

再審査報告書

令和5年6月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ベルソムラ錠 10 mg ② ベルソムラ錠 15 mg ③ ベルソムラ錠 20 mg
有 効 成 分 名	スボレキサント
申 請 者 名	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	不眠症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20 mgを、高齢者には1日1回15 mgを就寝直前に経口投与する。
承 認 年 月 日	② ③ 平成26年9月26日 ① 平成28年9月13日
再 審 査 期 間	② ③ 8年 ① ②③の残余期間（平成28年9月13日～令和4年9月25日まで）
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目の再審査対象の用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ベルソムラ錠 10 mg、同錠 15 mg 及び同錠 20 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響 	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者への投与 ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等） 睡眠時随伴症、夢遊症 自殺念慮、自殺行動 依存性 摂食行動に対する影響 他の不眠症治療薬との併用 呼吸機能障害患者への投与 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 日常診療下での本剤の有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 患者向け資材（ベルソムラ®錠を服用される患者さんへ）の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	日常の診療下での、本剤の有効性及び安全性に関する情報を検出又は確認する。
安全性検討事項	<p>【重要な特定されたリスク】</p> <ol style="list-style-type: none"> 自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響 <p>【重要な潜在的リスク】</p> <ol style="list-style-type: none"> 高齢者への投与 ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等） 睡眠時随伴症、夢遊症 自殺念慮、自殺行動 依存性 摂食行動に対する影響

	7. 他の不眠症治療薬との併用 8. 呼吸機能障害患者への投与 【重要な不足情報】 該当なし また、重点調査項目として、傾眠について調査することとした。
有効性に関する検討事項	主要評価項目：全般改善度（医師の評価、患者の印象） 副次的評価項目：臨床症状（総睡眠時間、入眠潜時）
調査方法	中央登録方式
対象患者	不眠症に対して本剤を使用する患者
実施期間	平成27年7月～令和元年7月（4年間）
目標症例数	3,000症例
観察期間	原則として、本剤投与開始後1カ月間を観察期間とした。なお、本剤投与開始後1カ月時点で投与継続している患者については、最長本剤投与開始後6カ月まで観察する。最長6カ月の観察期間満了前に投与を終了又は中止した症例については、投与終了又は中止後30日まで観察した。
実施施設数	884施設
収集症例数	3,428症例
安全性解析対象症例数	3,250症例
有効性解析対象症例数	2,665症例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 「医療従事者向け資材の作成・提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に確実に提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すため。
安全性検討事項	自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響、高齢者への投与、ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等）、睡眠時随伴症、夢遊症、自殺念慮、自殺行動、依存性、摂食行動に対する影響、他の不眠症治療薬との併用、呼吸機能障害患者への投与
具体的な方法	「適正使用ガイド」を作成し提供する。
実施期間	本剤の販売開始日（平成26年11月26日）から継続中
備考	

表5 「患者向け資材の作成・提供」の概要

患者向け資材（バルソムラ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	
目的	自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響に関する情報を患者に確実に提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すため。
安全性検討事項	自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響
具体的な方法	患者向け資材により提供する。
実施期間	本剤の販売開始日（平成26年11月26日）から継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表6のとおりであった。

重要な潜在的リスクに設定している「他の不眠症治療薬との併用」については、併用「有」及び併用「無」の症例における副作用発現割合は、それぞれ 14.0% (124/888 例) 及び 8.2% (192/2,337 例) であり、併用「有」の症例で高かった。併用「有」症例では併用「無」の症例と比較して、「合併症あり」、「二次性不眠症患者」、「精神疾患あり」、「前治療薬（不眠症治療薬）あり」の患者割合が高く、これら患者背景の相違が要因として考えられた。なお、併用「有」の症例では併用「無」の症例と比較して傾眠及び不眠症の発現割合が若干高かったものの、その他の副作用の発現割合に大きな違いはなかった。その他の安全性検討事項に設定した事象についても、特段の問題は認められなかった。

以上、安全性検討事項として設定した事象については、発現割合及び重篤度において臨床上新たな懸念となる事項はなかった。

表 6 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	3,250	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
自動車運転など危険を伴う機械の操作への影響 ^{※1}	0	2 (0.1)
重要な潜在的リスク	-	-
高齢者 ^{※2} への投与 [†]	4 (0.2)	144 (8.2)
ナルコレプシー様症状（カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠時麻痺等） ^{※3}	1 (0.0)	6 (0.2)
睡眠時随伴症、夢遊症 ^{※4}	0	41 (1.3)
自殺念慮、自殺行動 ^{※5}	1 (0.0)	0
依存性 ^{※6}	0	0
摂食行動に対する影響 ^{※7}	0	0
他の不眠症治療薬 ^{※8} との併用 [‡]	5 (0.6)	121 (13.6)
呼吸機能障害患者 ^{※9} への投与 [§]	0	14 (10.7)

MedDRA/J version (24.0)

※1：有害事象が発現した全症例を対象として症例経過を目視で確認し、自動車運転など危険を伴う機械の操作に影響のあった症例

※2：65歳以上の患者

※3：PT「10016173：転倒」、「10003628：脱力発作」、「10007737：カタプレキシー」、「10028713：ナルコレプシー」、「10041002：睡眠時麻痺」又はHLT「10028716：ナルコレプシーおよび関連症状」に該当する事象

※4：HLT「10033920：睡眠時随伴症」又は「10000178：睡眠関連異常事象」に該当する事象

※5：MedDRA SMQ 狭域「自殺/自傷 (SMQ)：20000037」に包含される PT

※6：MedDRA SMQ 狭域「薬物乱用および依存 (SMQ)：20000101」に包含される PT

※7：PT「10047895：体重減少」、「10047899：体重増加」、「10056814：体重異常」、「10067315：睡眠関連摂食障害」、HLT「10003022：食欲障害」、「10014068：摂食障害 NEC」又は「10018067：全般的栄養障害 NEC」に該当する事象

※8：薬剤コード（一般名）「1190016：ラメルテオン」、「1129009：ゾルピデム酒石酸塩」、「1129007：ゾピクロン」、「1129010：エソゾピクロン」、「1124007：トリアゾラム」、「1179025：エチゾラム」、「1124009：プロチゾラム」、「1129006：リルマザホン塩酸塩水和物」、「1124010：ロルメタゼパム」、「1124004：ニメタゼパム」、「1124008：フルニトラゼパム」、「1124001：エスタゾラム」、「1124003：ニトラゼパム」、「1124030：クアゼパム」、「1124002：フルラゼパム塩酸塩」又は「1124005：ハロキサゾラム」に該当する薬剤

※9：PT「10009033：慢性閉塞性肺疾患」、「10006458：慢性気管支炎」、「10014561：肺気腫」又は「10040979：睡眠時無呼吸症候群」に該当する合併症を有する患者、もしくは「慢性閉塞性肺疾患 (COPD)」、「閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)」が「あり」の患者

† 1,759 例を分母として副作用発現割合を集計した。

‡ 888 例を分母として副作用発現割合を集計した。

§ 131 例を分母として副作用発現割合を集計した。

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語

また、重点調査項目として設定した傾眠の発現割合は3.6%（117/3,250例）であり、承認時までの国際共同第Ⅲ相試験と同様に、最も発現割合が高い副作用¹⁾であったが、既に「使用上の注意」の「その他の副作用」の項にて注意喚起していること、承認時の発現傾向から大きな変化は認められていないことから、新たな対応は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は32例37件、予測できない重篤な副作用は515例659件、予測できない非重篤な副作用は3,781例5,263件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数20件以上収集された主な副作用は表7のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、患者背景の影響等本剤以外の要因が考えられる、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記等の追加の安全対策は不要と考えるが、今後も同様の副作用の情報収集に努め、安全性の確保に努めることとする。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	4,141	5,922	515	659	3,781	5,263
感染症および寄生虫	93	100	28	33	66	67
上咽頭炎	37	38	0	0	37	38
代謝および栄養障害	104	112	12	13	93	99
食欲減退	49	49	1	1	48	48
精神障害	1,444	1,760	140	157	1,324	1,603
譫妄	89	90	67	68	22	22
幻覚	74	75	14	14	60	61
幻聴	32	32	5	5	27	27
初期不快感	152	152	1	1	151	151
不眠症	478	481	4	4	474	477
易刺激性	29	29	2	2	27	27
中期不眠症	414	416	0	0	414	416
落ち着きのなさ	25	25	1	1	24	24
異常行動	38	38	1	1	37	37
睡眠の質低下	70	71	2	2	68	69
短時間睡眠	30	30	0	0	30	30
早朝覚醒型不眠症	46	46	0	0	46	46
神経系障害	659	750	128	146	549	604
意識変容状態	26	27	19	20	7	7
健忘	24	24	2	2	22	22
意識レベル低下	28	28	19	19	9	9
味覚不全	75	75	0	0	75	75
過眠症	69	70	1	1	68	69
感覚鈍麻	66	67	1	1	65	66
記憶障害	27	27	1	1	26	26
振戦	69	70	4	4	65	66
耳および迷路障害	57	62	6	6	52	56
耳鳴	31	33	0	0	31	33

¹⁾ 国際共同第Ⅲ相試験における傾眠の発現割合は4.7%（12/254例）

血管障害	66	67	5	5	61	62
ほてり	34	35	0	0	34	35
呼吸器、胸郭および縦隔障害	141	152	25	26	118	126
呼吸困難	46	46	3	3	43	43
胃腸障害	412	450	8	10	405	440
腹部不快感	32	32	0	0	32	32
上腹部痛	25	25	0	0	25	25
便秘	28	28	0	0	28	28
下痢	44	44	0	0	44	44
嚥下障害	146	146	1	1	145	145
肝胆道系障害	54	56	16	17	39	39
肝機能異常	39	39	9	9	30	30
皮膚および皮下組織障害	263	286	14	14	250	272
薬疹	32	33	1	1	31	32
湿疹	27	27	0	0	27	27
多汗症	37	39	1	1	36	38
寝汗	39	39	0	0	39	39
発疹	46	48	1	1	45	47
蕁麻疹	23	23	0	0	23	23
筋骨格系および結合組織障害	163	183	11	11	153	172
筋力低下	42	44	1	1	41	43
筋骨格硬直	23	24	0	0	23	24
腎および尿路障害	187	199	31	36	156	163
排尿困難	26	26	1	1	25	25
夜間頻尿	48	49	0	0	48	49
頻尿	41	41	1	1	40	40
尿閉	20	20	15	15	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	960	1,029	52	52	914	977
無力症	67	69	1	1	66	68
胸部不快感	23	24	1	1	66	68
不快感	30	30	0	0	30	30
薬物相互作用	44	44	1	1	43	43
異常感	238	242	0	0	238	242
冷感	26	26	0	0	26	26
熱感	30	30	0	0	30	30
宿酔	171	172	0	0	171	172
末梢性浮腫	20	20	1	1	19	19
発熱	21	21	0	0	21	21
口渴	85	85	0	0	85	85
体調不良	26	26	0	0	26	26
有害事象	43	44	32	32	12	12
異物感	22	22	0	0	22	22
臨床検査	261	299	15	16	247	283
血圧低下	22	22	3	3	19	19
血圧上昇	33	33	0	0	33	33
体重増加	29	29	0	0	29	29
傷害、中毒および処置合併症	100	123	25	40	78	83
転倒	68	71	10	10	60	61

MedDRA/J version (25.0)

- ・各副作用の種類の「総数」、「重篤」、「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。
- ・同一症例において、PTが同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。なお、使用成績調査における有効性

は、全般改善度²⁾及び臨床評価について検討が行われている。

全般改善度：有効性解析対象症例のうち、医師評価による最終全般改善度が不明の236例を除く2,429例において、担当医師が「良くなった」と判定した患者の割合（全般改善度）は74.2%（1,803/2,429例）であった³⁾。各評価時点における全般改善度は、本剤投与開始1週間後は62.7%、1カ月後は75.3%、3カ月後は87.0%、6カ月後は90.5%であった。

また、患者の印象による最終全般改善度が不明の246例を除く2,419例において、患者自身が「良くなった」と判定した症例割合は73.4%（1,775/2,419例）であった⁴⁾。

臨床評価：入眠潜時及び総睡眠時間は、睡眠日誌情報あるいは問診での患者申告による情報に基づき結果を集計した。

有効性解析対象症例における入眠潜時の実測値（平均値）は、本剤投与開始時の87.8分から投与開始1週間後で62.6分となり、投与開始6カ月後まで緩やかに短縮した。変化量（平均値）は、投与開始1週間後で-29.1分、1カ月後で-37.5分、3カ月後で-46.1分、6カ月後で-48.1分であった。国際共同第Ⅲ相試験における睡眠潜時の変化量（平均値）は、本剤投与第1週で-14.5分、1カ月時で-16.4分、3カ月時で-20.4分であった。

また、総睡眠時間の実測値（平均値）は、本剤投与開始時の293.7分から投与開始1週間後で355.6分となり、投与開始6カ月後まで緩やかに延長した。変化量（平均値）は、投与開始1週間後で+64.5分、1カ月後で+77.7分、3カ月後で+89.8分、6カ月後で+94.9分であった。国際共同第Ⅲ相試験における総睡眠時間の変化量（平均値）は、本剤投与第1週で+27.2分、1カ月時で+38.7分、3カ月時で+50.3分であった。

以上、承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、使用成績調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

²⁾ 症状の改善状況を本剤投与開始前と比較して、「良くなった」、「変化なし」、「悪くなった」の3区分で判定した際の、「良くなった」の症例割合

³⁾ 「変化なし」及び「悪くなった」の症例割合は、それぞれ22.1%（536/2,429例）及び3.7%（90/2,429例）

⁴⁾ 「変化なし」及び「悪くなった」の症例割合は、それぞれ21.7%（524/2,419例）及び5.0%（120/2,419例）