験で不眠障害患者に本剤 5、10 及び 30 mg を単回投与した翌朝（投与後 9 時間）の KSS は、本剤の 5 及び 10 mg 群でプラセボ群と比べ大きな差は認められなかった。本剤の投与翌朝の眠気は 1 試験のみ 10 mg 群でプラセボ群と比べ有意差が認められたものの一貫した結果ではなく、試験横断的な結果として問題となる影響はないと考えられた。本剤投与の翌日（日中活動時間）の KSS スコアは、1 週時及び 2 週時（301 試験）に本剤の 5 及び 10 mg 群とプラセボ群との大きな差は認められず、長期投与（302 試験）ではベースラインからの変化量は小さく、悪化は認められなかった（2.7.4.5.8.2(3)項）。本剤は投与翌朝及び翌日の眠気に、問題となる影響を及ぼさなかった。

(4) 持ち越し効果に関連する有害事象

持ち越し効果に関連する有害事象は、2 週間投与（203 及び 301 試験）では傾眠がプラセボ群 1.7%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 4.1%及び 10 mg 群 5.0%、異常感が 10 mg 群のみ 0.4%であった。長期投与（302 試験、26 週）では傾眠が 5 mg 群 4.9%及び 10 mg 群 12.0%、異常感が 10 mg 群のみ 0.5%であった。長期投与（302 試験、52 週）では傾眠が 5 mg 群 5.4%及び 10 mg 群 12.0%、異常感が 10 mg 群のみ 0.5%であった。重症度は 302 試験の中等度の傾眠 1 例（10 mg 群）を除き全て軽度であり、転帰は概ね軽快又は回復であった。投与中止に至った有害事象はなかった。

本剤の投与により傾眠の発現割合は用量増加に伴い高くなるものの、臨床上大きな問題となる持ち越し効果に関連する有害事象は認められなかった（2.5.5.2.6.1 項）。

以上の結果から、本剤投与翌朝の平衡機能や覚醒度にプラセボと比べ有意な影響は認められず、投与翌朝及び翌日の眠気に問題となる影響を及ぼさず、臨床上問題となる持ち越し効果に関連する有害事象も認められなかったことから、本剤投与により臨床的に問題となる持ち越し効果を生じるリスクは低いと考えられた。

2.5.5.5.8.3 認知機能

(1) 数字符号置換検査（DSST）

本剤投与翌朝及び翌日の認知機能への影響を、DSST の正答数で評価した。305 試験で健康高齢者に本剤 5 及び 10 mg を単回投与した翌朝（投与後 9 時間）の DSST 正答数に、プラセボ群との有意な差は認められなかった。また、201 試験で不眠障害患者に本剤 5、10 及び 30 mg を単回投与した翌朝（投与後 9 時間）の DSST 正答数も、本剤の 5 及び 10 mg 群でプラセボ群と比べ大きな差は認められなかった。本剤投与翌日（日中活動時間）の DSST 正答数は、1 週時及び 2 週時（301 試験）に本剤 5 及び 10 mg 群とプラセボ群との大きな差はなく、長期投与（302 試験）の DSST 正答数のベースラインからの変化量は-5.0～1.7 の範囲で増減し、5 及び 10 mg 群で変わらなかったことから臨床的に問題となる変化ではないと考えられた（2.7.4.5.8.3(1)項）。

以上から、本剤投与により認知機能への臨床上問題となる影響は認められなかった。

(2) 記憶検査

本剤投与翌朝の記憶機能への影響を確認するため、305 試験で健康高齢者に本剤 5 及び 10 mg を単回投与し、翌朝（投与後 9 時間）に即時再生、投与後 10 時間に遅発再生を評価した。即時再生評価の正答数（5 回平均）は、本剤群でゾピクロン群に比べ有意に多く、本剤群とプラセボ群では有意な差は認められなかった。投与後 10 時間の遅発再生評価の正答数も同様に、本剤群でゾピクロン群に比べ有意に多く、本剤群とプラセボ群では有意な差はなかった（2.7.4.5.8.3(2)項）。

以上から、本剤投与による記憶への影響はゾピクロン群より小さく、プラセボ群と変わらなかった。

2.5.5.5.9 自殺関連

C-SSRS による調査を実施した臨床試験では、長期投与（302 試験）の 1 例を除き、いずれの評価時点でも自殺念慮及び自殺企図は認められなかった（2.7.4.5.9 項）。長期投与（302 試験）の 1 例は、切迫性や深刻性のない一時的な自殺念慮であったため、有害事象と判断されなかった。また、不眠障害患者を対象としたいずれの臨床試験でも、自殺に関する有害事象は認められなかった（2.5.5.2.6.6 項）。

以上の結果から、本剤投与により自殺念慮及び自殺企図を発現する可能性は低いことが示唆された。

2.5.5.6 市販後データ

本剤は国内及び海外のいずれでも市販されていない。

2.5.5.7 安全性に関する結論

本剤の安全性を国内で実施した 15 試験で評価した結果、以下のことが示された。

- 有害事象の発現割合は、本剤の用量増加に伴い増加した。重篤な有害事象の発現割合は低く、いずれも本剤との因果関係が否定され、死亡は報告されず、投与中止に至った有害事象の発現割合も低かった。
- 比較的よくみられた有害事象は傾眠、上咽頭炎、頭痛及び悪夢であり、このうち副作用と判断されたのは傾眠及び悪夢であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、概ね軽快又は回復した。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査で臨床上大きな問題となる変化は認められなかった。
- 内因性（年齢、性別、BMI、不眠の原因となり得る併存疾患）及び外因性（食事の影響）要因別に安全性を確認した結果、いずれの要因でも特筆すべき事項はなく、高齢者や不眠の原因となり得る併存疾患のある患者等（いわゆる二次性不眠症患者）で安全性に大きな問題は認められなかった。
- 不眠症治療薬を使用する際の懸念点となる依存性、退薬症候、反跳性不眠及び自殺関連を評価した結果、これら懸念点に対する本剤の安全性が示された。
- ナルコレプシー様症状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が、臨床上大きな問題となるような事象はなかった。
- 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が、夢遊病等の不眠症治療薬で特に問題となる事象は認められず、大きな問題はないと考えられた。
- 投与翌日の持ち越し効果を確認した結果、プラセボ群と概ね同様の結果であり、運転技能、平衡機能、認知機能及び記憶力への影響の懸念はなく、消失半減期も短いことから、投与翌日の持ち越し効果を生じる可能性が低いことが示された。

以上の結果から、本剤の単回投与及び長期投与時の安全性が示されたと考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

不眠症は、2014 年の睡眠障害国際分類第 3 版（ICSD-3）では、眠る機会や環境が適切であるにもかかわらず、睡眠の開始と持続、安定性あるいは質に持続的な障害が認められ、その結果、何らかの日中の障害をきたす状態とされている[5]。また、精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）では、入眠困難、睡眠維持困難（中途覚醒）又は早朝覚醒のいずれかの症状を有し、それらの症状は 1 週間に 3 夜以上、少なくとも 3 カ月間持続している等の診断基準が示されている[74]。ICDS-3 及び DSM-5 の診断基準を満たす不眠症の有病率はそれぞれ 14.0%、7.9～10.8%と報告されている[7,8,9]。また、不眠症状別の有病率は、日本人勤労者 43,092 例を対象とした大規模睡眠質問疫学調査によると、入眠困難が男性で 6.6%、女性で 9.1%と最も多く、睡眠維持困難及び早朝覚醒はそれぞれ男性で 4.2 及び 4.3%、女性で 4.7 及び 3.2%とされている[10]。

2.5.6.1.2 現行の治療

「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」[36]では、不眠症の治療アルゴリズムとして、治療を要すると判定された患者に対して睡眠衛生指導に併せ薬物療法を行うこととしており、現在の不眠症治療は睡眠薬を用いた薬物療法が主流となっている。不眠症に対する薬物治療として、現在国内では①ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤、②メラトニン受容体作動薬、③オレキシン受容体拮抗薬の 3 つに分類される薬剤が主に使用されている。

ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤は、不眠に対する高い有効性が示されている一方で、睡眠関連異常行動[44]や転倒[46]、依存[51]等の副作用が報告されている。メラトニン受容体作動薬は、依存性や退薬症候等の副作用を生じるリスクが小さいものの、効能及び効果は「不眠症における入眠困難の改善」であり[53]、睡眠維持効果が認められていない。オレキシン受容体拮抗薬は、入眠効果や睡眠維持効果が認められており、反跳性不眠や退薬症候等の懸念も小さいと考えられているが、既存の薬剤は消失半減期が長く[57,58]、投与翌日の傾眠の発現[59,60]などの懸念がある。

このような背景から、入眠困難及び睡眠維持困難を改善し、さらには既存薬で懸念される副作用を回避した不眠症治療薬が求められている。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤は、不眠症の症状である入眠困難及び睡眠維持困難に対する改善効果に加え、不眠症の治療上重要である日中の機能の改善効果を示した。また、いわゆる二次性不眠症患者や高齢者など幅広い患者で有効性及び安全性が確認された。さらに、消失半減期が短いことから、既存の不眠症治療薬で問題となる投与翌日の持ち越し効果を生じるリスクが低い薬剤であると考える。

2.5.6.2.1 入眠困難及び睡眠維持困難に対し有効性を示し、不眠症状を改善する

不眠症状には入眠困難及び睡眠維持困難（中途覚醒又は早朝覚醒）があり、不眠症治療薬としてはこれらの症状に対して効果があるものが望まれる。

主観的評価（睡眠日誌）を用いた検証的試験である 301 試験では、本剤 5 及び 10 mg を 2 週間投与した結果、2 週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は、入眠困難の指標である sSL では 5 及び 10 mg 群でそれぞれ-10.6 及び-10.1 分、睡眠維持困難の指標である sSE ではそれぞれ 3.41 及び 2.94%であった（いずれも $p<0.001$）。いずれの群もプラセボ群に対し有意な改善を示し、有効性が検証された。

客観的評価（終夜 PSG）を用いた 201 試験では、本剤 5、10 及び 30 mg を単回投与した結果、単回投与時のプラセボ群との差は、入眠困難の指標である LPS では 5、10 及び 30 mg 群でそれぞれ-42.38、-42.10 及び-44.68 分（いずれも $p<0.001$）、睡眠維持困難の指標である WASO ではそれぞれ-27.52、-35.44 及び-54.69 分（$p=0.006$、$p=0.001$ 及び $p<0.001$）、TST ではそれぞれ 68.42、75.44 及び 97.88 分（いずれも $p<0.001$）であり、いずれの群もプラセボ群に対し有意な改善を示した。また、同試験では終夜 PSG を実施した夜の睡眠について主観的評価も実施した。その結果、sSL、sWASO 及び sTST は 10 mg 群の sWASO を除いてプラセボ群に対して有意な改善を示し、客観的評価と主観的評価で一貫した結果が得られた。

2.5.6.2.2 入眠困難及び睡眠維持困難の改善効果が速やかに発現し、長期投与でも持続する

効果の発現に関して、主観的評価指標である sSL 及び sSE は、本剤 5 及び 10 mg 群で初回の評価時点である 1 週時からプラセボ群に対し有意に改善した（いずれも $p<0.001$）（301 試験）。また、客観的評価指標である LPS、WASO 及び TST は、単回投与後に本剤 5 及び 10 mg 群でプラセボ群に対し有意に改善し（WASO：5 mg 群 $p=0.006$、10 mg 群 $p=0.001$、それ以外は $p<0.001$）（201 試験）、本剤投与後速やかに効果が認められた。

効果の持続に関して、長期投与試験である 302 試験では、本剤 5 及び 10 mg 群で 1 週時のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）、以下同様］は sSL でそれぞれ-21.7（-25.1、-18.2）及び-28.4（-33.0、-23.7）分、sSE でそれぞれ 9.53（8.31、10.75）及び 12.36（10.92、13.80）%、26 週時では sSL でそれぞれ-31.2（-35.0、-27.4）及び-38.9（-44.1、-33.7）分、sSE でそれぞれ 14.07（12.69、15.44）及び 17.63（15.99、19.28）%、52 週時では sSL でそれぞれ-31.8（-38.0、-25.7）及び-44.0（-52.2、-35.8）分、sSE でそれぞれ 15.56（13.43、17.69）及び 20.40（17.72、23.08）%であり、ベースラインからの改善が初回の評価時点である 1 週時から認められ、52 週時まで持続した。

2.5.6.2.3 不眠による日中の機能低下を改善する

DSM-5 の診断基準では、不眠の症状に加え日中の機能障害が引き起こされている場合に「不眠障害」と診断される [74]。また、不眠は倦怠、集中困難、抑うつや不安など多様な精神・身体症状（日中の機能や QOL の障害）を伴うことが多く、結果として不眠症は長期欠勤や生産性の低

下など、さまざまな人的及び社会経済的損失をもたらすことが明らかとなり、公衆衛生学上の大きな課題の一つとなっている[36]。したがって、不眠により低下した日中の機能を改善させることが不眠症治療では重要となる。本剤の投与による日中の機能改善について、不眠に関する重症度尺度である ISI、仕事、社会、家族との生活の障害尺度である SDS、健康関連 QOL 尺度である SF-12、疲労重症度の尺度である FSS を用いて評価した（301 及び 302 試験）。

ISI、SDS 及び一部の SF-12 の項目では、投与 2 週時の本剤 5 及び 10 mg 群でプラセボ群に対し有意に改善し（301 試験）、投与 26 及び 52 週時では本剤 5 及び 10 mg 群でベースラインから改善した（302 試験）。FSS は、投与 26 及び 52 週時の本剤 10 mg 群でベースラインから改善した（302 試験）。不眠症状と同様、日中の機能に関しても改善効果が早期から認められ、長期間持続した。

2.5.6.2.4 いわゆる二次性不眠症（精神疾患を含む）にも有効である

DSM-5 では、原発性不眠症と二次性不眠症を区別することなく「不眠障害」と診断することとされており[75]、日常診療では不眠症治療薬は二次性不眠症患者への使用も想定される。

302 試験では、いわゆる二次性不眠症患者として不眠の原因となり得る疾患（以下、併存疾患）を併存する患者も組み入れ、有効性及び安全性を検討した。併存疾患の有無での部分集団解析の結果、併存疾患なしと併存疾患ありの集団で有効性及び安全性に大きな違いはなかった。

また、不眠がある人の 40～50%は精神疾患を併存しており[74]、二次性不眠症の中でも精神疾患を併存している不眠症患者での有効性及び安全性データも重要となる。302 試験に組み入れられた二次性不眠症患者のうち、うつ病又は不安障害を併存している患者での部分集団解析の結果、sSL 及び sSE はいずれの群もベースラインから改善傾向を示し、安全性に大きな問題は認められなかった。

2.5.6.2.5 非高齢者及び高齢者で同等の有効性を示し、高齢者でも安全に使用できる

既存の不眠症治療薬には、転倒リスクを高めるなど高齢者での安全性が懸念されている薬剤もあり、高齢者でも安全に使用できる不眠症治療薬が望まれる。

301 及び 302 試験の年齢区分別（非高齢者及び高齢者）での部分集団解析の結果、有効性は非高齢者と高齢者で同程度であった。また、有害事象の発現割合や傾眠の有害事象の発現割合は非高齢者と高齢者で大きな違いはなく、年齢区分に関わらず安全性に大きな問題はなかった。なお、いずれの年齢区分でも転倒の有害事象の発現はなかった。

2.5.6.2.6 消失半減期が短い特徴を有し、投与翌日の持ち越し効果を生じるリスクが低い

既存の不眠症治療薬では、就寝前に服用した薬剤の効果が翌朝以降まで残ることで眠気や頭痛、体のだるさなどを感じることがあり、さらには自動車運転に影響することなどが懸念されている[67,76]。特に消失半減期の長い薬剤では投与翌朝以降まで薬剤の効果が持続し、持ち越し効果を生じるリスクが高くなると考えられる。したがって、不眠症状（入眠及び睡眠維持困難）に対して十分な効果があり、その上で持ち越し効果を生じない薬剤が求められており、消失半減期の短いオレキシン受容体拮抗薬である本剤を開発した。

本剤は投与後速やかに吸収され（t_{max}：0.5 時間）、消失半減期 2.13 時間で血漿中より速やかに消失した（2.7.1.2.2.2 項）。類薬であるスボレキサントの消失半減期は 12.5 時間[57]、レンボレキサントは 47.4 時間[58]であり、本剤の消失半減期は類薬と比べると短く、持ち越し効果を生じるリスクが低いと考えられる。

本剤の持ち越し効果の評価では、投与翌朝の自動車運転技能（207 試験）並びに平衡機能、認知機能及び記憶への影響（305 試験）を検討した。

自動車運転技能について、最大臨床推奨用量である本剤 10 mg 及び臨床推奨用量を上回る 20 mg で、単回及び反復投与後の翌朝（投与後 9 時間）の運転技能への影響を DS を用いて検討した。その結果、10 及び 20 mg で SDLP のプラセボ群との差の 90%信頼区間上限は、臨床的に意義のある閾値として設定した値（9.229 cm[68]）を下回り、本剤投与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（図 2.5.5-1）。また、臨床推奨用量を上回る 20 mg の単回投与ではプラセボ群と比較して運転技能に対する影響が認められたものの、最大臨床推奨用量である 10 mg の単回及び反復投与、さらには 20 mg の反復投与では、いずれもプラセボ群と比較して運転技能に対する影響は認められなかった。さらに、対称性の解析でも同様の結果が認められた（2.7.4 項 表 2.7.4-60）。以上から、本剤が投与翌朝の運転技能に影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。また、臨床推奨用量を上回る 20 mg でも反復投与により投与翌朝の運転技能への影響が認められなかったことから、曝露が高くなる可能性のある特別な患者集団への投与でも、投与翌朝の運転技能に影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。

平衡機能について、本剤 5 及び 10 mg で投与翌朝（投与後 8 時間）の平衡機能への影響を重心動揺計を用いて検討した。その結果、本剤群の開眼時の実効値面積はプラセボ群と比べて有意な差は認められず、ゾピクロン群（陽性対照）と比べて有意に小さかった。以上から、投与翌朝のふらつきはプラセボ群と同程度であり、本剤が投与翌朝の平衡機能に影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。また、投与翌朝（投与後 9 時間）の DSST 及び記憶検査についてもプラセボ群と比べて有意な差は認められず、認知機能及び記憶への影響は認められなかった。

以上より、本剤は消失半減期が短い特徴を有し、不眠症治療薬で懸念されている投与翌朝への持ち越し効果を生じるリスクが低いことが示されたことから、本剤服用中であっても 207 試験で評価時点とした投与後 9 時間が経過した以降であれば、自動車運転などが可能であると考えた。ただし、207 試験では本剤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、その間の自動車運転などの危険を伴う機械の操作には従事させないよう、また、投与後 9 時間以降であっても眠気があらわれた場合には自動車運転などには従事させないよう注意喚起が必要と考える。

現在国内では、全ての不眠症治療薬で自動車運転などの危険を伴う機械の操作には従事しないよう添付文書で注意喚起されており、服薬期間中は自動車運転などが制限されている状態である。一方で、不眠症治療薬は現状は長期的に服用することが想定される薬剤であり、特に自動車運転が生活に不可欠である地域の患者や、仕事で自動車運転が必要な患者などでは、服薬期間中に自動車運転などが制限されていることにより治療に踏み切れない可能性や、治療中に生活に不都合が生じる可能性があると考えられる。そのような背景を踏まえ、本剤投与後 9 時間以降であ

れば自動車運転などを可能とすることで、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る。

2.5.6.3 リスク

本剤のリスクは、不眠症患者を対象とした試験の統合解析（203 及び 301 試験）及び長期投与試験（302 試験）の安全性データ、既存の不眠症治療薬で報告されているリスクを踏まえて評価した。その結果、傾眠、ナルコレプシー様症状及び睡眠時随伴症がリスクと考えられた。

2.5.6.3.1 傾眠

203 試験及び 301 試験の統合解析では、本剤 5 及び 10 mg を 2 週間投与したとき、傾眠の発現割合はプラセボ群 1.7%、5 mg 群 4.1%、10 mg 群 5.0%であり、プラセボ群と比較して本剤群でわずかに増加した。また、302 試験では、本剤 5 及び 10 mg を長期投与したとき、傾眠の発現割合は 5 mg 群 5.4%、10 mg 群 12.0%であり、5 mg と比較して 10 mg 群で高かった。一方で、これらの試験で発現した傾眠は 302 試験の 10 mg 群 1 例を除き全て軽度であり、投与中止に至った傾眠はなく、本剤の長期投与でも臨床上大きな問題となる傾眠は認められなかった。また、不眠症治療薬で懸念されている持ち越し効果について、投与翌朝の自動車運転技能や平衡機能等への影響は認められず、本剤投与により持ち越し効果を生じるリスクは低いと考えられた（2.5.6.2.6 項）。

以上から、本剤投与により傾眠の発現が認められたが、臨床上大きな問題となる傾眠は認められず、さらに投与翌朝の自動車運転技能への影響など持ち越し効果を生じるリスクは低いと考えた。

2.5.6.3.2 ナルコレプシー様症状

203 試験及び 301 試験の統合解析では、本剤 5 及び 10 mg を 2 週間投与したとき、ナルコレプシー様症状に関連する有害事象の発現はなかった。また、302 試験では、本剤 5 及び 10 mg を長期投与したとき、睡眠時麻痺（5 mg 群 1.1%、10 mg 群 0.5%）及び入眠時幻覚（5 mg 群 0.5%、10 mg 群 1.1%）が認められた。これらの有害事象は全て軽度であり、臨床上大きな問題となるものではなかった。なお、本剤の臨床試験ではナルコレプシー患者は除外していたため、当該患者による安全性は確立していない。

以上から、本剤投与によりナルコレプシー様症状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が、臨床上大きな問題となるような事象はなかった。一方で、本剤の作用機序を考慮するとナルコレプシーの症状を悪化させる可能性が否定できないことから、添付文書の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」でその旨の注意喚起し、リスク管理計画では安全性検討事項に設定した。なお、表 2.7.4-2 でナルコレプシー様症状として定義した症状について、リスク管理計画では睡眠時麻痺とその他の症状に分け、それぞれ「睡眠時麻痺」及び「ナルコレプシー症状」として重要な潜在的リスクとした。

2.5.6.3.3 睡眠時随伴症

一部の不眠症治療薬では睡眠随伴症状が報告されており、添付文書の警告に注意喚起が記載されている。睡眠時随伴症は、睡眠、特定の睡眠段階又は睡眠－覚醒の移行に関連して出現する異常行動、体験又は生理学的事象であり、ノンレム睡眠からの覚醒障害（睡眠時遊行症、睡眠時驚愕症等）、悪夢障害、レム睡眠行動障害、レストレスレッグス症候群等に分類される[74]。なかでも睡眠時遊行症やレム睡眠行動障害は、無意識のうちに歩き回る、食べる、自傷する、自動車を運転する等の異常な行動を起こすことがあり、注意が必要である。

203 試験及び 301 試験の統合解析では、本剤 5 及び 10 mg を 2 週間投与したとき、睡眠時随伴症に関連する有害事象として悪夢（プラセボ群 0%、5 mg 群 0.4%、10 mg 群 0.4%）が認められた。また、302 試験では、本剤 5 及び 10 mg を長期投与したとき、悪夢（5 mg 群 1.1%、10 mg 群 3.3%）、異常な夢（5 mg 群 0%、10 mg 群 0.5%）及び爆発頭部症候群（5 mg 群 0%、10 mg 群 0.5%）が認められた。これらの有害事象はいずれも軽度であり、夢遊症等の異常な行動は認められなかった。

以上から、本剤の投与により睡眠時随伴症関連の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が、夢遊症等の不眠症治療薬で特に問題となる事象は認められず、大きな問題はないと考えられた。一方で、類薬では睡眠時随伴症がリスクとされていること、また、夢遊症等の異常な行動を起こす事象が発現した場合には、本人が重篤な障害を負う又は周囲の人に負わせる危険があることから、本剤のリスク管理計画では睡眠時随伴症を重要な潜在的リスクに設定した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

不眠症の薬物治療では、入眠困難及び睡眠維持困難といった不眠症状やこれらの症状により低下した日中の機能の改善効果があり、さらには既存薬で懸念される投与翌日の持ち越し効果等の副作用を回避した薬剤が求められている。

有効性に関して、本剤は入眠困難及び睡眠維持困難の改善、日中の機能の改善が認められた。これらの効果は投与開始後早期から認められ、長期投与時でも効果の持続が認められた。安全性では、本剤投与により傾眠の発現が認められたが、発現した傾眠は 1 例を除いて全て軽度であり、安全性に大きな問題はなかった。既存の不眠症治療薬で懸念される持ち越し効果を投与翌朝の運転技能及び平衡機能等への影響で評価した結果、臨床上問題となる持ち越し効果は認められなかった。本剤は類薬と比較して半減期が短いことからも、持ち越し効果を生じるリスクが低い薬剤であると考えられた。また、運転技能への影響に関しては、臨床推奨用量を上回る本剤 20 mg でも臨床的に意義のある影響が認められなかったことから、実臨床で本剤の曝露が高くなる可能性のある特別な患者集団に投与した場合でも、持ち越し効果を生じるリスクが低いことが示唆された。

以上から、本剤は不眠症治療薬としての有効性が認められ、安全性に関しても臨床上大きな問題は認められなかったこと、さらにこれらの有効性及び安全性は、性別、非高齢者／高齢者及び原発性不眠症／二次性不眠症にかかわらず同様に認められ、幅広い不眠症患者にとって有益であ

ると考える。また、投与翌日の持ち越し効果については、本剤は臨床推奨用量を上回る 20 mg でも臨床的に意義のある自動車運転への影響は認められなかったことから、本剤は不眠症の薬物治療において新たな選択肢を与えるものになると考える。

2.5.7 参考文献

1 de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(1):322-7.

2 Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92(4):573-85.

3 Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattmam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(19):10911-6.

4 Akanmu MA, Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. Brain Res. 2005;1048(1-2):138-45.

5 American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

6 Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023;32(6):e14035.

7 de Entrambasaguas M, Romero O, Guevara JAC, de Larrinaga AÁR, Cañellas F, Salud JP, et al. The prevalence of insomnia in Spain: A stepwise addition of ICSD-3 diagnostic criteria and notes. Sleep Epidemiology. 2023;3:100053.

8 Uhlig BL, Sand T, Odegård SS, Hagen K. Prevalence and associated factors of DSM-V insomnia in Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 3). Sleep Med. 2014;15(6):708-713.

9 Chung KF, Yeung WF, Ho FYY, Yung KP, Yu YM, Kwok CW. Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: the Diagnostic and Statistical Manual (DSM), International Classification of Diseases (ICD) and International Classification of Sleep Disorders (ICSD). Sleep Med. 2015;16(4):477-82.

10 北村尚人，中谷淳子，中田光紀．睡眠問題と主観的健康感の関連―勤労者を対象とした大規模疫学調査―．産業医科大学雑誌．2014;36(4):295-300.

11 Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169(5):447-53.

12 Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, Mérette C, LeBlanc M, Savard J. Incidence, Persistence, and Remission Rates of Insomnia Over 5 Years. JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2018782.

[13] Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, Skene N, Bryois J, Hammerschlag AR, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. Nat Genet. 2019;51(3):394-403.

[14] Lind MJ, Aggen SH, Kirkpatrick RM, Kendler KS, Amstadter AB. A Longitudinal Twin Study of Insomnia Symptoms in Adults. Sleep. 2015;38(9):1423-30.

[15] Klink ME, Quan SF, Kaltenborn WT, Lebowitz MD. Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. Arch Intern Med. 1992;152(8):1634-7.

[16] Utsugi M, Saijo Y, Yoshioka E, Horikawa N, Sato T, Gong Y, et al. Relationships of Occupational Stress to Insomnia and Short Sleep in Japanese Workers. Sleep. 2005;28(6):728-735.

[17] 長尾賢太朗，栗山健一．成人不眠症の背景にある心理行動学的要因．精神医学. 2018;60(9):973-981.

[18] 三島和夫，阿部又一郎．不眠症の病理・病態生理．日本臨牀．2009:67(8);1483-1487.

[19] Dressle RJ, Feige B, Spiegelhalder K, Schmucker C, Benz F, Mey NC, et al. HPA axis activity in patients with chronic insomnia: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Sleep Med Rev. 2022;62:101588.

[20] Spiegelhalder K, Fuchs L, Ladwig J, Kyle SD, Nissen C, Voderholzer U, et al. Heart rate and heart rate variability in subjectively reported insomnia. J Sleep Res. 2011;20(1 Pt 2):137-145.

[21] Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. Am J Psychiatry. 2004;161(11):2126-8.

[22] Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. Sleep. 1988;11(1):54-60.

[23] Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. Science. 1999. 284(5423):2177-2181.

[24] Wright H, Lack L, Bootzin R. Relationship between dim light melatonin onset and the timing of sleep in sleep onset insomniacs. Sleep and Biological Rhythms. 2006;4:78-80.

[25] Lack LC, Micic G, Lovato N. Circadian aspects in the aetiology and pathophysiology of insomnia. J Sleep Res. 2023;32(6):e13976.

[26] Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. Hypertension Research. 2013;36(11):985-995.

[27] Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. Diabetes Care. 2009;32(11):1980-5.

[28] Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Psychiatry. 2016;16(1):375.

[29] Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. J Affect Disord. 2011;135(1-3):10-9.

[30] Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. Sleep. 2007;30(7):873-80.

[31] Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2018;40:4-16.

[32] Ballesio A, Aquino MRJV, Kyle SD, Ferlazzo F, Lombardo C. Executive Functions in Insomnia Disorder: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. Front Psychol. 2019;10:101.

[33] Garbarino S, Magnavita N, Guglielmi O, Maestri M, Dini G, Bersi FM, et al. Insomnia is associated with road accidents. Further evidence from a study on truck drivers. PLoS One. 2017;12(10):e0187256.

[34] Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, Fitzgerald T, Hajak G, Roth T, et al. Insomnia, comorbidity, and risk of injury among insured Americans: results from the America Insomnia Survey. Sleep. 2012;35(6):825-34.

[35] 武村真治，大井田隆，兼板佳孝，内山真．睡眠障害の経済的評価．老年医学. 2007;45(6):679-85.

[36] 厚生労働科学研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ．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.

[37] Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163(3):191-204.

[38] Turner AD, Ong JC, Jones AL, Tu A, Salanitro M, Crawford MR. Neurocognitive functioning in comorbid insomnia and sleep apnea patients is better after positive airway pressure therapy, but worse after cognitive behavioral therapy for insomnia: exploratory analysis of cognitive outcomes from the Multidisciplinary Approach to the Treatment of Insomnia and Comorbid Sleep Apnea Study. Sleep. 2023;46(8):zsad128.

[39] Kyle SD, Miller CB, Rogers Z, Siriwardena AN, Macmahon KM, Espie CA. Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: implications for the clinical management of insomnia disorder. Sleep. 2014;37(2):229-37.

[40] Ong JC, Kuo TF, Manber R. Who is at risk for dropout from group cognitive-behavior therapy for insomnia? J Psychosom Res. 2008;64(4):419-25.

[41] Watanabe Y, Kuroki T, Ichikawa D, Ozone M, Uchimura N, Ueno T. Effect of smartphone-based cognitive behavioral therapy app on insomnia: a randomized, double-blind study. Sleep. 2023;46(3):zsac270.

[42] Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307-49.

[43] Okuda S, Qureshi ZP, Yanagida Y, Ito C, Homma Y, Tokita S. Hypnotic prescription trends and patterns for the treatment of insomnia in Japan: analysis of a nationwide Japanese claims database. BMC Psychiatry. 2023;23(1):278.

[44] FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines. [internet]. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; c2019 [cited 2019 Apr 30].

[45] Borchert JS, Wang B, Ramzanali M, Stein AB, Malaiyandi LM, Dineley KE. Adverse Events Due to Insomnia Drugs Reported in a Regulatory Database and Online Patient Reviews: Comparative Study. J Med Internet Res. 2019;21(11):e13371.

[46] Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, van der Velde N; EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. J Am Med Dir Assoc. 2018;19(4):371.e11-371.e17.

[47] Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. Drug Saf. 2007;30(2):171-84.

[48] Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet. 1998;352(9137):1331-6.

[49] 日本老年医学会，高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015．日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班.

[50] 日本神経学会，認知症疾患診療ガイドライン2017．医学書院．第3章　治療，p.54-117.

[51] Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. N Engl J Med. 2017;376(12):1147-57.

[52] Takeshima N, Ogawa Y, Hayasaka Y, Furukawa TA. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. Psychiatry Res. 2016:237:201-7.

[53] ロゼレム錠8mg 添付文書，武田薬品工業株式会社，2023年11月改訂（第2版）.

[54] Mets MAJ, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. Sleep. 2011;34(10):1327-34.

[55] Cox CD, Breslin MJ, Whitman DB, Schreier JD, McGaughey GB, Bogusky MJ, et al. Discovery of the dual orexin receptor antagonist [(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone (MK-4305) for the treatment of insomnia. J Med Chem. 2010;53(14):5320-32.

[56] Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In Vitro and In Silico Characterization of Lemborexant (E2006), a Novel Dual Orexin Receptor Antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2017;362(2):287-95.

[57] ベルソムラ錠10mg，同錠15mg，同錠20mg 添付文書，MSD株式会社，2023年8月改訂（第2版）．

[58] デエビゴ錠2.5mg，同錠5mg，同錠10mg 添付文書，エーザイ株式会社，2024年2月改訂（第2版）．

[59] Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Suvorexant for Primary Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. PLoS One. 2015;10(8):e0136910.

[60] McElroy H, O'Leary B, Adena M, Campbell R, Monfared AAT, Meier G. Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network meta-analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2021;27(9):1296-308.

[61] Hagiya H, Koyama T, Zamami Y, Tatebe Y, Funahashi T, Shinomiya K, et al. Fall-related mortality trends in older Japanese adults aged ≥65 years: a nationwide observational study. BMJ Open. 2019;9(12):e033462.

[62] 奥田 貴久, 山田 敏弘. 交通死亡事故. 日本大学医学雑誌. 2021;80(2):97-9.

[63] Yu NW, Chen PJ, Tsai HJ, Huang CW, Chiu YW, Tsay WI, et al. Association of benzodiazepine and Z-drug use with the risk of hospitalisation for fall-related injuries among older people: a nationwide nested case-control study in Taiwan. BMC Geriatr. 2017;17(1):140.

[64] 桜井武，オレキシンによる覚醒と睡眠の制御，蛋白質核酸酵素．2007;52(14)1840-8

[65] Futamura A, Suzuki R, Tamura Y, Kawamoto H, Ohmichi M, Hino N, et al. Discovery of ORN0829, a potent dual orexin 1/2 receptor antagonist for the treatment of insomnia. Bioorg Med Chem. 2020;28(13):115489.

[66] Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle, Guidance for Industry, DRAFT GUIDANCE. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2015.

[67] Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), November 2017.

[68] Iwata M, Iwamoto K, Kitajima I,Nogi T, Onishi K, Kajiyama Y, et al. Validity and reliability of a driving simulator for evaluating the influence of medicinal drugs on driving performance. Psychopharmacology. 2021;238(3):775-86.

[69] Iwamoto K, Iwata M, Kambe D, Imadera Y, Tachibana N, Kajiyama Y, et al. Residual effects of zopiclone on driving performance using a standardized driving simulator among healthy volunteers. Psychopharmacology. 2022;239(3):841-50.

[70] 栗原雅直, 神保真也, 広瀬徹也, 朝野潤二, 遠藤俊一, 藤谷豊, 他. 二重盲検法によるID-540（Fludiazepam）, Diazepam およびPlacebo の神経症に対する薬効の比較ならびに依存性調査表試案について. 臨床評価. 1977;5(2):341-68.

[71] Pan B, Ge L, Lai H, Hou L, Tian C, Wang Q, et al. The Comparative Effectiveness and Safety of Insomnia Drugs: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 153 Randomized Trials. Drugs. 2023;83(7):587-619.

[72] 健康づくりのための睡眠指針の改訂に関する検討会. 健康づくりのための睡眠ガイド2023. https://www.mhlw.go.jp/content/001254003.pdf.

[73] 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. https://www.mhlw.go.jp/content/001066903.pdf.

[74] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th edition. 2013. Arlington, VA.（高橋三郎, 大野裕監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014. 12章 睡眠－覚醒障害群, p.355-414）

[75] 堀玲子, 田中春仁, 塩見利明. DSM-5改訂における睡眠覚醒障害について. Progress in Medicine. 2013;33(12):2629-34.

[76] Fitzgerald T, Vietri J. Residual Effects of Sleep Medications Are Commonly Reported and Associated with Impaired Patient-Reported Outcomes among Insomnia Patients in the United States. Sleep Disord. 2015;2015:607148.