ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.7.6 個々の試験のまとめ

大正製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 16
2.7.6.1 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） 16
2.7.6.1.1 試験方法 16
2.7.6.1.2 結果の要約 18
2.7.6.1.3 結論 23
2.7.6.2 健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（101試験） 24
2.7.6.2.1 試験方法 24
2.7.6.2.2 結果の要約 26
2.7.6.2.3 結論 34
2.7.6.3 健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験（102試験） 35
2.7.6.3.1 試験方法 35
2.7.6.3.2 結果の要約 37
2.7.6.3.3 結論 44
2.7.6.4 健康成人を対象としたマスバランス試験（206試験） 45
2.7.6.4.1 試験方法 45
2.7.6.4.2 結果の要約 47
2.7.6.4.3 結論 53
2.7.6.5 外国健康成人を対象とした薬物動態試験（US101試験） 54
2.7.6.5.1 試験方法 54
2.7.6.5.2 結果の要約 56
2.7.6.5.3 結論 63
2.7.6.6 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） 64
2.7.6.6.1 試験方法 64
2.7.6.6.2 結果の要約 66
2.7.6.6.3 結論 76
2.7.6.7 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（303試験） 77
2.7.6.7.1 試験方法 77
2.7.6.7.2 結果の要約 80
2.7.6.7.3 結論 89
2.7.6.8 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） 90
2.7.6.8.1 試験方法 90
2.7.6.8.2 結果の要約 92
2.7.6.8.3 結論 97
2.7.6.9 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） 99
2.7.6.9.1 試験方法 99
2.7.6.9.2 結果の要約 103
2.7.6.9.3 結論 112

2.7.6.10 健康成人を対象としたQT/QTc評価試験（209試験） 113
2.7.6.10.1 試験方法 113
2.7.6.10.2 結果の要約 117
2.7.6.10.3 結論 127
2.7.6.11 健康高齢者を対象とした持ち越し効果評価試験（305試験） 128
2.7.6.11.1 試験方法 128
2.7.6.11.2 結果の要約 131
2.7.6.11.3 結論 137
2.7.6.12 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） 139
2.7.6.12.1 試験方法 139
2.7.6.12.2 結果の要約 142
2.7.6.12.3 結論 147
2.7.6.13 不眠障害患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（201試験） 148
2.7.6.13.1 試験方法 148
2.7.6.13.2 結果の要約 151
2.7.6.13.3 結論 156
2.7.6.14 不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（203試験） 157
2.7.6.14.1 試験方法 157
2.7.6.14.2 結果の要約 161
2.7.6.14.3 結論 171
2.7.6.15 不眠障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（301試験） 172
2.7.6.15.1 試験方法 172
2.7.6.15.2 結果の要約 175
2.7.6.15.3 結論 187
2.7.6.16 不眠障害患者を対象とした長期投与試験（302試験）（中間解析） 188
2.7.6.16.1 試験方法 188
2.7.6.16.2 結果の要約 191
2.7.6.16.3 結論 203
2.7.6.17 不眠障害患者を対象とした長期投与試験（302試験） 204
2.7.6.17.1 試験方法 204
2.7.6.17.2 結果の要約 207
2.7.6.17.3 結論 220

表

表2.7.6.1-1　試験方法の概要（304試験）..... 16
表2.7.6.1-2　被験者の内訳（304試験）..... 18
表2.7.6.1-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（304試験）..... 19
表2.7.6.1-4　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（304試験）..... 21
表2.7.6.1-5　血漿中M3の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（304試験）..... 21
表2.7.6.1-6　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）（304試験）..... 21
表2.7.6.1-7　有害事象（安全性解析対象集団）（304試験）..... 22
表2.7.6.2-1　試験方法の概要（101試験）..... 24
表2.7.6.2-2　被験者の内訳（101試験）..... 27
表2.7.6.2-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（101試験）..... 27
表2.7.6.2-4　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）..... 29
表2.7.6.2-5　血漿中M1の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（101試験）..... 30
表2.7.6.2-6　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）..... 30
表2.7.6.2-7　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）..... 30
表2.7.6.2-8　血漿中M1の用量比例性（本剤1～30 mg）（薬物動態解析対象集団）（101試験）..... 31
表2.7.6.2-9　血漿中M1の用量比例性（本剤1～10 mg）（薬物動態解析対象集団）（101試験）..... 31
表2.7.6.2-10　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）..... 32
表2.7.6.2-11　有害事象（安全性解析対象集団）（101試験）..... 34
表2.7.6.3-1　試験方法の概要（102試験）..... 35
表2.7.6.3-2　被験者の内訳（102試験）..... 37
表2.7.6.3-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（102試験）..... 38
表2.7.6.3-4　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）（102試験）..... 39
表2.7.6.3-5　血漿中未変化体の累積（薬物動態解析対象集団）（102試験）..... 39
表2.7.6.3-6　血漿中未変化体の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（102試験）..... 40
表2.7.6.3-7　血漿中M1の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（102試験）..... 40
表2.7.6.3-8　血漿中M1の累積（薬物動態解析対象集団）（102試験）..... 41
表2.7.6.3-9　血漿中M1の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（102試験）..... 41
表2.7.6.3-10　有害事象（安全性解析対象集団）（102試験）..... 43

表2.7.6.4-1 試験方法の概要（206試験） 45
表2.7.6.4-2 被験者の内訳（206試験） 47
表2.7.6.4-3 被験者背景（薬物動態解析対象集団）（206試験） 48
表2.7.6.4-4 血漿及び血液中総放射能の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（206試験） 50
表2.7.6.4-5 放射能の薬物動態パラメータの比（血液／血漿）（薬物動態解析対象集団）（206試験） 50
表2.7.6.4-6 有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（206試験） 52
表2.7.6.5-1 試験方法の概要（US101試験） 54
表2.7.6.5-2 被験者の内訳 - Part A（US101試験） 57
表2.7.6.5-3 被験者の内訳 - Part B（US101試験） 57
表2.7.6.5-4 被験者背景 - Part A（安全性解析対象集団）（US101試験） 58
表2.7.6.5-5 被験者背景 - Part B（安全性解析対象集団）（US101試験） 58
表2.7.6.5-6 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（絶食下、薬物動態解析対象集団）（US101試験） 59
表2.7.6.5-7 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）（US101試験） 61
表2.7.6.5-8 血漿中未変化体の累積（薬物動態解析対象集団）（US101試験） 61
表2.7.6.5-9 有害事象（安全性解析対象集団）（US101試験） 62
表2.7.6.6-1 試験方法の概要（202試験） 64
表2.7.6.6-2 被験者の内訳（202試験） 67
表2.7.6.6-3 被験者背景（202試験） 67
表2.7.6.6-4 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）（202試験） 69
表2.7.6.6-5 血漿中未変化体の累積（薬物動態解析対象集団）（202試験） 69
表2.7.6.6-6 血漿中未変化体の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（202試験） 69
表2.7.6.6-7 血漿中M1の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（202試験） 71
表2.7.6.6-8 血漿中M1の累積（薬物動態解析対象集団）（202試験） 71
表2.7.6.6-9 血漿中M1の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（202試験） 71
表2.7.6.6-10 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） 73
表2.7.6.6-11 血漿中M3の累積（薬物動態解析対象集団）（202試験） 73
表2.7.6.6-12 血漿中M3の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（202試験） 73
表2.7.6.6-13 有害事象（安全性解析対象集団）（202試験） 75
表2.7.6.7-1 試験方法の概要（303試験） 77
表2.7.6.7-2 被験者の内訳（303試験） 80
表2.7.6.7-3 被験者背景 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） 81

表2.7.6.7-4 被験者背景 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） 81
表2.7.6.7-5 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） 83
表2.7.6.7-6 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（薬物動態解析集団）（303試験） 84
表2.7.6.7-7 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） 86
表2.7.6.7-8 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） 86
表2.7.6.7-9 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） 87
表2.7.6.7-10 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） 87
表2.7.6.7-11 血漿中未変化体：肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの関係（薬物動態解析対象集団）（303試験） 88
表2.7.6.7-12 血漿中M3：肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの関係（薬物動態解析対象集団）（303試験） 88
表2.7.6.7-13 有害事象（安全性解析対象集団）（303試験） 89
表2.7.6.8-1 試験方法の概要（205試験） 90
表2.7.6.8-2 被験者の内訳（205試験） 93
表2.7.6.8-3 被験者背景（薬物動態解析対象集団）（205試験） 93
表2.7.6.8-4 血漿中未変化体薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（205試験） 94
表2.7.6.8-5 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ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） 95
表2.7.6.8-6 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） 96
表2.7.6.8-7 血漿中M3の薬物動態パラメータ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） 97
表2.7.6.9-1 試験方法の概要（207試験） 99
表2.7.6.9-2 被験者の内訳（207試験） 103
表2.7.6.9-3 被験者背景（薬力学解析対象集団）（207試験） 104
表2.7.6.9-4 60分間累積SDLPのプラセボ群との差（薬力学解析対象集団）（207試験） 105
表2.7.6.9-5 60分間累積SDLPのプラセボ群との差の頻度集計及び対称性の解析（薬力学解析対象集団）（207試験） 105
表2.7.6.9-6 血漿中未変化体及びM3濃度（薬物動態解析対象集団）（207試験） 108
表2.7.6.9-7 血漿中未変化体濃度と60分間累積SDLPの本剤群とプラセボ群との差の回帰分析（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（207試験） 108
表2.7.6.9-8 有害事象（安全性解析対象集団）（207試験） 110

表2.7.6.10-1 試験方法の概要（209試験） 113
表2.7.6.10-2 割付表に基づく被験者の内訳（209試験） 117
表2.7.6.10-3 薬物動態解析対象集団の内訳（209試験） 117
表2.7.6.10-4 薬力学解析対象集団の内訳（209試験） 118
表2.7.6.10-5 被験者背景（薬力学解析対象集団）（209試験） 118
表2.7.6.10-6 Holter心電図検査のΔΔQTcF（本剤10 mg）（薬力学解析対象集団）（209試験） 119
表2.7.6.10-7 Holter心電図検査のΔΔQTcF（本剤30 mg）（薬力学解析対象集団）（209試験） 119
表2.7.6.10-8 Holter心電図検査のΔΔQTcF（モキシフロキサシン）（薬力学解析対象集団）（209試験） 119
表2.7.6.10-9 Holter心電図検査のQT間隔（モキシフロキサシン）（薬力学解析対象集団）（209試験） 120
表2.7.6.10-10 血漿中未変化体、M3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） 122
表2.7.6.10-11 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） 124
表2.7.6.10-12 有害事象（安全性解析対象集団）（209試験） 126
表2.7.6.11-1 試験方法の概要（305試験） 128
表2.7.6.11-2 被験者の内訳（305試験） 132
表2.7.6.11-3 被験者背景（薬力学解析対象集団）（305試験） 132
表2.7.6.11-4 開眼時の実効値面積（薬力学解析対象集団）（305試験） 133
表2.7.6.11-5 血漿中未変化体及びM3濃度（薬物動態解析対象集団）（305試験） 135
表2.7.6.11-6 血漿中未変化体濃度と薬力学パラメータのプラセボ群との差の回帰分析（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（305試験） 135
表2.7.6.11-7 有害事象（安全性解析対象集団）（305試験） 137
表2.7.6.12-1 試験方法の概要（208試験） 139
表2.7.6.12-2 被験者の内訳（208試験） 142
表2.7.6.12-3 被験者背景（薬力学解析対象集団）（208試験） 143
表2.7.6.12-4 終夜PSGによるAHIの要約（薬力学解析対象集団）（208試験） 144
表2.7.6.12-5 終夜PSGによるTST中のSpO2（薬力学解析対象集団）（208試験） 144
表2.7.6.12-6 有害事象（安全性解析対象集団）（208試験） 146
表2.7.6.13-1 試験方法の概要（201試験） 148
表2.7.6.13-2 被験者の内訳（201試験） 152
表2.7.6.13-3 被験者背景（FAS）（201試験） 152
表2.7.6.13-4 終夜PSGによるLPS（FAS）（201試験） 153
表2.7.6.13-5 終夜PSGによるWASO（FAS）（201試験） 153
表2.7.6.13-6 有害事象（安全性解析対象集団）（201試験） 155

表2.7.6.14-1 試験方法の概要（203試験） 157
表2.7.6.14-2 被験者の内訳（203試験） 162
表2.7.6.14-3 被験者背景（FAS）（203試験） 163
表2.7.6.14-4 睡眠日誌によるsSL（FAS）（203試験） 164
表2.7.6.14-5 睡眠日誌によるsTST（FAS）（203試験） 165
表2.7.6.14-6 睡眠日誌によるsWASO（FAS）（203試験） 166
表2.7.6.14-7 有害事象（安全性解析対象集団）（203試験） 168
表2.7.6.15-1 試験方法の概要（301試験） 172
表2.7.6.15-2 被験者の内訳（301試験） 175
表2.7.6.15-3 被験者背景（FAS）（301試験） 176
表2.7.6.15-4 睡眠日誌によるsSL（FAS）（301試験） 177
表2.7.6.15-5 睡眠日誌によるsSE（FAS）（301試験） 178
表2.7.6.15-6 睡眠日誌によるsTST（FAS）（301試験） 179
表2.7.6.15-7 睡眠日誌によるsWASO（FAS）（301試験） 179
表2.7.6.15-8 睡眠日誌によるsNAW（FAS）（301試験） 180
表2.7.6.15-9 有害事象（安全性解析対象集団）（301試験） 183
表2.7.6.16-1 試験方法の概要（302試験） 188
表2.7.6.16-2 被験者の内訳（302試験） 192
表2.7.6.16-3 被験者背景（安全性解析対象集団）（302試験） 192
表2.7.6.16-4 睡眠日誌によるsSL（FAS）（302試験） 194
表2.7.6.16-5 睡眠日誌によるsSE（FAS）（302試験） 194
表2.7.6.16-6 有害事象（安全性解析対象集団）（302試験） 197
表2.7.6.17-1 試験方法の概要（302試験） 204
表2.7.6.17-2 被験者の内訳（302試験） 208
表2.7.6.17-3 被験者背景（安全性解析対象集団）（302試験） 208
表2.7.6.17-4 睡眠日誌によるsSL（FAS）（302試験） 210
表2.7.6.17-5 睡眠日誌によるsSE（FAS）（302試験） 211
表2.7.6.17-6 有害事象（安全性解析対象集団）（302試験） 214

図

図2.7.6.1-1　治験デザイン（304試験）..... 18
図2.7.6.1-2　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（304試験）..... 19
図2.7.6.1-3　血漿中M3濃度推移（薬物動態解析対象集団）（304試験）..... 20
図2.7.6.2-1　治験デザイン（101試験）..... 26
図2.7.6.2-2　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）..... 28
図2.7.6.2-3　血漿中M1濃度推移（絶食下、薬物動態解析対象集団）（101試験）..... 29
図2.7.6.2-4　絶食下及び食後単回投与時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）..... 32
図2.7.6.3-1　治験デザイン（102試験）..... 37
図2.7.6.3-2　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（102試験）..... 39
図2.7.6.3-3　血漿中M1濃度推移（薬物動態解析対象集団）（102試験）..... 40
図2.7.6.4-1　治験デザイン（206試験）..... 47
図2.7.6.4-2　尿及び糞中の累積放射能排泄率の推移（薬物動態解析対象集団）（206試験）..... 49
図2.7.6.4-3　血漿及び血液中総放射能濃度推移（薬物動態解析対象集団）（206試験）..... 50
図2.7.6.4-4　血漿中総放射能、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）..... 51
図2.7.6.5-1　血漿中未変化体濃度推移（絶食下、薬物動態解析対象集団）（US101試験）..... 59
図2.7.6.5-2　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（US101試験）..... 60
図2.7.6.6-1　治験デザイン（202試験）..... 66
図2.7.6.6-2　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（202試験）..... 68
図2.7.6.6-3　血漿中M1濃度推移（薬物動態解析対象集団）（202試験）..... 70
図2.7.6.6-4　血漿中M3濃度推移（薬物動態解析対象集団）（202試験）..... 72
図2.7.6.7-1　治験デザイン（303試験）..... 79
図2.7.6.7-2　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）..... 82
図2.7.6.7-3　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）..... 83
図2.7.6.7-4　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）..... 85
図2.7.6.7-5　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）..... 85
図2.7.6.8-1　治験デザイン（205試験）..... 92
図2.7.6.8-2　血漿中未変化体濃度推移［単回投与時（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）..... 94
図2.7.6.8-3　血漿中M3濃度推移［単回投与時（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）..... 96

図2.7.6.9-1 治験デザイン（207試験） 103
図2.7.6.9-2 60分間累積SDLPのプラセボ群との差（薬力学解析対象集団）（207試験） 106
図2.7.6.9-3 血漿中未変化体濃度と60分間累積SDLPの本剤群とプラセボ群との差の回帰分析（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（207試験） 109
図2.7.6.10-1 治験デザイン（209試験） 116
図2.7.6.10-2 日本語版KSSスコアの変化（薬力学解析対象集団）（209試験） 121
図2.7.6.10-3 血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（209試験） 122
図2.7.6.10-4 血漿中M3濃度推移（薬物動態解析対象集団）（209試験） 123
図2.7.6.10-5 血漿中モキシフロキサシン濃度推移（薬物動態解析対象集団）（209試験） ... 123
図2.7.6.10-6 ΔΔQTcFと血漿中未変化体濃度の散布図（10及び30 mg）（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209試験） 124
図2.7.6.10-7 ΔΔQTcFと血漿中モキシフロキサシン濃度の散布図（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209試験） 125
図2.7.6.11-1 治験デザイン（305試験） 131
図2.7.6.11-2 血漿中未変化体濃度と実効値面積（開眼時）のプラセボ群との差の回帰分析（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（305試験） 136
図2.7.6.12-1 治験デザイン（208試験） 142
図2.7.6.13-1 治験デザイン（201試験） 151
図2.7.6.14-1 治験デザイン（203試験） 161
図2.7.6.15-1 治験デザイン（301試験） 175
図2.7.6.16-1 治験デザイン（302試験） 191
図2.7.6.17-1 治験デザイン（302試験） 207

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
AHI	apnea hypopnea Index	無呼吸低呼吸指数
AUC	area under the plasma concentration-time curve/ area under the blood concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積／血液中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(unbound)}$	$AUC_{0-\infty}$ 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_{τ}	AUC during a dosing interval (τ)	投与後 0 時間から投与間隔時間までの AUC
BAI	Beck Anxiety Inventory	ベック不安質問票
BBS	Berg Balance Scale	バーグバランススケール
BDI	Beck Depression Inventory	ベック抑うつ質問票
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 $(m)^2$］
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	ベンゾジアゼピン退薬症候質問票
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement	医師の改善度の印象
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity	医師の重症度の印象
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
$CL_{(unbound)}/F$	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
$C_{max\ (unbound)}$	C_{max} adjusted by unbound fraction	非結合型 C_{max}
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
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
DSST	Digit Symbol Substitution Test	数字符号置換検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FIRST	Ford Insomnia Response to Stress Test	フォードストレス反応性不眠検査
FSS	Fatigue Severity Scale	疲労重症度スケール
f_u	plasma unbound fraction	血漿非結合型分率
GTS	getting to sleep	寝つき
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ILC	inappropriate line crossing	車体がレーンをまたいだ回数の総和
ISI	Insomnia Severity Index	不眠重症度質問票
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
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
MAR	missing at random	－

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）
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
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PLMSArI	periodic limb movement of sleep arousal index	覚醒反応を伴う周期性四肢運動指数
POMS	profile of mood states	気分プロフィール検査
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
PVT	psychomotor vigilance task	－
QOS	quality of sleep	睡眠の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction method	Fridericia 補正法で補正した QT 間隔
REM	rapid eye movement	急速眼球運動
RL	REM latency	レム睡眠潜時
RT	reaction time	反応時間
SD	standard deviation	標準偏差
SDLP	standard deviation of lateral position	車線からのずれの標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale	シーハン障害尺度
SE	sleep efficiency	睡眠効率
SF-12	Short-Form 12-item health survey	12 問短答式健康調査票
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
sNAW	subjective number of awakenings	主観的評価による中途覚醒回数
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
STOP-Bang	the snoring, tiredness, observed apnea, high blood pressure, BMI, age, neck circumference, and male gender	閉塞性睡眠時無呼吸症候群のリスク評価
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
TdP	torsade de pointes	－
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
TMD	total mood disturbance	総合的気分状態
TST	total sleep time	総睡眠時間
UN	unstructured	無構造
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	最終相に基づく見かけの分布容積
WASO	wake time after sleep onset	中途覚醒時間
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 305 試験：刺激提示後の反応時間が 500 ms 以上であった回数
Lapse squares root transform	Lapses（L）を用いて、$\sqrt{L}+\sqrt{L+1}$を算出する。
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、M12、M16、M17	ボルノレキサントの代謝物
Mean 1/RT	1 度の検査において、刺激呈示後の反応時間が 0.1 秒以上の呈示番号を対象とし、各反応時間の逆数を算出する。その後、逆数の平均を算出する。
Mean fastest 10% 1/RT	1 度の検査において、刺激呈示後の反応時間が 0.1 秒以上であった回数を V とし、$N_{(V)}$を V/10（小数点 1 桁は切り上げ）とする。 刺激呈示後の反応時間が 0.1 秒以上であった呈示番号のうち 1 番反応時間が早い呈示番号から $N_{(V)}$番目に早い呈示番号までの各反応時間について、逆数を算出する。その後、逆数の平均を算出する。
Mean slowest 10% 1/RT	1 度の検査において、刺激呈示後の反応時間が 0.1 秒以上であった回数を V とし、$N_{(V)}$を V/10（小数点 1 桁は切り上げ）とする。 刺激呈示後の反応時間が 0.1 秒以上であった呈示番号のうち 1 番反応時間が遅い呈示番号から $N_{(V)}$番目に遅い呈示番号までの各反応時間について、逆数を算出する。その後、逆数の平均を算出する。
PQ コホート	終夜 PSG を実施するコホート
Q コホート	終夜 PSG を実施しないコホート
ボルノレキサント水和物	本剤の原薬名 濃度及び投与量は、ボルノレキサント（無水物）換算量としている。
ボルノレキサント	原薬の無水物
終了時	治験薬（201、203 及び 301 試験では、治療期の治験薬）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。
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
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。
服薬率	100×投与期間中の服薬回数／規定服薬回数 ただし、服薬率が 100%を超える場合は 100%と取り扱う。

疾患及び有害事象の定義

用語	定義
併存疾患	うつ病［SMQ：うつ病（自殺／自傷を除く）］、不安障害［MedDRA/J 高位語：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、不安障害 NEC に含まれる各 PT］、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（MedDRA/J 基本語：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）
精神疾患	うつ病［SMQ：うつ病（自殺／自傷を除く）］、不安障害［MedDRA/J 高位語：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、不安障害 NEC に含まれる各 PT］
不安障害	MedDRA/J HLT の「パニック発作および障害」に含まれる PT：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
	MedDRA/J HLT の「恐怖症状および恐怖症性障害（社交恐怖症を含む）」に含まれる PT: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
不安障害（続き）	MedDRA/J HLT の「不安症状」に含まれる PT（ただし、アカシジア、アクティベーション症候群を除く）：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
	MedDRA/J HLT の「不安障害 NEC」に含まれる PT：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
持ち越し効果	MedDRA/J PT：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、精神状態変化
依存性	MedDRA/J SMQ：薬物乱用および依存
退薬症候	治療期（単盲検）に発現した有害事象のうち MedDRA/J SMQ：薬剤離脱
反跳性不眠	治療期（単盲検）に発現した有害事象のうち MedDRA/J PT：初期不眠症、中期不眠症、早朝覚醒型不眠症
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 PT：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
自殺念慮及び自殺企図	MedDRA/J SMQ：自殺／自傷
睡眠時随伴症	MedDRA/J HLT の「睡眠時随伴症」に含まれる PT：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

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　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

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（304 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS142-304
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2023 年 2 月 15 日～2023 年 3 月 20 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	日本人健康成人男性を対象に、TS-142（以下、本剤）10 mg を非盲検下で絶食下及び食後に単回投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。
治験方法	本治験は、単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、単回投与試験として実施した。各組の割付け比は 1：1 とした。 下表に示した各投与期の順に従い、本剤 10 mg 1 錠を朝、水 150 mL とともに、各条件下（絶食下、食後）で単回経口投与した。 絶食下投与時は 10 時間以上の絶食後に、食後投与時は朝食開始 30 分後に投与した。 治験デザインを図 2.7.6.1-1 に示す。 【各組の構成】 **組** / **投与期 1** / **投与期 2** A / 絶食下投与 / 食後投与 B / 食後投与 / 絶食下投与
被験者数	計画時：12 例 解析時： 薬物動態解析対象集団：12 例 安全性解析対象集団：12 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・　同意取得時の年齢が 18 歳以上 40 歳未満の日本人男性 ・　スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者
	主な除外基準 ・　呼吸器疾患、心血管疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、血液疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、精神疾患などの、本治験の参加に不適当と考えられる病歴を有する者 ・　これまでに睡眠時随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺念慮、自殺企図の症状が認められた者 ・　Day-1 の C-SSRS で自殺念慮、自殺企図を有する者 ・　アルコール依存症又は薬物依存症の者若しくはそれらの既往を有する者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（304 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>1 錠中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg</td><td>10 mg</td><td>白色～微黄色の素錠</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>TS-142 錠 10 mg 1 錠を朝、絶食下又は食後に単回経口投与した。
絶食下投与では 10 時間以上の絶食後に、150 mL の水とともに経口投与した。食後投与では朝食（規定食）開始 30 分後に、150 mL の水とともに経口投与した。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>単回投与（絶食下及び食後）</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1.　薬物動態
·　血漿中未変化体濃度
·　血漿中 M3 濃度
·　血漿中の薬物動態パラメータ
2.　安全性
·　有害事象／副作用、バイタルサイン（体温、診察室血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
·　C-SSRS</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>1.　薬物動態
薬物動態解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。
·　血漿中薬物濃度について、測定対象、投与条件（絶食下、食後）及び評価時期別に基本統計量を算出した。
·　血漿中薬物動態パラメータについて、測定対象及び投与条件別に基本統計量を算出した。
·　単回投与における食事の影響の検討を行った。
2.　安全性
安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。
·　有害事象及び副作用
投与条件別に頻度集計及び件数を集計した。また、投与条件及び重症度別に頻度集計を行った。
·　臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査及び C-SSRS
計量値データは投与条件別に基本統計量を算出し、計数値データは投与条件別にクロス集計又は頻度集計を行った。
3.　有意水準及び信頼係数
本治験では、検定を実施しなかった。信頼係数は、食事の影響の検討では 90%（両側）とした。</td></tr>
</table>

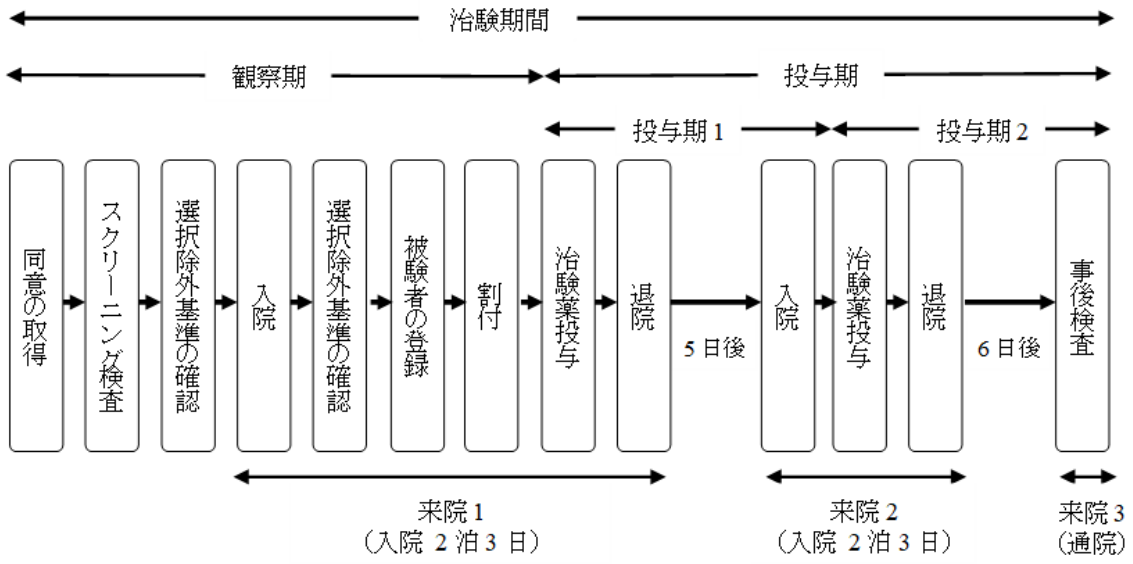


図 2.7.6.1-1　治験デザイン（304 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.1.2　結果の要約

2.7.6.1.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示す。

33 例から治験参加の同意を取得し、そのうち 12 例が無作為に割り付けられた。絶食下投与では 12 例、食後投与では 12 例に治験薬が投与された。絶食下及び食後投与のいずれも中止例はなく、全ての被験者が治験を完了した。薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも全被験者が採用された。治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

表 2.7.6.1-2　被験者の内訳（304 試験）

	絶食下	食後	合計 a)
解析対象例数	12	12	24
治験完了例数	12	12	24
治験中止例数			

単位：例
a)：被験者の延べ人数
（引用元：総括報告書 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.1-3 に示す。

被験者の年齢、体重及び BMI は各組間で類似しており、大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.6.1-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（304 試験）

組	A	B	合計
解析対象例数（例）	**6**	**6**	**12**
年齢（歳）	24.3 ± 4.7	25.5 ± 5.2	24.9 ± 4.7
体重（kg）	65.35 ± 2.79	60.23 ± 5.71	62.79 ± 5.05
BMI	21.75 ± 1.29	20.55 ± 1.44	21.15 ± 1.45

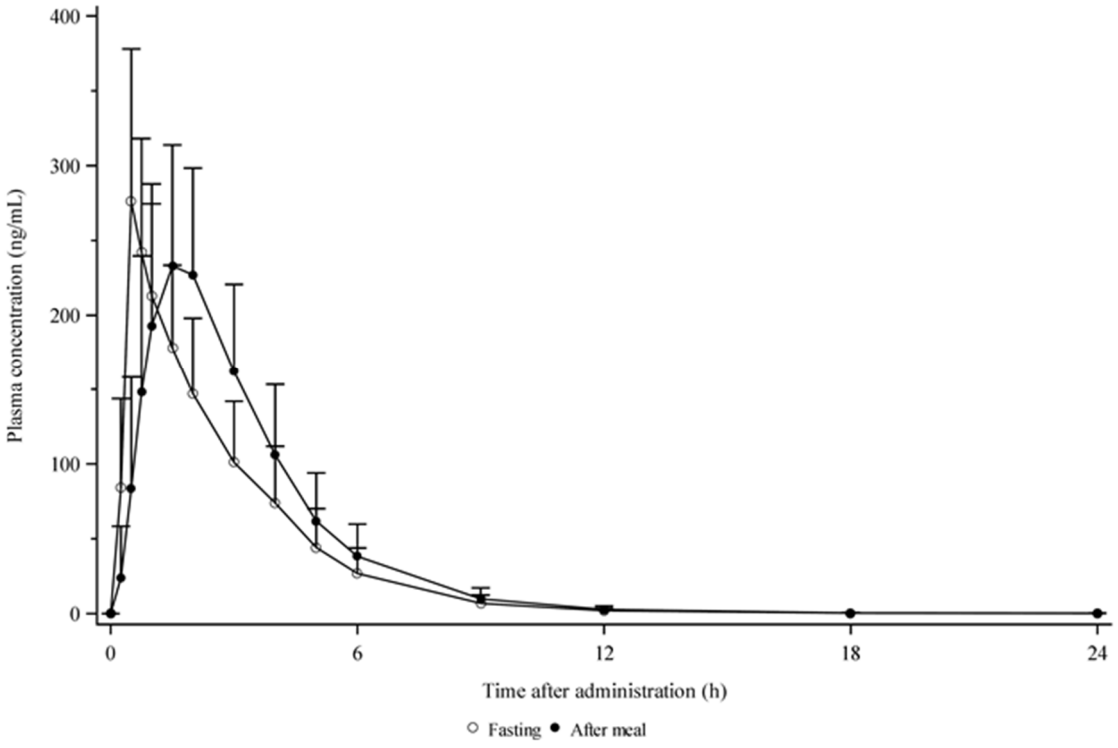
平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-1）

2.7.6.1.2.2　薬物動態の結果

(1)　血漿中濃度

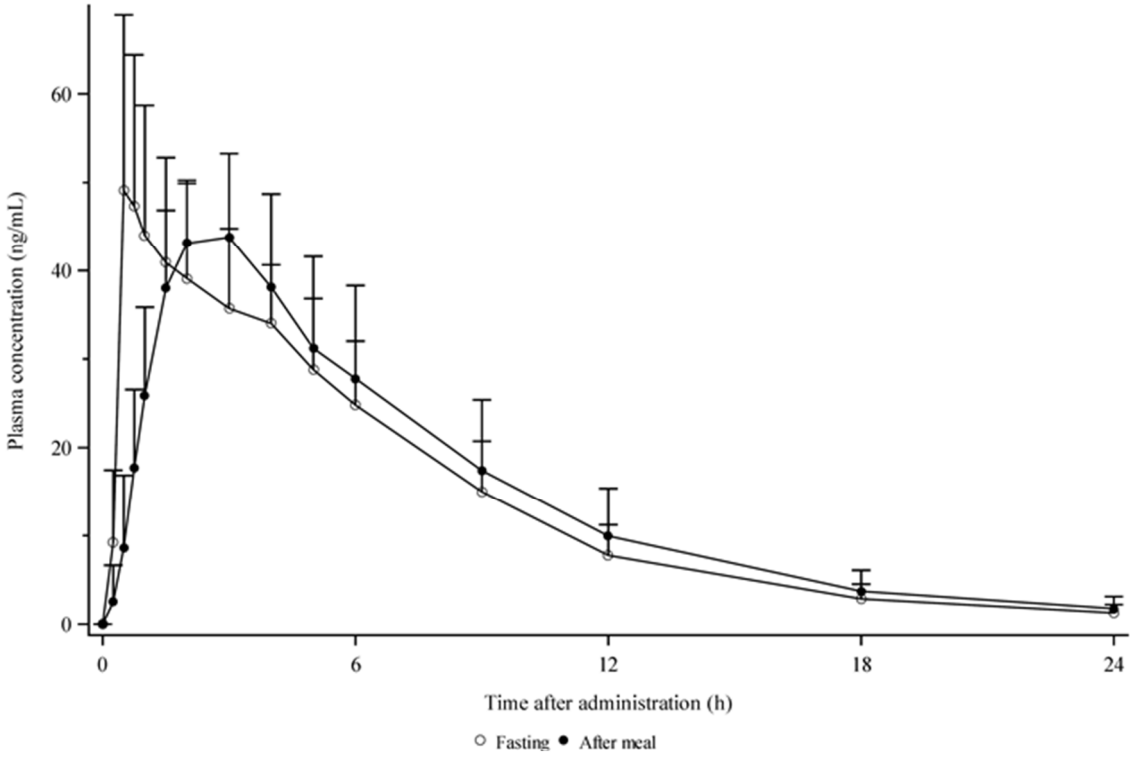
本剤 10 mg を絶食下及び食後投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.1-2、血漿中 M3 濃度推移を図 2.7.6.1-3 に示す。

絶食下及び食後投与のいずれも、血漿中未変化体及び M3 濃度は投与後速やかに上昇し、その後、速やかに低下した。



平均値±SD

図 2.7.6.1-2　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（304 試験）
（引用元：総括報告書 図 11-1）



平均値±SD

図 2.7.6.1-3　血漿中 M3 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（304 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-2）

(2)　薬物動態パラメータ

絶食下及び食後投与について、血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4、血漿中 M3 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 に示す。

血漿中未変化体の絶食下投与における C_{max}（平均値、以下同様）は 279 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はいずれも 720 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は 0.500 時間であり、$t_{1/2}$ は 2.13 時間であった。食後投与では、C_{max} は 255 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はいずれも 851 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は 1.50 時間であり、$t_{1/2}$ は 1.81 時間であった。

絶食下投与と比較して、食後投与の血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は増加し、t_{max} は 1 時間遅延した。C_{max} 及び $t_{1/2}$ では、絶食下投与と食後投与で大きな差は認められなかった。

血漿中 M3 の絶食下投与における C_{max} は 52.9 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 335 及び 344 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は 0.500 時間であり、$t_{1/2}$ は 4.09 時間であった。食後投与では、C_{max} は 46.3 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 354 及び 367 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は 3.00 時間であり、$t_{1/2}$ は 4.18 時間であった。

絶食下投与と比較して、食後投与の血漿中 M3 の t_{max} は 2.5 時間遅延したが、C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$ では、絶食下投与と食後投与で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.1-4　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（304 試験）

	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)
絶食下	279 ± 96.7	0.500 (0.500, 3.00)	720 ± 237	720 ± 237	2.13 ± 0.185
食後	255 ± 77.7	1.50 (0.500, 2.00)	851 ± 318	851 ± 318	1.81 ± 0.336

平均値±SD（絶食下投与：N=12、食後投与：N=12）、用量はいずれも 10 mg
a)：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 11-3）

表 2.7.6.1-5　血漿中 M3 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（304 試験）

	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)
絶食下	52.9 ± 14.3	0.500 (0.500, 4.00)	335 ± 92.8	344 ± 97.0	4.09 ± 0.955
食後	46.3 ± 8.77	3.00 (1.50, 3.00)	354 ± 115	367 ± 123	4.18 ± 1.09

平均値±SD（絶食下投与：N=12、食後投与：N=12）、用量はいずれも 10 mg
a)：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 11-4）

(3)　食事の影響

本剤 10 mg を絶食下及び食後に単回投与したときの食事の影響について検討した結果を表 2.7.6.1-6 に示す。

血漿中未変化体の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の絶食下投与に対する食後投与の幾何平均の比（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} の幾何平均比の 90%信頼区間の下限は 0.80 をわずかに下回ったが、信頼区間は 1 を含み、C_{max} の食事摂取による減少は 4%であり、絶食下投与と食後投与で大きな差はなかった。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の 90%信頼区間の上限は 1.25 を超え、信頼区間は 1 を含まず、AUC は食事摂取により 17%増加した。

表 2.7.6.1-6　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）（304 試験）

薬物動態パラメータ	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）

2.7.6.1.2.3　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.1-7 に示す。

有害事象は、絶食下及び食後投与後にそれぞれ 12 例中 5 例に認められ、全てが副作用と判断された。発現した有害事象は全て傾眠であり、重症度は軽度で、転帰は回復であった（総括報告書 Listing 16.2.7-1）。絶食下投与と食後投与で、有害事象の発現状況に差はなかった。

表 2.7.6.1-7　有害事象（安全性解析対象集団）（304 試験）

	絶食下	食後
例数	**12**	**12**
発現例数	**5**	**5**
器官別大分類／基本語		
神経系障害	5	5
傾眠	5	5

単位：例
MedDRA/J ver.25.1
（引用元：総括報告書 表 12-2）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 表 12-1）。

(3)　他の重要な有害事象

有害事象による中止は認められなかった（表 2.7.6.1-2）。

(4)　臨床検査値

臨床検査値について臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-7～9）。

(5)　バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図について臨床上問題となる変動及び所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-10、Table 15.4-11）。

(6)　その他の安全性パラメータ

1)　自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。絶食下及び食後投与で、ベースライン時、投与後 24 時間及び事後検査時のいずれの評価時点においても、異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-12）。

2.7.6.1.3 結論

日本人健康成人男性を対象に最終製剤 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。絶食下投与と比較して食後投与では血漿中未変化体の AUC のわずかな増加及び t_{max} の 1 時間の遅延が認められたが、C_{max} に大きな差はなかった。また、安全性は絶食下及び食後投与で差はなく、大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2　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

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（101 試験）

項目	内容
治験の標題	TS-142 の健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（単回投与）
治験実施計画書番号	TS142-101
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2015 年 10 月 17 日～2016 年 2 月 6 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第Ⅰ相
治験の目的	日本人健康成人男性を対象に、プラセボ対照、二重盲検で TS-142（以下、本剤）を朝に単回投与した際の安全性及び薬物動態を検討する。また、食事による影響も検討する。
治験方法	本治験は、単施設、無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験（絶食下及び食後投与）として実施した。 ステップ 1～5 で構成され、各ステップで本剤 1、3、10、30 又は 100 mg 若しくはプラセボを単回投与することとした。薬物濃度速報値及び安全性データを勘案して、ステップ移行の妥当性及び用量変更の要否を判断した結果、ステップ 5（100 mg）は実施しなかった。各ステップの割付比は、いずれも本剤群：プラセボ群=3：1 とした。ステップ 1（1 mg 群）から開始し、血漿中薬物濃度（速報値）及び安全性データを勘案して、ステップ移行の妥当性及び用量変更の要否を判断した。ステップ 3（10 mg）では、食事の影響を検討するため、同一被験者に同一用量の治験薬を絶食下及び食後に投与した。絶食下と食後の治験薬投与の間隔は 8 日間とした。 各ステップで、被験者は治験薬投与前日に治験実施医療機関に入院し、治験薬投与後 48 時間まで検査・観察を実施し退院した。治験薬投与 7～9 日後に事後検査を実施した。 治験デザインを図 2.7.6.2-1 に示す。
被験者数	計画時（ステップ 1～5 で各ステップ 8 例の組入れを予定）：40 例 解析時（ステップ 1～4 で各ステップ 8 例を組入れ）： 薬物動態解析対象集団：32 例 薬力学解析対象集団：32 例 安全性解析対象集団：32 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・　文書同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者 ・　スクリーニング時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 ・　観察期の起床時刻が 6:00～9:00 の日が 20 日以上の者 ・　観察期の就寝時刻が 21:00～24:00 の日が 20 日以上の者
	主な除外基準 ・　観察期開始前 30 日以内に旅行等の理由で 6 時間以上の時差を経験した又は観察期中にその予定のある者 ・　観察期開始前 30 日以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った若しくは観察期中にその必要がある者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（101 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 カプセル中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="3">被験薬</td><td>TS-142 カプセル 1 mg</td><td>1 mg</td><td rowspan="4">白色～淡黄色のカプセル</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 カプセル 10 mg</td><td>10 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 カプセル 50 mg[a)]</td><td>50 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>TS-142 カプセル プラセボ</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
a)：本治験では使用しなかった。</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>ステップ 1～5（絶食下投与の検討）
· 絶食下で水 150 mL とともに本剤 1、3、10、30 mg 又はプラセボのいずれかを朝に単回経口投与した。なお、ステップ 5（100 mg）には移行しなかった。
ステップ 3（食後）（食事による影響の検討）
· 食後（食事開始から 30 分後）に水 150 mL とともに本剤 10 mg 又はプラセボのいずれかを朝に単回経口投与した。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>単回投与（絶食下及び食後）</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 薬物動態
· 血漿中未変化体及び M1 濃度
· 尿中未変化体及び M1 濃度
· 血漿中及び尿中代謝物の定性分析
2. 薬力学
· 日本語版 KSS
· DSST
· PVT
3. 安全性
· 有害事象及び副作用の内容並びに発現頻度、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査値</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>1. 薬物動態
薬物動態解析対象集団のうち、本剤が投与された被験者を対象とし、以下の集計・解析を行った。
血漿中薬物濃度について、薬剤群別に推移図を作成し、基本統計量を算出した。血漿中薬物濃度からモデル非依存的方法（ノンコンパートメント解析法）により算出した血漿中薬物動態パラメータについて、薬剤群別に基本統計量を算出するとともに、用量比例性及び食事の影響を検討した。また、尿中薬物濃度及び尿量から算出した尿中薬物動態パラメータについて、薬剤群別に推移図を作成し、基本統計量を算出した。
2. 薬力学
薬力学解析対象集団を対象に、以下の集計・解析を行った。
薬力学評価項目について、薬剤群別に推移図を作成し、基本統計量を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（101 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	3.　安全性 安全性解析対象集団を対象に、以下の集計・解析を行った。 有害事象及び副作用について、薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。臨床検査、体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査について、計数値データは薬剤群別にクロス集計し、計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出した。 4.　有意水準及び信頼係数 検定を実施しなかった。信頼係数は、用量比例性の検討では 95%（両側）、食事の影響の検討では 90%（両側）とした。

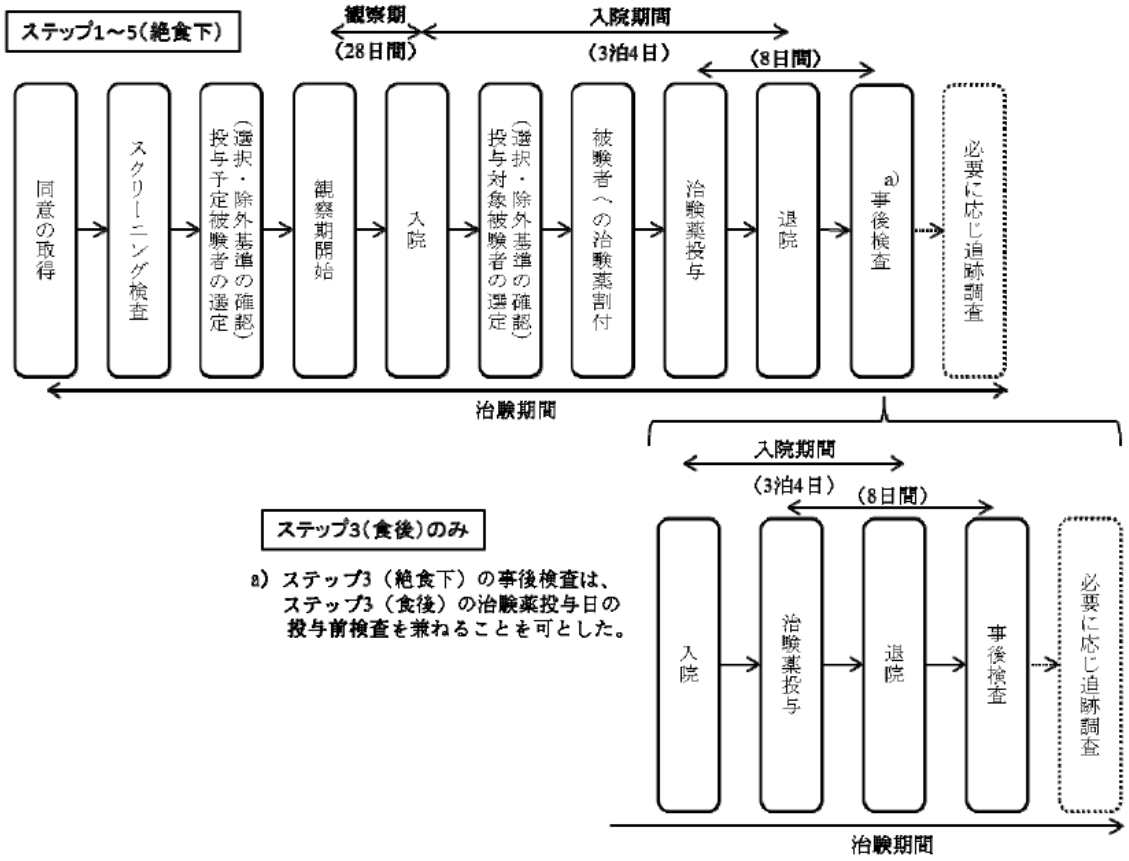


図 2.7.6.2-1　治験デザイン（101 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.2.2　結果の要約

2.7.6.2.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示す。

ステップ移行の妥当性及び用量変更の要否を判断し、ステップ 1 から 4 までは予定用量で実施し、ステップ 5（100 mg 群）には移行しなかった。治験薬を投与した被験者は延べ 40 例であり、内訳は絶食下投与でプラセボ群 8 例、1、3、10 及び 30 mg 群各 6 例、食後投与でプラセボ群 2 例、10 mg 群 6 例であった。10 mg 群の絶食下投与と食後投与の被験者は同一であった。中止例はなく、治験薬を投与した全ての被験者が治験を完了した。

治験実施計画書から逸脱した症例は 5 例であり、逸脱の理由は、安全性評価項目の検査時期の許容範囲違反、併用治療違反及び採血の欠測並びに薬力学評価項目の検査欠測であった。薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団は、いずれも逸脱した被験者を含む全被験者を採用した。ただし、血漿中薬物濃度測定用の採血の欠測（投与後 1 時間）のため、当該被験者の絶食下投与時の C_{max}、t_{max} 及び関連する AUC のパラメータを不採用とした。

表 2.7.6.2-2　被験者の内訳（101 試験）

群	プラセボ 絶食下	プラセボ 食後	1 mg	3 mg	10 mg 絶食下 a)	10 mg 食後 a)	30 mg	合計 b)
治験薬投与例数	8	2c)	6	6	6	6	6	40
治験完了例数	8	2c)	6	6	6	6	6	40
治験中止例数								

単位：例
a)：同一被験者
b)：被験者の延べ人数
c)：プラセボ絶食下の 2 例と同一被験者
（引用元：総括報告書 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.2-3 に示す。

被験者の年齢、体重及び BMI は各群間で類似しており、大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.6.2-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（101 試験）

群	プラセボ	1 mg	3 mg	10 mg	30 mg
解析対象例数（例）	8	6	6	6	6
年齢（歳）	24.0 ± 4.7	23.7 ± 2.3	21.8 ± 1.2	25.3 ± 4.8	23.0 ± 2.2
体重（kg）	61.38 ± 7.47	64.18 ± 8.97	61.35 ± 4.73	62.37 ± 4.38	64.18 ± 5.52
BMI	21.13 ± 1.86	20.65 ± 1.76	20.88 ± 1.13	21.95 ± 1.95	22.08 ± 1.61

平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-1）

2.7.6.2.2.2　薬物動態の結果

(1)　血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

本剤絶食下単回投与時の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-4、血漿中 M1 濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-5 に示す。

血漿中未変化体の用量比例性を表 2.7.6.2-6 及び表 2.7.6.2-7、血漿中 M1 の用量比例性を表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示す。

血漿中未変化体濃度は、いずれの群も速やかに上昇し、0.500～1.50 時間（中央値）に t_{max} を示した。その後 1.32～3.25 時間（平均値）の $t_{1/2}$ で速やかに消失した。$t_{1/2}$ に用量に依存した変化は認められなかった。血漿中未変化体曝露量は用量の増加に応じて増加した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$にパワーモデルを適用して、用量依存性を検討した結果、本剤 1～30 mg の範囲で $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$で用量比例性が認められた。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 では用量に応じた増加は用量比より小さかった。

血漿中 M1 濃度推移は、いずれの群も速やかに上昇し、1.00～2.00 時間（中央値）に t_{max} を示し、その後 2.06～3.59 時間（平均値）の $t_{1/2}$ で速やかに消失した。血漿中 M1 曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）の平均値は、いずれの用量でも血漿中未変化体曝露量の 10%未満であった。血漿中 M1 曝露量は用量の増加に応じて増加し、本剤 1～30 mg の範囲で $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$で用量比例性が認められた。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 では用量に応じた上昇は用量比より小さかった。

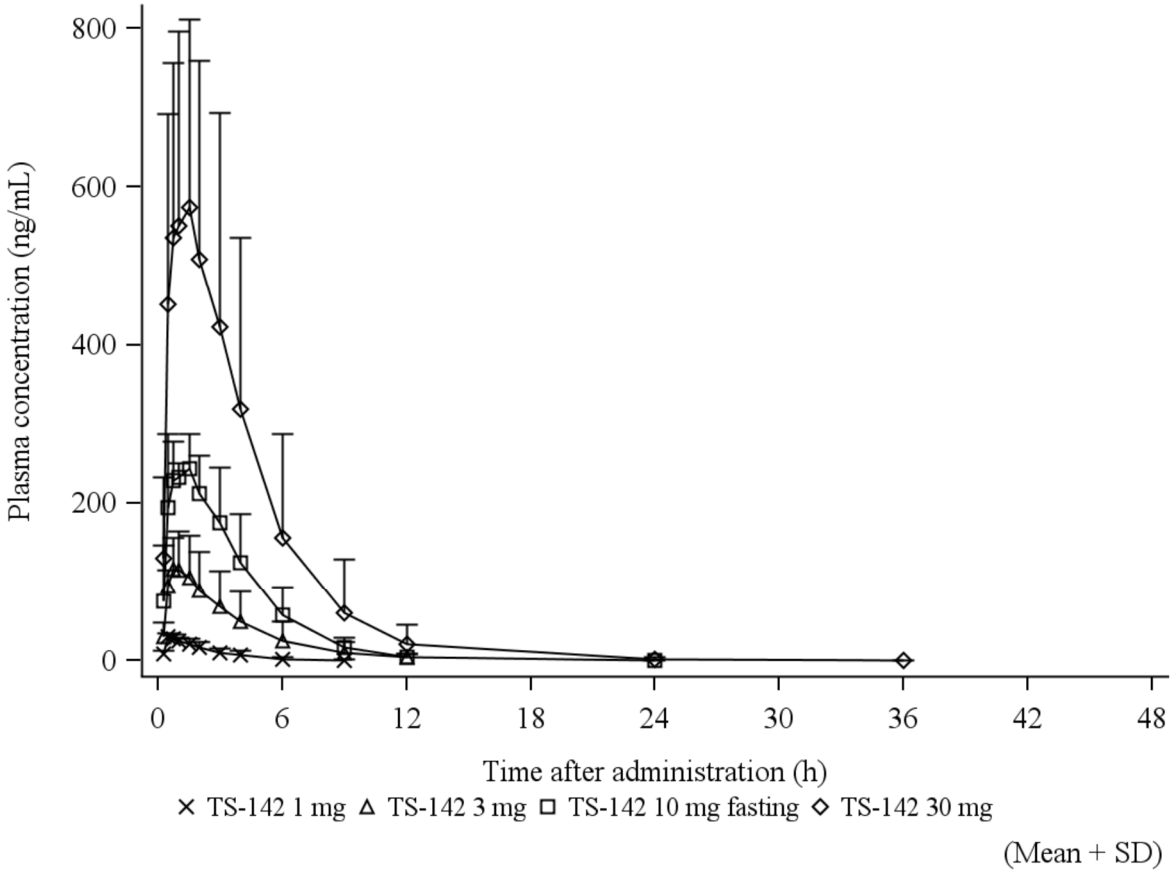


図 2.7.6.2-2　血漿中未変化体濃度推移（絶食下、薬物動態解析対象集団）（101 試験）
（引用元：総括報告書 図 11-1）

表 2.7.6.2-4　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 (0.500, 0.750)	75.0 ± 33.1	75.7 ± 33.6	1.32 ± 0.374
3 mg	126 ± 43.1	0.625 (0.500, 2.00)	480 ± 330	484 ± 330	1.89 ± 0.582
10 mg（絶食下）	289 ± 30.7[b)]	0.750[b)] (0.500, 3.00)	1010 ± 294[b)]	1010 ± 293[b)]	1.96 ± 0.300
10 mg（食後）	289 ± 59.8	2.50 (1.50, 4.00)	1410 ± 680	1420 ± 685	1.87 ± 0.724
30 mg	591 ± 232	1.50 (0.500, 2.00)	2810 ± 1790	2820 ± 1790	3.25 ± 1.57

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

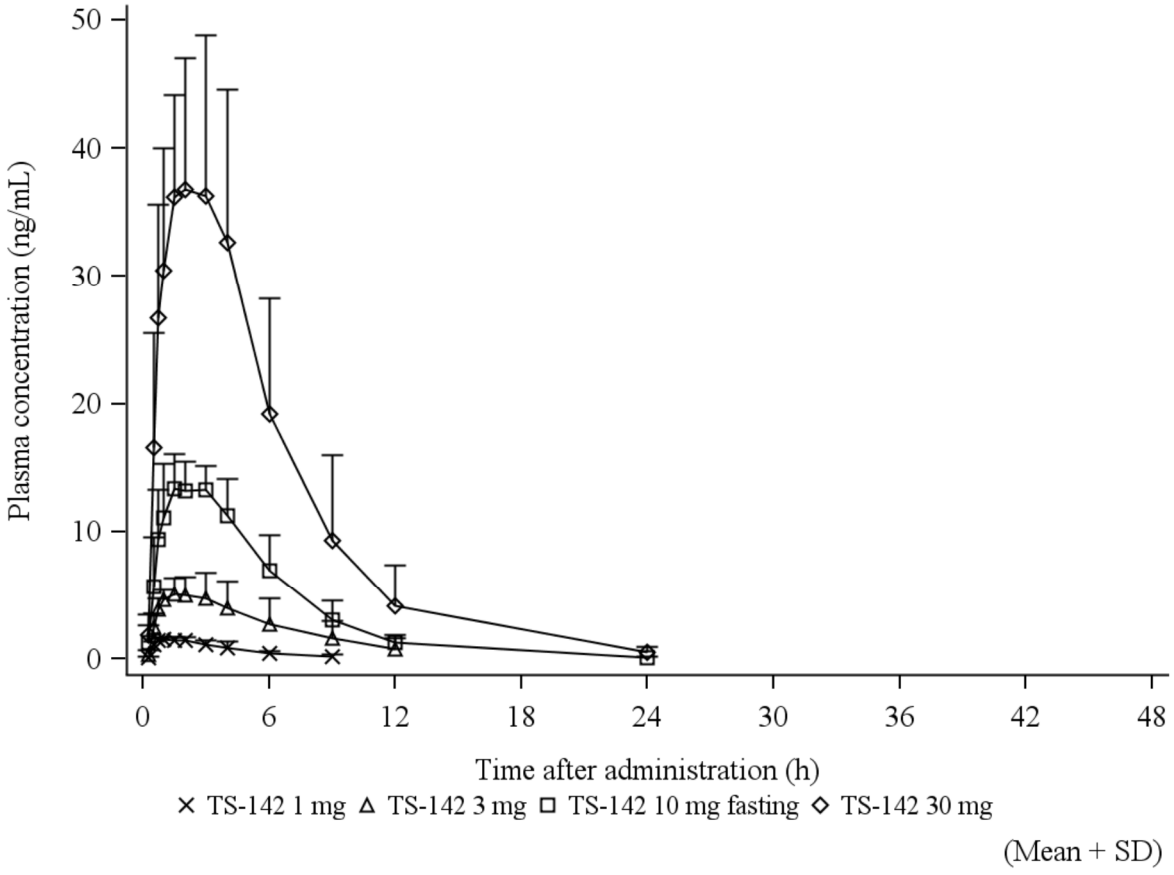


図 2.7.6.2-3　血漿中 M1 濃度推移（絶食下、薬物動態解析対象集団）（101 試験）
（引用元：総括報告書 図 11-3）

表 2.7.6.2-5　血漿中 M1 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	1.60 ± 0.225	1.00 (0.750, 2.00)	6.76 ± 2.42	7.31 ± 2.51	2.06 ± 0.457
3 mg	5.47 ± 1.52	1.50 (0.750, 3.00)	37.2 ± 23.1	38.7 ± 23.6	3.02 ± 0.959
10 mg（絶食下）	14.9 ± 1.94[b)]	1.50[b)] (1.00, 4.00)	87.4 ± 22.8[b)]	88.5 ± 22.0[b)]	2.73 ± 0.454
10 mg（食後）	14.4 ± 2.62	4.00 (1.50, 6.00)	101 ± 43.3	103 ± 42.7	2.96 ± 1.01
30 mg	39.2 ± 11.4	2.00 (1.50, 4.00)	266 ± 115	267 ± 116	3.59 ± 1.09

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

表 2.7.6.2-6　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	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 2.7.6.2-7　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	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）

表 2.7.6.2-8　血漿中 M1 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	95%CI[a)]		評価
		下限	上限	
C_{max}	0.92	0.85	1.00	-
$AUC_{0\text{-last}}$	1.05	0.90	1.19	*
$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.02	0.88	1.16	*

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 11-7）

表 2.7.6.2-9　血漿中 M1 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	95%CI[a)]		評価
		下限	上限	
C_{max}	0.97	0.86	1.08	*
$AUC_{0\text{-last}}$	1.13	0.88	1.38	*
$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.10	0.85	1.35	*

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 11-8）

(2)　食事の影響

同一被験者に本剤 10 mg を絶食下及び食後に単回投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.2-4 に、その薬物動態パラメータに対する食事の影響を表 2.7.6.2-10 に示す。

C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の比（食後／絶食下）［幾何平均の比（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。C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 90%信頼区間はいずれも 1 を含んでいたが、0.80～1.25 の範囲には含まれず、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均は、食事摂取によりいずれも 24%増加した。t_{max}（中央値）は食事摂取により 0.75 時間から 2.50 時間へ遅延したが、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に大きな差は認められなかった。また、食事摂取により C_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ のばらつきは大きくなる傾向が認められた（総括報告書 表 11-2）。

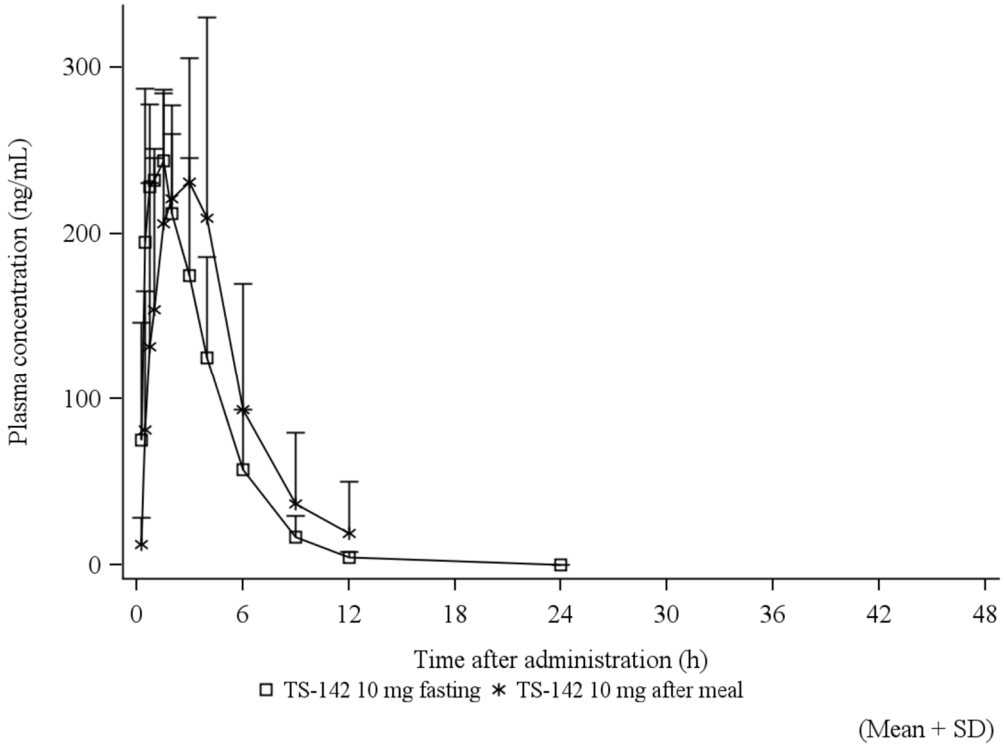


図 2.7.6.2-4　絶食下及び食後単回投与時の血漿中未変化体濃度推移
（薬物動態解析対象集団）（101 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-2）

表 2.7.6.2-10　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）

薬物動態パラメータ	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）

(3)　尿中排泄率

本剤 1～30 mg 単回投与時の投与後 48 時間までの未変化体の累積尿中排泄率（平均値、以下同様）は、各用量の 0.00919～0.0157%で、M1 の累積尿中排泄率は、各用量の 0.0727～0.0844%とわずかであり、用量の影響は認められなかった（総括報告書 表 11-10、表 11-11）。本剤 10 mg 絶食下及び食後単回投与時の未変化体及び M1 の累積尿中排泄率は同程度であり、食事の影響は認められなかった。

2.7.6.2.2.3 薬力学の結果

(1) 日本語版 KSS

日本語版 KSS の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は投与後 1 時間では、プラセボ群、1、3、10 及び 30 mg 群（以下同順）でそれぞれ 0.6 ± 1.2、0.3 ± 1.4、1.0 ± 1.1、2.8 ± 3.3 及び 5.3 ± 2.7 であった（総括報告書 表 14-15、表 14-17～19、表 14-21）。投与後 4 時間では、それぞれ 1.6 ± 1.8、-0.7 ± 0.5、1.2 ± 1.6、3.2 ± 1.9 及び 4.0 ± 3.0 であった。投与後 1 時間の 30 mg 群では、プラセボ群と比較し変化量が大きかった。投与後 1 時間の 3 mg 以上投与した群で、投与後 4 時間では 10 mg 以上投与した群で、プラセボ群と比較し変化量が大きかった。

日本語版 KSS の変化量に食事の影響は認められなかった（総括報告書 図 14-27）。

(2) DSST

DSST 正答数の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は投与後 1 時間では、プラセボ群、1、3、10 及び 30 mg 群（以下同順）でそれぞれ 7.6 ± 4.2、-2.5 ± 15.0、1.2 ± 7.9、-8.5 ± 10.1 及び-19.7 ± 17.9 であった（総括報告書 表 14-15、表 14-17～19、表 14-21）。投与後 4 時間では、それぞれ 6.0 ± 4.4、0.5 ± 13.2、0.7 ± 4.4、-1.8 ± 4.7 及び-4.2 ± 5.9 であった。変化量はプラセボ群と比較し、本剤 10 mg 以上で投与後 1 時間では大きく減少し、投与後 4 時間でも減少傾向にあった。

DSST 正答数の変化量に食事の影響は認められなかった（総括報告書 図 14-30）。

(3) PVT

PVT の Lapses 回数（RT が 500 ms より大きい回数）の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、投与後 1 時間では、プラセボ群、1、3、10 及び 30 mg 群（以下同順）でそれぞれ 0.3 ± 1.4、3.7 ± 3.8、9.7 ± 9.6、14.4 ± 10.2 及び 21.3 ± 17.4 回であった（総括報告書 表 14-15、表 14-17～19、表 14-21）。投与後 4 時間では、それぞれ 2.4 ± 4.7、-0.2 ± 1.7、3.7 ± 2.6、1.0 ± 1.4 及び 9.8 ± 8.4 回であった。ベースラインからの変化量は、投与後 1 時間では用量に伴い増加する傾向が認められた。投与後 4 時間の変化量は 30 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

Lapses 回数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（総括報告書 図 14-33）。

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

(1) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.2-11 に示す。

有害事象は、1 及び 3 mg 群並びに 10 mg 群（絶食下及び食後）でそれぞれ 6 例中 1 例発現した。重症度は軽度又は中等度で、転帰は全て回復であった。プラセボ群（絶食下及び食後）及び 30 mg 群では有害事象は発現しなかった。

副作用は、10 mg 群（絶食下）の失神寸前の状態が 1 例発現したのみであり、重症度は軽度であった（総括報告書 16.2.7）。

表 2.7.6.2-11　有害事象（安全性解析対象集団）（101 試験）

群	プラセボ		1 mg	3 mg	10 mg 絶食下	10 mg 食後	30 mg
	絶食下	食後					
例数	**8**	**2**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
発現例数	**0**	**0**	**1**	**1**	**1**	**1**	**0**
器官別大分類／基本語							
感染症および寄生虫症				1		1	
感染性腸炎				1			
胃腸炎						1	
臨床検査			1				
筋酵素上昇			1				
神経系障害					1		
失神寸前の状態					1		

単位：例
MedDRA/J ver.18.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 表 12-1）。

(3)　他の重要な有害事象

有害事象による中止は認められなかった（総括報告書 16.2.7）。

(4)　臨床検査値

臨床検査値の有害事象は、1 mg 群で筋酵素上昇が 1 例発現したのみであった（表 2.7.6.2-11）。重症度は軽度で、転帰は回復、治験薬との因果関係は関連なしであった。重篤な有害事象と判定された異常値や治験の中止に至った異常値はなく、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 表 14-25～45）。

(5)　その他の安全性パラメータ

本剤投与後の体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図の変化は有害事象ではなく、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 表 14-46～67）。

2.7.6.2.3　結論

日本人健康成人男性に本剤 1、3、10 及び 30 mg を絶食下又は食後に単回経口投与した結果、本剤は速やかに吸収され、その後、速やかに消失した。血漿中未変化体曝露量は用量の増加に応じて増加し、AUC の増加は用量比例性を示した。C_{max} の上昇は 1～10 mg の用量の範囲では用量比例性が認められたが、1～30 mg の用量の範囲では用量比を下回る上昇となった。また、食事摂取により AUC の増加、t_{max} の遅延が認められたが、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に影響は認められなかった。薬力学では、用量の増加に応じて本剤による睡眠誘発作用が強くなる傾向が認められた。また、本剤群で安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.3　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

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（102 試験）

項目	内容
治験の標題	TS-142 の健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験（反復投与）
治験実施計画書番号	TS142-102
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2016 年 7 月 6 日～2016 年 10 月 8 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第Ⅰ相
治験の目的	日本人健康成人男性を対象に、プラセボ対照、二重盲検で TS-142（以下、本剤）を就寝前に 7 日間反復投与した際の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する。
治験方法	本治験は無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、7 日間反復経口投与試験として実施した。ステップ 1～3 で構成され、各ステップで本剤 10、20 又は 30 mg 若しくはプラセボを就寝前に 7 日間反復投与した。各ステップの割付比は、いずれも本剤群：プラセボ群＝3：1 とした。安全性データを総合的に勘案してステップ移行の妥当性を判断し、治験責任医師と協議した上で、次ステップに移行した。各ステップとも、初回治験薬投与前日に治験実施医療機関に入院した。Day1（初回治験薬投与日）から Day7 まで治験薬を投与し、Day9 まで所定の検査・観察を実施して翌日 Day10 に退院した。治験薬最終投与の 6～8 日後に事後検査を実施した。 治験デザインを図 2.7.6.3-1 に示す。
被験者数	計画時：24 例 解析時： 薬物動態解析対象集団：24 例 薬力学解析対象集団：24 例 安全性解析対象集団　：24 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 【同意取得時及びスクリーニング時】 ・　文書同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者 ・　スクリーニング時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 【観察期終了時】 ・　観察期の起床時刻が 6:00～9:00 の日が 20 日以上の者 ・　観察期の就寝時刻が 21:00～24:00 の日が 20 日以上の者
	主な除外基準 ・　治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断により、何らかの疾患を有しており健康被験者とは認められない者 ・　観察期開始前 30 日以内に旅行等の理由で 6 時間以上の時差を経験した又は観察期中にその予定のある者 ・　観察期開始前 30 日以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った若しくは観察期中にその必要がある者 ・　過去に本剤の投与を受けた者 ・　これまでに睡眠時随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺企図の症状が認められた者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（102 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 カプセル中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>TS-142 カプセル 10 mg</td><td>10 mg</td><td rowspan="2">白色～淡黄色のカプセル</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>TS-142 カプセルプラセボ</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>本剤 10、20 又は 30 mg 若しくはプラセボのいずれかを就寝前に経口投与した。投与は原則水 150 mL とともに行った。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>7 日間</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1.　薬物動態
・　血漿中未変化体及び M1 濃度
・　尿中未変化体及び M1 濃度
・　代謝物の分析
2.　薬力学
・　日本語版 KSS
・　DSST
・　PVT
・　記憶検査（即時再生・遅発再生）
・　LSEQ
・　sSL、sNAW、sWASO、sTST（睡眠の質問票）
・　アクチグラム（総睡眠時間、入眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間、覚醒回数）
3.　安全性
・　有害事象及び副作用の内容並びに発現頻度、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査値</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>1.　薬物動態
薬物動態解析対象集団のうち、以下の集計・解析を行った。
・　血漿中未変化体及び M1 濃度から薬剤群別に基本統計量を算出し推移図を作成した。
・　血漿中未変化体及び M1 濃度からノンコンパートメント解析法により血漿中薬物動態パラメータを算出し、薬剤群別に基本統計量を算出した。
・　反復投与における累積及び蓄積性の検討を行った。
・　尿中未変化体及び M1 濃度並びに尿量から尿中薬物動態パラメータを算出し、薬剤群別に基本統計量を算出して推移図を作成した。
2.　薬力学
薬力学解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。
薬力学評価項目について、薬剤群別に基本統計量を算出した。
3.　安全性
安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。
有害事象及び副作用について、薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。臨床検査、体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査について、計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計を行った。
4.　有意水準及び信頼係数
本治験では、検定を実施しなかった。信頼係数は、累積及び蓄積性の検討で 95%（両側）とした。</td></tr>
</table>

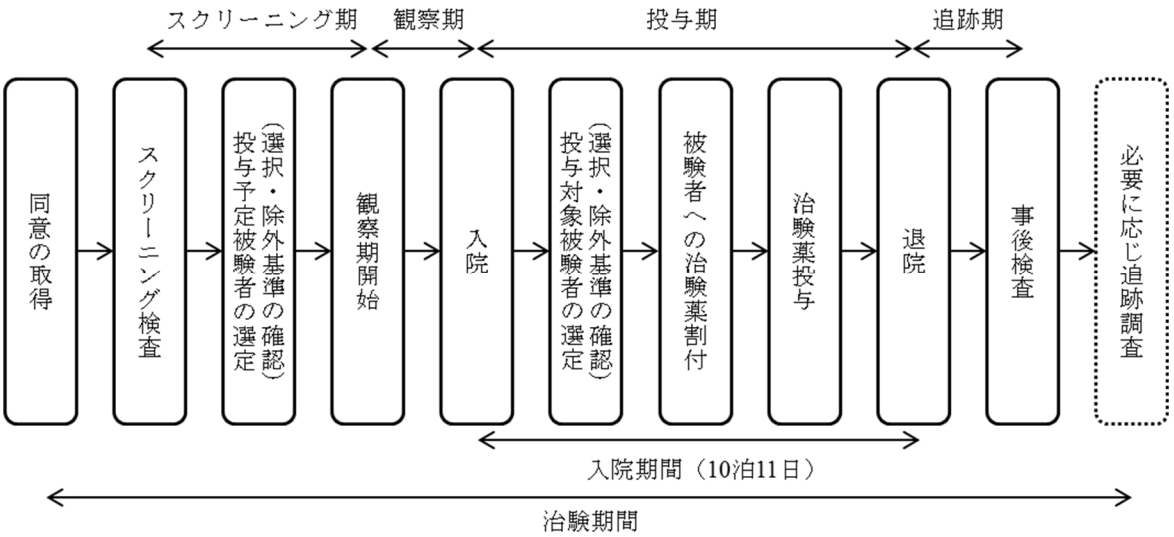


図 2.7.6.3-1　治験デザイン（102 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.3.2　結果の要約

2.7.6.3.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示す。

ステップ 1（10 mg）、ステップ 2（20 mg）及びステップ 3（30 mg）の各ステップ 8 例（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）、計 24 例の被験者を無作為に選定し、ステップごとに治験薬割付表に従い治験薬（本剤又はプラセボ）を投与した。中止例はなく、全ての被験者が治験を完了した。薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団はいずれも全被験者が採用された。

本治験では、治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳（102 試験）

群	プラセボ	10 mg	20 mg	30 mg	合計
治験薬投与例数	6	6	6	6	24
治験完了例数	6	6	6	6	24
治験中止例数					

単位：例

（引用元：総括報告書 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.3-3 に示す。

被験者の年齢、体重及び BMI は各群間で類似しており、大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.6.3-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（102 試験）

群	プラセボ	10 mg	20 mg	30 mg
解析対象例数（例）	6	6	6	6
年齢（歳）	23.7 ± 5.0	24.0 ± 5.5	23.7 ± 6.1	24.5 ± 3.6
体重（kg）	61.35 ± 5.36	64.95 ± 9.84	62.53 ± 5.10	64.37 ± 6.06
BMI	20.90 ± 1.38	21.13 ± 1.66	21.63 ± 1.56	22.17 ± 1.33

平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-1）

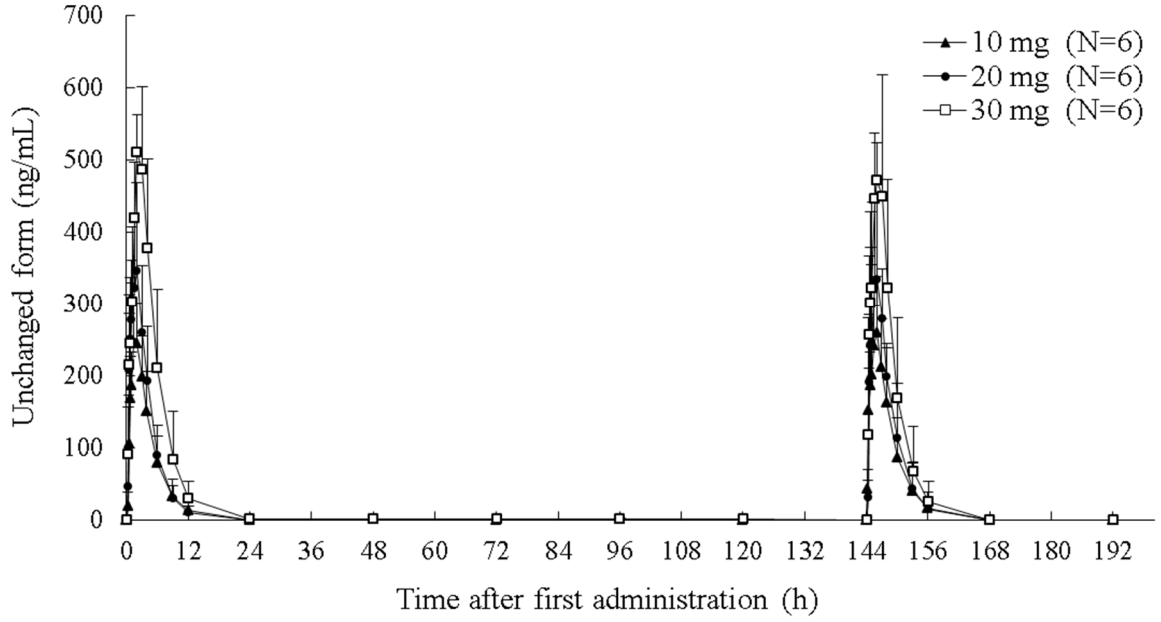
2.7.6.3.2.2　薬物動態の結果

(1)　血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

本剤反復投与時の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-4、C_{max} 及び AUC_{τ} の累積（1 日目に対する 7 日目の累積）を表 2.7.6.3-5、蓄積性（1 日目に対する 7 日目の蓄積性）を表 2.7.6.3-6 に示す。また、血漿中 M1 濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-7、C_{max} 及び AUC_{τ} の累積（1 日目に対する 7 日目の累積）を表 2.7.6.3-8、蓄積性（1 日目に対する 7 日目の蓄積性）を表 2.7.6.3-9 に示す。

本剤 10、20 及び 30 mg 反復投与時の 1 日目の血漿中未変化体濃度推移は、いずれの群も速やかに上昇し、t_{max}（中央値）は 1.50～2.00 時間であった。その後速やかに消失し、$t_{1/2}$（平均値）は 1.72～2.04 時間であった。血漿中未変化体曝露量は用量の増加に伴い増加したが、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は用量の増加に伴う影響は認められなかった。血漿中未変化体濃度は、1 日目と 7 日目でほぼ同様の推移を示し、C_{max} の 1 日目に対する 7 日目の幾何平均の比（95%信頼区間）は 10、20 及び 30 mg 群でそれぞれ 1.03（0.88, 1.21）、1.03（0.74, 1.43）及び 1.01（0.88, 1.15）、また、AUC_{τ} の 1 日目に対する 7 日目の幾何平均の比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.07（0.92, 1.24）、1.10（0.92, 1.32）及び 0.89（0.80, 0.99）であった。1 日目の $AUC_{0-\infty}$ に対する 7 日目の AUC_{τ} の幾何平均の比（95%信頼区間）は 10、20 及び 30 mg 群でそれぞれ 1.08（0.94, 1.24）、1.11（0.92, 1.33）及び 0.89（0.81, 0.99）であった。いずれの群でも反復投与による血漿中未変化体の明らかな累積及び蓄積性は認められなかった。

本剤 10、20 及び 30 mg 反復投与時の血漿中 M1 曝露量（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{τ}）は、いずれの群でも血漿中未変化体曝露量の 10%未満であった。いずれの群でも反復投与による明らかな累積及び蓄積性は認められなかった。



平均値±SD

図 2.7.6.3-2　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 2.7.6.3-4　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）（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 (1.50, 2.00)	1210 ± 420	2.04 ± 0.395
	7 日目	265 ± 73.5	1.75 (0.750, 2.00)	1340 ± 632	2.03 ± 0.398
20 mg	1 日目	358 ± 116	2.00 (1.50, 2.00)	1510 ± 561	1.72 ± 0.292
	7 日目	362 ± 99.7	1.75 (1.50, 3.00)	1640 ± 506	1.82 ± 0.182
30 mg	1 日目	535 ± 83.0	2.00 (2.00, 3.00)	2740 ± 850	1.93 ± 0.221
	7 日目	544 ± 111	2.00 (1.50, 3.00)	2480 ± 964	1.81 ± 0.306

平均値±SD（N=6）

a)：中央値（最小値, 最大値）

b)：1 日目：$AUC_{0-\infty}$、7 日目：AUC_{τ}

（引用元：総括報告書 表 11-2）

表 2.7.6.3-5　血漿中未変化体の累積（薬物動態解析対象集団）（102 試験）

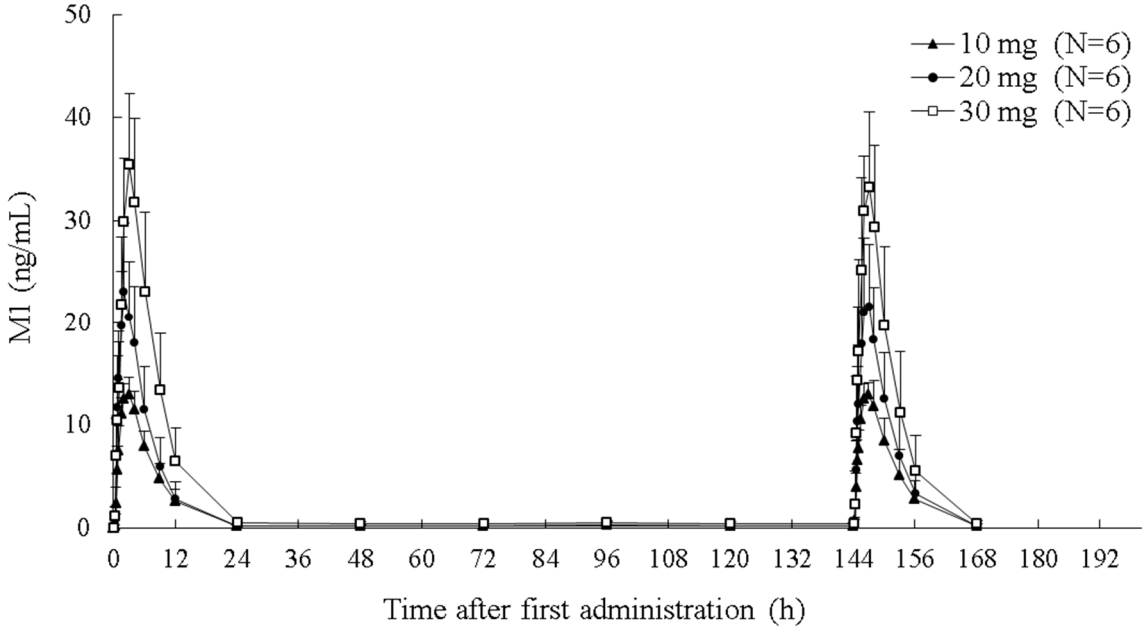
用量	薬物動態パラメータ	95%CI（7 日目／1 日目）		
		下限	点推定値	上限
10 mg	C_{max}	0.88	1.03	1.21
	AUC_{τ}	0.92	1.07	1.24
20 mg	C_{max}	0.74	1.03	1.43
	AUC_{τ}	0.92	1.10	1.32
30 mg	C_{max}	0.88	1.01	1.15
	AUC_{τ}	0.80	0.89	0.99

（引用元：総括報告書 表 15.2.3-5）

表 2.7.6.3-6　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	95%CI（7 日目の AUC_{τ}／1 日目の $AUC_{0-\infty}$）		
	下限	点推定値	上限
10 mg	0.94	1.08	1.24
20 mg	0.92	1.11	1.33
30 mg	0.81	0.89	0.99

（引用元：総括報告書 表 11-3）



平均値±SD

図 2.7.6.3-3　血漿中 M1 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 11-2）

表 2.7.6.3-7　血漿中 M1 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	13.5 ± 1.43	2.50 (1.50, 4.00)	98.8 ± 18.1	3.19 ± 0.202
	7 日目	13.5 ± 1.72	3.00 (2.00, 4.00)	103 ± 30.9	3.15 ± 0.271
20 mg	1 日目	23.7 ± 5.95	2.00 (1.50, 3.00)	147 ± 51.2	2.90 ± 0.436
	7 日目	22.6 ± 5.70	2.50 (2.00, 6.00)	152 ± 49.9	2.91 ± 0.374
30 mg	1 日目	35.4 ± 6.95	3.00 (2.00, 3.00)	260 ± 69.1	3.08 ± 0.205
	7 日目	35.6 ± 5.72	2.00 (2.00, 4.00)	237 ± 70.3	3.02 ± 0.204

平均値±SD（N=6）

a)：中央値（最小値, 最大値）

b)：1 日目：$AUC_{0-\infty}$、7 日目：AUC_{τ}

（引用元：総括報告書 表 11-4）

表 2.7.6.3-8　血漿中 M1 の累積（薬物動態解析対象集団）（102 試験）

用量	薬物動態パラメータ	95%CI（7 日目／1 日目）		
		下限	点推定値	上限
10 mg	C_{max}	0.88	1.00	1.12
	AUC_{τ}	0.92	1.03	1.16
20 mg	C_{max}	0.74	0.96	1.24
	AUC_{τ}	0.89	1.05	1.25
30 mg	C_{max}	0.94	1.01	1.08
	AUC_{τ}	0.83	0.91	1.00

（引用元：総括報告書 表 15.2.3-6）

表 2.7.6.3-9　血漿中 M1 の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（102 試験）

用量	95%CI（7 日目の AUC_{τ}／1 日目の $AUC_{0-\infty}$）		
	下限	点推定値	上限
10 mg	0.91	1.02	1.15
20 mg	0.88	1.05	1.26
30 mg	0.83	0.91	0.99

（引用元：総括報告書 表 11-5）

(2)　尿中排泄率

本剤 10、20 及び 30 mg 反復投与時の未変化体の尿中排泄率（平均値）は 0.00422～0.00603%、M1 の尿中排泄率（平均値）は 0.0588～0.0694%であり、これらの総投与量に対する排泄率は未変化体で 0.01%未満、M1 で 0.1%未満であった（総括報告書 表 11-6、表 11-7）。また、用量の増加に伴う影響は認められなかった。

2.7.6.3.2.3　薬力学の結果

(1)　日本語版 KSS

日本語版 KSS の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 日目の投与後 9 及び 11 時間（以下、同順）ではそれぞれ、プラセボ群で 0.7 ± 1.4 及び 0.2 ± 1.2、10 mg 群で 1.3 ± 1.0 及び-1.3 ± 1.2、20 mg 群で 1.3 ± 1.6 及び 1.0 ± 1.5、30 mg 群で 2.0 ± 1.5 及び-0.7 ± 1.5 であった（総括報告書 表 11-8）。7 日目ではそれぞれ、プラセボ群で 0.7 ± 1.4 及び-0.8 ± 1.5、10 mg 群で 1.3 ± 2.0 及び-1.2 ± 1.7、20 mg 群で 1.0 ± 1.1 及び-0.5 ± 1.2、30 mg 群で 0.8 ± 2.3 及び-0.8 ± 0.8 であった。プラセボ群を含めた全ての群の日本語版 KSS 変化量は、1 及び 7 日目のいずれも投与後 11 時間より 9 時間で大きかったが、1 日目と 7 日目では大きく変わらない傾向であった。全ての本剤群でプラセボ群と比較した変化量に大きな差は認められなかった。

(2)　DSST

DSST 正答数の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 及び 7 日目の投与後 9 時間（以下、同順）でそれぞれ、プラセボ群で 1.3 ± 6.3 及び 12.3 ± 5.7、10 mg 群で 3.7 ± 8.7 及び 13.8 ± 4.7、20 mg 群で 4.5 ± 2.5 及び 15.8 ± 6.0、30 mg 群で-0.7 ± 4.8 及び 11.0 ± 1.3 であった（総

括報告書 表 11-9）。1 及び 7 日目の投与後 9 時間の変化量は、全ての本剤群でプラセボ群と大きな差は認められなかった。

(3) PVT

PVT の Lapses 回数（RT が 500 ms より大きい回数）の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 及び 7 日目の投与後 9 時間（以下、同順）でそれぞれ、プラセボ群で-0.2 ± 0.8 及び 0.0 ± 0.6 回、10 mg 群で 2.0 ± 3.5 及び 1.5 ± 1.8 回、20 mg 群で 3.2 ± 5.8 及び 1.8 ± 4.2 回、30 mg 群で 1.0 ± 1.3 及び 0.0 ± 0.6 回であった（総括報告書 表 11-10）。1 及び 7 日目の投与後 9 時間の変化量は、全ての本剤群でプラセボ群と同程度であった。

(4) 記憶検査（即時再生・遅発再生）

記憶検査（即時再生）の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 及び 7 日目の投与後 12 時間（以下、同順）でそれぞれ、プラセボ群で 1.2 ± 1.3 及び 2.2 ± 1.0 語、10 mg 群で 0.2 ± 1.5 及び-0.2 ± 1.6 語、20 mg 群で 0.7 ± 1.9 及び 1.7 ± 1.9 語、30 mg 群で 0.2 ± 1.6 及び 0.8 ± 1.2 語であった（総括報告書 表 11-11）。

記憶検査（遅発再生）の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 及び 7 日目の投与後 13 時間（以下、同順）でそれぞれ、プラセボ群で-0.2 ± 0.4 及び-0.3 ± 0.5 語、10 mg 群で-0.5 ± 2.4 及び 0.5 ± 1.4 語、20 mg 群で 0.3 ± 2.4 及び 1.3 ± 0.8 語、30 mg 群で-1.0 ± 3.1 及び-0.7 ± 2.1 語であった（総括報告書 表 11-12）。

1 日目と 7 日目の変化量（即時再生・遅発再生）は大きく変わらず、全ての本剤群でプラセボ群と同程度であった。

(5) LSEQ

治験薬反復投与時の投与開始時からの変化量［寝つき（GTS）、睡眠の質（QOS）、目覚め方（AFS）及び目覚めたときの気分（BFW）］（平均値、以下同様）は、1 日目と 7 日目で大きくは変わらなかった（総括報告書 表 11-13～16）。1 及び 7 日目の変化量は、GTS、AFS 及び BFW では全ての本剤群でプラセボ群と同程度であったが、QOS では全ての本剤群でプラセボ群と比較して小さかった。

(6) sSL、sNAW、sWASO 及び sTST（睡眠の質問票）

本剤反復投与時の sSL の投与開始時からの変化量（平均値、以下同様）は、プラセボ群を含めた全ての群で 1 日目と比較して 7 日目で大きかった（総括報告書 表 11-17）。1 及び 7 日目の変化量は、30 mg 群ではプラセボ群と比較して小さかった。sNAW の投与開始時からの変化量は、1 日目と 7 日目でほとんど変わらず、全ての本剤群でプラセボ群と同程度であった（総括報告書 表 11-18）。sWASO の投与開始時からの変化量は、1 日目と 7 日目でほとんど変わらず、全ての本剤群でプラセボ群と比較して大きかった（総括報告書 表 15.3.3-1）。sTST の投与開始時から

の変化量は、プラセボ群を含めた全ての群で 1 日目と比較して 7 日目で小さかった。1 及び 7 日目の変化量は、全ての本剤群でプラセボ群と比較して小さかった（総括報告書 表 11-19）。

(7)　アクチグラム（総睡眠時間、入眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間、覚醒回数）

本剤反復投与時の総睡眠時間の投与開始時からの変化量（平均値、以下同様）は、1 日目と 7 日目でほとんど変わらず、全ての本剤群でプラセボ群と同程度であった（総括報告書 表 11-20）。入眠潜時の投与開始時からの変化量は、1 日目と 7 日目でほとんど変わらなかったが、全ての本剤群でプラセボ群と比較して小さかった（総括報告書 表 11-21）。睡眠効率の投与開始時からの変化量は、1 日目と 7 日目でほとんど変わらず、全ての本剤群でプラセボ群と同程度であった（総括報告書 表 15.3.3-1）。中途覚醒時間の投与開始時からの変化量は、1 日目と 7 日目でほとんど変わらず、全ての本剤群でプラセボ群と同程度であった（総括報告書 表 11-22）。覚醒回数の投与開始時からの変化量は、1 日目と 7 日目でほとんど変わらず、全ての本剤群でプラセボ群と同程度であった。

2.7.6.3.2.4　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.3-10 に示す。

治験薬を投与した 24 例（本剤群各 6 例、プラセボ群 6 例）で発現した有害事象は、プラセボ群で 1 例、10 mg 群で 2 例、20 mg 群で 2 例、30 mg 群で 3 例であった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

副作用は、プラセボ群で 1 例、10 mg 群で 2 例、20 mg 群で 1 例、30 mg 群で 3 例に発現し、いずれも傾眠であった（総括報告書 表 15.4.3-2）。副作用の重症度は全て軽度で、転帰は回復であった（総括報告書 付録 16.2.7）。

表 2.7.6.3-10　有害事象（安全性解析対象集団）（102 試験）

群	プラセボ	10 mg	20 mg	30 mg
例数	**6**	**6**	**6**	**6**
発現例数	**1**	**2**	**2**	**3**
器官別大分類／基本語				
臨床検査			1	1
血中ビリルビン増加				1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	
神経系障害	1	2	1	3
傾眠	1	2	1	3

単位：例
MedDRA/J ver.19.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 表 12-1）。

(3) 他の重要な有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった（総括報告書 表 12-1）。

(4) 臨床検査値

臨床検査値の有害事象として、20 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例及び 30 mg 群で血中ビリルビン増加が 1 例に発現した。いずれも重症度は軽度で治験薬との因果関係は否定された（総括報告書 表 15.4.3-3、16.2.7）。重篤な有害事象と判定された異常値や治験の中止に至った異常値はなく、臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 表 15.4.3-6～8）。

(5) その他の安全性パラメータ

本剤投与後の体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図の変化のうち治験責任医師が有害事象と判断した事象はなく、臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 表 15.4.3-9～11）。

2.7.6.3.3 結論

日本人健康成人男性に本剤 10、20 及び 30 mg を 7 日間反復経口投与した結果、本剤は投与後速やかに吸収され、その後、速やかに消失した。血漿中未変化体濃度は、1 日目と 7 日目でほぼ同様の推移を示した。血漿中 M1 曝露量（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{τ}）は、全ての本剤群で血漿中未変化体曝露量の 10%未満であった。本剤の反復経口投与による血漿中未変化体及び M1 の明らかな累積及び蓄積性は認められなかった。未変化体及び M1 の尿中排泄率は、いずれも投与量の 0.1%未満とわずかであった。薬力学では、日本語版 KSS、DSST、PVT 及び記憶検査を用いた評価で、投与開始時からの変化量が全ての本剤群でプラセボ群と大きな差は認められなかった。

24 例中 8 例に有害事象が認められ、重症度はいずれも軽度で、転帰は全て回復であった。副作用は全て傾眠（7 例）であった。死亡、重篤又は他の重要な有害事象は認められず、本剤 30 mg までの 7 日間反復経口投与での安全性に問題はなかった。

2.7.6.4　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

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（206 試験）

項目	内容
治験の標題	TS-142 の健康成人を対象としたマスバランス試験
治験実施計画書番号	TS142-206
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2021 年 4 月 19 日～2021 年 5 月 19 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	1. 日本人健康成人男性を対象に、[^{14}C]TS-142 を単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する。また、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する。 2. 日本人健康成人男性を対象に、[^{14}C]TS-142 を単回経口投与したときの安全性を評価する。
治験方法	日本人健康成人男性に、非盲検下で、[^{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）を空腹時単回経口投与した。治験デザインを図 2.7.6.4-1 に示す。
被験者数	計画時：6 例 解析時： 薬物動態解析対象集団：6 例 安全性解析対象集団：6 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の男性 ・ スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者
	主な除外基準 ・ Day1（治験薬投与日）までの 1 年以内に、放射性同位元素で標識された物質の投与、又は放射線被ばく量の多い検査 a)を受けた者 a) CT 検査、胃部 X 線検査、PET 検査などを指す。放射線被ばく量の少ない検査（例：胸部、骨、歯科 X 線検査、飛行機搭乗時の X 線検査）などは該当しない。 ・ Day1（治験薬投与日）までの 1 年以内に、放射能を被ばくする職業に従事した者（原子力や放射性物質を取り扱う作業者など） ・ 同意取得前 7 日間、及び Day-2（入院日）までの 7 日間にて、自発排便（下剤、浣腸又は摘便なしに生じる排便）が 1 回以上認められた日が 3 日以下の者又は Day-2（入院日）までの 7 日間に下痢をした者 ・ アルコールに弱い者 b)又はアルコールを飲めない者 b) 本治験の治験薬に含まれるアルコール量（アルコール度数 5 度のビール換算：約 20 mL、アルコール度数 15 度の日本酒換算：約 7 mL、アルコール度数 43 度のウィスキー換算：約 2 mL）を服用した場合に、嘔吐してしまう者 ・ 過去に睡眠時随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺企図の症状が認められたことがある者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（206 試験）（続き）

項目	内容
治験薬	<table><tr><th>治験薬名</th><th>製造番号 （製品ボトル No.又は Lot No.）</th></tr><tr><td>[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物</td><td></td></tr><tr><td>ボルノレキサント水和物（用時調製用粉末）</td><td></td></tr></table>
治験薬の用法・用量及び投与方法	用時調製した[^{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、[pyrazole ring-^{14}C]ボルノレキサント水和物：[carbonyl-^{14}C]ボルノレキサント水和物＝1：1）200 mL を、10 時間以上の絶食下で、単回経口投与した。治験薬投与後 4 時間は絶食とした。また投与前後 1 時間は絶飲とした。
治験薬投与期間	単回投与
評価項目及び評価基準	1.　薬物動態 ・　血液中及び血漿中放射能濃度 ・　尿中及び糞中の放射能の排泄量及び排泄率、累積排泄量及び累積排泄率、回収量及び回収率（尿中＋糞中）、累積回収量及び累積回収率（尿中＋糞中） ・　血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度 ・　血漿中の未変化体及び代謝物の試料中総放射能に対する割合 ・　尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の試料中総放射能に対する割合及び排泄率 ・　血漿中、尿中及び糞中代謝物の推定構造 2.　安全性 ・　有害事象及び副作用、体重、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） ・　C-SSRS
解析手法	1.　薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　各評価項目において、要約統計量の算出及びグラフ作成を行った。放射能濃度から、モデルによらない方法により以下の薬物動態パラメータを算出した。また、血漿中総放射能の曝露量に対する未変化体及び各代謝物の曝露量の割合を算出した。 　・　血漿中及び血液中：$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_Z 　・　放射能比（血液中／血漿中）：$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 　・　尿中及び糞中：排泄量及び排泄率、累積排泄量及び累積排泄率、回収量及び回収率（尿中＋糞中）、累積回収量及び累積回収率（尿中＋糞中）、未変化体及び代謝物の試料中総放射能に対する割合及び排泄率 ・　LC-MS/MS を用いて測定した未変化体、M1 及び M3 濃度から、モデルによらない方法により以下の薬物動態パラメータを算出した。 　・　血漿中：$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_Z、$CL/F^{a)}$、$Vz/F^{a)}$ 　a)　未変化体のみ

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（206 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　有害事象及び副作用 頻度集計及び件数を集計した。また、重症度別に頻度集計を行った。 ・　体重、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、C-SSRS ・　計量値データは基本統計量を算出し、計数値データはクロス集計又は頻度集計を行った。



図 2.7.6.4-1　治験デザイン（206 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.4.2　結果の要約

2.7.6.4.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示す。

日本人健康成人男性 6 例に[^{14}C]TS-142 を単回経口投与した。中止例はなく、全例が治験を完了した。また、治験実施計画書からの逸脱はなく、全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（206 試験）

	被験者数
治験薬投与例数	6
治験完了例数	6
治験中止例数	
薬物動態解析対象集団	6
安全性解析対象集団	6

単位：例

（引用元：総括報告書 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.4-3 に示す。

日本人健康成人男性 6 例の被験者背景は、年齢（平均値、以下同様）32.2 歳及び体重 66.58 kg であった。

表 2.7.6.4-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（206 試験）

解析対象例数（例）	6
性別　男性（例）	6
年齢（歳）	32.2 ± 3.8
体重（kg）	66.58 ± 6.52
BMI	22.28 ± 1.17

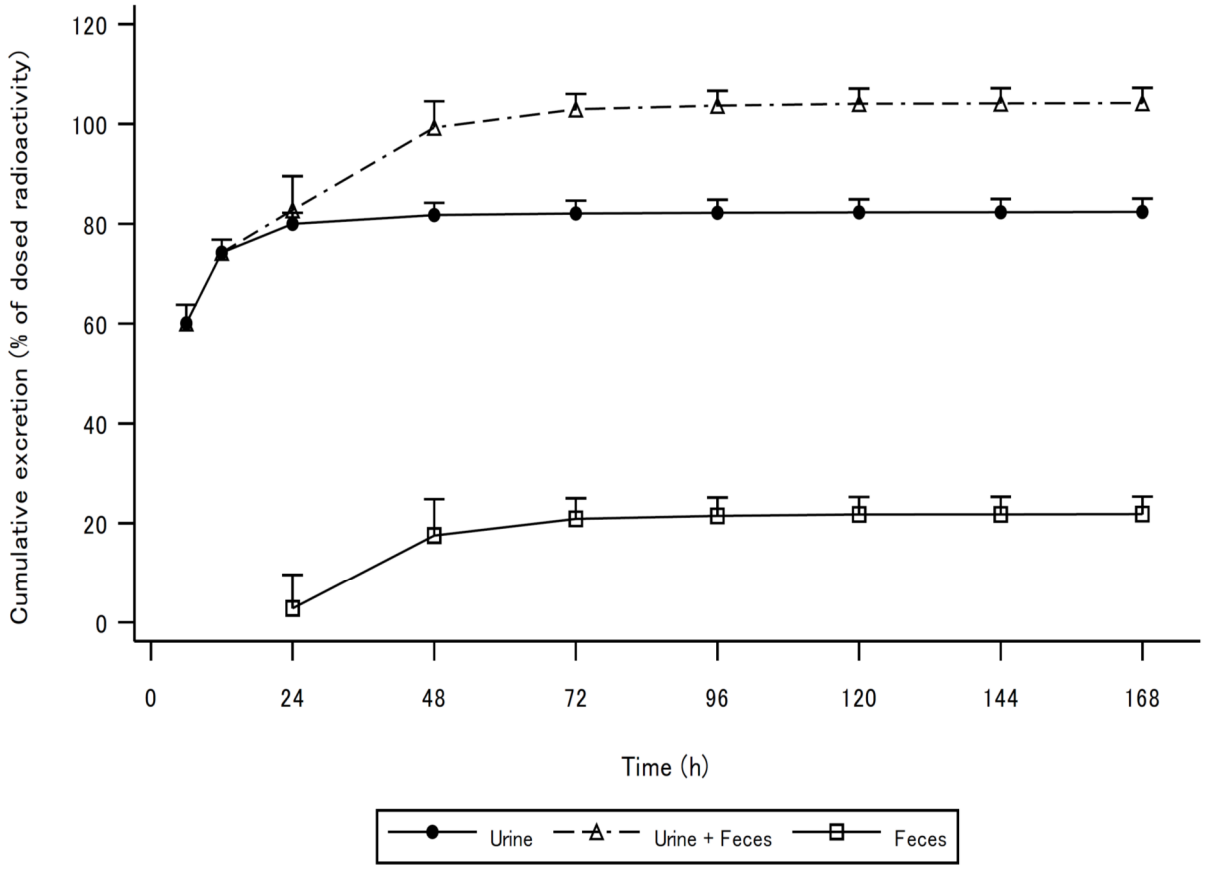
平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-1）

2.7.6.4.2.2　薬物動態の結果

(1)　マスバランスの解析

尿及び糞中の累積放射能排泄率の推移を図 2.7.6.4-2 に示す。

日本人健康成人男性に[^{14}C]TS-142 を単回経口投与したとき、放射能の排泄は速やかであり、治験薬投与後 24 時間までに投与放射能の 82.8%（平均値、以下同様）が尿及び糞中に回収された（総括報告書 T15.2.1.8）。治験薬投与後 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、本剤の主要排泄経路は尿中排泄であることが確認され、82.4%以上の吸収率であることが推定された（総括報告書 T15.2.1.6）。また、累積放射能回収率（尿中＋糞中）は 104.2%であり、放射能回収率は良好であることが確認された（総括報告書 T15.2.1.8）。



平均値±SD

図 2.7.6.4-2　尿及び糞中の累積放射能排泄率の推移（薬物動態解析対象集団）（206 試験）
（引用元：総括報告書 図 11-1）

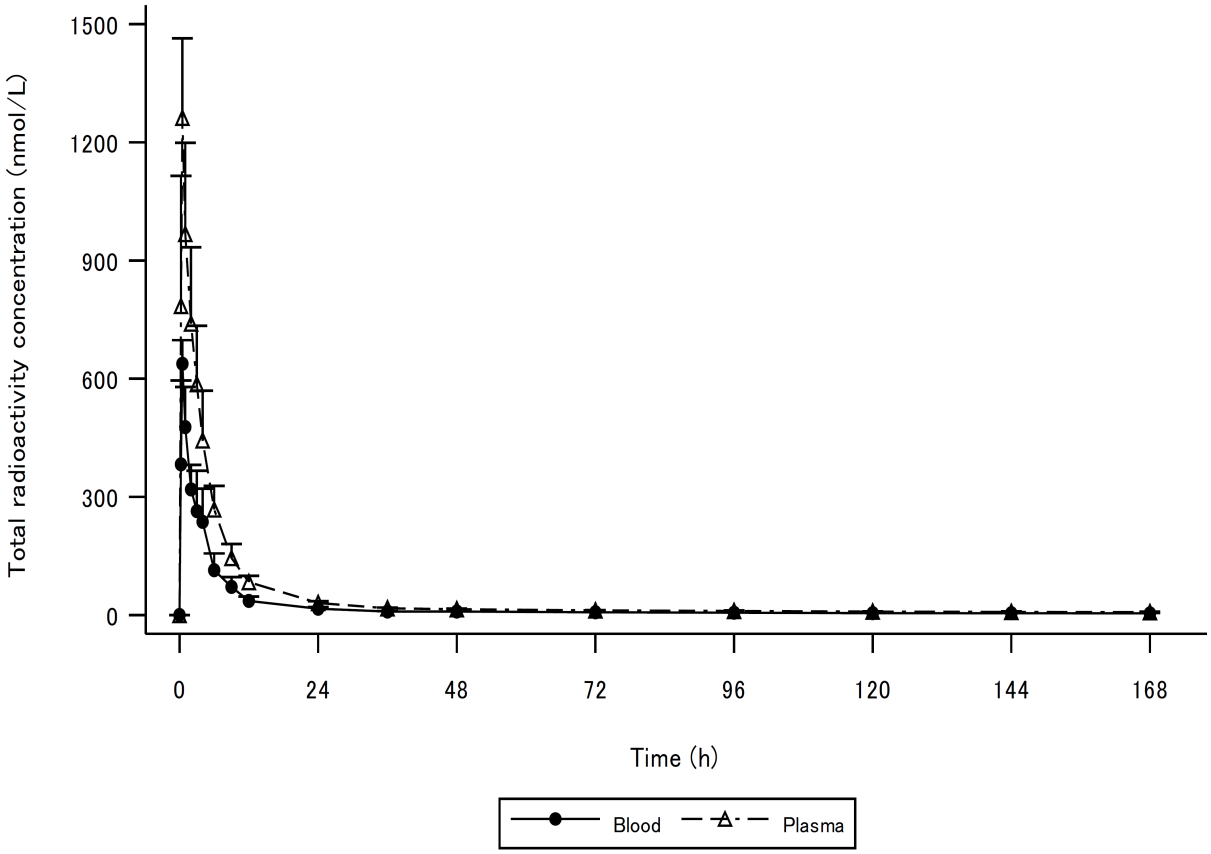
(2)　薬物動態の解析

1)　血漿及び血液中総放射能濃度並びに薬物動態パラメータ

血漿及び血液中総放射能濃度推移を図 2.7.6.4-3、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-4 及びその比を表 2.7.6.4-5 に示す。

日本人健康成人男性に[^{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濃度はいずれも速やかに上昇し、投与後 0.5 時間で C_{max} に達したのち、速やかに低下した。

血漿及び血液中放射能の 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 並びに $t_{1/2}$ は 125 及び 92.9 時間であった。C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づく血液中／血漿中放射能比は 0.487～0.518 であり、[^{14}C]TS-142 に由来する放射能の血球移行性は低いことが示唆された。



平均値±SD

図 2.7.6.4-3　血漿及び血液中総放射能濃度推移（薬物動態解析対象集団）（206 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-2）

表 2.7.6.4-4　血漿及び血液中総放射能の薬物動態パラメータ

（薬物動態解析対象集団）（206 試験）

試料	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)	λ_z (1/h)
血漿	1290 ± 201	0.500 (0.250, 0.500)	6820 ± 1020	8160 ± 1450	125 ± 29.6	0.00577 ± 0.00127
血液	660 ± 69.4	0.500 (0.250, 1.00)	3360 ± 408	3930 ± 493	92.9 ± 57.8	0.0108 ± 0.00799

平均値±SD、N=6

a)：中央値（最小値, 最大値）

（引用元：総括報告書 表 11-3）

表 2.7.6.4-5　放射能の薬物動態パラメータの比（血液／血漿）

（薬物動態解析対象集団）（206 試験）

薬物動態パラメータ	例数	比（平均値±SD）
$AUC_{0\text{-}last}$	6	0.494 ± 0.0312
$AUC_{0\text{-}\infty}$	6	0.487 ± 0.0526
C_{max}	6	0.518 ± 0.0630

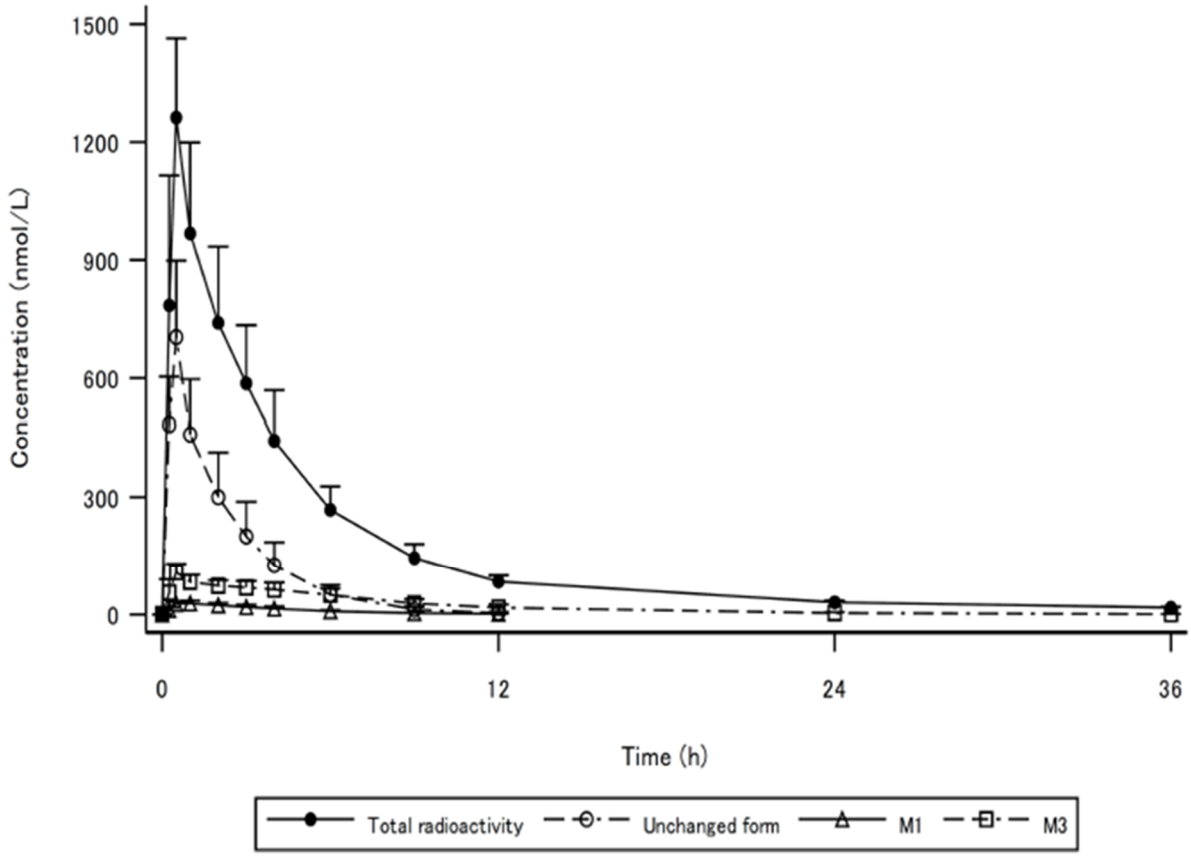
（引用元：総括報告書 表 11-4）

2）　血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度並びに薬物動態パラメータ

血漿中放射能濃度推移を図 2.7.6.4-4 に示す。

日本人健康成人男性に[^{14}C]TS-142 を単回経口投与したとき、血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度はいずれも速やかに上昇し、それぞれ投与後 0.5、1 及び 0.5 時間で C_{max} に達したのち、速やかに低下した（総括報告書 表 11-5）。

血漿中未変化体の C_{max}（平均値±SD、以下同様）は 731 ± 157 nmol/L、$AUC_{0\text{-last}}$ は 1540 ± 458 h*nmol/L、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 1550 ± 461 h*nmol/L、$t_{1/2}$ は 1.42 ± 0.270 時間及び CL/F は 12.3 ± 5.89 L/h であった（総括報告書 表 11-5）。血漿中 M1 及び M3（以下同順）の C_{max} はそれぞれ、29.5 ± 6.36 及び 110 ± 19.4 nmol/L、$AUC_{0\text{-last}}$ は 124 ± 31.4 及び 693 ± 190 h*nmol/L、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 128 ± 32.6 及び 699 ± 193 h*nmol/L 並びに $t_{1/2}$ は 2.24 ± 0.241 及び 4.39 ± 0.846 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（平均値）はそれぞれ、C_{max} で 56.7、2.3 及び 8.6%、$AUC_{0\text{-last}}$ で 22.2、1.8 及び 10.0%並びに $AUC_{0\text{-}\infty}$で 18.9、1.6 及び 8.5%であった（総括報告書 表 11-6）。



平均値±SD

図 2.7.6.4-4　血漿中総放射能、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）

3）　代謝物の分析

治験薬投与後 96 時間までの血漿中総放射能の主要な成分は未変化体であり、血漿中総放射能の 18.9%であった（総括報告書 付録 16.2.10 Table 2）。次いで M3 及び M2 はそれぞれ血漿中総放射能の 8.6 及び 5.9%であった。総曝露量に対して 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（総括報告書 付録 16.2.10 Table 3）。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（総括報告書 付録 16.2.10 Table 4）。

血漿中、尿中及び糞中代謝物の推定構造は、総括報告書 付録 16.2.10 Table 6 に示した。

2.7.6.4.2.3　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象及び副作用を表 2.7.6.4-6 に示す。

[^{14}C]TS-142 を単回経口投与した日本人健康成人男性 6 例中 6 例に有害事象が発現した。有害事象の内訳は、傾眠が 6 例、軟便が 4 例及び下痢が 1 例であり、いずれも重症度は軽度であった（総括報告書 表 12-3）。副作用と判断された事象は傾眠 6 例であり、発現の約 2～5 時間後までに処置なく回復した（総括報告書 L16.2.7.1）。

表 2.7.6.4-6　有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（206 試験）

	有害事象	副作用
例数	**6**	**6**
発現例数	**6**	**6**
器官別大分類／基本語		
胃腸障害	4	
下痢	1	
軟便	4	
神経系障害	6	6
傾眠	6	6

単位：例
MedDRA/J ver.23.1
（引用元：総括報告書 表 12-2）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の発現は認められなかった（総括報告書 表 12-1）。

(3)　他の重要な有害事象

有害事象による中止は認められなかった（総括報告書 表 10-1）。

(4)　臨床検査値

臨床検査値に臨床上問題となる変動及び所見は認められなかった（総括報告書 T15.3.4.1～4）。

(5) 体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査

体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動及び所見は認められなかった（総括報告書 T15.3.4.5～7）。

(6) その他の安全性パラメータ

1） 自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した結果、異常所見は認められなかった。（総括報告書 T15.3.4.8）。

2.7.6.4.3 結論

日本人健康成人男性に[^{14}C]TS-142 を単回経口投与したとき、[^{14}C]TS-142 由来の放射能は投与後速やかに吸収され、主として尿中排泄されることが確認された。また、尿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。総放射能回収率も良好なことから、体内への残留はないと考えられた。血漿中放射能の主要な成分は未変化体であり、総放射能に対して曝露量が 10%以上の代謝物は検出されなかった。なお、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づく血液中／血漿中放射能比から、[^{14}C]TS-142 に由来する放射能の血球移行性は低いことが示された。最も多く認められた有害事象は傾眠であり、重症度はいずれも軽度で、転帰は全て回復であった。[^{14}C]TS-142 単回経口投与時の忍容性は良好であった。

2.7.6.5　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）

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（US101 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS142-US101
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2020 年 10 月 7 日～2021 年 1 月 21 日 （最初の被験者の最初の治験薬投与日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	・ TS-142（以下、本剤）を単回経口投与漸増（絶食下、朝投与）及び 7 日間反復経口投与（就寝前投与）したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。 ・ 本剤を単回及び反復投与した時の未変化体及び活性代謝物（M1 及び M3）の薬物動態を評価する。
治験方法	本治験は、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回経口投与（Part A）及び反復経口投与（Part B）で実施した。 Part A：コホート 1～3 の割付比は本剤群：プラセボ群＝3：1 とした。最初にコホート 1 で本剤 10 mg を投与し、続く 2 つのコホート（コホート 1 及び 2）への移行及び用量は、直前のコホート終了後に実施される安全性データの中間レビューで決定した。また、用量は 90 mg まで漸増できることとしたが、直前コホートの用量の 3 倍以下の漸増とした。投与方法は単回投与（絶食下、朝投与）とした。 Part B：割付比は本剤群：プラセボ群＝1：1 とした。本剤 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前（22 時頃）に 7 日間反復投与した。また、本剤の用量は Part A のコホート 1 及び 2 で実施した安全性データの中間レビュー結果を基に決定し、Part A で決定した最大用量を超えないこととした。
被験者数	計画時： Part A：24 例（コホート 1～3：本剤群各 6 例、プラセボ群各 2 例） Part B：12 例（本剤群 6 例、プラセボ群 6 例） 解析時： Part A：薬物動態解析対象集団：12 例 安全性解析対象集団：16 例 Part B：薬物動態解析対象集団：6 例 安全性解析対象集団：12 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・ 18～55 歳までの健康な成人男性及び女性 ・ スクリーニング検査時及び入院時の体重が 45 kg 以上の者 ・ スクリーニング検査時の BMI が 18 以上 30 以下の者 ・ 既往歴及び身体所見（精神障害の評価を含む）で臨床的に重要な所見が認められず、重大な疾患（心血管疾患、肺疾患、腎疾患など）又は過去 30 日以内に急性疾患が認められない者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（US101 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>主な除外基準
· 睡眠障害（不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグ症候群、睡眠時周期性四肢運動、ナルコレプシー、概日リズム障害など）の既往がある者
· 閉経後症状（不眠、疲労及び血管運動症状など）に関連する睡眠障害をスクリーニング時又は入院時に有している者
· 自殺企図を有すると判断された者（スクリーニング時又は入院時に C-SSRS の自殺企図に関する質問のいずれかに「Yes」と回答した者）
· 治験担当医師の判断により過去 6 カ月以内にアルコール又は薬物の乱用が認められた者
· 治験期間中に夜勤業務を行う予定がある者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>TS-142 錠</td><td>10 mg</td><td rowspan="2">白色～微黄色の素錠</td><td rowspan="2">[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>プラセボ錠</td><td>－</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>Part A：本剤の 10、30 及び 90 mg を単回投与（絶食下、朝投与）することとした。
Part B：本剤 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前（22 時頃）に 7 日間反復投与した。
<table>
<tr><th colspan="2">Part</th><th colspan="3">Part A</th><th>Part B</th></tr>
<tr><th colspan="2">コホート</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td colspan="2">用量(mg)[a)]</td><td>10</td><td>30</td><td>90</td><td>30</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="3">絶食下</td><td>就寝前（22 時頃）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">例数</td><td>本剤</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>6</td></tr>
</table>
a)：Part A ではコホート 1 を除いて安全性データの中間レビューで用量を漸増することとした。ただし、直前コホートの用量の 3 倍以下とした。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>Part A：単回投与
Part B：7 日間</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>主要評価項目
1. 薬物動態
· 血漿中未変化体濃度
· 血漿中 M1 及び M3 濃度
· 尿中未変化体濃度（Part A のみ）
2. 安全性
· 有害事象、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、身体所見（精神障害の評価を含む）
· KSS
· C-SSRS（Part B のみ）</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>1. 薬物動態
薬物動態解析対象集団を対象として、以下の解析及び集計を行った。
· 血漿中濃度（未変化体、M1 及び M3）
ノンコンパートメント解析法で血漿中薬物動態パラメータを算出した。血漿中薬物動態パラメータは、Part 別、薬剤群別、投与日別（Part B のみ）にリストの作成及び基本統計量を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（US101 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	・　尿中未変化体濃度 ノンコンパートメント解析法で算出した尿中薬物動態パラメータについて、リストを作成し、基本統計量を算出した。 2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　有害事象 コホートごとに薬剤群別に頻度及び件数を集計した。また、Part ごとに薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ・　体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査、KSS 及び C-SSRS（Part B のみ） 体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査値は測定時点別の基本統計量及びベースラインからの変化量を算出した。尿検査では頻度集計を行った。心拍数、RR、PR、QRS、QT 及び QTcF の基本統計量及び異常値の発生率を算出した。KSS では、Part ごとにベースラインからの変化量について基本統計量を算出した。Part A ではコホートごとに薬剤群別でグラフを作成した。自殺念慮及び自殺企図についてリストを作成した。

2.7.6.5.2　結果の要約

2.7.6.5.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2（Part A）及び表 2.7.6.5-3（Part B）に示す。

同意を取得した 95 例中 28 例が、各 Part（Part A：16 例、Part B：12 例）でいずれかの群に無作為割り付けされた（Part A のコホート 1：10 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例、コホート 2：30 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例、Part B：20 mg 群及びプラセボ群各 6 例）。Part A では 15 例が治験を完了した。1 例の被験者（プラセボ群）は、COVID-19 陽性が確認されたため、治験責任医師が治験中止を判断し、Day2 に早期中止となった。Part B では全ての被験者が治験を完了した。

本治験では治験実施計画書からの重大な逸脱は報告されなかった。

また、Part A ではコホート 2 終了後の安全性データの中間レビューで、本剤 30 mg は最大推定臨床用量の 3 倍であり、本剤の安全性は十分確認できたと判断し、コホート 3 は実施しなかった。なお、Part B の用量は、Part A のコホート 1 及び 2 の安全性データの中間レビューに基づいて推定臨床用量の 2 倍となる 20 mg とした。

表 2.7.6.5-2 被験者の内訳 - Part A（US101 試験）

群	10 mg	30 mg	小計	プラセボ	合計
コホート	1	2	-	-	-
割付け例数	6	6	12	4	16
安全性解析対象集団	6 (100)	6 (100)	12 (100)	4 (100)	16 (100)
薬物動態解析対象集団	6 (100)	6 (100)	12 (100)	0 (0.0)	12 (75.0)
治験完了例数	6 (100)	6 (100)	12 (100)	3 (75.0)	15 (93.8)
治験中止例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (6.3)

例 (%)
（引用元：総括報告書 Table 9-1、Table 14.1.1.2）

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳 - Part B（US101 試験）

群	20 mg	プラセボ	合計
割付け例数	6	6	12
安全性解析対象集団	6 (100)	6 (100)	12 (100)
薬物動態解析対象集団	6 (100)	0 (0.0)	6 (50.0)
治験完了例数	6 (100)	6 (100)	12 (100)
治験中止例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例 (%)
（引用元：総括報告書 Table 14.1.1.3）

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.5-4（Part A）及び表 2.7.6.5-5（Part B）に示す。

Part A の被験者の性別は男性及び女性が各 8 例、年齢（平均値、以下同様）は 36.0 歳、BMI は 25.79 であった。主な人種は白人 9 例（56.3%）、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人 4 例（25.0%）、アジア人 2 例（12.5%）及び多人種 1 例（6.3%）であった。主な民族はヒスパニック又はラテン系以外 10 例（62.5%）であった。

Part B の被験者の性別は男性 9 例及び女性 3 例であり、年齢は 33.5 歳、BMI は 26.44 であった。被験者の主な人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人 7 例（58.3%）であり、次いで白人 3 例（25.0%）、ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島出身者 1 例（8.3%）及び多人種 1 例（8.3%）であった。主な民族はヒスパニック又はラテン系以外 9 例（75.0%）であった。

表 2.7.6.5-4　被験者背景 - Part A（安全性解析対象集団）（US101 試験）

群	10 mg	30 mg	小計	プラセボ	合計
解析対象例数（例）	**6**	**6**	**12**	**4**	**16**
年齢（歳）	31.8 ± 13.70	38.8 ± 12.12	35.3 ± 12.87	38.0 ± 9.59	36.0 ± 11.88
性別［例（%）］					
男性	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	2 (50.0)	8 (50.0)
女性	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)	2 (50.0)	8 (50.0)
人種［例（%）］					
白人	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	2 (50.0)	9 (56.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (50.0)	0	3 (25.0)	1 (25.0)	4 (25.0)
アジア人	0	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (25.0)	2 (12.5)
多人種	0	1 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (6.3)
民族［例（%）］					
ヒスパニック又はラテン系	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)	1 (25.0)	6 (37.5)
ヒスパニック又はラテン系以外	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)	3 (75.0)	10 (62.5)
BMI	25.85 ± 3.574	26.07 ± 2.658	25.96 ± 3.005	25.30 ± 4.090	25.79 ± 3.171

平均値±SD
（引用元：総括報告書 Table 14.1.2.2）

表 2.7.6.5-5　被験者背景 - Part B（安全性解析対象集団）（US101 試験）

群	20 mg	プラセボ	合計
解析対象例数（例）	**6**	**6**	**12**
年齢（歳）	33.8 ± 5.85	33.2 ± 5.91	33.5 ± 5.62
性別［例（%）］			
男性	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
女性	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
人種［例（%）］			
白人	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (83.3)	2 (33.3)	7 (58.3)
ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島出身者	0	1 (16.7)	1 (8.3)
多人種	0	1 (16.7)	1 (8.3)
民族［例（%）］			
ヒスパニック又はラテン系	0	3 (50.0)	3 (25.0)
ヒスパニック又はラテン系以外	6 (100)	3 (50.0)	9 (75.0)
BMI	26.23 ± 2.137	26.65 ± 2.933	26.44 ± 2.456

平均値±SD
（引用元：総括報告書 Table 14.1.2.3）

2.7.6.5.2.2　薬物動態の結果

(1)　血漿中未変化体濃度（Part A）

本剤単回経口投与時の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.5-1 及び薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-6 に示す。

血漿中未変化体濃度はいずれの群でも速やかに上昇し、10 及び 30 mg 群の t_{max}（中央値、以下同順）はそれぞれ 0.91 及び 1.75 時間であった。その後、$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は 2.57 及び 3.82

時間でいずれの群も同様の推移で低下した。C_{max} は 246 及び 741 ng/mL 並びに $AUC_{0-\infty}$ は 989 及び 4300 h*ng/mL であり、血漿中未変化体曝露量は用量に応じて増加した。

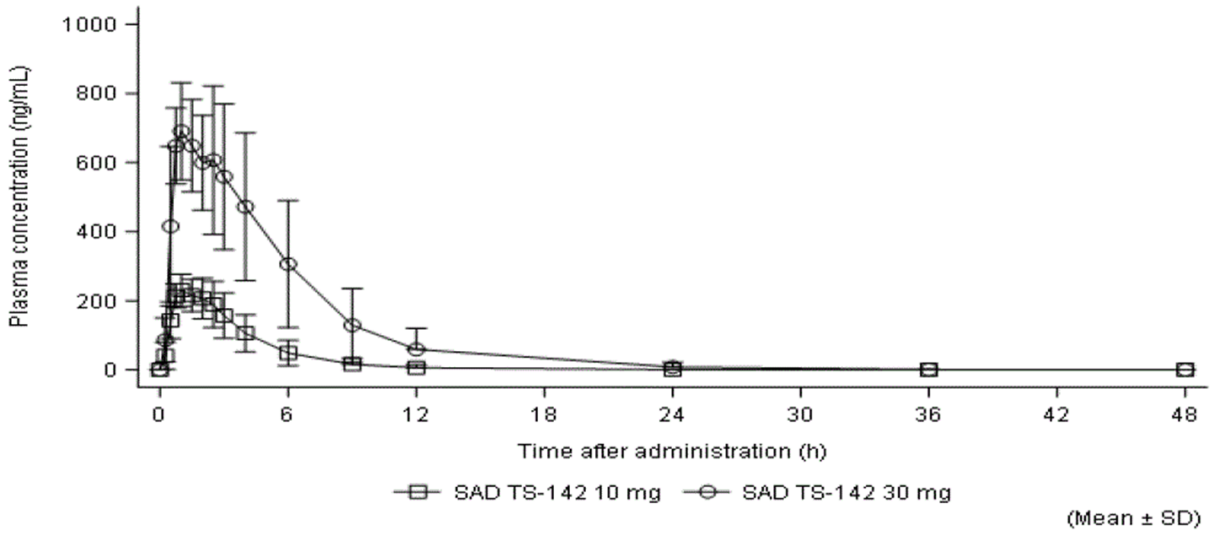


図 2.7.6.5-1　血漿中未変化体濃度推移（絶食下、薬物動態解析対象集団）（US101 試験）

SAD：単回投与
（引用元：総括報告書 Figure 11-1）

表 2.7.6.5-6　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（絶食下、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-last} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
10 mg	246 ± 43.4	0.91 (0.50, 2.50)	986 ± 410	989 ± 409	2.57 ± 1.56
30 mg	741 ± 129	1.75 (1.00, 4.00)	4300 ± 1910	4300 ± 1910	3.82 ± 1.78

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

(2)　尿中排泄率（Part A のみ）

10 及び 30 mg を単回経口投与後 48 時間の未変化体の累積尿中排泄率（平均値±SD）は、それぞれ 0.0153 ± 0.00798 及び 0.0252 ± 0.0151%であり、いずれの用量でも未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった。

(3)　血漿中 M1 及び M3 濃度（Part A）

10 及び 30 mg 群の血漿中 M1 及び M3 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、用量増加に伴い増加が認められた。また、血漿中 M1 及び M3 濃度はいずれの用量でも同様の推移で減少したが、血漿中 M1 は 10 mg 群では治験薬投与後 24 時間まで定量可能（定量下限：0.100 ng/mL）であったのに対して、30 mg

群では治験薬投与後 48 時間まで定量可能であった。血漿中 M3 は、いずれの投与群でも治験薬投与後 48 時間まで定量可能であった（定量下限：0.100 ng/mL）。

(4)　血漿中未変化体濃度（Part B）

Part B で本剤を 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 2.7.6.5-2、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-7 及び血漿中未変化体の累積を表 2.7.6.5-8 に示す。

本剤 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、血漿中未変化体濃度は 1 及び 7 日目でいずれも速やかに上昇し、t_{max}（中央値）はそれぞれ 2.00 及び 1.75 時間であった。その後、$t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 2.21 及び 2.10 時間で 1 及び 7 日目で同様の推移で低下した。血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{τ}（算術平均及び幾何平均）は、いずれも 1 日目と比較して 7 日目で低かった。これは 7 日目の曝露量の変動が大きいためであり、1 例の被験者で 7 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ が 1 日目の 1/10 及び 1/20 になったことが関係していると考えられた。本剤を 7 日間反復投与にしたときの C_{max} 及び AUC_{τ} の累積係数から、血漿中未変化体の累積は認められなかった。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。

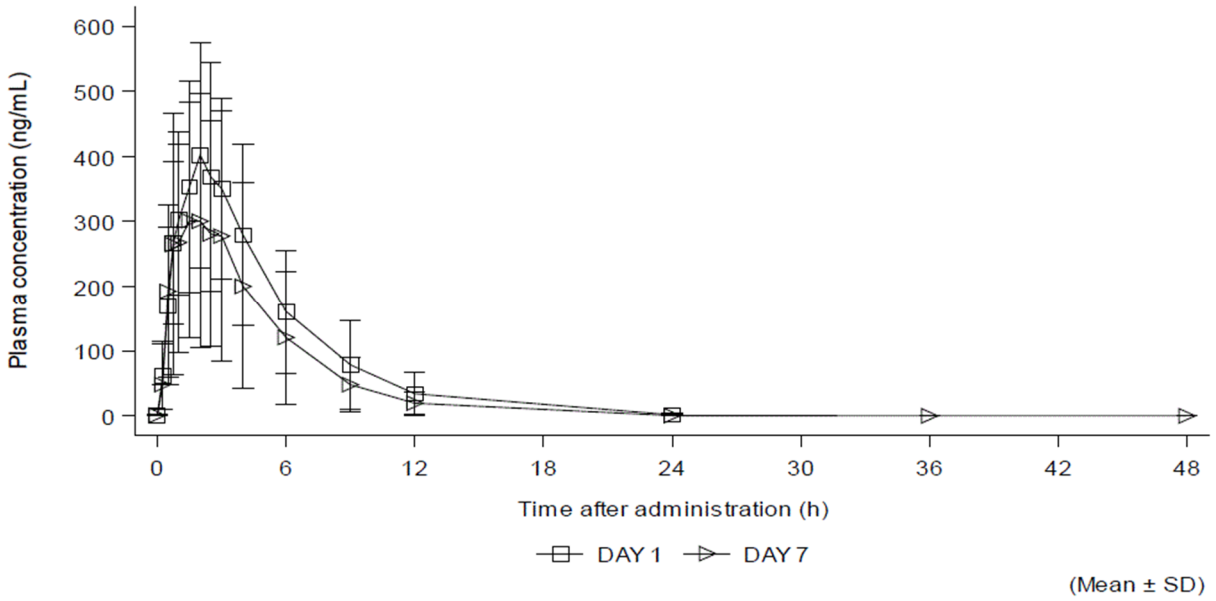


図 2.7.6.5-2　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（US101 試験）

（引用元：総括報告書 Figure 11-4）

表 2.7.6.5-7　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）（US101 試験）

用量	Day	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC_{τ} (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20 mg	1 日目	414 ± 180	2.00 (2.00, 2.50)	2390 ± 1300	2390 ± 1310	2.21 ± 0.493
	7 日目	347 ± 203	1.75 (0.75, 3.15)	1770 ± 1260	1770 ± 1260	2.10 ± 0.554

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

表 2.7.6.5-8　血漿中未変化体の累積（薬物動態解析対象集団）（US101 試験）

用量	累積係数[a)]			
	C_{max}		AUC_{τ}	
	算術平均（SD）	幾何平均（CV%）	算術平均（SD）	幾何平均（CV%）
20 mg	0.904 (0.474)	0.691 (134.8)	0.749 (0.365)	0.542 (178.0)

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

(5)　血漿中 M1 及び M3 濃度（Part B）

本剤 20 mg を 7 日間反復投与したときの血漿中 M1 及び M3 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、1 日目と比較して 7 日目で低かった。これは 7 日目の変動が大きいためであり、1 例の被験者で 7 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ が、M1 では 1 日目の 1/10 及び 1/16 並びに M3 では 1/8 及び 1/12 になったことが関係していると考えられた。本剤を 7 日間反復投与したときの C_{max} 及び AUC の累積係数から、M1 及び M3 の累積は認められなかった。血漿中 M1 及び M3 濃度のトラフ値は、7 日間をとおして同程度であった。

2.7.6.5.2.3　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.5-9 に示す。

Part A で有害事象は、本剤（10 及び 30 mg）群で 12 例中 10 例（83.3%）に発現し、いずれも転帰は回復であった。プラセボ群で有害事象は発現しなかった。発現した有害事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。10 mg 群で認められた有害事象の重症度は全て軽度であり、30 mg 群では傾眠 4 例が中等度、睡眠時麻痺及び傾眠各 1 例（同一被験者）が重度、その他の有害事象はいずれも軽度であった。もっとも多く認められた有害事象は傾眠であり、10 mg 群 4 例及び 30 mg 群 6 例であった。その他の有害事象はいずれも各 1 例のみであった。

Part B で有害事象は、20 mg 群で 6 例中 1 例（16.7%）及びプラセボ群で 6 例中 3 例（50.0%）に発現し、いずれも転帰は回復であった。重症度は、いずれも軽度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、20 mg 群で傾眠 1 例及びプラセボ群で頭痛 1 例であった。

表 2.7.6.5-9　有害事象（安全性解析対象集団）（US101 試験）

	Part A (単回投与)				Part B (反復投与)	
群	10 mg	30 mg	合計	プラセボ	20 mg	プラセボ
例数	6	6	12	4	6	6
発現例数	4 (66.7)	6 (100)	10 (83.3)	0	1 (16.7)	3 (50.0)
器官別大分類／基本語						
神経系障害	4 (66.7)	6 (100)	10 (83.3)		1 (16.7)	1 (16.7)
頭痛		1 (16.7)	1 (8.3)			1 (16.7)
睡眠時麻痺		1 (16.7)	1 (8.3)			
傾眠	4 (66.7)	6 (100)	10 (83.3)		1 (16.7)	
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)			1 (16.7)
口腔乾燥		1 (16.7)	1 (8.3)			
胃腸音異常	1 (16.7)		1 (8.3)			
下痢						1 (16.7)
腎および尿路障害		1 (16.7)	1 (8.3)			
排尿躊躇		1 (16.7)	1 (8.3)			
一般・全身障害および投与部位の状態					1 (16.7)	
血管穿刺部位疼痛					1 (16.7)	
皮膚および皮下組織障害						2 (33.3)
皮膚嚢腫						1 (16.7)
皮膚乾燥						1 (16.7)

例 (%)
MedDRA/J ver.23.1
（引用元：総括報告書 Table 12-3、Table 12-4）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

Part A 及び Part B のいずれの投与群でも、死亡及びその他の重篤な有害事象の発現は認められなかった。

(3)　他の重要な有害事象

Part A では、有害事象による中止は認められなかった。

Part B では、中止に至った有害事象は認められなかった。

(4)　臨床検査値

Part A 及び Part B のいずれの投与群でも、臨床上問題となる変動は認められなかった。

(5)　バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査

Part A 及び Part B のいずれの投与群でも、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図に臨床上問題となる所見や変動は認められなかった。

(6) 重要なその他の安全性パラメータ

1） 持ち越し効果

退院前に KSS を使用して眠気や傾眠レベルを評価した。Part A で KSS スコア変化量は、10 及び 30 mg 群ともに 1 日目の治験薬投与後 1 及び 4 時間に増加し、2 日目までにベースライン値に戻った。プラセボ群では、いずれの評価時点でも KSS スコア変化量の増加は認められなかった。

Part B では 20 mg 群及びプラセボ群ともに退院日の朝の KSS スコアはベースライン時と同程度であった。

2） 自殺傾向（Part B のみ）

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。スクリーニング時の C-SSRS で 10 年以上前の自殺念慮を報告した被験者が 1 例認められた以外は、いずれの評価時点でも異常所見は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

外国健康被験者を対象に 10 及び 30 mg を単回経口投与（絶食下、朝）したとき、未変化体、M1 及び M3 の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、用量増加に伴い増加した。本剤の単回経口投与及び反復経口投与で、いずれも未変化体の $t_{1/2}$ は約 2～4 時間であった。また、20 mg を 7 日間反復経口投与（就寝前）したとき、本剤の累積は認められなかった。10 及び 30 mg を単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率はいずれも用量の 0.1%未満とわずかであった。

外国健康被験者を対象に本剤 10 及び 30 mg を単回経口投与（絶食下、朝）及び本剤 20 mg を 7 日間反復経口投与（就寝前）したとき、いずれの投与群でも安全性の懸念は認められず、忍容性は良好であった。

2.7.6.6　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

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（202 試験）

項目	内容
治験の標題	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）
治験実施計画書番号	TS142-202
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2019 年 9 月 17 日～2019 年 11 月 30 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	ステップ 1：日本人健康成人を対象に TS-142（以下、本剤）を就寝前に 7 日間反復投与した際の薬物動態を検討する。 ステップ 2：日本人健康高齢者を対象に本剤を就寝前に 7 日間反復投与した際の安全性、薬物動態及び薬力学をプラセボを対照に検討する。
治験方法	本治験は、単施設、非対照非盲検（ステップ 1）並びに無作為化、プラセボ対照、二重盲検（ステップ 2）で実施した。 本治験はステップ 1、2 から構成され、ステップ 1 では本剤 10 mg 2 錠を非盲検下で 7 日間反復投与、ステップ 2 では二重盲検下で本剤 10 mg 2 錠又は本剤 10 mg プラセボ 2 錠を 7 日間反復投与した。ステップ 2 の割付比は本剤群：プラセボ群＝8：3 とした。なお、治験薬投与前の中止を考慮し、各ステップに数名の予備被験者を置くこととした。治験デザインを図 2.7.6.6-1 に示す。
被験者数	計画時：23 例 解析時： 安全性解析対象集団：23 例 薬物動態解析対象集団：23 例 薬力学解析対象集団：23 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 【同意取得時・スクリーニング検査時】 ・ 文書同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の男女（ステップ 1）又は 65 歳以上の男性（ステップ 2） ・ スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満、かつ体重が 40.0 kg 以上の者 【入院時】 ・ 睡眠調査で起床時刻が 6:00～9:00 の日が調査期間の 70%以上である者 ・ 睡眠調査で就寝時刻が 21:00～24:00 の日が調査期間の 70%以上である者
	主な除外基準 ・ 治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断により、何らかの疾患を有しており健康被験者とは認められない者 ・ 睡眠調査開始前 30 日以内に旅行等の理由で 6 時間以上の時差を経験した、又は睡眠調査期間中にその予定のある者 ・ 睡眠調査開始前 30 日以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った、又は睡眠調査期間中にその必要がある者 ・ 過去に本剤の投与を受けた者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（202 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>· これまでに睡眠時随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺企図の症状が認められた者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中の
ボルノレキサント
含有量</th><th>剤形</th><th>ロット
番号</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>TS-142 錠
10 mg</td><td>10 mg</td><td rowspan="2">白色～微黄色の素錠</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>TS-142 錠
10 mg プラセボ</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量
及び投与方法</td><td>ステップ 1：TS-142 錠 10 mg　2 錠
ステップ 2：TS-142 錠 10 mg 又は TS-142 錠 10 mg プラセボ　2 錠
原則として水 150 mL で 1 日 1 回、就寝前に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>7 日間</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 安全性
· 有害事象／副作用、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、標準 12 誘導心電図検査
· C-SSRS
2. 薬物動態
· 血漿中未変化体濃度
· 血漿中 M1 及び M3 濃度
3. 薬力学（ステップ 2 のみ）
· 日本語版 KSS
· DSST
· PVT
· 記憶検査（即時再生・遅発再生）
· LSEQ
· sSL、sNAW、sWASO、sTST（睡眠の質問票）</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>1. 安全性
安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。
· 有害事象及び副作用
ステップ及び薬剤群別に頻度集計を行った。また、ステップ、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。
· 臨床検査、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査及び C-SSRS
計量値データはステップ及び薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データはステップ及び薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。
2. 薬物動態
· 薬物動態
薬物動態解析対象集団のうち、本剤が投与された被験者を対象とし、以下の集計・解析を行った。
· 血漿中薬物濃度について、測定対象及びステップ別に基本統計量を算出した。
· 血漿中薬物動態パラメータについて、測定対象、ステップ及び評価日別に基本統計量を算出した。
· 反復投与における累積及び蓄積性の検討を行った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（202 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	・　薬物動態／薬力学 薬物動態解析対象集団と同時に薬力学解析対象集団に属する被験者を対象とし、薬物動態と薬力学との関係を検討した。 ・　母集団薬物動態 本治験の薬物動態解析対象集団及び他の治験の薬物動態解析対象集団を併合して、本治験の薬物動態解析とは独立して母集団薬物動態解析を行うこととした。 3.　薬力学 薬力学解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　薬力学評価項目 薬剤群別に基本統計量を算出した。 4.　有意水準及び信頼係数 検定は実施しなかった。薬物動態の累積及び蓄積性の検討では信頼係数を 95%（両側）とした。

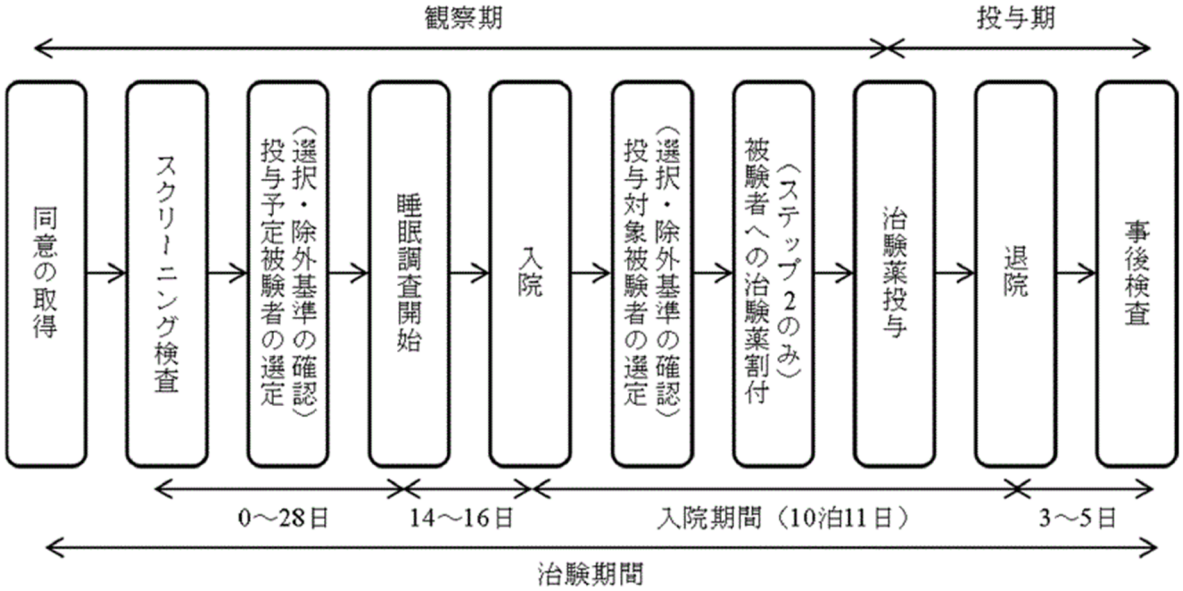


図 2.7.6.6-1　治験デザイン（202 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.6.2　結果の要約

2.7.6.6.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-2 に示す。

ステップ 1 で日本人健康成人 12 例に本剤を 7 日間反復投与し、その後、ステップ 2 で日本人健康高齢者 11 例（本剤群 8 例、プラセボ群 3 例）に本剤又はプラセボを 7 日間反復投与した。治験中止例はなく、全例が治験を完了した。また、ステップ 1 及びステップ 2 ともに治験実施計

画書からの重要な逸脱は認められなかった。全例を薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団（ステップ 2 のみ）及び安全解析対象集団とした（総括報告書 表 11-1、表 11-2）。

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳（202 試験）

ステップ	ステップ 1	ステップ 2		合計
群	20 mg	プラセボ	20 mg	
解析対象例数	12	3	8	23
治験完了例数	12	3	8	23
治験中止例数				

単位：例
ステップ 1：日本人健康成人
ステップ 2：日本人健康高齢者
（引用元：総括報告書 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.6-3 に示す。

ステップ 1 の日本人健康成人 12 例（薬物動態解析対象集団）の性別は男女各 6 例であり、年齢（平均値、以下同様）は 32.2 歳、体重は 58.73 kg であった。

ステップ 2 の日本人健康高齢者 11 例（安全性解析対象集団）では、本剤群（8 例）とプラセボ群（3 例）の被験者背景に問題となる違いは認められなかった。被験者は全て男性であり、年齢は本剤群 69.3 歳及びプラセボ群 70.0 歳、体重は本剤群 61.43 kg 及びプラセボ群 64.77 kg であった。

表 2.7.6.6-3　被験者背景（202 試験）

ステップ	ステップ 1	ステップ 2		
群	20 mg	プラセボ	20 mg	合計
解析対象例数（例）	12	3	8	11
年齢（歳）	32.2 ± 9.3	70.0 ± 1.7	69.3 ± 2.4	69.5 ± 2.2
性別（例）				
男性	6	3	8	11
女性	6	0	0	0
体重（kg）	58.73 ± 8.28	64.77 ± 8.02	61.43 ± 6.76	62.34 ± 6.88
BMI	22.21 ± 1.41	22.67 ± 1.15	21.49 ± 1.77	21.81 ± 1.66

平均値±SD
ステップ 1：日本人健康成人（薬物動態解析対象集団）
ステップ 2：日本人健康高齢者（安全性解析対象集団）
（引用元：総括報告書 表 11-3、表 11-4）

2.7.6.6.2.2　薬物動態の結果

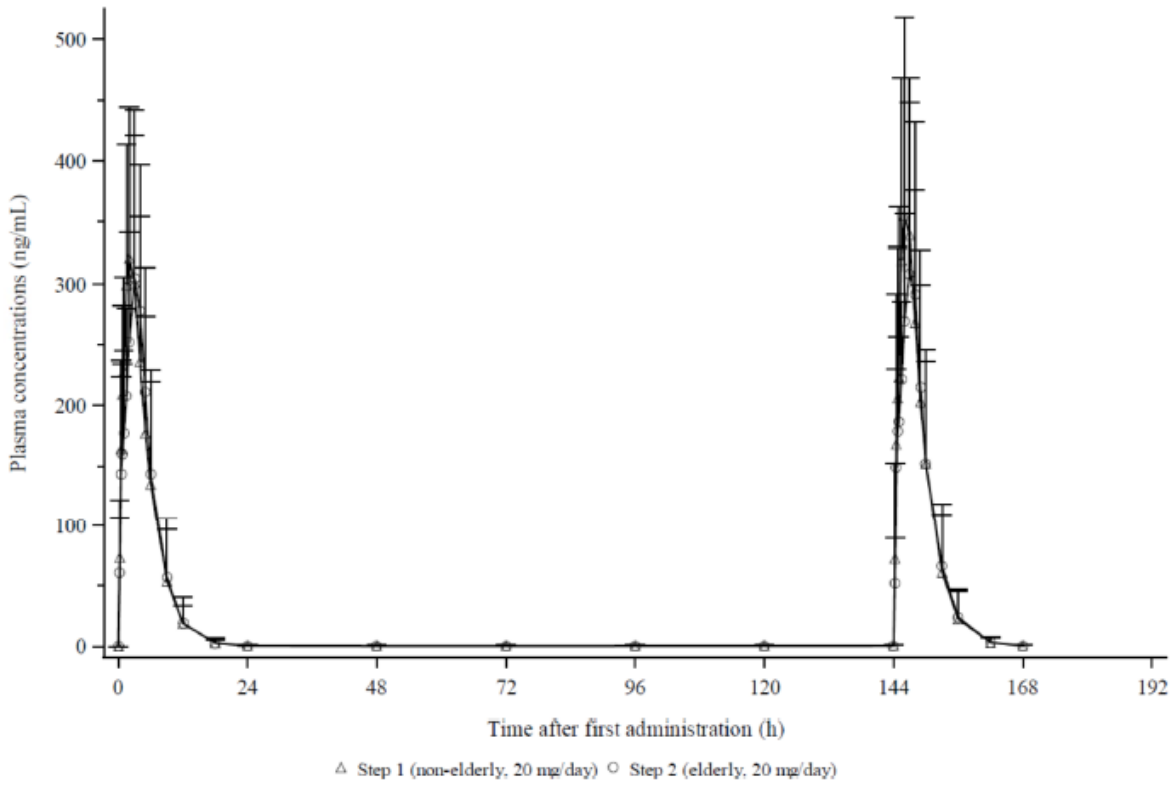
(1)　未変化体

血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-4、C_{max} 及び AUC_{τ} の累積（1 日目に対する 7 日目の累積）を表 2.7.6.6-5、蓄積性（1 日目に対する 7 日目の蓄積性）を表 2.7.6.6-6 に示す。

日本人健康成人（ステップ 1）及び日本人健康高齢者（ステップ 2）に本剤 20 mg を 7 日間反復投与したとき、1 及び 7 日目の血漿中未変化体濃度はステップ 1 及び 2 で同様の推移を示した。

1 日目の血漿中未変化体の C_{max}（平均値、以下同様）は、ステップ 1 及び 2 でそれぞれ（以下同順）、356 及び 345 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は 1780 及び 1750 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は 2.50 及び 3.50 時間であり、$t_{1/2}$ は 1.83 及び 1.95 時間であった。7 日目の血漿中未変化体の C_{max} は、ステップ 1 及び 2 でそれぞれ、396 及び 332 ng/mL であり、AUC_{τ} は 1980 及び 1860 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）はいずれも 3.00 時間であり、$t_{1/2}$ は 1.81 及び 1.90 時間であった。

血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{τ} の 1 日目に対する 7 日目の幾何平均の比（95%信頼区間）は、ステップ 1 でそれぞれ 1.10（0.97, 1.25）及び 1.13（1.01, 1.27）、ステップ 2 でそれぞれ 0.95（0.82, 1.10）及び 1.04（0.90, 1.20）であった。また、1 日目の $AUC_{0-\infty}$に対する 7 日目の AUC_{τ} の幾何平均の比（95%信頼区間）は、ステップ 1 で 1.13（1.01, 1.27）及びステップ 2 で 1.04（0.90, 1.20）であった。ステップ 1 及び 2 ともに反復投与による血漿中未変化体の明らかな累積及び蓄積性は認められなかった。



平均値±SD

図 2.7.6.6-2　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 2.7.6.6-4　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）（202 試験）

ステップ	Day	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC_{τ} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	1 日目	356 ± 116	2.50 (1.00, 5.00)	1780 ± 825	1780 ± 827	1.83 ± 0.307
	7 日目	396 ± 147	3.00 (1.50, 4.00)	1980 ± 873	1980 ± 876	1.81 ± 0.333
2	1 日目	345 ± 109	3.50 (1.00, 4.00)	1750 ± 672	1750 ± 674	1.95 ± 0.329
	7 日目	332 ± 124	3.00 (2.00, 4.00)	1860 ± 866	1870 ± 869	1.90 ± 0.329

平均値±SD
ステップ 1：日本人健康成人（N=12）、ステップ 2：日本人健康高齢者（N=8）、用量は両ステップともに本剤 20 mg
a)：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 11-5、表 11-6）

表 2.7.6.6-5　血漿中未変化体の累積（薬物動態解析対象集団）（202 試験）

ステップ	薬物動態パラメータ	95%CI（回帰係数）		
		下限	点推定値	上限
1	C_{max}	0.97	1.10	1.25
	AUC_{τ}	1.01	1.13	1.27
2	C_{max}	0.82	0.95	1.10
	AUC_{τ}	0.90	1.04	1.20

各薬物動態パラメータ値の 7 日目／1 日目の比を示した。CI は自然対数変換された薬物動態パラメータ値を用いて推定した。
ステップ 1：日本人健康成人、ステップ 2：日本人健康高齢者、用量は両ステップともに本剤 20 mg
（引用元：総括報告書 表 11-9）

表 2.7.6.6-6　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	95%CI（回帰係数）		
	下限	点推定値	上限
1	1.01	1.13	1.27
2	0.90	1.04	1.20

7 日目の AUC_{τ}／1 日目の $AUC_{0-\infty}$の比を示した。CI は自然対数変換された薬物動態パラメータ値を用いて推定した。
ステップ 1：日本人健康成人、ステップ 2：日本人健康高齢者、用量は両ステップともに本剤 20 mg
（引用元：総括報告書 表 11-10）

(2)　M1

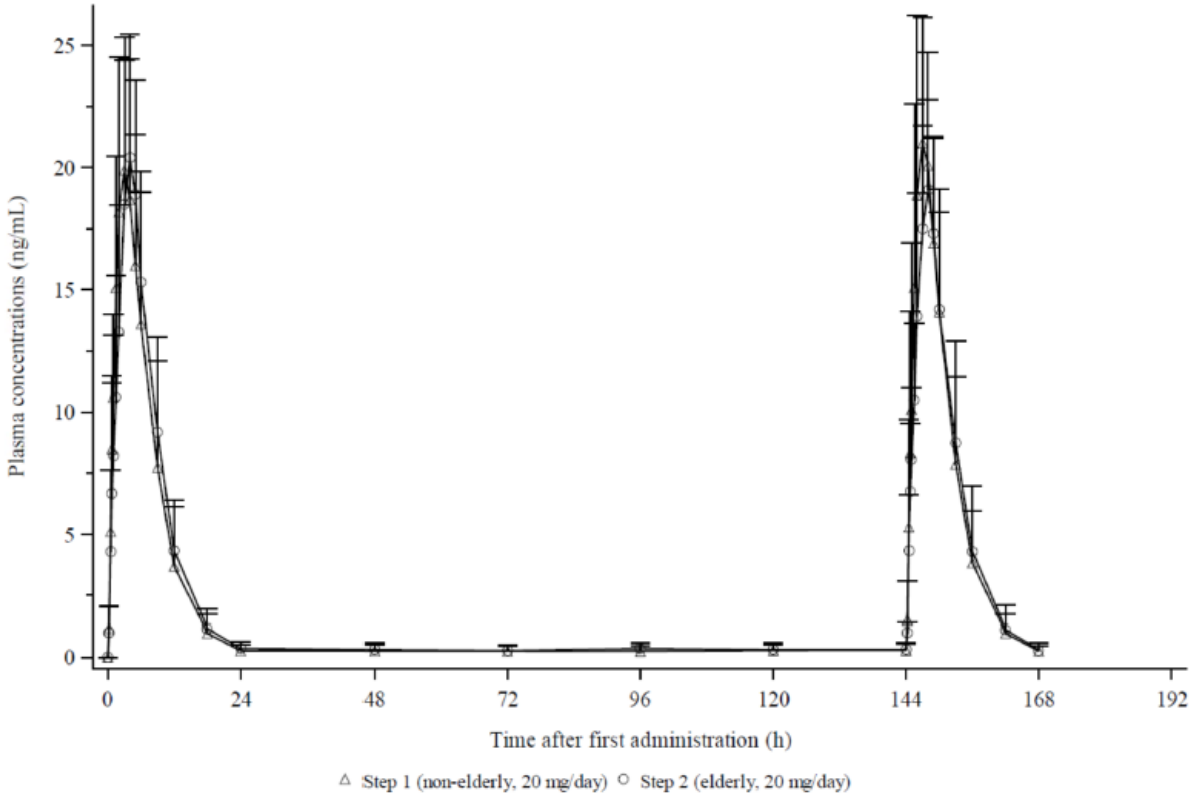
血漿中 M1 濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.6-3 及び表 2.7.6.6-7、C_{max} 及び AUC_{τ} の累積（1 日目に対する 7 日目の累積）を表 2.7.6.6-8、蓄積性（1 日目に対する 7 日目の蓄積性）を表 2.7.6.6-9 に示す。

日本人健康成人（ステップ 1）及び日本人健康高齢者（ステップ 2）に本剤 20 mg を 7 日間反復投与したとき、1 及び 7 日目の血漿中 M1 濃度はステップ 1 及び 2 で同様の推移を示した。

1 日目の血漿中 M1 の C_{max}（平均値、以下同様）は、ステップ 1 及び 2 でそれぞれ（以下同順）、21.9 及び 22.5 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は 154 及び 162 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は

3.00 及び 3.50 時間であり、$t_{1/2}$ は 3.00 及び 3.13 時間であった。7 日目の血漿中 M1 の C_{max} は、ステップ 1 及び 2 でそれぞれ（以下同順）、22.8 及び 20.0 ng/mL であり、AUC_{τ} は 159 及び 153 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は 3.00 及び 4.00 時間であり、$t_{1/2}$ は 2.90 及び 3.00 時間であった。

血漿中 M1 の C_{max} 及び AUC_{τ} の 1 日目に対する 7 日目の幾何平均の比（95%信頼区間）は、ステップ 1 でそれぞれ 1.04（0.98, 1.11）及び 1.05（0.97, 1.12）、ステップ 2 でそれぞれ 0.88（0.80, 0.97）及び 0.95（0.86, 1.04）であった。また、1 日目の $AUC_{0-\infty}$ に対する 7 日目の AUC_{τ} の幾何平均の比（95%信頼区間）は、ステップ 1 で 1.04（0.97, 1.11）及びステップ 2 で 0.94（0.85, 1.03）であった。ステップ 1 及び 2 ともに反復投与による血漿中 M1 の累積及び蓄積性は認められなかった。



平均値±SD

図 2.7.6.6-3 血漿中 M1 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 11-2）

表 2.7.6.6-7　血漿中 M1 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	Day	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC_{τ} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	1 日目	21.9 ± 5.16	3.00 (1.50, 6.00)	153 ± 50.9	154 ± 51.9	3.00 ± 0.277
	7 日目	22.8 ± 5.33	3.00 (2.00, 4.00)	159 ± 48.7	160 ± 49.8	2.90 ± 0.380
2	1 日目	22.5 ± 3.42	3.50 (2.00, 5.00)	161 ± 42.2	162 ± 43.7	3.13 ± 0.452
	7 日目	20.0 ± 3.87	4.00 (2.00, 5.00)	153 ± 45.5	155 ± 46.8	3.00 ± 0.348

平均値±SD
ステップ 1：日本人健康成人（N=12）、ステップ 2：日本人健康高齢者（N=8）、用量は両ステップともに本剤 20 mg
a)：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 11-13、表 11-14）

表 2.7.6.6-8　血漿中 M1 の累積（薬物動態解析対象集団）（202 試験）

ステップ	薬物動態パラメータ	95%CI（回帰係数）		
		下限	点推定値	上限
1	C_{max}	0.98	1.04	1.11
	AUC_{τ}	0.97	1.05	1.12
2	C_{max}	0.80	0.88	0.97
	AUC_{τ}	0.86	0.95	1.04

各薬物動態パラメータ値の 7 日目／1 日目の比を示した。CI は自然対数変換された薬物動態パラメータ値を用いて推定した。
ステップ 1：日本人健康成人、ステップ 2：日本人健康高齢者、用量は両ステップともに本剤 20 mg
（引用元：総括報告書 表 11-17）

表 2.7.6.6-9　血漿中 M1 の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（202 試験）

ステップ	95%CI（回帰係数）		
	下限	点推定値	上限
1	0.97	1.04	1.11
2	0.85	0.94	1.03

7 日目の AUC_{τ}／1 日目の $AUC_{0-\infty}$の比を示した。CI は自然対数変換された薬物動態パラメータ値を用いて推定した。
ステップ 1：日本人健康成人、ステップ 2：日本人健康高齢者、用量は両ステップともに本剤 20 mg
（引用元：総括報告書 表 11-18）

(3)　M3

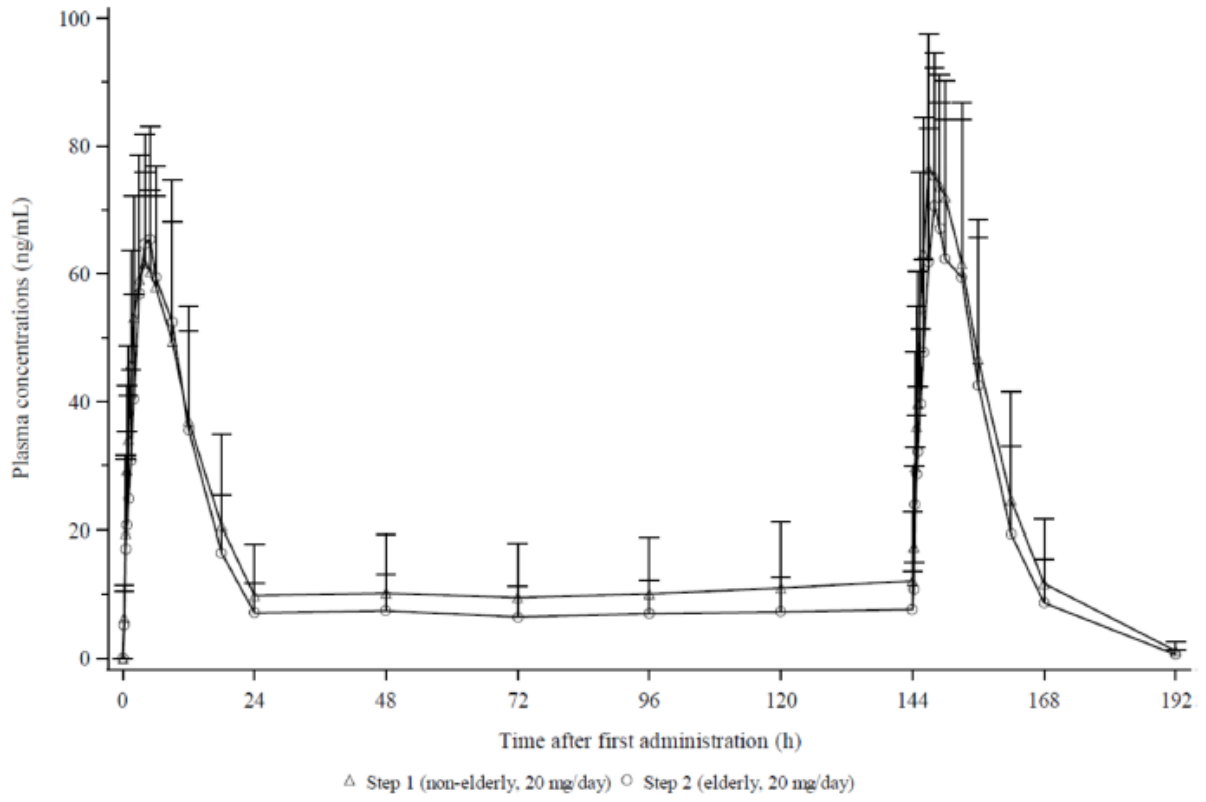
血漿中 M3 濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-10、C_{max} 及び AUC_{τ} の累積（1 日目に対する 7 日目の累積）を表 2.7.6.6-11、蓄積性（1 日目に対する 7 日目の蓄積性）を表 2.7.6.6-12 に示す。

日本人健康成人（ステップ 1）及び日本人健康高齢者（ステップ 2）に本剤 20 mg を 7 日間反復投与したとき、1 及び 7 日目の血漿中 M3 濃度はステップ 1 及び 2 で同様の推移を示した。

1 日目の血漿中 M3 の C_{max}（平均値、以下同様）は、ステップ 1 及び 2 でそれぞれ（以下同順）、70.0 及び 70.0 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は 937 及び 850 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）はいずれも

4.00 時間であり、$t_{1/2}$ は 5.68 及び 4.95 時間であった。7 日目の血漿中 M3 の C_{max} は、ステップ 1 及び 2 でそれぞれ、81.6 及び 74.4 ng/mL であり、AUC_{τ} は 1040 及び 905 h*ng/mL であった。t_{max}（中央値）は 3.50 及び 4.00 時間であり、$t_{1/2}$ は 5.61 及び 5.29 時間であった。

血漿中 M3 の C_{max} 及び AUC_{τ} の 1 日目に対する 7 日目の幾何平均の比（95%信頼区間）は、ステップ 1 でそれぞれ 1.15（1.06, 1.25）及び 1.22（1.12, 1.33）、ステップ 2 でそれぞれ 1.05（0.93, 1.17）及び 1.11（0.98, 1.26）であった。また、1 日目の $AUC_{0-\infty}$ に対する 7 日目の AUC_{τ} の幾何平均の比（95%信頼区間）は、ステップ 1 で 1.12（1.03, 1.22）及びステップ 2 で 1.04（0.92, 1.17）であった。ステップ 1 及び 2 ともに反復投与による血漿中 M3 の明らかな累積及び蓄積性は認められなかった。



平均値±SD

図 2.7.6.6-4　血漿中 M3 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 11-3）

表 2.7.6.6-10　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	Day	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	AUC_{τ} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	1 日目	70.0 ± 12.4	4.00 (2.00, 9.00)	841 ± 277	937 ± 368	5.68 ± 1.65
	7 日目	81.6 ± 20.1	3.50 (2.00, 9.00)	1040 ± 395	1160 ± 513	5.61 ± 1.89
2	1 日目	70.0 ± 16.0	4.00 (2.00, 5.00)	794 ± 265	850 ± 298	4.95 ± 1.35
	7 日目	74.4 ± 22.0	4.00 (2.00, 9.00)	905 ± 384	981 ± 447	5.29 ± 1.50

平均値±SD
ステップ 1：日本人健康成人（N=12）、ステップ 2：日本人健康高齢者（N=8）、用量は両ステップともに本剤 20 mg
a)：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 11-21、表 11-22）

表 2.7.6.6-11　血漿中 M3 の累積（薬物動態解析対象集団）（202 試験）

ステップ	薬物動態パラメータ	95%CI（回帰係数）		
		下限	点推定値	上限
1	C_{max}	1.06	1.15	1.25
	AUC_{τ}	1.12	1.22	1.33
2	C_{max}	0.93	1.05	1.17
	AUC_{τ}	0.98	1.11	1.26

各薬物動態パラメータ値の 7 日目／1 日目の比を示した。CI は自然対数変換された薬物動態パラメータ値を用いて推定した。
ステップ 1：日本人健康成人、ステップ 2：日本人健康高齢者、用量は両ステップともに本剤 20 mg
（引用元：総括報告書 表 11-25）

表 2.7.6.6-12　血漿中 M3 の蓄積性（薬物動態解析対象集団）（202 試験）

ステップ	95%CI（回帰係数）		
	下限	点推定値	上限
1	1.03	1.12	1.22
2	0.92	1.04	1.17

7 日目の AUC_{τ}／1 日目の $AUC_{0-\infty}$の比を示した。CI は自然対数変換された薬物動態パラメータ値を用いて推定した。
ステップ 1：日本人健康成人、ステップ 2：日本人健康高齢者、用量は両ステップともに本剤 20 mg
（引用元：総括報告書 表 11-26）

2.7.6.6.2.3　薬力学の結果

日本人健康高齢者（ステップ 2）を対象に本剤の薬力学評価を行った。

(1)　日本語版 KSS

日本語版 KSS のスコアは 1 及び 7 日目のいずれの時間（治験薬投与後 9 及び 11 時間）も本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった（総括報告書 表 11-29）。日本語版 KSS のスコアの治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 日目（治験薬投与後 9 時間）に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ（以下同順）0.6 ± 1.4 及び 0.3 ± 1.5、1 日目（治験薬投与後 11 時間）に-0.5 ± 0.5

及び-0.7 ± 1.2 であり、7 日目（治験薬投与後 9 時間）に 0.6 ± 2.4 及び 0.3 ± 1.5、7 日目（治験薬投与後 11 時間）に-0.9 ± 1.6 及び 0.0 ± 1.7 であった。また、本剤群及びプラセボ群で日本語版 KSS のスコアの変化量は 1 及び 7 日目ともに治験薬投与後 11 時間より 9 時間で大きな値であった。

(2) DSST

DSST の正答数は、治験薬投与前並びに 1 及び 7 日目の治験薬投与後 9 時間のいずれの時点でも本剤群とプラセボ群に大きな違いは認められなかった（総括報告書 表 11-30）。正答数の投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 日目に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ（以下同順）、7.3 ± 7.3 及び 0.3 ± 5.0 であり、7 日目に 10.4 ± 6.3 及び 8.0 ± 3.6 であった。また、本剤群及びプラセボ群ともに DSST の正答数は 1 日目よりも 7 日目で多かった。

(3) PVT

PVT の Lapses 回数は、治験薬投与前並びに 1 及び 7 日目の治験薬投与後 9 時間のいずれの時点でも本剤群とプラセボ群に大きな違いは認められなかった（総括報告書 表 11-31）。治験薬投与前からの Lapses 回数（RT が 500 ms より大きい回数）の変化量（平均値±SD）は、1 日目に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ（以下同順）、0.1 ± 2.3 及び-1.7 ± 3.2 回であり、7 日目に-1.3 ± 1.5 及び-4.0 ± 1.0 回であった。

(4) **記憶検査（即時再生・遅発再生）**

即時再生及び遅発再生の検査結果はいずれも本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった（総括報告書 表 11-32）。即時再生の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 日目に本剤群及びプラセボ群でそれぞれ（以下同順）、0.8 ± 1.5 及び 0.7 ± 1.5 語であり、7 日目に 1.1 ± 1.6 及び 1.7 ± 0.6 語であった。遅発再生の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、1 日目に-0.2 ± 1.7 及び 1.7 ± 1.5 語であり、7 日目に 0.5 ± 2.1 及び 1.3 ± 1.2 語であった。

(5) LSEQ

寝つき（GTS）、睡眠の質（QOS）、目覚め方（AFS）、目覚めたときの気分（BFW）の確認を行った。各項目の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、GTS（8 日目）では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ（以下同順）、-1.0 ± 24.9 及び 5.0 ± 17.1 mm、QOS（8 日目）では-2.3 ± 20.5 及び-4.3 ± 24.0 mm、AFS（8 日目）では-1.8 ± 18.0 及び 16.3 ± 15.2 mm、BFW（8 日目）では-1.4 ± 18.6 及び 23.0 ± 16.8 mm であった（総括報告書 表 11-33）。

(6) **sSL、sTST、sWASO 及び sNAW（睡眠の質問票）**

主観評価の sSL、sTST、sWASO 及び sNAW のいずれの項目についても、本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった（総括報告書 表 11-34）。各項目の治験薬投与前からの変化量（平均値±SD）は、sSL では本剤群及びプラセボ群でそれぞれ（以下同順）、14.6 ± 24.9 及び

9.3 ± 11.0 分、sTST では-40.6 ± 38.2 及び-33.3 ± 22.9 分、sWASO では 13.0 ± 17.6 及び 6.7 ± 12.6 分、sNAW では 1.6 ± 2.6 及び 2.3 ± 2.5 回であった。

(7)　薬力学と血漿中薬物濃度との関係

薬物動態と薬力学との関係を検討するため、薬力学評価項目を従属変数及び血漿中薬物濃度（未変化体、M1 及び M3）を独立変数とした直線回帰を行い、傾きの推定値及び 95%信頼区間を算出した。その結果、一部の薬力学評価項目で血漿中薬物濃度（未変化体、M1 及び M3）との関連性が示唆されたが、明確な傾向は認められなかった（総括報告書 Table 15.2-3-25～27、Figure 15.2-3-13～15）。

2.7.6.6.2.4　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.6-13 に示す。

ステップ 1（日本人健康成人）では、20 mg 群で 12 例中 4 例に有害事象が発現し、全てが副作用と判断された（総括報告書 表 12-4）。発現した有害事象は全て傾眠であり、いずれも軽度で、転帰は回復であった（総括報告書 Listing 16.2.6.1）。ステップ 2（日本人健康高齢者）では 20 mg 群及びプラセボ群のいずれの群にも有害事象の発現は認められなかった（総括報告書 表 12-2）。

表 2.7.6.6-13　有害事象（安全性解析対象集団）（202 試験）

群	ステップ 1	ステップ 2	
	20 mg	プラセボ	20 mg
例数	12	3	8
発現例数	4	0	0
器官別大分類／基本語			
神経系障害	4		
傾眠	4		

単位：例
MedDRA/J ver.22.1
ステップ 1：日本人健康成人
ステップ 2：日本人健康高齢者
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

ステップ 1 及び 2 ともに、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-11）。

(3)　他の重要な有害事象

ステップ 1 及び 2 ともに、中止に至った有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-11）。

(4) 臨床検査値

臨床検査値について、ステップ 1 及び 2 のいずれも臨床上問題となる変動及び所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-13～15）。

(5) バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査

体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図について、ステップ 1 及び 2 のいずれも臨床上問題となる変動及び所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-16～19）。

(6) その他の安全性パラメータ

1） 自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。ステップ 1 及び 2 のいずれの評価時点（治験薬投与前、7 日目の治験薬投与後 37 時間）でも、異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-20）。

2.7.6.6.3 結論

日本人健康成人及び日本人健康高齢者に本剤 20 mg を 7 日間反復経口投与したとき、薬物動態は日本人健康成人と日本人健康高齢者で大きな違いはなく、血漿中未変化体及び代謝物（M1 及び M3）の明らかな累積及び蓄積性は認められなかった。日本人健康高齢者を対象とした薬力学評価では、いずれの評価項目も 20 mg 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。安全性については、ステップ 1（日本人健康成人）で有害事象として傾眠が発現したが、いずれも軽度で処置なく回復した。臨床検査値、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図及び C-SSRS では、臨床的に問題となるような懸念は認められなかった。

2.7.6.7　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

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（303 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS142-303
治験実施医療機関	計 9 施設
治験実施期間	2022 年 12 月 26 日～2023 年 12 月 5 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	日本人肝機能障害患者を対象に、TS-142（以下、本剤）5 mg を非盲検下で単回投与した際の薬物動態及び安全性を、正常肝機能被験者を対照として比較する。
治験方法	本治験は、多施設共同、非盲検、並行群間比較、単回投与試験として実施した。 10 時間以上絶食後、Day1 の朝に水 150 mL とともに本剤 5 mg 1 錠を単回経口投与した。投与後 4 時間以上絶食を継続した。治験薬投与時に摂取する水以外に投与前後 2 時間以内の水分摂取を制限した。 治験デザインを図 2.7.6.7-1 に示す。
被験者数	計画時： 投与完了例として可能な限り各群 8 例（軽度肝機能障害患者群、中等度肝機能障害患者群及び正常肝機能被験者群） 解析時： 薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団：軽度肝機能障害患者群 8 例、中等度肝機能障害患者群 8 例、正常肝機能被験者群 10 例
主要な組入れ基準	正常肝機能被験者は、肝機能障害患者に対して年齢は±10 歳、BMI は±20%の範囲でマッチングすることとした。性別は可能な限りマッチングすることとした。 主な選択基準 【肝機能障害患者】 ・　同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の日本人男女 ・　肝硬変（病因は問わない。また、肝生検による確定診断は必須としない）又は慢性肝機能障害が認められる者 ・　肝機能障害が安定した状態であると、治験責任医師又は治験分担医師に判断された者 ・　スクリーニング検査時に Child-Pugh 分類で Class A（軽度）又は Class B（中等度）と治験責任医師又は治験分担医師に分類された者 ・　スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 35.0 未満の者 【正常肝機能被験者】 ・　同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の日本人男女 ・　スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 35.0 未満の者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（303 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>主な除外基準
【肝機能障害患者】
· 肝切除又は肝移植の既往を有する者
· 侵襲的な処置が必要な腹水が認められる者
· Ⅱ度以上の肝性脳症が認められる者
· 臨床経過及び肝機能検査などから肝機能増悪が認められる者
· うつ病、統合失調症、不安神経症などの精神疾患を併存する者
· 過去に睡眠時随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺念慮、自殺企図の症状が認められたことがある者
· 脳器質性疾患（神経変性疾患、脳血管障害などを含む）及びてんかんを併存している者
· スクリーニング検査時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の者
日本人の GFR 推算式
eGFR (mL/min/1.73 m^2)=194×Cr (mg/dL)$^{-1.094}$×年齢（歳）$^{-0.287}$
（女性の場合には、0.739 を乗ずる）
· Day-1（入院日）の C-SSRS で自殺念慮、自殺企図を有する者
【正常肝機能被験者】
· 呼吸器疾患、心血管疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、血液疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、精神疾患などの本治験の参加に不適当と考えられる既往を有する者
· 過去に睡眠時随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺念慮、自殺企図の症状が認められたことがある者
· スクリーニング検査時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の者
日本人の GFR 推算式
eGFR (mL/min/1.73 m^2)=194×Cr (mg/dL)$^{-1.094}$×年齢（歳）$^{-0.287}$
（女性の場合には、0.739 を乗ずる）
· Day-1（入院日）の C-SSRS で自殺念慮、自殺企図を有する者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>1 錠中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>TS-142 錠 5 mg</td><td>5 mg</td><td>白色～微黄色の素錠</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>被験者を 10 時間以上絶食させた後、Day1 の朝に水 150 mL とともに TS-142 錠 5 mg 1 錠を単回経口投与した。投与後 4 時間以上絶食を継続することとした。治験薬投与時に摂取する水以外に投与前後 2 時間以内の水分摂取を制限することとした。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 薬物動態
· 血漿中未変化体濃度
· 血漿中 M3 濃度
· 血漿中の薬物動態パラメータ
2. 安全性
· 有害事象／副作用、体重、バイタルサイン（体温、診察室血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
· C-SSRS</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（303 試験）（続き）

項目	内容
解析手法	1.　薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　本剤の血漿中未変化体及び M3 濃度について、測定対象別及び被験者群別に推移図を作成し、基本統計量を算出した。 ・　血漿中未変化体及び M3 の薬物動態パラメータを算出し、測定対象別及び被験者群別に基本統計量を算出した。 ・　薬物動態パラメータが利用可能な被験者を対象として、血漿中未変化体及び M3 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$、また、血漿中未変化体の CL/F、$C_{max(unbound)}$、$AUC_{(unbound)}$及び $CL_{(unbound)}/F$ について、自然対数変換値を従属変数とし、被験者群を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いた解析を行った。正常肝機能被験者に対する各クラスの肝機能障害患者の幾何平均比及びその両側 90%信頼区間を算出し、肝機能障害による影響を評価した。 ・　被験者群及び肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの関係を検討した。 2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　有害事象及び副作用 被験者群別に頻度集計及び件数を集計した。また、被験者群及び重症度別に頻度集計を行った。 ・　体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査及び C-SSRS 計量値データは被験者群別に基本統計量を算出し、計数値データは被験者群別にクロス集計又は頻度集計を行った。 3.　有意水準及び信頼係数 検定を実施しなかった。信頼係数は 90%（両側）とした。

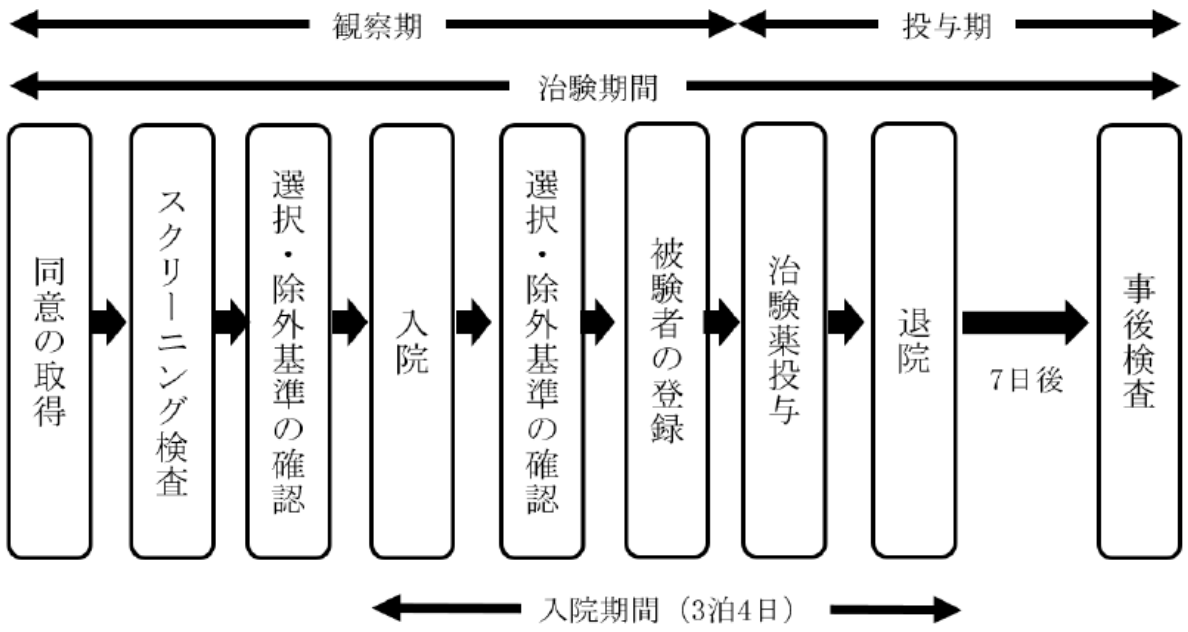


図 2.7.6.7-1　治験デザイン（303 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.7.2　結果の要約

2.7.6.7.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-2 に示す。

同意を取得した 84 例中 26 例に治験薬が投与された（正常肝機能被験者群：10 例、軽度肝機能障害患者群：8 例及び中等度肝機能障害患者群：8 例）。全ての被験者が治験を完了した。

治験実施計画書からの重要な逸脱は、認められなかった。

表 2.7.6.7-2　被験者の内訳（303 試験）

群	正常肝機能被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者	合計
解析対象例数	10	8	8	26
治験完了例数	10	8	8	26
治験中止例数				

単位：例
（引用元：総括報告書 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の被験者背景を軽度及び中等度肝機能障害患者とそれぞれマッチングした正常肝機能被験者について表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に示す。

軽度肝機能障害患者群及びマッチングさせた正常肝機能被験者群（各 8 例）の年齢（平均値、以下同様）は 54.8 及び 51.9 歳、BMI は 25.61 及び 23.25 であった。中等度肝機能障害患者群及びマッチングさせた正常肝機能被験者群（各 8 例）の年齢は 55.6 及び 52.8 歳、BMI は 23.65 及び 23.45 であった。

各被験者群の男性及び女性の例数は、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）並びに中等度肝機能障害患者群では男性 6 例及び女性 2 例であった。軽度肝機能障害患者群では男性 4 例及び女性 4 例であった。

各被験者群の人口統計学的及び他の基準値の特性に、本治験で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。

表 2.7.6.7-3　被験者背景

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	合計
解析対象例数（例）	**8**	**8**	**16**
年齢（歳）	51.9 ± 13.2	54.8 ± 14.0	53.3 ± 13.2
性別（例）			
男性	6	4	10
女性	2	4	6
体重（kg）	68.28 ± 9.16	68.35 ± 18.50	68.31 ± 14.10
BMI	23.25 ± 2.72	25.61 ± 4.59	24.43 ± 3.84
罹病期間（年） ［中央値（最小値, 最大値）］	NA	2.80 (0.5, 14.8)	2.80 (0.5, 14.8)
Child-Pugh 分類合計スコア	NA	5.1 ± 0.4	5.1 ± 0.4
総ビリルビン（例）			
Score 1：＜2 mg/dL	NA	8	8
Score 2：2≦ ≦3 mg/dL	NA	0	0
Score 3：3 mg/dL＜	NA	0	0
アルブミン（例）			
Score 1：3.5 g/dL＜	NA	7	7
Score 2：2.8≦ ≦3.5 g/dL	NA	1	1
Score 3：＜2.8 g/dL	NA	0	0

平均値±SD
NA：非該当
（引用元：総括報告書 表 11-2、表 11-4）

表 2.7.6.7-4　被験者背景

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	合計
解析対象例数（例）	**8**	**8**	**16**
年齢（歳）	52.8 ± 10.7	55.6 ± 14.0	54.2 ± 12.1
性別（例）			
男性	6	6	12
女性	2	2	4
体重（kg）	68.59 ± 10.01	63.81 ± 15.93	66.20 ± 13.09
BMI	23.45 ± 2.78	23.65 ± 4.13	23.55 ± 3.40
罹病期間（年） ［中央値（最小値, 最大値）］	NA	6.45 (0.9, 13.5)	6.45 (0.9, 13.5)
Child-Pugh 分類合計スコア	NA	8.0 ± 0.5	8.0 ± 0.5
総ビリルビン（例）			
Score 1：＜2 mg/dL	NA	5	5
Score 2：2≦ ≦3 mg/dL	NA	1	1
Score 3：3 mg/dL＜	NA	2	2
アルブミン（例）			
Score 1：3.5 g/dL＜	NA	1	1
Score 2：2.8≦ ≦3.5 g/dL	NA	6	6
Score 3：＜2.8 g/dL	NA	1	1

平均値±SD
NA：非該当
（引用元：総括報告書 表 11-3、表 11-5）

2.7.6.7.2.2　薬物動態の結果

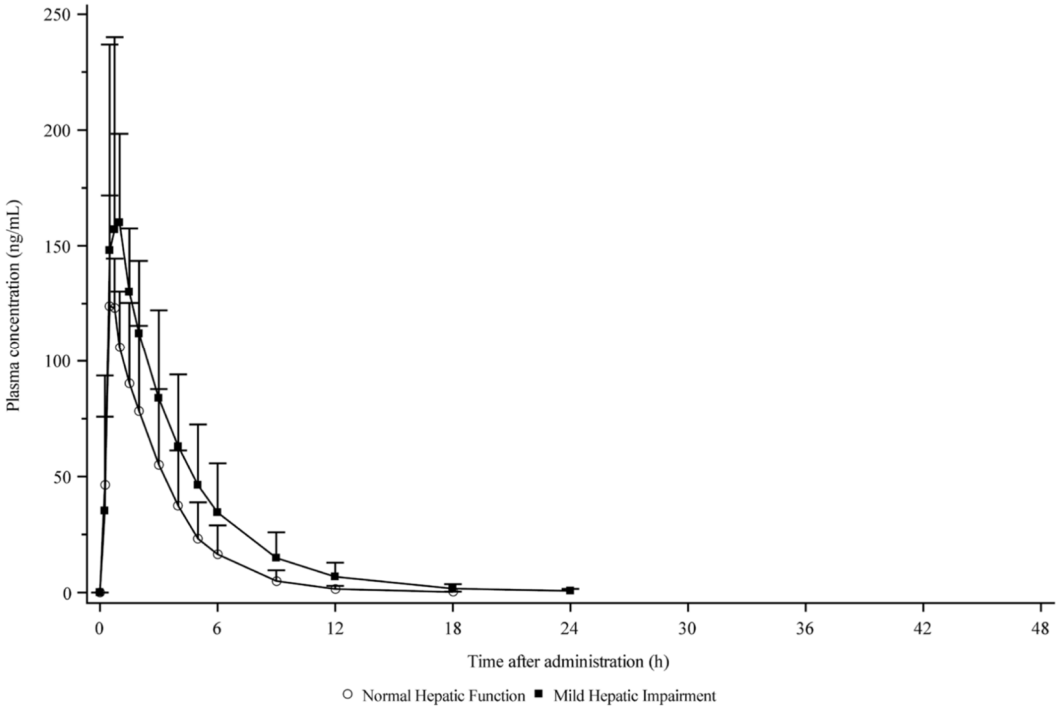
(1)　血漿中未変化体

血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.7-2 及び図 2.7.6.7-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 及び表 2.7.6.7-6 に示す。

本剤 5 mg を各被験者群に単回投与したとき、全ての被験者群で血漿中未変化体濃度は速やかに上昇し、その後、速やかに低下した。正常肝機能被験者群と比較すると軽度及び中等度肝機能障害患者群では、肝機能障害の程度に応じて血漿中未変化体濃度の低下はやや緩やかになった。

軽度肝機能障害患者群及びマッチングさせた正常肝機能被験者群の血漿中未変化体の C_{max}（平均値、以下同様）は 201 及び 149 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 634 及び 381 h*ng/mL、t_{max}（中央値）は 0.625 及び 0.509 時間、$t_{1/2}$ は 3.07 及び 1.90 時間であった。非結合型の血漿中未変化体については、$C_{max(unbound)}$は 1.79 及び 1.65 ng/mL、$AUC_{(unbound)}$は 5.51 及び 4.14 h*ng/mL であった。

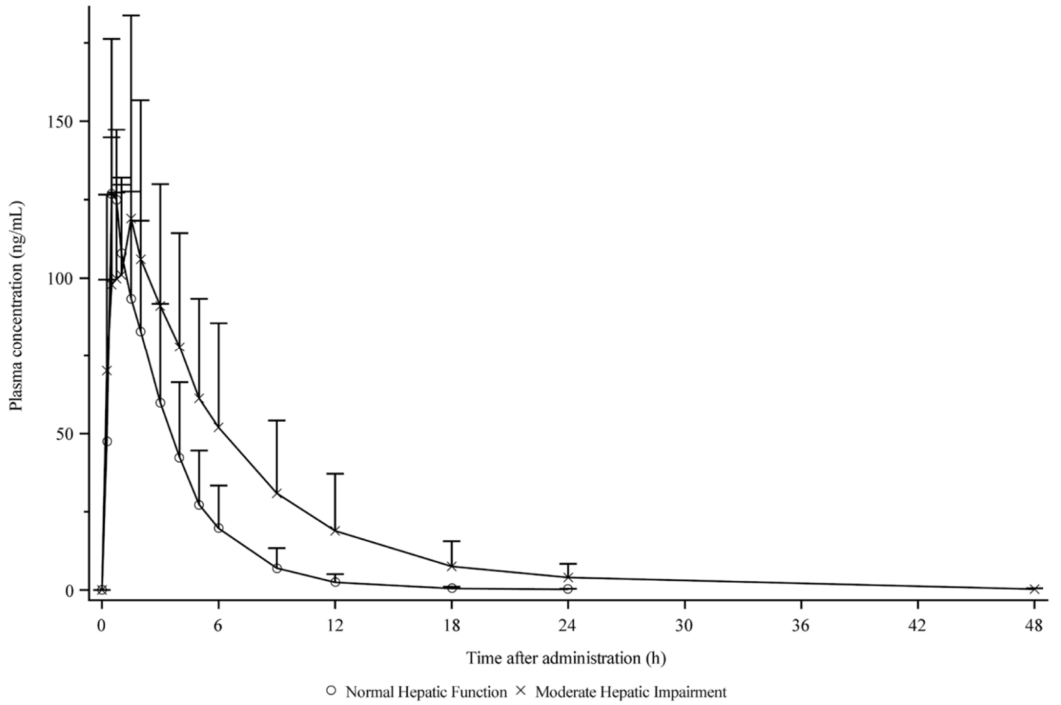
中等度肝機能障害患者群及びマッチングさせた正常肝機能被験者群の血漿中未変化体の C_{max} は 142 及び 151 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 831 及び 420 h*ng/mL、t_{max}（中央値）は 0.625 及び 0.509 時間、$t_{1/2}$ は 4.92 及び 2.33 時間であった。非結合型の血漿中未変化体については、$C_{max(unbound)}$は 2.63 及び 1.71 ng/mL、$AUC_{(unbound)}$は 16.6 及び 4.69 h*ng/mL であった。



平均値±SD

図 2.7.6.7-2　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 2.7.6.7-3　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）

表 2.7.6.7-5　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） ［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 2.7.6.7-6　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） ［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）

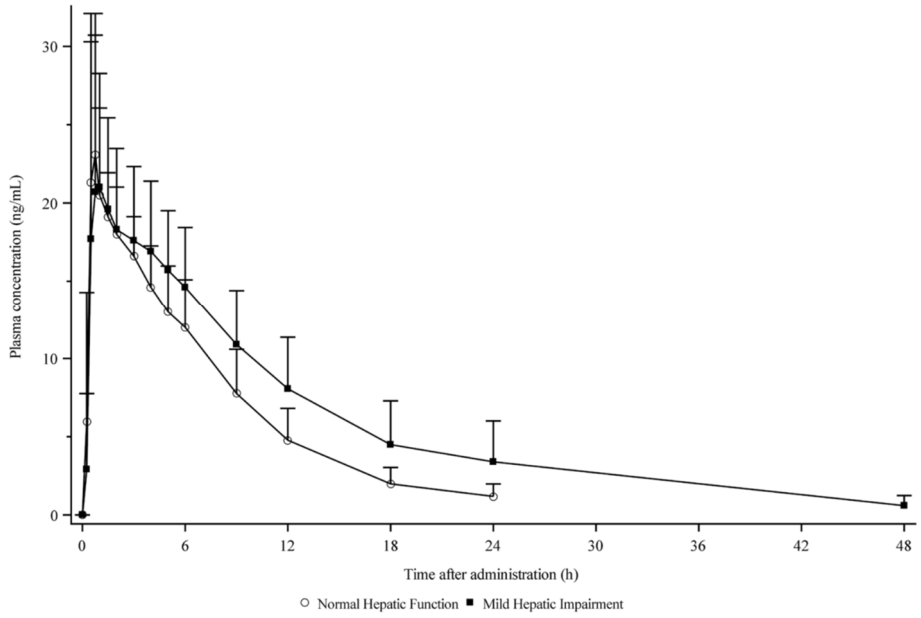
(2)　血漿中 M3

血漿中 M3 濃度推移を図 2.7.6.7-4 及び図 2.7.6.7-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示す。

本剤 5 mg を各被験者群に単回投与したとき、血漿中 M3 濃度は、正常肝機能被験者群及び軽度肝機能障害患者群では速やかに上昇し、その後、軽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やや緩やかに低下した。中等度肝機能障害患者群では、血漿中 M3 濃度は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 M3 濃度の低下も緩やかであった。

軽度肝機能障害患者群及びマッチングさせた正常肝機能被験者群の血漿中 M3（平均値、以下同様）の C_{max} は 25.4 及び 26.1 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 271 及び 179 h*ng/mL、t_{max}（中央値）はそれぞれ 0.750 時間、$t_{1/2}$ は 8.09 及び 5.39 時間であった。

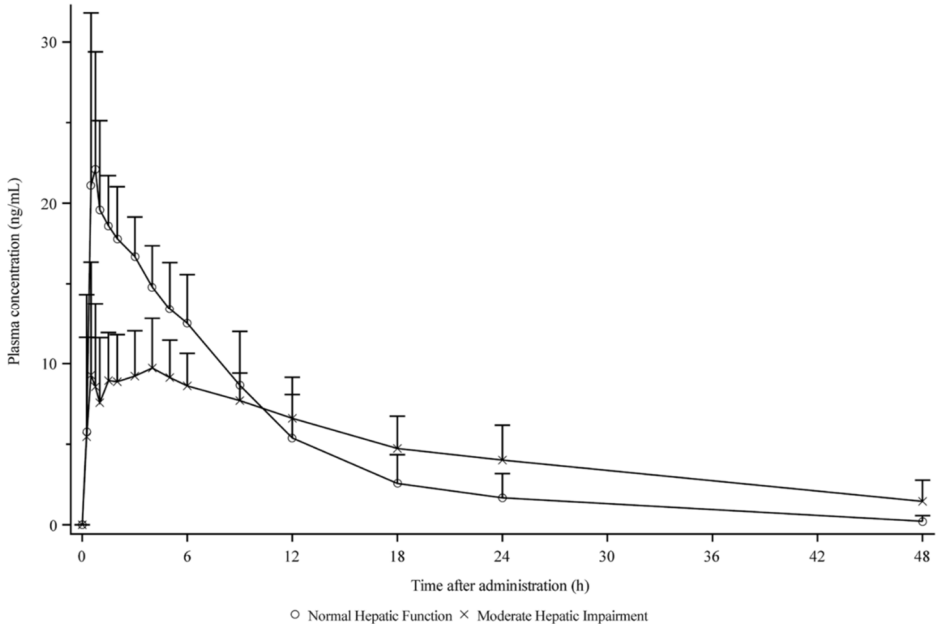
中等度肝機能障害患者群及びマッチングさせた正常肝機能被験者群の血漿中 M3 の C_{max} は 12.4 及び 25.6 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 263 及び 199 h*ng/mL、t_{max}（中央値）はそれぞれ 0.634 時間、$t_{1/2}$ は 15.9 及び 6.13 時間であった。



平均値±SD

図 2.7.6.7-4　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 2.7.6.7-5　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）

表 2.7.6.7-7　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） ［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 2.7.6.7-8　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） ［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）

(3)　肝機能障害による影響

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 2.7.6.7-9 及び表 2.7.6.7-10 に示す。

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。

その他の血漿中未変化体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かった。$t_{1/2}$ 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。

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代謝物 M3 の各薬物動態パラメータの幾何平均比は、C_{max} は 0.96 及び 0.46、$AUC_{0-\infty}$は 1.47 及び 1.27 であった。

その他の血漿中 M3 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かった。$t_{1/2}$ 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 2.7.6.7-9　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）

表 2.7.6.7-10　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。
NC：算出不可
（引用元：総括報告書 表 11-10、表 11-11）

(4)　肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの関係

肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの相関係数を表 2.7.6.7-11 及び表 2.7.6.7-12 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、血漿中未変化体及び 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。血漿中 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 2.7.6.7-11　血漿中未変化体：肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの関係
（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 2.7.6.7-12　血漿中 M3：肝機能に関する指標と薬物動態パラメータとの関係
（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）

2.7.6.7.2.3　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.7-13 に示す。

有害事象は、正常肝機能被験者群で 10 例中 4 例、軽度肝機能障害患者群で 8 例中 3 例、中等度肝機能障害患者群では 8 例中 6 例に認められ、全ての有害事象が副作用と判断された。主な有害事象は傾眠であった。有害事象の重症度はいずれも軽度で、転帰は回復であった。

表 2.7.6.7-13　有害事象（安全性解析対象集団）（303 試験）

群	正常肝機能被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
例数	**10**	**8**	**8**
発現例数	**4**	**3**	**6**
器官別大分類／基本語			
胃腸障害		1	
下痢		1	
一般・全身障害および投与部位の状態			1
口渇			1
神経系障害	4	3	6
傾眠	4	3	6

単位：例
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 表 12-2）。

(3)　他の重要な有害事象

有害事象による中止は認められなかった（総括報告書 Listing 16.2.1）。

(4)　臨床検査値

臨床検査値に臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-7～9）。

(5)　バイタルサイン、体重及び標準 12 誘導心電図検査

バイタルサイン、体重及び標準 12 誘導心電図に、臨床上問題となる変動及び所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-10、Table 15.4-11）。

(6)　その他の安全性パラメータ

1)　自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。いずれの投与群及び評価時点においても、異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-12）。

2.7.6.7.3　結論

日本人肝機能障害患者を対象に、本剤 5 mg を単回経口投与した際の薬物動態を検討した結果、血漿中未変化体の曝露量については、軽度肝機能障害患者では正常肝機能被験者との大きな差は認められず、中等度肝機能障害患者では正常肝機能被験者と比較して増加が認められた。代謝物 M3 の曝露量については、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く、中等度肝機能障害患者では正常肝機能被験者と比較して C_{max} は低かったが、$AUC_{0-\infty}$には大きな差はなかった。また、安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.8　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

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（205 試験）

項目	内容
治験の標題	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）
治験実施計画書番号	TS142-205-01
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2020 年 10 月 13 日～2020 年 11 月 14 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	1. 日本人健康成人男性を対象に、TS-142（以下、本剤）を単回経口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）反復投与の影響を評価する。 2. 日本人健康成人男性を対象に、本剤の単回経口投与時に、イトラコナゾールを併用反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本治験は単施設、非盲検、単回投与による 1 群 2 期試験として実施された。 Day1 に本剤 5 mg を単独で単回投与し、Day3～7 までイトラコナゾール 1 回 200 mg を 5 日間反復投与した［Day3 は 1 日 2 回（朝・夕）、Day4～7 は 1 日 1 回（朝）］。Day6 は、本剤 1 mg とイトラコナゾール 200 mg を併用投与した。被験者は、本剤の単独投与前日（Day-1）から、併用投与し 10 日目（Day16）まで、治験実施医療機関に入院した。 治験デザインを図 2.7.6.8-1 に示す。
被験者数	計画時：10 例 解析時： 薬物動態解析対象集団：10 例 安全性解析対象集団：10 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・ 20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性で、BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者
	主な除外基準 ・ 治験担当医師の医学的判断により、何らかの疾患を有しており健康被験者とは認められない者 ・ 過去に本剤の投与を受けた者 ・ イトラコナゾール又は類似した薬剤（アゾール系抗真菌薬）に対して過敏症の既往を有する者 ・ これまでに睡眠随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺企図の症状が認められたことがある者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（205 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬及び併用薬</td><td>被験薬及び併用薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬及び併用薬の種類</th><th>1 カプセル中の含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>TS-142 カプセル 1 mg</td><td>ボルノレキサント 1 mg</td><td>白色～淡黄色の硬カプセル剤</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>イトリゾールカプセル 50</td><td>イトラコナゾール 50 mg</td><td>淡黄色不透明の硬カプセル剤</td><td>治験実施医療機関で準備</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>本剤は、Day1 に 1 mg カプセル 5 カプセル、Day6 に 1 mg カプセル 1 カプセルをそれぞれ朝、空腹時に単回経口投与した。
イトラコナゾールは、1 回 200 mg（イトリゾールカプセル 50、4 カプセル）を、Day3 は 1 日 2 回（朝夕食直後）、Day4～7 は 1 日 1 回（朝食直後）、計 5 日間反復経口投与した。Day6 に、本剤とイトラコナゾールを併用投与する際は、空腹時投与とした。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>被験薬：本剤 5 及び 1 mg をそれぞれ単回投与
併用薬：イトラコナゾール 1 回 200 mg［Day3 は 1 日 2 回（朝、夕）、Day4～7 は 1 日 1 回（朝）］計 5 日間反復投与</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1.　薬物動態
・　血漿中未変化体濃度
・　血漿中 M3 濃度
2.　安全性
・　有害事象及び副作用、体重、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
・　C-SSRS</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>1.　薬物動態
薬物動態解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。
・　本剤の血漿中未変化体及び M3 濃度について、測定対象別及び投与日別（単独投与／併用投与）に推移図を作成し、基本統計量を算出した。
・　血漿中未変化体及び M3 濃度それぞれの薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント解析法により算出し、測定対象別及び投与日別（単独投与／併用投与）に基本統計量を算出した。なお、単独投与時は、用量 1 mg に標準化した薬物動態パラメータも算出した。
・　単独投与と併用投与の両投与時の薬物動態パラメータが利用可能な被験者を対象として、血漿中未変化体及び M3 の用量で標準化した C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} について、対数変換値を従属変数とし、投与期（単独投与及び併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いた解析を行った。単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比及びその両側 90%信頼区間を算出し、イトラコナゾール併用投与による影響を評価した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（205 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　有害事象及び副作用 発現時期別（本剤単独投与期、併用投与期）及び全期間を統合し、頻度及び件数を集計した。また、重症度別に頻度集計を行った。 ・　体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査及び C-SSRS 計量値データは測定時点別に基本統計量を算出し、計数値データは測定時点別にクロス集計又は頻度集計を行った。 3.　有意水準及び信頼係数 検定を実施しなかった。薬物相互作用の検討では、信頼係数は 90%（両側）とした。

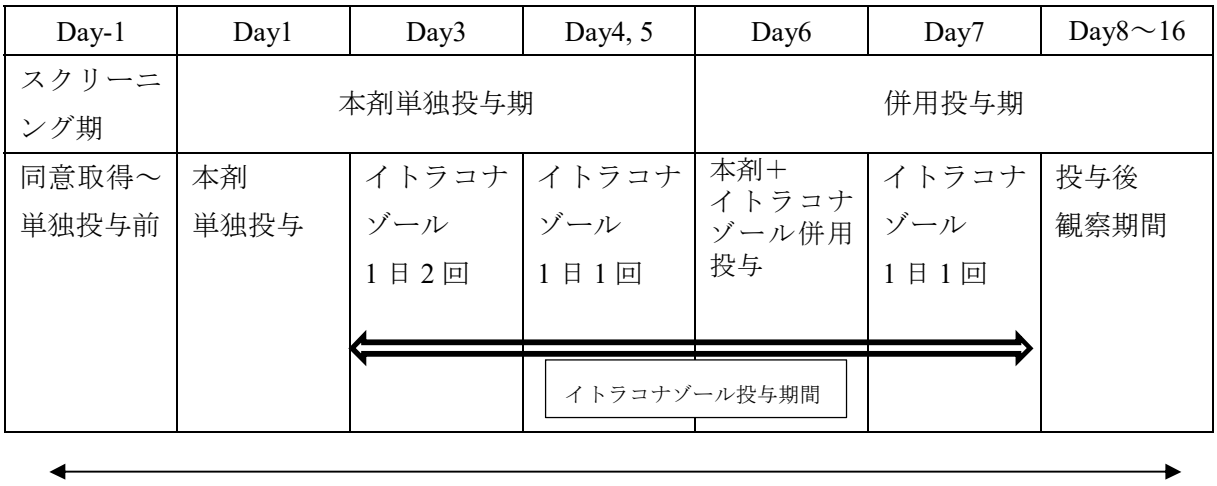


図 2.7.6.8-1　治験デザイン（205 試験）

（引用元：総括報告書 表 1）

2.7.6.8.2　結果の要約

2.7.6.8.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-2 に示す。

同意を取得した 24 例中 10 例に治験薬を投与した。中止例はなく全ての被験者が治験を完了した。治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。

表 2.7.6.8-2　被験者の内訳（205 試験）

内訳	被験者数
治験薬投与例数	10
治験完了例数	10
治験中止例数	

単位：例
（引用元：総括報告書 表 4）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.8-3 に示す。

日本人健康成人男性 10 例の被験者背景は、年齢（平均値、以下同様）は 26.3 歳及び体重は 61.70 kg であった。

表 2.7.6.8-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（205 試験）

解析対象例数（例）	**10**
年齢（歳）	26.3 ± 6.8
性別（例） 男性	 10
体重（kg）	61.70 ± 6.47

平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 5）

2.7.6.8.2.2　薬物動態の結果

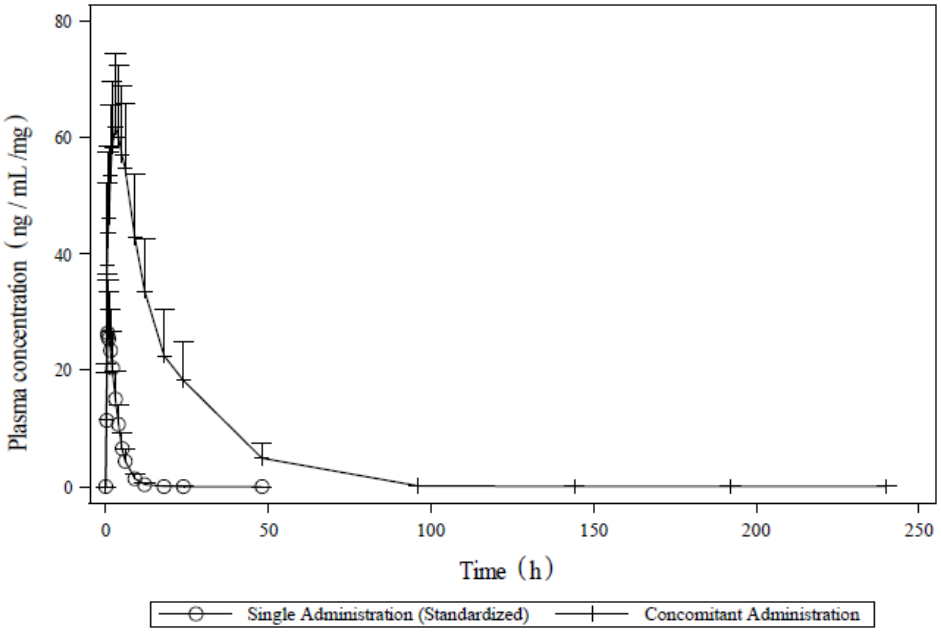
(1)　薬物相互作用（血漿中未変化体）

本剤 5 mg を単独で単回投与したとき（単独投与時）の血漿中未変化体薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-4 に示す。

単独投与時（用量を 1 mg に標準化した値）及びイトラコナゾールと併用して本剤 1 mg を単回投与したとき（併用投与時）の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.8-2 に、その薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-4 に示す。また、単独投与時（用量を 1 mg に標準化した値）に対する併用投与時の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.8-5 に示す。

血漿中未変化体濃度の t_{max}（中央値）は、単独投与時及び併用投与時でそれぞれ 0.500 及び 3.00 時間で、$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は 2.01 及び 11.2 時間であり、イトラコナゾールの併用により t_{max} 及び $t_{1/2}$ は延長した。C_{max} は単独投与時及び併用投与時（以下同順）でそれぞれ 142 及び 62.5 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 491 及び 1180 h*ng/mL、AUC_{0-last} は 490 及び 1150 h*ng/mL であった。単独投与時（本剤 5 mg 投与）の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} を用量 1 mg に標準化すると、それぞれ 28.4 ng/mL、98.1 及び 98.0 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（1 mg 投与）の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} の比［幾何平均比（90%信頼区間）］は、それぞれ 2.24（2.05, 2.45）、12.2（11.2, 13.4）及び 11.9（10.9, 13.1）であり、イトラコナゾールの併用により、血漿中未変化体の C_{max} は約 2 倍に、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} は約 12 倍に増加した。



平均値±SD

図 2.7.6.8-2　血漿中未変化体濃度推移［単回投与時（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）

N=10
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 2.7.6.8-4　血漿中未変化体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)	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単独投与時	10	142 ± 40.5	0.500 (0.500, 1.50)	491 ± 154	490 ± 154	2.01 ± 0.335
併用投与時	10	62.5 ± 12.5	3.00 (2.00, 4.00)	1180 ± 329	1150 ± 331	11.2 ± 1.01
単独投与時（1 mg 標準化）	10	28.4 ± 8.10	-	98.1 ± 30.7	98.0 ± 30.7	-

平均値±SD
a)：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 6）

表 2.7.6.8-5　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ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)）	90%CI
		単独投与時 a)	併用投与時		
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
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	10	91.9	1100	11.9	10.9, 13.1

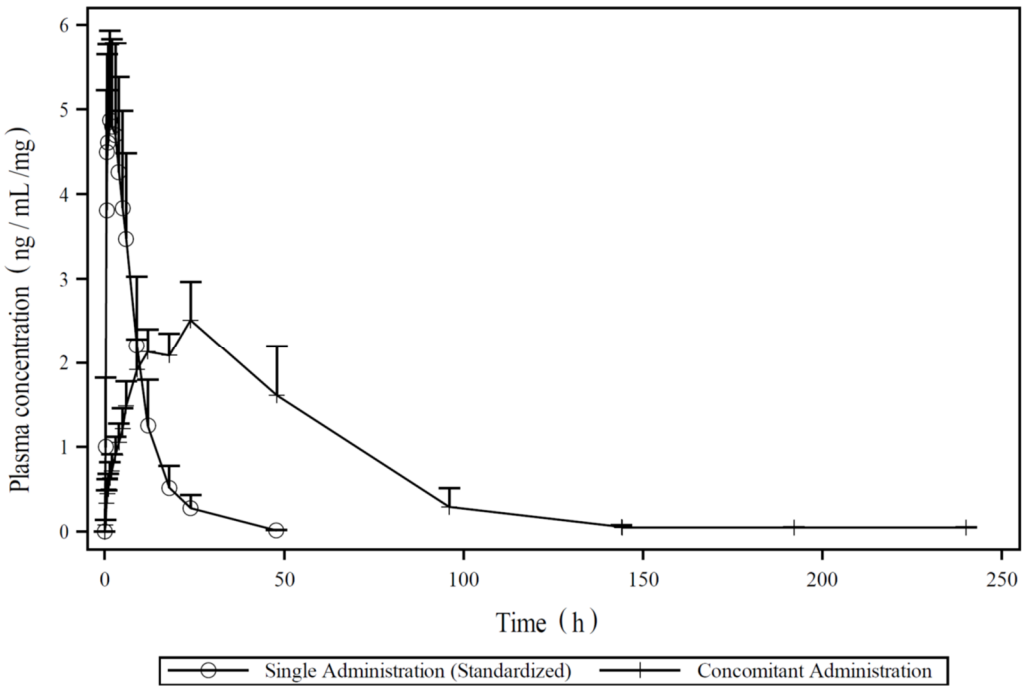
a)：用量 1 mg に標準化した値を表示
（引用元：総括報告書 表 7）

(2)　薬物相互作用（M3）

単独投与時（用量を 1 mg に標準化した値）及び併用投与時の血漿中 M3 濃度推移を図 2.7.6.8-3、血漿中 M3 薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-6 に示す。単独投与時（用量を 1 mg に標準化した値）に対する本剤とイトラコナゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.8-7 に示す。

血漿中 M3 濃度の t_{max}（中央値）は、単独投与時及び併用投与時でそれぞれ 2.00 及び 23.9 時間で、$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は 4.83 及び 18.9 時間であり、イトラコナゾールの併用により t_{max} 及び $t_{1/2}$ は延長した。C_{max} は本剤単独投与時及び併用投与時（以下同順）でそれぞれ 26.1 及び 2.58 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 237 及び 116 h*ng/mL、AUC_{0-last} は 230 及び 124 h*ng/mL であった。単独投与時（本剤 5 mg 投与）の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} を用量 1 mg に標準化すると、それぞれ 5.21 ng/mL、47.5 及び 46.0 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（1 mg 投与）の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} の比［幾何平均比（90%信頼区間）］は、それぞれ 0.498（0.458, 0.541）、3.15（2.06, 4.83）及び 2.69（2.43, 2.97）であり、イトラコナゾールの併用で血漿中 M3 の C_{max} は約 1/2 に減少し、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} は約 3 倍に増加した。



平均値±SD

図 2.7.6.8-3　血漿中 M3 濃度推移［単回投与時（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）

N=10
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 4）

表 2.7.6.8-6　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)	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単独投与時	10	26.1 ± 4.57	2.00 (0.500, 3.00)	237 ± 65.9	230 ± 62.3	4.83 ± 1.22
併用投与時	10	2.58 ± 0.336	23.9 (9.00, 23.9)	116 ± 53.1[b)]	124 ± 37.8	18.9 ± 2.36[b)]
単独投与時（1 mg 標準化）	10	5.21 ± 0.914	-	47.5 ± 13.2	46.0 ± 12.5	-

平均値±SD
a)：中央値（最小値, 最大値）
b)：N=3
（引用元：総括報告書 表 6）

表 2.7.6.8-7　血漿中 M3 の薬物動態パラメータ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)）	90%CI
		単独 投与時 a)	併用 投与時		
C_{max} (ng/mL)	10	5.14	2.56	0.498	0.458, 0.541
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	3	34.6	109	3.15	2.06, 4.83
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	10	44.1	119	2.69	2.43, 2.97

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）

2.7.6.8.2.3　安全性の結果

(1)　有害事象

治験薬が投与された全ての被験者で有害事象は発現しなかった（総括報告書 Table 9.1.1）。

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 9.1.1）。

(3)　他の重要な有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 9.1.1）。

(4)　臨床検査値

臨床検査値で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 9.2.1～3、Listing 10.14）。

(5)　バイタルサイン、体重、標準 12 誘導心電図検査

バイタルサイン、体重及び標準 12 誘導心電図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 9.2.4～6）。

(6)　その他の安全性パラメータ

1)　自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向の影響を評価した。いずれの評価時点においても、異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 9.2.7）。

2.7.6.8.3　結論

日本人健康成人男性を対象に本剤の単回経口投与時の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害薬）反復経口投与の影響を評価した。イトラコナゾールの併用投与により、血漿

中未変化体の C_{max} 及び AUC は増加し、M3 の C_{max} は減少、AUC は増加した。本剤の単回経口投与時にイトラコナゾールを併用反復経口投与しても安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。

2.7.6.9　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

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（207 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS142-207
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2021 年 1 月 16 日～2022 年 1 月 5 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	日本人健康成人及び健康高齢者を対象に、TS-142（以下、本剤）の 10 及び 20 mg を投与した際の自動車運転技能への影響を DS を用いて検討する。
治験方法	本治験は、単施設、無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー試験で実施した。治験薬（本剤 10 及び 20 mg、ゾピクロン、プラセボ）を投与する順序を示したものを組とし、来院 2 で適格性が確認できた被験者に、各組の比が 1：1：1：1 となるように割り付けた。組は 4 組（ウィリアムズデザイン）とし、組を示す番号を組番号とした。各投与期に、本剤 10、20 mg 又はプラセボのいずれかを就寝前に 1 日 1 回、原則として水 150 mL とともに、二重盲検下で 8 日間経口投与した。ゾピクロン 7.5 mg は DS 評価日前夜（Day1 及び 8）に単回投与し Day2～7 はプラセボを反復投与した。なお、ゾピクロンの製剤（アモバン錠 7.5）と TS-142 錠は錠剤の形状が異なるため、各投与期 1 及び 8 日目は、全ての群で外見上識別できない状態で治験薬を投与した。 治験デザインを図 2.7.6.9-1 に示す。
被験者数	計画時：52 例 解析時： 薬力学解析対象集団：プラセボ群 56 例、10 mg 群 56 例、20 mg 群 58 例、ゾピクロン群 58 例 安全性解析対象集団：プラセボ群 56 例、10 mg 群 57 例、20 mg 群 58 例、ゾピクロン群 58 例 薬物動態解析対象集団：プラセボ群 56 例、10 mg 群 57 例、20 mg 群 58 例、ゾピクロン群 58 例

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（207 試験）（続き）

項目	内容
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・　同意取得時の年齢が 21 歳以上 80 歳未満の者 ・　スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満、かつ体重が 40.0 kg 以上の者 ・　普通自動車免許を 3 年以上所有し、3 年以上前から日常的に運転している者 ・　一定の睡眠パターン（起床時刻 5:00～9:00、就寝時刻 21:00～1:00、就寝時間 6～8 時間を全て満たす）を有する者 ・　視覚障害がない者（スクリーニング検査時の眼科的検査で視力が両眼で 0.7 以上、かつ、片眼でそれぞれ 0.3 以上、眼鏡やコンタクトレンズなどで視力を適切に矯正することも可とした） ・　DS 操作を確実に行うことができ、DS 評価のための課題の指示を理解し、遂行する認知機能及び身体的能力（十分な手指の巧緻性、視力、聴力など）を有する者
	主な除外基準 ・　治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断により、何らかの疾患を有しており健康被験者とは認められない者 ・　呼吸器疾患、心血管疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、血液疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、精神疾患などの、本治験の参加に不適当と考えられる病歴を有する者 ・　ゾピクロン又はエスゾピクロンに対して過敏症の既往歴のある者 ・　これまでに睡眠時随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺念慮、自殺企図の症状が認められた者 ・　来院 1 開始前 4 週間以内に催眠鎮静薬｛ベンゾジアゼピン受容体作動薬［ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系（ゾルピデム、ゾピクロン及びエスゾピクロンなど）］、バルビツール酸系、他の睡眠薬（ラメルテオン、スボレキサント及びレンボレキサント）を含む｝を使用した者 ・　来院 1 開始前 1 週間以内に 6 時間以上の時差を経験した又は治験期間中にその予定のある者 ・　来院 1 開始前 4 週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った又は治験期間中にその必要がある者 ・　過去に本治験で用いる DS 評価を実施したことがある者（ただし、来院 1 の DS 評価のみを実施した者は本治験への参加を可能とした） ・　来院 1 の DS 評価で 1 度でもコースアウトした者 ・　来院 1 の DS 評価で 60 分間累積の SDLP が 60 cm 以上の者

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（207 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中の
含有量</th><th>剤形</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>TS-142 錠 10 mg</td><td>ボルノレキサント
10 mg</td><td rowspan="4">白色～淡黄色の素錠</td></tr>
<tr><td rowspan="3">対照薬</td><td>TS-142 錠 5 mg
プラセボ</td><td>-</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg
プラセボ</td><td>-</td></tr>
<tr><td>アモバン錠 7.5</td><td>ゾピクロン 7.5 mg
含有</td><td>白色フィルムコーティング錠（割線入り）</td></tr>
</table>
治験薬のロット番号
<table>
<tr><th colspan="3">治験薬の種類</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="5">院内割付用</td><td rowspan="4">被験薬</td><td>TS-142 錠 10 mg</td><td rowspan="4">[redacted]</td></tr>
<tr><td rowspan="3">対照薬</td><td>TS-142 錠 5 mg プラセボ</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg プラセボ</td></tr>
<tr><td>アモバン錠 7.5</td></tr>
<tr><td rowspan="4">被験者
持ち帰り用</td><td>TS-142 10 mg 期</td><td rowspan="4">[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 20 mg 期</td></tr>
<tr><td>TS-142 陽性対照期</td></tr>
<tr><td>TS-142 プラセボ期</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>下表に示した、いずれかを就寝前に 1 日 1 回、原則として水 150 mL とともに経口投与した。なお、アモバン錠 7.5 と TS-142 錠は錠剤の形状が異なるため、投与期 1 及び 8 日目は、全ての群で外見上識別できない状態で治験薬を投与した。
<table>
<tr><th>群</th><th>投与錠数</th></tr>
<tr><td>10 mg</td><td>TS-142 錠 10 mg を 1 錠、TS-142 錠 5 mg プラセボを 1 錠、TS-142 錠 10 mg プラセボを 1 錠</td></tr>
<tr><td>20 mg</td><td>TS-142 錠 10 mg を 2 錠、TS-142 錠 5 mg プラセボを 1 錠</td></tr>
<tr><td>ゾピクロン</td><td>· 各投与期 1 及び 8 日目
アモバン錠 7.5 を 1 錠、TS-142 錠 5 mg プラセボを 1 錠、TS-142 錠 10 mg プラセボを 1 錠
· 各投与期 2～7 日目
TS-142 錠 5 mg プラセボを 1 錠、TS-142 錠 10 mg プラセボを 2 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>TS-142 錠 5 mg プラセボを 1 錠、TS-142 錠 10 mg プラセボを 2 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>8 日間×4 期（合計 32 日間）</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>評価基準：
1.　薬力学
主要評価項目
· SDLP*</td></tr>
</table>

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（207 試験）（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準（続き）	副次評価項目 · ILC*、TCO*、SDS*、睡眠の質問票（sSL、sNAW、sWASO、sTST）、日本語版 KSS、日本語版 POMS 2、DSST、記憶検査（即時再生・遅発再生） * DS 評価の実施により求めた 2. 安全性 · 有害事象及び副作用、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、C-SSRS 3. 薬物動態 · 本剤の血漿中未変化体、M3 濃度 4. その他 · 血清中ゾピクロン濃度
解析手法	統計手法： 1. 薬力学 薬力学解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 主要評価項目 · 主解析（平均値の解析）：60 分間の累積 SDLP について、薬剤群別に基本統計量を算出するとともに、棒グラフを作成した。また、プラセボに対する本剤及びゾピクロンの差の基本統計量を算出した。さらに薬剤群、年齢区分、性別、組、投与時期、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした解析モデルを用い、プラセボ群との群間差の信頼区間を算出した。 · 副次的解析（対称性の解析）：60 分間の累積 SDLP について、プラセボに対する本剤及びゾピクロンの差を算出し、臨床的に意義のある閾値として設定した値（計画時は 9.229 cm：解析時は 9.23 cm）に基づくカテゴリー別に頻度集計を行うとともに、対称性の検討を行った。 副次評価項目 · ILC、TCO、SDS について、主要評価項目の主解析（信頼区間の算出及びカテゴリーごとの集計を除く）と同様の集計・解析を行った。 · その他の評価項目について、薬剤群別に基本統計量を算出し、推移図を作成した。 2. 安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 · 有害事象及び副作用について、薬剤群別に頻度及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 · 体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査及び C-SSRS について、計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。 3. 薬物動態 薬物動態解析対象集団のうち、本剤が投与された被験者を対象とし、血漿中未変化体及び M3 濃度について測定対象別及び薬剤群別に基本統計量を算出した。また、薬物動態解析対象集団のうち本剤が投与され、同時に薬力学解析対象集団に属する被験者を対象とし、薬物動態と薬力学の関係を検討した。 4. その他 薬力学解析対象集団を対象とし、血清中ゾピクロン濃度の基本統計量を算出した。 5. 有意水準及び信頼係数 有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（片側）とした。また、信頼係数は、特に定める場合を除いて 90%（両側）とした。

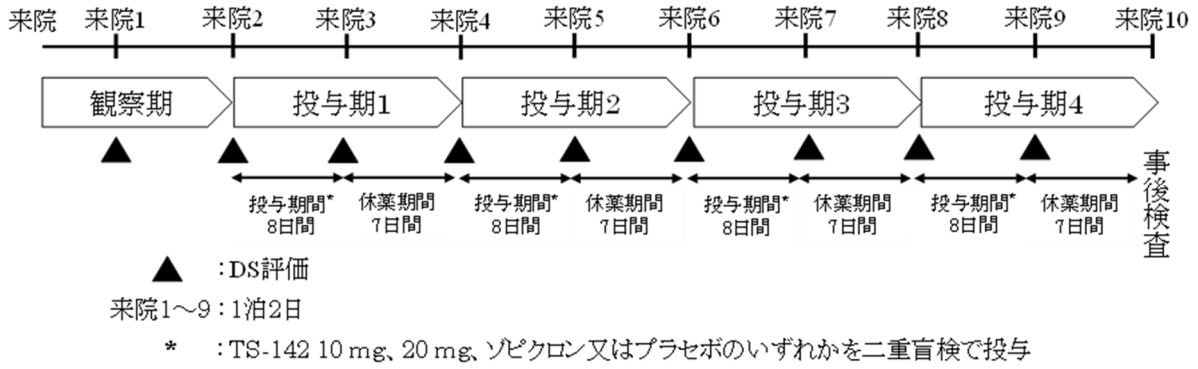


図 2.7.6.9-1　治験デザイン（207 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.9.2　結果の要約

2.7.6.9.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-2 に示す。

日本人健康成人 244 例から同意を取得し、合計 61 例を無作為に割り付けた。各群の被験者数は、プラセボ群 56 例、10 mg 群 57 例、20 mg 群 58 例、ゾピクロン群 58 例であった。このうち、プラセボ群 1 例、10 mg 群 1 例、20 mg 群 1 例、ゾピクロン群 3 例が治験を中止した。治験を中止した理由は、「被験者による申し出」2 例（全てゾピクロン群）、「治験実施計画書違反」1 例（10 mg 群）、「有害事象」2 例（プラセボ群及びゾピクロン群）、「その他」1 例（20 mg 群）であった。

治験実施計画書からの重要な逸脱は、「選択・除外基準違反」1 例（治験中に適切な避妊を実施しなかった）であった（総括報告書 16.2.2）。

表 2.7.6.9-2　被験者の内訳（207 試験）

群	プラセボ	10 mg	20 mg	ゾピクロン
治験薬投与例数	56	57	58	58
治験完了例数	55 (98.2)	56 (98.2)	57 (98.3)	55 (94.8)
治験中止例数	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (5.2)

例 (%)

（引用元：総括報告書 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景は表 2.7.6.9-3 に示す。

薬力学解析対象集団 60 例の年齢（平均値、以下同様）は 47.7 歳、体重は 62.53 kg、年間自動車走行距離は 8002.8 km/year であった。男性の割合は 68.3%、女性の割合は 31.7%であり、65 歳以上の被験者の割合は 21.7%であった。

表 2.7.6.9-3　被験者背景（薬力学解析対象集団）（207 試験）

組	1	2	3	4	合計
解析対象例数	**15**	**16**	**15**	**14**	**60**
年齢（歳）	49.3 ± 12.4	46.8 ± 16.8	44.3 ± 17.9	50.6 ± 14.6	47.7 ± 15.4
年齢区分 ［例（%）］ 65 歳未満 65 歳以上	 13 (86.7) 2 (13.3)	 12 (75.0) 4 (25.0)	 11 (73.3) 4 (26.7)	 11 (78.6) 3 (21.4)	 47 (78.3) 13 (21.7)
性別 ［例（%）］ 男性 女性	 10 (66.7) 5 (33.3)	 12 (75.0) 4 (25.0)	 10 (66.7) 5 (33.3)	 9 (64.3) 5 (35.7)	 41 (68.3) 19 (31.7)
体重（kg）	61.55 ± 7.10	62.81 ± 8.51	64.17 ± 7.12	61.48 ± 7.77	62.53 ± 7.55
自動車運転（km/year）	6268.0 ± 2760.8	6956.3 ± 4666.6	9303.3 ± 7299.2	9664.3 ± 7348.8	8002.8 ± 5833.9

平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-3、表 11-4）

2.7.6.9.2.2　薬力学の結果

DS 評価時の本剤及びゾピクロンの血中濃度を測定し、曝露されていることを確認した（表 2.7.6.9-6、総括報告書 Table 15.6-1）。

(1)　主要評価項目

1)　SDLP

60 分間累積 SDLP の本剤群又はゾピクロン群とプラセボ群との差の要約を表 2.7.6.9-4、臨床的に意義のある閾値に基づくカテゴリー別の頻度集計及び対称性の解析結果を表 2.7.6.9-5 及び散布図を図 2.7.6.9-2 に示す。

60 分間累積 SDLP の本剤群とプラセボ群との差の点推定値（90%信頼区間）（以下同様）は、10 mg 群で 2 及び 9 日目で（以下同順）、それぞれ 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 であり、いずれの群も 90%信頼区間の上限は臨床的に意義のある閾値（9.229 cm）未満であった。60 分間累積 SDLP のゾピクロン群とプラセボ群との差は 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、90%信頼区間の上限はいずれも臨床的に意義のある閾値未満であったが、いずれの評価時期でも 90%信頼区間の下限が 0 を超え、本試験は分析感度を有していることが示された。

60 分間累積 SDLP の本剤群とプラセボ群との差が 9.23 cm 以上であった被験者数は、10 mg 群で 2 及び 9 日目（以下同順）でそれぞれ 4 例（7.3%）及び 2 例（3.6%）であり、20 mg 群で 11 例（20.4%）及び 5 例（8.9%）であった。プラセボ群との差が-9.23 cm 以下であった被験者数は、10 mg 群で 2 及び 9 日目でそれぞれ 1 例（1.8%）及び 2 例（3.6%）であり、20 mg 群で 2 例（3.7%）及び 2 例（3.6%）であった。20 mg 群の 2 日目の Z 値は 1.67 より大きく帰無仮説が棄却されたことから、非対称性が示された。ゾピクロン群で 60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差が 9.23 cm 以上であった被験者数は、2 日目では 17 例（32.1%）、9 日目では 11 例（20.8%）であり、プラセボ群との差が-9.23 cm 以下であった被験者数は、2 及び 9 日目のいずれも 0 例であった。2 及び 9 日目の Z 値は 1.67 より大きく、帰無仮説が棄却され、非対称であることが示された。

表 2.7.6.9-4 60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差（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	プラセボ群との差 a)
			平均値±SD	点推定値（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)：点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-5、表 11-6）

表 2.7.6.9-5 60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差の頻度集計及び対称性の解析（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）

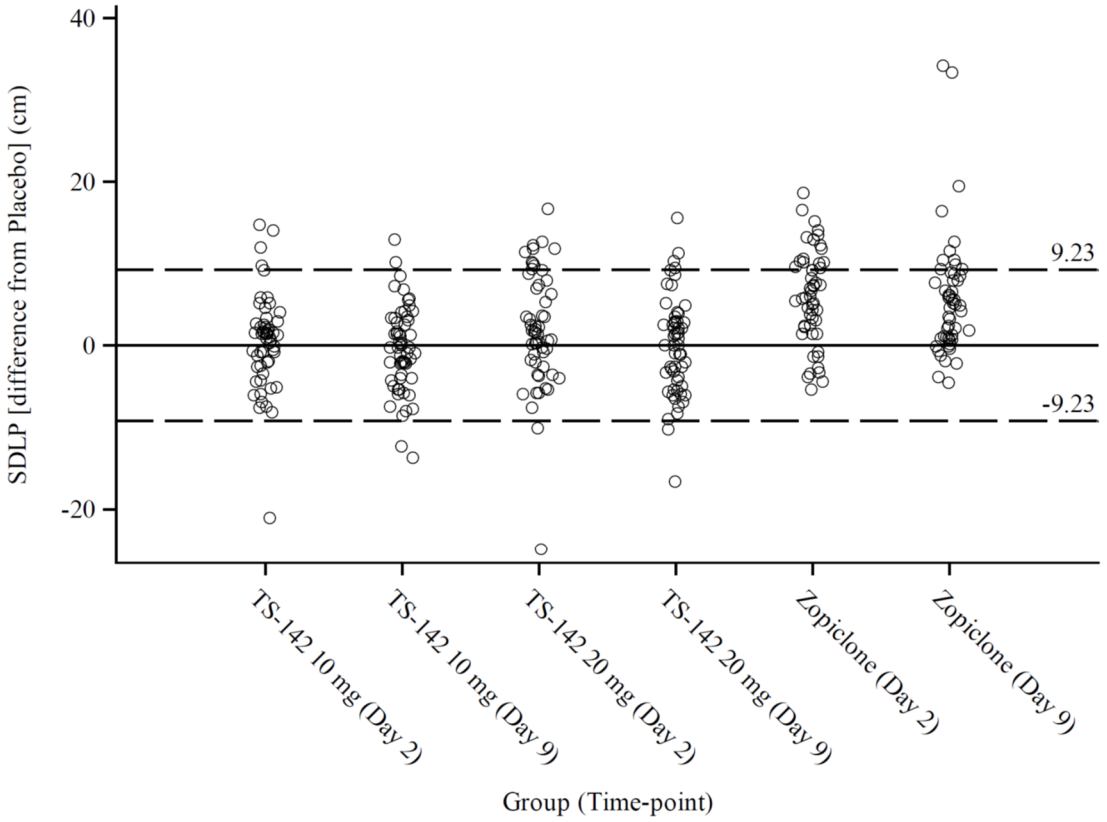


図 2.7.6.9-2　60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差（薬力学解析対象集団）（207 試験）
（引用元：総括報告書 図 11-1）

(2)　副次評価項目

1）　ILC

ILC の本剤群又はゾピクロン群とプラセボ群との差（平均値±SD、以下同様）は、2 日目では 10、20 mg 群及びゾピクロン群でそれぞれ 11.9 ± 79.7、19.3 ± 87.5 及び 52.0 ± 67.3 回、9 日目では -0.9 ± 75.1、-0.6 ± 73.7 及び 44.8 ± 65.6 回であった（総括報告書 表 11-9）。

2）　TCO

TCO の本剤群又はゾピクロン群とプラセボ群との差（平均値）は、全ての群で、2 及び 9 日目のいずれも 0.0 回であった（総括報告書 表 11-11）。

3）　SDS

SDS の本剤群又はゾピクロン群とプラセボ群との差（平均値±SD、以下同様）は、2 日目では 10、20 mg 群及びゾピクロン群でそれぞれ 0.186 ± 0.778、0.044 ± 0.903 及び 0.204 ± 1.048 km/h、9 日目では 0.162 ± 0.898、0.157 ± 1.023 及び 0.297 ± 1.096 km/h であった（総括報告書 表 11-13）。

4） sSL、sNAW、sWASO 及び sTST（睡眠の質問票）

sSL（平均値±SD、以下同様）は、2 日目ではプラセボ群、10、20 mg 群及びゾピクロン群で（以下同順）、それぞれ 29.6 ± 34.4、20.4 ± 32.6、19.2 ± 18.7 及び 16.8 ± 18.2 分、9 日目では 27.4 ± 35.0、18.3 ± 19.2、24.6 ± 35.5 及び 16.3 ± 17.7 分であった（総括報告書 表 11-14）。本剤群及びゾピクロン群のいずれもプラセボ群と比較して sSL が短縮する傾向が認められた。

sNAW は 2 日目ではプラセボ群、10、20 mg 群及びゾピクロン群でそれぞれ 2.3 ± 2.3、2.0 ± 1.5、1.9 ± 1.6 及び 1.6 ± 1.9 回、9 日目では 2.1 ± 2.0、2.0 ± 1.9、2.1 ± 1.5 及び 1.5 ± 1.9 回であった（総括報告書 表 11-15）。sNAW は、本剤群ではプラセボ群と大きな差はなく、ゾピクロン群ではプラセボ群と比較して減少する傾向が認められた。

sWASO は 2 日目ではプラセボ群、10、20 mg 群及びゾピクロン群でそれぞれ 31.6 ± 37.3、20.9 ± 30.7、20.5 ± 26.9 及び 15.3 ± 20.4 分、9 日目では 32.7 ± 39.0、30.6 ± 50.1、23.8 ± 28.0 及び 15.1 ± 26.1 分であった（総括報告書 表 11-16）。本剤群及びゾピクロン群のいずれも、プラセボ群と比較して sWASO が短縮する傾向が認められた。

sTST は 2 日目ではプラセボ群、10、20 mg 群及びゾピクロン群でそれぞれ 418.6 ± 52.3、438.4 ± 47.1、439.9 ± 37.1 及び 447.6 ± 29.4 分、9 日目では 419.8 ± 57.4、430.9 ± 53.7、431.3 ± 47.5 及び 448.4 ± 34.9 分であった（総括報告書 表 11-17）。本剤群及びゾピクロン群のいずれもプラセボ群と比較して sTST が延長する傾向が認められた。

5） 日本語版 KSS

日本語版 KSS（平均値±SD、以下同様）は、2 日目ではプラセボ群、10、20 mg 群及びゾピクロン群でそれぞれ 2.9 ± 1.5、3.4 ± 1.7、3.8 ± 2.0 及び 3.2 ± 1.7 並びに 9 日目では 3.3 ± 1.7、3.3 ± 1.5、3.6 ± 1.9 及び 3.7 ± 1.8 であった（総括報告書 表 11-18）。本剤群及びゾピクロン群のいずれもプラセボ群と大きな差は認められなかった。

6） 日本語版 POMS 2

日本語版 POMS 2 の全ての項目［（怒り－敵意）、（混乱－当惑）、（抑うつ－落ち込み）、（疲労－無気力）、（緊張－不安）、（活気－活力）、（友好）、（TMD 得点）の T 得点］において、本剤群及びゾピクロン群のいずれもプラセボ群と大きな差は認められなかった（総括報告書 表 11-19～26）。

7） DSST

DSST の正答数（平均値±SD、以下同様）は、2 日目ではプラセボ群、10、20 mg 群及びゾピクロン群で（以下同順）、それぞれ 61.1 ± 9.5、61.7 ± 11.0、61.6 ± 9.8 及び 59.4 ± 10.2、9 日目では 62.5 ± 9.4、63.9 ± 9.6、65.4 ± 11.1 及び 62.3 ± 11.6 であった（総括報告書 表 11-27）。

DSST の正答率は、2 日目ではプラセボ群、10、20 mg 群及びゾピクロン群でそれぞれ 99.7 ± 0.9、99.5 ± 1.3、99.6 ± 1.2 及び 99.5 ± 1.2%、9 日目では 99.5 ± 1.0、99.6 ± 1.2、99.6 ± 1.0 及び 99.3 ± 1.4%

であった。正答数及び正答率ともに、本剤群及びゾピクロン群のいずれもプラセボ群と大きな差は認められなかった。

8）　記憶検査

記憶検査の全ての項目（「1～5 回目の即時再生」、「即時再生の 5 回の平均」、「遅発再生」、「5 回目の即時再生と遅発再生の差」）で、本剤群及びゾピクロン群のいずれも、プラセボ群と大きな差は認められなかった（総括報告書 表 11-29～36）。

2.7.6.9.2.3　薬物動態の結果

(1)　血漿中濃度

本剤 10 及び 20 mg 投与後の血漿中未変化体及び M3 濃度を表 2.7.6.9-6 に示す。

表 2.7.6.9-6　血漿中未変化体及び M3 濃度（薬物動態解析対象集団）（207 試験）

用量	測定日	例数	血漿中未変化体濃度（ng/mL）[a)]	血漿中 M3 濃度（ng/mL）[a)]
10 mg	2 日目	57	17.4 ± 14.8	22.1 ± 7.87
	9 日目	57	15.3 ± 14.2	22.1 ± 9.41
20 mg	2 日目	58	36.9 ± 29.7	44.7 ± 15.7
	9 日目	57	33.9 ± 29.1	45.7 ± 17.8

平均値±SD
a)：本剤投与後 10.5 時間に測定
（引用元：総括報告書 Table 15.2-2、Table 15.2-3）

(2)　薬物濃度と薬力学の解析

薬物動態解析対象集団のうち本剤が投与され、同時に薬力学解析対象集団に属する被験者を対象とし、60 分間累積 SDLP の本剤群とプラセボ群との差を従属変数、血漿中未変化体濃度を独立変数とした直線回帰分析を行った結果を表 2.7.6.9-7 及び図 2.7.6.9-3 に示す。本剤投与では、血漿中未変化体濃度と 60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差の回帰直線の傾きの点推定値（95%信頼区間）は、2 日目で 0.0655（0.0188, 0.122）及び 9 日目で 0.0365（-0.00582, 0.0788）であり、2 日目では 95%信頼区間は 0 を含まなかったが、9 日目では 0 を含んだ。

表 2.7.6.9-7　血漿中未変化体濃度と 60 分間累積 SDLP の本剤群とプラセボ群との差の回帰分析（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）

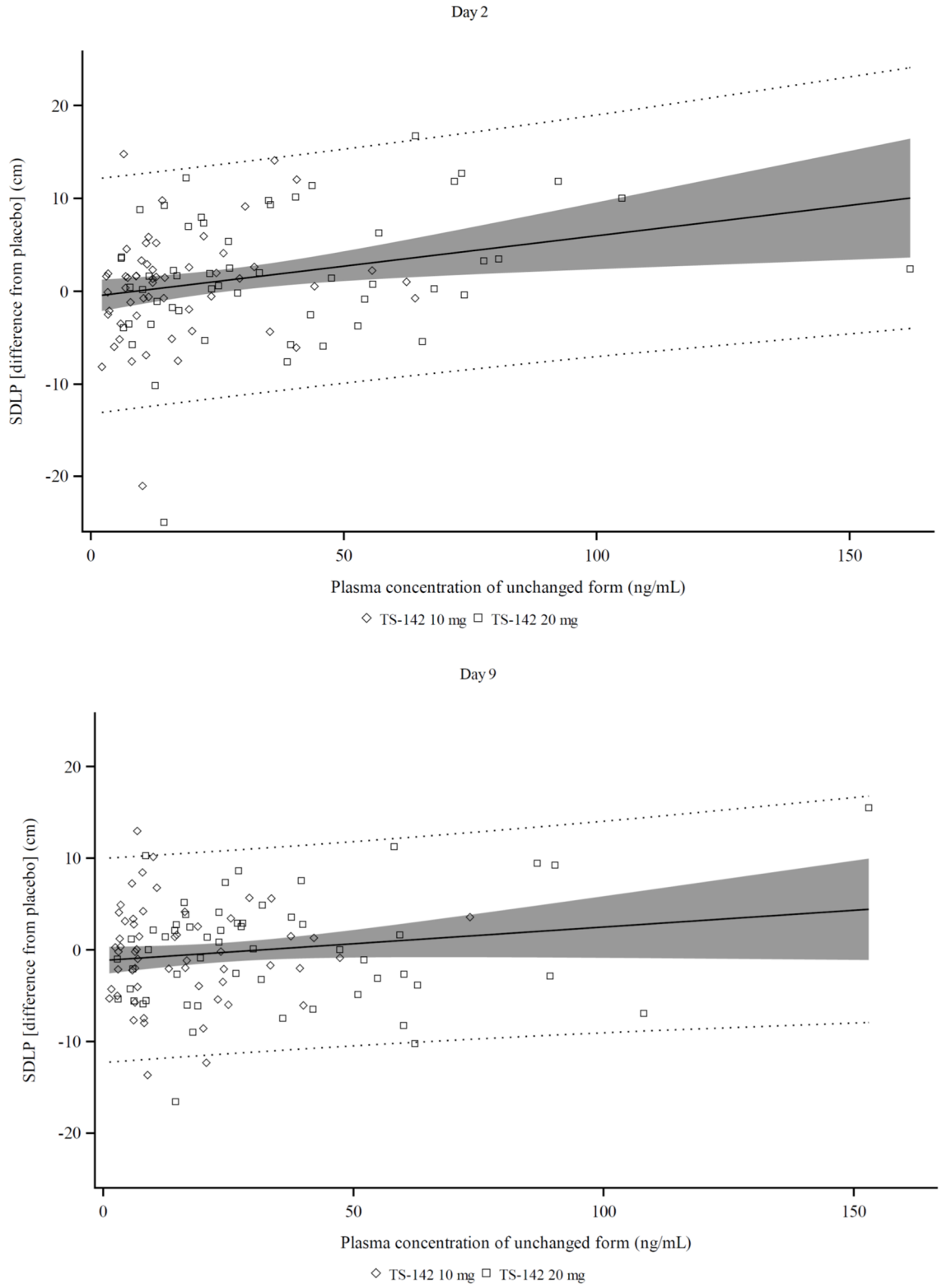


図 2.7.6.9-3　血漿中未変化体濃度と 60 分間累積 SDLP の本剤群とプラセボ群との差の回帰分析（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（207 試験）

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）

2.7.6.9.2.4　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.9-8 に示す。

有害事象は、プラセボ群で 56 例中 7 例（12.5%）、10 mg 群で 57 例中 13 例（22.8%）、20 mg 群で 58 例中 15 例（25.9%）、ゾピクロン群で 58 例中 12 例（20.7%）に発現した。主な有害事象（いずれかの群で 5%以上に発現）は傾眠［プラセボ群 1 例（1.8%）、10 mg 群 8 例（14.0%）、20 mg 群 12 例（20.7%）、ゾピクロン群 6 例（10.3%）］及び味覚不全［ゾピクロン群 5 例（8.6%）］であった。有害事象の重症度は、ゾピクロン群で発現した中等度の有害事象 1 例（ワクチン接種部位関節痛）を除き、いずれの有害事象も軽度であった（総括報告書 Table 15.4-4）。転帰は、10 及び 20 mg 群で発現した軽快の有害事象各 1 例（筋炎及び温疹）及びゾピクロン群で発現した未回復の有害事象 1 例（ＣＯＶＩＤ－１９）を除き、いずれの有害事象も回復であった。

副作用は、プラセボ群で 56 例中 1 例（1.8%）、10 mg 群で 57 例中 11 例（19.3%）、20 mg 群で 58 例中 13 例（22.4%）、ゾピクロン群で 58 例中 9 例（15.5%）に発現した。副作用の重症度は全て軽度であった（総括報告書 表 12-4、Table 15.4-5）。

表 2.7.6.9-8　有害事象（安全性解析対象集団）（207 試験）

群	プラセボ	10 mg	20 mg	ゾピクロン
例数	56	57	58	58
発現例数 (%)	7 (12.5)	13 (22.8)	15 (25.9)	12 (20.7)
器官別大分類／基本語				
耳および迷路障害				1 (1.7)
乗物酔い				1 (1.7)
胃腸障害		2 (3.5)		
歯痛		1 (1.8)		
心窩部不快感		1 (1.8)		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	4 (7.0)	2 (3.4)	3 (5.2)
無力症		1 (1.8)	2 (3.4)	
注射部位疼痛		1 (1.8)		1 (1.7)
倦怠感		2 (3.5)		1 (1.7)
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.8)			1 (1.7)
ワクチン接種部位関節痛				1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)			1 (1.7)
上咽頭炎	1 (1.8)			
ＣＯＶＩＤ－１９				1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)			
動物による引っかき傷	1 (1.8)			
臨床検査	3 (5.4)	1 (1.8)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6)			
血中トリグリセリド増加		1 (1.8)		
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.8)			
筋骨格系および結合組織障害		2 (3.5)		
筋痙縮		1 (1.8)		
筋炎		1 (1.8)		

表 2.7.6.9-8　有害事象（安全性解析対象集団）（207 試験）（続き）

群	プラセボ	10 mg	20 mg	ゾピクロン
例数	56	57	58	58
発現例数 (%)	7 (12.5)	13 (22.8)	15 (25.9)	12 (20.7)
器官別大分類／基本語				
神経系障害	1 (1.8)	9 (15.8)	12 (20.7)	10 (17.2)
味覚不全				5 (8.6)
頭痛				2 (3.4)
感覚鈍麻			1 (1.7)	
睡眠時麻痺		1 (1.8)		
傾眠	1 (1.8)	8 (14.0)	12 (20.7)	6 (10.3)
精神障害		1 (1.8)		
悪夢		1 (1.8)		
皮膚および皮下組織障害			2 (3.4)	
接触皮膚炎			1 (1.7)	
湿疹			1 (1.7)	

例 (%)
MedDRA/J ver.24.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-6）。

(3)　他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は上咽頭炎（プラセボ群 1 例）及びＣＯＶＩＤ－１９（ゾピクロン群 1 例）であった。有害事象の重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。転帰は、上咽頭炎が回復、ＣＯＶＩＤ－１９が未回復であった（総括報告書 Listing 15.5.2.3）。

(4)　臨床検査

臨床検査に関連する有害事象はプラセボ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2 例) 及びＣ－反応性蛋白増加 (1 例)、10 mg 群では血中トリグリセリド増加 (1 例) が認められた (表 2.7.6.9-8）。有害事象の重症度は全て軽度であり、転帰は回復であった（総括報告書 Table 15.4-4、Listing 16.2.7.1）。臨床検査に関連する副作用は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-3）。

(5)　バイタルサイン、体重及び標準 12 誘導心電図検査

バイタルサイン、体重及び標準 12 誘導心電図に、臨床上問題となる変動や所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-12～15）。

(6)　その他の安全性パラメータ

1)　自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。いずれの投与群及び評価時点においても、異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-16）。

2.7.6.9.3 結論

日本人健康成人及び健康高齢者を対象に、本剤 10 及び 20 mg を就寝前に 1 日 1 回、8 日間反復経口投与し、DS を用いて自動車運転技能への影響を検討した。本剤の投与により、臨床的に意義のある自動車運転技能への影響はなかった。また、本剤群で安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.10　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

2.7.6.10.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（209 試験）

項目	内容
試験の標題	TS-142 の健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験
治験実施計画書番号	TS142-209
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2021 年 6 月 7 日～2021 年 9 月 28 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	日本人健康成人を対象に、TS-142（以下、本剤）（予想臨床用量群：10 mg 及び高用量群：30 mg）又はプラセボ（プラセボ群）を二重盲検下で、モキシフロキサシン（陽性対照群：400 mg）を非盲検下で 1 日 1 回投与した際の QTc に与える影響を評価する。陽性対照群を用いて分析感度を評価する。
治験方法	本治験は、単施設、無作為化、4 群 4 期単回投与クロスオーバー試験として実施し、本剤及びプラセボを二重盲検下、モキシフロキサシンを非盲検下で投与した。心電図中央判定機関の心電図判読者による QT/QTc 解析用 Holter 心電図の判読は、全て盲検下で実施した。 ウィリアムズデザイン割付表を以下に示す。10、30 mg 群、プラセボ群及びモキシフロキサシン群の各薬剤を投与する順序を組とし、組を示す番号を組番号とした。登録時の組は 4 組（ウィリアムズデザイン）とし、男女それぞれ、各組の比=1：1：1：1 となるように無作為割付した。 治験デザインを図 2.7.6.10-1 に示す。
被験者数	計画時：48 例 解析時： 薬力学解析対象集団：プラセボ群 54 例、10 mg 群 52 例、30 mg 群 54 例、モキシフロキサシン群 56 例 安全性解析対象集団：プラセボ群 56 例、10 mg 群 55 例、30 mg 群 56 例、モキシフロキサシン群 56 例 薬物動態解析対象集団：プラセボ群 56 例、10 mg 群 55 例、30 mg 群 56 例、モキシフロキサシン群 56 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・　同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の日本人男女 ・　スクリーニング検査時の体重が 40 kg 以上の者、かつ BMI が男性 18.5 以上 25.0 未満の者、女性 17.6 以上 25.0 未満の者 ・　スクリーニング検査及び投与期 1 の治験薬投与前の標準 12 誘導心電図検査で心拍数が 50 beats/min 以上、90 beats/min 以下の者

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（209 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>主な除外基準
· 呼吸器疾患、心血管疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、血液疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、精神疾患などの、本治験の参加に不適当と考えられる病歴を有する者
· モキシフロキサシン又はその他のキノロン系抗菌薬に過敏症の病歴を有する者
· 大動脈瘤、大動脈解離の家族歴又はリスク因子（マルファン症候群など）を有する者
· 先天性疾患、心疾患を有する者、又は既往を有する者
· TdP に対するリスク因子（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴など）を有する者、又は既往を有する者
· TdP の関与が疑われる意識消失発作の既往を有する者
· スクリーニング検査及び投与期 1 の治験薬投与前の標準 12 誘導心電図検査で QTc 延長の評価が困難な波形を有する者（ドリフト、筋電図の混入、T 波の形状、著しい洞性不整脈、頻回の期外収縮など）
· スクリーニング検査及び投与期 1 の治験薬投与前の標準 12 誘導心電図検査で QTcF（Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔：QT[msec]/RR[msec]$^{0.33}$）が男性 450 msec 以上の者、女性 470 msec 以上の者
· Day-1 の C-SSRS で自殺念慮、自殺企図を有すると判断される者又は過去 5 年以内に自殺念慮、自殺企図の既往のある者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中の含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>TS-142 錠 10 mg</td><td>ボルノレキサント 10 mg</td><td rowspan="2">白色～微黄色の素錠</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">対照薬</td><td>TS-142 錠 10 mg プラセボ</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>アベロックス錠 400 mg</td><td>モキシフロキサシン 400 mg</td><td>淡灰赤色フィルムコーティング錠（割線入り）</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>各期で定められた治験薬を朝、10 時間以上の絶食下で原則として水 150 mL とともに単回経口投与した。
<table>
<tr><th>群</th><th>投与錠数</th></tr>
<tr><td>10 mg</td><td>TS-142 錠 10 mg　1 錠、
TS-142 錠 10 mg プラセボ　2 錠</td></tr>
<tr><td>30 mg</td><td>TS-142 錠 10 mg　3 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>TS-142 錠 10 mg プラセボ　3 錠</td></tr>
<tr><td>モキシフロキサシン</td><td>アベロックス錠 400 mg　1 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>各期（4 期）単回投与</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（209 試験）（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準	1.　薬力学 主要評価項目 QTcF［各群各時点での QTcF のベースライン（投与前 3 時点の平均値）からの変化量（ΔQTcF）の、プラセボ群との差（ΔΔQTcF）］（Holter 心電図検査での、Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔）。 本剤群において、各評価時期の ΔΔQTcF の片側 95%信頼区間（上限）の全てが 10 msec 未満であるとき、本剤は QTc に作用を及ぼさないと判定した。モキシフロキサシン群においては、各評価時期のいずれかの時点において、ΔΔQTcF の片側 95%信頼区間（下限）が 5 msec を超えたとき、本試験に分析感度があると判定した。 副次評価項目 · 心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔（Holter 心電図検査） · 日本語版 KSS 2.　安全性 · 有害事象及び副作用、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、C-SSRS 3.　薬物動態 · 血漿中薬物濃度（血漿中未変化体濃度、M3 濃度、モキシフロキサシン濃度）
解析手法	1.　薬力学 薬力学解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 · 主要評価項目 QTcF 及び ΔQTcF について、薬剤群別に推移図を作成し、基本統計量を算出した。また、ΔΔQTcF の片側 95%信頼区間（本剤を含む薬剤群は上限、陽性対照群は下限）を算出した。 QTcF の治験薬投与前及び投与後の各評価時期の絶対値と変化量について、カテゴリーにしたがって薬剤群別に頻度集計を行った。 · 副次評価項目 副次評価項目の集計・解析について、開始時及び各評価時期の値並びに変化量について、薬剤群別に推移図を作成し、基本統計量を算出した。推移図の縦軸は線形表示（平均値＋SD）とした。 · QT/QTc と RR の散布図 全ての薬剤群及び評価時期における QT 又は QTcF を縦軸、RR を横軸とした散布図を作成し、RR との相関係数を算出するとともに、RR を説明変数とした単回帰分析を行った。 · 心電図波形の形態的解析 波形異常について、薬剤群別に頻度集計を行った。 2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 · 有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 · 臨床検査、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査及び C-SSRS について計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（209 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	3.　薬物動態 薬物動態解析対象集団のうち、本剤又は陽性対照が投与された被験者を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　血漿中薬物濃度 測定対象及び薬剤群別に推移図を作成し、基本統計量を算出した。 ・　薬物動態パラメータ 血漿中薬物濃度からノンコンパートメント解析法により算出した薬物動態パラメータについて、測定対象及び薬剤群別に基本統計量を算出した。 4.　薬物動態と QTc の関係 薬物動態解析対象集団のうち本剤又は陽性対照が投与され、同時に薬力学解析対象集団に属する被験者を対象とし、各薬剤の血漿中未変化体濃度とΔΔQTcF の関係を検討した。 5.　有意水準及び信頼係数 検定を実施しなかった。また、信頼係数は特に定める場合を除いて 95%（片側）とした。

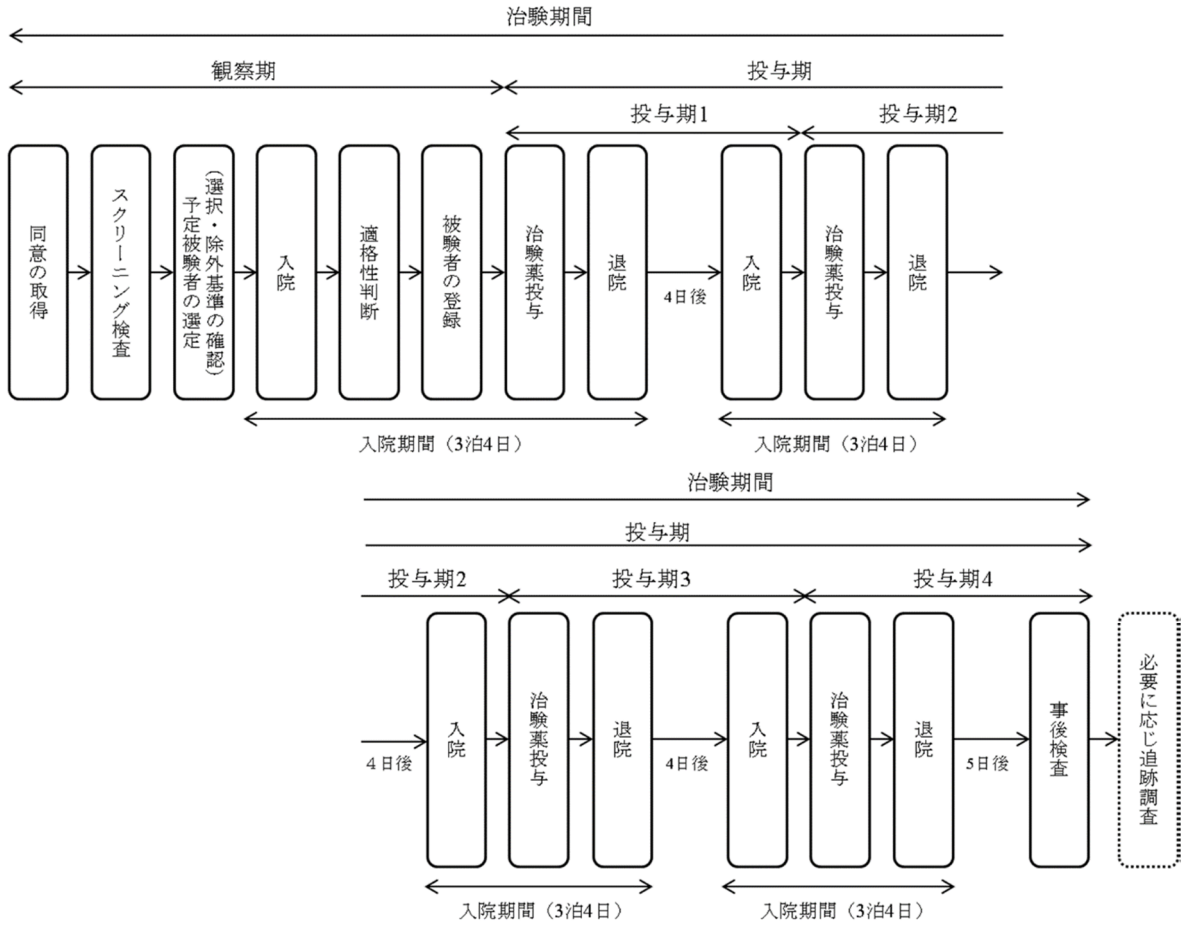


図 2.7.6.10-1　治験デザイン（209 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.10.2　結果の要約

2.7.6.10.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

割付表に基づく被験者の内訳を表 2.7.6.10-2、薬物動態及び薬力学解析対象集団の内訳を表 2.7.6.10-3 及び表 2.7.6.10-4 に示す。

日本人健康成人 130 例から同意を取得し、59 例がいずれかの組に無作為に割り付けられ、治験薬が 1 回以上投与された。割付表に基づく各群の被験者数は、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 例であった。中止例は 6 例であり、中止理由は「有害事象」が各群で 1 例、「被験者からの申し出」が 30 mg 群及びモキシフロキサシン群で各 1 例であった。割付表に基づく治験完了例はプラセボ群、10 及び 30 mg 群でいずれも 54 例、モキシフロキサシン群で 55 例であった。

治験実施計画書からの重要な逸脱として用法・用量違反が 11 例認められた（総括報告書 16.2.2）。同一の投与日程で実施した 11 例の投与期 2 で、本来使用すべき割付番号とは異なった割付番号を参照し治験薬が投与された。その結果、7 例は予定と異なった治験薬が投与され、残りの 4 例は結果的に正しい割付番号と一致する治験薬が投与された。このため実際に投与した治験薬に基づく各群の被験者数は、プラセボ群 56 例、10 mg 群 55 例、30 mg 群 56 例及びモキシフロキサシン群 56 例であり、その全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。また、予定と異なった治験薬が投与された 7 例を除いた、プラセボ群 54 例、10 mg 群 52 例、30 mg 群 54 例及びモキシフロキサシン群 56 例を薬力学解析対象集団とした。

表 2.7.6.10-2　割付表に基づく被験者の内訳（209 試験）

群	プラセボ	10 mg	30 mg	モキシフロキサシン
治験薬投与例数	55	55	56	57
治験完了例数	54 (98.2)	54 (98.2)	54 (96.4)	55 (96.5)
治験中止例数	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.5)

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 10-1）

表 2.7.6.10-3　薬物動態解析対象集団の内訳（209 試験）

群	プラセボ	10 mg	30 mg	モキシフロキサシン
治験薬投与例数	56	55	56	56
解析対象例数	56 (100.0)	55 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)
解析対象外例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 11-1）

表 2.7.6.10-4　薬力学解析対象集団の内訳（209 試験）

群	プラセボ	10 mg	30 mg	モキシフロキサシン
治験薬投与例数	56	55	56	56
解析対象例数	54 (96.4)	52 (94.5)	54 (96.4)	56 (100.0)
解析対象外例数	2 (3.6)	3 (5.5)	2 (3.6)	0 (0.0)

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 11-2）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.10-5 に示す。

各組に無作為に割り付けられた 59 例の性別は男性 25 例、女性 34 例であった。年齢（平均値、以下同様）は 25.7 歳、体重は 56.24 kg であった。各組の被験者背景に偏りは認められなかった。

表 2.7.6.10-5　被験者背景（薬力学解析対象集団）（209 試験）

組	1	2	3	4	合計
解析対象例数	**15**	**15**	**14**	**15**	**59**
年齢（歳）	24.7 ± 3.6	28.5 ± 5.2	24.6 ± 3.3	24.8 ± 5.9	25.7 ± 4.8
性別［例（%）］					
男性	7 (46.7)	6 (40.0)	6 (42.9)	6 (40.0)	25 (42.4)
女性	8 (53.3)	9 (60.0)	8 (57.1)	9 (60.0)	34 (57.6)
体重（kg）	57.27 ± 8.89	56.43 ± 5.01	55.07 ± 8.13	56.13 ± 7.83	56.24 ± 7.44

平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-3、表 11-4）

2.7.6.10.2.2　薬力学の結果

(1)　主要評価項目（Holter 心電図検査）

1)　中心傾向の解析

QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）について 10 及び 30 mg 群とプラセボ群との差（ΔΔQTcF）を表 2.7.6.10-6 及び表 2.7.6.10-7 に示す。モキシフロキサシン群とプラセボ群との差（ΔΔQTcF）を表 2.7.6.10-8 に示す。

投与後 0.5～24 時間時点の ΔΔQTcF（点推定値）は、10 及び 30 mg 群（以下同順）で-0.7～2.4 msec 及び 0.2～4.8 msec、片側 95%信頼区間（上限）は 1.4～4.9 msec 及び 2.3～7.2 msec であった。いずれの群でも全ての評価時点で 10 msec 未満であり、本剤投与により ΔΔQTcF の延長は認められなかった。

モキシフロキサシン群では、投与後 0.5～24 時間時点の ΔΔQTcF（点推定値）は 7.1～15.5 msec、片側 95%信頼区間（下限）は 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 5 msec を超えた。当該試験では十分な分析感度が確立したことが示された。

表 2.7.6.10-6 Holter 心電図検査の ΔΔQTcF（本剤 10 mg）（薬力学解析対象集団）（209 試験）

測定時点 (h)	プラセボ群		10 mg 群		ΔΔQTcF	
	例数	点推定値 a)	例数	点推定値 a)	点推定値 b)	片側 95%CI c)
0.5	53	-2.6	52	-1.8	0.8	3.0
1	53	-2.4	52	-3.1	-0.7	1.4
2	53	-3.4	52	-1.5	1.9	4.1
3	53	-3.8	52	-1.4	2.3	4.7
4	53	-2.0	52	-0.6	1.3	3.6
6	53	-13.9	52	-11.5	2.4	4.9
8	53	-12.7	52	-12.5	0.2	2.5
24	53	-4.9	52	-4.7	0.1	2.3

a)：QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の最小二乗平均値（msec）
b)：ΔQTcF のプラセボ群との差（ΔΔQTcF）の最小二乗平均値（msec）
c)：片側 95%CI 区間（上限）（msec）
（引用元：総括報告書 表 11-5）

表 2.7.6.10-7 Holter 心電図検査の ΔΔQTcF（本剤 30 mg）（薬力学解析対象集団）（209 試験）

測定時点 (h)	プラセボ群		30 mg 群		ΔΔQTcF	
	例数	点推定値 a)	例数	点推定値 a)	点推定値 b)	片側 95%CI c)
0.5	53	-2.6	54	-1.1	1.5	3.7
1	53	-2.4	54	-1.1	1.3	3.4
2	53	-3.4	54	-0.6	2.8	5.0
3	53	-3.8	54	1.1	4.8	7.2
4	53	-2.0	54	-0.6	1.3	3.6
6	53	-13.9	54	-10.9	3.0	5.5
8	53	-12.7	54	-9.6	3.1	5.4
24	53	-4.9	54	-4.7	0.2	2.3

a)：QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の最小二乗平均値（msec）
b)：ΔQTcF のプラセボ群との差（ΔΔQTcF）の最小二乗平均値（msec）
c)：片側 95%CI（上限）（msec）
（引用元：総括報告書 表 11-6）

表 2.7.6.10-8 Holter 心電図検査の ΔΔQTcF（モキシフロキサシン）
（薬力学解析対象集団）（209 試験）

測定時点 (h)	プラセボ群		モキシフロキサシン群		ΔΔQTcF	
	例数	点推定値 a)	例数	点推定値 a)	点推定値 b)	片側 95%CI c)
0.5	53	-2.6	56	8.3	10.9	8.7
1	53	-2.4	56	9.4	11.8	9.8
2	53	-3.4	56	10.2	13.6	11.3
3	53	-3.8	56	11.7	15.5	13.1
4	53	-2.0	56	11.8	13.8	11.5
6	53	-13.9	56	-2.1	11.8	9.3
8	53	-12.7	56	-1.3	11.4	9.1
24	53	-4.9	56	2.3	7.1	5.0

a)：QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の最小二乗平均値（msec）
b)：ΔQTcF のプラセボ群との差（ΔΔQTcF）の最小二乗平均値（msec）
c)：片側 95%CI（下限）（msec）
（引用元：総括報告書 表 11-8）

2）　カテゴリカル解析

QTcF が 500 msec を超える被験者は、モキシフロキサシン群で投与後 3 及び 4 時間にそれぞれ 56 例中 1 例が認められたが、本剤群では認められなかった。QTcF が 480 msec を超え 500 msec 以下の被験者は、30 mg 群で投与後 2 及び 4 時間にそれぞれ 54 例中 1 例、モキシフロキサシン群では投与前及び投与後 0.5、1、2、4 及び 8 時間にそれぞれ 56 例中 1 例認められた。それ以外の全ての時点で QTcF は 480 msec 以下であった（総括報告書 表 11-9）。

ΔQTcF が 60 msec を超える被験者は全ての群で認められなかった。ΔQTcF が 30 msec を超え 60 msec 以下の被験者は、モキシフロキサシン群で投与後 2、3 及び 4 時間にそれぞれ 56 例中 1 例認められたが、本剤群では認められなかった。

3）　心電図波形異常

心電図波形異常は、全群で洞性徐脈などが認められ、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。モキシフロキサシン群ではプラセボ群と比較して心電図 QT 延長の発現割合が高い傾向であり、モキシフロキサシン投与後 3 及び 6 時間には心電図 U 波著明（それぞれ 56 例中 1 及び 2 例）、投与後 6 時間には T-U 波融合（56 例中 1 例）も認められた（総括報告書 表 11-10）。

(2)　副次評価項目

1）　心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間及び QT 間隔（Holter 心電図検査）

本剤群で、Holter 心電図検査の心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間及び QT 間隔に臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-5）。モキシフロキサシン群では、プラセボ群と比較し QT 間隔が延長する傾向が認められたが（表 2.7.6.10-9）、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。

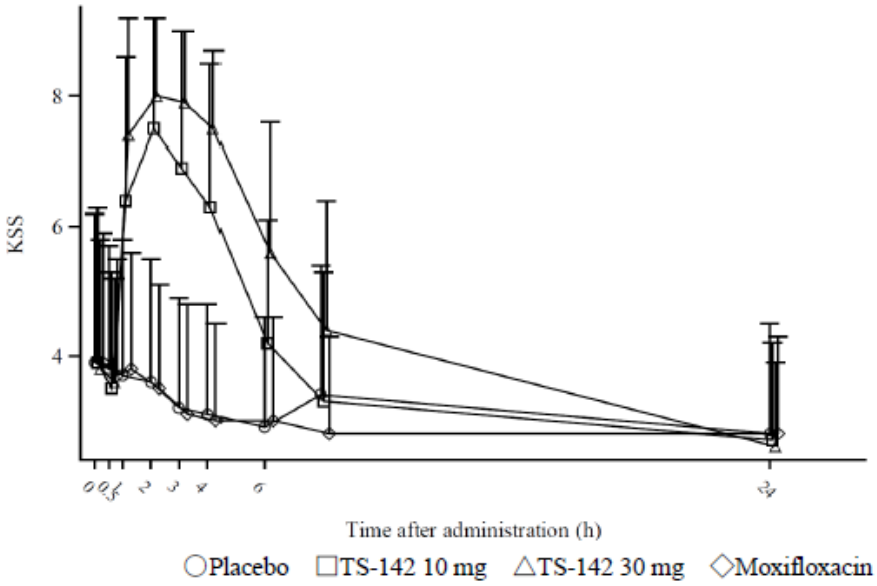
表 2.7.6.10-9　Holter 心電図検査の QT 間隔（モキシフロキサシン）
（薬力学解析対象集団）（209 試験）

測定時点（h）	QT 間隔（msec）					
	プラセボ群			モキシフロキサシン群		
	例数	測定値	投与前との差 a)	例数	測定値	投与前との差
投与前	53	434.4 ± 28.1	-	56	434.9 ± 28.5	-
0.5	54	429.9 ± 29.0	-5.6 ± 9.9	56	434.6 ± 31.0	-0.3 ± 10.5
1	54	433.9 ± 28.2	-1.7 ± 11.1	56	438.2 ± 30.8	3.3 ± 11.6
2	54	430.1 ± 26.2	-5.3 ± 12.0	56	439.3 ± 29.7	4.4 ± 12.8
3	54	432.6 ± 27.5	-2.7 ± 13.1	56	440.4 ± 31.8	5.5 ± 14.8
4	54	433.1 ± 27.3	-2.2 ± 13.9	56	438.3 ± 32.7	3.4 ± 15.5
6	54	412.8 ± 26.4	-22.3 ± 13.2	56	417.3 ± 28.6	-17.6 ± 16.6
8	54	412.3 ± 24.6	-22.7 ± 15.4	56	417.4 ± 27.1	-17.5 ± 16.9
24	54	428.0 ± 25.7	-7.0 ± 14.5	56	433.6 ± 29.4	-1.3 ± 12.8

平均値±SD
a)：N=53
（引用元：総括報告書 Table 15.3-5）

2）　日本語版 KSS

治験薬投与による日本語版 KSS スコアの変化を図 2.7.6.10-2 に示す。10 及び 30 mg 群の日本語版 KSS スコアは、プラセボ群と比較し高値であった。モキシフロキサシン群の日本語版 KSS スコアは、プラセボ群と比較して大きな違いはなかった。



平均値±SD

図 2.7.6.10-2　日本語版 KSS スコアの変化（薬力学解析対象集団）（209 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-8）

2.7.6.10.2.3　薬物動態の結果

(1)　血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

本剤単回投与時の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-10 及び図 2.7.6.10-3 並びに血漿中 M3 濃度推移及び薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-10 及び図 2.7.6.10-4 に示す。モキシフロキサシン単回投与時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-10 及び図 2.7.6.10-5 に示す。

本剤 10 及び 30 mg 投与時の血漿中未変化体及び M3 濃度は、いずれの群も速やかに上昇し、t_{max}（中央値）は未変化体で 1.18 時間、M3 で 3.18 時間であった。その後、速やかに消失し、$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は未変化体で 2.29～3.11 時間及び M3 で 4.93～5.23 時間であった。血漿中未変化体の C_{max} は、10 及び 30 mg 群でそれぞれ（以下同順）、225 及び 474 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は 946 及び 2440 h*ng/mL であった。血漿中 M3 の C_{max} は、10 及び 30 mg でそれぞれ 43.0 及び 106 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は 436 及び 1180 h*ng/mL であった。

本剤 10 及び 30 mg を単回投与したとき、血漿中未変化体及び M3 の曝露は用量に応じて増加した。

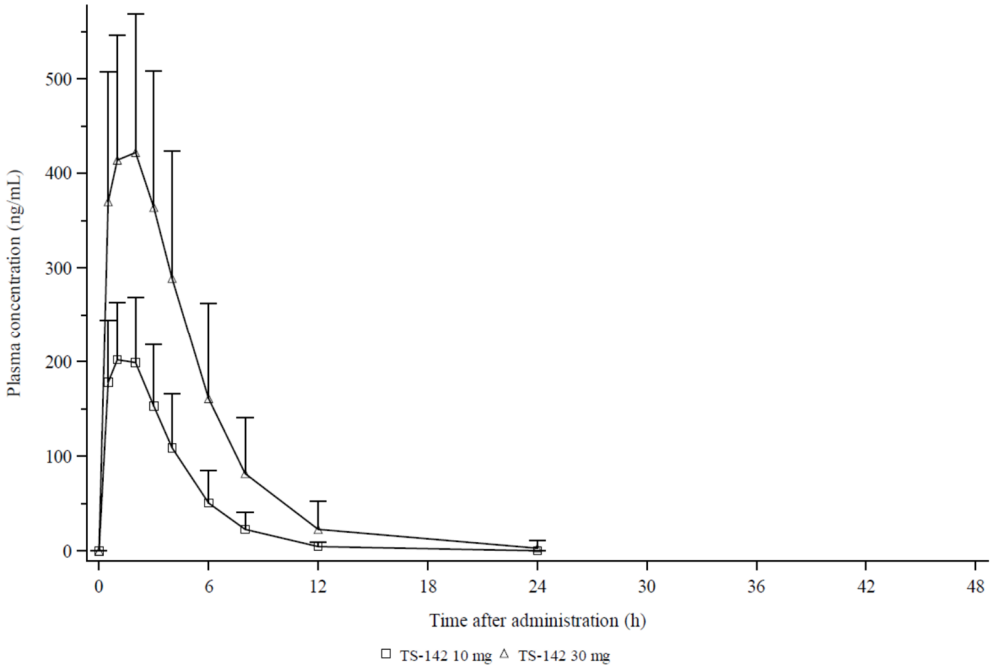
モキシフロキサシン投与後の血漿中濃度は速やかに上昇し、t_{max}（中央値）は 2.18 時間であった。

その後、消失し $t_{1/2}$ は 12.3 時間であった。C_{max} は、3210 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$ は 41700 h*ng/mL であった。

表 2.7.6.10-10　血漿中未変化体、M3 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）

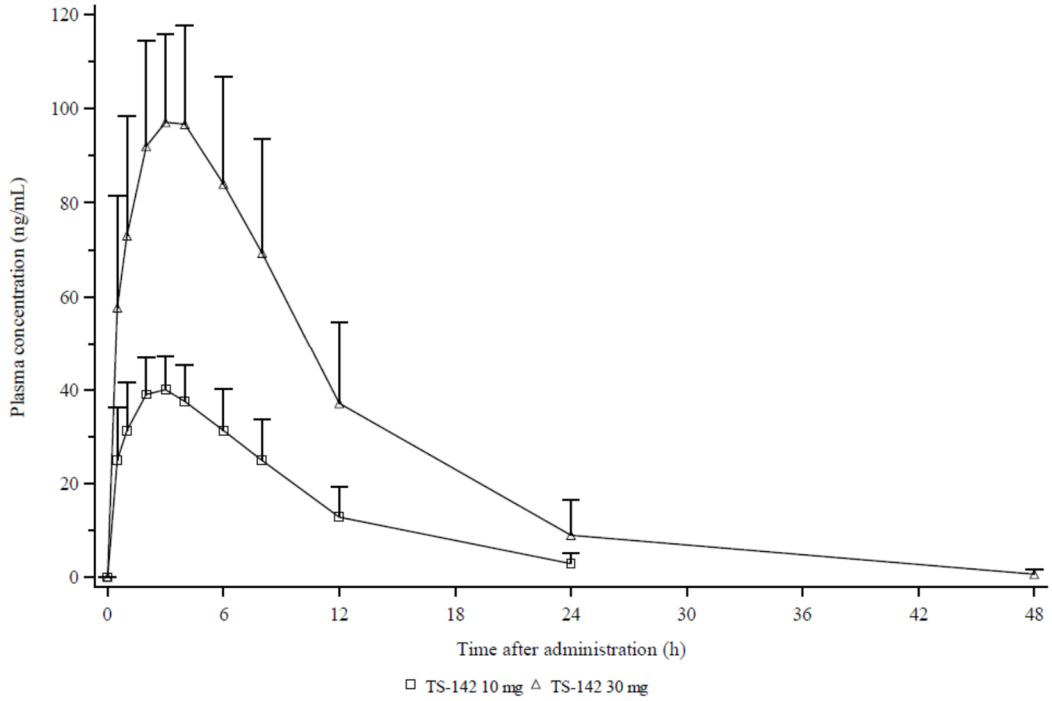
化合物	用量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	10 mg	55	225 ± 66.0	1.18 (0.683, 3.18)	943 ± 390	946 ± 390	2.29 ± 2.96
	30 mg	56	474 ± 143	1.18 (0.683, 6.18)	2430 ± 979	2440 ± 981	3.11 ± 1.74
M3	10 mg	55	43.0 ± 7.03	3.18 (0.683, 6.18)	431 ± 140	436 ± 140	4.93 ± 1.38
	30 mg	56	106 ± 19.1	3.18 (0.683, 6.18)	1170 ± 365	1180 ± 370	5.23 ± 1.43
モキシフロキサシン	400 mg	56	3210 ± 734	2.18 (0.683, 4.18)	39100 ± 9520	41700 ± 9970	12.3 ± 1.59

平均値±SD
a)：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 11-12～14）



平均値±SD

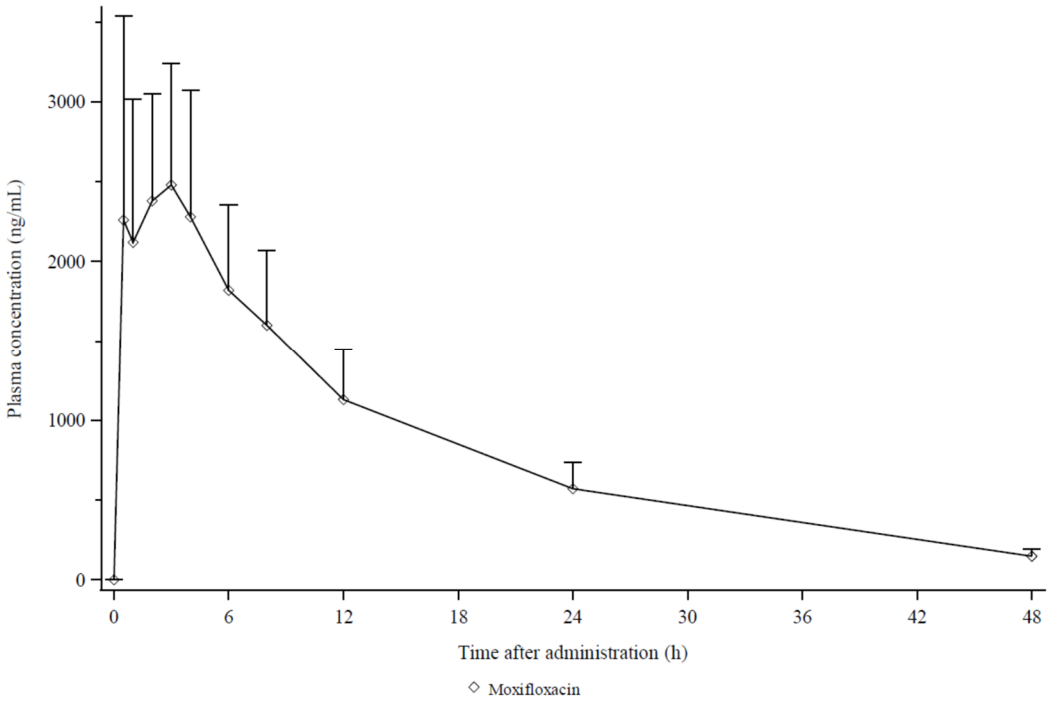
図 2.7.6.10-3　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（209 試験）
（引用元：総括報告書 図 11-9）



平均値±SD

図 2.7.6.10-4　血漿中 M3 濃度推移（薬物動態解析対象集団）（209 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-11）



平均値±SD

図 2.7.6.10-5　血漿中モキシフロキサシン濃度推移（薬物動態解析対象集団）（209 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-10）

(2)　血漿中濃度と ΔΔQTcF の関係

本剤又はモキシフロキサシン投与後の血漿中濃度と ΔΔQTcF の濃度-反応関係を表 2.7.6.10-11 に、その散布図を図 2.7.6.10-6 及び図 2.7.6.10-7 に示す。

血漿中濃度と ΔΔQTcF との間の相関係数は、本剤群（10 及び 30 mg 群を統合）及びモキシフロキサシン群それぞれで、0.01 及び 0.16 であった。本剤群では血漿中未変化体濃度と ΔΔQTcF との間に相関は認められず、モキシフロキサシン群でも血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔΔQTcF 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、血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔΔQTcF の回帰直線の傾きは正であった。

表 2.7.6.10-11　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	
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）

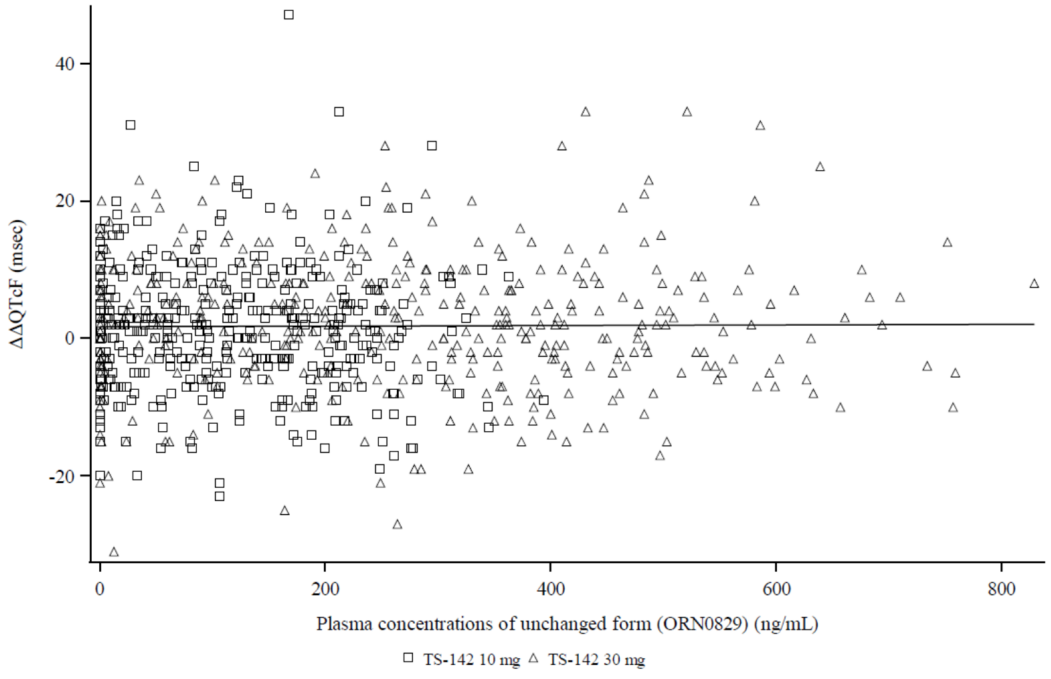


図 2.7.6.10-6　ΔΔQTcF と血漿中未変化体濃度の散布図（10 及び 30 mg）
（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209 試験）

実線：回帰直線
（引用元：総括報告書 図 11-3）

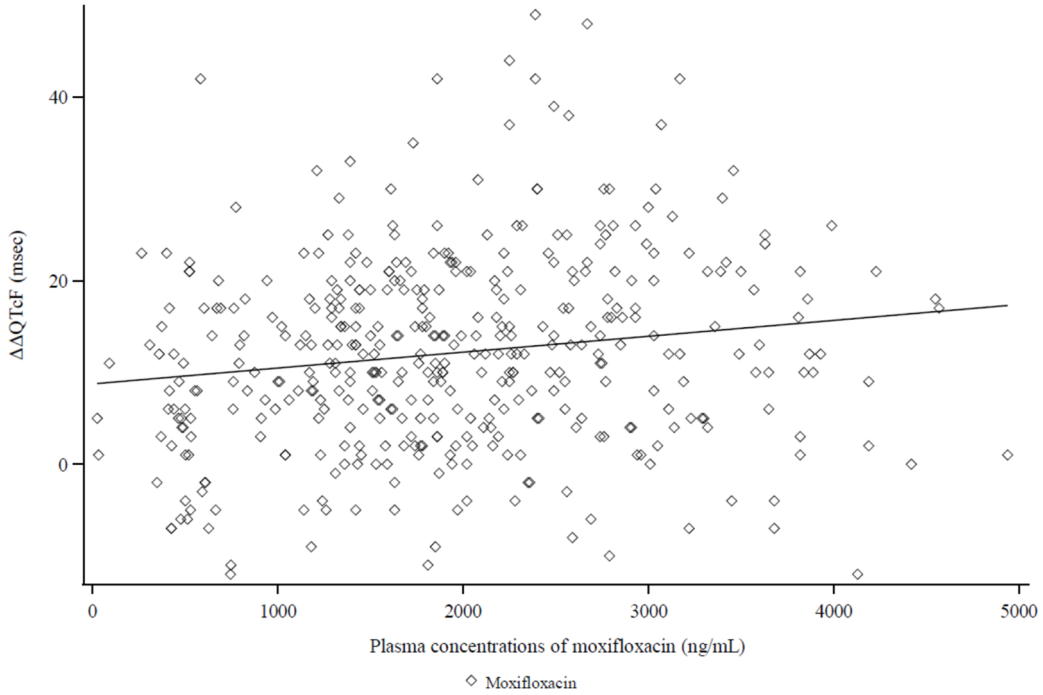


図 2.7.6.10-7　ΔΔQTcF と血漿中モキシフロキサシン濃度の散布図
（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（209 試験）

実線：回帰直線
（引用元：総括報告書 図 11-4）

2.7.6.10.2.4　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.10-12 に示す。

有害事象は、プラセボ群で 56 例中 3 例（5.4%）、10 mg 群で 55 例中 5 例（9.1%）、30 mg 群で 56 例中 3 例（5.4%）、モキシフロキサシン群で 56 例中 2 例（3.6%）発現した。10 及び 30 mg 群で合計して 2 例以上発現した有害事象は筋力低下及び傾眠であり、いずれも重症度は軽度で、転帰は回復、治験薬との因果関係は関連ありと判定された（総括報告書 Table 15.4-4、Listing 16.2.7.1）。

副作用は、プラセボ群で 56 例中 1 例（1.8%）、10 mg で 55 例中 1 例（1.8%）、30 mg で 56 例中 2 例（3.6%）、モキシフロキサシン群で 56 例中 1 例（1.8%）発現した（総括報告書 表 12-4）。いずれも重症度は軽度で、転帰は回復と判定された（Table 15.4-5、Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.10-12　有害事象（安全性解析対象集団）（209 試験）

群	プラセボ	10 mg	30 mg	モキシフロキサシン
例数	**56**	**55**	**56**	**56**
発現例数（%）	**3 (5.4)**	**5 (9.1)**	**3 (5.4)**	**2 (3.6)**
器官別大分類／基本語				
胃腸障害		1 (1.8)		
上腹部痛		1 (1.8)		
悪心		1 (1.8)		
肝胆道系障害				1 (1.8)
肝機能異常				1 (1.8)
感染症および寄生虫症		1 (1.8)	1 (1.8)	
扁桃炎			1 (1.8)	
口腔ヘルペス		1 (1.8)		
臨床検査	1 (1.8)	1 (1.8)		
心電図ＱＴ延長	1 (1.8)			
尿潜血陽性		1 (1.8)		
筋骨格系および結合組織障害		1 (1.8)	1 (1.8)	
筋力低下		1 (1.8)	1 (1.8)	
神経系障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	
頭痛	1 (1.8)			
傾眠		1 (1.8)	1 (1.8)	
生殖系および乳房障害		1 (1.8)		
月経困難症		1 (1.8)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (1.8)	
起坐呼吸			1 (1.8)	
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)			1 (1.8)
発疹	1 (1.8)			1 (1.8)

例 (%)
MedDRA/J ver.24.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-6）。

(3)　他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で心電図ＱＴ延長が 1 例、10 mg 群で上腹部痛及び悪心が同一被験者 1 例、30 mg 群で扁桃炎が 1 例、モキシフロキサシン群で肝機能異常が 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された（総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

(4)　臨床検査値

臨床検査値に臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-7～9）。

臨床検査値に関連する有害事象として、10 mg 群で尿潜血陽性が 1 例発現した。重症度は軽度で、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された（総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

(5) バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査

バイタルサインの測定値及び変化量の推移に一定の傾向は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-10）。

標準 12 誘導心電図検査では、プラセボ群の投与後 24 時間で認められた心電図ＱＴ延長 1 例を除き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 15.4-11、Table 15.4-12）。

(6) その他の安全性パラメータ

1） 自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。いずれの投与群及び評価時点においても、異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-13）。

2.7.6.10.3 結論

日本人健康成人を対象に本剤 10 及び 30 mg 単回経口投与した結果、心電図 QT/QTc への影響は認められなかった。安全性では臨床的に問題となるような懸念は認められなかった。

2.7.6.11　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

2.7.6.11.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（305 試験）

項目	内容
治験の標題	TS-142 の健康高齢者を対象とした持ち越し効果評価試験
治験実施計画書番号	TS142-305
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	2023 年 5 月 15 日～2023 年 8 月 25 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	日本人健康高齢男女を対象に TS-142（以下、本剤）の 5 及び 10 mg を二重盲検下で就寝前に単回投与した際の翌朝への持ち越し効果を検討する。
治験方法	本治験は、単施設、無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー試験で実施した。本剤 5、10 mg、ゾピクロン、プラセボの 4 群の各薬剤を投与する順序を組、組を示す番号を組番号とした。組は 4 組（ウィリアムズデザイン）とし、各組の割付比は 1：1：1：1 とした。治験薬を就寝前に原則として水 150 mL とともに単回経口投与した。 治験デザインを図 2.7.6.11-1 に示す。
被験者数	計画時： 投与完了例として 16 例。なお、男性及び女性はそれぞれ 2 割以上を目安とした。 解析時： 薬力学解析対象集団：16 例 薬物動態解析対象集団：16 例 安全性解析対象集団：16 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・　同意取得時の年齢が 65 歳以上の日本人男女 ・　スクリーニング検査時の BMI が 18.5 以上 25.0 未満かつ体重が 40.0 kg 以上の者 ・　スクリーニング検査（開眼及び閉眼それぞれ 3 回）及び来院 1（開眼及び閉眼それぞれ 1 回）の重心動揺評価にて、以下の基準をいずれも満たす者 ・　1 回も転倒や降台などの測定不能を起こさない ・　開眼時の実効値面積の最大値が 12.00 cm^2 未満 ・　来院 1 前 14 日間の睡眠調査で、以下の基準を全て満たす日が 10 日以上の者 ・　起床時刻：5:00～9:00 ・　就床時刻：21:00～1:00 ・　就床時間：7～9 時間 ・　各投与期の重心動揺評価を実施する前日の夜に 8 時間就床したままでいることが可能な者

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（305 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>・　スクリーニング検査、来院 1 及び治験薬投与前までの検査結果から、治験責任医師又は治験分担医師に治験参加を適格と判断された者*
*検査結果に異常所見が認められる場合又は基準値外であっても、治験責任医師又は治験分担医師が、他の関連項目や関連所見を総合的に勘案して、臨床的に意義はないと医学的に判断する場合には、治験に組み入れることを可とした。
主な除外基準
・　呼吸器疾患、心血管疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、血液疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患、精神疾患などのうち、本治験の参加に不適当と考えられる病歴を有する者
・　これまでに睡眠時随伴症状（睡眠時随伴症、夢遊症、異常な夢、悪夢）、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺）、自殺念慮、自殺企図の症状が認められた者
・　突発性難聴、メニエール病、前庭神経炎、良性発作性頭位めまい症、起立性調節障害、脳卒中、てんかん、睡眠時無呼吸低呼吸、レストレスレッグス症候群、重症筋無力症など、平衡機能に影響を及ぼす疾患を有する、又は過去 5 年以内に既往を有する者（治癒から治療なく 5 年以上経過しており、再発も認められない場合は本治験への参加を可能とする）
・　過活動膀胱、膀胱炎、前立腺肥大などの疾患により蓄尿障害又は排尿障害のある者
・　疲労によるふらつき、ホットフラッシュ、筋痙縮、振戦、起床時の四肢の痺れや麻痺の症状を日常的に呈する者
・　過去 2 年間に、反復性の転倒又は転倒による骨折又は頭部外傷の既往を有する者
・　スクリーニング検査時の BBS のスコアが 40 点以下の者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中の含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="2">被験薬</td><td>TS-142 錠 5 mg</td><td>ボルノレキサント 5 mg</td><td rowspan="3">白色～微黄色の素錠</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg</td><td>ボルノレキサント 10 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">対照薬</td><td>TS-142 錠プラセボ</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>アモバン錠 7.5</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>白色フィルムコーティング錠（割線入り）</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（305 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>以下のいずれかを就寝前に原則として水 150 mL とともに単回経口投与した。なお、アモバン錠 7.5 と TS-142 錠は錠剤の形状が異なるため、治験薬が見えないように不透明な容器に入れ、かつ各群の服用錠数を 2 錠とすることで盲検性を維持した。

【各群の投与錠数】
<table>
<tr><th>群</th><th>投与錠数</th></tr>
<tr><td>本剤 5 mg 群</td><td>TS-142 錠 5 mg を 1 錠及び TS-142 錠プラセボを 1 錠</td></tr>
<tr><td>本剤 10 mg 群</td><td>TS-142 錠 10 mg を 1 錠及び TS-142 錠プラセボを 1 錠</td></tr>
<tr><td>ゾピクロン群</td><td>アモバン錠 7.5 を 1 錠及び TS-142 錠プラセボを 1 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>TS-142 錠プラセボを 2 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1.　薬力学
主要評価項目
·　重心動揺評価における開眼時の実効値面積
副次評価項目
·　重心動揺評価における閉眼時の実効値面積
·　重心動揺評価における開眼時の総軌跡長
·　重心動揺評価における閉眼時の総軌跡長
·　DSST
·　記憶検査（即時再生・遅発再生）
·　PVT
探索的評価項目
·　日本語版 KSS
2.　安全性
·　有害事象／副作用、バイタルサイン（体温、診察室血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
·　C-SSRS
3.　薬物動態
·　血漿中未変化体濃度
·　血漿中 M3 濃度</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>1.　薬力学
薬力学解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。
主要評価項目
·　主解析（ゾピクロン群とプラセボ群及び本剤を含む薬剤群の比較）：開眼時の実効値面積について、薬剤群別に基本統計量を算出した。また、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解析モデルを用い、ゾピクロン群との群間差の信頼区間を算出した。
·　副解析（プラセボ群と本剤を含む薬剤群の比較）：開眼時の実効値面積について、主解析と同様の解析モデルを用い、プラセボ群との群間差の信頼区間を算出した。
副次／探索的評価項目
主要評価項目の主解析及び副解析と同様の集計・解析を行った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（305 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ・　臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査及び C-SSRS 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。 3.　薬物動態 ・　薬物動態 薬物動態解析対象集団のうち、本剤が投与された被験者を対象とし、測定対象及び薬剤群別に血漿中薬物濃度の基本統計量を算出した。 ・　薬物動態／薬力学 薬物動態解析対象集団のうち、本剤及びプラセボが投与され、同時に薬力学解析対象集団に属する被験者を対象とし、薬物動態と薬力学との関係を検討した。 4.　有意水準及び信頼係数 有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）とした。信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。

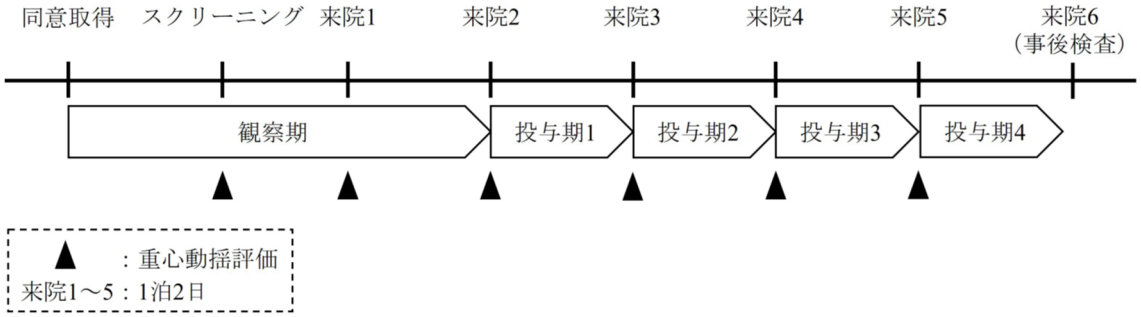


図 2.7.6.11-1　治験デザイン（305 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.11.2　結果の要約

2.7.6.11.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示す。

日本人健康高齢者 43 例から同意を取得し、合計 16 例が組に無作為に割り付けられた。薬剤ごとでは、プラセボ、5、10 mg 及びゾピクロン群でいずれも 16 例であり、全ての被験者が治験を完了した。また、治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった（総括報告書 16.2.2）。

表 2.7.6.11-2　被験者の内訳（305 試験）

群	プラセボ	5 mg	10 mg	ゾピクロン	合計 a)
解析対象集団の例数 b)	16	16	16	16	64
治験完了例数	16	16	16	16	64
治験中止例数					

単位：例
a)：被験者の延べ人数
b)：薬力学解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団
（引用元：総括報告書 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.11-3 に示す。

薬力学解析対象集団の年齢（平均値、以下同様）は 69.7 歳、体重は 56.99 kg であった。性別は、男性及び女性で各 8 例であった。重心動揺評価における Day-7 の開眼時の実効値面積は 1.57 cm^2 であった。

各組の人口統計学的及び他の基準値の特性に、本治験で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。

表 2.7.6.11-3　被験者背景（薬力学解析対象集団）（305 試験）

組	1	2	3	4	合計
解析対象例数（例）	**4**	**4**	**4**	**4**	**16**
性別（例） 男性 女性	 2 2	 2 2	 2 2	 2 2	 8 8
年齢（歳）	69.3 ± 3.5	68.0 ± 2.2	72.0 ± 2.2	69.5 ± 3.3	69.7 ± 3.0
体重（kg）	57.88 ± 11.94	57.43 ± 2.57	53.38 ± 4.22	59.30 ± 12.51	56.99 ± 8.36
BMI	22.40 ± 2.43	21.78 ± 2.08	22.08 ± 1.34	23.15 ± 2.20	22.35 ± 1.91
BBS 合計点数	56.0 ± 0.0	55.5 ± 0.6	55.3 ± 1.0	55.8 ± 0.5	55.6 ± 0.6
実効値面積（開眼時）（cm^2）	1.86 ± 0.71	1.09 ± 0.42	1.05 ± 0.45	2.28 ± 1.62	1.57 ± 1.00
実効値面積（閉眼時）（cm^2）	1.42 ± 0.69	1.42 ± 0.52	1.27 ± 0.57	2.40 ± 2.00	1.63 ± 1.11
総軌跡長（開眼時）（cm）	80.5 ± 22.2	83.0 ± 23.3	85.5 ±22.6	73.9 ±22.5	80.7 ± 20.8
総軌跡長（閉眼時）（cm）	85.8 ± 13.3	113.1 ± 58.9	112.5 ± 31.5	94.9 ± 43.7	101.6 ±38.1

平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-2、表 11-3）

2.7.6.11.2.2　薬力学の結果

(1)　主要評価項目：重心動揺評価における開眼時の実効値面積

重心動揺評価における開眼時の実効値面積を表 2.7.6.11-4 に示す。

開眼時の実効値面積（平均値）は、プラセボ、5、10 mg 及びゾピクロン群でそれぞれ 1.68、1.52、1.59 及び 2.48 cm^2 であった。

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、以下同様）は-0.80 cm^2 であり、ゾピクロン群と比較してプラセボ群の開眼時の実効値面積は有意に小さく（p=0.006）、分析感度を有することが示された。5 及び 10 mg 群の開眼時における実効値面積のゾピクロン群との差は、それぞれ-0.97 及び-0.90 cm^2 であり、いずれの群もゾピクロン群と比較して有意に小さかった（それぞれ p=0.001 及び p=0.003）。5 及び 10 mg 群の開眼時における実効値面積のプラセボ群との差は、それぞれ-0.16 及び-0.09 cm^2 であり、いずれの群もプラセボ群との有意差は認められなかった。

表 2.7.6.11-4　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（95%CI）	p 値	点推定値（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、*：$p<0.05$
点推定値：最小二乗平均
欠測値の補完は行わなかった。
（引用元：総括報告書 表 11-4～6）

(2)　副次評価項目

1）　重心動揺評価における閉眼時の実効値面積

閉眼時の実効値面積の 5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差（点推定値、以下同様）はそれぞれ-0.81 及び-0.78 cm^2 であり、いずれの群もゾピクロン群と比較して有意に小さかった（いずれも $p<0.001$）（総括報告書 表 11-8）。5 及び 10 mg 群のプラセボ群との差はそれぞれ 0.12 及び 0.15 cm^2 であり、いずれの群も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 11-9）。

2）　重心動揺評価における開眼時の総軌跡長

開眼時の総軌跡長の 5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差（点推定値、以下同様）はそれぞれ 4.9 及び 8.9 cm であり、いずれの群もゾピクロン群との有意差は認められなかった（総括報告書 表 11-11）。5 及び 10 mg 群のプラセボ群との差はそれぞれ-4.9 及び-0.9 cm であり、いずれの群も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 11-12）。

3）　重心動揺評価における閉眼時の総軌跡長

閉眼時の総軌跡長の 5 及び 10 mg 群とゾピクロン群との差（点推定値、以下同様）はそれぞれ 3.5 及び 9.6 cm であり、5 mg 群ではゾピクロン群との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）（総括報告書 表 11-14）。5 及び 10 mg 群の

プラセボ群との差はそれぞれ-4.8 及び 1.3 cm であり、いずれの群も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 11-15）。

4） DSST

DSST（正答数）は、5 及び 10 mg 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（総括報告書 表 11-17、表 11-18）。

5） 記憶検査（即時再生・遅発再生）

記憶検査の即時再生（5 回平均）及び遅発再生は、5 及び 10 mg 群のいずれもゾピクロン群と比較して有意に多く（即時再生：いずれも $p<0.001$、遅発再生：それぞれ $p=0.001$ 及び $p<0.001$）、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 11-21～24）。

6） PVT

PVT の Lapses は、5 及び 10 mg 群のいずれもゾピクロン群と比較して有意に小さく（それぞれ $p=0.002$ 及び $p=0.004$）、プラセボ群との有意差は認められなかった（総括報告書 表 11-26、表 11-27）。

PVT の他の項目のゾピクロン群との差について、Lapse squares root transform、Mean 1/RT、Mean slowest 10%% 1/RT では、5 及び 10 mg 群のいずれもゾピクロン群との有意差が認められた（それぞれ $p<0.001$ 及び $p=0.002$、$p=0.001$ 及び $p=0.023$、$p=0.001$ 及び $p=0.026$）（総括報告書 Table 15.3-36～38）。Mean fastest 10% 1/RT では、5 及び 10 mg 群のいずれもゾピクロン群との有意差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-39）。

PVT の他の項目のプラセボ群との差について、5 mg 群ではいずれの項目でもプラセボ群との有意差は認められなかったが、10 mg 群では Mean 1/RT 及び Mean fastest 10% 1/RT でのみ有意差が認められた（$p=0.032$ 及び $p=0.039$）（総括報告書 Table 15.3-53～56）。

(3) 探索的評価項目：日本語版 KSS

日本語版 KSS は、5 及び 10 mg 群のいずれもゾピクロン群との有意差は認められなかった（総括報告書 表 11-29）。プラセボ群との比較では、5 mg 群では有意差は認められなかったが、10 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に大きかった（$p=0.041$）（総括報告書 表 11-30）。

2.7.6.11.2.3 薬物動態の結果

(1) 血漿中濃度

本剤 5 及び 10 mg 投与後の血漿中未変化体及び M3 濃度を表 2.7.6.11-5 に示す。

表 2.7.6.11-5　血漿中未変化体及び M3 濃度（薬物動態解析対象集団）（305 試験）

群	例数	血漿中未変化体濃度（ng/mL）[a)]	血漿中 M3 濃度（ng/mL）[a)]
5 mg	16	22.5 ± 23.5	14.5 ± 5.40
10 mg	16	44.1 ± 43.9	29.3 ± 10.1

平均値±SD
a)：本剤投与後 9 時間に測定
（引用元：総括報告書 Table 15.2-2、Table 15.2-3）

(2)　薬物濃度と薬力学の解析

投与翌朝の血漿中未変化体濃度と薬力学の解析結果を表 2.7.6.11-6 に示す。また、開眼時の実効値面積に関する相関図を図 2.7.6.11-2 に示す。

血漿中未変化体濃度と開眼時及び閉眼時の実効値面積のプラセボ群との差の回帰直線の傾きの点推定値（95%信頼区間、以下同様）は、それぞれ 0.00224（-0.00470, 0.00918）及び 0.00590（-0.000800, 0.0126）であり、いずれも 95%信頼区間は 0 を含んだ。

血漿中未変化体濃度と開眼時及び閉眼時の総軌跡長のプラセボ群との差の回帰直線の傾きの点推定値は、それぞれ 0.0457（-0.0983, 0.190）及び 0.0710（-0.0791, 0.221）であり、いずれも 95%信頼区間は 0 を含んだ。

表 2.7.6.11-6　血漿中未変化体濃度と薬力学パラメータのプラセボ群との差の回帰分析（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（305 試験）

薬力学パラメータ	回帰直線の傾きの 95%CI		
	下限	点推定値	上限
開眼時の実効値面積（cm^2）	-0.00470	0.00224	0.00918
閉眼時の実効値面積（cm^2）	-0.000800	0.00590	0.0126
開眼時の総軌跡長（cm）	-0.0983	0.0457	0.190
閉眼時の総軌跡長（cm）	-0.0791	0.0710	0.221

評価時点：Day2、9、16、23（各投与期の治験薬投与後）
（引用元：総括報告書 表 11-31）

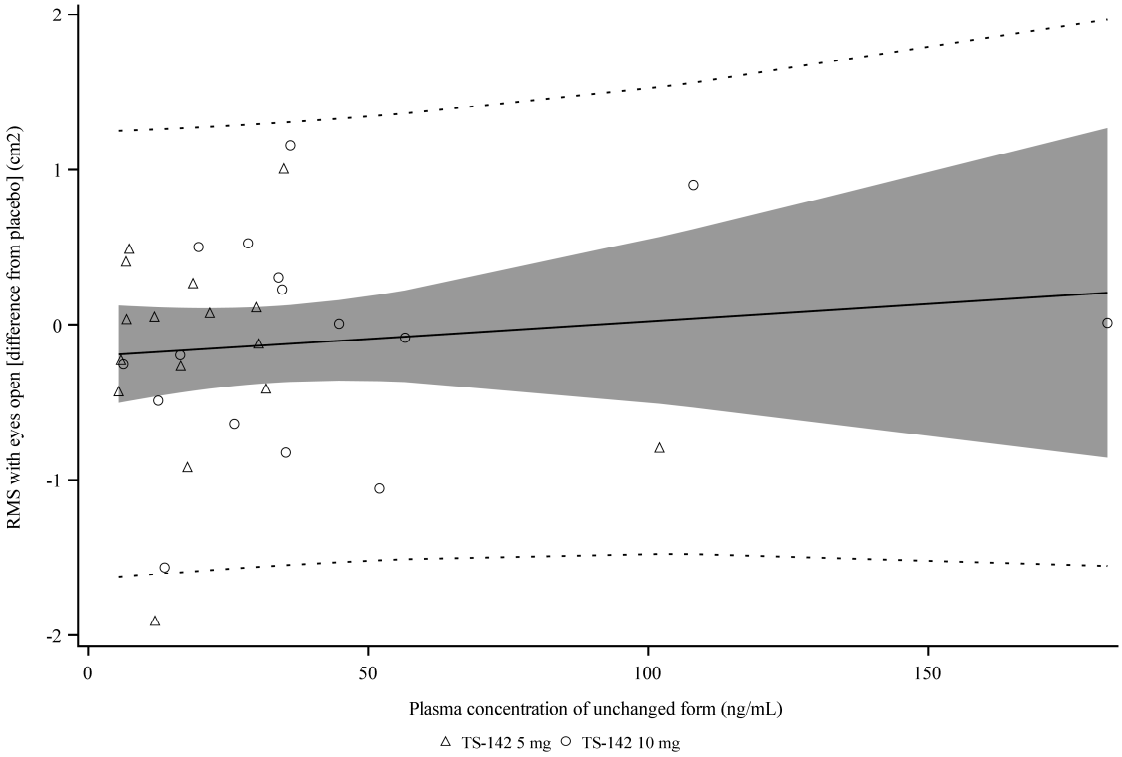


図 2.7.6.11-2　血漿中未変化体濃度と実効値面積（開眼時）のプラセボ群との差の回帰分析（薬力学及び薬物動態解析対象集団）（305 試験）

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（上限、下限）
（引用元：総括報告書 図 11-1）

2.7.6.11.2.4　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.11-7 に示す。

有害事象は、各群 16 例中、プラセボ群 1 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 4 例及びゾピクロン群 3 例に発現した。有害事象の重症度はいずれも軽度であり（総括報告書 Table 15.4-4）、転帰はプラセボ群の 1 例（歯痛）を除き回復であった（総括報告書 Listing 16.2.7-1）。最も多く発現した有害事象は傾眠（5 mg 群 1 例、10 mg 群 3 例及びゾピクロン群 2 例）であった。

副作用は、各群 16 例中、5 mg 群 1 例、10 mg 群 4 例及びゾピクロン群 3 例に発現し、プラセボ群では発現しなかった（総括報告書 表 12-4）。

表 2.7.6.11-7　有害事象（安全性解析対象集団）（305 試験）

群	プラセボ	5 mg	10 mg	ゾピクロン
例数	**16**	**16**	**16**	**16**
発現例数	**1**	**2**	**4**	**3**
器官別大分類／基本語				
胃腸障害	1			
歯痛	1			
一般・全身障害および投与部位の状態			1	
無力症			1	
感染症および寄生虫症		1		
上咽頭炎		1		
臨床検査				1
血中トリグリセリド増加				1
神経系障害		1	3	3
浮動性めまい				1
傾眠		1	3	2

単位：例
MedDRA/J ver.26.0
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の発現は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-6）。

(3)　他の重要な有害事象

有害事象による中止は認められなかった（表 2.7.6.11-2）。

(4)　臨床検査値

臨床検査値に臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-7～9）。

(5)　バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動及び所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-10、Table 15.4-11）。

(6)　その他の安全性パラメータ

1)　自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。いずれの投与群及び評価時点においても、異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-12）。

2.7.6.11.3　結論

日本人健康高齢男女を対象に、本剤 5 及び 10 mg を単回経口投与した際の翌朝への持ち越し効果を検討した結果、主要評価項目である開眼時の実効値面積は、ゾピクロン群と比較して本剤群で有意に小さく、プラセボ群との有意差は認められず、平衡機能への影響は認められなかった。

副次及び探索的評価項目では、一部の項目を除き主要評価項目と同様の傾向が認められた。認知機能及び記憶力の低下は認められなかった。

本試験の主要及び副次評価項目の結果から、本剤は持ち越し効果が小さいことが示された。

2.7.6.12　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

2.7.6.12.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（208 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS142-208
治験実施医療機関	4 施設
治験実施期間	2021 年 2 月 24 日～2021 年 10 月 30 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象に、TS-142（以下、本剤）の 10 mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回、単回投与した際の呼吸機能への影響を検討する。
治験方法	本治験は、多施設共同、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として実施した。 治験薬（本剤 10 mg 又はプラセボ）を投与する順序を示したものを組とし、組を示す番号を組番号とした。組は 2 組で構成され、各組の比が 1：1 となるように被験者に割り付けた。治験薬は就寝前（終夜 PSG 開始時刻 5 分前±1 分）に本剤 10 mg 又はプラセボを単回経口投与した。 治験デザインを図 2.7.6.12-1 に示す。
被験者数	計画時：40 例 解析時： 薬力学解析対象集団：プラセボ群 45 例、10 mg 群 45 例 安全性解析対象集団：プラセボ群 45 例、10 mg 群 45 例 薬物動態解析対象集団：プラセボ群 45 例、10 mg 群 45 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・　同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人男女 ・　DSM-5 の診断基準で閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸に該当する患者 ・　来院 1 検査時の BMI が 40.0 以下の患者 ・　来院 2 の終夜 PSG で AHI が 5 以上 15 未満の患者 ・　日常の就床時間が 5.5 時間以上である患者 ・　日常の就床時刻が 21:00～1:00 である患者
	主な除外基準 ・　DSM-5 の診断基準で睡眠－覚醒障害群のうち、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸及び不眠障害以外の、いずれかの疾患を合併する患者 ・　閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸以外の臨床的に重大な呼吸機能障害（気管支拡張症、気腫、喘息など）を合併する患者 ・　来院 1 のパルスオキシメトリーで SpO_2 が 94%未満の患者 ・　来院 2 の終夜 PSG で、以下のいずれかの所見が認められた患者 ・　TST の 5%以上で、SpO_2＜80% ・　覚醒反応を伴う PLMSArI≧15 ・　疼痛、掻痒、ほてり、夜間頻尿（1 晩 3 回を超える）、心疾患、気管支喘息、胃食道逆流症、内分泌疾患、周期性四肢運動障害などの医学上の問題によって睡眠が困難な患者

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（208 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>· 脳基質性疾患（神経変性疾患、脳血管障害などを含む）及びてんかんを合併する患者
· うつ病、統合失調症、不安神経症などの精神疾患を合併する患者
· 来院 1 の C-SSRS で自殺念慮、自殺企図を有する又は過去 5 年以内の既往を有する患者
· 来院 1 前の 4 週間以内に旅行などの理由で 3 時間以上の時差を経験した、又は治験期間中にその予定がある患者
· 来院 1 前の 4 週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った、又は治験期間中にその必要がある患者
· 重篤な呼吸器疾患、心血管疾患、消化器疾患、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、血液疾患、免疫疾患、皮膚疾患、神経疾患及び精神疾患を合併する患者（厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に示すグレード 3 を参考に判断する）
· 重大なアレルギー素因（加療が必要な喘息など）を有する患者
· 薬物乱用、薬物依存症又はアルコール依存症の患者、又はその既往を有する患者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>TS-142 錠
5 mg</td><td>5 mg</td><td rowspan="2">白色～微黄色の素錠</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>TS-142 錠
5 mg プラセボ</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>就寝前（終夜 PSG 開始時刻 5 分前）に本剤 10 mg 又はプラセボを単回経口投与した。
<table>
<tr><th>組</th><th>投与期 1</th><th>投与期 2</th></tr>
<tr><td>1</td><td>TS-142 錠 5 mg を 2 錠</td><td>TS-142 錠 5 mg プラセボを 2 錠</td></tr>
<tr><td>2</td><td>TS-142 錠 5 mg プラセボを 2 錠</td><td>TS-142 錠 5 mg を 2 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>各期単回投与</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 薬力学
主要評価項目
· 終夜 PSG による AHI
本剤群では終夜 PSG による AHI のプラセボ群との差の両側 90%信頼区間の上限が 5 未満であるとき、本剤に臨床的に意義のある呼吸機能への影響はないものと判定することとした。
副次評価項目
· 終夜 PSG による TST 中の SpO_2
探索的評価項目
· 終夜 PSG による以下の項目
LPS、WASO、NAW、TST、SE
· 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</td></tr>
</table>

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（208 試験）（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準（続き）	2.　安全性 ·　有害事象／副作用、バイタルサイン（体重、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ·　C-SSRS 3.　薬物動態 ·　血漿中未変化体濃度 ·　血漿中 M3 濃度
解析手法	1.　薬力学 薬力学解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ·　主要評価項目 AHI について、薬剤群別に基本統計量を算出した。また、薬剤群、性別、BMI、組及び投与時期を固定効果、被験者を変量効果とした解析モデルを用い、プラセボ群との群間差の信頼区間を算出した。 ·　副次／探索的評価項目 副次／探索的評価項目の集計・解析に関しては、統計解析計画書に記載した。 2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ·　有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ·　バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査及び C-SSRS 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。 3.　薬物動態 薬物動態解析対象集団のうち、本剤が投与された被験者を対象とし、血漿中未変化体及び M3 濃度について測定対象別に基本統計量を算出した。 4.　有意水準及び信頼係数 本治験では、検定を実施しなかった。また、信頼係数は特に定める場合を除いて 90%（両側）とした。

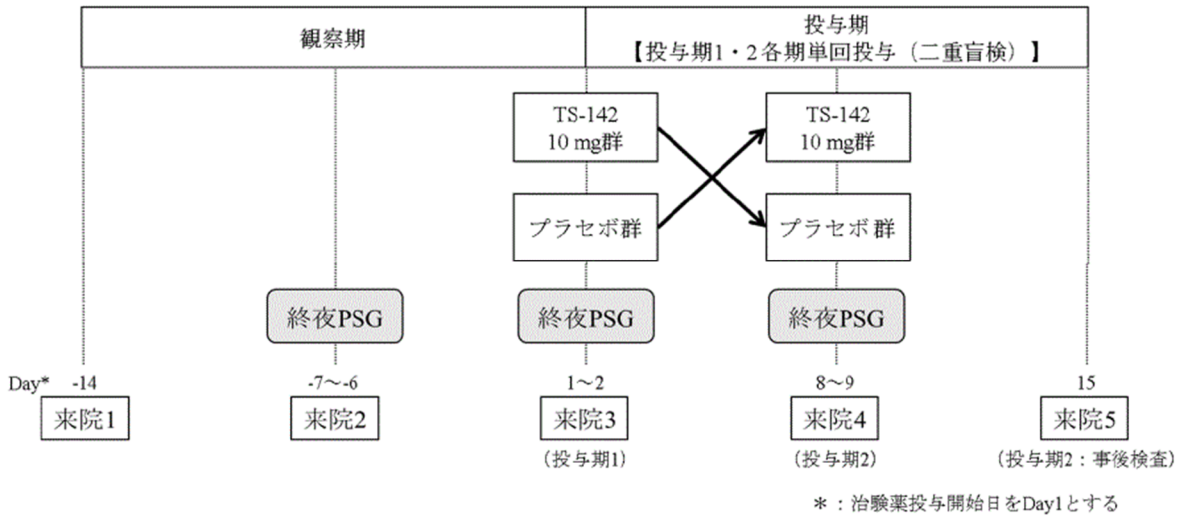


図 2.7.6.12-1　治験デザイン（208 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.12.2　結果の要約

2.7.6.12.2.1　　治験対象被験者

(1)　　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-2 に示す。

同意を取得した 149 例中 46 例が各組に無作為に割り付けられ、治験薬が 1 回以上投与された。治験薬投与例数のうち中止例は、10 mg 群で被験者による申し出が 1 例及びプラセボ群で治験実施計画書違反が 1 例であった。投与群別の治験薬投与例数は 10 mg 群及びプラセボ群ともに 45 例であり、その全例を薬力学解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。治験完了例数は 10 mg 群及びプラセボ群ともに 44 例であった。また、治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。

表 2.7.6.12-2　被験者の内訳（208 試験）

群	プラセボ	10 mg
解析対象集団の例数 a)	45	45
治験完了例数	44 (97.8)	44 (97.8)
治験中止例数	1 (2.2)	1 (2.2)
治験実施計画書違反	1	
被験者による申し出		1

例 (%)

a)：薬力学解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団

（引用元：総括報告書 表 10-1、表 11-1、表 11-2、表 12-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.12-3 に示す。

各組に無作為に割り付けられた 46 例の性別は男性 37 例及び女性 9 例、年齢（平均値、以下同様）は 47.4 歳、体重は 69.77 kg、AHI は 10.53 及び SpO_2 は 96.18%であった。各組での人口統計学的及び他の基準値の特性に、本治験で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認められなかった。

表 2.7.6.12-3　被験者背景（薬力学解析対象集団）（208 試験）

組番号	1	2	合計
解析対象例数（例）	**23**	**23**	**46**
性別［例（%）］ 　男性 　女性	 18 (78.3) 5 (21.7)	 19 (82.6) 4 (17.4)	 37 (80.4) 9 (19.6)
年齢（歳）	46.1 ± 14.1	48.7 ± 14.1	47.4 ± 14.0
年齢区分［例（%）］ 　＜65 歳 　65 歳≦	 23 (100.0)	 21 (91.3) 2 (8.7)	 44 (95.7) 2 (4.3)
体重（kg）	70.55 ± 9.26	68.99 ± 8.40	69.77 ± 8.78
BMI	25.27 ± 3.27	24.23 ± 2.57	24.75 ± 2.95
罹病期間（年） ［中央値（最小値, 最大値）］	0.00 (0.0, 20.5)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.0, 20.5)
AHI	10.35 ± 3.29	10.70 ± 3.05	10.53 ± 3.14
SpO_2（%）	96.41 ± 0.88	95.96 ± 1.26	96.18 ± 1.10
LPS（分）	12.87 ± 9.18	11.80 ± 10.35	12.34 ± 9.69
WASO（分）	61.11 ± 35.00	62.65 ± 47.60	61.88 ± 41.32
TST（分）	410.87 ± 38.51	408.74 ± 51.19	409.80 ± 44.80
SpO_2 [＜90%]（%）	0.33 ± 0.54	0.44 ± 0.95	0.38 ± 0.77
SpO_2 [＜85%]（%）	0.05 ± 0.15	0.01 ± 0.03	0.03 ± 0.11
SpO_2 [＜80%]（%）	0.00 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01

平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-3、表 11-4）

2.7.6.12.2.2　薬力学の解析結果

(1)　主要評価項目：終夜 PSG による AHI

終夜 PSG による AHI を表 2.7.6.12-4 に示す。

終夜 PSG による AHI（平均値）は、10 mg 群で 12.65 及びプラセボ群で 11.44 であった。終夜 PSG による AHI の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は 1.15（-0.36, 2.65）であり、5 未満であったことから、10 mg 投与に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。また、10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。

表 2.7.6.12-4　終夜 PSG による AHI の要約（薬力学解析対象集団）（208 試験）

群	例数	平均値±SD	プラセボとの差
			点推定値（90%CI）
プラセボ	45	11.44 ± 5.15	-
10 mg	45	12.65 ± 5.43	1.15 (-0.36, 2.65)

点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-5）

(2)　副次評価項目：終夜 PSG による TST 中の SpO_2

終夜 PSG による TST 中の SpO_2 を表 2.7.6.12-5 に示す。

終夜 PSG による TST 中の SpO_2（平均値）は、10 mg 群で 96.32%及びプラセボ群で 96.22%であった。終夜 PSG による TST 中の SpO_2 の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は 0.11（-0.07, 0.28）%であった。また、10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。

表 2.7.6.12-5　終夜 PSG による TST 中の SpO_2（薬力学解析対象集団）（208 試験）

群	例数	平均値±SD	プラセボとの差
			点推定値（90%CI）
プラセボ	45	96.22 ± 1.14	-
10 mg	45	96.32 ± 1.14	0.11 (-0.07, 0.28)

単位：%
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-6）

(3)　探索的評価項目

1）　終夜 PSG による LPS

終夜 PSG による LPS（平均値±SD）は、10 mg 群で 10.86 ± 11.21 分及びプラセボ群で 12.36 ± 10.00 分であった（総括報告書 表 11-7）。終夜 PSG による LPS の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は-1.36（-4.74, 2.01）分であった。また、10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。

2）　終夜 PSG による WASO

終夜 PSG による WASO（平均値±SD）は、10 mg 群で 26.47 ± 18.92 分及びプラセボ群で 56.92 ± 47.87 分であった（総括報告書 表 11-8）。終夜 PSG による WASO の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は-31.23（-41.46, -21.00）分であった。また、10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいなかった。

3）　終夜 PSG による NAW

終夜 PSG による NAW（平均値±SD）は、10 mg 群で 6.6 ± 4.1 回及びプラセボ群で 8.7 ± 4.2 回であった（総括報告書 表 11-9）。終夜 PSG による NAW の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の

差の点推定値（90%信頼区間）は-2.2（-3.2, -1.2）回であった。また、10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいなかった。

4） 終夜 PSG による TST

終夜 PSG による TST（平均値±SD）は、10 mg 群で 446.34 ± 21.80 分及びプラセボ群で 414.89 ± 48.55 分であった（総括報告書 表 11-10）。終夜 PSG による TST の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は 31.91（21.49, 42.34）分であった。また、10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいなかった。

5） 終夜 PSG による SE

終夜 PSG による SE（平均値±SD）は、10 mg 群で 92.99 ± 4.54%及びプラセボ群で 86.44 ± 10.12%であった（総括報告書 表 11-11）。終夜 PSG による SE の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は 6.64（4.47, 8.81）%であった。なお、10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいなかった。

6） 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

TST に対して SpO_2 が 90%未満であった時間が占める割合（平均値±SD、以下同様）は、10 mg 群で 0.68 ± 1.28%及びプラセボ群で 0.45 ± 0.70%であった（総括報告書 表 11-12）。TST に対して SpO_2 が 90%未満であった時間が占める割合の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は 0.23（-0.05, 0.50）%であった。

TST に対して SpO_2 が 85%未満であった時間が占める割合は、10 mg 群で 0.05 ± 0.15%及びプラセボ群で 0.06 ± 0.12%であった（総括報告書 表 11-13）。TST に対して SpO_2 が 85%未満であった時間が占める割合の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は-0.01（-0.04, 0.03）%であった。

TST に対して SpO_2 が 80%未満であった時間が占める割合は、10 mg 群で 0.01 ± 0.04%及びプラセボ群で 0.01 ± 0.03%であった（総括報告書 表 11-14）。TST に対して SpO_2 が 80%未満であった時間が占める割合の 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の点推定値（90%信頼区間）は 0.00（-0.01, 0.01）%であった。

なお、TST に対して SpO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満のいずれの場合も 10 mg 群とプラセボ群との平均値の差の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。

2.7.6.12.2.3 薬物動態の解析結果

(1) 血漿中未変化体濃度

本剤 10 mg 投与後 9 時間の血漿中未変化体濃度（平均値±SD）は 54.1 ± 45.4 ng/mL であった（総括報告書 表 11-15）。

(2)　血漿中 M3 濃度

本剤 10 mg 投与後 9 時間の血漿中 M3 濃度（平均値±SD）は 27.4 ± 8.46 ng/mL であった（総括報告書 表 11-16）。

2.7.6.12.2.4　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.12-6 に示す。

有害事象は、10 mg 群で 45 例中 2 例（4.4%）及びプラセボ群で 45 例中 3 例（6.7%）に発現した。10 mg 群で発現した有害事象はアレルギー性結膜炎、緑内障及び尿中ケトン体陽性がそれぞれ 1 例並びにプラセボ群で発現した有害事象は咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛がそれぞれ 1 例であった。副作用と判断されたのはプラセボ群で発現した頭痛のみであった（総括報告書 表 12-4）。重症度はプラセボ群の咽頭炎（中等度）を除いて、いずれの有害事象も軽度で、10 mg 群で発現したアレルギー性結膜炎及び緑内障を除いて転帰は回復であった（総括報告書 Table 15.4-4、Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.12-6　有害事象（安全性解析対象集団）（208 試験）

群	プラセボ	10 mg
例数	45	45
発現例数	3（6.7）	2（4.4）
器官別大分類／基本語		
眼障害		1（2.2）
アレルギー性結膜炎		1（2.2）
緑内障		1（2.2）
感染症および寄生虫症	1（2.2）	
咽頭炎	1（2.2）	
臨床検査	1（2.2）	1（2.2）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（2.2）	
尿中ケトン体陽性		1（2.2）
神経系障害	1（2.2）	
頭痛	1（2.2）	

例（%）
MedDRA/J ver.24.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 表 12-2）。

(3)　他の重要な有害事象

有害事象による中止は認められなかった（総括報告書 表 12-2）。

(4) 臨床検査値

臨床検査に関連する有害事象として、10 mg 群で尿中ケトン体陽性及びプラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例認められたが、いずれの投与群でも実測値及び変化量の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 表 12-3、Table 15.4-13～19）。

(5) バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査で実測値及び変化量の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-20～23）。また、本剤投与後に QTcF が 450 msec を超えた被験者も認められなかった。

(6) その他の安全性パラメータ

1） 自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。いずれの投与群及び評価時点においても、異常所見は認められなかった。（総括報告書 Table 15.4-24）。

2.7.6.12.3 結論

軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象に、本剤 10 mg を単回経口投与したとき、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。安全性についても臨床的に問題となるような懸念は認められなかった。

2.7.6.13　不眠障害患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（201 試験）

資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.13.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（201 試験）

項目	内容
治験の標題	TS-142 の不眠障害患者を対象とした前期第Ⅱ相臨床試験
治験実施計画書番号	TS142-201
治験実施医療機関	計 15 施設
治験実施期間	2017 年 7 月 7 日～2019 年 2 月 13 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第Ⅱ相
治験の目的	日本人不眠障害患者を対象に、TS-142（以下、本剤）5、10、30 mg 又はプラセボを二重盲検下で単回経口投与した際の有効性及び安全性について検討する。
治験方法	本治験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー試験であった。 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。 観察期は、来院 1 から治療期第Ⅰ期（来院 3）の治験薬投与前までとし、プラセボを単盲検で単回投与した（入院期間は 2 泊 3 日）。 治療期は、治療期第Ⅰ期（来院 3）の治験薬投与から治験実施計画書に規定した最終の検査・観察の終了又は治験中止日の検査・観察終了までとした。治療期第Ⅰ～Ⅲ期は、各期の治験薬投与から次期の治験薬を投与する前までとし、第Ⅳ期は、当期の治験薬を投与してから事後検査の検査・観察終了までとした。入院期間は各期 1 泊 2 日とした。 本剤（5、10 及び 30 mg）及びプラセボを投与する順序を示す組を 4 組とし（ウィリアムズデザイン）、来院 3 の適格性が確認された被験者に、各組の比率が 1：1：1：1 となるように割り付け、組を示す番号を組番号とした。各治療期の治験薬は単回投与とし、各期の治験薬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。 治験デザインを図 2.7.6.13-1 に示す。
被験者数	計画時：32 例 解析時： FAS：プラセボ群 23 例、5 mg 群 23 例、10 mg 群 23 例、30 mg 群 24 例 安全性解析対象集団：プラセボ群 23 例、5 mg 群 23 例、10 mg 群 23 例、30 mg 群 24 例 薬物動態解析対象集団：プラセボ群 23 例、5 mg 群 23 例、10 mg 群 23 例、30 mg 群 24 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・　同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の日本人男女 ・　外来患者 ・　DSM-5 の診断基準で不眠障害に該当する患者 ・　来院 1 の ISI のスコアが 15 以上の患者 ・　来院 1 前の 4 週間において、無治療で以下の状態が 2 項目とも持続していると訴える患者 ・　睡眠潜時が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・　中途覚醒時間が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（201 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>主な選択基準（続き）
· 日常の就床時間が 6.5～9 時間である患者
· 日常の就床時刻が 21:00～24:00 である患者
· 終夜 PSG の実施時に就床を 8 時間持続することが可能な患者
· 来院 2 の終夜 PSG で以下の 2 つの基準を満たす患者
· 順応夜（Day-8～-7）：LPS≧15 min かつ WASO≧45 min
· 基準夜（Day-7～-6）：LPS≧20 min かつ WASO≧60 min</td></tr>
<tr><td></td><td>主な除外基準
· DSM-5 の診断基準で以下のいずれかの病歴を有する患者
· 過眠障害
· ナルコレプシー
· 呼吸関連睡眠障害群
· 概日リズム睡眠-覚醒障害群
· 睡眠時随伴症群
· レストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）
· 物質・医薬品誘発性睡眠障害
· 脳器質性疾患（神経変性疾患、脳血管障害等を含む）、てんかんを合併している患者
· コントロール不十分な糖尿病（HbA1c＞8%）の病歴を有する患者
· 疼痛、掻痒、心疾患、夜間頻尿（1 晩 3 回を超える）、気管支喘息、逆流性食道炎、内分泌疾患、ほてり、周期性四肢運動障害等の医学上の問題によって睡眠が困難な患者
· うつ病、統合失調症、不安神経症等の精神疾患を合併する患者
· 自殺企図がある、又は自殺念慮があり安全かつ適切に治験手順を完了できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
· 薬物乱用、薬物依存症又はアルコール依存症の患者、若しくはその既往を有する患者
· 来院 1 前の 4 週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った若しくは治験期間中にその必要がある患者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 カプセル中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="2">被験薬</td><td>TS-142 カプセル 1 mg</td><td>1 mg</td><td rowspan="3">白色～淡黄色のカプセル</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 カプセル 10 mg</td><td>10 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>TS-142 カプセルプラセボ</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>観察期：プラセボを就寝前に単回経口投与した。
治療期：割り付けられた組の投与順序に従い、本剤 5、10、30 mg 又はプラセボのいずれかを就寝前に単回経口投与した。
なお、投与は原則、水 150 mL とともに行った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（201 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法（続き）</td><td>観察期及び治療期の各投与群の用量と投与カプセル数を以下に示す。
<table>
<tr><th>期</th><th>観察期</th><th colspan="4">治療期</th></tr>
<tr><th>群</th><th>-</th><th>5 mg</th><th>10 mg</th><th>30 mg</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>TS-142 カプセル 1 mg</td><td>-</td><td>5</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>TS-142 カプセル 10 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>1</td><td>3</td><td>-</td></tr>
<tr><td>TS-142 カプセル プラセボ</td><td>5</td><td>-</td><td>4</td><td>2</td><td>5</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1.　有効性
主要評価項目
·　終夜 PSG による LPS、WASO
副次評価項目
·　終夜 PSG による TST、SE、Sleep stage（Stage N1、N2、N3 及び R）の出現率、NAW、RL
·　sSL、sTST、sWASO、sNAW（睡眠の質問票）
·　LSEQ
2.　安全性の評価項目
·　有害事象、副作用、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査
·　日本語版 KSS、DSST
3.　薬物動態の評価項目
·　血漿中未変化体濃度</td></tr>
<tr><td>解析手法</td><td>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。また、安全性評価では「安全性解析対象集団」を、薬物動態評価では「薬物動態解析対象集団」を解析対象集団とした。
1.　有効性
<u>主要評価項目</u>
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、各評価時期の値の平均値±標準誤差のプロットを作成した。
また、各評価時期の値について、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。モデルでは、薬剤群、組及び投与時期を固定効果並びに被験者を変量効果とし、制限付き最尤法及び自由度の算出法として Kenward-Roger 法を適用した。
さらに、各評価時期の値について、上記の混合効果モデルに基づき、以下の対比係数を用い、用量反応性について検討した。
·　（プラセボ群 5 mg 群 10 mg 群 30 mg 群）=（3 1 -1 -3）
·　（プラセボ群 5 mg 群 10 mg 群 30 mg 群）=（5 1 -3 -3）
·　（プラセボ群 5 mg 群 10 mg 群 30 mg 群）=（3 3 -1 -5）
·　（プラセボ群 5 mg 群 10 mg 群 30 mg 群）=（3 -1 -1 -1）
·　（プラセボ群 5 mg 群 10 mg 群 30 mg 群）=（1 1 -1 -1）
·　（プラセボ群 5 mg 群 10 mg 群 30 mg 群）=（1 1 1 -3）
<u>副次評価項目</u>
計量値データは、主要評価項目と同様の集計・解析を行った。
また、LSEQ については、寝つき（GTS）、睡眠の質（QOS）、目覚め方（AFS）及び目覚めたときの気分（BFW）並びに各項目を集計対象とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（201 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	有効性評価項目の相関 有効性評価項目の組み合わせ［LPS と WASO、LPS と TST、LPS と SE、WASO と TST、WASO と SE、LPS と sSL（睡眠の質問票）、WASO と sWASO（睡眠の質問票）及び TST と sTST（睡眠の質問票）］について、薬剤群別に各評価時期の値の散布図を作成し、相関係数を算出した。 また、LPS、WASO、TST 及び SE について、薬剤群別に基準夜（Day-7～-6）と各評価時期の値の散布図を作成し、相関係数を算出した。 さらに、被験者背景項目（ISI、AHI 及び PLMSArI）と LPS 及び WASO の各評価時期の値について散布図を作成し、相関係数を算出した。 2.　安全性 ·　有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計を行った。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ·　臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、日本語版 KSS 及び DSST 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計を行った。日本語版 KSS 及び DSST は計数値データであるが、薬剤群別に基本統計量を算出した。 3.　薬物動態 薬物動態の集計・解析は行わなかった。なお、薬物動態解析対象集団及び他の治験の薬物動態解析対象集団を統合し、母集団薬物動態解析を行うこととした。 4.　有意水準及び信頼係数 有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）とした。また、信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。

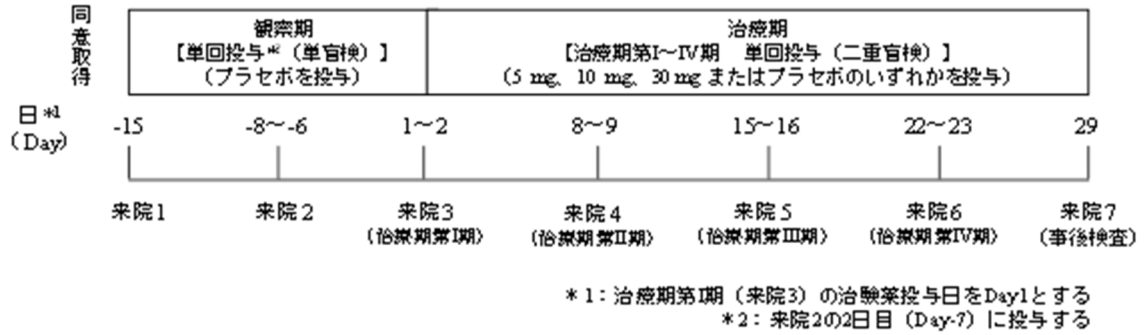


図 2.7.6.13-1　治験デザイン（201 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.13.2　結果の要約

2.7.6.13.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-2 に示す。

同意を取得した 253 例中 24 例がいずれかの組に無作為に割り付けされた。各投与群の被験者数は、プラセボ群、5 及び 10 mg 群は各 23 例、30 mg 群は 24 例であった。無作為割付けされた全 24 例に治験薬が 1 回以上投与され、1 例を除く 23 例が治験を完了した。PPS から除かれた 1 例は、治療期に本剤 30 mg のみ投与された後、治験実施計画書からの重要な逸脱（選択・除外基準違反）により中止となった。

表 2.7.6.13-2　被験者の内訳（201 試験）

群	プラセボ	5 mg	10 mg	30 mg
割付け例数	**23**	**23**	**23**	**24**
FAS／安全性解析対象集団	23（100.0）	23（100.0）	23（100.0）	24（100.0）
除外例数	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
PPS	23（100.0）	23（100.0）	23（100.0）	23（95.8）
除外例数	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（4.2）

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 11-1、表 11-2）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.13-3 に示す。

FAS（24 例）では、男性が 14 例、女性が 10 例であり、男性がやや多かった。年齢（平均値、以下同様）は 50.3 歳で、24 例中 17 例が 50 歳以上であった。不眠症の罹病期間の中央値は 3.00 年であった。いずれの被験者も、来院 1 前の 12 週間以内に不眠症に対する薬剤治療を受けていなかった。ISI は 19.9 であった。

表 2.7.6.13-3　被験者背景（FAS）（201 試験）

解析対象例数（例）	24
性別［例 (%)］ 男性 女性	 14 (58.3) 10 (41.7)
年齢（歳）	50.3 ± 10.5
体重（kg）	61.53 ± 11.01
BMI	22.28 ± 2.66
罹病期間（年） ［中央値（最小値, 最大値）］	3.00 (0.5, 43.0)
ISI	19.9 ± 2.8
LPS（基準夜）（分）	72.67 ± 59.75
WASO（基準夜）（分）	102.88 ± 62.93

平均値±SD
（引用元：総括報告書 表 11-4）

2.7.6.13.2.2　有効性の結果

(1)　主要評価項目

1)　終夜 PSG による LPS

終夜 PSG による LPS を表 2.7.6.13-4 に示す。

LPS（平均値）は、プラセボ群、5、10 及び 30 mg 群でそれぞれ 53.57、12.37、10.72 及び 7.83 分であった。プラセボ群との差（点推定値）は 5、10 及び 30 mg 群でそれぞれ-42.38、-42.10 及び-44.68 分と同程度であり、本剤の全ての群でプラセボ群と比較し有意に短縮した（いずれも p＜0.001）。用量反応性は、対比係数（3 -1 -1 -1）が最も当てはまりが良かった。

表 2.7.6.13-4　終夜 PSG による LPS（FAS）（201 試験）

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

単位：分
検定：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
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-5）

2）　終夜 PSG による WASO

終夜 PSG による WASO を表 2.7.6.13-5 に示す。

WASO（平均値）は、プラセボ群、5、10 及び 30 mg 群でそれぞれ 83.11、54.91、47.61 及び 30.38 分であった。プラセボ群との差（点推定値）は 5、10 及び 30 mg 群でそれぞれ-27.52、-35.44 及び-54.69 分であり、本剤の全ての群（5、10 及び 30 mg 群）でプラセボ群と比較し有意に短縮した（p=0.006、p=0.001 及び p＜0.001）。プラセボ群との差は用量の増加に応じて大きくなる傾向であった。

用量反応性は、対比係数（3 1 -1 -3）が最も当てはまりが良かった。

表 2.7.6.13-5　終夜 PSG による WASO（FAS）（201 試験）

群	例数	平均値±SD	プラセボとの差		
			点推定値	95%CI（下限, 上限）	検定 p 値
プラセボ	23	83.11 ± 67.50	-	-	-
5 mg	23	54.91 ± 40.53	-27.52	(-46.90, -8.14)	p=0.006 *
10 mg	23	47.61 ± 32.26	-35.44	(-55.02, -15.87)	p=0.001 *
30 mg	24	30.38 ± 21.32	-54.69	(-74.16, -35.23)	p＜0.001 *

単位：分
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
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-7）

(2)　副次評価項目

1）　終夜 PSG による TST、SE、Sleep stage の出現率、NAW 及び RL

TST は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意に延長した（いずれも p＜0.001）（総括報告書 表 11-9）。

SE は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも p＜0.001）。

各 Sleep stage の出現率は、プラセボ群と比較して Stage N1 では 30 mg 群で有意に低く（p=0.003）、Stage N2 では 10 mg 群で有意に低く（p=0.020）、Stage N3 では全ての本剤群で有意差はなく、Stage R では 10 及び 30 mg 群で有意に高かった（p=0.003 及び p＜0.001）。

NAW は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意差はなかった。

RL は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意に短縮した（p=0.003、p＜0.001 及び p＜0.001）。

2） sSL、sTST、sWASO 及び sNAW（睡眠の質問票）

sSL は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意に短縮した（いずれも p＜0.001）（総括報告書 表 11-10）。

sTST は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意に延長した（いずれも p＜0.001）。

sWASO は 5 及び 30 mg 群でプラセボ群と比較して有意に短縮した（p=0.002 及び p=0.001）。

sNAW は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意差はなかった。

3） LSEQ による GTS、QOS、AFS 及び BFW

GTS 及び QOS は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意に低かった（いずれも p＜0.001）（総括報告書 表 11-11）。

AFS 及び BFW は全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意差はなかった。

2.7.6.13.2.3 安全性の結果

(1) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.13-6 に示す。

治療期以降の有害事象は、プラセボ群で 23 例中 1 例（4.3%）、5 mg 群で 23 例中 2 例（8.7%）、10 mg 群で 23 例中 4 例（17.4%）、30 mg 群で 24 例中 9 例（37.5%）に発現した。有害事象の発現割合は、本剤の用量増加に応じて増加し、30 mg 群で発現した中等度の横紋筋融解症 1 例を除き、有害事象の重症度は軽度であった。転帰は、5 mg 群で発現した未回復の上咽頭炎 1 例を除き、回復であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、傾眠及び悪夢であった。いずれの事象も 30 mg 群で各 2 例に発現し、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

副作用は、プラセボ群で 0 例、5 mg 群で 23 例中 1 例（4.3%）、10 mg 群で 23 例中 4 例（17.4%）、30 mg 群で 24 例中 7 例（29.2%）に発現した。副作用の重症度はいずれも軽度であった（総括報告書 表 12-4、Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.13-6　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
例数	23	23	23	24
発現例数 (%)	1 (4.3)	2 (8.7)	4 (17.4)	9 (37.5)
器官別大分類／基本語				
胃腸障害			1 (4.3)	
悪心			1 (4.3)	
一般・全身障害および投与部位の状態				2 (8.3)
無力症				1 (4.2)
異常感				1 (4.2)
感染症および寄生虫症	1 (4.3)	1 (4.3)		
上咽頭炎	1 (4.3)	1 (4.3)		
傷害、中毒および処置合併症				1 (4.2)
節足動物刺傷				1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害		1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)
筋力低下		1 (4.3)	1 (4.3)	
横紋筋融解症				1 (4.2)
神経系障害			2 (8.7)	2 (8.3)
頭痛			1 (4.3)	
傾眠			1 (4.3)	2 (8.3)
精神障害			1 (4.3)	3 (12.5)
入眠時幻覚			1 (4.3)	1 (4.2)
悪夢				2 (8.3)

例 (%)
MedDRA/J ver.21.1
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-7）。

(3)　他の重要な有害事象

有害事象による中止は認められなかった（総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

(4)　臨床検査値

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 15.3-13～15）。

(5)　バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査

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 15.3-16～20）。

(6)　その他の安全性パラメータ

1)　持ち越し効果

日本語版 KSS で持ち越し効果を評価した。日本語版 KSS スコア（平均値）は、プラセボ群、5 及び 10 mg 群の間で明らかな差はなかったが、30 mg 群でわずかに高値となった（総括報告書 Table 15.3-21）。

2） 認知機能

DSST で認知機能への影響を評価した。DSST の正答数及び正答率（平均値）は、全ての本剤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）。

2.7.6.13.3 結論

日本人不眠障害患者を対象に本剤 5、10 及び 30 mg を就寝前にそれぞれ単回経口投与したとき、主要評価項目である LPS 及び WASO は全ての群でプラセボ群と比較し有意に短縮した。副次評価項目である sSL（睡眠の質問票）は全ての本剤投与群でプラセボ群と比較し有意に短縮し、TST 及び sTST（睡眠の質問票）は有意に延長した。臨床的に問題となる安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.14　不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（203 試験）

資料番号 5.3.5.1-2

2.7.6.14.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（203 試験）

項目	内容
治験の標題	TS-142 の不眠障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験
治験実施計画書番号	TS142-203
治験実施医療機関	計 24 施設
治験実施期間	2020 年 9 月 9 日～2021 年 11 月 16 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第Ⅱ相
治験の目的	日本人不眠障害患者を対象に、TS-142（以下、本剤）の 2.5、5、10 mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回、2 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する。
治験方法	本治験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験として実施した。各群の割付比は 1：1：1：1 とした。 2 週間の観察期（単盲検）ではプラセボを投与した。2 週間の治療期（二重盲検）では、本剤 2.5、5、10 mg 又はプラセボを投与し、1 週間の治療期（単盲検）ではプラセボを投与した。治験薬は、1 日 1 回 2 錠、就寝前（自宅では就床時刻 5 分前を目安に、入院時は終夜 PSG 開始時刻 5 分前±1 分）に経口投与した。 治験デザインを図 2.7.6.14-1 に示す。
被験者数	計画時： 合計 160 例： 各群 40 例［Q コホート（終夜 PSG を実施しないコホート）：20 例以上、PQ コホート（終夜 PSG を実施するコホート）：10 例以上］ 解析時： FAS：178 例 安全性解析対象集団：178 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人男女 ・ 外来患者 ・ DSM-5 の診断基準で不眠障害に該当する患者 ・ 来院 1 及び 3 の ISI のスコアがいずれも 15 以上の患者 ・ 来院 1 前の 2 週間、以下の状態がいずれも持続していると訴える患者 ・ 睡眠潜時が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・ 中途覚醒時間が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・ 日常の就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下である患者 ・ 日常の就床時刻が 21:00～1:00 である患者 ・ Q コホートは来院 3 前夜、PQ コホートは来院 3 の 1 日目前夜から前 7 日間の睡眠日誌で以下の基準を全て満たす患者 ・ 睡眠日誌の全項目を入力した日が 6 日以上 ・ sSL が 30 分以上の日が 4 日以上 ・ sTST が 6.5 時間未満の日が 4 日以上 ・ 就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下の日が 4 日以上 ・ 就床時刻が 21:00～1:00 の日が 4 日以上

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（203 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>主な除外基準
・ 来院 1 前に DSM-5 の診断基準で睡眠－覚醒障害群の不眠障害以外のいずれかの疾患に該当した患者
・ 来院 1 に DSM-5 の診断基準でレストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）に該当する患者
・ 来院 1 の日本語版 STOP-Bang テストのスコアが 5 点以上の患者
・ 来院 3 の ISI のスコアが、来院 1 の ISI のスコアより 5 以上改善した患者
・ 疼痛、掻痒、心疾患、夜間頻尿（1 晩 3 回を超える）、気管支喘息、逆流性食道炎、内分泌疾患、ほてり、周期性四肢運動障害等の医学上の問題によって睡眠が困難な患者
・ うつ病、統合失調症、不安神経症等の精神疾患を合併する患者
・ 来院 1～3 の C-SSRS で自殺念慮、自殺企図を有する又は過去 5 年以内に既往のある患者
・ 睡眠に影響を及ぼす行為（日中の睡眠並びに就床後のスマートフォンの使用やテレビの視聴など）を日常的に行っている患者
・ 来院 1 前の 4 週間以内に旅行等の理由で 3 時間以上の時差を経験した、又は治験期間中に海外渡航の予定がある患者
・ 来院 1 前の 4 週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った、又は治験期間中にその予定がある患者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th></tr>
<tr><td rowspan="3">被験薬</td><td>TS-142 錠 2.5 mg</td><td>2.5 mg</td><td rowspan="5">白色～微黄色の素錠</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 5 mg</td><td>5 mg</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">対照薬</td><td>TS-142 錠 プラセボ（5.5 mm 径）</td><td>－</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 プラセボ（7 mm 径）</td><td>－</td></tr>
</table>
治験薬のロット番号
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="3">被験薬</td><td>TS-142 錠 2.5 mg 群</td><td rowspan="5">[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 5 mg 群</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg 群</td></tr>
<tr><td rowspan="2">対照薬</td><td>TS-142 錠 プラセボ（観察期）</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 プラセボ群</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>観察期及び治療期（単盲検）：
TS-142 錠 プラセボ（5.5 mm 径）1 錠及び TS-142 錠 プラセボ（7 mm 径）1 錠を 1 日 1 回、就寝前に経口投与した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（203 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量
及び投与方法（続き）</td><td>治療期（二重盲検）：
以下のいずれかを 1 日 1 回、就寝前に経口投与した。
<table>
<tr><th>群</th><th>投与錠数</th></tr>
<tr><td>2.5 mg 群</td><td>TS-142 錠 2.5 mg を 1 錠、
TS-142 錠 プラセボ（7 mm 径）を 1 錠</td></tr>
<tr><td>5 mg 群</td><td>TS-142 錠 5 mg を 1 錠、
TS-142 錠 プラセボ（7 mm 径）を 1 錠</td></tr>
<tr><td>10 mg 群</td><td>TS-142 錠 10 mg を 1 錠、
TS-142 錠 プラセボ（5.5 mm 径）を 1 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>TS-142 錠 プラセボ（5.5 mm 径）を 1 錠、
TS-142 錠 プラセボ（7 mm 径）を 1 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>観察期：2 週間（単盲検）
治療期：21 日間（二重盲検：2 週間、単盲検：7 日間）</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1.　有効性
主要評価項目
・　sSL（睡眠日誌）
副次評価項目
・　sTST、sWASO（睡眠日誌）
探索的評価項目
・　sNAW（睡眠日誌）
・　終夜 PSG による以下の項目
LPS、WASO、NAW、TST、SE
・　LSEQ
・　ISI
・　SDS
・　夜間排尿回数
2.　安全性
・　有害事象／副作用、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
・　終夜 PSG による RL、終夜 PSG による Sleep stage（Stage N1、N2、N3 及び R）の出現率
・　日本語版 KSS
・　DSST
・　治療期（単盲検）の sSL、sTST、sWASO（睡眠日誌）
・　BWSQ
・　依存性調査表
・　C-SSRS
3.　薬物動態
・　血漿中未変化体濃度
・　血漿中 M3 濃度</td></tr>
</table>

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（203 試験）（続き）

項目	内容
解析手法	1.　有効性 FAS を主要な解析対象集団とし、以下の集計・解析を行った。 ・　主要評価項目 治療期（二重盲検）における sSL（1 週間ごとの平均値）の値及び変化量について、薬剤群別に基本統計量を算出した。また、変化量にベースラインを共変量とした共分散分析を適用して、群間比較を実施し、変化量及びプラセボ群との群間差の信頼区間を算出した。 ・　副次評価項目 主要評価項目と同様の集計・解析（感度分析を除く）を行った。 ・　探索的評価項目 主要評価項目の主解析と同様の集計・解析を行った。 ・　有効性評価項目の相関 被験者背景項目（年齢及び罹病期間）と終了時の有効性評価項目（sSL 及び sTST）の組合せについて、薬剤群別に散布図を作成し、相関係数を算出した。また、総括報告書 表 9-9 に示す評価項目の組合せについて、薬剤群別に終了時の散布図を作成し、相関係数を算出した。 ・　sSE（睡眠日誌） sSE について統計解析計画書（追加①）に従い主要評価項目の主解析と同様の集計・解析（感度分析を除く）を評価した。 2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ・　体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査、終夜 PSG、日本語版 KSS、DSST、依存性調査表及び C-SSRS 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。 ・　睡眠日誌及び BWSQ 薬剤群別に基本統計量を算出した。また、事前に規定した範囲を超える変動について薬剤群別に頻度集計を行った。 3.　薬物動態 本治験の薬物動態解析対象集団及び他の治験の薬物動態解析対象集団を併合し、本治験の解析とは独立して母集団薬物動態解析を行うこととした。 4.　有意水準及び信頼係数 有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）とした。また、信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。

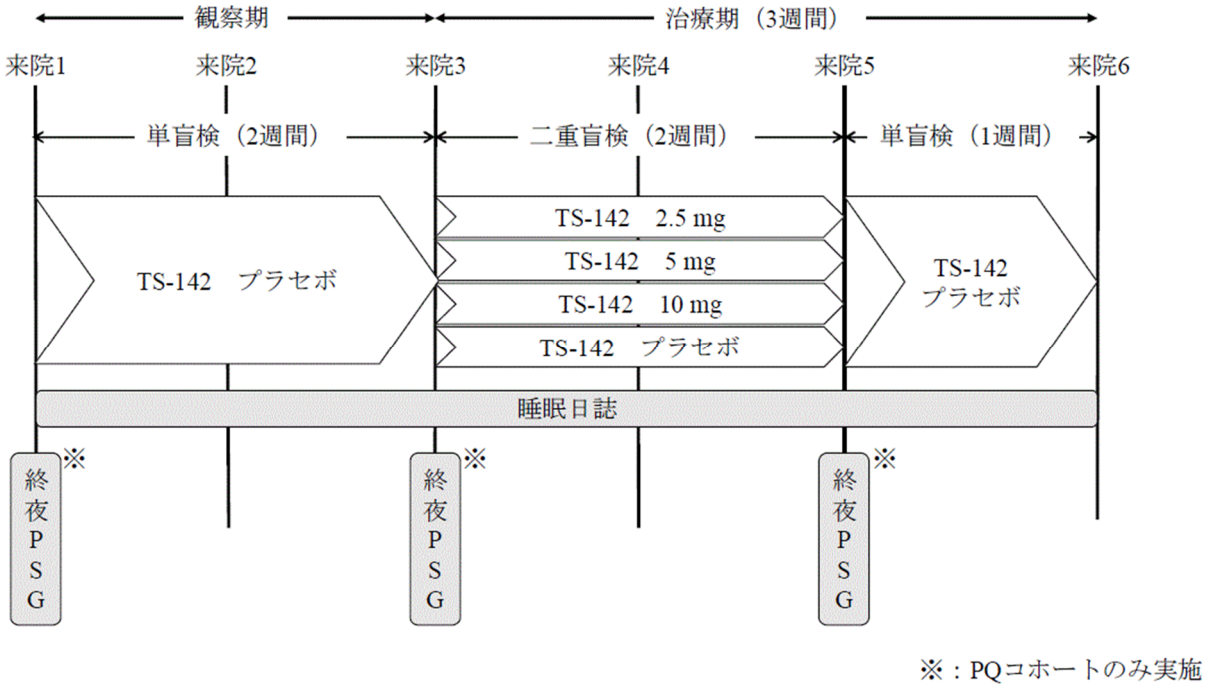


図 2.7.6.14-1　治験デザイン（203 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.14.2　結果の要約

2.7.6.14.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.14-2 に示す。

同意を取得した 425 例中 179 例は、いずれかの群に無作為に割り付けられ（プラセボ群、2.5 及び 5 mg 群各 45 例、10 mg 群 44 例）、178 例に治験薬が投与された。中止例は 4 例（2.5 mg 群 2 例、5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例）であり、175 例が治験を完了した。

治験薬未服薬の 1 例を解析対象から除外し、178 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。さらに治験実施計画書からの重要な逸脱が報告された 3 例を解析対象から除外し、175 例を PPS とした。PPS からの除外理由は、「治験薬の投与期間・規定量違反」2 例、「選択基準違反」1 例、並びに「除外基準違反」、「治験薬の未服薬」及び「被験者の管理違反」の 1 例（同一被験者）であった。

表 2.7.6.14-2　被験者の内訳（203 試験）

群	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	合計
割付け例数	**45**	**45**	**45**	**44**	**179**
治験完了例数	45 (100.0)	43 (95.6)	44 (97.8)	43 (97.7)	175 (97.8)
治験中止例数	0 (0.0)	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)
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
FAS／安全性解析対象集団	45 (100.0)	44 (97.8)	45 (100.0)	44 (100.0)	178 (99.4)
除外例数	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
PPS	44 (97.8)	43 (95.6)	44 (97.8)	44 (100.0)	175 (97.8)
除外例数	1 (2.2)	2 (4.4)	1 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.2)

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 10-2、表 11-1、表 11-2、表 12-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.14-3 に示す。

178 例の年齢（平均値、以下同様）は 47.7 歳、65 歳以上の割合は 5.1%、体重は 59.67 kg 並びに男女の割合は男性 42.7%及び女性 57.3%であった。不眠障害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%であった。罹病期間が 2.5 mg 群で他の群より短かったが、この他の項目で群間に差は認められなかった。

Q コホート（終夜 PSG を実施しないコホート）は 93 例（プラセボ群 23 例、2.5 及び 5 mg 群 24 例、10 mg 群 22 例、以下同順）、PQ コホート（終夜 PSG を実施するコホート）は 85 例（22 例、20 例、21 例、22 例）であり、各群に均等に割り付けられた。

また、治験薬の服薬率が 80%未満であった被験者は、2.5 及び 5 mg 群で各 1 例であった（総括報告書 表 11-5）。

表 2.7.6.14-3　被験者背景（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
年齢区分［例（%）］					
非高齢者（20-64 歳）	42 (93.3)	41 (93.2)	44 (97.8)	42 (95.5)	169 (94.9)
高齢者（65 歳以上）	3 (6.7)	3 (6.8)	1 (2.2)	2 (4.5)	9 (5.1)
性別［例（%）］					
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)
コホート［例（%）］					
Q	23 (51.1)	24 (54.5)	24 (53.3)	22 (50.0)	93 (52.2)
PQ	22 (48.9)	20 (45.5)	21 (46.7)	22 (50.0)	85 (47.8)
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
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)
＜3.0 年［例（%）］	15 (33.3)	18 (40.9)	11 (24.4)	17 (38.6)	61 (34.3)
3.0≦［例（%）］	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
sSL（分/週 a)）	63.8 ± 33.3	50.5 ± 20.5	48.0 ± 19.0	65.1 ± 29.9	56.8 ± 27.3
sTST（分/週 a)）	325.3 ± 49.2	332.1 ± 42.9	347.5 ± 33.3	325.9 ± 45.9	332.7 ± 43.8
sWASO（分/週 a)）	59.1 ± 36.6	70.9 ± 37.2	53.5 ± 27.3	65.5 ± 39.7	62.2 ± 35.8

平均値±SD
a)：1 週間ごとの平均値
（引用元：総括報告書 表 11-3、表 11-4）

2.7.6.14.2.2　有効性の結果

(1)　主要評価項目：sSL（睡眠日誌）

睡眠日誌による sSL を表 2.7.6.14-4 に示す。

sSL のベースラインの値（平均値）は、プラセボ群で 63.8 分、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 50.5、48.0 及び 65.1 分であった。終了時の sSL のベースラインからの変化量（点推定値、以下同様）は、プラセボ群で-8.4 分、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-11.9、-14.1 及び-17.7 分であった。終了時の sSL のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-3.5、-5.6 及び-9.3 分であり、用量増加に応じた短縮が認められ、10 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に短縮した（p=0.010）。用量反応性は、対比係数（-3 -1 1 3）が最も当てはまりが良かった（総括報告書 表 11-7）。

表 2.7.6.14-4　睡眠日誌による sSL（FAS）（203 試験）

評価時期	群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
			平均値±SD	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI)	p 値
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 *

単位：分
［検定］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：総括報告書 表 11-6）

また、欠測値について MAR を仮定した MMRM 解析を実施した結果、いずれの本剤群でもプラセボと比較して sSL の短縮が認められた（総括報告書 表 11-8）。10 mg 群では 1 及び 2 週時ともに有意差が認められ、sSL の本剤群とプラセボ群との差（点推定値）は、1 及び 2 週時にそれぞれ-9.7 及び-9.3 分であった（1 週時：p=0.002、2 週時：p=0.010）。

(2)　副次評価項目

1）　sTST（睡眠日誌）

睡眠日誌による sTST を表 2.7.6.14-5 に示す。

終了時の sTST のベースラインからの変化量（点推定値、以下同様）は、プラセボ群で 18.0 分、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 23.2、26.0 及び 36.9 分であった。終了時の sTST のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は 2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 5.2、7.9 及び 18.8 分であり、10 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に延長した（p=0.022）。

表 2.7.6.14-5　睡眠日誌による sTST（FAS）（203 試験）

評価時期	群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
			平均値±SD	点推定値（95%CI）	点推定値（95%CI）	p 値
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 *

単位：分
［検定］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：総括報告書 表 11-11）

2）　sWASO（睡眠日誌）

睡眠日誌による sWASO を表 2.7.6.14-6 に示す。

sWASO の終了時のベースラインからの変化量（点推定値、以下同様）は、プラセボ群で-9.7 分、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-11.9、-16.5 及び-13.9 分であった。終了時のプラセボ群との差は 2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-2.1、-6.8 及び-4.2 分であり、全ての本剤群でプラセボ群と比較して短縮が認められた。

表 2.7.6.14-6　睡眠日誌による sWASO（FAS）（203 試験）

評価時期	群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
			平均値±SD	点推定値（95%CI）	点推定値（95%CI）	p 値
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

単位：分
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-14）

(3)　探索的評価項目

1）　sNAW（睡眠日誌）

終了時の sNAW のベースラインからの変化量（平均値）は、本剤群とプラセボ群で同様であった。終了時の sNAW の本剤群とプラセボ群の変化量の差（点推定値）は、全ての本剤群で 0.0 回であり、明確な傾向は認められなかった（総括報告書 表 11-17）。

2）　終夜 PSG による評価

終夜 PSG で LPS、WASO、NAW、TST 及び SE を評価した。

プラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群で WASO は短縮、TST は延長及び SE は増加傾向であったが、NAW では明確な傾向が認められなかった（総括報告書 表 11-19～22）。また、LPS では、全ての本剤群で短縮が認められ、5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に短縮した（p=0.014）（総括報告書 表 11-18）。

3）　LSEQ

LSEQ 評価の 4 つのカテゴリー（GTS：寝つき、QOS：睡眠の質、AFS：目覚め方、BFW：目覚めたときの気分）について評価した。

終了時の GTS のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-4.2、-4.1 及び-10.1 mm であった（総括報告書 表

11-23）。終了時の GTS のベースラインからの変化量（平均値、以下同様）は、全ての本剤群でプラセボ群より減少しており、10 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した（p=0.001）。

終了時の QOS のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 0.0、-0.2 及び-3.4 mm であった（総括報告書 表 11-24）。終了時の QOS のベースラインからの変化量は、10 mg 群では 1 週時にプラセボ群と比較して有意差が認められた（p=0.008）。

終了時の AFS のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-1.6、1.5 及び 3.6 mm であった（総括報告書 表 11-25）。終了時の AFS のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でプラセボ群と比較して増加傾向が認められた。

終了時の BFW のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.6、2.6 及び-0.2 mm であり、明確な傾向は認められなかった（総括報告書 表 11-26）。

4） ISI

終了時の ISI 総スコアのベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差（点推定値）は、2.5 及び 10 mg 群でプラセボ群と比較して有意に減少した（p=0.025 及び p=0.009）（総括報告書 表 11-27）。

5） SDS

終了時の SDS（合計）のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差（点推定値）は、全ての本剤群でプラセボ群と比較して減少傾向が認められた（総括報告書 表 11-28）。

6） 夜間排尿回数

夜間排尿回数のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差（点推定値）は、全ての本剤群でいずれの時点でも大きな差はなく、明確な傾向は認められなかった（総括報告書 表 11-29）。

(4) 有効性評価項目の相関

被験者背景項目（年齢及び罹病期間）と終了時の有効性評価項目（sSL、sTST）の組合せについて、相関を検討した。検討した組合せの相関係数は-0.284～0.257 であり、いずれの組合せでも明らかな相関は認められなかった（総括報告書 Figure 15.2-40～43、表 11-30）。

(5) sSE（睡眠日誌）

終了時の sSE のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差（点推定値）は、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 0.80、2.44 及び 2.96%であり、全ての本剤群で増加が認められた（総括報告書 表 11-31）。また、用量反応性の検討の結果、最も当てはまりが良い対比係数は（-3 -1 1 3）であり、用量増加に応じて sSE の増加が認められた（総括報告書 表 11-32）。

また、MMRM の結果、いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して sSE の増加が認められた（総括報告書 表 11-33）。10 mg 群では 1 週時に有意差が認められ、sSE の本剤群とプラセボ群との差（点推定値）は 3.27 であった（p=0.020）。

2.7.6.14.2.3　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.14-7 に示す。

有害事象は、プラセボ群で 45 例中 8 例（17.8%）、2.5 mg 群で 44 例中 5 例（11.4%）、5 mg 群で 45 例中 11 例（24.4%）及び 10 mg 群で 44 例中 12 例（27.3%）に発現した。有害事象の発現割合は 5 及び 10 mg 群で高かった。有害事象の重症度は 5 mg 群で発現した中等度 2 例（突発性難聴及び緊張性頭痛）を除き、いずれも軽度であった（総括報告書 Table 15.3-5）。転帰は 5 mg 群で発現した突発性難聴及び尿中ブドウ糖陽性の各 1 例を除き回復又は軽快だった（Listing 16.2.7.1）。主な有害事象（いずれかの投与群で 5%以上に発現）は傾眠（プラセボ群 1 例、5 mg 群 4 例及び 10 mg 群 5 例）及び頭痛（10 mg 群 4 例）であった。持ち越し効果に関連する有害事象として傾眠が認められたが、日本語版 KSS の評価では群間でスコアに大きな差は認められなかった。

副作用は、プラセボ群で 45 例中 2 例（4.4%）、2.5 mg 群で 44 例中 1 例（2.3%）、5 mg 群で 45 例中 6 例（13.3%）及び 10 mg 群で 44 例中 9 例（20.5%）に発現した（総括報告書 表 12-5）。副作用の重症度はいずれも軽度であった（総括報告書 Table 15.3-6）。

表 2.7.6.14-7　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
例数	**45**	**44**	**45**	**44**
発現例数	**8 (17.8)**	**5 (11.4)**	**11 (24.4)**	**12 (27.3)**
器官別大分類／基本語				
血液およびリンパ系障害		1 (2.3)	1 (2.2)	
リンパ節炎			1 (2.2)	
リンパ節症		1 (2.3)		
心臓障害		1 (2.3)		
動悸		1 (2.3)		
耳および迷路障害			1 (2.2)	
突発性難聴			1 (2.2)	
眼障害	1 (2.2)			
アレルギー性結膜炎	1 (2.2)			
ドライアイ	1 (2.2)			
胃腸障害		1 (2.3)	2 (4.4)	1 (2.3)
悪心		1 (2.3)		
口内炎			1 (2.2)	
嘔吐			1 (2.2)	
口の錯感覚				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)
発熱		1 (2.3)		
ワクチン接種部位疼痛	2 (4.4)			1 (2.3)

表 2.7.6.14-7　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
例数	**45**	**44**	**45**	**44**
発現例数	**8 (17.8)**	**5 (11.4)**	**11 (24.4)**	**12 (27.3)**
器官別大分類／基本語				
感染症および寄生虫症	1 (2.2)			
上気道感染	1 (2.2)			
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)		1 (2.2)	1 (2.3)
節足動物刺創	1 (2.2)			
ワクチン接種合併症			1 (2.2)	1 (2.3)
臨床検査	2 (4.4)	1 (2.3)	3 (6.7)	1 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (2.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (2.3)		
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 (2.2)	1 (2.3)		
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (2.3)		
Ｃ－反応性蛋白増加		1 (2.3)		
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.2)		2 (4.4)	
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 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.3)
筋力低下				1 (2.3)
筋肉痛		1 (2.3)		
筋骨格硬直			1 (2.2)	
神経系障害	1 (2.2)		6 (13.3)	8 (18.2)
浮動性めまい				1 (2.3)
頭痛				4 (9.1)
感覚鈍麻			1 (2.2)	
傾眠	1 (2.2)		4 (8.9)	5 (11.4)
緊張性頭痛			1 (2.2)	
精神障害			1 (2.2)	
悪夢			1 (2.2)	
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 (2.2)			
接触皮膚炎	1 (2.2)			

例 (%)
MedDRA/J ver.24.1
（引用元：総括報告書 表 12-4）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の発現は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-11、Table 15.3-13）。

(3)　他の重要な有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-9）。

(4) 臨床検査値

臨床検査に関連する有害事象はプラセボ群で 2 例、2.5 mg 群で 1 例、5 mg 群で 3 例及び 10 mg 群で 1 例認められたが、いずれも臨床上問題となる変動は認められなかった（表 2.7.6.14-7、総括報告書 Table 15.3-27～29）。

(5) バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図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 15.3.30～34）。

(6) 重要なその他の安全性パラメータ

1) 睡眠構造

終夜 PSG による RL 及び Sleep stage の出現率で睡眠構造に与える影響を評価した。終了時の RL のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-28.810 ± 114.664、-13.029 ± 58.219、-15.059 ± 50.295 及び-59.700 ± 75.157 分であり、プラセボ群と比較して 10 mg 群で変化量が大きかった（総括報告書 Table 15.3-35）。Sleep stage（Stage N1、N2、N3 及び R）の出現率は、ベースラインから終了時までの変化量は小さく、群間に大きな差は認められなかった。

2) 持ち越し効果

日本語版 KSS を用いて持ち越し効果を評価した。終了時のベースラインからの日本語版 KSS スコア変化量（平均値±SD）は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.4 ± 1.4、-0.7 ± 1.5、-0.3 ± 1.3 及び-0.5 ± 1.8 であり、群間に大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-41）。

また、持ち越し効果に関連する有害事象は、プラセボ群 1 例、5 mg 群 4 例及び 10 mg 群 5 例に認められ、いずれも傾眠であった（総括報告書 Table 15.3-19）。

3) 認知機能

DSST の正答数及び正答率で認知機能への影響を評価した。終了時のベースラインからの正答数変化量（平均値±SD、以下同様）は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 1.4 ± 4.8、2.1 ± 4.6、-0.2 ± 5.1 及び 0.8 ± 5.3 であった（総括報告書 Table 15.3-42）。終了時のベースラインからの正答率変化量は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.1 ± 1.3、-0.1 ± 1.1、-0.2 ± 1.8 及び 0.0 ± 0.7%であった。正答数及び正答率ともに群間に大きな差は認められなかった。

4) 反跳性不眠

治療期（単盲検）の sSL、sTST 及び sWASO（睡眠日誌）で投与終了後の反跳性不眠の発現について評価した。sSL のベースラインからの変化量（平均値±SD、以下同様）は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg でそれぞれ-9.6 ± 29.1、-11.1 ± 24.4、-8.3 ± 17.0 及び-4.4 ± 32.8 分であった（総括報告書 Table 15.3-43～46）。sSL の変化量が 5 分超であった被験者の割合は、プラセボ、2.5、5 及び

10 mg 群でそれぞれ 17.8、15.9、9.1 及び 30.2%であった。sTST のベースラインからの変化量は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 26.5 ± 51.1、20.5 ± 60.3、13.0 ± 33.0 及び 14.6 ± 53.6 分であった。sTST の変化量が-5 分未満であった被験者の割合は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 17.8、36.4、22.7 及び 32.6%であった。sWASO のベースラインからの変化量は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-16.8 ± 36.1、-15.3 ± 34.7、-10.0 ± 25.0 及び-5.3 ± 35.8 分であった。sWASO の変化量が 5 分超であった被験者の割合は、プラセボ、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 26.7、18.2、13.6 及び 27.9%であった。いずれの評価項目でも、群間に大きな差は認められなかった。また、反跳性不眠に関連する有害事象は認められなかった。

5） 離脱症状

BWSQ で離脱症状の発現について評価した。治療期（単盲検）のベースラインからの BWSQ のスコア変化量（平均値）は、いずれの項目も全ての群で小さく、群間に大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-47）。ベースラインと比較して治療期（単盲検）に BWSQ スコアが増加した質問項目（No.1～20）の数が 3 項目以上であった被験者はプラセボ群の 1 例のみであった（総括報告書 Table 15.3-48）。離脱症状に関連する有害事象は認められなかった。

6） 依存性

治験責任医師又は治験分担医師に判定された依存性調査表で依存性形成への影響を評価した。治療期（2 週時及び終了時）の評価で「非常に」、「かなり」又は「少し」と判定された被験者は、ほとんどの項目で各群 1 例のみであり、群間に大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-49）。いずれかの群で 2 例以上となった項目は、項目 8（段々、前程きかなくなったようですか）のみであり、プラセボ群 2 例が「少し」と判定された。また、「非常に」と判定された被験者は認められず、「かなり」と判定された被験者は項目 8 の 10 mg 群 1 例のみであった。なお、依存性に関連する有害事象は認められなかった。

7） 自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。観察期（単盲検）及び治療期（1 週時、2 週時及び終了時）のいずれの評価時点においても、自殺念慮及び自殺行動に異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-50）。また、自殺に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.6.14.3 結論

日本人不眠障害患者を対象に本剤 2.5、5 及び 10 mg を就寝前にそれぞれ 1 日 1 回 2 週間経口投与した際に主要評価項目である sSL（睡眠日誌）は用量増加に応じて短縮し、10 mg 群ではプラセボ群と比較して有意差が認められた。また、全ての本剤群で臨床的に問題となる安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.15　不眠障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（301 試験）

資料番号 5.3.5.1-3

2.7.6.15.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示す。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（301 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS142-301
治験実施医療機関	68 施設
治験実施期間	2022 年 8 月 30 日～2023 年 12 月 5 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第Ⅲ相
治験の目的	日本人不眠障害患者を対象に、TS-142（以下、本剤）5 又は 10 mg を二重盲検下で 1 日 1 回 2 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する。投与 2 週後の睡眠日誌による sSL のベースラインからの変化量を主要評価指標とし、また投与 2 週後の睡眠日誌による sSE のベースラインからの変化量を重要な副次評価指標とし、プラセボに対する本剤の優越性を検証する。
治験方法	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て実施した。各群の割付比は 1：1：1 とした。 2 週間の観察期ではプラセボを投与した。2 週間の治療期（二重盲検）では、本剤 5、10 mg 又はプラセボを投与し、1 週間の治療期（単盲検）ではプラセボを投与した。治験薬は、1 日 1 回 1 錠、就寝前（就床時刻 5 分前を目安）に経口投与した。 治験デザインを図 2.7.6.15-1 に示す。
被験者数	計画時：合計 540 例（各群 180 例）（同意取得時に 65 歳以上の割合は 2 割以上） 解析時： FAS：589 例 安全性解析対象集団：589 例
主要な組入れ基準	主な選択基準 ・ 同意取得時の年齢が 18 歳以上の日本人男女 ・ DSM-5 の診断基準で不眠障害に該当する患者 ・ 来院 1 及び 3 の ISI のスコアがいずれも 15 以上の患者 ・ 来院 1 前の 2 週間、以下の状態がいずれも持続していると訴える患者 ・ 睡眠潜時が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・ 中途覚醒時間が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・ 日常の就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下である患者 ・ 日常の就床時刻が 21:00～1:00 である患者 ・ 来院 3 前 7 日間（来院 3 前夜を起点）の睡眠日誌で以下の基準を全て満たし、不眠症状が継続している患者 ・ 睡眠日誌の全項目を入力した日が 6 日以上 ・ sSL が 30 分以上の日が 4 日以上 ・ sTST が 6.5 時間未満の日が 4 日以上 ・ 就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下の日が 4 日以上 ・ 就床時刻が 21:00～1:00 の日が 4 日以上

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（301 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>主な除外基準
· DSM-5 の診断基準で睡眠－覚醒障害群のうち不眠障害以外のいずれかの疾患に該当する患者
· 来院 1 の日本語版 STOP-Bang テストのスコアが 5 点以上の患者
· 来院 3 の ISI のスコアが、来院 1 より 6 以上改善した患者
· 疼痛、掻痒、ほてり、夜間頻尿（1 晩 3 回を超える）、心疾患、気管支喘息、胃食道逆流症、内分泌疾患、周期性四肢運動障害などの医学上の問題によって睡眠が困難な患者
· 睡眠に影響を及ぼす行為（日中の睡眠並びに就床後のスマートフォンの使用やテレビの視聴など）を日常的に行っている患者
· 来院 1 前の 4 週間以内に旅行などの理由で 3 時間以上の時差を経験した、又は治験期間中に海外渡航の予定がある患者
· 来院 1 前の 4 週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った、若しくは治験期間中にその予定がある患者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="2">被験薬</td><td>TS-142 錠 5 mg</td><td>5 mg</td><td rowspan="3">白色～微黄色の素錠</td><td rowspan="3">[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>TS-142 錠プラセボ</td><td>-</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>· 観察期（単盲検）及び治療期（単盲検）：TS-142 錠プラセボ 1 錠を 1 日 1 回、就寝前（就床時刻 5 分前を目安）に経口投与した。
· 治療期（二重盲検）：TS-142 錠 5、10 mg 又はプラセボのいずれか 1 錠を 1 日 1 回、就寝前（就床時刻 5 分前を目安）に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>観察期：14 日間（単盲検）
治療期：21 日間（二重盲検：14 日間、単盲検：7 日間）</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1.　有効性
主要評価項目
· 睡眠日誌による sSL（評価指標：投与 2 週後のベースラインからの変化量）
重要な副次評価項目
· 睡眠日誌による sSE
副次評価項目
· 睡眠日誌による sTST、sWASO、sNAW
· LSEQ
· ISI
· CGI-I
· CGI-S
· SDS
· SF-12（アキュート版）
· FSS
· 夜間排尿回数</td></tr>
</table>

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（301 試験）（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準（続き）	2.　安全性 ・　有害事象／副作用、体重、バイタルサイン（体温、診察室血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・　日本語版 KSS ・　DSST ・　治療期（単盲検）の睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO ・　BWSQ ・　C-SSRS 3.　薬物動態 ・　血漿中未変化体濃度 ・　血漿中 M3 濃度
解析手法	1.　有効性 FAS を主要な解析対象集団とし、以下の集計・解析を行った。 ・　主要評価項目及び重要な副次評価項目 治療期（二重盲検）の睡眠日誌による sSL 及び sSE（1 週間ごとの平均値）の値及び変化量について、薬剤群別に基本統計量を算出した。また、変化量にベースラインを共変量、薬剤群、時点、薬剤群と時点の交互作用を固定効果とした MMRM を適用して群間比較を行い、変化量及びプラセボ群との群間差の信頼区間を算出した。 ・　副次評価項目 副次評価項目の集計・解析に関しては、統計解析計画書に記載した。 2.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ・　有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ・　体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査、日本語版 KSS、DSST 及び C-SSRS 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。 ・　睡眠日誌及び BWSQ 薬剤群別に基本統計量を算出した。また、事前に規定した範囲を超える変動について薬剤群別に頻度集計を行った。 ・　「持ち越し効果」、「依存性」、「退薬症候」、「反跳性不眠」及び「自殺念慮及び自殺企図」関連の有害事象・副作用について、薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。 3.　薬物動態 本治験のみでの集計・解析は行わなかった。なお、本治験の薬物動態解析対象集団及び他の治験の薬物動態解析対象集団を併合して、別途、母集団薬物動態解析を行うこととした。 4.　有意水準及び信頼係数 有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）とした。また、信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。

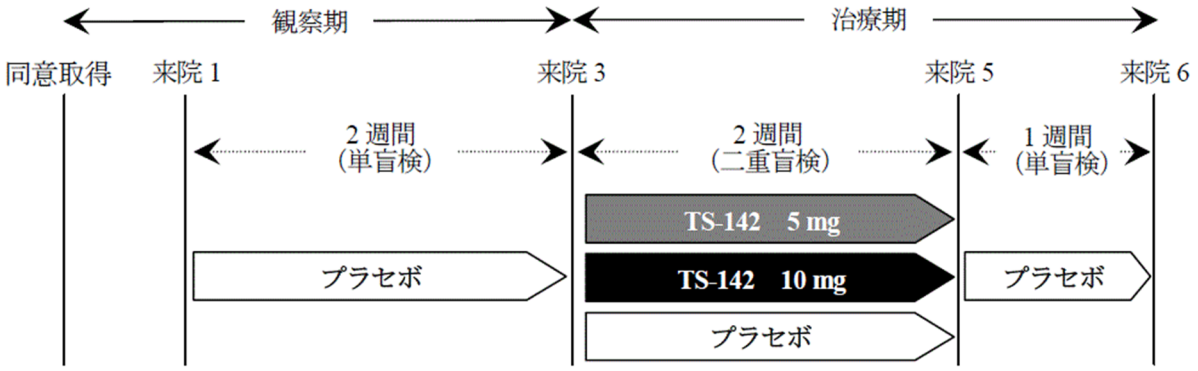


図 2.7.6.15-1　治験デザイン（301 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.15.2　結果の要約

2.7.6.15.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.15-2 に示す。

同意を取得した 1145 例中 590 例は、いずれかの群に無作為に割り付けられ（プラセボ群：197 例、5 mg 群：196 例、10 mg 群：197 例）、そのうち 583 例（プラセボ群：193 例、5 mg 群：195 例、10 mg 群：195 例）が治験を完了した。中止例は 7 例（プラセボ群：4 例、5 mg 群：1 例、10 mg 群：2 例）であり、そのうち 1 例（プラセボ群）は治験薬が投与されなかった。

割付例 590 例のうち、「用法・用量違反（治験薬未服薬）」の 1 例を解析対象から除外し、589 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。また割付例 590 例のうち 18 例を除外し、572 例を PPS とした。PPS からの除外理由は、「併用治療違反」が 8 例、「用法・用量違反」が 5 例、「選択・除外基準違反」が 4 例、「被験者管理違反」が 2 例であった。なお、「用法・用量違反」及び「選択・除外基準違反」の各 1 例は同一被験者であった。

表 2.7.6.15-2　被験者の内訳（301 試験）

群	プラセボ	5 mg	10 mg	合計
割付け例数	**197**	**196**	**197**	**590**
治験完了例数	193 (98.0)	195 (99.5)	195 (99.0)	583 (98.8)
治験中止例数	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	7 (1.2)
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

表 2.7.6.15-2　被験者の内訳（301 試験）（続き）

群	プラセボ	5 mg	10 mg	合計
FAS／安全性解析対象集団	196 (99.5)	196 (100.0)	197 (100.0)	589 (99.8)
除外例数	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
除外理由				
用法・用量違反	1			1
PPS	191 (97.0)	188 (95.9)	193 (98.0)	572 (96.9)
除外例数	6 (3.0)	8 (4.1)	4 (2.0)	18 (3.1)
除外理由				
選択・除外基準違反	2	2		4
用法・用量違反	3	1	1	5
併用治療違反	2	5	1	8
被験者管理違反			2	2

例 (%)
（引用元：総括報告書 表 10-2、11-1、Table 15.2-2、表 12-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景（FAS）を表 2.7.6.15-3 に示す。

589 例の年齢（平均値、以下同様）は 53.4 歳、65 歳以上は 21.9%、男女の割合は男性 45.7%及び女性 54.3%、体重は 60.66 kg、罹病期間（中央値）は 4.00 年であった。FAS のベースライン時の sSL は 58.2 分、sSE は 73.49%であった。群間で大きな差異が認められた項目はなかった。

また、治験薬の服薬率はほとんどの被験者が 80%以上であり、80%未満であった被験者は、プラセボ群 3 例及び 5 mg 群 1 例であった（総括報告書 表 11-4）。

表 2.7.6.15-3　被験者背景（FAS）（301 試験）

群	プラセボ	5 mg	10 mg	合計
解析対象例数（例）	**196**	**196**	**197**	**589**
年齢（歳）	53.4 ± 12.8	54.0 ± 13.1	52.9 ± 12.8	53.4 ± 12.8
非高齢者（18-64 歳）	152 (77.6)	154 (78.6)	154 (78.2)	460 (78.1)
高齢者（65 歳以上）	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）［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)
FIRST（総スコア）	25.0 ± 6.2	24.2 ± 6.0	24.5 ± 6.7	24.6 ± 6.3
sSL（分）	58.9 ± 28.8	57.0 ± 26.4	58.6 ± 28.0	58.2 ± 27.7
sSE（%）	72.98 ± 11.09	74.19 ± 9.18	73.30 ± 9.77	73.49 ± 10.04
sTST（分）	325.1 ± 49.5	332.9 ± 41.0	328.4 ± 42.6	328.8 ± 44.5
sWASO（分）	62.9 ± 40.0	60.0 ± 34.5	62.4 ± 36.4	61.8 ± 37.0
ISI（総スコア）	18.9 ± 2.7	18.8 ± 2.6	19.3 ± 2.9	19.0 ± 2.7

平均値±SD 又は例数（%）
（引用元：総括報告書 表 11-2、表 11-3）

2.7.6.15.2.2　有効性の結果

(1)　主要評価項目：睡眠日誌による sSL

睡眠日誌による sSL を表 2.7.6.15-4 に示す。

ベースラインの sSL（平均値）は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 58.9、57.0 及び 58.6 分であった。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、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-8.6、-19.2 及び-18.7 分であった。2 週時の sSL のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-10.6 及び-10.1 分であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められ（いずれも $p<0.001$）、プラセボに対する 5 及び 10 mg の優越性が検証された。

2 週時のレスポンダー（sSL がベースラインから 20 分以上改善）の割合は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 20.9、32.1 及び 38.1%であった（総括報告書 表 11-9）。2 週時の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 及び 10 mg 群でそれぞれ 11.2（2.6, 19.9）及び 17.2（8.3, 26.0）%であり、いずれの群も 95%信頼区間が 0 を含まなかった。

表 2.7.6.15-4　睡眠日誌による sSL（FAS）（301 試験）

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

単位：分
検定：ベースラインを共変量、薬剤群、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果とした MMRM（共分散構造：UN）、* : $p<0.05$
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-5、表 11-6）

(2)　重要な副次評価項目：睡眠日誌による sSE

睡眠日誌による sSE を表 2.7.6.15-5 に示す。

ベースラインの sSE（平均値）は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 72.98、74.19 及び 73.30%であった。2 週時の sSE 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、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 4.13、7.55 及び 7.07%であった。2 週時の sSE のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 3.41 及び 2.94%であり、いずれの群も有意な改善が認められ（いずれも $p<0.001$）、プラセボに対する 5 及び 10 mg の優越性が検証された。

2 週時のレスポンダー（sSE がベースラインから 10%以上改善）の割合は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 17.9、31.1 及び 30.5%であった（総括報告書 表 11-14）。2 週時の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 及び 10 mg 群でそれぞれ 13.3（4.9, 21.7）及び 12.6（4.2, 21.0）%であり、いずれの群も 95%信頼区間が 0 を含まなかった。

表 2.7.6.15-5　睡眠日誌による sSE（FAS）（301 試験）

評価時期	群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
			平均値±SD	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	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 *

単位：%
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た MMRM（共分散構造：UN）、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-10、表 11-11）

(3)　副次評価項目

1)　睡眠日誌による sTST、sWASO 及び sNAW

睡眠日誌による sTST、sWASO 及び sNAW を表 2.7.6.15-6、表 2.7.6.15-7 及び表 2.7.6.15-8 に示す。

2 週時の sTST のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差（点推定値、以下同様）は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 14.1 及び 10.6 分であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（p=0.001 及び p=0.009）（総括報告書 表 11-16）。2 週時のレスポンダー（sTST がベースラインから 30 分以上改善）の割合は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 36.7、46.9 及び 53.3%であった（総括報告書 表 11-17）。2 週時の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 及び 10 mg 群でそれぞれ 10.2（0.5, 19.9）及び 16.6（6.9, 26.3）%であり、いずれの群も 95%信頼区間が 0 を含まなかった。

2 週時の sWASO のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-6.3 及び-4.1 分であり、5 mg 群ではプラセボ群に対して有意な改善が認められた（p=0.014）（総括報告書 表 11-19）。

2 週時の sNAW のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.1 及び-0.3 回であり、10 mg 群ではプラセボ群に対して有意な改善が認められた（p=0.001）（総括報告書 表 11-21）。

表 2.7.6.15-6 睡眠日誌による sTST（FAS）（301 試験）

評価時期	群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
			平均値±SD	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	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 *

単位：分
検定：ベースラインを共変量、薬剤群、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果とした MMRM（共分散構造：UN）、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-15、表 11-16）

表 2.7.6.15-7 睡眠日誌による sWASO（FAS）（301 試験）

評価時期	群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
			平均値±SD	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	62.9 ± 40.0	-	-	-
	5 mg	196	60.0 ± 34.5	-	-	-
	10 mg	197	62.4 ± 36.4	-	-	-
1 週時	プラセボ	196	57.8 ± 41.3	-4.8 (-8.1, -1.6)	-	-
	5 mg	196	48.6 ± 31.8	-11.8 (-15.1, -8.5)	-7.0 (-11.6, -2.4)	p=0.003 *
	10 mg	197	51.3 ± 37.2	-10.9 (-14.2, -7.7)	-6.1 (-10.7, -1.5)	p=0.010 *
2 週時	プラセボ	194	53.1 ± 39.3	-9.9 (-13.4, -6.3)	-	-
	5 mg	196	44.3 ± 31.8	-16.2 (-19.8, -12.6)	-6.3 (-11.4, -1.3)	p=0.014 *
	10 mg	197	48.3 ± 39.4	-14.0 (-17.5, -10.4)	-4.1 (-9.2, 0.9)	p=0.109

単位：分
検定：ベースラインを共変量、薬剤群、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果とした MMRM（共分散構造：UN）、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-18、表 11-19）

表 2.7.6.15-8 睡眠日誌による sNAW（FAS）（301 試験）

評価時期	群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
			平均値±SD	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	1.7 ± 0.9	-	-	-
	5 mg	196	1.7 ± 0.8	-	-	-
	10 mg	197	1.8 ± 1.2	-	-	-
1 週時	プラセボ	196	1.7 ± 0.9	0.0 (-0.2, 0.1)	-	-
	5 mg	196	1.6 ± 1.2	-0.2 (-0.3, 0.0)	-0.1 (-0.3, 0.0)	p=0.163
	10 mg	197	1.5 ± 1.0	-0.3 (-0.4, -0.2)	-0.3 (-0.4, -0.1)	p=0.001 *
2 週時	プラセボ	194	1.6 ± 0.9	-0.1 (-0.2, 0.0)	-	-
	5 mg	196	1.5 ± 0.9	-0.2 (-0.3, -0.1)	-0.1 (-0.3, 0.0)	p=0.051
	10 mg	197	1.4 ± 1.0	-0.3 (-0.5, -0.2)	-0.3 (-0.4, -0.1)	p=0.001 *

単位：回
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た MMRM（共分散構造：UN）、* : p＜0.05
点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-20、表 11-21）

2） LSEQ

LSEQ 評価の 4 つのカテゴリー（GTS：寝つき、QOS：睡眠の質、AFS：目覚め方、BFW：目覚めたときの気分）について評価した。

2 週時の GTS のベースラインからの変化量について、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 及び 10 mg 群でそれぞれ-7.1（-10.1, -4.2）及び-8.4（-11.4, -5.5）mm であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（いずれも p＜0.001）（総括報告書 表 11-23）。

2 週時の QOS のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-7.2（-9.9, -4.4）及び-5.9（-8.7, -3.2）mm であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（いずれも p＜0.001）（総括報告書 表 11-23）。

2 週時の AFS のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-1.5（-4.4, 1.3）及び-1.6（-4.5, 1.2）mm であった（総括報告書 表 11-23）。

2 週時の BFW のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-5.3（-7.7, -2.8）及び-4.3（-6.8, -1.8）mm であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（p＜0.001 及び p=0.001）（総括報告書 表 11-23）。

3） ISI

2 週時の ISI（総スコア）のベースラインからの変化量について、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 及び 10 mg 群でそれぞれ-2.4（-3.4, -1.5）及び-1.7（-2.6, -0.8）であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（いずれも p＜0.001）（総括報告書 表 11-25）。

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について、本剤群とプラセボ群との差は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-1.6（-2.2, -1.1）及び-1.2（-1.8, -0.6）であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（いずれも p＜0.001）。

4） CGI-I

2 週時の CGI-I のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.4（-0.6, -0.3）及び-0.3（-0.5, -0.2）であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（いずれも p＜0.001）（総括報告書 表 11-28）。

5） CGI-S

2 週時の CGI-S のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.4（-0.6, -0.2）及び-0.3（-0.5, -0.1）であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（いずれも p＜0.001）（総括報告書 表 11-30）。

6） SDS

2 週時の SDS（合計）のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-1.9（-2.9, -0.8）及び-1.5（-2.5, -0.4）であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（p＜0.001 及び p=0.005）（総括報告書 表 11-32）。

7） SF-12（アキュート版）

2 週時の SF-12（NBS）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本剤群とプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、身体機能は 5 mg 群 0.54（-0.95, 2.04）及び 10 mg 群 0.66（-0.83, 2.15）（以下同順）、日常役割機能（身体）は 2.24（0.79, 3.69）及び 1.67（0.23, 3.11）、体の痛みは 0.52（-1.11, 2.15）及び 0.30（-1.33, 1.92）、全体的健康感は 1.80（0.47, 3.13）及び 0.93（-0.40, 2.26）、活力は 1.25（-0.05, 2.55）及び 0.69（-0.60, 1.99）、社会生活機能は 0.63（-0.71, 1.96）及び 1.28（-0.05, 2.61）、日常役割機能（精神）は 2.31（0.96, 3.65）及び 1.90（0.57, 3.24）、心の健康は 0.87（-0.40, 2.14）及び 0.79（-0.47, 2.05）であった（総括報告書 表 11-34）。日常役割機能（身体）はプラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群でいずれも有意に改善し（p=0.002 及び p=0.023）、日常役割機能（精神）もプラセボ群に対して 5 及び 10 mg 群でいずれも有意に改善した（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）。

8） FSS

2 週時の FSS（合計）のベースラインからの変化量について、本剤とプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、5 及び 10 mg 群でいずれも-0.5（-2.0, 1.0）であり、値としては改善を示した（総括報告書 表 11-36）。

9） 夜間排尿回数

2 週時の夜間排尿回数のベースラインからの変化量について、本剤とプラセボ群との差［点推定値（95%信頼区間）］は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 0.0（-0.1, 0.0）及び-0.1（-0.2, 0.0）回であり、10 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p=0.046）（総括報告書 表 11-38）。

(4) 部分集団の検討

1） 性別

性別の終了時の sSL のベースラインからの変化量（平均値±SD、以下同様）は、男性では、プラセボ群、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-8.9 ± 16.3、-13.4 ± 17.4 及び-14.2 ± 16.7 分、女性では、それぞれ-9.2 ± 22.1、-23.3 ± 30.8 及び-22.2 ± 28.0 分であり、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量が大きかった（総括報告書 Table 15.2-47）。終了時の sSE のベースラインからの変化量は、男性では、プラセボ群、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 3.94 ± 5.86、6.54 ± 9.43 及び 6.38 ± 7.51%、女性では、それぞれ 4.55 ± 8.52、8.17 ± 9.11 及び 7.62 ± 7.67%であり、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量が大きかった（総括報告書 Table 15.2-48）。

2） 年齢別

年齢別の終了時の sSL のベースラインからの変化量（平均値±SD、以下同様）は、65 歳未満では、プラセボ群、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-9.0 ± 17.3、-19.9 ± 26.1 及び-17.2 ± 23.9 分、65 歳以上では、それぞれ-9.1 ± 25.9、-13.7 ± 23.5 及び-25.2 ± 25.1 分であり、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量が大きかった（総括報告書 Table 15.2-47）。終了時の sSE のベースラインからの変化量は、65 歳未満では、プラセボ群、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 4.20 ± 7.24、7.36 ± 8.95 及び 6.58 ± 7.21%、65 歳以上では、それぞれ 4.45 ± 7.80、7.48 ± 10.51 及び 9.01 ± 8.71%であり、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量が大きかった（総括報告書 Table 15.2-48）。

3） BMI 別

BMI 別の終了時の sSL のベースラインからの変化量（平均値±SD、以下同様）は、BMI 25.0 未満では、プラセボ群、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-9.4 ± 19.4、-19.3 ± 27.0 及び-19.2 ± 26.2 分、BMI 25.0 以上では、それぞれ-7.8 ± 20.1、-16.7 ± 21.8 及び-18.1 ± 17.6 分であり、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量が大きかった（総括報告書

Table 15.2-47）。終了時の sSE のベースラインからの変化量は、BMI 25.0 未満では、プラセボ群、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 4.49 ± 7.21、7.73 ± 9.66 及び 6.73 ± 7.71%、BMI 25.0 以上では、それぞれ 3.52 ± 7.81、6.51 ± 8.19 及び 8.27 ± 7.23%であり、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して 5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量が大きかった（総括報告書 Table 15.2-48）。

2.7.6.15.2.3　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.15-9 に示す。

有害事象は、プラセボ群 196 例中 25 例（12.8%）、5 mg 群 196 例中 29 例（14.8%）及び 10 mg 群 197 例中 32 例（16.2%）に発現した。主な有害事象（いずれかの投与群で 3%以上に発現）は傾眠及び上咽頭炎であり、発現割合は、傾眠はプラセボ群 1.5%（3 例）、5 mg 群 3.1%（6 例）及び 10 mg 群 3.6%（7 例）、上咽頭炎はプラセボ群 1.5%（3 例）、5 mg 群 0.5%（1 例）及び 10 mg 群 3.0%（6 例）であった。有害事象の発現割合は各群で大きな差はなく、いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった（総括報告書 Table 15.3-5）。

副作用は、プラセボ群 196 例中 4 例（2.0%）、5 mg 群 196 例中 10 例（5.1%）、10 mg 群 197 例中 13 例（6.6%）に発現した。主な副作用（いずれかの投与群で 3%以上に発現）は傾眠であり、発現割合は、プラセボ群 1.0%（2 例）、5 mg 群 3.1%（6 例）及び 10 mg 群 3.6%（7 例）であった（総括報告書 表 12-5）。いずれの副作用も重症度は軽度又は中等度であった（総括報告書 Table 15.3-6）。

表 2.7.6.15-9　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
例数	**196**	**196**	**197**
発現例数	**25 (12.8)**	**29 (14.8)**	**32 (16.2)**
器官別大分類／基本語			
血液およびリンパ系障害 　貧血			1 (0.5) 1 (0.5)
心臓障害 　頻脈	1 (0.5) 1 (0.5)		
耳および迷路障害 　回転性めまい		1 (0.5) 1 (0.5)	
眼障害 　角膜障害		1 (0.5) 1 (0.5)	
胃腸障害 　虚血性大腸炎 　排便障害		1 (0.5) 1 (0.5)	1 (0.5) 1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態 　異常感 　注射部位疼痛 　倦怠感 　疼痛 　発熱 　血管穿刺部位疼痛	1 (0.5) 1 (0.5)	1 (0.5) 1 (0.5)	6 (3.0) 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5)

表 2.7.6.15-9 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
例数	**196**	**196**	**197**
発現例数	**25 (12.8)**	**29 (14.8)**	**32 (16.2)**
器官別大分類／基本語			
肝胆道系障害	1 (0.5)		
肝機能異常	1 (0.5)		
免疫系障害			1 (0.5)
季節性アレルギー			1 (0.5)
感染症および寄生虫症	6 (3.1)	4 (2.0)	9 (4.6)
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	3 (1.5)	1 (0.5)	6 (3.0)
歯周炎	1 (0.5)		
咽頭炎		1 (0.5)	
扁桃炎	1 (0.5)		1 (0.5)
気道感染		1 (0.5)	
ＣＯＶＩＤ－１９			1 (0.5)
臨床検査	6 (3.1)	9 (4.6)	7 (3.6)
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			2 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.0)
血中トリグリセリド増加	2 (1.0)	1 (0.5)	
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	2 (1.0)	
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)	1 (0.5)	
白血球数減少		1 (0.5)	
尿潜血陽性	1 (0.5)		1 (0.5)
尿中蛋白陽性			2 (1.0)
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)	
骨格系および結合組織障害	5 (2.6)	1 (0.5)	
関節痛	2 (1.0)		
背部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	
筋肉痛	2 (1.0)		
神経系障害	5 (2.6)	12 (6.1)	9 (4.6)
浮動性めまい		1 (0.5)	
頭痛	2 (1.0)	4 (2.0)	2 (1.0)
失神寸前の状態		1 (0.5)	
傾眠	3 (1.5)	6 (3.1)	7 (3.6)
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 (0.5)		1 (0.5)
咳嗽			1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)		

表 2.7.6.15-9 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
例数	196	196	197
発現例数	25 (12.8)	29 (14.8)	32 (16.2)
器官別大分類／基本語			
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：総括報告書 表 12-4）

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった（総括報告書 表 12-3）。なお、集計対象期間外となる観察期に重篤な有害事象 1 例（腸閉塞）が発現した。

(3) 他の重要な有害事象

治験薬の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 表 12-3、Table 15.3-9）。

(4) 注目すべき有害事象

1) 持ち越し効果

持ち越し効果に関連する有害事象はプラセボ群 3 例（1.5%）、5 mg 群 6 例（3.1%）、10 mg 群 8 例（4.1%）に認められ、認められた事象は傾眠（プラセボ群 3 例、5 mg 群 6 例、10 mg 群 7 例）及び異常感（10 mg 群 1 例）であった（総括報告書 Table 15.3-15）。持ち越し効果に関連する有害事象の重症度は全て軽度であり、プラセボ群及び 5 mg 群の各 1 例（いずれも傾眠）を除いて転帰は回復であった（総括報告書 Listing 16.2.7-1）。

2) 依存性

依存性に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-17）。

3) 退薬症候

治療期（単盲検）では退薬症候に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-19）。

4) 反跳性不眠

治療期（単盲検）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（総括報告書 Table 15.3-21）。

5） 自殺念慮及び自殺企図

自殺念慮及び自殺企図に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-23）。

(5) 臨床検査値

臨床検査に関連する有害事象はプラセボ群で 6 例（3.1%）、5 mg 群で 9 例（4.6%）及び 10 mg 群で 7 例（3.6%）認められた。重症度は、5 mg 群 1 例（白血球数減少）及び 10 mg 群 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）を除き、軽度であった（総括報告書 Table 15.3-5）。

また、臨床検査値データの計量値データ及び計数値データのいずれも臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-27、Table 15.3-28）。

(6) バイタルサイン、体重、標準 12 誘導心電図検査

バイタルサイン、体重及び標準 12 誘導心電図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 15.3-30～32）。

(7) その他の安全性に関連する他の観察項目

1） 日本語版 KSS

日本語版 KSS を用いて持ち越し効果を評価した。終了時のベースラインからの日本語版 KSS スコア変化量（平均値）は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.4、-0.7 及び-0.4 であり、群間に大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-33）。

2） DSST

DSST の正答数及び正答率で認知機能への影響を評価した。終了時のベースラインからの正答数変化量（平均値、以下同様）は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 3.4、2.9 及び 2.9 であった。終了時のベースラインからの正答率変化量は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 0.0、0.0 及び 0.3%であった。正答数及び正答率ともに群間に大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-34）。

3） 治療期（単盲検）の睡眠日誌による sSL、sSE、sTST 及び sWASO

治療期（単盲検）の睡眠日誌による sSL、sSE、sTST 及び sWASO について治療期（単盲検）の最初の 3 日間の平均値を用いて、投与終了後の反跳性不眠の発現について評価した。治療期（単盲検）の sSL のベースラインからの変化量（平均値、以下同様）は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-10.2、-9.0 及び-7.9 分であった。sSL の変化量が 5 分を超えて悪化した被験者の割合は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 18.1、15.9 及び 23.5%であった。治療期（単盲検）の sSE のベースラインからの変化量は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 4.67、4.42 及び 3.24%であった。sSE の変化量が 1%を超えて悪化した被験者の割合は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 22.3、22.6 及び 29.1%であった。治療期（単盲検）の sTST のベースラインからの変化量は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 23.7、21.8 及び 13.3 分であった。sTST の変化量が 5 分を超え

て悪化した被験者の割合は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 24.4、20.5 及び 32.7%であった。治療期（単盲検）の sWASO のベースラインからの変化量は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-10.6、-11.1 及び-8.2 分であった。sWASO の変化量が 5 分を超えて悪化した被験者の割合は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 21.2、20.0 及び 25.5%であった。いずれの評価項目でも、群間に大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-35～39）。

4） BWSQ

本剤投与終了後の離脱症状の有無を BWSQ の回答を用いて評価した。治療期（単盲検）の BWSQ のベースラインからの変化量は、各質問項目及び総スコアにおいて全ての群で小さく、群間で大きな差は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-40）。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数が 3 つ以上であった被験者の割合は、プラセボ、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 3.2、2.6 及び 4.2%であった（総括報告書 Table 15.3-41）。

5） C-SSRS

C-SSRS を用いて自殺傾向への影響を評価した。1 例で自殺行動を行ったと集計されたが、誤入力によるものであることが治験担当医師によって確認されており、いずれの投与群及び評価時点においても異常所見は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-42）。

2.7.6.15.3 結論

日本人不眠障害患者を対象に本剤 5 及び 10 mg を就寝前に 1 日 1 回 2 週間経口投与した際の主要評価項目及び重要な副次評価項目である 2 週時の睡眠日誌による sSL 及び sSE のベースラインからの変化量について、5 及び 10 mg でプラセボに対する優越性が検証された。また、本剤 5 及び 10 mg 群で安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.16　不眠障害患者を対象とした長期投与試験（302 試験）（中間解析）

資料番号 5.3.5.2-1

2.7.6.16.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（302 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS142-302
治験実施医療機関	計 57 施設
治験実施期間	2022 年 10 月 11 日～2024 年 1 月 15 日 （最初の被験者の同意取得日～治療期 1 の最終被験者の最終調査日） （治療期 1 を対象とした中間解析）
開発の相	第Ⅲ相
治験の目的	日本人不眠障害患者を対象に、TS-142（以下、本剤）の 5 又は 10 mg を非盲検下で 1 日 1 回長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。
治験方法	本治験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験として実施した。各群の割付比は 1：1 とした。 治験薬の投与期間は、26 週間投与例は治療期 1（非盲検）26 週間及び治療期（単盲検）1 週間の計 27 週間とし、52 週間投与例は治療期 1（非盲検）及び治療期 2（非盲検）の各 26 週間並びに治療期（単盲検）1 週間の計 53 週間とした。治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に治療期 2 への参加意思を来院 11 で確認し、治療期 1 から 2 への移行について文書による同意を得た。 治験デザインを図 2.7.6.16-1 に示す。
被験者数	計画時： ・　26 週間投与完了例として計 300 例（各群 150 例）（同意取得時に 65 歳以上の割合は 2 割以上） ・　52 週間投与完了例として計 100 例 解析時（26 週時）： 安全性解析対象集団：5 mg 群 184 例、10 mg 群 183 例 FAS：5 mg 群 184 例、10 mg 群 183 例
主な組入れ基準	主な選択基準 ・　同意取得時の年齢が 18 歳以上の日本人男女 ・　外来患者 ・　DSM-5 の診断基準で不眠障害に該当する患者 ・　来院 1 の ISI のスコアが 15 以上の患者* ・　来院 1 前の 2 週間、以下の状態のいずれかが持続していると訴える患者* ・　睡眠潜時が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・　中途覚醒時間が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・　日常の就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下である患者 ・　日常の就床時刻が 21:00～1:00 である患者 ・　来院 2 前 7 日間（来院 2 前夜を起点）の睡眠日誌で以下の基準を全て満たす患者 ・　睡眠日誌の全項目を入力した日が 6 日以上 ・　就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下の日が 3 日以上 ・　就床時刻が 21:00～1:00 の日が 3 日以上

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（302 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主な組入れ基準
（続き）</td><td>・ sSL が 30 分以上の日が 3 日以上又は sWASO が 30 分以上の日が 3 日以上*
*：TS142-301 試験の完了例で TS142-301 試験の来院 6 から本治験の来院 1 までの期間が 3 週間以内の患者については、TS142-301 試験に参加したことによる不眠症状への影響を考慮し、*は不問とした。</td></tr>
<tr><td></td><td>主な除外基準
TS142-301 試験に参加した患者も、いずれかの基準に該当する場合は本治験の対象から除外した。
・ DSM-5 の診断基準で睡眠－覚醒障害群のうち不眠障害以外のいずれかの疾患に該当する患者
・ 来院 1 の日本語版 STOP-Bang テストのスコアが 5 点以上の患者
・ 疼痛、掻痒、頻尿、喘息など、著しく睡眠を妨げる症状のある患者
・ うつ病又は不安障害以外の精神疾患を併存する患者
・ うつ病を併存している場合、来院 1 の日本版 BDI-Ⅱのスコアが 19 点を超える患者
・ 不安障害を併存している場合、来院 1 の BAI のスコアが 15 点を超える患者
・ 来院 1、2 の C-SSRS で自殺念慮、自殺企図を有する又は過去 5 年以内に既往のある患者
・ 睡眠に影響を及ぼす行為（日中の睡眠並びに就床後のスマートフォンの使用やテレビの視聴など）を日常的に行っている患者
・ 来院 1 前の 4 週間以内に旅行などの理由で 3 時間以上の時差を経験した、又は治験期間中に海外渡航の予定がある患者
・ 来院 1 前の 4 週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った又は治験期間中にその予定がある患者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="3">被験薬</td><td>TS-142 錠 2.5 mg</td><td>2.5 mg</td><td rowspan="5">白色～微黄色の素錠</td><td rowspan="3">[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 5 mg</td><td>5 mg</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">対照薬</td><td>TS-142 錠プラセボ（5.5 mm 径）</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠プラセボ（7 mm 径）</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>・ 治療期 1 及び 2（非盲検）：TS-142 錠 5 又は 10 mg のいずれか 1 錠を、1 日 1 回就寝前に経口投与した。ただし、中程度の CYP3A4 阻害薬との併用時は TS-142 錠 2.5 mg 1 錠に減量した。
・ 治療期（単盲検）：TS-142 錠プラセボ（7 mm 径）1 錠を、1 日 1 回就寝前に経口投与した。ただし、中程度の CYP3A4 阻害薬との併用時は TS-142 錠プラセボ（5.5 mm 径）1 錠とした。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>治療期 1（非盲検）：26 週間
治療期 2（非盲検）：26 週間（治療期 1 から 2 へ移行した被験者のみ）
治療期（単盲検）：1 週間</td></tr>
</table>

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（302 試験）（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準	1.　安全性 ·　有害事象／副作用、体重、バイタルサイン（体温、診察室血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ·　日本語版 KSS ·　DSST ·　治療期（単盲検）の睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO ·　BWSQ ·　依存性調査表 ·　C-SSRS 2.　有効性 ·　睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO、sNAW ·　LSEQ ·　ISI ·　CGI-I ·　CGI-S ·　SDS ·　SF-12（アキュート版） ·　FSS ·　夜間排尿回数 3.　薬物動態 ·　血漿中未変化体濃度 ·　血漿中 M3 濃度
解析手法	1.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ·　有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ·　体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査、日本語版 KSS、DSST、依存性調査表及び C-SSRS 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。 ·　睡眠日誌及び BWSQ 薬剤群別に基本統計量を算出した。また、事前に規定した範囲を超える変動について薬剤群別に頻度集計を行った。 ·　「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」及び「睡眠時随伴症」関連の有害事象・副作用について、薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。 2.　有効性 FAS を対象とし、以下の集計・解析を行った。 計量値データの値については薬剤群別に基本統計量を算出し、ベースラインからの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。また、有効性評価項目（sSL、sSE、sTST、sWASO）ごとに部分集団で集計及び解析を行った。 3.　薬物動態 本治験のみでの集計・解析は行わなかった。なお、本治験の薬物動態解析対象集団及び他の治験の薬物動態解析対象集団を併合して、別途、母集団薬物動態解析を行った。 4.　中間解析 本治験では、治療期 1 終了時［治療期 1 で完了する被験者は治療期（単盲検）及び追跡期の調査を含む］のデータカットオフ後に中間解析を実施した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（302 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	5.　有意水準及び信頼係数 検定を実施しなかった。また、信頼係数は特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。

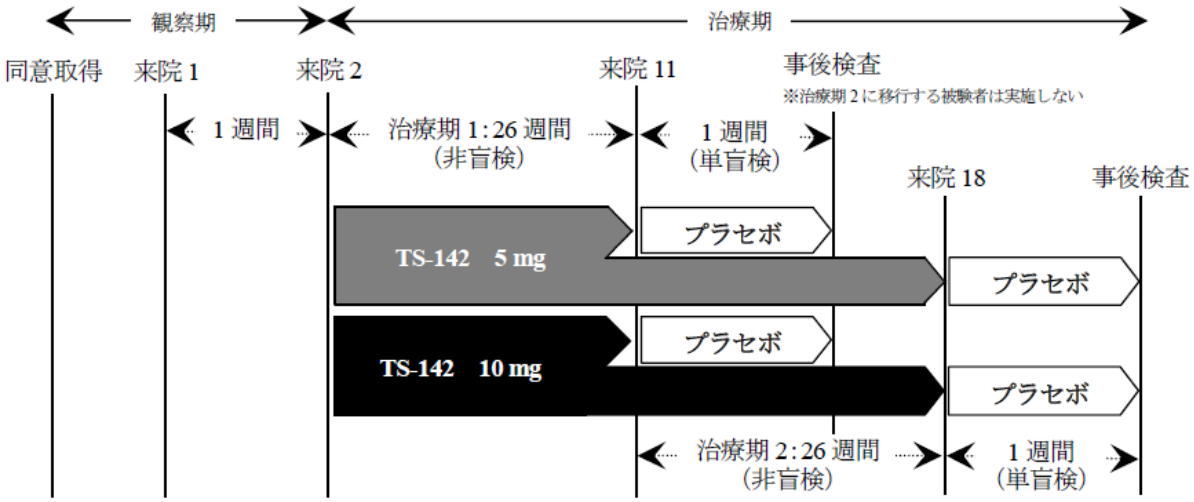


図 2.7.6.16-1　治験デザイン（302 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.16.2　結果の要約

2.7.6.16.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.16-2 に示す。

同意を取得した 401 例中 367 例は、いずれかの群に無作為に割り付けられ、その全例（5 mg 群：184 例、10 mg 群：183 例、以下同順）に治験薬が投与された。このうち 329 例（165 例、164 例）が治療期 1 又は単盲検の治験を完了し、38 例（各 19 例）が治験を中止した。妊娠により治験を中止した 5 mg 群の 3 例中、1 例は経過観察中であり、1 例は出産（出生児の状態は正常）、1 例は治験中止後に稽留流産となった。稽留流産は治験中止後に発現した事象であるが、医学的に重要な事象であることから重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係は関連なしと判定された（総括報告書 15.4.3）。

割付例 367 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.16-2　被験者の内訳（302 試験）

群	5 mg	10 mg	合計
割付け例数	**184**	**183**	**367**
治験完了例数	165 (89.7)	164 (89.6)	329 (89.6)
治験中止例数	19 (10.3)	19 (10.4)	38 (10.4)
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
FAS／安全性解析対象集団	184 (100.0)	183 (100.0)	367 (100.0)
除外例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例（%）
治験完了例数：治療期 2 に継続参加する被験者を含む
（引用元：総括報告書 表 10-2、11-1、12-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.16-3 に示す。

安全性解析対象集団 367 例の年齢（平均値、以下同様）は 55.8 歳、体重は 60.78 kg、罹病期間（中央値）は 4.50 年であった。65 歳以上は 33.0%、男女の割合は男性 45.0%及び女性 55.0%であった。ベースライン時の sSL は 59.2 分、sSE は 72.83%であった。群間で大きな差異が認められた項目はなかった。

治験薬の服薬率はほとんどの被験者が 80%以上であり、80%未満であった被験者は 5 及び 10 mg 群でそれぞれ 15 例（8.2%）及び 14 例（7.7%）であった（総括報告書 表 11-4）。

表 2.7.6.16-3　被験者背景（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（例）	**184**	**183**	**367**
年齢（歳） 非高齢者（18-64 歳） 高齢者（65 歳以上）	55.5 ± 13.5 123 (66.8) 61 (33.2)	56.0 ± 13.0 123 (67.2) 60 (32.8)	55.8 ± 13.2 246 (67.0) 121 (33.0)
性別 男性 女性	 79 (42.9) 105 (57.1)	 86 (47.0) 97 (53.0)	 165 (45.0) 202 (55.0)
体重（kg）	60.79 ± 13.05	60.77 ± 12.06	60.78 ± 12.55
BMI ＜25.0 25.0≦	22.76 ± 3.72 136 (73.9) 48 (26.1)	22.71 ± 3.49 137 (74.9) 46 (25.1)	22.74 ± 3.61 273 (74.4) 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
併存疾患の有無 なし あり	 121 (65.8) 63 (34.2)	 122 (66.7) 61 (33.3)	 243 (66.2) 124 (33.8)

表 2.7.6.16-3　被験者背景（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

群	5 mg	10 mg	合計
併存疾患の内訳（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（%）
（引用元：総括報告書 表 11-2、表 11-3）

2.7.6.16.2.2　有効性の結果

(1)　睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO 及び sNAW

睡眠日誌による sSL 及び sSE を表 2.7.6.16-4 及び表 2.7.6.16-5 に示す。

sSL の 26 週時のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）、以下同様］は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-31.2（-35.0, -27.4）及び-38.9（-44.1, -33.8）分であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した（総括報告書 Table 15.2-3a）。

sSE の 26 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 14.08（12.70, 15.45）及び 17.65（16.00, 19.30）%であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した（総括報告書 Table 15.2-4a）。

sTST の 26 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 60.7（52.9, 68.6）及び 80.4（72.2, 88.5）分であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した（総括報告書 Table 15.2-5a）。

sWASO の 26 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-34.3（-39.4, -29.2）及び-40.5（-46.1, -34.9）分であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した（総括報告書 Table 15.2-6a）。

sNAW の 26 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.6（-0.8, -0.5）及び-0.7（-0.8, -0.5）回であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した（総括報告書 Table 15.2-7a）。

表 2.7.6.16-4 睡眠日誌による 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 平均値（95%CI）
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)
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	21.6 ± 16.6	-38.9 (-44.1, -33.8)

単位：分
（引用元：総括報告書 表 11-5）

表 2.7.6.16-5 睡眠日誌による 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）
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)
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	87.32 ± 10.48	14.08 (12.70, 15.45)
	10 mg	163	89.73 ± 9.21	17.65 (16.00, 19.30)

単位：%
（引用元：総括報告書 表 11-6）

(2) LSEQ

LSEQ 評価の 4 つのカテゴリー（GTS：寝つき、QOS：睡眠の質、AFS：目覚め方、BFW：目覚めたときの気分）について評価した。

5 及び 10 mg 群の GTS［平均値（95%信頼区間）、以下同様］は、2 週時で 29.5（27.3, 31.8）及び 26.5（24.1, 28.9）mm、26 週時で 24.4（21.8, 26.9）及び 22.2（20.0, 24.5）mm であった（総括報告書 表 11-10）。

5 及び 10 mg 群の QOS は、2 週時で 31.0（28.9, 33.2）及び 27.5（25.2, 29.8）mm、26 週時で 27.4（25.0, 29.9）及び 26.4（24.0, 28.9）mm であった。

5 及び 10 mg 群の AFS は、2 週時で 38.4（36.1, 40.8）及び 42.2（39.5, 44.8）mm、26 週時で 32.0（29.1, 34.9）及び 34.8（31.9, 37.7）mm であった。

5 及び 10 mg 群の BFW は、2 週時で 35.0（32.7, 37.2）及び 35.2（33.1, 37.4）mm、26 週時で 29.9（27.3, 32.4）及び 30.5（28.0, 32.9）mm であった。

全ての評価時期で、いずれのカテゴリーでも 95%信頼区間の上限はいずれの群も 50 mm（変わらない）を下回り、改善した。治験薬服用開始前からの改善は 2 週時から認められ、26 週時まで持続した。

(3) ISI

ISI の総スコアについて､5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量[平均値(95%信頼区間)、以下同様]は、2 週時で-5.4（-6.1, -4.6）及び-7.0（-7.8, -6.2）、26 週時で-9.5（-10.4, -8.5）及び-9.8（-10.7, -8.9）であった（総括報告書 表 11-11）。

ISI の質問項目 4～7 の合計について、5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量は、2 週時で-3.3（-3.8, -2.8）及び-4.3（-4.8, -3.8）、26 週時で-5.6（-6.1, -5.0）及び-5.9（-6.4, -5.3）であった。

ISI の総スコア及び質問項目 4～7 の合計は、いずれの群でもベースラインからの改善が 2 週時から認められ、26 週時まで持続した。

(4) CGI-I

5 及び 10 mg 群の CGI-I［平均値（95%信頼区間）］は、1 週時で 2.8（2.7, 2.9）及び 2.5（2.4, 2.7）、26 週時で 2.2（2.1, 2.3）及び 1.9（1.8, 2.1）であった（総括報告書 表 11-12）。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 4（変わらない）を下回り、治療期開始時からの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。

(5) CGI-S

5 及び 10 mg 群の CGI-S のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は、1 週時で-0.7（-0.8, -0.5）及び-1.0（-1.2, -0.9）、26 週時で-1.3（-1.5, -1.1）及び-1.7（-1.9, -1.5）であった（総括報告書 表 11-13）。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。

(6) SDS

5 及び 10 mg 群の SDS（総スコア）のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は、2 週時で-3.3（-4.0, -2.5）及び-4.1（-5.0, -3.2）、26 週時で-6.2（-7.2, -5.1）及び-7.3（-8.5, -6.2）であった（総括報告書 表 11-14）。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 2 週時から認められ、26 週時まで持続した。

(7) SF-12（アキュート版）

SF-12（NBS）で両群とも全ての評価時期で改善傾向が認められた（総括報告書 表 11-15）。

(8) FSS

FSS（総スコア）で両群とも全ての評価時期で改善傾向が認められた（総括報告書 表 11-16）。

(9) 夜間排尿回数

夜間排尿回数で両群とも全ての評価時期で改善傾向が認められた（総括報告書 表 11-17）。

2.7.6.16.2.3 部分集団解析の結果

有効性評価項目（睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO）を対象に被験者背景項目別及び薬剤群別に基本統計量を算出した。性別ごと、年齢別、BMI 別、併存疾患の有無別及び精神疾患を有する被験者では、いずれの評価項目でも部分集団によらずベースラインからの改善傾向がいずれの群でも認められ、部分集団解析の結果は全体集団の結果と概ね同様であった。

また、中程度の CYP3A4 阻害薬を併用のため TS-142 2.5 mg に減量した被験者は、5 mg 群の 2 例のみであり、いずれの被験者も治療期開始時から終了時まで中程度の CYP3A4 阻害薬を併用し、治療期間を通して TS-142 2.5 mg を服用した。いずれの被験者も sSL 及び sSE は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（総括報告書 Listing 15.2-1a、Listing 15.2-10a）。

その他の部分集団では、被験者数が少ない集団や各群のベースラインの値に違いが認められる集団では十分な評価は難しいが、部分集団解析の結果は全体集団の結果と概ね同様であった（総括報告書 Table 15.2-17a、Table 15.2-18a、Table 15.2-19a、Table 15.2-20a）。

2.7.6.16.2.4 安全性の結果

(1) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.16-6 に示す。

有害事象は 5 mg 群 184 例中 77 例（41.8%）及び 10 mg 群 183 例中 87 例（47.5%）に認められ、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 5 mg 群 3 例及び 10 mg 群 2 例に認められ、5 mg 群では腸閉塞、腰部脊柱管狭窄症及び中咽頭癌、10 mg 群では痔核及び中枢神経系病変であった。高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された（総括報告書 Table 15.3-7a、Table 15.3-8a）。主な有害事象（いずれかの群で 5%以上に発現）は傾眠、上咽頭炎及び頭痛であり、発現割合は、傾眠は 5 mg 群 4.9%（9 例）及び 10 mg 群 12.0%（22 例）、上咽頭炎は 5 mg 群 8.7%（16 例）及び 10 mg 群 4.9%（9 例）、頭痛は 5 mg 群 6.0%（11 例）及び 10 mg 群 2.2%（4 例）であった。

副作用は 5 mg 群 184 例中 17 例（9.2%）及び 10 mg 群 183 例中 32 例（17.5%）に認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった（総括報告書 Table 15.3-8a）。主な副作用（いずれか

の群で 5%以上に発現）は傾眠であり、発現割合は 5 mg 群 3.8%（7 例）及び 10 mg 群 11.5%（21 例）であった（総括報告書 表 12-5）。

表 2.7.6.16-6　有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

群	5 mg	10 mg
例数	184	183
発現例数	77 (41.8)	87 (47.5)
器官別大分類／基本語		
心臓障害		2 (1.1)
期外収縮		1 (0.5)
動悸		1 (0.5)
耳および迷路障害		2 (1.1)
回転性めまい		2 (1.1)
眼障害	3 (1.6)	3 (1.6)
眼瞼炎	1 (0.5)	
白内障		1 (0.5)
ドライアイ		1 (0.5)
眼脂	1 (0.5)	
眼瞼下垂	1 (0.5)	
緑内障		1 (0.5)
胃腸障害	9 (4.9)	10 (5.5)
腹痛	2 (1.1)	2 (1.1)
上腹部痛	1 (0.5)	
口角口唇炎	1 (0.5)	
便秘		2 (1.1)
齲歯	3 (1.6)	1 (0.5)
下痢	1 (0.5)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患		1 (0.5)
痔核		1 (0.5)
腸閉塞	1 (0.5)	
悪心	1 (0.5)	1 (0.5)
口内炎	2 (1.1)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)	
軟便	1 (0.5)	
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.7)	12 (6.6)
悪寒		1 (0.5)
異常感		1 (0.5)
倦怠感	4 (2.2)	3 (1.6)
発熱	1 (0.5)	1 (0.5)
口渇		2 (1.1)
ワクチン接種部位疼痛		5 (2.7)
肝胆道系障害		1 (0.5)
肝機能異常		1 (0.5)

表 2.7.6.16-6　有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

群	5 mg	10 mg
例数	**184**	**183**
発現例数	**77 (41.8)**	**87 (47.5)**
器官別大分類／基本語		
免疫系障害	2 (1.1)	2 (1.1)
季節性アレルギー	2 (1.1)	1 (0.5)
節足動物刺傷アレルギー		1 (0.5)
感染症および寄生虫症	30 (16.3)	29 (15.8)
気管支炎	2 (1.1)	
膀胱炎	2 (1.1)	5 (2.7)
胃腸炎		1 (0.5)
帯状疱疹		1 (0.5)
麦粒腫	1 (0.5)	
インフルエンザ	2 (1.1)	1 (0.5)
上咽頭炎	16 (8.7)	9 (4.9)
外耳炎		1 (0.5)
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)
副鼻腔炎	2 (1.1)	
扁桃炎	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	1 (0.5)	2 (1.1)
コロナウイルス感染	1 (0.5)	2 (1.1)
咽喉頭炎		1 (0.5)
ウイルス性腸炎	1 (0.5)	
細菌性外陰腟炎	1 (0.5)	1 (0.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.6)	6 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	11 (6.0)	10 (5.5)
節足動物刺傷	1 (0.5)	
足骨折	1 (0.5)	
免疫反応	7 (3.8)	1 (0.5)
挫傷	1 (0.5)	6 (3.3)
皮膚裂傷		1 (0.5)
下肢骨折		1 (0.5)
皮膚創傷		1 (0.5)
半月板損傷	1 (0.5)	
臨床検査	13 (7.1)	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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.1)	1 (0.5)
血中尿酸増加	3 (1.6)	1 (0.5)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	
心電図ＱＴ延長	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)
体重増加	1 (0.5)	
白血球数減少	2 (1.1)	
白血球数増加	1 (0.5)	
尿中蛋白陽性	1 (0.5)	
尿潜血		1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	
高尿酸血症	1 (0.5)	

表 2.7.6.16-6 有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

群	5 mg	10 mg
例数	**184**	**183**
発現例数	**77 (41.8)**	**87 (47.5)**
器官別大分類／基本語		
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.6)	9 (4.9)
関節痛	1 (0.5)	
関節炎		1 (0.5)
背部痛		2 (1.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	
筋痙縮	1 (0.5)	
筋力低下		1 (0.5)
筋肉痛		1 (0.5)
関節周囲炎		1 (0.5)
関節リウマチ		1 (0.5)
腱鞘炎		1 (0.5)
弾発指		2 (1.1)
椎間板突出		1 (0.5)
筋骨格硬直		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）	2 (1.1)	
中咽頭癌	1 (0.5)	
子宮平滑筋腫	1 (0.5)	
神経系障害	22 (12.0)	30 (16.4)
意識変容状態	1 (0.5)	
浮動性めまい	1 (0.5)	2 (1.1)
頭部不快感	1 (0.5)	
頭痛	11 (6.0)	4 (2.2)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	
睡眠時麻痺	2 (1.1)	1 (0.5)
傾眠	9 (4.9)	22 (12.0)
振戦	1 (0.5)	
中枢神経系病変		1 (0.5)
味覚障害	1 (0.5)	
精神障害	5 (2.7)	11 (6.0)
異常な夢		1 (0.5)
うつ病	1 (0.5)	
入眠時幻覚	1 (0.5)	2 (1.1)
悪夢	2 (1.1)	6 (3.3)
心的外傷後ストレス障害		1 (0.5)
睡眠の質低下	1 (0.5)	
爆発頭部症候群		1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.5)	
腎機能障害	1 (0.5)	
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	
月経困難症	1 (0.5)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.6)	5 (2.7)
喘息		1 (0.5)
咳嗽	2 (1.1)	2 (1.1)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群		1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.16-6　有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

群	5 mg	10 mg
例数	184	183
発現例数	77 (41.8)	87 (47.5)
器官別大分類／基本語		
皮膚および皮下組織障害	6 (3.3)	2 (1.1)
ざ瘡	3 (1.6)	
接触皮膚炎		1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.5)
発疹	1 (0.5)	
蕁麻疹	1 (0.5)	
色素沈着障害	1 (0.5)	
血管障害	2 (1.1)	
高血圧	1 (0.5)	
内出血	1 (0.5)	

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 表 12-4）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 5 mg 群 3 例（1.6%）及び 10 mg 群 2 例（1.1%）に認められ、5 mg 群では腸閉塞、腰部脊柱管狭窄症及び中咽頭癌、10 mg 群では痔核及び中枢神経系病変であった（総括報告書 表 12-6）。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判定され、重症度は高度であった（総括報告書 Table 15.3-16a、Listing 15.4.2-2a）。また、集計対象期間外である治験中止後に発現した重篤な有害事象として稽留流産が 5 mg 群で 1 例認められ、治験薬との因果関係は関連なしと判定された（総括報告書 15.4.3）。

(3)　他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 mg 群 2 例（1.1%）及び 10 mg 群 4 例（2.2%）に認められ、5 mg 群では腰部脊柱管狭窄症及び中咽頭癌、10 mg 群では動悸、回転性めまい、悪心、倦怠感及び中枢神経系病変であった（総括報告書 Table 15.3-11a）。10 mg 群の動悸、回転性めまい、悪心及び倦怠感は治験薬との因果関係は関連ありと判定された（総括報告書 Table 15.3-12a）。

(4)　注目すべき有害事象

1)　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 5 mg 群 9 例（4.9%）及び 10 mg 群 23 例（12.6%）に認められ、5 mg 群で傾眠 9 例（4.9%）、10 mg 群で傾眠 22 例（12.0%）及び異常感 1 例（0.5%）であった（総括報告書 Table 15.3-17a）。このうち 5 mg 群 2 例及び 10 mg 群 1 例の傾眠は治験薬との因果関係は関連なしと判定され、持ち越し効果に関連する副作用は 5 mg 群 7 例（3.8%）及び 10 mg 群 22 例（12.0%）に認められた（総括報告書 Table 15.3-18a）。持ち越し効果に関連する有害事象の重症度は、10 mg 群の中等度 1 例（傾眠）を除き軽度であった（総括報告書 Table 15.3-7a）。持ち越し効果に関連する有害事象及び副作用は 1 週未満での発現が最も多く、1 週未

満での持ち越し効果に関連する有害事象の発現例数は 5 mg 群 4 例（2.2%）、10 mg 群 17 例（9.3%）であった（総括報告書 Table 15.3-19a、Table 15.3-20a）。

2） 依存性に関連する有害事象

依存性に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-21a、Table 15.3-22a）。

3） 退薬症候に関連する有害事象

治療期 1（単盲検）では退薬症候に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-23a、Table 15.3-24a）。

4） 反跳性不眠に関連する有害事象

治療期 1（単盲検）では反跳性不眠に関する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-25a、Table 15.3-26a）。

5） ナルコレプシー様症状に関連する有害事象

ナルコレプシー様症状に関連する有害事象は、5 mg 群 1 例（0.5%）及び 10 mg 群 2 例（1.1%）に認められ、いずれも入眠時幻覚であった（総括報告書 Table 15.3-27a）。このうち 10 mg 群の 1 例は治験薬との因果関係は関連なしと判定され、5 及び 10 mg 群の各 1 例（0.5%）は副作用と判定された（総括報告書 Table 15.3-28a）。ナルコレプシー様症状に関連する有害事象の重症度はいずれも軽度であった。いずれの事象も 2 週時までに発現した（総括報告書 Table 15.3-29a、Table 15.3-30a）。なお、MedDRA/J 高位語のナルコレプシーおよび関連症状に該当する基本語の睡眠時麻痺は 5 mg 群 2 例（1.1%）及び 10 mg 群の 1 例（0.5%）に認められた。重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は関連ありと判定された（総括報告書 Listing 16.2.7-1a）。

6） 自殺念慮及び自殺企図に関連する有害事象

自殺念慮及び自殺企図に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-31a、Table 15.3-32a）。

7） 睡眠時随伴症に関連する有害事象

睡眠時随伴症に関連する有害事象は、5 mg 群 2 例（1.1%）及び 10 mg 群 8 例（4.4%）に認められ、悪夢（5 mg 群 2 例、10 mg 群 6 例）、異常な夢（10 mg 群 1 例）及び爆発頭部症候群（10 mg 群 1 例）であった（総括報告書 Table 15.3-35a）。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は関連ありと判定された（総括報告書 Table 15.3-36a）。睡眠時随伴症に関連する有害事象は、1 週未満での発現が多い傾向にあった（総括報告書 Table 15.3-37a、Table 15.3-38a）。

(5) 臨床検査値

臨床検査に関連する有害事象は 5 mg 群 13 例（7.1%）及び 10 mg 群 7 例（3.8%）に認められたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった（総括報告書 Table 15.3-7a）。計量値及び計数値データのいずれも臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-41a、Table 15.3-42a、Table 15.3-43a、Figure 15.3-1a）。

(6) バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重に臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-44a、Figure 15.3-2a）。

(7) 標準 12 誘導心電図検査

標準 12 誘導心電図検査で 5 及び 10 mg 群の各 1 例に異常変動が認められたが、いずれも臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-45a、Table 15.3-46a）。

(8) 重要なその他の安全性パラメータ

1） 持ち越し効果

日本語版 KSS を用いて持ち越し効果を評価した。26 週時のスコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-1.8 ± 2.3 及び-1.7 ± 2.1 であり、ベースラインからの変化量は小さかった（総括報告書 Table 15.3-47a）。

2） 認知機能

DSST の正答数及び正答率で認知機能への影響を評価した。26 週時の DSST 正答数のベースラインからの変化量は-4.5～0.7 の範囲で増減し、5 及び 10 mg 群で変わらなかった。26 週時の正答率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 15.3-48a）。

3） 反跳性不眠

睡眠日誌による sSL、sSE、sTST 及び sWASO について治療期 1（単盲検）の最初の 3 日間の平均値を用いて、投与終了後の反跳性不眠の発現について評価した。いずれの評価項目でも治療期 1（単盲検）のベースラインからの変化量（平均値）に悪化は認められなかった。また、閾値を超えて悪化した被験者の割合は小さかった（総括報告書 12.5.5 項、Table 15.3-49a、Table 15.3-50a、Table 15.3-51a、Table 15.3-52a、Table 15.3-53a）。

4） 離脱症状

BWSQ で離脱症状の発現について評価した。治療期 1（単盲検）の BWSQ のベースラインからの変化量は、各質問項目及び総スコアにおいて小さかった。ベースラインと比較して、治療期 1（単盲検）の点数が増加した質問項目（No.1～20）の数が 3 以上であった被験者の割合は小さかった（総括報告書 Table 15.3-54a、Table 15.3-55a）。

5） 依存性調査

依存性調査表で依存性形成への影響を評価した。依存性調査表で「少し」と判定された被験者はわずかに認められたが、全ての評価時期で「非常に」又は「かなり」と判定された被験者は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-56a）。

6） 自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。26 週時に自殺念慮が 5 mg 群 1 例に認められた。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。自殺行動はいずれの評価時期でも認められなかった（総括報告書 Table 15.3-57a）。

2.7.6.16.3 結論

日本人不眠障害患者を対象に、TS-142 5 及び 10 mg を就寝前に 1 日 1 回長期経口投与した際の安全性に大きな問題は認められなかった。また、sSL 及び sSE 等で評価した不眠症状や ISI 及び SDS 等で評価した日中の機能はベースラインからの改善が認められ、その効果は持続した。

2.7.6.17　不眠障害患者を対象とした長期投与試験（302 試験）

資料番号 5.3.5.2-2

2.7.6.17.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（302 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS142-302
治験実施医療機関	計 57 施設
治験実施期間	2022 年 10 月 11 日～2024 年 3 月 7 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第Ⅲ相
治験の目的	日本人不眠障害患者を対象に、TS-142（以下、本剤）の 5 又は 10 mg を非盲検下で 1 日 1 回長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。
治験方法	本治験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験として実施した。各群の割付比は 1：1 とした。 治験薬の投与期間は、26 週間投与例は治療期 1（非盲検）26 週間及び治療期（単盲検）1 週間の計 27 週間とし、52 週間投与例は治療期 1（非盲検）及び治療期 2（非盲検）の各 26 週間並びに治療期（単盲検）1 週間の計 53 週間とした。治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に治療期 2 への参加意思を来院 11 で確認し、治療期 1 から 2 への移行について文書による同意を得た。 治験デザインを図 2.7.6.17-1 に示す。
被験者数	計画時： ・　26 週間投与完了例として計 300 例（各群 150 例）（同意取得時に 65 歳以上の割合は 2 割以上） ・　52 週間投与完了例として計 100 例 解析時： 安全性解析対象集団：5 mg 群 184 例、10 mg 群 183 例 FAS：5 mg 群 184 例、10 mg 群 183 例
主な組入れ基準	主な選択基準 ・　同意取得時の年齢が 18 歳以上の日本人男女 ・　外来患者 ・　DSM-5 の診断基準で不眠障害に該当する患者 ・　来院 1 の ISI のスコアが 15 以上の患者* ・　来院 1 前の 2 週間、以下の状態のいずれかが持続していると訴える患者* ・　睡眠潜時が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・　中途覚醒時間が 30 分以上の日が 1 週間に 3 日以上 ・　日常の就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下である患者 ・　日常の就床時刻が 21:00～1:00 である患者 ・　来院 2 前 7 日間（来院 2 前夜を起点）の睡眠日誌で以下の基準を全て満たす患者 ・　睡眠日誌の全項目を入力した日が 6 日以上 ・　就床時間が 6.5 時間以上 9 時間以下の日が 3 日以上 ・　就床時刻が 21:00～1:00 の日が 3 日以上

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（302 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主な組入れ基準
（続き）</td><td>・　sSL が 30 分以上の日が 3 日以上又は sWASO が 30 分以上の日が 3 日以上*
*：TS142-301 試験の完了例で TS142-301 試験の来院 6 から本治験の来院 1 までの期間が 3 週間以内の患者については、TS142-301 試験に参加したことによる不眠症状への影響を考慮し、*は不問とした。</td></tr>
<tr><td></td><td>主な除外基準
TS142-301 試験に参加した患者も、いずれかの基準に該当する場合は本治験の対象から除外した。
・　DSM-5 の診断基準で睡眠－覚醒障害群のうち不眠障害以外のいずれかの疾患に該当する患者
・　来院 1 の日本語版 STOP-Bang テストのスコアが 5 点以上の患者
・　疼痛、掻痒、頻尿、喘息など、著しく睡眠を妨げる症状のある患者
・　うつ病又は不安障害以外の精神疾患を併存する患者
・　うつ病を併存している場合、来院 1 の日本版 BDI-Ⅱのスコアが 19 点を超える患者
・　不安障害を併存している場合、来院 1 の BAI のスコアが 15 点を超える患者
・　来院 1、2 の C-SSRS で自殺念慮、自殺企図を有する又は過去 5 年以内に既往のある患者
・　睡眠に影響を及ぼす行為（日中の睡眠並びに就床後のスマートフォンの使用やテレビの視聴など）を日常的に行っている患者
・　来院 1 前の 4 週間以内に旅行などの理由で 3 時間以上の時差を経験した、又は治験期間中に海外渡航の予定がある患者
・　来院 1 前の 4 週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った又は治験期間中にその予定がある患者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中のボルノレキサント含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="3">被験薬</td><td>TS-142 錠 2.5 mg</td><td>2.5 mg</td><td rowspan="5">白色～微黄色の素錠</td><td rowspan="3">[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 5 mg</td><td>5 mg</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠 10 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">対照薬</td><td>TS-142 錠プラセボ（5.5 mm 径）</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-142 錠プラセボ（7 mm 径）</td><td>-</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>・　治療期 1 及び 2（非盲検）：TS-142 錠 5 又は 10 mg のいずれか 1 錠を、1 日 1 回就寝前に経口投与した。ただし、中程度の CYP3A4 阻害薬との併用時は TS-142 錠 2.5 mg 1 錠に減量した。
・　治療期（単盲検）：TS-142 錠プラセボ（7 mm 径）1 錠を、1 日 1 回就寝前に経口投与した。ただし、中程度の CYP3A4 阻害薬との併用時は TS-142 錠プラセボ（5.5 mm 径）1 錠とした。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>治療期 1（非盲検）：26 週間
治療期 2（非盲検）：26 週間（治療期 1 から 2 へ移行した被験者のみ）
治療期（単盲検）：1 週間</td></tr>
</table>

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（302 試験）（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準	1.　安全性 ·　有害事象／副作用、体重、バイタルサイン（体温、診察室血圧、脈拍数）、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ·　日本語版 KSS ·　DSST ·　治療期（単盲検）の睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO ·　BWSQ ·　依存性調査表 ·　C-SSRS 2.　有効性 ·　睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO、sNAW ·　LSEQ ·　ISI ·　CGI-I ·　CGI-S ·　SDS ·　SF-12（アキュート版） ·　FSS ·　夜間排尿回数 3.　薬物動態 ·　血漿中未変化体濃度 ·　血漿中 M3 濃度
解析手法	1.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ·　有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ·　体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査、臨床検査、日本語版 KSS、DSST、依存性調査表及び C-SSRS 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計又は頻度集計を行った。 ·　睡眠日誌及び BWSQ 薬剤群別に基本統計量を算出した。また、事前に規定した範囲を超える変動について薬剤群別に頻度集計を行った。 ·　「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」及び「睡眠時随伴症」関連の有害事象・副作用について、薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。 2.　有効性 FAS を対象とし、以下の集計・解析を行った。 計量値データの値については薬剤群別に基本統計量を算出し、ベースラインからの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。また、有効性評価項目（sSL、sSE、sTST、sWASO）ごとに部分集団で集計及び解析を行った。 3.　薬物動態 本治験のみでの集計・解析は行わなかった。なお、本治験の薬物動態解析対象集団及び他の治験の薬物動態解析対象集団を併合して、別途、母集団薬物動態解析を行った。 4.　中間解析 本治験では、治療期 1 終了時［治療期 1 で完了する被験者は治療期（単盲検）及び追跡期の調査を含む］のデータカットオフ後に中間解析を実施した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（302 試験）（続き）

項目	内容
解析手法（続き）	5.　有意水準及び信頼係数 検定を実施しなかった。また、信頼係数は特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。

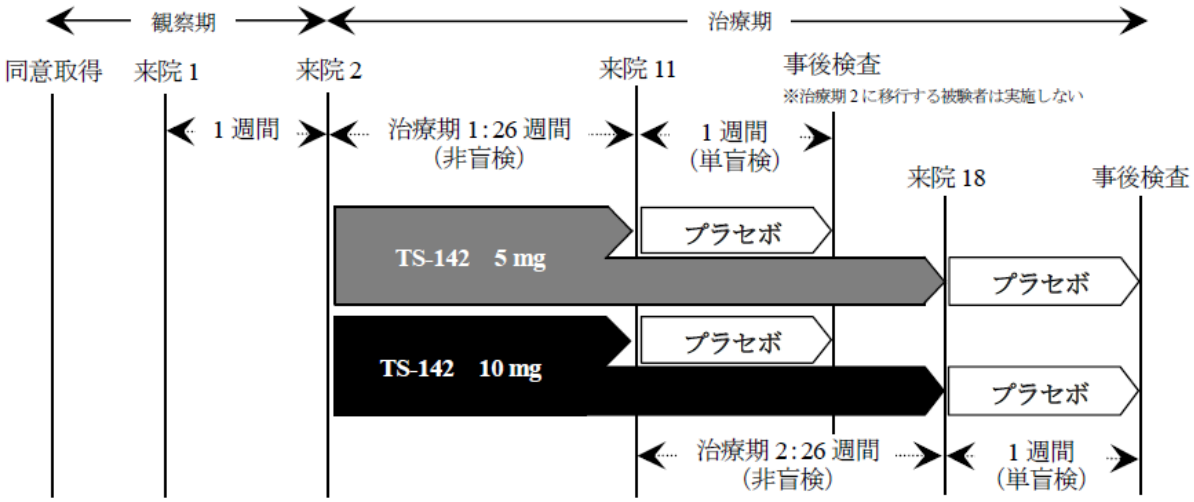


図 2.7.6.17-1　治験デザイン（302 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.17.2　結果の要約

2.7.6.17.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.17-2 に示す。

同意を取得した 401 例中 367 例は、いずれかの群に無作為に割り付けられ、その全例（5 mg 群：184 例、10 mg 群：183 例、以下同順）に治験薬が投与された。このうち 329 例（165 例、164 例）が治療期 1 を完了し、そのうち治療期 2 に移行した被験者は 131 例（63 例、68 例）であった（総括報告書 Table 15.1-2a、Table 15.1-2-2b）。治験を中止したのは 46 例（24 例、22 例）であった。妊娠により治験を中止した 5 mg 群の 3 例中 2 例は出産（出生児の状態は正常）、1 例は治験中止後に稽留流産となった。稽留流産は治験中止後に発現した事象であるが、医学的に重要な事象であることから重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係は関連なしと判定された（総括報告書 15.4.3）。

割付例 367 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.17-2　被験者の内訳（302 試験）

群	5 mg	10 mg	合計
割付け例数	**184**	**183**	**367**
治験完了例数	160 (87.0)	161 (88.0)	321 (87.5)
治験中止例数	24 (13.0)	22 (12.0)	46 (12.5)
治験実施計画書違反	2	1	3
有害事象	5	4	9
被験者による申し出	9	10	19
妊娠	3		3
その他	5	7	12
FAS／安全性解析対象集団	184 (100.0)	183 (100.0)	367 (100.0)
除外例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例（%）
（引用元：総括報告書 表 10-2、11-1、12-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.17-3 に示す。

安全性解析対象集団 367 例の年齢（平均値、以下同様）は 55.8 歳、体重は 60.78 kg、罹病期間（中央値）は 4.50 年であった。65 歳以上は 33.0%、男女の割合は男性 45.0%及び女性 55.0%であった。ベースライン時の sSL は 59.2 分、sSE は 72.83%であった。群間で大きな差異が認められた項目はなかった。

治験薬の服薬率はほとんどの被験者が 80%以上であり、80%未満であった被験者は 5 及び 10 mg 群でそれぞれ 17 例（9.2%）及び 16 例（8.7%）であった（総括報告書 表 11-4）。

表 2.7.6.17-3　被験者背景（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（例）	**184**	**183**	**367**
年齢（歳） 非高齢者（18-64 歳） 高齢者（65 歳以上）	55.5 ± 13.5 123 (66.8) 61 (33.2)	56.0 ± 13.0 123 (67.2) 60 (32.8)	55.8 ± 13.2 246 (67.0) 121 (33.0)
性別 男性 女性	 79 (42.9) 105 (57.1)	 86 (47.0) 97 (53.0)	 165 (45.0) 202 (55.0)
体重（kg）	60.79 ± 13.05	60.77 ± 12.06	60.78 ± 12.55
BMI ＜25.0 25.0≦	22.76 ± 3.72 136 (73.9) 48 (26.1)	22.71 ± 3.49 137 (74.9) 46 (25.1)	22.74 ± 3.61 273 (74.4) 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
併存疾患の有無 なし あり	 121 (65.8) 63 (34.2)	 122 (66.7) 61 (33.3)	 243 (66.2) 124 (33.8)

表 2.7.6.17-3　被験者背景（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

群	5 mg	10 mg	合計
併存疾患の内訳（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（%）
（引用元：総括報告書 表 11-2、表 11-3）

2.7.6.17.2.2　有効性の結果

(1)　睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO 及び sNAW

睡眠日誌による sSL 及び sSE を表 2.7.6.17-4 及び表 2.7.6.17-5 に示す。

sSL の 26 週時のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）、以下同様］は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-31.2（-35.0, -27.4）及び-38.9（-44.1, -33.7）分であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。52 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-31.8（-38.0, -25.7）及び-44.0（-52.2, -35.8）分であった。いずれの群も 26 週時以降の全ての評価時期でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 52 週時まで持続した（総括報告書 表 11-5）。

sSE の 26 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 14.07（12.69, 15.44）及び 17.63（15.99, 19.28）%であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。52 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 15.56（13.43, 17.69）及び 20.40（17.72, 23.08）%であった。いずれの群も 26 週時以降の全ての評価時期でも 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインからの改善が 52 週時まで持続した（総括報告書 表 11-6）。

sTST の 26 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 60.5（52.7, 68.4）及び 80.3（72.1, 88.4）分であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。52 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 73.8（61.3, 86.4）及び 93.0（78.6, 107.3）分であった。いずれの群も 26 週時以降の全ての評価時期でも 95%信頼区間の下限が 0 を上回り、ベースラインからの改善が 52 週時まで持続した（総括報告書 表 11-7）。

sWASO の 26 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-34.3（-39.4, -29.1）及び-40.4（-46.0, -34.9）分であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。52 週時のベース

ラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-38.8（-45.7, -32.0）及び-48.8（-56.4, -41.3）分であった。いずれの群も 26 週時以降の全ての評価時期でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 52 週時まで持続した（総括報告書 表 11-8）。

sNAW の 26 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.6（-0.8, -0.5）及び-0.7（-0.9, -0.5）回であった。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。52 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-0.4（-0.7, -0.1）及び-0.6（-0.9, -0.4）回であった。いずれの群も 26 週時以降の全ての評価時期でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 52 週時まで持続した（総括報告書 表 11-9）。

表 2.7.6.17-4 睡眠日誌による 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 平均値（95%CI）
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)
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)
34 週時	5 mg	61	24.2 ± 13.5	-30.4 (-35.9, -25.0)
	10 mg	68	20.5 ± 12.9	-43.6 (-51.7, -35.6)
46 週時	5 mg	60	23.3 ± 13.1	-31.4 (-37.5, -25.3)
	10 mg	66	20.5 ± 13.1	-44.4 (-52.6, -36.1)
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）

表 2.7.6.17-5　睡眠日誌による 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）
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)
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)
34 週時	5 mg	61	87.51 ± 8.01	14.15 (12.22, 16.09)
	10 mg	68	88.95 ± 8.72	19.82 (17.11, 22.53)
46 週時	5 mg	60	88.64 ± 5.85	15.38 (13.21, 17.55)
	10 mg	66	89.59 ± 8.17	20.71 (18.00, 23.43)
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）

(2)　LSEQ

LSEQ 評価の 4 つのカテゴリー（GTS：寝つき、QOS：睡眠の質、AFS：目覚め方、BFW：目覚めたときの気分）について評価した。

5 及び 10 mg 群の GTS［平均値（95%信頼区間）、以下同様］は、2 週時で 29.5（27.3, 31.8）及び 26.5（24.1, 28.9）mm、26 週時で 24.4（21.8, 26.9）及び 22.2（20.0, 24.5）mm、52 週時で 24.7（20.3, 29.1）及び 23.8（19.9, 27.6）mm であった（総括報告書 表 11-10）。

5 及び 10 mg 群の QOS は、2 週時で 31.0（28.9, 33.2）及び 27.5（25.2, 29.8）mm、26 週時で 27.4（25.0, 29.9）及び 26.4（24.0, 28.9）mm、52 週時で 27.3（23.2, 31.4）及び 27.7（23.5, 31.9）mm であった。

5 及び 10 mg 群の AFS は、2 週時で 38.4（36.1, 40.8）及び 42.2（39.5, 44.8）mm、26 週時で 32.0（29.1, 34.9）及び 34.8（31.9, 37.7）mm、52 週時で 30.4（25.8, 35.0）及び 34.5（29.6, 39.4）mm であった。

5 及び 10 mg 群の BFW は、2 週時で 35.0（32.7, 37.2）及び 35.2（33.1, 37.4）mm、26 週時で 29.9（27.3, 32.4）及び 30.5（28.0, 32.9）mm、52 週時で 29.3（25.1, 33.4）及び 29.1（25.2, 32.9）mm であった。

全ての評価時期で、いずれのカテゴリーでも 95%信頼区間の上限はいずれの群も 50 mm（変わらない）を下回り、改善した。治験薬服用開始前からの改善は 2 週時から認められ、52 週時まで持続した。

(3) ISI

ISI の総スコアについて、5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量[平均値(95%信頼区間)、以下同様]は、2 週時で-5.4（-6.1, -4.6）及び-7.0（-7.8, -6.2）、26 週時で-9.5（-10.4, -8.5）及び-9.8（-10.7, -8.9）、52 週時で-9.1（-10.5, -7.7）及び-10.7（-11.9, -9.4）であった（総括報告書 表 11-11）。

ISI の質問項目 4～7 の合計について、5 及び 10 mg 群のベースラインからの変化量は、2 週時で-3.3（-3.8, -2.8）及び-4.3（-4.8, -3.8）、26 週時で-5.6（-6.1, -5.0）及び-5.9（-6.4, -5.3）、52 週時で-5.4（-6.2, -4.6）及び-6.1（-6.9, -5.4）であった。

ISI の総スコア及び質問項目 4～7 の合計は、いずれの群でもベースラインからの改善が 2 週時から認められ、52 週時まで持続した。

(4) CGI-I

5 及び 10 mg 群の CGI-I［平均値（95%信頼区間）、以下同様］は、1 週時で 2.8（2.7, 2.9）及び 2.5（2.4, 2.7）、26 週時で 2.2（2.1, 2.3）及び 1.9（1.8, 2.1）であった（総括報告書 表 11-12）。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 4（変わらない）を下回り、治療期開始時からの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。

52 週時の CGI-I は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 2.2（2.0, 2.4）及び 1.9（1.8, 2.1）であった。いずれの群も 26 週時以降の全ての評価時期でも 95%信頼区間の上限が 4（変わらない）を下回り、治療期開始時からの改善が 52 週時まで持続した。

(5) CGI-S

5 及び 10 mg 群の CGI-S のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）、以下同様］は、1 週時で-0.7（-0.8, -0.5）及び-1.0（-1.2, -0.9）、26 週時で-1.3（-1.5, -1.1）及び-1.7（-1.9, -1.5）であった（総括報告書 表 11-13）。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 1 週時から認められ、26 週時まで持続した。

52 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-1.2（-1.5, -0.9）及び-1.6（-1.9, -1.3）であった。いずれの群も 26 週時以降の全ての評価時期でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 52 週時まで持続した。

(6) SDS

5 及び 10 mg 群の SDS（総スコア）のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）、以下同様]は、2 週時で-3.3（-4.0, -2.5）及び-4.1（-5.0, -3.2）、26 週時で-6.2（-7.2, -5.1）及び-7.3（-8.5, -6.2）であった（総括報告書 表 11-14）。いずれの群も全ての評価時期で 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 2 週時から認められ、26 週時まで持続した。

52 週時のベースラインからの変化量は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ-6.6（-8.5, -4.6）及び-8.1（-10.3, -5.9）であった。いずれの群も 26 週時以降の全ての評価時期でも 95%信頼区間の上限が 0 を下回り、ベースラインからの改善が 52 週時まで持続した。

(7) SF-12（アキュート版）

SF-12（NBS）で両群とも全ての評価時期で改善傾向が認められた（総括報告書 表 11-15）。

(8) FSS

FSS（総スコア）で両群とも全ての評価時期で改善傾向が認められた（総括報告書 表 11-16）。

(9) 夜間排尿回数

夜間排尿回数は、26 週時までの全ての評価時期では両群とも、26 週以降 52 週時までは 10 mg 群でベースラインからの改善傾向が認められた（総括報告書 表 11-17）。

2.7.6.17.2.3 部分集団解析の結果

有効性評価項目（睡眠日誌による sSL、sSE、sTST、sWASO）を対象に被験者背景項目別及び薬剤群別に基本統計量を算出した。性別ごと、年齢別、BMI 別、併存疾患の有無別及び精神疾患を有する被験者では、いずれの評価項目でも部分集団によらずベースラインからの改善傾向がいずれの群でも認められ、部分集団解析の結果は全体集団の結果と概ね同様であった。

また、中程度の CYP3A4 阻害薬を併用のため TS-142 2.5 mg に減量した被験者は、5 mg 群の 2 例のみであり、いずれの被験者も治療期開始時から終了時まで中程度の CYP3A4 阻害薬を併用し、治療期間を通して TS-142 2.5 mg を服用した。いずれの被験者も sSL 及び sSE は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（総括報告書 Listing 15.2-1b、Listing 15.2-10b）。

その他の部分集団では、被験者数が少ない集団や各群のベースラインの値に違いが認められる集団では十分な評価は難しいが、部分集団解析の結果は全体集団の結果と概ね同様であった（総括報告書 Table 15.2-17b、Table 15.2-18b、Table 15.2-19b、Table 15.2-20b）。

2.7.6.17.2.4 安全性の結果

(1) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.17-6 に示す。

有害事象は 5 mg 群 184 例中 93 例（50.5%）及び 10 mg 群 183 例中 95 例（51.9%）に認められ、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 5 mg 群 4 例及び 10 mg 群 2 例に認められ、5 mg 群では腸閉塞、足関節部骨折、腰部脊柱管狭窄症及び中咽頭癌、10 mg 群では痔核及び中枢神経系病変であった。高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された（総括報告書 Table 15.3-7b、Table 15.3-8b）。主な有害事象（いずれかの群で 5%以上に発現）は上咽頭炎、傾眠及び頭痛であり、発現割合は、上咽頭炎は 5 mg 群 10.9%（20 例）及び 10 mg 群 8.2%（15 例）、傾眠は 5 mg 群 5.4%（10 例）及び 10 mg 群 12.0%（22 例）、頭痛は 5 mg 群 6.0%（11 例）及び 10 mg 群 2.2%（4 例）であった。

副作用は 5 mg 群 184 例中 19 例（10.3%）及び 10 mg 群 183 例中 33 例（18.0%）に認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった（総括報告書 Table 15.3-8b）。主な副作用（いずれかの群で 5%以上に発現）は傾眠であり、発現割合は 5 mg 群 3.8%（7 例）及び 10 mg 群 11.5%（21 例）であった（総括報告書 表 12-5）。

表 2.7.6.17-6 有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）

群	5 mg	10 mg
例数	184	183
発現例数	93 (50.5)	95 (51.9)
器官別大分類／基本語		
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	
貧血	1 (0.5)	
心臓障害	3 (1.6)	2 (1.1)
心房細動	1 (0.5)	
徐脈	1 (0.5)	
期外収縮		1 (0.5)
動悸		1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (0.5)	
耳および迷路障害		2 (1.1)
回転性めまい		2 (1.1)
眼障害	4 (2.2)	3 (1.6)
眼精疲労	1 (0.5)	
眼瞼炎	1 (0.5)	
白内障		1 (0.5)
ドライアイ		1 (0.5)
眼脂	1 (0.5)	
眼瞼下垂	1 (0.5)	
緑内障		1 (0.5)
胃腸障害	12 (6.5)	11 (6.0)
腹部不快感	1 (0.5)	
腹痛	2 (1.1)	2 (1.1)
上腹部痛	1 (0.5)	
口角口唇炎	1 (0.5)	
口唇炎	1 (0.5)	
便秘		2 (1.1)
齲歯	4 (2.2)	1 (0.5)
下痢	1 (0.5)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患		1 (0.5)
痔核		1 (0.5)
腸閉塞	1 (0.5)	
悪心	1 (0.5)	1 (0.5)
口内炎	2 (1.1)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)	
大腸ポリープ		1 (0.5)
軟便	1 (0.5)	
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.8)	14 (7.7)
悪寒		1 (0.5)
異常感		1 (0.5)
倦怠感	5 (2.7)	3 (1.6)
発熱	2 (1.1)	3 (1.6)
口渇		2 (1.1)
ワクチン接種部位疼痛		5 (2.7)

表 2.7.6.17-6　有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

群	5 mg	10 mg
例数	**184**	**183**
発現例数	**93 (50.5)**	**95 (51.9)**
器官別大分類／基本語		
肝胆道系障害		1 (0.5)
肝機能異常		1 (0.5)
免疫系障害	2 (1.1)	2 (1.1)
季節性アレルギー	2 (1.1)	1 (0.5)
節足動物刺傷アレルギー		1 (0.5)
感染症および寄生虫症	38 (20.7)	40 (21.9)
気管支炎	2 (1.1)	1 (0.5)
膀胱炎	2 (1.1)	5 (2.7)
胃腸炎		1 (0.5)
帯状疱疹		2 (1.1)
麦粒腫	1 (0.5)	
インフルエンザ	5 (2.7)	1 (0.5)
上咽頭炎	20 (10.9)	15 (8.2)
外耳炎		1 (0.5)
咽頭炎	2 (1.1)	1 (0.5)
副鼻腔炎	3 (1.6)	
扁桃炎	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	2 (1.1)	2 (1.1)
コロナウイルス感染	1 (0.5)	5 (2.7)
咽喉頭炎		1 (0.5)
ウイルス性腸炎	1 (0.5)	
細菌性外陰腟炎	1 (0.5)	1 (0.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (2.2)	8 (4.4)
傷害、中毒および処置合併症	13 (7.1)	12 (6.6)
足関節部骨折	1 (0.5)	
節足動物刺傷	1 (0.5)	
足骨折	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫反応	8 (4.3)	1 (0.5)
挫傷	1 (0.5)	6 (3.3)
皮膚裂傷		1 (0.5)
下肢骨折		1 (0.5)
皮膚創傷		1 (0.5)
半月板損傷	1 (0.5)	
低圧症		1 (0.5)
臨床検査	18 (9.8)	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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	2 (1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.6)	2 (1.1)
血中尿酸増加	3 (1.6)	1 (0.5)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.1)	1 (0.5)
心電図ＱＴ延長	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)
体重増加	1 (0.5)	
白血球数減少	2 (1.1)	
白血球数増加	2 (1.1)	
血小板数増加		1 (0.5)
尿中蛋白陽性	1 (0.5)	
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.5)	
尿潜血	1 (0.5)	1 (0.5)

表 2.7.6.17-6 有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

群	5 mg	10 mg
例数	**184**	**183**
発現例数	**93 (50.5)**	**95 (51.9)**
器官別大分類／基本語		
代謝および栄養障害	2 (1.1)	
高カリウム血症	1 (0.5)	
高尿酸血症	1 (0.5)	
筋骨格系および結合組織障害	9 (4.9)	10 (5.5)
関節痛	3 (1.6)	
関節炎		1 (0.5)
背部痛	1 (0.5)	2 (1.1)
筋膜炎	1 (0.5)	
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	
筋痙縮	2 (1.1)	
筋力低下		1 (0.5)
筋肉痛		1 (0.5)
頚部痛	1 (0.5)	
関節周囲炎		2 (1.1)
関節リウマチ		1 (0.5)
腱鞘炎		1 (0.5)
弾発指		2 (1.1)
椎間板突出		1 (0.5)
筋骨格硬直		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）	2 (1.1)	
中咽頭癌	1 (0.5)	
子宮平滑筋腫	1 (0.5)	
神経系障害	25 (13.6)	31 (16.9)
意識変容状態	1 (0.5)	
浮動性めまい	2 (1.1)	2 (1.1)
頭部不快感	1 (0.5)	
頭痛	11 (6.0)	4 (2.2)
感覚鈍麻	1 (0.5)	2 (1.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	
睡眠時麻痺	2 (1.1)	1 (0.5)
傾眠	10 (5.4)	22 (12.0)
くも膜下出血	1 (0.5)	
振戦	1 (0.5)	
中枢神経系病変		1 (0.5)
味覚障害	1 (0.5)	
精神障害	5 (2.7)	11 (6.0)
異常な夢		1 (0.5)
うつ病	1 (0.5)	
入眠時幻覚	1 (0.5)	2 (1.1)
悪夢	2 (1.1)	6 (3.3)
心的外傷後ストレス障害		1 (0.5)
睡眠の質低下	1 (0.5)	
爆発頭部症候群		1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.5)	1 (0.5)
排尿困難		1 (0.5)
腎機能障害	1 (0.5)	
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	
月経困難症	1 (0.5)	

表 2.7.6.17-6　有害事象（安全性解析対象集団）（302 試験）（続き）

群	5 mg	10 mg
例数	184	183
発現例数	93 (50.5)	95 (51.9)
器官別大分類／基本語		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.2)	6 (3.3)
喘息		1 (0.5)
咳嗽	2 (1.1)	2 (1.1)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群		1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	
口腔咽頭痛	1 (0.5)	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	7 (3.8)	3 (1.6)
ざ瘡	3 (1.6)	
接触皮膚炎		1 (0.5)
湿疹		1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.5)
発疹	1 (0.5)	
蕁麻疹	2 (1.1)	
色素沈着障害	1 (0.5)	
血管障害	2 (1.1)	1 (0.5)
高血圧	1 (0.5)	1 (0.5)
内出血	1 (0.5)	

例 (%)
MedDRA/J ver.26.1
（引用元：総括報告書 表 12-4）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 5 mg 群 5 例（2.7%）及び 10 mg 群 2 例（1.1%）に認められ、5 mg 群では腸閉塞、足関節部骨折、腰部脊柱管狭窄症、中咽頭癌及びくも膜下出血、10 mg 群では痔核及び中枢神経系病変であった（総括報告書 表 12-6）。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判定され、重症度はくも膜下出血（中等度）を除き、いずれも高度であった（総括報告書 Table 15.3-16b、Listing 15.4.2-2b）。また、集計対象期間外である治験中止後に発現した重篤な有害事象として稽留流産が 5 mg 群で 1 例認められ、治験薬との因果関係は関連なしと判定された（総括報告書 15.4.3）。

(3)　他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 mg 群 5 例（2.7%）及び 10 mg 群 4 例（2.2%）に認められ、5 mg 群では心房細動、血中尿酸増加、腰部脊柱管狭窄症、中咽頭癌、くも膜下出血及び腎機能障害、10 mg 群では動悸、回転性めまい、悪心、倦怠感及び中枢神経系病変であった（総括報告書 Table 15.3-11b）。10 mg 群の動悸、回転性めまい、悪心及び倦怠感は治験薬との因果関係は関連ありと判定された（総括報告書 Table 15.3-12b）。

(4) 注目すべき有害事象

1) 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 5 mg 群 10 例（5.4%）及び 10 mg 群 23 例（12.6%）に認められ、5 mg 群で傾眠 10 例（5.4%）、10 mg 群で傾眠 22 例（12.0%）及び異常感 1 例（0.5%）であった（総括報告書 Table 15.3-17b）。このうち 5 mg 群 3 例及び 10 mg 群 1 例の傾眠は治験薬との因果関係は関連なしと判定され、持ち越し効果に関連する副作用は 5 mg 群 7 例（3.8%）及び 10 mg 群 22 例（12.0%）に認められた（総括報告書 Table 15.3-18b）。持ち越し効果に関連する有害事象の重症度は、10 mg 群の中等度 1 例（傾眠）を除き軽度であった（総括報告書 Table 15.3-7b）。持ち越し効果に関連する有害事象及び副作用は 1 週未満での発現が最も多く、1 週未満での持ち越し効果に関連する有害事象の発現例数は 5 mg 群 4 例（2.2%）、10 mg 群 17 例（9.3%）であった（総括報告書 Table 15.3-19b、Table 15.3-20b）。

2) 依存性に関連する有害事象

依存性に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-21-1b、Table 15.3-21-2b、Table 15.3-22-1b、Table 15.3-22-2b）。

3) 退薬症候に関連する有害事象

治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）では退薬症候に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-23-1b、Table 15.3-23-2b、Table 15.3-24-1b、Table 15.3-24-2b）。

4) 反跳性不眠に関連する有害事象

治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）では反跳性不眠に関する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-25-1b、Table 15.3-25-2b、Table 15.3-26-1b、Table 15.3-26-2b）。

5) ナルコレプシー様症状に関連する有害事象

ナルコレプシー様症状に関連する有害事象は、5 mg 群 3 例（1.6%）及び 10 mg 群 3 例（1.6%）に認められ、入眠時幻覚が 5 mg 群 1 例（0.5%）、10 mg 群 2 例（1.1%）及び睡眠時麻痺が 5 mg 群 2 例（1.1%）、10 mg 群 1 例（0.5%）であった（総括報告書 Table 15.3-27b）。このうち 10 mg 群の入眠時幻覚 1 例は治験薬との因果関係は関連なしと判定され、5 mg 群 3 例（1.6%）及び 10 mg 群 2 例（1.1%）は副作用と判定された（総括報告書 Table 15.3-28b）。ナルコレプシー様症状に関連する有害事象の重症度はいずれも軽度であった。いずれの事象も 2 週時までに発現した（総括報告書 Table 15.3-29b、Table 15.3-30b）。

6) 自殺念慮及び自殺企図に関連する有害事象

自殺念慮及び自殺企図に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-31b、Table 15.3-32b）。

7） 睡眠時随伴症に関連する有害事象

睡眠時随伴症に関連する有害事象は、5 mg 群 2 例（1.1%）及び 10 mg 群 8 例（4.4%）に認められ、悪夢（5 mg 群 2 例、10 mg 群 6 例）、異常な夢（10 mg 群 1 例）及び爆発頭部症候群（10 mg 群 1 例）であった（総括報告書 Table 15.3-35b）。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は関連ありと判定された（総括報告書 Table 15.3-7b、Table 15.3-36b）。睡眠時随伴症に関連する有害事象は、1 週未満での発現が多い傾向にあった（総括報告書 Table 15.3-37b、Table 15.3-38b）。

(5) 臨床検査値

臨床検査に関連する有害事象は 5 mg 群 18 例（9.8%）及び 10 mg 群 10 例（5.5%）に認められたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった（総括報告書 Table 15.3-7b）。計量値及び計数値データのいずれも臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-41b、Table 15.3-42b、Table 15.3-43b、Figure 15.3-1b）。

(6) バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重に臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-44b、Figure 15.3-2b）。

(7) 標準 12 誘導心電図検査

標準 12 誘導心電図検査で 5 mg 群 4 例及び 10 mg 群 1 例に異常変動が認められたが、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）。

(8) 重要なその他の安全性パラメータ

1） 持ち越し効果

日本語版 KSS を用いて持ち越し効果を評価した。スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 26 週時では-1.8 ± 2.3 及び-1.7 ± 2.1、52 週時では-2.1 ± 2.1 及び-2.0 ± 2.2 であり、全ての評価時期でベースラインからの変化量は小さかった（総括報告書 Table 15.3-47b）。

2） 認知機能

DSST の正答数及び正答率で認知機能への影響を評価した。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。26 週時及び 52 週時の正答率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 15.3-48b）。

3） 反跳性不眠

睡眠日誌による sSL、sSE、sTST 及び sWASO について治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）の最初の 3 日間の平均値を用いて、投与終了後の反跳性不眠の発現について評価した。いず

れの評価項目でも治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）のベースラインからの変化量（平均値）に悪化は認められなかった。また、閾値を超えて悪化した被験者の割合は小さかった（総括報告書 12.5.5 項、Table 15.3-49b、Table 15.3-50b、Table 15.3-51b、Table 15.3-52b、Table 15.3-53b）。

4） 離脱症状

BWSQ で離脱症状の発現について評価した。治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）の BWSQ のベースラインからの変化量は、各質問項目及び総スコアにおいて小さかった。ベースラインと比較して点数が増加した質問項目（No.1～20）の数が 3 以上であった被験者の割合は、治療期 1（単盲検）及び治療期 2（単盲検）のいずれも小さかった（総括報告書 Table 15.3-54b、Table 15.3-55b）。

5） 依存性調査

依存性調査表で依存性形成への影響を評価した。依存性調査表で「少し」と判定された被験者はわずかに認められたが、全ての評価時期で「非常に」又は「かなり」と判定された被験者は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-56b）。

6） 自殺傾向

C-SSRS で自殺傾向への影響を評価した。26 週時に自殺念慮が 5 mg 群 1 例に認められた。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。自殺行動はいずれの評価時期でも認められなかった（総括報告書 Table 15.3-57b）。

2.7.6.17.3 結論

日本人不眠障害患者を対象に、TS-142 5 及び 10 mg を就寝前に 1 日 1 回長期経口投与した際の安全性に大きな問題は認められなかった。また、sSL 及び sSE 等で評価した不眠症状や ISI 及び SDS 等で評価した日中の機能はベースラインからの改善が認められ、その効果は持続した。