# ボルズィ錠 2.5mg
# ボルズィ錠 5mg
# ボルズィ錠 10mg

## CTD 第 2 部

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大正製薬株式会社

# 目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 5
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 ..... 5
2.7.1.1.2 臨床試験に使用した製剤の関連性の概略 ..... 7
2.7.1.1.3 薬物動態に及ぼす食事の影響の概観 ..... 7
2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション ..... 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 9
2.7.1.2.1 溶出試験 ..... 9
2.7.1.2.2 食事の影響試験 ..... 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 14
2.7.1.3.1 臨床試験に使用した製剤の関連性及び生物学的同等性 ..... 14
2.7.1.3.2 薬物動態に及ぼす食事の影響 ..... 14
2.7.1.4 付録 ..... 15

# 表

表 2.7.1-1 臨床試験で使用した製剤一覧 ..... 5
表 2.7.1-2 臨床試験で使用した製剤及び申請製剤の処方一覧 ..... 6
表 2.7.1-3 生体試料中の薬物濃度測定法及びバリデーション結果の要約 ..... 8
表 2.7.1-4 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（101 試験） ..... 12
表 2.7.1-5 血漿中未変化体の薬物動態パラメータに対する食事の影響（薬物動態解析集団）（101 試験） ..... 12
表 2.7.1-6 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（304 試験） ..... 14
表 2.7.1-7 血漿中未変化体の薬物動態パラメータに対する食事の影響（薬物動態解析集団）（304 試験） ..... 14

# 図

図 2.7.1-1 臨床試験に使用した製剤の関連性の概略 ..... 7
図 2.7.1-2 絶食下及び食後投与後の血漿中未変化体濃度の推移（薬物動態解析集団）（101 試験） ..... 12
図 2.7.1-3 絶食下又は食後投与後の血漿中未変化体濃度の推移（薬物動態解析集団）（304 試験） ..... 13

## 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） |
|---|---|---|
| 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 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 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 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration/ maximum blood concentration | 最高血漿中濃度／最高血中濃度 |
| 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 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| $t_{1/2}$ | 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 |

## 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） |

| 試験略名 | 治験の標題（治験実施計画書番号） |
|---|---|
| 外国単回反復投与試験<br>（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<br>（TS142-US101） |

# 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

## 2.7.1.1　背景及び概観

### 2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

資料番号 3.2.P.2.2-1

本剤の開発段階において、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、第Ⅲ相で実施した試験では、[redacted]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。臨床試験に使用した製剤一覧を表 2.7.1-1 に、臨床試験で使用した製剤及び申請製剤の処方一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-1　臨床試験で使用した製剤一覧

| 開発段階 | 試験略名 | 製剤 | 含量 |
|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 第Ⅰ相単回投与試験（101 試験） | カプセル剤 | 1 mg |
| | | | 10 mg |
| | 第Ⅰ相反復投与試験（102 試験） | カプセル剤 | 10 mg |
| 第Ⅱ相 | 前期第Ⅱ相試験（201 試験） | カプセル剤 | 1 mg |
| | | | 10 mg |
| | 高齢者反復投与試験（202 試験） | 錠剤（処方 A） | 10 mg |
| | 後期第Ⅱ相試験（203 試験） | 錠剤（処方 A） | 2.5 mg |
| | | | 5 mg |
| | | | 10 mg |
| | イトラコナゾール併用試験（205 試験） | カプセル剤 | 1 mg |
| | マスバランス試験（206 試験） | 液剤 | 7.5 mg |
| | 運転技能評価試験（207 試験） | 錠剤（処方 A） | 10 mg |
| | 呼吸機能障害患者試験（208 試験） | 錠剤（処方 A） | 5 mg |
| | QT/QTc 評価試験（209 試験） | 錠剤（処方 A） | 10 mg |
| 第Ⅲ相 | 第Ⅲ相試験（301 試験） | 錠剤（処方 B） | 5 mg |
| | | | 10 mg |
| | 長期投与試験（302 試験） | 錠剤（処方 B） | 2.5 mg |
| | | | 5 mg |
| | | | 10 mg |
| | 肝機能障害患者試験（303 試験） | 錠剤（処方 B） | 5 mg |
| | 最終製剤薬物動態試験（304 試験） | 錠剤（処方 B） | 10 mg |
| | 持ち越し効果評価試験（305 試験） | 錠剤（処方 B） | 5 mg |
| | | | 10 mg |
| 外国 | 外国単回反復投与試験（US101 試験） | 錠剤（処方 A） | 10 mg |

表 2.7.1-2　臨床試験で使用した製剤及び申請製剤の処方一覧

| 製剤 | | カプセル剤 | | 錠剤 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 処方 A | | | 処方 B | | | 処方 C（申請製剤） | | |
| 含量 | | 1 mg | 10 mg | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
| 成分・分量（mg） | ボルノレキサント水和物 a) | 1.01 | 10.1 | 2.525 | 5.05 | 10.1 | 2.525 | 5.05 | 10.1 | 2.525 | 5.05 | 10.1 |
| | [redacted] | [redacted] | | | | | | | | | | |
| | 乳糖水和物 | | | | | | | | | | | |
| | 結晶セルロース b) | | | | | | | | | | | |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | | | | | | | | | | | |
| | [redacted] | | | | | | | | | | | |
| | デンプングリコール酸ナトリウム c) | | | | | | | | | | | |
| | [redacted] | | | | | | | | | | | |
| | ステアリン酸マグネシウム | | | | | | | | | | | |
| | 黄色三二酸化鉄 | | | | | | | | | | | |
| | カプセル d) | | | | | | | | | | | |
| 合計（mg） | | | | | | | | | | | | |

a)：1、2.5、5 及び 10 mg 製剤はそれぞれボルノレキサントとして 1、2.5、5 及び 10 mg を含有

b)：[redacted]

c)：[redacted]

d)：[redacted]

### 2.7.1.1.2　臨床試験に使用した製剤の関連性の概略

資料番号 3.2.P.2.2-1

臨床試験に使用した製剤の関連性の概略を図 2.7.1-1 に示す。

カプセル剤から錠剤（処方 A）への変更については、[redacted]を行った。また、錠剤（処方 A、処方 B 及び処方 C）の各処方間及び各含量間については、溶出試験により生物学的同等性を検討した。

| 第Ⅰ相／前期第Ⅱ相 | 後期第Ⅱ相 | 第Ⅲ相 | 申請 |
|---|---|---|---|
| カプセル剤 | 錠剤（処方A） | 錠剤（処方B） | 錠剤（処方C） |
| [redacted] | | | |

図 2.7.1-1　臨床試験に使用した製剤の関連性の概略

### 2.7.1.1.3　薬物動態に及ぼす食事の影響の概観

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（101 試験、2.7.1.2.2.1）及び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）の計 2 試験で実施した。

### 2.7.1.1.4　分析法及びバリデーション

#### 2.7.1.1.4.1　生体試料中の薬物濃度測定

臨床試験における生体試料中の薬物濃度測定法及びバリデーション結果の要約を表 2.7.1-3 に示す。

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。また、各測定法における真度及び精度はあらかじめ設定した基準（真度：理論値±15%以内、精度：15%以下、ただし定量下限では真度：理論値±20%以内、精度：20%以下）を満たすことを確認した。

表 2.7.1-3　生体試料中の薬物濃度測定法及びバリデーション結果の要約

| 生体試料 | 測定方法 | 測定対象 | 定量範囲（ng/mL） | 真度 a) | 精度 a) | 資料番号（試験番号） | 試験 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 血漿 | LC-MS/MS | 未変化体 | 0.1～100 | -1.2～+3.3%<br>-1.4～+2.3% | 1.0～2.8%<br>2.0～2.7% | 5.3.1.4-1<br>([redacted]051217) | 101 試験<br>102 試験<br>201 試験 |
| | | M1 | 0.1～100 | -0.9～+1.3%<br>-1.2～+3.0% | 1.5～5.9%<br>2.7～4.9% | | |
| | | 未変化体 | 0.1～100 | -6.0～-2.0%<br>-6.7～-0.5% | ≦4.1%<br>≦7.5% | 5.3.1.4-2<br>([redacted]0404) | 202 試験<br>203 試験<br>205 試験<br>206 試験<br>207 試験<br>208 試験<br>209 試験<br>301 試験<br>302 試験<br>303 試験<br>304 試験<br>305 試験<br>US101 試験 |
| | | M1 | 0.1～100 | -9.3～-1.0%<br>-6.0～-1.7% | ≦6.7%<br>≦6.2% | | |
| | | M3 | 0.1～100 | -7.3～-1.0%<br>-10.0～-3.7% | ≦8.5%<br>≦7.2% | | |
| 尿 | LC-MS/MS | 未変化体 | 0.1～100 | -4.2～+6.0%<br>-4.0～+2.3% | 1.3～1.9%<br>1.3～3.9% | 5.3.1.4-3<br>([redacted]051218) | 101 試験<br>102 試験<br>US101 試験 |
| | | M1 | 0.1～100 | -7.2～+2.0%<br>-2.9～+1.7% | 1.3～6.2%<br>2.6～5.8% | | |

a)：上段：日内再現性、下段：日間再現性

#### 2.7.1.1.4.2　生体試料中の放射能濃度測定

血液、血漿、尿及び糞中の[$^{14}$C]ボルノレキサント由来の放射能は、Accelerator Mass Spectrometry（AMS）を用いて測定した（206 試験）。なお、血漿、尿及び糞中代謝物の構造は LC–精密質量分析により同定又は推定した。

## 2.7.1.2　個々の試験結果の要約

### 2.7.1.2.1　溶出試験

資料番号 3.2.P.2.2-1

#### 2.7.1.2.1.1　カプセル剤と錠剤（処方 A）の[redacted]

[redacted] カプセルと処方 A の [redacted] mg 錠について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」）の[redacted]を行った。なお、[redacted]を選択した。

その結果、[redacted] カプセルと処方 A の [redacted] mg 錠の[redacted]と判断した。

#### 2.7.1.2.1.2　錠剤（処方 A）の異なる含量間の溶出挙動の同等性評価

処方 A の 2.5、5 及び 10 mg 錠の各含量間での処方変更水準は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」）に定める [redacted] 水準（[redacted] mg 錠）又は [redacted] 水準（[redacted] mg 錠）に該当する。本ガイドラインに従い、処方 A の [redacted] mg 錠の生物学的同等性を、4 液種 5 条件（日本薬局方 溶出試験第 1 液（pH 1.2）／パドル法 50 rpm、薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]）／パドル法 50 rpm、日本薬局方 溶出試験第 2 液（pH 6.8）／パドル法 50 rpm、水／パドル法 50 rpm、[redacted]／パドル法 100 rpm）にて、処方 A の [redacted] mg 錠の生物学的同等性を、[redacted]にて、溶出挙動を比較することにより判断した。

その結果、いずれの溶出試験条件においても溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから、処方 A の [redacted] mg 錠及び [redacted] mg 錠の各含量間の溶出挙動は同等であり、処方 A の [redacted] mg 錠及び [redacted] mg 錠の各含量間は生物学的に同等とみなせると判断した。

#### 2.7.1.2.1.3　錠剤（処方 B）の異なる含量間の溶出挙動の同等性評価

処方 B の 2.5、5 及び 10 mg 錠の各含量間での処方変更水準は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に定める [redacted] 水準（[redacted] mg 錠）又は [redacted] 水準（[redacted] mg 錠）に該当する。本ガイドラインに従い、処方 B の [redacted] mg 錠の生物学的同等性を、[redacted]にて、

処方 B の[redacted] mg 錠の生物学的同等性を、4 液種 5 条件（日本薬局方 溶出試験第 1 液（pH 1.2）／パドル法 50 rpm、薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）／パドル法 50 rpm、日本薬局方 溶出試験第 2 液（pH 6.8）／パドル法 50 rpm、水／パドル法 50 rpm、[redacted]にて、溶出挙動を比較することにより判断した。

その結果、いずれの溶出試験条件においても溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから、処方 B の[redacted] mg 錠及び[redacted] mg 錠の各含量間の溶出挙動は同等であり、処方 B の[redacted] mg 錠及び[redacted] mg 錠の各含量間は生物学的に同等とみなせると判断した。

#### 2.7.1.2.1.4　錠剤（処方 A）と錠剤（処方 B）の溶出挙動の同等性評価

処方 A と処方 B の複数含量の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）Q&A（令和 2 年 3 月 19 日 事務連絡）別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン　経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A　Q-10」に従い、高含量の製剤（10 mg 錠）について処方 A と処方 B の生物学的同等性を確認し、その他の含量の製剤（2.5 及び 5 mg 錠）については「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて各処方での異なる含量間の溶出挙動を比較することにより判断した。

処方 A と処方 B の[redacted]は[redacted]であり、また処方 A 及び処方 B はいずれも異なる含量間の生物学的同等性が示されたことから[redacted]、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。

#### 2.7.1.2.1.5　錠剤（処方 B）と錠剤（処方 C）の溶出挙動の同等性評価

2.5 及び 5 mg 錠は処方 B と処方 C で同一処方であることから、10 mg 錠についてのみ処方 B と処方 C の生物学的同等性を確認した。10 mg 錠の処方 B から処方 C への処方変更水準は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に定める[redacted]水準に該当する。本ガイドラインに従い、処方 B と処方 C の各 10 mg 錠の生物学的同等性を、[redacted]を用いた溶出挙動の比較により判断した。

その結果、溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから、処方 B と処方 C の各 10 mg 錠の溶出挙動は同等であり、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。

#### 2.7.1.2.1.6　臨床試験用製剤の溶出性

臨床試験に用いた製剤について、申請規格として設定している試験条件（日本薬局方 溶出試験第 1 液（pH 1.2）／パドル法 50 rpm）にて溶出試験を実施した結果、全て判定基準に適合した。臨床試験で使用した製剤のロット分析は、2.3.P.5.4 項に示す。

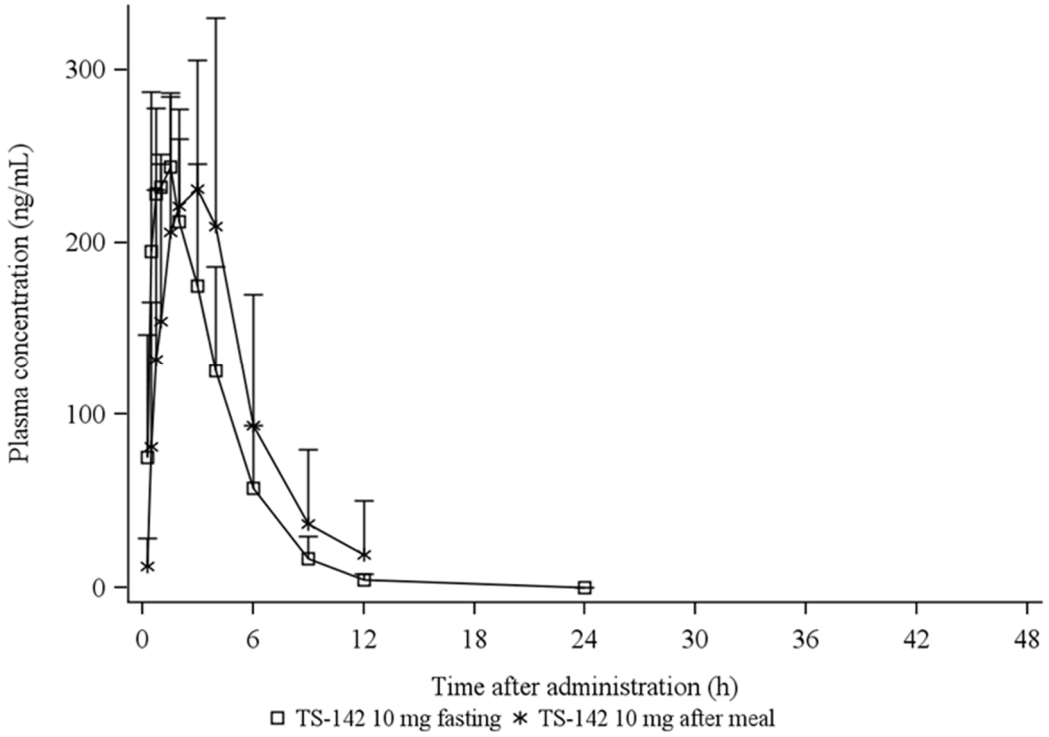
### 2.7.1.2.2　食事の影響試験

#### 2.7.1.2.2.1 健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（101 試験）

資料番号 5.3.3.1-1

日本人健康成人男性を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験で、本剤（カプセル剤）の 1～30 mg 又はプラセボを単回投与（絶食下又は食後、朝投与）したときの薬物動態、安全性及び食事による影響を検討した。食事の影響の検討は、本剤 10 mg を被験者 6 例に絶食下投与し、その後期間を空けて、同一被験者に食後投与を行った。中止例はなく、全被験者が治験を完了した。

同一被験者に本剤 10 mg をそれぞれ絶食下及び食後に投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.1-2 に示す。絶食下及び食後のいずれにおいても、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、その後、速やかに低下した。$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の食後／絶食下の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.97（0.78, 1.20）、1.24（0.84, 1.83）及び 1.24（0.84, 1.83）であった（表 2.7.1-5）。$C_{max}$ 及び $t_{1/2}$ に食事による影響はほとんど認められなかったが、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は食事によりいずれも 24%増加した。また、$t_{max}$（中央値）は食事により 0.750 時間から 2.50 時間へ遅延した（表 2.7.1-4）。




平均値±SD

**図 2.7.1-2　絶食下及び食後投与後の血漿中未変化体濃度の推移（薬物動態解析集団）（101 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-2）

**表 2.7.1-4　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（101 試験）**

| 用量 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 mg（絶食下） | 289 ± 30.7[b)] | 0.750[b)] | 1010 ± 294[b)] | 1010 ± 293[b)] | 1.96 ± 0.300 |
| 10 mg（食後） | 289 ± 59.8 | 2.50 | 1410 ± 680 | 1420 ± 685 | 1.87 ± 0.724 |

平均値±SD（N=6）
a)：中央値
b)：N=5
（引用元：総括報告書　表 11-2）

**表 2.7.1-5　血漿中未変化体の薬物動態パラメータに対する食事の影響（薬物動態解析集団）（101 試験）**

| パラメータ | 薬物動態パラメータの幾何平均の比（食後／絶食下） | | |
|---|---|---|---|
| | 推定値 | 90%CI | |
| | | 下限 | 上限 |
| $C_{max}$ | 0.97 | 0.78 | 1.20 |
| $AUC_{0\text{-}last}$ | 1.24 | 0.84 | 1.83 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 1.24 | 0.84 | 1.83 |

（引用元：総括報告書　表 11-5）

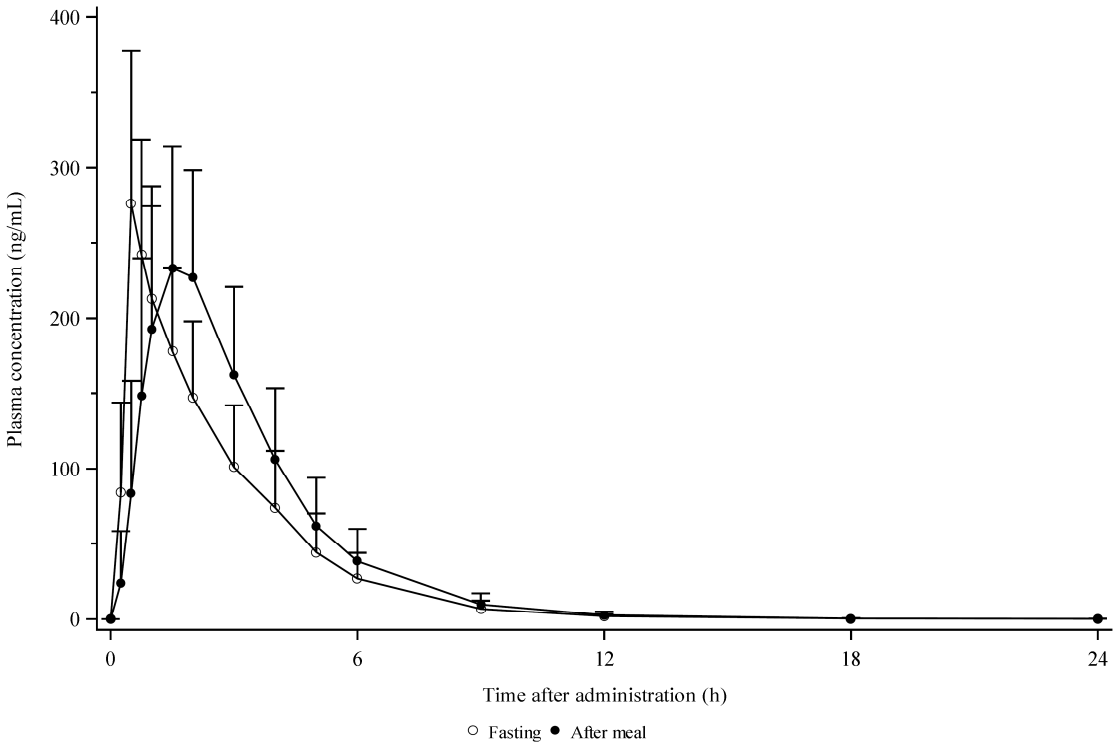
### 2.7.1.2.2.2　健康成人を対象とした最終製剤の食事の影響試験（304 試験）

資料番号 5.3.1.1-1

日本人健康成人男性を対象とした無作為化 2 期クロスオーバー非盲検試験で、本剤［錠剤（処方 B）］10 mg を絶食下及び食後に単回投与したときの、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。本剤は 12 例に投与され、中止例はなく、全被験者が治験を完了した。

本剤 10 mg をそれぞれ絶食下及び食後に投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.1-3 に示す。絶食下及び食後のいずれにおいても、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、その後、速やかに低下した。絶食下及び食後投与での血漿中未変化体の $C_{max}$（平均値、以下同様）はそれぞれ 279 及び 255 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-last}}$ はそれぞれ 720 及び 851 h*ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ はそれぞれ 720 及び 851 h*ng/mL であった。$t_{max}$（中央値）はそれぞれ 0.500 及び 1.50 時間、$t_{1/2}$ は 2.13 及び 1.81 時間であった（表 2.7.1-6）。

血漿中未変化体の $C_{max}$、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の食後／絶食下の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.96（0.76, 1.21）、1.17（1.05, 1.31）及び 1.17（1.05, 1.31）であった。$C_{max}$ では食事による大きな差は認められなかったが、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は食事によりわずかに増加した。また $t_{max}$ は食事により 1 時間遅延した（表 2.7.1-7）。




平均値 ± SD

**図 2.7.1-3　絶食下又は食後投与後の血漿中未変化体濃度の推移（薬物動態解析集団）（304 試験）**

（引用元：総括報告書　図 11-1）

表 2.7.1-6　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（304 試験）

| 用量 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 mg（絶食下） | 279 ± 96.7 | 0.500 | 720 ± 237 | 720 ± 237 | 2.13 ± 0.185 |
| 10 mg（食後） | 255 ± 77.7 | 1.50 | 851 ± 318 | 851 ± 318 | 1.81 ± 0.336 |

平均値±SD（N=12）
a)：中央値
（引用元：総括報告書　表 11-3）

表 2.7.1-7　血漿中未変化体の薬物動態パラメータに対する食事の影響（薬物動態解析集団）（304 試験）

| パラメータ | 薬物動態パラメータの幾何平均の比（食後／絶食下） | | |
|---|---|---|---|
| | 推定値 | 90%CI | |
| | | 下限 | 上限 |
| $C_{max}$ | 0.96 | 0.76 | 1.21 |
| $AUC_{0\text{-}last}$ | 1.17 | 1.05 | 1.31 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 1.17 | 1.05 | 1.31 |

（引用元：総括報告書　表 11-5）

## 2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.1.3.1　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。

### 2.7.1.3.2　薬物動態に及ぼす食事の影響

本剤投与時の食事の影響について、健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（101 試験、2.7.1.2.2.1 項）及び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。日本人健康成人男性に対して絶食下及び食後に 10 mg カプセル又は最終製剤［錠剤（処方 B）］の 10 mg 錠を単回投与したとき、いずれの製剤においても血漿中未変化体の $C_{max}$ 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わずかな増加であり、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 1.00～1.75 時間程の遅延が認められたことから、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。

#### 2.7.1.4 付録

該当なし

# ボルズィ錠 2.5mg
# ボルズィ錠 5mg
# ボルズィ錠 10mg

## CTD 第 2 部

## 2.7.2 臨床薬理試験

## 大正製薬株式会社

# 目次

2.7.2 臨床薬理試験 ..... 10
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 10
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 10
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 ..... 10
2.7.2.1.3 母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析 ..... 12
2.7.2.1.4 生理学的薬物速度論モデル解析 ..... 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 12
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 12
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 ..... 15
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 59
2.7.2.3.1 薬物動態 ..... 59
2.7.2.3.2 用量比例性 ..... 63
2.7.2.3.3 蓄積性 ..... 63
2.7.2.3.4 内因性要因の影響 ..... 63
2.7.2.3.5 外因性要因の影響 ..... 68
2.7.2.3.6 薬物動態と有効性の関係 ..... 71
2.7.2.3.7 薬物動態と安全性の関係 ..... 71
2.7.2.4 特別な試験 ..... 71
2.7.2.5 付録 ..... 72
2.7.2.6 参考文献 ..... 72

# 表

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 10
表 2.7.2-2 臨床薬理試験一覧 ..... 11
表 2.7.2-3 母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析一覧 ..... 12
表 2.7.2-4 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（101 試験） ..... 17
表 2.7.2-5 血漿中未変化体の用量比例性（本剤 1～30 mg）（薬物動態解析対象集団）（101 試験） ..... 17
表 2.7.2-6 血漿中未変化体の用量比例性（本剤 1～10 mg）（薬物動態解析対象集団）（101 試験） ..... 17
表 2.7.2-7 血漿中未変化体の薬物動態パラメータに対する食事の影響 （薬物動態解析対象集団）（101 試験） ..... 18
表 2.7.2-8 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（102 試験） ..... 20
表 2.7.2-9 血漿中未変化体の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（102 試験） ..... 20

表 2.7.2-10 放射能の薬物動態パラメータ及び放射能比（血液中／血漿中） （薬物動態解析対象集団）（206 試験） ..... 22
表 2.7.2-11 血漿中未変化体及び代謝物（M1 及び M3）の薬物動態パラメータ 及び血漿中総放射能に対する割合（薬物動態解析対象集団）（206 試験） ..... 24
表 2.7.2-12 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（単回投与）（薬物動態解析対象集団） （US101 試験） ..... 25
表 2.7.2-13 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（反復投与）（薬物動態解析対象集団） （US101 試験） ..... 26
表 2.7.2-14 血漿中未変化体の累積（反復投与）（薬物動態解析対象集団）（US101 試験） ..... 26
表 2.7.2-15 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（202 試験） ..... 28
表 2.7.2-16 血漿中未変化体の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（202 試験） ..... 28
表 2.7.2-17 血漿中 M3 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（202 試験） ..... 28
表 2.7.2-18 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ 正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害患者（薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 31
表 2.7.2-19 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ 正常肝機能被験者及び中等度肝機能障害患者（薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 31
表 2.7.2-20 血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響 （薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 32
表 2.7.2-21 血漿中 M3 の薬物動態パラメータ 正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害患者（薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 34
表 2.7.2-22 血漿中 M3 の薬物動態パラメータ 正常肝機能被験者及び中等度肝機能障害患者（薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 34
表 2.7.2-23 血漿中 M3 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響 （薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 35
表 2.7.2-24 肝機能に関する指標と血漿中未変化体の薬物動態パラメータの関係 （薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 35
表 2.7.2-25 肝機能に関する指標と血漿中 M3 の薬物動態パラメータの関係 （薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 36
表 2.7.2-26 試験デザイン（205 試験） ..... 36
表 2.7.2-27 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（205 試験） ..... 37
表 2.7.2-28 血漿中未変化体の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響（薬物動態解析対象集団）（205 試験） ..... 38
表 2.7.2-29 血漿中 M3 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（205 試験） ..... 38
表 2.7.2-30 60 分間累積 SDLP 及び ΔSDLP（薬力学解析対象集団）（207 試験） ..... 39

表 2.7.2-31 ΔSDLP の頻度集計及び対称性解析（薬力学解析対象集団）（207 試験）.....40
表 2.7.2-32 血漿中未変化体濃度と ΔSDLP の直線回帰分析 （薬力学及び薬物動態解析対象集団）（207 試験）.....41
表 2.7.2-33 ΔΔQTcF の推移（薬力学解析対象集団）（209 試験）.....43
表 2.7.2-34 血漿中未変化体及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ （薬物動態解析対象集団）（209 試験）.....45
表 2.7.2-35 血漿中濃度と ΔΔQTcF の濃度-反応関係 （薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209 試験）.....45
表 2.7.2-36 開眼時の実効値面積（薬力学解析対象集団）（305 試験）.....47
表 2.7.2-37 薬力学評価項目の結果（薬力学解析対象集団）（208 試験）.....49
表 2.7.2-38 第I～III相臨床試験結果を用いた母集団薬物動態最終モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ法によるパラメータ推定値.....50
表 2.7.2-39 曝露-反応モデルによる典型的な被験者（就寝前投与、年齢 55 歳、体重 60 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 70 U/L）の有効性評価項目の予測結果.....56
表 2.7.2-40 本剤の血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害薬又は CYP3A 誘導薬の影響の予測結果.....58
表 2.7.2-41 CYP3A 基質薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響の予測結果.....59
表 2.7.2-42 健康成人にカプセル剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....60
表 2.7.2-43 健康成人に錠剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....60
表 2.7.2-44 日本人健康成人及び米国健康成人に本剤 10 mg を単回投与したときの 血漿中未変化体の薬物動態パラメータの比較.....68

## 図

図 2.7.2-1 血漿中未変化体濃度推移（絶食下）（薬物動態解析対象集団）（101 試験）.....16
図 2.7.2-2 絶食下又は食後投与後の血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（101 試験）.....18
図 2.7.2-3 血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（102 試験）.....20
図 2.7.2-4 尿及び糞中累積放射能排泄率推移（薬物動態解析対象集団）（206 試験）.....22
図 2.7.2-5 血液中放射能濃度及び血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度推移 （薬物動態解析対象集団）（206 試験）.....23
図 2.7.2-6 血漿中未変化体濃度推移（単回投与）（薬物動態解析対象集団） （US101 試験）.....25
図 2.7.2-7 血漿中未変化体濃度推移（反復投与）（薬物動態解析対象集団） （US101 試験）.....26
図 2.7.2-8 血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（202 試験）.....27

図 2.7.2-9 血漿中未変化体濃度推移（正常肝機能、軽度肝機能障害） （薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 29
図 2.7.2-10 血漿中未変化体濃度推移（正常肝機能、中等度肝機能障害） （薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 30
図 2.7.2-11 血漿中 M3 濃度推移（正常肝機能、軽度肝機能障害） （薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 33
図 2.7.2-12 血漿中 M3 濃度推移（正常肝機能、中等度肝機能障害） （薬物動態解析対象集団）（303 試験） ..... 33
図 2.7.2-13 血漿中未変化体濃度推移［単独投与時（1 mg 標準化）及び併用投与時］（薬物動態解析対象集団）（205 試験） ..... 37
図 2.7.2-14 血漿中未変化体濃度と ΔSDLP の散布図 （薬力学及び薬物動態解析対象集団）（207 試験） ..... 42
図 2.7.2-15 日本語版 KSS スコアの推移（薬力学解析対象集団）（209 試験） ..... 44
図 2.7.2-16 本剤の血漿中未変化体濃度と ΔΔQTcF の散布図 （薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209 試験） ..... 46
図 2.7.2-17 血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔΔQTcF の散布図 （薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209 試験） ..... 46
図 2.7.2-18 本剤 5 及び 10 mg を 1 日 1 回投与後の血漿中未変化体の $C_{max,ss}$ に及ぼす共変量の影響 ..... 53
図 2.7.2-19 本剤 5 及び 10 mg を 1 日 1 回投与後の血漿中未変化体の $AUC_{ss}$ に及ぼす共変量の影響 ..... 54
図 2.7.2-20 ヒトにおけるボルノレキサントの推定代謝経路 ..... 62
図 2.7.2-21 母集団薬物動態モデルより推定した年齢のカテゴリー別の血漿中未変化体の CL/F ..... 64
図 2.7.2-22 母集団薬物動態モデルにより推定した血漿中未変化体の CL/F と体重の関係 ..... 65
図 2.7.2-23 母集団薬物動態モデルにより推定した血漿中未変化体の CL/F と ALT の関係 ..... 66
図 2.7.2-24 母集団薬物動態モデルにより推定した血漿中未変化体の CL/F と ALP の関係 ..... 67

# 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） |
|---|---|---|
| AHI | apnea hypopnea index | 無呼吸低呼吸指数 |
| ALAG | absorption lag time | 吸収のラグタイム |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve/ 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 |
| $AUC_{(unbound)}$ | $AUC_{0-\infty}$ 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 |
| $AUC_{\tau}$ | AUC during a dosing interval (τ) | 投与後 0 時間から投与間隔時間までの 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 $(m)^2$］ |
| $C_{av,ss}$ | average plasma concentration at steady state | 定常状態での平均血漿中濃度 |
| 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 |
| $CL_{(unbound)}/F$ | CL/F adjusted by unbound fraction | 非結合型 CL/F |
| $C_{max}$ | 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 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DDI | drug-drug interaction | 薬物相互作用 |
| DS | driving simulator | 運転シミュレータ |
| DSST | Digit Symbol Substitution Test | 数字符号置換検査 |
| $EC_{50}$ | 50% effective concentration | 50%効果濃度 |
| $E_{max}$ | maximal effect | 最大効果 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体ろ過量 |
| $f_u$ | plasma unbound fraction | 血漿非結合型分率 |
| $f_{m,\ CYP3A4}$ | fraction of hepatic intrinsic clearance of CYP3A relative to the whole hepatic intrinsic clearance | 肝固有クリアランスに対する CYP3A4 の寄与率 |
| HDL | high density lipoprotein | 高密度リポ蛋白質 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| ILC | inappropriate line crossing | 車体がレーンをまたいだ回数の総和 |
| $K_a$ | absorption rate constant | 吸収速度定数 |
| $K_{I,\ CYP3A}$ | apparent inhibition constant of CYP3A | CYP3A の最大不活化速度の 50%をもたらす阻害薬の濃度 |
| $k_{inact,\ CYP3A}$ | maximum inactivation rate constant of CYP3A | CYP3A の最大不活化速度定数 |

| 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） |
|---|---|---|
| $K_m$ | dose when the half of maximum absorption rate | 最大吸収速度の 50%をもたらす投与量 |
| KSS | Karolinska Sleepiness Scale | カロリンスカ眠気尺度 |
| LDL | low density lipoprotein | 低密度リポ蛋白質 |
| MATE | multidrug toxic compounds extrusion | － |
| mRNA | messenger ribonucleic acid | メッセンジャーRNA |
| msec、ms | millisecond | ミリ秒 |
| NC | not calculated | － |
| 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 |
| PBPK | physiologically based pharmacokinetics | 生理学的薬物速度論 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク質 |
| PSG | polysomnography | 睡眠ポリグラフ検査 |
| PVT | psychomotor vigilance task | － |
| QT | QT interval | QT 間隔 |
| 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 |
| R | ratio of intrinsic clearance value of the substrate under the presence and absence of investigational drug for specific enzyme | 特定の酵素反応に対する被験薬の存在下と非存在下における基質の固有クリアランスの比（R 値） |
| RSE | relative standard error | 相対標準誤差 |
| 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 | standard deviation of speed | スピードの標準偏差 |
| $SpO_2$ | 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 |
| TCO | total course out | コースアウトした回数の総和 |
| $t_{max}$ | 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 |
| $V_{max}$ | maximum absorption rate | 最大吸収速度 |
| V/F | apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |
| Vz/F | apparent volume of distribution based on the terminal phase | 終末相に基づく見かけの分布容積 |
| λz | terminal elimination rate constant | 最終相の消失速度定数 |

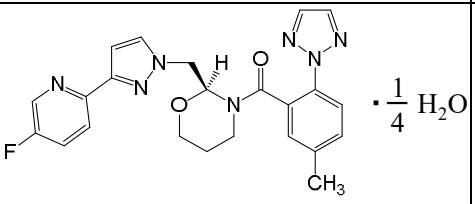
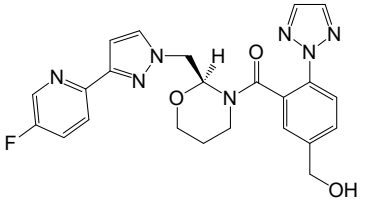
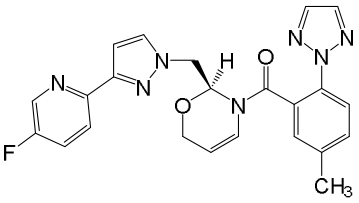
## 試験略名一覧

| 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<br>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） |
| M2、M5、M10、M11、M12、M15、M16、M17、M19、M23、M25 | ボルノレキサントの代謝物 |
| ボルノレキサント水和物 | 本剤の原薬名<br>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 |
| 実効値面積 | 測定時間中の重心の平均点と各重心点の距離の実効値（二乗した値の平均の平方根）を半径とした円の面積 |
| 総軌跡長 | 測定時間中に重心の移動した全長 |

# 化学構造式一覧

| 略号 | 一般名 | 化学構造式 | 由来 |
|---|---|---|---|
| － | ボルノレキサント水和物 |  | 原薬 |
| M1<br>（水酸化体） | － |  | 代謝物 |
| M3<br>（脱水素体） | － |  | 代謝物 |

# 2.7.2 臨床薬理試験

## 2.7.2.1 背景及び概観

### 2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

血漿蛋白結合、血球移行性、代謝に関与する酵素の推定、代謝酵素及びトランスポーターを介した DDI を検討するため、ボルノレキサント及びヒト主要代謝物 M3 のヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を実施した。本剤のヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

| 試験の内容 | 試験番号 | 資料番号 |
|---|---|---|
| ボルノレキサントの血漿蛋白結合、血球移行性 | [redacted]7656[redacted] | 4.2.2.3-2 |
| M3 の血漿蛋白結合 | [redacted]7655[redacted] | 4.2.2.3-3 |
| ボルノレキサント及び M3 の凍結肝細胞における代謝 | K01849 | 4.2.2.4-5 |
| ボルノレキサントの代謝に関与する CYP 分子種推定 | [redacted]8635[redacted] | 4.2.2.4-6 |
| M3 の代謝に関与する CYP 分子種推定 | [redacted]8636[redacted] | 4.2.2.4-7 |
| ボルノレキサント及び M3 の肝ミクロソーム代謝における CYP の阻害 | [redacted]8370[redacted] | 4.2.2.6-1 |
| ボルノレキサント及び M3 の凍結肝細胞における CYP の誘導 | [redacted]0541<br>0358 | 4.2.2.6-2、4.2.2.6-3 |
| ボルノレキサントのトランスポーターを介した相互作用（基質性評価） | K01766 | 4.2.2.6-4 |
| M3 のトランスポーターを介した相互作用（基質性評価） | [redacted]1831[redacted] | 4.2.2.6-5 |
| ボルノレキサント及び M3 のトランスポーターを介した相互作用（阻害評価） | K01765<br>[redacted]1732[redacted] | 4.2.2.6-6、4.2.2.6-7 |
| ボルノレキサント及び M3 の相互作用のリスク評価 | K01950 | 4.2.2.6-8 |

### 2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本剤の臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-2 に示す。本剤の臨床薬理は、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 試験の結果に基づき評価した。また、米国で実施した臨床試験 1 試験を参考資料とした。

本剤の健康成人における薬物動態を最終製剤薬物動態試験（304 試験）、第 I 相単回投与試験（101 試験）、第 I 相反復投与試験（102 試験）、マスバランス試験（206 試験）及び外国単回反復投与試験（US101 試験）で検討した。本剤の薬物動態に対する内因性要因の影響は、高齢者反復投与試験（202 試験）及び肝機能障害患者試験（303 試験）により評価した。外因性要因の影響の検討として、イトラコナゾール併用試験（205 試験）により DDI を評価した。食事の影響は、101 及び 304 試験により評価した。薬力学及びその他の安全性評価は、運転技能評価試験

（207 試験）、QT/QTc 評価試験（209 試験）及び持ち越し効果評価試験（305 試験）並びに呼吸機能障害患者試験（208 試験）により検討した。

表 2.7.2-2　臨床薬理試験一覧

| 試験 | 対象 | 例数 a) | 投与期間 | 概略 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|
| **健康成人における薬物動態試験** | | | | | |
| 最終製剤薬物動態試験（304 試験） | 健康成人 | 12 | 単回/期 | 最終製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討<br>オープン 2 群 2 期 CO 実薬 1 群（10 mg）で食事の影響を検討 | 5.3.1.1-1 |
| 第Ⅰ相単回投与試験（101 試験） | 健康成人 | 32 | 単回 | 朝単回投与時の薬物動態及び安全性の検討<br>4 step（1、3、10、30 mg）で実施し、10 mg で食事の影響を検討 | 5.3.3.1-1 |
| 第Ⅰ相反復投与試験（102 試験） | 健康成人 | 24 | 7 日間 | 就寝前反復投与時の薬物動態、安全性及び薬力学の検討<br>3 step（10、20、30 mg）で実施 | 5.3.3.1-2 |
| マスバランス試験（206 試験） | 健康成人 | 6b) | 単回 | 体内における物質収支の把握<br>オープン試験　実薬 1 群（7.5 mg） | 5.3.3.1-3 |
| 外国単回反復投与試験（US101 試験）c) | 米国健康成人 | 28 | 単回及び 7 日間 | 朝単回投与時の薬物動態及び安全性の検討<br>2 step（10、30 mg）<br>就寝前反復投与時の薬物動態及び安全性の検討<br>1 step（20 mg） | 5.3.3.1-4 |
| **薬物動態の内因性要因の影響** | | | | | |
| 高齢者反復投与試験（202 試験） | 健康成人<br>健康高齢者 | 23b) | 7 日間 | 健康成人及び健康高齢者での就寝前投与時の薬物動態、安全性及び薬力学の検討<br>step1　健康成人　実薬 1 群（20 mg）、<br>step2　健康高齢者　実薬 1 群（20 mg）及びプラセボ | 5.3.3.3-1 |
| 肝機能障害患者試験（303 試験） | 肝機能障害患者<br>正常肝機能被験者 | 26b) | 単回 | 軽度・中等度肝機能障害患者における薬物動態及び安全性を、正常肝機能被験者を対照として検討<br>オープン試験　実薬 1 群（5 mg） | 5.3.3.3-2 |
| **薬物動態の外因性要因の影響** | | | | | |
| イトラコナゾール併用試験（205 試験） | 健康成人 | 10b) | 単回/期 | DDI の検討<br>オープン 1 群 2 期上乗せ試験　イトラコナゾール併用時（1 mg）、非併用時（5 mg） | 5.3.3.4-1 |
| **薬力学及びその他の安全性評価** | | | | | |
| 運転技能評価試験（207 試験） | 健康成人<br>健康高齢者 | 61 | 8 日間/期 | 自動車運転技能への影響を検討<br>二重盲検 4 群 4 期 CO 実薬 2 群（10、20 mg）、陽性対照薬 1 群及びプラセボ | 5.3.4.1-1 |
| QT/QTc 評価試験（209 試験） | 健康成人 | 59 | 単回/期 | QT 延長作用の検討<br>二重盲検 4 群 4 期 CO 実薬 2 群（10、30 mg）、陽性対照薬 1 群及びプラセボ | 5.3.4.1-2 |
| 持ち越し効果評価試験（305 試験） | 健康高齢者 | 16 | 単回/期 | 持ち越し効果の検討<br>二重盲検 4 群 4 期 CO 実薬 2 群（5、10 mg）、陽性対照薬 1 群及びプラセボ | 5.3.4.1-3 |
| 呼吸機能障害患者試験（208 試験） | 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者 | 46 | 単回/期 | 軽度閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者における呼吸機能への影響を検討<br>二重盲検 2 群 2 期 CO 実薬 1 群（10 mg）及びプラセボ | 5.3.4.2-1 |

CO：クロスオーバー試験
a)：無作為化例数
b)：治験薬投与例数
c)：参考資料

#### 2.7.2.1.3　母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析

各臨床試験の統合データを用いて、母集団薬物動態解析並びに有効性及び安全性に関する曝露-反応解析を実施した。本剤の母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析の一覧を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3　母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析一覧

| 概略 | 対象試験 | 資料番号 |
|---|---|---|
| 第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験結果を用いた薬物動態学的特徴及び曝露-反応関係の検討 | 101、102、201[a]、202、203[b]、205、207、208、209 試験 | 5.3.3.5-1 |
| 第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験結果を用いた薬物動態学的特徴及び曝露-反応関係の検討 | 101、102、201[a]、202、203[b]、205、207、208、209、301[c]、302[d]、303、304、305 試験 | 5.3.3.5-2 |

a)：不眠障害患者を対象とした前期第Ⅱ相試験
b)：不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験
c)：不眠障害患者を対象とした第Ⅲ相試験
d)：不眠障害患者を対象とした長期投与試験

#### 2.7.2.1.4　生理学的薬物速度論モデル解析

非臨床薬物動態試験結果及び第Ⅰ相臨床試験のデータを用いて、PBPK モデルを構築し、本剤と中程度及び弱い CYP3A 阻害薬並びに強い CYP3A 誘導薬との DDI のリスクを評価した。また、本剤が CYP3A 基質薬へ及ぼす DDI のリスクについても PBPK モデルにより評価した（資料番号 5.3.3.5-3、5.3.3.5-4）。

### 2.7.2.2　個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

##### 2.7.2.2.1.1　血漿蛋白結合及び血球移行性

資料番号 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3

ヒト血漿に[carbonyl-$^{14}$C]ボルノレキサント（ボルノレキサント水和物として 0.05～20 μg/mL）又は M3（0.05～10 μg/mL）を添加し、平衡透析法により血漿蛋白結合率を評価した。ボルノレキサント及び M3 の血漿蛋白結合率は、それぞれ 89.4～96.3%及び 94.7～97.3%であった。また、ボルノレキサントについて、ヒト血清アルブミン、$\alpha_1$-酸性糖蛋白、LDL 及び HDL への結合率を同様に評価した結果、いずれの蛋白質にも結合し、$\alpha_1$-酸性糖蛋白に最も高率に結合した。

ヒト血液に[carbonyl-$^{14}$C]ボルノレキサント（ボルノレキサント水和物として 0.05～20 μg/mL）を添加し、血球移行性を評価した。血液／血漿中濃度比は 0.568～0.845 であった。

##### 2.7.2.2.1.2　*in vitro* 代謝

資料番号 4.2.2.4-5、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7

[pyrazole ring-$^{14}$C]ボルノレキサント、[carbonyl-$^{14}$C]ボルノレキサント又はボルノレキサントをヒト凍結肝細胞と反応させて得られた試料を用い、代謝物の検索及び構造解析を行った。その結

果、未変化体及び 10 種の代謝物（M1、M3、M5、M10、M11、M12、M15、M19、M23 及び M25）が同定又は構造推定された。ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

ヒト CYP 発現系ミクロソーム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5）における代謝及び CYP 分子種選択的阻害剤を用いたヒト肝ミクロソームにおける代謝の検討により、ボルノレキサント及び M3 の代謝に関与する CYP 分子種を推定した。その結果、ボルノレキサントの代謝には主に CYP3A4 が関与し、その他、CYP3A5 及び CYP2C8 が関与すると推定された。また、M3 の代謝には主に CYP3A4 が関与し、その他、CYP3A5、CYP2C8 及び CYP2C19 が関与すると推定された。

#### 2.7.2.2.1.3 薬物動態学的相互作用

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（平成 30 年 7 月 23 日、薬生薬審発 0723 第 6 号）（以下、DDI ガイドライン）に基づいて、ボルノレキサントが DDI を受ける可能性並びにボルノレキサント及び M3 が DDI を引き起こす可能性について評価した（5.3.3.5-3、5.3.3.5-4）。

##### (1) CYP 分子種による代謝

資料番号 4.2.2.4-6

*in vitro* 代謝の検討結果よりボルノレキサントの代謝は主に CYP3A4 が関与すること（2.7.2.2.1.2 項）及びマスバランス試験（206 試験）の結果より尿及び糞中に未変化体が検出されなかったことから（2.7.2.2.2.1(4)項）、ボルノレキサントの主な消失経路は CYP3A4 を介した代謝であり、CYP3A の阻害薬及び誘導薬により本剤が DDI を受ける可能性が考えられた。そのため、DDI ガイドラインに基づいてイトラコナゾール併用試験（205 試験）及び PBPK モデルを用いたシミュレーション（2.7.2.2.2.6(1)項）によりボルノレキサントが DDI を受ける可能性を評価した。

##### (2) CYP 分子種に対する阻害

資料番号 4.2.2.6-1、4.2.2.6-8

ヒト肝ミクロソームを用いて、ボルノレキサント及び M3（各 0.3～60 μmol/L）の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）に対する阻害作用を評価した。ボルノレキサントは CYP2C9 及び CYP3A、並びに M3 は CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に可逆的阻害作用を示した。ボルノレキサントの CYP2C9 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化）に対する $IC_{50}$ 値はそれぞれ 49.5 及び 31.7 μmol/L であり、M3 の CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化）に対する $IC_{50}$ 値はそれぞれ 58.6、53.3 及び 55.9 μmol/L であった。その他の CYP 分子種に対するボルノレキサント及び M3 の $IC_{50}$ 値は 60 μmol/L より高値であった。また、ボルノレキサントは CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化）に対する時間依存的阻害作用を示し、ボルノレキサントの $K_{I, CYP3A}$ 及び $k_{inact, CYP3A}$ はそれぞれ 30.4～67.9 μmol/L 及び 0.0222

～0.0302 $min^{-1}$ であった。M3 は CYP3A に対する時間依存的阻害作用が認められたものの、阻害強度が弱く、阻害パラメータは算出できなかった。CYP3A 以外の CYP 分子種に対してはボルノレキサント及び M3 は時間依存的阻害作用を示さなかった。

ボルノレキサント及び M3 が上記 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（2.6.4.7.3.2 項）。ボルノレキサントの CYP3A 以外の分子種の阻害作用及び M3 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。一方、ボルノレキサントの CYP3A の時間依存的阻害作用の 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 CYP3A を阻害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（2.7.2.2.2.6(2)項）。

### (3) CYP 分子種の誘導

資料番号 4.2.2.6-2、4.2.2.6-3、4.2.2.6-8

ヒト初代培養凍結肝細胞を用いてボルノレキサント又は M3（各 0.3～100 µmol/L）の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を各 CYP 分子種の mRNA 発現量への影響を指標に評価した。ボルノレキサントを曝露後の各 CYP 分子種の mRNA の誘導倍率は、それぞれ 0.801～2.73 倍（CYP1A2）、1.07～12.4 倍（CYP2B6）及び 1.26～26.0 倍（CYP3A4）であり、いずれの CYP 分子種の誘導倍率もボルノレキサント濃度の増加に伴い上昇する傾向が認められた。M3 を曝露後の各 CYP 分子種の mRNA の誘導倍率は、それぞれ 0.651～1.88 倍（CYP1A2）、0.873～7.74 倍（CYP2B6）及び 0.938～21.4 倍（CYP3A4）であり、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導倍率は M3 濃度の増加に伴い上昇する傾向が認められた。また、ボルノレキサントの CYP3A4 に対する $E_{max}$ 及び $EC_{50}$ はそれぞれ 33.4～214 倍及び 19.4～54.1 µmol/L であった。これらの結果から、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。なお、誘導倍率が 2 倍を超えるボルノレキサント最低濃度は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対してそれぞれ 10、1 及び 0.3 µmol/L であった。誘導倍率が 2 倍超える M3 最低濃度は CYP2B6 及び CYP3A4 に対していずれも 1 µmol/L であり、CYP1A2 に対して 2 倍を超えなかった。

ボルノレキサント及び M3 が上記 CYP 分子種に対する誘導作用により 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（2.6.4.7.3.3 項）。CYP3A の誘導作用の R 値はボルノレキサントではカットオフ基準を満たさなかったが、M3 ではカットオフ基準を満たした。ボルノレキサントの CYP3A の誘導作用の 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 CYP3A を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（2.7.2.2.2.6(2)項）。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については 2.7.2.3.5.2(2)1）a)項で説明する。

### (4) 薬物トランスポーターによる輸送

資料番号 4.2.2.6-4、4.2.2.6-5

ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の発現細胞を用いてボルノレキサント及び M3 の各トランスポーターに対する基質性を評価した。ボルノレキサントは P-gp の弱い基質（Net efflux ratio: 2.72）であるが、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。M3 はいずれのトランスポーターの基質でもないと考えられた。なお、マスバランス試験（206 試験）で[$^{14}$C]TS-142 液剤を経口投与後の放射能の尿中排泄率は 82.4%であり、液剤として投与したボルノレキサントの消化管吸収は良好で 82.4%以上は吸収されると推定された。以上から、ボルノレキサントは P-gp の弱い基質であったが、ボルノレキサントの消化管吸収における P-gp の関与は少なく、本剤が P-gp 阻害薬により DDI を受ける可能性は低いと考えられた。

### (5) 薬物トランスポーターの阻害

資料番号 4.2.2.6-6、4.2.2.6-7、4.2.2.6-8

ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の発現細胞を用いて各トランスポーターに対するボルノレキサント及び M3 の阻害作用を評価した。ボルノレキサントの各トランスポーターを介した輸送に関する $IC_{50}$ 値は、P-gp 及び BCRP で 30 µmol/L より高値、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K で 3 µmol/L より高値、OAT1、OAT3 及び OCT2 で 1 µmol/L より高値であった。M3 の各トランスポーターを介した輸送に関する $IC_{50}$ 値は P-gp で 30 µmol/L より高値、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K で 3 µmol/L より高値、OAT1、OAT3 及び OCT2 で 1 µmol/L より高値であった。また、M3 の BCRP に対する $IC_{50}$ 値は 23.5 µmol/L であった。

ボルノレキサント及び M3 がトランスポーターの阻害により 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結果、本剤が DDI を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.6.4.7.3.4 項）。

## 2.7.2.2.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態試験

### (1) 健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（101 試験）

資料番号 5.3.3.1-1

日本人健康成人男性を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験で、本剤 1～30 mg を単回投与（絶食下又は食後、朝投与）したときの薬物動態及び安全性並びに食事による影響を検討した。32 例がいずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された［絶食下投与：プラセボ群 8 例並びに 1、3、10 及び 30 mg 群各 6 例、食後投与：プラセボ群 2 例及び 10 mg 群 6 例（絶食下投与のプラセボ群 8 例のうち 2 例及び 10 mg 群 6 例と同一被験者）］。中止例はなく、全被験者が本治験を完了した。

血漿中未変化体濃度推移（絶食下）を図 2.7.2-1 に示す。本剤の未変化体は速やかに吸収され、$t_{max}$（中央値）は 0.500～1.50 時間であった。その後、$t_{1/2}$（平均値）1.32～3.25 時間で速やかに消失した。また、$t_{1/2}$ は用量に依存した変化は認められなかった（表 2.7.2-4）。血漿中未変化体の曝露量は用量に応じて増加し、パワーモデルを用いて用量比例性を検討した結果、本剤 1～30 mg での AUC の回帰係数の点推定値（95%信頼区間、以下同様）は $AUC_{0\text{-last}}$ で 1.02（0.84, 1.19）及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ で 1.01（0.84, 1.19）であり、用量比例性を示した（表 2.7.2-5）。一方、$C_{max}$ は、本剤 1～10 mg の範囲で 0.98（0.83, 1.12）であり用量比例性が認められたが、1～30 mg の範囲では 0.84（0.73, 0.94）であり用量に応じた増加は用量比より小さかった（表 2.7.2-6、表 2.7.2-5）。

血漿中 M1 の曝露量の平均値は、いずれの用量でも血漿中未変化体の曝露量の 10%未満であった（2.7.6.2 項）。

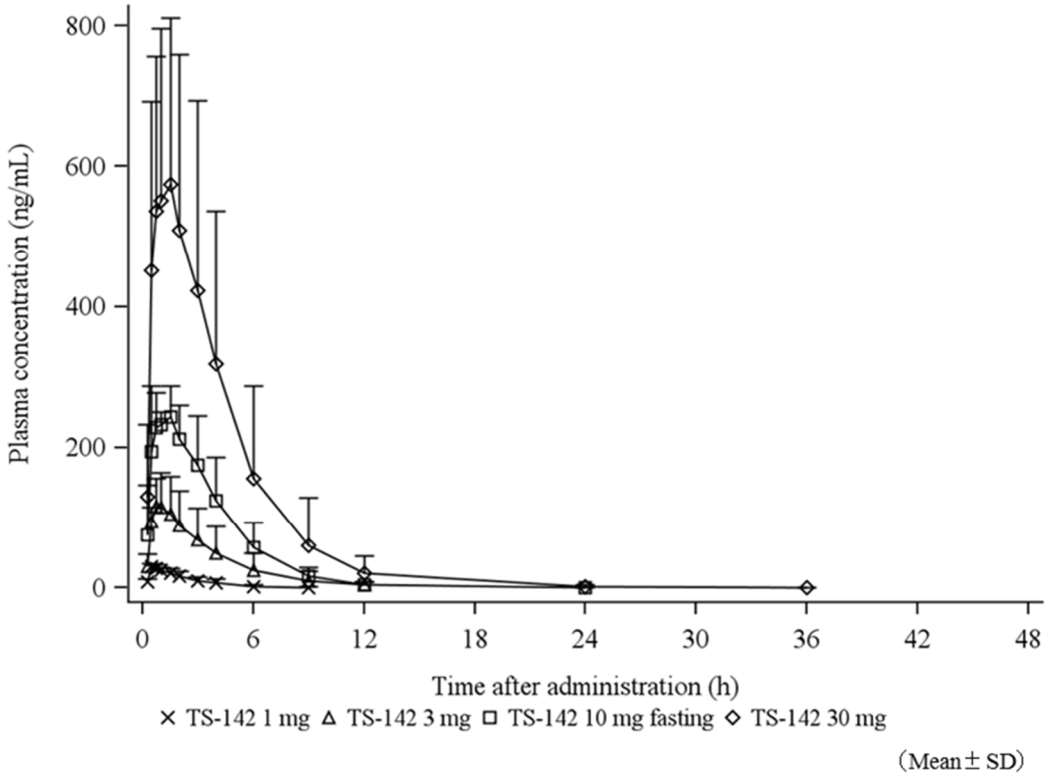



**図 2.7.2-1　血漿中未変化体濃度推移（絶食下）（薬物動態解析対象集団）（101 試験）**
（引用元：総括報告書 図 11-1）

表 2.7.2-4 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（101 試験）

| 用量 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 mg | 31.0 ± 4.74 | 0.500 | 75.0 ± 33.1 | 75.7 ± 33.6 | 1.32 ± 0.374 |
| 3 mg | 126 ± 43.1 | 0.625 | 480 ± 330 | 484 ± 330 | 1.89 ± 0.582 |
| 10 mg（絶食下） | 289 ± 30.7[b)] | 0.750[b)] | 1010 ± 294[b)] | 1010 ± 293[b)] | 1.96 ± 0.300 |
| 10 mg（食後） | 289 ± 59.8 | 2.50 | 1410 ± 680 | 1420 ± 685 | 1.87 ± 0.724 |
| 30 mg | 591 ± 232 | 1.50 | 2810 ± 1790 | 2820 ± 1790 | 3.25 ± 1.57 |

平均値±SD（N=6）
a)：中央値
b)：N=5
（引用元：総括報告書 表 11-2）

表 2.7.2-5 血漿中未変化体の用量比例性（本剤 1～30 mg）（薬物動態解析対象集団）（101 試験）

| 薬物動態パラメータ | 点推定値[a)] | 95%CI[a)] | | 評価 |
|---|---|---|---|---|
| | | 下限 | 上限 | |
| $C_{max}$ | 0.84 | 0.73 | 0.94 | - |
| $AUC_{0\text{-last}}$ | 1.02 | 0.84 | 1.19 | * |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 1.01 | 0.84 | 1.19 | * |

a)：各薬物動態パラメータの自然対数変換値での回帰係数
*：95%CI が 1 を含む
（引用元：総括報告書 表 11-3）

表 2.7.2-6 血漿中未変化体の用量比例性（本剤 1～10 mg）（薬物動態解析対象集団）（101 試験）

| 薬物動態パラメータ | 点推定値[a)] | 95%CI[a)] | | 評価 |
|---|---|---|---|---|
| | | 下限 | 上限 | |
| $C_{max}$ | 0.98 | 0.83 | 1.12 | * |
| $AUC_{0\text{-last}}$ | 1.16 | 0.86 | 1.45 | * |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 1.15 | 0.86 | 1.45 | * |

a)：各薬物動態パラメータの自然対数変換値での回帰係数
*：95%CI が 1 を含む
（引用元：総括報告書 表 11-4）

同一被験者に本剤 10 mg を絶食下及び食後に投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-2 に示す。$C_{max}$、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の食後／絶食下の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.97（0.78, 1.20）、1.24（0.84, 1.83）及び 1.24（0.84, 1.83）であった（表 2.7.2-7）。食事により $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はいずれも 24%増加し、$t_{max}$（中央値）は 0.750 時間から 2.50 時間へ遅延したが、$C_{max}$ 及び $t_{1/2}$ に食事による影響はほとんど認められなかった。

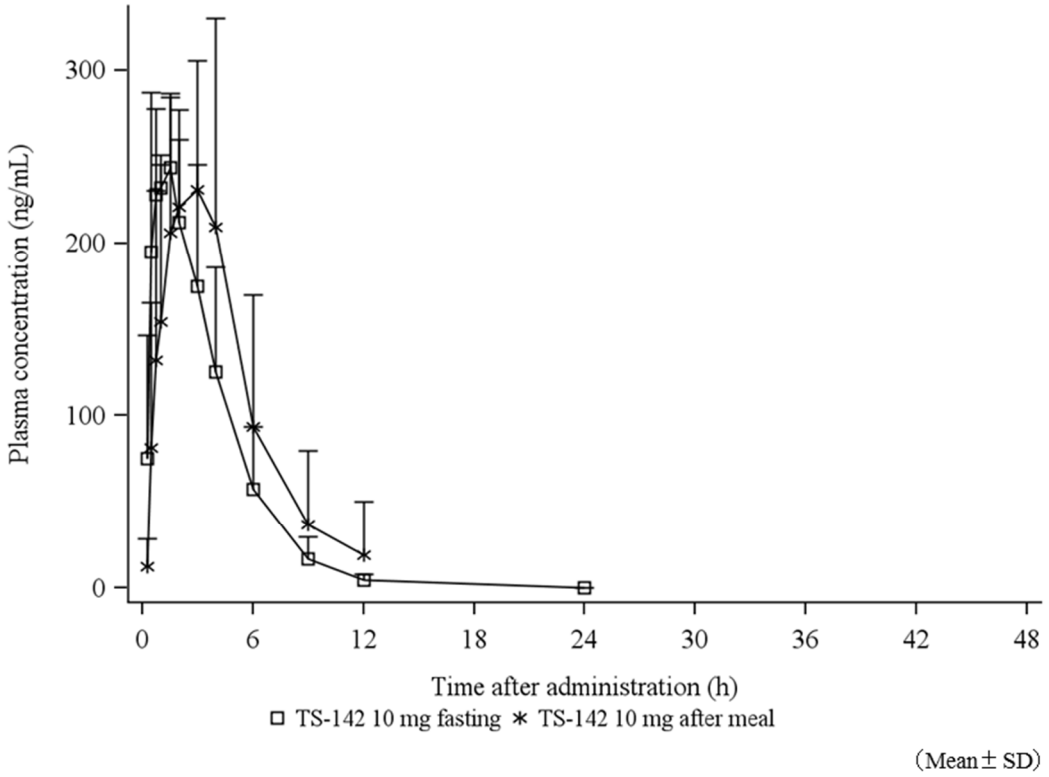



**図 2.7.2-2　絶食下又は食後投与後の血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（101 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-2）

**表 2.7.2-7　血漿中未変化体の薬物動態パラメータに対する食事の影響（薬物動態解析対象集団）（101 試験）**

| パラメータ | 薬物動態パラメータの幾何平均比（食後／絶食下） | | |
|---|---|---|---|
| | 点推定値 | 90%CI | |
| | | 下限 | 上限 |
| $C_{max}$ | 0.97 | 0.78 | 1.20 |
| $AUC_{0\text{-}last}$ | 1.24 | 0.84 | 1.83 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 1.24 | 0.84 | 1.83 |

（引用元：総括報告書 表 11-5）

本剤 1～30 mg の単回投与時（絶食下及び食後）における投与後 48 時間までの未変化体の累積尿中排泄率（平均値）は、各用量の 0.00919～0.0157%を示し、未変化体は尿中にほとんど排泄されず、用量による影響は認められなかった。また、食事による尿中排泄率に対する影響はほとんど認められなかった。

薬力学評価として、本剤投与後 1 及び 4 時間の眠気、認知機能及び注意の持続力に対する影響を検討するため、それぞれ日本語版 KSS、DSST 及び PVT を用いた。

日本語版 KSS スコアの治験薬投与前からの変化量（平均値、以下同様）は、投与後 1 時間（$t_{max}$ 付近）ではプラセボ群（絶食下）の 0.6 に対し、本剤 3 mg 以上の群で 1.0～5.3 と大きく、

用量の増加に伴い増加した。投与後 4 時間ではプラセボ群の 1.6 に対し、本剤 10 mg 以上の群で 3.2～4.0 と大きかった。また、日本語版 KSS スコアの変化量に食事の影響は認められなかった。

DSST 正答数の治験薬投与前からの変化量は、投与後 1 時間ではプラセボ群の 7.6 に対し、本剤 10 mg 以上の群で-8.5～-19.7 と大きく減少し、投与後 4 時間ではプラセボ群の 6.0 に対し本剤 10 mg 以上の群で-1.8～-4.2 であり投与後 1 時間に比べ変化量は小さくなった。また、DSST 正答数の変化量に食事の影響は認められなかった。

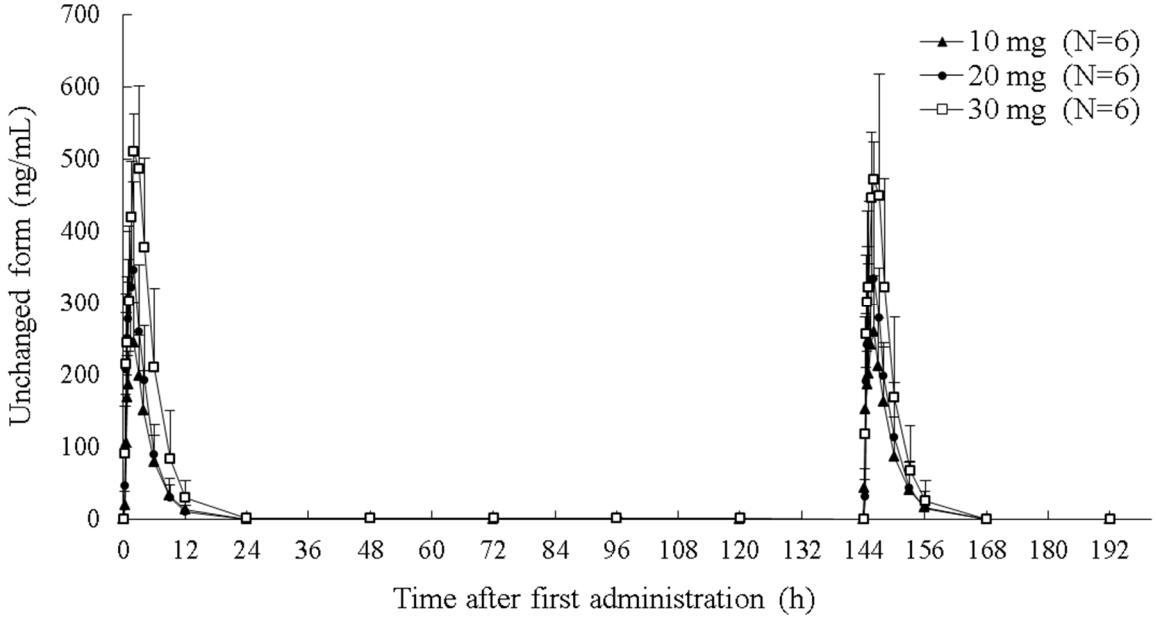
PVT の Lapses（RT＞500 ms）の治験薬投与前からの変化量は、投与後 1 時間ではプラセボ群の 0.3 回に対し、本剤の全ての用量群で 3.7～21.3 回と大きく、用量の増加に伴い増加する傾向であった。投与後 4 時間ではプラセボ群の 2.4 回に対し 30 mg 群で 9.8 回であり投与後 1 時間に比べ変化量は小さくなり、10 mg 以下の群ではプラセボ群とほぼ同程度であった。また、Lapses の変化量への食事の影響は投与後 1 時間では認められなかったが、投与後 4 時間では絶食下と比較して食後の変化量が大きかった。

### (2) 健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験（102 試験）

資料番号 5.3.3.1-2

日本人健康成人男性を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験で、本剤 10～30 mg を 7 日間反復投与（就寝前投与）したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。24 例がいずれかの群に無作為に割り付けられ、プラセボ群、10、20 及び 30 mg 群各 6 例に治験薬が投与された。中止例はなく、全被験者が本治験を完了した。

血漿中未変化体濃度は、1 及び 7 日目で、ほぼ同様の推移を示した（図 2.7.2-3）。1 及び 7 日目の各群の $t_{max}$（中央値）は 1.50～2.00 時間を示し、$t_{1/2}$（平均値）は 1.72～2.04 時間で消失した（表 2.7.2-8）。いずれの群でも 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ と 7 日目の $AUC_{\tau}$ に大きな差はなく、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった（表 2.7.2-9）。




平均値±SD

**図 2.7.2-3 血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（102 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-1）

**表 2.7.2-8 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（102 試験）**

| 用量 | Day | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | AUC[b)] (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 mg | 1 日目 | 256 ± 63.2 | 1.50 | 1210 ± 420 | 2.04 ± 0.395 |
| | 7 日目 | 265 ± 73.5 | 1.75 | 1340 ± 632 | 2.03 ± 0.398 |
| 20 mg | 1 日目 | 358 ± 116 | 2.00 | 1510 ± 561 | 1.72 ± 0.292 |
| | 7 日目 | 362 ± 99.7 | 1.75 | 1640 ± 506 | 1.82 ± 0.182 |
| 30 mg | 1 日目 | 535 ± 83.0 | 2.00 | 2740 ± 850 | 1.93 ± 0.221 |
| | 7 日目 | 544 ± 111 | 2.00 | 2480 ± 964 | 1.81 ± 0.306 |

平均値±SD（N=6）

a)：中央値

b)：1 日目：$AUC_{0-\infty}$、7 日目：$AUC_{\tau}$

（引用元：総括報告書 表 11-2）

**表 2.7.2-9 血漿中未変化体の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（102 試験）**

| 用量 | 蓄積性（7 日目の $AUC_{\tau}$／1 日目の $AUC_{0-\infty}$） | | |
|---|---|---|---|
| | 点推定値 | 95%CI | |
| | | 下限 | 上限 |
| 10 mg | 1.08 | 0.94 | 1.24 |
| 20 mg | 1.11 | 0.92 | 1.33 |
| 30 mg | 0.89 | 0.81 | 0.99 |

（引用元：総括報告書 表 11-3）

反復投与時の尿中未変化体総排泄率は、いずれの群も総用量の 0.01%未満を示した。また、用量の増加に伴う排泄率への影響は認められなかった。

薬力学評価として本剤投与翌朝の眠気、認知機能、注意の持続力及び記憶に対する影響を検討するため、それぞれ日本語版 KSS、DSST、PVT 及び記憶検査を用いた。日本語版 KSS は本剤投与後 9 及び 11 時間に、DSST 及び PVT は投与後 9 時間に実施した。記憶検査については投与後 12 時間に即時再生及び投与後 13 時間に遅発再生の検査を行った。

日本語版 KSS のスコア、DSST の正答数、PVT の Lapses（RT＞500 ms）、記憶検査における即時再生（5 回の平均値）及び遅発再生の治験薬投与前からの変化量は、1 及び 7 日目でいずれも本剤群でプラセボ群と同程度であり、また、各群の 1 日目と 7 日目で悪化の傾向は認められなかった。

### (3) 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）

資料番号 5.3.1.1-1

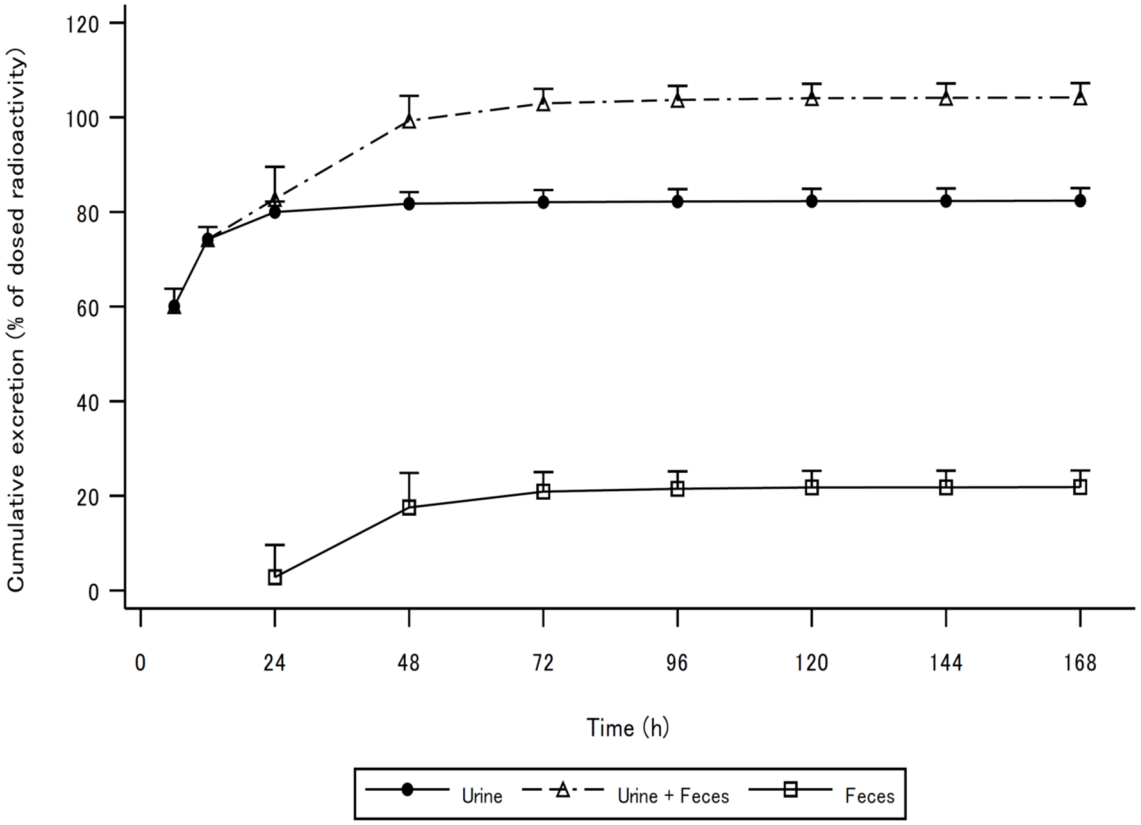
日本人健康成人男性を対象とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験で、本剤 10 mg を絶食下及び食後に単回投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討した。結果詳細は 2.7.1.2.2.2 項に示す。

### (4) 健康成人を対象としたマスバランス試験（206 試験）

資料番号 5.3.3.1-3

日本人健康成人男性を対象とした非対照非盲検試験で、[$^{14}$C]TS-142 液剤（ボルノレキサントとして 7.5 mg 相当、投与放射能として約 20 kBq 相当、[pyrazole ring-$^{14}$C]ボルノレキサント及び[carbonyl-$^{14}$C]ボルノレキサントは 1：1 の割合）を、単回投与（絶食下、朝投与）したときの安全性並びに吸収、代謝、排泄及び血漿中総放射能の曝露量に対する代謝物の曝露量の割合を検討した。6 例に治験薬が投与され、中止例はなく、全被験者が本治験を完了した。

[$^{14}$C]TS-142 を単回経口投与したときの放射能の排泄は速やかであり、投与後 24 時間までに尿及び糞中に合わせて投与放射能の 82.8%（平均値、以下同様）が回収された（図 2.7.2-4）。投与後 168 時間までの尿及び糞中の累積放射能排泄率はそれぞれ 82.4 及び 21.8%であり、累積放射能回収率（尿中+糞中）は 104.2%であった。




平均値±SD

**図 2.7.2-4 尿及び糞中累積放射能排泄率推移（薬物動態解析対象集団）（206 試験）**
（引用元：総括報告書 図 11-1）

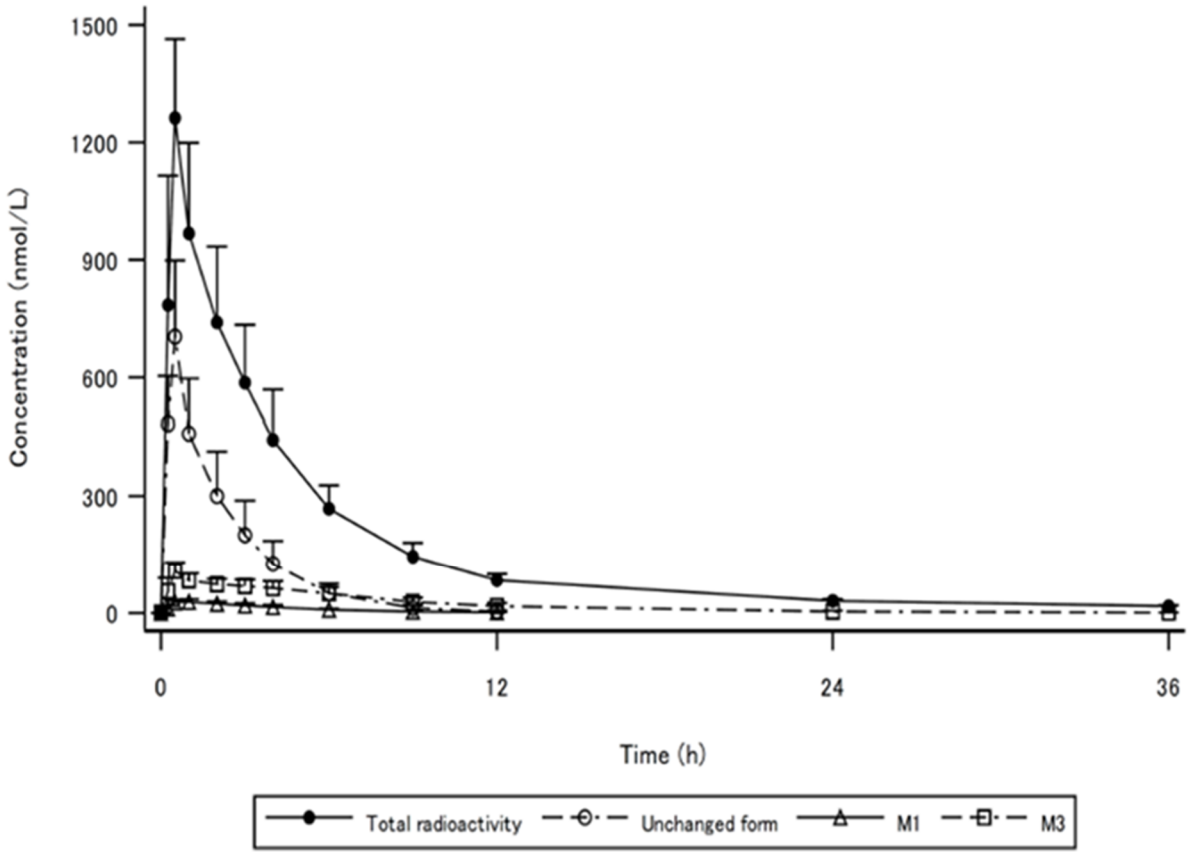
[$^{14}$C]TS-142 を単回経口投与したとき、血漿及び血液中放射能（以下同順）の $t_{max}$（中央値）はいずれも 0.500 時間であり、$C_{max}$（平均値、以下同様）はそれぞれ 1290 及び 660 nmol/L、$AUC_{0\text{-last}}$ は 6820 及び 3360 h*nmol/L、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 8160 及び 3930 h*nmol/L、$t_{1/2}$ は 125 及び 92.9 時間であった（表 2.7.2-10）。また、$C_{max}$、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の血液中／血漿中放射能比はそれぞれ 0.518、0.494 及び 0.487 であった。

**表 2.7.2-10 放射能の薬物動態パラメータ及び放射能比（血液中／血漿中）（薬物動態解析対象集団）（206 試験）**

| | **$C_{max}$ (nmol/L)** | **$t_{max}$ a) (h)** | **$AUC_{0\text{-last}}$ (h*nmol/L)** | **$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*nmol/L)** | **$t_{1/2}$ (h)** |
|---|---|---|---|---|---|
| 血漿中 | 1290 ± 201 | 0.500 | 6820 ± 1020 | 8160 ± 1450 | 125 ± 29.6 |
| 血液中 | 660 ± 69.4 | 0.500 | 3360 ± 408 | 3930 ± 493 | 92.9 ± 57.8 |
| 放射能比（血液中／血漿中） | 0.518 ± 0.0630 | - | 0.494 ± 0.0312 | 0.487 ± 0.0526 | - |

平均値±SD（N=6）
a)：中央値
（引用元：総括報告書 表 11-3、表 11-4）

[$^{14}$C]TS-142 を単回経口投与したときの、血漿中未変化体の $t_{max}$（中央値）は 0.500 時間、$C_{max}$（平均値、以下同様）は 731 nmol/L、$AUC_{0\text{-last}}$ は 1540 h*nmol/L、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 1550 h*nmol/L、$t_{1/2}$ は 1.42 時間であった（図 2.7.2-5、表 2.7.2-11）。血漿中 M1 及び M3 の $t_{max}$（中央値）はそれぞれ 1.00 及び 0.500 時間であり、$C_{max}$ は 29.5 及び 110 nmol/L、$AUC_{0\text{-last}}$ は 124 及び 693 h*nmol/L、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 128 及び 699 h*nmol/L、$t_{1/2}$ は 2.24 及び 4.39 時間であった。また、血漿中総放射能に対する血漿中未変化体、M1 及び M3 の割合は、$C_{max}$ でそれぞれ 56.7、2.3 及び 8.6%、$AUC_{0\text{-last}}$ で 22.2、1.8 及び 10.0%、$AUC_{0\text{-}\infty}$で 18.9、1.6 及び 8.5%であった。




平均値±SD

**図 2.7.2-5 血液中放射能濃度及び血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（206 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-3）

表 2.7.2-11 血漿中未変化体及び代謝物（M1 及び M3）の薬物動態パラメータ及び血漿中総放射能に対する割合（薬物動態解析対象集団）（206 試験）

| | | $C_{max}$ (nmol/L) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0\text{-last}}$ (h*nmol/L) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*nmol/L) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 未変化体 | 血漿中 | 731 ± 157 | 0.500 | 1540 ± 458 | 1550 ± 461 | 1.42 ± 0.270 |
| | 血漿中総放射能に対する割合（%） | 56.7 ± 7.0 | - | 22.2 ± 4.9 | 18.9± 4.7 | - |
| M1 | 血漿中 | 29.5 ± 6.36 | 1.00 | 124 ± 31.4 | 128 ± 32.6 | 2.24 ± 0.241 |
| | 血漿中総放射能に対する割合（%） | 2.3 ± 0.3 | - | 1.8 ± 0.3 | 1.6± 0.3 | - |
| M3 | 血漿中 | 110 ± 19.4 | 0.500 | 693 ± 190 | 699 ± 193 | 4.39 ± 0.846 |
| | 血漿中総放射能に対する割合（%） | 8.6 ± 0.8 | - | 10.0 ± 1.8 | 8.5 ± 1.8 | - |

平均値±SD（N=6）
a)：中央値
（引用元：総括報告書 表 11-5、表 11-6）

投与後 96 時間までの AUC プール血漿（採血時点に応じて血漿容量を調整したプール血漿[1]）のうち、血漿中放射能の主要な成分は未変化体であり、AUC プール血漿中の総放射能の 18.9%であった。次いで M3 及び M2 がそれぞれ 8.6 及び 5.9%であった。総曝露量に対して曝露量が 10%以上となる代謝物は認められなかった。

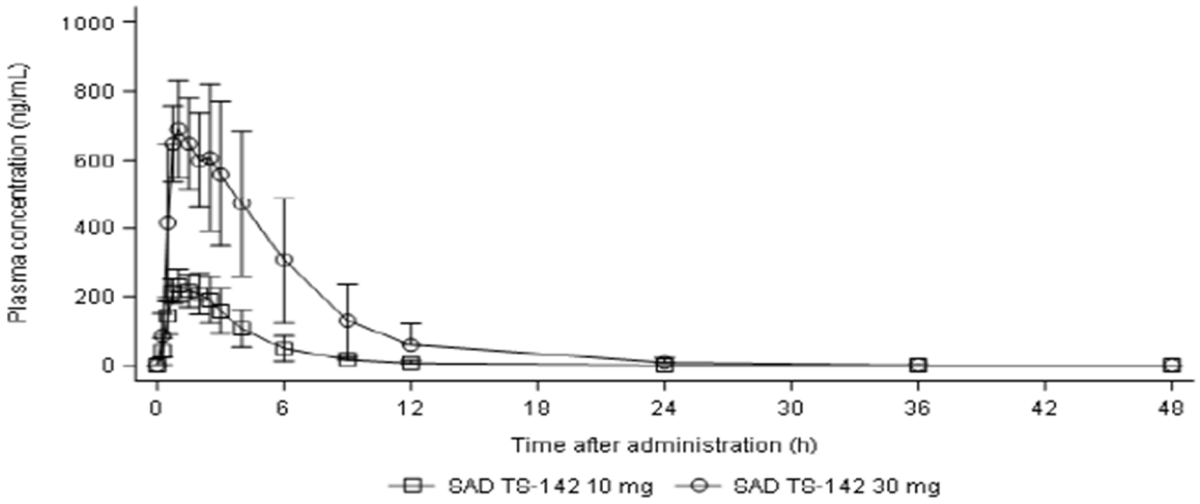
尿中放射能の主要な成分は M10 及び M12 であり、次いで、M5 に加えて M16 及び M17 の混合物が検出された。尿中に未変化体は検出されなかった。糞中放射能の主要な成分は M5 であり、未変化体は検出されなかった。

### (5) 外国健康成人を対象とした薬物動態試験（US101 試験）

資料番号 5.3.3.1-4（参考）

米国健康成人を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験で、本剤 10 及び 30 mg を単回投与（絶食下、朝投与）又は 20 mg を 7 日間反復投与（就寝前投与）したときの薬物動態及び安全性を検討した。単回投与では 16 例がいずれかの群に無作為に割り付けられ、プラセボ群 4 例、10 及び 30 mg 群各 6 例に治験薬が投与された。反復投与では 12 例がいずれかの群に無作為に割り付けられ、プラセボ群 6 例、20 mg 群 6 例に治験薬が投与された。単回投与のプラセボ群の 1 例が COVID-19 陽性のため治験薬投与後に医師判断により試験を中止した。

本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-12 に示す。本剤 10 及び 30 mg の単回投与後、血漿中未変化体濃度は速やかに上昇し、$t_{max}$（中央値）はそれぞれ 0.91 及び 1.75 時間、$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 2.57 及び 3.82 時間であった。




平均値±SD

**図 2.7.2-6 血漿中未変化体濃度推移（単回投与）（薬物動態解析対象集団）（US101 試験）**

SAD：単回投与
（引用元：総括報告書 Figure 11-1）

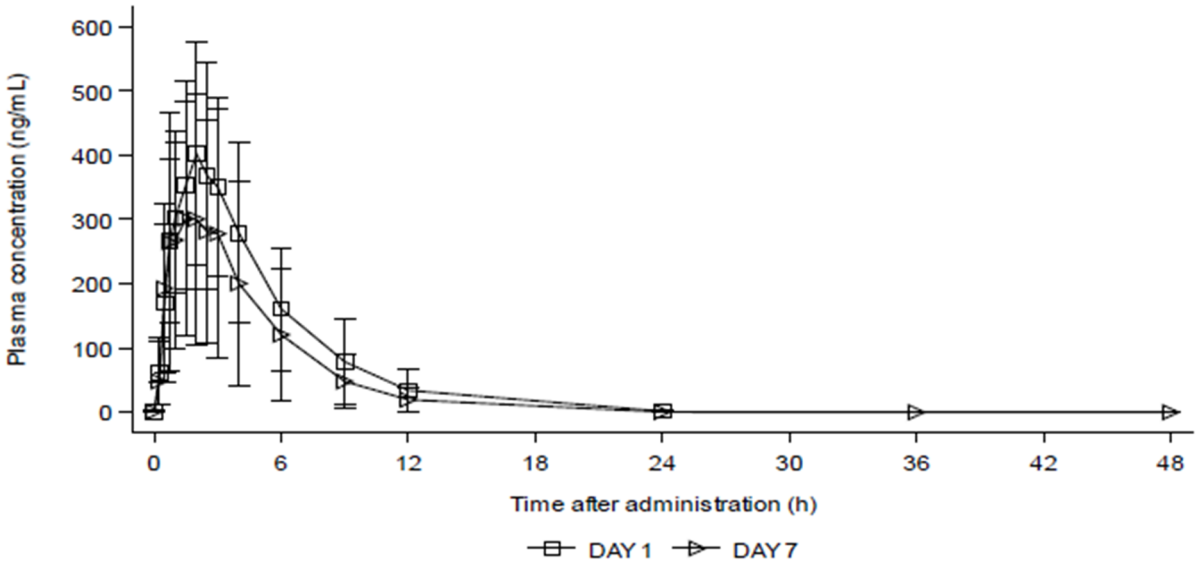
**表 2.7.2-12 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（単回投与）（薬物動態解析対象集団）（US101 試験）**

| 用量 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 mg | 246 ± 43.4 | 0.91 | 986 ± 410 | 989 ± 409 | 2.57 ± 1.56 |
| 30 mg | 741 ± 129 | 1.75 | 4300 ± 1910 | 4300 ± 1910 | 3.82 ± 1.78 |

平均値±SD（N=6）
a)：中央値
（引用元：総括報告書 Table 11-1）

本剤 10 及び 30 mg の単回投与時における投与後 48 時間までの未変化体の累積尿中排泄率（平均値）は、それぞれ 0.0153 及び 0.0252%を示し、未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった。

本剤 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2-13 に示す。血漿中未変化体濃度は、1 及び 7 日目ともに速やかに上昇し、$t_{max}$（中央値）はそれぞれ 2.00 及び 1.75 時間、$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 2.21 及び 2.10 時間で速やかに消失した。$C_{max}$ 及び $AUC_{\tau}$ の累積係数より、7 日間反復投与したときの血漿中未変化体の累積は認められなかった（表 2.7.2-14）。1 例の被験者で 7 日目の血漿中未変化体濃度が 1 日目よりも著しく低下しており、7 日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{\tau}$ が 1 日目と比較して減少した。なお、血漿中未変化体濃度のトラフ値は、7 日間の反復投与でわずかに低下した。




平均値±SD

**図 2.7.2-7　血漿中未変化体濃度推移（反復投与）（薬物動態解析対象集団）（US101 試験）**

（引用元：総括報告書 Figure 11-4）

**表 2.7.2-13　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（反復投与）（薬物動態解析対象集団）（US101 試験）**

| 用量 | Day | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{\tau}$ (h*ng/mL) | $AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 mg | 1 日目 | 414 ± 180 | 2.00 | 2390 ± 1300 | 2390 ± 1310 | 2.21 ± 0.493 |
| | 7 日目 | 347 ± 203 | 1.75 | 1770 ± 1260 | 1770 ± 1260 | 2.10 ± 0.554 |

平均値±SD（N=6）
a)：中央値
（引用元：総括報告書 Table 11-5）

**表 2.7.2-14　血漿中未変化体の累積（反復投与）（薬物動態解析対象集団）（US101 試験）**

| 用量 | 累積係数[a)]（CV%） | |
|---|---|---|
| | $C_{max}$ | $AUC_{\tau}$ |
| 20 mg | 0.691（134.8） | 0.542（178.0） |

N=6
a)：7 日目の幾何平均値／1 日目の幾何平均値
（引用元：総括報告書 Table 11-5）

### 2.7.2.2.2.2　薬物動態の内因性要因の影響

#### (1)　健康高齢者及び健康成人を対象とした薬物動態試験（202 試験）

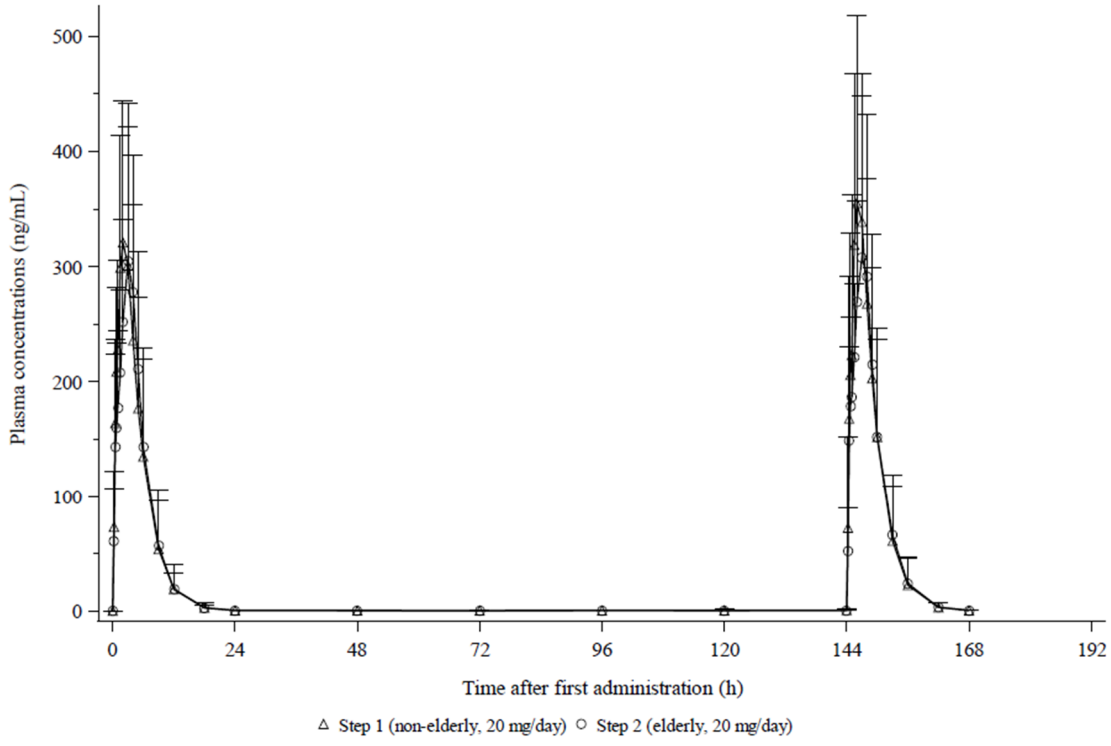
資料番号 5.3.3.3-1

ステップ 1 は日本人健康成人（男女）を対象とした非対照非盲検試験で、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。ステップ 2 は健康高齢者（男性）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験で、本剤 20 mg を 7 日間反復投与（就寝前投与）したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。ステップ 1 では健康成人 12 例に本剤が投与

された。ステップ 2 では健康高齢者 11 例がいずれかの群に無作為に割り付けられ、プラセボ群 3 例、本剤群 8 例に治験薬が投与された。中止例はなく、全ての被験者が本治験を完了した。

血漿中未変化体濃度は、ステップ 1（健康成人）及び 2（健康高齢者）のいずれも 1 及び 7 日目でほぼ同様の推移を示した（図 2.7.2-8）。ステップ 1 では、1 及び 7 日目（以下同順）の $t_{max}$（中央値）はそれぞれ 2.50 及び 3.00 時間であり、$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は、1.83 及び 1.81 時間で速やかに消失した。$C_{max}$ はそれぞれ 356 及び 396 ng/mL、1 日目の $AUC_{0-\infty}$ は 1780 h*ng/mL で 7 日目の $AUC_{\tau}$ は 1980 h*ng/mL であった。ステップ 2 でもほぼ同様であり、1 及び 7 日目の $t_{max}$（中央値）は、それぞれ 3.50 及び 3.00 時間であり、1.95 及び 1.90 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失した。$C_{max}$ は 345 及び 332 ng/mL、1 日目の $AUC_{0-\infty}$ は 1750 h*ng/mL で 7 日目の $AUC_{\tau}$ は 1860 h*ng/mL であった（表 2.7.2-15）。ステップ 1 及びステップ 2 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（表 2.7.2-16）。

血漿中 M3 濃度も、ステップ 1 及びステップ 2 ともに 1 及び 7 日目で同様の推移であり、曝露量は 1 及び 7 日目でほぼ同様であった（表 2.7.2-17）。




平均値±SD

**図 2.7.2-8 血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（202 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-1）

表 2.7.2-15 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（202 試験）

| ステップ | | 例数 | Day | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | AUC[b)] (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ステップ 1 | | 12 | 1 日目 | 356 ± 116 | 2.50 | 1780 ± 827 | 1.83 ± 0.307 |
| | | 12 | 7 日目 | 396 ± 147 | 3.00 | 1980 ± 873 | 1.81 ± 0.333 |
| （健康成人） | 男性 | 6 | 1 日目 | 271 ± 101 | 2.50 | 1260 ± 415 | 1.68 ± 0.256 |
| | | 6 | 7 日目 | 305 ± 114 | 3.00 | 1450 ± 389 | 1.61 ± 0.243 |
| | 女性 | 6 | 1 日目 | 442 ± 39.4 | 2.50 | 2310 ± 817 | 1.98 ± 0.294 |
| | | 6 | 7 日目 | 487 ± 120 | 2.00 | 2500 ± 929 | 2.01 ± 0.294 |
| ステップ 2（健康高齢男性） | | 8 | 1 日目 | 345 ± 109 | 3.50 | 1750 ± 674 | 1.95 ± 0.329 |
| | | 8 | 7 日目 | 332 ± 124 | 3.00 | 1860 ± 866 | 1.90 ± 0.329 |

平均値±SD
用量：本剤 20 mg
a)：中央値
b)：1 日目：$AUC_{0-\infty}$、7 日目：$AUC_{\tau}$
（引用元：総括報告書 表 11-5～8）

表 2.7.2-16 血漿中未変化体の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（202 試験）

| ステップ | | 蓄積性（7 日目の $AUC_{\tau}$／1 日目の $AUC_{0-\infty}$） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 点推定値 | 95%CI | |
| | | | 下限 | 上限 |
| ステップ 1 | | 1.13 | 1.01 | 1.27 |
| （健康成人） | 男性 | 1.18 | 1.00 | 1.40 |
| | 女性 | 1.08 | 0.87 | 1.34 |
| ステップ 2（健康高齢男性） | | 1.04 | 0.90 | 1.20 |

（引用元：総括報告書 表 11-10、表 11-12）

表 2.7.2-17 血漿中 M3 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（202 試験）

| ステップ | | 例数 | Day | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | AUC[b)] (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ステップ 1 | | 12 | 1 日目 | 70.0 ± 12.4 | 4.00 | 937 ± 368 | 5.68 ± 1.65 |
| | | 12 | 7 日目 | 81.6 ± 20.1 | 3.50 | 1040 ± 395 | 5.61 ± 1.89 |
| （健康成人） | 男性 | 6 | 1 日目 | 66.0 ± 16.2 | 3.50 | 673 ± 186 | 4.40 ± 0.967 |
| | | 6 | 7 日目 | 74.6 ± 22.4 | 4.00 | 774 ± 210 | 4.25 ± 1.19 |
| | 女性 | 6 | 1 日目 | 74.0 ± 6.23 | 5.00 | 1200 ± 310 | 6.96 ± 1.06 |
| | | 6 | 7 日目 | 88.6 ± 16.5 | 3.00 | 1310 ± 354 | 6.96 ± 1.43 |
| ステップ 2（健康高齢男性） | | 8 | 1 日目 | 70.0 ± 16.0 | 4.00 | 850 ± 298 | 4.95 ± 1.35 |
| | | 8 | 7 日目 | 74.4 ± 22.0 | 4.00 | 905 ± 384 | 5.29 ± 1.50 |

平均値±SD
用量：本剤 20 mg
a)：中央値
b)：1 日目：$AUC_{0-\infty}$、7 日目：$AUC_{\tau}$
（引用元：総括報告書 表 11-21～24）

薬力学評価として、ステップ 2 で本剤投与翌朝の眠気、認知機能、注意の持続力及び記憶に対する影響を評価するため、それぞれ日本語版 KSS、DSST、PVT 及び記憶検査を用いた。日本語版 KSS は 1～7 日目の投与後 9 及び 11 時間に、DSST 及び PVT は投与後 9 時間に実施した。記憶検査は 1、4 及び 7 日目の投与後 12 時間に即時再生を、13 時間に遅発再生を行った。日本語

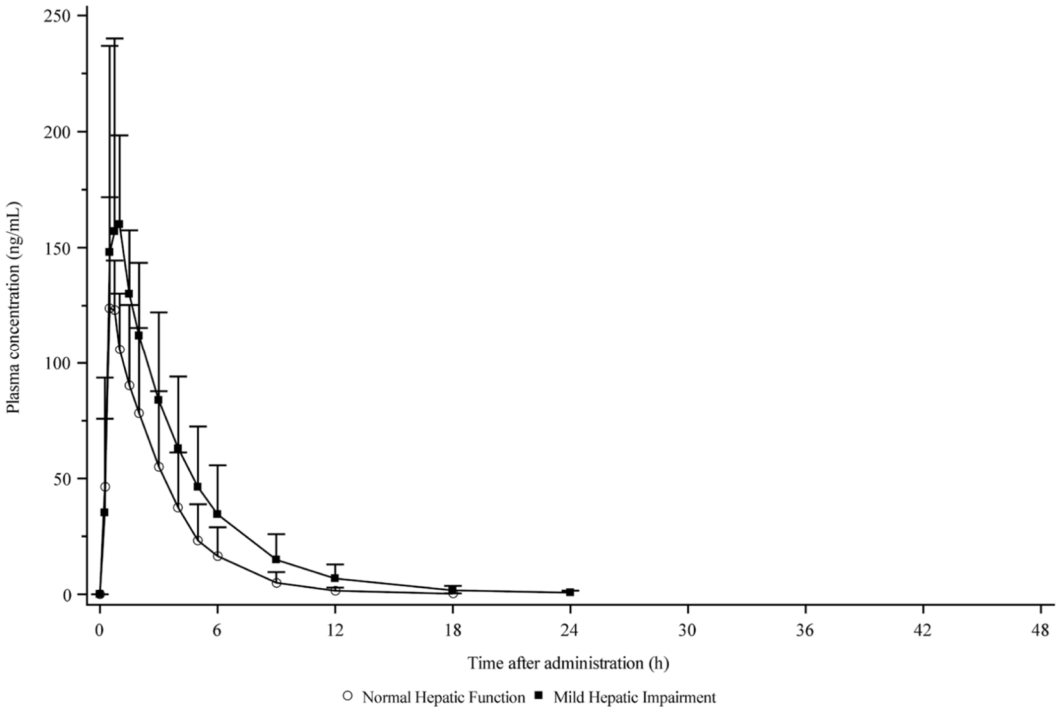
版 KSS のスコア、DSST の正答数、PVT の Lapses（RT＞500 ms）、記憶検査の即時再生（5 回の平均値）及び遅発再生の治験薬投与前からの変化量は、1 及び 7 日目でいずれも本剤群でプラセボ群と同程度であり、また、各群の 1 日目と 7 日目で悪化の傾向は認められなかった。

### (2) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（303 試験）

資料番号 5.3.3.3-2

日本人肝機能障害患者及び正常肝機能被験者を対象とした非盲検並行群間比較試験で、本剤 5 mg を単回投与（絶食下、朝投与）したときの薬物動態及び安全性を検討した。軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A：スコア 5～6 点）群 8 例、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B：スコア 7～9 点）群 8 例及び正常肝機能被験者群 10 例（肝機能障害患者に対して年齢は±10 歳、BMI は±20%の範囲とし、性別は可能な限り肝機能障害患者とマッチングした被験者）に本剤 5 mg が投与された。中止例はなく、全被験者が本治験を完了した。

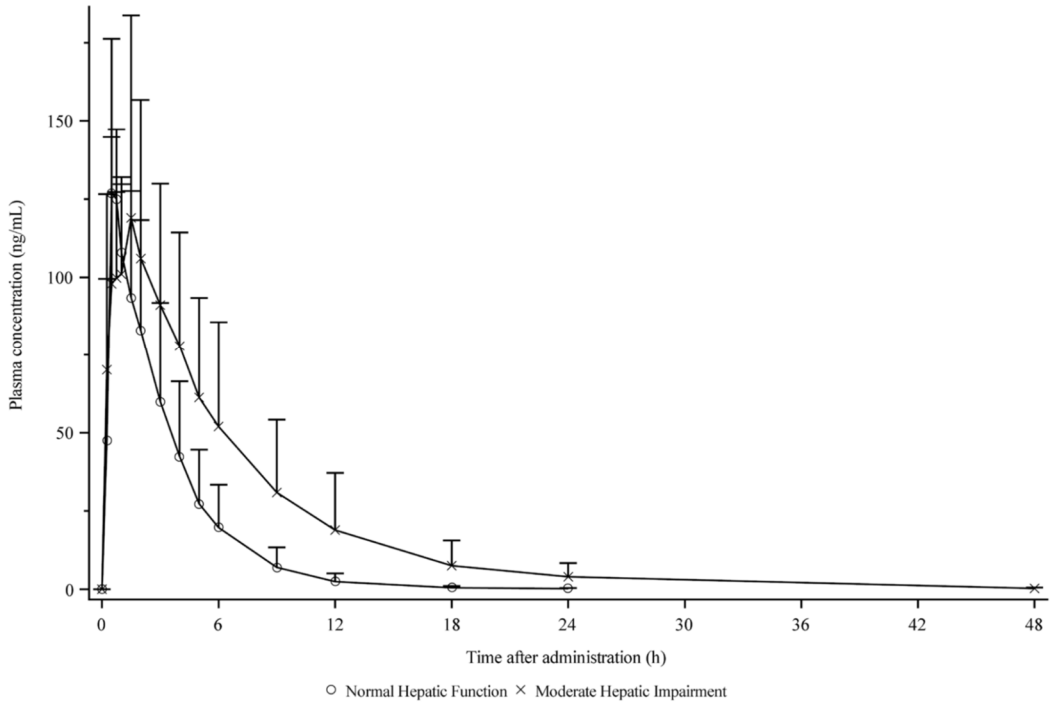
各肝機能障害患者群と正常肝機能被験者群（軽度及び中等度肝機能障害患者群にマッチングさせた各 8 例、以下同様）の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-9 及び図 2.7.2-10 に示す。血漿中未変化体濃度はいずれの被験者群においても速やかに上昇し、その後速やかに低下したが、肝機能障害の程度に応じて低下はやや緩やかになった。




平均値±SD

**図 2.7.2-9 血漿中未変化体濃度推移（正常肝機能、軽度肝機能障害）（薬物動態解析対象集団）（303 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-1）




平均値±SD

**図 2.7.2-10　血漿中未変化体濃度推移（正常肝機能、中等度肝機能障害）（薬物動態解析対象集団）（303 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-2）

血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2-18 及び表 2.7.2-19 に、正常肝機能被験者群に対する軽度及び中等度肝機能障害患者群の各薬物動態パラメータの幾何平均比を表 2.7.2-20 に示す。

各薬物動態パラメータの正常肝機能被験者群に対する軽度及び中等度肝機能障害患者群の幾何平均比は、$C_{max}$ 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。血漿中未変化体の曝露量は、正常肝機能被験者群と比べ軽度肝機能障害患者群では大きな差はなかったが、中等度肝機能障害患者群では曝露量の増加が認められた。

その他の薬物動態パラメータについては、$t_{max}$ は各群で大きな差はなく、$t_{1/2}$ は正常肝機能被験者群と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者群で長かった。$f_u$ は正常肝機能被験者群と比較して中等度肝機能障害患者群で高く、軽度肝機能障害患者群では正常肝機能被験者群と大きな差はなかった。

表 2.7.2-18　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害患者（薬物動態解析対象集団）（303 試験）

| 群 | 正常肝機能被験者 | 軽度肝機能障害患者 |
|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 149 ± 12.4 | 201 ± 61.0 |
| $AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL） | 381 ± 151 | 634 ± 231 |
| $t_{max}$（h）<br>［中央値（最小値, 最大値）］ | 0.509 (0.250, 1.50) | 0.625 (0.483, 1.02) |
| $t_{1/2}$（h） | 1.90 ± 0.303 | 3.07 ± 1.63 |
| CL/F（L/h） | 14.7 ± 4.73 | 8.86 ± 3.13 |
| Vz/F（L） | 39.4 ± 11.5 | 34.9 ± 8.99 |
| $f_u$ | 0.0111 ± 0.00160 | 0.00929 ± 0.00259 |
| $C_{max(unbound)}$（ng/mL） | 1.65 ± 0.300 | 1.79 ± 0.441 |
| $AUC_{(unbound)}$（h*ng/mL） | 4.14 ± 1.45 | 5.51 ± 1.18 |
| $CL_{(unbound)}/F$（L/h） | 1340 ± 439 | 948 ± 223 |

平均値±SD（正常肝機能被験者：N=8、軽度肝機能障害患者：N=8）
（引用元：総括報告書 表 11-6）

表 2.7.2-19　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

正常肝機能被験者及び中等度肝機能障害患者（薬物動態解析対象集団）（303 試験）

| 群 | 正常肝機能被験者 | 中等度肝機能障害患者 |
|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 151 ± 12.6 | 142 ± 58.3 |
| $AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL） | 420 ± 159 | 831 ± 468 |
| $t_{max}$（h）<br>［中央値（最小値, 最大値）］ | 0.509 (0.250, 1.50) | 0.625 (0.250, 2.00) |
| $t_{1/2}$（h） | 2.33 ± 0.909 | 4.92 ± 1.79 |
| CL/F（L/h） | 13.5 ± 4.92 | 7.13 ± 2.47 |
| Vz/F（L） | 43.3 ± 18.8 | 47.8 ± 22.4 |
| $f_u$ | 0.0113 ± 0.00179 | 0.0191 ± 0.00707 |
| $C_{max(unbound)}$（ng/mL） | 1.71 ± 0.322 | 2.63 ± 1.28 |
| $AUC_{(unbound)}$（h*ng/mL） | 4.69 ± 1.77 | 16.6 ± 11.6 |
| $CL_{(unbound)}/F$（L/h） | 1200 ± 427 | 444 ± 257 |

平均値±SD（正常肝機能被験者：N=8、中等度肝機能障害患者：N=8）
（引用元：総括報告書 表 11-7）

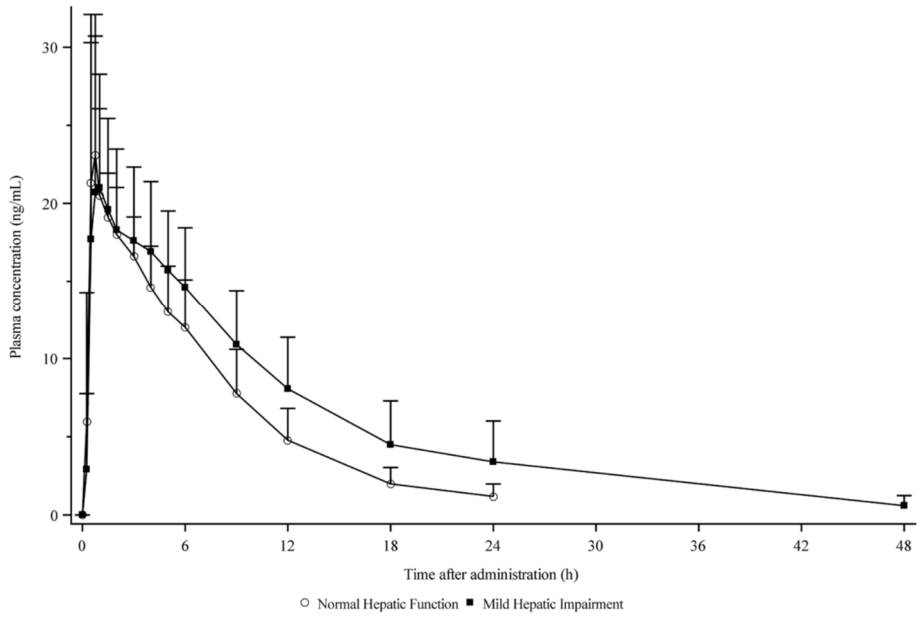
表 2.7.2-20　血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響

（薬物動態解析対象集団）（303 試験）

| | 薬物動態パラメータ | 幾何平均比 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 点推定値 | 90%CI | |
| | | | 下限 | 上限 |
| 軽度肝機能障害患者／正常肝機能被験者 | $C_{max}$ | 1.30 | 1.06 | 1.59 |
| | $AUC_{0-\infty}$ | 1.67 | 1.21 | 2.30 |
| | CL/F | 0.60 | 0.44 | 0.83 |
| | $C_{max(unbound)}$ | 1.07 | 0.88 | 1.30 |
| | $AUC_{(unbound)}$ | 1.37 | 1.06 | 1.77 |
| | $CL_{(unbound)}/F$ | 0.73 | 0.57 | 0.94 |
| 中等度肝機能障害患者／正常肝機能被験者 | $C_{max}$ | 0.88 | 0.70 | 1.12 |
| | $AUC_{0-\infty}$ | 1.91 | 1.33 | 2.74 |
| | CL/F | 0.52 | 0.37 | 0.75 |
| | $C_{max(unbound)}$ | 1.42 | 1.05 | 1.93 |
| | $AUC_{(unbound)}$ | 3.06 | 1.89 | 4.96 |
| | $CL_{(unbound)}/F$ | 0.33 | 0.20 | 0.53 |

自然対数に変換された薬物動態パラメータより推定した。
（引用元：総括報告書 表 11-10、表 11-11）

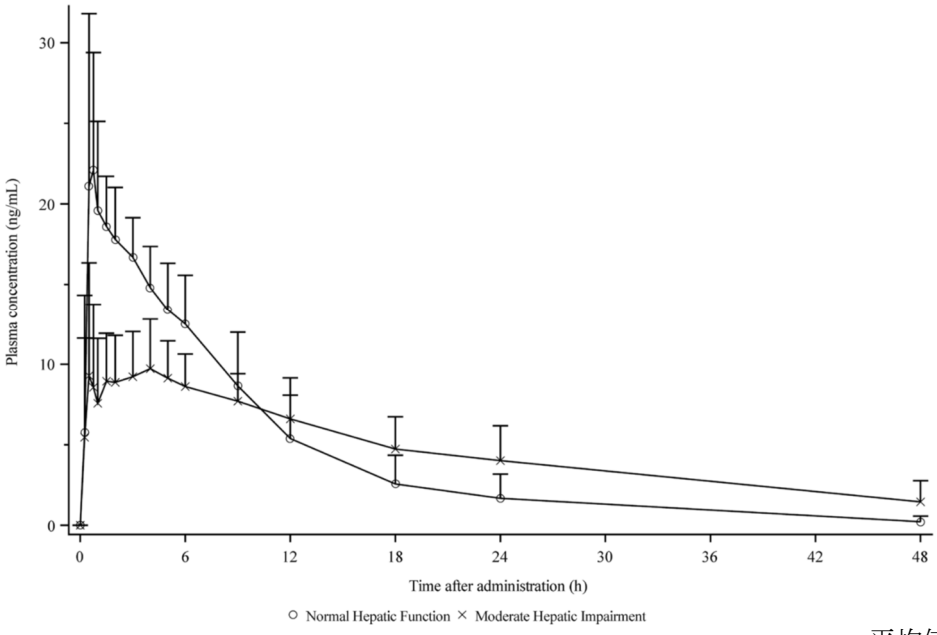
血漿中 M3 濃度推移を図 2.7.2-11 及び図 2.7.2-12 に示す。血漿中 M3 濃度は、軽度肝機能障害患者群は正常肝機能被験者群と同様に速やかに上昇し、その後速やかに低下した。中等度肝機能障害患者群でも投与後速やかに上昇したが、血漿中 M3 濃度のピークは正常肝機能被験者群よりも低く、その後の血漿中濃度低下も緩やかであった。




平均値±SD

**図 2.7.2-11　血漿中 M3 濃度推移（正常肝機能、軽度肝機能障害）（薬物動態解析対象集団）（303 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-3）




平均値±SD

**図 2.7.2-12　血漿中 M3 濃度推移（正常肝機能、中等度肝機能障害）（薬物動態解析対象集団）（303 試験）**

（引用元：総括報告書 図 11-4）

血漿中 M3 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-21 及び表 2.7.2-22 に、正常肝機能被験者群に対する軽度及び中等度肝機能障害患者群の各薬物動態パラメータの幾何平均比を表 2.7.2-23 に示す。

各薬物動態パラメータの正常肝機能被験者群に対する軽度及び中等度肝機能障害患者群の幾何平均比は、$C_{max}$ は 0.96 及び 0.46、$AUC_{0-\infty}$は 1.47 及び 1.27 であった。血漿中 M3 の曝露量は、軽度肝機能障害患者群では正常肝機能被験者群と大きな差はなく、中等度肝機能障害患者群では正常肝機能被験者群と比較して $C_{max}$ は低くなったが、$AUC_{0-\infty}$に大きな差は認められなかった。

その他の薬物動態パラメータについては、$t_{max}$ は各群で大きな差はなく、$t_{1/2}$ は正常肝機能被験者群と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者群で長かった。$f_u$ は正常肝機能被験者群と比較して中等度肝機能障害患者群で高く、軽度肝機能障害患者群では正常肝機能被験者群と大きな差はなかった。

表 2.7.2-21　血漿中 M3 の薬物動態パラメータ

正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害患者（薬物動態解析対象集団）（303 試験）

| 群 | 正常肝機能被験者 | 軽度肝機能障害患者 |
|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 26.1 ± 4.97 | 25.4 ± 6.36 |
| $AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL） | 179 ± 38.5 | 271 ± 93.6 |
| $t_{max}$（h）<br>［中央値（最小値, 最大値）］ | 0.750 (0.500, 4.00) | 0.750 (0.483, 4.95) |
| $t_{1/2}$（h） | 5.39 ± 1.61 | 8.09 ± 3.50 |
| $f_u$ | 0.00612 ± 0.000883 | 0.00555 ± 0.00160 |

平均値±SD（正常肝機能被験者：N=8、軽度肝機能障害患者：N=8）
（引用元：総括報告書 表 11-8）

表 2.7.2-22　血漿中 M3 の薬物動態パラメータ

正常肝機能被験者及び中等度肝機能障害患者（薬物動態解析対象集団）（303 試験）

| 群 | 正常肝機能被験者 | 中等度肝機能障害患者 |
|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | 25.6 ± 5.00 | 12.4 ± 4.97 |
| $AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL） | 199 ± 63.2 | 263 ± 120 |
| $t_{max}$（h）<br>［中央値（最小値, 最大値）］ | 0.634 (0.500, 4.00) | 0.634 (0.467, 12.0) |
| $t_{1/2}$（h） | 6.13 ± 2.48 | 15.9 ± 8.52 |
| $f_u$ | 0.00625 ± 0.000836 | 0.0104 ± 0.00387 |

平均値±SD（正常肝機能被験者：N=8、中等度肝機能障害患者：N=8）
（引用元：総括報告書 表 11-9）

表 2.7.2-23 血漿中 M3 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響

（薬物動態解析対象集団）（303 試験）

| | 薬物動態パラメータ | 幾何平均比 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 点推定値 | 90%CI | |
| | | | 下限 | 上限 |
| 軽度肝機能障害患者／正常肝機能被験者 | $C_{max}$ | 0.96 | 0.79 | 1.18 |
| | $AUC_{0-\infty}$ | 1.47 | 1.14 | 1.88 |
| 中等度肝機能障害患者／正常肝機能被験者 | $C_{max}$ | 0.46 | 0.35 | 0.61 |
| | $AUC_{0-\infty}$ | 1.27 | NC | NC |

自然対数に変換された薬物動態パラメータより推定した。
（引用元：総括報告書 表 11-10、表 11-11）

肝機能に関する指標と血漿中未変化体及び M3 の薬物動態パラメータとの相関係数を表 2.7.2-24 及び表 2.7.2-25 に示す。

肝機能に関する指標（Child-Pugh 分類合計スコア、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、プロトロンビン時間）と薬物動態パラメータとの関係を検討した結果、未変化体及び M3 のいずれにおいても一部を除き、肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの間で相関が認められた。未変化体では Child-Pugh 分類合計スコアと $CL_{(unbound)}/F$、プロトロンビン時間と $AUC_{(unbound)}$ の相関が強く、それぞれの相関係数は-0.739 及び 0.757 であった。代謝物 M3 では Child-Pugh 分類合計スコアと $C_{max}$、プロトロンビン時間と $C_{max}$ の相関が強く、それぞれの相関係数は-0.768 及び-0.781 であった。

表 2.7.2-24 肝機能に関する指標と血漿中未変化体の薬物動態パラメータの関係

（薬物動態解析対象集団）（303 試験）

| 指標 | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | CL/F (L/h) | $C_{max(unbound)}$ (ng/mL) | $AUC_{(unbound)}$ (h*ng/mL) | $CL_{(unbound)}/F$ (L/h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Child-Pugh 分類合計スコア | -0.405 | 0.404 | -0.361 | 0.518 | 0.685 | -0.739 |
| アルブミン（g/dL） | 0.312 | -0.391 | 0.336 | -0.484 | -0.640 | 0.588 |
| 総ビリルビン（mg/dL） | -0.246 | 0.247 | -0.296 | 0.404 | 0.483 | -0.438 |
| AST（U/L） | 0.053 | 0.303 | -0.447 | 0.376 | 0.460 | -0.520 |
| ALT（U/L） | 0.575 | 0.155 | -0.282 | 0.150 | 0.026 | -0.123 |
| プロトロンビン時間（秒） | -0.365 | 0.472 | -0.417 | 0.537 | 0.757 | -0.637 |

ピアソンの積率相関係数
（引用元：総括報告書 表 11-12）

表 2.7.2-25　肝機能に関する指標と血漿中 M3 の薬物動態パラメータの関係
（薬物動態解析対象集団）（303 試験）

| 指標 | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|
| Child-Pugh 分類合計スコア | -0.768 | 0.093 |
| アルブミン（g/dL） | 0.667 | -0.176 |
| 総ビリルビン（mg/dL） | -0.612 | 0.032 |
| AST（U/L） | -0.436 | 0.187 |
| ALT（U/L） | 0.200 | 0.243 |
| プロトロンビン時間（秒） | -0.781 | 0.202 |

ピアソンの積率相関係数
（引用元：総括報告書 表 11-13）

### 2.7.2.2.2.3　薬物動態の外因性要因の影響

#### (1)　健康成人を対象としたイトラコナゾールとの薬物相互作用試験（205 試験）

資料番号 5.3.3.4-1

日本人健康成人男性を対象とした非盲検 1 群 2 期固定順序試験で、本剤を単回投与したときの薬物動態に及ぼすイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害薬）反復投与の影響、併用投与における安全性及び忍容性を評価した。本剤 5 mg を絶食下で朝に単独投与（Day1）し、イトラコナゾールを 5 日間反復投与した［200 mg を Day3 は 1 日 2 回（朝夕食直後）、Day4～7 は 1 日 1 回（朝食直後）］。なお、Day6 は本剤 1 mg とイトラコナゾール 200 mg を絶食下で朝に併用投与した（表 2.7.2-26）。10 例に治験薬が投与され、中止例はなく、全被験者が本治験を完了した。

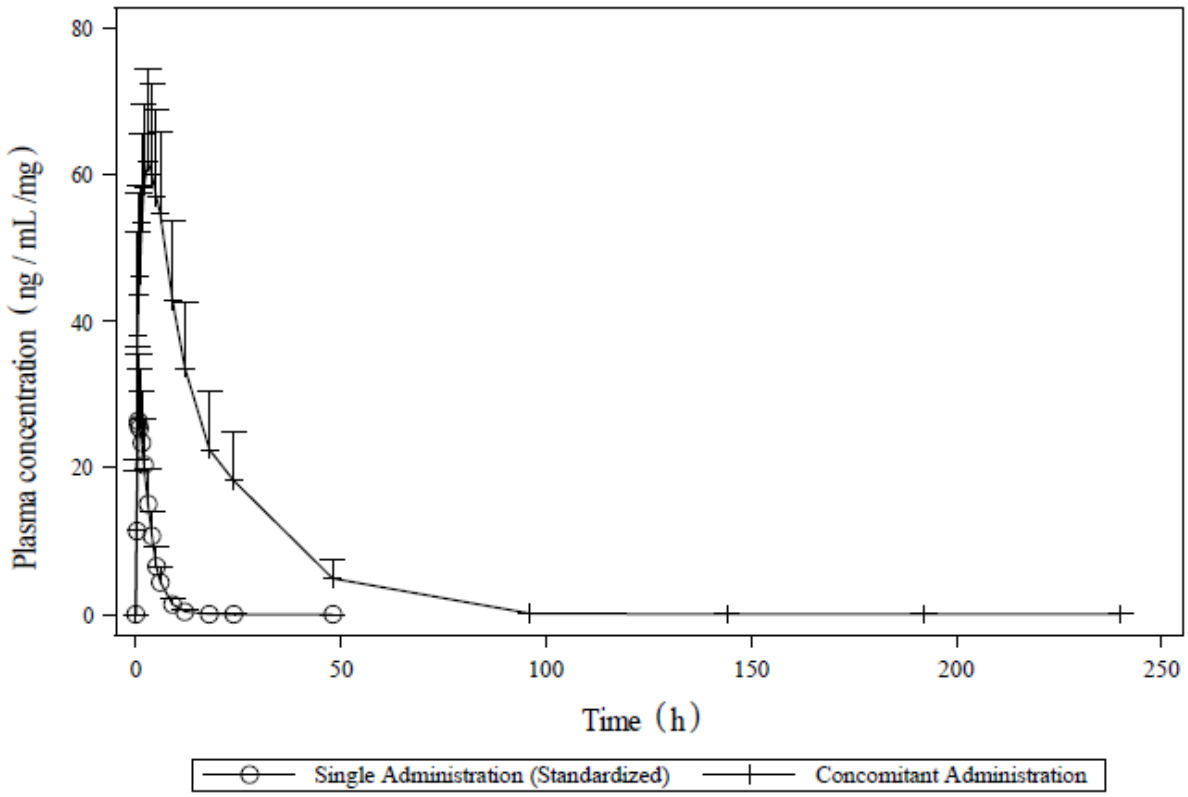
表 2.7.2-26　試験デザイン（205 試験）

| Day | 1 | 3 | 4、5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与期 | 単独投与期 | | | 併用投与期 | |
| 用量 | 本剤<br>5 mg | イトラコナゾール<br>200 mg 1 日 2 回 | イトラコナゾール<br>200 mg 1 日 1 回 | 本剤 1 mg +<br>イトラコナゾール<br>200 mg 1 日 1 回 | イトラコナゾール<br>200 mg 1 日 1 回 |
| 投与条件 | 絶食下朝 | 朝夕食直後 | 朝食直後 | 絶食下朝 | 朝食直後 |

血漿中未変化体濃度の $t_{max}$（中央値）は、本剤単独投与時（本剤 5 mg）及び併用投与時（本剤 1 mg）でそれぞれ 0.500 及び 3.00 時間であり、$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は 2.01 及び 11.2 時間であった（表 2.7.2-27）。本剤単独投与時及び併用投与時の $C_{max}$ はそれぞれ 142 及び 62.5 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 491 及び 1180 h*ng/mL であった。本剤 5 mg 単独投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$を用量 1 mg に標準化すると、それぞれ 28.4 ng/mL 及び 98.1 h*ng/mL であった。

本剤単独投与時（1 mg 標準化）に対する併用投与時の $C_{max}$ 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（表 2.7.2-28）。

本剤単独投与時（1 mg 標準化）及び併用投与時の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-13 に示す。




平均値±SD

**図 2.7.2-13　血漿中未変化体濃度推移［単独投与時（1 mg 標準化）及び併用投与時］（薬物動態解析対象集団）（205 試験）**

Single Administration (Standardized)：単独投与時（本剤 5 mg 投与：用量 1 mg に標準化した値を表示）
Concomitant Administration：併用投与時（本剤 1 mg 投与）
（引用元：総括報告書 図 3）

**表 2.7.2-27　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（205 試験）**

| 投与条件 | 例数 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 単独投与時 | 10 | 142 ± 40.5 | 0.500 | 491 ± 154 | 2.01 ± 0.335 |
| 併用投与時 | 10 | 62.5 ± 12.5 | 3.00 | 1180 ± 329 | 11.2 ± 1.01 |
| 単独投与時（1 mg 標準化） | 10 | 28.4 ± 8.10 | - | 98.1 ± 30.7 | - |

平均値±SD
a)：中央値
（引用元：総括報告書 表 6）

表 2.7.2-28　血漿中未変化体の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響（薬物動態解析対象集団）（205 試験）

| パラメータ | 例数 | 幾何平均 | | 幾何平均比（併用投与時／単独投与時 a)） | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 単独投与時 a) | 併用投与時 | 点推定値 | 90%CI |
| $C_{max}$（ng/mL） | 10 | 27.3 | 61.2 | 2.24 | 2.05, 2.45 |
| $AUC_{0-\infty}$(h*ng/mL) | 10 | 92.0 | 1120 | 12.2 | 11.2, 13.4 |

a)：用量 1 mg に標準化した値を表示
（引用元：総括報告書 表 7）

血漿中 M3 濃度の $t_{max}$（中央値）は、本剤単独投与時（本剤 5 mg）及び併用投与時（本剤 1 mg）でそれぞれ 2.00 及び 23.9 時間であり、$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は 4.83 及び 18.9 時間であった。本剤単独投与時及び併用投与時の $C_{max}$ はそれぞれ 26.1 及び 2.58 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 237 及び 116 h*ng/mL であった（表 2.7.2-29）。本剤 5 mg 単独投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ を、用量 1 mg に標準化すると、それぞれ 5.21 ng/mL 及び 47.5 h*ng/mL であった。

単独投与時（1 mg 標準化）に対する併用投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.498（0.458, 0.541）及び 3.15（2.06, 4.83）であった（総括報告書 表 7）。

表 2.7.2-29　血漿中 M3 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（205 試験）

| 投与条件 | 例数 | $C_{max}$（ng/mL） | $t_{max}$ a)（h） | $AUC_{0-\infty}$（h*ng/mL） | $t_{1/2}$（h） |
|---|---|---|---|---|---|
| 単独投与時 | 10 | 26.1 ± 4.57 | 2.00 | 237 ± 65.9 | 4.83 ± 1.22 |
| 併用投与時 | 10 | 2.58 ± 0.336 | 23.9 | 116 ± 53.1 b) | 18.9 ± 2.36 b) |
| 単独投与時（1 mg 標準化） | 10 | 5.21 ± 0.914 | - | 47.5 ± 13.2 | - |

平均値±SD
a)：中央値
b)：N=3
（引用元：総括報告書 表 6）

### 2.7.2.2.2.4　薬力学及びその他の安全性評価

#### (1)　健康高齢者及び健康成人を対象とした自動車運転技能評価試験（207 試験）

資料番号 5.3.4.1-1

日本人健康成人及び健康高齢者を対象とした無作為化プラセボ及び陽性対照 4 群 4 期クロスオーバー二重盲検比較試験で、本剤 10 及び 20 mg を単回及び 8 日間反復投与（就寝前投与）したときの翌朝の自動車運転技能への影響を、DS を用いて検討した。各投与期で、本剤 10、20 mg 又はプラセボは DS 評価日前夜（該当投与期の 1 日目）から 8 日間就寝前投与し、ゾピクロン 7.5 mg（陽性対照薬）は該当投与期の 1 及び 8 日目の DS 評価日前夜の就寝前に投与し 2～7 日目はプラセボを投与した。DS 評価は、各投与期の 1 及び 8 日目の治験薬投与後 9 時間（各投与期の 2 及び 9 日目朝）に実施した。61 例がいずれかの組に無作為に割り付けられ、プラセボ群 56 例、10 mg 群 57 例、20 mg 群 58 例及びゾピクロン群 58 例に治験薬が投与された。中止例 6 例の内訳と中止理由は、プラセボ群及びゾピクロン群各 1 例が有害事象、ゾピクロン群 2 例が

被験者による申し出、10 mg 群 1 例が治験実施計画書違反、20 mg 群 1 例がその他理由であった。

本試験の主要評価項目の主解析として、60 分間累積 SDLP の平均値の解析を行った。結果を表 2.7.2-30 に示す。各群における SDLP のプラセボ群との差（ΔSDLP）［点推定値（90%信頼区間）、以下同様］は、2 及び 9 日目でそれぞれ 10 mg 群で 0.767（-0.633, 2.166）及び-0.422（-1.884, 1.040）cm、20 mg 群で 2.132（0.731, 3.533）及び-0.040（-1.498, 1.417）cm であった。いずれの投与群も 90%信頼区間の上限は全ての評価時点で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 Δ SDLP 予測値）と設定した値である 9.229 cm $^2$未満であり、本剤 10 及び 20 mg 投与により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。また、ゾピクロン群では 2 及び 9 日目でそれぞれ 6.174（4.768, 7.579）及び 5.427（3.951, 6.904）cm であり、いずれの評価時期でも 90%信頼区間の下限が 0 cm を超え、本試験は分析感度を有していることが確認された。

**表 2.7.2-30　60 分間累積 SDLP 及び ΔSDLP（薬力学解析対象集団）（207 試験）**

| 群 | 評価時期 | 例数 | 60 分間累積 SDLP<br>平均値±SD | ΔSDLP<br>点推定値 a)（90%CI） |
|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 2 日目 | 55 | 35.751 ± 8.713 | - |
| | 9 日目 | 56 | 35.679 ± 8.710 | - |
| 10 mg | 2 日目 | 56 | 36.569 ± 9.936 | 0.767 (-0.633, 2.166) |
| | 9 日目 | 56 | 35.234 ± 9.044 | -0.422 (-1.884, 1.040) |
| 20 mg | 2 日目 | 57 | 37.742 ± 9.341 | 2.132 (0.731, 3.533) |
| | 9 日目 | 57 | 35.796 ± 8.729 | -0.040 (-1.498, 1.417) |
| ゾピクロン | 2 日目 | 57 | 42.714 ± 10.948 | 6.174 (4.768, 7.579) |
| | 9 日目 | 55 | 41.031 ± 10.968 | 5.427 (3.951, 6.904) |

単位：cm
a)：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-5、表 11-6）

副次的解析（対称性の解析）では、2 及び 9 日目の ΔSDLP について、閾値 9.23 cm（対称性解析は SDLP の個別値と閾値を比較したカテゴリー別の解析であるため、閾値は個別値と同様の小数点以下 2 位までの値を用いた）に基づくカテゴリー別の頻度集計を行った。結果を表 2.7.2-31 に示す。20 mg 群の 2 日目並びにゾピクロン群の 2 及び 9 日目では、帰無仮説（9.23 cm 以上の被験者の割合＝-9.23 cm 以下の被験者の割合）が棄却され、ΔSDLP が 9.23 cm 以上の被験者の割合が、-9.23 cm 以下の被験者の割合より有意に高く、非対称性が確認された。一方、10 mg 群の 2 及び 9 日目並びに 20 mg 群の 9 日目では、帰無仮説が棄却されず、対称性が示された。

表 2.7.2-31 ΔSDLP の頻度集計及び対称性解析（薬力学解析対象集団）（207 試験）

| 群 | 評価時期 | 例数 | ≦-9.23 | -9.23＜ ＜9.23 | 9.23≦ | 検定 a) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Z 値 | Reject $H_0$ b) |
| 10 mg | 2 日目 | 55 | 1 (1.8) | 50 (90.9) | 4 (7.3) | 1.342 | No |
| | 9 日目 | 56 | 2 (3.6) | 52 (92.9) | 2 (3.6) | 0.000 | No |
| 20 mg | 2 日目 | 54 | 2 (3.7) | 41 (75.9) | 11 (20.4) | 2.496 | Yes |
| | 9 日目 | 56 | 2 (3.6) | 49 (87.5) | 5 (8.9) | 1.134 | No |
| ゾピクロン | 2 日目 | 53 | 0 (0.0) | 36 (67.9) | 17 (32.1) | 4.123 | Yes |
| | 9 日目 | 53 | 0 (0.0) | 42 (79.2) | 11 (20.8) | 3.317 | Yes |

例（%）
a)：一般化符号検定、棄却域＝1.67
b)：$H_0$（帰無仮説）：「≦-9.23」のカテゴリーの被験者割合＝「9.23≦」のカテゴリーの被験者割合
（引用元：総括報告書 表 11-7）

本試験の副次評価項目である薬力学の評価結果を以下に示す。

DS 評価における ILC（車体がレーンをまたいだ回数の総和）、TCO（コースアウトした回数の総和）及び SDS（スピードの標準偏差）を検討した。ILC 及び SDS のプラセボ群との差は、2 及び 9 日目にゾピクロン群で本剤群に比べ大きい傾向であった。TCO では全ての群で 2 及び 9 日目のいずれも 0.0 回であった。

本剤投与翌朝の眠気、認知機能及び記憶に対する影響を検討するため、DS 評価日（2 及び 9 日目）の朝にそれぞれ日本語版 KSS、DSST 及び記憶検査を用いた。日本語版 KSS は治験薬投与後 8.5 時間に、DSST は投与後 10.5～12 時間に、記憶検査は即時再生を投与後 12 時間に、遅発再生を投与後 13 時間に行った。日本語版 KSS のスコア、DSST の正答数、記憶検査は即時再生（5 回の平均値）及び遅発再生は、2 及び 9 日目のいずれも本剤群及びゾピクロン群でプラセボ群と比べ大きな差は認められなかった。

薬物動態解析対象集団での DS 評価後（治験薬投与後 10.5 時間）における血漿中未変化体濃度（平均値±SD）は、2 日目の 10 mg 群で 17.4 ± 14.8 ng/mL、20 mg 群で 36.9 ± 29.7 ng/mL、9 日目の 10 mg 群で 15.3 ± 14.2 ng/mL、20 mg 群で 33.9 ± 29.1 ng/mL であった。

薬力学及び薬物動態解析対象集団の両方の対象となった被験者で、10 及び 20 mg 群の 2 及び 9 日目における ΔSDLP（cm）を従属変数、DS 評価後（治験薬投与後 10.5 時間）に測定された血漿中未変化体濃度（ng/mL）を独立変数とした直線回帰分析を行った結果を表 2.7.2-32 及び図 2.7.2-14 に示す。本剤の投与では、2 日目で血漿中未変化体濃度と ΔSDLP の回帰直線の傾きの 95%信頼区間の下限は 0 を超えていた。一方、9 日目では血漿中未変化体濃度と ΔSDLP の回帰直線の傾きの 95%信頼区間が 0 を含んでいた。

表 2.7.2-32　血漿中未変化体濃度と ΔSDLP の直線回帰分析
（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（207 試験）

| 評価時期 | 回帰直線の傾きの 95%CI | | | 評価 |
|---|---|---|---|---|
| | 下限 | 点推定値 | 上限 | |
| 2 日目 | 0.0188 | 0.0655 | 0.112 | * |
| 9 日目 | -0.00582 | 0.0365 | 0.0788 | - |

*：95%CI が 0 を含まない
（引用元：総括報告書 表 11-37）

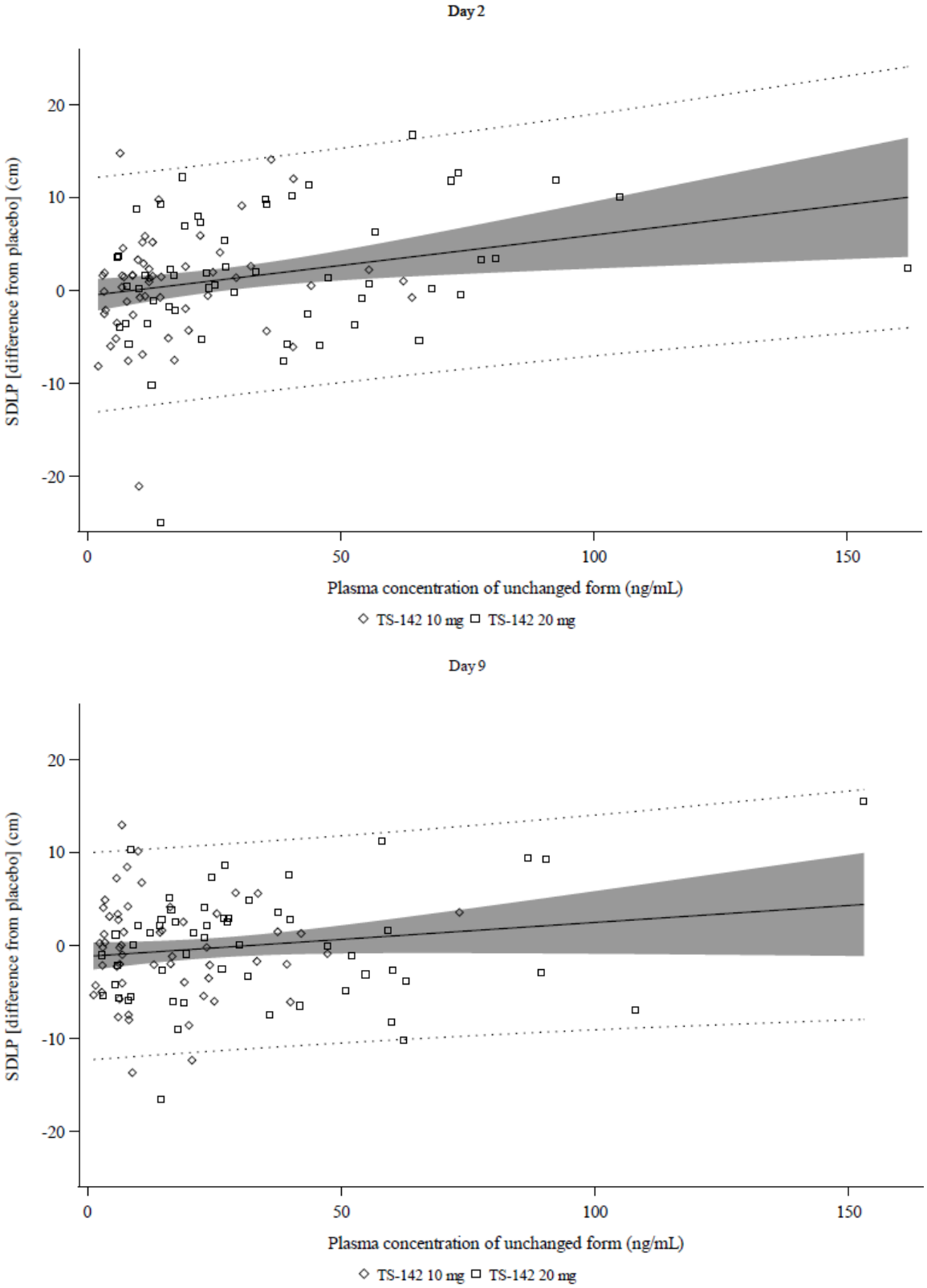



**図 2.7.2-14　血漿中未変化体濃度と ΔSDLP の散布図**
**（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（207 試験）**

実線：回帰直線、灰色の領域：回帰直線の 95%CI、点線： 95%予測限界（上下）
（引用元：総括報告書 図 11-2）

### (2) 健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（209 試験）

資料番号 5.3.4.1-2

日本人健康成人を対象とした無作為化プラセボ及び陽性対照 4 群 4 期クロスオーバー試験（陽性対照群は非盲検、他は二重盲検）で、本剤 10 及び 30 mg を単回投与したときの QTc に与える影響を検討した。本剤 10 mg、30 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照薬）を絶食下で朝に単回経口投与した。59 例がいずれかの組に無作為に割り付けられ、プラセボ群 55 例、10 mg 群 55 例、30 mg 群 56 例及びモキシフロキサシン群 57 例に治験薬が投与された。中止例 6 例の内訳と中止理由は、プラセボ群、10 及び 30 mg 群、モキシフロキサシン群の各 1 例が有害事象であり、30 mg 群及びモキシフロキサシン群の各 1 例が被験者による申し出であった。

薬力学の主要評価項目として、各群各時点における QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）のプラセボ群との差（ΔΔQTcF）及び片側 95%信頼区間を算出した（中心傾向の解析）。結果を表 2.7.2-33 に示す。ΔΔQTcF の各評価時点の平均値［片側 95%信頼区間（上限）］は 10 mg 群で-0.7～2.4（1.4～4.9）msec、30 mg 群で 0.2～4.8（2.3～7.2）msec であり、全ての評価時点で信頼区間の上限が 10 msec 未満であった。本剤投与により ΔΔQTcF は延長しなかった。モキシフロキサシン群の、ΔΔQTcF の各評価時点の平均値［片側 95%信頼区間（下限）］は 7.1～15.5（5.0～13.1）msec であり、投与後 24 時間を除く全ての評価時点で信頼区間の下限が 5 msec を超え、当該試験は分析感度を有していることが確認された。

表 2.7.2-33 ΔΔQTcF の推移（薬力学解析対象集団）（209 試験）

| 測定時点 | 10 mg 群 | | 30 mg 群 | | モキシフロキサシン群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (h) | 例数 | ΔΔQTcF[a)] | 例数 | ΔΔQTcF[a)] | 例数 | ΔΔQTcF[a)] |
| 0.5 | 52 | 0.8 ［, 3.0］ | 54 | 1.5 ［, 3.7］ | 56 | 10.9 ［8.7, ］ |
| 1 | 52 | -0.7 ［, 1.4］ | 54 | 1.3 ［, 3.4］ | 56 | 11.8 ［9.8, ］ |
| 2 | 52 | 1.9 ［, 4.1］ | 54 | 2.8 ［, 5.0］ | 56 | 13.6 ［11.3, ］ |
| 3 | 52 | 2.3 ［, 4.7］ | 54 | 4.8 ［, 7.2］ | 56 | 15.5 ［13.1, ］ |
| 4 | 52 | 1.3 ［, 3.6］ | 54 | 1.3 ［, 3.6］ | 56 | 13.8 ［11.5, ］ |
| 6 | 52 | 2.4 ［, 4.9］ | 54 | 3.0 ［, 5.5］ | 56 | 11.8 ［9.3, ］ |
| 8 | 52 | 0.2 ［, 2.5］ | 54 | 3.1 ［, 5.4］ | 56 | 11.4 ［9.1, ］ |
| 24 | 52 | 0.1 ［, 2.3］ | 54 | 0.2 ［, 2.3］ | 56 | 7.1 ［5.0, ］ |

単位：msec
a)：点推定値［, 片側 95%CI 上限］又は［片側 95%CI 下限, ］：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-5、表 11-6、表 11-8）

カテゴリカル解析を行った結果、QTcF が 480 msec を超え 500 msec 以下を示した被験者は、本剤群では 30 mg 群の投与後 2 及び 4 時間にいずれも 1/54 例に認められたが、それ以外の全ての時点で 480 msec 以下であった。QTcF が 500 msec を超える被験者及び ΔQTcF が 30 msec を超える被験者は、本剤群では認められなかった。心電図波形異常の解析では、全群で洞性徐脈などが認められたが、本剤群で発現した波形異常はプラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。

薬力学の副次評価項目である心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間及び QT 間隔を Holter 心電図検査で評価した結果、本剤群で臨床上問題となる変動は認められなかった。モキシフロキサシン群では、QT 間隔が延長する傾向が認められたが、心拍数、RR 間隔、PR 間隔及び QRS 時間に臨床上問題となる変動は認められなかった。本剤投与後の眠気の評価は日本語版 KSS を用いて行った。日本語版 KSS のスコアは、本剤投与群で $t_{max}$ 付近である投与後 1 時間から大きくなり投与後 2 時間でピークに至り、プラセボ群と比べ高値で推移し、投与後 8 時間には 10 mg 群でプラセボ群と同程度となった（図 2.7.2-15）。

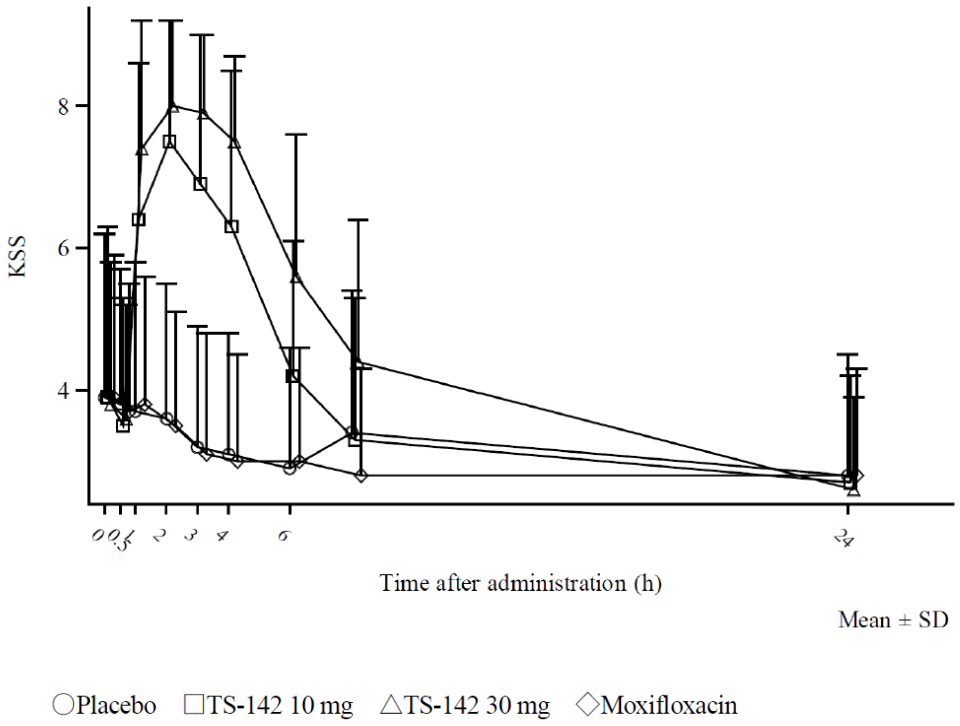



**図 2.7.2-15 日本語版 KSS スコアの推移（薬力学解析対象集団）（209 試験）**
（引用元：総括報告書 図 11-8）

本剤の血漿中未変化体及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-34 に示す。血漿中未変化体の曝露量は用量の増加に応じて増加した。

表 2.7.2-34 血漿中未変化体及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（209 試験）

| 化合物 | 用量 | 例数 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤未変化体 | 10 mg | 55 | 225 ± 66.0 | 1.18 | 943 ± 390 | 946 ± 390 | 2.29 ± 2.96 |
| | 30 mg | 56 | 474 ± 143 | 1.18 | 2430 ± 979 | 2440 ± 981 | 3.11 ± 1.74 |
| モキシフロキサシン | 400 mg | 56 | 3210 ± 734 | 2.18 | 39100 ± 9520 | 41700 ± 9970 | 12.3 ± 1.59 |

平均値±SD
a)：中央値
（引用元：総括報告書 表 11-12～13）

薬力学及び薬物動態解析対象集団の両方の対象となった被験者で、本剤の未変化体及びモキシフロキサシンの血漿中薬物濃度と ΔΔQTcF の濃度-反応関係を検討した結果を表 2.7.2-35、図 2.7.2-16 及び図 2.7.2-17 に示す。

ΔΔQTcF と血漿中濃度との間の相関係数は、本剤投与群（10 及び 30 mg 群）及びモキシフロキサシン群でそれぞれ 0.01 及び 0.16 であった。本剤群では ΔΔQTcF と血漿中未変化体濃度との間に相関は認められず、モキシフロキサシン群でも ΔΔQTcF と血漿中モキシフロキサシン濃度との間に相関は認められなかった。モキシフロキサシン群の傾きは 0.00173 及び 95%信頼区間は 0.000666～0.00279 であり、回帰直線の傾きは正であった。

表 2.7.2-35 血漿中濃度と ΔΔQTcF の濃度-反応関係
（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209 試験）

| 化合物 | 回帰直線の傾きの 95%CI | | | 相関係数[a)] |
|---|---|---|---|---|
| | 下限 | 点推定値 | 上限 | |
| 本剤未変化体 | -0.00352 | 0.000424 | 0.00437 | 0.01 |
| モキシフロキサシン | 0.000666 | 0.00173 | 0.00279 | 0.16 |

a)：ピアソンの積率相関係数
（引用元：総括報告書 表 11-7）

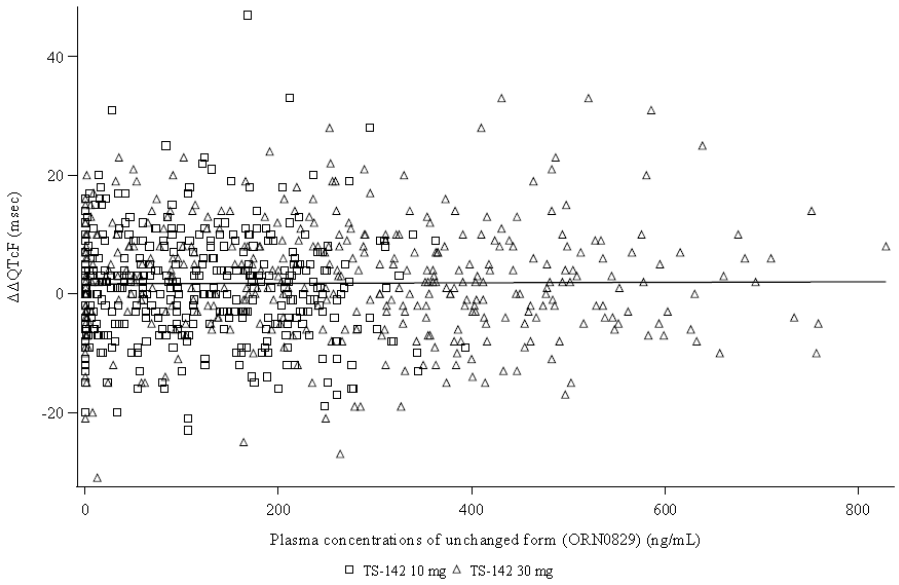



**図 2.7.2-16　本剤の血漿中未変化体濃度と ΔΔQTcF の散布図**
**（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209 試験）**

実線：回帰直線
（引用元：総括報告書 図 11-3）

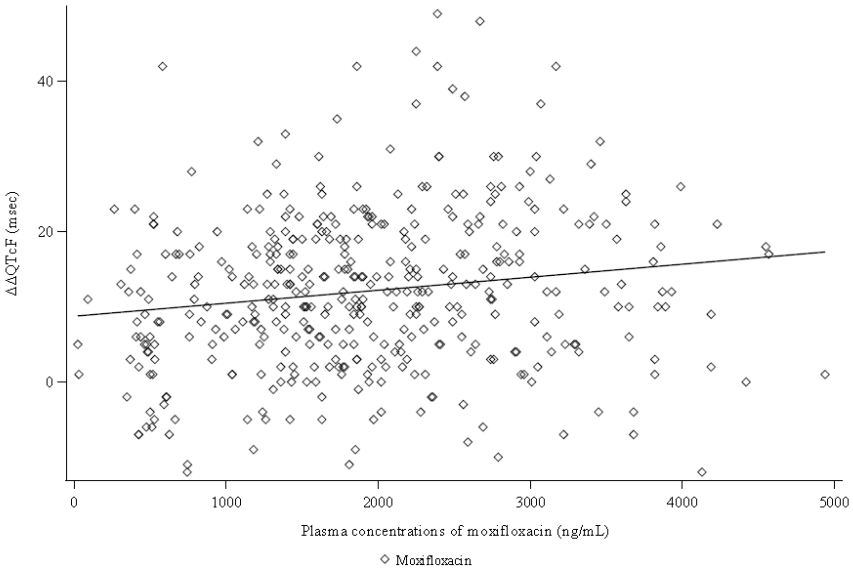



**図 2.7.2-17　血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔΔQTcF の散布図**
**（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209 試験）**

実線：回帰直線
（引用元：総括報告書 図 11-4）

### (3)　健康高齢者を対象とした持ち越し効果評価試験（305 試験）

資料番号 5.3.4.1-3

日本人健康高齢者を対象とした無作為化プラセボ及び陽性対照 4 群 4 期クロスオーバー二重盲検比較試験で、本剤 5 及び 10 mg を単回投与（就寝前投与）したときの翌朝への持ち越し効果を検討した。本剤 5 mg、10 mg、プラセボ又はゾピクロン 7.5 mg（陽性対照薬）を就寝前投与し、起床時（投与後 8 時間）に平衡機能（重心動揺）及び覚醒度（PVT）、投与後 8.5 時間に眠気（日本語版 KSS）の評価を行い、投与後 9 時間に認知機能評価として DSST 及び記憶検査［即時再生、遅発再生（投与後 10 時間）］を行った。16 例がいずれかの組に無作為に割り付けられ、プラセボ群 16 例、5 mg 群 16 例、10 mg 群 16 例、ゾピクロン群 16 例に治験薬が投与された。中止例はなく、全被験者が本治験を完了した。

本試験の主要評価項目として、重心動揺評価における開眼時の実効値面積の解析を行った。結果を表 2.7.2-36 に示す。

開眼時の実効値面積のプラセボ群とゾピクロン群との差［点推定値（95%信頼区間）、以下同様］は-0.80（-1.37, -0.24）$cm^2$ であり、プラセボ群で有意に小さく（p=0.006）、本試験は分析感度を有することが示された。5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差は、それぞれ-0.97（-1.53, -0.40）及び-0.90（-1.46, -0.33）$cm^2$ であり、本剤群でゾピクロン群と比較して有意に小さかった（p=0.001 及び p=0.003）。5 及び 10 mg 群とプラセボ群との差は、それぞれ-0.16（-0.48, 0.15）及び-0.09（-0.40, 0.22）$cm^2$ であり、本剤群でプラセボ群との有意差は認められなかった。

表 2.7.2-36　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) | p=0.006* | - | - |
| 5 mg | 16 | 1.52 ± 0.72 | -0.97 (-1.53, -0.40) | p=0.001* | -0.16 (-0.48, 0.15) | p=0.289 |
| 10 mg | 16 | 1.59 ± 0.86 | -0.90 (-1.46, -0.33) | p=0.003* | -0.09 (-0.40, 0.22) | p=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：総括報告書 表 11-4～6）

副次評価項目である閉眼時実効値面積の 5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差はそれぞれ-0.81（-1.20, -0.42）及び-0.78（-1.17, -0.39）$cm^2$ であり、本剤群でゾピクロン群と比較して有意に小さかった（いずれも p＜0.001）。また、本剤群とプラセボ群では有意差は認められなかった。開眼時の総軌跡長では、本剤群のいずれも、ゾピクロン群及びプラセボ群との有意差は認められなかった。閉眼時の総軌跡長では、5 及び 10 mg 群でゾピクロン群との差が 3.5（-4.2, 11.2）及び 9.6（1.9, 17.2）cm であり、5 mg 群では有意差は認められなかったが、10 mg 群はゾピクロン群

と比較して有意に長かった（p=0.015）。プラセボ群との比較では、5 及び 10 mg 群のいずれも有意差は認められなかった。

DSST（正答数）は、本剤群のいずれも、ゾピクロン群及びプラセボ群との有意差は認められなかった。記憶検査の即時再生（5 回平均）は、5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差はそれぞれ、1.9（0.9, 2.8）及び 1.9（1.0, 2.9）であり、ゾピクロン群と比較して有意に多く（いずれも p＜0.001）、また、プラセボ群との有意差は認められなかった。遅発再生も同様に、5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差はそれぞれ 2.5（1.1, 3.9）及び 2.8（1.3, 4.2）であり、ゾピクロン群と比較して有意に多く（p=0.001 及び p＜0.001）、また、プラセボ群との有意差は認められなかった。以上から、本剤投与翌朝の認知機能への影響はゾピクロンより小さく、プラセボ群と変わらなかった。

PVT の Lapses（RT≧500 ms）は、5 及び 10 mg 群のゾピクロン群との差は-8.4（-13.5, -3.4）及び-7.7（-12.8, -2.6）回であり、いずれもゾピクロン群と比較して有意に小さく（p=0.002 及び p=0.004）、プラセボ群との有意差は認められなかった。

探索的評価項目である日本語版 KSS のスコアは、5 及び 10 mg 群でゾピクロン群と有意差は認められなかった。5 及び 10 mg 群とプラセボ群との差はそれぞれ-0.1（-1.0, 0.8）及び 0.9（0.0, 1.8）であり、5 mg 群でプラセボ群との有意差は認められなかったが、10 mg 群はプラセボ群と比較して有意に大きかった（p=0.041）。

薬物動態解析対象集団での投与後 9 時間における血漿中未変化体濃度（平均値±SD）は、5 mg 群で 22.5 ± 23.5 ng/mL、10 mg 群で 44.1 ± 43.9 ng/mL であった。薬力学及び薬物動態解析対象集団の両方の対象となった被験者で、血漿中未変化体濃度と薬力学（実効値面積及び総軌跡長のプラセボ群との差）との関係を検討した結果、開眼時及び閉眼時ともに回帰直線の傾きの 95%信頼区間はいずれも 0 を含んだ。

### (4) 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした呼吸機能評価試験（208 試験）

資料番号 5.3.4.2-1

日本人閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者（軽度）を対象とした無作為化プラセボ対照 2 群 2 期クロスオーバー二重盲検比較試験で、本剤 10 mg を単回投与（就寝前投与）した際の睡眠中の呼吸機能への影響を検討した。本剤 10 mg 又はプラセボを就寝前（終夜 PSG 開始 5 分前）に単回投与し、終夜 PSG による評価を行った。46 例がいずれかの組に無作為に割り付けられ、プラセボ群 45 例及び 10 mg 群 45 例に治験薬が投与された。中止例 2 例の内訳と中止理由は、プラセボ群 1 例が治験実施計画書違反、10 mg 群 1 例が被験者による申し出であった。

薬力学評価項目の結果を表 2.7.2-37 に示す。

主要評価項目である終夜 PSG による AHI（平均値、以下同様）は、プラセボ群で 11.44 及び 10 mg 群で 12.65 であった。プラセボ群との差［点推定値（90%信頼区間）、以下同様］は 1.15（-0.36, 2.65）であり、90%信頼区間の上限は臨床的に意義のある閾値として設定した値である 5 未満であったことから、本剤 10 mg の投与により臨床的に意義のある呼吸機能への影響は認められなかった。

副次評価項目である TST 中の $SpO_2$（平均値）は、プラセボ群で 96.22%及び 10 mg 群で 96.32%であった。プラセボ群との差は 0.11（-0.07, 0.28）%であった。

探索的評価項目である、TST に対して $SpO_2$ が 90%未満、85%未満及び 80%未満であった時間が占める割合は、いずれも 10 mg 群とプラセボ群で差はなかった。

薬物動態では、投与後 9 時間における血漿中未変化体濃度（平均値±SD）は、54.1 ± 45.4 ng/mL であった。

表 2.7.2-37　薬力学評価項目の結果（薬力学解析対象集団）（208 試験）

| 薬力学評価項目 | プラセボ群 | | 10 mg 群 | | プラセボとの差 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値±SD | 例数 | 平均値±SD | 点推定値 a)（90%CI） |
| AHI | 45 | 11.44 ± 5.15 | 45 | 12.65 ± 5.43 | 1.15 (-0.36, 2.65) |
| TST 中の $SpO_2$(%) | 45 | 96.22 ± 1.14 | 45 | 96.32 ± 1.14 | 0.11 (-0.07, 0.28) |
| $SpO_2$＜90 の割合(%)b) | 45 | 0.45 ± 0.70 | 45 | 0.68 ± 1.28 | 0.23 (-0.05, 0.50) |
| $SpO_2$＜85 の割合(%)b) | 45 | 0.06 ± 0.12 | 45 | 0.05 ± 0.15 | -0.01 (-0.04, 0.03) |
| $SpO_2$＜80 の割合(%)b) | 45 | 0.01 ± 0.03 | 45 | 0.01 ± 0.04 | 0.00 (-0.01, 0.01) |

a)：点推定値：最小二乗平均
b)：TST に対して $SpO_2$ が 90%未満、85%未満又は 80%未満であった時間が占める割合
（引用元：総括報告書 表 11-5～6、表 11-12～14）

### 2.7.2.2.2.5　母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析

#### (1)　第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験結果を用いた母集団薬物動態解析

資料番号 5.3.3.5-2

本母集団薬物動態解析では、本剤を投与した際の血漿中未変化体濃度を用いて本剤の薬物動態を評価し、薬物動態に影響を及ぼす要因（共変量）を検討した。

本解析では国内臨床試験全 15 試験のうちマスバランス試験を除く 14 試験（表 2.7.2-3）を対象とし、解析用データセットには 1081 例から得られた 5181 点の血漿中未変化体濃度が含まれた。

まず、各被験者において多時点の血漿中未変化体濃度を測定した試験（101、102、202、205、209、303 及び 304 試験）を対象に基本モデルを検討した。その結果、本剤の薬物動態は ALAG、飽和性の吸収を考慮した非線形吸収過程［$K_a$=$V_{max}$／（$K_m$+用量）］及び 1 次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルで記述された。$K_a$、CL/F 及び V/F の個体間変動は指数誤差モデル、個体内残差変動は投与後 20 時間以内の時点では比例誤差モデル、投与後 20 時間を超える時点では混合誤差モデルとし、CL/F と V/F 間の個体間変動に共分散を設定した。さらに製剤（カプセル剤、錠剤）及び食事条件（絶食下、食後、就寝前）について共変量探索を実施したところ、$K_a$ に対して食事条件が統計学的に有意な共変量として組み入れられた。本モデルを基本モデルとし、対象とした 14 試験を用いて ALAG 及び $K_a$ の母集団平均値並びに $K_a$ の個体間変動を固定して、パラメータを再推定した。

次に、対象とした 14 試験を用いて、CL/F に対して共変量を組み入れた最終モデルの検討を実施した。CL/F の共変量候補として年齢、体重、性別、ALT、ALP、総ビリルビン、総蛋白及び eGFR について検討した。CYP3A 阻害薬の併用有無については併用した被験者が少なかったため

（2 例）、共変量候補として検討しなかった。V/F の共変量探索は基本モデルでの η-shrinkage が 43.4%と高かったことから検討の対象外とした。Stepwise covariate modeling による共変量探索の結果、本剤の最終モデルには、CL/F に対して年齢、体重、ALT 及び ALP が統計学的に有意な共変量として組み入れられた。最終モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ法によるパラメータ推定値を表 2.7.2-38 に示す。ブートストラップ（試行回数：1000 回）の収束成功率は 90%と高く、各パラメータの 95%信頼区間は最終モデルのパラメータ推定値を含む範囲で得られた。視覚的事後予測性評価では、血漿中未変化体濃度の予測範囲は実測値と概ね重なった。

$K_a$ は絶食下投与で最も高く、食後投与及び就寝前投与の $K_a$ は概ね同等であった。血漿中未変化体の CL/F は年齢､体重、ALT 及び ALP の増加とともに減少した。

**表 2.7.2-38　第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験結果を用いた母集団薬物動態最終モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ法によるパラメータ推定値**

| 薬物動態パラメータ | 最終モデル | | | ブートストラップ | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 推定値 | CV（%） | RSE（%） | 中央値 | 95%CI |
| 固定効果 | | | | | |
| CL/F（L/h） | 9.14 | ― | 2.2 | 9.12 | 8.74, 9.55 |
| V/F（L） | 32.5 | ― | 2.7 | 32.3 | 30.6, 33.9 |
| $V_{max}$（mg/h） | 27.3 FIX | ― | ― | ― | ― |
| $K_m$（mg） | 12.8 FIX | ― | ― | ― | ― |
| ALAG（h） | 0.139 FIX | ― | ― | ― | ― |
| $K_a$（1/h）-fasted | 2.13 FIX | ― | ― | ― | ― |
| $K_a$（1/h）-fed | 0.916 FIX | ― | ― | ― | ― |
| CL/F-AGE | -0.288 | ― | ― | -0.290 | -0.348, -0.229 |
| CL/F-ALP | -0.238 | ― | ― | -0.236 | -0.313, -0.164 |
| CL/F-ALT | -0.103 | ― | ― | -0.102 | -0.152, -0.0510 |
| CL/F-WT | -0.552 | ― | ― | -0.554 | -0.679, -0.426 |
| 個体間誤差 | | | | | |
| $\omega_{CL/F}^2$ | 0.267 | 55.3 | 8.3 | 0.266 | 0.227, 0.311 |
| $\omega_{CL/F\text{-}V/F}$ | 0.156 | 41.0 | 13.7 | 0.155 | 0.118, 0.202 |
| $\omega_{V/F}^2$ | 0.148 | 39.9 | 14.1 | 0.145 | 0.108, 0.190 |
| $\omega_{Ka}^2$ | 0.374 FIX | 67.3 | ― | ― | ― |
| 個体内誤差 | | | | | |
| σTAD>20 比例 | 0.758 | 75.8 | 34.3 | 0.773 | 0.479, 1.78 |
| σTAD>20 加法 | 0.252 | 25.2 | 17.0 | 0.256 | 0.172, 0.417 |
| σTAD=<20 比例 | 0.371 | 37.1 | 2.1 | 0.370 | 0.356, 0.387 |

TAD：最終投与後時間
$K_a$=$V_{max}$／（$K_m$+用量）
（引用元：解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　表 12）

血漿中未変化体濃度の最終モデルの式を以下に示す。

$$C(t)_{i,\leq 20h} = \left[\frac{Ka_i \cdot Dose}{(Ka_i - Ke_i)\cdot Vc/F_i}\left(e^{-Ke_i\cdot t} - e^{-Ka_i\cdot t}\right)\right]\cdot\left(1+\varepsilon_{prop_{\leq 20h}}\right)$$

$$C(t)_{i,>20h} = \left[\frac{Ka_i \cdot Dose}{(Ka_i - Ke_i)\cdot Vc/F_i}\left(e^{-Ke_i\cdot t} - e^{-Ka_i\cdot t}\right)\right]\cdot\left(1+\varepsilon_{prop_{>20h}}\right) + \varepsilon_{add_{>20h}}$$

$$Ke_i = \frac{CL/F_i}{V/F_i}$$

$$CL/F_i\ (L/h) = 9.14 \cdot \left(\frac{AGE_i}{52.0}\right)^{-0.288} \cdot \left(\frac{ALP_i}{67.0}\right)^{-0.238} \cdot \left(\frac{ALT_i}{16.0}\right)^{-0.103} \cdot \left(\frac{WT_i}{60.3}\right)^{-0.552} \cdot e^{\eta_{CL/F_i}}$$

$$V/F_i\ (L) = 32.5 \cdot e^{\eta_{V/F_i}}$$

$$Ka_{i,before\ sleep}\ (1/\mathrm{h}) = \left(\frac{27.3}{12.8 + Dose}\right) \cdot e^{\eta_{Ka_i}}$$

$$Ka_{i,fasted}\ (1/\mathrm{h}) = \left(\frac{27.3}{12.8 + Dose} \cdot 2.13\right) \cdot e^{\eta_{Ka_i}}$$

$$Ka_{i,fed}\ (1/\mathrm{h}) = \left(\frac{27.3}{12.8 + Dose} \cdot 0.916\right) \cdot e^{\eta_{Ka_i}}$$

$$ALAG_i\ (h) = 0.139$$

$$\begin{pmatrix}\eta_{CL/F_i}\\ \eta_{V/F_i}\end{pmatrix} \sim N\left[\begin{pmatrix}0\\0\end{pmatrix}, \begin{pmatrix}0.267 & 0.156\\ 0.156 & 0.148\end{pmatrix}\right]$$

$$\eta_{Ka_i} \sim N(0, 0.374)$$

$$\varepsilon_{prop_{>20h}} \sim N(0, 0.758^2)$$

$$\varepsilon_{add_{>20h}} \sim N(0, 0.252^2)$$

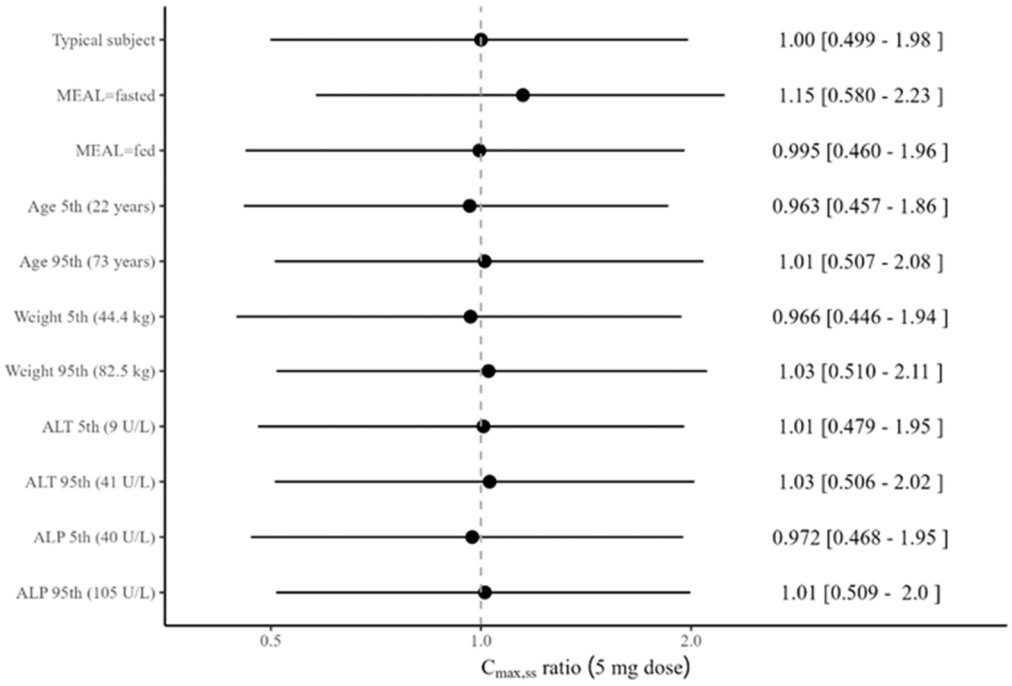
$$\varepsilon_{prop_{\leq 20h}} \sim N(0, 0.371^2)$$

$C(t)_{i,\leq 20h}$：投与後 20 時間以内の時点での被験者 $i$ の t 時点の血漿中未変化体濃度
$C(t)_{i,>20h}$：投与後 20 時間超の時点での被験者 $i$ の t 時点の血漿中未変化体濃度
$Dose$：用量
$CL/F_i$：被験者 $i$ の CL/F
$V/F_i$：被験者 $i$ の V/F
$Ka_{i,before\ sleep}$：就寝前投与時の被験者 $i$ の $K_a$
$Ka_{i,fasted}$：絶食下投与時の被験者 $i$ の $K_a$
$Ka_{i,fed}$：食後投与時の被験者 $i$ の $K_a$
$ALAG_i$：被験者 $i$ の ALAG
$\eta_{CL/F_i}$：被験者 $i$ の CL/F の個体間変動
$\eta_{V/F_i}$：被験者 $i$ の V/F の個体間変動
$\eta_{Ka_i}$：被験者 $i$ の $K_a$ の個体間変動

$\varepsilon_{prop_{\leq 20h}}$：投与後 20 時間以内の個体内変動（比例誤差）
$\varepsilon_{prop_{>20h}}$：投与後 20 時間超の個体内変動（比例誤差）
$\varepsilon_{add_{>20h}}$：投与後 20 時間超の個体内変動（加法誤差）
$AGE_i$：被験者 $i$ の年齢（歳）
$ALP_i$：被験者 $i$ の ALP（U/L）

$ALT_i$：被験者 $i$ の ALT（U/L）
$WT_i$：被験者 $i$ の体重（kg）

本剤 5 及び 10 mg（臨床推奨用量）を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中未変化体の曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$）に及ぼす最終モデルに組み入れられた共変量の影響をシミュレーションにより評価した。最終モデルで推定された薬物動態パラメータ及び個体間変動を用いて、最終モデルに組み入れられた共変量を、定量的変数の場合は 50%点（年齢 52 歳、体重 60.8 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 67 U/L）、定性的変数（食事条件）の場合は就寝前投与を典型的な被験者とし、それぞれ、5%点及び 95%点、また絶食下投与及び食後投与に変化させてシミュレーションを行い、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ を予測した。各共変量を変化させたときの曝露量を典型的な被験者の曝露量と比較した（図 2.7.2-18 及び図 2.7.2-19）。これら共変量は統計学的な観点からは最終モデルに組み入れられたものの、5 及び 10 mg いずれにおいても典型的な被験者に対する各共変量を変化させたときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ の比（中央値）は、それぞれ 0.940～1.20 及び 0.795～1.20 であり、いずれの共変量を変化させても $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ の比の 90%予測区間は 1 を含んでいたことから臨床的意義は低いと考えられた。



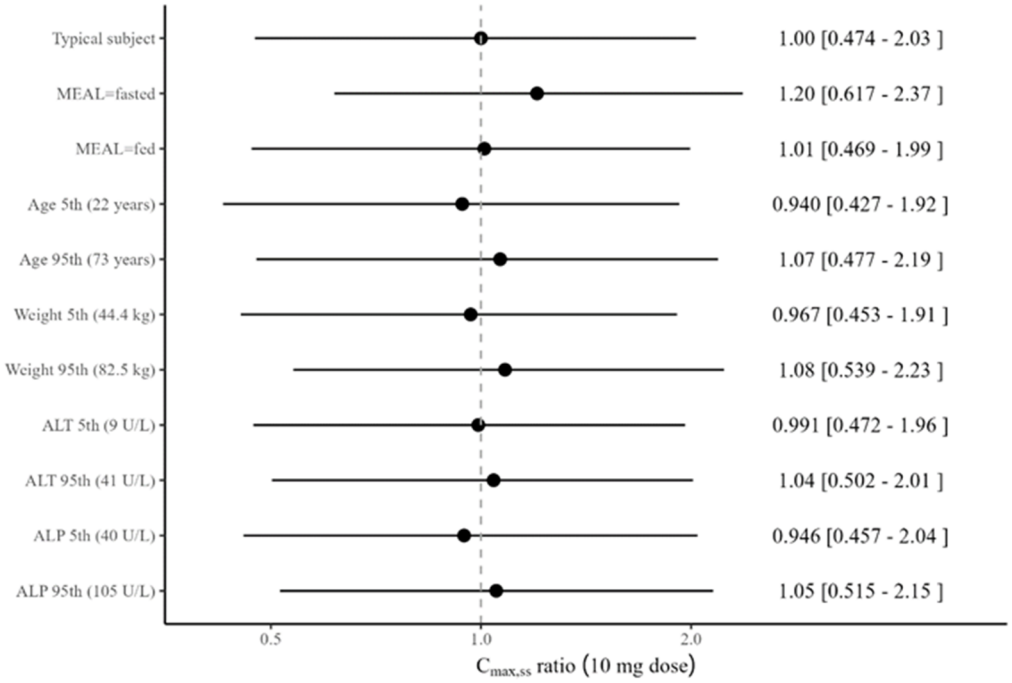




**図 2.7.2-18　本剤 5 及び 10 mg を 1 日 1 回投与後の血漿中未変化体の $C_{max,ss}$ に及ぼす共変量の影響**

典型的な被験者に対する各共変量を変化させたときの $C_{max,ss}$ の比の中央値 [90%予測区間]
典型的な被験者：就寝前投与、年齢 52 歳、体重 60.8 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 67 U/L
（引用元：解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　図 15）

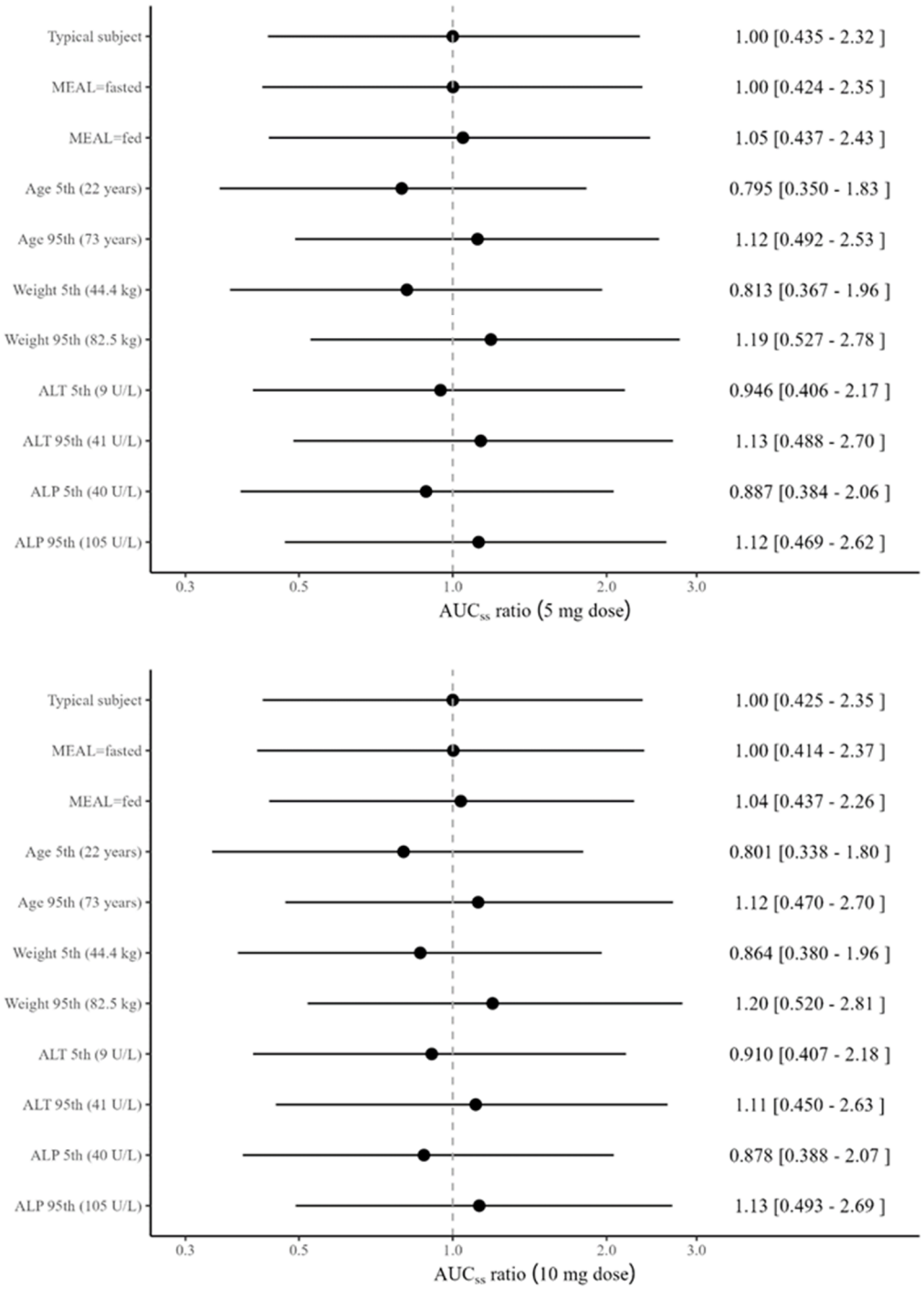



**図 2.7.2-19　本剤 5 及び 10 mg を 1 日 1 回投与後の血漿中未変化体の $AUC_{ss}$ に及ぼす共変量の影響**

典型的な被験者に対する各共変量を変化させたときの $AUC_{ss}$ の比の中央値 [90%予測区間]
典型的な被験者：就寝前投与、年齢 52 歳、体重 60.8 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 67 U/L
（引用元：解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　図 15）

## (2) 曝露-反応解析

資料番号 5.3.3.5-2

### 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、有効性評価項目の曝露-反応解析を実施した。曝露-反応解析用データセットには、764 例の有効性評価項目（sSL: 2290 点、sSE: 2290 点、sWASO: 2290 点、sTST: 2290 点）が含まれた。

有効性評価項目として sSL、sSE、sWASO 及び sTST を用い、曝露の指標として母集団薬物動態解析で構築した最終モデルの個々のパラメータ（POSTHOC パラメータ）により算出した各被験者の血漿中未変化体の $C_{av,ss}$ を用いた。視覚的に有効性評価項目と $C_{av,ss}$ に関係性が認められる場合、$C_{av,ss}$ を説明変数とした線形混合効果モデルを検討した。線形混合効果モデルの構造を以下の式に示す。

$$Eff_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times C_{av,ss_{ij}} + \beta_2 \times Pcbo_i + \beta_3 \times Time_{ij} + \beta_4 \times Time_{ij}{:}C_{av,ss_{ij}} + \beta_5 \times (Cont_i - Cont_{mean}) + \beta_6 \times Cat_i + u_i + \varepsilon_{ij}$$

$Eff_{ij}$は被験者$i$の Day $j$における薬理効果、$\beta_0$は実薬群での治験薬投与前の平均有効性指標、$\beta_1$は $C_{av,ss}$ と有効性指標の間に線形関係を仮定した場合の $C_{av,ss}$ の 1 ng/mL 増加に対する平均有効性指標の変化量、$C_{av,ss_{ij}}$は被験者$i$の Day $j$における $C_{av,ss}$、$\beta_2 \times Pcbo_i$は被験者$i$のプラセボ効果（被験者$i$がプラセボ群の場合$Pcbo_i$=1、実薬群の場合$Pcbo_i$＝0）、$Time_{ij}$は時間（Day $j$）、$Time_{ij}{:}C_{av,ss_{ij}}$は時間と $C_{av,ss}$ の交互作用、$Cont_i$は被験者$i$の定量的な共変量、$Cont_{mean}$は定量的な共変量の平均値、$Cat_i$は被験者$i$の定性的な共変量（性別の場合、男性＝0、女性＝1 とする）、$\beta_2$～$\beta_6$は固定共変量パラメータ、$u_i$は個体間変動、$\varepsilon_{ij}$は個体内変動を表す。共変量候補は年齢、性別及び体重とし、薬理効果に影響を及ぼす可能性のある共変量候補をモデルに組み込み検討した。

曝露-反応解析の結果、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-反応の関係性を見出すことはできなかった。sSL の曝露-反応最終モデルとして、曝露量を対数変換した変数（$\beta_1 \times \ln C_{av,ss_{ij}}$）、時間（$\beta_3 \times Time_{ij}$）及び時間と曝露量の交互作用項（$\beta_4 \times Time_{ij}{:}\ln C_{av,ss_{ij}}$）を説明変数とし、切片と曝露量に個体間変動を組み入れたモデルが選択された。sSE の曝露-反応最終モデルとして、曝露量を対数変換した変数（$\beta_1 \times \ln C_{av,ss_{ij}}$）、プラセボ効果（$\beta_2 \times Pcbo_i$）及び時間（$\beta_3 \times Time_{ij}$）を説明変数とし、切片、曝露量、プラセボ効果及び時間に個体間変動を組み入れたモデルが選択された。sTST の曝露-反応最終モデルとして、曝露量を対数変換した変数（$\beta_1 \times \ln C_{av,ss_{ij}}$）、プラセボ効果（$\beta_2 \times Pcbo_i$）、時間（$\beta_3 \times Time_{ij}$）及び時間と曝露量の交互作用項（$\beta_4 \times Time_{ij}{:}\ln C_{av,ss_{ij}}$）を説明変数とし、切片、曝露量、プラセボ効果及び時間に個体間変動を組み入れたモデルが選択された。$C_{av,ss}$ 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、いずれも統計学的に有意な共変量ではなかった。

曝露-反応モデルを用いて、母集団薬物動態最終モデルから予測された $C_{av,ss}$ に基づき、典型的な被験者におけるプラセボ又は本剤 2.5、5 及び 10 mg を 1 日 1 回反復投与したときの sSL、sSE 及び sTST のベースライン、1 及び 2 週時の予測値並びにベースラインからの予測変化量をシミュレーションにより評価した（表 2.7.2-39）。なお、典型的な被験者は母集団薬物動態最終モデルに組み入れられた共変量（食事条件、年齢、体重、ALT 及び ALP）について、定量的変数の場合は 203 及び 301 試験の解析対象集団の中央値付近（年齢 55 歳、体重 60 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 70 U/L）、定性的変数の食事条件は就寝前投与とした。その結果、ベースラインからの予測変化量は用量増加に応じて sSL は短縮、sSE は上昇及び sTST は延長した。

**表 2.7.2-39　曝露-反応モデルによる典型的な被験者（就寝前投与、年齢 55 歳、体重 60 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 70 U/L）の有効性評価項目の予測結果**

| 評価項目（単位） | 用量（mg） | 評価時点の予測値 | | | ベースラインからの変化量 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ベースライン | 1 週時 | 2 週時 | 1 週時 | 2 週時 |
| sSL（分） | 0[a)] | 51.6 (29.3, 90.6) | 47.1 (24.8, 86.1) | 42.6 (20.3, 81.6) | -4.50 (-4.50, -4.50) | -9.01 (-9.01, -9.01) |
| | 2.5 | 52.4 (30.0, 91.3) | 41.2 (13.0, 80.1) | 37.9 (9.63, 76.8) | -8.92 (-30.4, -4.67) | -12.3 (-33.7, -8.01) |
| | 5 | 50.7 (28.7, 91.4) | 39.2 (8.66, 82.2) | 36.2 (5.63, 79.1) | -10.1 (-36.2, -4.61) | -13.2 (-39.3, -7.65) |
| | 10 | 51.2 (28.9, 86.8) | 37.8 (3.20, 75.0) | 35.1 (0.480, 72.3) | -11.4 (-41.8, -4.62) | -14.1 (-44.6, -7.35) |
| sSE（%） | 0[a)] | 71.0 (51.8, 87.4) | 73.0 (54.0, 90.9) | 75.1 (56.1, 94.4) | 1.75 (0.457, 6.31) | 3.51 (0.915, 12.6) |
| | 2.5 | 73.8 (60.8, 89.4) | 79.4 (65.1, 98.3) | 81.8 (66.6, 102) | 4.71 (1.63, 14.5) | 6.66 (2.32, 20.2) |
| | 5 | 72.9 (60.0, 89.4) | 79.1 (65.5, 97.7) | 81.5 (66.7, 102) | 5.23 (1.86, 15.8) | 7.38 (2.56, 21.8) |
| | 10 | 73.2 (60.1, 87.8) | 80.4 (65.2, 99.2) | 82.7 (66.5, 102) | 5.87 (1.95, 17.6) | 8.08 (2.75, 22.7) |
| sTST（分） | 0[a)] | 316 (237, 389) | 329 (248, 409) | 341 (257, 430) | 10.5 (2.98, 35.0) | 21.0 (5.96, 69.9) |
| | 2.5 | 331 (274, 399) | 358 (293, 443) | 366 (298, 460) | 22.4 (5.47, 73.0) | 29.3 (5.48, 98.5) |
| | 5 | 327 (270, 399) | 355 (294, 441) | 363 (297, 459) | 24.4 (5.82, 77.4) | 31.4 (4.64, 106) |
| | 10 | 328 (271, 392) | 361 (292, 446) | 367 (295, 462) | 26.8 (5.07, 86.4) | 32.8 (3.44, 108) |

中央値（90%予測区間）
a)：プラセボ
（引用元：解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　表 23）

### 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、安全性評価項目の曝露-反応解析を実施した。曝露-反応解析用データセットには、1127 例の安全性評価項目データ（傾眠発現症例数: 57 例）が

含まれた。安全性評価項目として 1 件以上の有害事象「傾眠」の発現有無、曝露の指標として母集団薬物動態解析で構築した最終モデルの個々のパラメータ（POSTHOC パラメータ）により算出した各被験者の血漿中未変化体の $C_{av,ss}$ 及び $C_{9h,ss}$ を用いた。1 件以上の有害事象「傾眠」発現有無を従属変数、$C_{av,ss}$ 又は $C_{9h,ss}$ を説明変数$X_i$（被験者$i$の $C_{av,ss}$ 又は $C_{9h,ss}$）としたロジスティック回帰モデルを検討した。ロジスティック回帰モデルの構造を以下の式に示す。

$$logit(p_i) = ln\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right)$$
$$= \beta_0 + \beta_1 \times X_i + \beta_2 \times Pcbo_i + \beta_3 \times (Cont_i - Cont_{mean}) + \beta_4 \times Cat_i$$

$p_i$は被験者$i$が 1 件以上の有害事象「傾眠」を発現する確率、$\beta_0$は各被験者のベースラインのロジット確率、$\beta_1$は $C_{av,ss}$ 又は $C_{9h,ss}$ の偏回帰係数、$\beta_2$はプラセボ効果の偏回帰係数、$\beta_3$～$\beta_4$は各共変量の偏回帰係数を示す。共変量候補は年齢、性別及び体重とし、傾眠の発現率に影響を及ぼす可能性のある共変量候補をロジスティック回帰モデルに組み込み検討した。

その結果、$C_{av,ss}$ 又は $C_{9h,ss}$ と 1 件以上の傾眠の発現率の曝露-反応モデルとして、曝露量（$\beta_1 \times C_{av,ss_{ij}}$又は$\beta_1 \times C_{9h,ss_{ij}}$）、プラセボ効果（$\beta_2 \times Pcbo_i$）及び性別（$\beta_4 \times Sex_i$）を説明変数とするロジスティック回帰モデルが選択された。1 件以上の傾眠の発現率は曝露量（$C_{av,ss}$ 及び $C_{9h,ss}$）の増加に伴って上昇した。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、プラセボ効果は有意な予測因子ではなかった。また、$C_{av,ss}$ 及び $C_{9h,ss}$ のいずれのモデルでも性別が有意な共変量として選択され、女性に対する男性のオッズ比［点推定値（95%信頼区間）］は、$C_{av,ss}$ を説明変数とした場合では 0.373（0.201, 0.693）、$C_{9h,ss}$ を説明変数とした場合では 0.371（0.200, 0.689）と推定され、女性での発現率がより高い傾向が認められた。

#### 2.7.2.2.2.6 PBPK モデル解析

資料番号 5.3.3.5-3、5.3.3.5-4

##### (1) 本剤が CYP3A4 を介して受ける DDI

*in vitro* 試験データ及び臨床試験データに基づき、Simcyp™ により PBPK モデルを構築し、本剤が CYP3A4 を介して受ける DDI を予測した。本剤のカプセル剤のモデルを構築後、DDI の予測性を高めるためイトラコナゾール併用試験（205 試験）の結果を用いてモデルを更新した。さらに申請製剤は錠剤であることから錠剤のモデルを構築した。以下、詳細を説明する。

*in vitro* 試験データ及び第 I 相単回投与試験（101 試験）に基づき、PBPK モデル（カプセル剤）を構築した。モデル構築時の予測性能は 101 試験及び第 I 相反復投与試験（102 試験）の単回及び反復投与時の血漿中未変化体濃度を予測することにより確認した。また、DDI 評価のためのモデルの検証は 205 試験で強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール併用時の血漿中未変化体濃度を予測することにより実施した（いずれの試験もカプセル剤を使用）。構築したモデルによる予測結果は、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用時の血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比について、実測値より予測値が過大評価であった。そのため $f_{m,CYP3A4}$ を最適化する

ことにより上記 PBPK モデルを修正した。修正したモデルは本剤単独投与時及びイトラコナゾール併用時の血漿中未変化体濃度の実測値並びに本剤単独投与時に対する併用時の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比を再現した。

錠剤の PBPK モデルは、錠剤を使用した QT/QTc 評価試験（209 試験）に基づき、カプセル剤の PBPK モデルの吸収に関するパラメータを最適化することにより構築した。本モデルにより、本剤の血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害薬又は CYP3A 誘導薬の影響を予測した（表 2.7.2-40）。イトラコナゾール、中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾール、エリスロマイシン及びベラパミル、弱い CYP3A 阻害薬であるシメチジン並びに強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシン併用時の未変化体の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$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。本剤は強い CYP3A 阻害薬、中程度の CYP3A 阻害薬、弱い CYP3A 阻害薬及び強い CYP3A 誘導薬との併用により DDI を受けると考えられた。

**表 2.7.2-40　本剤の血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害薬又は CYP3A 誘導薬の影響の予測結果**

| 併用薬及び用法用量 | 併用薬の分類 | 幾何平均比（90%CI） | |
|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ | $AUC_{0-\infty}$ |
| イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 | 強い阻害薬 | 2.61（2.48, 2.76） | 12.6（11.9, 13.3） |
| フルコナゾール 200 mg 1 日 1 回 | 中程度の阻害薬 | 1.75（1.70, 1.80） | 3.04（2.96, 3.11） |
| エリスロマイシン（普通錠） 300 mg 1 日 4 回 | 中程度の阻害薬 | 1.59（1.55, 1.63） | 2.67（2.51, 2.84） |
| エリスロマイシン（腸溶錠） 300 mg 1 日 4 回 | 中程度の阻害薬 | 1.76（1.70, 1.81） | 3.53（3.27, 3.81） |
| ベラパミル 80 mg 1 日 3 回 | 中程度の阻害薬 | 1.85（1.78, 1.92） | 4.00（3.68, 4.36） |
| シメチジン 400 mg 1 日 2 回 | 弱い阻害薬 | 1.25（1.24, 1.26） | 1.31（1.29, 1.32） |
| リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 | 強い誘導薬 | 0.314（0.290, 0.341） | 0.181（0.165, 0.200） |

本剤：用量 5 mg、併用投与時は併用薬の血漿中濃度が定常状態に達した際に単回投与
シミュレーション条件：日本人健康成人男性 100 例
幾何平均比：併用投与時／単独投与時
（引用元：薬物動態解析報告書 資料番号 5.3.3.5-4　表 8.2-1）

### (2)　本剤が CYP3A を阻害及び誘導することにより生じる DDI

*in vitro* 試験データ及び臨床試験データに基づき、Simcyp™ により PBPK モデルを構築し、本剤が CYP3A を阻害及び誘導することにより生じる DDI を予測した。モデル構築時の予測性能は健康高齢者及び健康成人を対象とした薬物動態試験（202 試験）の健康成人の結果（20 mg 投与）を用いて単回及び反復投与時の血漿中未変化体濃度を予測することにより確認した。構築したモデルは本剤反復投与時の血漿中未変化体濃度の実測値を再現した。

CYP3A 基質薬であるトリアゾラム又はミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤の影響を予測した（表 2.7.2-41）。CYP3A 基質薬単独投与時に対する本剤 20 mg 併用時の CYP3A 基質薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の 90%信頼区間は、本剤の CYP3A4 阻害作用のみを考慮した場合、誘導作用のみを考慮した場合並びに阻害及び誘導作用を考慮した場合のいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、本剤 20 mg を併用投与した際、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。

表 2.7.2-41　CYP3A 基質薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響の予測結果

| 併用薬及び用量 | 薬物動態パラメータ | 幾何平均比（90%CI） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 本剤の CYP3A4 阻害作用のみを考慮 | 本剤の CYP3A4 誘導作用のみを考慮 | 本剤の CYP3A4 阻害及び誘導作用を考慮 |
| トリアゾラム 0.25 mg | $C_{max}$ | 1.04（1.03, 1.04） | 0.936（0.928, 0.945） | 0.978（0.972, 0.983） |
| | $AUC_{0-\infty}$ | 1.05（1.05, 1.06） | 0.920（0.909, 0.930） | 0.973（0.966, 0.980） |
| ミダゾラム 2 mg | $C_{max}$ | 1.06（1.05, 1.06） | 0.909（0.897, 0.921） | 0.966（0.959, 0.974） |
| | $AUC_{0-\infty}$ | 1.07（1.06, 1.08） | 0.897（0.884, 0.911） | 0.964（0.954, 0.973） |

本剤（錠剤）：1～10 日、20 mg、1 日 1 回反復投与（シミュレーションにより 10 日間で CYP3A4 発現量が定常状態に達していることを確認）
トリアゾラム、ミダゾラム：本剤投与開始後 10 日目に単回投与
シミュレーション条件：日本人健康成人男性 100 例
幾何平均比：併用投与時／単独投与時
（引用元：薬物動態解析報告書 資料番号 5.3.3.5-3　表 8.2-1）

## 2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.2.3.1　薬物動態

#### 2.7.2.3.1.1　吸収

薬物動態を評価した臨床薬理試験で、本剤はカプセル剤及び錠剤のいずれの製剤においても速やかに吸収された（表 2.7.2-42、表 2.7.2-43）。本剤を朝投与（絶食下）又は就寝前投与したときカプセル剤では血漿中未変化体の $t_{max}$（中央値）は 0.500～2.00 時間であり、血漿中未変化体の曝露量は概ね用量（1～30 mg）に応じて増加した（表 2.7.2-42）。錠剤では $t_{max}$（中央値）は 0.500～2.50 時間であり、血漿中未変化体の曝露量は概ね用量（10～30 mg）に応じて増加した（表 2.7.2-43）。母集団薬物動態解析を実施し、$K_a$ に対する共変量候補として製剤（カプセル剤及び錠剤）の影響を検討した。製剤は $K_a$ に対する統計学的に有意な共変量ではなかったことから、カプセル剤と錠剤の吸収性に大きな違いはないと考えられた（2.7.2.2.2.5(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 168 時間までに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%以上と推定された。

101 試験でカプセル剤を投与したとき、食事により血漿中未変化体の $t_{max}$（中央値）は 0.750 時間から 2.50 時間へ遅延し、$AUC_{0-\infty}$は 24%増加したが、$C_{max}$ に大きな影響はなかった（2.7.1.2.2.1 項）。304 試験で錠剤を投与したとき、食事により血漿中未変化体の $t_{max}$ は 0.50 時間から 1.50 時間へ遅延し、$AUC_{0-\infty}$は 17%増加したが、$C_{max}$ に大きな影響はなかった（2.7.1.2.2.2 項）。いずれの製剤においても $C_{max}$ は絶食下投与と食後投与で大きな差は認められず、$AUC_{0-\infty}$は絶食下投与と比較して食後投与で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、$t_{max}$ は食後投与で絶食下投与より 1～1.75 時間の遅延が認められたことから、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。

**表 2.7.2-42 健康成人にカプセル剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）**

| 試験 | 例数 | 用量 (mg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 101 | 6 | 1 | 31.0 ± 4.74 | 0.500 | 75.7 ± 33.6 |
| | 6 | 3 | 126 ± 43.1 | 0.625 | 484 ± 330 |
| | 5 | 10 | 289 ±30.7 | 0.750 | 1010 ± 293 |
| | 6 | 10（食後） | 289 ± 59.8 | 2.50 | 1420 ± 685 |
| | 6 | 30 | 591 ± 232 | 1.50 | 2820 ± 1790 |
| 102[b)] | 6 | 10 | 256 ± 63.2 | 1.50 | 1210 ± 420 |
| | 6 | 20 | 358 ± 116 | 2.00 | 1510 ± 561 |
| | 6 | 30 | 535 ± 83.0 | 2.00 | 2740 ± 850 |

平均値±SD
a)：中央値、b)：反復投与の 1 日目のデータ
投与時期：101 試験は朝投与、102 試験は就寝前投与
101 試験は絶食下投与又は食後投与
（引用元：101 試験総括報告書 表 11-2、102 試験総括報告書 表 11-2）

**表 2.7.2-43 健康成人に錠剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）**

| 試験 | 例数 | 用量 (mg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 202[b)] | 12 | 20 | 356 ± 116 | 2.50 | 1780 ± 827 |
| 209 | 55 | 10 | 225 ± 66.0 | 1.18 | 946 ± 390 |
| | 56 | 30 | 474 ± 143 | 1.18 | 2440 ± 981 |
| 304 | 12 | 10 | 279 ± 96.7 | 0.500 | 720 ± 237 |
| | 12 | 10（食後） | 255 ± 77.7 | 1.50 | 851 ± 318 |

平均値±SD
a)：中央値
b)：反復投与の 1 日目のデータ
投与時期：202 試験（ステップ 1）は就寝前投与、209 及び 304 試験は朝投与
209 試験は絶食下投与、304 試験は絶食下投与又は食後投与
（引用元：202 試験総括報告書 表 11-5、209 試験総括報告書 表 11-12、304 試験総括報告書 表 11-3）

### 2.7.2.3.1.2 分布

ボルノレキサント（ボルノレキサント水和物として 0.05～20 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 89.4～96.3%及び 94.7～97.3%であっ

た（2.7.2.2.1.1 項）。ボルノレキサントの血漿蛋白結合率は 20 μg/mL では 89.4%で低下傾向を示したが、0.05～2 μg/mL では 94.5～96.3%で変化しなかった。M3 の血漿蛋白結合率は 0.05～10 μg/mL では変化しなかった。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（2.7.6.1.2.2(2)項）、臨床推奨用量における血漿中ボルノレキサント及び M3 濃度の範囲では血漿蛋白結合率に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、$\alpha_1$-酸性糖蛋白、LDL 及び HDL へ結合し、$\alpha_1$-酸性糖蛋白に最も高率に結合した（2.7.2.2.1.1 項）。

ボルノレキサント（ボルノレキサント水和物として 0.05～20 μg/mL）のヒトにおける血液／血漿中濃度比は、0.05～2 μg/mL では 0.568～0.587 で変化しなかったが、20 μg/mL では 0.845 に上昇した（2.7.2.2.1.1 項）。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（2.7.6.1.2.2(2)項）、臨床推奨用量における血漿中ボルノレキサント濃度の範囲では血液／血漿中濃度比に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。

#### 2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

健康成人を対象とした 202、209 及び 304 試験で、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 時間であり、速やかに消失した。

健康成人を対象としたマスバランス試験（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（2.7.2.2.2.1(4)項）。また、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。

ボルノレキサントの推定代謝経路を図 2.7.2-20 に示す。ボルノレキサントはメチルフェニル部位のメチル基の酸化、オキサアジナン環の脱水素化、オキサアジナン環の酸化的開環及びそれに続くアミド部位 *N*-α 位における開裂又はオキサアジナン部位の脱アルキル化により広範に代謝されると考えられた。*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（2.7.2.2.1.2 項）。

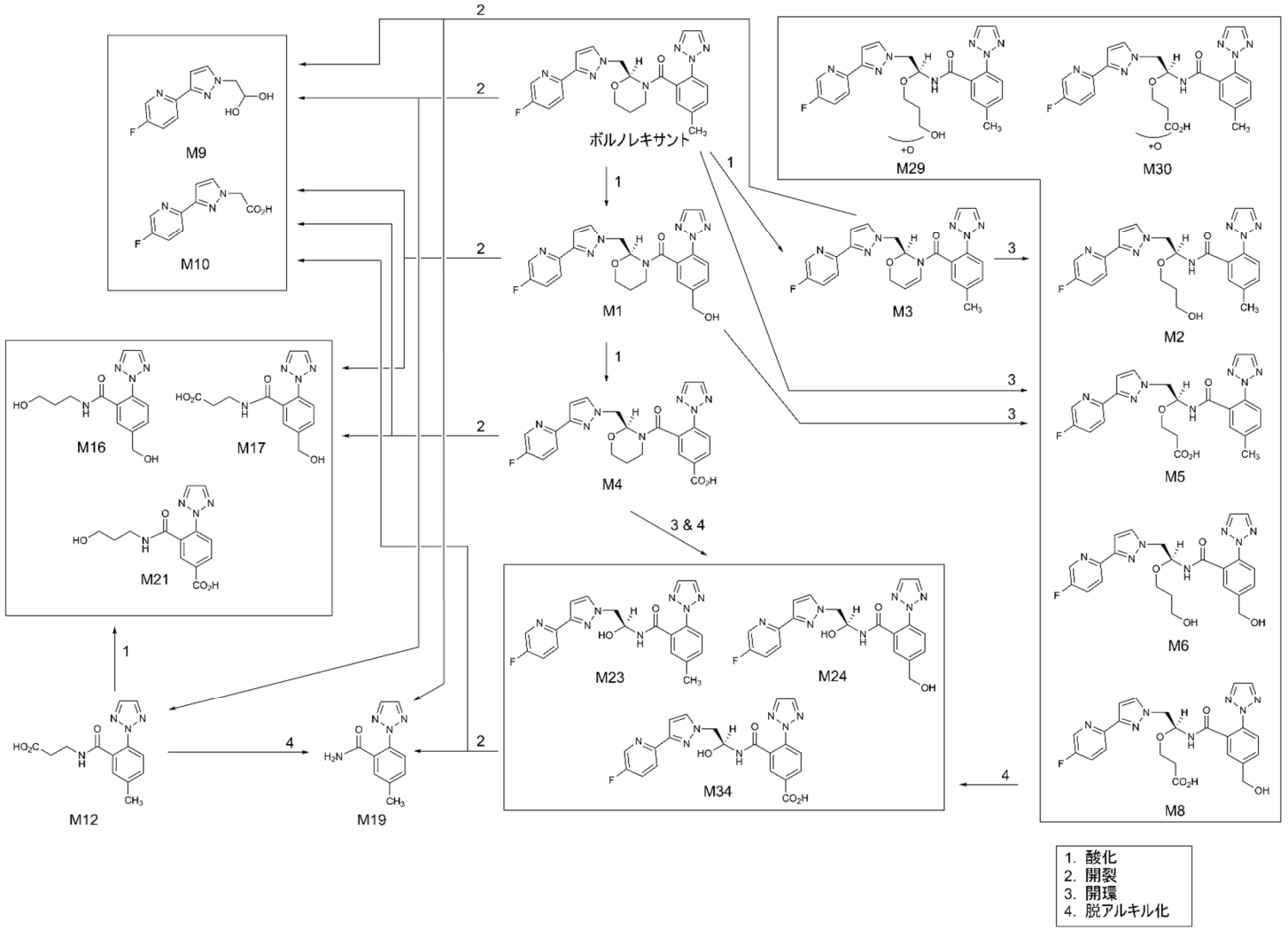



図 2.7.2-20　ヒトにおけるボルノレキサントの推定代謝経路

（引用元：206 試験総括報告書 付録 16.2.10 Figure 37）

#### 2.7.2.3.2 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（2.7.2.2.2.1(1)項）。

#### 2.7.2.3.3 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）したときの蓄積性を評価した。血漿中未変化体濃度は、いずれの用量でも 1 及び 7 日目で、ほぼ同様の推移を示した。いずれの用量でも 1 日目の $AUC_{0\text{-}\infty}$と 7 日目の $AUC_{\tau}$ で大きな差はなく、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった（2.7.2.2.2.1(2)項）。

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）したときの蓄積性を評価した。血漿中未変化体濃度は 1 及び 7 日目で、ほぼ同様の推移を示した。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（2.7.2.2.2.2(1)項）。

#### 2.7.2.3.4 内因性要因の影響

##### 2.7.2.3.4.1 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 $AUC_{\tau}$ 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（2.7.2.2.2.2(1)項）。

母集団薬物動態解析を実施し、ボルノレキサントの薬物動態に及ぼす年齢の影響を評価した。解析対象集団には 65 歳未満 839 例及び 65 歳以上 242 例（計 1081 例）が含まれた（解析報告書資料番号 5.3.3.5-2　表 6）。年齢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た（2.7.2.2.2.5(1)項）。母集団薬物動態モデルから推定した年齢カテゴリー別の血漿中未変化体の CL/F の箱ひげ図を図 2.7.2-21 に示す。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。また、本剤 5 mg を 1 日 1 回反復投与後、定常状態での血漿中未変化体濃度のシミュレーションを実施し、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ における年齢の影響を評価した。非高齢者である典型的な被験者（就寝前投与、年齢 52 歳、体重 60.8 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 67 U/L、定量的変数は解析対象集団の 50%点）に対する高齢者（年齢 73 歳、他の共変量は典型的な被験者と同様）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（図 2.7.2-18、図 2.7.2-19）。$C_{max,ss}$ 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、年齢による曝露量の増加に、臨床的意義はないと考えられた。

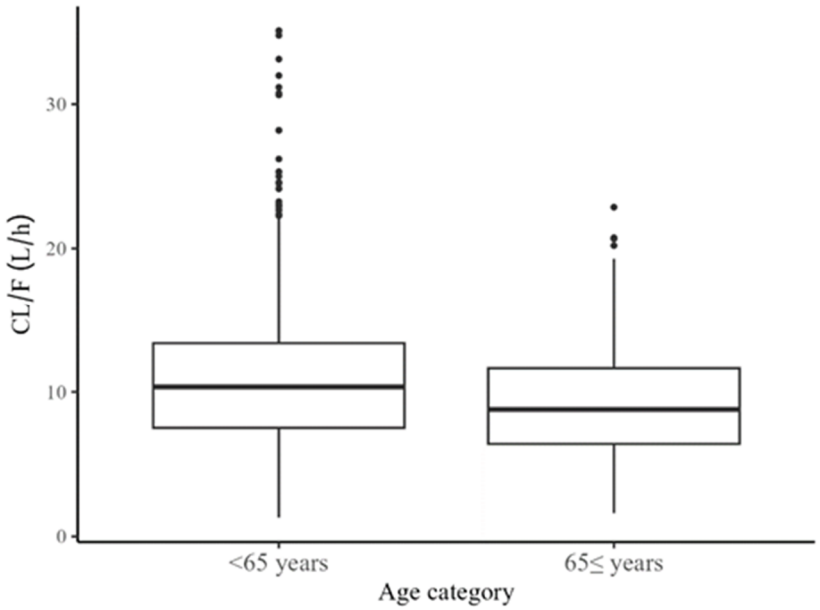



**図 2.7.2-21 母集団薬物動態モデルより推定した年齢のカテゴリー別の血漿中未変化体の CL/F**
（引用元：解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2 図 13）

#### 2.7.2.3.4.2 性別の影響

母集団薬物動態解析を実施し、ボルノレキサントの薬物動態に及ぼす性別の影響を評価した。解析対象集団には男性 566 例及び女性 515 例（計 1081 例）が含まれた（解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2 表 6）。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（2.7.2.2.2.5(1)項）。

#### 2.7.2.3.4.3 体重の影響

母集団薬物動態解析を実施し、ボルノレキサントの薬物動態に及ぼす体重の影響を評価した。解析対象集団 1081 例の体重は 30.8～118.6 kg であった（解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2 表 5）。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た（2.7.2.2.2.5(1)項）。母集団薬物動態モデルから推定した血漿中未変化体の CL/F と体重の関係を図 2.7.2-22 に示す。CL/F は体重の増加に伴い、減少する傾向を示した。また、本剤 5 mg を 1 日 1 回反復投与後、定常状態での血漿中未変化体濃度のシミュレーションを実施し、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ における体重の影響を評価した。典型的な被験者（就寝前投与、年齢 52 歳、体重 60.8 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 67 U/L、定量的変数は解析対象集団の 50%点）に対する体重 44.4 kg の被験者（他の共変量は典型的な被験者と同様）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（図 2.7.2-18、図 2.7.2-19）。典型的な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。

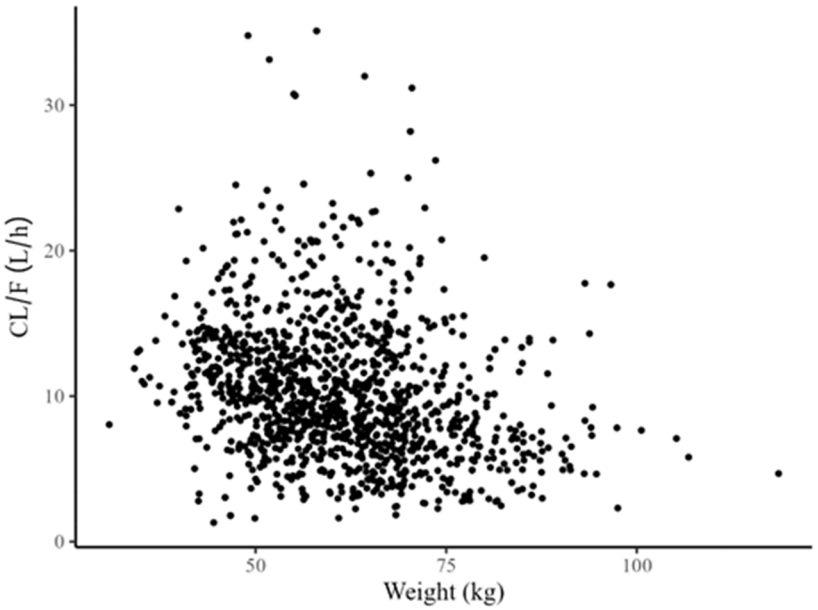



**図 2.7.2-22　母集団薬物動態モデルにより推定した血漿中未変化体の CL/F と体重の関係**
（引用元：解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　図 13）

#### 2.7.2.3.4.4　　肝機能障害の影響

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（2.7.2.2.2.2(2)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。$f_u$ は正常肝機能被験者と比較して中等度肝機能障害患者で高く、軽度肝機能障害患者では正常肝機能被験者と大きな差はなかった。肝機能に関する指標と未変化体の薬物動態パラメータとの関係を検討した結果、一部を除き、肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの間で相関が認められ、特に Child-Pugh 分類合計スコアと $CL_{(unbound)}/F$、プロトロンビン時間と $AUC_{(unbound)}$ との間で強い相関が認められた。

母集団薬物動態解析を実施し、ボルノレキサントの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価した。母集団薬物動態モデルの肝機能に関する指標の共変量候補としてアルブミン、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、総蛋白を検討し、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（2.7.2.2.2.5(1)項）。解析対象集団 1081 例の ALT は 4～122 U/L、ALP は 14～218 U/L であった（解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　表 5）。母集団薬物動

態モデルから推定した CL/F と ALT 又は ALP の関係を図 2.7.2-23 及び図 2.7.2-24 に示す。CL/F は ALT 及び ALP の上昇に伴い、減少する傾向を示した。また、本剤 5 mg を 1 日 1 回反復投与し、定常状態での血漿中未変化体濃度のシミュレーションを実施し、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ における ALT 及び ALP の影響を評価した。典型的な被験者（就寝前投与、年齢 52 歳、体重 60.8 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 67 U/L、定量的変数は解析対象集団の 50%点）に対する ALT 41 U/L（他の共変量は典型的な被験者と同様）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（図 2.7.2-18、図 2.7.2-19）。典型的な被験者に対する ALP 105 U/L の被験者では $C_{max,ss}$ 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 $AUC_{ss}$ は典型的な被験者に比べて ALT 41 U/L の被験者で 13%以内の増加、ALP 105 U/L の被験者で 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。

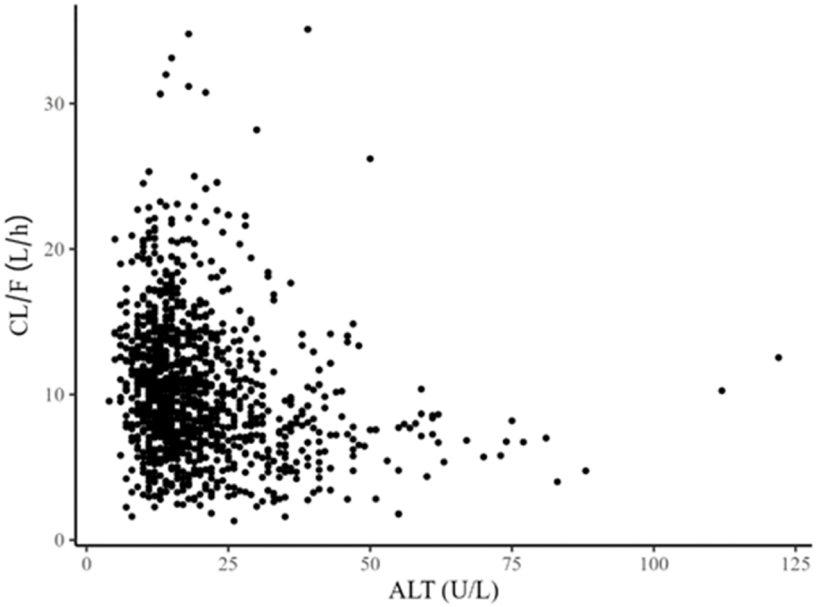



**図 2.7.2-23　母集団薬物動態モデルにより推定した血漿中未変化体の CL/F と ALT の関係**
（引用元：解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　図 13）

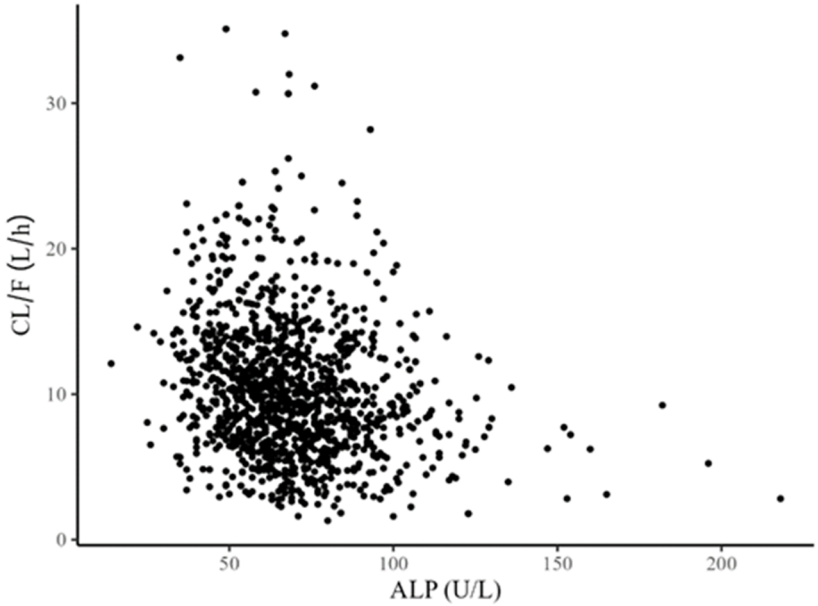



**図 2.7.2-24　母集団薬物動態モデルにより推定した血漿中未変化体の CL/F と ALP の関係**
（引用元：解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　図 13）

### 2.7.2.3.4.5　　腎機能障害の影響

本剤では腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

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%であった（2.7.2.2.2.1(4)項）。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。

母集団薬物動態解析を実施し、ボルノレキサントの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を評価した。解析対象集団 1081 例の eGFR は 30.14～142.45 mL/min/1.73 m$^2$ であった（解析報告書 資料番号 5.3.3.5-2　表 5）。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（2.7.2.2.2.5(1)項）。

### 2.7.2.3.4.6　　民族差の影響

本剤の薬物動態に対する民族差の影響を検討するため、日本人健康成人（US101 試験と同じく錠剤が投与された 209 及び 304 試験）及び米国健康成人（US101 試験）を対象とし、本剤 10 mg を単回投与（絶食下、朝投与）したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを比較した。米国健康成人と日本人健康成人の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった（表 2.7.2-44）。

表 2.7.2-44　日本人健康成人及び米国健康成人に本剤 10 mg を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータの比較

| 試験 | 人種 | 例数 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$[a)] (h) | $AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 209 | 日本人 | 55 | 225 ± 66.0 | 1.18 | 946 ± 390 | 2.29 ± 2.96 |
| 304 | 日本人 | 12 | 279 ± 96.7 | 0.500 | 720 ± 237 | 2.13 ± 0.185 |
| US101 | 米国人 | 6 | 246 ± 43.4 | 0.91 | 989 ± 409 | 2.57 ± 1.56 |

平均値±SD、いずれの試験も絶食下投与
a)：中央値
（引用元：209 試験総括報告書 表 11-12、304 試験総括報告書 表 11-3、US101 試験総括報告書 Table 11-1）

## 2.7.2.3.5　外因性要因の影響

### 2.7.2.3.5.1　食事の影響

食事の影響については 2.7.2.3.1.1 項及び 2.7.1.3.2 項に示す。

### 2.7.2.3.5.2　薬物相互作用

#### (1)　本剤が他剤から受ける影響

##### 1）　代謝酵素

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、尿及び糞中に未変化体は検出されなかったことから本剤の主な消失経路は代謝であると考えられた（2.7.2.2.2.1(4)項）。*in vitro* 試験の結果からボルノレキサントの代謝には主に CYP3A4 が関与すると推定された（2.7.2.2.1.2 項）。

###### a)　強い CYP3A 阻害薬

イトラコナゾール併用試験（205 試験）で、本剤の薬物動態に及ぼす強い CYP3A 阻害薬の影響を評価した。本剤 5 mg を絶食下で朝に単独投与（Day1）し、イトラコナゾールを 5 日間反復投与［200 mg を Day3 は 1 日 2 回（朝夕食直後）、Day4～7 は 1 日 1 回（朝食直後）］した。Day6 は本剤 1 mg とイトラコナゾール 200 mg を絶食下で朝に併用投与した。単独投与時（1 mg 標準化）に対する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。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（2.7.2.2.2.3(1)項）。本剤は強い CYP3A 阻害薬との併用により DDI を受けると考えられた。

###### b)　中程度の CYP3A 阻害薬

*in vitro* 試験データ及び臨床試験データに基づき構築した PBPK モデルを用い、本剤の血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール、エリスロマイシン又はベラパミル）の影響を予測した（2.7.2.2.2.6(1)項）。

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。併用投与時の

曝露量は単独投与時に比べて増加したことから、本剤は中程度の CYP3A 阻害薬との併用により DDI を受けると考えられた。

c) 弱い CYP3A 阻害薬

*in vitro* 試験データ及び臨床試験データに基づき構築した PBPK モデルを用い、本剤の血漿中未変化体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（2.7.2.2.2.6(1)項）。

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。併用投与時の曝露量は単独投与時に比べて増加し、本剤は弱い CYP3A 阻害薬との併用により DDI を受けるが、その程度は小さいと考えられた。

d) CYP3A 誘導薬

*in vitro* 試験データ及び臨床試験データに基づき構築した PBPK モデルを用い、本剤の血漿中未変化体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（2.7.2.2.2.6(1)項）。

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）であった。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、本剤は強い CYP3A 誘導薬との併用により DDI を受けると考えられた。

2） トランスポーター

ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の発現細胞を用いてボルノレキサントの基質性を評価した（2.7.2.2.1.3(4)項）。ボルノレキサントは P-gp 基質であったが、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

a) P-gp 阻害薬

ボルノレキサントは P-gp の弱い基質（Net efflux ratio: 2.72）であったが、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、本剤は P-gp 阻害薬との併用により DDI を受ける可能性は低いと考えられた。

(2) 本剤が他剤に与える影響

1） 代謝酵素

ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）に対する *in vitro* 阻害作用を評価した試験の結果から、ボルノレキサントは CYP2C9 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化）、M3 は CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A（ミダゾラム 1'-水酸化）に対して可逆的阻害作用を示したが、それら以外の CYP 分子種の可逆的阻害作用は弱く、ボルノレキサント及び M3 の $IC_{50}$ 値は 60 μmol/L より高値であった（2.7.2.2.1.3(2)項）。また、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が、CYP3A 以外の CYP 分子種に対しては時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト *in vitro* 試験の結果から、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（2.7.2.2.1.3(3)項）。

a) CYP 基質薬

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。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（2.6.4.7.3.2 項、2.6.4.7.3.3 項）。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（2.7.2.2.2.6(2)項）。

*in vitro* 試験データ及び臨床試験データに基づき、構築した PBPK モデルを用い、CYP3A 基質薬（トリアゾラム又はミダゾラム）の薬物動態に及ぼす本剤（20 mg QD）の CYP3A4 阻害作用の影響を予測した。CYP3A 基質薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（併用投与時／単独投与時）は、本剤の CYP3A4 阻害作用のみを考慮した場合、誘導作用のみを考慮した場合並びに阻害及び誘導作用を考慮した場合のいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、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。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（2.6.4.7.3.2 項）。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られた。

2） トランスポーター

ヒト *in vitro* 試験の結果から、ボルノレキサントの各トランスポーターを介した輸送に関する $IC_{50}$ 値は、P-gp 及び BCRP で 30 µmol/L より高値、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K で 3 µmol/L より高値、OAT1、OAT3 及び OCT2 で 1 µmol/L より高値であった（2.7.2.2.1.3(5)項）。M3 の各トランスポーターを介した輸送に関する $IC_{50}$ 値は P-gp で 30 µmol/L より高値、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K で 3 µmol/L より高値、OAT1、OAT3 及び OCT2 で 1 µmol/L より高値であった。また、M3 の BCRP に対する $IC_{50}$ 値は 23.5 µmol/L であった。

a) トランスポーター基質薬

ボルノレキサント及び M3 が 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（2.6.4.7.3.4 項）。本剤がトランスポーターの阻害により DDI を引

き起こす可能性は低いと考えられた。

### 2.7.2.3.6 薬物動態と有効性の関係

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、母集団薬物動態最終モデルから予測された曝露（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（2.7.2.2.2.5(2)1）項）。sSL では対数変換した $C_{av,ss}$、時間及び時間と曝露量の交互作用項、sSE では対数変換した $C_{av,ss}$、プラセボ効果及び時間、sTST では対数変換した $C_{av,ss}$、プラセボ効果、時間及び時間と曝露量の交互作用項が統計学的に有意な説明変数であった。$C_{av,ss}$ 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、いずれも統計学的に有意な共変量ではなかった。曝露-反応モデルを用いて、典型的な被験者（就寝前投与、年齢 55 歳、体重 60 kg、ALT 16 U/L 及び ALP 70 U/L）に本剤 2.5､5 及び 10 mg を 1 日 1 回反復投与したときの sSL、sSE 及び sTST のベースラインからの予測変化量は用量増加に応じて sSL は短縮、sSE は上昇及び sTST は延長した。

### 2.7.2.3.7 薬物動態と安全性の関係

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、母集団薬物動態最終モデルから予測された曝露（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（2.7.2.2.2.5(2)2）項）。曝露量（$C_{av,ss}$ 又は $C_{9h,ss}$）、プラセボ効果及び性別が統計学的に有意な説明変数であった。1 件以上の傾眠の発現率は曝露量の増加に伴って上昇した。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。

## 2.7.2.4 特別な試験

該当なし

### 2.7.2.5 付録

該当なし

### 2.7.2.6 参考文献

[1] Hamilton RA, Garnett WR, Kline BJ. Determination of mean valproic acid serum level by assay of a single pooled sample. Clin Pharmacol Ther. 1981;29(3):408-13.

[2] 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.

# ボルズィ錠 2.5mg
# ボルズィ錠 5mg
# ボルズィ錠 10mg

## CTD 第 2 部

## 2.7.3 臨床的有効性

大正製薬株式会社

# 目次

2.7.3 臨床的有効性 ..... 7
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 7
2.7.3.1.1 本剤の有効性を評価した臨床試験 ..... 7
2.7.3.1.2 試験デザイン ..... 7
2.7.3.1.3 対象被験者並びに主な選択、除外基準 ..... 11
2.7.3.1.4 有効性評価 ..... 12
2.7.3.1.5 統計解析 ..... 16
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 19
2.7.3.2.1 前期第II相試験（201 試験） ..... 19
2.7.3.2.2 後期第II相試験（203 試験） ..... 19
2.7.3.2.3 第III相試験（301 試験） ..... 20
2.7.3.2.4 長期投与試験（302 試験） ..... 20
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 21
2.7.3.3.1 試験対象集団 ..... 21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 24
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 63
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 74
2.7.3.4.1 第III相試験の用量選択 ..... 74
2.7.3.4.2 用法及び用量（案）の設定根拠 ..... 75
2.7.3.5 効果の持続・耐薬性 ..... 76
2.7.3.5.1 入眠効果（sSL） ..... 76
2.7.3.5.2 睡眠維持効果（sSE） ..... 78
2.7.3.5.3 日中の機能改善効果 ..... 80
2.7.3.6 参考文献 ..... 81
2.7.3.7 付録 ..... 82

# 表

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験一覧 ..... 7
表 2.7.3-2 主な組入れ基準（201、203、301 及び 302 試験） ..... 12
表 2.7.3-3 有効性評価項目（201、203、301 及び 302 試験） ..... 13
表 2.7.3-4 睡眠の質問票及び睡眠日誌に関する評価項目の定義 ..... 14
表 2.7.3-5 終夜 PSG に関する評価項目の定義 ..... 14
表 2.7.3-6 301 試験の検定手順 ..... 18
表 2.7.3-7 301 試験におけるレスポンダーの定義 ..... 18
表 2.7.3-8 被験者の内訳（201 試験） ..... 21

表 2.7.3-9 被験者の内訳（203 試験）.....21
表 2.7.3-10 被験者の内訳（301 試験）.....22
表 2.7.3-11 被験者の内訳（302 試験）.....23
表 2.7.3-12 被験者背景（FAS）（201、203、301 及び 302 試験）.....24
表 2.7.3-13 単回及び 2 週間投与時の sSL（FAS）（301、203 及び 201 試験）.....26
表 2.7.3-14 2 週間投与時の sSL のレスポンダーの割合（FAS）（301 試験）.....27
表 2.7.3-15 長期投与時の sSL（FAS）（302 試験）.....28
表 2.7.3-16 単回及び 2 週間投与時の LPS（FAS）（201 及び 203 試験）.....29
表 2.7.3-17 2 週間投与時の sSE（FAS）（301 及び 203 試験）.....31
表 2.7.3-18 2 週間投与時の sSE のレスポンダーの割合（FAS）（301 試験）.....32
表 2.7.3-19 長期投与時の sSE（FAS）（302 試験）.....32
表 2.7.3-20 単回及び 2 週間投与時の sTST（FAS）（201、203 及び 301 試験）.....34
表 2.7.3-21 2 週間投与時の sTST のレスポンダーの割合（FAS）（301 試験）.....35
表 2.7.3-22 長期投与時の sTST（FAS）（302 試験）.....36
表 2.7.3-23 単回及び 2 週間投与時の sWASO（FAS）（201、203 及び 301 試験）.....37
表 2.7.3-24 長期投与時の sWASO（FAS）（302 試験）.....38
表 2.7.3-25 単回及び 2 週間投与時の SE（FAS）（201 及び 203 試験）.....40
表 2.7.3-26 単回及び 2 週間投与時の TST（FAS）（201 及び 203 試験）.....41
表 2.7.3-27 単回及び 2 週間投与時の WASO（FAS）（201 及び 203 試験）.....43
表 2.7.3-28 2 週間投与時の ISI（FAS）（203 及び 301 試験）.....45
表 2.7.3-29 2 週間投与時の ISI（総スコア）のレスポンダーの割合（FAS）（301 試験）.....46
表 2.7.3-30 長期投与時の ISI（FAS）（302 試験）.....46
表 2.7.3-31 2 週間投与時の SDS（総スコア）（FAS）（203 及び 301 試験）.....47
表 2.7.3-32 長期投与時の SDS（総スコア）（FAS）（302 試験）.....48
表 2.7.3-33 2 週間投与時の FSS（総スコア）（FAS）（301 試験）.....48
表 2.7.3-34 長期投与時の FSS（総スコア）（FAS）（302 試験）.....49
表 2.7.3-35 2 週間投与時の SF-12（NBS）（FAS）（301 試験）.....50
表 2.7.3-36 長期投与時の SF-12（NBS）（FAS）（302 試験）.....52
表 2.7.3-37 単回及び 2 週間投与時の LSEQ（FAS）（201、203 及び 301 試験）.....56
表 2.7.3-38 長期投与時の LSEQ（FAS）（302 試験）.....60
表 2.7.3-39 2 週間投与時の CGI-I（FAS）（301 試験）.....61
表 2.7.3-40 2 週間投与時の CGI-S（FAS）（301 試験）.....62
表 2.7.3-41 長期投与時の CGI-I（FAS）（302 試験）.....62
表 2.7.3-42 長期投与時の CGI-S（FAS）（302 試験）.....62
表 2.7.3-43 年齢区分別の sSL（FAS）（301 及び 302 試験）.....63
表 2.7.3-44 年齢区分別の sSE（FAS）（301 及び 302 試験）.....64
表 2.7.3-45 性別の sSL（FAS）（203、301 及び 302 試験）.....65

表 2.7.3-46 性別の LPS（FAS）（201 試験）.....65
表 2.7.3-47 性別の sSE（FAS）（203、301 及び 302 試験）.....66
表 2.7.3-48 性別の WASO（FAS）（201 試験）.....66
表 2.7.3-49 BMI 別の sSL（FAS）（203、301 及び 302 試験）.....67
表 2.7.3-50 BMI 別の LPS（FAS）（201 試験）.....67
表 2.7.3-51 BMI 別の sSE（FAS）（203、301 及び 302 試験）.....68
表 2.7.3-52 BMI 別の WASO（FAS）（201 試験）.....68
表 2.7.3-53 ISI（総スコア）別の sSL（FAS）（203、301 及び 302 試験）.....69
表 2.7.3-54 ISI（総スコア）別の LPS（FAS）（201 試験）.....70
表 2.7.3-55 ISI（総スコア）別の sSE（FAS）（203、301 及び 302 試験）.....71
表 2.7.3-56 ISI（総スコア）別の WASO（FAS）（201 試験）.....71
表 2.7.3-57 併存疾患と定義（302 試験）.....72
表 2.7.3-58 併存疾患の内訳（安全性解析集団）（302 試験）.....72
表 2.7.3-59 併存疾患有無別の sSL（FAS）（302 試験）.....73
表 2.7.3-60 併存疾患有無別の sSE（FAS）（302 試験）.....73
表 2.7.3-61 長期投与時の各評価時期の sSL（FAS）（302 試験）.....77
表 2.7.3-62 長期投与時の各評価時期の sSE（FAS）（302 試験）.....79
表 2.7.3-付録-1 中程度の CYP3A 阻害薬併用被験者の各評価時期の有効性（302 試験）.....82
表 2.7.3-付録-2 不安障害として集計する基本語.....83

## 図

図 2.7.3-1 試験デザイン（201 試験）.....8
図 2.7.3-2 試験デザイン（203 試験）.....9
図 2.7.3-3 試験デザイン（301 試験）.....10
図 2.7.3-4 試験デザイン（302 試験）.....10
図 2.7.3-5 長期投与時の sSL の推移（FAS）（302 試験）.....77
図 2.7.3-6 長期投与時の sSL のベースラインからの変化量の推移（FAS）（302 試験）.....78
図 2.7.3-7 長期投与時の sSE の推移（FAS）（302 試験）.....79
図 2.7.3-8 長期投与時の sSE のベースラインからの変化量の推移（FAS）（302 試験）.....80

# 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） |
|---|---|---|
| AFS | awakening from sleep | 目覚め方 |
| BFW | behavior following wakefulness | 目覚めたときの気分 |
| BMI | body mass index | 体格指数［体重 (kg)／身長 (m) $^2$］ |
| 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 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| 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 |
| 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 |
| GTS | getting to sleep | 寝つき |
| HLT | high level terms | MedDRA の高位語 |
| ISI | Insomnia Severity Index | 不眠重症度質問票 |
| 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 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | MedDRA terminology bundled with Japanese translation | ICH 国際医薬用語集　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 |
| NAW | number of awakenings | 中途覚醒回数 |
| NBS | norm-based scoring | 国民標準値に基づく得点 |
| PPS | per protocol set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PSG | polysomnography | 睡眠ポリグラフ検査 |
| PT | preferred term | MedDRA の基本語 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| QOS | quality of sleep | 睡眠の質 |
| RL | REM latency | レム睡眠潜時 |
| SD | standard deviation | 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 |
| $SpO_2$ | 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 |
| TRT | total recording time | 総記録時間 |
| 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 |
|---|---|
| 終了時 | 治験薬（201、203 及び 301 試験では、治療期の治験薬）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。 |
| PQ コホート | 203 試験で終夜 PSG を実施するコホート |
| Q コホート | 203 試験で終夜 PSG を実施しないコホート |

# 2.7.3 臨床的有効性

## 2.7.3.1 背景及び概観

### 2.7.3.1.1 本剤の有効性を評価した臨床試験

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 2.7.3-1）。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 2.7.3-1 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 | 用量 | 主な有効性評価項目 | 投与期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 201 | 用量反応性の探索的評価 | 24 例<br>5 mg 群：23 例<br>10 mg 群：23 例<br>30 mg 群：24 例<br>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 | 5、10、30 mg 及びプラセボ | 終夜 PSG による LPS 及び WASO | 単回 | 5.3.5.1-1 |
| 203 | 用量反応性の探索的評価 | 178 例<br>2.5 mg 群：44 例<br>5 mg 群：45 例<br>10 mg 群：44 例<br>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 | 2.5、5、10 mg 又はプラセボ | 睡眠日誌による sSL | 2 週間 | 5.3.5.1-2 |
| 301 | プラセボに対する優越性の検証 | 589 例<br>5 mg 群：196 例<br>10 mg 群：197 例<br>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 | 5、10 mg 又はプラセボ | 睡眠日誌による sSL、sSE | 2 週間 | 5.3.5.1-3 |
| 302 | 長期投与時の安全性及び有効性評価 | 367 例<br>5 mg 群：184 例<br>10 mg 群：183 例 | 多施設共同、無作為化、非盲検、長期投与試験 | 5 又は 10 mg[a)] | 睡眠日誌による sSL、sSE | 26 週間 | 5.3.5.2-1 |
| | | | | | | 52 週間 | 5.3.5.2-2 |

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

### 2.7.3.1.2 試験デザイン

#### 2.7.3.1.2.1 前期第Ⅱ相試験（201 試験）

201 試験の試験デザインを図 2.7.3-1 に示す。本治験は、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。被験者間のデータのばらつきを可能な限り少なくすることを目的に、クロスオーバーとした。「「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（平成 23 年 12 月 13 日、薬食審査発 1213 第 1 号）」（以下、睡眠薬臨床評価ガイドライ

ン）を参考に、対照群にプラセボを設定し、二重盲検で治験薬を投与した。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。

本治験は、観察期（単盲検）及び治療期（二重盲検）で構成され、治療期には第Ⅰ～Ⅳ期を設けた。観察期では、2 夜連続で終夜 PSG（主に終夜 PSG 検査環境への馴化を目的とした順応夜及びベースラインデータの取得を目的とした基準夜）を実施し、プラセボ効果が認められた症例を除外するため、基準夜にプラセボを単盲検で単回投与した。スクリーニングで適格と判定された被験者を 4 つの組（組は薬剤を投与する順番を示す）に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。治療期第Ⅰ～Ⅳ期では、本剤 5、10、30 mg 又はプラセボをそれぞれ二重盲検で単回投与し、各期で 1 泊 2 日の終夜 PSG（治験薬投与後データの取得を目的とした試験夜）を実施した。各期の治験薬の投与は前期の治験薬投与から 2 日間以上空けて実施した。事後検査は、治療期第Ⅳ期の治験薬投与から 2 日間以上空けて実施した。

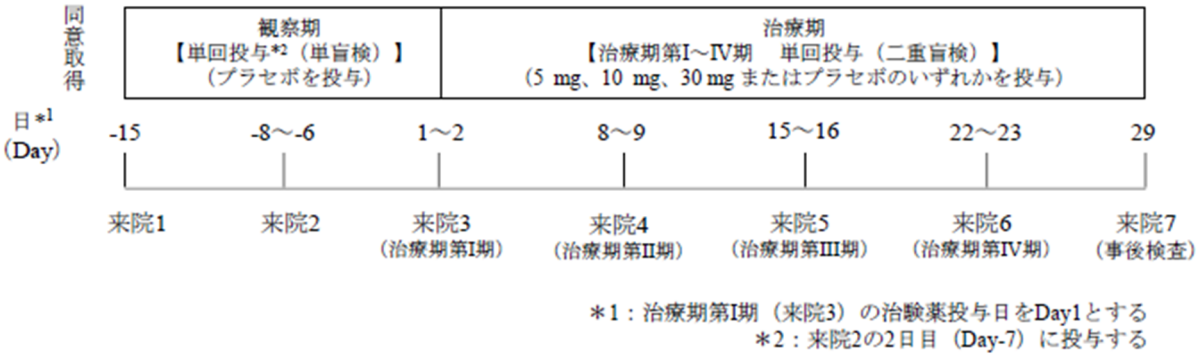



**図 2.7.3-1　試験デザイン（201 試験）**

（引用元：総括報告書 図 9-1）

#### 2.7.3.1.2.2　後期第Ⅱ相試験（203 試験）

203 試験の試験デザインを図 2.7.3-2 に示す。本治験は、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。睡眠薬臨床評価ガイドラインを参考に、プラセボ対照二重盲検で 2 週間投与した。

本治験は、観察期（単盲検）と治療期（二重盲検及び単盲検）で構成された。プラセボ反応例を除外するため観察期にプラセボを単盲検で 2 週間反復投与し、スクリーニングで適格と判定された被験者を本剤 2.5、5、10 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。治療期では、本剤又はプラセボを二重盲検で 2 週間反復投与した後、プラセボを単盲検で 1 週間投与した。治療期（単盲検）では、本剤投与終了後の安全性、反跳性不眠、離脱症状及び依存性を評価した。なお、本治験では安全性評価として本剤反復投与時の睡眠構造への影響を検討するため、一部の被験者で終夜 PSG を実施することとし、終夜 PSG を実施しない Q コホート及び終夜 PSG を実施する PQ コホートの 2 コホートを設定した。

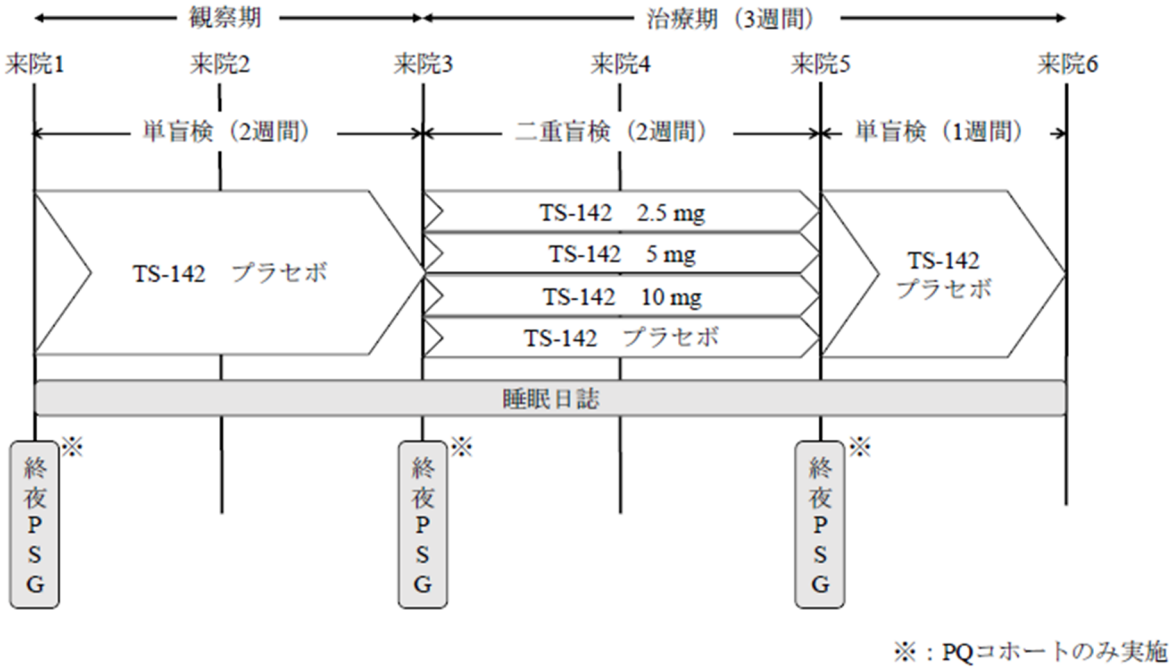



図 2.7.3-2 試験デザイン（203 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

#### 2.7.3.1.2.3 第Ⅲ相試験（301 試験）

301 試験の試験デザインを図 2.7.3-3 に示す。本治験は、プラセボに対する本剤の優越性の検証を目的に、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。203 試験と同様に、睡眠薬臨床評価ガイドラインを参考として、プラセボ対照二重盲検で投与期間を 2 週間と設定した。

本治験は、観察期（単盲検）と治療期（二重盲検及び単盲検）で構成された。プラセボ反応例を除外するため観察期にプラセボを単盲検で 2 週間反復投与し、スクリーニングで適格と判定された被験者を本剤 5、10 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比となるよう動的に割り付けた。治療期では、本剤又はプラセボを二重盲検で 2 週間反復投与した後、プラセボを単盲検で 1 週間投与した。治療期（単盲検）では、本剤投与終了後の安全性、反跳性不眠、離脱症状及び依存性を評価した。

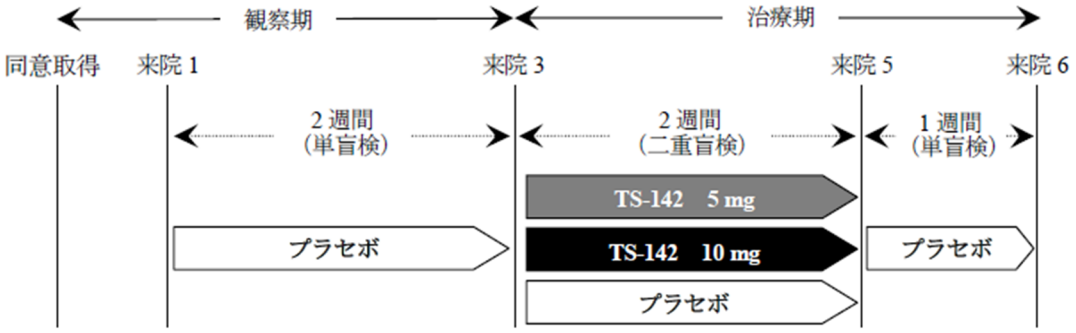



図 2.7.3-3 試験デザイン（301 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

### 2.7.3.1.2.4 長期投与試験（302 試験）

302 試験の試験デザインを図 2.7.3-4 に示す。本治験は、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的に、多施設共同無作為化非盲検試験とした。睡眠薬臨床評価ガイドラインを参考に、プラセボ対照は設定せず非盲検とした。投与期間は、睡眠薬臨床評価ガイドライン及び「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）」（以下、長期投与ガイドライン）を参考に、26 又は 52 週間とした。

本治験は、観察期と治療期（非盲検及び単盲検）で構成された。スクリーニングで適格と判定された被験者を本剤 5 又は 10 mg 群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けたのち、治療期 1 では非盲検で 26 週間反復投与した。その後、治療期 2 に移行しない被験者は、本剤投与終了後の安全性、反跳性不眠、離脱症状及び依存性を評価するため、プラセボを単盲検で 1 週間反復投与した。また、治療期 2 では、治療期 1 を完了した一部の被験者を対象に、非盲検で治療期 1 と同じ用量を更に 26 週間反復投与後、単盲検でプラセボを 1 週間反復投与した。

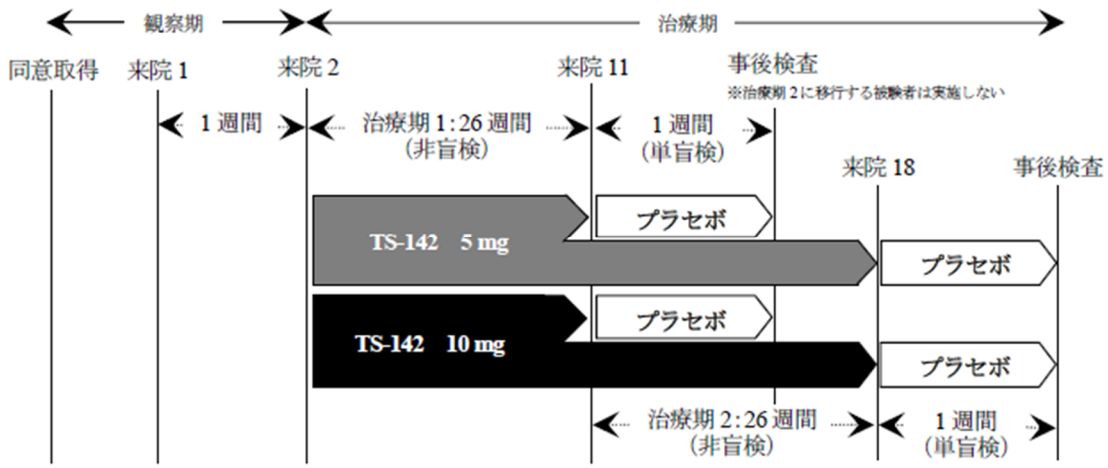



図 2.7.3-4 試験デザイン（302 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

#### 2.7.3.1.3 対象被験者並びに主な選択、除外基準

##### 2.7.3.1.3.1 対象被験者

本剤の有効性を評価した 201、203、301 及び 302 試験の 4 試験はいずれも、精神疾患の国際的な診断基準である DSM-5[1]の不眠障害の診断基準に合致する患者を対象被験者とした。

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）及び高齢者間で有効性及び安全性に差がないか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を、健康高齢者を対象とした臨床薬理試験（202 試験）で評価したところ、薬物動態は健康成人及び健康高齢者間で大きな違いは認められず、安全性も大きな問題が認められなかった。201 試験は 202 試験よりも早期に実施したため、20 歳以上 65 歳未満の非高齢者のみを対象としたものの、202 試験より後に実施した 203、301 及び 302 試験では、非高齢者に加えて 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にて、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る一方で、長期投与試験では原発性不眠症患者の他に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、原発性不眠症の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。ただし、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、不眠と併存疾患がある場合、2 つの状態の因果関係を明らかにする必要はない、とされている。このため、302 試験では不眠の症状が他の疾患が原因か否かで原発性と二次性を区別するのではなく、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）を併存する患者をいわゆる二次性不眠症とし、このような患者も組み入れることとした。

##### 2.7.3.1.3.2 主な組入れ基準

各試験の主な選択、除外基準を表 2.7.3-2 に示す（各試験の選択、除外基準の詳細は、総括報告書を参照）。各試験の有効性評価項目を適切に評価するため、観察期の検査結果をもとにした選択基準を設定した。

201 試験では、不眠症状に対する客観的評価を主目的としていたため、選択基準として順応夜の終夜 PSG の LPS が 15 分以上かつ WASO が 45 分以上、基準夜の終夜 PSG の LPS が 20 分以上かつ WASO が 60 分以上を設定した。

203 試験では、不眠症状に対する主観的評価を主目的としていたため、選択基準として睡眠日誌の sSL が 30 分以上の日が週 4 日以上、sTST が 6.5 時間未満の日が週 4 日以上を設定した。なお、本試験では一部の被験者で終夜 PSG を実施したが、終夜 PSG の主目的は反復投与時の睡眠構造への影響を検討する安全性の評価であったため、観察期に終夜 PSG に関する組入れ基準は設定しなかった。

301 試験は、203 試験と同様に不眠症状に対する主観的評価を主目的としていたため、睡眠日誌に関して 203 試験と同一の選択基準を設定した。

302 試験は、本剤の長期投与時の安全性評価が主な目的であったため、観察期の睡眠日誌の基準を、203 及び 301 試験の基準から一部変更し、DSM-5 の診断基準を参考に sSL 又は sWASO が 30 分以上の日が週 3 日以上を設定した。

**表 2.7.3-2　主な組入れ基準（201、203、301 及び 302 試験）**

| 試験 | 睡眠日誌 | 終夜 PSG |
|---|---|---|
| 201 | - | 順応夜：<br>LPS≧15 分　かつ<br>WASO≧45 分<br><br>基準夜：<br>LPS≧20 分　かつ<br>WASO≧60 分 |
| 203 | ・sSL が 30 分以上の日が週 4 日以上<br>・sTST が 6.5 時間未満の日が週 4 日以上<br>・就床時間が 6.5～9 時間の日が週 4 日以上<br>・就床時刻が 21～1 時の日が週 4 日以上 | - |
| 301 | ・sSL が 30 分以上の日が週 4 日以上<br>・sTST が 6.5 時間未満の日が週 4 日以上<br>・就床時間が 6.5～9 時間の日が週 4 日以上<br>・就床時刻が 21～1 時の日が週 4 日以上 | - |
| 302 | ・sSL 又は sWASO が 30 分以上の日が週 3 日以上<br>・就床時間が 6.5～9 時間の日が週 3 日以上<br>・就床時刻が 21～1 時の日が週 3 日以上 | - |

-：基準なし

### 2.7.3.1.4　有効性評価

#### 2.7.3.1.4.1　各試験の有効性評価項目

各試験で用いた有効性評価項目を表 2.7.3-3 に示す。

睡眠薬臨床評価ガイドラインでは、不眠症治療薬の有効性評価にあたり、探索的試験では客観的評価方法で検討し、検証的試験の主要評価項目は、主観的評価方法による評価項目を設定することが必要とされている。加えて、臨床試験においては治験薬の特性やその時点ですでに得られている臨床試験成績等から入眠潜時、中途覚醒時間又は中途覚醒回数若しくは総睡眠時間等の評価変数のいずれかを主要評価項目として設定することが必要とされている。

このため、探索的試験である 201 試験の主要評価項目は、客観的評価方法である終夜 PSG の LPS 及び WASO とした。

203 試験の主要評価項目は、第Ⅲ相試験の主要評価を主観的評価項目とする計画であったこと、本剤が薬物動態学的に速やかな吸収プロファイルを示すこと及び 201 試験で入眠改善効果が示されたことを踏まえ、sSL を設定した。

検証的試験である 301 試験の主要評価項目は、203 試験の主要評価項目である sSL で用量に応じた有効性を示したことから、sSL を設定した。また、第Ⅱ相試験終了後相談での機構からの助言を踏まえ、本剤の効能効果を不眠症とするにあたり、入眠効果に加え睡眠維持効果に対する本

剤の有効性を検証するため、重要な副次評価項目として睡眠維持に関する主観的評価指標である sSE を設定した。

302 試験は長期投与時の本剤の有効性を評価するため、301 試験と同一の評価項目を有効性評価項目として設定した。

表 2.7.3-3　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-S | | | X | X |
| | | CGI-I | | | 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

### 2.7.3.1.4.2　有効性の評価方法

#### (1)　主観的評価（睡眠日誌／睡眠の質問票）

睡眠の質問票及び睡眠日誌による評価は、被験者の睡眠状態を把握することを目的に実施された。睡眠の質問票及び睡眠日誌による評価項目の定義を表 2.7.3-4 に示す。

201 試験では睡眠の質問票を用いて、終夜 PSG 後の起床時に被験者が sSL、sWASO、sNAW 及び覚醒時刻を回答した。

203、301 及び 302 試験では睡眠日誌を用いて、毎日起床後に被験者が就床時刻、起床時刻、sSL、中途覚醒の有無、sNAW 及び sWASO を回答した。

表 2.7.3-4　睡眠の質問票及び睡眠日誌に関する評価項目の定義

| 評価項目 | 定義 |
|---|---|
| sSL | 就床（夜眠ろうとして寝床についた時）から入眠までにかかった時間（分） |
| sWASO | 入眠から起床時刻（朝起きようとして離床した時刻）までに目覚めた時間の合計（分） |
| sTST | 就床時間［就床から起床までの時間（分）］内で眠っていた時間の合計（分）<br>＝就床時間-sSL-sWASO |
| sSE | 就床時間における総睡眠時間の割合（%）<br>＝sTST／就床時間×100 |
| sNAW | 入眠から起床時刻までに目覚めた回数（回） |

### (2)　客観的評価（終夜 PSG）

終夜 PSG は、脳波、眼球運動及びオトガイ筋筋電図を基本とし、呼吸曲線、心電図、$SpO_2$、前脛骨筋筋電図、いびき、体位、体動及び体温などの生体現象を同時に記録することにより、終夜における睡眠深度及び経過、睡眠時異常行動、睡眠中の呼吸及び循環の生理現象を総合的かつ客観的に評価するための検査であり、睡眠障害の診断や治療効果判定に用いられる[2]。終夜 PSG に関する評価項目の定義を表 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-5　終夜 PSG に関する評価項目の定義

| 評価項目 | 定義 |
|---|---|
| LPS | 消灯から最初の 20 エポック [a)] 以上連続した非覚醒状態（Stage N1、N2、N3 又は R が 10 分以上連続した状態：持続睡眠）の開始までの時間（分）<br>持続睡眠による入眠が認められなかった場合、LPS＝TRT[b)]とした。 |
| WASO | 持続睡眠による入眠から点灯までの覚醒時間（分）<br>覚醒は Stage W のエポックとした。<br>持続睡眠による入眠が認められなかった場合、WASO は欠測とした。 |
| NAW | 持続睡眠による入眠から点灯までの終夜 PSG により記録された 2 エポック以上連続した覚醒エポック（回）<br>2 つの覚醒の間には、Stage N2、N3 又は R のいずれかがなくてはならない。間が Stage N1 のみである場合は、1 つの覚醒とした。 |
| TST | TRT[b)] 内の Stage N1、N2、N3 及び R の合計時間（分） |
| SE | TRT [b)] における総睡眠時間の割合（%）<br>＝TST/TRT×100 |
| 各 Sleep stage の出現率 | 各 Sleep stage（Stage N1、N2、N3 又は R）の TST に対する割合（%） |
| RL | 入眠 [c)] から最初の Stage R までの時間（分）<br>入眠が認められなかった場合、RL は欠測とした。<br>入眠後 Stage R が認められなかった場合、入眠から点灯までの時間とした。 |

a)：1 エポック 30 秒とした。
b)：消灯から点灯までの時間（分）
c)：以下のいずれか最も早い時点とした。
・消灯から 3 連続した Stage N1 の最初のエポックの出現時点
・Stage N2、N3 又は R の最初のエポックの出現時点
・Stage N1 に続いて Stage N2、N3 又は R が出現した場合、Stage N1 の始まりのエポックの出現時点

### (3)　日中の機能改善効果に関する評価

不眠症では、不眠症状とともに日中の機能の障害が認められることから、睡眠薬臨床評価ガイドラインでは、不眠症状に加えて日中の機能の障害に対する有効性を評価することが必要とされ

ている。このため、本剤では日中の機能を評価することを目的に、ISI、SDS、FSS 及び SF-12 を用いた。

1） ISI

ISI は、自身の不眠症状に対する認識を評価する 7 項目の自己評価尺度である[3]。1：入眠困難、2：中途覚醒、3：早朝覚醒、4：睡眠パターンへの満足度、5：日中の機能への影響、6：生活の質への影響、7：睡眠の問題に関連する苦痛や懸念の程度を評価する項目（各項目 0～4 点）を、被験者が回答した。スコアが低いほどより不眠症状が軽いことを示している。

2） SDS

SDS は、自身の機能障害を評価する自己評価尺度である[4]。仕事及び学業、社会生活、家庭生活に関連する機能障害を評価する 3 項目（各項目 0～10 のリッカートスケール）を、被験者が回答した。スコアが低いほど機能障害度が低い状態を示している。

3） FSS

FSS は、自身の疲労の重症度や活動・生活への影響を評価する自己評価尺度である[5]。疲労、その重症度及び特定の活動に与える影響を評価する 9 項目（各項目 1～7 点）を被験者が回答した。スコアが低いほど疲労度が低い状態を示している。

4） SF-12

SF-12 は、自身の健康状態に関連する QOL を評価する自己評価尺度である[6]。12 項目の質問に被験者が回答し、その結果から 8 つの下位尺度である身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康についてそれぞれ 0～100 得点及び国民標準値に基づく得点（NBS）を算出した。スコアが高いほど QOL が良い状態を示している。

### (4) 睡眠の質と目覚めの評価

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主観的に評価する VAS であり、催眠鎮静薬や向精神薬等を使用した際の睡眠の変化を評価するために用いられている[7]。10 個の質問から構成され、被験者自身が VAS（0～100 mm、50 mm（線上の中央）が「普段と変わらない」）を用いて各質問に回答した。10 の質問は、寝つき（GTS：質問 1～3）、睡眠の質（QOS：質問 4 及び 5）、目覚め方（AFS：質問 6 及び 7）及び目覚めたときの気分（BFW：質問 8～10）の 4 つのカテゴリーに分類され、各カテゴリーのスコアは、該当する質問のスコアの平均として算出した。なお、本剤の評価ではスコアが低下するほど症状が改善したことを示している。

### (5) 効果に対する印象

医師による主観的評価を目的として CGI-S 及び CGI-I を用いた。

1） CGI-S

CGI-S は、医師が評価対象者の疾患の重症度を評価するための評価尺度であり、被験者の精神疾患重症度を 7 段階で評価した。スコアが低いほど重症度が低い状態を示している。

2） CGI-I

CGI-I は、医師が評価対象者の疾患の経時的変化を評価する評価尺度であり、投与開始時と比較した各評価時点の被験者の状態を 7 段階で評価した。4 点は改善度が不変、1～3 点はスコアが低いほど被験者の状態がより改善し、5～7 点はスコアが高いほど被験者の状態がより悪化していることを示している。

### 2.7.3.1.5 統計解析

有効性を評価した 201、203、301 及び 302 試験について、目標被験者数の設定根拠、解析対象集団及び主な有効性解析方法を以下に示す。

#### 2.7.3.1.5.1 前期第Ⅱ相試験（201 試験）

**(1) 目標被験者数の設定根拠**

有効性及び安全性の検討が可能な例数として各群の治験薬投与例数を 32 例に設定した。

**(2) 解析対象集団**

有効性評価では FAS を主要な解析対象集団とし、PPS を副次的な解析対象集団とした。FAS は、治療期に治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に有効性評価項目の測定又は観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団と定義した。PPS は、選択及び除外基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書の規定を遵守し、主要評価項目の測定又は観察値が利用可能な被験者を対象とした集団と定義した。FAS 及び PPS のいずれも、「症例及びデータの取扱い基準」に従って不採用となった被験者は、解析対象集団から除いた。

**(3) 主な有効性解析方法**

主要及び副次評価項目いずれも、各評価時期の値について、薬剤群別に基本統計量を算出した。また、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、プラセボ投与時との差（最小二乗平均）及び信頼区間を薬剤群別に算出した。さらに、各評価時期の値について、上記モデルに基づき、対比係数を用いて用量反応性を検討した。なお、データが欠測あるいは不採用となった場合、補完は行わず、集計又は解析から除いた。有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）、信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。本治験は本剤の有効性を探索的に検討する試験であったことから、多群、多項目及び多時点による多重性の調整は実施しなかった。

#### 2.7.3.1.5.2 後期第Ⅱ相試験（203 試験）

**(1) 目標被験者数の設定根拠**

有効性及び安全性の検討が可能な例数として各群の治験薬投与例数を 40 例（Q コホート：20 例以上、PQ コホート：10 例以上）、合計 160 例とした。

**(2) 解析対象集団**

有効性評価では FAS を主要な解析対象集団とし、PPS を副次的な解析対象集団とした。FAS は、治療期（二重盲検）に治験薬が 1 回でも投与され、有効性評価項目の測定又は観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団と定義した。PPS は、選択及び除外基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書の規定を遵守し、主要評価項目の測定又は観

察値が利用可能な被験者を対象とした集団と定義した。FAS 及び PPS いずれも、「症例及びデータの取扱い基準」に従って不採用となった被験者は、解析対象集団から除いた。

**(3) 主な有効性解析方法**

主要、副次及び探索的評価項目のいずれも、ベースライン、各評価時期及び終了時の値並びに変化量について、薬剤群別に基本統計量を算出した。また、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適用して群間比較を行い、変化量及び群間差の信頼区間（最小二乗平均に基づく点推定値を含む）を算出した。さらに、終了時の変化量について、ベースラインを共変量としたモデルと対比係数を用い、用量反応性について検討した。なお、ベースライン及び各評価時期のデータが欠測あるいは不採用となった場合、特に定める場合を除いて補完は行わず、集計又は解析から除いた。終了時のデータが欠測あるいは不採用となった場合、FAS ではベースラインより後に測定又は観察されたデータで治療期（単盲検）の調査及び追跡調査を除く最も遅い評価時期のものを採用したが（LOCF 法）、該当するデータがない場合、特に定める場合を除き、集計又は解析から除いた。有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）、信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。本治験は本剤の有効性を探索的に検討する試験であったことから、多群、多項目及び多時点による多重性の調整は実施しなかった。

### 2.7.3.1.5.3 第Ⅲ相試験（301 試験）

**(1) 目標被験者数の設定根拠**

203 試験の結果を踏まえ、ベースラインを共変量、薬剤群、評価時点、薬剤群と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM によって算出した最小二乗平均値差及び 2 週時の分散から、例数設計に用いる sSL（2 週時のベースラインからの変化量）のプラセボ群との平均値差及び標準偏差を 5 mg 群で-6.1 及び 16.8 分、10 mg 群で-9.3 及び 16.8 分、sSE（2 週時のベースラインからの変化量）のプラセボ群との平均値差及び標準偏差を 5 mg 群で 2.32 及び 7.63%、10 mg 群で 2.99 及び 7.63%と設定した。上記条件で有意水準両側 5%、検出力 80%とし、sSL 及び sSE について 5 及び 10 mg 群の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算出したところ、各群 171 例となった（割付比 1：1：1）。さらに投与開始後の中止などの発生を考慮し、投与開始例を各群 180 例と設定した。

**(2) 解析対象集団**

有効性評価では FAS を主要な解析対象集団とし、PPS を副次的な解析対象集団とした。FAS 及び PPS の定義は、203 試験と同様とした（2.7.3.1.5.2(2)項）。「症例及びデータの取扱い基準」に従って不採用となった被験者は、FAS 及び PPS から除いた。

**(3) 主要な仮説**

プラセボ群、10 及び 5 mg 群の 2 週時における主要評価項目の変化量の母平均をそれぞれ $\mu_{MP}$、$\mu_{MH}$ 及び $\mu_{ML}$、重要な副次評価項目の変化量の母平均をそれぞれ $\mu_{SP}$、$\mu_{SH}$ 及び $\mu_{SL}$ とし、帰無仮説と対立仮説を表 2.7.3-6 に示すとおりとし、1 から順に検定することとした。なお、有意差が認められなかった場合、それ以降の検定結果は検証の対象としないこととした。

表 2.7.3-6　301 試験の検定手順

| | 帰無仮説 | 対立仮説 |
|---|---|---|
| 1 | $\mu_{MH} = \mu_{MP}$ | $\mu_{MH} \neq \mu_{MP}$ |
| 2 | $\mu_{ML} = \mu_{MP}$ | $\mu_{ML} \neq \mu_{MP}$ |
| 3 | $\mu_{SH} = \mu_{SP}$ | $\mu_{SH} \neq \mu_{SP}$ |
| 4 | $\mu_{SL} = \mu_{SP}$ | $\mu_{SL} \neq \mu_{SP}$ |

**(4)　主な有効性解析方法**

主要及び副次評価項目いずれも、ベースライン、各評価時期及び終了時の値並びに変化量について、薬剤群別に基本統計量を算出した。また、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 解析を実施した。評価時期別に変化量及び群間差の信頼区間（最小二乗平均に基づく点推定値を含む）を算出し、主要な比較は 2 週時の群間比較とした。さらに、sSL、sSE、sTST 及び ISI のレスポンダーの割合について、二項分布の正規近似による群間差の信頼区間（二項分布の正規近似による点推定値を含む）を算出した。レスポンダーの定義を表 2.7.3-7 に示す。なお、ベースライン及び各評価時期のデータが欠測あるいは不採用となった場合、特に定める場合を除き、補完は行わず、集計又は解析から除いた。終了時のデータが欠測あるいは不採用となった場合、FAS では開始時より後に測定又は観察されたデータで治療期（単盲検）の調査及び追跡調査を除く最も遅い評価時期のものを採用したが（LOCF 法）、該当するデータがない場合、特に定める場合を除き、集計又は解析から除いた。有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）、信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。本治験では、プラセボ群と本剤を含む群との群間比較を主要評価項目の 10 mg 群、5 mg 群、重要な副次評価項目の 10 mg 群、5 mg 群の順に行う固定順序法を用いるため、第 1 種の過誤が公称の有意水準を超えず、多群及び多項目による多重性の問題は発生しなかった。副次評価項目の解析は、主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の裏付けあるいは原因の考察を目的とするものであり、多項目による多重性の調整は実施しなかった。

表 2.7.3-7　301 試験におけるレスポンダーの定義

| 評価項目 | レスポンダーの定義 |
|---|---|
| sSL | 2 週時にベースラインから 20 分以上改善した被験者 |
| sSE | 2 週時にベースラインから 10%以上改善した被験者 |
| sTST | 2 週時にベースラインから 30 分以上改善した被験者 |
| ISI（総スコア） | 2 週時にベースラインから 6 以上改善した被験者 |

### 2.7.3.1.5.4　長期投与試験（302 試験）

**(1)　目標被験者数の設定根拠**

長期投与ガイドラインに従い、26 週間の投与完了例として合計 300 例、うち 100 例を 52 週間の投与完了例として設定した。

(2) 解析対象集団

有効性評価では FAS を解析対象集団とした。FAS は、治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に有効性評価項目の測定又は観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団と定義した。ただし、「症例及びデータの取扱い基準」に従って不採用となった被験者は、FAS から除いた。

(3) 主な有効性解析方法

ベースライン、各評価時期及び終了時の値については、薬剤群別に基本統計量を算出し、変化量については薬剤群別に基本統計量及び信頼区間を算出した。ベースライン及び各評価時期のデータが欠測あるいは不採用となった場合、特に定める場合を除き、補完は行わず、集計又は解析から除いた。終了時のデータが欠測あるいは不採用となった場合、FAS ではベースラインより後に測定又は観察されたデータで事後検査及び追跡調査を除く最も遅い評価時期のもの［終了時（治療期 1）の場合は、治療期 2 で測定又は観察されたデータを除く］を採用したが（LOCF 法）、該当するデータがない場合、特に定める場合を除き、集計又は解析から除くものとした。本治験では、検定を実施しなかったため、有意水準は設定していない。また、信頼係数は特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。本治験は、証明又は検証を目的とする試験ではなく、本剤を非盲検で長期投与した際の安全性及び有効性を検討する試験であることから、多項目及び多時点による多重性の調整は実施しなかった。

## 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.3.2.1 前期第Ⅱ相試験（201 試験）

不眠障害患者を対象とした多施設共同無作為化プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー二重盲検比較試験で、5、10、30 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 4 期単回投与した際の有効性及び安全性を検討した。各群の治験薬投与例数は、5 mg 群 23 例、10 mg 群 23 例、30 mg 群 24 例及びプラセボ群 23 例であった。このうち、1 例が治験を中止し、23 例が治験を完了した。

主要評価項目である LPS のプラセボ群との差（点推定値）は、5 mg 群-42.38 分、10 mg 群-42.10 分、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。同じく主要評価項目である WASO のプラセボ群との差（点推定値）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。

### 2.7.3.2.2 後期第Ⅱ相試験（203 試験）

不眠障害患者を対象とした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で、2.5、5、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間反復投与した際の有効性及び安全性を検討した。各群の被験者の割付けはコホート（Q コホート及び PQ コホート）により層別化された。各群の治験薬割付例数は、2.5 mg 群 45 例、5 mg 群 45 例、10 mg 群 44 例及びプラセボ群 45 例であった。このうち、4 例が治験を中止し、175 例が治験を完了した。

主要評価項目である sSL の終了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）は、2.5 mg 群-3.5 分、5 mg 群-5.6 分及び 10 mg 群-9.3 分であり、10 mg 群ではプラセボ

群に対して有意に改善した。副次評価項目である sTST の終了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）は、2.5 mg 群 5.2 分、5 mg 群 7.9 分及び 10 mg 群 18.8 分であった。同じく副次評価項目である sWASO の終了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）は、2.5 mg 群-2.1 分、5 mg 群-6.8 分及び 10 mg 群-4.2 分であった。

#### 2.7.3.2.3 第Ⅲ相試験（301 試験）

不眠障害患者を対象とした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で、5、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間反復投与した際の有効性及び安全性を検討した。sSL のベースライン及び同意取得時の年齢を割付因子として、590 例がいずれかの群に割り付けられた。各群の治験薬割付例数は、5 mg 群 196 例、10 mg 群 197 例及びプラセボ群 197 例であった。このうち、7 例が治験を中止し、583 例が治験を完了した。

主要評価項目である sSL 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）は、5 mg 群-10.6 分及び 10 mg 群-10.1 分であり、プラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した。重要な副次評価項目である sSE の投与 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）は、5 mg 群 3.41%及び 10 mg 群 2.94%であり、プラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した。

以上から、主要評価項目である sSL 及び重要な副次評価項目である sSE のいずれもプラセボに対する本剤 5 及び 10 mg の優越性が検証された。

#### 2.7.3.2.4 長期投与試験（302 試験）

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で、5 又は 10 mg を 1 日 1 回 26 又は 52 週間投与した際の安全性及び有効性を検討した。301 試験の参加実績の有無及び同意取得時の年齢を割付因子として、367 例がいずれかの群に割り付けられた。各群の治験薬割付例数は、5 mg 群 184 例及び 10 mg 群 183 例であった。このうち、治療期 1 では 38 例が治験を中止し、329 例が治療期 1 を完了した。治療期 1 完了例のうち、131 例が治療期 2 に移行し、そのうち 8 例が治験を中止し、123 例が治療期 2 を完了した。

有効性評価項目のうち、sSL のベースラインからの変化量（平均値）は、26 週時では 5 mg 群-31.2 分及び 10 mg 群-38.9 分、52 週時では 5 mg 群-31.8 分及び 10 mg 群-44.0 分であり、いずれの用量群でもベースラインと比較して改善した。sSE のベースラインからの変化量（平均値）は、26 週時では 5 mg 群 14.07%及び 10 mg 群 17.63%、52 週時では 5 mg 群 15.56%及び 10 mg 群 20.40%であり、いずれもベースラインと比較して改善した。

## 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.3.3.1 試験対象集団

#### 2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

**(1) 前期第Ⅱ相試験（201 試験）**

治験薬（5、10、30 mg 及びプラセボ）の投与順序を示した 4 つの組のいずれかに 24 例が無作為に割り付けられた。全例に治験薬が 1 回以上投与されたため、全例（24 例）を FAS とした。このうち、1 例が治験を中止し、23 例が治験を完了した。中止理由は、「治験実施計画書違反」であった。

表 2.7.3-8 被験者の内訳（201 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg | 30 mg |
|---|---|---|---|---|
| **治験薬投与例数** | **23** | **23** | **23** | **24** |
| 完了例 | 23（100.0） | 23（100.0） | 23（100.0） | 23（95.8） |
| 中止例 | 0（0.0） | 0（0.0） | 0（0.0） | 1（4.2） |
| 中止理由 | | | | |
| 治験実施計画書違反 | | | | 1 |

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 11-3）

**(2) 後期第Ⅱ相試験（203 試験）**

179 例が 2.5、5、10 mg 又はプラセボのいずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬投与前に 1 例が治験を中止した。治験薬が 1 回以上投与された計 178 例を FAS とした。このうち、3 例が治験を中止し、175 例が治験を完了した。

治験を中止した 4 例の中止理由の内訳は、「治験実施計画書違反」、「被験者による申し出」、「追跡不能」、「その他」が各 1 例であった。

表 2.7.3-9 被験者の内訳（203 試験）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|
| **治験薬割付例数** | **45** | **45** | **45** | **44** | **179** |
| 完了例 | 45（100.0） | 43（95.6） | 44（97.8） | 43（97.7） | 175（97.8） |
| 中止例 | 0（0.0） | 2（4.4） | 1（2.2） | 1（2.3） | 4（2.2） |
| 中止理由 | | | | | |
| 治験実施計画書違反 | | 1 | | | 1 |
| 被験者による申し出 | | | | 1 | 1 |
| 追跡不能 | | 1 | | | 1 |
| その他 | | | 1 | | 1 |

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 10-2）

**(3) 第Ⅲ相試験（301 試験）**

590 例が 5、10 mg 又はプラセボのいずれかの群に無作為に割り付けられ、治験薬投与前に 1 例が治験を中止した。治験薬が 1 回以上投与された計 589 例を FAS とした。このうち、6 例が治験を中止し、583 例が治験を完了した。

治験を中止した 7 例の中止理由の内訳は、「治験実施計画書違反」、「有害事象」、「被験者による申し出」、「追跡不能」が各 1 例及び「その他」が 3 例であった。

表 2.7.3-10 被験者の内訳（301 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| **治験薬割付例数** | **197** | **196** | **197** | **590** |
| 完了例 | 193 (98.0) | 195 (99.5) | 195 (99.0) | 583 (98.8) |
| 中止例 | 4 (2.0) | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 7 (1.2) |
| 中止理由 | | | | |
| 治験実施計画書違反 | 1 | | | 1 |
| 有害事象 | 1 | | | 1 |
| 被験者による申し出 | 1 | | | 1 |
| 追跡不能 | | 1 | | 1 |
| その他 | 1 | | 2 | 3 |

例 (%)

（引用元：総括報告書 表 10-2）

### (4) 長期投与試験（302 試験）

367 例が 5 又は 10 mg のいずれかの群に無作為に割り付けられた。全例に 1 回以上治験薬が投与されたため、全例を FAS とした。このうち、329 例が治療期 1 を完了し、38 例が治験を中止した。治験を中止した 38 例の中止理由の内訳は、「治験実施計画書違反」3 例、「有害事象」6 例、「被験者による申し出」16 例、「妊娠」3 例及び「その他」10 例であった。

治療期 1 完了例のうち、131 例が治療期 2 に移行した。このうち、123 例が治療期 2 を完了し、8 例が治験を中止した。治療期 2 で治験を中止した 8 例の中止理由の内訳は、「有害事象」3 例、「被験者による申し出」3 例及び「その他」2 例であった。

表 2.7.3-11 被験者の内訳（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg | 合計 |
|---|---|---|---|
| **治験薬割付例数** | **184** | **183** | **367** |
| 治療期 1 | | | |
| 治療期 1 完了例 | 165 (89.7) | 164 (89.6) | 329 (89.6) |
| 治療期 1 中止例 | 19 (10.3) | 19 (10.4) | 38 (10.4) |
| 治療期 1 の中止理由 | | | |
| 治験実施計画書違反 | 2 | 1 | 3 |
| 有害事象 | 2 | 4 | 6 |
| 被験者による申し出 | 8 | 8 | 16 |
| 妊娠 | 3 | | 3 |
| その他 | 4 | 6 | 10 |
| 治療期 2 | | | |
| 治療期 2 移行例 | 63 | 68 | 131 |
| 治療期 2 完了例 | 58 (92.1) | 65 (95.6) | 123 (93.9) |
| 治療期 2 中止例 | 5 (7.9) | 3 (4.4) | 8 (6.1) |
| 治療期 2 の中止理由 | | | |
| 有害事象 | 3 | | 3 |
| 被験者による申し出 | 1 | 2 | 3 |
| その他 | 1 | 1 | 2 |

例（%）
（引用元：総括報告書 Table 15.1-2a、Table 15.1-2-2b）

### 2.7.3.3.1.2 被験者背景

201、203、301 及び 302 試験の被験者背景を表 2.7.3-12 に示す。

201 試験では、性別は男性 58.3%（14/24 例）、女性 41.7%（10/24 例）であった。年齢の平均値は 50.3 歳、体重の平均値は 61.53 kg であった。不眠障害の罹病期間の中央値は 3.00 年、ISI（総スコア）の中央値は 19.5 であった。ベースラインの sSL、sTST 及び sWASO の平均値はそれぞれ 74.8 分、301.3 分及び 104.0 分であった。

203 試験では、性別は男性 42.7%（76/178 例）、女性 57.3%（102/178 例）であった。年齢の平均値は 47.7 歳、体重の平均値は 59.67 kg であった。不眠障害の罹病期間の中央値は 5.00 年、ISI（総スコア）の中央値は 18.0 であった。ベースラインの sSL、sTST 及び sWASO の平均値はそれぞれ 56.8 分、332.7 分及び 62.2 分であった。

301 試験では、性別は男性 45.7%（269/589 例）、女性 54.3%（320/589 例）であった。年齢の平均値は 53.4 歳、体重の平均値は 60.66 kg であった。不眠障害の罹病期間の中央値は 4.00 年、ISI（総スコア）の中央値は 19.0 であった。ベースラインの sSL、sSE、sTST 及び sWASO の平均値はそれぞれ 58.2 分、73.49%、328.8 分及び 61.8 分であった。

302 試験では、性別は男性 45.0%（165/367 例）、女性 55.0%（202/367 例）であった。年齢の平均値は 55.8 歳、体重の平均値は 60.78 kg であった。不眠障害の罹病期間の中央値は 4.50 年、ISI（総スコア）の中央値は 18.0 であった。ベースラインの sSL、sSE、sTST 及び sWASO の平均値はそれぞれ 59.2 分、72.83%、330.1 分及び 64.6 分であった。

表 2.7.3-12 被験者背景（FAS）（201、203、301 及び 302 試験）

| 試験 | | 201 | 203 | 301 | 302[a)] |
|---|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | | 24 | 178 | 589 | 367 |
| 性別（例、%） | 男性 | 14 (58.3) | 76 (42.7) | 269 (45.7) | 165 (45.0) |
| | 女性 | 10 (41.7) | 102 (57.3) | 320 (54.3) | 202 (55.0) |
| 年齢（歳） | 平均値±SD | 50.3 ± 10.5 | 47.7 ± 11.7 | 53.4 ± 12.8 | 55.8 ± 13.2 |
| | 中央値 | 52.5 | 49.0 | 54.0 | 57.0 |
| | 最小値, 最大値 | 26, 63 | 21, 79 | 21, 90 | 19, 85 |
| 年齢区分（例、%） | 非高齢者（＜65） | 24 (100.0) | 169 (94.9) | 460 (78.1) | 246 (67.0) |
| | 高齢者（65≦） | 0 | 9 (5.1) | 129 (21.9) | 121 (33.0) |
| 体重（kg） | 平均値±SD | 61.53 ± 11.01 | 59.67 ± 11.47 | 60.66 ± 12.57 | 60.78 ± 12.55 |
| | 中央値 | 61.65 | 57.85 | 59.30 | 60.30 |
| | 最小値, 最大値 | 39.0, 81.4 | 34.1, 93.8 | 30.8, 118.6 | 34.5, 97.5 |
| BMI | 平均値±SD | 22.28 ± 2.66 | 22.35 ± 3.51 | 22.61 ± 3.61 | 22.74 ± 3.61 |
| | 中央値 | 21.60 | 22.00 | 22.40 | 22.50 |
| | 最小値, 最大値 | 16.9, 28.5 | 14.6, 35.6 | 12.8, 40.1 | 14.6, 35.3 |
| 罹病期間（年） | 平均値±SD | 5.71 ± 8.68 | 7.60 ± 8.03 | 6.56 ± 7.31 | 7.17 ± 8.15 |
| | 中央値 | 3.00 | 5.00 | 4.00 | 4.50 |
| | 最小値, 最大値 | 0.5, 43.0 | 0.4, 40.0 | 0.3, 52.5 | 0.3, 53.5 |
| ISI（総スコア） | 平均値±SD | 19.9 ± 2.8 | 18.2 ± 2.6 | 19.0 ± 2.7 | 18.2 ± 3.5 |
| | 中央値 | 19.5 | 18.0 | 19.0 | 18.0 |
| | 最小値, 最大値 | 16, 26 | 15, 26 | 13, 28 | 7, 28 |
| sSL[b)]（分） | 平均値±SD | 74.8 ± 55.4 | 56.8 ± 27.3 | 58.2 ± 27.7 | 59.2 ± 34.9 |
| | 中央値 | 60.0 | 50.0 | 52.0 | 51.0 |
| | 最小値, 最大値 | 5, 240 | 24, 150 | 22, 231 | 11, 277 |
| sSE[b)]（%） | 平均値±SD | - | - | 73.49 ± 10.04 | 72.83 ± 12.23 |
| | 中央値 | - | - | 75.00 | 74.70 |
| | 最小値, 最大値 | - | - | 27.8, 91.3 | 16.5, 93.1 |
| sTST[b)]（分） | 平均値±SD | 301.3 ± 96.9 | 332.7 ± 43.8 | 328.8 ± 44.5 | 330.1 ± 59.3 |
| | 中央値 | 330.0 | 344.0 | 337.0 | 336.0 |
| | 最小値, 最大値 | 50, 455 | 185, 410 | 122, 408 | 86, 503 |
| sWASO[b)]（分） | 平均値±SD | 104.0 ± 73.5 | 62.2 ± 35.8 | 61.8 ± 37.0 | 64.6 ± 42.0 |
| | 中央値 | 90.0 | 55.0 | 55.0 | 56.0 |
| | 最小値, 最大値 | 15, 360 | 4, 193 | 0, 257 | 0, 300 |

a)：安全性解析対象集団の被験者背景を示した。
b)：201 試験は 1 夜、203、301 及び 302 試験は 7 夜の平均
（引用元：201 試験総括報告書 表 11-4、203 試験総括報告書 表 11-3、表 11-4、301 試験総括報告書 表 11-2、表 11-3、302 試験総括報告書 表 11-2、表 11-3）

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性評価に用いた 4 試験での入眠効果、睡眠維持効果、日中の機能改善効果、睡眠の質と目覚めの評価、効果に対する印象及び睡眠構造を、それぞれ項目ごとに記載した。

#### 2.7.3.3.2.1 入眠効果

入眠効果は、主観的評価の指標として睡眠の質問票又は睡眠日誌による sSL 及び客観的評価の指標として終夜 PSG による LPS で評価した。

(1) sSL

1） 単回及び 2 週間投与

301、203 及び 201 試験の sSL の結果を表 2.7.3-13 に、301 試験の sSL のレスポンダー解析の結果を表 2.7.3-14 に示す。

301 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 58.9 分、5 mg 群 57.0 分及び 10 mg 群 58.6 分、2 週時のベースラインからの変化量（点推定値、以下同様）はプラセボ群-8.6 分、5 mg 群-19.2 分及び 10 mg 群-18.7 分であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、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（いずれも $p<0.001$）、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（いずれも $p<0.001$）。レスポンダー解析の結果、2 週時にベースラインから 20 分以上改善したレスポンダーの割合のプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、5 mg 群で 11.2（2.6, 19.9）%、10 mg 群で 17.2（8.3, 26.0）%であり、いずれの用量群も 95%信頼区間の下限が 0 を上回った。

203 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 63.8 分、2.5 mg 群 50.5 分、5 mg 群 48.0 分及び 10 mg 群 65.1 分、終了時のベースラインからの変化量はプラセボ群-8.4 分、2.5 mg 群-11.9 分、5 mg 群-14.1 分及び 10 mg 群-17.7 分であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、終了時は 2.5 mg 群-3.5 分、5 mg 群-5.6 分及び 10 mg 群-9.3 分であり、プラセボ群に対して 10 mg 群では有意に改善した（$p=0.010$）。また、初回の評価時点である 1 週時は 2.5 mg 群-4.4 分、5 mg 群-5.2 分及び 10 mg 群-9.7 分であり、終了時と同様にプラセボ群に対して 10 mg 群では有意に改善した（$p=0.002$）。終了時のベースラインからの変化量について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の順に記載）は（-3 -1 1 3）であり、用量に応じて sSL が改善した（総括報告書 表 11-7）。

201 試験では、単回投与時の値（平均値）はプラセボ群 81.3 分、5 mg 群 35.0 分、10 mg 群 32.1 分及び 30 mg 群 20.0 分であった。本剤群と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、プラセボ群に対していずれの用量群でも有意に改善した（いずれも $p<0.001$）。各群の単回投与時の値について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 30 mg 群の順に記載）は（3 -1 -1 -1）であり、5、10 及び 30 mg で sSL の改善は同程度であった（総括報告書 Table 15.2-30）。

表 2.7.3-13 単回及び 2 週間投与時の sSL（FAS）（301、203 及び 201 試験）

| 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 |
| 301 | 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* |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 63.8 ± 33.3 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 50.5 ± 20.5 | - | - | - |
| | | 5 mg | 45 | 48.0 ± 19.0 | - | - | - |
| | | 10 mg | 44 | 65.1 ± 29.9 | - | - | - |
| | 1 週時 | プラセボ | 45 | 52.6 ± 25.5 | -8.0 (-12.3, -3.7) | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 41.0 ± 15.3 | -12.4 (-16.8, -8.1) | -4.4 (-10.6, 1.7) | p=0.155 |
| | | 5 mg | 45 | 39.0 ± 15.8 | -13.2 (-17.5, -8.9) | -5.2 (-11.4, 1.0) | p=0.097 |
| | | 10 mg | 44 | 43.6 ± 21.9 | -17.6 (-22.0, -13.3) | -9.7 (-15.7, -3.6) | p=0.002* |
| | 2 週時 | プラセボ | 45 | 52.5 ± 32.5 | -8.4 (-13.4, -3.4) | - | - |
| | | 2.5 mg | 43 | 41.1 ± 18.3 | -11.9 (-17.0, -6.8) | -3.5 (-10.7, 3.7) | p=0.338 |
| | | 5 mg | 44 | 37.5 ± 14.0 | -13.7 (-18.8, -8.6) | -5.3 (-12.5, 2.0) | p=0.152 |
| | | 10 mg | 44 | 43.9 ± 21.9 | -17.7 (-22.8, -12.6) | -9.3 (-16.4, -2.2) | p=0.010* |
| | 終了時 | プラセボ | 45 | 52.5 ± 32.5 | -8.4 (-13.4, -3.4) | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 41.3 ± 18.2 | -11.9 (-16.9, -6.9) | -3.5 (-10.6, 3.7) | p=0.340 |
| | | 5 mg | 45 | 37.6 ± 13.9 | -14.1 (-19.1, -9.1) | -5.6 (-12.8, 1.5) | p=0.121 |
| | | 10 mg | 44 | 43.9 ± 21.9 | -17.7 (-22.8, -12.7) | -9.3 (-16.3, -2.3) | p=0.010* |

表 2.7.3-13　単回及び 2 週間投与時の sSL（FAS）（301、203 及び 201 試験）（続き）

| 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 |
| 201 | 単回投与時 | プラセボ | 23 | 81.3 ± 84.2 | - | - | - |
| | | 5 mg | 23 | 35.0 ± 33.2 | - | -47.0 (-71.0, -23.0) | p＜0.001* |
| | | 10 mg | 23 | 32.1 ± 26.1 | - | -48.2 (-72.5, -24.0) | p＜0.001* |
| | | 30 mg | 24 | 20.0 ± 16.0 | - | -61.5 (-85.6, -37.4) | p＜0.001* |

単位：分
検定：301 試験は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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、201 試験は薬剤群、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：301 試験総括報告書 表 11-5、表 11-6、203 試験総括報告書 表 11-6、201 試験総括報告書 表 11-10）

表 2.7.3-14　2 週間投与時の sSL のレスポンダーの割合（FAS）（301 試験）

| 群 | 例数 | レスポンダーの割合 a) | プラセボとの差の点推定値（95%CI） b) |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 196 | 20.9（41） | - |
| 5 mg | 196 | 32.1（63） | 11.2 (2.6, 19.9) |
| 10 mg | 197 | 38.1（75） | 17.2 (8.3, 26.0) |

a)：単位：%（例）
b)：単位：%
点推定値：二項分布の正規近似
（引用元：総括報告書 表 11-9）

2）　長期投与

302 試験の長期投与時の sSL の結果を表 2.7.3-15 に示す。

ベースライン（平均値、以下同様）は 5 mg 群 58.2 分及び 10 mg 群 60.1 分、26 週時のベースラインからの変化量は、5 mg 群-31.2 分及び 10 mg 群-38.9 分であった。治療期 2 移行例では、ベースラインは 5 mg 群 53.9 分及び 10 mg 群 64.1 分、52 週時のベースラインからの変化量は、5 mg 群-31.8 分及び 10 mg 群-44.0 分であった。いずれの用量群でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインから改善した。

表 2.7.3-15　長期投与時の sSL（FAS）（302 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<br>平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|
| 26 週 | | | | |
| ベースライン | 5 mg | 184 | 58.2 ± 32.2 | - |
| | 10 mg | 183 | 60.1 ± 37.5 | - |
| 1 週時 | 5 mg | 183 | 36.5 ± 23.3 | -21.7 (-25.1, -18.2) |
| | 10 mg | 182 | 31.6 ± 17.1 | -28.4 (-33.0, -23.7) |
| 26 週時 | 5 mg | 167 | 27.0 ± 21.7 | -31.2 (-35.0, -27.4) |
| | 10 mg | 163 | 21.7 ± 16.6 | -38.9 (-44.1, -33.7) |
| 52 週 a) | | | | |
| ベースライン | 5 mg | 63 | 53.9 ± 24.0 | - |
| | 10 mg | 68 | 64.1 ± 35.4 | - |
| 52 週時 | 5 mg | 58 | 23.3 ± 12.5 | -31.8 (-38.0, -25.7) |
| | 10 mg | 65 | 20.9 ± 13.3 | -44.0 (-52.2, -35.8) |

単位：分
a)：治療期 2 移行例のデータ
（引用元：総括報告書 表 11-5、Table 15.2-17b）

(2)　LPS

LPS は、201 及び 203 試験で終夜 PSG により算出した。

1）　単回及び 2 週間投与

201 及び 203 試験の LPS の結果を表 2.7.3-16 に示す。

201 試験では、単回投与時の値（平均値）はプラセボ群 53.57 分、5 mg 群 12.37 分、10 mg 群 10.72 分及び 30 mg 群 7.83 分であった。本剤群とプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は、5 mg 群-42.38 分、10 mg 群-42.10 分及び 30 mg 群-44.68 分であり、プラセボ群に対していずれの用量群でも有意に改善した（いずれも p＜0.001）。各群の単回投与時の値について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 30 mg 群の順に記載）は（3 -1 -1 -1）であり、5、10 及び 30 mg 群で LPS の改善は同程度であった（総括報告書 表 11-6）。

203 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 23.659 分、2.5 mg 群 18.722 分、5 mg 群 30.357 分及び 10 mg 群 20.333 分、終了時のベースラインからの変化量はプラセボ群 2.227 分、2.5 mg 群-4.684 分、5 mg 群-12.393 分及び 10 mg 群-0.459 分であった。終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2.5 mg 群-6.911 分、5 mg 群-14.620 分及び 10 mg 群-2.686 分であり、プラセボ群に対して 5 mg 群では有意に改善した（p=0.014）。なお、203 試験では終夜 PSG による組入れ基準を設定しておらず、また LPS のベースラインが低かった。終了時のベースラインからの変化量について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の順に記載）は（-3 1 1 1）であった（総括報告書 Table 15.2-26）。

表 2.7.3-16 単回及び 2 週間投与時の LPS（FAS）（201 及び 203 試験）

| 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 |
| 201 | 単回投与時 | 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* |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 22 | 23.659 ± 28.003 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 18 | 18.722 ± 9.897 | - | - | - |
| | | 5 mg | 21 | 30.357 ± 42.889 | - | - | - |
| | | 10 mg | 21 | 20.333 ± 13.667 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 21 | 25.762 ± 24.875 | 2.227 (-5.746, 10.200) | - | - |
| | | 2.5 mg | 19 | 16.447 ± 17.203 | -4.684 (-13.573, 4.204) | -6.911 (-18.862, 5.039) | p=0.253 |
| | | 5 mg | 19 | 11.816 ± 10.312 | -12.393 (-20.818, -3.967) | -14.620 (-26.207, -3.033) | p=0.014* |
| | | 10 mg | 20 | 22.525 ± 18.032 | -0.459 (-8.637, 7.719) | -2.686 (-14.113, 8.742) | p=0.641 |
| | 終了時 | プラセボ | 21 | 25.762 ± 24.875 | 2.227 (-5.746, 10.200) | - | - |
| | | 2.5 mg | 19 | 16.447 ± 17.203 | -4.684 (-13.573, 4.204) | -6.911 (-18.862, 5.039) | p=0.253 |
| | | 5 mg | 19 | 11.816 ± 10.312 | -12.393 (-20.818, -3.967) | -14.620 (-26.207, -3.033) | p=0.014* |
| | | 10 mg | 20 | 22.525 ± 18.032 | -0.459 (-8.637, 7.719) | -2.686 (-14.113, 8.742) | p=0.641 |

単位：分
検定：201 試験は薬剤群、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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：201 試験総括報告書 表 11-5、203 試験総括報告書 表 11-18）

### 2.7.3.3.2.2 睡眠維持効果

睡眠維持効果は、主観的評価の指標として睡眠の質問票又は睡眠日誌による sSE、sWASO 及び sTST 並びに客観的評価の指標として終夜 PSG による SE、WASO 及び TST で評価した。

#### (1) sSE

##### 1） 2 週間投与

301 及び 203 試験の sSE の結果を表 2.7.3-17 に、301 試験の sSE のレスポンダー解析の結果を表 2.7.3-18 に示す。

301 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 72.98%、5 mg 群 74.19%及び 10 mg 群 73.30%、2 週時のベースラインからの変化量（点推定値、以下同様）はプラセボ群 4.13%、5 mg 群 7.55%及び 10 mg 群 7.07%であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、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（いずれも p＜0.001）、プラセボに対する優越性が検証された。また、1 週時は 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（いずれも p＜0.001）。レスポンダー解析の結果、2 週時にベースラインから 10%以上改善したレスポンダーの割合のプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、5 mg 群で 13.3（4.9, 21.7）%、10 mg 群で 12.6（4.2, 21.0）%であり、いずれも 95%信頼区間の下限が 0 を上回った。

203 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 72.75%、2.5 mg 群 73.51%、5 mg 群 77.53%及び 10 mg 群 71.53%、終了時のベースラインからの変化量はプラセボ群 4.17%、2.5 mg 群 4.97%、5 mg 群 6.62%及び 10 mg 群 7.13%であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、終了時は 2.5 mg 群 0.80%、5 mg 群 2.44%及び 10 mg 群 2.96%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、有意差は認められなかった。また、1 週時は 2.5 mg 群 1.54%、5 mg 群 1.86%及び 10 mg 群 3.28%であり、プラセボ群に対して 10 mg 群では有意に改善した（p=0.019）。終了時のベースラインからの変化量について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の順に記載）は（-3 -1 1 3）であり、用量に応じて sSE が改善した（総括報告書　表 11-32）。

表 2.7.3-17　2 週間投与時の sSE（FAS）（301 及び 203 試験）

| 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 |
| 301 | 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* |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 72.75 ± 11.24 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 73.51 ± 9.95 | - | - | - |
| | | 5 mg | 45 | 77.53 ± 7.41 | - | - | - |
| | | 10 mg | 44 | 71.53 ± 10.28 | - | - | - |
| | 1 週時 | プラセボ | 45 | 76.15 ± 9.83 | 2.99 (1.06, 4.91) | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 78.16 ± 8.77 | 4.52 (2.58, 6.47) | 1.54 (-1.20, 4.27) | p=0.269 |
| | | 5 mg | 45 | 81.01 ± 7.20 | 4.84 (2.89, 6.80) | 1.86 (-0.90, 4.61) | p=0.186 |
| | | 10 mg | 44 | 78.65 ± 9.84 | 6.26 (4.31, 8.22) | 3.28 (0.54, 6.01) | p=0.019* |
| | 2 週時 | プラセボ | 45 | 77.37 ± 10.45 | 4.18 (1.93, 6.43) | - | - |
| | | 2.5 mg | 43 | 78.63 ± 9.68 | 5.05 (2.75, 7.35) | 0.87 (-2.35, 4.09) | p=0.595 |
| | | 5 mg | 44 | 82.56 ± 7.07 | 6.49 (4.17, 8.81) | 2.31 (-0.94, 5.55) | p=0.163 |
| | | 10 mg | 44 | 79.60 ± 10.81 | 7.14 (4.85, 9.43) | 2.96 (-0.24, 6.16) | p=0.070 |
| | 終了時 | プラセボ | 45 | 77.37 ± 10.45 | 4.17 (1.93, 6.41) | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 78.62 ± 9.56 | 4.97 (2.71, 7.24) | 0.80 (-2.39, 3.99) | p=0.620 |
| | | 5 mg | 45 | 82.65 ± 7.02 | 6.62 (4.33, 8.90) | 2.44 (-0.77, 5.66) | p=0.135 |
| | | 10 mg | 44 | 79.60 ± 10.81 | 7.13 (4.85, 9.41) | 2.96 (-0.23, 6.15) | p=0.069 |

単位：%
検定：301 試験は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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：301 試験総括報告書 表 11-10、表 11-11、203 試験総括報告書 表 11-31）

表 2.7.3-18　2 週間投与時の sSE のレスポンダーの割合（FAS）（301 試験）

| 群 | 例数 | レスポンダーの割合 a) | プラセボとの差の点推定値（95%CI） b) |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 196 | 17.9（35） | - |
| 5 mg | 196 | 31.1（61） | 13.3 (4.9, 21.7) |
| 10 mg | 197 | 30.5（60） | 12.6 (4.2, 21.0) |

a)：単位：%（例）
b)：単位：%
点推定値：二項分布の正規近似
（引用元：総括報告書 表 11-14）

2）　長期投与

302 試験の長期投与時の sSE の結果を表 2.7.3-19 に示す。

ベースライン（平均値、以下同様）は 5 mg 群 73.31%及び 10 mg 群 72.34%、26 週時のベースラインからの変化量は、5 mg 群 14.07%及び 10 mg 群 17.63%であった。治療期 2 移行例では、ベースラインは 5 mg 群 73.55%及び 10 mg 群 69.13%、52 週時のベースラインからの変化量は、5 mg 群 15.56%及び 10 mg 群 20.40%であった。いずれの用量群でも 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインから改善した。

表 2.7.3-19　長期投与時の sSE（FAS）（302 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 平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|
| 26 週 | | | | |
| ベースライン | 5 mg | 184 | 73.31 ± 11.98 | - |
| | 10 mg | 183 | 72.34 ± 12.49 | - |
| 1 週時 | 5 mg | 183 | 82.88 ± 10.70 | 9.53 (8.31, 10.75) |
| | 10 mg | 182 | 84.76 ± 8.94 | 12.36 (10.92, 13.80) |
| 26 週時 | 5 mg | 166 | 87.31 ± 10.49 | 14.07 (12.69, 15.44) |
| | 10 mg | 163 | 89.71 ± 9.22 | 17.63 (15.99, 19.28) |
| 52 週 a) | | | | |
| ベースライン | 5 mg | 63 | 73.55 ± 9.94 | - |
| | 10 mg | 68 | 69.13 ± 13.41 | - |
| 52 週時 | 5 mg | 58 | 88.75 ± 6.66 | 15.56 (13.43, 17.69) |
| | 10 mg | 65 | 89.53 ± 7.51 | 20.40 (17.72, 23.08) |

単位：%
a)：治療期 2 移行例のデータ
（引用元：総括報告書 表 11-6、Table 15.2-18b）

(2)　sTST

1）　単回及び 2 週間投与

301、203 及び 201 試験の sTST の結果を表 2.7.3-20 に、301 試験の sTST のレスポンダー解析の結果を表 2.7.3-21 に示す。

301 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 325.1 分、5 mg 群 332.9 分及び 10 mg 群 328.4 分、2 週時のベースラインからの変化量（点推定値、以下同様）はプラセボ群 20.4 分、5 mg 群 34.5 分及び 10 mg 群 31.0 分であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2 週

時は 5 mg 群 14.1 分及び 10 mg 群 10.6 分であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した（p=0.001 及び p=0.009）。また、1 週時は 5 mg 群 12.1 分及び 10 mg 群 9.3 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（p=0.002 及び p=0.014）。レスポンダー解析の結果、2 週時にベースラインから 30 分以上改善したレスポンダーの割合のプラセボ群との差[点推定値(95%信頼区間)]は、5 mg 群で 10.2(0.5, 19.9)%、10 mg 群で 16.6(6.9, 26.3)%であり、いずれの用量群も 95%信頼区間の下限が 0 を上回った。

203 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 325.3 分、2.5 mg 群 332.1 分、5 mg 群 347.5 分及び 10 mg 群 325.9 分、終了時のベースラインからの変化量はプラセボ群 18.0 分、2.5 mg 群 23.2 分、5 mg 群 26.0 分及び 10 mg 群 36.9 分であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、終了時は 2.5 mg 群 5.2 分、5 mg 群 7.9 分及び 10 mg 群 18.8 分であり、プラセボ群に対して 10 mg 群では有意に改善した（p=0.022）。また、1 週時は 2.5 mg 群 11.0 分、5 mg 群 7.8 分及び 10 mg 群 21.6 分であり、終了時と同様にプラセボ群に対して 10 mg 群では有意に改善した（p=0.003）。終了時のベースラインからの変化量について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の順に記載）は（-3 -1 1 3）であり、用量に応じて sTST が改善した（総括報告書 表 11-12）。

201 試験では、単回投与時の値（平均値）はプラセボ群 314.8 分、5 mg 群 397.2 分、10 mg 群 388.3 分及び 30 mg 群 416.6 分であった。本剤群とプラセボ群との差は、5 mg 群 84.3 分、10 mg 群 71.6 分及び 30 mg 群 101.4 分であり、プラセボ群に対していずれの用量群でも有意に改善した（いずれも $p<0.001$）。各群の単回投与時の値について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 30 mg 群の順に記載）は（3 -1 -1 -1）であり、5、10 及び 30 mg で sTST の改善は同程度であった（総括報告書 Table 15.2-32）。

表 2.7.3-20 単回及び 2 週間投与時の sTST（FAS）（201、203 及び 301 試験）

| 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 |
| 301 | 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* |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 325.3 ± 49.2 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 332.1 ± 42.9 | - | - | - |
| | | 5 mg | 45 | 347.5 ± 33.3 | - | - | - |
| | | 10 mg | 44 | 325.9 ± 45.9 | - | - | - |
| | 1 週時 | プラセボ | 45 | 339.0 ± 40.4 | 10.8 (0.6, 21.0) | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 354.1 ± 46.5 | 21.8 (11.5, 32.0) | 11.0 (-3.5, 25.4) | p=0.135 |
| | | 5 mg | 45 | 360.4 ± 30.7 | 18.6 (8.3, 28.8) | 7.8 (-6.8, 22.3) | p=0.294 |
| | | 10 mg | 44 | 361.0 ± 53.4 | 32.4 (22.2, 42.7) | 21.6 (7.2, 36.0) | p=0.003* |
| | 2 週時 | プラセボ | 45 | 346.5 ± 44.5 | 18.1 (6.7, 29.5) | - | - |
| | | 2.5 mg | 43 | 356.1 ± 51.9 | 23.9 (12.3, 35.5) | 5.8 (-10.5, 22.1) | p=0.481 |
| | | 5 mg | 44 | 366.7 ± 32.1 | 25.2 (13.6, 36.9) | 7.2 (-9.3, 23.6) | p=0.392 |
| | | 10 mg | 44 | 365.6 ± 52.7 | 36.9 (25.4, 48.4) | 18.8 (2.7, 35.0) | p=0.023* |
| | 終了時 | プラセボ | 45 | 346.5 ± 44.5 | 18.0 (6.6, 29.4) | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 355.6 ± 51.4 | 23.2 (11.7, 34.7) | 5.2 (-11.0, 21.3) | p=0.529 |
| | | 5 mg | 45 | 367.2 ± 32.0 | 26.0 (14.4, 37.5) | 7.9 (-8.4, 24.2) | p=0.339 |
| | | 10 mg | 44 | 365.6 ± 52.7 | 36.9 (25.3, 48.4) | 18.8 (2.7, 35.0) | p=0.022* |

表 2.7.3-20 単回及び 2 週間投与時の sTST（FAS）（201、203 及び 301 試験）（続き）

| 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 |
| 201 | 単回投与時 | プラセボ | 23 | 314.8 ± 121.2 | - | - | - |
| | | 5 mg | 23 | 397.2 ± 81.2 | - | 84.3 (50.2, 118.5) | p＜0.001* |
| | | 10 mg | 23 | 388.3 ± 77.5 | - | 71.6 (37.1, 106.1) | p＜0.001* |
| | | 30 mg | 24 | 416.6 ± 46.7 | - | 101.4 (67.0, 135.7) | p＜0.001* |

単位：分
検定：301 試験は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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、201 試験は薬剤群、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：301 試験総括報告書 表 11-15、表 11-16、203 試験総括報告書 表 11-11、201 試験総括報告書 表 11-10）

表 2.7.3-21 2 週間投与時の sTST のレスポンダーの割合（FAS）（301 試験）

| 群 | 例数 | レスポンダーの割合 a) | プラセボとの差の点推定値（95%CI） b) |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 196 | 36.7（72） | - |
| 5 mg | 196 | 46.9（92） | 10.2 (0.5, 19.9) |
| 10 mg | 197 | 53.3（105） | 16.6 (6.9, 26.3) |

a)：単位：%（例）
b)：単位：%
点推定値：二項分布の正規近似
（引用元：総括報告書 表 11-17）

### 2） 長期投与

302 試験の長期投与時の sTST の結果を表 2.7.3-22 に示す。

ベースライン（平均値、以下同様）は 5 mg 群 334.5 分及び 10 mg 群 325.8 分、26 週時のベースラインからの変化量は、5 mg 群 60.5 分及び 10 mg 群 80.3 分であった。治療期 2 移行例では、ベースラインは 5 mg 群 333.1 分及び 10 mg 群 317.9 分、52 週時のベースラインからの変化量は、5 mg 群 73.8 分及び 10 mg 群 93.0 分であった。いずれの用量群でも 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインから改善した。

表 2.7.3-22 長期投与時の sTST（FAS）（302 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<br>平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|
| 26 週 | | | | |
| ベースライン | 5 mg | 184 | 334.5 ± 57.9 | - |
| | 10 mg | 183 | 325.8 ± 60.6 | - |
| 1 週時 | 5 mg | 183 | 375.1 ± 54.6 | 40.4 (34.0, 46.9) |
| | 10 mg | 182 | 384.3 ± 48.5 | 58.2 (51.0, 65.3) |
| 26 週時 | 5 mg | 166 | 394.0 ± 52.9 | 60.5 (52.7, 68.4) |
| | 10 mg | 163 | 404.1 ± 48.9 | 80.3 (72.1, 88.4) |
| 52 週 a) | | | | |
| ベースライン | 5 mg | 63 | 333.1 ± 48.0 | - |
| | 10 mg | 68 | 317.9 ± 67.7 | - |
| 52 週時 | 5 mg | 58 | 406.3 ± 38.2 | 73.8 (61.3, 86.4) |
| | 10 mg | 65 | 410.3 ± 41.3 | 93.0 (78.6, 107.3) |

単位：分
a)：治療期 2 移行例のデータ
（引用元：総括報告書 表 11-7、Table 15.2-19b）

(3) sWASO

1） 単回及び 2 週間投与

301、203 及び 201 試験の sWASO の結果を表 2.7.3-23 に示す。

301 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 62.9 分、5 mg 群 60.0 分及び 10 mg 群 62.4 分、2 週時のベースラインからの変化量（点推定値、以下同様）はプラセボ群-9.9 分、5 mg 群-16.2 分及び 10 mg 群-14.0 分であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2 週時は 5 mg 群-6.3 分及び 10 mg 群-4.1 分であり、プラセボ群に対して 5 mg 群で有意に改善した（p=0.014）。また、1 週時は 5 mg 群-7.0 分及び 10 mg 群-6.1 分であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した（p=0.003 及び p=0.010）。

203 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 59.1 分、2.5 mg 群 70.9 分、5 mg 群 53.5 分及び 10 mg 群 65.5 分、終了時のベースラインからの変化量はプラセボ群-9.7 分、2.5 mg 群-11.9 分、5 mg 群-16.5 分及び 10 mg 群-13.9 分であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、終了時は 2.5 mg 群-2.1 分、5 mg 群-6.8 分及び 10 mg 群-4.2 分であり、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、有意差は認められなかった。また、1 週時は 2.5 mg 群-4.6 分、5 mg 群-4.7 分及び 10 mg 群-5.8 分であり、終了時と同様に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、有意差は認められなかった。終了時のベースラインからの変化量について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の順に記載）は（-5 -1 3 3）であった（総括報告書 表 11-15）。

201 試験では、単回投与時の値（平均値）はプラセボ群 83.9 分、5 mg 群 47.8 分、10 mg 群 59.7 分及び 30 mg 群 43.5 分であった。本剤群とプラセボ群との差は、5 mg 群-37.3 分、10 mg 群-23.4 分及び 30 mg 群-40.2 分であり、プラセボ群に対して 5 及び 30 mg 群で有意に改善した（p=0.002 及び p=0.001）。各群の単回投与時の値について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 30 mg 群の順に記

載）は（3 -1 -1 -1）であり、5、10 及び 30 mg で sWASO の改善は同程度であった（総括報告書 Table 15.2-34）。

表 2.7.3-23 単回及び 2 週間投与時の sWASO（FAS）（201、203 及び 301 試験）

| 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 |
| 301 | 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 |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 59.1 ± 36.6 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 70.9 ± 37.2 | - | - | - |
| | | 5 mg | 45 | 53.5 ± 27.3 | - | - | - |
| | | 10 mg | 44 | 65.5 ± 39.7 | - | - | - |
| | 1 週時 | プラセボ | 45 | 55.0 ± 33.1 | -5.2 (-11.7, 1.3) | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 58.1 ± 34.0 | -9.7 (-16.3, -3.2) | -4.6 (-13.8, 4.7) | p=0.333 |
| | | 5 mg | 45 | 46.6 ± 25.4 | -9.9 (-16.4, -3.4) | -4.7 (-13.9, 4.4) | p=0.311 |
| | | 10 mg | 44 | 53.4 ± 34.1 | -11.0 (-17.5, -4.4) | -5.8 (-15.0, 3.4) | p=0.216 |
| | 2 週時 | プラセボ | 45 | 50.6 ± 34.6 | -9.8 (-17.4, -2.2) | - | - |
| | | 2.5 mg | 43 | 55.9 ± 35.3 | -12.1 (-19.9, -4.3) | -2.3 (-13.2, 8.7) | p=0.682 |
| | | 5 mg | 44 | 40.8 ± 26.4 | -16.3 (-24.1, -8.6) | -6.5 (-17.3, 4.3) | p=0.233 |
| | | 10 mg | 44 | 50.3 ± 37.8 | -14.0 (-21.7, -6.3) | -4.2 (-15.0, 6.6) | p=0.444 |
| | 終了時 | プラセボ | 45 | 50.6 ± 34.6 | -9.7 (-17.3, -2.2) | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 55.7 ± 35.0 | -11.9 (-19.5, -4.2) | -2.1 (-12.9, 8.7) | p=0.695 |
| | | 5 mg | 45 | 40.3 ± 26.3 | -16.5 (-24.1, -8.9) | -6.8 (-17.5, 3.9) | p=0.213 |
| | | 10 mg | 44 | 50.3 ± 37.8 | -13.9 (-21.5, -6.3) | -4.2 (-14.9, 6.5) | p=0.442 |

表 2.7.3-23 単回及び 2 週間投与時の sWASO（FAS）（201、203 及び 301 試験）（続き）

| 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 |
| 201 | 単回投与時 | プラセボ | 23 | 83.9 ± 74.7 | - | - | - |
| | | 5 mg | 23 | 47.8 ± 52.7 | - | -37.3 (-61.0, -13.7) | p=0.002* |
| | | 10 mg | 23 | 59.7 ± 55.8 | - | -23.4 (-47.3, 0.5) | p=0.055 |
| | | 30 mg | 24 | 43.5 ± 35.8 | - | -40.2 (-63.9, -16.4) | p=0.001* |

単位：分
検定：301 試験は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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、201 試験は薬剤群、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：301 試験総括報告書 表 11-18、表 11-19、203 試験総括報告書 表 11-14、201 試験総括報告書 表 11-10）

2） 長期投与

302 試験の長期投与時の sWASO の結果を表 2.7.3-24 に示す。

ベースライン（平均値、以下同様）は 5 mg 群 64.9 分及び 10 mg 群 64.3 分、26 週時のベースラインからの変化量は、5 mg 群-34.3 分及び 10 mg 群-40.4 分であった。治療期 2 移行例では、ベースラインは 5 mg 群 66.1 分及び 10 mg 群 77.0 分、52 週時のベースラインからの変化量は、5 mg 群-38.8 分及び 10 mg 群-48.8 分であった。いずれの用量群でもベースラインから同程度に改善し、95%信頼区間の上限が 0 を下回った。

表 2.7.3-24 長期投与時の sWASO（FAS）（302 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 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値（95%CI） |
| 26 週 | | | | |
| ベースライン | 5 mg | 184 | 64.9 ± 43.7 | - |
| | 10 mg | 183 | 64.3 ± 40.4 | - |
| 1 週時 | 5 mg | 183 | 41.2 ± 35.2 | -23.6 (-27.7, -19.5) |
| | 10 mg | 182 | 37.4 ± 30.3 | -26.8 (-31.3, -22.4) |
| 26 週時 | 5 mg | 167 | 30.5 ± 33.0 | -34.3 (-39.4, -29.1) |
| | 10 mg | 163 | 24.3 ± 28.9 | -40.4 (-46.0, -34.9) |
| 52 週 a) | | | | |
| ベースライン | 5 mg | 63 | 66.1 ± 37.8 | - |
| | 10 mg | 68 | 77.0 ± 39.9 | - |
| 52 週時 | 5 mg | 58 | 28.1 ± 24.4 | -38.8 (-45.7, -32.0) |
| | 10 mg | 65 | 27.0 ± 25.0 | -48.8 (-56.4, -41.3) |

単位：分
a)：治療期 2 移行例のデータ
（引用元：総括報告書 表 11-8、Table 15.2-20b）

(4) SE

1） 単回及び 2 週間投与

201 及び 203 試験の SE の結果を表 2.7.3-25 に示す。

201 試験では、単回投与時の値（平均値）はプラセボ群 72.38%、5 mg 群 86.56%、10 mg 群 88.28%及び 30 mg 群 92.68%であった。本剤群とプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は、5 mg 群 14.26%、10 mg 群 15.72%及び 30 mg 群 20.39%であり、プラセボ群に対していずれの用量群でも有意に改善した（いずれも $p<0.001$）。各群の単回投与時の値について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 30 mg 群の順に記載）は（3 -1 -1 -1）であり、5、10 及び 30 mg で SE の改善は同程度であった（総括報告書 Table 15.2-16）。

203 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 77.85%、2.5 mg 群 82.47%、5 mg 群 81.55%及び 10 mg 群 79.93%、終了時のベースラインからの変化量はプラセボ群 2.51%、2.5 mg 群 2.36%、5 mg 群 6.28%及び 10 mg 群 7.66%であった。終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、終了時は 2.5 mg 群-0.14%、5 mg 群 3.77%及び 10 mg 群 5.15%であり、5 及び 10 mg 群ではプラセボ群に対して改善傾向であったが、有意差は認められなかった。終了時のベースラインからの変化量について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の順に記載）は（-3 -3 1 5）であった（総括報告書 Table 15.2-34）。

表 2.7.3-25 単回及び 2 週間投与時の SE（FAS）（201 及び 203 試験）

| 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 |
| 201 | 単回投与時 | 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* |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 22 | 77.85 ± 11.60 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 18 | 82.47 ± 11.21 | - | - | - |
| | | 5 mg | 21 | 81.55 ± 13.73 | - | - | - |
| | | 10 mg | 21 | 79.93 ± 17.01 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 21 | 81.87 ± 14.63 | 2.51 (-2.69, 7.71) | - | - |
| | | 2.5 mg | 19 | 84.05 ± 12.44 | 2.36 (-3.39, 8.12) | -0.14 (-7.92, 7.63) | p=0.971 |
| | | 5 mg | 19 | 87.22 ± 14.95 | 6.28 (0.82, 11.73) | 3.77 (-3.80, 11.34) | p=0.324 |
| | | 10 mg | 20 | 87.66 ± 6.22 | 7.66 (2.36, 12.96) | 5.15 (-2.27, 12.57) | p=0.171 |
| | 終了時 | プラセボ | 21 | 81.87 ± 14.63 | 2.51 (-2.69, 7.71) | - | - |
| | | 2.5 mg | 19 | 84.05 ± 12.44 | 2.36 (-3.39, 8.12) | -0.14 (-7.92, 7.63) | p=0.971 |
| | | 5 mg | 19 | 87.22 ± 14.95 | 6.28 (0.82, 11.73) | 3.77 (-3.80, 11.34) | p=0.324 |
| | | 10 mg | 20 | 87.66 ± 6.22 | 7.66 (2.36, 12.96) | 5.15 (-2.27, 12.57) | p=0.171 |

単位：%
検定：201 試験は薬剤群、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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：201 試験総括報告書 表 11-9、203 試験総括報告書 表 11-22）

(5) TST

1） 単回及び 2 週間投与

201 及び 203 試験の TST の結果を表 2.7.3-26 に示す。

201 試験では、単回投与時の値（平均値）はプラセボ群 347.39 分、5 mg 群 415.46 分、10 mg 群 423.74 分及び 30 mg 群 444.83 分であった。本剤群とプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は、5 mg 群 68.42 分、10 mg 群 75.44 分及び 30 mg 群 97.88 分であり、プラセボ群に対していずれの用量群でも有意に改善した（いずれも p＜0.001）。各群の単回投与時の値について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 30 mg 群の順に記載）は（3 -1 -1 -1）であり、5、10 及び 30 mg で TST の改善は同程度であった（総括報告書 Table 15.2-14）。

203 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 373.705 分、2.5 mg 群 395.889 分、5 mg 群 391.452 分及び 10 mg 群 383.643 分、終了時のベースラインからの変化量はプラセボ群 12.042 分、2.5 mg 群 11.275 分、5 mg 群 30.141 分及び 10 mg 群 36.713 分であった。終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、終了時は 2.5 mg 群-0.767 分、5 mg 群 18.098 分及び 10 mg 群 24.670 分であり、5 及び 10 mg 群ではプラセボ群に対して改善傾向であったが、有意差は認められなかった。終了時のベースラインからの変化量について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の順に記載）は（-3 -3 1 5）であった（総括報告書 Table 15.2-32）。

**表 2.7.3-26 単回及び 2 週間投与時の TST（FAS）（201 及び 203 試験）**

| 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 |
| 201 | 単回投与時 | 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* |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 22 | 373.705 ± 55.690 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 18 | 395.889 ± 53.828 | - | - | - |
| | | 5 mg | 21 | 391.452 ± 65.922 | - | - | - |
| | | 10 mg | 21 | 383.643 ± 81.684 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 21 | 393.000 ± 70.233 | 12.042 (-12.921, 37.006) | - | - |
| | | 2.5 mg | 19 | 403.368 ± 59.718 | 11.275 (-16.368, 38.919) | -0.767 (-38.115, 36.581) | p=0.967 |
| | | 5 mg | 19 | 418.658 ± 71.784 | 30.141 (3.943, 56.338) | 18.098 (-18.238, 54.434) | p=0.324 |
| | | 10 mg | 20 | 420.725 ± 29.911 | 36.713 (11.256, 62.170) | 24.670 (-10.939, 60.280) | p=0.172 |
| | 終了時 | プラセボ | 21 | 393.000 ± 70.233 | 12.042 (-12.921, 37.006) | - | - |
| | | 2.5 mg | 19 | 403.368 ± 59.718 | 11.275 (-16.368, 38.919) | -0.767 (-38.115, 36.581) | p=0.967 |
| | | 5 mg | 19 | 418.658 ± 71.784 | 30.141 (3.943, 56.338) | 18.098 (-18.238, 54.434) | p=0.324 |
| | | 10 mg | 20 | 420.725 ± 29.911 | 36.713 (11.256, 62.170) | 24.670 (-10.939, 60.280) | p=0.172 |

単位：分
検定：201 試験は薬剤群、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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：201 試験総括報告書 表 11-9、203 試験総括報告書 表 11-21）

### (6) WASO

#### 1） 単回及び 2 週間投与

201 及び 203 試験の WASO の結果を表 2.7.3-27 に示す。

201 試験では、単回投与時の値（平均値）はプラセボ群 83.11 分、5 mg 群 54.91 分、10 mg 群 47.61 分及び 30 mg 群 30.38 分であった。本剤群とプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は、5 mg 群-27.52 分、10 mg 群-35.44 分及び 30 mg 群-54.69 分であり、プラセボ群に対していずれの用量群でも有意に改善した（p=0.006、p=0.001 及び p＜0.001）。各群の単回投与時の値について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 30 mg 群の順に記載）は（3 1 -1 -3）であり、用量に応じて WASO が改善した（総括報告書 表 11-8）。

203 試験では、ベースライン（平均値）はプラセボ群 90.52 分、2.5 mg 群 70.72 分、5 mg 群 63.45 分及び 10 mg 群 80.60 分、終了時のベースラインからの変化量はプラセボ群-13.16 分、2.5 mg 群-10.83 分、5 mg 群-20.22 分及び 10 mg 群-39.24 分であった。終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、終了時は 2.5 mg 群 2.33 分、5 mg 群-7.06 分及び 10 mg 群-26.08 分であり、5 及び 10 mg 群ではプラセボ群に対して改善傾向であったが、有意差は認められなかった。終了時のベースラインからの変化量について、対比係数を用いて用量反応性を検討した。最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群の順に記載）は（-3 -3 1 5）であった（総括報告書 Table 15.2-28）。

表 2.7.3-27 単回及び 2 週間投与時の WASO（FAS）（201 及び 203 試験）

| 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 |
| 201 | 単回投与時 | 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* |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 22 | 90.52 ± 55.43 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 18 | 70.72 ± 51.90 | - | - | - |
| | | 5 mg | 21 | 63.45 ± 53.82 | - | - | - |
| | | 10 mg | 21 | 80.60 ± 73.73 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 21 | 68.57 ± 64.94 | -13.16 (-36.53, 10.21) | - | - |
| | | 2.5 mg | 19 | 62.29 ± 53.34 | -10.83 (-36.64, 14.97) | 2.33 (-32.55, 37.20) | p=0.895 |
| | | 5 mg | 19 | 52.29 ± 66.17 | -20.22 (-44.85, 4.42) | -7.06 (-41.29, 27.18) | p=0.682 |
| | | 10 mg | 20 | 39.73 ± 30.65 | -39.24 (-63.04, -15.45) | -26.08 (-59.36, 7.19) | p=0.123 |
| | 終了時 | プラセボ | 21 | 68.57 ± 64.94 | -13.16 (-36.53, 10.21) | - | - |
| | | 2.5 mg | 19 | 62.29 ± 53.34 | -10.83 (-36.64, 14.97) | 2.33 (-32.55, 37.20) | p=0.895 |
| | | 5 mg | 19 | 52.29 ± 66.17 | -20.22 (-44.85, 4.42) | -7.06 (-41.29, 27.18) | p=0.682 |
| | | 10 mg | 20 | 39.73 ± 30.65 | -39.24 (-63.04, -15.45) | -26.08 (-59.36, 7.19) | p=0.123 |

単位：分
検定：201 試験は薬剤群、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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、*：p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：201 試験総括報告書 表 11-7、203 試験総括報告書 表 11-19）

#### 2.7.3.3.2.3 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。

(1) ISI

1） 2 週間投与

301 及び 203 試験の ISI の結果を表 2.7.3-28 に、301 試験の ISI のレスポンダー解析の結果を表 2.7.3-29 に示す。

301 試験では、2 週時の ISI（総スコア）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、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）。また、2 週時の ISI（質問項目 4～7 の合計）の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-1.6 及び 10 mg 群-1.2 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）。レスポンダー解析の結果、2 週時にベースラインから総スコアが 6 以上改善したレスポンダーの割合のプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、5 mg 群で 17.9（8.5, 27.2）%、10 mg 群で 16.6（7.3, 25.9）%であり、いずれの用量群も 95%信頼区間の下限が 0 を上回った。

203 試験では、終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2.5 mg 群-2.0、5 mg 群-0.4 及び 10 mg 群-2.4 であり、プラセボ群に対して 2.5 及び 10 mg 群で有意に改善した（p=0.025 及び p=0.009）。

表 2.7.3-28　2 週間投与時の ISI（FAS）（203 及び 301 試験）

| 試験 | 評価対象 | 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 |
| 301 | 総スコア | ベースライン | プラセボ | 196 | 18.9 ± 2.7 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 18.8 ± 2.6 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 197 | 19.3 ± 2.9 | - | - | - |
| | | 2 週時 | プラセボ | 191 | 15.4 ± 4.3 | -3.5 (-4.2, -2.9) | - | - |
| | | | 5 mg | 195 | 12.8 ± 4.9 | -6.0 (-6.6, -5.3) | -2.4 (-3.4, -1.5) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 196 | 13.9 ± 5.5 | -5.2 (-5.9, -4.6) | -1.7 (-2.6, -0.8) | p＜0.001* |
| | 質問項目 4～7 の合計 | ベースライン | プラセボ | 196 | 10.7 ± 1.9 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 10.7 ± 1.8 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 197 | 10.9 ± 2.0 | - | - | - |
| | | 2 週時 | プラセボ | 191 | 8.7 ± 2.8 | -2.0 (-2.4, -1.6) | - | - |
| | | | 5 mg | 195 | 7.1 ± 3.1 | -3.6 (-4.0, -3.2) | -1.6 (-2.2, -1.1) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 196 | 7.7 ± 3.3 | -3.2 (-3.6, -2.8) | -1.2 (-1.8, -0.6) | p＜0.001* |
| 203 | 総スコア | ベースライン | プラセボ | 45 | 18.8 ± 2.6 | - | - | - |
| | | | 2.5 mg | 44 | 18.4 ± 2.5 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 45 | 17.7 ± 2.4 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 44 | 18.0 ± 3.0 | - | - | - |
| | | 終了時 | プラセボ | 45 | 16.1 ± 4.1 | -2.6 (-3.9, -1.4) | - | - |
| | | | 2.5 mg | 43 | 13.8 ± 5.2 | -4.7 (-5.9, -3.4) | -2.0 (-3.8, -0.3) | p=0.025* |
| | | | 5 mg | 45 | 14.7 ± 4.5 | -3.0 (-4.3, -1.8) | -0.4 (-2.1, 1.4) | p=0.655 |
| | | | 10 mg | 43 | 13.0 ± 5.3 | -5.0 (-6.3, -3.8) | -2.4 (-4.1, -0.6) | p=0.009* |

検定：301 試験は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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：301 試験総括報告書 表 11-24、表 11-25、203 試験総括報告書 表 11-27）

表 2.7.3-29　2 週間投与時の ISI（総スコア）のレスポンダーの割合（FAS）（301 試験）

| 群 | 例数 | レスポンダーの割合 a) | プラセボとの差の点推定値（95%CI） b) |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 196 | 27.0（53） | - |
| 5 mg | 196 | 44.9（88） | 17.9 (8.5, 27.2) |
| 10 mg | 197 | 43.7（86） | 16.6 (7.3, 25.9) |

a)：単位：%（例）
b)：単位：%
点推定値：二項分布の正規近似
（引用元：総括報告書 表 11-26）

2）　長期投与

302 試験の長期投与時の ISI の結果を表 2.7.3-30 に示す。

ISI（総スコア）のベースラインからの変化量（平均値、以下同様）は、26 週時では 5 mg 群-9.5 及び 10 mg 群-9.8、52 週時では 5 mg 群-9.1 及び 10 mg 群-10.7 であった。いずれの用量群でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインから改善した。また、ISI（質問項目 4～7 の合計）のベースラインからの変化量は、26 週時では 5 mg 群-5.6 及び 10 mg 群-5.9、52 週時では 5 mg 群-5.4 及び 10 mg 群-6.1 であった。いずれの用量群でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインから改善した。

表 2.7.3-30　長期投与時の ISI（FAS）（302 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 平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| 総スコア | ベースライン | 5 mg | 184 | 18.5 ± 3.6 | - |
| | | 10 mg | 183 | 17.9 ± 3.4 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 13.1 ± 5.4 | -5.4 (-6.1, -4.6) |
| | | 10 mg | 180 | 10.9 ± 5.2 | -7.0 (-7.8, -6.2) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 9.0 ± 5.8 | -9.5 (-10.4, -8.5) |
| | | 10 mg | 162 | 7.9 ± 4.9 | -9.8 (-10.7, -8.9) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 8.8 ± 5.3 | -9.1 (-10.5, -7.7) |
| | | 10 mg | 65 | 7.1 ± 4.9 | -10.7 (-11.9, -9.4) |
| 質問項目 4～7 の合計 | ベースライン | 5 mg | 184 | 10.5 ± 2.3 | - |
| | | 10 mg | 183 | 10.1 ± 2.3 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 7.2 ± 3.2 | -3.3 (-3.8, -2.8) |
| | | 10 mg | 180 | 5.9 ± 3.2 | -4.3 (-4.8, -3.8) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 4.9 ± 3.3 | -5.6 (-6.1, -5.0) |
| | | 10 mg | 162 | 4.1 ± 2.9 | -5.9 (-6.4, -5.3) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 4.6 ± 2.9 | -5.4 (-6.2, -4.6) |
| | | 10 mg | 65 | 3.7 ± 2.7 | -6.1 (-6.9, -5.4) |

（引用元：総括報告書 表 11-11）

(2)　SDS

1）　2 週間投与

203 及び 301 試験の SDS（総スコア）の結果を表 2.7.3-31 に示す。

301 試験では、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、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）。

203 試験では、終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2.5 mg 群-0.6、5 mg 群-0.7 及び 10 mg 群-0.4 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、有意差は認められなかった。

表 2.7.3-31　2 週間投与時の SDS（総スコア）（FAS）（203 及び 301 試験）

| 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 |
| 301 | ベースライン | プラセボ | 181 | 10.9 ± 6.7 | - | - | - |
| | | 5 mg | 178 | 9.8 ± 7.0 | - | - | - |
| | | 10 mg | 183 | 11.8 ± 7.0 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 175 | 9.9 ± 6.8 | -0.8 (-1.6, -0.1) | - | - |
| | | 5 mg | 177 | 7.5 ± 6.8 | -2.7 (-3.4, -2.0) | -1.9 (-2.9, -0.8) | p＜0.001* |
| | | 10 mg | 183 | 9.0 ± 7.3 | -2.3 (-3.1, -1.6) | -1.5 (-2.5, -0.4) | p=0.005* |
| 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 3.6 ± 6.2 | - | - | - |
| | | 2.5 mg | 44 | 4.3 ± 6.2 | - | - | - |
| | | 5 mg | 45 | 3.8 ± 5.4 | - | - | - |
| | | 10 mg | 43 | 2.3 ± 3.9 | - | - | - |
| | 終了時 | プラセボ | 45 | 3.4 ± 6.0 | -0.2 (-0.9, 0.4) | - | - |
| | | 2.5 mg | 43 | 3.5 ± 5.8 | -0.8 (-1.4, -0.1) | -0.6 (-1.5, 0.3) | p=0.227 |
| | | 5 mg | 45 | 2.8 ± 4.3 | -0.9 (-1.5, -0.3) | -0.7 (-1.6, 0.2) | p=0.143 |
| | | 10 mg | 43 | 1.8 ± 3.6 | -0.7 (-1.3, 0.0) | -0.4 (-1.3, 0.5) | p=0.342 |

検定：301 試験は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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：301 試験総括報告書 表 11-31、表 11-32、203 試験総括報告書 表 11-28）

### 2） 長期投与

302 試験の長期投与時の SDS（総スコア）の結果を表 2.7.3-32 に示す。

SDS（総スコア）のベースラインからの変化量（平均値、以下同様）は、26 週時では 5 mg 群-6.2 及び 10 mg 群-7.3、52 週時では 5 mg 群-6.6 及び 10 mg 群-8.1 であった。いずれの用量群でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインから改善した。

表 2.7.3-32　長期投与時の SDS（総スコア）（FAS）（302 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 平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | 5 mg | 164 | 11.0 ± 7.3 | - |
| | 10 mg | 159 | 10.9 ± 7.1 | - |
| 2 週時 | 5 mg | 162 | 7.4 ± 6.6 | -3.3 (-4.0, -2.5) |
| | 10 mg | 159 | 6.9 ± 6.3 | -4.1 (-5.0, -3.2) |
| 26 週時 | 5 mg | 147 | 4.6 ± 6.0 | -6.2 (-7.2, -5.1) |
| | 10 mg | 135 | 3.7 ± 5.2 | -7.3 (-8.5, -6.2) |
| 52 週時 | 5 mg | 51 | 4.4 ± 5.8 | -6.6 (-8.5, -4.6) |
| | 10 mg | 54 | 2.9 ± 5.2 | -8.1 (-10.3, -5.9) |

（引用元：総括報告書 表 11-14）

(3)　FSS

1）　2 週間投与

301 試験の FSS（総スコア）の結果を表 2.7.3-33 に示す。

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）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、有意差は認められなかった。

表 2.7.3-33　2 週間投与時の FSS（総スコア）（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 | 46.9 ± 10.3 | - | - | - |
| | 5 mg | 196 | 43.7 ± 10.4 | - | - | - |
| | 10 mg | 197 | 45.5 ± 11.4 | - | - | - |
| 2 週時 | プラセボ | 191 | 45.4 ± 11.2 | -1.0 (-2.1, 0.1) | - | - |
| | 5 mg | 195 | 42.6 ± 10.9 | -1.5 (-2.6, -0.5) | -0.5 (-2.0, 1.0) | p=0.490 |
| | 10 mg | 196 | 43.9 ± 12.2 | -1.5 (-2.6, -0.5) | -0.5 (-2.0, 1.0) | p=0.488 |

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：総括報告書 表 11-35、表 11-36）

2）　長期投与

302 試験の長期投与時の FSS（総スコア）の結果を表 2.7.3-34 に示す。

FSS（総スコア）のベースラインからの変化量（平均値、以下同様）は、26 週時では 5 mg 群-0.8 及び 10 mg 群-2.8、52 週時では 5 mg 群-2.1 及び 10 mg 群-4.0 であった。26 週時及び 52 週時において、10 mg 群では 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインから改善した。

表 2.7.3-34　長期投与時の FSS（総スコア）（FAS）（302 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 平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | 5 mg | 184 | 44.0 ± 11.8 | - |
| | 10 mg | 183 | 44.5 ± 11.6 | - |
| 1 週時 | 5 mg | 184 | 43.7 ± 11.9 | -0.3 (-1.3, 0.6) |
| | 10 mg | 182 | 43.0 ± 11.5 | -1.5 (-2.4, -0.5) |
| 26 週時 | 5 mg | 165 | 43.1 ± 14.3 | -0.8 (-2.7, 1.1) |
| | 10 mg | 162 | 41.3 ± 14.3 | -2.8 (-4.6, -1.0) |
| 52 週時 | 5 mg | 56 | 41.8 ± 14.0 | -2.1 (-5.3, 1.0) |
| | 10 mg | 65 | 39.6 ± 16.5 | -4.0 (-7.1, -1.0) |

（引用元：総括報告書 表 11-16）

### (4)　SF-12

#### 1）　2 週間投与

301 試験の SF-12（NBS）の結果を表 2.7.3-35 に示す。

2 週時のベースラインからの変化量について、8 つの下位尺度のそれぞれで本剤群とプラセボ群との差（点推定値）は、身体機能は 5 mg 群 0.54 及び 10 mg 群 0.66（以下同順）、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）。

表 2.7.3-35 2 週間投与時の SF-12（NBS）（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 |
| 身体機能 | ベースライン | プラセボ | 196 | 47.49 ± 10.32 | - | - | - |
| | | 5 mg | 196 | 49.18 ± 9.79 | - | - | - |
| | | 10 mg | 197 | 47.53 ± 9.87 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 191 | 48.02 ± 10.05 | 0.15 (-0.92, 1.21) | - | - |
| | | 5 mg | 195 | 49.55 ± 9.90 | 0.69 (-0.36, 1.74) | 0.54 (-0.95, 2.04) | p=0.475 |
| | | 10 mg | 196 | 48.56 ± 9.94 | 0.81 (-0.24, 1.86) | 0.66 (-0.83, 2.15) | p=0.384 |
| 日常役割機能（身体） | ベースライン | プラセボ | 196 | 43.64 ± 9.72 | - | - | - |
| | | 5 mg | 196 | 45.93 ± 10.10 | - | - | - |
| | | 10 mg | 197 | 43.45 ± 9.47 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 191 | 44.09 ± 9.54 | 0.08 (-0.95, 1.10) | - | - |
| | | 5 mg | 195 | 47.64 ± 8.74 | 2.32 (1.30, 3.33) | 2.24 (0.79, 3.69) | p=0.002* |
| | | 10 mg | 196 | 45.59 ± 9.11 | 1.75 (0.74, 2.76) | 1.67 (0.23, 3.11) | p=0.023* |
| 体の痛み | ベースライン | プラセボ | 196 | 49.83 ± 10.07 | - | - | - |
| | | 5 mg | 196 | 52.15 ± 8.74 | - | - | - |
| | | 10 mg | 197 | 51.16 ± 9.70 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 191 | 50.03 ± 9.95 | -0.43 (-1.58, 0.73) | - | - |
| | | 5 mg | 195 | 51.78 ± 9.24 | 0.09 (-1.05, 1.24) | 0.52 (-1.11, 2.15) | p=0.532 |
| | | 10 mg | 196 | 51.02 ± 9.23 | -0.13 (-1.27, 1.01) | 0.30 (-1.33, 1.92) | p=0.718 |
| 全体的健康感 | ベースライン | プラセボ | 196 | 47.56 ± 8.23 | - | - | - |
| | | 5 mg | 196 | 48.45 ± 8.89 | - | - | - |
| | | 10 mg | 197 | 47.09 ± 8.17 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 191 | 49.36 ± 7.97 | 1.83 (0.89, 2.78) | - | - |
| | | 5 mg | 195 | 51.80 ± 8.20 | 3.64 (2.70, 4.57) | 1.80 (0.47, 3.13) | p=0.008* |
| | | 10 mg | 196 | 50.14 ± 8.49 | 2.76 (1.83, 3.70) | 0.93 (-0.40, 2.26) | p=0.169 |

表 2.7.3-35　2 週間投与時の SF-12（NBS）（FAS）（301 試験）（続き）

| 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 |
| 活力 | ベースライン | プラセボ | 196 | 49.12 ± 8.49 | - | - | - |
| | | 5 mg | 196 | 49.99 ± 8.37 | - | - | - |
| | | 10 mg | 197 | 49.86 ± 8.56 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 191 | 50.08 ± 7.58 | 0.74 (-0.18, 1.67) | - | - |
| | | 5 mg | 195 | 51.84 ± 7.96 | 1.99 (1.08, 2.91) | 1.25 (-0.05, 2.55) | p=0.059 |
| | | 10 mg | 196 | 51.24 ± 8.64 | 1.44 (0.53, 2.35) | 0.69 (-0.60, 1.99) | p=0.294 |
| 社会生活機能 | ベースライン | プラセボ | 196 | 48.36 ± 9.06 | - | - | - |
| | | 5 mg | 196 | 50.43 ± 9.26 | - | - | - |
| | | 10 mg | 197 | 47.94 ± 9.44 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 191 | 49.09 ± 8.32 | 0.49 (-0.45, 1.44) | - | - |
| | | 5 mg | 195 | 50.92 ± 7.92 | 1.12 (0.18, 2.06) | 0.63 (-0.71, 1.96) | p=0.357 |
| | | 10 mg | 196 | 50.12 ± 8.90 | 1.77 (0.84, 2.71) | 1.28 (-0.05, 2.61) | p=0.059 |
| 日常役割機能（精神） | ベースライン | プラセボ | 196 | 44.59 ± 9.51 | - | - | - |
| | | 5 mg | 196 | 46.49 ± 9.74 | - | - | - |
| | | 10 mg | 197 | 45.12 ± 9.74 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 191 | 45.12 ± 9.46 | 0.24 (-0.71, 1.19) | - | - |
| | | 5 mg | 195 | 48.63 ± 8.07 | 2.55 (1.60, 3.49) | 2.31 (0.96, 3.65) | p=0.001* |
| | | 10 mg | 196 | 47.37 ± 8.85 | 2.14 (1.20, 3.08) | 1.90 (0.57, 3.24) | p=0.005* |
| 心の健康 | ベースライン | プラセボ | 196 | 49.82 ± 8.53 | - | - | - |
| | | 5 mg | 196 | 52.51 ± 9.02 | - | - | - |
| | | 10 mg | 197 | 51.32 ± 8.97 | - | - | - |
| | 2 週時 | プラセボ | 191 | 50.92 ± 8.57 | 0.69 (-0.21, 1.59) | - | - |
| | | 5 mg | 195 | 53.66 ± 8.74 | 1.55 (0.67, 2.44) | 0.87 (-0.40, 2.14) | p=0.180 |
| | | 10 mg | 196 | 52.75 ± 8.52 | 1.48 (0.60, 2.36) | 0.79 (-0.47, 2.05) | p=0.218 |

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：総括報告書 表 11-33、表 11-34）

### 2） 長期投与

302 試験の長期投与時の SF-12（NBS）の結果を表 2.7.3-36 に示す。

SF-12（NBS）のベースラインからの変化量（平均値、以下同様）は、8 つの下位尺度がそれぞれ、身体機能は 26 週時では 5 mg 群 3.62 及び 10 mg 群 3.35、52 週時では 5 mg 群 5.33 及び 10 mg 群 3.41、日常役割機能（身体）は 26 週時では 5 mg 群 4.83 及び 10 mg 群 5.13、52 週時では 5 mg 群 6.42 及び 10 mg 群 6.39、体の痛みは 26 週時では 5 mg 群 2.76 及び 10 mg 群 2.06、52 週時では 5 mg 群 4.36 及び 10 mg 群 2.22、全体的健康感は 26 週時では 5 mg 群 5.50 及び 10 mg 群 5.21、52 週時では 5 mg 群 5.13 及び 10 mg 群 5.34、活力は 26 週時では 5 mg 群 4.69 及び 10 mg 群 3.34、52 週時では 5 mg 群 5.31 及び 10 mg 群 1.94、社会生活機能は 26 週時では 5 mg 群 2.03 及び 10 mg 群 2.95、52 週時では 5 mg 群 3.62 及び 10 mg 群 4.06、日常役割機能（精神）は 26 週時では 5 mg 群 5.01 及び 10 mg 群 4.44、52 週時では 5 mg 群 5.31 及び 10 mg 群 4.99 並びに心の健康は 26 週時では 5 mg 群 3.34 及び 10 mg 群 3.04、52 週時では 5 mg 群 2.80 及び 10 mg 群 3.48 であった。26 週時及び 52 週時において、10 mg 群の 52 週時の体の痛みを除き、いずれの用量群でも 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインから改善した。

**表 2.7.3-36　長期投与時の SF-12（NBS）（FAS）（302 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 平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| 身体機能 | ベースライン | 5 mg | 184 | 47.42 ± 10.11 | - |
| | | 10 mg | 183 | 47.86 ± 10.25 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 49.20 ± 9.46 | 1.90 (0.81, 3.00) |
| | | 10 mg | 180 | 50.37 ± 9.17 | 2.58 (1.37, 3.80) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 51.34 ± 8.46 | 3.62 (2.26, 4.98) |
| | | 10 mg | 162 | 51.32 ± 8.51 | 3.35 (1.99, 4.70) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 51.35 ± 7.83 | 5.33 (3.07, 7.59) |
| | | 10 mg | 65 | 51.65 ± 9.10 | 3.41 (0.67, 6.14) |
| 日常役割機能（身体） | ベースライン | 5 mg | 184 | 44.83 ± 9.39 | - |
| | | 10 mg | 183 | 44.62 ± 9.57 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 46.32 ± 9.29 | 1.53 (0.40, 2.66) |
| | | 10 mg | 180 | 48.19 ± 9.05 | 3.50 (2.33, 4.66) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 50.04 ± 8.19 | 4.83 (3.43, 6.23) |
| | | 10 mg | 162 | 50.33 ± 7.75 | 5.13 (3.86, 6.41) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 51.29 ± 6.59 | 6.42 (3.83, 9.01) |
| | | 10 mg | 65 | 52.04 ± 7.12 | 6.39 (4.69, 8.09) |
| 体の痛み | ベースライン | 5 mg | 184 | 50.40 ± 10.23 | - |
| | | 10 mg | 183 | 50.54 ± 9.66 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 51.72 ± 9.04 | 1.42 (0.07, 2.77) |
| | | 10 mg | 180 | 52.27 ± 9.42 | 1.73 (0.26, 3.19) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 53.19 ± 8.30 | 2.76 (1.10, 4.42) |
| | | 10 mg | 162 | 52.90 ± 8.01 | 2.06 (0.52, 3.59) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 54.73 ± 5.79 | 4.36 (1.49, 7.23) |
| | | 10 mg | 65 | 53.77 ± 9.50 | 2.22 (-0.82, 5.26) |

表 2.7.3-36　長期投与時の SF-12（NBS）（FAS）（302 試験）（続き）

| 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 平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| 全体的健康感 | ベースライン | 5 mg | 184 | 48.08 ± 8.36 | - |
| | | 10 mg | 183 | 48.21 ± 9.10 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 51.50 ± 7.81 | 3.55 (2.38, 4.71) |
| | | 10 mg | 180 | 51.68 ± 7.93 | 3.50 (2.19, 4.81) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 53.35 ± 8.08 | 5.50 (4.13, 6.88) |
| | | 10 mg | 162 | 53.64 ± 7.96 | 5.21 (3.74, 6.67) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 53.98 ± 6.70 | 5.13 (2.95, 7.30) |
| | | 10 mg | 65 | 55.12 ± 8.28 | 5.34 (2.72, 7.97) |
| 活力 | ベースライン | 5 mg | 184 | 49.96 ± 7.77 | - |
| | | 10 mg | 183 | 50.40 ± 8.76 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 51.95 ± 7.65 | 1.85 (0.86, 2.84) |
| | | 10 mg | 180 | 52.54 ± 8.38 | 2.15 (1.02, 3.29) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 54.47 ± 8.16 | 4.69 (3.41, 5.98) |
| | | 10 mg | 162 | 53.93 ± 8.81 | 3.34 (2.10, 4.57) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 53.81 ± 7.37 | 5.31 (3.26, 7.36) |
| | | 10 mg | 65 | 53.36 ± 10.80 | 1.94 (0.15, 3.72) |
| 社会生活機能 | ベースライン | 5 mg | 184 | 49.94 ± 8.88 | - |
| | | 10 mg | 183 | 49.34 ± 10.01 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 50.69 ± 8.16 | 0.79 (-0.50, 2.09) |
| | | 10 mg | 180 | 51.70 ± 7.91 | 2.26 (1.04, 3.48) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 52.31 ± 7.97 | 2.03 (0.62, 3.44) |
| | | 10 mg | 162 | 52.54 ± 7.24 | 2.95 (1.76, 4.13) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 53.49 ± 5.26 | 3.62 (1.40, 5.85) |
| | | 10 mg | 65 | 53.67 ± 7.67 | 4.06 (2.18, 5.93) |
| 日常役割機能（精神） | ベースライン | 5 mg | 184 | 45.35 ± 8.93 | - |
| | | 10 mg | 183 | 45.94 ± 9.93 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 47.83 ± 8.69 | 2.55 (1.47, 3.63) |
| | | 10 mg | 180 | 48.34 ± 9.18 | 2.34 (1.23, 3.45) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 50.65 ± 7.96 | 5.01 (3.76, 6.26) |
| | | 10 mg | 162 | 50.97 ± 7.62 | 4.44 (3.22, 5.65) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 51.88 ± 6.45 | 5.31 (3.07, 7.54) |
| | | 10 mg | 65 | 51.81 ± 8.29 | 4.99 (3.10, 6.87) |
| 心の健康 | ベースライン | 5 mg | 184 | 51.52 ± 8.70 | - |
| | | 10 mg | 183 | 52.68 ± 8.44 | - |
| | 2 週時 | 5 mg | 180 | 53.65 ± 8.10 | 2.13 (1.18, 3.07) |
| | | 10 mg | 180 | 54.81 ± 8.39 | 2.10 (1.13, 3.06) |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 54.90 ± 8.25 | 3.34 (2.09, 4.59) |
| | | 10 mg | 162 | 56.10 ± 8.04 | 3.04 (2.05, 4.03) |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 55.03 ± 8.01 | 2.80 (0.72, 4.87) |
| | | 10 mg | 65 | 57.06 ± 8.82 | 3.48 (1.69, 5.27) |

（引用元：総括報告書 表 11-15）

### 2.7.3.3.2.4　睡眠の質と目覚めの評価

睡眠の質は、LSEQ を用いて評価した。301、203 及び 201 試験の結果を表 2.7.3-37 に、302 試験の結果を表 2.7.3-38 に示す。

### (1) GTS：寝つき

#### 1） 単回及び2週間投与

301 試験では、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、5 mg 群-7.1 mm 及び 10 mg 群-8.4 mm 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）。また、1 週時は 5 mg 群-7.4 mm 及び 10 mg 群-6.8 mm 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（いずれも p＜0.001）。

203 試験では、終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2.5 mg 群-4.2 mm、5 mg 群-4.1 mm 及び 10 mg 群-10.1 mm であり、プラセボ群に対して 10 mg 群で有意に改善した（p=0.001）。

201 試験では、単回投与時のプラセボ群との差は、5 mg 群-25.2 mm、10 mg 群-29.2 mm 及び 30 mg 群-35.1 mm であり、いずれの用量群もプラセボ群に対して有意に改善した（いずれも p＜0.001）。

#### 2） 長期投与

302 試験では、26 週時の平均値は 5 mg 群 24.4 mm 及び 10 mg 群 22.2 mm、52 週時の平均値は 5 mg 群 24.7 mm 及び 10 mg 群 23.8 mm であった。95%信頼区間の上限はいずれの用量群も 50 mm（変わらない）を下回り、改善した。

### (2) QOS：睡眠の質

#### 1） 単回及び2週間投与

301 試験では、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、5 mg 群-7.2 mm 及び 10 mg 群-5.9 mm 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）。また、1 週時は 5 mg 群-7.5 mm 及び 10 mg 群-6.1 mm 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（いずれも p＜0.001）。

203 試験では、終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2.5 mg 群 0.0 mm、5 mg 群-0.2 mm 及び 10 mg 群-3.4 mm であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で改善傾向であったが、有意差は認められなかった。

201 試験では、単回投与時のプラセボ群との差は、5 mg 群-22.9 mm、10 mg 群-24.3 mm 及び 30 mg 群-24.3 mm であり、プラセボ群に対していずれの用量群も有意に改善した（p＜0.001）。

#### 2） 長期投与

302 試験では、26 週時の平均値は 5 mg 群 27.4 mm 及び 10 mg 群 26.4 mm、52 週時の平均値は 5 mg 群 27.3 mm 及び 10 mg 群 27.7 mm であった。95%信頼区間の上限はいずれの用量群も 50 mm（変わらない）を下回り、改善した。

(3) AFS：目覚め方

1） 単回及び 2 週間投与

301 試験では、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、5 mg 群-1.5 mm 及び 10 mg 群-1.6 mm であり、いずれもプラセボ群に対して改善傾向であったが、有意差は認められなかった。

203 試験では、終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2.5 mg 群-1.6 mm、5 mg 群 1.5 mm 及び 10 mg 群 3.6 mm であり、プラセボ群に対して 2.5 mg 群で改善傾向であったが、有意差は認められなかった。

201 試験では、単回投与時のプラセボ群との差は、5 mg 群-2.7 mm、10 mg 群-1.6 mm 及び 30 mg 群 6.2 mm であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で改善傾向であったが、有意差は認められなかった。

2） 長期投与

302 試験では、26 週時の平均値は 5 mg 群 32.0 mm 及び 10 mg 群 34.8 mm、52 週時の平均値は 5 mg 群 30.4 mm 及び 10 mg 群 34.5 mm であった。95%信頼区間の上限はいずれの用量群も 50 mm（変わらない）を下回り、改善した。

(4) BFW：目覚めたときの気分

1） 単回及び 2 週間投与

301 試験では、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、5 mg 群-5.3 mm 及び 10 mg 群-4.3 mm 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 $p=0.001$）。また、1 週時は 5 mg 群-3.7 mm 及び 10 mg 群-2.6 mm 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（$p=0.001$ 及び $p=0.026$）。

203 試験では、終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、2.5 mg 群-0.6 mm、5 mg 群 2.6 mm 及び 10 mg 群-0.2 mm であり、プラセボ群に対して 2.5 及び 10 mg 群で改善傾向であったが、有意差は認められなかった。

201 試験では、単回投与時のプラセボ群との差は、5 mg 群-4.4 mm、10 mg 群-3.3 mm 及び 30 mg 群 8.4 mm であり、プラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群で改善傾向であったが、有意差は認められなかった。

2） 長期投与

302 試験では、26 週時の平均値は 5 mg 群 29.9 mm 及び 10 mg 群 30.5 mm、52 週時の平均値は 5 mg 群 29.3 mm 及び 10 mg 群 29.1 mm であった。95%信頼区間の上限はいずれの用量群も 50 mm（変わらない）を下回り、改善した。

表 2.7.3-37　単回及び 2 週間投与時の LSEQ（FAS）（201、203 及び 301 試験）

| 評価項目 | 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 |
| GTS | 301 | ベースライン | プラセボ | 196 | 47.4 ± 13.0 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 48.4 ± 11.5 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 197 | 47.7 ± 13.6 | - | - | - |
| | | 1 週時 | プラセボ | 194 | 43.3 ± 13.3 | -4.4 (-6.4, -2.4) | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 36.3 ± 14.5 | -11.8 (-13.7, -9.8) | -7.4 (-10.1, -4.6) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 194 | 36.4 ± 17.0 | -11.2 (-13.2, -9.3) | -6.8 (-9.6, -4.1) | p＜0.001* |
| | | 2 週時 | プラセボ | 191 | 41.4 ± 14.3 | -6.3 (-8.4, -4.2) | - | - |
| | | | 5 mg | 194 | 34.5 ± 15.5 | -13.4 (-15.5, -11.4) | -7.1 (-10.1, -4.2) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 196 | 33.0 ± 16.7 | -14.7 (-16.8, -12.7) | -8.4 (-11.4, -5.5) | p＜0.001* |
| | 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 49.1 ± 12.5 | - | - | - |
| | | | 2.5 mg | 44 | 47.4 ± 13.3 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 45 | 43.7 ± 9.3 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 44 | 47.0 ± 11.4 | - | - | - |
| | | 終了時 | プラセボ | 45 | 42.3 ± 16.4 | -5.8 (-10.1, -1.6) | - | - |
| | | | 2.5 mg | 43 | 37.1 ± 15.5 | -10.1 (-14.4, -5.8) | -4.2 (-10.3, 1.8) | p=0.168 |
| | | | 5 mg | 45 | 35.1 ± 12.6 | -9.9 (-14.2, -5.7) | -4.1 (-10.2, 1.9) | p=0.182 |
| | | | 10 mg | 44 | 30.9 ± 18.1 | -16.0 (-20.2, -11.7) | -10.1 (-16.1, -4.1) | p=0.001* |
| | 201 | 単回投与時 | プラセボ | 23 | 53.4 ± 20.7 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 23 | 28.5 ± 14.5 | - | -25.2 (-34.5, -15.9) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 23 | 23.4 ± 15.9 | - | -29.2 (-38.6, -19.8) | p＜0.001* |
| | | | 30 mg | 24 | 17.8 ± 16.1 | - | -35.1 (-44.4, -25.8) | p＜0.001* |

表 2.7.3-37 単回及び 2 週間投与時の LSEQ（FAS）（201、203 及び 301 試験）（続き）

| 評価項目 | 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 |
| QOS | 301 | ベースライン | プラセボ | 196 | 46.1 ± 12.1 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 48.5 ± 12.8 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 197 | 46.5 ± 13.4 | - | - | - |
| | | 1 週時 | プラセボ | 194 | 44.2 ± 12.5 | -2.4 (-4.3, -0.6) | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 37.9 ± 14.6 | -9.9 (-11.8, -8.1) | -7.5 (-10.1, -4.8) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 194 | 37.9 ± 16.4 | -8.5 (-10.4, -6.6) | -6.1 (-8.7, -3.4) | p＜0.001* |
| | | 2 週時 | プラセボ | 191 | 41.6 ± 13.7 | -4.8 (-6.8, -2.9) | - | - |
| | | | 5 mg | 194 | 35.7 ± 15.8 | -12.0 (-14.0, -10.1) | -7.2 (-9.9, -4.4) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 196 | 35.9 ± 16.5 | -10.8 (-12.7, -8.8) | -5.9 (-8.7, -3.2) | p＜0.001* |
| | 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 48.4 ± 11.8 | - | - | - |
| | | | 2.5 mg | 44 | 47.3 ± 12.6 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 45 | 46.1 ± 8.9 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 44 | 46.5 ± 14.4 | - | - | - |
| | | 終了時 | プラセボ | 45 | 40.5 ± 14.8 | -7.3 (-11.2, -3.3) | - | - |
| | | | 2.5 mg | 43 | 40.0 ± 14.0 | -7.3 (-11.3, -3.2) | 0.0 (-5.6, 5.7) | p=0.992 |
| | | | 5 mg | 45 | 39.0 ± 12.3 | -7.5 (-11.4, -3.6) | -0.2 (-5.8, 5.4) | p=0.937 |
| | | | 10 mg | 44 | 36.1 ± 17.9 | -10.7 (-14.7, -6.7) | -3.4 (-9.0, 2.2) | p=0.231 |
| | 201 | 単回投与時 | プラセボ | 23 | 53.3 ± 17.3 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 23 | 31.2 ± 16.9 | - | -22.9 (-31.7, -14.1) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 23 | 28.5 ± 16.2 | - | -24.3 (-33.2, -15.4) | p＜0.001* |
| | | | 30 mg | 24 | 28.7 ± 16.2 | - | -24.3 (-33.1, -15.5) | p＜0.001* |

表 2.7.3-37 単回及び 2 週間投与時の LSEQ（FAS）（201、203 及び 301 試験）（続き）

| 評価項目 | 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 |
| AFS | 301 | ベースライン | プラセボ | 196 | 46.0 ± 12.3 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 47.0 ± 12.1 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 197 | 48.8 ± 13.0 | - | - | - |
| | | 1 週時 | プラセボ | 194 | 46.1 ± 12.4 | -0.6 (-2.3, 1.2) | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 46.3 ± 13.5 | -0.8 (-2.5, 0.9) | -0.2 (-2.7, 2.2) | p=0.844 |
| | | | 10 mg | 194 | 47.0 ± 16.4 | -1.0 (-2.7, 0.7) | -0.4 (-2.9, 2.0) | p=0.729 |
| | | 2 週時 | プラセボ | 191 | 43.4 ± 13.4 | -3.1 (-5.1, -1.1) | - | - |
| | | | 5 mg | 194 | 42.5 ± 15.1 | -4.6 (-6.6, -2.6) | -1.5 (-4.4, 1.3) | p=0.282 |
| | | | 10 mg | 196 | 43.3 ± 17.7 | -4.7 (-6.7, -2.7) | -1.6 (-4.5, 1.2) | p=0.255 |
| | 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 47.7 ± 12.1 | - | - | - |
| | | | 2.5 mg | 44 | 47.2 ± 11.7 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 45 | 47.2 ± 8.8 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 44 | 46.1 ± 15.4 | - | - | - |
| | | 終了時 | プラセボ | 45 | 44.7 ± 11.3 | -2.8 (-6.4, 0.9) | - | - |
| | | | 2.5 mg | 43 | 42.7 ± 15.2 | -4.4 (-8.1, -0.7) | -1.6 (-6.8, 3.5) | p=0.531 |
| | | | 5 mg | 45 | 45.9 ± 11.2 | -1.2 (-4.8, 2.4) | 1.5 (-3.6, 6.6) | p=0.557 |
| | | | 10 mg | 44 | 47.3 ± 17.7 | 0.8 (-2.8, 4.5) | 3.6 (-1.6, 8.7) | p=0.172 |
| | 201 | 単回投与時 | プラセボ | 23 | 47.8 ± 14.1 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 23 | 45.3 ± 25.7 | - | -2.7 (-11.7, 6.2) | p=0.543 |
| | | | 10 mg | 23 | 45.5 ± 16.2 | - | -1.6 (-10.6, 7.5) | p=0.730 |
| | | | 30 mg | 24 | 53.0 ± 19.5 | - | 6.2 (-2.7, 15.2) | p=0.170 |

表 2.7.3-37 単回及び 2 週間投与時の LSEQ（FAS）（201、203 及び 301 試験）（続き）

| 評価項目 | 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 |
| BFW | 301 | ベースライン | プラセボ | 196 | 47.3 ± 11.7 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 48.0 ± 12.0 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 197 | 48.5 ± 12.4 | - | - | - |
| | | 1 週時 | プラセボ | 194 | 44.9 ± 12.0 | -2.8 (-4.4, -1.2) | - | - |
| | | | 5 mg | 196 | 41.4 ± 12.8 | -6.5 (-8.1, -4.9) | -3.7 (-6.0, -1.4) | p=0.001* |
| | | | 10 mg | 194 | 42.7 ± 14.9 | -5.4 (-7.0, -3.8) | -2.6 (-4.9, -0.3) | p=0.026* |
| | | 2 週時 | プラセボ | 191 | 43.6 ± 13.1 | -4.0 (-5.7, -2.2) | - | - |
| | | | 5 mg | 194 | 38.6 ± 13.7 | -9.2 (-11.0, -7.5) | -5.3 (-7.7, -2.8) | p＜0.001* |
| | | | 10 mg | 196 | 40.0 ± 15.5 | -8.3 (-10.0, -6.5) | -4.3 (-6.8, -1.8) | p=0.001* |
| | 203 | ベースライン | プラセボ | 45 | 49.0 ± 12.4 | - | - | - |
| | | | 2.5 mg | 44 | 46.6 ± 11.6 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 45 | 47.1 ± 10.1 | - | - | - |
| | | | 10 mg | 44 | 48.8 ± 14.2 | - | - | - |
| | | 終了時 | プラセボ | 45 | 44.1 ± 13.0 | -4.5 (-7.9, -1.2) | - | - |
| | | | 2.5 mg | 43 | 41.9 ± 16.9 | -5.1 (-8.5, -1.7) | -0.6 (-5.4, 4.2) | p=0.811 |
| | | | 5 mg | 45 | 45.4 ± 9.6 | -1.9 (-5.3, 1.4) | 2.6 (-2.2, 7.3) | p=0.289 |
| | | | 10 mg | 44 | 43.8 ± 15.1 | -4.7 (-8.0, -1.3) | -0.2 (-4.9, 4.6) | p=0.948 |
| | 201 | 単回投与時 | プラセボ | 23 | 49.8 ± 16.6 | - | - | - |
| | | | 5 mg | 23 | 45.3 ± 21.4 | - | -4.4 (-12.9, 4.0) | p=0.301 |
| | | | 10 mg | 22 | 45.9 ± 18.7 | - | -3.3 (-12.0, 5.3) | p=0.443 |
| | | | 30 mg | 24 | 58.1 ± 15.1 | - | 8.4 (0.0, 16.9) | p=0.051 |

単位：mm
検定：301 試験は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、203 試験はベースラインを共変量とした共分散分析、201 試験は薬剤群、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：301 試験総括報告書 表 11-22、表 11-23、203 試験総括報告書 表 11-23～26、201 試験総括報告書 表 11-11）

表 2.7.3-38　長期投与時の LSEQ（FAS）（302 試験）

| 評価項目 | 評価時期 | 群 | 例数 | 平均値±SD | 95%CI[a)] |
|---|---|---|---|---|---|
| GTS | 2 週時 | 5 mg | 180 | 29.5 ± 15.3 | 27.3, 31.8 |
| | | 10 mg | 180 | 26.5 ± 16.2 | 24.1, 28.9 |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 24.4 ± 16.4 | 21.8, 26.9 |
| | | 10 mg | 162 | 22.2 ± 14.4 | 20.0, 24.5 |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 24.7 ± 16.4 | 20.3, 29.1 |
| | | 10 mg | 65 | 23.8 ± 15.6 | 19.9, 27.6 |
| QOS | 2 週時 | 5 mg | 180 | 31.0 ± 14.5 | 28.9, 33.2 |
| | | 10 mg | 180 | 27.5 ± 15.8 | 25.2, 29.8 |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 27.4 ± 15.8 | 25.0, 29.9 |
| | | 10 mg | 162 | 26.4 ± 15.7 | 24.0, 28.9 |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 27.3 ± 15.3 | 23.2, 31.4 |
| | | 10 mg | 65 | 27.7 ± 16.9 | 23.5, 31.9 |
| AFS | 2 週時 | 5 mg | 180 | 38.4 ± 16.0 | 36.1, 40.8 |
| | | 10 mg | 180 | 42.2 ± 18.2 | 39.5, 44.8 |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 32.0 ± 18.8 | 29.1, 34.9 |
| | | 10 mg | 162 | 34.8 ± 18.8 | 31.9, 37.7 |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 30.4 ± 17.2 | 25.8, 35.0 |
| | | 10 mg | 65 | 34.5 ± 19.9 | 29.6, 39.4 |
| BFW | 2 週時 | 5 mg | 180 | 35.0 ± 15.3 | 32.7, 37.2 |
| | | 10 mg | 180 | 35.2 ± 14.4 | 33.1, 37.4 |
| | 26 週時 | 5 mg | 165 | 29.9 ± 16.8 | 27.3, 32.4 |
| | | 10 mg | 162 | 30.5 ± 15.6 | 28.0, 32.9 |
| | 52 週時 | 5 mg | 56 | 29.3 ± 15.5 | 25.1, 33.4 |
| | | 10 mg | 65 | 29.1 ± 15.5 | 25.2, 32.9 |

単位：mm
a)：平均値に対する信頼区間
（引用元：総括報告書 表 11-10）

### 2.7.3.3.2.5　効果に対する印象

効果に対する印象は、CGI-I 及び CGI-S を用いて評価した。301 試験の CGI-I 及び CGI-S の結果を表 2.7.3-39 及び表 2.7.3-40 に、302 試験の CGI-I 及び CGI-S の結果を表 2.7.3-41 及び表 2.7.3-42 に示す。

#### (1)　CGI-I

##### 1）　2 週間投与

301 試験では、2 週時の平均値のプラセボ群との差（点推定値）は、5 mg 群-0.4 及び 10 mg 群-0.3 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 $p<0.001$）。また、1 週時は 5 mg 群-0.4 及び 10 mg 群-0.3 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（いずれも $p<0.001$）。

##### 2）　長期投与

302 試験では、26 週時の平均値は 5 mg 群 2.2 及び 10 mg 群 1.9、52 週時の平均値は 5 mg 群 2.2 及び 10 mg 群 1.9 であった。95%信頼区間の上限がいずれの用量群も 4（変わらない）を下回り、改善した。

(2) CGI-S

1） 2 週間投与

301 試験では、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）は、5 mg 群-0.4 及び 10 mg 群-0.3 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）。また、1 週時は 5 mg 群-0.3 及び 10 mg 群-0.3 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（いずれも p＜0.001）。

2） 長期投与

302 試験では、ベースラインからの変化量（平均値）は、26 週時では 5 mg 群-1.3 及び 10 mg 群-1.7、52 週時では 5 mg 群-1.2 及び 10 mg 群-1.6 であった。95%信頼区間の上限がいずれの用量群も 0 を下回り、改善した。

表 2.7.3-39 2 週間投与時の CGI-I（FAS）（301 試験）

| 評価時期 | 群 | 例数 | 平均値±SD | プラセボとの差 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 点推定値（95%CI） | p 値 |
| 1 週時 | プラセボ | 195 | 3.5 ± 0.7 | - | - |
| | 5 mg | 196 | 3.1 ± 0.8 | -0.4 (-0.5, -0.2) | p＜0.001* |
| | 10 mg | 194 | 3.1 ± 0.9 | -0.3 (-0.5, -0.2) | p＜0.001* |
| 2 週時 | プラセボ | 191 | 3.4 ± 0.7 | - | - |
| | 5 mg | 195 | 2.9 ± 0.9 | -0.4 (-0.6, -0.3) | p＜0.001* |
| | 10 mg | 196 | 3.0 ± 1.0 | -0.3 (-0.5, -0.2) | p＜0.001* |

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：総括報告書 表 11-27、表 11-28）

表 2.7.3-40　2 週間投与時の CGI-S（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 | 4.1 ± 0.9 | - | - | - |
| | 5 mg | 196 | 4.1 ± 0.8 | - | - | - |
| | 10 mg | 197 | 4.1 ± 0.9 | - | - | - |
| 1 週時 | プラセボ | 195 | 3.9 ± 0.9 | -0.2 (-0.3, -0.1) | - | - |
| | 5 mg | 196 | 3.6 ± 0.9 | -0.5 (-0.6, -0.4) | -0.3 (-0.5, -0.2) | p＜0.001* |
| | 10 mg | 195 | 3.6 ± 0.9 | -0.5 (-0.6, -0.4) | -0.3 (-0.5, -0.2) | p＜0.001* |
| 2 週時 | プラセボ | 191 | 3.8 ± 0.9 | -0.3 (-0.5, -0.2) | - | - |
| | 5 mg | 195 | 3.4 ± 1.0 | -0.7 (-0.9, -0.6) | -0.4 (-0.6, -0.2) | p＜0.001* |
| | 10 mg | 196 | 3.4 ± 1.0 | -0.7 (-0.8, -0.5) | -0.3 (-0.5, -0.1) | p＜0.001* |

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：総括報告書 表 11-29、表 11-30）

表 2.7.3-41　長期投与時の CGI-I（FAS）（302 試験）

| 評価時期 | 群 | 例数 | 平均値±SD | 95%CI[a)] |
|---|---|---|---|---|
| 2 週時 | 5 mg | 181 | 2.7 ± 0.9 | 2.5, 2.8 |
| | 10 mg | 180 | 2.5 ± 0.8 | 2.3, 2.6 |
| 26 週時 | 5 mg | 165 | 2.2 ± 0.9 | 2.1, 2.3 |
| | 10 mg | 162 | 1.9 ± 0.8 | 1.8, 2.1 |
| 52 週時 | 5 mg | 56 | 2.2 ± 0.8 | 2.0, 2.4 |
| | 10 mg | 65 | 1.9 ± 0.6 | 1.8, 2.1 |

a)：平均値に対する信頼区間
（引用元：総括報告書 表 11-12）

表 2.7.3-42　長期投与時の CGI-S（FAS）（302 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 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値（95%CI） |
| ベースライン | 5 mg | 184 | 4.0 ± 0.8 | - |
| | 10 mg | 183 | 4.1 ± 0.7 | - |
| 2 週時 | 5 mg | 181 | 3.3 ± 1.0 | -0.8 (-0.9, -0.7) |
| | 10 mg | 180 | 2.9 ± 0.9 | -1.2 (-1.4, -1.1) |
| 26 週時 | 5 mg | 165 | 2.7 ± 1.1 | -1.3 (-1.5, -1.1) |
| | 10 mg | 162 | 2.4 ± 1.0 | -1.7 (-1.9, -1.5) |
| 52 週時 | 5 mg | 56 | 2.8 ± 1.0 | -1.2 (-1.5, -0.9) |
| | 10 mg | 65 | 2.6 ± 1.0 | -1.6 (-1.9, -1.3) |

（引用元：総括報告書 表 11-13）

#### 2.7.3.3.2.6 睡眠構造

睡眠構造への影響の評価は、各 Sleep stage の出現率及び有害事象の発現など、有効性と安全性を総合的に勘案することが適切と考えたため、各 Sleep stage の出現率及び RL の変化を含めた詳細な結果は、2.7.4.4.3 項に記載した。

### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

部分集団での入眠効果及び睡眠維持効果の一貫性を評価する目的で、部分集団解析を実施した。終夜 PSG を主要評価項目とした 201 試験では LPS 及び WASO を、睡眠日誌を主要評価項目とした 203 及び 301 試験並びに睡眠日誌を用いて長期投与時の有効性を評価した 302 試験では、sSL 及び sSE をそれぞれ部分集団解析の対象とした。

#### 2.7.3.3.3.1 年齢

201 試験は 65 歳未満の被験者のみを対象としていたため、部分集団解析の対象試験から除外した。また、203 試験は 65 歳以上の高齢者がいずれの用量群も少なかった（プラセボ群 3 例、2.5 mg 群 3 例、5 mg 群 1 例、10 mg 群 2 例）ため、201 試験と同様に部分集団解析の対象試験から除外した。

**(1) 入眠効果（sSL）**

年齢区分別（非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上）の sSL を表 2.7.3-43 に示す。いずれの試験でも年齢区分によらずベースラインより改善傾向を示し、年齢区分で大きな差はなかった。

表 2.7.3-43 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 | 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：301 試験総括報告書 Table 15.2-47、302 試験総括報告書 Table 15.2-17b）

### (2) 睡眠維持効果（sSE）

年齢区分別（非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上）の sSE を表 2.7.3-44 に示す。いずれの試験でも年齢区分によらずベースラインより改善傾向を示し、年齢区分で大きな差はなかった。

表 2.7.3-44 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 | 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：301 試験総括報告書 Table 15.2-48、302 試験総括報告書 Table 15.2-18b）

## 2.7.3.3.3.2 性別

### (1) 入眠効果（sSL、LPS）

性別ごとの sSL 及び LPS を表 2.7.3-45 及び表 2.7.3-46 に示す。

sSL 及び LPS は、評価したいずれの試験でも性別によらずベースライン又はプラセボより改善傾向を示し、性別で大きな差はなかった。

表 2.7.3-45　性別の sSL（FAS）（203、301 及び 302 試験）

| 試験 | 群 | 性別 | 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 |
| 203 | プラセボ | 男性 | 26 | 61.0 ± 32.4 | 26 | 48.3 ± 23.2 | 26 | -12.7 ± 16.1 |
| | | 女性 | 19 | 67.7 ± 35.0 | 19 | 58.2 ± 42.1 | 19 | -9.5 ± 17.5 |
| | 2.5 mg | 男性 | 18 | 46.1 ± 15.6 | 18 | 39.1 ± 18.2 | 18 | -7.1 ± 18.1 |
| | | 女性 | 26 | 53.5 ± 23.1 | 26 | 42.8 ± 18.3 | 26 | -10.7 ± 21.2 |
| | 5 mg | 男性 | 15 | 54.8 ± 21.9 | 15 | 39.0 ± 12.8 | 15 | -15.8 ± 16.1 |
| | | 女性 | 30 | 44.6 ± 16.7 | 30 | 36.9 ± 14.6 | 30 | -7.7 ± 16.5 |
| | 10 mg | 男性 | 17 | 49.5 ± 17.8 | 17 | 40.6 ± 18.7 | 17 | -8.9 ± 11.9 |
| | | 女性 | 27 | 74.9 ± 32.1 | 27 | 46.0 ± 23.7 | 27 | -28.9 ± 29.3 |
| 301 | プラセボ | 男性 | 94 | 56.6 ± 24.8 | 94 | 47.7 ± 23.7 | 94 | -8.9 ± 16.3 |
| | | 女性 | 102 | 61.0 ± 32.0 | 102 | 51.9 ± 29.7 | 102 | -9.2 ± 22.1 |
| | 5 mg | 男性 | 94 | 53.1 ± 18.3 | 94 | 39.7 ± 17.9 | 94 | -13.4 ± 17.4 |
| | | 女性 | 102 | 60.5 ± 31.7 | 102 | 37.2 ± 20.6 | 102 | -23.3 ± 30.8 |
| | 10 mg | 男性 | 81 | 55.9 ± 23.2 | 81 | 41.7 ± 24.6 | 81 | -14.2 ± 16.7 |
| | | 女性 | 116 | 60.5 ± 30.9 | 116 | 38.3 ± 17.2 | 116 | -22.2 ± 28.0 |
| 302 (26 週) | 5 mg | 男性 | 79 | 55.3 ± 23.9 | 73 | 26.8 ± 18.5 | 73 | -28.8 ± 19.6 |
| | | 女性 | 105 | 60.4 ± 37.2 | 94 | 27.1 ± 23.9 | 94 | -33.1 ± 28.4 |
| | 10 mg | 男性 | 86 | 54.6 ± 27.6 | 78 | 20.8 ± 14.1 | 78 | -33.6 ± 25.0 |
| | | 女性 | 97 | 65.0 ± 44.1 | 85 | 22.5 ± 18.7 | 85 | -43.9 ± 39.4 |
| 302 (52 週) | 5 mg | 男性 | - | - | 21 | 27.4 ± 15.1 | 21 | -23.9 ± 15.4 |
| | | 女性 | - | - | 37 | 21.0 ± 10.4 | 37 | -36.4 ± 25.9 |
| | 10 mg | 男性 | - | - | 36 | 19.4 ± 14.3 | 36 | -39.6 ± 27.7 |
| | | 女性 | - | - | 29 | 22.7 ± 12.0 | 29 | -49.5 ± 38.8 |

単位：分
a)：203 及び 301 試験は終了時、302 試験は 26 週時又は 52 週時
（引用元：203 試験総括報告書 Table 15.2-97、301 試験総括報告書 Table 15.2-47、302 試験総括報告書 Table 15.2-17b）

表 2.7.3-46　性別の LPS（FAS）（201 試験）

| 群 | 性別 | 例数 | 平均値±SD |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 男性 | 13 | 54.92 ± 65.98 |
| | 女性 | 10 | 51.80 ± 52.78 |
| 5 mg | 男性 | 13 | 12.12 ± 16.60 |
| | 女性 | 10 | 12.70 ± 12.27 |
| 10 mg | 男性 | 13 | 10.31 ± 8.40 |
| | 女性 | 10 | 11.25 ± 9.54 |
| 30 mg | 男性 | 14 | 8.75 ± 10.89 |
| | 女性 | 10 | 6.55 ± 9.90 |

単位：分
（引用元：総括報告書 Table 15.2-124）

### (2)　睡眠維持効果（sSE、WASO）

性別ごとの sSE 及び WASO を表 2.7.3-47 及び表 2.7.3-48 に示す。

sSE 及び WASO は、評価したいずれの試験でも性別によらずベースライン又はプラセボより改善傾向を示し、性別で大きな差はなかった。

表 2.7.3-47　性別の sSE（FAS）（203、301 及び 302 試験）

| 試験 | 群 | 性別 | 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 |
| 203 | プラセボ | 男性 | 26 | 72.92 ± 11.61 | 26 | 77.68 ± 9.95 | 26 | 4.76 ± 7.82 |
| | | 女性 | 19 | 72.53 ± 11.04 | 19 | 76.94 ± 11.35 | 19 | 4.42 ± 11.88 |
| | 2.5 mg | 男性 | 18 | 77.95 ± 6.56 | 18 | 82.17 ± 8.54 | 18 | 4.22 ± 8.36 |
| | | 女性 | 26 | 70.43 ± 10.81 | 26 | 76.16 ± 9.61 | 26 | 5.73 ± 10.33 |
| | 5 mg | 男性 | 15 | 74.12 ± 9.23 | 15 | 80.96 ± 9.19 | 15 | 6.84 ± 7.94 |
| | | 女性 | 30 | 79.24 ± 5.75 | 30 | 83.49 ± 5.63 | 30 | 4.25 ± 5.71 |
| | 10 mg | 男性 | 17 | 73.80 ± 8.22 | 17 | 79.10 ± 9.85 | 17 | 5.30 ± 9.21 |
| | | 女性 | 27 | 70.10 ± 11.30 | 27 | 79.92 ± 11.55 | 27 | 9.82 ± 7.34 |
| 301 | プラセボ | 男性 | 94 | 73.93 ± 10.41 | 94 | 77.87 ± 10.90 | 94 | 3.94 ± 5.86 |
| | | 女性 | 102 | 72.10 ± 11.67 | 102 | 76.65 ± 12.49 | 102 | 4.55 ± 8.52 |
| | 5 mg | 男性 | 94 | 73.75 ± 9.37 | 94 | 80.29 ± 10.38 | 94 | 6.54 ± 9.43 |
| | | 女性 | 102 | 74.60 ± 9.04 | 102 | 82.78 ± 8.45 | 102 | 8.17 ± 9.11 |
| | 10 mg | 男性 | 81 | 75.16 ± 8.88 | 81 | 81.54 ± 11.23 | 81 | 6.38 ± 7.51 |
| | | 女性 | 116 | 71.99 ± 10.17 | 116 | 79.62 ± 11.36 | 116 | 7.62 ± 7.67 |
| 302 (26 週) | 5 mg | 男性 | 79 | 74.50 ± 11.50 | 73 | 88.06 ± 10.26 | 73 | 13.72 ± 7.28 |
| | | 女性 | 105 | 72.41 ± 12.30 | 93 | 86.72 ± 10.68 | 93 | 14.33 ± 10.15 |
| | 10 mg | 男性 | 86 | 72.59 ± 12.24 | 78 | 90.16 ± 8.19 | 78 | 17.73 ± 10.83 |
| | | 女性 | 97 | 72.12 ± 12.77 | 85 | 89.30 ± 10.10 | 85 | 17.54 ± 10.54 |
| 302 (52 週) | 5 mg | 男性 | - | - | 21 | 88.71 ± 6.41 | 21 | 12.81 ± 5.96 |
| | | 女性 | - | - | 37 | 88.78 ± 6.89 | 37 | 17.12 ± 8.80 |
| | 10 mg | 男性 | - | - | 36 | 89.83 ± 8.21 | 36 | 19.98 ± 11.38 |
| | | 女性 | - | - | 29 | 89.16 ± 6.68 | 29 | 20.91 ± 10.25 |

単位：%
a)：203 及び 301 試験は終了時、302 試験は 26 週時又は 52 週時
（引用元：203 試験総括報告書 Table 15.2-103、301 試験総括報告書 Table 15.2-48、302 試験総括報告書 Table 15.2-18b）

表 2.7.3-48　性別の WASO（FAS）（201 試験）

| 群 | 性別 | 例数 | 平均値±SD |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 男性 | 13 | 100.15 ± 76.04 |
| | 女性 | 10 | 60.95 ± 49.62 |
| 5 mg | 男性 | 13 | 62.85 ± 47.98 |
| | 女性 | 10 | 44.60 ± 27.15 |
| 10 mg | 男性 | 13 | 47.77 ± 22.57 |
| | 女性 | 10 | 47.40 ± 43.18 |
| 30 mg | 男性 | 14 | 38.18 ± 23.87 |
| | 女性 | 10 | 19.45 ± 10.53 |

単位：分
（引用元：総括報告書 Table 15.2-125）

#### 2.7.3.3.3.3　BMI

##### (1)　入眠効果（sSL、LPS）

BMI 別（25.0 未満、25.0 以上）の sSL 及び LPS を表 2.7.3-49 及び表 2.7.3-50 に示す。

sSL 及び LPS は、評価したいずれの試験でも BMI によらずベースライン又はプラセボより改善傾向を示し、BMI で大きな差はなかった。

表 2.7.3-49　BMI 別の sSL（FAS）（203、301 及び 302 試験）

| 試験 | 群 | BMI | 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 |
| 203 | プラセボ | ＜25.0 | 38 | 62.8 ± 33.4 | 38 | 52.2 ± 34.6 | 38 | -10.6 ± 16.5 |
| | | 25.0≦ | 7 | 69.6 ± 34.8 | 7 | 53.9 ± 19.1 | 7 | -15.7 ± 17.6 |
| | 2.5 mg | ＜25.0 | 30 | 50.5 ± 21.3 | 30 | 40.8 ± 13.7 | 30 | -9.7 ± 17.4 |
| | | 25.0≦ | 14 | 50.4 ± 19.3 | 14 | 42.2 ± 25.8 | 14 | -8.1 ± 25.0 |
| | 5 mg | ＜25.0 | 38 | 47.0 ± 14.0 | 38 | 38.8 ± 13.9 | 38 | -8.2 ± 13.1 |
| | | 25.0≦ | 7 | 53.6 ± 37.3 | 7 | 31.3 ± 12.7 | 7 | -22.3 ± 27.8 |
| | 10 mg | ＜25.0 | 35 | 63.0 ± 30.7 | 35 | 41.8 ± 18.9 | 35 | -21.3 ± 25.4 |
| | | 25.0≦ | 9 | 73.1 ± 26.9 | 9 | 52.2 ± 30.8 | 9 | -20.9 ± 29.1 |
| 301 | プラセボ | ＜25.0 | 149 | 58.5 ± 29.2 | 149 | 49.1 ± 25.5 | 149 | -9.4 ± 19.4 |
| | | 25.0≦ | 47 | 60.3 ± 27.8 | 47 | 52.4 ± 31.4 | 47 | -7.8 ± 20.1 |
| | 5 mg | ＜25.0 | 142 | 55.3 ± 27.1 | 142 | 36.1 ± 19.1 | 142 | -19.3 ± 27.0 |
| | | 25.0≦ | 54 | 61.2 ± 24.0 | 54 | 44.5 ± 18.7 | 54 | -16.7 ± 21.8 |
| | 10 mg | ＜25.0 | 148 | 58.8 ± 30.0 | 148 | 39.6 ± 20.0 | 148 | -19.2 ± 26.2 |
| | | 25.0≦ | 49 | 58.1 ± 21.2 | 49 | 40.0 ± 22.4 | 49 | -18.1 ± 17.6 |
| 302 (26 週) | 5 mg | ＜25.0 | 136 | 57.8 ± 33.1 | 123 | 26.2 ± 20.9 | 123 | -31.5 ± 26.5 |
| | | 25.0≦ | 48 | 59.6 ± 29.6 | 44 | 29.3 ± 23.7 | 44 | -30.6 ± 20.3 |
| | 10 mg | ＜25.0 | 137 | 61.2 ± 39.9 | 120 | 21.7 ± 17.7 | 120 | -40.6 ± 35.9 |
| | | 25.0≦ | 46 | 56.8 ± 29.3 | 43 | 21.4 ± 13.4 | 43 | -34.4 ± 25.6 |
| 302 (52 週) | 5 mg | ＜25.0 | - | - | 44 | 21.0 ± 11.4 | 44 | -34.7 ± 23.8 |
| | | 25.0≦ | - | - | 14 | 30.6 ± 13.7 | 14 | -23.0 ± 19.8 |
| | 10 mg | ＜25.0 | - | - | 49 | 21.0 ± 14.3 | 49 | -47.4 ± 35.0 |
| | | 25.0≦ | - | - | 16 | 20.6 ± 10.0 | 16 | -33.7 ± 25.0 |

単位：分
a)：203 及び 301 試験は終了時、302 試験は 26 週時又は 52 週時
（引用元：203 試験総括報告書 Table 15.2-97、301 試験総括報告書 Table 15.2-47、302 試験総括報告書 Table 15.2-17b）

表 2.7.3-50　BMI 別の LPS（FAS）（201 試験）

| 群 | BMI | 例数 | 平均値±SD |
|---|---|---|---|
| プラセボ | ＜25.0 | 19 | 50.32 ± 56.89 |
| | 25.0≦ | 4 | 69.00 ± 77.37 |
| 5 mg | ＜25.0 | 19 | 11.79 ± 14.08 |
| | 25.0≦ | 4 | 15.13 ± 18.75 |
| 10 mg | ＜25.0 | 19 | 11.76 ± 8.90 |
| | 25.0≦ | 4 | 5.75 ± 6.51 |
| 30 mg | ＜25.0 | 20 | 7.45 ± 9.40 |
| | 25.0≦ | 4 | 9.75 ± 15.86 |

単位：分
（引用元：総括報告書 Table 15.2-124）

### (2)　睡眠維持効果（sSE、WASO）

BMI 別（25.0 未満、25.0 以上）の sSE 及び WASO を表 2.7.3-51 及び表 2.7.3-52 に示す。

sSE 及び WASO は、評価したいずれの試験でも BMI によらずベースライン又はプラセボより改善傾向を示し、BMI で大きな差はなかった。

表 2.7.3-51　BMI 別の sSE（FAS）（203、301 及び 302 試験）

| 試験 | 群 | BMI | 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 |
| 203 | プラセボ | ＜25.0 | 38 | 73.84 ± 10.35 | 38 | 78.08 ± 10.35 | 38 | 4.24 ± 9.90 |
| | | 25.0≦ | 7 | 66.84 ± 14.75 | 7 | 73.49 ± 10.90 | 7 | 6.64 ± 8.21 |
| | 2.5 mg | ＜25.0 | 30 | 73.31 ± 9.48 | 30 | 78.64 ± 7.91 | 30 | 5.33 ± 8.97 |
| | | 25.0≦ | 14 | 73.93 ± 11.24 | 14 | 78.56 ± 12.76 | 14 | 4.64 ± 10.88 |
| | 5 mg | ＜25.0 | 38 | 77.52 ± 5.87 | 38 | 82.12 ± 6.83 | 38 | 4.60 ± 6.58 |
| | | 25.0≦ | 7 | 77.60 ± 13.78 | 7 | 85.49 ± 7.87 | 7 | 7.89 ± 6.16 |
| | 10 mg | ＜25.0 | 35 | 71.05 ± 10.13 | 35 | 80.11 ± 10.25 | 35 | 9.06 ± 8.29 |
| | | 25.0≦ | 9 | 73.38 ± 11.29 | 9 | 77.63 ± 13.28 | 9 | 4.26 ± 7.67 |
| 301 | プラセボ | ＜25.0 | 149 | 73.22 ± 10.56 | 149 | 77.71 ± 10.67 | 149 | 4.49 ± 7.21 |
| | | 25.0≦ | 47 | 72.21 ± 12.72 | 47 | 75.74 ± 14.66 | 47 | 3.52 ± 7.81 |
| | 5 mg | ＜25.0 | 142 | 74.25 ± 9.36 | 142 | 81.98 ± 9.15 | 142 | 7.73 ± 9.66 |
| | | 25.0≦ | 54 | 74.04 ± 8.80 | 54 | 80.55 ± 10.34 | 54 | 6.51 ± 8.19 |
| | 10 mg | ＜25.0 | 148 | 73.24 ± 10.13 | 148 | 79.97 ± 11.55 | 148 | 6.73 ± 7.71 |
| | | 25.0≦ | 49 | 73.47 ± 8.67 | 49 | 81.74 ± 10.58 | 49 | 8.27 ± 7.23 |
| 302 (26 週) | 5 mg | ＜25.0 | 136 | 73.16 ± 11.37 | 123 | 87.12 ± 10.25 | 123 | 14.04 ± 9.50 |
| | | 25.0≦ | 48 | 73.72 ± 13.68 | 43 | 87.86 ± 11.25 | 43 | 14.14 ± 7.39 |
| | 10 mg | ＜25.0 | 137 | 71.82 ± 13.11 | 120 | 89.40 ± 9.95 | 120 | 18.16 ± 10.96 |
| | | 25.0≦ | 46 | 73.88 ± 10.43 | 43 | 90.57 ± 6.79 | 43 | 16.16 ± 9.70 |
| 302 (52 週) | 5 mg | ＜25.0 | - | - | 44 | 88.89 ± 6.88 | 44 | 16.74 ± 8.67 |
| | | 25.0≦ | - | - | 14 | 88.32 ± 6.15 | 14 | 11.86 ± 4.49 |
| | 10 mg | ＜25.0 | - | - | 49 | 89.17 ± 7.98 | 49 | 21.86 ± 11.39 |
| | | 25.0≦ | - | - | 16 | 90.62 ± 5.95 | 16 | 15.91 ± 7.45 |

単位：%
a)：203 及び 301 試験は終了時、302 試験は 26 週時又は 52 週時
（引用元：203 試験総括報告書 Table 15.2-103、301 試験総括報告書 Table 15.2-48、302 試験総括報告書 Table 15.2-18b）

表 2.7.3-52　BMI 別の WASO（FAS）（201 試験）

| 群 | BMI | 例数 | 平均値±SD |
|---|---|---|---|
| プラセボ | ＜25.0 | 19 | 83.05 ± 70.62 |
| | 25.0≦ | 4 | 83.38 ± 59.07 |
| 5 mg | ＜25.0 | 19 | 53.42 ± 37.23 |
| | 25.0≦ | 4 | 62.00 ± 60.38 |
| 10 mg | ＜25.0 | 19 | 51.71 ± 33.49 |
| | 25.0≦ | 4 | 28.13 ± 17.02 |
| 30 mg | ＜25.0 | 20 | 30.30 ± 22.13 |
| | 25.0≦ | 4 | 30.75 ± 19.58 |

単位：分
（引用元：総括報告書 Table 15.2-125）

### 2.7.3.3.3.4　ISI

#### (1)　入眠効果（sSL、LPS）

ISI（総スコア）別（15 未満、15 以上 22 未満、22 以上）の sSL 及び LPS を表 2.7.3-53 及び表 2.7.3-54 に示す。

sSL 及び LPS は、203 試験の 2.5 mg 群を除き、評価したいずれの試験でも ISI（総スコア）によらずベースラインより改善傾向を示した。302 試験では 26 週時の 10 mg 群、52 週時の 5 及び 10 mg 群において、ISI（総スコア）が 22 以上の部分集団では sSL が大きく改善傾向を示していたが、それ以外の試験では ISI で大きな差はなかった。

表 2.7.3-53 ISI（総スコア）別の sSL（FAS）（203、301 及び 302 試験）

| 試験 | 群 | ISI | 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 |
| 203 | プラセボ | ＜22 | 38 | 60.6 ± 30.3 | 38 | 50.9 ± 32.9 | 38 | -9.7 ± 14.9 |
| | | 22≦ | 7 | 81.1 ± 45.2 | 7 | 60.9 ± 31.5 | 7 | -20.3 ± 23.4 |
| | 2.5 mg | ＜22 | 40 | 50.9 ± 21.3 | 40 | 40.7 ± 18.4 | 40 | -10.2 ± 19.6 |
| | | 22≦ | 4 | 46.3 ± 9.6 | 4 | 46.8 ± 16.0 | 4 | 0.5 ± 22.7 |
| | 5 mg | ＜22 | 42 | 48.5 ± 19.4 | 42 | 37.6 ± 14.4 | 42 | -10.9 ± 17.0 |
| | | 22≦ | 3 | 40.7 ± 10.1 | 3 | 38.0 ± 3.6 | 3 | -2.7 ± 6.8 |
| | 10 mg | ＜22 | 37 | 63.2 ± 28.9 | 37 | 43.0 ± 21.1 | 37 | -20.2 ± 26.9 |
| | | 22≦ | 7 | 75.0 ± 35.8 | 7 | 48.6 ± 27.1 | 7 | -26.4 ± 20.5 |
| 301 | プラセボ | ＜15 | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| | | 15≦＜22 | 159 | 57.9 ± 28.3 | 159 | 49.0 ± 25.7 | 159 | -8.9 ± 20.1 |
| | | 22≦ | 37 | 63.2 ± 31.1 | 37 | 53.7 ± 32.2 | 37 | -9.5 ± 17.0 |
| | 5 mg | ＜15 | 1 | - | 1 | - | 1 | - |
| | | 15≦＜22 | 167 | 55.1 ± 23.3 | 167 | 38.1 ± 19.7 | 167 | -17.0 ± 22.7 |
| | | 22≦ | 28 | 68.5 ± 38.9 | 28 | 39.8 ± 17.8 | 28 | -28.8 ± 38.3 |
| | 10 mg | ＜15 | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| | | 15≦＜22 | 157 | 54.7 ± 24.2 | 157 | 36.6 ± 17.3 | 157 | -18.1 ± 22.5 |
| | | 22≦ | 40 | 73.8 ± 36.1 | 40 | 51.6 ± 27.3 | 40 | -22.3 ± 30.6 |
| 302 (26 週) | 5 mg | ＜15 | 18 | 52.1 ± 39.1 | 17 | 31.9 ± 28.1 | 17 | -20.5 ± 20.8 |
| | | 15≦＜22 | 133 | 57.2 ± 32.0 | 120 | 25.0 ± 20.1 | 120 | -31.8 ± 24.0 |
| | | 22≦ | 33 | 65.7 ± 28.3 | 30 | 32.3 ± 23.1 | 30 | -35.2 ± 29.6 |
| | 10 mg | ＜15 | 21 | 54.3 ± 30.3 | 20 | 24.3 ± 15.2 | 20 | -32.2 ± 26.4 |
| | | 15≦＜22 | 138 | 57.4 ± 36.7 | 124 | 21.2 ± 16.9 | 124 | -36.2 ± 30.9 |
| | | 22≦ | 24 | 80.3 ± 42.5 | 19 | 22.2 ± 16.3 | 19 | -64.1 ± 45.8 |
| 302 (52 週) | 5 mg | ＜15 | - | - | 8 | 26.5 ± 14.2 | 8 | -21.5 ± 18.7 |
| | | 15≦＜22 | - | - | 40 | 21.3 ± 10.5 | 40 | -29.2 ± 19.6 |
| | | 22≦ | - | - | 10 | 28.9 ± 17.4 | 10 | -50.9 ± 31.1 |
| | 10 mg | ＜15 | - | - | 5 | 22.2 ± 5.0 | 5 | -46.6 ± 32.9 |
| | | 15≦＜22 | - | - | 55 | 20.1 ± 13.5 | 55 | -40.4 ± 32.2 |
| | | 22≦ | - | - | 5 | 28.4 ± 16.7 | 5 | -81.4 ± 25.6 |

単位：分

a)：203 及び 301 試験は終了時、302 試験は 26 週時又は 52 週時

（引用元：203 試験総括報告書 Table 15.2-97、301 試験総括報告書 Table 15.2-47、302 試験総括報告書 Table 15.2-17b）

表 2.7.3-54　ISI（総スコア）別の LPS（FAS）（201 試験）

| 群 | ISI | 例数 | 平均値±SD |
|---|---|---|---|
| プラセボ | ＜22 | 15 | 46.10 ± 45.24 |
| | 22≦ | 8 | 67.56 ± 81.33 |
| 5 mg | ＜22 | 15 | 9.90 ± 7.66 |
| | 22≦ | 8 | 17.00 ± 22.61 |
| 10 mg | ＜22 | 15 | 9.97 ± 8.56 |
| | 22≦ | 8 | 12.13 ± 9.43 |
| 30 mg | ＜22 | 16 | 6.47 ± 10.31 |
| | 22≦ | 8 | 10.56 ± 10.48 |

単位：分
（引用元：総括報告書 Table 15.2-124）

### (2)　睡眠維持効果（sSE、WASO）

ISI（総スコア）別（15 未満、15 以上 22 未満、22 以上）の sSE 及び WASO を表 2.7.3-55 及び表 2.7.3-56 に示す。

sSE 及び WASO は、評価したいずれの試験でも ISI（総スコア）によらずベースライン又はプラセボより改善傾向を示した。302 試験では 10 mg 群において ISI（総スコア）が 22 以上の部分集団では sSE が大きく改善傾向を示していたが、それ以外の試験では ISI（総スコア）で sSE 及び WASO に大きな差はなかった。

表 2.7.3-55 ISI（総スコア）別の sSE（FAS）（203、301 及び 302 試験）

| 試験 | 群 | ISI | 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 |
| 203 | プラセボ | ＜22 | 38 | 74.39 ± 10.19 | 38 | 78.33 ± 10.21 | 38 | 3.93 ± 8.06 |
| | | 22≦ | 7 | 63.84 ± 13.30 | 7 | 72.17 ± 10.93 | 7 | 8.33 ± 16.06 |
| | 2.5 mg | ＜22 | 40 | 73.48 ± 10.12 | 40 | 78.85 ± 9.88 | 40 | 5.37 ± 9.68 |
| | | 22≦ | 4 | 73.78 ± 9.29 | 4 | 76.30 ± 5.82 | 4 | 2.53 ± 8.04 |
| | 5 mg | ＜22 | 42 | 77.71 ± 7.41 | 42 | 83.15 ± 6.77 | 42 | 5.44 ± 6.63 |
| | | 22≦ | 3 | 75.03 ± 8.56 | 3 | 75.60 ± 7.96 | 3 | 0.57 ± 3.80 |
| | 10 mg | ＜22 | 37 | 72.77 ± 10.01 | 37 | 80.02 ± 10.91 | 37 | 7.26 ± 8.34 |
| | | 22≦ | 7 | 64.97 ± 9.80 | 7 | 77.37 ± 10.78 | 7 | 12.40 ± 7.23 |
| 301 | プラセボ | ＜15 | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| | | 15≦＜22 | 159 | 73.42 ± 11.10 | 159 | 78.06 ± 11.48 | 159 | 4.64 ± 7.09 |
| | | 22≦ | 37 | 71.06 ± 10.98 | 37 | 73.67 ± 12.32 | 37 | 2.61 ± 8.26 |
| | 5 mg | ＜15 | 1 | - | 1 | - | 1 | - |
| | | 15≦＜22 | 167 | 74.82 ± 8.58 | 167 | 81.64 ± 9.50 | 167 | 6.82 ± 7.89 |
| | | 22≦ | 28 | 70.44 ± 11.82 | 28 | 81.74 ± 9.40 | 28 | 11.30 ± 14.63 |
| | 10 mg | ＜15 | 0 | - | 0 | - | 0 | - |
| | | 15≦＜22 | 157 | 74.73 ± 9.11 | 157 | 81.89 ± 10.25 | 157 | 7.16 ± 7.55 |
| | | 22≦ | 40 | 67.68 ± 10.35 | 40 | 74.59 ± 13.43 | 40 | 6.91 ± 7.91 |
| 302 (26 週) | 5 mg | ＜15 | 18 | 78.29 ± 9.69 | 17 | 88.30 ± 10.60 | 17 | 10.01 ± 7.28 |
| | | 15≦＜22 | 133 | 73.39 ± 12.44 | 119 | 87.87 ± 10.39 | 119 | 14.37 ± 8.33 |
| | | 22≦ | 33 | 70.28 ± 10.42 | 30 | 84.53 ± 10.71 | 30 | 15.17 ± 11.67 |
| | 10 mg | ＜15 | 21 | 75.41 ± 13.51 | 20 | 89.16 ± 9.44 | 20 | 14.47 ± 11.47 |
| | | 15≦＜22 | 138 | 72.84 ± 12.21 | 124 | 89.58 ± 9.48 | 124 | 16.87 ± 9.52 |
| | | 22≦ | 24 | 66.81 ± 12.07 | 19 | 91.15 ± 7.35 | 19 | 25.97 ± 13.19 |
| 302 (52 週) | 5 mg | ＜15 | - | - | 8 | 90.15 ± 6.24 | 8 | 12.55 ± 7.02 |
| | | 15≦＜22 | - | - | 40 | 88.98 ± 7.13 | 40 | 15.20 ± 8.37 |
| | | 22≦ | - | - | 10 | 86.73 ± 4.91 | 10 | 19.43 ± 7.00 |
| | 10 mg | ＜15 | - | - | 5 | 89.16 ± 6.81 | 5 | 20.82 ± 10.87 |
| | | 15≦＜22 | - | - | 55 | 89.81 ± 7.65 | 55 | 19.50 ± 10.82 |
| | | 22≦ | - | - | 5 | 86.86 ± 7.56 | 5 | 29.84 ± 7.11 |

単位：%

a)：203 及び 301 試験は終了時、302 試験は 26 週時又は 52 週時

（引用元：203 試験総括報告書 Table 15.2-103、301 試験総括報告書 Table 15.2-48、302 試験総括報告書 Table 15.2-18b）

表 2.7.3-56 ISI（総スコア）別の WASO（FAS）（201 試験）

| 群 | ISI | 例数 | 平均値±SD |
|---|---|---|---|
| プラセボ | ＜22 | 15 | 84.80 ± 77.58 |
| | 22≦ | 8 | 79.94 ± 47.57 |
| 5 mg | ＜22 | 15 | 65.30 ± 42.77 |
| | 22≦ | 8 | 35.44 ± 28.98 |
| 10 mg | ＜22 | 15 | 56.67 ± 32.86 |
| | 22≦ | 8 | 30.63 ± 24.59 |
| 30 mg | ＜22 | 16 | 31.75 ± 22.24 |
| | 22≦ | 8 | 27.63 ± 20.51 |

単位：分

（引用元：総括報告書 Table 15.2-125）

#### 2.7.3.3.3.5 不眠の原因となり得る併存疾患

本剤の効能効果を「不眠症」とするため、302 試験では原発性不眠症患者に加えて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（精神疾患や高血圧、糖尿病など。以下、併存疾患）を併存する患者も組み入れ、部分集団解析を行った。さらに、不眠がある人の 30～50%は精神疾患を併存しており、そのうちうつ病や不安障害が多くを占めている[8,9,10]。そのため、精神疾患を併存する不眠症患者としてうつ病又は不安障害を併存する二次性不眠症患者を対象とした部分集団解析も行った。

302 試験では、併存疾患及びその定義を表 2.7.3-57 に示すとおり設定した。また、そのうちうつ病及び不安障害を精神疾患と定義した。

併存疾患の有無別の被験者の内訳を表 2.7.3-58 に示す。併存疾患ありの集団のうち、最も多かった併存疾患は高血圧で、5 mg 群で 15.2%（28/184 例）及び 10 mg 群で 12.6%（23/183 例）であった。

表 2.7.3-57 併存疾患と定義（302 試験）

| 併存疾患 | | 定義 |
|---|---|---|
| 精神疾患 | うつ病 | SMQ：うつ病（自殺／自傷を除く） |
| | 不安障害 | 以下の HLT に属する PT（表 2.7.3-付録-2）<br>HLT：パニック発作および障害、恐怖症状および恐怖症性障害（社交恐怖症を含む）、不安症状 a)、不安障害 NEC |
| 胃食道逆流性疾患 | | SMQ：消化管の非特異的炎症および機能障害 |
| 片頭痛 | | PT：片頭痛 |
| 高血圧 | | SMQ：高血圧 |
| 糖尿病 | | SMQ：高血糖／糖尿病の発症 |
| 甲状腺機能亢進症 | | SMQ：甲状腺機能亢進症 |
| 喘息 | | SMQ：喘息／気管支痙攣 |

MedDRA/J ver. 26.1
a)：PT のアカシジア、アクティベーション症候群は除く

表 2.7.3-58 併存疾患の内訳（安全性解析集団）（302 試験）

| | 併存疾患あり | | | 併存疾患なし | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **5 mg** | **10 mg** | **計** | **5 mg** | **10 mg** | **計** |
| 全体 | 63 (34.2) | 61 (33.3) | 124 (33.8) | 121 (65.8) | 122 (66.7) | 243 (66.2) |
| うつ病 | 8 | 7 | 15 | - | - | - |
| 不安障害 | 1 | 4 | 5 | - | - | - |
| 胃食道逆流性疾患 | 16 | 22 | 38 | - | - | - |
| 片頭痛 | 2 | 1 | 3 | - | - | - |
| 高血圧 | 28 | 23 | 51 | - | - | - |
| 糖尿病 | 20 | 25 | 45 | - | - | - |
| 甲状腺機能亢進症 | 2 | | 2 | - | - | - |
| 喘息 | 1 | | 1 | - | - | - |

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 11-3）

### (1) 入眠効果（sSL）

併存疾患の有無別の sSL を表 2.7.3-59 に示す。sSL は、併存疾患有無によらずベースラインより改善傾向を示し、併存疾患有無で大きな差はなかった。また、精神疾患を有する部分集団での sSL のベースラインからの変化量（平均値）は、26 週時は 5 mg 群-39.3 分及び 10 mg 群-68.8 分、52 週時は 5 mg 群-14.7 分及び 10 mg 群-59.5 分であり、sSL は精神疾患を有する患者でもベースラインより改善傾向を示した（総括報告書 Table 15.2-17b）。

表 2.7.3-59 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：総括報告書 Table 15.2-17b）

### (2) 睡眠維持効果（sSE）

併存疾患の有無別の sSE を表 2.7.3-60 に示す。sSE は、併存疾患有無によらずベースラインより改善傾向を示し、併存疾患有無で大きな差はなかった。また、精神疾患を有する部分集団での sSE のベースラインからの変化量（平均値）は、26 週時は 5 mg 群 12.25%及び 10 mg 群 20.49%、52 週時は 5 mg 群 5.57%及び 10 mg 群 20.98%であり、sSE は精神疾患を有する患者でもベースラインより改善傾向を示した（総括報告書 Table 15.2-18b）。

表 2.7.3-60 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 | | 最終解析時 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：総括報告書 Table 15.2-18b）

#### 2.7.3.3.3.6 中程度の CYP3A 阻害薬使用時

本剤は、イトラコナゾール併用試験（205 試験）の結果から、CYP3A を阻害する薬剤との併用により、血漿中未変化体濃度が上昇すると考えられた（2.7.2.3.5.2 項）。強い CYP3A 阻害薬との併用は禁忌とする一方で、中程度の CYP3A 阻害薬と併用する場合は 1 日 1 回 2.5 mg に減量することとした。このため、302 試験で中程度の CYP3A 阻害薬を併用する被験者に対して本剤を 2.5 mg に減量した際の有効性を検討した。

本剤 2.5 mg と中程度の CYP3A 阻害薬を併用した被験者は 5 mg 群 2 例のみであった。各被験者のベースライン及び各評価時期の有効性評価項目（sSL 及び sSE）の値を表 2.7.3-付録-1 に示す。

いずれの症例も、治験開始時から終了時まで中程度の CYP3A 阻害薬を併用しており、治験期間を通して本剤 2.5 mg を服用した。これらの症例では、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なかった。

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法及び用量（案）は、主に有効性及び安全性を検討した検証的試験である 301 試験の結果に基づき設定した。

#### 2.7.3.4.1 第Ⅲ相試験の用量選択

301 試験の用量は、不眠障害患者を対象とした 201 試験及び 203 試験の結果、健康被験者を対象として自動車運転技能への影響を評価した 207 試験、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした 208 試験の結果に基づき設定した。なお、203 試験を始めとする過去の臨床試験成績及び第Ⅰ相試験開始前相談での助言を踏まえ、301 試験では 2 用量を設定することとした。

201 試験では、不眠障害患者を対象に本剤 5、10、30 mg 又はプラセボをクロスオーバー二重盲検で単回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、主要評価項目である終夜 PSG による LPS 及び WASO は、いずれの用量群もプラセボ群に対して有意に改善した。また、副次評価項目の一部として設定した睡眠の質問票による sSL、sTST 及び sWASO では、5 mg 以上の用量で同程度の有効性を示した。有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.3%（1/23 例）、5 mg 群 8.7%（2/23 例）、10 mg 群 17.4%（4/23 例）及び 30 mg 群 37.5%（9/24 例）であり、用量の増加に応じて高くなった（2.7.6.13 項）。

203 試験では、不眠障害患者を対象に本剤 2.5、5、10 mg 又はプラセボを二重盲検で 1 日 1 回 2 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、主要評価項目である sSL 及び副次評価項目である sTST は、終了時において 2.5 mg 群から用量の増加に応じてプラセボ群と比較して改善し、10 mg 群ではいずれもプラセボ群に対して有意に改善した。有害事象の発現割合は、プラセボ群 17.8%（8/45 例）、2.5 mg 群 11.4%（5/44 例）、5 mg 群 24.4%（11/45 例）及び 10 mg 群 27.3%（12/44 例）であった。傾眠の発現割合は 5 mg 群 8.9%（4/45 例）、10 mg 群 11.4%（5/44 例）であった（2.7.6.14 項）。全ての群で安全性に大きな問題はなかった。

207 試験では、健康成人及び健康高齢者を対象に本剤 10、20 mg、プラセボ又は陽性対照薬としてゾピクロンをクロスオーバー二重盲検で 1 日 1 回 8 日間投与したときの、翌朝の自動車運転

技能への影響を DS を用いて検討した。その結果、本剤 10 及び 20 mg の単回及び反復投与では、臨床的に意義のある自動車運転技能への影響はなかった（2.7.6.9 項）。

208 試験では、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象に本剤 10 mg 又はプラセボをクロスオーバー二重盲検で単回投与したときの、呼吸機能への影響を検討した。その結果、本剤 10 mg の単回投与では、臨床的に意義のある呼吸機能への影響はなかった（2.7.6.12 項）。

以上より、入眠困難及び睡眠維持困難のいずれに対しても改善効果を有し、運転技能及び呼吸機能への臨床的に意義のある影響がなく、かつ安全性に大きな問題がない用量である 5 及び 10 mg を第Ⅲ相試験の用量として設定した。

### 2.7.3.4.2 用法及び用量（案）の設定根拠

301 試験は、不眠障害患者を対象に本剤 5、10 mg 又はプラセボを二重盲検で 1 日 1 回 2 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した検証的試験である。入眠困難の指標である sSL を主要評価項目、睡眠維持困難の指標である sSE を重要な副次評価項目に設定し、不眠症状に対する本剤の有効性を評価した。その結果、2 週時の sSL は、プラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群でそれぞれ 10.6 及び 10.1 分改善し、有意差が認められた（いずれも $p<0.001$）。また、2 週時の sSE は、プラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群でそれぞれ 3.41 及び 2.94%改善し、有意差が認められた（いずれも $p<0.001$）。これらの結果から、不眠症状である入眠困難及び睡眠維持困難に対する効果が検証された。また、日中の機能に関して ISI、SDS、FSS 及び SF-12 で評価した結果、ISI（総スコア及び質問項目 4～7 の合計）、SDS（総スコア）及び一部の SF-12 の項目でプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群で有意に改善した。これらの不眠症状及び日中の機能の改善効果は、本剤 5 及び 10 mg 群で同程度であった。

安全性について、死亡及び他の重篤な有害事象の発現はなかった。また、中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例に発現した発熱のみであった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 12.8%（25/196 例）、5 mg 群 14.8%（29/196 例）、10 mg 群 16.2%（32/197 例）であり、重症度は 5 mg 群で発現した白血球数減少及び痛風各 1 例並びに 10 mg 群で発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例（いずれも中等度）を除き、いずれも軽度であった。主な有害事象（いずれかの群で 3%以上）は傾眠及び上咽頭炎であり、発現割合は傾眠でプラセボ群 1.5%（3/196 例）、5 mg 群 3.1%（6/196 例）、10 mg 群 3.6%（7/197 例）、上咽頭炎でプラセボ群 1.5%（3/196 例）、5 mg 群 0.5%（1/196 例）、10 mg 群 3.0%（6/197 例）であり、5 mg 群と 10 mg 群で安全性に大きな違いはなかった。

302 試験では、不眠障害患者を対象に本剤 5 及び 10 mg を非盲検下で 1 日 1 回長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。その結果、不眠症状の改善効果及び日中の機能改善効果は初回の評価時点である 1 週時又は 2 週時から発現して長期に持続し、5 mg より 10 mg で改善効果が大きかった。また、安全性に大きな問題はなかった（2.7.6.17 項）。

301 試験及び 302 試験で、年齢区分（非高齢者／高齢者）、性別及び BMI での部分集団解析の結果、いずれの集団でも本剤 5 及び 10 mg は不眠症状に対して一貫した有効性が認められた。ま

た、安全性についても、いずれの集団でも有害事象の発現割合に部分集団間で大きな違いはなかった（2.7.3.3.3 項及び 2.7.4.5.1 項）。

以上から、本剤は 5 及び 10 mg 群で同程度の有効性を示し、安全性に関してはいずれの用量でも大きな問題はなかったことを踏まえ、通常用量は低用量の 5 mg とした。また、301 試験のレスポンダー解析では sSL 及び sTST で 5 mg 群に比べ 10 mg 群でレスポンダーの割合が大きかった（表 2.7.3-14 及び表 2.7.3-21）ことや、302 試験では不眠症状及び日中の機能改善効果が 5 mg 群に比べ 10 mg 群で大きかったことから、個々の患者の症状や反応性に応じて最大 10 mg まで増量可能とし、症状により適宜増減できることとした。また、年齢や性別、BMI による部分集団でも有効性及び安全性に大きな差はなかったことから、年齢や性別、BMI での用量調節は不要と考えた。

なお、本剤は投与後速やかに吸収され効果の発現が早いと考えられること、一般的に不眠症治療薬は 1 日 1 回就寝直前投与であることから、本剤でも他の不眠症治療薬と同様の用法で臨床試験を実施し有効性及び安全性が確認できたため、用法は 1 日 1 回就寝直前とした。

### 2.7.3.5 効果の持続・耐薬性

302 試験では、本剤 5 及び 10 mg の長期投与時の効果の持続及び耐薬性を評価した。

#### 2.7.3.5.1 入眠効果（sSL）

sSL の長期投与時の各評価時期の結果及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-61 に示す。また、sSL の推移を図 2.7.3-5 に、sSL のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-6 に示す。

sSL のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群のいずれも 1 週時から 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインより改善した。その後、いずれの用量群も長期に同程度の改善効果が持続した。

表 2.7.3-61　長期投与時の各評価時期の sSL（FAS）（302 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<br>平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|
| ベース<br>ライン | 5 mg | 184 | 58.2 ± 32.2 | - |
| | 10 mg | 183 | 60.1 ± 37.5 | - |
| 1 週時 | 5 mg | 183 | 36.5 ± 23.3 | -21.7 (-25.1, -18.2) |
| | 10 mg | 182 | 31.6 ± 17.1 | -28.4 (-33.0, -23.7) |
| 2 週時 | 5 mg | 183 | 32.7 ± 19.7 | -25.4 (-29.2, -21.7) |
| | 10 mg | 179 | 27.9 ± 16.4 | -32.5 (-37.2, -27.7) |
| 4 週時 | 5 mg | 182 | 30.5 ± 20.4 | -27.7 (-31.4, -24.1) |
| | 10 mg | 177 | 25.3 ± 15.2 | -34.7 (-39.7, -29.6) |
| 12 週時 | 5 mg | 176 | 27.5 ± 20.3 | -31.0 (-34.7, -27.3) |
| | 10 mg | 172 | 23.5 ± 16.2 | -36.9 (-42.2, -31.6) |
| 24 週時 | 5 mg | 169 | 26.6 ± 22.4 | -31.3 (-35.0, -27.5) |
| | 10 mg | 168 | 22.3 ± 19.2 | -38.2 (-43.2, -33.2) |
| 26 週時 | 5 mg | 167 | 27.0 ± 21.7 | -31.2 (-35.0, -27.4) |
| | 10 mg | 163 | 21.7 ± 16.6 | -38.9 (-44.1, -33.7) |
| 38 週時 | 5 mg | 61 | 23.2 ± 11.9 | -31.4 (-37.0, -25.8) |
| | 10 mg | 68 | 20.3 ± 12.3 | -43.8 (-52.0, -35.6) |
| 52 週時 | 5 mg | 58 | 23.3 ± 12.5 | -31.8 (-38.0, -25.7) |
| | 10 mg | 65 | 20.9 ± 13.3 | -44.0 (-52.2, -35.8) |

単位：分
（引用元：総括報告書 表 11-5）

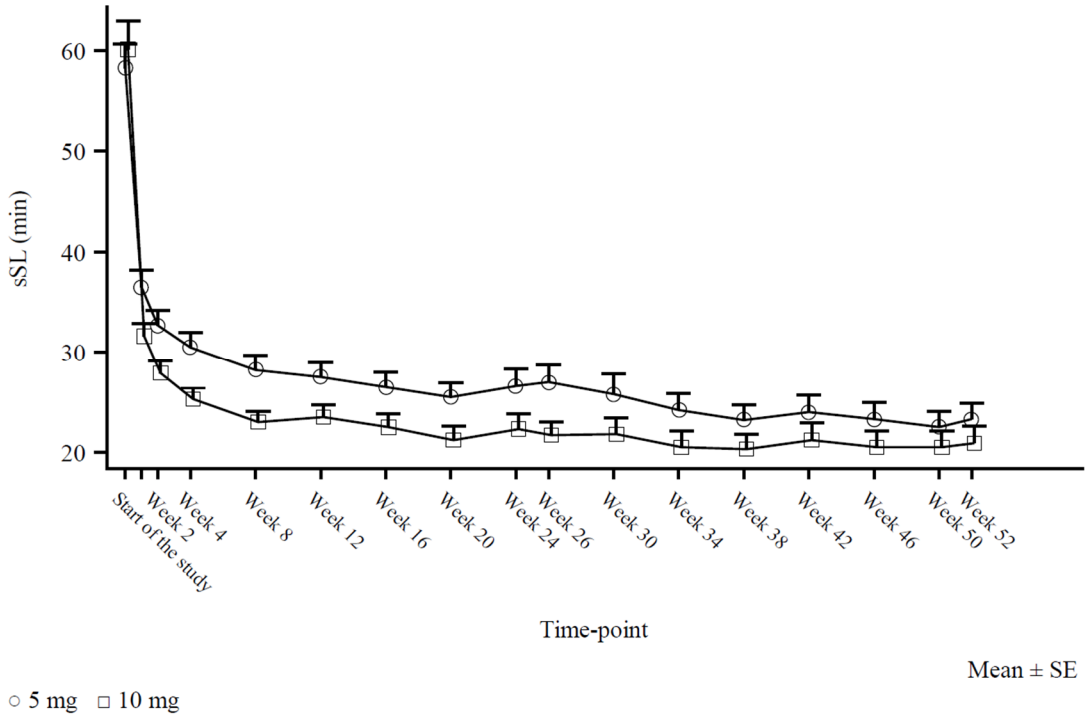



図 2.7.3-5　長期投与時の sSL の推移（FAS）（302 試験）

SE：standard error（標準誤差）
（引用元：総括報告書 図 11-1）

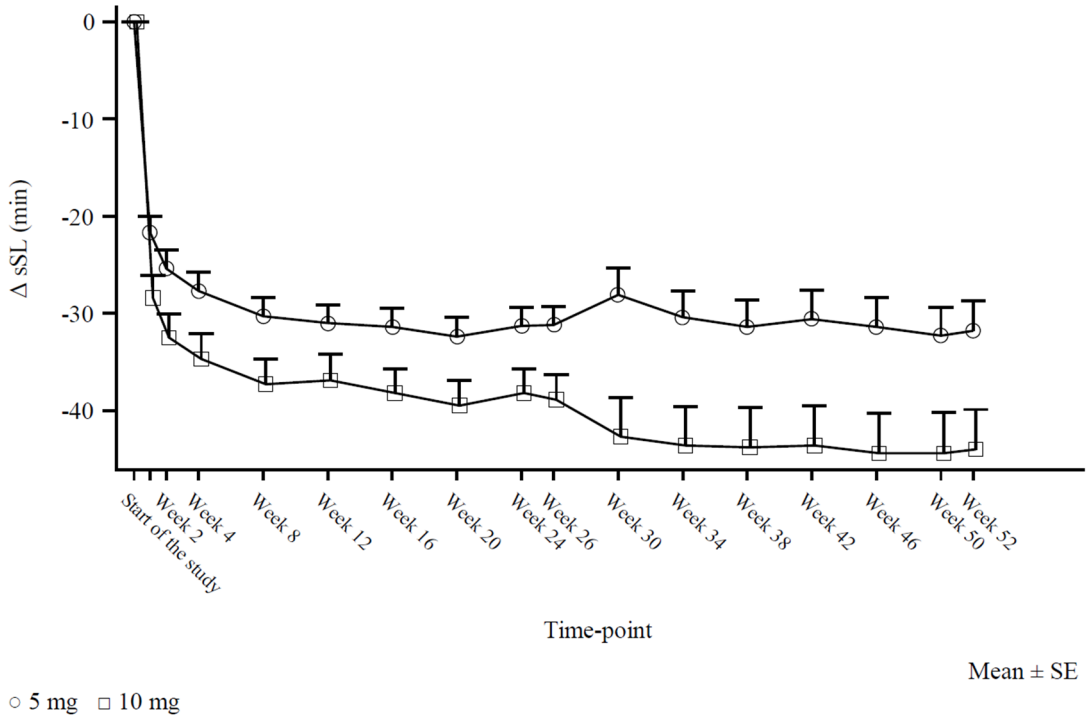



**図 2.7.3-6 長期投与時の sSL のベースラインからの変化量の推移（FAS）（302 試験）**

SE：standard error（標準誤差）

（引用元：総括報告書 図 11-1）

### 2.7.3.5.2 睡眠維持効果（sSE）

sSE の長期投与時の各評価時期の結果及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-62 に示す。また、sSE の推移を図 2.7.3-7 に、sSL のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-8 に示す。

sSE のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群のいずれも 1 週時から 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインより改善した。その後、いずれの用量群も長期に同程度の改善効果が持続した。

表 2.7.3-62　長期投与時の各評価時期の sSE（FAS）（302 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<br>平均値（95%CI） |
|---|---|---|---|---|
| ベース<br>ライン | 5 mg | 184 | 73.31 ± 11.98 | - |
| | 10 mg | 183 | 72.34 ± 12.49 | - |
| 1 週時 | 5 mg | 183 | 82.88 ± 10.70 | 9.53 (8.31, 10.75) |
| | 10 mg | 182 | 84.76 ± 8.94 | 12.36 (10.92, 13.80) |
| 2 週時 | 5 mg | 183 | 84.19 ± 10.26 | 10.85 (9.63, 12.07) |
| | 10 mg | 179 | 86.21 ± 8.57 | 14.00 (12.64, 15.35) |
| 4 週時 | 5 mg | 182 | 85.48 ± 10.81 | 12.13 (10.86, 13.40) |
| | 10 mg | 177 | 87.78 ± 8.11 | 15.43 (13.91, 16.94) |
| 12 週時 | 5 mg | 176 | 86.94 ± 10.53 | 13.53 (12.24, 14.83) |
| | 10 mg | 172 | 88.81 ± 8.24 | 16.68 (15.09, 18.27) |
| 24 週時 | 5 mg | 169 | 87.88 ± 9.62 | 14.37 (13.01, 15.73) |
| | 10 mg | 168 | 89.78 ± 9.08 | 17.56 (15.93, 19.19) |
| 26 週時 | 5 mg | 166 | 87.31 ± 10.49 | 14.07 (12.69, 15.44) |
| | 10 mg | 163 | 89.71 ± 9.22 | 17.63 (15.99, 19.28) |
| 38 週時 | 5 mg | 61 | 87.92 ± 7.16 | 14.56 (12.58, 16.54) |
| | 10 mg | 68 | 89.43 ± 7.70 | 20.30 (17.61, 23.00) |
| 52 週時 | 5 mg | 58 | 88.75 ± 6.66 | 15.56 (13.43, 17.69) |
| | 10 mg | 65 | 89.53 ± 7.51 | 20.40 (17.72, 23.08) |

単位：%
（引用元：総括報告書 表 11-6）

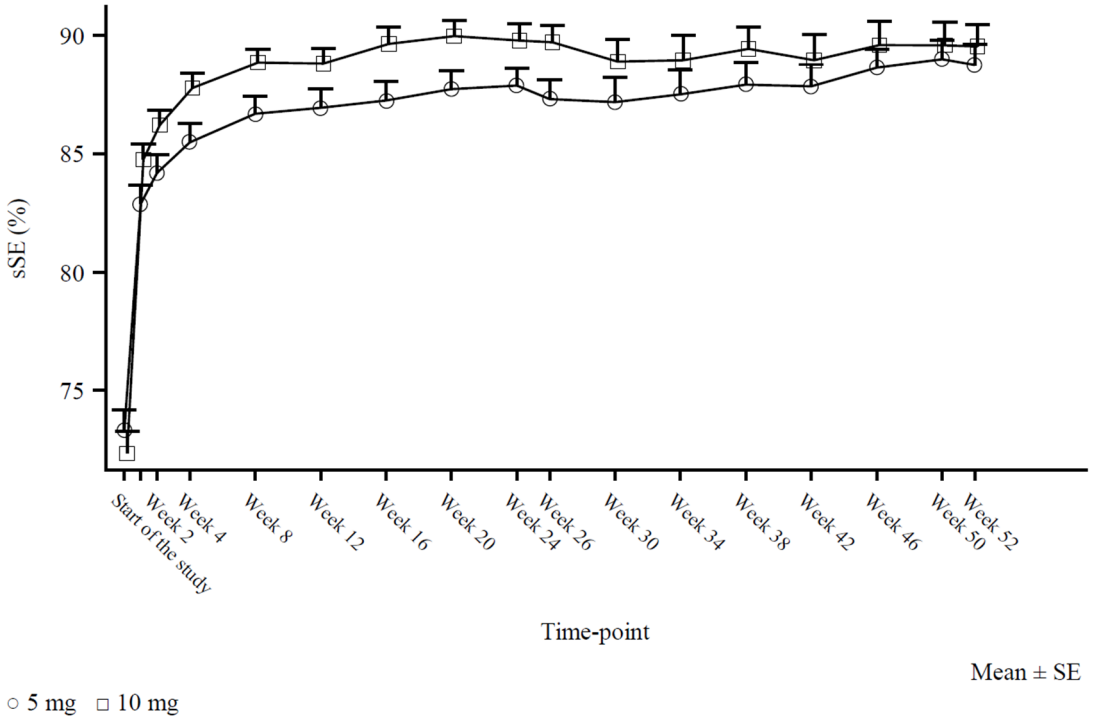



図 2.7.3-7　長期投与時の sSE の推移（FAS）（302 試験）

SE：standard error（標準誤差）
（引用元：総括報告書 図 11-2）

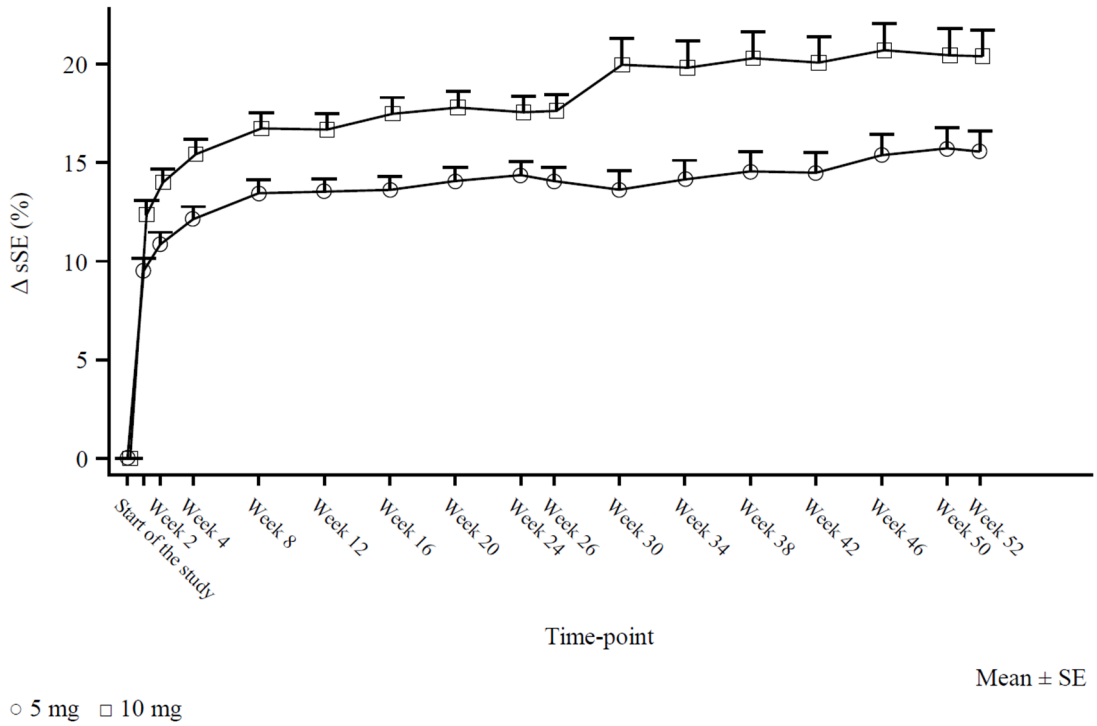



**図 2.7.3-8 長期投与時の sSE のベースラインからの変化量の推移（FAS）（302 試験）**

SE：standard error（標準誤差）

（引用元：総括報告書 図 11-2）

### 2.7.3.5.3 日中の機能改善効果

ISI（総スコア及び質問項目 4～7 の合計）、SDS（総スコア）、FSS（総スコア）及び SF-12（NBS）の長期投与時の結果を表 2.7.3-30、表 2.7.3-32、表 2.7.3-34 及び表 2.7.3-36 にそれぞれ示した。これらの評価項目のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群のいずれも初回評価時点（ISI、SDS、SF-12 は 2 週時、FSS は 1 週時）からほとんどの項目で 95%信頼区間が 0 を含まず、ベースラインより改善した。その後、いずれの用量群も長期に同程度の改善効果が持続した。

## 2.7.3.6 参考文献


1 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）

2 野田明子，古池保雄. 終夜睡眠ポリグラフィ. 生体医工学. 2008; 46(2): 134-43.

3 Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Medicine. 2001; 2: 297-307.

4 Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. Int Clin Psychopharmacol. 1996;11 Suppl 3:89-95.

5 Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: Results of a double−blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. Neurology. 1995;45:1956-61.

6 Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Medical Care. 1996; 34(3): 220-33.

7 Hindmarch I. A 1,4-benzodiazepine, temazepam (K 3917), its effect on some psychological parameters of sleep and behaviour. Arzneimittelforschung. 1975;25(11):1836-9.

8 McCrae CS, Lichstein KL. Secondary insomnia: diagnostic challenges and intervention opportunities. Sleep Medicine Reviews. 2001; 5(1): 47-61.

9 Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, et al. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the international classification of sleep disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report form the APA/NIMH DSM-IV field trial. Sleep. 1994; 17(7): 630-7.

10 Takeuchi Y, Sano H, Asai Y, Miyazaki M, Iwakura M, Maeda Y. Real-world evidence of the safety and efficacy profile of suvorexant in elderly patients with insomnia: a sub-analysis of the post-marketing drug-use results survey in Japan. Curr Med Res Opin. 2020; 36(3): 465-71.

## 2.7.3.7 付録

表 2.7.3-付録-1 中程度の CYP3A 阻害薬併用被験者の各評価時期の有効性（302 試験）

| 被験者 ID | 評価項目 | 評価時期 | 測定値 |
|---|---|---|---|
| 237-09 | sSL（分） | ベースライン | 44 |
| | | 1 週時 | 20 |
| | | 2 週時 | 21 |
| | | 4 週時 | 15 |
| | | 8 週時 | 10 |
| | | 12 週時 | 10 |
| | | 16 週時 | 10 |
| | | 20 週時 | 10 |
| | | 24 週時 | 10 |
| | | 26 週時 | 10 |
| | sSE（%） | ベースライン | 90.6 |
| | | 1 週時 | 94.6 |
| | | 2 週時 | 94.4 |
| | | 4 週時 | 95.7 |
| | | 8 週時 | 96.8 |
| | | 12 週時 | 96.8 |
| | | 16 週時 | 96.8 |
| | | 20 週時 | 96.9 |
| | | 24 週時 | 96.9 |
| | | 26 週時 | 96.9 |
| 240-01 | sSL（分） | ベースライン | 34 |
| | | 1 週時 | 15 |
| | | 2 週時 | 16 |
| | | 4 週時 | 9 |
| | | 8 週時 | 9 |
| | | 12 週時 | 18 |
| | | 16 週時 | 14 |
| | | 20 週時 | 13 |
| | | 24 週時 | 12 |
| | | 26 週時 | 14 |
| | | 30 週時 | 18 |
| | | 34 週時 | 14 |
| | | 38 週時 | 13 |
| | | 42 週時 | 31 |
| | | 46 週時 | 16 |
| | | 50 週時 | 15 |
| | | 52 週時 | 13 |

表 2.7.3-付録-1　中程度の CYP3A 阻害薬併用被験者の各評価時期の有効性（302 試験）

（続き）

| 被験者 ID | 評価項目 | 評価時期 | 測定値 |
|---|---|---|---|
| 240-01 | sSE（%） | ベースライン | 85.4 |
| | | 1 週時 | 94.3 |
| | | 2 週時 | 94.9 |
| | | 4 週時 | 98.1 |
| | | 8 週時 | 98.1 |
| | | 12 週時 | 95.0 |
| | | 16 週時 | 95.6 |
| | | 20 週時 | 96.4 |
| | | 24 週時 | 95.6 |
| | | 26 週時 | 94.1 |
| | | 30 週時 | 93.9 |
| | | 34 週時 | 95.3 |
| | | 38 週時 | 93.5 |
| | | 42 週時 | 89.4 |
| | | 46 週時 | 92.0 |
| | | 50 週時 | 93.1 |
| | | 52 週時 | 95.5 |

（引用元：総括報告書 Listing 15.2-1b）

表 2.7.3-付録-2　不安障害として集計する基本語

| HLT | PT |
|---|---|
| パニック発作および障害 | パニック反応、パニック発作、パニック障害、症状限定パニック発作 |
| 恐怖症状および恐怖症性障害（社交恐怖症を含む） | スピーチ恐怖症、不潔恐怖症、体重増加恐怖、先端恐怖症、動物恐怖、動物恐怖症、嘔吐恐怖症、夜間恐怖、妊娠恐怖、寒冷恐怖症、広場恐怖、広場恐怖症、恐怖、恐怖による活動回避、恐怖回避、恐怖症、恐水病、恐食症、手術恐怖、排尿恐怖症、接触恐怖症、暗夜恐怖症、死の恐怖、死恐怖症、注射恐怖、熱恐怖症、疼痛恐怖症、疾病恐怖、疾病恐怖症、病院恐怖症、眩輝恐怖症、睡眠恐怖症、社交不安障害、社会的恐怖、群集恐怖、群集恐怖症、自己恐怖症、臭気恐怖症、薬物恐怖症、血液恐怖症、行為恐怖、試験恐怖症、転倒の恐怖、運動恐怖症、運転恐怖症、閉所恐怖、閉所恐怖症、雷恐怖症、音恐怖症、飛行機恐怖症、食事および食物恐怖症、食事恐怖、高所恐怖症 |
| 不安症状 a) | ストレス、ワクチン接種ストレス関連反応、不安、予期不安、偽性狭心症、処置に対する不安、激越、神経過敏、終末期不穏、緊張、術後激越 |
| 不安障害 NEC | 不安障害、全般性不安障害、分離不安障害、産後不安、産褥神経症、神経症、身体疾患による不安障害、選択的緘黙症 |

MedDRA/J ver. 26.1

a)：PT のアカシジア、アクティベーション症候群は除く

# ボルズィ錠 2.5mg
# ボルズィ錠 5mg
# ボルズィ錠 10mg

## CTD 第 2 部

## 2.7.4 臨床的安全性

## 大正製薬株式会社

# 目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 ..... 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 10
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ..... 21
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 24
2.7.4.2 有害事象 ..... 29
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 29
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 85
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 85
2.7.4.3.1 単回投与試験（201 試験） ..... 85
2.7.4.3.2 2 週間投与試験 ..... 85
2.7.4.3.3 長期投与試験（302 試験） ..... 86
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 87
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 ..... 87
2.7.4.4.2 心電図検査 ..... 87
2.7.4.4.3 睡眠構造 ..... 89
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 ..... 91
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 91
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 112
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 113
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 113
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 114
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 115
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 116
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 117
2.7.4.5.9 自殺念慮及び自殺企図 ..... 122
2.7.4.6 市販後データ ..... 122
2.7.4.7 参考文献 ..... 122
2.7.4.8 付録 ..... 123

# 表

表 2.7.4-1 臨床試験の概要 ..... 11
表 2.7.4-2 特に関心のある有害事象の定義 ..... 16
表 2.7.4-3 安全性評価に用いた各試験の MedDRA/J のバージョン ..... 17
表 2.7.4-4 安全性評価項目（不眠障害患者及び特別な患者集団を対象とした試験） ..... 18
表 2.7.4-5 安全性評価項目（健康成人／健康高齢者を対象とした試験） ..... 19
表 2.7.4-6 曝露状況（安全性解析対象集団）（201 試験） ..... 21
表 2.7.4-7 曝露状況（安全性解析対象集団）（203 試験） ..... 21
表 2.7.4-8 曝露状況（安全性解析対象集団）（301 試験） ..... 22
表 2.7.4-9 曝露状況（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合） ..... 22
表 2.7.4-10 曝露状況（安全性解析対象集団）（302 試験） ..... 23
表 2.7.4-11 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（健康成人／健康高齢者対象試験） ..... 24
表 2.7.4-12 人口統計学的特性（FAS）（203 試験） ..... 25
表 2.7.4-13 人口統計学的特性（FAS）（301 試験） ..... 26
表 2.7.4-14 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合） ..... 27
表 2.7.4-15 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（302 試験） ..... 27
表 2.7.4-16 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（201 試験） ..... 29
表 2.7.4-17 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（203 試験） ..... 30
表 2.7.4-18 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（301 試験） ..... 30
表 2.7.4-19 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合） ..... 31
表 2.7.4-20 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（302 試験） ..... 31
表 2.7.4-21 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） ..... 32
表 2.7.4-22 いずれかの群で 3%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 試験） ..... 33
表 2.7.4-23 いずれかの群で 3%以上発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（301 試験） ..... 33
表 2.7.4-24 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） ..... 34
表 2.7.4-25 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） ..... 35
表 2.7.4-26 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験） ..... 37
表 2.7.4-27 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験） ..... 50
表 2.7.4-28 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験） ..... 54
表 2.7.4-29 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合） ..... 58

表 2.7.4-30 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 63
表 2.7.4-31 その他の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 71
表 2.7.4-32 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 73
表 2.7.4-33 器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）..... 74
表 2.7.4-34 器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）..... 75
表 2.7.4-35 器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）..... 76
表 2.7.4-36 器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 77
表 2.7.4-37 持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（201 試験）..... 79
表 2.7.4-38 持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）..... 79
表 2.7.4-39 持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）..... 80
表 2.7.4-40 持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）..... 80
表 2.7.4-41 持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 81
表 2.7.4-42 ナルコレプシー様症状に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（201 試験）..... 82
表 2.7.4-43 ナルコレプシー様症状に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 82
表 2.7.4-44 睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（201 試験）..... 83
表 2.7.4-45 睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）..... 83
表 2.7.4-46 睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）..... 84
表 2.7.4-47 睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）..... 84
表 2.7.4-48 睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 85
表 2.7.4-49 RL 及び Sleep stage の出現率（FAS）（201 試験）..... 90
表 2.7.4-50 RL 及び Sleep stage の出現率（安全性解析対象集団）（203 試験）..... 91
表 2.7.4-51 年齢区分別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）..... 92
表 2.7.4-52 年齢区分別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 94
表 2.7.4-53 性別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）..... 97
表 2.7.4-54 性別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 98
表 2.7.4-55 BMI 別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）..... 102
表 2.7.4-56 BMI 別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 104
表 2.7.4-57 併存疾患と定義..... 106
表 2.7.4-58 併存疾患及び精神疾患の有無別有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）..... 109
表 2.7.4-59 60 分間累積 SDLP 及び ΔSDLP（薬力学解析対象集団）（207 試験）..... 118
表 2.7.4-60 ΔSDLP の頻度集計及び対称性解析（薬力学解析対象集団）（207 試験）..... 118

表 2.7.4-61　開眼時の実効値面積（薬力学解析対象集団）（305 試験）..... 119
表 2.7.4-付録-1　ナルコレプシー様症状及び睡眠時随伴症として集計する基本語..... 123
表 2.7.4-付録-2　不安障害として集計する基本語..... 123

# 略号一覧

| 略語 | 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） |
|---|---|---|
| A/G 比 | albumin/globulin ratio | アルブミン／グロブリン比 |
| AHI | apnea hypopnea index | 無呼吸低呼吸指数 |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BMI | body mass index | 体格指数［体重 (kg)／身長 $(m)^2$］ |
| BUN | blood urea nitrogen | 尿素窒素 |
| BWSQ | Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire | ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 |
| Ca | calcium | カルシウム |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CK | creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| Cl | chlorine | 塩素 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CRP | C-reactive protein | C 反応性蛋白 |
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale | コロンビア自殺評価スケール |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DS | driving simulator | 運転シミュレータ |
| DSST | Digit Symbol Substitution Test | 数字符号置換検査 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| HLT | high level term | MedDRA の高位語 |
| ISI | Insomnia Severity Index | 不眠重症度質問票 |
| K | potassium | カリウム |
| KSS | Karolinska Sleepiness Scale | カロリンスカ眠気尺度 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LOCF | last observation carried forward | － |
| 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 |
| msec | millisecond | ミリ秒 |
| Na | sodium | ナトリウム |
| P | phosphorus | リン |
| PSG | polysomnography | 睡眠ポリグラフ検査 |
| PT | preferred term | MedDRA の基本語 |
| PVT | psychomotor vigilance task | － |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 心拍数で補正した QT 間隔 |
| QTcB | QT interval corrected using Bazett's correction method | Bazett 補正法で補正した 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 |
| 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 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| 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 |

| 略語 | 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） |
|---|---|---|
| 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 |
| TST | total sleep time | 総睡眠時間 |
| γ-GTP | γ-glutamyltranspeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |

# 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<br>305 試験：刺激提示後の反応時間が 500 ms 以上であった回数 |
| ボルノレキサント水和物 | 本剤の原薬名<br>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］<br>この時点の解析結果は LOCF を行っている |
| 実効値面積 | 測定時間中の重心の平均点と各重心点の距離の実効値（二乗した値の平均の平方根）を半径とした円の面積 |
| 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 |

# 2.7.4 臨床的安全性の概要

## 2.7.4.1 医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

安全性を評価した臨床試験の概要一覧を表 2.7.4-1 に示す。

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。

有害事象の発現割合などの推定精度を高めて本剤の安全性を評価するため、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 試験の結果は統合解析も行った。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。なお、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。

## 表 2.7.4-1　臨床試験の概要

| 試験 | 対象 | 試験デザイン | 用法・用量<br>（経口投与） | 安全性解析対象例数 | 投与期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 不眠障害患者を対象とした試験 | | | | | | |
| 201 試験<br>前期第Ⅱ相試験 | 日本人<br>不眠障害患者 | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー、単回投与 | 観察期：プラセボ<br>治療期：各治療期に本剤 5、10、30 mg 又はプラセボ<br>就寝前 | 5 mg 群 23 例<br>10 mg 群 23 例<br>30 mg 群 24 例<br>プラセボ群 23 例 | 単回 | 5.3.5.1-1 |
| 203 試験<br>後期第Ⅱ相試験 | 日本人<br>不眠障害患者 | 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 | 観察期（単盲検）及び治療期（単盲検）：プラセボ<br>治療期（二重盲検）：本剤 2.5、5、10 mg 又はプラセボ<br>就寝前 | 178 例<br>2.5 mg 群 44 例<br>5 mg 群 45 例<br>10 mg 群 44 例<br>プラセボ群 45 例 | 2 週間 | 5.3.5.1-2 |
| 301 試験<br>第Ⅲ相試験 | 日本人<br>不眠障害患者 | 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 | 観察期（単盲検）及び治療期（単盲検）：プラセボ<br>治療期（二重盲検）：本剤 5、10 mg 又はプラセボ<br>就寝前 | 589 例<br>5 mg 群 196 例<br>10 mg 群 197 例<br>プラセボ群 196 例 | 2 週間 | 5.3.5.1-3 |
| 302 試験<br>長期投与試験 | 日本人<br>不眠障害患者 | 多施設共同、無作為化、非盲検、長期投与 | 治療期 1 及び 2（非盲検）：本剤 5、10 mg<br>中程度の CYP3A 阻害薬との併用時：本剤 2.5 mg<br>治療期（単盲検）：プラセボ<br>就寝前 | 367 例<br>5 mg 群 184 例<br>10 mg 群 183 例 | 26 週間<br>（中間解析） | 5.3.5.2-1 |
| | | | | 367 例<br>5 mg 群 184 例<br>10 mg 群 183 例 | 52 週間 | 5.3.5.2-2 |
| 特別な患者集団を対象とした試験 | | | | | | |
| 208 試験<br>呼吸機能障害患者試験 | 日本人<br>軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者 | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー、単回投与 | 本剤 10 mg<br>プラセボ<br>就寝前 | 10 mg 群 45 例<br>プラセボ群 45 例 | 単回 | 5.3.4.2-1 |
| 303 試験<br>肝機能障害患者試験 | 日本人<br>軽度及び中等度肝機能障害患者<br>正常肝機能被験者 | 多施設共同、非盲検、並行群間比較、単回投与 | 本剤 5 mg<br>絶食下朝 | 26 例<br>軽度肝機能障害患者群 8 例<br>中等度肝機能障害患者群 8 例<br>正常肝機能被験者群 10 例 | 単回 | 5.3.3.3-2 |

## 表 2.7.4-1　臨床試験の概要（続き）

| 試験 | 対象 | 試験デザイン | 用法・用量<br>（経口投与） | 安全性解析対象例数 | 投与期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人／健康高齢者を対象とした試験 | | | | | | |
| 101 試験<br>第 I 相単回投与試験 | 日本人<br>健康成人男性 | 単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回投与 | 本剤 1、3、10、30 mg<br>プラセボ<br>ステップ 1、2、4：絶食下朝<br>ステップ 3：絶食下朝及び朝食後 | 32 例（各ステップいずれも本剤群 6 例、プラセボ群 2 例） | 単回 | 5.3.3.1-1 |
| 102 試験<br>第 I 相反復投与試験 | 日本人<br>健康成人男性 | 単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、反復投与 | 本剤 10、20、30 mg<br>プラセボ<br>就寝前 | 24 例（各群 6 例） | 7 日間 | 5.3.3.1-2 |
| 202 試験<br>高齢者反復投与試験 | 日本人<br>健康成人<br>健康高齢者 | 単施設、反復投与<br>ステップ 1：非対照、非盲検<br>ステップ 2：無作為化、プラセボ対照、二重盲検 | 本剤 20 mg<br>プラセボ<br>就寝前 | ステップ 1：健康成人 12 例<br>ステップ 2：健康高齢者 11 例（本剤群 8 例、プラセボ群 3 例） | 7 日間 | 5.3.3.3-1 |
| 205 試験<br>イトラコナゾール併用試験 | 日本人<br>健康成人男性 | 単施設、非対照、非盲検、単回投与、1 群 2 期固定順序 | 本剤：<br>Day1　5 mg、Day6　1 mg<br>空腹時朝<br>併用薬：イトラコナゾール 200 mg/回<br>Day3　1 日 2 回朝食直後及び夕食直後、<br>Day4～7　1 日 1 回朝食直後（Day6 のみ空腹時） | 10 例 | 本剤：単回<br>併用薬：5 日間 | 5.3.3.4-1 |
| 206 試験<br>マスバランス試験 | 日本人<br>健康成人男性 | 単施設、非対照、非盲検、単回投与 | [$^{14}$C]TS-142 液剤　7.5 mg<br>絶食下朝 | 6 例 | 単回 | 5.3.3.1-3 |
| 207 試験<br>運転技能評価試験 | 日本人<br>健康成人<br>健康高齢者 | 単施設、無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー、反復投与 | 本剤群：<br>10、20 mg　就寝前<br>陽性対照群：<br>・投与期 1 日目及び 8 日目：ゾピクロン 7.5 mg　就寝前<br>・投与期 2～7 日目：プラセボ　就寝前<br>プラセボ群：<br>プラセボ　就寝前 | 10 mg 群 57 例<br>20 mg 群 58 例<br>陽性対照群 58 例<br>プラセボ群 56 例 | 8 日間 | 5.3.4.1-1 |
| 209 試験<br>QT/QTc 評価試験 | 日本人<br>健康成人 | 単施設、無作為化、プラセボ及び陽性対照、4 群 4 期クロスオーバー、単回投与<br>・予想臨床用量群／高用量群／プラセボ群：二重盲検<br>・陽性対照群：非盲検 | 本剤 10、30 mg<br>プラセボ<br>モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照、非盲検下）<br>絶食下朝 | 10 mg 群 55 例<br>30 mg 群 56 例<br>プラセボ群 56 例<br>陽性対照群 56 例 | 単回 | 5.3.4.1-2 |

表 2.7.4-1　臨床試験の概要（続き）

| 試験 | 対象 | 試験デザイン | 用法・用量<br>（経口投与） | 安全性解析対象例数 | 投与期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 304 試験<br>最終製剤薬物動態試験 | 日本人<br>健康成人男性 | 単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、単回投与 | 本剤 10 mg<br>絶食下朝又は朝食後 | 絶食下 12 例<br>食後 12 例 | 単回 | 5.3.1.1-1 |
| 305 試験<br>持ち越し効果評価試験 | 日本人<br>健康高齢者 | 単施設、無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー、単回投与 | 本剤 5、10 mg<br>プラセボ<br>ゾピクロン 7.5 mg（陽性対照）<br>就寝前 | 5 mg 群 16 例<br>10 mg 群 16 例<br>プラセボ群 16 例<br>陽性対照群 16 例 | 単回 | 5.3.4.1-3 |
| 外国健康成人を対象とした薬物動態試験 | | | | | | |
| US101 試験<br>外国単回反復投与試験 | 健康成人 | 単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較<br>Part A：単回投与漸増<br>Part B：反復投与 | Part A（単回投与）：絶食下朝<br>コホート 1：10 mg、プラセボ<br>コホート 2：30 mg、プラセボ<br>Part B（反復投与）：20 mg、プラセボ<br>就寝前 | Part A：<br>10 mg 群 6 例<br>30 mg 群 6 例<br>プラセボ群 4 例<br>Part B：<br>20 mg 群 6 例<br>プラセボ群 6 例 | Part A：単回<br>Part B：７日間 | 5.3.3.1-4<br>（参考資料） |

#### 2.7.4.1.1.1 安全性の評価方法

安全性解析対象集団は、301、302、303、304、305 及び US101 試験では治験薬を 1 回でも投与された被験者とし、それ以外の試験では治験薬を 1 回でも投与され、治験薬投与後に安全性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者とした。ただし、「症例及びデータの取扱い基準」に従って不採用となった被験者は、この集団から除いた。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。なお、安全性については、主に不眠障害患者を対象とした試験の結果を用いて評価した。安全性評価方法の詳細について以下に示す。

**(1) 有害事象及び副作用の定義**

「有害事象」とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病、又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、治験薬との因果関係の有無は問わないものと定義した。また、患者を対象とした試験では、対象疾患等の悪化は有害事象としないこととした。治験薬との因果関係が「関連なし」以外を副作用と定義した。

なお、治験薬との因果関係は、以下の 2 分類又は 4 分類で判定した。

【2 分類の試験：102、201、202、203、205、206、207、208、209、301、302、303、304、305 試験】

1. 関連あり：治験薬と有害事象との因果関係に合理的可能性が考えられる場合
2. 関連なし：原疾患、合併症、併用薬剤など他の要因によると考えられる場合、又は時間的な関連性がほとんどない場合など、総合的に判断し治験薬と有害事象との因果関係に合理的可能性が考えられない場合

【4 分類の試験：101、US101 試験】

1. 明らかに関連あり：時間的な関連性があり、かつ現病歴、併用薬、併用処置など本治験薬以外の要因が除外される場合
2. 多分関連あり：時間的な関連性があり、かつ現病歴、併用薬、併用処置など本治験薬以外の要因がほぼ除外される場合
3. 関連ないとも言えない：時間的な関連性があり、かつ現病歴、併用薬、併用処置など本治験薬以外の要因も推定されるが、本治験薬による可能性も除外できない場合。例えば類似化合物を含めて過去に同様の報告がある、あるいは薬理作用から推定される場合
4. 関連なし：時間的な関連性がほとんどない場合。現病歴、併用薬、併用処置など他の要因の可能性が大きいと考えられる場合

### (2) 有害事象の評価方法

#### 1）重症度

有害事象の重症度を以下の 3 分類で判定し、症例報告書に記録した。なお、有害事象の重症度が推移した場合には、最も重い重症度で判定することとした。また、208、301、302、303、304 及び 305 試験では臨床検査値の基準は CTCAE を参考に重症度を判定した。

1. 軽度：一過性で、日常の活動に支障を来さないもの（例えば、特に処置を必要としない又はごく軽い処置を必要とする症状）
2. 中等度：日常の活動に支障を来すもの（例えば、医療機関での重要な処置を必要とする症状）
3. 高度：日常の活動を不可能にするもの（例えば、入院加療を必要とする症状）

#### 2）重篤度

有害事象は、以下の重篤度分類に該当するものを「重篤」、該当しないものを「非重篤」とした。

1. 死に至るもの（死亡）
2. 生命を脅かすもの（死亡につながるおそれのあるもの）
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

#### 3）転帰

有害事象の経過を以下の基準に従って 6 分類で判定し、症例報告書に記録した。なお、転帰が「不明」で、追跡が不可能となる前の評価がある場合は、その評価も判定し、原資料に記録することとした。

1. 回復：症状・所見が消失あるいは回復したもの、臨床検査値などが基準範囲内あるいは投与前値へ回復したもの
2. 軽快：症状・所見がほぼ消失したもの、臨床検査値などが回復傾向を示したもの
3. 未回復：症状・所見又は臨床検査値などに改善が認められないもの、あるいは悪化が認められたもの
4. 回復したが後遺症あり：症状・所見又は臨床検査値などの一部は回復したが、一部が回復の見込めない症状・所見として認められるもの
5. 死亡：死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められるもの
6. 不明：当該有害事象が原因でない死亡あるいは転院、転居などにより追跡が不可能となったもの

#### 4）特に関心のある有害事象

特に関心のある有害事象として表 2.7.4-2 に示す各カテゴリー別に検討した。不眠障害患者を対象とした 201、203、301 及び 302 試験の結果に基づき不眠症治療薬に特徴的な有害事象を評価した。

**表 2.7.4-2　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 は付録 表 2.7.4-付録-1 に示す

### (3)　有害事象の解析方法

いずれの試験でも安全性解析対象集団を対象とした。

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J を用いて読み替え、SOC 及び PT ごとに集計した。MedDRA/J のバージョンは、203 及び 301 試験の統合解析では ver.26.1 を用い、個々の試験では表 2.7.4-3 に示すとおりとした。

表 2.7.4-3　安全性評価に用いた各試験の MedDRA/J のバージョン

| 試験 | 試験名 | MedDRA/J ver. |
|---|---|---|
| 101 | 健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 | 18.1 |
| 102 | 健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 | 19.1 |
| 201 | 不眠障害患者を対象とした前期第Ⅱ相試験 | 21.1 |
| 202 | 健康高齢者及び健康成人を対象とした薬物動態試験 | 22.1 |
| 203 | 不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 | 24.1、26.1 |
| 205 | 健康成人を対象としたイトラコナゾールとの薬物相互作用試験 | 23.1 |
| 206 | 健康成人を対象としたマスバランス試験 | 23.1 |
| 207 | 健康高齢者及び健康成人を対象とした自動車運転技能評価試験 | 24.1 |
| 208 | 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした呼吸機能評価試験 | 24.1 |
| 209 | 健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 | 24.1 |
| 301 | 不眠障害患者を対象とした第Ⅲ相試験 | 26.1 |
| 302 | 不眠障害患者を対象とした長期投与試験 | 26.1 |
| 303 | 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 | 26.1 |
| 304 | 健康成人を対象とした最終製剤の食事の影響試験 | 25.1 |
| 305 | 健康高齢者を対象とした持ち越し効果評価試験 | 26.0 |
| US101 | 外国健康成人を対象とした薬物動態試験（参考資料） | 23.1 |

### (4)　臨床検査値、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査及びその他の安全性評価項目

各試験の臨床検査値、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査及びその他の安全性評価項目について表 2.7.4-4 及び表 2.7.4-5 に要約した。

臨床検査値などの異常が認められた場合、治験責任医師又は治験分担医師は以下の項目を参考として当該異常を有害事象とするか判断した。

1. 臨床検査値などの異常により、治験薬の投与変更（中止、休薬）が必要になった場合
2. 臨床検査値などの異常が重篤な有害事象の定義に該当する場合
3. 臨床検査値などの異常により治療のための薬剤の使用、処置が必要になった場合
4. 臨床検査値などの異常により外科的介入が行われた場合
5. 前述した項目には該当しないが臨床検査値などの異常が医学的に注目すべきものと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合

表 2.7.4-4　安全性評価項目（不眠障害患者及び特別な患者集団を対象とした試験）

| 対象集団 | 不眠障害患者 | | | | 特別な患者集団 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験 / 評価項目 | 201 | 203 | 301 | 302 | 208 | 303 |
| 臨床検査値（血液学的検査[a)]、血液生化学検査[b)]、尿検査[c)]） | ○[d)] | ○[d)] | ○ | ○ | ○[d)] | ○[e)] |
| バイタルサイン（体温、診察室血圧、脈拍数） | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 体重 | | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 標準 12 誘導心電図検査 1[f)] | ○ | ○ | | | ○ | |
| 標準 12 誘導心電図検査 2[g)] | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| その他の安全性評価項目 | | | | | | |
| 日本語版 KSS | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| DSST | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| C-SSRS | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 終夜 PSG（睡眠構造） | △ | ○ | | | | |
| BWSQ | | ○ | ○ | ○ | | |
| 睡眠日誌［治療期（単盲検）］ | | ○ | ○ | ○ | | |
| 依存性調査表 | | ○ | | ○ | | |

○：安全性評価項目、△：有効性評価項目

a)：白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

b)：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、CK、Na、K、Cl、Ca、P、CRP

c)：比重、定性（pH、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、糖）

d)：沈渣も実施

e)：活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間も測定

f)：RR、PR、QRS、QT

g)：正異判定

表 2.7.4-5　安全性評価項目（健康成人／健康高齢者を対象とした試験）

| 試験 / 評価項目 | 101 | 102 | 202 | 205 | 206 | 207 | 209 | 304 | 305 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床検査値（血液学的検査 a)、血液生化学検査 b)、尿検査 c)) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| バイタルサイン（体温、診察室血圧、脈拍数） | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 体重 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 標準 12 誘導心電図検査 1d) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 標準 12 誘導心電図検査 2e) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| その他の安全性評価項目 | | | | | | | | | |
| 重心動揺評価 | | | | | | | | | △ |
| PVT | | △ | △ | | | | | | △ |
| 日本語版 KSS | | △ | △ | | | △ | | | △ |
| DSST | | △ | △ | | | △ | | | △ |
| 記憶検査 | | △ | △ | | | △ | | | △ |
| C-SSRS | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

○：安全性評価項目、△：薬力学的評価項目
a)：白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
b)：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、BUN、クレアチニン、尿酸、CK、Na、K、Cl、Ca、P、CRP
c)：比重、定性（pH、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、糖）、沈渣（304、305 試験は対象外）
d)：RR、PR、QRS、QT
e)：正異判定

### 1）その他の安全性評価項目

#### a)　持ち越し効果

・ 重心動揺評価：開眼時に重心動揺計で測定した結果から算出した実効値面積を用いて、陽性対照薬又はプラセボとの差から本剤投与による投与翌朝の平衡機能を評価した。なお、実効値面積が大きいほどふらつきが大きく、持ち越し効果があることを示す。

・ PVT：PVT を用いて本剤投与後の注意の持続力及び覚醒度を測定した。本剤投与前からの Lapses の変化量で本剤の投与翌朝の持ち越し効果を評価した。なお、Lapses が多くなるほど注意の持続力及び覚醒度が低下していることを示す。

・ 日本語版 KSS：被験者が回答した眠気の尺度 1（非常にはっきり目覚めている）～9［とても眠い（眠気と戦っている）］を用いて、本剤投与による投与翌日の眠気を評価した。なお、尺度が大きいほど持ち越し効果があることを示す。

#### b)　認知機能

・ DSST：DSST の正答数を用いて本剤の認知機能への影響を評価した。なお、正答数が少ないほど、認知機能の低下を示す。

・ 記憶検査：被験者に「単語リスト」の単語を提示し、即時再生及び遅発再生の記憶検査を実施した際の正答数を用いて本剤投与による認知機能への影響を評価した。なお、正答数が少ないほど、認知機能の低下を示す。

c) 自殺念慮及び自殺企図

・ C-SSRS：治験責任医師又は治験分担医師が C-SSRS を用いて、問診を基に被験者の自殺傾向を「はい」又は「いいえ」で判定した結果から本剤投与による自殺への影響を評価した。なお、「はい」がある場合、自殺念慮又は自殺企図があると判定する。

d) 睡眠構造

・ 終夜 PSG：終夜 PSG を実施し、RL 及び各 Sleep stage の TST に対する割合（出現率）を算出し、本剤の睡眠構造への影響を評価した。

e) 離脱症状及び反跳現象

・ BWSQ：BWSQ の各質問項目（No.1～20）及び Total Score の各時点の値及び変化量並びに点数が増加した質問項目の数について、カテゴリー別（3 未満、3 以上）で本剤の投与中止による退薬症候の発現の有無を評価した。なお、点数が大きいほど本剤の投与中止による退薬症候があることを示す。

・ sSL、sSE、sTST 及び sWASO（睡眠日誌）：治療期（単盲検）の最初の 3 日間の平均値のベースラインからの変化量及び下記カテゴリー別での頻度集計を用いて、本剤投与中止による反跳性不眠の発現状況を評価した。なお、sSL 及び sWASO はベースラインより増加している場合、sSE 及び sTST は減少している場合に反跳性不眠があることを示す。

| 項目（単位） | カテゴリー |
|---|---|
| ΔsSL（分） | ≦5、5＜ |
| ΔsSE[a)]（%） | ＜-1.0、-1.0≦ |
| ΔsTST（分） | ＜-5、-5≦ |
| ΔsWASO（分） | ≦5、5＜ |

a)：301 及び 302 試験のみで算出

f) 薬物乱用及び依存

・ 依存性調査表：被験者が回答したアンケート調査表及び問診を基に、治験責任医師又は治験分担医師が依存性調査表を用いて被験者の依存性を「非常に」、「かなり」、「少し」及び「いいえ」で判定した結果から本剤投与による薬物乱用及び依存の発現の有無を評価した。なお、「非常に」、「かなり」及び「少し」と判定された被験者割合が高いほど依存性の可能性が高いことを示す。

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

#### 2.7.4.1.2.1 単回投与試験（201 試験）

本剤の曝露状況を表 2.7.4-6 に示す。

クロスオーバーで治験薬を各期に単回経口投与した。治験薬を投与された被験者数は、プラセボ群、5 及び 10 mg 群で各 23 例、30 mg 群で 24 例だった。1 例は本剤 30 mg 投与のみで治験中止となった。

表 2.7.4-6 曝露状況（安全性解析対象集団）（201 試験）

| 用量（mg） | プラセボ | 5 | 10 | 30 |
|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 23 | 23 | 23 | 24 |

単位：例
（引用元：総括報告書 表 12-1）

#### 2.7.4.1.2.2 2 週間投与試験

(1) 後期第Ⅱ相試験（203 試験）

本剤の曝露状況を表 2.7.4-7 に示す。

治験薬投与期間が 2 週以上であった被験者の割合は、プラセボ群 82.2%、2.5 mg 群 77.3%、5 mg 群 82.2%及び 10 mg 群 90.9%であった。

表 2.7.4-7 曝露状況（安全性解析対象集団）（203 試験）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **45** | **44** | **45** | **44** |
| **投与期間** | | | | |
| ＜1 週 | | | | |
| 1 週≦ ＜2 週 | 8 (17.8) | 10 (22.7) | 8 (17.8) | 4 (9.1) |
| 2 週≦ | 37 (82.2) | 34 (77.3) | 37 (82.2) | 40 (90.9) |
| 中央値 (最小値, 最大値)（週） | 2.00 (1.7, 2.3) | 2.00 (1.4, 2.1) | 2.00 (1.0, 2.3) | 2.00 (1.7, 2.3) |

例 (%)
（引用元：解析結果 Table 3.1-1）

(2) 第Ⅲ相試験（301 試験）

本剤の曝露状況を表 2.7.4-8 に示す。

治験薬投与期間が 2 週以上であった被験者の割合は、プラセボ群 82.1%、5 mg 群 82.1%及び 10 mg 群 88.8%であった。

表 2.7.4-8　曝露状況（安全性解析対象集団）（301 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **196** | **196** | **197** |
| **投与期間** | | | |
| ＜1 週 | | | |
| 1 週≦　＜2 週 | 35 (17.9) | 35 (17.9) | 22 (11.2) |
| 2 週≦ | 161 (82.1) | 161 (82.1) | 175 (88.8) |
| 中央値 (最小値, 最大値)（週） | 2.00 (1.4, 2.4) | 2.00 (1.7, 2.3) | 2.00 (1.7, 2.3) |

例 (%)
（引用元：解析結果 Table 3.1-2）

### (3)　統合解析（203 及び 301 試験）

本剤の曝露状況を表 2.7.4-9 に示す。

治験薬投与期間が 2 週以上であった被験者の割合は、プラセボ群 82.2%、2.5 mg 群 77.3%、5 mg 群 82.2%及び 10 mg 群 89.2%であった。

表 2.7.4-9　曝露状況（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **241** | **44** | **241** | **241** |
| **投与期間** | | | | |
| ＜1 週 | | | | |
| 1 週≦　＜2 週 | 43 (17.8) | 10 (22.7) | 43 (17.8) | 26 (10.8) |
| 2 週≦ | 198 (82.2) | 34 (77.3) | 198 (82.2) | 215 (89.2) |
| 中央値 (最小値, 最大値)（週） | 2.00 (1.4, 2.4) | 2.00 (1.4, 2.1) | 2.00 (1.0, 2.3) | 2.00 (1.7, 2.3) |

例 (%)
（引用元：統合解析①中間 Table 4.2）

### 2.7.4.1.2.3　長期投与試験（302 試験）

本剤の曝露状況を表 2.7.4-10 に示す。

本剤投与期間が 26 週以上であった被験者数は、5 mg 群 149 例及び 10 mg 群 145 例であった。治療期 2 に移行した被験者数は 5 mg 群 63 例及び 10 mg 群 68 例であり、52 週以上投与された被験者数は、5 mg 群 50 例及び 10 mg 群 54 例であった（総括報告書 Table 15.1-2-2b）。

表 2.7.4-10　曝露状況（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **投与期間** | | |
| ＜1 週 | 1 (0.5) | 3 (1.6) |
| 1 週≦　＜2 週 | | 1 (0.5) |
| 2 週≦　＜12 週 | 8 (4.3) | 7 (3.8) |
| 12 週≦　＜26 週 | 26 (14.1) | 27 (14.8) |
| 26 週≦　＜38 週 | 88 (47.8) | 77 (42.1) |
| 38 週≦　＜52 週 | 11 (6.0) | 14 (7.7) |
| 52 週≦ | 50 (27.2) | 54 (29.5) |
| 中央値 (最小値, 最大値)（週） | 26.00 (0.1, 52.4) | 26.00 (0.3, 52.4) |

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 12-2）

### 2.7.4.1.2.4　特別な患者集団を対象とした試験（208 及び 303 試験）

#### (1)　閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした呼吸機能評価試験（208 試験）

クロスオーバーで治験薬を各期に単回経口投与した。治験薬を投与された被験者数は、プラセボ群及び 10 mg 群で各 45 例だった（総括報告書 表 12-1）。

#### (2)　肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（303 試験）

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）肝機能障害患者群各 8 例並びに各肝機能障害患者とマッチングした正常肝機能被験者各 8 例（計 10 例）に本剤 5 mg を単回経口投与した（総括報告書 表 12-1）。

### 2.7.4.1.2.5　健康成人／健康高齢者を対象とした試験（101、102、202、205、206、207、209、304 及び 305 試験）

健康成人／健康高齢者を対象とした試験の曝露状況を表 2.7.4-11 に示す。

健康成人／健康高齢者を対象とした試験では、本剤を単回又は反復で 1～30 mg 若しくはプラセボ又は陽性対照薬のいずれかを投与した。また、205 試験では薬物相互作用を評価するため、計 10 例の被験者に本剤 5 mg を Day1 に単独投与後、イトラコナゾール 200 mg を Day3 に 1 日 2 回及び Day4～7 に 1 日 1 回、合計 5 日間反復投与した。なお、Day6 では本剤 1 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を併用投与した。

表 2.7.4-11　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（健康成人／健康高齢者対象試験）

| 試験 | 101 | 102 | 202 | 205 | 206 | 207 | 209 | 304 | 305 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与方法 | 単回 | 反復 | 反復 | 単回 | 単回 | 反復 CO | 単回 CO | 単回 CO | 単回 CO |
| 投与期間（日間） | 1 | 7 | 7 | 1[a)] | 1 | 8[b)] | 1[b)] | 1[b)] | 1[b)] |
| 用量 | | | | | | | | | |
| 1 mg | 6 | | | 10 | | | | | |
| 3 mg | 6 | | | | | | | | |
| 5 mg | | | | 10 | | | | | 16 |
| 7.5 mg | | | | | 6 | | | | |
| 10 mg | 12[c)] | 6 | | | | 57 | 55 | 24[c)] | 16 |
| 20 mg | | 6 | 20 | | | 58 | | | |
| 30 mg | 6 | 6 | | | | | 56 | | |
| プラセボ | 10[c)] | 6 | 3 | | | 56 | 56 | | 16 |
| イトラコナゾール 200 mg | | | | 10[d)] | | | | | |
| ゾピクロン 7.5 mg | | | | | | 58[e)] | | | 16 |
| モキシフロキサシン 400 mg | | | | | | | 56 | | |

単位：例
CO：クロスオーバー試験
a)：Day1 及び 6 に投与
b)：各期の投与日数
c)：絶食下及び食後の計 2 回投与された被験者数をそれぞれカウントした。
d)：5 日間反復投与
e)：Day1 及び 8 に投与（Day2～7 はプラセボのみ投与）
（引用元：101 試験総括報告書 表 10-1、102 試験総括報告書 表 10-1、202 試験総括報告書 表 12-1、205 試験総括報告書 Table 6.2、206 試験総括報告書 表 10-1、207 試験総括報告書 表 12-1、209 試験総括報告書 表 12-1、304 試験総括報告書 表 10-1、305 試験総括報告書 表 10-1）

#### 2.7.4.1.2.6　外国で実施した健康成人を対象とした試験（US101 試験）

外国健康成人を対象として Part A では治験薬を単回経口投与した。治験薬を投与された被験者数はプラセボ群 4 例、10 及び 30 mg 群各 6 例であった（総括報告書 Figure 10-1）。Part B では治験薬を 7 日間反復投与した。治験薬を投与された被験者数は、プラセボ群及び 20 mg 群で各 6 例であった。

### 2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では、不眠障害患者及び特別な患者集団を対象とした試験の人口統計学的特性及びその他の特性についての概要を記載し、健康成人／健康高齢者を対象とした試験の人口統計学的特性の要約は、各 2.7.6 項に示す。

#### 2.7.4.1.3.1　単回投与試験（201 試験）

FAS では、男性 58.3%（14/24 例）及び女性 41.7%（10/24 例）、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 50.3 ± 10.5 歳であった（総括報告書 表 11-4）。不眠症の罹病期間［中央値（最小値, 最大値）］は 3.00（0.5, 43.0）年であった。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±2.8であった。被験者は治験薬投与順序を示した4つの組に同比で割り付けられた。

#### 2.7.4.1.3.2 2週間投与試験

##### (1) 後期第Ⅱ相試験（203試験）

人口統計学的特性を表2.7.4-12に示す。

FASでは、男性42.7%（76/178例）及び女性57.3%（102/178例）、年齢（平均値）は47.7歳、65歳未満（非高齢者）94.9%（169/178例）及び65歳以上（高齢者）5.1%（9/178例）、BMIは25.0未満79.2%（141/178例）及び25.0以上20.8%（37/178例）であった。不眠症の罹病期間の中央値は5.00年、罹病期間が3年以上の被験者の割合は65.7%（117/178例）であった。罹病期間が2.5 mg群で他の群より短かったが、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。

表2.7.4-12 人口統計学的特性（FAS）（203試験）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数（例）** | **45** | **44** | **45** | **44** | **178** |
| 年齢（歳） | 47.3 ± 11.7 | 48.9 ± 12.3 | 46.2 ± 11.9 | 48.3 ± 10.9 | 47.7 ± 11.7 |
| ＜65歳 | 42 (93.3) | 41 (93.2) | 44 (97.8) | 42 (95.5) | 169 (94.9) |
| 65歳≦ | 3 (6.7) | 3 (6.8) | 1 (2.2) | 2 (4.5) | 9 (5.1) |
| 性別 | | | | | |
| 男性 | 26 (57.8) | 18 (40.9) | 15 (33.3) | 17 (38.6) | 76 (42.7) |
| 女性 | 19 (42.2) | 26 (59.1) | 30 (66.7) | 27 (61.4) | 102 (57.3) |
| 体重（kg） | 59.72 ± 10.65 | 61.74 ± 12.82 | 57.34 ± 9.90 | 59.93 ± 12.27 | 59.67 ± 11.47 |
| BMI | 21.75 ± 2.78 | 23.28 ± 4.15 | 21.95 ± 2.83 | 22.45 ± 3.98 | 22.35 ± 3.51 |
| ＜25.0 | 38 (84.4) | 30 (68.2) | 38 (84.4) | 35 (79.5) | 141 (79.2) |
| 25.0≦ | 7 (15.6) | 14 (31.8) | 7 (15.6) | 9 (20.5) | 37 (20.8) |
| 罹病期間（年）［中央値（最小値, 最大値）］ | 5.00 (0.4, 30.0) | 3.05 (0.5, 30.0) | 5.50 (0.5, 33.0) | 5.00 (0.5, 40.0) | 5.00 (0.4, 40.0) |
| ＜3年 | 15 (33.3) | 18 (40.9) | 11 (24.4) | 17 (38.6) | 61 (34.3) |
| 3年≦ | 30 (66.7) | 26 (59.1) | 34 (75.6) | 27 (61.4) | 117 (65.7) |
| ISI総スコア | 18.8 ± 2.6 | 18.4 ± 2.5 | 17.7 ± 2.4 | 18.0 ± 3.0 | 18.2 ± 2.6 |
| ＜22 | 38 (84.4) | 40 (90.9) | 42 (93.3) | 37 (84.1) | 157 (88.2) |
| 22≦ | 7 (15.6) | 4 (9.1) | 3 (6.7) | 7 (15.9) | 21 (11.8) |

平均値±SD又は例数（%）
（引用元：総括報告書 表11-3、表11-4）

##### (2) 第Ⅲ相試験（301試験）

人口統計学的特性を表2.7.4-13に示す。

FASでは、男性45.7%（269/589例）及び女性54.3%（320/589例）、年齢（平均値）は53.4歳、65歳未満（非高齢者）78.1%（460/589例）及び65歳以上（高齢者）21.9%（129/589例）、BMIは25.0未満74.5%（439/589例）及び25.0以上25.5%（150/589例）であった。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。

表 2.7.4-13　人口統計学的特性（FAS）（301 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **196** | **196** | **197** | **589** |
| 年齢（歳） | 53.4 ± 12.8 | 54.0 ± 13.1 | 52.9 ± 12.8 | 53.4 ± 12.8 |
| ＜65 歳 | 152 (77.6) | 154 (78.6) | 154 (78.2) | 460 (78.1) |
| 65 歳≦ | 44 (22.4) | 42 (21.4) | 43 (21.8) | 129 (21.9) |
| 性別 | | | | |
| 男性 | 94 (48.0) | 94 (48.0) | 81 (41.1) | 269 (45.7) |
| 女性 | 102 (52.0) | 102 (52.0) | 116 (58.9) | 320 (54.3) |
| 体重（kg） | 60.20 ± 11.97 | 61.64 ± 13.14 | 60.14 ± 12.57 | 60.66 ± 12.57 |
| BMI | 22.36 ± 3.50 | 22.81 ± 3.58 | 22.67 ± 3.76 | 22.61 ± 3.61 |
| ＜25.0 | 149 (76.0) | 142 (72.4) | 148 (75.1) | 439 (74.5) |
| 25.0≦ | 47 (24.0) | 54 (27.6) | 49 (24.9) | 150 (25.5) |
| 罹病期間（年）<br>［中央値（最小値, 最大値）］ | 4.50 (0.5, 50.5) | 4.00 (0.3, 50.5) | 3.80 (0.3, 52.5) | 4.00 (0.3, 52.5) |
| ＜3 年 | 56 (28.6) | 76 (38.8) | 68 (34.5) | 200 (34.0) |
| 3 年≦ | 140 (71.4) | 118 (60.2) | 129 (65.5) | 387 (65.7) |
| 不明 | | 2 (1.0) | | 2 (0.3) |
| ISI（総スコア） | 18.9 ± 2.7 | 18.8 ± 2.6 | 19.3 ± 2.9 | 19.0 ± 2.7 |
| ＜15 | | 1 (0.5) | | 1 (0.2) |
| 15≦ ＜22 | 159 (81.1) | 167 (85.2) | 157 (79.7) | 483 (82.0) |
| 22≦ | 37 (18.9) | 28 (14.3) | 40 (20.3) | 105 (17.8) |

平均値±SD 又は例数 (%)
（引用元：総括報告書 表 11-2、表 11-3）

### (3)　統合解析（203 及び 301 試験）

統合解析集団の人口統計学的特性を表 2.7.4-14 に示す。

安全性解析対象集団で、男性 45.0%（345/767 例）及び女性 55.0%（422/767 例）、年齢（平均値）は 52.1 歳、65 歳未満（非高齢者）82.0%（629/767 例）及び 65 歳以上（高齢者）18.0%（138/767 例）、BMI は 25.0 未満 75.6%（580/767 例）及び 25.0 以上 24.4%（187/767 例）であった。2.5 mg 群で高齢者の割合が 6.8%（3/44 例）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。

表 2.7.4-14　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **241** | **44** | **241** | **241** | **767** |
| 年齢（歳） | 52.2 ± 12.8 | 48.9 ± 12.3 | 52.5 ± 13.2 | 52.1 ± 12.5 | 52.1 ± 12.8 |
| ＜65 歳 | 194 (80.5) | 41 (93.2) | 198 (82.2) | 196 (81.3) | 629 (82.0) |
| 65 歳≦ | 47 (19.5) | 3 (6.8) | 43 (17.8) | 45 (18.7) | 138 (18.0) |
| 性別 | | | | | |
| 男性 | 120 (49.8) | 18 (40.9) | 109 (45.2) | 98 (40.7) | 345 (45.0) |
| 女性 | 121 (50.2) | 26 (59.1) | 132 (54.8) | 143 (59.3) | 422 (55.0) |
| 体重（kg） | 60.11 ± 11.72 | 61.74 ± 12.82 | 60.84 ± 12.69 | 60.10 ± 12.49 | 60.43 ± 12.32 |
| BMI | 22.24 ± 3.38 | 23.28 ± 4.15 | 22.65 ± 3.46 | 22.63 ± 3.79 | 22.55 ± 3.59 |
| ＜25.0 | 187 (77.6) | 30 (68.2) | 180 (74.7) | 183 (75.9) | 580 (75.6) |
| 25.0≦ | 54 (22.4) | 14 (31.8) | 61 (25.3) | 58 (24.1) | 187 (24.4) |
| 罹病期間（年）［中央値（最小値, 最大値）］ | 4.50 (0.4, 50.5) | 3.05 (0.5, 30.0) | 4.40 (0.3, 50.5) | 4.00 (0.3, 52.5) | 4.00 (0.3, 52.5) |
| ＜3 年 | 71 (29.5) | 18 (40.9) | 87 (36.1) | 85 (35.3) | 261 (34.0) |
| 3 年≦ | 170 (70.5) | 26 (59.1) | 152 (63.1) | 156 (64.7) | 504 (65.7) |
| 不明 | | | 2 (0.8) | | 2 (0.3) |
| ISI（総スコア） | 18.9 ± 2.6 | 18.4 ± 2.5 | 18.6 ± 2.6 | 19.0 ± 3.0 | 18.8 ± 2.7 |
| ＜15 | | | 1 (0.4) | | 1 (0.1) |
| 15≦ ＜22 | 197 (81.7) | 40 (90.9) | 209 (86.7) | 194 (80.5) | 640 (83.4) |
| 22≦ | 44 (18.3) | 4 (9.1) | 31 (12.9) | 47 (19.5) | 126 (16.4) |

平均値±SD 又は例数 (%)
（引用元：統合解析①中間 Table 4.1-1、4.1-2）

### 2.7.4.1.3.3　長期投与試験（302 試験）

人口統計学的特性を表 2.7.4-15 に示す。

安全性解析対象集団で、男性 45.0%（165/367 例）及び女性 55.0%（202/367 例）、年齢（平均値）は 55.8 歳、65 歳未満（非高齢者）67.0%（246/367 例）及び 65 歳以上（高齢者）33.0%（121/367 例）、BMI は 25.0 未満 74.4%（273/367 例）及び 25.0 以上 25.6%（94/367 例）であった。併存疾患を有する被験者（定義：表 2.7.4-57）は 33.8%（124/367 例）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：表 2.7.4-57）は 5.4%（20/367 例）であった。

表 2.7.4-15　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg | 合計 |
|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **184** | **183** | **367** |
| 年齢（歳） | 55.5 ± 13.5 | 56.0 ± 13.0 | 55.8 ± 13.2 |
| ＜65 歳 | 123 (66.8) | 123 (67.2) | 246 (67.0) |
| 65 歳≦ | 61 (33.2) | 60 (32.8) | 121 (33.0) |
| 性別 | | | |
| 男性 | 79 (42.9) | 86 (47.0) | 165 (45.0) |
| 女性 | 105 (57.1) | 97 (53.0) | 202 (55.0) |
| 体重（kg） | 60.79 ± 13.05 | 60.77 ± 12.06 | 60.78 ± 12.55 |

表 2.7.4-15　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | 10 mg | 合計 |
|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **184** | **183** | **367** |
| BMI | 22.76 ± 3.72 | 22.71 ± 3.49 | 22.74 ± 3.61 |
| ＜25.0 | 136 (73.9) | 137 (74.9) | 273 (74.4) |
| 25.0≦ | 48 (26.1) | 46 (25.1) | 94 (25.6) |
| 罹病期間（年）［中央値（最小値, 最大値）］ | 4.50 (0.4, 53.5) | 4.50 (0.3, 50.5) | 4.50 (0.3, 53.5) |
| ISI（総スコア） | 18.5 ± 3.6 | 17.9 ± 3.4 | 18.2 ± 3.5 |
| 併存疾患 a)の有無 | | | |
| なし | 121 (65.8) | 122 (66.7) | 243 (66.2) |
| あり | 63 (34.2) | 61 (33.3) | 124 (33.8) |
| 併存疾患 a)の内訳（重複あり） | | | |
| うつ病 | 8 (4.3) | 7 (3.8) | 15 (4.1) |
| 不安障害 | 1 (0.5) | 4 (2.2) | 5 (1.4) |
| 胃食道逆流性疾患 | 16 (8.7) | 22 (12.0) | 38 (10.4) |
| 片頭痛 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 3 (0.8) |
| 高血圧 | 28 (15.2) | 23 (12.6) | 51 (13.9) |
| 糖尿病 | 20 (10.9) | 25 (13.7) | 45 (12.3) |
| 甲状腺機能亢進症 | 2 (1.1) | | 2 (0.5) |
| 喘息 | 1 (0.5) | | 1 (0.3) |
| 精神疾患 b)の有無 | | | |
| なし | 175 (95.1) | 172 (94.0) | 347 (94.6) |
| あり | 9 (4.9) | 11 (6.0) | 20 (5.4) |

平均値±SD 又は例数 (%)
a)：「表 2.7.4-57　併存疾患と定義」
b)：「表 2.7.4-57　併存疾患と定義」に定義した「うつ病」及び「不安障害」に該当する疾患
（引用元：総括報告書 表 11-2、表 11-3）

### 2.7.4.1.3.4　特別な患者集団を対象とした試験（208 及び 303 試験）

#### (1)　閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした呼吸機能評価試験（208 試験）

薬力学解析対象集団で、男性 80.4%（37/46 例）及び女性 19.6%（9/46 例）、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 47.4 ± 14.0 歳、体重は 69.77 ± 8.78 kg、ベースラインの AHI は 10.53 ± 3.14 及び $SpO_2$ は 96.18 ± 1.10%であった（総括報告書 表 11-3、表 11-4）。被験者は治験薬投与順序を示した 2 つの組に同比で割り付けられた。各組での人口統計学的及び他の基準値の特性に本治験の評価に影響を及ぼすような臨床的に意味のある背景の偏りはなかった。

#### (2)　肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（303 試験）

薬物動態解析対象集団で、軽度肝機能障害患者は男性 4 例及び女性 4 例、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 54.8 ± 14.0 歳、体重は 68.35 ± 18.50 kg、BMI は 25.61 ± 4.59 であり、Child-Pugh 分類スコアは 5.1 ± 0.4 点であった（総括報告書 表 11-2、表 11-4）。軽度肝機能障害患者とマッチングした正常肝機能被験者は男性 6 例及び女性 2 例、年齢は 51.9 ± 13.2 歳、体重は 68.28 ± 9.16 kg、BMI は 23.25 ± 2.72 であった。中等度肝機能障害患者は男性 6 例及び女性 2 例、年齢は 55.6 ± 14.0 歳、体重は 63.81 ± 15.93 kg、BMI は 23.65 ± 4.13 であり、Child-Pugh 分類スコアは 8.0 ± 0.5 点であった（総括報告書 表 11-3、表 11-5）。中等度肝機能障害患者とマッチング

した正常肝機能被験者は男性 6 例及び女性 2 例、年齢は 52.8 ± 10.7 歳、体重は 68.59 ± 10.01 kg、BMI は 23.45 ± 2.78 であった。

### 2.7.4.2 有害事象

本項では不眠障害患者を対象とした試験の安全性の概要を記載し、健康成人／健康高齢者を対象とした各試験の安全性の概要は各 2.7.6 項に示す。また、特別な患者集団を対象とした試験の安全性については 2.7.4.5 項に示す。

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

##### 2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

**(1) 単回投与試験（201 試験）**

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-16 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.3%（1/23 例）、5 mg 群 8.7%（2/23 例）、10 mg 群 17.4%（4/23 例）及び 30 mg 群 37.5%（9/24 例）だった。副作用の発現割合は 5 mg 群 4.3%（1/23 例）、10 mg 群 17.4%（4/23 例）及び 30 mg 群 29.2%（7/24 例）だった。有害事象及び副作用の発現割合は、いずれもプラセボ群で最も低く、本剤の用量増加に伴い高くなった。

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。

**表 2.7.4-16 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（201 試験）**

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg | 30 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **23** | **23** | **23** | **24** |
| 有害事象 | 1 (4.3) | 2 (8.7) | 4 (17.4) | 9 (37.5) |
| 副作用 | | 1 (4.3) | 4 (17.4) | 7 (29.2) |
| 死亡 | | | | |
| その他重篤な有害事象 | | | | |

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 12-2）

**(2) 2 週間投与試験**

**1）後期第Ⅱ相試験（203 試験）**

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-17 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 17.8%（8/45 例）、2.5 mg 群 11.4%（5/44 例）、5 mg 群 24.4%（11/45 例）及び 10 mg 群 27.3%（12/44 例）であり、5 及び 10 mg 群で高かった。副作用の発現割合は、プラセボ群 4.4%（2/45 例）、2.5 mg 群 2.3%（1/44 例）、5 mg 群 13.3%（6/45 例）及び 10 mg 群 20.5%（9/44 例）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。

表 2.7.4-17　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（203 試験）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **45** | **44** | **45** | **44** |
| 有害事象 | 8 (17.8) | 5 (11.4) | 11 (24.4) | 12 (27.3) |
| 副作用 | 2 (4.4) | 1 (2.3) | 6 (13.3) | 9 (20.5) |
| 死亡 | | | | |
| その他重篤な有害事象 | | | | |
| 投与中止に至った有害事象 | | | | |
| 休薬に至った有害事象 | | | | |

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 12-3）

2）第Ⅲ相試験（301 試験）

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-18 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 12.8%（25/196 例）、5 mg 群 14.8%（29/196 例）及び 10 mg 群 16.2%（32/197 例）、副作用の発現割合は、プラセボ群 2.0%（4/196 例）、5 mg 群 5.1%（10/196 例）及び 10 mg 群 6.6%（13/197 例）であった。有害事象及び副作用のいずれもプラセボ群と 5 及び 10 mg 群で同程度であった。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 0.5%（1/196 例）に認められ、休薬に至った有害事象は、5 mg 群 0.5%（1/196 例）で認められた。

表 2.7.4-18　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（301 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **196** | **196** | **197** |
| 有害事象 | 25 (12.8) | 29 (14.8) | 32 (16.2) |
| 副作用 | 4 (2.0) | 10 (5.1) | 13 (6.6) |
| 死亡 | | | |
| その他重篤な有害事象 | | | |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (0.5) | | |
| 休薬に至った有害事象 | | 1 (0.5) | |

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 12-3）

3）統合解析（203 及び 301 試験）

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-19 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 13.7%（33/241 例）、2.5 mg 群 11.4%（5/44 例）、5 mg 群 16.6%（40/241 例）及び 10 mg 群 18.3%（44/241 例）であり、プラセボ群と 2.5、5 及び 10 mg 群で同程度であった。本剤群では用量増加に伴い有害事象の発現割合は上昇した。副作用の発現割合は、プラセボ群 2.5%（6/241 例）、2.5 mg 群 2.3%（1/44 例）、5 mg 群 6.6%（16/241 例）及び 10 mg 群 9.1%（22/241 例）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 0.4%（1/241 例）に認められ、休薬に至った有害事象は、5 mg 群 0.4%（1/241 例）で認められた。

表 2.7.4-19　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）
（203 及び 301 試験の統合）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **241** | **44** | **241** | **241** |
| 有害事象 | 33 (13.7) | 5 (11.4) | 40 (16.6) | 44 (18.3) |
| 副作用 | 6 (2.5) | 1 (2.3) | 16 (6.6) | 22 (9.1) |
| 死亡 | | | | |
| その他重篤な有害事象 | | | | |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (0.4) | | | |
| 休薬に至った有害事象 | | | 1 (0.4) | |

例 (%)
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.2-1）

### (3)　長期投与試験（302 試験）

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-20 に示す。

26 週間投与では、有害事象の発現割合は、5 mg 群 41.8%（77/184 例）及び 10 mg 群 47.5%（87/183 例）、副作用の発現割合は 5 mg 群 9.2%（17/184 例）及び 10 mg 群 17.5%（32/183 例）であり、5 mg 群と比べて 10 mg 群で高かった。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%（3/184 例）及び 10 mg 群 1.1%（2/183 例）に認められた（以下同順）。投与中止に至った有害事象はそれぞれ 1.1%（2/184 例）及び 2.2%（4/183 例）に認められ、休薬に至った有害事象はそれぞれ 1.1%（2/184 例）及び 0.5%（1/183 例）に認められた。

52 週間投与では、有害事象の発現割合は、5 mg 群 50.5%（93/184 例）及び 10 mg 群 51.9%（95/183 例）、副作用の発現割合は 5 mg 群 10.3%（19/184 例）及び 10 mg 群 18.0%（33/183 例）であり、5 mg 群と比べて 10 mg 群で高かった。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%（5/184 例）及び 10 mg 群 1.1%（2/183 例）に認められた（以下同順）。投与中止に至った有害事象はそれぞれ 2.7%（5/184 例）及び 2.2%（4/183 例）に認められ、休薬に至った有害事象は 26 週間投与時と変わりはなかった。

表 2.7.4-20　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **26 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| 有害事象 | 77 (41.8) | 87 (47.5) |
| 副作用 | 17 (9.2) | 32 (17.5) |
| 死亡 | | |
| その他重篤な有害事象 | 3 (1.6) | 2 (1.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 2 (1.1) | 4 (2.2) |
| 休薬に至った有害事象 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |

表 2.7.4-20　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| **52 週時** | | |
|---|---|---|
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| 有害事象 | 93 (50.5) | 95 (51.9) |
| 副作用 | 19 (10.3) | 33 (18.0) |
| 死亡 | | |
| その他重篤な有害事象 | 5 (2.7) | 2 (1.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 5 (2.7) | 4 (2.2) |
| 休薬に至った有害事象 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 12-3）

### 2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

#### (1)　単回投与試験（201 試験）

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4-21 に示す。

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、傾眠及び悪夢であり、10 及び 30 mg 群でのみ認められた。傾眠の発現割合は、10 mg 群 4.3%及び 30 mg 群 8.3%であり、悪夢は 10 mg 群では認められず、30 mg 群 8.3%であった。いずれの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。

表 2.7.4-21　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**<br>**PT** | | | | | | | | |
| 神経系障害 | | | 1 (4.3) | 2 (8.3) | | | 1 (4.3) | 2 (8.3) |
| 傾眠 | | | 1 (4.3) | 2 (8.3) | | | 1 (4.3) | 2 (8.3) |
| 精神障害 | | | 1 (4.3) | 2 (8.3) | | | 1 (4.3) | 2 (8.3) |
| 悪夢 | | | | 2 (8.3) | | | | 2 (8.3) |

例 (%)
MedDRA/J ver.21.1
（引用元：総括報告書 表 12-3、表 12-4）

#### (2)　2 週間投与試験

##### 1）後期第Ⅱ相試験（203 試験）

いずれかの群で 3%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4-22 に示す。

いずれかの群で 3%以上発現した有害事象は、傾眠（プラセボ群 2.2%、5 mg 群 8.9%及び 10 mg 群 11.4%）、頭痛（10 mg 群 9.1%）、尿中ブドウ糖陽性（プラセボ群 2.2%及び 5 mg 群 4.4%）及びワクチン接種部位疼痛（プラセボ群 4.4%及び 10 mg 群 2.3%）であり、2.5 mg 群では認められなかった。重症度はいずれも軽度であり、転帰は 5 mg 群で発現した尿中ブドウ糖陽性の 1 例を除き回復であった。いずれかの群で 3%以上発現した副作用は、傾眠（プラセボ群

2.2%、5 mg 群 8.9%及び 10 mg 群 11.4%）、頭痛（10 mg 群 4.5%）であり、プラセボ群より 5 及び 10 mg 群でわずかに高かった。

表 2.7.4-22　いずれかの群で 3%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 試験）

| | 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 | 45 | 44 | 45 | 44 | 45 | 44 | 45 | 44 |
| SOC<br>PT | | | | | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態<br>ワクチン接種部位疼痛 | 2 (4.4)<br>2 (4.4) | | | 1 (2.3)<br>1 (2.3) | | | | |
| 臨床検査<br>尿中ブドウ糖陽性 | 1 (2.2)<br>1 (2.2) | | 2 (4.4)<br>2 (4.4) | | | | | |
| 神経系障害<br>頭痛<br>傾眠 | 1 (2.2)<br><br>1 (2.2) | | 4 (8.9)<br><br>4 (8.9) | 7 (15.9)<br>4 (9.1)<br>5 (11.4) | 1 (2.2)<br><br>1 (2.2) | | 4 (8.9)<br><br>4 (8.9) | 6 (13.6)<br>2 (4.5)<br>5 (11.4) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：解析結果 Table 3.2.1-3-1、Table 3.2.1-3-2）

2）第Ⅲ相試験（301 試験）

いずれかの群で 3%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4-23 に示す。

いずれかの群で 3%以上発現した有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群 1.5%、5 mg 群 0.5%及び 10 mg 群 3.0%）及び傾眠（プラセボ群 1.5%、5 mg 群 3.1%及び 10 mg 群 3.6%）であった。いずれかの群で 3%以上発現した副作用は、傾眠のみであり、プラセボ群 1.0%、5 mg 群 3.1%及び 10 mg 群 3.6%であった。プラセボ群より 5 及び 10 mg 群でわずかに高かった。傾眠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。

表 2.7.4-23　いずれかの群で 3%以上発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（301 試験）

| | 有害事象 | | | 副作用 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg | プラセボ | 5 mg | 10 mg |
| 解析対象例数 | 196 | 196 | 197 | 196 | 196 | 197 |
| SOC<br>PT | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症<br>上咽頭炎 | 3 (1.5)<br>3 (1.5) | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | 6 (3.0)<br>6 (3.0) | | | |
| 神経系障害<br>傾眠 | 3 (1.5)<br>3 (1.5) | 6 (3.1)<br>6 (3.1) | 7 (3.6)<br>7 (3.6) | 2 (1.0)<br>2 (1.0) | 6 (3.1)<br>6 (3.1) | 7 (3.6)<br>7 (3.6) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：解析結果 Table 3.2.1-3-3、Table 3.2.1-3-4）

3）統合解析（203 及び 301 試験）

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4-24 に示す。

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%）のみであり、2.5 mg 群では認められなかった。副作用と判断された傾眠の発現割合は、プラセボ群 1.2%、5 mg 群 4.1%及び 10 mg 群 5.0%であり、プラセボ群より 5 及び 10 mg 群でわずかに高かった。傾眠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。

表 2.7.4-24　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<br>PT | | | | | | | | |
| 神経系障害<br>傾眠 | 4 (1.7)<br>4 (1.7) | | 10 (4.1)<br>10 (4.1) | 12 (5.0)<br>12 (5.0) | 3 (1.2)<br>3 (1.2) | | 10 (4.1)<br>10 (4.1) | 12 (5.0)<br>12 (5.0) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-4-1、Table 4.3.1-4-2）

(3)　長期投与試験（302 試験）

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.7.4-25 に示す。

26 週間投与で、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。いずれかの群で 5%以上発現した副作用は、傾眠のみであり（3.8 及び 11.5%）、発現割合は 5 mg 群より 10 mg 群で高かった。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、転帰は概ね軽快又は回復であった。

52 週間投与で、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、26 週間投与時と同様に傾眠（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。いずれかの群で 5%以上発現した副作用は、26 週間投与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、転帰はいずれも回復となった。

表 2.7.4-25　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**<br>**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**<br>**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：統合解析①中間／最終 Table 4.3.1-4-3、Table 4.3.1-4-4）

### 2.7.4.2.1.3　重症度別の有害事象

#### (1)　単回投与試験（201 試験）

有害事象の重症度は中等度の横紋筋融解症 1 例（30 mg 群）を除き、いずれも軽度であった（総括報告書 Table 15.3-5）。

#### (2)　2 週間投与試験

##### 1）後期第Ⅱ相試験（203 試験）

有害事象の重症度は、軽度がプラセボ群 17.8%（8/45 例）、2.5 mg 群 11.4%（5/44 例）、5 mg 群 22.2%（10/45 例）及び 10 mg 群 27.3%（12/44 例）、中等度は 5 mg 群 4.4%（2/45 例）でのみ認められ、高度は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-5）。

##### 2）第Ⅲ相試験（301 試験）

有害事象の重症度は、軽度がプラセボ群 12.8%（25/196 例）、5 mg 群 14.3%（28/196 例）及び 10 mg 群 15.7%（31/197 例）、中等度は 5 mg 群 1.0%（2/196 例）及び 10 mg 群 0.5%（1/197 例）でのみ認められ、高度は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-5）。重症度別の有害事象発現割合はいずれの群でも同程度であった。

##### 3）統合解析（203 及び 301 試験）

有害事象の重症度は、軽度がプラセボ群 13.7%（33/241 例）、2.5 mg 群 11.4%（5/44 例）、5 mg 群 15.8%（38/241 例）及び 10 mg 群 17.8%（43/241 例）、中等度は 5 mg 群 1.7%（4/241

例）及び 10 mg 群 0.4%（1/241 例）でのみ認められ、高度は認められなかった（統合解析①中間 Table 4.3.1-1-3）。重症度別の有害事象発現割合はいずれの群でも同程度であった。

**(3) 長期投与試験（302 試験）**

重症度別の有害事象を表 2.7.4-26 に示す。

26 週間投与で有害事象の重症度は、軽度が 5 mg 群 36.4%（67/184 例）及び 10 mg 群 43.7%（80/183 例）（以下同順）、中等度が 7.6%（14/184 例）及び 4.4%（8/183 例）であり、高度が 1.6%（3/184 例）及び 1.1%（2/183 例）であった。ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、重症度別の有害事象発現割合はいずれの群でも同程度であった。

また、高度の有害事象は、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 例で認められたが、いずれも本剤との因果関係はなしと判断された。

52 週間投与で有害事象の重症度は、軽度が 5 mg 群 44.0%（81/184 例）及び 10 mg 群 48.1%（88/183 例）（以下同順）、中等度が 9.8%（18/184 例）及び 5.5%（10/183 例）であり、高度が 2.2%（4/184 例）及び 1.1%（2/183 例）であった。ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、重症度別の有害事象発現割合はいずれの群でも同程度であった。

また、26 週間投与以降に新たに発現した高度の有害事象は、5 mg 群の足関節部骨折 1 例のみであり、本剤との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **26 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| **有害事象** | **67 (36.4)** | **14 (7.6)** | **3 (1.6)** | **77 (41.8)** | **80 (43.7)** | **8 (4.4)** | **2 (1.1)** | **87 (47.5)** |
| **SOC**<br>**PT** | | | | | | | | |
| 心臓障害 | | | | | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 期外収縮 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 動悸 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 耳および迷路障害 | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| 回転性めまい | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| 眼障害 | 3 (1.6) | | | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) |
| 眼瞼炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 白内障 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| ドライアイ | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 眼脂 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 眼瞼下垂 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 緑内障 | | | | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 胃腸障害 | 8 (4.3) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 9 (4.9) | 7 (3.8) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 10 (5.5) |
| 腹痛 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 上腹部痛 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 口角口唇炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 便秘 | | | | | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 齲歯 | 3 (1.6) | | | 3 (1.6) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 下痢 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 胃食道逆流性疾患 | | | | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 痔核 | | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| 腸閉塞 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 悪心 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 口内炎 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 嘔吐 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 軟便 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **26 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (2.7) | | | 5 (2.7) | 10 (5.5) | 2 (1.1) | | 12 (6.6) |
| 悪寒 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 異常感 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 倦怠感 | 4 (2.2) | | | 4 (2.2) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) |
| 発熱 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 口渇 | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| ワクチン接種部位疼痛 | | | | | 5 (2.7) | | | 5 (2.7) |
| 肝胆道系障害 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 肝機能異常 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 免疫系障害 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 季節性アレルギー | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 節足動物刺傷アレルギー | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 22 (12.0) | 8 (4.3) | | 30 (16.3) | 27 (14.8) | 2 (1.1) | | 29 (15.8) |
| 気管支炎 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | | | | |
| 膀胱炎 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | 5 (2.7) | | | 5 (2.7) |
| 胃腸炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 帯状疱疹 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 麦粒腫 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| インフルエンザ | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 上咽頭炎 | 13 (7.1) | 3 (1.6) | | 16 (8.7) | 9 (4.9) | | | 9 (4.9) |
| 外耳炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 咽頭炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | | | | |
| 扁桃炎 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 上気道感染 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| 咽喉頭炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| ウイルス性腸炎 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (1.6) | | | 3 (1.6) | 5 (2.7) | 1 (0.5) | | 6 (3.3) |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **26 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 10 (5.4) | 1 (0.5) | | 11 (6.0) | 10 (5.5) | | | 10 (5.5) |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 足骨折 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 免疫反応 | 7 (3.8) | | | 7 (3.8) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 挫傷 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 6 (3.3) | | | 6 (3.3) |
| 皮膚裂傷 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 下肢骨折 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 皮膚創傷 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 半月板損傷 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 臨床検査 | 12 (6.5) | 1 (0.5) | | 13 (7.1) | 7 (3.8) | | | 7 (3.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 血中尿酸増加 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 体重増加 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 白血球数減少 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | | | | |
| 白血球数増加 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 尿潜血 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 高尿酸血症 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **26 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (1.1) | | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 9 (4.9) | 1 (0.5) | | 9 (4.9) |
| 関節痛 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 関節炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 背部痛 | | | | | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 筋痙縮 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 筋力低下 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 筋肉痛 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 関節周囲炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 関節リウマチ | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 腱鞘炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 弾発指 | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| 椎間板突出 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 筋骨格硬直 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | | |
| 中咽頭癌 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 子宮平滑筋腫 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 神経系障害 | 21 (11.4) | 2 (1.1) | | 22 (12.0) | 27 (14.8) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 30 (16.4) |
| 意識変容状態 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 浮動性めまい | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 頭部不快感 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 頭痛 | 9 (4.9) | 2 (1.1) | | 11 (6.0) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | | 4 (2.2) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 末梢性ニューロパチー | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 睡眠時麻痺 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 傾眠 | 9 (4.9) | | | 9 (4.9) | 21 (11.5) | 1 (0.5) | | 22 (12.0) |
| 振戦 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 中枢神経系病変 | | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| 味覚障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **26 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 精神障害 | 4 (2.2) | 1 (0.5) | | 5 (2.7) | 11 (6.0) | | | 11 (6.0) |
| 異常な夢 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| うつ病 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 悪夢 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 6 (3.3) | | | 6 (3.3) |
| 心的外傷後ストレス障害 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 睡眠の質低下 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 爆発頭部症候群 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 腎機能障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 月経困難症 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (1.6) | | | 3 (1.6) | 5 (2.7) | | | 5 (2.7) |
| 喘息 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 咳嗽 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (1.6) | 3 (1.6) | | 6 (3.3) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| ざ瘡 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) | | | | |
| 接触皮膚炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 発疹 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 蕁麻疹 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 色素沈着障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 血管障害 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | | | | |
| 高血圧 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 内出血 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **52 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| **有害事象** | **81 (44.0)** | **18 (9.8)** | **4 (2.2)** | **93 (50.5)** | **88 (48.1)** | **10 (5.5)** | **2 (1.1)** | **95 (51.9)** |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 貧血 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 心臓障害 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 心房細動 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 徐脈 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 期外収縮 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 動悸 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 耳および迷路障害 | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| 回転性めまい | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| 眼障害 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | | 4 (2.2) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) |
| 眼精疲労 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 眼瞼炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 白内障 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| ドライアイ | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 眼脂 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 眼瞼下垂 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 緑内障 | | | | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 胃腸障害 | 11 (6.0) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 12 (6.5) | 7 (3.8) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 11 (6.0) |
| 腹部不快感 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 腹痛 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 上腹部痛 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 口角口唇炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 口唇炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 便秘 | | | | | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 齲歯 | 4 (2.2) | | | 4 (2.2) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **52 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 下痢 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 胃食道逆流性疾患 | | | | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 痔核 | | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| 腸閉塞 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 悪心 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 口内炎 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 嘔吐 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 大腸ポリープ | | | | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 軟便 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (3.8) | | | 7 (3.8) | 12 (6.6) | 2 (1.1) | | 14 (7.7) |
| 悪寒 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 異常感 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 倦怠感 | 5 (2.7) | | | 5 (2.7) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) |
| 発熱 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 3 (1.6) | | | 3 (1.6) |
| 口渇 | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| ワクチン接種部位疼痛 | | | | | 5 (2.7) | | | 5 (2.7) |
| 肝胆道系障害 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 肝機能異常 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 免疫系障害 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 季節性アレルギー | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 節足動物刺傷アレルギー | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **52 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 感染症および寄生虫症 | 30 (16.3) | 8 (4.3) | | 38 (20.7) | 38 (20.8) | 2 (1.1) | | 40 (21.9) |
| 気管支炎 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 膀胱炎 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | 5 (2.7) | | | 5 (2.7) |
| 胃腸炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 帯状疱疹 | | | | | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 麦粒腫 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| インフルエンザ | 4 (2.2) | 1 (0.5) | | 5 (2.7) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 上咽頭炎 | 17 (9.2) | 3 (1.6) | | 20 (10.9) | 15 (8.2) | | | 15 (8.2) |
| 外耳炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 咽頭炎 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 副鼻腔炎 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) | | | | |
| 扁桃炎 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 上気道感染 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 4 (2.2) | 1 (0.5) | | 5 (2.7) |
| 咽喉頭炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| ウイルス性腸炎 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 4 (2.2) | | | 4 (2.2) | 7 (3.8) | 1 (0.5) | | 8 (4.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 11 (6.0) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 13 (7.1) | 12 (6.6) | | | 12 (6.6) |
| 足関節部骨折 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 足骨折 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 免疫反応 | 8 (4.3) | | | 8 (4.3) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 挫傷 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 6 (3.3) | | | 6 (3.3) |
| 皮膚裂傷 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 下肢骨折 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 皮膚創傷 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 半月板損傷 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 低圧症 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **52 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 臨床検査 | 16 (8.7) | 2 (1.1) | | 18 (9.8) | 10 (5.5) | | | 10 (5.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (1.6) | | | 3 (1.6) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 血中尿酸増加 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 体重増加 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 白血球数減少 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | | | | |
| 白血球数増加 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | | | | |
| 血小板数増加 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 尿潜血 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | | | | |
| 高カリウム血症 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 高尿酸血症 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **52 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (3.3) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 9 (4.9) | 10 (5.5) | 1 (0.5) | | 10 (5.5) |
| 関節痛 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) | | | | |
| 関節炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 背部痛 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 筋膜炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 腰部脊柱管狭窄症 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 筋痙縮 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | | | | |
| 筋力低下 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 筋肉痛 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 頚部痛 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 関節周囲炎 | | | | | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 関節リウマチ | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 腱鞘炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 弾発指 | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| 椎間板突出 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 筋骨格硬直 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | | |
| 中咽頭癌 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 子宮平滑筋腫 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **52 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 神経系障害 | 23 (12.5) | 3 (1.6) | | 25 (13.6) | 28 (15.3) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 31 (16.9) |
| 意識変容状態 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 浮動性めまい | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 頭部不快感 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 頭痛 | 9 (4.9) | 2 (1.1) | | 11 (6.0) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | | 4 (2.2) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) |
| 末梢性ニューロパチー | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 睡眠時麻痺 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 傾眠 | 10 (5.4) | | | 10 (5.4) | 21 (11.5) | 1 (0.5) | | 22 (12.0) |
| くも膜下出血 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 振戦 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 中枢神経系病変 | | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| 味覚障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 精神障害 | 4 (2.2) | 1 (0.5) | | 5 (2.7) | 11 (6.0) | | | 11 (6.0) |
| 異常な夢 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| うつ病 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 悪夢 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 6 (3.3) | | | 6 (3.3) |
| 心的外傷後ストレス障害 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 睡眠の質低下 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 爆発頭部症候群 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 排尿困難 | | | | | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 腎機能障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 月経困難症 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |

表 2.7.4-26　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | 10 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **52 週時** | | | | | | | | |
| **解析対象例数** | **184** | | | | **183** | | | |
| **重症度** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** | **軽度** | **中等度** | **高度** | **合計** |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2.2) | | | 4 (2.2) | 6 (3.3) | | | 6 (3.3) |
| 喘息 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 咳嗽 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (2.2) | 3 (1.6) | | 7 (3.8) | 3 (1.6) | | | 3 (1.6) |
| ざ瘡 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 3 (1.6) | | | | |
| 接触皮膚炎 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 湿疹 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 発疹 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | |
| 蕁麻疹 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | | | | |
| 色素沈着障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 血管障害 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 高血圧 | | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) |
| 内出血 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 Table 15.3-7a、Table 15.3-7b）

#### 2.7.4.2.1.4 発現時期別の有害事象

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。

**(1) 2 週間投与試験**

**1）後期第Ⅱ相試験（203 試験）**

発現時期別の有害事象を表 2.7.4-27 示す。

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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 3%以上）の傾眠、頭痛、尿中ブドウ糖陽性、ワクチン接種部位疼痛の発現時期別について、傾眠は 2.5 mg 群では認められず、プラセボ群、5 及び 10 mg 群では 1 週未満に多く発現した［プラセボ群 2.2%（1/45 例）、5 mg 群 8.9%（4/45 例）及び 10 mg 群 9.1%（4/44 例）］。頭痛、尿中ブドウ糖陽性及びワクチン接種部位疼痛の発現状況に特段の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-27　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）

| 群 | プラセボ | | | 2.5 mg | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 45 | 45 | 37 | 44 | 44 | 34 | 45 | 45 | 37 | 44 | 44 | 40 |
| 有害事象 | 2 (4.4) | 4 (8.9) | 3 (8.1) | 2 (4.5) | 1 (2.3) | 2 (5.9) | 4 (8.9) | 7 (15.6) | 2 (5.4) | 7 (15.9) | 5 (11.4) | 1 (2.5) |
| **SOC**<br>**PT** | | | | | | | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害<br>リンパ節炎<br>リンパ節症 | | | | | 1 (2.3)<br><br>1 (2.3) | | 1 (2.2)<br>1 (2.2) | | | | | |
| 心臓障害<br>動悸 | | | | 1 (2.3)<br>1 (2.3) | | | | | | | | |
| 耳および迷路障害<br>突発性難聴 | | | | | | | | 1 (2.2)<br>1 (2.2) | | | | |
| 眼障害<br>アレルギー性結膜炎<br>ドライアイ | | 1 (2.2)<br>1 (2.2)<br>1 (2.2) | | | | | | | | | | |
| 胃腸障害<br>悪心<br>口内炎<br>嘔吐<br>口の錯感覚 | | | | 1 (2.3)<br>1 (2.3) | | | | 1 (2.2)<br><br>1 (2.2) | 1 (2.7)<br><br><br>1 (2.7) | 1 (2.3)<br><br><br><br>1 (2.3) | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態<br>発熱<br>ワクチン接種部位疼痛 | 1 (2.2)<br><br>1 (2.2) | 1 (2.2)<br><br>1 (2.2) | | 1 (2.3)<br><br>1 (2.3) | | | | | | | 1 (2.3)<br><br>1 (2.3) | |
| 感染症および寄生虫症<br>上気道感染 | | 1 (2.2)<br>1 (2.2) | | | | | | | | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>節足動物刺傷<br>免疫反応 | | 1 (2.2)<br><br>1 (2.2) | | | | | | 1 (2.2)<br><br>1 (2.2) | | | 1 (2.3)<br><br>1 (2.3) | |

表 2.7.4-27　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）（続き）

| 群 | プラセボ | | | 2.5 mg | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 45 | 45 | 37 | 44 | 44 | 34 | 45 | 45 | 37 | 44 | 44 | 40 |
| 臨床検査 | | | 2 (5.4) | | | 1 (2.9) | | 2 (4.4) | 1 (2.7) | | 1 (2.3) | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | | 1 (2.9) | | | | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | | 1 (2.9) | | | | | | |
| 血中ビリルビン増加 | | | | | | | | 1 (2.2) | | | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | | 1 (2.7) | | | 1 (2.9) | | | | | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | | | | 1 (2.9) | | | | | | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | | | | | 1 (2.9) | | | | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | | | 1 (2.7) | | | | | 1 (2.2) | 1 (2.7) | | | |
| 白血球数増加 | | | | | | | | | | | 1 (2.3) | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | | | 1 (2.3) | |
| 高尿酸血症 | | | | | | | | | | | 1 (2.3) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | 1 (2.9) | 1 (2.2) | | | 1 (2.3) | | |
| 筋力低下 | | | | | | | | | | 1 (2.3) | | |
| 筋肉痛 | | | | | | 1 (2.9) | | | | | | |
| 筋骨格硬直 | | | | | | | 1 (2.2) | | | | | |
| 神経系障害 | 1 (2.2) | | | | | | 4 (8.9) | 1 (2.2) | 1 (2.7) | 6 (13.6) | 2 (4.5) | 1 (2.5) |
| 浮動性めまい | | | | | | | | | | 1 (2.3) | | |
| 頭痛 | | | | | | | | | | 2 (4.5) | 1 (2.3) | 1 (2.5) |
| 感覚鈍麻 | | | | | | | | 1 (2.2) | | | | |
| 傾眠 | 1 (2.2) | | | | | | 4 (8.9) | | | 4 (9.1) | 1 (2.3) | |
| 緊張性頭痛 | | | | | | | | | 1 (2.7) | | | |
| 精神障害 | | | | | | | | | 1 (2.7) | | | |
| 悪夢 | | | | | | | | | 1 (2.7) | | | |

表 2.7.4-27　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）（続き）

| 群 | プラセボ | | | 2.5 mg | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 45 | 45 | 37 | 44 | 44 | 34 | 45 | 45 | 37 | 44 | 44 | 40 |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | | 1 (2.2) | | | 1 (2.3) | |
| 血尿 | | | | | | | | | | | 1 (2.3) | |
| 頻尿 | | | | | | | | 1 (2.2) | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | 1 (2.7) | | | | | | | | | |
| 接触皮膚炎 | | | 1 (2.7) | | | | | | | | | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：解析結果 Table 3.2.1-1-1）

**2）第Ⅲ相試験（301 試験）**

発現時期別の有害事象を表 2.7.4-28 示す。

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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 3%以上）の傾眠及び上咽頭炎の発現時期別について、傾眠はいずれの群でも 1 週未満に多く発現した［プラセボ群 1.5%（3/196 例）、5 mg 群 3.1%（6/196 例）及び 10 mg 群 2.0%（4/197 例）］。上咽頭炎の発現状況に特段の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-28　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）

| 群 | プラセボ | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 196 | 196 | 161 | 196 | 196 | 161 | 197 | 197 | 175 |
| 有害事象 | 9 (4.6) | 7 (3.6) | 12 (7.5) | 10 (5.1) | 13 (6.6) | 8 (5.0) | 13 (6.6) | 11 (5.6) | 12 (6.9) |
| SOC<br>PT | | | | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害<br>貧血 | | | | | | | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 心臓障害<br>頻脈 | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | | | | | | | |
| 耳および迷路障害<br>回転性めまい | | | | | | 1 (0.6)<br>1 (0.6) | | | |
| 眼障害<br>角膜障害 | | | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | | | | | |
| 胃腸障害<br>虚血性大腸炎<br>排便障害 | | | | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | | 1 (0.5)<br><br>1 (0.5) | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態<br>異常感<br>注射部位疼痛<br>倦怠感<br>疼痛<br>発熱<br>ワクチン接種部位疼痛 | | 1 (0.5)<br><br><br><br><br>1 (0.5) | | | 1 (0.5)<br><br><br><br><br>1 (0.5) | | 2 (1.0)<br><br>1 (0.5)<br><br>1 (0.5) | 2 (1.0)<br><br><br>1 (0.5)<br><br><br>1 (0.5) | 2 (1.1)<br><br><br><br>1 (0.6)<br>1 (0.6) |
| 肝胆道系障害<br>肝機能異常 | | | 1 (0.6)<br>1 (0.6) | | | | | | |
| 免疫系障害<br>季節性アレルギー | | | | | | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | | |

表 2.7.4-28　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）（続き）

| 群 | プラセボ | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 196 | 196 | 161 | 196 | 196 | 161 | 197 | 197 | 175 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.5) | 2 (1.0) | 3 (1.9) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (1.2) | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 5 (2.9) |
| 結膜炎 | | | | | | | | 1 (0.5) | |
| 歯肉炎 | | 1 (0.5) | | | | | | | |
| インフルエンザ | | | | | 1 (0.5) | | | | |
| 上咽頭炎 | | 1 (0.5) | 2 (1.2) | | | 1 (0.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 4 (2.3) |
| 歯周炎 | 1 (0.5) | | | | | | | | |
| 咽頭炎 | | | | 1 (0.5) | | | | | |
| 扁桃炎 | | | 1 (0.6) | | | | 1 (0.5) | | |
| 気道感染 | | | | | | 1 (0.6) | | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | | | | | | | | | 1 (0.6) |
| 臨床検査 | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 3 (1.9) | 1 (0.5) | 6 (3.1) | 2 (1.2) | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 3 (1.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 2 (1.0) | | 2 (1.1) |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | | 1 (0.5) | | | | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | 1 (0.6) | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | | | 1 (0.6) | | 1 (0.5) | | | | |
| 白血球数減少 | | | | | | 1 (0.6) | | | |
| 尿潜血陽性 | | | 1 (0.6) | | | | | | 1 (0.6) |
| 尿中蛋白陽性 | | | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 肝機能検査値上昇 | | | | | 1 (0.5) | | | | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | 1 (0.5) | | | | |
| 痛風 | | | | | 1 (0.5) | | | | |

表 2.7.4-28　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）（続き）

| 群 | プラセボ | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 196 | 196 | 161 | 196 | 196 | 161 | 197 | 197 | 175 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 2 (1.2) | | 1 (0.5) | | | | |
| 関節痛 | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | | | | | | |
| 背部痛 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.5) | | | | |
| 筋肉痛 | | 2 (1.0) | 1 (0.6) | | | | | | |
| 神経系障害 | 3 (1.5) | | 2 (1.2) | 7 (3.6) | 2 (1.0) | 3 (1.9) | 4 (2.0) | 3 (1.5) | 2 (1.1) |
| 浮動性めまい | | | | 1 (0.5) | | | | | |
| 頭痛 | | | 2 (1.2) | | 2 (1.0) | 2 (1.2) | | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 失神寸前の状態 | | | | | | 1 (0.6) | | | |
| 傾眠 | 3 (1.5) | | | 6 (3.1) | | | 4 (2.0) | 2 (1.0) | 1 (0.6) |
| 精神障害 | | | | | | | 1 (0.5) | | |
| 悪夢 | | | | | | | 1 (0.5) | | |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | 1 (0.5) | | |
| 尿路結石 | | | | | | | 1 (0.5) | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | 1 (0.6) | | | | | 1 (0.5) | |
| 咳嗽 | | | | | | | | 1 (0.5) | |
| 口腔咽頭痛 | | | 1 (0.6) | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.5) | | | | | | | 1 (0.5) | |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.5) | | | | | | | | |
| 発疹 | | | | | | | | 1 (0.5) | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：解析結果 Table 3.2.1-1-3）

### 3）統合解析（203 及び 301 試験）

発現時期別の有害事象を表 2.7.4-29 に示す。

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。

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［5 mg 群 4.1%（10/241 例）及び 10 mg 群 3.3%（8/241 例）］。

表 2.7.4-29　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）

| 群 | プラセボ | | | 2.5 mg | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 241 | 241 | 198 | 44 | 44 | 34 | 241 | 241 | 198 | 241 | 241 | 215 |
| 有害事象 | 11 (4.6) | 11 (4.6) | 15 (7.6) | 2 (4.5) | 1 (2.3) | 2 (5.9) | 14 (5.8) | 20 (8.3) | 10 (5.1) | 20 (8.3) | 16 (6.6) | 13 (6.0) |
| **SOC**<br>**PT** | | | | | | | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | 1 (2.3) | | 1 (0.4) | | | | 1 (0.4) | |
| 貧血 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| リンパ節炎 | | | | | | | 1 (0.4) | | | | | |
| リンパ節症 | | | | | 1 (2.3) | | | | | | | |
| 心臓障害 | | 1 (0.4) | | 1 (2.3) | | | | | | | | |
| 動悸 | | | | 1 (2.3) | | | | | | | | |
| 頻脈 | | 1 (0.4) | | | | | | | | | | |
| 耳および迷路障害 | | | | | | | | 1 (0.4) | 1 (0.5) | | | |
| 回転性めまい | | | | | | | | | 1 (0.5) | | | |
| 突発性難聴 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 眼障害 | | 1 (0.4) | | | | | 1 (0.4) | | | | | |
| アレルギー性結膜炎 | | 1 (0.4) | | | | | | | | | | |
| ドライアイ | | 1 (0.4) | | | | | | | | | | |
| 角膜障害 | | | | | | | 1 (0.4) | | | | | |
| 胃腸障害 | | | | 1 (2.3) | | | | 2 (0.8) | 1 (0.5) | 2 (0.8) | | |
| 虚血性大腸炎 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 悪心 | | | | 1 (2.3) | | | | | | | | |
| 口内炎 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 嘔吐 | | | | | | | | | 1 (0.5) | | | |
| 口の錯感覚 | | | | | | | | | | 1 (0.4) | | |
| 排便障害 | | | | | | | | | | 1 (0.4) | | |

表 2.7.4-29　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）（続き）

| 群 | プラセボ | | | 2.5 mg | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 241 | 241 | 198 | 44 | 44 | 34 | 241 | 241 | 198 | 241 | 241 | 215 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | | 1 (2.3) | | | | 1 (0.4) | | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 2 (0.9) |
| 異常感 | | | | | | | | | | 1 (0.4) | | |
| 注射部位疼痛 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 倦怠感 | | | | | | | | | | 1 (0.4) | | |
| 疼痛 | | | | | | | | | | | | 1 (0.5) |
| 発熱 | | 1 (0.4) | | 1 (2.3) | | | | 1 (0.4) | | | | 1 (0.5) |
| 血管穿刺部位疼痛 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| ワクチン接種部位疼痛 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 肝胆道系障害 | | | 1 (0.5) | | | | | | | | | |
| 肝機能異常 | | | 1 (0.5) | | | | | | | | | |
| 免疫系障害 | | | | | | | | | | 1 (0.4) | | |
| 季節性アレルギー | | | | | | | | | | 1 (0.4) | | |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.4) | 3 (1.2) | 3 (1.5) | | | | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (1.0) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 5 (2.3) |
| 結膜炎 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 歯肉炎 | | 1 (0.4) | | | | | | | | | | |
| インフルエンザ | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 上咽頭炎 | | 1 (0.4) | 2 (1.0) | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 4 (1.9) |
| 歯周炎 | 1 (0.4) | | | | | | | | | | | |
| 咽頭炎 | | | | | | | 1 (0.4) | | | | | |
| 扁桃炎 | | | 1 (0.5) | | | | | | | 1 (0.4) | | |
| 上気道感染 | | 1 (0.4) | | | | | | | | | | |
| 気道感染 | | | | | | | | | 1 (0.5) | | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | | | | | | | | | | | | 1 (0.5) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 1 (0.4) | | | | | | 1 (0.4) | | | 1 (0.4) | |
| 節足動物刺傷 | | 1 (0.4) | | | | | | | | | | |
| 免疫反応 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | 1 (0.4) | |

表 2.7.4-29　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）（続き）

| 群 | プラセボ | | | 2.5 mg | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 241 | 241 | 198 | 44 | 44 | 34 | 241 | 241 | 198 | 241 | 241 | 215 |
| 臨床検査 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 5 (2.5) | | | 1 (2.9) | 1 (0.4) | 8 (3.3) | 3 (1.5) | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 3 (1.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | | 1 (2.9) | | 1 (0.4) | | | 1 (0.4) | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | | 1 (2.9) | | | | 1 (0.4) | 1 (0.4) | |
| 血中ビリルビン増加 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.4) | | 1 (0.5) | | | 1 (2.9) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | 2 (0.8) | | 2 (0.9) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | | | | 1 (2.9) | | | | | | |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.4) | | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | 1 (0.4) | | | | 1 (2.9) | | 1 (0.4) | 1 (0.5) | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | | | 2 (1.0) | | | | | 2 (0.8) | 1 (0.5) | | | |
| 白血球数減少 | | | | | | | | | 1 (0.5) | | | |
| 白血球数増加 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 尿潜血陽性 | | | 1 (0.5) | | | | | | | | | 1 (0.5) |
| 尿中蛋白陽性 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | 1 (0.5) |
| 肝機能検査値上昇 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | 1 (0.4) | |
| 痛風 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 高尿酸血症 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 2 (1.0) | | | 1 (2.9) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | 1 (0.4) | | |
| 関節痛 | 1 (0.4) | | 1 (0.5) | | | | | | | | | |
| 背部痛 | 1 (0.4) | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 筋力低下 | | | | | | | | | | 1 (0.4) | | |
| 筋肉痛 | | 2 (0.8) | 1 (0.5) | | | 1 (2.9) | | | | | | |
| 筋骨格硬直 | | | | | | | 1 (0.4) | | | | | |

表 2.7.4-29　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）（続き）

| 群 | プラセボ | | | 2.5 mg | | | 5 mg | | | 10 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ |
| 解析対象例数 | 241 | 241 | 198 | 44 | 44 | 34 | 241 | 241 | 198 | 241 | 241 | 215 |
| 神経系障害 | 4 (1.7) | | 2 (1.0) | | | | 11 (4.6) | 3 (1.2) | 4 (2.0) | 10 (4.1) | 5 (2.1) | 3 (1.4) |
| 浮動性めまい | | | | | | | 1 (0.4) | | | 1 (0.4) | | |
| 頭痛 | | | 2 (1.0) | | | | | 2 (0.8) | 2 (1.0) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 2 (0.9) |
| 感覚鈍麻 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 失神寸前の状態 | | | | | | | | | 1 (0.5) | | | |
| 傾眠 | 4 (1.7) | | | | | | 10 (4.1) | | | 8 (3.3) | 3 (1.2) | 1 (0.5) |
| 緊張性頭痛 | | | | | | | | | 1 (0.5) | | | |
| 精神障害 | | | | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.4) | | |
| 悪夢 | | | | | | | | | 1 (0.5) | 1 (0.4) | | |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | | 1 (0.4) | | 1 (0.4) | 1 (0.4) | |
| 尿路結石 | | | | | | | | | | 1 (0.4) | | |
| 血尿 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 頻尿 | | | | | | | | 1 (0.4) | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | 1 (0.5) | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 咳嗽 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 口腔咽頭痛 | | | 1 (0.5) | | | | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.4) | | 1 (0.5) | | | | | | | | 1 (0.4) | |
| 接触皮膚炎 | | | 1 (0.5) | | | | | | | | | |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.4) | | | | | | | | | | | |
| 発疹 | | | | | | | | | | | 1 (0.4) | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-1-5）

### (2) 長期投与試験（302 試験）

発現時期別の有害事象を表 2.7.4-30 に示す。

52 週間投与での発現時期別の有害事象の発現割合は、5 及び 10 mg 群で 1 週未満にいずれも10%以上であった［それぞれ、10.3%（19/184 例）及び 15.8%（29/183 例）］。

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発現時期別については、傾眠はいずれの群でも 1 週未満に多く発現し［5 mg 群 2.2%（4/184 例）及び 10 mg 群 8.7%（16/183 例）］、傾眠を発現した被験者の半数以上が両群ともに 2 週未満に認められた。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。

表 2.7.4-30　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | 合計 | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ ＜12 | 12≦ ＜26 | 26≦ ＜38 | 38≦ ＜52 | 52≦ |
| 解析対象例数 | 184 | 184 | 183 | 183 | 175 | 149 | 61 | 50 |
| 有害事象 | 93 (50.5) | 19 (10.3) | 7 (3.8) | 33 (18.0) | 46 (26.3) | 17 (11.4) | 22 (36.1) | 2 (4.0) |
| SOC<br>PT | | | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 貧血 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 心臓障害 | 3 (1.6) | | | | | 2 (1.3) | 1 (1.6) | |
| 心房細動 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 徐脈 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 眼障害 | 4 (2.2) | | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | 1 (1.6) | |
| 眼精疲労 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 眼瞼炎 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 眼脂 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 眼瞼下垂 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 胃腸障害 | 12 (6.5) | 1 (0.5) | | 6 (3.3) | 4 (2.3) | 3 (2.0) | 1 (1.6) | |
| 腹部不快感 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 腹痛 | 2 (1.1) | | | | 2 (1.1) | | | |
| 上腹部痛 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 口角口唇炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 口唇炎 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 齲歯 | 4 (2.2) | | | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | | |
| 下痢 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 腸閉塞 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 悪心 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 口内炎 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | | 1 (0.7) | | |
| 嘔吐 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 軟便 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |

表 2.7.4-30　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | 合計 | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ ＜12 | 12≦ ＜26 | 26≦ ＜38 | 38≦ ＜52 | 52≦ |
| 解析対象例数 | 184 | 184 | 183 | 183 | 175 | 149 | 61 | 50 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (3.8) | 3 (1.6) | | 1 (0.5) | | 2 (1.3) | 1 (1.6) | |
| 倦怠感 | 5 (2.7) | 3 (1.6) | | 1 (0.5) | | 1 (0.7) | | |
| 発熱 | 2 (1.1) | | | | | 1 (0.7) | 1 (1.6) | |
| 免疫系障害 | 2 (1.1) | | | 1 (0.5) | 1 (0.6) | | | |
| 季節性アレルギー | 2 (1.1) | | | 1 (0.5) | 1 (0.6) | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 38 (20.7) | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 11 (6.0) | 18 (10.3) | 6 (4.0) | 7 (11.5) | |
| 気管支炎 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | |
| 膀胱炎 | 2 (1.1) | | | 1 (0.5) | | 1 (0.7) | | |
| 麦粒腫 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| インフルエンザ | 5 (2.7) | | | | 2 (1.1) | | 3 (4.9) | |
| 上咽頭炎 | 20 (10.9) | | 1 (0.5) | 7 (3.8) | 8 (4.6) | 3 (2.0) | 2 (3.3) | |
| 咽頭炎 | 2 (1.1) | | | | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 1 (1.6) | |
| 副鼻腔炎 | 3 (1.6) | | | 1 (0.5) | 1 (0.6) | | 1 (1.6) | |
| 扁桃炎 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 上気道感染 | 2 (1.1) | | 1 (0.5) | | | | 1 (1.6) | |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| ウイルス性腸炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 4 (2.2) | | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 1 (0.7) | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 13 (7.1) | 3 (1.6) | | 5 (2.7) | 3 (1.7) | | 2 (3.3) | |
| 足関節部骨折 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 足骨折 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 免疫反応 | 8 (4.3) | 3 (1.6) | | 3 (1.6) | 1 (0.6) | | 1 (1.6) | |
| 挫傷 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 半月板損傷 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 臨床検査 | 18 (9.8) | | | 5 (2.7) | 7 (4.0) | 4 (2.7) | 2 (3.3) | 2 (4.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.1) | | | 1 (0.5) | | | 1 (1.6) | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (1.6) | | | | | 2 (1.3) | | 1 (2.0) |
| 血中尿酸増加 | 3 (1.6) | | | 1 (0.5) | 2 (1.1) | | | |

表 2.7.4-30　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | 合計 | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ ＜12 | 12≦ ＜26 | 26≦ ＜38 | 38≦ ＜52 | 52≦ |
| 解析対象例数 | 184 | 184 | 183 | 183 | 175 | 149 | 61 | 50 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 2 (1.1) | | | 1 (0.5) | | | 1 (1.6) | |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 体重増加 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 白血球数減少 | 2 (1.1) | | | 1 (0.5) | 1 (0.6) | | | |
| 白血球数増加 | 2 (1.1) | | | | 1 (0.6) | 1 (0.7) | | |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 尿潜血 | 1 (0.5) | | | | | | | 1 (2.0) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.1) | | | 1 (0.5) | | | 1 (1.6) | |
| 高カリウム血症 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 高尿酸血症 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 (4.9) | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 5 (8.2) | |
| 関節痛 | 3 (1.6) | | | | 1 (0.6) | | 2 (3.3) | |
| 背部痛 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 筋膜炎 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 筋痙縮 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | | 2 (1.3) | | |
| 頚部痛 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (1.1) | | | | 2 (1.1) | | | |
| 中咽頭癌 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 子宮平滑筋腫 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 神経系障害 | 25 (13.6) | 10 (5.4) | 1 (0.5) | 5 (2.7) | 8 (4.6) | 5 (3.4) | 1 (1.6) | |
| 意識変容状態 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 浮動性めまい | 2 (1.1) | | | | 1 (0.6) | 1 (0.7) | | |
| 頭部不快感 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 頭痛 | 11 (6.0) | 2 (1.1) | | 3 (1.6) | 6 (3.4) | 3 (2.0) | | |

表 2.7.4-30　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | 合計 | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ ＜12 | 12≦ ＜26 | 26≦ ＜38 | 38≦ ＜52 | 52≦ |
| 解析対象例数 | 184 | 184 | 183 | 183 | 175 | 149 | 61 | 50 |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.5) | | | 1 (0.5) | | | | |
| 睡眠時麻痺 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | | | | |
| 傾眠 | 10 (5.4) | 4 (2.2) | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.7) | | |
| くも膜下出血 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 振戦 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 味覚障害 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 精神障害 | 5 (2.7) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | 1 (0.6) | | | |
| うつ病 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 悪夢 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | |
| 睡眠の質低下 | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | | |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 腎機能障害 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | | |
| 月経困難症 | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2.2) | | | | 3 (1.7) | | 1 (1.6) | |
| 咳嗽 | 2 (1.1) | | | | 2 (1.1) | | | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.6) | |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (3.8) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | 4 (2.3) | | 1 (1.6) | |
| ざ瘡 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | | | 2 (1.1) | | | |
| 発疹 | 1 (0.5) | | 1 (0.5) | | | | | |
| 蕁麻疹 | 2 (1.1) | | | | 1 (0.6) | | 1 (1.6) | |
| 色素沈着障害 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 血管障害 | 2 (1.1) | | | | 2 (1.1) | | | |
| 高血圧 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 内出血 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |

表 2.7.4-30　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 10 mg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | 合計 | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ ＜12 | 12≦ ＜26 | 26≦ ＜38 | 38≦ ＜52 | 52≦ |
| 解析対象例数 | 183 | 183 | 180 | 179 | 172 | 145 | 68 | 54 |
| 有害事象 | 95 (51.9) | 29 (15.8) | 5 (2.8) | 41 (22.9) | 40 (23.3) | 21 (14.5) | 10 (14.7) | 2 (3.7) |
| SOC<br>PT | | | | | | | | |
| 心臓障害 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | | 1 (0.7) | | |
| 期外収縮 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 動悸 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | 1 (0.6) | | | |
| 回転性めまい | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | 1 (0.6) | | | |
| 眼障害 | 3 (1.6) | | 2 (1.1) | | 1 (0.6) | | | |
| 白内障 | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | | | | | |
| ドライアイ | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | | | | | |
| 緑内障 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 胃腸障害 | 11 (6.0) | 2 (1.1) | | 3 (1.7) | 4 (2.3) | 2 (1.4) | | |
| 腹痛 | 2 (1.1) | | | | 2 (1.2) | | | |
| 便秘 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | | | 1 (0.7) | | |
| 齲歯 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 下痢 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 痔核 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 悪心 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 口内炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 大腸ポリープ | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (7.7) | 6 (3.3) | | 5 (2.8) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 1 (1.5) | |
| 悪寒 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 異常感 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 倦怠感 | 3 (1.6) | 2 (1.1) | | 1 (0.6) | | | | |
| 発熱 | 3 (1.6) | | | 1 (0.6) | | 1 (0.7) | 1 (1.5) | |
| 口渇 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | | | | | | |
| ワクチン接種部位疼痛 | 5 (2.7) | 1 (0.5) | | 3 (1.7) | 1 (0.6) | | | |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 肝機能異常 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |

表 2.7.4-30　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 10 mg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | 合計 | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ ＜12 | 12≦ ＜26 | 26≦ ＜38 | 38≦ ＜52 | 52≦ |
| 解析対象例数 | 183 | 183 | 180 | 179 | 172 | 145 | 68 | 54 |
| 免疫系障害 | 2 (1.1) | | | 2 (1.1) | | | | |
| 季節性アレルギー | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 節足動物刺傷アレルギー | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 40 (21.9) | 2 (1.1) | | 17 (9.5) | 15 (8.7) | 8 (5.5) | 5 (7.4) | |
| 気管支炎 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.5) | |
| 膀胱炎 | 5 (2.7) | | | 2 (1.1) | 3 (1.7) | | | |
| 胃腸炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 帯状疱疹 | 2 (1.1) | | | | 1 (0.6) | 1 (0.7) | | |
| インフルエンザ | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 上咽頭炎 | 15 (8.2) | | | 8 (4.5) | 5 (2.9) | 4 (2.8) | 2 (2.9) | |
| 外耳炎 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 咽頭炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 扁桃炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 上気道感染 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | | | 1 (1.5) | |
| コロナウイルス感染 | 5 (2.7) | | | 2 (1.1) | | 2 (1.4) | 1 (1.5) | |
| 咽喉頭炎 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 8 (4.4) | 1 (0.5) | | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 1 (0.7) | 1 (1.5) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 12 (6.6) | | | 3 (1.7) | 7 (4.1) | 2 (1.4) | 1 (1.5) | |
| 足骨折 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.5) | |
| 免疫反応 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 挫傷 | 6 (3.3) | | | 2 (1.1) | 4 (2.3) | 1 (0.7) | | |
| 皮膚裂傷 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 下肢骨折 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 皮膚創傷 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 低圧症 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |

表 2.7.4-30　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 10 mg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | 合計 | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ ＜12 | 12≦ ＜26 | 26≦ ＜38 | 38≦ ＜52 | 52≦ |
| 解析対象例数 | 183 | 183 | 180 | 179 | 172 | 145 | 68 | 54 |
| 臨床検査 | 10 (5.5) | | | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 4 (2.8) | 2 (2.9) | 2 (3.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.1) | | | 1 (0.6) | 1 (0.6) | | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 (1.1) | | | | | 1 (0.7) | 1 (1.5) | |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (0.5) | | | | | | | 1 (1.9) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 血小板数増加 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.5) | |
| 尿潜血 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | 1 (1.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 10 (5.5) | 1 (0.5) | | 3 (1.7) | 6 (3.5) | 1 (0.7) | 1 (1.5) | |
| 関節炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 背部痛 | 2 (1.1) | | | 1 (0.6) | 1 (0.6) | | | |
| 筋力低下 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 筋肉痛 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 関節周囲炎 | 2 (1.1) | | | | 1 (0.6) | | 1 (1.5) | |
| 関節リウマチ | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 腱鞘炎 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 弾発指 | 2 (1.1) | | | | 2 (1.2) | | | |
| 椎間板突出 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 神経系障害 | 31 (16.9) | 16 (8.7) | 2 (1.1) | 9 (5.0) | 5 (2.9) | 3 (2.1) | | |
| 浮動性めまい | 2 (1.1) | | | | 1 (0.6) | 1 (0.7) | | |
| 頭痛 | 4 (2.2) | | | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 1 (0.7) | | |
| 感覚鈍麻 | 2 (1.1) | | | 1 (0.6) | | 1 (0.7) | | |
| 睡眠時麻痺 | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | | | | | |
| 傾眠 | 22 (12.0) | 16 (8.7) | 1 (0.6) | 7 (3.9) | 2 (1.2) | | | |
| 中枢神経系病変 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |

表 2.7.4-30　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 10 mg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現時期（週） | 合計 | ＜1 | 1≦ ＜2 | 2≦ ＜12 | 12≦ ＜26 | 26≦ ＜38 | 38≦ ＜52 | 52≦ |
| 解析対象例数 | 183 | 183 | 180 | 179 | 172 | 145 | 68 | 54 |
| 精神障害 | 11 (6.0) | 6 (3.3) | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 2 (1.2) | | | |
| 異常な夢 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 入眠時幻覚 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | | | | | |
| 悪夢 | 6 (3.3) | 4 (2.2) | | 2 (1.1) | 1 (0.6) | | | |
| 心的外傷後ストレス障害 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 爆発頭部症候群 | 1 (0.5) | | | 1 (0.6) | | | | |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.5) | |
| 排尿困難 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.5) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (3.3) | 1 (0.5) | | 2 (1.1) | 2 (1.2) | | | 1 (1.9) |
| 喘息 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | | | |
| 咳嗽 | 2 (1.1) | | | 1 (0.6) | 1 (0.6) | | | |
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 口腔咽頭痛 | 2 (1.1) | | | 1 (0.6) | | | | 1 (1.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (1.6) | | | | 2 (1.2) | 1 (0.7) | | |
| 接触皮膚炎 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 湿疹 | 1 (0.5) | | | | | 1 (0.7) | | |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.5) | | | | 1 (0.6) | | | |
| 血管障害 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.5) | |
| 高血圧 | 1 (0.5) | | | | | | 1 (1.5) | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 Table 15.3-9b）

#### 2.7.4.2.1.5 死亡

評価資料及び参考資料としたいずれの臨床試験でも死亡例は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

長期投与（302 試験、26 週）で、その他の重篤な有害事象の発現割合は、5 mg 群 1.6%（3/184 例）及び 10 mg 群 1.1%（2/183 例）であった（表 2.7.4-31）。いずれの群でも発現割合に大きな差は認められなかった。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。転帰は、腸閉塞及び痔核で回復、腰部脊柱管狭窄症、中咽頭癌及び中枢神経系病変で未回復であった。また、未回復の症例については、追跡調査で中咽頭癌は軽快、中枢神経系病変は回復したが後遺症ありを確認した（総括報告書 15.4.3 項）。なお、妊娠のため治験中止となった 1 例で集計対象期間外に稽留流産が認められ、医学的に重要な事象のため重篤な有害事象と報告された（2.7.4.5.4 項）。

長期投与（302 試験、52 週）で、その他の重篤な有害事象の発現割合は、5 mg 群 2.7%（5/184 例）であり、10 mg 群では 26 週間投与から変わりはなかった（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。転帰は足関節部骨折が未回復であり、くも膜下出血が回復であった（総括報告書 15.4.3 項）。また、足関節部骨折は追跡調査で回復を確認した。

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。

表 2.7.4-31 その他の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **26 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **その他の重篤な有害事象** | **3 (1.6)** | **2 (1.1)** |
| **SOC**<br>**PT** | | |
| 胃腸障害<br>痔核<br>腸閉塞 | 1 (0.5)<br><br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br>中咽頭癌 | 1 (0.5)<br><br>1 (0.5) | |
| 神経系障害<br>中枢神経系病変 | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |

表 2.7.4-31　その他の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **52 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **その他の重篤な有害事象** | **5 (2.7)** | **2 (1.1)** |
| **SOC**<br>**PT** | | |
| 胃腸障害<br>痔核<br>腸閉塞 | 1 (0.5)<br><br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 傷害、中毒および処置合併症<br>足関節部骨折 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br>中咽頭癌 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 神経系障害<br>くも膜下出血<br>中枢神経系病変 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br><br>1 (0.5) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 Table 15.3-15a、Table 15.3-15b）

### 2.7.4.2.1.7　その他の重要な有害事象

単回投与（201 試験）及び 2 週間投与の後期第Ⅱ相試験（203 試験）では、有害事象による中止は認められなかった。

2 週間投与の第Ⅲ相試験（301 試験）では、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例で発現した発熱のみであった（総括報告書 Table 15.3-9）。

長期投与（302 試験、26 週）では、投与中止に至った有害事象は、5 mg 群 1.1%（2/184 例）及び 10 mg 群 2.2%（4/183 例）であった（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（総括報告書 Table 15.3-12a）。

長期投与（302 試験、52 週）では、投与中止に至った有害事象は、5 mg 群 2.7%（5/184 例）及び 10 mg 群 2.2%（4/183 例）であった（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（総括報告書 Table 15.3-12b）。

表 2.7.4-32　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **26 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **投与中止に至った有害事象** | **2 (1.1)** | **4 (2.2)** |
| **SOC**<br>**PT** | | |
| 心臓障害<br>動悸 | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 耳および迷路障害<br>回転性めまい | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 胃腸障害<br>悪心 | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態<br>倦怠感 | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br>中咽頭癌 | 1 (0.5)<br><br>1 (0.5) | |
| 神経系障害<br>中枢神経系病変 | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| **52 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **投与中止に至った有害事象** | **5 (2.7)** | **4 (2.2)** |
| **SOC**<br>**PT** | | |
| 心臓障害<br>心房細動<br>動悸 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br><br>1 (0.5) |
| 耳および迷路障害<br>回転性めまい | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 胃腸障害<br>悪心 | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態<br>倦怠感 | | 1 (0.5)<br>1 (0.5) |
| 臨床検査<br>血中尿酸増加 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 筋骨格系および結合組織障害<br>腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）<br>中咽頭癌 | <br>1 (0.5)<br>1 (0.5) | |
| 神経系障害<br>くも膜下出血<br>中枢神経系病変 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | 1 (0.5)<br><br>1 (0.5) |
| 腎および尿路障害<br>腎機能障害 | 1 (0.5)<br>1 (0.5) | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 Table 15.3-11a、Table 15.3-11b）

### 2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

#### (1) 単回投与試験（201 試験）

いずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類は、プラセボ群及び 5 mg 群では認められず、10 mg 群で神経系障害 8.7%（2/23 例）、30 mg 群で精神障害 12.5%（3/24 例）、神経系障害 8.3%（2/24 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 8.3%（2/24 例）であった（総括報告書 表 12-3）。

#### (2) 2 週間投与試験

##### 1）後期第Ⅱ相試験（203 試験）

器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-33 に示す。

いずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類は、プラセボ群及び 2.5 mg 群では認められず、5 mg 群で臨床検査［6.7%（3/45 例）］及び神経系障害［13.3%（6/45 例）］であり、10 mg 群で神経系障害 18.2%（8/44 例）であった。

表 2.7.4-33 器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 45 | 44 | 45 | 44 |
| 発現例数 | 8 (17.8) | 5 (11.4) | 11 (24.4) | 12 (27.3) |
| SOC | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | | 1 (2.3) | 1 (2.2) | |
| 心臓障害 | | 1 (2.3) | | |
| 耳および迷路障害 | | | 1 (2.2) | |
| 眼障害 | 1 (2.2) | | | |
| 胃腸障害 | | 1 (2.3) | 2 (4.4) | 1 (2.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.4) | 1 (2.3) | | 1 (2.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (2.2) | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (2.2) | | 1 (2.2) | 1 (2.3) |
| 臨床検査 | 2 (4.4) | 1 (2.3) | 3 (6.7) | 1 (2.3) |
| 代謝および栄養障害 | | | | 1 (2.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 1 (2.3) | 1 (2.2) | 1 (2.3) |
| 神経系障害 | 1 (2.2) | | 6 (13.3) | 8 (18.2) |
| 精神障害 | | | 1 (2.2) | |
| 腎および尿路障害 | | | 1 (2.2) | 1 (2.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.2) | | | |

例 (%)
MedDRA/J ver.24.1
（引用元：総括報告書 表 12-4）

##### 2）第Ⅲ相試験（301 試験）

器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-34 に示す。

いずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類は、5 mg 群の神経系障害［6.1%（12/196 例）］のみであった。いずれの器官別大分類も発現割合は群間で同程度であり、大きな差は認められなかった。

表 2.7.4-34　器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **196** | **196** | **197** |
| **発現例数** | **25 (12.8)** | **29 (14.8)** | **32 (16.2)** |
| **SOC** | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | | | 1 (0.5) |
| 心臓障害 | 1 (0.5) | | |
| 耳および迷路障害 | | 1 (0.5) | |
| 眼障害 | | 1 (0.5) | |
| 胃腸障害 | | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 6 (3.0) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.5) | | |
| 免疫系障害 | | | 1 (0.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (3.1) | 4 (2.0) | 9 (4.6) |
| 臨床検査 | 6 (3.1) | 9 (4.6) | 7 (3.6) |
| 代謝および栄養障害 | | 1 (0.5) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (2.6) | 1 (0.5) | |
| 神経系障害 | 5 (2.6) | 12 (6.1) | 9 (4.6) |
| 精神障害 | | | 1 (0.5) |
| 腎および尿路障害 | | | 1 (0.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.5) | | 1 (0.5) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 表 12-4）

### 3）統合解析（203 及び 301 試験）

器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-35 に示す。

いずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類は、プラセボ群及び 2.5 mg 群では認められず、5 mg 群で臨床検査［5.0%（12/241 例）］及び神経系障害［7.5%（18/241 例）］であり、10 mg 群で神経系障害［7.1%（17/241 例）］であった。いずれの器官別大分類も発現割合は群間で同程度であり、大きな差は認められなかった。

表 2.7.4-35　器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **241** | **44** | **241** | **241** |
| **有害事象** | **33 (13.7)** | **5 (11.4)** | **40 (16.6)** | **44 (18.3)** |
| **SOC** | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | | 1 (2.3) | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 心臓障害 | 1 (0.4) | 1 (2.3) | | |
| 耳および迷路障害 | | | 2 (0.8) | |
| 眼障害 | 1 (0.4) | | 1 (0.4) | |
| 胃腸障害 | | 1 (2.3) | 3 (1.2) | 2 (0.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (1.2) | 1 (2.3) | 1 (0.4) | 7 (2.9) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.4) | | | |
| 免疫系障害 | | | | 1 (0.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (2.9) | | 4 (1.7) | 9 (3.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.4) | | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 臨床検査 | 8 (3.3) | 1 (2.3) | 12 (5.0) | 8 (3.3) |
| 代謝および栄養障害 | | | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (2.1) | 1 (2.3) | 2 (0.8) | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 6 (2.5) | | 18 (7.5) | 17 (7.1) |
| 精神障害 | | | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 腎および尿路障害 | | | 1 (0.4) | 2 (0.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.4) | | | 1 (0.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.8) | | | 1 (0.4) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-1-1）

### (3)　長期投与試験（302 試験）

器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-36 に示す。

26 週間投与でのいずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類は、5 mg 群で感染症および寄生虫症［16.3％（30/184 例）］、神経系障害［12.0％（22/184 例）］、臨床検査［7.1％（13/184 例）］及び傷害、中毒および処置合併症［6.0%（11/184 例）］であった。10 mg 群では神経系障害［16.4%（30/183 例）］、感染症および寄生虫症［15.8%（29/183 例）］、一般・全身障害および投与部位の状態［6.6%（12/183 例）］、精神障害［6.0%（11/183 例）］、胃腸障害、及び傷害、中毒および処置合併症［いずれも 5.5%（10/183 例）］であった。いずれの器官別大分類も 5 及び 10 mg 群で発現割合は同程度であり、大きな差は認められなかった。

52 週間投与でのいずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類は、5 mg 群で感染症および寄生虫症［20.7％（38/184 例）］、神経系障害［13.6％（25/184 例）］、臨床検査［9.8％（18/184 例）］、傷害、中毒および処置合併症［7.1％（13/184 例）］及び胃腸障害［6.5％（12/184 例）］であった。10 mg 群では感染症および寄生虫症［21.9%（40/183 例）］、神経系障害［16.9%（31/183 例）］、一般・全身障害および投与部位の状態［7.7%（14/183 例）］、傷害、中毒および処置合併症［6.6%（12/183 例）］、精神障害、及び胃腸障害［いずれも 6.0%（11/183 例）］、臨床検査、及び筋骨格系および結合組織障害［いずれも 5.5%（10/183 例）］であった。52 週間投与で 5 mg 群で胃腸障害並びに 10 mg 群で臨床検査、及び筋骨格系および結

合組織障害の発現割合が新たに 5%以上となったが、26 週間投与の発現割合と大きな差はなく、いずれの器官別大分類も 5 及び 10 mg 群で発現割合は同程度であり、大きな差は認められなかった。

表 2.7.4-36　器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **26 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **有害事象** | **77 (41.8)** | **87 (47.5)** |
| **SOC** | | |
| 心臓障害 | | 2 (1.1) |
| 耳および迷路障害 | | 2 (1.1) |
| 眼障害 | 3 (1.6) | 3 (1.6) |
| 胃腸障害 | 9 (4.9) | 10 (5.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (2.7) | 12 (6.6) |
| 肝胆道系障害 | | 1 (0.5) |
| 免疫系障害 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 30 (16.3) | 29 (15.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 11 (6.0) | 10 (5.5) |
| 臨床検査 | 13 (7.1) | 7 (3.8) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.5) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (1.6) | 9 (4.9) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (1.1) | |
| 神経系障害 | 22 (12.0) | 30 (16.4) |
| 精神障害 | 5 (2.7) | 11 (6.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.5) | |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.5) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (1.6) | 5 (2.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (3.3) | 2 (1.1) |
| 血管障害 | 2 (1.1) | |

表 2.7.4-36　器官別大分類別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| **52 週時** | | |
|---|---|---|
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **有害事象** | **93 (50.5)** | **95 (51.9)** |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.5) | |
| 心臓障害 | 3 (1.6) | 2 (1.1) |
| 耳および迷路障害 | | 2 (1.1) |
| 眼障害 | 4 (2.2) | 3 (1.6) |
| 胃腸障害 | 12 (6.5) | 11 (6.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (3.8) | 14 (7.7) |
| 肝胆道系障害 | | 1 (0.5) |
| 免疫系障害 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 38 (20.7) | 40 (21.9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 13 (7.1) | 12 (6.6) |
| 臨床検査 | 18 (9.8) | 10 (5.5) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.1) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 (4.9) | 10 (5.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (1.1) | |
| 神経系障害 | 25 (13.6) | 31 (16.9) |
| 精神障害 | 5 (2.7) | 11 (6.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.5) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2.2) | 6 (3.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (3.8) | 3 (1.6) |
| 血管障害 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 表 12-4）

### 2.7.4.2.1.9　特に関心のある有害事象

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）の結果を用いて、特に関心のある有害事象として、カテゴリー別（持ち越し効果、依存性、退薬症候、反跳性不眠、ナルコレプシー様症状、自殺念慮及び自殺企図並びに睡眠時随伴症）（表 2.7.4-2）にまとめて考察した。ただし、201 試験は単回投与試験のため、依存性の評価から除外した。

#### (1)　持ち越し効果

##### 1）単回投与試験（201 試験）

持ち越し効果に関連する有害事象を表 2.7.4-37 に示す。

持ち越し効果に関連する有害事象の発現割合は、10 mg 群 4.3%（1/23 例）及び 30 mg 群 12.5%（3/24 例）であり、プラセボ群及び 5 mg 群では認められなかった。発現した有害事象は、傾眠及び異常感であり、異常感は 30 mg 群 1 例のみの発現であり、転帰は回復であった。傾眠は 10 及び 30 mg 群で同程度であり［4.3%（1/23 例）及び 8.3%（2/24 例）］、重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復であった。また、10 及び 30 mg 群で発現した傾眠のうち 1 例は同一被験者だった。

表 2.7.4-37　持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（201 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg | 30 mg |
|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 23 | 23 | 23 | 24 |
| **PT** | | | | |
| 異常感 | | | | 1 (4.2) |
| 傾眠 | | | 1 (4.3) | 2 (8.3) |

例 (%)
MedDRA/J ver.21.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

2）2 週間投与試験

a)　後期第Ⅱ相試験（203 試験）

持ち越し効果に関連する有害事象を表 2.7.4-38 に示す。

持ち越し効果に関連する有害事象は、プラセボ群 2.2%（1/45 例）、5 mg 群 8.9%（4/45 例）及び 10 mg 群 11.4%（5/44 例）に認められ、いずれも傾眠であった。重症度はいずれも軽度であり、転帰はいずれも回復であった。また、発現時期別では、傾眠は 2.5 mg 群を除き、いずれの群でも 1 週未満に多く発現した（プラセボ群 2.2%、5 mg 群 8.9%及び 10 mg 群 9.1%）（解析結果 Table 3.2.1-2-9）。

表 2.7.4-38　持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 45 | 44 | 45 | 44 |
| **PT** | | | | |
| 傾眠 | 1 (2.2) | | 4 (8.9) | 5 (11.4) |

例 (%)
MedDRA/J ver.24.1
（引用元：総括報告書 Table 15.3-19）

b)　第Ⅲ相試験（301 試験）

持ち越し効果に関連する有害事象を表 2.7.4-39 に示す。

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り、傾眠はプラセボ群 1.5%（3/196 例）、5 mg 群 3.1%（6/196 例）及び 10 mg 群 3.6%（7/197 例）であり、5 及び 10 mg 群ではプラセボ群より発現割合はわずかに高かった。異常感は 10 mg 群 0.5%（1/197 例）のみの発現であった。重症度はいずれも軽度であり、転帰はプラセボ群及び 5 mg 群の傾眠各 1 例の未回復を除き、いずれも回復であった。また、発現時期別では、傾眠は、いずれの群でも 1 週未満に多く発現した（プラセボ群 1.5%、5 mg 群 3.1%及び 10 mg 群 2.0%）（解析結果 Table 3.2.1-2-11）。異常感は 10 mg 群で 1 週未満に 1 例のみで発現した。

表 2.7.4-39　持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 196 | 196 | 197 |
| PT | | | |
| 異常感 | | | 1 (0.5) |
| 傾眠 | 3 (1.5) | 6 (3.1) | 7 (3.6) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 Table 15.3-15）

c)　統合解析（203 及び 301 試験）

持ち越し効果に関連する有害事象を表 2.7.4-40 に示す。

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り、傾眠はプラセボ群 1.7%（4/241 例）、5 mg 群 4.1%（10/241 例）及び 10 mg 群 5.0%（12/241 例）であり、2.5 mg 群では認められず、5 及び 10 mg 群ではプラセボ群より発現割合はわずかに高かった。異常感は 10 mg 群 0.4%（1/241 例）のみの発現であった。重症度はいずれも軽度であり、転帰はプラセボ群及び 5 mg 群の傾眠各 1 例の未回復を除き、いずれも回復であった。また、発現時期別では、傾眠は 2.5 mg 群を除き、いずれの群でも 1 週未満に多く発現した（プラセボ群 1.7%、5 mg 群 4.1%及び 10 mg 群 3.3%）（統合解析①中間 Table 4.3.1-3-5）。異常感は 10 mg 群で 1 週未満に 1 例のみで発現した。

表 2.7.4-40　持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）
（203 及び 301 試験の統合）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 241 | 44 | 241 | 241 |
| PT | | | | |
| 異常感 | | | | 1 (0.4) |
| 傾眠 | 4 (1.7) | | 10 (4.1) | 12 (5.0) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-3-1）

3）長期投与試験（302 試験）

持ち越し効果に関連する有害事象を表 2.7.4-41 に示す。

26 週間投与での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り、傾眠は 5 mg 群 4.9%（9/184 例）及び 10 mg 群 12.0%（22/183 例）で発現し、5 mg 群より 10 mg 群で発現割合は高かった。異常感は 10 mg 群 0.5%（1/183 例）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。投与中止に至った傾眠も認められなかった。

発現時期別では、傾眠はいずれの群でも 1 週未満に多く発現し（5 mg 群 2.2%及び 10 mg 群 8.7%）、半数以上が 2 週未満に認められた（総括報告書 Table 15.3-19a）。異常感は 10 mg 群で 1 週未満に 1 例のみで発現した。

52 週間投与での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り、傾眠は 5 mg 群 5.4%（10/184 例）及び 10 mg 群 12.0%（22/183 例）で発現し、異常感は 10 mg 群 0.5%（1/183 例）のみの発現であった。26 週間投与から傾眠が 5 mg 群で 1 例増加したのみであった。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り、投与中止に至った傾眠も認められなかった（総括報告書 Table 15.3-19b）。

**表 2.7.4-41　持ち越し効果に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）**

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **26 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **PT** | | |
| 異常感 | | 1 (0.5) |
| 傾眠 | 9 (4.9) | 22 (12.0) |
| **52 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **PT** | | |
| 異常感 | | 1 (0.5) |
| 傾眠 | 10 (5.4) | 22 (12.0) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 Table 15.3-17a、Table 15.3-17b）

### (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、依存性に関連する有害事象は認められなかった（統合解析①中間 Table 4.3.1-3-7、302 試験総括報告書 Table 15.3-21-1b、Table 15.3-21-2b）。

### (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（201 試験総括報告書 表 12-3、統合解析①中間 Table 4.3.1-3-13、302 試験総括報告書 Table 15.3-23-1b、Table 15.3-23-2b）。

### (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（201 試験総括報告書 表 12-3、統合解析①中間 Table 4.3.1-3-17、302 試験総括報告書 Table 15.3-25-1b、Table 15.3-25-2b）。

### (5)　ナルコレプシー様症状

#### 1）単回投与試験（201 試験）

ナルコレプシー様症状に関連する有害事象を表 2.7.4-42 に示す。

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のみであり、10 及び 30 mg 群で各 1 例（同一被験者）発現した。重症度は軽度で転帰は回復であった。

表 2.7.4-42　ナルコレプシー様症状に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（201 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg | 30 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **23** | **23** | **23** | **24** |
| **PT** | | | | |
| 入眠時幻覚 | | | 1 (4.3) | 1 (4.2) |

例 (%)
MedDRA/J ver.21.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

2）2 週間投与試験（203 及び 301 試験）

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（統合解析①中間 Table 4.3.1-3-21）。

3）長期投与試験（302 試験）

ナルコレプシー様症状に関連する有害事象を表 2.7.4-43 に示す。

26 週間投与での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。睡眠時麻痺は 5 mg 群 1.1%（2/184 例）及び 10 mg 群 0.5%（1/183 例）、入眠時幻覚は 5 mg 群 0.5%（1/184 例）及び 10 mg 群 1.1%（2/183 例）発現し、いずれの群でも同程度の発現割合であった。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。

発現時期別では、睡眠時麻痺は 5 mg 群で 1 週未満に 2 例、10 mg 群で 1 週以上 2 週未満に 1 例で認められた（統合解析①中間 Table 4.3.1-3-43）。入眠時幻覚は 5 mg 群で 1 週未満に 1 例、10 mg 群で 1 週未満及び 1 週以上 2 週未満に 1 例ずつで発現した。

52 週間投与でのナルコレプシー様症状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、転帰及び発現時期別を含めて変更はなかった（総括報告書 Table 15.3-29b）。

表 2.7.4-43　ナルコレプシー様症状に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **26 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **PT** | | |
| 睡眠時麻痺 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| **52 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| PT | | |
| 睡眠時麻痺 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.5) | 2 (1.1) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-3-39、総括報告書 Table 15.3-27b）

### (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（201 試験総括報告書表 12-3、統合解析①中間 Table 4.3.1-3-27、302 試験総括報告書 Table 15.3-31a、Table 15.3-31b）。

### (7) 睡眠時随伴症

#### 1）単回投与試験（201 試験）

睡眠時随伴症に関連する有害事象を表 2.7.4-44 に示す。

睡眠時随伴症に関連する有害事象は悪夢のみであった。悪夢は 30 mg 群 8.3%（2/24 例）で発現し、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

表 2.7.4-44 睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（201 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg | 30 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **23** | **23** | **23** | **24** |
| **PT** | | | | |
| 悪夢 | | | | 2 (8.3) |

例 (%)
MedDRA/J ver.21.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

#### 2）2 週間投与試験

##### a) 後期第Ⅱ相試験（203 試験）

睡眠時随伴症に関連する有害事象を表 2.7.4-45 に示す。

睡眠時随伴症に関連する有害事象は、悪夢のみであった。悪夢は 5 mg 群で 2.2%（1/45 例）発現し、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。また、2 週以上での発現であった（解析結果 Table 3.2.1-2-5）。

表 2.7.4-45 睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（203 試験）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| **解析対象例数** | **45** | **44** | **45** | **44** |
| **PT** | | | | |
| 悪夢 | | | 1 (2.2) | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：解析結果 Table 3.2.1-2-1）

##### b) 第Ⅲ相試験（301 試験）

睡眠時随伴症に関連する有害事象を表 2.7.4-46 に示す。

睡眠時随伴症に関連する有害事象は、悪夢のみであった。悪夢は 10 mg 群で 0.5%発現し、プラセボ群及び 5 mg 群では認められなかった。重症度は軽度であり、転帰は回復であった。また、1 週未満での発現であった（解析結果 Table 3.2.1-2-7）。

表 2.7.4-46　睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（301 試験）

| 群 | プラセボ | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 196 | 196 | 197 |
| **PT** | | | |
| 悪夢 | | | 1 (0.5) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：解析結果 Table 3.2.1-2-3）

c)　統合解析（203 及び 301 試験）

睡眠時随伴症に関連する有害事象を表 2.7.4-47 に示す。

睡眠時随伴症に関連する有害事象は、悪夢のみであった。悪夢は 5 及び 10 mg 群で各 0.4%発現し、プラセボ群及び 2.5 mg 群では認められなかった。重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復であった。また、発現時期別では、5 mg 群で 2 週以上に 1 例及び 10 mg 群で 1 週未満に 1 例であった（統合解析①中間 Table 4.3.1-3-37）。

表 2.7.4-47　睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）
（203 及び 301 試験の統合）

| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 241 | 44 | 241 | 241 |
| **PT** | | | | |
| 悪夢 | | | 1 (0.4) | 1 (0.4) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-3-33）

3）長期投与試験（302 試験）

睡眠時随伴症に関連する有害事象を表 2.7.4-48 に示す。

26 週間投与での睡眠時随伴症に関連する有害事象は異常な夢、悪夢及び爆発頭部症候群であった。異常な夢及び爆発頭部症候群は 10 mg 群で各 0.5%（いずれも 1/183 例）、悪夢は 5 mg 群 1.1%（2/184 例）及び 10 mg 群 3.3%（6/183 例）で発現した。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、いずれも回復だった。

発現時期別では、10 mg 群でのみ発現した異常な夢及び爆発頭部症候群は、それぞれ 1 週未満及び 2 週以上 12 週未満に 1 例ずつ発現した（総括報告書 Table 15.3-37a）。悪夢は 5 mg 群で 1 週未満及び 1 週以上 2 週未満に各 1 例、10 mg 群では約半数が 1 週未満に発現した（4 例 2.2%）。

52 週間投与での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（総括報告書 Table 15.3-37b）。

表 2.7.4-48　睡眠時随伴症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| 群 | 5 mg | 10 mg |
|---|---|---|
| **26 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **PT** | | |
| 異常な夢 | | 1 (0.5) |
| 悪夢 | 2 (1.1) | 6 (3.3) |
| 爆発頭部症候群 | | 1 (0.5) |
| **52 週時** | | |
| **解析対象例数** | **184** | **183** |
| **PT** | | |
| 異常な夢 | | 1 (0.5) |
| 悪夢 | 2 (1.1) | 6 (3.3) |
| 爆発頭部症候群 | | 1 (0.5) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 Table 15.3-35a、Table 15.3-35b）

#### 2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に関する個々の詳細な記述は、試験ごとに総括報告書に記載した。

### 2.7.4.3　臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1　単回投与試験（201 試験）

本剤 5、10 又は 30 mg を投与したとき、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）に臨床上問題となる明らかな変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-13）。また、シフトテーブルによる検討では、「正常又は高値」から「低値」及び「正常又は低値」から「高値」に変動した臨床検査項目が認められたが、いずれも臨床上問題となる変動ではなかった（総括報告書 Table 15.3-15）。尿検査では、本剤投与後に悪化した検査項目は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-14）。また、臨床検査（器官別大分類）の有害事象は、認められなかった（総括報告書 表 12-3）。

#### 2.7.4.3.2　2 週間投与試験

##### 2.7.4.3.2.1　後期第Ⅱ相試験（203 試験）

本剤 2.5、5 又は 10 mg を投与したとき、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）に臨床上問題となる明らかな変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-27）。また、シフトテーブルによる検討では、「正常又は高値」から「低値」及び「正常又は低値」から「高値」に変動した臨床検査項目が認められたが、いずれも臨床上問題となる変動ではなかった（総括報告書 Table 15.3-29）。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（総括報告書 Table 15.3-28）。

また、臨床検査（器官別大分類）の有害事象は、プラセボ群 4.4%（2/45 例）、2.5 mg 群 2.3%（1/44 例）、5 mg 群 6.7%（3/45 例）及び 10 mg 群 2.3%（1/44 例）に発現した。基本語別では 5 mg 群の尿中ブドウ糖を除き、いずれも 3%未満であった（総括報告書 表 12-4）。

#### 2.7.4.3.2.2 第Ⅲ相試験（301 試験）

本剤 5 又は 10 mg を投与したとき、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）に臨床上問題となる明らかな変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-27）。また、シフトテーブルによる検討では、「正常又は高値」から「低値」及び「正常又は低値」から「高値」に変動した臨床検査項目が認められたが、いずれも臨床上問題となる変動ではなかった（総括報告書 Table 15.3-29）。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（総括報告書 Table 15.3-28）。

また、臨床検査（器官別大分類）の有害事象は、プラセボ群 3.1%（6/196 例）、5 mg 群 4.6%（9/196 例）及び 10 mg 群 3.6%（7/197 例）に発現した。基本語別では、いずれも 2%以下であり、発現割合の高い検査項目は認められなかった（総括報告書 表 12-4）。

#### 2.7.4.3.2.3 統合解析（203 及び 301 試験）

本剤 2.5、5 又は 10 mg を投与したとき、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）に臨床上問題となる明らかな変動は認められなかった（統合解析①中間 Table 4.4.1.1）。また、シフトテーブルによる検討では、「正常又は高値」から「低値」及び「正常又は低値」から「高値」に変動した臨床検査項目が認められたが、いずれも臨床上問題となる変動ではなかった（統合解析①中間 Table 4.4.2.1）。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（統合解析①中間 Table 4.4.1.2）。

また、臨床検査（器官別大分類）の有害事象は、プラセボ群 3.3%（8/241 例）、2.5 mg 群 2.3%（1/44 例）、5 mg 群 5.0%（12/241 例）及び 10 mg 群 3.3%（8/241 例）に発現した。基本語別では 2.5 mg 群を除き、いずれも 2%未満であり、発現割合の高い検査項目は認められなかった（統合解析①中間 Table 4.3.1-1-1）。

### 2.7.4.3.3 長期投与試験（302 試験）

26 週間投与では本剤 5 又は 10 mg を投与したとき、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）に臨床上問題となる明らかな変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-41a）。シフトテーブルによる検討では、「正常又は高値」から「低値」及び「正常又は低値」から「高値」に変動した臨床検査項目が認められたが、いずれも臨床上問題となる変動ではなかった（総括報告書 Table 15.3-43a）。尿検査では、本剤投与後に悪化した被験者が多く認められた検査項目はなかった（総括報告書 Table 15.3-42a）。

また、26 週間投与での臨床検査（器官別大分類）の有害事象は、5 mg 群 7.1%（13/184 例）及び 10 mg 群 3.8%（7/183 例）に発現した。基本語別ではいずれも 2%未満であり、発現割合の高い検査項目は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-5a）。

52 週間投与でも 26 週間投与と同様に各臨床検査項目（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）に臨床上問題となる明らかな変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-41b）。シフトテーブルによる検討では、「正常又は高値」から「低値」及び「正常又は低値」から「高値」に変動した臨床検査項目が認められたが、いずれも臨床上大きな問題となる変動ではなかった（総括報告書 Table 15.3-43b）。尿検査では、本剤投与後に悪化した被験者が多く認められた検査項目はなかった（総括報告書 Table 15.3-42b）。

また、52 週間投与での臨床検査（器官別大分類）の有害事象は、5 mg 群 9.8%（18/184 例）及び 10 mg 群 5.5%（10/183 例）に発現し、26 週間投与と概ね同様であった。基本語別でも 26 週間投与と同様にいずれも 2%未満であり、発現割合の高い検査項目は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-5b）。

## 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

#### 2.7.4.4.1.1 単回投与試験（201 試験）

本剤 5、10 又は 30 mg を投与したとき、バイタルサインにベースラインからの明らかな変化は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-16）。

#### 2.7.4.4.1.2 2 週間投与試験

**(1) 後期第Ⅱ相試験（203 試験）**

本剤 2.5、5 又は 10 mg を投与したとき、バイタルサイン及び体重にベースラインからの明らかな変化は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-30）。

**(2) 第Ⅲ相試験（301 試験）**

本剤 5 又は 10 mg を投与したとき、バイタルサイン及び体重にベースラインからの明らかな変化は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-30）。

**(3) 統合解析（203 及び 301 試験）**

本剤 2.5、5 又は 10 mg を投与したとき、バイタルサイン及び体重にベースラインからの明らかな変化は認められなかった（統合解析①中間 Table 4.5.1.1）。

#### 2.7.4.4.1.3 長期投与試験（302 試験）

26 週間投与では本剤 5 又は 10 mg を投与したとき、バイタルサイン及び体重にベースラインからの明らかな変化は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-44a）。

52 週間投与でも同様の結果であった（総括報告書 Table 15.3-44b）。

### 2.7.4.4.2 心電図検査

#### 2.7.4.4.2.1 単回投与試験（201 試験）

本剤 5、10 又は 30 mg を投与したとき標準 12 誘導心電図データに異常変動がみられた被験者は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-17、Table 15.3-18、Table 15.3-20）。また、QTcB 及

び QTcF が 480 msec を超えた被験者並びに QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者もいなかった（総括報告書 Table 15.3-19）。

#### 2.7.4.4.2.2 2 週間投与試験

##### (1) 後期第Ⅱ相試験（203 試験）

本剤 2.5、5 又は 10 mg を投与したとき標準 12 誘導心電図データに臨床上問題となる所見や変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-31、Table 15.3-32、Table 15.3-34）。また、本剤投与後に QTcF が 480 msec を超えた被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった（総括報告書 Table 15.3-33）。

##### (2) 第Ⅲ相試験（301 試験）

本剤 2.5、5 又は 10 mg を投与したとき、標準 12 誘導心電図データに異常変動がみられた被験者は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-31）。

##### (3) 統合解析（203 及び 301 試験）

203 及び 301 試験ではいずれも標準 12 誘導心電図の測定結果から正異判定を行ったため、正異判定について統合解析を行った。本剤 2.5、5 又は 10 mg を投与したとき、標準 12 誘導心電図データに異常変動がみられた被験者は認められなかった（統合解析①中間 Table 4.5.2.1、Table 4.5.2.2）。

また、203 試験では計量値データを測定した結果、本剤投与後に QTcF が 480 msec を超えた被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった（総括報告書 Table 15.3-33）。

#### 2.7.4.4.2.3 長期投与試験（302 試験）

26 週間投与では本剤 5 又は 10 mg を投与したとき、標準 12 誘導心電図検査で 5 及び 10 mg 群の各 1 例で異常変動が認められたが、いずれも臨床上大きな問題となる変動ではなかった（総括報告書 Table 15.3-45a、Table 15.3-46a）。

52 週間投与では、標準 12 誘導心電図検査で 5 mg 群 4 例及び 10 mg 群 1 例で異常変動が認められた。いずれも臨床上大きな問題となる変動ではなかった（総括報告書 Table 15.3-45b、Table 15.3-46b）。

#### 2.7.4.4.2.4 健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（209 試験）

健康成人に本剤 10 又は 30 mg を投与したときの Holter 心電図検査での QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）及びプラセボ群との差（ΔΔQTcF）を用いて QTcF の延長の有無を確認した。各評価時点の ΔΔQTcF の点推定値［片側 95%信頼区間（上限）］は、10 mg 群で-0.7～2.4（1.4～4.9）msec であり、30 mg 群で 0.2～4.8（2.3～7.2）msec であった（総括報告書 表 11-5、表 11-6）。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、いずれの用量でも ΔΔQTcF の延長は認められなかった。ΔΔQTcF と血漿中未変化体濃度との間に相関はなく（総括報告書 表 11-7）、QTcF のカテゴリカル解析では、いずれの本剤群でも 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（総括報告書 表 11-

9）。また、本剤群では標準 12 誘導心電図検査で臨床上問題となる所見及び変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-11、Table 15.4-12）。

#### 2.7.4.4.3 睡眠構造

201 及び 203 試験で終夜 PSG の判定結果から算出した RL 及び Sleep stage（Stage N1、N2、N3 及び R）の出現率を用いて本剤の睡眠構造に対する影響を検討した。

##### 2.7.4.4.3.1 単回投与試験（201 試験）

RL 及び各 Sleep stage の基本統計量を表 2.7.4-49 に示す。

終夜 PSG による試験夜の RL 及び Sleep stage の本剤群とプラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）を算出し、本剤が RL 及び Sleep stage に及ぼす影響を評価した。

RL の本剤群とプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）、以下同様］は、5、10 及び 30 mg 群でそれぞれ-47.77（-78.56, -16.97）、-73.98（-104.98, -42.99）及び-82.26（-112.96, -51.57）分であり、RL はいずれの本剤群でもプラセボ群に比べて有意に短縮した。

TST に対する各 Sleep stage（Stage N1、N2、N3 及び R）の出現率について、プラセボ群と本剤群で比較した。Stage N1 の出現率のプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）、以下同様］は 5、10 及び 30 mg 群（以下同順）で-1.28（-4.44, 1.87）、-2.69（-5.88, 0.49）及び-4.83（-8.00, -1.65）%、Stage N2 は-2.28（-5.14, 0.57）、-3.46（-6.34, -0.57）及び-1.67（-4.54, 1.20）%であり、いずれの本剤群でもプラセボ群より低くなり、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）：30 mg 群-4.83（-8.00, -1.65）%及び 10 mg 群-3.46（-6.34, -0.57）%］。Stage N3 の出現率のプラセボ群との差は 0.80（-1.21, 2.80）、1.04（-0.98, 3.07）及び 0.45（-1.57, 2.46）%、Stage R は 2.78（-0.44, 6.00）、5.12（1.87, 8.37）及び 6.01（2.77, 9.24）%であり、いずれの本剤群でもプラセボ群より高く、Stage R では 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）：10 mg 群 5.12（1.87, 8.37）%及び 30 mg 群 6.01（2.77, 9.24）%］。

表 2.7.4-49　RL 及び Sleep stage の出現率（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（下限, 上限） | p 値 |
| RL（分） | プラセボ | 22 | 121.95 ± 54.68 | - | - | - |
| | 5 mg | 23 | 72.78 ± 74.61 | -47.77 | (-78.56, -16.97) | p=0.003* |
| | 10 mg | 23 | 48.50 ± 39.85 | -73.98 | (-104.98, -42.99) | p＜0.001* |
| | 30 mg | 24 | 39.40 ± 45.39 | -82.26 | (-112.96, -51.57) | p＜0.001* |
| Stage N1 (%) | プラセボ | 23 | 19.15 ± 9.48 | - | - | - |
| | 5 mg | 23 | 17.99 ± 10.13 | -1.28 | (-4.44, 1.87) | p=0.420 |
| | 10 mg | 23 | 16.64 ± 8.78 | -2.69 | (-5.88, 0.49) | p=0.096 |
| | 30 mg | 24 | 14.82 ± 6.29 | -4.83 | (-8.00, -1.65) | p=0.003* |
| Stage N2 (%) | プラセボ | 23 | 49.46 ± 7.89 | - | - | - |
| | 5 mg | 23 | 47.12 ± 7.60 | -2.28 | (-5.14, 0.57) | p=0.115 |
| | 10 mg | 23 | 45.65 ± 6.65 | -3.46 | (-6.34, -0.57) | p=0.020* |
| | 30 mg | 24 | 47.89 ± 7.97 | -1.67 | (-4.54, 1.20) | p=0.250 |
| Stage N3 (%) | プラセボ | 23 | 10.58 ± 6.42 | - | - | - |
| | 5 mg | 23 | 11.26 ± 6.41 | 0.80 | (-1.21, 2.80) | p=0.430 |
| | 10 mg | 23 | 11.71 ± 5.84 | 1.04 | (-0.98, 3.07) | p=0.306 |
| | 30 mg | 24 | 10.95 ± 5.78 | 0.45 | (-1.57, 2.46) | p=0.659 |
| Stage R (%) | プラセボ | 23 | 20.80 ± 7.82 | - | - | - |
| | 5 mg | 23 | 23.63 ± 6.88 | 2.78 | (-0.44, 6.00) | p=0.089 |
| | 10 mg | 23 | 26.00 ± 6.66 | 5.12 | (1.87, 8.37) | p=0.003* |
| | 30 mg | 24 | 26.36 ± 8.23 | 6.01 | (2.77, 9.24) | p＜0.001* |

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
推定：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-9）

### 2.7.4.4.3.2　2 週間投与試験（203 試験）

RL 及び各 Sleep stage の出現率を表 2.7.4-50 に示す。

本試験では終夜 PSG による RL 及び Sleep stage の終了時のベースラインからの変化量を算出し、本剤が RL 及び Sleep stage に及ぼす影響を検討した。

RL の終了時のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-28.810、-13.029、-15.059 及び-59.700 分であり、プラセボ群より 10 mg 群で変化量が大きかった。Stage N1 の出現率の終了時のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群（以下同順）で 0.29、-1.46、-0.38 及び-1.61%、Stage N2 は-0.80、0.65、-1.44 及び-1.63%、Stage N3 は-1.10、0.41、1.99 及び 1.28%、並びに Stage R は 1.60、0.41、-0.18 及び 1.98%であった。終夜 PSG による 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。

表 2.7.4-50　RL 及び Sleep stage の出現率（安全性解析対象集団）（203 試験）

| 評価項目 | 群 | ベースライン | | 終了時 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 測定値 | 例数 | 測定値 | 例数 | ベースラインからの変化量 |
| RL (分) | プラセボ | 22 | 144.545 ± 100.987 | 21 | 119.333 ± 84.550 | 21 | -28.810 ± 114.664 |
| | 2.5 mg | 18 | 102.250 ± 50.925 | 19 | 84.816 ± 64.679 | 17 | -13.029 ± 58.219 |
| | 5 mg | 20 | 109.000 ± 44.959 | 18 | 91.222 ± 67.152 | 17 | -15.059 ± 50.295 |
| | 10 mg | 21 | 118.024 ± 73.514 | 20 | 61.300 ± 27.324 | 20 | -59.700 ± 75.157 |
| Stage N1 (%) | プラセボ | 22 | 18.74 ± 6.77 | 21 | 19.17 ± 10.70 | 21 | 0.29 ± 9.66 |
| | 2.5 mg | 18 | 18.26 ± 9.53 | 19 | 16.38 ± 8.71 | 17 | -1.46 ± 6.95 |
| | 5 mg | 21 | 16.42 ± 7.97 | 19 | 15.97 ± 10.52 | 19 | -0.38 ± 5.67 |
| | 10 mg | 21 | 16.24 ± 6.77 | 20 | 14.38 ± 6.74 | 20 | -1.61 ± 3.98 |
| Stage N2 (%) | プラセボ | 22 | 44.53 ± 7.08 | 21 | 44.01 ± 10.70 | 21 | -0.80 ± 6.99 |
| | 2.5 mg | 18 | 48.37 ± 8.46 | 19 | 48.82 ± 8.26 | 17 | 0.65 ± 6.60 |
| | 5 mg | 21 | 45.69 ± 10.92 | 19 | 43.99 ± 10.94 | 19 | -1.44 ± 5.75 |
| | 10 mg | 21 | 44.16 ± 9.17 | 20 | 42.11 ± 10.40 | 20 | -1.63 ± 7.25 |
| Stage N3 (%) | プラセボ | 22 | 16.52 ± 9.91 | 21 | 15.15 ± 10.97 | 21 | -1.10 ± 5.24 |
| | 2.5 mg | 18 | 15.49 ± 10.52 | 19 | 16.02 ± 8.86 | 17 | 0.41 ± 5.72 |
| | 5 mg | 21 | 20.20 ± 12.71 | 19 | 22.66 ± 12.69 | 19 | 1.99 ± 5.56 |
| | 10 mg | 21 | 20.60 ± 12.63 | 20 | 22.57 ± 14.88 | 20 | 1.28 ± 7.18 |
| Stage R (%) | プラセボ | 22 | 20.21 ± 7.69 | 21 | 21.65 ± 7.30 | 21 | 1.60 ± 9.14 |
| | 2.5 mg | 18 | 17.88 ± 5.32 | 19 | 18.79 ± 7.17 | 17 | 0.41 ± 6.08 |
| | 5 mg | 21 | 17.69 ± 6.05 | 19 | 17.36 ± 7.36 | 19 | -0.18 ± 5.78 |
| | 10 mg | 21 | 19.00 ± 6.03 | 20 | 20.96 ± 4.50 | 20 | 1.98 ± 4.57 |

平均値±SD
（引用元：総括報告書 Table 15.3-35）

## 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下での安全性

### 2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因として年齢、性別、BMI、併存疾患の有無について検討した。また、肝機能障害患者及び閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者に対する影響を検討した。なお、外国健康成人を対象とした薬物動態試験（US101 試験）は人種差を検討するため参考として示した。

#### 2.7.4.5.1.1　年齢

**(1)　2 週間投与試験（203 及び 301 試験）の統合解析**

年齢区分別（非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上）の有害事象の発現状況を表 2.7.4-51 に示す。

年齢区分別の有害事象の発現割合は、非高齢者ではプラセボ群と比較して 10 mg 群で高く、2.5 及び 5 mg 群で大きな差は認められず（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%）、高齢者ではプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められず、2.5 mg 群では高齢者が 3 例と少なく臨床的に意味のある比較はできなかった（プラセボ群 19.1%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 16.3%及び 10 mg 群 17.8%）。群ごとの有害事象の発現割合は、プラセボ群では非高齢者より高齢者で高く、2.5 mg 群では高齢者が 3 例と少なく、臨床的に意味

のある比較はできなかった。5 及び 10 mg 群では年齢区分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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠の発現割合は、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（非高齢者：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：プラセボ群 2.1%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 2.3%及び 10 mg 群 6.7%）、群ごとでも同様に年齢区分別で大きな差は認められなかった。

その他の有害事象の発現割合は、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、群ごとでも同様に年齢区分別で大きな差は認められなかった。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。

**表 2.7.4-51　年齢区分別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）**

| | 非高齢者 | | | | 高齢者 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **群** | **プラセボ** | **2.5 mg** | **5 mg** | **10 mg** | **プラセボ** | **2.5 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **安全性解析対象例数** | **194** | **41** | **198** | **196** | **47** | **3** | **43** | **45** |
| **有害事象** | **24 (12.4)** | **5 (12.2)** | **33 (16.7)** | **36 (18.4)** | **9 (19.1)** | **0 (0.0)** | **7 (16.3)** | **8 (17.8)** |
| **PT** | | | | | | | | |
| 発熱 | 1 (0.5) | 1 (2.4) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 上咽頭炎 | 3 (1.5) | | 1 (0.5) | 6 (3.1) | | | | |
| 免疫反応 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | 1 (2.4) | 1 (0.5) | | | | | 1 (2.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | 1 (2.4) | | | | | | 2 (4.4) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.0) | 1 (2.4) | 2 (1.0) | 3 (1.5) | | | | 1 (2.2) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (0.5) | 1 (2.4) | 2 (1.0) | | | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.5) | | 2 (1.0) | | 1 (2.1) | | 1 (2.3) | |
| 尿中蛋白陽性 | | | | 1 (0.5) | | | | 1 (2.2) |
| 浮動性めまい | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |
| 頭痛 | 1 (0.5) | | 2 (1.0) | 5 (2.6) | 1 (2.1) | | 2 (4.7) | 1 (2.2) |
| 傾眠 | 3 (1.5) | | 9 (4.5) | 9 (4.6) | 1 (2.1) | | 1 (2.3) | 3 (6.7) |
| 悪夢 | | | 1 (0.5) | 1 (0.5) | | | | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
本剤群で合計 2 例以上に発現した PT を表示
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-5-5、Table 4.3.1-5-6）

### (2)　長期投与試験（302 試験）

年齢区分別（非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上）の有害事象の発現状況を表 2.7.4-52 に示す。

26 週間投与では年齢区分別の有害事象の発現割合は、非高齢者では 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 35.8%及び 10 mg 群 48.0%、以下同順）、高齢者では 5 mg 群より 10 mg 群で低かっ

た（54.1 及び 46.7%）。群ごとの有害事象の発現割合は、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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛の発現割合は、傾眠では非高齢者で 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 5.7%及び 10 mg 群 15.4%、以下同順）、高齢者では両群間で大きな差は認められなかった（3.3 及び 5.0%）。上咽頭炎では非高齢者で 5 mg 群より 10 mg 群で低く（8.1 及び 2.4%）、高齢者では両群間で大きな差は認められなかった（9.8 及び 10.0%）。頭痛では非高齢者で 5 mg 群より 10 mg 群で低く（7.3 及び 0.8%）、高齢者では両群間で大きな差は認められなかった（3.3 及び 5.0%）。また、群ごとの発現割合は、傾眠では 5 mg 群で年齢区分別に大きな差は認められず、10 mg 群では非高齢者より高齢者で低かった（非高齢者 15.4%及び高齢者 5.0%、以下同順）。上咽頭炎では 5 mg 群で年齢区分別に大きな差は認められず、10 mg 群では非高齢者より高齢者で高かった（2.4 及び 10.0%）。頭痛では両群とも年齢区分別で大きな差は認められなかった。

その他の有害事象の発現割合は、高齢者でＣＯＶＩＤ－１９が 5 mg 群より 10 mg 群で高く（0 及び 5.0%）、その他の事象では両群間で大きな差は認められなかった。非高齢者ではいずれの事象も両群間で大きな差は認められなかった。また、群ごとの有害事象の発現割合は、両群ともいずれの事象も年齢区分別で大きな差は認められなかった。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。

52 週間投与では年齢区分別の有害事象の発現割合は、非高齢者では 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 44.7%及び 10 mg 群 51.2%、以下同順）、高齢者では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった（62.3 及び 53.3%）。群ごとの有害事象の発現割合は、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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛の発現割合は、傾眠では非高齢者で 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 6.5%及び 10 mg 群 15.4%、以下同順）、高齢者では両群間で大きな差は認められなかった（3.3 及び 5.0%）。上咽頭炎ではいずれの年齢区分別でも 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった（非高齢者 9.8 及び 5.7%、高齢者 13.1 及び 13.3%）。頭痛では非高齢者で 5 mg 群より 10 mg 群で低く（7.3 及び 0.8%）、高齢者では両群間で大きな差は認められなかった（3.3 及び 5.0%）。また、群ごとの発現割合は、傾眠では 5 mg 群で年齢区分別に大きな差は認められず、10 mg 群では非高齢者より高齢者で低かった（非高齢者 15.4%及び高齢者 5.0%、以下同順）。上咽頭炎では 5 mg 群で年齢区分別に大きな差は認められず、10 mg 群では非高齢者より高齢者で高かった（5.7 及び 13.3%）。頭痛では両群とも年齢区分別で大きな差は認められなかった。

その他の有害事象の発現割合は、いずれの年齢区分別でも 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。また、群ごとの有害事象の発現割合は、両群ともいずれの事象も年齢区分別で大きな差は認められなかった。52 週間投与でも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。

表 2.7.4-52　年齢区分別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| | 非高齢者 | | 高齢者 | |
|---|---|---|---|---|
| **群** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **26 週時** | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **123** | **123** | **61** | **60** |
| **有害事象** | **44 (35.8)** | **59 (48.0)** | **33 (54.1)** | **28 (46.7)** |
| **PT** | | | | |
| 回転性めまい | | 2 (1.6) | | |
| 腹痛 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (1.6) | |
| 便秘 | | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 齲歯 | 2 (1.6) | | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| 下痢 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | |
| 悪心 | 1 (0.8) | | | 1 (1.7) |
| 口内炎 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| 倦怠感 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 2 (3.3) | 1 (1.7) |
| 発熱 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | |
| 口渇 | | 2 (1.6) | | |
| ワクチン接種部位疼痛 | | 3 (2.4) | | 2 (3.3) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | |
| 気管支炎 | 2 (1.6) | | | |
| 膀胱炎 | 2 (1.6) | 4 (3.3) | | 1 (1.7) |
| インフルエンザ | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | |
| 上咽頭炎 | 10 (8.1) | 3 (2.4) | 6 (9.8) | 6 (10.0) |
| 咽頭炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | |
| 副鼻腔炎 | | | 2 (3.3) | |
| 扁桃炎 | 1 (0.8) | | | 1 (1.7) |
| 上気道感染 | | | 1 (1.6) | 2 (3.3) |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | | |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (2.4) | 3 (2.4) | | 3 (5.0) |
| 免疫反応 | 4 (3.3) | | 3 (4.9) | 1 (1.7) |
| 挫傷 | | 6 (4.9) | 1 (1.6) | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | 2 (3.3) | 1 (1.7) |
| 血中尿酸増加 | | 1 (0.8) | 3 (4.9) | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | |
| 白血球数減少 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | |
| 背部痛 | | 2 (1.6) | | |
| 弾発指 | | | | 2 (3.3) |
| 浮動性めまい | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 頭痛 | 9 (7.3) | 1 (0.8) | 2 (3.3) | 3 (5.0) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.8) | | | 1 (1.7) |
| 睡眠時麻痺 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | | |
| 傾眠 | 7 (5.7) | 19 (15.4) | 2 (3.3) | 3 (5.0) |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 悪夢 | 2 (1.6) | 6 (4.9) | | |
| 咳嗽 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 口腔咽頭痛 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | |
| ざ瘡 | 3 (2.4) | | | |

表 2.7.4-52　年齢区分別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| | 非高齢者 | | 高齢者 | |
|---|---|---|---|---|
| **群** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **52 週時** | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **123** | **123** | **61** | **60** |
| **有害事象** | **55 (44.7)** | **63 (51.2)** | **38 (62.3)** | **32 (53.3)** |
| **PT** | | | | |
| 回転性めまい | | 2 (1.6) | | |
| 腹痛 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (1.6) | |
| 便秘 | | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 齲歯 | 3 (2.4) | | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| 下痢 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | |
| 悪心 | 1 (0.8) | | | 1 (1.7) |
| 口内炎 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| 倦怠感 | 3 (2.4) | 2 (1.6) | 2 (3.3) | 1 (1.7) |
| 発熱 | 2 (1.6) | 3 (2.4) | | |
| 口渇 | | 2 (1.6) | | |
| ワクチン接種部位疼痛 | | 3 (2.4) | | 2 (3.3) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | |
| 気管支炎 | 2 (1.6) | | | 1 (1.7) |
| 膀胱炎 | 2 (1.6) | 4 (3.3) | | 1 (1.7) |
| 帯状疱疹 | | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| インフルエンザ | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | |
| 上咽頭炎 | 12 (9.8) | 7 (5.7) | 8 (13.1) | 8 (13.3) |
| 咽頭炎 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | | |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.8) | | 2 (3.3) | |
| 扁桃炎 | 1 (0.8) | | | 1 (1.7) |
| 上気道感染 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | 2 (3.3) |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.8) | 4 (3.3) | | 1 (1.7) |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (2.4) | 5 (4.1) | 1 (1.6) | 3 (5.0) |
| 足骨折 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | |
| 免疫反応 | 5 (4.1) | | 3 (4.9) | 1 (1.7) |
| 挫傷 | | 6 (4.9) | 1 (1.6) | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.8) | | 2 (3.3) | 2 (3.3) |
| 血中尿酸増加 | | 1 (0.8) | 3 (4.9) | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | |
| 白血球数減少 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | |
| 白血球数増加 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | |
| 尿潜血 | 1 (0.8) | | | 1 (1.7) |
| 関節痛 | 2 (1.6) | | 1 (1.6) | |
| 背部痛 | | 2 (1.6) | 1 (1.6) | |
| 筋痙縮 | | | 2 (3.3) | |
| 関節周囲炎 | | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 弾発指 | | | | 2 (3.3) |
| 浮動性めまい | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 1 (1.7) |

表 2.7.4-52　年齢区分別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| | 非高齢者 | | 高齢者 | |
|---|---|---|---|---|
| 群 | 5 mg | 10 mg | 5 mg | 10 mg |
| **52 週時** | | | | |
| 頭痛 | 9 (7.3) | 1 (0.8) | 2 (3.3) | 3 (5.0) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.8) | | | 2 (3.3) |
| 睡眠時麻痺 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | | |
| 傾眠 | 8 (6.5) | 19 (15.4) | 2 (3.3) | 3 (5.0) |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 悪夢 | 2 (1.6) | 6 (4.9) | | |
| 咳嗽 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | | 1 (1.7) |
| 口腔咽頭痛 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| ざ瘡 | 3 (2.4) | | | |
| 蕁麻疹 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | |
| 高血圧 | 1 (0.8) | | | 1 (1.7) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
本剤群で合計 2 例以上に発現した PT を表示
（引用元：統合解析①中間／最終 Table 4.3.1-5-17、Table 4.3.1-5-18）

### 2.7.4.5.1.2　性別

#### (1)　2 週間投与試験（203 及び 301 試験）の統合解析

性別の有害事象の発現状況を表 2.7.4-53 に示す。

性別の有害事象の発現割合は、男性ではプラセボ群と本剤群で大きな差は認められず（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（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%）。群ごとの有害事象の発現割合は、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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠の発現割合は、いずれの性別でもプラセボ群と本剤群で大きな差は認められなかった（男性：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：プラセボ群 2.5%、2.5 mg 群 0%、5 mg 群 6.8%及び 10 mg 群 7.0%）。群ごとの発現割合は、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。

その他の有害事象の発現割合は、いずれの性別でもほとんどの事象でプラセボ群と本剤群で大きな差は認められなかったが、臨床検査（器官別大分類）に関連するいくつかの有害事象（基本語）で男性ではプラセボ群より 2.5 mg 群で高かったが、男性の 2.5 mg 群の例数が 18 例と少なく、臨床的に意味のある比較はできなかった。群ごとの発現割合も同様の結果であった。

表 2.7.4-53　性別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）

| 性別 | 男性 | | | | 女性 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
| 安全性解析対象例数 | 120 | 18 | 109 | 98 | 121 | 26 | 132 | 143 |
| 有害事象 | 19 (15.8) | 3 (16.7) | 16 (14.7) | 15 (15.3) | 14 (11.6) | 2 (7.7) | 24 (18.2) | 29 (20.3) |
| PT | | | | | | | | |
| 発熱 | 1 (0.8) | 1 (5.6) | | | | | 1 (0.8) | 1 (0.7) |
| 上咽頭炎 | 2 (1.7) | | 1 (0.9) | 1 (1.0) | 1 (0.8) | | | 5 (3.5) |
| 免疫反応 | | | | 1 (1.0) | | | 1 (0.8) | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | 1 (5.6) | 1 (0.9) | 1 (1.0) | | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | 1 (5.6) | | 2 (2.0) | | | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.7) | 1 (5.6) | 2 (1.8) | 2 (2.0) | | | | 2 (1.4) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | 1 (5.6) | 2 (1.8) | | 1 (0.8) | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (1.7) | | 2 (1.8) | | | | 1 (0.8) | |
| 尿中蛋白陽性 | | | | 2 (2.0) | | | | |
| 浮動性めまい | | | | 1 (1.0) | | | 1 (0.8) | |
| 頭痛 | 1 (0.8) | | | 2 (2.0) | 1 (0.8) | | 4 (3.0) | 4 (2.8) |
| 傾眠 | 1 (0.8) | | 1 (0.9) | 2 (2.0) | 3 (2.5) | | 9 (6.8) | 10 (7.0) |
| 悪夢 | | | | | | | 1 (0.8) | 1 (0.7) |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
本剤群で合計 2 例以上に発現した PT を表示
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-5-1、Table 4.3.1-5-2）

### (2)　長期投与試験（302 試験）

性別の有害事象の発現状況を表 2.7.4-54 に示す。

26 週間投与では性別の有害事象の発現割合は、男性では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められず（5 mg 群 34.2%及び 10 mg 群 38.4%、以下同順）、女性では 5 mg 群より 10 mg 群で高かった（47.6 及び 55.7%）。群ごとの有害事象の発現割合は、両群とも男性より女性で高かった。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛の発現割合は、傾眠では男性で 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 1.3%及び 10 mg 群 11.6%、以下同順）、女性では両群間で大きな差は認められなかった（7.6 及び 12.4%）。上咽頭炎及び頭痛では、いずれの性別でも 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった（上咽頭炎：男性 8.9 及び 5.8%、女性 8.6 及び 4.1%、頭痛：男性 2.5 及び 1.2%、女性 8.6 及び 3.1%）。群ごとの発現割合は、傾眠及び頭痛では 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。上咽頭炎では両群とも性別で大きな差は認められなかった。

その他の有害事象では、いずれの性別でも 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。群ごとの発現割合は、10 mg 群で発現した膀胱炎が男性より女性で高かったが（男性 0%及び女性 5.2%）、その他の事象では両群とも性別で大きな差は認められなかった。

52 週間投与では性別の有害事象の発現割合は、男女ともに 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった（男性：5 mg 群 41.8%及び 10 mg 群 44.2%、以下同順、女性：57.1 及び 58.8%）。群ごとの有害事象の発現割合は、両群とも男性より女性で高かった。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛の発現割合は、傾眠では男性で 5 mg 群より 10 mg 群で高く（2.5 及び 11.6%）、女性では両群間に大きな差は認められなかった（7.6 及び 12.4%）。上咽頭炎では、男性で両群間に大きな差は認められず（10.1 及び 10.5%）、女性では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった（11.4 及び 6.2%）。頭痛では、男性で両群間に大きな差は認められず、女性では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった（8.6 及び 3.1%）。群ごとの発現割合は、傾眠及び頭痛では 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。上咽頭炎では両群とも性別で大きな差は認められなかった。

その他の有害事象では、男性で免疫反応が 5 mg 群より 10 mg 群で低く（5.1 及び 0%）、その他の事象ではいずれの性別でも 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。群ごとの発現割合は、10 mg 群で発現した膀胱炎が男性より女性で高かったが（男性 0%及び女性 5.2%）、その他の事象では両群とも性別で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4-54 性別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| | 男性 | | 女性 | |
|---|---|---|---|---|
| **群** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **26 週時** | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **79** | **86** | **105** | **97** |
| **有害事象** | **27 (34.2)** | **33 (38.4)** | **50 (47.6)** | **54 (55.7)** |
| **PT** | | | | |
| 回転性めまい | | | | 2 (2.1) |
| 腹痛 | | | 2 (1.9) | 2 (2.1) |
| 便秘 | | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| 齲歯 | | | 3 (2.9) | 1 (1.0) |
| 下痢 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 悪心 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 口内炎 | | 1 (1.2) | 2 (1.9) | |
| 倦怠感 | 3 (3.8) | 2 (2.3) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 発熱 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 口渇 | | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| ワクチン接種部位疼痛 | | 3 (3.5) | | 2 (2.1) |
| 季節性アレルギー | 1 (1.3) | 1 (1.2) | 1 (1.0) | |
| 気管支炎 | | | 2 (1.9) | |
| 膀胱炎 | | | 2 (1.9) | 5 (5.2) |
| インフルエンザ | 2 (2.5) | | | 1 (1.0) |
| 上咽頭炎 | 7 (8.9) | 5 (5.8) | 9 (8.6) | 4 (4.1) |
| 咽頭炎 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 副鼻腔炎 | | | 2 (1.9) | |
| 扁桃炎 | 1 (1.3) | | | 1 (1.0) |
| 上気道感染 | | 2 (2.3) | 1 (1.0) | |
| コロナウイルス感染 | | | 1 (1.0) | 2 (2.1) |

表 2.7.4-54　性別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| | 男性 | | 女性 | |
|---|---|---|---|---|
| **群** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **26 週時** | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **79** | **86** | **105** | **97** |
| **有害事象** | **27 (34.2)** | **33 (38.4)** | **50 (47.6)** | **54 (55.7)** |
| **PT** | | | | |
| 細菌性外陰腟炎 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | | 2 (2.3) | 3 (2.9) | 4 (4.1) |
| 免疫反応 | 3 (3.8) | | 4 (3.8) | 1 (1.0) |
| 挫傷 | 1 (1.3) | 3 (3.5) | | 3 (3.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.3) | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | 2 (1.9) | 1 (1.0) |
| 血中尿酸増加 | 3 (3.8) | 1 (1.2) | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 1 (1.2) | 1 (1.0) | |
| 白血球数減少 | 1 (1.3) | | 1 (1.0) | |
| 背部痛 | | | | 2 (2.1) |
| 弾発指 | | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| 浮動性めまい | 1 (1.3) | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| 頭痛 | 2 (2.5) | 1 (1.2) | 9 (8.6) | 3 (3.1) |
| 感覚鈍麻 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 睡眠時麻痺 | 1 (1.3) | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 傾眠 | 1 (1.3) | 10 (11.6) | 8 (7.6) | 12 (12.4) |
| 入眠時幻覚 | 1 (1.3) | 2 (2.3) | | |
| 悪夢 | 1 (1.3) | 3 (3.5) | 1 (1.0) | 3 (3.1) |
| 咳嗽 | 1 (1.3) | 1 (1.2) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.3) | | | 1 (1.0) |
| ざ瘡 | | | 3 (2.9) | |
| **52 週時** | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **79** | **86** | **105** | **97** |
| **有害事象** | **33 (41.8)** | **38 (44.2)** | **60 (57.1)** | **57 (58.8)** |
| **PT** | | | | |
| 回転性めまい | | | | 2 (2.1) |
| 腹痛 | | | 2 (1.9) | 2 (2.1) |
| 便秘 | | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| 齲歯 | | | 4 (3.8) | 1 (1.0) |
| 下痢 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 悪心 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 口内炎 | | 1 (1.2) | 2 (1.9) | |
| 倦怠感 | 4 (5.1) | 2 (2.3) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 発熱 | 1 (1.3) | 2 (2.3) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 口渇 | | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| ワクチン接種部位疼痛 | | 3 (3.5) | | 2 (2.1) |
| 季節性アレルギー | 1 (1.3) | 1 (1.2) | 1 (1.0) | |
| 気管支炎 | | 1 (1.2) | 2 (1.9) | |
| 膀胱炎 | | | 2 (1.9) | 5 (5.2) |
| 帯状疱疹 | | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |

表 2.7.4-54　性別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| | 男性 | | 女性 | |
|---|---|---|---|---|
| **群** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **52 週時** | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **79** | **86** | **105** | **97** |
| **有害事象** | **33 (41.8)** | **38 (44.2)** | **60 (57.1)** | **57 (58.8)** |
| **PT** | | | | |
| インフルエンザ | 3 (3.8) | | 2 (1.9) | 1 (1.0) |
| 上咽頭炎 | 8 (10.1) | 9 (10.5) | 12 (11.4) | 6 (6.2) |
| 咽頭炎 | | | 2 (1.9) | 1 (1.0) |
| 副鼻腔炎 | | | 3 (2.9) | |
| 扁桃炎 | 1 (1.3) | | | 1 (1.0) |
| 上気道感染 | | 2 (2.3) | 2 (1.9) | |
| コロナウイルス感染 | | 1 (1.2) | 1 (1.0) | 4 (4.1) |
| 細菌性外陰腟炎 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | | 2 (2.3) | 4 (3.8) | 6 (6.2) |
| 足骨折 | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 免疫反応 | 4 (5.1) | | 4 (3.8) | 1 (1.0) |
| 挫傷 | 1 (1.3) | 3 (3.5) | | 3 (3.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.3) | 1 (1.2) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | 3 (2.9) | 2 (2.1) |
| 血中尿酸増加 | 3 (3.8) | 1 (1.2) | | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | | 2 (1.9) | 1 (1.0) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 1 (1.2) | 1 (1.0) | |
| 白血球数減少 | 1 (1.3) | | 1 (1.0) | |
| 白血球数増加 | 1 (1.3) | | 1 (1.0) | |
| 尿潜血 | | 1 (1.2) | 1 (1.0) | |
| 関節痛 | 1 (1.3) | | 2 (1.9) | |
| 背部痛 | | | 1 (1.0) | 2 (2.1) |
| 筋痙縮 | | | 2 (1.9) | |
| 関節周囲炎 | | | | 2 (2.1) |
| 弾発指 | | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| 浮動性めまい | 1 (1.3) | 1 (1.2) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 頭痛 | 2 (2.5) | 1 (1.2) | 9 (8.6) | 3 (3.1) |
| 感覚鈍麻 | | 1 (1.2) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 睡眠時麻痺 | 1 (1.3) | | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 傾眠 | 2 (2.5) | 10 (11.6) | 8 (7.6) | 12 (12.4) |
| 入眠時幻覚 | 1 (1.3) | 2 (2.3) | | |
| 悪夢 | 1 (1.3) | 3 (3.5) | 1 (1.0) | 3 (3.1) |
| 咳嗽 | 1 (1.3) | 1 (1.2) | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.3) | 1 (1.2) | | 1 (1.0) |
| ざ瘡 | | | 3 (2.9) | |
| 蕁麻疹 | 1 (1.3) | | 1 (1.0) | |
| 高血圧 | 1 (1.3) | 1 (1.2) | | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
本剤群で合計 2 例以上に発現した PT を表示
（引用元：統合解析①中間／最終 Table 4.3.1-5-13、Table 4.3.1-5-14）

#### 2.7.4.5.1.3 BMI

**(1) 2 週間投与試験（203 及び 301 試験）の統合解析**

BMI カテゴリー別（25 未満、25 以上）の有害事象の発現状況を表 2.7.4-55 に示す。

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（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と比較して 2.5、5 及び 10 mg 群のいずれも高かった（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%）。群ごとの有害事象の発現割合は、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 カテゴリー別で大きな差は認められなかった。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠の発現割合は、いずれの BMI カテゴリーでもプラセボ群と本剤群で大きな差は認められなかった（BMI 25 未満：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：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%）。群ごとの発現割合も同様の結果であった。

その他の有害事象の発現割合は、BMI 25 未満ではプラセボ群と本剤群で大きな差は認められず、BMI 25 以上ではプラセボ群と 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。なお、BMI 25 以上で発現した発熱及び臨床検査（器官別大分類）に関連するいくつかの有害事象（基本語）の発現割合は、プラセボ群より 2.5 mg 群で高かったが、BMI 25 以上の 2.5 mg 群の例数が 14 例と少なく、臨床的に意味のある比較はできなかった。群ごとの発現割合も同様の結果であった。

表 2.7.4-55　BMI 別の有害事象（安全性解析対象集団）（203 及び 301 試験の統合）

| BMI | 25 未満 | | | | 25 以上 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 群 | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg | プラセボ | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
| 安全性解析対象例数 | 187 | 30 | 180 | 183 | 54 | 14 | 61 | 58 |
| 有害事象 | 30 (16.0) | 2 (6.7) | 28 (15.6) | 33 (18.0) | 3 (5.6) | 3 (21.4) | 12 (19.7) | 11 (19.0) |
| PT | | | | | | | | |
| 発熱 | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | 1 (0.5) | | 1 (7.1) | | |
| 上咽頭炎 | 3 (1.6) | | | 4 (2.2) | | | 1 (1.6) | 2 (3.4) |
| 免疫反応 | | | | 1 (0.5) | | | 1 (1.6) | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | | 1 (7.1) | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | | | 1 (7.1) | | 2 (3.4) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.5) | | 1 (0.6) | 3 (1.6) | 1 (1.9) | 1 (7.1) | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | | 1 (0.6) | | 1 (1.9) | 1 (7.1) | 1 (1.6) | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (1.1) | | 3 (1.7) | | | | | |
| 尿中蛋白陽性 | | | | 1 (0.5) | | | | 1 (1.7) |
| 浮動性めまい | | | 1 (0.6) | | | | | 1 (1.7) |
| 頭痛 | 2 (1.1) | | 3 (1.7) | 6 (3.3) | | | 1 (1.6) | |
| 傾眠 | 4 (2.1) | | 9 (5.0) | 11 (6.0) | | | 1 (1.6) | 1 (1.7) |
| 悪夢 | | | 1 (0.6) | 1 (0.5) | | | | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
本剤群で合計 2 例以上に発現した PT を表示
（引用元：統合解析①中間 Table 4.3.1-5-9、Table 4.3.1-5-10）

### (2)　長期投与試験（302 試験）

BMI カテゴリー別（25 未満、25 以上）の有害事象の発現状況を表 2.7.4-56 に示す。

26 週間投与では 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 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 39.0%及び 10 mg 群 51.1%、以下同順）、BMI 25 以上では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった（50.0 及び 37.0%）。群ごとの有害事象の発現割合は、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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛の発現割合は、傾眠では BMI 25 未満で 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5.1 及び 13.1%）、BMI 25 以上では両群間で大きな差は認められなかった（4.2 及び 8.7%）。上咽頭炎では BMI 25 未満では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められず（7.4 及び 5.8%）、BMI 25 以上では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった（12.5 及び 2.2%）。頭痛ではいずれの BMI カテゴリーでも両群間で大きな差は認められなかった。また、群ごとの発現割合は、傾眠及び頭痛では両群とも BMI カテゴリー別で大きな差は認められなかった。上咽頭炎では 5 mg 群で BMI 25 未満より BMI 25 以上で高く（BMI 25 未満 7.4%及び BMI 25 以上 12.5%）、10 mg 群では BMI カテゴリー別で大きな差は認められなかった。

その他の有害事象の発現割合は、BMI 25 未満では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められず、BMI 25 以上では免疫反応で 5 mg 群より 10 mg 群で低かった（10.4 及び 0%）。群ごとの発現割合は 5 mg 群では免疫反応で BMI 25 未満より BMI 25 以上で高く（BMI 25 未満 1.5%及び BMI 25 以上 10.4%）、10 mg 群ではいずれの事象も BMI カテゴリー別で大きな差は認められなかった。

52 週間投与では 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 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 48.5%及び 10 mg 群 54.0%、以下同順）、BMI 25 以上では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった（56.3 及び 45.7%）。群ごとの有害事象の発現割合は、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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛の発現割合は、傾眠では BMI 25 未満で 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5.1 及び 13.1%）、BMI 25 以上では両群間で大きな差は認められなかった（6.3 及び 8.7%）。上咽頭炎では BMI 25 未満では両群間で大きな差は認められず（9.6 及び 9.5%）、BMI 25 以上では 5 mg 群より 10 mg 群で低かった（14.6 及び 4.3%）。頭痛ではいずれの BMI カテゴリーでも両群間で大きな差は認められなかった。また、群ごとの発現割合は、傾眠及び頭痛では両群とも BMI カテゴリー別で大きな差は認められなかった。上咽頭炎では 5 mg 群で BMI 25 未満より BMI 25 以上で高く（BMI 25 未満 9.6%及び BMI 25 以上 14.6%）、10 mg 群では BMI 25 未満より BMI 25 以上で低かった（BMI 25 未満 9.5%及び BMI 25 以上 4.3%）。

その他の有害事象の発現割合は、BMI 25 未満では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められず、BMI 25 以上では倦怠感（6.3 及び 0%）、インフルエンザ（6.3 及び 0%）及び免疫反応（10.4 及び 0%）で 5 mg 群より 10 mg 群で低かった。群ごとの発現割合は 5 mg 群では免疫反応で BMI 25 未満より BMI 25 以上で高く（BMI 25 未満 2.2%及び BMI 25 以上 10.4%）、10 mg 群ではいずれの事象も BMI カテゴリー別で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4-56　BMI 別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| BMI | 25 未満 | | 25 以上 | |
|---|---|---|---|---|
| 群 | 5 mg | 10 mg | 5 mg | 10 mg |
| **26 週時** | | | | |
| 安全性解析対象例数 | 136 | 137 | 48 | 46 |
| 有害事象 | 53 (39.0) | 70 (51.1) | 24 (50.0) | 17 (37.0) |
| **PT** | | | | |
| 回転性めまい | | 2 (1.5) | | |
| 腹痛 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| 便秘 | | 2 (1.5) | | |
| 齲歯 | 3 (2.2) | 1 (0.7) | | |
| 下痢 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 悪心 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 口内炎 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | | |
| 倦怠感 | 2 (1.5) | 3 (2.2) | 2 (4.2) | |
| 発熱 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 口渇 | | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| ワクチン接種部位疼痛 | | 4 (2.9) | | 1 (2.2) |
| 季節性アレルギー | 2 (1.5) | | | 1 (2.2) |
| 気管支炎 | 2 (1.5) | | | |
| 膀胱炎 | 2 (1.5) | 3 (2.2) | | 2 (4.3) |
| インフルエンザ | | 1 (0.7) | 2 (4.2) | |
| 上咽頭炎 | 10 (7.4) | 8 (5.8) | 6 (12.5) | 1 (2.2) |
| 咽頭炎 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 副鼻腔炎 | 2 (1.5) | | | |
| 扁桃炎 | 1 (0.7) | | | 1 (2.2) |
| 上気道感染 | 1 (0.7) | 2 (1.5) | | |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.7) | 2 (1.5) | | |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 2 (1.5) | 4 (2.9) | 1 (2.1) | 2 (4.3) |
| 免疫反応 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 5 (10.4) | |
| 挫傷 | 1 (0.7) | 6 (4.4) | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (2.1) | |
| 血中尿酸増加 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (2.1) | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 白血球数減少 | 2 (1.5) | | | |
| 背部痛 | | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| 弾発指 | | 2 (1.5) | | |
| 浮動性めまい | | 1 (0.7) | 1 (2.1) | 1 (2.2) |
| 頭痛 | 9 (6.6) | 3 (2.2) | 2 (4.2) | 1 (2.2) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 睡眠時麻痺 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (2.1) | |
| 傾眠 | 7 (5.1) | 18 (13.1) | 2 (4.2) | 4 (8.7) |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.7) | 2 (1.5) | | |
| 悪夢 | 1 (0.7) | 6 (4.4) | 1 (2.1) | |
| 咳嗽 | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (2.1) | |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| ざ瘡 | 3 (2.2) | | | |

表 2.7.4-56　BMI 別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| BMI | 25 未満 | | 25 以上 | |
|---|---|---|---|---|
| 群 | 5 mg | 10 mg | 5 mg | 10 mg |
| **52 週時** | | | | |
| 安全性解析対象例数 | 136 | 137 | 48 | 46 |
| 有害事象 | 66 (48.5) | 74 (54.0) | 27 (56.3) | 21 (45.7) |
| **PT** | | | | |
| 回転性めまい | | 2 (1.5) | | |
| 腹痛 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| 便秘 | | 2 (1.5) | | |
| 齲歯 | 4 (2.9) | 1 (0.7) | | |
| 下痢 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 悪心 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 口内炎 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | | |
| 倦怠感 | 2 (1.5) | 3 (2.2) | 3 (6.3) | |
| 発熱 | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (2.1) | 1 (2.2) |
| 口渇 | | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| ワクチン接種部位疼痛 | | 4 (2.9) | | 1 (2.2) |
| 季節性アレルギー | 2 (1.5) | | | 1 (2.2) |
| 気管支炎 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | | |
| 膀胱炎 | 2 (1.5) | 3 (2.2) | | 2 (4.3) |
| 帯状疱疹 | | 2 (1.5) | | |
| インフルエンザ | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (6.3) | |
| 上咽頭炎 | 13 (9.6) | 13 (9.5) | 7 (14.6) | 2 (4.3) |
| 咽頭炎 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | | |
| 副鼻腔炎 | 3 (2.2) | | | |
| 扁桃炎 | 1 (0.7) | | | 1 (2.2) |
| 上気道感染 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | | |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.7) | 3 (2.2) | | 2 (4.3) |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (2.2) | 6 (4.4) | 1 (2.1) | 2 (4.3) |
| 足骨折 | | 1 (0.7) | 1 (2.1) | |
| 免疫反応 | 3 (2.2) | 1 (0.7) | 5 (10.4) | |
| 挫傷 | 1 (0.7) | 6 (4.4) | | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 1 (2.1) | |
| 血中尿酸増加 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (2.1) | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 白血球数減少 | 2 (1.5) | | | |
| 白血球数増加 | | | 2 (4.2) | |
| 尿潜血 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | |
| 関節痛 | 2 (1.5) | | 1 (2.1) | |
| 背部痛 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| 筋痙縮 | 2 (1.5) | | | |
| 関節周囲炎 | | 2 (1.5) | | |
| 弾発指 | | 2 (1.5) | | |
| 浮動性めまい | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (2.1) | 1 (2.2) |
| 頭痛 | 9 (6.6) | 3 (2.2) | 2 (4.2) | 1 (2.2) |

表 2.7.4-56　BMI 別の有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| BMI | 25 未満 | | 25 以上 | |
|---|---|---|---|---|
| 群 | 5 mg | 10 mg | 5 mg | 10 mg |
| **52 週時** | | | | |
| 安全性解析対象例数 | 136 | 137 | 48 | 46 |
| 有害事象 | 66 (48.5) | 74 (54.0) | 27 (56.3) | 21 (45.7) |
| **PT** | | | | |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | | 1 (2.2) |
| 睡眠時麻痺 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (2.1) | |
| 傾眠 | 7 (5.1) | 18 (13.1) | 3 (6.3) | 4 (8.7) |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.7) | 2 (1.5) | | |
| 悪夢 | 1 (0.7) | 6 (4.4) | 1 (2.1) | |
| 咳嗽 | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (2.1) | |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.7) | 2 (1.5) | | |
| ざ瘡 | 3 (2.2) | | | |
| 蕁麻疹 | 1 (0.7) | | 1 (2.1) | |
| 高血圧 | | 1 (0.7) | 1 (2.1) | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
本剤群で合計 2 例以上に発現した PT を表示
（引用元：統合解析①中間／最終 Table 4.3.1-5-21、Table 4.3.1-5-22）

### 2.7.4.5.1.4　不眠の原因となり得る併存疾患

長期投与（302 試験）では原発性不眠症患者に加えて、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（精神疾患や高血圧、糖尿病など。以下、併存疾患）を併存する患者も組み入れ、併存疾患の有無別で安全性を確認した。併存疾患及びその定義を表 2.7.4-57 に示すとおり設定した。さらに、不眠がある人の 30～50%は精神疾患を併存しており、そのうち、うつ病や不安障害が多くを占めている[1,2,3]。そのため、「うつ病」又は「不安障害」を「精神疾患」と定義し、精神疾患の有無別で安全性を確認した。

表 2.7.4-57　併存疾患と定義

| 併存疾患 | | 定義 |
|---|---|---|
| 精神疾患 | うつ病 | SMQ：うつ病（自殺／自傷を除く） |
| | 不安障害 | HLT：パニック発作および障害、恐怖症状および恐怖症障害（社交恐怖症を含む）、不安症状 a)、不安障害 NEC に含まれる各 PT b) |
| 胃食道逆流性疾患 | | SMQ：消化管の非特異的炎症および機能障害 |
| 片頭痛 | | PT：片頭痛 |
| 高血圧 | | SMQ：高血圧 |
| 糖尿病 | | SMQ：高血糖／糖尿病の発症 |
| 甲状腺機能亢進症 | | SMQ：甲状腺機能亢進症 |
| 喘息 | | SMQ：喘息／気管支痙攣 |

MedDRA/J ver.26.1
a)：PT のアカシジア、アクティベーション症候群は除く
b)：該当する PT は付録 表 2.7.4-付録-2 に示す

### (1) 併存疾患及び精神疾患

長期投与（302 試験）の併存疾患及び精神疾患の有無別有害事象の発現状況を表 2.7.4-58 に示す。

#### 1）併存疾患

26 週間投与では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 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 38.0%及び 10 mg 群 48.4%、以下同順）、併存疾患を有する被験者では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった（49.2 及び 45.9%）。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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛の発現割合は、傾眠では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（併存疾患なし：5.0 及び 13.1%、併存疾患あり：4.8 及び 9.8%）。上咽頭炎では併存疾患のない被験者では両群間で大きな差は認められず（8.3 及び 5.7%）、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（9.5 及び 3.3%）。頭痛では併存疾患の有無別のいずれも 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった（併存疾患なし：6.6 及び 3.3%、併存疾患あり：4.8 及び 0%）。また、群ごとの発現割合は、傾眠、上咽頭炎及び頭痛のいずれも両群とも併存疾患の有無別で大きな差は認められなかった。

その他の有害事象の発現割合は、併存疾患のない被験者では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。併存疾患を有する被験者では悪夢で 5 mg 群より 10 mg 群で高かったが（0 及び 8.2%）、その他の事象では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。また、群ごとの発現割合は、5 mg 群では併存疾患の有無別で大きな差は認められず、10 mg 群では悪夢で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かったが（併存疾患なし 0.8%及び併存疾患あり 8.2%）、その他の事象では併存疾患の有無別で大きな差は認められなかった。

52 週間投与では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 群より 10 mg 群で高く（5 mg 群 45.5%及び 10 mg 群 51.6%、以下同順）、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（60.3 及び 52.5%）。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。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛の発現割合は、傾眠では併存疾患のない被験者では 5 mg 群より 10 mg 群で高く（5.0 及び 13.1%）、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（6.3 及び 9.8%）。上咽頭炎及び頭痛では併存疾患の有無別のいずれも 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった（上咽頭炎：併存疾患なし 9.9 及び 8.2%、併存疾患あり 12.7 及び 8.2%、頭痛：併存疾患なし 6.6 及び 3.3%、併存疾患あり 4.8 及び 0%）。また、群ごとの発現割合は、傾眠、上咽頭炎及び頭痛のいずれも両群とも併存疾患の有無別で大きな差は認められなかった。

その他の有害事象の発現割合は、併存疾患のない被験者では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。併存疾患を有する被験者ではコロナウイルス感染（1.6 及び 6.6%）及び悪夢（0

及び 8.2%）で 5 mg 群より 10 mg 群で高かったが、その他の事象では 5 及び 10 mg 群で大きな差は認められなかった。また、群ごとの発現割合は、5 mg 群では併存疾患の有無別で大きな差は認められず、10 mg 群ではコロナウイルス感染及び悪夢で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かったが（コロナウイルス感染：併存疾患なし 0.8%及び併存疾患あり 6.6%、悪夢：併存疾患なし 0.8%及び併存疾患あり 8.2%）、その他の事象では併存疾患の有無別で大きな差は認められなかった。

**2）精神疾患**

26 週間投与では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%及び 10 mg 群 27.3%であった。併存疾患のない被験者の有害事象の発現割合に比べて低い傾向であった（併存疾患なし：5 mg 群 38.0%及び 10 mg 群 48.4%）。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った。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛について、傾眠及び頭痛は精神疾患を有する被験者で発現せず、上咽頭炎は 5 mg 群で 1 例発現したのみであった。

なお、その他の有害事象では、精神疾患を有する被験者では 5 mg 群で膀胱炎及び扁桃炎が各 1 例、10 mg 群で悪夢 2 例及び挫傷 1 例が認められたのみであった。いずれの事象も併存疾患なしの被験者でも発現していた。

52 週間投与では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%及び 10 mg 群 45.5%であった。併存疾患のない被験者の有害事象の発現割合に比べて 5 mg 群では高く、10 mg 群では低かった（併存疾患なし：5 mg 群 45.5%及び 10 mg 群 51.6%）。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った。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの群で 5%以上）である傾眠、上咽頭炎及び頭痛について、傾眠は 5 mg 群で 1 例発現したのみであり、上咽頭炎は 5 mg 群で 1 例及び 10 mg 群で 2 例発現したのみであった。頭痛は精神疾患を有する被験者で発現しなかった。

なお、その他の有害事象では、精神疾患を有する被験者では 5 mg 群で発熱、膀胱炎、咽頭炎及び扁桃炎が各 1 例、10 mg 群で悪夢 2 例、コロナウイルス感染及び挫傷各 1 例が認められたのみであった。咽頭炎及び扁桃炎を除いて、いずれの事象も併存疾患なしの被験者でも発現していた。

表 2.7.4-58　併存疾患及び精神疾患の有無別有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

| | 併存疾患なし | | 併存疾患あり | | 精神疾患あり | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **群** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **26 週時** | | | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **121** | **122** | **63** | **61** | **9** | **11** |
| **有害事象** | **46 (38.0)** | **59 (48.4)** | **31 (49.2)** | **28 (45.9)** | **3 (33.3)** | **3 (27.3)** |
| **PT** | | | | | | |
| 回転性めまい | | 2 (1.6) | | | | |
| 腹痛 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (1.6) | | | |
| 便秘 | | | | 2 (3.3) | | |
| 齲歯 | 2 (1.7) | | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 下痢 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | | | |
| 悪心 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 口内炎 | | 1 (0.8) | 2 (3.2) | | | |
| 倦怠感 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 3 (4.8) | | | |
| 発熱 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | | | |
| 口渇 | | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | |
| ワクチン接種部位疼痛 | | 2 (1.6) | | 3 (4.9) | | |
| 季節性アレルギー | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 気管支炎 | | | 2 (3.2) | | | |
| 膀胱炎 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (1.6) | 3 (4.9) | 1 (11.1) | |
| インフルエンザ | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 上咽頭炎 | 10 (8.3) | 7 (5.7) | 6 (9.5) | 2 (3.3) | 1 (11.1) | |
| 咽頭炎 | | | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | | |
| 扁桃炎 | | | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (11.1) | |
| 上気道感染 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| コロナウイルス感染 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 細菌性外陰膣炎 | 1 (0.8) | | | 1 (1.6) | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 2 (1.7) | 5 (4.1) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 免疫反応 | 5 (4.1) | 1 (0.8) | 2 (3.2) | | | |
| 挫傷 | 1 (0.8) | 5 (4.1) | | 1 (1.6) | | 1 (9.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 (1.7) | | | 1 (1.6) | | |
| 血中尿酸増加 | 3 (2.5) | | | 1 (1.6) | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 白血球数減少 | 2 (1.7) | | | | | |
| 背部痛 | | 2 (1.6) | | | | |
| 弾発指 | | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | |
| 浮動性めまい | | 2 (1.6) | 1 (1.6) | | | |
| 頭痛 | 8 (6.6) | 4 (3.3) | 3 (4.8) | | | |
| 感覚鈍麻 | | | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 睡眠時麻痺 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 傾眠 | 6 (5.0) | 16 (13.1) | 3 (4.8) | 6 (9.8) | | |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | | | | |
| 悪夢 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | | 5 (8.2) | | 2 (18.2) |
| 咳嗽 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | | | |
| ざ瘡 | 1 (0.8) | | 2 (3.2) | | | |

表 2.7.4-58　併存疾患及び精神疾患の有無別有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

（続き）

| | 併存疾患なし | | 併存疾患あり | | 精神疾患あり | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **群** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **52 週時** | | | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **121** | **122** | **63** | **61** | **9** | **11** |
| **有害事象** | **55 (45.5)** | **63 (51.6)** | **38 (60.3)** | **32 (52.5)** | **5 (55.6)** | **5 (45.5)** |
| **PT** | | | | | | |
| 回転性めまい | | 2 (1.6) | | | | |
| 腹痛 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (1.6) | | | |
| 便秘 | | | | 2 (3.3) | | |
| 齲歯 | 2 (1.7) | | 2 (3.2) | 1 (1.6) | | |
| 下痢 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | | | |
| 悪心 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 口内炎 | | 1 (0.8) | 2 (3.2) | | | |
| 倦怠感 | 2 (1.7) | 3 (2.5) | 3 (4.8) | | | |
| 発熱 | 1 (0.8) | 3 (2.5) | 1 (1.6) | | 1 (11.1) | |
| 口渇 | | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | |
| ワクチン接種部位疼痛 | | 2 (1.6) | | 3 (4.9) | | |
| 季節性アレルギー | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 気管支炎 | | 1 (0.8) | 2 (3.2) | | | |
| 膀胱炎 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (1.6) | 3 (4.9) | 1 (11.1) | |
| 帯状疱疹 | | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | |
| インフルエンザ | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 2 (3.2) | | | |
| 上咽頭炎 | 12 (9.9) | 10 (8.2) | 8 (12.7) | 5 (8.2) | 1 (11.1) | 2 (18.2) |
| 咽頭炎 | | | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 1 (11.1) | |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.8) | | 2 (3.2) | | | |
| 扁桃炎 | | | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (11.1) | |
| 上気道感染 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| コロナウイルス感染 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 4 (6.6) | | 1 (9.1) |
| 細菌性外陰腟炎 | 1 (0.8) | | | 1 (1.6) | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (2.5) | 6 (4.9) | 1 (1.6) | 2 (3.3) | | |
| 足骨折 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 免疫反応 | 6 (5.0) | 1 (0.8) | 2 (3.2) | | | |
| 挫傷 | 1 (0.8) | 5 (4.1) | | 1 (1.6) | | 1 (9.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (2.5) | | | 2 (3.3) | | |
| 血中尿酸増加 | 3 (2.5) | | | 1 (1.6) | | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 白血球数減少 | 2 (1.7) | | | | | |
| 白血球数増加 | 2 (1.7) | | | | | |
| 尿潜血 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | | | |
| 関節痛 | 2 (1.7) | | 1 (1.6) | | | |
| 背部痛 | | 2 (1.6) | 1 (1.6) | | | |
| 筋痙縮 | 2 (1.7) | | | | | |
| 関節周囲炎 | | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | |
| 弾発指 | | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | | |

表 2.7.4-58　併存疾患及び精神疾患の有無別有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

| | 併存疾患なし | | 併存疾患あり | | 精神疾患あり | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **群** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** | **5 mg** | **10 mg** |
| **52 週時** | | | | | | |
| **安全性解析対象例数** | **121** | **122** | **63** | **61** | **9** | **11** |
| **有害事象** | **55 (45.5)** | **63 (51.6)** | **38 (60.3)** | **32 (52.5)** | **5 (55.6)** | **5 (45.5)** |
| **PT** | | | | | | |
| 浮動性めまい | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (1.6) | | | |
| 頭痛 | 8 (6.6) | 4 (3.3) | 3 (4.8) | | | |
| 感覚鈍麻 | | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 睡眠時麻痺 | 1 (0.8) | | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 傾眠 | 6 (5.0) | 16 (13.1) | 4 (6.3) | 6 (9.8) | 1 (11.1) | |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | | | | |
| 悪夢 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | | 5 (8.2) | | 2 (18.2) |
| 咳嗽 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | | |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | | | | |
| ざ瘡 | 1 (0.8) | | 2 (3.2) | | | |
| 蕁麻疹 | 2 (1.7) | | | | | |
| 高血圧 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | | | | |

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
本剤群で合計 2 例以上に発現した PT を表示
（引用元：統合解析①中間／最終 Table 4.3.1-5-25、Table 4.3.1-5-26、Table 4.3.1-5-30）

### 2.7.4.5.1.5　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確認するため、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プラセボ対照クロスオーバーでプラセボ又は本剤 10 mg を単回経口投与後、終夜 PSG を用いて呼吸機能への影響を確認した。

終夜 PSG による AHI のプラセボ群との差の点推定値（90%信頼区間、以下同様）は 1.15（-0.36～2.65）であった。90%信頼区間の上限が閾値として設定した 5 未満であったことから、本剤 10 mg 投与による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（総括報告書 表 11-5）。

終夜 PSG による TST 中の $SpO_2$ のプラセボ群との差の点推定値は、0.11（-0.07～0.28）であり、90%信頼区間が 0 を含んでいた。本剤 10 mg 投与が終夜 PSG による TST 中の $SpO_2$ に及ぼす影響はプラセボと同程度であった（総括報告書 表 11-6）。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.7%（3/45 例）及び 10 mg 群 4.4%（2/45 例）と低かった（総括報告書 表 12-2）。本剤群で発現した有害事象は、いずれも軽度であり、副作用、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。203 及び 301 試験の統合解析並びに 302 試験で最も発現割合の高かった有害事象の傾眠は、本試験では認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.6 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした 303 試験では、軽度及び中等度肝機能障害に分類された被験者又は正常肝機能被験者に本剤 5 mg を単回経口投与し、本剤の薬物動態及び安全性を検討した。薬物動態の詳細は 2.7.2.2.2.2(2)項に示す。

正常肝機能被験者、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（以下同順、総括報告書 表 12-2）。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（総括報告書 表 12-3）。いずれの事象も重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

#### 2.7.4.5.1.7 人種

US101 試験での被験者の主な人種は、Part A（単回投与）で白人（9 例、56.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（4 例、25.0%）であり、アジア人は 2 例（12.5%）のみであった（総括報告書 Table 10-3）。Part B（7 日間反復投与）では主に黒人又はアフリカ系アメリカ人（7 例、58.3%）、白人（3 例、25.0%）であり、アジア人は含まれなかった（総括報告書 Table 10-4）。

Part A（単回投与）で最もよくみられた有害事象は、本剤群（10 又は 30 mg 群）では傾眠（10 例、83.3%）であり、プラセボ群では有害事象が発現しなかった（総括報告書 Table 14.3.1.2.1）。Part B（7 日間反復投与）で発現した有害事象はいずれの事象も各 1 例のみであり、そのうち副作用と判断された有害事象は傾眠（本剤 20 mg 群）及び頭痛（プラセボ群）各 1 例のみであった（総括報告書 Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.3.2）。

US101 試験では被験者数が少ないため、日本人を対象とした試験と臨床的に意味のある比較をするには限界があるが、外国健康成人を対象とした試験の安全性プロファイルに大きな問題はなかった。

### 2.7.4.5.2 外因性要因

#### 2.7.4.5.2.1 食事の影響

健康成人を対象とした 101 及び 304 試験で本剤 10 mg を単回経口投与（絶食下及び食後）し、薬物動態及び安全性に及ぼす食事（規定食）の影響を検討した。また、304 試験ではクロスオーバーで実施した。薬物動態の結果の詳細は 2.7.1.2.2 項に示す。

101 試験では、発現した有害事象の例数は絶食下及び食後投与のいずれも同一であった（いずれも 1/6 例）（総括報告書 表 12-1）。発現した有害事象は絶食下投与で失神寸前の状態 1 例及び食後投与で胃腸炎 1 例であり、重症度はいずれも軽度で、転帰は回復であった（総括報告書 16.2.7 項）。

304 試験では、発現した有害事象の例数は絶食下及び食後投与のいずれも同一であった（いずれも 5/12 例）（総括報告書 表 12-2）。発現した有害事象は、いずれも傾眠であり、重症度はいずれも軽度で、転帰は回復であった。

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

#### 2.7.4.5.3.1 CYP3A 阻害薬

非臨床薬物動態試験の結果から本剤の代謝は主に CYP3A4 が関与することが推察され、本剤と CYP3A 阻害薬との併用により薬物相互作用を受ける可能性が示唆されたため、205 試験では健康成人を対象に強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールと併用投与したときの本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。本剤と CYP3A 阻害薬の併用による薬物動態の詳細は 2.7.2.2.2.3 項に示す。

205 試験で本剤（5 mg）の単独投与時及び本剤（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。

また、長期投与（302 試験）では、強い CYP3A 阻害薬との併用は禁止し、中程度の CYP3A 阻害薬との併用時には本剤の用量を 2.5 mg に減量した。中程度の CYP3A 阻害薬と本剤を併用した被験者は 2 例であり、1 例は 26 週に治験を完了し、1 例は 52 週に治験を完了した。いずれの被験者も治験期間を通して CYP3A 阻害薬を併用していた（総括報告書 Listing 15.2-10b）。発現した有害事象は扁桃炎（因果関係なし）1 例のみであった（総括報告書 Listing 15.4.2-4b）。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る。

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の評価資料及び参考資料とした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妊婦及び授乳婦を治験の対象者から除外した。被験者又は被験者のパートナーが妊娠可能な女性の場合、事前に定めた時期に妊娠検査を実施し、治験期間を通して適切な方法で避妊するように指導した。治験実施計画書に妊娠時の対応を定め、被験者又は被験者のパートナーが妊娠した場合には、同意取得の上、妊娠の転帰に関する追跡調査をすることとした。また、被験者本人が妊娠した場合は被験者及び胎児の安全性確保のため、治験を中止することとした。

被験者本人の妊娠が 207 試験で 1 例、302 試験で 3 例認められた。

- 207 試験（被験者識別番号：[redacted]、2[redacted] 歳、女性）：本剤 10 mg 群に割り付けられた被験者本人の妊娠が、本剤を 8 日間服用した後に妊娠検査で確認され、治験を中止した。本剤投与開始日の妊娠週令は 2 週と 1 日であり、妊娠 41 週時に生児出生した。
- 302 試験（被験者識別番号：[redacted]、4[redacted] 歳、女性）：本剤 5 mg 群に割り付けられた被験者で、来院 5（2022 年 11 月 15 日）に実施した尿妊娠検査で陽性が認められた（本剤を 21 日間服用）。最終月経が 2022 年 10 月 23 日であったため、11 月の月経が来るまで経過観察とし、妊娠が否定できるまで治験薬の服用は中止とした。また、被験者の尿検体を治験とは別に外注検査機関で検査した結果、妊娠初期が疑われた。2022 年 12 月 8 日に産婦人科を受診し、超音波検査で妊娠が確定したが、胎児の心音は確認できなかった。当日に治験を中止した。2022 年 12 月 23 日に再度の超音波検査を実施し、稽留流産が確認された（妊

娠 8 週時）。その後、体調は問題なく回復したことを確認した。本事象は本剤との因果関係なしと治験責任医師に判断された。

- 302 試験（被験者識別番号：[redacted]、3[redacted] 歳、女性）：本剤 5 mg 群に割り付けられた被験者本人の妊娠が、来院 10（2023 年 11 月 11 日）に実施した尿妊娠検査で確認され、当日治験を中止した（本剤を 168 日間服用）。最終月経日は 2023 年 10 月 9 日であった。中止時検査を実施し、被験者本人の体調に問題はなかった。妊娠経過は良好であり、妊娠 38 週時に帝王切開で正常な男児を出産した。
- 302 試験（被験者識別番号：[redacted]、3[redacted] 歳、女性）：本剤 5 mg 群に割り付けられた被験者本人の妊娠が、来院 7（2023 年 6 月 8 日）に実施した尿妊娠検査で確認され、当日に治験を中止した（本剤を 83 日間服用）。最終月経日は 2023 年 4 月 30 日であった。治験参加中の合併症、併用薬、併用療法及び有害事象はなかった。妊娠経過に異常はなく、妊娠 38 週時に経腟分娩で正常な女児を出産した。

非臨床試験の遺伝毒性及び生殖発生毒性試験では、いずれも本剤による毒性は認められなかった（2.6.6.4 及び 2.6.6.6 項）。また、非臨床試験で非絶食下の妊娠 18 日目の Sprague Dawley ラットに[$^{14}$C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したとき、母体及び胎児の組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与後 0.5 時間に最高濃度を示した後、経時的に低下し、投与後 24 時間で定量下限未満となった（2.6.4.4.5 項）。胎児の各組織の放射能濃度は母体血液の 0.222～1.89 倍であり、胎児への放射能の移行が確認された。また、非絶食下の授乳期 Sprague Dawley ラット（分娩後 10 日目）に[$^{14}$C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与（3 mg/kg）したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高濃度を示した後、経時的に低下した（2.6.4.6.3 項）。投与後 0.5～24 時間の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.723～2.42 倍であった。

なお、妊娠及び授乳時の使用に対する本剤の安全性検討のための臨床試験は行っていない。

### 2.7.4.5.5 過量投与

不眠障害患者を対象とした 201、203、301 及び 302 試験で本剤を偶発的に過量投与した被験者が 2 週間投与（301 試験）で 1 例及び長期投与（302 試験）で 2 例認められた。2 週間投与（301 試験）の 10 mg 群 1 例は本剤を昼夜 1 錠ずつ服用した日が 1 日あったが、体調変化は認められず、心電図検査も異常は認められなかったため、治験を継続した。長期投与（302 試験）の 10 mg 群 2 例では偶発的過量投与が認められた。いずれの被験者も治験薬回収時に 2 錠の不足があり、被験者からの聞き取りにより、2 夜で 2 錠ずつ服用した可能性が高いことから治験責任医師が過量投与したと判断した。1 例は過量服用したと思われる翌朝に目が覚め切らず、薬が残っているような気がしたと聴取したが、健康状態に特段の問題は認められず、治験を継続した。1 例は安全性に問題は認められず、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 を超えて本剤を投与した 201 試験の結果を用いて過量投与時の安全性を評価した。本剤 5、10 及び 30 mg の単回投与では用量増加に応じて有害事象の発現割合も増加したが、死亡及びその他の重篤な有害事象並びに中止に至った有害事象

は発現しなかった。本剤 30 mg 群のみで発現した有害事象は、悪夢、無力症、異常感、節足動物刺傷及び横紋筋融解症であり、重症度は中等度の横紋筋融解症を除き、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。また、節足動物刺傷及び横紋筋融解症は本剤との因果関係は否定された。なお、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

### 2.7.4.5.6 薬物乱用

依存性を評価したラット自己投与試験で強化効果は認められなかった（2.6.6.9.6 項）。また、ラット及びイヌでの反復投与毒性試験では、投与期間中に精神依存性を示唆する所見は認められず、回復期に退薬症候を示唆する一般状態及び体重の変化は認められなかった。

不眠障害患者を対象とした 203 及び 302 試験で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、治験薬を 2 週間投与後及びプラセボを 1 週間投与した後又は治験中止時に依存性調査表を用いて依存性を確認した。治療期（2 週時又は終了時）に依存性評価指標で「かなり」と判定された項目は 1 項目のみで 10 mg 群 1 例に認められたが、「非常に」と判定された項目は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-49）。「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 例のみであり、本剤による依存性形成の可能性は低いことが示唆された。

長期投与（302 試験、26 週）では、治験薬を 26 週間投与後及び続いてプラセボを 1 週間投与した後又は治験中止時に依存性調査表を用いて依存性を確認した。終了時又は治療期 1（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なかった。また、「少し」と判定された項目は、終了時は 3 項目のみで各項目 10 mg 群 1 又は 2 例、治療期 1（単盲検）は 2 項目のみで 5 及び 10 mg 群各 1 例とわずかであり、本剤による依存性形成の影響はほとんどないことが示唆された（総括報告書 表 12-7）。

長期投与（302 試験、52 週）では、治験薬を 52 週間投与後及び続いてプラセボを 1 週間投与した後又は治験中止時に依存性調査表を用いて依存性を確認した。終了時又は治療期 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なかった。また、「少し」と判定された項目は、終了時では 4 項目で認められ、治療期 2（単盲検）では認められなかった。終了時の 4 項目中 3 項目は 10 mg 群各 1 例、1 項目は 10 mg 群 2 例とわずかであり、本剤による依存性形成の影響はほとんどないことが示唆された（総括報告書 表 12-7）。

また、2 週間投与（203 及び 301 試験）及び長期投与（302 試験）で 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（2.7.4.2.1.9(2)項）。

これらの結果から、本剤 2.5、5 及び 10 mg を投与したとき、本剤による依存性形成の可能性は低いと考えられた。

### 2.7.4.5.7 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。

#### 2.7.4.5.7.1 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（統合解析①中間 Table 4.5.4.1）。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 群でそれぞれ 3.1、2.1 及び 3.4%であり、2.5 mg 群では認められなかった（統合解析①中間 Table 4.5.4.2）。

長期投与（302 試験、26 週）で 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（総括報告書 Table 15.3-54a）。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（総括報告書 Table 15.3-55a）。

長期投与（302 試験、52 週）で 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（総括報告書 Table 15.3-54b）。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（総括報告書 Table 15.3-55b）。

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（2.7.4.2.1.9(3)項）。

これらの結果から、本剤 2.5、5 及び 10 mg 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。

#### 2.7.4.5.7.2 反跳性不眠

反跳性不眠を評価するために睡眠日誌による sSL、sSE、sTST 及び sWASO の結果を用いた。

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（統合解析①中間 Table 4.5.3.1）。sSL が 5 分を超えて悪化した被験者の割合は、プラセボ群 18.1%、2.5 mg 群 16.3%、5 mg 群 14.6%及び 10 mg 群 24.7%であり（以下同順）、sTST では、それぞれ 23.1、34.9、20.9 及び 32.6%、sWASO では、それぞれ 22.3、18.6、18.8 及び 25.9%であった（統合解析①中間 Table 4.5.3.2-1、Table 4.5.3.2-3、Table 4.5.3.2-4）。sSE が 1%を超えて悪化した被験者の割合は、21.8、25.6、22.6 及び 28.9%であった（統合解析①中間 Table 4.5.3.2-2）。いずれの項目でも、プラセボ群と比べて 2.5、5 及び 10 mg 群に大きな差は認められなかった。

長期投与（302 試験、26 週）では、治療期 1（単盲検）の最初の 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（総括報告書 Table 15.3-49a）。5 分を超えて悪化した被験者の割合は、sSL では 5 mg 群 9.9%及び 10 mg 群 10.4%（以下同順）、sTST では 16.8 及び 11.5%、sWASO では 5.9 及び 12.5%であった（総括報告書 Table 15.3-50a、Table 15.3-52a、Table 15.3-53a）。sSE が 1.0%を超えて悪化した被験者の割合は、8.9 及び 10.4%であった（総括報告書 Table 15.3-51a）。いずれの項目でも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。

長期投与（302 試験、52 週）では、治療期 2（単盲検）の最初の 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（総括報告書 Table 15.3-49b）。5 分を超えて悪化した被験者の割合は、sSL では 5 mg 群 8.6%及び 10 mg 群 16.9%（以下同順）、sTST では 10.3 及び 6.2%、sWASO では 1.7 及び 9.2%であった（総括報告書 Table 15.3-50b、Table 15.3-52b、Table 15.3-53b）。sSE が 1.0%を超えて悪化した被験者の割合は、5.2 及び 7.7%であった（総括報告書 Table 15.3-51b）。いずれの項目でも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。

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（2.7.4.2.1.9(4)項）。

これらの結果から、本剤 2.5、5 及び 10 mg の投与を中止したとき、反跳性不眠を生じるリスクは低いことが示唆された。

### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

#### 2.7.4.5.8.1 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としたプラセボ及び陽性対照 4 期クロスオーバーデザインで、本剤 10 及び 20 mg を就寝前投与した翌朝に DS を用い 60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差（ΔSDLP）を比較することにより評価した。

本剤及びプラセボはそれぞれ 8 日間、ゾピクロン（陽性対照）は 1 及び 8 日目の 2 日間（2～7 日目はプラセボ）投与し、投与 1 及び 8 日目の翌朝（2 及び 9 日目、投与後 9 時間）に DS 評価を実施した。

本剤投与における各群の ΔSDLP［点推定値（90%信頼区間）、以下同様］は、2 及び 9 日目でそれぞれ 10 mg 群で 0.767（-0.633, 2.166）及び-0.422（-1.884, 1.040）cm、20 mg 群で 2.132（0.731, 3.533）及び-0.040（-1.498, 1.417）cm であった。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 $cm^4$未満であり、本剤 10 及び 20 mg の投与翌朝（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。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が認められなかった。また、ゾピクロン群では 2 及び 9 日目でそれぞれ 6.174（4.768, 7.579）及び 5.427（3.951, 6.904）cm であり、ともに 90%信頼区

間の下限が 0 を超えたことから、本試験の分析感度が確認された（表 2.7.4-59）。副次的解析の対称性の解析で、閾値を 9.23 cm（閾値は SDLP 個別値と同様の小数点以下 2 位までの値を用いた）と設定し ΔSDLP の頻度集計を行った。本剤 20 mg 群の 2 日目及びゾピクロン群の 2、9 日目では、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、9 日目及び 20 mg 群の 9 日目では対称性が示された（表 2.7.4-60）。

表 2.7.4-59　60 分間累積 SDLP 及び ΔSDLP（薬力学解析対象集団）（207 試験）

| 群 | 評価時期 | 例数 | 60 分間累積 SDLP | ΔSDLP |
|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値±SD | 点推定値 a)（90%CI） |
| プラセボ | 2 日目 | 55 | 35.751 ± 8.713 | - |
| | 9 日目 | 56 | 35.679 ± 8.710 | - |
| 10 mg | 2 日目 | 56 | 36.569 ± 9.936 | 0.767 (-0.633, 2.166) |
| | 9 日目 | 56 | 35.234 ± 9.044 | -0.422 (-1.884, 1.040) |
| 20 mg | 2 日目 | 57 | 37.742 ± 9.341 | 2.132 (0.731, 3.533) |
| | 9 日目 | 57 | 35.796 ± 8.729 | -0.040 (-1.498, 1.417) |
| ゾピクロン | 2 日目 | 57 | 42.714 ± 10.948 | 6.174 (4.768, 7.579) |
| | 9 日目 | 55 | 41.031 ± 10.968 | 5.427 (3.951, 6.904) |

単位：cm
a)：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-5、表 11-6）

表 2.7.4-60　ΔSDLP の頻度集計及び対称性解析（薬力学解析対象集団）（207 試験）

| 群 | 評価時期 | 例数 | ≦-9.23 | -9.23＜ ＜9.23 | 9.23≦ | 検定 a) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Z 値 | Reject $H_0$ b) |
| 10 mg | 2 日目 | 55 | 1 (1.8) | 50 (90.9) | 4 (7.3) | 1.342 | No |
| | 9 日目 | 56 | 2 (3.6) | 52 (92.9) | 2 (3.6) | 0.000 | No |
| 20 mg | 2 日目 | 54 | 2 (3.7) | 41 (75.9) | 11 (20.4) | 2.496 | Yes |
| | 9 日目 | 56 | 2 (3.6) | 49 (87.5) | 5 (8.9) | 1.134 | No |
| ゾピクロン | 2 日目 | 53 | 0 (0.0) | 36 (67.9) | 17 (32.1) | 4.123 | Yes |
| | 9 日目 | 53 | 0 (0.0) | 42 (79.2) | 11 (20.8) | 3.317 | Yes |

例（%）
a)：一般化符号検定、棄却域＝1.67
b)：$H_0$（帰無仮説）「≦-9.23」のカテゴリーの被験者割合＝「9.23≦」のカテゴリーの被験者割合
（引用元：総括報告書 表 11-7）

### 2.7.4.5.8.2　持ち越し効果

本剤の持ち越し効果を、投与翌朝の平衡機能（重心動揺）、注意の持続力及び覚醒度（PVT）、主観的な眠気（日本語版 KSS）及び持ち越し効果に関連する有害事象により評価した。

#### (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 試験で健康高齢者を対象にプラセボ及び陽性対照 4 期クロスオーバーデザインで本剤 5 及び 10 mg を就寝前単回投与した翌朝（投与後 8 時間）に重心動揺計を用い開眼時の実効値面積を測定した。

開眼時の実効値面積のプラセボ群とゾピクロン（陽性対照）群との差［点推定値（95%信頼区間）、以下同様］は、-0.80（-1.37, -0.24）$cm^2$であり、本試験は分析感度を有することが確認された（p=0.006）。本剤 5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差の点推定値はそれぞれ-0.97（-1.53, -0.40）及び-0.90（-1.46, -0.33）$cm^2$であり、本剤群でゾピクロン群に比べ平衡機能に対する影響が有意に小さいことが確認された（p=0.001 及び 0.003）。5 及び 10 mg 群とプラセボ群との差はそれぞれ-0.16（-0.48, 0.15）及び-0.09（-0.40, 0.22）$cm^2$であり、本剤群でプラセボ群に対して有意差は認められなかった（表 2.7.4-61）。

**表 2.7.4-61　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：総括報告書 表 11-4～6）

### (2)　PVT

本剤投与翌朝の注意の持続力及び覚醒度に与える影響を評価するため、305、102 及び 202 試験で PVT を用い、Lapses を測定した。

305 試験で健康高齢者に本剤 5 及び 10 mg を就寝前単回投与し翌朝の重心動揺評価後（投与後 8 時間）に PVT による評価を行った。Lapses（反応時間が 500 ms 以上の回数）の本剤 5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差［点推定値（95%信頼区間）］はそれぞれ-8.4（-13.5, -3.4）及び-7.7（-12.8, -2.6）回であり、本剤群でゾピクロン群と比べ有意に少なかった（p=0.002 及び p=0.004）（総括報告書 表 11-26）。5 及び 10 mg 群とプラセボ群に有意差は認められなかった（総括報告書 表 11-27）。

102 及び 202 試験で、健康成人及び健康高齢者に本剤を 7 日間反復投与した翌朝（投与後 9 時間）の Lapses（反応時間が 500 ms より大きい回数）は 1 日目に比べ 7 日目の方が少ない傾向が認められ、いずれも本剤群（10～30 mg）でプラセボ群と大きな差は認められなかった（102 試験総括報告書 表 11-10、202 試験総括報告書 表 11-31）。

以上から、本剤は投与翌朝の注意の持続力及び覚醒度に大きな影響を及ぼさなかった。

### (3)　日本語版 KSS

本剤の投与翌日の主観的な眠気を評価するため、日本語版 KSS を用いた。

投与翌朝の評価は、305 試験では重心動揺評価後（投与後 8.5 時間）に、102、202 及び 201 試験では起床時（投与後 9 時間）に、207 試験では DS 評価前（投与後 8.5 時間）に実施した。305 試験で健康高齢者に本剤 5 及び 10 mg を就寝前単回投与したとき、翌朝の KSS スコアに本剤群

とゾピクロン群で有意差はなかった（総括報告書 表 11-29）。5 及び 10 mg 群とプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］はそれぞれ-0.1（-1.0, 0.8）及び 0.9（0.0, 1.8）であり、5 mg 群では有意差は認められず、10 mg 群でプラセボ群に比べ有意に大きかった（p=0.041）（総括報告書 表 11-30）。201 試験で本剤 5、10 及び 30 mg を単回投与した翌朝の KSS スコアは、5 及び 10 mg 群でプラセボ群と比較して大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-21）。本剤を反復投与した 102、202 試験では KSS スコアのベースラインからの変化量に、207 試験では KSS スコアに、本剤群（10～30 mg）及びプラセボ群で大きな差は認められなかった（102 試験総括報告書 表 11-8、202 試験総括報告書 表 11-29、207 試験総括報告書 表 11-18）。

来院時（投与翌日の日中活動時間）の評価は、203、301 及び 302 試験で不眠障害患者を対象に実施した。203 試験で本剤 2.5、5 及び 10 mg を、301 試験で本剤 5 及び 10 mg を 2 週間反復投与した結果、1 週時及び 2 週時いずれの評価時期でも本剤群とプラセボ群で KSS スコアに大きな差は認められなかった（203 試験総括報告書 Table 15.3-41、301 試験総括報告書 Table 15.3-33）。302 試験で 5 及び 10 mg を 52 週間反復投与したとき、KSS スコアの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（総括報告書 Table 15.3-47b）。

**(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、単回投与（201 試験）で異常感が 1 例［30 mg 群 4.2%（1/24 例）］、傾眠 3 例［10 mg 群 4.3%（1/23 例）、30 mg 群 8.3%（2/24 例）］のみであった。2 週間投与（203 及び 301 試験）では異常感が 1 例［10 mg 群 0.4%（1/241 例）］のみ、傾眠は 26 例［プラセボ群 1.7%（4/241 例）、2.5 mg 群 0%（0/44 例）、5 mg 群 4.1%（10/241 例）及び 10 mg 群 5.0%（12/241 例）］であり、傾眠の発現割合はプラセボ群より 5 mg 群及び 10 mg 群でわずかに高かった。長期投与（302 試験、26 週）では異常感 1 例［10 mg 群 0.5%（1/183 例）］のみ、傾眠は 31 例［5 mg 群 4.9%（9/184 例）及び 10 mg 群 12.0%（22/183 例）］であり、発現割合は 5 mg 群より 10 mg 群で高かった。長期投与（302 試験、52 週）では、異常感 1 例［10 mg 群 0.5%（1/183 例）］のみ、傾眠は 32 例［5 mg 群 5.4%（10/184 例）及び 10 mg 群 12.0%（22/183 例）］であり、26 週間投与から傾眠が 5 mg 群で 1 例増加したのみであった。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く、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（2.7.4.2.1.9(1)項）。

これらの結果から、本剤投与翌朝の平衡機能、注意の持続力及び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なかった。本剤投与により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ものの、臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

### 2.7.4.5.8.3 認知機能

**(1) DSST**

本剤を投与した翌日の認知機能への影響を、DSST の正答数で評価した。

投与翌朝の評価は 305 試験で重心動揺評価後（投与後 9 時間）に、102、202 及び 201 試験で起床時（投与後 9 時間）に、207 試験で DS 評価後（投与後 10.5～12 時間）に実施した。305 試験で健康高齢者に本剤 5 及び 10 mg を就寝前単回投与した翌朝の DSST 正答数は、本剤の両群ともゾピクロン群及びプラセボ群との有意差は認められなかった（総括報告書 表 11-17、表 11-18）。201 試験で本剤 5、10 及び 30 mg を単回投与したときの DSST 正答数は、5 及び 10 mg 群でプラセボ群と比較して大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-21）。本剤を反復投与した 102 及び 202 試験では DSST 正答数の投与前からの変化量に、207 試験では正答数に、本剤群（10～30 mg）とプラセボ群で大きな差は認められなかった（102 試験総括報告書 表 11-9、202 試験総括報告書 表 11-30、207 試験総括報告書 表 11-27）。

来院時（投与翌日の日中活動時間）の評価は、203、301 及び 302 試験で不眠障害患者を対象に実施した。203 試験では本剤 2.5、5 及び 10 mg を、301 試験では本剤 5 及び 10 mg を 2 週間反復投与し、1 週目及び 2 週目の来院時に実施した DSST 評価では、いずれの評価時点でも正答数に本剤群とプラセボ群で大きな差は認められなかった（203 試験総括報告書 Table 15.3-42、301 試験総括報告書 Table 15.3-34）。302 試験で 5 及び 10 mg を 52 週間反復投与したとき、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（総括報告書 Table 15.3-48b）。

以上から、本剤投与により認知機能へ臨床上問題となる影響は認められなかった。

**(2) 記憶検査**

本剤を投与した翌朝の記憶機能への影響を確認するため、305、102、202 及び 207 試験で記憶検査を実施した。

305 試験で健康高齢者に本剤 5 及び 10 mg を就寝前単回投与し、重心動揺評価後（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。即時再生正答数（5 回平均）の 5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差［点推定値（95％信頼区間）、以下同様］は、それぞれ 1.9（0.9, 2.8）及び 1.9（1.0, 2.9）であり、本剤群でゾピクロン群に比べ有意に多かった（いずれも $p<0.001$）（総括報告書 表 11-21）。本剤群とプラセボ群に有意差は認められなかった（総括報告書 表 11-23）。投与後 10 時間の遅発再生正答数も即時再生と同様の傾向であり、本剤 5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差はそれぞれ 2.5（1.1, 3.9）及び 2.8（1.3, 4.2）で、本剤群でゾピクロン群に比べ有意に多かった（$p=0.001$ 及び $p<0.001$）（総括報告書 表 11-22）。本剤群とプラセボ群に有意差は認められなかった（総括報告書 表 11-24）。

本剤を反復投与した 102、202 及び 207 試験では即時再生を投与後 12 時間、遅発再生を投与後 13 時間に評価した。即時再生及び遅発再生について 102 及び 202 試験では正答数の投与前からの変化量に、207 試験では正答数に、本剤群（10～30 mg）とプラセボ群で大きな差は認められなかった（102 試験総括報告書 表 11-11、表 11-12、202 試験総括報告書 表 11-32、207 試験総括報告書 表 11-34、表 11-35）。

以上から、本剤投与による記憶機能への影響は認められなかった。

#### 2.7.4.5.9 自殺念慮及び自殺企図

自殺念慮及び自殺企図について C-SSRS を用いて本剤投与による自殺への影響を評価した。

健康成人又は健康高齢者を対象とした 202、205、206、207、209、304、305 及び US101 試験、特別な患者集団を対象とした 208 及び 303 試験、不眠障害患者を対象とした 2 週間投与（203 及び 301 試験）では、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。不眠障害患者を対象とした長期投与（302 試験）では、26 週時に自殺念慮が 1 例で認められた（総括報告書 Table 15.3-57b）。治験分担医師による当該症例への聴取では、来院の数日前に人間関係トラブルがあり、自殺念慮を抱いたが、その場限りで解決したとのことだった。また、聴取時の被験者の様子に切迫性や深刻性はなかったため、治験分担医師は当該事象を有害事象と判断しなかった。なお、不眠障害患者を対象としたいずれの試験でも、自殺念慮又は自殺企図に関する有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9(6)項）。

### 2.7.4.6 市販後データ

本剤は国内及び外国のいずれでも市販されていない。

### 2.7.4.7 参考文献


1 McCrae CS, Lichstein KL. Secondary insomnia: diagnostic challenges and intervention opportunities. Sleep Medicine Reviews. 2001; 5(1): 47-61.

2 Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, et al. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report form the APA/NIMH DSM-IV field trial. Sleep. 1994; 17(7): 630-7.

3 Takeuchi Y, Sano H, Asai Y, Miyazaki M, Iwakura M, Maeda Y. Real-world evidence of the safety and efficacy profile of suvorexant in elderly patients with insomnia: a sub-analysis of the post-marketing drug-use results survey in Japan. Curr Med Res Opin. 2020; 36(3): 465-71.

4 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.

## 2.7.4.8 付録

表 2.7.4-付録-1 ナルコレプシー様症状及び睡眠時随伴症として集計する基本語

| HLT | PT |
|---|---|
| ナルコレプシーおよび関連症状 | カタプレキシー、ナルコレプシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺、睡眠発作、覚醒時幻覚 |
| 睡眠時随伴症 | ねごと、レム睡眠異常、レム睡眠行動障害、夢欠如、夢遊症、悪夢、爆発頭部症候群、異常な夢、睡眠慣性、睡眠時性行為、睡眠時随伴症、睡眠時驚愕、睡眠関連摂食障害、睡眠関連異常事象、錯乱性覚醒 |

MedDRA/J ver.26.1

表 2.7.4-付録-2 不安障害として集計する基本語

| HLT | PT |
|---|---|
| パニック発作および障害 | パニック反応、パニック発作、パニック障害、症状限定パニック発作 |
| 恐怖症状および恐怖症性障害（社交恐怖症を含む） | スピーチ恐怖症、不潔恐怖症、体重増加恐怖、先端恐怖症、動物恐怖、動物恐怖症、嘔吐恐怖症、夜間恐怖、妊娠恐怖、寒冷恐怖症、広場恐怖、広場恐怖症、恐怖、恐怖による活動回避、恐怖回避、恐怖症、恐水病、恐食症、手術恐怖、排尿恐怖症、接触恐怖症、暗夜恐怖症、死の恐怖、死恐怖症、注射恐怖、熱恐怖症、疼痛恐怖症、疾病恐怖、疾病恐怖症、病院恐怖症、眩輝恐怖症、睡眠恐怖症、社交不安障害、社会的恐怖、群集恐怖、群集恐怖症、自己恐怖症、臭気恐怖症、薬物恐怖症、血液恐怖症、行為恐怖、試験恐怖症、転倒の恐怖、運動恐怖症、運転恐怖症、閉所恐怖、閉所恐怖症、雷恐怖症、音恐怖症、飛行機恐怖症、食事および食物恐怖症、食事恐怖、高所恐怖症 |
| 不安症状 a) | ストレス、ワクチン接種ストレス関連反応、不安、予期不安、偽性狭心症、処置に対する不安、激越、神経過敏、終末期不穏、緊張、術後激越 |
| 不安障害 NEC | 不安障害、全般性不安障害、分離不安障害、産後不安、産褥神経症、神経症、身体疾患による不安障害、選択的緘黙症 |

MedDRA/J ver.26.1

a)：PT のアカシジア、アクティベーション症候群は除く

# ボルズィ錠 2.5mg
# ボルズィ錠 5mg
# ボルズィ錠 10mg

## CTD 第 2 部

## 2.7.5 参考文献

大正製薬株式会社

## 2.7.5 参考文献

参考文献は、各セクションの末尾に記載した。