

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成



| | |
|-------------------------------|--|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 習慣性医薬品：注意－習慣性あり 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 錠 20 mg 1 錠中スボレキサントとして 20 mg 含有 錠 15 mg 1 錠中スボレキサントとして 15 mg 含有 錠 10 mg 1 錠中スボレキサントとして 10 mg 含有 |
| 一般名 | 和名：スボレキサント（JAN） 洋名：Suvorexant（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 錠 20 mg、錠 15 mg 製造販売承認年月日：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：2014年11月25日 発売年月日：2014年11月26日 錠 10 mg 製造販売承認年月日：2016年9月13日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 発売年月日：2016年12月15日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：MSD株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | TEL. : FAX. : |
| 問い合わせ窓口 | MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.msconnect.jp/ |

本 IF は 2021 年 12 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新 の 添付 文書 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 ホーム ページ <http://www.pmda.go.jp> に て ご 確 認 く だ さ い。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要項 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|--------------------------------------|----------|---------------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | V. 治療に関する項目 | 8 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 効能又は効果..... | 8 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... | 1 | 2. 用法及び用量..... | 8 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 3. 臨床成績..... | 10 |
| 1. 販売名..... | 2 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 56 |
| 2. 一般名..... | 2 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... | 56 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 2 | 2. 薬理作用..... | 56 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 2 | VII. 薬物動態に関する項目 | 62 |
| 5. 化学名（命名法）..... | 2 | 1. 血中濃度の推移・測定法..... | 62 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 3 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 71 |
| 7. CAS登録番号..... | 3 | 3. 吸収..... | 71 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 4. 分布..... | 71 |
| 1. 物理化学的性質..... | 4 | 5. 代謝..... | 75 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 4 | 6. 排泄..... | 76 |
| 3. 有効成分の確認試験法..... | 4 | 7. トランスポーターに関する情報..... | 77 |
| 4. 有効成分の定量法..... | 4 | 8. 透析等による除去率..... | 77 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 78 |
| 1. 剤形..... | 5 | 1. 警告内容とその理由..... | 78 |
| 2. 製剤の組成..... | 5 | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）..... | 78 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... | 6 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由..... | 78 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性..... | 6 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由..... | 78 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性..... | 6 | 5. 慎重投与内容とその理由..... | 78 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 6 | 6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法..... | 79 |
| 7. 溶出性..... | 7 | 7. 相互作用..... | 80 |
| 8. 生物学的試験法..... | 7 | 8. 副作用..... | 82 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... | 7 | 9. 高齢者への投与..... | 89 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法..... | 7 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与..... | 89 |
| 11. 力価..... | 7 | 11. 小児等への投与..... | 89 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物..... | 7 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 90 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報..... | 7 | | |
| 14. その他..... | 7 | | |

| | | | |
|---|-----------|-----------------------|------------|
| 13. 過量投与..... | 90 | XI. 文献..... | 99 |
| 14. 適用上の注意..... | 90 | 1. 引用文献..... | 99 |
| 15. その他の注意..... | 91 | 2. その他の参考文献..... | 100 |
| 16. その他..... | 91 | XII. 参考資料..... | 101 |
| IX. 非臨床試験に関する項目..... | 92 | 1. 主な外国での発売状況..... | 101 |
| 1. 薬理試験..... | 92 | 2. 海外における臨床支援情報..... | 101 |
| 2. 毒性試験..... | 93 | XIII. 備考..... | 104 |
| X. 管理的事項に関する項目..... | 97 | その他の関連資料..... | 104 |
| 1. 規制区分..... | 97 | | |
| 2. 有効期間又は使用期限..... | 97 | | |
| 3. 貯法・保存条件..... | 97 | | |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点..... | 97 | | |
| 5. 承認条件等..... | 97 | | |
| 6. 包装..... | 97 | | |
| 7. 容器の材質..... | 97 | | |
| 8. 同一成分・同効薬..... | 98 | | |
| 9. 国際誕生年月日..... | 98 | | |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... | 98 | | |
| 11. 薬価基準収載年月日..... | 98 | | |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容..... | 98 | | |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容..... | 98 | | |
| 14. 再審査期間..... | 98 | | |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... | 98 | | |
| 16. 各種コード..... | 98 | | |
| 17. 保険給付上の注意..... | 98 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1998年に櫻井 武ら、及び de Lecea Lらによりほぼ同時に同定されたオレキシン^{1) 2)}は覚醒/睡眠を調整する重要な神経伝達物質である。³⁾ オレキシン産生ニューロンの細胞体は視床下部に局在し、その軸索を脳内の覚醒系神経核に密に投射し、活性化させることで覚醒を維持している。³⁾ また、動物実験では、摂食行動、報酬系、情動及び自律神経系の制御等、様々な機能への関与も示唆されている。³⁾

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.では、High Throughput Screening (HTS) により、2種のオレキシン受容体 (OX1R 及び OX2R) に拮抗作用を持つジアゼパン誘導体を 2005 年に見出した。この誘導体をリード化合物として、代謝安定性に優れ、オレキシン受容体に対し高い選択性及び結合親和性を持つスポレキサントを合成した。

従来の睡眠薬は GABA_A 受容体又はメラトニン受容体に作用するのに対し、本剤は、OX1R 及び OX2R の選択的拮抗薬として作用し、オレキシンニューロンの神経支配を受けている覚醒神経核を抑制することで睡眠を誘導する。

その後、国内外でランダム化比較試験を含む臨床試験が実施された。本剤は 2014 年 9 月に不眠症に対する有用性が認められわが国で承認を取得した、世界初のオレキシン受容体拮抗薬である。

本邦においては、スポレキサントの臨床用量を成人には 1 日 1 回 20 mg、高齢者には 1 日 1 回 15 mg として 2014 年 9 月にベルソムラ®錠 15 mg 及びベルソムラ®錠 20 mg の不眠症に対する適応を取得した。一方で、本剤と中等度の CYP3A 阻害剤 (ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等) との併用時には本剤の減量が必要な場合が想定されることを踏まえ、10 mg 錠の開発を行い、ベルソムラ®錠 10 mg が 2016 年 9 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 治療学的特性

1. 覚醒を促進するオレキシンの受容体への結合を阻害する、世界初のオレキシン受容体拮抗薬である (*in vitro*)。 (56~57 頁参照)
2. 脳を覚醒から睡眠へ移行させ、生理的なプロセスによる睡眠をもたらす (ラット、イヌ、サル)。 (56~60 頁参照)
3. 投与 1 週時、1 ヶ月時、3 ヶ月時の時点において、入眠障害、中途覚醒に対して効果が認められている。 (16 頁参照)
4. 主な副作用は、傾眠、頭痛、疲労であった。 (82 頁参照)

(2) 製剤学的特性

楕円形 (15 mg)、円形 (10 mg 及び 20 mg) のフィルムコーティング錠である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベルソムラ[®]錠 10 mg

ベルソムラ[®]錠 15 mg

ベルソムラ[®]錠 20 mg

(2) 洋名

Belsomra[®] Tablets 10 mg

Belsomra[®] Tablets 15 mg

Belsomra[®] Tablets 20 mg

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

スボレキサント（JAN）

(2) 洋名（命名法）

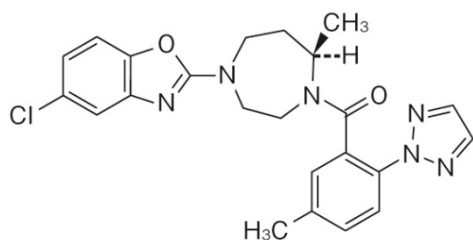
Suvorexant（JAN）

suvorexant（INN）

(3) ステム

オレキシン受容体拮抗薬：-orexant

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₃ClN₆O₂

分子量：450.92

5. 化学名（命名法）

[(7*R*)-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone（IUPAC）

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号：L-001958419、MK-4305

7. CAS 登録番号

1030377-33-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品はメタノールにやや溶けやすく、ヘプタンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

示差走査熱量（DSC）分析を行ったところ、開始温度 155.4 °C、ピーク温度 161.0 °C、融解熱 75.11 J/g の吸熱ピークを示した。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=2.19±0.02

(6) 分配係数

logD (pH 7) =3.73±0.01

(7) その他の主な示性値

本品の飽和水溶液の pH を測定したところ、8.6 であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験区分 | 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 | 結果 |
|---------|--------------|--|-------------------------|------------------|
| 長期保存試験* | 25 °C-60 %RH | 24 ヶ月 | 二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム | 変化なし |
| 加速試験* | 40 °C-75 %RH | 6 ヶ月 | 二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム | 変化なし |
| 苛酷試験 | 温度 | 180 °C | 30 分間 | 微量の分解物が 確認された |
| | 光 | 120 万 lx・hr の可視光及び 200 W・hr/m ² の近紫外光を照射 | | 変化なし |

* 試験項目：性状、定量／類縁物質、水分

3. 有効成分の確認試験法

日局 赤外吸収スペクトル測定法

本品及び本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法












日局 液体クロマトグラフィー

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状


| 販売名 | | ベルソムラ®錠 10 mg | ベルソムラ®錠 15 mg | ベルソムラ®錠 20 mg |
|---------|----|--|---|--|
| 剤形・色調 | | フィルムコーティング錠 | | |
| | | 円形・ごくうすい緑色 | 楕円形・白色 | 円形・白色 |
| 有効成分の名称 | | スボレキサント | | |
| 含 量 | | 10 mg | 15 mg | 20 mg |
| 添加物 | | コポリビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色 1 号アルミニウムレーキ | | |
| 外形 | 表面 |  直径：6.4 mm |  長径：10.3 mm、 短径：5.6 mm |  直径：7.9 mm |
| | 裏面 |  |  |  |
| | 側面 |  厚さ：4.1 mm |  厚さ：4.0 mm |  厚さ：4.9 mm |
| 重 量 | | 約 131 mg | 約 196 mg | 約 259 mg |
| 識別コード | | 33 |  |  |


(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ベルソムラ®錠 10 mg : 33

ベルソムラ®錠 15 mg :  325

ベルソムラ®錠 20 mg :  335

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ベルソムラ®錠 10 mg : 1 錠中 スボレキサントを 10 mg 含有

ベルソムラ®錠 15 mg : 1 錠中 スボレキサントを 15 mg 含有

ベルソムラ®錠 20 mg : 1 錠中 スボレキサントを 20 mg 含有

IV. 製剤に関する項目

(2) 添加物

ベルソムラ®錠 10 mg :

コポリビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色 1 号アルミニウムレーキ

ベルソムラ®錠 15 mg、ベルソムラ®錠 20 mg :

コポリビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(ベルソムラ®錠 10 mg、15 mg^{**})

| 試験区分 | 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 | 結果 |
|---------|--|-------|---------|--|
| 長期保存試験* | 25 °C - 60 %RH | 24 ヶ月 | ブリスター包装 | 変化なし |
| 加速試験* | 40 °C - 75 %RH | 6 ヶ月 | ブリスター包装 | 変化なし |
| 光安定性試験* | 120 万 lx・hr 以上の可視光及び 200 W・hr/m ² 以上の紫外光を照射 | | 無包装 | 溶出速度の増加、崩壊時間の短縮、硬度の低下及び退色 (10 mg) が観察された |

* 試験項目：性状、定量／類縁物質、溶出、硬度、厚み、崩壊

** 20 mg 錠の成分組成比は、15 mg 錠と同一であり、20 mg 錠のフィルムコーティングの成分は 15 mg 錠と同一である。

これらに加え、種々の安定性試験結果を踏まえ、ICH ガイドラインに準じて 20 mg 錠の安定性試験を省略した。

<参考>

無包装状態での安定性 (ベルソムラ®錠 15 mg)

ベルソムラ®錠を高湿度条件下 (30°C/75%RH) にて無包装状態で 1 ヶ月間保存した結果、1 日後より外観の変化 (コーティング層のひび割れ) を認め、保存期間が増加するにつれ溶出速度の低下が認められた。

注) 無包装状態では、光及び湿度の影響を受けるため、PTP シートのまま保存し、服用直前に PTP シートから取り出すこと。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

日局 溶出試験法 パドル法により試験を行う。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局 液体クロマトグラフィーによる

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィーによる

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

日局 液体クロマトグラフィーによる

個々の類縁物質の量及び類縁物質の総量を規定

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

光及び湿気を避けるため、PTP シートのまま保存し、服用直前に PTP シートから取り出すこと。

錠剤が粉砕された状態での薬物動態解析、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

不眠症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

(解説)

本剤の臨床試験では二次性不眠症患者に対する投与経験はなく、当該患者における本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、設定した。

なお、本剤の他の不眠症治療薬との併用試験は実施しておらず、本剤の他の不眠症治療薬との併用による有効性及び安全性は確認されていない。

2. 用法及び用量

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。〔「臨床成績」の項参照〕
- (2) 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のスボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。〕〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (3) 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。
- (4) CYP3Aを阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）との併用により、スボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤を併用する場合は1日1回10 mgへの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕

(解説)

- (1) 本剤の第Ⅲ相国際共同有効性検証試験では就寝5～10分前に服用し、入眠効果がみられたことから、本剤は就寝の直前に服用させること。また、外国人健康高齢者を対象とした第Ⅰ相試験で本剤服用後1.5時間時に身体のだるさの増加、情報処理の遅延や注意力低下がみられた。これらのことから、本剤を服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときには服用させないこと。
- (2) 日本人及び外国人健康成人を対象とした食事の影響試験で、本剤第Ⅲ相試験用製剤を食後投与した際、空腹時投与に比べてスボレキサントの T_{max} の遅延（1～1.5時間）が認められ、投与直後の血漿中濃度の低下がみられた。一方、 T_{max} 以降の血漿中濃度推移については、食後投与と空腹時投与でほぼ同様であった。これらのことから、入眠困難を有する患者では、入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため設定した。〔「VII.薬物動態に関する項目」参照〕
- (3) 本剤と他の不眠症治療薬との併用に関する安全性及び有効性については明らかになっていないことから、設定した。なお、不眠症治療薬は単剤使用が原則とされているため、注意すること。
- (4) 外国人健康成人を対象としたジルチアゼム（CYP3Aを中等度に阻害する薬剤）との薬物相互作用試験で、ジルチアゼム（240 mg 1日1回）反復投与時に本剤（20 mg）を単回投与した際のスボレキサントの C_{max} 及びAUCは、それぞれ22%及び105%上昇した。また、これまでに得られた試験結果からスボレキサント10 mgとジルチアゼムを併用投与した際の曝露量を推定したところ、AUCの平均値は、スボレキサント20 mgを非高齢者に単独投与した際のAUCに比べて約8%下回ると予想され、 C_{max} の平均値は、スボレキサント20 mg単独投与時に比べて約19%低下すると予測された。さらに、スボレキサント10 mgとジルチアゼムを併用した際

V. 治療に関する項目

の AUC の平均値は、スポレキサント 15 mg を高齢者に単独投与した際の AUC と比べると 18 %増加すると予測され、C_{max} の平均値は 5 %低下すると予測された。

以上のことから、本剤 10 mg 錠と中等度の CYP3A 阻害剤を併用した場合、本剤 15 mg（高齢者）又は 20 mg 錠（非高齢者）の単独投与時と同程度の曝露量であると予測されることから、中等度の CYP3A 阻害剤併用時には 10 mg への減量を考慮することとした。（「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移・測定法 (5)食事・併用薬の影響」の項参照）

<参考>

P450 酵素の *in vivo* 阻害薬の例（CYP3A 抜粋）

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）より

| P450 分子種 | 強い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 5 倍以上に上昇 (CL/F が 1/5 未満に減少) | 中程度 ^{d)} の阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 2 倍以上 5 倍未満に上昇 (CL/F が 1/2 未満 1/5 以上に減少) | 弱い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇 (CL/F が 1/1.25 未満 1/2 以上に減少) |
|----------|---|--|---|
| CYP3A | cobicistat、indinavir、itraconazole、ritonavir、telaprevir、voriconazole (conivaptan)、(ketoconazole)、(posaconazole)、(troleandomycin) clarithromycin、grapefruit juice ^{b)} 、nelfinavir、saquinavir (boceprevir)、(nefazodone) | amprenavir ^{c)} 、aprepitant、atazanavir、ciprofloxacin、crizotinib、cyclosporine、diltiazem、erythromycin、fluconazole、fosamprenavir、imatinib、istradefylline、miconazole、tofisopam、verapamil、(casopitant)、(dronedarone) | chlorzoxazone、cilostazol、cimetidine、fluvoxamine、fosaprepitant、ranitidine、tacrolimus、(clotrimazole)、(ivacaftor)、(lomitapide)、(ranolazine)、(tabimorelin)、(ticagrelor) |

①CYP3A4 の強い阻害薬の表中、点線より上の薬物は相互作用を受けやすい基質薬の AUC を 10 倍以上に上昇 (CL/F が 1/10 未満に減少) させることが報告されている。弱い阻害薬については、その相互作用に対してとるべき臨床的対処等を踏まえ、相互作用を受けやすい基質薬の AUC を 1.5 倍以上に上昇する薬物のみを提示している。

②括弧内の薬物は本邦未承認。

③表中の薬物は、薬物相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) 及びその根拠となった論文における指標薬との臨床相互作用試験データに基づき、また当該薬物の添付文書等も確認のうえ分類を行い、例示するものである。なお、外用薬及び医療用配合剤は記載していない。

a) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）を参照。

CL/F を 1/5 未満、同 1/2 未満 1/5 以上及び同 1/1.25 未満 1/2 以上に減少：それぞれ CL/F を 80 %以上、同 50-80 %及び 20-50 %減少と同義。

b) グレープフルーツジュースによる作用は濃度、用量及び製品に左右される。

c) CYP3A4 の中程度の阻害薬である amprenavir は、プロドラッグが fosamprenavir (calcium hydrate) として承認されている。

d) 本インタビューフォームでは添付文書に従い「中等度」とその他は表記している。

V. 治療に関する項目

<参考：添付文書（抜粋）>

【薬物動態】2. 食事の影響

日本人データ：本剤 40 mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスポレキサントの C_{max} は 23 % 増加したが、AUC は変化しなかった。 T_{max} は 1 時間延長した。

外国人データ：本剤 40 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスポレキサントの C_{max} は 9 % 増加したが、AUC は変化しなかった。 T_{max} は 1.5 時間延長した。

〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験一覧

15 mg 錠、20 mg 錠 承認時評価資料

| 試験の相 (資料の 取扱い) | 試験番号 (国内/ 外国) | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用量 (投与方法、投与経路) | 投与 期間 [†] |
|----------------------|---------------------|---|--------------------------|-------------------------------|---|-----------------------|
| 第 I 相 (評価) | 020 (外国) | PhIII 用製剤でのスポレキサントの PK に及ぼす食事の影響を検討 | 健康男女 (18~50 歳) | 無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験 | 本剤：40 mg (空腹時又は食後、経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 042 (国内) | 日本人を対象に、PhIII 用製剤の PK に及ぼす食事の影響を検討 | 日本人 健康男女 (20~50 歳) | 無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験 | 本剤：40 mg (空腹時又は食後、経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 007 (外国) | 4 製剤の PK を比較評価 | 健康男性 (18~45 歳) | 無作為化、非盲検、部分順序固定、5 期クロスオーバー試験 | 本剤：60 mg (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 041 (外国) | 4 製剤の PK を比較評価 | 健康男女 (18~60 歳) | 無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー試験 | 本剤：40 mg (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 051 (外国) | 15 mg 錠 (安定性試験用製剤) と 30 mg 錠 (Ph III 用製剤) 及び 20 mg 錠 (PhIII 用製剤) と 40 mg 錠 (PhIII 用製剤) の interchangeability を評価 | 健康男女 (20~55 歳) | 無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験 | パート I 本剤：30 mg 15 mg 2 錠又は 30 mg 1 錠 (経口投与) パート II 本剤：40 mg 20 mg 2 錠又は 40 mg 1 錠 (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 001 (外国) | パート I 用量漸増単回投与後の安全性、忍容性及び PK を評価 | 健康男性 (18~45 歳) | 無作為化、二重盲検、ブラセボ対照、交互パネル、用量漸増試験 | パネル A 本剤：4、20、76、90 mg、 ブラセボ (経口投与) パネル B 本剤：10、50、76、120 mg ブラセボ (経口投与) | 単回 |
| | | パート II 用量漸増単回投与後の安全性、忍容性及び PK を評価並びに脳波への影響を評価 | | 無作為化、二重盲検、ブラセボ対照、4 期クロスオーバー試験 | パネル C 本剤：20、80 mg、ブラセボ (経口投与) | |
| | | パート III QTc 間隔延長作用に及ぼす潜在的影響を評価 | | 無作為化、二重盲検、ブラセボ対照、2 期クロスオーバー試験 | パネル D 本剤：120 mg ブラセボ (経口投与) | |

V. 治療に関する項目

| 試験の相 (資料の 取扱い) | 試験番号 (国内/ 外国) | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用量 (投与方法、投与経路) | 投与 期間 [†] |
|----------------------|---------------------|---|--|-------------------------------------|---|---|
| 第 I 相 (評価) | 003 (外国) | 用量漸増反復投与の安全性、忍容性及び PK を評価 | 健康男性 (18~45 歳) | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、交互パネル、用量漸増試験 | パネル A 本剤：10 mg、プラセボ パネル B 本剤：20 mg、プラセボ パネル C 本剤：40 mg、プラセボ パネル D 本剤：80 mg、プラセボ パネル E 本剤：100 mg、プラセボ (1 日 1 回、経口投与) | 第 1 日： 単回 第 6-19 日： 14 日間 |
| 第 I 相 (評価) | 011 (外国) | 安全性、忍容性、PK 及び PD を評価 | 健康男女 (18~45 歳) (パネル A：男性、 パネル B：女性) | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期又は 4 期、用量漸増試験 | パネル A (4 期) 本剤：150、210、240 mg プラセボ (1 日 1 回、経口投与)、160 mg (80 mg を 1 日 2 回、経口投与) パネル B (3 期) 本剤：120、180、240 mg プラセボ (1 日 1 回、経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 012 (外国) | [¹⁴ C] -スボレキサントの吸収、代謝、排泄及びマスバランスを検討 | 健康男性 (18~45 歳) | 非盲検試験 | [¹⁴ C] -スボレキサント： 50 mg (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 018 (外国) | パート I 静脈内投与時の安全性、忍容性、PK 及び用量比例性を評価 | 健康男女 (18~50 歳) | 4 パネル、無作為化、非盲検、用量漸増試験 | 本剤：5、10、20、30 mg (静脈内投与) | 単回 |
| | | パート II 経口投与時の安全性、忍容性、PK 及び用量比例性を評価 | 健康男女 (18~60 歳) | 無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー試験 | 本剤：10、20、40、80 mg (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 004 (外国) | 高齢者の安全性、忍容性及び PK を評価 | 健康男女 (65~80 歳) | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験 | 本剤：16 mg、プラセボ (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 005 (外国) | 日本人の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価 | 日本人健康 男性 (18~45 歳) | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 パート、交互パネル、用量漸増試験 | パート I 本剤：4、10、20、50、76 mg プラセボ パート II 本剤：4、10、20、50、76、100 mg プラセボ (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 017 (外国) | 肝機能障害患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び PK を検討 | 中等度肝機能 障害患者 (Child-Pugh スコア 7 - 9) 及び健康男女 (18~65 歳) | 非盲検、 2 パート試験 | パート I： 本剤：20 mg (経口投与) パート II：実施せず | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 023 (外国) | 腎機能障害患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び PK を検討 | 重度腎機能障 害患者及び 健康男女 (18~70 歳) | 非盲検、単回 投与試験 | 本剤：20 mg (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 027 (外国) | 高齢者の反復投与試験 (夜の投与) の安全性、忍容性及び PK を評価 | 健康男女 (65~80 歳) | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、順次パネル、用量漸増反復投与試験 | パネル A 及び B 本剤：40 mg、 プラセボ パネル D 本剤：30 mg、 プラセボ (1 日 1 回、経口投与) | パネル A 及び B： 7 日間 パネル D： 21 日間 |

V. 治療に関する項目

| 試験の相 (資料の 取扱い) | 試験番号 (国内/ 外国) | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用量 (投与方法、投与経路) | 投与 期間 [†] |
|----------------------|---------------------|---|-------------------|---|---|-----------------------|
| 第 I 相 (評価) | 008 (外国) | 本剤単回投与の PK に対するケトコナゾール反復経口投与の影響を評価 | 健康男性 (18~45 歳) | 非盲検、 2 期、固定順 序試験 | 第 1 期 本剤：4 mg (経口投与) 第 2 期 本剤：4 mg (第 2 日、経口投与) ケトコナゾール：400 mg (第 1-11 日、経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 013 (外国) | 経口避妊薬の PK に対するスポレキサント反復投与の影響を評価 | 健康女性 (18~45 歳) | 無作為化、非 盲検、2 期ク ロスオーバー 試験 | 処方 A エチニルエストラジオール・ノルゲスチメート合剤 (第 1 日、経口投与) 処方 B 本剤：40 mg (第 1-18 日、経口投与) エチニルエストラジオール・ノルゲスチメート合剤 (第 14 日、経口投与) | 18 日間 |
| 第 I 相 (評価) | 015 (外国) | ミダゾラム単回投与時 PK に対する本剤反復投与の影響を評価 | 健康男女 (18~50 歳) | 非盲検、 2 パート試験 | パート I ミダゾラム：2 mg (第 1、 3、6、16 日、経口投与) 本剤：80 mg (第 3-16 日、経口投与) パート II 実施せず | 14 日間 |
| 第 I 相 (評価) | 016 (外国) | ジゴキシンの単回投与時 PK に対する本剤反復投与の影響を評価 | 健康男女 (18~50 歳) | 無作為化、非 盲検、2 期試 験 | 処方 A ジゴキシリン：0.5 mg (第 1 日、経口投与) 処方 B 本剤：40 mg (第 1-11 日、経口投与) ジゴキシリン：0.5 mg (第 4 日、経口投与) | 11 日間 |
| 第 I 相 (評価) | 024 (外国) | ワルファリン単回投与時の PK 及び PD に対する本剤反復投与の影響を評価 | 健康男女 (18~50 歳) | 無作為化、非 盲検、2 期ク ロスオーバー 試験 | 処方 A ワルファリン：30 mg (第 1 日、経口投与) 処方 B 本剤：40 mg (第 1-20 日、経口投与) ワルファリン：30 mg (第 14 日、経口投与) | 20 日間 |
| 第 I 相 (評価) | 026 (外国) | SSRI (パロキセチン) 併用における本剤の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価 | 健康男女 (18~65 歳) | 無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、3 期、固定順 序、並行群間 試験 | 処方 A 本剤：40 mg (第 1-4 日、 1 日 1 回、経口投与) 処方 B プラセボ (第 1-4 日、 1 日 1 回、経口投与) 処方 C パロキセチン：20 mg プラセボ (第 6-15 日、 1 日 1 回、経口投与) 処方 D 本剤：40 mg パロキセチン：20 mg (第 16-19 日、1 日 1 回、 経口投与) パロキセチン：20 mg (第 20 日、1 日 1 回、経 口投与) | 20 日間 |

V. 治療に関する項目

| 試験の相 (資料の 取扱い) | 試験番号 (国内/ 外国) | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用量 (投与方法、投与経路) | 投与 期間 [†] |
|----------------------|---------------------|---|---------------------|--------------------------------------|--|-----------------------|
| 第 I 相 (評価) | 038 (外国) | 本剤の単回投与時の PK に対するリファンピシン及びジルチアゼム反復投与の影響を評価 | 健康男女 (18~50 歳) | 無作為化、非盲検、固定順序、2 パート試験 | パート I 処方 A 本剤：40 mg (第 1 日、経口投与) 処方 B リファンピシン：600 mg (第 1-17 日、経口投与) 本剤：40 mg (第 14 日、経口投与) パート II 処方 C 本剤：20 mg (第 1 日、経口投与) 処方 D ジルチアゼム：240 mg (第 1-6 日、経口投与) 本剤：20 mg (第 2 日、経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 002 (外国) | 本剤単回投与時の PSG に及ぼす影響及び夜間投与時の PK を評価 | 健康男性 (18~45 歳) | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、5 期クロスオーバー試験 | 第 1~5 期 本剤：10、50、100 mg、 プラセボ (就寝前、経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 010 (外国) | 本剤単回又はアルコール併用投与時の安全性、忍容性、PK 及び PD に対するアルコールの影響を評価 | 健康男女 (21~45 歳) | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験 | 処方 A 本剤のプラセボ アルコールのプラセボ 処方 B 本剤：40 mg アルコールのプラセボ 処方 C 本剤のプラセボ アルコール：0.7 g/kg 処方 D 本剤：40 mg アルコール：0.7 g/kg (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 021 (外国) | 高齢者に対する単回投与時の安全性、忍容性及び精神運動機能に及ぼす影響を実薬対照と比較評価 | 健康高齢男女 (65~80 歳) | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験 | 処方 A 本剤：30 mg ゾルピデムのプラセボ 処方 B 本剤のプラセボ ゾルピデム：5 mg 処方 C 本剤のプラセボ ゾルピデムのプラセボ (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 022 (外国) | QTc 間隔への影響を評価 | 健康男女 (18~45 歳) | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期バランス型クロスオーバー試験 | 処方 A 本剤：240、150 mg モキシフロキサシンのプラセボ 処方 B 本剤：60 mg モキシフロキサシンのプラセボ 処方 C 本剤のプラセボ モキシフロキサシン：400 mg 処方 D 本剤のプラセボ モキシフロキサシンのプラセボ (経口) | 単回 |

V. 治療に関する項目

| 試験の相 (資料の 取扱い) | 試験番号 (国内/ 外国) | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用量 (投与方法、投与経路) | 投与 期間 [†] |
|----------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|--|-----------------------|
| 第 I 相 (評価) | 025 (外国) | 薬物乱用の可能性を評価 | 健康男女 (18~55 歳) | 無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、2 期バランス型又は 6 期クロスオーバー試験 | パート I (2 期) ゾルピデム：20 mg 又は プラセボ (経口投与) パート II (6 期) プラセボ 本剤：40、80、150 mg ゾルピデム：15、30 mg (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 035 (外国) | 路上での自動車運転能力を評価 | 健康男女 (21~64 歳) | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、反復経口投与 4 期クロスオーバー試験 | 処方 A 本剤：40 mg ゾピクロンのプラセボ 処方 B 本剤：20 mg、プラセボ ゾピクロンのプラセボ 処方 C ゾピクロン：7.5mg、本剤 のプラセボ 処方 D 本剤のプラセボ ゾピクロンのプラセボ (1 日 1 回、経口投与) | 8 日間 |
| 第 I 相 (評価) | 039 (外国) | 高齢者の路上での自動車運転能力を評価 | 健康高齢男女 (65~80 歳) | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、反復経口投与 4 期クロスオーバー試験 | 処方 A 本剤：30 mg、プラセボ ゾピクロンのプラセボ 処方 B 本剤：15 mg、プラセボ ゾピクロンのプラセボ 処方 C ゾピクロン：7.5 mg 本剤のプラセボ 処方 D 本剤のプラセボ ゾピクロンのプラセボ (1 日 1 回、経口投与) | 8 日間 |
| 第 I 相 (評価) | 040 (外国) | 単回投与時の呼吸器安全性を評価 | 健康男女 (18~55 歳) | 二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験 | 処方 A 本剤：150 mg 処方 B 本剤：40 mg 処方 C プラセボ (経口投与) | 単回 |
| 第 I 相 (評価) | 032 (外国) | 反復投与時の安全性、忍容性及び呼吸器機能に対する影響を評価 | 軽度又は中等度の COPD 患者 (18~85 歳) | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験 | 本剤：40 mg [非高齢者] 本剤：30 mg [高齢者] プラセボ (1 日 1 回、経口投与) | 4 日間 |
| 第 I 相 (評価) | 036 (外国) | 反復投与時の安全性、忍容性及び呼吸器機能に対する影響を評価 | 軽度又は中等度の OSA 患者 (18~65 歳) | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験 | 処方 A 本剤：40 mg 処方 B プラセボ (経口投与) | 4 日間 |
| 第 II 相 (評価) | 006 (国内/ 外国) | 有効性、安全性及び忍容性を評価 | 原発性不眠症患者 (非高齢者) (日本人を含む) | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験 | 治療期 I 及び治療期 II 本剤：10、20、40、80 mg プラセボ (1 日 1 回、経口投与) | 28 日間 |

V. 治療に関する項目

| 試験の相 (資料の 取扱い) | 試験番号 (国内/ 外国) | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用量 (投与方法、投与経路) | 投与 期間 [†] |
|----------------------|---------------------|----------------------|---|---|--|------------------------------|
| 第Ⅲ相 (評価) | 009 (外国) | 長期投与の安全性及び 忍容性を評価 | 原発性不眠症 患者 (非高齢者及 び高齢者) | 多施設共同、 無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、並 行群間試験 | 本剤：40 mg [非高齢者] 本剤：30 mg [高齢者] プラセボ (1日1回、経口投与) | 12ヵ月間 (+2ヵ月 間の退薬 期) |
| 第Ⅲ相 (評価) | 028 (国内/ 外国) | 安全性、忍容性及び有 効性を評価 | 原発性不眠症 患者 (非高齢者及 び高齢者) (日本人を含む) | 多施設共同、 無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、並 行群間試験 | 本剤：20、40 mg [非高齢 者] 本剤：15、30 mg [高齢者] プラセボ (1日1回、経口投与) | 3ヵ月間 (+3ヵ月 間の延長 期) |
| 第Ⅲ相 (評価) | 029 (外国) | 安全性、忍容性及び有 効性を評価 | 原発性不眠症 患者 (非高齢者及 び高齢者) | 多施設共同、 無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、並 行群間試験 | 本剤：20、40 mg [非高齢 者] 本剤：15、30 mg [高齢者] プラセボ (1日1回、経口投与) | 3ヵ月間 |

[†] 本剤の投与期間

10 mg 錠 承認時評価資料

| 試験の相 (資料の 取扱い) | 試験番号 (国内/ 外国) | 試験の目的 | 対象 | 試験デザイン | 用量 (投与方法、投与経路) | 投与 期間 [†] |
|----------------------|---------------------|---|-------------------|---|---|-----------------------|
| 第Ⅰ相 (評価) | 056 (外国) | 20 mg 錠 [§] と 10 mg 錠 の 相対的バイオアベイラ ビリティを評価 | 健康男女 (18～55 歳) | 無作為化、非盲 検、2 処方、2 投 与順序、2 期ク ロスオーバー試 験 | 本剤：20 mg (10 mg 2 錠又は 20 mg 1 錠) (経口投与) | 単回 |

[†] 本剤の投与期間、[§] 第Ⅲ相試験用製剤、^{||} 第Ⅱ相試験用製剤

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

第Ⅲ相臨床試験

国際共同プラセボ対照試験（日本人 155 例）において、原発性不眠症患者 638 例〔成人（20～64 歳）370 例、高齢者（65 歳以上）268 例〕に本剤（成人：20 mg、高齢者：15 mg）又はプラセボを 3 ヶ月間投与したとき、患者日誌を用いた主観的評価及びポリソムノグラフィを用いた客観的評価により入眠効果及び睡眠維持効果を評価した結果はそれぞれ表のとおりであった。⁴⁾

表 入眠効果（単位：分）

| 評価項目 | 評価時点 | 投与群 | 評価例数 | ベースライン | 変化量 | プラセボとの差 ^{a)} |
|-------|--------|--------------|------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| sTSOm | 第 1 週 | プラセボ群 本剤群 | 376 248 | 67.2±40.7 63.6±37.3 | -10.1±33.9 -14.5±28.4 | -5.6 [-10.2, -1.1] |
| | 1 ヶ月時 | プラセボ群 本剤群 | 365 244 | 65.7±39.4 62.7±36.7 | -12.8±41.2 -16.4±31.5 | -5.4 [-10.9, 0.0] |
| | 3 ヶ月時 | プラセボ群 本剤群 | 339 228 | 66.6±39.9 60.5±34.7 | -18.9±39.3 -20.4±27.5 | -5.2 [-10.2, -0.3] |
| LPS | 第 1 日夜 | プラセボ群 本剤群 | 290 193 | 66.2±44.1 68.9±49.7 | -21.6±45.2 -33.4±48.0 | -9.6 [-14.9, -4.3] |
| | 1 ヶ月時 | プラセボ群 本剤群 | 272 185 | 66.2±44.0 67.7±46.7 | -24.4±51.4 -36.0±45.5 | -10.3 [-16.0, -4.6]* |
| | 3 ヶ月時 | プラセボ群 本剤群 | 251 172 | 65.7±43.9 65.5±43.7 | -27.1±52.0 -35.2±42.4 | -8.1 [-13.8, -2.3] |

平均値±標準偏差

sTSOm：主観的睡眠潜時（毎日の測定値の週平均）、LPS：客観的持続睡眠潜時

a) 最小二乗平均 [95%信頼区間]、* 統計的有意差

表 睡眠維持効果（単位：分）

| 評価項目 | 評価時点 | 投与群 | 評価例数 | ベースライン | 変化量 | プラセボとの差 ^{a)} |
|-------|--------|--------------|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| sTSTm | 第 1 週 | プラセボ群 本剤群 | 376 248 | 315.2±65.2 322.4±57.3 | 15.3±42.9 27.2±40.8 | 13.6 [6.9, 20.3]* |
| | 1 ヶ月時 | プラセボ群 本剤群 | 365 244 | 317.7±65.3 322.7±57.7 | 23.4±52.0 38.7±50.5 | 16.3 [7.9, 24.8]* |
| | 3 ヶ月時 | プラセボ群 本剤群 | 339 228 | 316.7±64.5 325.4±56.7 | 42.1±56.4 50.3±55.2 | 10.7 [1.9, 19.5]* |
| WASO | 第 1 日夜 | プラセボ群 本剤群 | 287 192 | 115.1±45.9 119.5±46.4 | -19.1±47.5 -54.3±44.7 | -32.5 [-39.3, -25.7]* |
| | 1 ヶ月時 | プラセボ群 本剤群 | 272 185 | 113.6±45.0 119.1±46.0 | -17.9±55.3 -47.0±45.4 | -26.4 [-34.3, -18.4]* |
| | 3 ヶ月時 | プラセボ群 本剤群 | 251 172 | 115.3±46.0 118.2±46.7 | -25.3±50.7 -42.7±50.5 | -16.6 [-24.8, -8.3]* |

平均値±標準偏差

sTSTm：主観的総睡眠時間（毎日の測定値の週平均）、WASO：客観的中途覚醒時間

a) 最小二乗平均 [95%信頼区間]、* 統計的有意差

Herring WJ et al. *Biol Psychiatry* 2016;79(2):136-148

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：単回投与試験

健康成人男性 40 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照交互パネル用量漸増単回経口投与の結果、本剤 4～120 mg の用量範囲での単回経口投与の忍容性はおおむね良好であった。重篤な臨床症状の有害事象は報告されず、投与中止に至った有害事象はなかった。（外国人データ）⁵⁾

無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増単回経口投与試験において、健康成人男性 8 例に対して本剤 150～240 mg、健康成人女性 9 例に対して本剤 120～240 mg を投与した結果、本剤 240 mg まで単回投与した際の忍容性はおおむね良好であった。重篤な臨床症状の有害事象や死亡の報告はなく、投与中止に至った有害事象はなかった。（外国人データ）⁶⁾

日本人健康成人男性 32 例を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照交互パネル用量漸増単回経口投与試験の結果、本剤 4～100 mg の用量範囲での単回経口投与の忍容性はおおむね良好であった。重篤な臨床症状の有害事象は報告されず、投与中止に至った有害事象はなかった。⁷⁾

注) 本剤の用法及び用量

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。

2) 忍容性試験：反復投与試験（外国人データ）

健康成人男性 40 例を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照交互パネル用量漸増単回及び反復経口投与試験の結果、本剤 10～100 mg を 14 日間就寝前反復投与した際の忍容性はおおむね良好であった。重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。1 例が反復投与 5 日目の本剤 20 mg 投与後、治験責任医師により因果関係は「たぶんあり」と判定されたそう痒症を伴う上肢手掌面、腹部、大腿内側の斑状丘疹状皮疹が発現し試験を中止した。約 19 日間続いた発疹に伴う、全身症状及びバイタルサインの変化はみられなかった。⁸⁾

健康高齢男女 75 例を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照交互パネル反復経口投与試験の結果、本剤 40 mg を就寝前 7 日間反復投与又は本剤 30 mg を就寝前 21 日間反復投与した際の忍容性は良好であった。重篤な有害事象は 40 mg 投与群の 1 例に発熱が報告され因果関係は「たぶんあり」と判定された。投与中止に至った有害事象は 3 例だった。このうちの 30 mg 投与群の 2 例は臨床検査の有害事象であり（1 例：血清アミラーゼ増加（257 IU/L）、1 例：血清アミラーゼ増加（231 IU/L）及び血清リパーゼ増加（574 IU/L））、もう 1 例は 40 mg 投与群で、スクリーニング時に睡眠時無呼吸症候群の既往歴の申告を怠った症例であった。報告された有害事象の発現率は、本剤投与後 30 分以内で就寝した被験者のほうが投与後約 120 分で就寝した被験者よりも低かった。⁹⁾

注) 本剤の用法及び用量

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。

3) 非日本人健康成人を対象とした単回投与 PSG 試験（外国人データ）¹⁰⁾

非日本人健康若年男性被験者 22 例に本剤（10、50 及び 100 mg）を就寝前単回投与した際の薬理学作用をポリソムノグラフィー（PSG）により検討した。

V. 治療に関する項目

本剤は検討した 3 用量いずれも、睡眠期前半の徐波活動 (SWA) も測定時間後半の睡眠時間 (REM2) も延長させなかった。しかしながら、本剤は用量依存的に LPS 及び WASO を短縮し、SE を増加させることによる睡眠促進作用を示した。

Sun H et al. *Sleep* 2013;36(2):259-67

注) 本剤の用法及び用量

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。

4) QTc 間隔への影響評価試験 (外国人データ) ¹¹⁾

QTc 間隔に対する本剤の影響を評価するために、本剤 60 mg～240 mg 又はプラセボを投与し検討した。2 つの本剤群 (処方 A : 240 又は 150 mg、処方 B : 60 mg) のすべての時点で QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の 90 %信頼区間は 10 msec 未満であった。本剤群の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値の最大値は、処方 A の投与後 8 時間で 4.13 msec で、その 90 %信頼区間は (2.03, 6.23) であった。いずれの用量でも以下のカテゴリ (QTc : >450 msec、QTc のベースラインからの変化量 : 30 msec 以上 60 msec 未満及び 60 msec 以上) を超える被験者はいなかった。以上の結果より、臨床用量を大きく上回る用量 (150 又は 240 mg) の本剤は、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長を引き起こさないと考えられる。

試験方法 : 本試験は、非日本人健康男女被験者 (53 例) を対象にした二重盲検無作為化プラセボ対照 4 期バランス型クロスオーバー試験である。被験者は無作為に処方 A (本剤 240 mg 又は 150 mg + モキシフロキサシンのプラセボ)、処方 B (本剤 60 mg + モキシフロキサシンのプラセボ)、処方 C (本剤のプラセボ + モキシフロキサシン 400 mg)、処方 D (スボレキサントのプラセボ + モキシフロキサシンのプラセボ) に割付け、Holter recorder で継続的に心電図の記録を投与前から投与後 24 時間以上にわたり行った。QT 間隔について Fridericia 法を用いて心拍数の補正を行い、QTcF のベースラインからの変化量の処方とプラセボの平均値の差及び 90 %信頼区間を計算した。各投与期の間には 10 日間以上のウォッシュアウト期間が設定された。治験薬は 8 時間絶食後の朝に投与した。

注) 本剤の用法及び用量

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。

5) 自動車運転試験

①健康非高齢被験者を対象とした自動車運転能力評価試験 (外国人データ)

健康非高齢男女被験者 28 例を対象に本剤就寝前投与の翌朝の影響を評価するために、側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差 (Standard Deviation of Lane Position: SDLP) を示標に自動車運転能力を評価した。本剤 20 又は 40 mg を単回投与及び反復投与 (8 日間) した際、投与後 9 時間における本剤とプラセボとの SDLP 差の 90 %信頼区間は 2.4 cm 未満 (あらかじめ規定された臨床的な境界) であった。一部の被験者に運転能力に対する本剤の影響が認められた。SDLP の対称性の解析結果では、SDLP の差 (本剤-プラセボ) が 2.4 cm を超えた被験者の割合は、-2.4 cm 未満の被験者の割合よりも、本剤 40 mg の第 2 日及び第 9 日、本剤 20 mg の第 2 日で有意に高いことが示された。なお、2 例が 40 mg 投与時に、1 例が 20 mg 投与時に、1 例が 40 mg 及び 20 mg 投与時に、傾眠の発現のため自動車走行検査を中止した。¹²⁾

V. 治療に関する項目

本剤 20 及び 40 mg を就寝前に単回投与（第 2 日）及び反復投与（第 9 日）及び
ゾピクロン 7.5 mg を単回投与（第 2 日及び第 9 日）した際の SDLP (cm) の要約統計量

| 投与日 | 処方 | n | 最小二乗平均 | | プラセボとの差 | |
|-----|--------------|----|--------|----------------|---------|---------------|
| | | | 平均 | 95 %信頼区間 | 平均 | 90 %信頼区間 |
| 2 | プラセボ | 28 | 15.53 | (14.53, 16.53) | | |
| | ゾピクロン 7.5 mg | 28 | 17.66 | (16.66, 18.66) | 2.14 | (1.49, 2.79) |
| | 本剤 20 mg | 28 | 16.54 | (15.54, 17.54) | 1.01 | (0.36, 1.66) |
| | 本剤 40 mg | 28 | 17.19 | (16.19, 18.19) | 1.66 | (1.01, 2.31) |
| 9 | プラセボ | 27 | 15.47 | (14.46, 16.47) | | |
| | ゾピクロン 7.5 mg | 28 | 16.91 | (15.91, 17.91) | 1.45 | (0.79, 2.10) |
| | 本剤 20 mg | 28 | 15.94 | (14.94, 16.94) | 0.48 | (-0.18, 1.13) |
| | 本剤 40 mg | 28 | 16.77 | (15.77, 17.77) | 1.31 | (0.65, 1.96) |

試験方法：本試験は無作為化二重盲検ダブルダミープラセボ及び実薬対照反復経口投与 4 期クロスオーバー試験である。第 1～4 期では、被験者を本剤 40 mg（8 日間）、本剤 20 mg（8 日間）、ゾピクロン 7.5 mg（第 1 日及び第 8 日のみ）及びプラセボ（8 日間）の 4 つの処方に無作為に割り付け、各投与期の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。治験薬は就寝前に投与し、第 1 日及び第 8 日の治験薬投与終了後約 9 時間に相当する第 2 日及び第 9 日に自動車走行検査を実施した。

Vermeeren A et al. *Sleep* 2015;38(11):1803-1813

②健康高齢被験者を対象とした自動車運転能力評価試験（外国人データ）

年齢 65～80 歳の健康高齢男女被験者 24 例を対象に、本剤就寝前投与の翌朝の影響を評価するために、運転能力を SDLP で評価した。本剤 15 及び 30 mg を単回投与及び反復投与（8 日間）した際、投与後 9 時間に評価した路上走行時の本剤とプラセボとの SDLP 差の 90 %信頼区間は 2.4 cm 未満（あらかじめ規定された臨床の境界）であった。SDLP の対称性の解析結果では、2.4 cm 超と -2.4 cm 未満の SDLP の差（本剤－プラセボ）の分布は 0 に対して対称であった。すなわち、2.4 cm を超えた被験者の割合は、-2.4 cm 未満の被験者の割合よりも有意に高くはなかった。1 例（プラセボ投与）が傾眠のため自動車走行検査の中止に至った。¹³⁾

本剤 15 及び 30 mg を就寝前に単回投与（第 2 日）及び反復投与（第 9 日）及び
ゾピクロン 7.5 mg を単回投与（第 2 日及び第 9 日）した際の SDLP (cm) の要約統計量

| 投与日 | 処方 | n | 最小二乗平均 | | プラセボとの差 | |
|-----|--------------|----|--------|----------------|---------|---------------|
| | | | 平均 | 95 %信頼区間 | 平均 | 90 %信頼区間 |
| 2 | プラセボ | 24 | 16.67 | (15.48, 17.86) | | |
| | ゾピクロン 7.5 mg | 24 | 18.56 | (17.37, 19.75) | 1.89 | (1.22, 2.55) |
| | 本剤 15 mg | 24 | 16.24 | (15.05, 17.43) | -0.43 | (-1.10, 0.23) |
| | 本剤 30 mg | 24 | 17.04 | (15.85, 18.23) | 0.37 | (-0.30, 1.03) |
| 9 | プラセボ | 24 | 15.41 | (14.22, 16.60) | | |
| | ゾピクロン 7.5 mg | 24 | 16.58 | (15.39, 17.78) | 1.17 | (0.51, 1.84) |
| | 本剤 15 mg | 24 | 15.50 | (14.31, 16.69) | 0.09 | (-0.58, 0.76) |
| | 本剤 30 mg | 24 | 16.01 | (14.82, 17.20) | 0.60 | (-0.06, 1.27) |

試験方法：本試験は無作為化二重盲検ダブルダミープラセボ及び実薬対照反復経口投与 4 期クロスオーバー試験である。第 1～4 期では、被験者を本剤 30 mg（8 日間）、本剤 15 mg（8 日間）、ゾピクロン 7.5 mg（第 1 日及び第 8 日のみ）及びプラセボ（8 日間）の 4 つの処方に無作為に割り付けた。各投与期の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。治験薬は就寝前に投与し、第 1 日及び第 8 日の治験薬投与終了後約 9 時間に該当する第 2 日及び第 9 日に自動車走行検査を実施した。

Vermeeren A et al. *Psychopharmacology(Berl)* 2016 Sep;233(18):3341-3351

V. 治療に関する項目

注) 本剤の用法及び用量

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。

6) 呼吸機能への影響

①慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者での呼吸機能への影響（外国人データ）

軽度から中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者25例を対象に、本剤（65歳未満：40 mg、65歳以上：30 mg）又はプラセボを1日1回就寝前に4日間反復経口投与し安全性、忍容性及び呼吸機能を評価した。第4日の総睡眠時間（TST）中の酸素飽和度（SaO₂）の平均値の差（本剤－プラセボ）及び90%信頼区間は、0.39%（-0.12, 0.91）であった。90%信頼区間の下限値が事前に規定していた-2%を上回っていたため、本剤を軽度から中等度のCOPD患者に反復投与した際の、TST中の平均SaO₂はプラセボに比べ臨床的に意味のある低下を示さなかった。なお、重度のCOPD患者では検討されていない。¹⁴⁾

試験方法：Global Initiative for Obstructive Lung Disease 修正基準に従って、軽度から中等度のCOPDと診断され、BMIが40 kg/m²以下の18～85歳の男性及び女性患者を対象にした。本試験は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照2期クロスオーバー試験である。各投与期では、65歳未満の患者には本剤40 mg又はプラセボを、65歳以上の患者には本剤30 mg又はプラセボを1日1回就寝前に4日間反復経口投与した。治験薬は就寝前に投与した。各投与期で、PSG記録及びSaO₂モニタリングを行った。各投与期の間に7日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

Sun H et al. *Respir Med* 2015;109(3):416-426

②閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者での呼吸機能への影響（外国人データ）

軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者26例を対象に、本剤40 mg 1日1回就床前に4日間反復経口投与した際の安全性、忍容性及び呼吸機能を評価した。軽度から中等度のOSA患者に本剤を反復投与した際の、無呼吸・低呼吸指数（AHI）の平均値はわずかに増加した。具体的には第4日のAHIの平均値の差（本剤－プラセボ）及び90%信頼区間は、2.66（0.22, 5.09）であった。それに対し本剤の単回投与は、プラセボに比べて臨床的に有意なAHIの増加をもたらさなかった。また、酸素飽和度（SaO₂）に対する影響は反復・単回投与何れの場合も有意な影響は認められなかった。なお、重度のOSA患者では検討されていない。¹⁵⁾

試験方法：18～65歳で、軽度から中等度のOSAと確認された男女患者を対象とした。本試験は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照2期クロスオーバー試験である。無作為化して割り付け、本剤40 mg又はプラセボを1日1回就寝前に4日間反復経口投与した。第1及び4日に、PSG記録とSaO₂モニタリングを実施し、両投与期の間に5日以上ウォッシュアウト期間を設定した。

Sun H et al. *J Clin Sleep Med* 2016;12(1):9-17

③呼吸器系に対する安全性（正常呼吸機能を有する健康成人）（外国人データ）

健康成人を対象に本剤を単回投与した際の呼吸器系の安全性を評価するため、パルスオキシメータで測定される総睡眠時間中の平均酸素飽和度（SaO₂）に及ぼす影響を評価した。健康被験者に、本剤40及び150 mgを単回投与した際の、総睡眠時間中の平均SaO₂はプラセボに比べて臨床的に有意に低下しなかった。健康被験者に、本剤40及び150 mgを単回投与した際の、異なる睡眠段階（覚醒期、レム睡眠及びノンレム睡眠）の平均SaO₂は、プラセボと同程度であった。また、健康被験者に、本剤40又は150 mgを単回投与した際の無呼吸・低呼吸指数（AHI）の平均値はプラセボと同程度であった。¹⁶⁾

V. 治療に関する項目

健康被験者 (n=12) に本剤 150 mg、40 mg 又はプラセボのいずれかを単回投与した際の 薬力学的評価項目に関する統計解析

| 評価項目 | 本剤 150 mg | 本剤 40 mg | プラセボ | 最小二乗平均の差 (本剤 150 mg - プラセボ) (90%信頼区間) | 最小二乗平均の差 (本剤 40 mg - プラセボ) (90%信頼区間) |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|---|
| | 最小二乗平均 (95%信頼区間) | 最小二乗平均 (95%信頼区間) | 最小二乗平均 (95%信頼区間) | | |
| 総睡眠時間中の 平均 SaO ₂ (%) | 96.67 (95.79, 97.55) | 96.33 (95.45, 97.21) | 96.67 (95.79, 97.55) | -0.00 (-0.90, 0.90) | -0.33 (-1.23, 0.57) |
| 覚醒期の平均 SaO ₂ (%) | 96.83 (96.09, 97.58) | 96.75 (96.00, 97.50) | 97.25 (96.50, 98.00) | -0.42 (-1.22, 0.38) | -0.50 (-1.30, 0.30) |
| ノンレム睡眠の 平均 SaO ₂ (%) | 96.75 (95.89, 97.61) | 96.17 (95.31, 97.02) | 96.75 (95.89, 97.61) | -0.00 (-0.87, 0.87) | -0.58 (-1.45, 0.29) |
| レム睡眠の平均 SaO ₂ (%) | 96.67 (95.79, 97.55) | 96.33 (95.45, 97.21) | 96.83 (95.95, 97.71) | -0.17 (-1.07, 0.73) | -0.50 (-1.40, 0.40) |
| AHI [†] | -0.82 (-2.62, 0.99) | 0.15 (-1.65, 1.95) | -0.63 (-2.44, -1.17) | -0.18 (-1.68, 1.31) | -0.78 (-0.71, 2.28) |

† AHI 検査は、ベースラインからの変化量を解析し、スクリーニング時の PSG をベースラインとした
平均値=3.62、標準偏差=3.26 (n=12)

SaO₂ : 酸素飽和度、AHI : 無呼吸・低呼吸指数

試験方法 : 本試験は二重盲検プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験である。BMI が 30 kg/m² 以下で、18~55 歳 (少なくとも 4 例が 41 歳以上) の喫煙していない健康成人男女を対象にした。無作為に割り付け、臨床用量を超える本剤 150 mg、本剤 40 mg 又はプラセボを約 4 時間絶食後の就寝前に単回経口投与した。各投与期の間には 5 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。本剤とプラセボが呼吸に及ぼす影響を評価するために、全処方で PSG 記録の終了までの 8 時間の間に SaO₂ を測定した。

Uemura N et al. *J Clin Pharmacol* 2015;55(10):1093-1100

注) 本剤の用法及び用量

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。

7) 記憶、精神運動機能及び平衡機能に対する影響

①第 I 相試験 (外国人データ)¹⁷⁾

翌日の記憶及び平衡機能に対する影響は、4 つのプラセボ対照試験 (035、039、032、036 試験) で本剤を就寝前投与した際に、それぞれ単語学習検査 (IDWR) 及び身体のみらつき検査 (A95) で評価した (図 1・2)。

翌日の精神運動機能に対する影響は、5 つの臨床薬理試験 (002、035、039、032、036 試験) で本剤を就寝前投与した際に、DSST、SRT 及び CRT を用いて評価した (図 3)。

035 試験 : 健康成人 (28 例) に対し、本剤 20 及び 40 mg を単回及び反復投与 (8 日間) し、翌朝の記憶、精神機能及び身体のみらつき検査を実施した。本剤 20 又は 40 mg を就寝前単回投与したとき、40 mg で翌朝の単語再生能力及び精神運動機能の低下が、20 及び 40 mg で翌朝の身体のみらつきの増加がみられた。本剤 20 又は 40 mg を就寝前反復投与後 11 時間に評価した翌朝の単語再生能力、精神運動機能及び身体のみらつきには、統計的に有意な影響は認められなかった [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]。

039 試験 : 健康高齢者 (24 例) に対し、本剤 15 及び 30 mg の単回及び反復投与後 11 時間に評価した記憶、精神運動機能及び平衡機能検査で、統計的に有意な影響は認められなかった [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]。

V. 治療に関する項目

032 試験：軽度～中等度 COPD 患者（25 例）に対し、本剤（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）を単回及び反復投与後 9 時間に評価した記憶、精神運動機能及び平衡機能検査で、統計学的に有意な影響は認められなかった〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕。

036 試験：軽度～中等度 OSA 患者（26 例）に対し、本剤 40 mg を単回及び反復投与後 9 時間に評価した記憶、精神運動機能及び平衡機能検査で、統計学的に有意な影響は認められなかった〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕。

002 試験：健康成人（22 例）に対し、本剤 10、50 及び 100 mg を単回投与後 10 時間に精神運動機能を評価した。10 及び 50 mg では精神運動機能に対する影響は認められなかったが、反応時間に対する統計学的に有意な影響が 100 mg で認められた〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕。

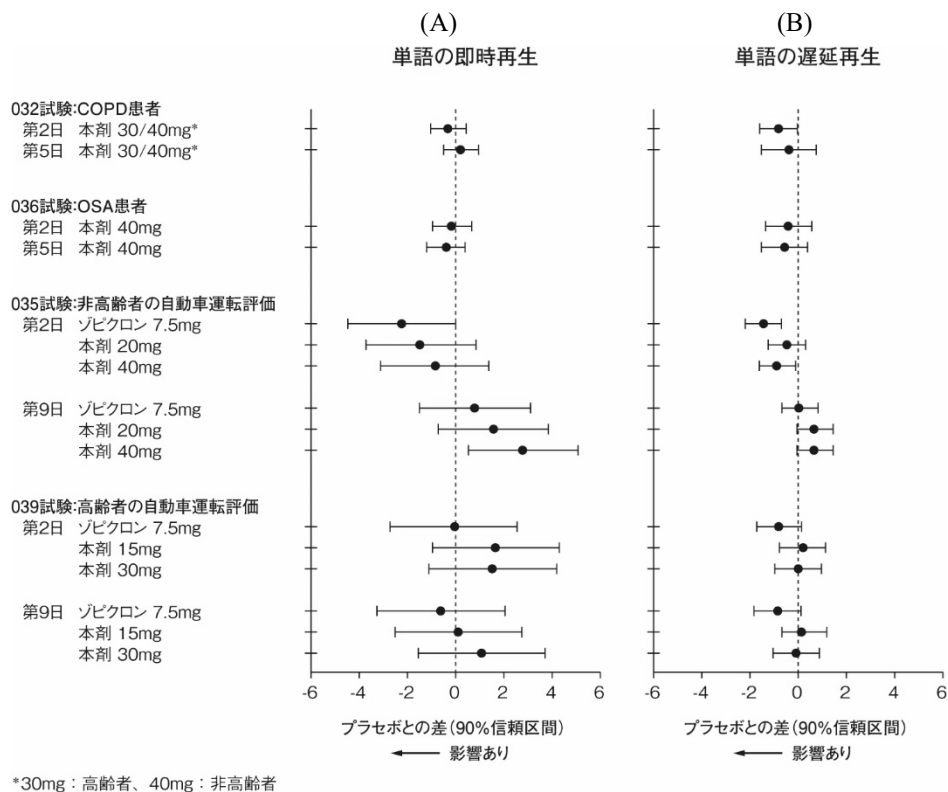


図1 本剤を就寝前単回投与した際（第2日）又は就寝前反復投与した際（第5又は9日）の単語の即時再生スコア（数）（A）及び遅延再生スコア（数）（B）のプラセボとの群間差

V. 治療に関する項目

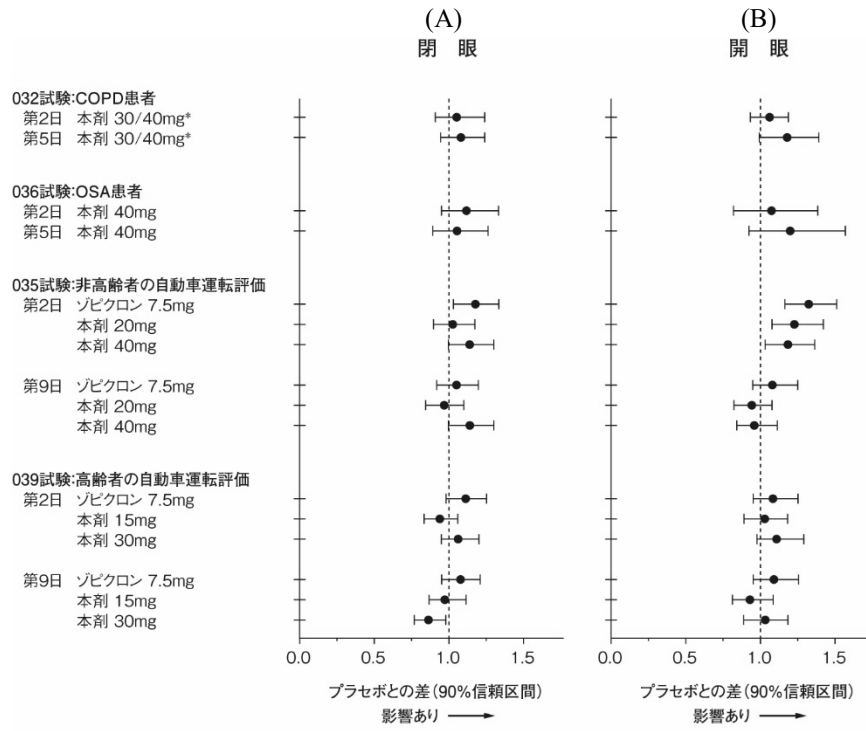


図2 本剤を就寝前単回投与した際(第2日)又は就寝前反復投与した際(第5又は9日)の閉眼(A)又は及び開眼(B)状態での身体のふらつき(cm²)のプラセボとの群間差

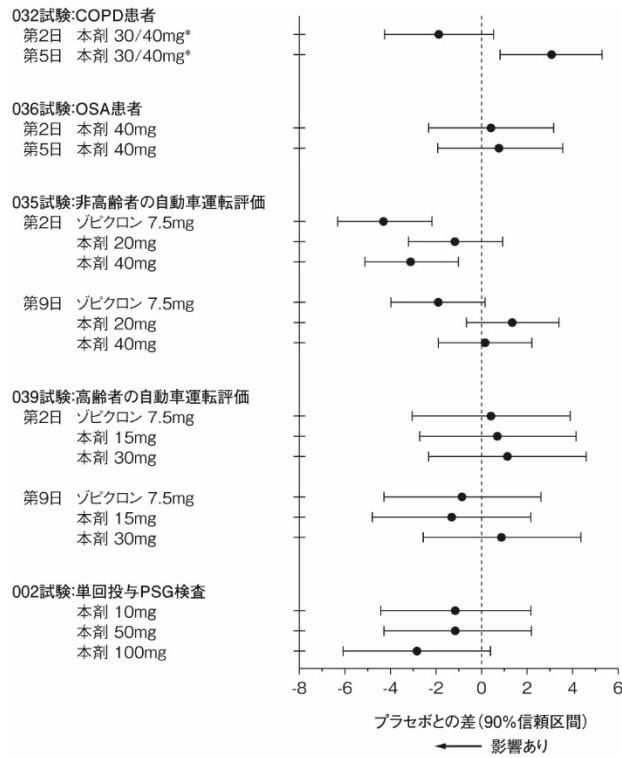


図3 本剤の就寝前単回投与(第2日)及び就寝前反復投与(第5又は9日)後のDSSTスコアのプラセボとの群間差

V. 治療に関する項目

注) 本剤の用法及び用量

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。

②第Ⅲ相試験の併合解析（外国人／日本人データ）

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）でPQコホートに参加した患者（1,493例）で、第1日夜、1ヵ月、3ヵ月時の各PSG検査後の翌朝の治験薬投与約9時間後に、数文字置換検査（DSST）を実施した。本剤群（高用量及び承認用量）及びプラセボ群で、すべての評価時点で平均正解数はベースラインに比べて若干増加し、これは反復評価による全体的な学習効果を示すと考えられた。各評価時点で、ベースライン調整後の正解数には、各本剤群とプラセボ群の間で有意な差は認められなかった。¹⁸⁾

個々の試験については以下を参照

「V. 治療に関する項目 2) 比較試験 ①第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）、②第Ⅲ相有効性検証試験（029試験）」

DSST 正解数
第Ⅲ相試験の併合解析集団（0～3ヵ月、治療期）
（PQコホート、安全性解析対象集団）

| 治療群 | n | ベースライン 平均 (SD) | 評価時平均 (SD) | 評価時のベースラインからの変化量 | |
|---------------|-----|-------------------|---------------------|------------------|----------------------|
| | | | | 平均 (SD) | 最小二乗平均 (95%信頼区間)* |
| 第1日夜 | | | | | |
| 承認用量 | 338 | 50.8 (14.7) | 52.7 (15.4) | 1.9 (8.9) | 1.6 (0.8, 2.5) |
| 高用量† | 577 | 52.8 (17.2) | 54.1 (16.8) | 1.3 (8.6) | 1.5 (0.8, 2.1) |
| プラセボ | 578 | 51.7 (15.9) | 54.1 (15.7) | 2.4 (8.3) | 2.3 (1.7, 3.0) |
| 1ヵ月時 | | | | | |
| 承認用量 | 321 | 51.1 (14.4) | 53.1 (16.2) | 2.0 (10.5) | 1.8 (0.8, 2.8) |
| 高用量† | 560 | 52.7 (16.7) | 54.4 (16.6) | 1.7 (10.4) | 1.9 (1.1, 2.7) |
| プラセボ | 551 | 51.8 (15.9) | 54.0 (15.5) | 2.2 (9.0) | 2.2 (1.4, 2.9) |
| 3ヵ月時 | | | | | |
| 承認用量 | 307 | 50.8 (14.1) | 53.5 (14.7) | 2.7 (8.6) | 2.4 (1.3, 3.4) |
| 高用量† | 526 | 53.0 (16.9) | 54.9 (16.9) | 1.9 (10.7) | 2.1 (1.3, 2.9) |
| プラセボ | 516 | 51.7 (15.8) | 54.7 (15.9) | 3.0 (9.9) | 2.9 (2.1, 3.7) |
| プラセボとの比較 | | | 最小二乗平均の差 (95%信頼区間)* | | |
| 第1日夜 | | | | | |
| 高用量† vs. プラセボ | | | -0.9 (-1.8, 0.1) | | |
| 承認用量 vs. プラセボ | | | -0.7 (-1.8, 0.4) | | |
| 1ヵ月時 | | | | | |
| 高用量† vs. プラセボ | | | -0.3 (-1.4, 0.8) | | |
| 承認用量 vs. プラセボ | | | -0.4 (-1.7, 0.9) | | |
| 3ヵ月時 | | | | | |
| 高用量† vs. プラセボ | | | -0.8 (-1.9, 0.3) | | |
| 承認用量 vs. プラセボ | | | -0.5 (-1.9, 0.8) | | |

* ベースライン値、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

承認用量群（非高齢者20 mg、高齢者15 mg）、高用量群（非高齢者40 mg、高齢者30 mg）

† 高用量群は承認外用量である。

V. 治療に関する項目

注) 本剤の用法及び用量

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。

③高齢被験者を対象とした夜間の安全性評価（外国人データ）

健康高齢者（12例）に対して、夜間及び朝に起床させた際の平衡機能、記憶及び精神運動機能を評価した。健康高齢男女被験者への本剤30 mgの就寝前単回投与は、おおむね良好な忍容性が示唆された。ゾルピデム5 mg投与後1.5時間に重心動揺計による身体のみらつき（A95）で評価した身体のみらつきは、開眼時及び閉眼時で、それぞれ97%及び113%増加した。本剤30 mg投与後1.5時間では、A95は開眼時で49%増加したが、閉眼時ではプラセボとの統計的な有意差はなかった。本剤投与後4時間又は8時間では、プラセボとの統計的な有意差はなかった。本剤30 mg及びゾルピデム5 mg投与後4時間の単語の即時再生及び遅延再生（IDWR）により評価したエピソード記憶に機能の低下はみられなかった。本剤30 mg投与後1.5時間に選択反応時間（CRT）が有意に延長したことから、情報処理の遅延や注意力の低下が示唆されたが、投与後4及び8時間にはみられなかった。¹⁹⁾

試験方法：本試験は無作為化二重盲検ダブルダミープラセボ対照3期クロスオーバー試験である。65～80歳の健康高齢男女被験者を対象にした。本剤30 mg、ゾルピデム5 mg又はプラセボのいずれかから投与開始する投与順序に無作為に割り付けた。4時間絶食後の午後9時頃に投与し、投与後約30分で消灯した。被験者を夜間（2回：投与後1.5時間及び4時間）及び朝（投与後8時間）に起こした。重心動揺計による姿勢安定性評価（平衡機能及び運動失調）、CRT及びIDWRによる認知機能評価（注意及び集中）、並びに薬物動態用検体採取を、投与前及び投与後に実施した。

注) 本剤の用法及び用量

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。

(4) 探索的試験

前期第Ⅱ相臨床試験において用量反応探索試験は実施されていない。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

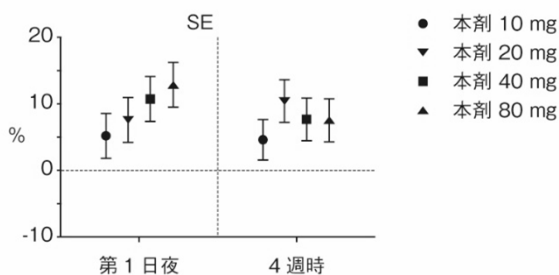
①後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）²⁰⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同／国際共同（日本人を含む）、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー、二重盲検試験 |
| 対象 | 原発性不眠症患者（n=254、うち日本人34例） |
| 主な登録基準 | ・ DSM-IV-TRに基づき、原発性不眠症患者と診断され、身体的にも精神的にも治験実施に問題ないと判断された18歳以上65歳未満の男女 ・ 各週7夜のうち3夜以上で総睡眠時間が6.5時間以下、睡眠潜時が30分以上、就寝後1時間以上の覚醒があり、毎晩の就床時間が6.5～9時間であり、かつPSGでの持続睡眠潜時（LPS）が20分、中途覚醒時間（WASO）が45分を超える患者 |

V. 治療に関する項目

| 試験方法 | <ul style="list-style-type: none"> ・4通りの独立した2つの治療期からなる2期のクロスオーバー試験 ・本剤・プラセボ、又はプラセボ・本剤の順序で本剤4用量（10、20、40及び80 mg）のうちいずれかの用量を服用 ・治療期I期及びII期はそれぞれ4週間 ・治験薬はPSG測定日には就床前30分頃に経口投与し、PSG非測定日には就床直前（5～10分以内）に経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|-------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------|--|--|--|------|-----|--------------|------------------|----------|----|--------------|-------------------|----------|----|--------------|-------------------|----------|----|--------------|-------------------|----------|----|--------------|-------------------|------------|--|--|--|------|-----|--------------|-------------------|----------|----|--------------|-------------------|----------|----|--------------|-------------------|----------|----|--------------|-------------------|----------|----|--------------|-------------------|-----------------|--|-------------------------------|-----------|-------------|--|--|--|----------|--|----------------|-------|----------|--|-----------------|--------|----------|--|------------------|--------|----------|--|------------------|--------|------------|--|--|--|----------|--|----------------|-------|----------|--|------------------|--------|----------|--|-----------------|--------|----------|--|-----------------|--------|
| 目的 | <p><u>主要目的</u></p> <p>(1) PSG検査から得られる睡眠効率（SE）を用いて、治療期第1日夜及び4週時夜での本剤の有効性をプラセボと比較して検討する。 SEは以下のように定義する。 SE（%）＝{総睡眠時間（TST（分）／全就床時間（分））} × 100</p> <p>(2) 本剤の安全性及び忍容性を検討する。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | SE（TSTより算出） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | WASO、LPS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>本試験では254例が無作為化され、243例が本剤を、249例がプラセボを投与された。日本人集団では34例が無作為化され、34例が本剤を、33例がプラセボを投与された。</p> <p><u>統計手法</u></p> <p>解析方法 混合効果モデル 解析対象集団 最大の解析対象集団（FAS）</p> <p><u>主要評価</u></p> <p>SE（%）</p> <p>第1日夜及び第4週時夜のSEは、本剤のすべての用量で、プラセボに対して統計的に優越性を示した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療群</th> <th>n</th> <th>ベースライン平均（SD） （単位：%）</th> <th>ベースラインからの 変化量（95%CI）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">第1日夜</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>249</td> <td>65.9 (12.84)</td> <td>10.9 (8.9, 13.0)</td> </tr> <tr> <td>本剤 10 mg</td> <td>62</td> <td>65.1 (13.18)</td> <td>17.8 (14.1, 21.4)</td> </tr> <tr> <td>本剤 20 mg</td> <td>61</td> <td>66.2 (10.46)</td> <td>17.4 (14.4, 20.5)</td> </tr> <tr> <td>本剤 40 mg</td> <td>59</td> <td>64.9 (16.10)</td> <td>23.7 (19.8, 27.7)</td> </tr> <tr> <td>本剤 80 mg</td> <td>61</td> <td>67.4 (11.76)</td> <td>21.8 (18.9, 24.7)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">4週時</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>232</td> <td>65.4 (12.98)</td> <td>12.3 (10.2, 14.4)</td> </tr> <tr> <td>本剤 10 mg</td> <td>59</td> <td>65.7 (12.34)</td> <td>18.7 (15.2, 22.2)</td> </tr> <tr> <td>本剤 20 mg</td> <td>57</td> <td>66.0 (10.72)</td> <td>19.1 (16.0, 22.2)</td> </tr> <tr> <td>本剤 40 mg</td> <td>57</td> <td>64.7 (16.20)</td> <td>20.4 (16.2, 24.6)</td> </tr> <tr> <td>本剤 80 mg</td> <td>55</td> <td>66.4 (11.12)</td> <td>19.8 (16.3, 23.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">プラセボとの比較</td> <td>最小二乗平均の差 (95%CI) †</td> <td>p値</td> </tr> <tr> <td colspan="2">第1日夜</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤 10 mg</td> <td>5.2 (1.9, 8.6)</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤 20 mg</td> <td>7.6 (4.2, 11.0)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤 40 mg</td> <td>10.8 (7.4, 14.2)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤 80 mg</td> <td>12.9 (9.5, 16.3)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">4週時</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤 10 mg</td> <td>4.7 (1.6, 7.8)</td> <td>0.003</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤 20 mg</td> <td>10.4 (7.2, 13.6)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤 40 mg</td> <td>7.8 (4.6, 10.9)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤 80 mg</td> <td>7.6 (4.4, 10.9)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>† ベースライン、地域（米国、日本）、投与群、投与順序、治療期、時点（カテゴリ変数）並びに投与群と時点及び治療期と時点の交互作用の項を含む混合効果モデルに基づく結果である。2×2クロスオーバー試験を通して併合したプラセボの情報を用いるために、投与群及び投与群と時点の交互作用の項を除くすべての項は、各2×2クロスオーバー試験の指示変数を乗じた。</p> | 治療群 | n | ベースライン平均（SD） （単位：%） | ベースラインからの 変化量（95%CI） | 第1日夜 | | | | プラセボ | 249 | 65.9 (12.84) | 10.9 (8.9, 13.0) | 本剤 10 mg | 62 | 65.1 (13.18) | 17.8 (14.1, 21.4) | 本剤 20 mg | 61 | 66.2 (10.46) | 17.4 (14.4, 20.5) | 本剤 40 mg | 59 | 64.9 (16.10) | 23.7 (19.8, 27.7) | 本剤 80 mg | 61 | 67.4 (11.76) | 21.8 (18.9, 24.7) | 4週時 | | | | プラセボ | 232 | 65.4 (12.98) | 12.3 (10.2, 14.4) | 本剤 10 mg | 59 | 65.7 (12.34) | 18.7 (15.2, 22.2) | 本剤 20 mg | 57 | 66.0 (10.72) | 19.1 (16.0, 22.2) | 本剤 40 mg | 57 | 64.7 (16.20) | 20.4 (16.2, 24.6) | 本剤 80 mg | 55 | 66.4 (11.12) | 19.8 (16.3, 23.4) | プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差 (95%CI) † | p値 | 第1日夜 | | | | 本剤 10 mg | | 5.2 (1.9, 8.6) | 0.002 | 本剤 20 mg | | 7.6 (4.2, 11.0) | <0.001 | 本剤 40 mg | | 10.8 (7.4, 14.2) | <0.001 | 本剤 80 mg | | 12.9 (9.5, 16.3) | <0.001 | 4週時 | | | | 本剤 10 mg | | 4.7 (1.6, 7.8) | 0.003 | 本剤 20 mg | | 10.4 (7.2, 13.6) | <0.001 | 本剤 40 mg | | 7.8 (4.6, 10.9) | <0.001 | 本剤 80 mg | | 7.6 (4.4, 10.9) | <0.001 |
| 治療群 | n | ベースライン平均（SD） （単位：%） | ベースラインからの 変化量（95%CI） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第1日夜 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 249 | 65.9 (12.84) | 10.9 (8.9, 13.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 10 mg | 62 | 65.1 (13.18) | 17.8 (14.1, 21.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 20 mg | 61 | 66.2 (10.46) | 17.4 (14.4, 20.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 40 mg | 59 | 64.9 (16.10) | 23.7 (19.8, 27.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 80 mg | 61 | 67.4 (11.76) | 21.8 (18.9, 24.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4週時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 232 | 65.4 (12.98) | 12.3 (10.2, 14.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 10 mg | 59 | 65.7 (12.34) | 18.7 (15.2, 22.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 20 mg | 57 | 66.0 (10.72) | 19.1 (16.0, 22.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 40 mg | 57 | 64.7 (16.20) | 20.4 (16.2, 24.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 80 mg | 55 | 66.4 (11.12) | 19.8 (16.3, 23.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差 (95%CI) † | p値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第1日夜 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 10 mg | | 5.2 (1.9, 8.6) | 0.002 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 20 mg | | 7.6 (4.2, 11.0) | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 40 mg | | 10.8 (7.4, 14.2) | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 80 mg | | 12.9 (9.5, 16.3) | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4週時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 10 mg | | 4.7 (1.6, 7.8) | 0.003 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 20 mg | | 10.4 (7.2, 13.6) | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 40 mg | | 7.8 (4.6, 10.9) | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 80 mg | | 7.6 (4.4, 10.9) | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目



SE (%) のプラセボとの差 (全集団、最小二乗平均及び 95%信頼区間)

副次評価

WASO (分)

治療期第1日夜及び第2週時夜の WASO は、本剤のすべての用量で、プラセボに対して統計的に優越性を示した。

| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの 変化量(95 %CI) |
|-------------|-----|-------------------------------|--------------------------|
| 第1日夜 | | | |
| プラセボ | 249 | 100.7 (45.11) | -30.1 (-37.3, -22.8) |
| 本剤 10 mg | 62 | 103.4 (44.70) | -48.9 (-62.3, -35.5) |
| 本剤 20 mg | 61 | 97.7 (41.10) | -51.2 (-61.0, -41.3) |
| 本剤 40 mg | 59 | 107.3 (57.58) | -71.8 (-85.6, -58.1) |
| 本剤 80 mg | 61 | 93.9 (36.24) | -66.6 (-75.9, -57.4) |
| 4週時 | | | |
| プラセボ | 232 | 101.7 (45.74) | -28.1 (-36.2, -19.9) |
| 本剤 10 mg | 59 | 101.1 (41.40) | -49.9 (-63.2, -36.6) |
| 本剤 20 mg | 57 | 97.1 (41.82) | -50.1 (-60.1, -40.2) |
| 本剤 40 mg | 57 | 109.0 (57.84) | -59.9 (-78.2, -41.6) |
| 本剤 80 mg | 55 | 94.5 (34.97) | -53.9 (-65.6, -42.3) |
| プラセボとの差 | | 最小二乗平均の差(95 %CI) [†] | p 値 |
| 第1日夜 | | | |
| 本剤 10 mg | | -21.2 (-33.5, -8.8) | < 0.001 |
| 本剤 20 mg | | -24.7 (-37.1, -12.3) | < 0.001 |
| 本剤 40 mg | | -33.9 (-46.4, -21.5) | < 0.001 |
| 本剤 80 mg | | -36.8 (-49.4, -24.3) | < 0.001 |
| 4週時 | | | |
| 本剤 10 mg | | -21.4 (-34.2, -8.7) | 0.001 |
| 本剤 20 mg | | -28.1 (-41.0, -15.1) | < 0.001 |
| 本剤 40 mg | | -33.2 (-46.3, -20.2) | < 0.001 |
| 本剤 80 mg | | -28.9 (-42.1, -15.7) | < 0.001 |

† ベースライン、地域 (米国、日本)、投与群、投与順序、治療期、時点 (カテゴリ変数) 並びに投与群と時点及び治療期と時点の交互作用の項を含む混合効果モデルに基づく結果である。2 × 2 クロスオーバー試験を通して併合したプラセボの情報を用いるために、投与群及び投与群と時点の交互作用の項を除くすべての項は、各 2 × 2 クロスオーバー試験の指示変数を乗じた。

V. 治療に関する項目

| <p>LPS (分)</p> <p>本剤のいずれの用量でもプラセボに対して統計的な優越性を示さなかった。しかし、数値的には本剤のすべての用量で短縮しており、複数の用量（第1日夜 80 mg 及び 40 mg、第4週 20 mg）でプラセボと比較し名目上の有意差が認められた ($p < 0.001$)。</p> | | | |
|--|-----|-------------------------------|--------------------------|
| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの 変化量(95 %CI) |
| 第1日夜 | | | |
| プラセボ | 249 | 69.3 (41.13) | -23.0 (-29.9, -16.1) |
| 本剤 10 mg | 62 | 69.9 (41.23) | -36.4 (-48.2, -24.6) |
| 本剤 20 mg | 61 | 70.8 (33.12) | -34.5 (-45.4, -23.6) |
| 本剤 40 mg | 59 | 66.8 (52.22) | -43.1 (-56.3, -29.8) |
| 本剤 80 mg | 61 | 69.1 (36.80) | -40.3 (-50.0, -30.7) |
| 4週時 | | | |
| プラセボ | 232 | 70.2 (41.51) | -31.8 (-39.0, -24.6) |
| 本剤 10 mg | 59 | 69.7 (41.55) | -41.7 (-53.5, -29.8) |
| 本剤 20 mg | 57 | 72.2 (33.62) | -44.2 (-53.7, -34.7) |
| 本剤 40 mg | 57 | 66.2 (51.82) | -38.2 (-51.8, -24.6) |
| 本剤 80 mg | 55 | 72.8 (36.43) | -43.0 (-53.4, -32.5) |
| プラセボとの差 | | 最小二乗平均の差(95 %CI) [†] | p 値 |
| 第1日夜 | | | |
| 本剤 10 mg | | -3.4 (-15.6, 8.7) | 0.577 |
| 本剤 20 mg | | -9.4 (-21.5, 2.8) | 0.130 |
| 本剤 40 mg | | -23.1 (-35.3, -10.9) | <0.001 |
| 本剤 80 mg | | -25.4 (-37.7, -13.1) | <0.001 |
| 4週時 | | | |
| 本剤 10 mg | | -2.3 (-12.2, 7.5) | 0.644 |
| 本剤 20 mg | | -22.3 (-32.3, -12.3) | <0.001 |
| 本剤 40 mg | | -3.8 (-13.8, 6.3) | 0.459 |
| 本剤 80 mg | | -9.5 (-19.7, 0.7) | 0.068 |
| <p>† ベースライン、地域（米国、日本）、投与群、投与順序、治療期、時点（カテゴリ変数）並びに投与群と時点及び治療期と時点の交互作用の項を含む混合効果モデルに基づく結果である。2×2クロスオーバー試験を通して併合したプラセボの情報を用いるために、投与群及び投与群と時点の交互作用の項を除くすべての項は、各2×2クロスオーバー試験の指示変数を乗じた。</p> <p>日本人集団は SE、WASO 及び LPS において、全集団と一貫性を示した。</p> | | | |
| <p>副作用</p> <p>副作用の発現率は、本剤 10 mg 群 4.8 % (3/62 例)、本剤 20 mg 群 6.6 % (4/61 例)、本剤 40 mg 群 22.0 % (13/59 例)、本剤 80 mg 群 23.0 % (14/61 例) であった。本剤群で認められた主な副作用は、傾眠及び頭痛であった。発現率が 2 % 以上の副作用のうち、傾眠、頭痛及び筋力低下の発現率は、本剤 10 mg 群、20 mg 群及びプラセボ群と比べ、本剤 40 mg 群及び 80 mg で高かったが、これらの副作用の大部分が軽度であり、発現率に明らかな用量依存的な増加は認められなかった。</p> <p>日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルはおおむね類似しており、忍容性は全般的に良好であった。</p> | | | |

Herring WJ et al. *Neurology* 2012;79(23):2265-2274

注) 本剤の用法及び用量

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。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

① 第Ⅲ相有効性検証試験 (028 試験) ⁴⁾

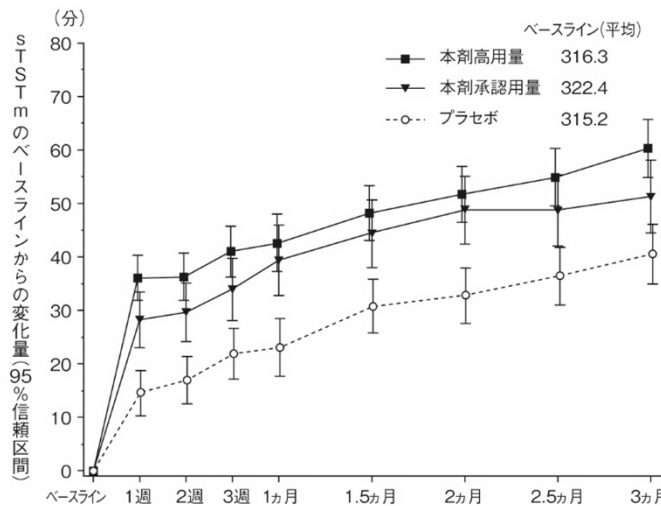
| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同／国際共同（日本人を含む）、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、比較試験 |
| 対象 | 原発性不眠症患者（非高齢者及び高齢者）（n=1,022、うち日本人 247 例） |
| 主な登録基準 | <p>以下を満たす原発性不眠症患者（DSM-IV-TR に基づく）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上（非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上）。 ・ 来院 1 前 4 週間に 1 週間 7 夜のうち 3 夜以上で、問診により総睡眠時間が 6.5 時間未満、睡眠潜時が 30 分以上で、就寝後 1 時間以上覚醒しており、就床時間が 6.5～9 時間。 <p>[PQ コホート：PSG 測定及び睡眠日誌（e-diary）に基づく質問票を実施する群] スクリーニング時及びベースライン時 PSG 測定での持続睡眠潜時（LPS）がいずれも 20 分を超え、中途覚醒時間（WASO）がいずれも 45 分を超える。</p> <p>[Q コホート：睡眠日誌（e-diary）に基づく質問票のみを実施する群] 睡眠日誌に基づきベースライン前 1 週間のうち少なくとも 4 夜、主観的総睡眠時間（sTST）が 6.5 時間未満であり、主観的睡眠潜時（sTSO）が 30 分以上。</p> |
| 試験方法 | <ul style="list-style-type: none"> ・ PQ コホート又は Q コホートのいずれかに登録。 ・ 本剤高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、本剤承認用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）又はプラセボ群に 3：2：3 に割り付けた。 ・ 単盲検プラセボ観察期（2 週間）、二重盲検治療期（3 ヶ月）、任意の二重盲検延長期（3 ヶ月）及び二重盲検退薬期（1 週間）に、就床直前に服用。PSG 測定夜は就床の 30 分前に服用。 ・ 退薬期では、高用量群は 1:1 の割合で高用量群又はプラセボ群に、承認用量群は 1:1 の割合で承認用量群又はプラセボ群に、プラセボ群はそのままプラセボ群とした。 |
| 目的 | <p><u>主要目的</u></p> <p>(1) PSG 測定及び睡眠日誌での評価を用い、本剤高用量の不眠症に対する有効性（1 ヶ月時及び 3 ヶ月時の sTSTm、WASO、sTSOm 及び LPS）をプラセボと比較検討する。</p> <p>(2) 最長 3 ヶ月間の治療期における本剤の安全性及び忍容性を検討する。</p> |
| 主要評価項目 | 高用量群の 1 ヶ月時及び 3 ヶ月時の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果：sTSTm、WASO 入眠効果：sTSOm、LPS |
| 副次評価項目 | <p>高用量群の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果：sTSTm（第 1 週）、WASO（第 1 日夜） 入眠効果：sTSOm（第 1 週）、LPS（第 1 日夜）</p> <p>承認用量群の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果：sTSTm（第 1 週、1 ヶ月時及び 3 ヶ月時）、WASO（第 1 日夜、1 ヶ月時及び 3 ヶ月時） 入眠効果：sTSOm（第 1 週、1 ヶ月時及び 3 ヶ月時）、LPS（第 1 日夜、1 ヶ月時及び 3 ヶ月時）</p> |
| 結果 | <p>本試験では 1,022 例が無作為化され、このうち治験薬を 1 回でも投与された症例を安全性解析対象集団とした。さらに有効性の測定値が一つでもある患者を有効性解析対象集団（FAS：最大の解析対象集団）とした。なお、日本人はすべて Q コホートに組み入れられた。</p> <p>安全性解析対象集団：PQ コホート 774 例（75.8 %） Q コホート 247 例（24.2 %）</p> <p>有効性解析対象集団：FAS-e-diary（睡眠日誌による主観的評価を行った症例） FAS-PSG（PSG による客観的評価を行った症例）</p> |

V. 治療に関する項目

主要評価 (本剤高用量群の1ヵ月時及び3ヵ月時)
 副次評価 (本剤高用量群の第1週又は第1日夜、承認用量群の第1週又は第1日夜、1ヵ月時及び3ヵ月時)

【睡眠維持効果】

[sTSTm (分)] 本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週でプラセボ群に対して優越性を示した ($p < 0.00001$)。また、本剤承認用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週でプラセボ群と比較し、有意な改善を示した ($p < 0.025$)。(FAS-e-diary)



sTSTm (分) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均及び 95%信頼区間、全集団、FAS-e-diary)

有効性

| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * |
|--------------|-----|--------------------------|----------------------------------|
| 1 週時 | | | |
| 高用量† | 379 | 316.3 (67.4) | 36.0 (31.8, 40.2) |
| 承認用量 | 248 | 322.4 (57.3) | 28.2 (23.0, 33.4) |
| プラセボ | 376 | 315.2 (65.2) | 14.6 (10.4, 18.8) |
| 1 ヵ月時 | | | |
| 高用量† | 363 | 317.6 (64.0) | 42.6 (37.3, 48.0) |
| 承認用量 | 244 | 322.7 (57.7) | 39.4 (32.8, 45.9) |
| プラセボ | 365 | 317.7 (65.3) | 23.1 (17.7, 28.4) |
| 3 ヵ月時 | | | |
| 高用量† | 348 | 316.6 (65.8) | 60.3 (54.8, 65.8) |
| 承認用量 | 228 | 325.4 (56.7) | 51.2 (44.4, 58.1) |
| プラセボ | 339 | 316.7 (64.5) | 40.6 (35.0, 46.1) |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差(95%CI)* | p 値* |
| 1 週時 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | 21.4 (15.5, 27.4) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | 13.6 (6.9, 20.3) | 0.00007 |
| 1 ヵ月時 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | 19.6 (12.0, 27.1) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | 16.3 (7.9, 24.8) | 0.00016 |
| 3 ヵ月時 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | 19.7 (11.9, 27.6) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | 10.7 (1.9, 19.5) | 0.01711 |

n: 各時点の測定値を有する患者数

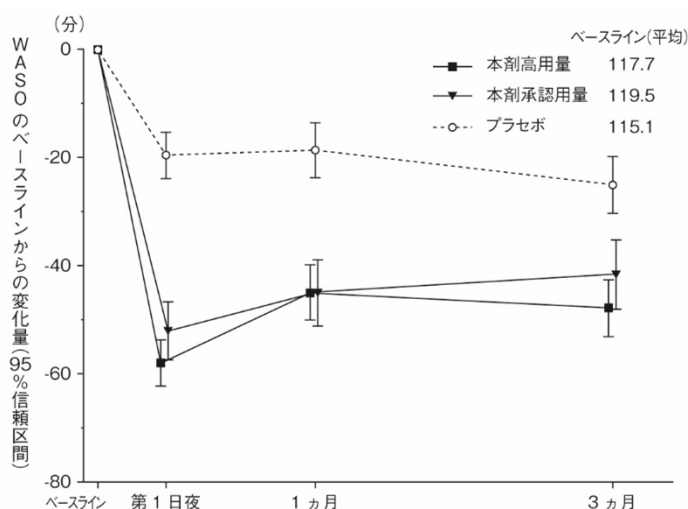
* ベースライン値、年齢区分 (65歳未満、65歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

† 高用量群は、承認外用量である。

V. 治療に関する項目

[WASO (分)] ベースラインからの変化量において、本剤高用量群は、1 カ月時、3 カ月時及び第 1 日夜で、プラセボ群に対して優越性を示した ($p < 0.00001$)。また、本剤承認用量群は、1 カ月時、3 カ月時及び第 1 日夜で、プラセボ群と比較し、有意な改善を示した ($p < 0.0001$)。(FAS-PSG)



WASO (分) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均及び 95%信頼区間、全集団、FAS-PSG)

有効性

| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------------------------------|
| 第 1 日夜 | | | |
| 高用量 [†] | 291 | 117.7 (49.6) | -58.0 (-62.3, -53.7) |
| 承認用量 | 192 | 119.5 (46.4) | -52.1 (-57.4, -46.8) |
| プラセボ | 287 | 115.1 (45.9) | -19.6 (-23.9, -15.3) |
| 1 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] | 272 | 116.1 (47.9) | -45.0 (-50.1, -39.9) |
| 承認用量 | 185 | 119.1 (46.0) | -45.0 (-51.2, -38.9) |
| プラセボ | 272 | 113.6 (45.0) | -18.7 (-23.7, -13.6) |
| 3 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] | 251 | 113.9 (45.3) | -47.9 (-53.2, -42.6) |
| 承認用量 | 172 | 118.2 (46.7) | -41.6 (-48.0, -35.2) |
| プラセボ | 251 | 115.3 (46.0) | -25.0 (-30.3, -19.8) |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差(95%CI)* | p 値* |
| 第 1 日夜 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -38.4 (-44.5, -32.3) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -32.5 (-39.3, -25.7) | < 0.00001 |
| 1 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -26.3 (-33.5, -19.2) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -26.4 (-34.3, -18.4) | < 0.00001 |
| 3 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -22.9 (-30.3, -15.4) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -16.6 (-24.8, -8.3) | 0.00009 |

n : 各時点の測定値を有する患者数

* ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点、及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

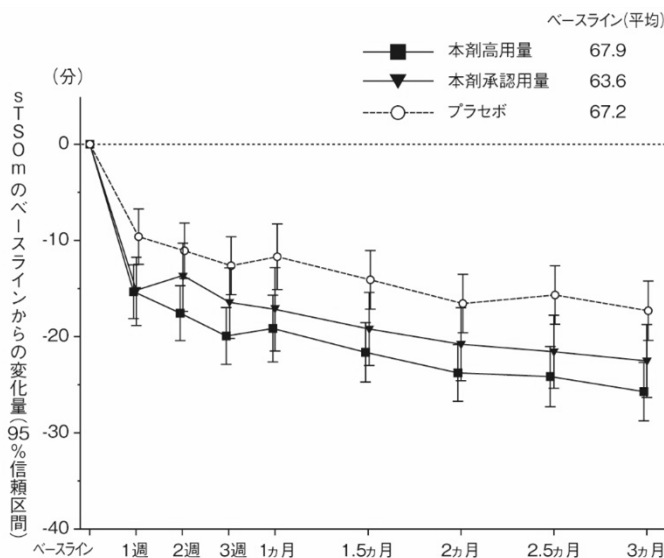
承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

† 高用量群は、承認外用量である。

V. 治療に関する項目

【入眠効果】

[sTSOm (分)] ベースラインからの変化量において、本剤高用量群は、1 カ月時、3 カ月時及び第 1 週で、プラセボ群に対して優越性を示した (p<0.01)。また本剤承認用量群は、第 1 週及び 3 カ月時でプラセボ群と比較し、名目上の p 値に基づき有意な改善を示した (p<0.05)。(FAS-e-diary)



sTSOm (分) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均及び 95%信頼区間、全集団、FAS-e-diary)

有効性

| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------------------------------|
| 1 週時 | | | |
| 高用量 [†] | 379 | 67.9 (50.2) | -15.3 (-18.1, -12.4) |
| 承認用量 | 248 | 63.6 (37.3) | -15.2 (-18.7, -11.7) |
| プラセボ | 376 | 67.2 (40.7) | -9.6 (-12.5, -6.7) |
| 1 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] | 363 | 65.3 (41.2) | -19.1 (-22.6, -15.7) |
| 承認用量 | 244 | 62.7 (36.7) | -17.1 (-21.4, -12.9) |
| プラセボ | 365 | 65.7 (39.4) | -11.7 (-15.2, -8.2) |
| 3 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] | 348 | 66.4 (45.5) | -25.7 (-28.8, -22.6) |
| 承認用量 | 228 | 60.5 (34.7) | -22.5 (-26.3, -18.7) |
| プラセボ | 339 | 66.6 (39.9) | -17.3 (-20.4, -14.2) |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差(95%CI) * | p 値* |
| 1 週時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -5.7 (-9.7, -1.6) | 0.00609 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -5.6 (-10.2, -1.1) | 0.01564 |
| 1 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -7.4 (-12.3, -2.5) | 0.00298 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -5.4 (-10.9, 0.0) | 0.05191 |
| 3 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -8.4 (-12.8, -4.0) | 0.00019 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -5.2 (-10.2, -0.3) | 0.03771 |

n: 各時点の測定値を有する患者数

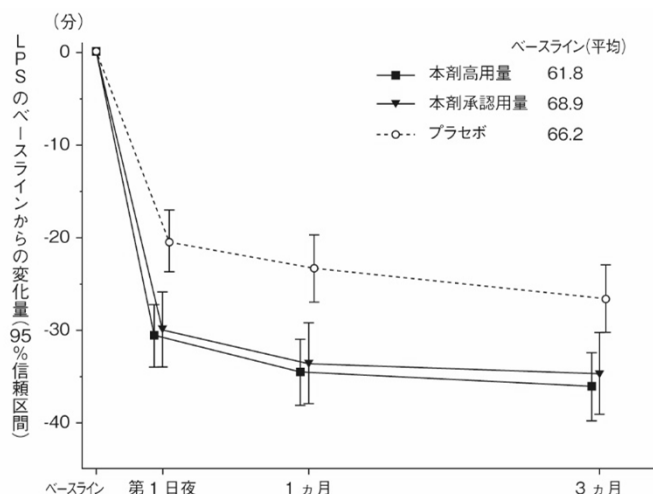
* ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点、及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

† 高用量群は、承認外用量である。

V. 治療に関する項目

[LPS (分)] ベースラインからの変化量において、本剤高用量群は、1 カ月時、3 カ月時及び第 1 日夜でプラセボ群に対して優越性を示した (p<0.001)。また本剤承認用量群は、1 カ月時、3 カ月時及び第 1 日夜でプラセボ群と比較し、名目上の p 値に基づき有意な改善を示した (p<0.01)。(FAS-PSG)



LPS (分) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均及び 95%信頼区間、全集団、FAS-PSG)

有効性

| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------------------------------|
| 第 1 日夜 | | | |
| 高用量 [†] | 291 | 61.8 (39.1) | -30.6 (-33.9, -27.2) |
| 承認用量 | 193 | 68.9 (49.7) | -29.9 (-34.0, -25.8) |
| プラセボ | 290 | 66.2 (44.1) | -20.3 (-23.6, -17.0) |
| 1 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] | 275 | 61.7 (39.8) | -34.5 (-38.1, -30.9) |
| 承認用量 | 185 | 67.7 (46.7) | -33.6 (-37.9, -29.2) |
| プラセボ | 272 | 66.2 (44.0) | -23.3 (-26.9, -19.7) |
| 3 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] | 254 | 61.4 (40.0) | -36.0 (-39.7, -32.4) |
| 承認用量 | 172 | 65.5 (43.7) | -34.7 (-39.1, -30.2) |
| プラセボ | 251 | 65.7 (43.9) | -26.6 (-30.2, -22.9) |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差(95%CI)* | p 値* |
| 第 1 日夜 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -10.3 (-15.0, -5.5) | 0.00002 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -9.6 (-14.9, -4.3) | 0.00041 |
| 1 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -11.2 (-16.3, -6.1) | 0.00002 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -10.3 (-16.0, -4.6) | 0.00040 |
| 3 カ月時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -9.4 (-14.6, -4.3) | 0.00037 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -8.1 (-13.8, -2.3) | 0.00606 |

n : 各時点の測定値を有する患者数

* ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

† 高用量群は、承認外用量である。

日本人集団は、1 カ月時、3 カ月時及び第 1 週の sTSTm 及び sTSOm のベースラインからの変化量において、全集団と一貫性を示した。

V. 治療に関する項目

| 安全性 | <p>【治療期】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群とプラセボ群で有害事象発現率は同程度であった。 ・副作用の発現率は本剤群がプラセボ群より高かった。 ・最も発現率が高かった副作用は傾眠であった（承認用量群：4.3 %、高用量群：9.9 %、プラセボ群：3.1 %）。 ・プラセボ群で死亡 1 例が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。 ・いずれの投与群でもカタプレキシーは発現せず、その他の特に注目すべき有害事象（自殺念慮、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、転倒・転落）の発現率は低く、本剤群とプラセボ群の間に、統計的に有意な差はなかった。 <p style="text-align: center;">治療期（0～3 ヶ月）の有害事象の要約（安全性解析対象集団*）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">承認用量群 n (%)</th> <th style="text-align: center;">高用量群[†] n (%)</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>解析対象例数</td> <td style="text-align: center;">254</td> <td style="text-align: center;">383</td> <td style="text-align: center;">384</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td style="text-align: center;">126 (49.6)</td> <td style="text-align: center;">198 (51.7)</td> <td style="text-align: center;">191 (49.7)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">51 (20.1)</td> <td style="text-align: center;">96 (25.1)</td> <td style="text-align: center;">53 (13.8)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">1 (0.4)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">11 (2.9)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者からなる 1,021 例 [†] 高用量群は、承認外用量である。</p> <p>【延長期】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・延長期での有害事象発現率は治療期と比べ低く、本剤群とプラセボ群で同程度であり、新たな有害事象は発現しなかった。 ・副作用の発現率は本剤群とプラセボ群で同様であり治療期と比べても低く、いずれかの投与群で発現率が 2 %以上の副作用はなかった。また、いずれの投与群でも死亡又は重篤な副作用はなかった。 ・いずれの投与群でもカタプレキシーは発現せず、その他の特に注目すべき有害事象（自殺念慮、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、転倒・転落）の発現率は低く、本剤群とプラセボ群の間に、統計的に有意な差はなかった。 <p style="text-align: center;">延長期（4～6 ヶ月）の有害事象の要約（延長期に組み入れられた安全性解析対象集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">承認用量群 n (%)</th> <th style="text-align: center;">高用量群[†] n (%)</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>解析対象例数</td> <td style="text-align: center;">100</td> <td style="text-align: center;">172</td> <td style="text-align: center;">151</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td style="text-align: center;">32 (32.0)</td> <td style="text-align: center;">59 (34.3)</td> <td style="text-align: center;">42 (27.8)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">3 (3.0)</td> <td style="text-align: center;">11 (6.4)</td> <td style="text-align: center;">6 (4.0)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">3 (1.7)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] 高用量群は、承認外用量である。</p> <p>【退薬期】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤高用量／プラセボ群で 1 例に重篤な副作用（心房細動）が発現した。心房細動は投与 88 日目の PSG 検査中に発現し、3 時間以内に回復したものの、治験薬の投与を中止した。 <p>【年齢別の安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各投与群の高齢者及び非高齢者で同様の結果が得られた。 <p>日本人集団においても、非日本人集団と同様、本剤の最長 6 ヶ月間投与での安全性及び忍容性はおおむね良好であった。</p> | | 承認用量群 n (%) | 高用量群 [†] n (%) | プラセボ群 n (%) | 解析対象例数 | 254 | 383 | 384 | 有害事象 | 126 (49.6) | 198 (51.7) | 191 (49.7) | 副作用 | 51 (20.1) | 96 (25.1) | 53 (13.8) | 重篤な有害事象 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 11 (2.9) | 重篤な副作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | 承認用量群 n (%) | 高用量群 [†] n (%) | プラセボ群 n (%) | 解析対象例数 | 100 | 172 | 151 | 有害事象 | 32 (32.0) | 59 (34.3) | 42 (27.8) | 副作用 | 3 (3.0) | 11 (6.4) | 6 (4.0) | 重篤な有害事象 | 0 (0.0) | 3 (1.7) | 0 (0.0) | 重篤な副作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|---------|--|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------|--------|-----|-----|-----|------|------------|------------|------------|-----|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|----------|--------|---------|---------|---------|--|----------------|----------------------------|----------------|--------|-----|-----|-----|------|-----------|-----------|-----------|-----|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|
| | | 承認用量群 n (%) | 高用量群 [†] n (%) | プラセボ群 n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 解析対象例数 | 254 | 383 | 384 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 有害事象 | 126 (49.6) | 198 (51.7) | 191 (49.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 副作用 | 51 (20.1) | 96 (25.1) | 53 (13.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 重篤な有害事象 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 11 (2.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 重篤な副作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 承認用量群 n (%) | 高用量群 [†] n (%) | プラセボ群 n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 解析対象例数 | 100 | 172 | 151 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 有害事象 | 32 (32.0) | 59 (34.3) | 42 (27.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用 | 3 (3.0) | 11 (6.4) | 6 (4.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) | 3 (1.7) | 0 (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な副作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Herring WJ et al. *Biol Psychiatry* 2016;79(2):136-148

V. 治療に関する項目

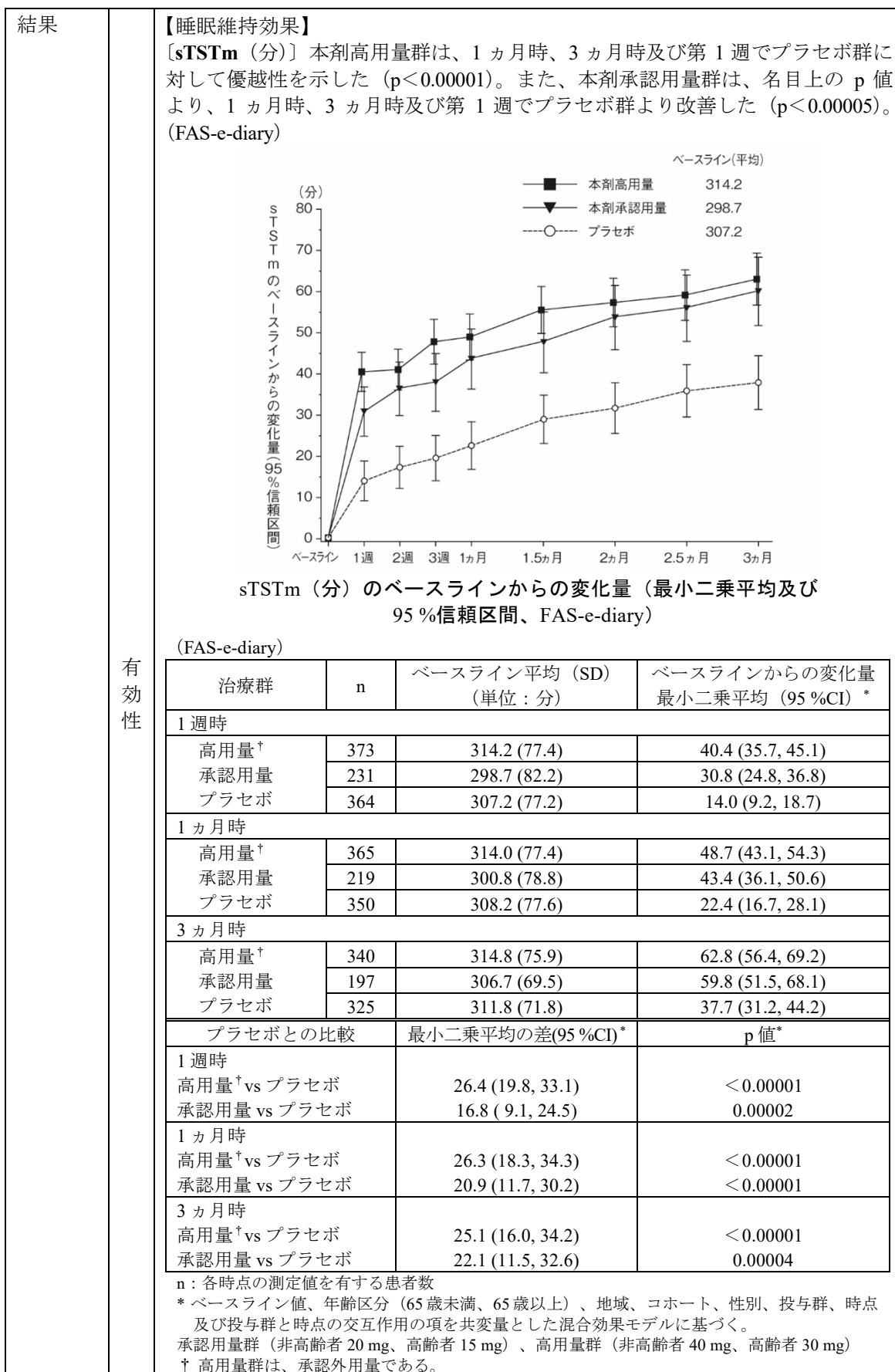
注) 本剤の用法及び用量

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。

②第Ⅲ相有効性検証試験 (029 試験) ⁴⁾

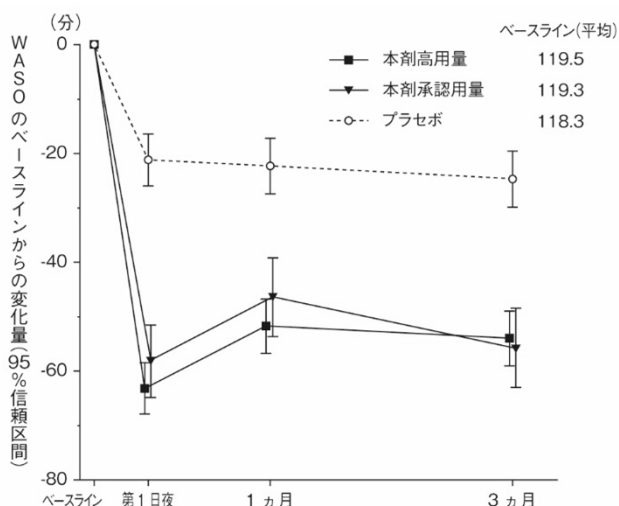
| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 |
| 対象 | 原発性不眠症患者 (DSM IV-TR) (n=1,019) |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> 18歳以上 (非高齢者: 65歳未満、高齢者: 65歳以上)。高齢者を約40%とする。 来院1前4週間に1週間7夜のうち3夜以上、問診により総睡眠時間が6.5時間未満、睡眠潜時が30分以上で、就寝後1時間以上覚醒しており、就床時間が6.5~9時間。 [PQコホート: PSG測定及び睡眠日誌 (e-diary) に基づく質問票を実施する集団] スクリーニング時及びベースライン時 PSG測定での持続睡眠潜時 (LPS) がいずれも20分を超え、中途覚醒時間 (WASO) がいずれも45分を超える。 [Qコホート: 睡眠日誌 (e-diary) に基づく質問票のみを実施する集団] ベースライン前1週間のうち少なくとも4夜、主観的総睡眠時間 (sTSTm) が6.5時間未満であり、主観的睡眠潜時 (sTSOm) が30分以上。 |
| 試験方法 | <ul style="list-style-type: none"> PQコホート又はQコホートのいずれかに登録。 本剤高用量群 (非高齢者: 40 mg、高齢者: 30 mg)、本剤承認用量群 (非高齢者: 20 mg、高齢者: 15 mg) 又はプラセボ群に、PQコホートは2:1:2に、Qコホートは1:1:1に割り付けた。 単盲検プラセボ観察期 (2週間)、二重盲検治療期 (3ヵ月) 及び二重盲検退薬期 (1週間) に、就寝直前に服用。PSG測定夜は就寝の30分前に服用。 退薬期では、高用量群は1:1の割合で高用量群又はプラセボ群に、承認用量群は1:1の割合で承認用量群又はプラセボ群に、プラセボ群はそのままプラセボ群とした。 |
| 目的 | <p><u>主要目的</u></p> <p>(1) 本剤高用量の不眠症に対する有効性 (1ヵ月時及び3ヵ月時のsTSTm、WASO、sTSOm及びLPS) をプラセボと比較検討する。</p> <p>(2) 最長3ヵ月の治療期における本剤の安全性及び忍容性を検討する。</p> |
| 主要評価項目 | 高用量群の1ヵ月時及び3ヵ月時の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果: sTSTm、WASO 入眠効果: sTSOm、LPS |
| 副次評価項目 | 高用量群の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果: sTSTm (第1週)、WASO (第1日夜) 入眠効果: sTSOm (第1週)、LPS (第1日夜) |
| 結果 | <p>本試験では1,019例が無作為化され、このうち治験薬を1回でも投与された症例を安全性解析対象集団とした。さらに有効性の測定値が一つでもある患者を有効性解析対象集団 (FAS: 最大の解析対象集団) とした。</p> <p>安全性解析対象集団: PQコホート746例 (73.9%) Qコホート263例 (26.1%)</p> <p>有効性解析対象集団: FAS-e-diary (睡眠日誌による評価を行った症例) FAS-PSG (PSGによる評価を行った症例)</p> <p><u>主要評価</u> (1ヵ月時及び3ヵ月時) <u>副次評価</u> (第1週又は第1日夜)</p> |

V. 治療に関する項目



V. 治療に関する項目

〔WASO (分)〕 本剤高用量群は、1 ヶ月時、3 ヶ月時及び第 1 日夜で、プラセボ群に対して優越性を示した ($p < 0.00001$)。また、本剤承認用量群は、名目上の p 値より、1 ヶ月時、3 ヶ月時及び第 1 日夜でプラセボ群より改善した ($p < 0.00001$)。(FAS-PSG)



WASO (分) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均及び 95%信頼区間、FAS-PSG)

有効性

| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------------------------------|
| 第 1 日夜 | | | |
| 高用量 [†] | 285 | 119.5(51.5) | -63.3(-68.0, -58.6) |
| 承認用量 | 144 | 119.3(50.8) | -58.3(-65.0, -51.6) |
| プラセボ | 283 | 118.3(49.4) | -21.3(-26.1, -16.6) |
| 1 ヶ月時 | | | |
| 高用量 [†] | 278 | 120.9(51.2) | -51.9(-56.9, -46.9) |
| 承認用量 | 132 | 118.0(51.7) | -46.6(-53.8, -39.3) |
| プラセボ | 270 | 118.0(49.3) | -22.5(-27.5, -17.4) |
| 3 ヶ月時 | | | |
| 高用量 [†] | 260 | 121.6(51.1) | -54.2(-59.3, -49.1) |
| 承認用量 | 127 | 120.1(52.5) | -56.0(-63.3, -48.6) |
| プラセボ | 252 | 118.3(49.6) | -24.8(-30.0, -19.6) |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差(95%CI) * | p 値* |
| 第 1 日夜 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -42.0(-48.6, -35.3) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -37.0(-45.1, -28.8) | < 0.00001 |
| 1 ヶ月時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -29.4(-36.6, -22.3) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -24.1(-33.0, -15.3) | < 0.00001 |
| 3 ヶ月時 | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -29.4(-36.7, -22.1) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -31.1(-40.1, -22.2) | < 0.00001 |

n: 各時点の測定値を有する患者数

* ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

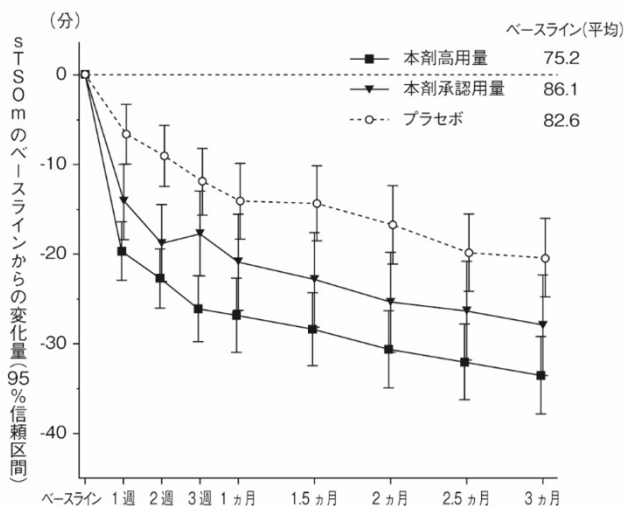
承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

[†] 高用量群は、承認外用量である。

V. 治療に関する項目

【入眠効果】

〔sTSOm (分)〕 本剤高用量群は、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週で、プラセボ群に対して優越性を示した ($p < 0.00005$)。また、本剤承認用量群は、名目上の p 値より、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週でプラセボより改善した ($p < 0.05$)。(FAS-e-diary)



sTSOm (分) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均及び95%信頼区間、FAS-e-diary)

有効性

| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * |
|--------------|-----|--------------------------|----------------------------------|
| 1 週時 | | | |
| 高用量† | 373 | 75.2(62.5) | -19.7(-23.0, -16.4) |
| 承認用量 | 231 | 86.1(78.3) | -14.2(-18.4, -10.0) |
| プラセボ | 364 | 82.6(77.5) | -6.7(-10.0, -3.3) |
| 1 ヶ月時 | | | |
| 高用量† | 365 | 75.1(62.8) | -26.9(-31.1, -22.8) |
| 承認用量 | 219 | 83.1(74.5) | -21.0(-26.4, -15.6) |
| プラセボ | 350 | 82.0(77.8) | -14.1(-18.4, -9.9) |
| 3 ヶ月時 | | | |
| 高用量† | 340 | 74.1(62.4) | -33.7(-38.0, -29.3) |
| 承認用量 | 197 | 75.5(54.8) | -28.1(-33.7, -22.4) |
| プラセボ | 325 | 77.2(66.1) | -20.5(-24.9, -16.1) |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差(95%CI)* | p 値* |
| 1 週時 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | -13.1(-17.7, -8.4) | <0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -7.5(-12.9, -2.2) | 0.00593 |
| 1 ヶ月時 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | -12.8(-18.8, -6.9) | 0.00003 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -6.9(-13.7, -0.0) | 0.04975 |
| 3 ヶ月時 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | -13.2(-19.4, -7.0) | 0.00003 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -7.6(-14.7, -0.4) | 0.03894 |

n: 各時点の測定値を有する患者数

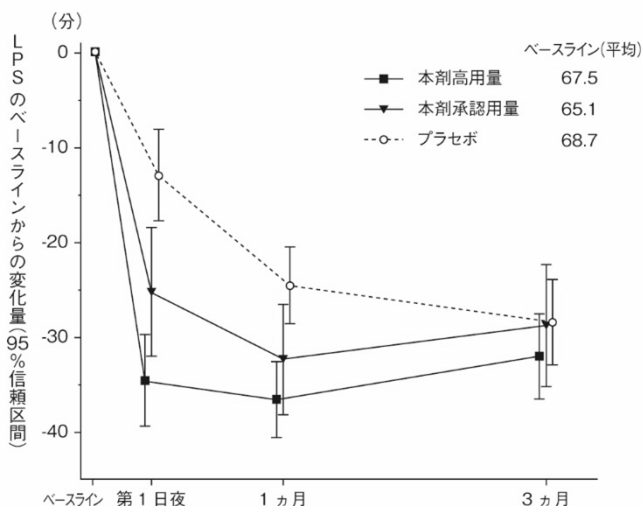
* ベースライン値、年齢区分 (65歳未満、65歳以上)、地域、コホート、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

† 高用量群は、承認外用量である。

V. 治療に関する項目

〔LPS (分)〕 本剤高用量群は、1 ヶ月時及び第 1 日夜でプラセボ群に対して優越性を示したが ($p < 0.00005$)、3 ヶ月時では優越性を示さなかった ($p=0.26510$)。また、本剤承認用量群は、名目上の p 値より、1 ヶ月時及び第 1 日夜でプラセボより改善がみられたが ($p < 0.05$)、3 ヶ月時ではプラセボ群との間に差が認められなかった ($p=0.93219$)。(FAS-PSG)



LPS (分) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均及び 95%信頼区間、FAS-PSG)

有効性

| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * |
|--------------|-----|--------------------------|----------------------------------|
| 第 1 日夜 | | | |
| 高用量† | 289 | 67.5(49.4) | -34.7(-39.5, -29.9) |
| 承認用量 | 144 | 65.1(47.0) | -25.3(-32.2, -18.5) |
| プラセボ | 284 | 68.7(43.3) | -13.0(-17.8, -8.1) |
| 1 ヶ月時 | | | |
| 高用量† | 280 | 66.7(46.5) | -36.7(-40.8, -32.7) |
| 承認用量 | 133 | 66.2(47.4) | -32.5(-38.3, -26.7) |
| プラセボ | 271 | 68.9(43.3) | -24.6(-28.7, -20.6) |
| 3 ヶ月時 | | | |
| 高用量† | 262 | 67.3(47.6) | -32.2(-36.7, -27.7) |
| 承認用量 | 127 | 66.1(48.3) | -28.9(-35.4, -22.4) |
| プラセボ | 255 | 70.2(44.0) | -28.6(-33.1, -24.0) |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差(95%CI) * | p 値* |
| 第 1 日夜 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | -21.7(-28.6, -14.9) | < 0.00001 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -12.4(-20.7, -4.0) | 0.00392 |
| 1 ヶ月時 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | -12.1(-17.8, -6.4) | 0.00004 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -7.8 (-15.0, -0.7) | 0.03063 |
| 3 ヶ月時 | | | |
| 高用量† vs プラセボ | | -3.6(-10.1, 2.8) | 0.26510 |
| 承認用量 vs プラセボ | | -0.3(-8.3, 7.6) | 0.93219 |

n : 各時点の測定値を有する患者数

* ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

† 高用量群は、承認外用量である。

V. 治療に関する項目

| 安全性 | <p>【治療期】 副作用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群とプラセボ群で有害事象発現率は同程度であった。 ・副作用の発現率は本剤群がプラセボ群より高かった。 ・最も発現率が高かった副作用は傾眠であった（承認用量群：7.9 %、高用量群：9.3 %、プラセボ群：2.9 %）。 ・高用量群で死亡 1 例が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。 ・いずれの投与群でもカタプレキシーは発現せず、その他の特に注目すべき有害事象（自殺念慮、睡眠時複雑行動、入眠時又は傾眠時幻覚、日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺及び入眠時麻痺、転倒・転落）の発現率は低く、本剤群とプラセボ群の間に、統計的に有意な差はなかった。 <p style="text-align: center;">治療期の有害事象の要約（安全性解析対象集団*）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">承認用量群 n (%)</th> <th style="text-align: center;">高用量群[†] n (%)</th> <th style="text-align: center;">プラセボ n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>解析対象例数</td> <td style="text-align: center;">239</td> <td style="text-align: center;">387</td> <td style="text-align: center;">383</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td style="text-align: center;">103 (43.1)</td> <td style="text-align: center;">189 (48.8)</td> <td style="text-align: center;">167 (43.6)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">58 (24.3)</td> <td style="text-align: center;">86 (22.2)</td> <td style="text-align: center;">63 (16.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">2 (0.8)</td> <td style="text-align: center;">6 (1.6)</td> <td style="text-align: center;">5 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者からなる 1,009 例 [†] 高用量群は、承認外用量である。</p> <p>【年齢別の安全性】 各投与群の高齢者及び非高齢者で同様の結果が得られた。</p> | | 承認用量群 n (%) | 高用量群 [†] n (%) | プラセボ n (%) | 解析対象例数 | 239 | 387 | 383 | 有害事象 | 103 (43.1) | 189 (48.8) | 167 (43.6) | 副作用 | 58 (24.3) | 86 (22.2) | 63 (16.4) | 重篤な有害事象 | 2 (0.8) | 6 (1.6) | 5 (1.3) | 重篤な副作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
|---------|---|----------------|----------------------------|----------------------------|---------------|--------|-----|-----|-----|------|------------|------------|------------|-----|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|
| | | 承認用量群 n (%) | 高用量群 [†] n (%) | プラセボ n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析対象例数 | 239 | 387 | 383 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | 103 (43.1) | 189 (48.8) | 167 (43.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用 | 58 (24.3) | 86 (22.2) | 63 (16.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な有害事象 | 2 (0.8) | 6 (1.6) | 5 (1.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な副作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Herring WJ et al. *Biol Psychiatry* 2016;79(2):136-148

注) 本剤の用法及び用量

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。

③第Ⅲ相試験併合解析（028 及び 029 試験）²¹⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 028 試験及び 029 試験における併合解析 |
| 対象 | 原発性不眠症患者 2,030 例（うち日本人 247 例） |
| 主な登録基準 | 各試験参照 |
| 試験方法 | 本剤承認用量（18 歳以上 65 歳未満：20 mg、65 歳以上：15 mg）、高用量（18 歳以上 65 歳未満：40 mg、65 歳以上：30 mg）、あるいはプラセボを 3 ヶ月間 1 日 1 回就寝前に投与した〔治療期〕の後、退薬期間を 1 週間設けた。また、028 試験では治療期の後に任意の二重盲検延長期を 3 ヶ月間設けた。 |
| 目的 | 主要及び副次評価項目での群間差（本剤高用量群とプラセボ群及び本剤承認用量群とプラセボ群）をより適切に推定し、背景因子間の一貫性をより正確に評価するため、この 2 試験の 3 ヶ月間の治療期のデータを iSAP に従い併合解析した。 |
| 主要評価項目 | 高用量群の 1 ヶ月時及び 3 ヶ月時の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果：sTSTm、WASO 入眠効果：sTSOm、LPS |
| 副次評価項目 | 高用量群の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果：sTSTm（第 1 週）、WASO（第 1 日夜） 入眠効果：sTSOm（第 1 週）、LPS（第 1 日夜） |

V. 治療に関する項目

| | | | | |
|---|-----|--|----------------------------------|--|
| 結果 | 有効性 | 以下に、028 試験及び 029 試験の併合解析の結果を示す。 | | |
| | | <p>【睡眠維持効果】 [sTSTm (分)] 本剤高用量群では、3 ヶ月時の主観的評価項目 (sTSTm) がプラセボ群と比較し 22.1 分延長し、改善効果が認められた ($p < 0.00001$)。本剤承認用量では、プラセボ群と比較し 16.0 分延長し、改善効果が認められた ($p < 0.00001$)。</p> | | |
| sTSTm (分) のベースラインからの変化量 (FAS- e-diary) | | | | |
| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95 %CI)* | |
| 1 週時 | | | | |
| 高用量 [†] | 752 | 315.3 (72.5) | 38.1 (35.0, 41.3) | |
| 承認用量 | 479 | 311.0 (71.4) | 29.4 (25.5, 33.4) | |
| プラセボ | 740 | 311.2 (71.4) | 14.4 (11.2, 17.6) | |
| 1 ヶ月時 | | | | |
| 高用量 [†] | 728 | 315.8 (71.1) | 45.6 (41.7, 49.4) | |
| 承認用量 | 463 | 312.4 (69.3) | 41.3 (36.4, 46.2) | |
| プラセボ | 715 | 313.0 (71.7) | 22.9 (19.0, 26.8) | |
| 3 ヶ月時 | | | | |
| 高用量 [†] | 688 | 315.7 (70.9) | 61.4 (57.2, 65.6) | |
| 承認用量 | 425 | 316.7 (63.6) | 55.3 (49.9, 60.6) | |
| プラセボ | 664 | 314.3 (68.2) | 39.3 (35.0, 43.6) | |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差 (95 %CI) * | p 値* | |
| 1 週時 | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | 23.7 (19.2, 28.2) | < 0.00001 | |
| 承認用量 vs プラセボ | | 15.0 (10.0, 20.1) | < 0.00001 | |
| 1 ヶ月時 | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | 22.7 (17.2, 28.2) | < 0.00001 | |
| 承認用量 vs プラセボ | | 18.4 (12.2, 24.7) | < 0.00001 | |
| 3 ヶ月時 | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | 22.1 (16.1, 28.1) | < 0.00001 | |
| 承認用量 vs プラセボ | | 16.0 (9.2, 22.8) | < 0.00001 | |
| n : 各時点の測定値を有する患者数 | | | | |
| * ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。 | | | | |
| 承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg) | | | | |
| † 高用量群は、承認外用量である。 | | | | |

V. 治療に関する項目

| | | | | |
|--|---|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 有効性 | <p>〔WASO (分)〕本剤高用量群では、3 ヶ月時の客観的評価項目 (WASO) がプラセボ群と比較し 25.9 分短縮し、改善効果が認められた ($p < 0.00001$)。本剤承認用量では、プラセボ群と比較し 23.1 分短縮し、改善効果が認められた ($p < 0.00001$)。</p> | | | |
| | <p>WASO (分) のベースラインからの変化量 (FAS- PSG)</p> | | | |
| | 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95 %CI) * |
| | 第 1 日夜 | | | |
| | 高用量 [†] | 576 | 118.6 (50.5) | -60.4 (-63.6, -57.2) |
| | 承認用量 | 336 | 119.4 (48.3) | -55.1 (-59.3, -50.9) |
| | プラセボ | 570 | 116.7 (47.7) | -20.5 (-23.7, -17.3) |
| | 1 ヶ月時 | | | |
| | 高用量 [†] | 550 | 118.5 (49.6) | -48.3 (-51.8, -44.7) |
| | 承認用量 | 317 | 118.6 (48.4) | -46.1 (-50.7, -41.4) |
| | プラセボ | 542 | 115.8 (47.2) | -20.6 (-24.2, -17.1) |
| | 3 ヶ月時 | | | |
| | 高用量 [†] | 511 | 117.8 (48.4) | -50.9 (-54.6, -47.2) |
| | 承認用量 | 299 | 119.0 (49.2) | -48.0 (-52.9, -43.2) |
| | プラセボ | 503 | 116.8 (47.8) | -25.0 (-28.7, -21.3) |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差 (95% CI) * | p 値* | |
| 1 週時 | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -39.9 (-44.4, -35.4) | < 0.00001 | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -34.6 (-39.8, -29.3) | < 0.00001 | |
| 1 ヶ月時 | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -27.6 (-32.7, -22.6) | < 0.00001 | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -25.4 (-31.3, -19.5) | < 0.00001 | |
| 3 ヶ月時 | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -25.9 (-31.2, -20.7) | < 0.00001 | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -23.1 (-29.2, -17.0) | < 0.00001 | |
| <p>n : 各時点の測定値を有する患者数 * ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。 承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg) [†] 高用量群は、承認外用量である。</p> | | | | |

V. 治療に関する項目

| 有効性 | <p>【入眠効果】 [sTSOm (分)] 本剤高用量群では、3 ヶ月時の主観的評価項目 (sTSOm) がベースラインから 29.8 分 (ベースライン値の 42 %) 短縮し、ベースラインからの変化量のプラセボ群と比較し 10.8 分短縮し、改善効果を示した ($p < 0.00001$)。本剤承認用量群では、プラセボ群と比較し 5.9 分短縮し、改善効果を示した ($p=0.00675$)。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------|--|--|--|------------------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|--------------------|--------------|--|--|--|------------------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|--------------|--|--|--|------------------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|----------|--|--------------------|------|-------------|--|--|--|--------------------------|--|--------------------|-------------|--------------|--|-------------------|---------|--------------|--|--|--|--------------------------|--|---------------------|-------------|--------------|--|-------------------|---------|--------------|--|--|--|--------------------------|--|---------------------|-------------|--------------|--|--------------------|---------|
| | <p>sTSOm (分) のベースラインからの変化量 (FAS- e-diary)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">治療群</th> <th style="width: 10%;">n</th> <th style="width: 30%;">ベースライン平均 (SD) (単位: 分)</th> <th style="width: 45%;">ベースラインからの変化量 最小二乗平均(95 %CI)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">1 週時</td> </tr> <tr> <td>高用量[†]</td> <td>752</td> <td>71.5 (56.7)</td> <td>-17.6 (-19.8, -15.4)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>479</td> <td>74.5 (61.6)</td> <td>-14.4 (-17.1, -11.6)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>740</td> <td>74.8 (62.0)</td> <td>-8.3 (-10.5, -6.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 ヶ月時</td> </tr> <tr> <td>高用量[†]</td> <td>728</td> <td>70.2 (53.3)</td> <td>-23.2 (-25.9, -20.5)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>463</td> <td>72.3 (58.6)</td> <td>-18.6 (-22.0, -15.2)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>715</td> <td>73.7 (61.8)</td> <td>-13.0 (-15.8, -10.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">3 ヶ月時</td> </tr> <tr> <td>高用量[†]</td> <td>688</td> <td>70.2 (54.6)</td> <td>-29.8 (-32.4, -27.1)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>425</td> <td>67.4 (45.7)</td> <td>-24.9 (-28.3, -21.6)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>664</td> <td>71.8 (54.5)</td> <td>-19.0 (-21.6, -16.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">プラセボとの比較</td> <td style="text-align: center;">最小二乗平均の差 (95 %CI)*</td> <td style="text-align: center;">p 値*</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1 週時</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量[†] vs プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-9.4 (-12.5, -6.2)</td> <td style="text-align: center;">< 0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-6.1 (-9.7, -2.5)</td> <td style="text-align: center;">0.00081</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1 ヶ月時</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量[†] vs プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-10.1 (-14.0, -6.3)</td> <td style="text-align: center;">< 0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-5.6 (-9.9, -1.2)</td> <td style="text-align: center;">0.01209</td> </tr> <tr> <td colspan="2">3 ヶ月時</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量[†] vs プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-10.8 (-14.6, -7.0)</td> <td style="text-align: center;">< 0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-5.9 (-10.2, -1.6)</td> <td style="text-align: center;">0.00675</td> </tr> </tbody> </table> | 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均(95 %CI)* | 1 週時 | | | | 高用量 [†] | 752 | 71.5 (56.7) | -17.6 (-19.8, -15.4) | 承認用量 | 479 | 74.5 (61.6) | -14.4 (-17.1, -11.6) | プラセボ | 740 | 74.8 (62.0) | -8.3 (-10.5, -6.0) | 1 ヶ月時 | | | | 高用量 [†] | 728 | 70.2 (53.3) | -23.2 (-25.9, -20.5) | 承認用量 | 463 | 72.3 (58.6) | -18.6 (-22.0, -15.2) | プラセボ | 715 | 73.7 (61.8) | -13.0 (-15.8, -10.3) | 3 ヶ月時 | | | | 高用量 [†] | 688 | 70.2 (54.6) | -29.8 (-32.4, -27.1) | 承認用量 | 425 | 67.4 (45.7) | -24.9 (-28.3, -21.6) | プラセボ | 664 | 71.8 (54.5) | -19.0 (-21.6, -16.3) | プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差 (95 %CI)* | p 値* | 1 週時 | | | | 高用量 [†] vs プラセボ | | -9.4 (-12.5, -6.2) | < 0.00001 | 承認用量 vs プラセボ | | -6.1 (-9.7, -2.5) | 0.00081 | 1 ヶ月時 | | | | 高用量 [†] vs プラセボ | | -10.1 (-14.0, -6.3) | < 0.00001 | 承認用量 vs プラセボ | | -5.6 (-9.9, -1.2) | 0.01209 | 3 ヶ月時 | | | | 高用量 [†] vs プラセボ | | -10.8 (-14.6, -7.0) | < 0.00001 | 承認用量 vs プラセボ | | -5.9 (-10.2, -1.6) | 0.00675 |
| | 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均(95 %CI)* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 週時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 高用量 [†] | 752 | 71.5 (56.7) | -17.6 (-19.8, -15.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 承認用量 | 479 | 74.5 (61.6) | -14.4 (-17.1, -11.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 740 | 74.8 (62.0) | -8.3 (-10.5, -6.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 ヶ月時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 高用量 [†] | 728 | 70.2 (53.3) | -23.2 (-25.9, -20.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 承認用量 | 463 | 72.3 (58.6) | -18.6 (-22.0, -15.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 715 | 73.7 (61.8) | -13.0 (-15.8, -10.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 ヶ月時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 高用量 [†] | 688 | 70.2 (54.6) | -29.8 (-32.4, -27.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 承認用量 | 425 | 67.4 (45.7) | -24.9 (-28.3, -21.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 664 | 71.8 (54.5) | -19.0 (-21.6, -16.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差 (95 %CI)* | p 値* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 週時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -9.4 (-12.5, -6.2) | < 0.00001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -6.1 (-9.7, -2.5) | 0.00081 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 ヶ月時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -10.1 (-14.0, -6.3) | < 0.00001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -5.6 (-9.9, -1.2) | 0.01209 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 ヶ月時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -10.8 (-14.6, -7.0) | < 0.00001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -5.9 (-10.2, -1.6) | 0.00675 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>n : 各時点の測定値を有する患者数 * ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。 承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg) [†] 高用量群は、承認外用量である。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

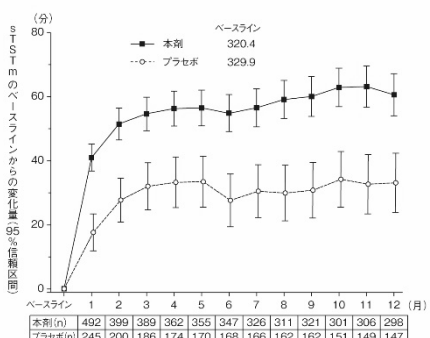
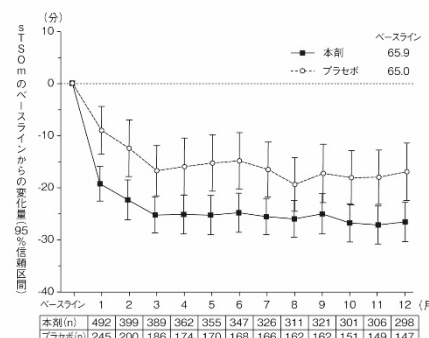
| | <p>[LPS (分)] 本剤高用量群では、3 ヶ月時の客観的評価項目 (LPS) がプラセボと比較し 6.4 分短縮し、改善効果を示した (p=0.00235)。本剤承認用量群では、3 ヶ月時の LPS (p=0.06205) を除くすべての評価項目及び評価時点で p 値 <0.02 であった。</p> <p style="text-align: center;">LPS (分) のベースラインからの変化量 (FAS- PSG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療群</th> <th>n</th> <th>ベースライン平均 (SD) (単位: 分)</th> <th>ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) *</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">第 1 日夜</td> </tr> <tr> <td>高用量[†]</td> <td>580</td> <td>64.7 (44.6)</td> <td>-32.5 (-35.4, -29.6)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>337</td> <td>67.3 (48.5)</td> <td>-28.0 (-31.8, -24.2)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>574</td> <td>67.4 (43.7)</td> <td>-16.8 (-19.7, -13.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 ヶ月時</td> </tr> <tr> <td>高用量[†]</td> <td>555</td> <td>64.2 (43.3)</td> <td>-35.5 (-38.2, -32.8)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>318</td> <td>67.1 (47.0)</td> <td>-33.2 (-36.7, -29.6)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>543</td> <td>67.6 (43.7)</td> <td>-24.1 (-26.8, -21.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">3 ヶ月時</td> </tr> <tr> <td>高用量[†]</td> <td>516</td> <td>64.4 (44.1)</td> <td>-34.0 (-36.9, -31.1)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>299</td> <td>65.7 (45.6)</td> <td>-32.2 (-36.0, -28.4)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>506</td> <td>68.0 (44.0)</td> <td>-27.6 (-30.5, -24.7)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">プラセボとの比較</td> <td>最小二乗平均の差 (95 %CI) *</td> <td>p 値*</td> </tr> <tr> <td colspan="2">第 1 日夜</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量[†] vs プラセボ</td> <td>-15.8 (-19.9, -11.6)</td> <td><0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td>-11.2 (-16.1, -6.4)</td> <td><0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1 ヶ月時</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量[†] vs プラセボ</td> <td>-11.4 (-15.3, -7.6)</td> <td><0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td>-9.1 (-13.6, -4.6)</td> <td>0.00007</td> </tr> <tr> <td colspan="2">3 ヶ月時</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量[†] vs プラセボ</td> <td>-6.4 (-10.5, -2.3)</td> <td>0.00235</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td>-4.6 (-9.3, 0.2)</td> <td>0.06205</td> </tr> </tbody> </table> <p>n : 各時点の測定値を有する患者数 * ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。 承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg) [†] 高用量群は、承認外用量である。</p> | 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * | 第 1 日夜 | | | | 高用量 [†] | 580 | 64.7 (44.6) | -32.5 (-35.4, -29.6) | 承認用量 | 337 | 67.3 (48.5) | -28.0 (-31.8, -24.2) | プラセボ | 574 | 67.4 (43.7) | -16.8 (-19.7, -13.8) | 1 ヶ月時 | | | | 高用量 [†] | 555 | 64.2 (43.3) | -35.5 (-38.2, -32.8) | 承認用量 | 318 | 67.1 (47.0) | -33.2 (-36.7, -29.6) | プラセボ | 543 | 67.6 (43.7) | -24.1 (-26.8, -21.3) | 3 ヶ月時 | | | | 高用量 [†] | 516 | 64.4 (44.1) | -34.0 (-36.9, -31.1) | 承認用量 | 299 | 65.7 (45.6) | -32.2 (-36.0, -28.4) | プラセボ | 506 | 68.0 (44.0) | -27.6 (-30.5, -24.7) | プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差 (95 %CI) * | p 値* | 第 1 日夜 | | | | 高用量 [†] vs プラセボ | | -15.8 (-19.9, -11.6) | <0.00001 | 承認用量 vs プラセボ | | -11.2 (-16.1, -6.4) | <0.00001 | 1 ヶ月時 | | | | 高用量 [†] vs プラセボ | | -11.4 (-15.3, -7.6) | <0.00001 | 承認用量 vs プラセボ | | -9.1 (-13.6, -4.6) | 0.00007 | 3 ヶ月時 | | | | 高用量 [†] vs プラセボ | | -6.4 (-10.5, -2.3) | 0.00235 | 承認用量 vs プラセボ | | -4.6 (-9.3, 0.2) | 0.06205 |
|--------------------------|---|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------|--|--|--|------------------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|--------------|--|--|--|------------------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|--------------|--|--|--|------------------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|------|-----|-------------|----------------------|----------|--|---------------------|------|--------|--|--|--|--------------------------|--|----------------------|----------|--------------|--|---------------------|----------|-------|--|--|--|--------------------------|--|---------------------|----------|--------------|--|--------------------|---------|-------|--|--|--|--------------------------|--|--------------------|---------|--------------|--|------------------|---------|
| 治療群 | n | ベースライン平均 (SD) (単位: 分) | ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第 1 日夜 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] | 580 | 64.7 (44.6) | -32.5 (-35.4, -29.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 | 337 | 67.3 (48.5) | -28.0 (-31.8, -24.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 574 | 67.4 (43.7) | -16.8 (-19.7, -13.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 ヶ月時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] | 555 | 64.2 (43.3) | -35.5 (-38.2, -32.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 | 318 | 67.1 (47.0) | -33.2 (-36.7, -29.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 543 | 67.6 (43.7) | -24.1 (-26.8, -21.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 ヶ月時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] | 516 | 64.4 (44.1) | -34.0 (-36.9, -31.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 | 299 | 65.7 (45.6) | -32.2 (-36.0, -28.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 506 | 68.0 (44.0) | -27.6 (-30.5, -24.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボとの比較 | | 最小二乗平均の差 (95 %CI) * | p 値* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第 1 日夜 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -15.8 (-19.9, -11.6) | <0.00001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -11.2 (-16.1, -6.4) | <0.00001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 ヶ月時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -11.4 (-15.3, -7.6) | <0.00001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -9.1 (-13.6, -4.6) | 0.00007 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 ヶ月時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] vs プラセボ | | -6.4 (-10.5, -2.3) | 0.00235 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認用量 vs プラセボ | | -4.6 (-9.3, 0.2) | 0.06205 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有効性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性 | <p>028 試験 治療期及び延長期 (0~6 ヶ月) の副作用は、本剤群 254 例中 53 例 (20.9%)、プラセボ群 384 例中 57 例 (14.8%) に認められた。本剤群の主な副作用は、傾眠 (4.7%)、頭痛 (3.9%)、疲労 (2.4%) であった。</p> <p>029 試験 治療期の副作用は、本剤群 239 例中 58 例 (24.3%)、プラセボ群 383 例中 63 例 (16.4%) に認められた。本剤群の主な副作用は、傾眠 (7.9%)、頭痛 (4.6%)、口内乾燥 (2.5%)、異常な夢 (2.5%)、疲労 (2.1%) であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

3) 安全性試験

①長期投与試験 (009 試験) (外国人データ)²²⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 |
| 対象 | 原発性不眠症患者 (非高齢者及び高齢者) (n=781) |
| 主な登録基準 | DSM-IV-TR に基づき、原発性不眠症と診断された 18 歳以上の男女を対象とした。ただし、65 歳以上の患者は、安全性を考慮し、認知障害の患者を除外するため Mini Mental State Examination のスコアが 25 点以上の患者を対象とした。 |

V. 治療に関する項目

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 試験方法 | 本剤（18歳以上 65歳未満：40 mg、65歳以上：30 mg）又はプラセボを就床直前（5~10分以内）に服用し、12ヵ月間投与したときの安全性及び忍容性を評価した。治療期を完了した患者は2ヵ月間の退薬期に移行し、治療期で本剤群に割り付けられた患者は、退薬期では1：1の比で本剤群又はプラセボ群に割り付けられた。一方、治療期でプラセボ群に割り付けられた患者には、退薬期でもプラセボを継続投与した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 目的 | <p>主要目的 本剤の最長12ヵ月間投与の安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>副次目的 1) 睡眠日誌から得られた最初の1ヵ月時（1、2、3及び4週時の平均）の主観的総睡眠時間（sTSTm）のベースラインからの変化量を用いて、本剤の不眠症に対する有効性をプラセボと比較する。 2) 睡眠日誌から得られた最初の1ヵ月時（1、2、3及び4週時の平均）の主観的睡眠潜時（sTSOm）のベースラインからの変化量を用いて、本剤の不眠症に対する有効性をプラセボと比較する。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> 有害事象、臨床検査値、心電図、身体検査、バイタルサイン、持越し効果、退薬症候及び反跳性不眠 Columbia suicide severity rating scale（C-SSRS）の結果から Columbia classification algorithm of suicide assessment（C-CASA）に従い導出した自殺のカテゴリ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> sTSTm、sTSOm 退薬期は、安全性の副次評価期間として、主に退薬症候及び反跳性不眠を評価した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>最初の1ヵ月時（1、2、3及び4週時の平均）のsTSTmのベースラインからの変化量（睡眠維持効果）を混合効果モデル（本剤群 n=517、プラセボ群 n=254）で解析した結果、本剤群はプラセボ群に対して優越性を示した（$p < 0.0001$）。本剤群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は22.7（16.4, 29.0）分であった。さらに、最初の1ヵ月時（1、2、3及び4週時の平均）のsTSOmのベースラインからの変化量（入眠効果の改善）を混合効果モデルで解析した結果、本剤群はプラセボ群に対して優越性を示した（$p=0.0002$）。本剤群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は-9.5（-14.6, -4.5）分であった。</p> <p>sTSTm及びsTSOmについて、12ヵ月間の治療期の1ヵ月ごとの有効性を検討した。本剤群のsTSTm（睡眠維持効果の評価項目）及びsTSOm（入眠効果の評価項目）は12ヵ月間にわたりプラセボ群より改善していた。12ヵ月間の治療期のベースラインからの変化量の、本剤群とプラセボ群との差の範囲は、sTSTmが22.6~30.3分（p値はすべて0.0001未満）、sTSOmが-6.7~-10.3分（p値はすべて0.05未満）であった。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>■ 本剤 ● プラセボ</p> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr><td>ベースライン</td><td>492</td><td>399</td><td>389</td><td>362</td><td>355</td><td>347</td><td>326</td><td>311</td><td>321</td><td>301</td><td>306</td><td>298</td></tr> <tr><td>本剤(n)</td><td>492</td><td>399</td><td>389</td><td>362</td><td>355</td><td>347</td><td>326</td><td>311</td><td>321</td><td>301</td><td>306</td><td>298</td></tr> <tr><td>プラセボ(n)</td><td>245</td><td>200</td><td>186</td><td>174</td><td>170</td><td>168</td><td>166</td><td>162</td><td>162</td><td>151</td><td>149</td><td>147</td></tr> </table> </div> <div style="text-align: center;">  <p>■ 本剤 ● プラセボ</p> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr><td>ベースライン</td><td>492</td><td>399</td><td>389</td><td>362</td><td>355</td><td>347</td><td>326</td><td>311</td><td>321</td><td>301</td><td>306</td><td>298</td></tr> <tr><td>本剤(n)</td><td>492</td><td>399</td><td>389</td><td>362</td><td>355</td><td>347</td><td>326</td><td>311</td><td>321</td><td>301</td><td>306</td><td>298</td></tr> <tr><td>プラセボ(n)</td><td>245</td><td>200</td><td>186</td><td>174</td><td>170</td><td>168</td><td>166</td><td>162</td><td>162</td><td>151</td><td>149</td><td>147</td></tr> </table> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>sTSTmのベースラインからの変化量（分） （経時測定データ解析、FAS）</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>sTSOmのベースラインからの変化量（分） （経時測定データ解析、FAS）</p> </div> </div> | ベースライン | 492 | 399 | 389 | 362 | 355 | 347 | 326 | 311 | 321 | 301 | 306 | 298 | 本剤(n) | 492 | 399 | 389 | 362 | 355 | 347 | 326 | 311 | 321 | 301 | 306 | 298 | プラセボ(n) | 245 | 200 | 186 | 174 | 170 | 168 | 166 | 162 | 162 | 151 | 149 | 147 | ベースライン | 492 | 399 | 389 | 362 | 355 | 347 | 326 | 311 | 321 | 301 | 306 | 298 | 本剤(n) | 492 | 399 | 389 | 362 | 355 | 347 | 326 | 311 | 321 | 301 | 306 | 298 | プラセボ(n) | 245 | 200 | 186 | 174 | 170 | 168 | 166 | 162 | 162 | 151 | 149 | 147 |
| ベースライン | 492 | 399 | 389 | 362 | 355 | 347 | 326 | 311 | 321 | 301 | 306 | 298 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤(n) | 492 | 399 | 389 | 362 | 355 | 347 | 326 | 311 | 321 | 301 | 306 | 298 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ(n) | 245 | 200 | 186 | 174 | 170 | 168 | 166 | 162 | 162 | 151 | 149 | 147 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 492 | 399 | 389 | 362 | 355 | 347 | 326 | 311 | 321 | 301 | 306 | 298 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤(n) | 492 | 399 | 389 | 362 | 355 | 347 | 326 | 311 | 321 | 301 | 306 | 298 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ(n) | 245 | 200 | 186 | 174 | 170 | 168 | 166 | 162 | 162 | 151 | 149 | 147 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| 結果 | <p>有害事象発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。副作用発現率は、本剤群の方がプラセボ群より高かった。副作用による中止の発現率も同様に、本剤群の方がプラセボ群よりやや高かった。死亡例はなく、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率は、両群で同程度であった。重篤な副作用は、本剤群 1 例（肺障害）、プラセボ群 3 例（イレウス：1 例、心房細動：2 例）に発現した。</p> <table border="1" data-bbox="459 483 1401 678"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 n (%)</th> <th>プラセボ n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>解析対象例数</td> <td>521</td> <td>258</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>362 (69.5)</td> <td>164 (63.6)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>182 (34.9)</td> <td>53 (20.5)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>27 (5.2)</td> <td>17 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>1 (0.2)</td> <td>3 (1.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>特に注目すべき有害事象</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 自殺念慮又は自殺行為 自殺念慮又は自殺行為は、治療期に自殺念慮が本剤群で 4 例（0.8 %）に報告され、プラセボ群では認められなかった。このうち 3 例には自殺念慮の既往歴があった。全例（4 例）に、日常生活に自殺念慮の引き金となりうる出来事があったことが患者から報告された。 2) 事前に規定した薬物乱用の可能性がある事象 事前に規定した薬物乱用の可能性のある事象は、治療期に本剤群で 18 例（3.5 %）及びプラセボ群で 10 例（3.9 %）に発現し、両群の発現率は同様であり、報告された事象の大部分は薬剤誤投与であった。ほとんどの事象は偶発的で、意図的ではなく、薬物乱用（違法使用）の危険性を示すものではないと考えられた。 3) 過量投与 治療期の過量投与は、本剤群で 5 例（1.0 %）、プラセボ群で 5 例（1.9 %）と同程度であった。 4) 睡眠時複雑行動 睡眠時複雑行動は、治療期に本剤群で夢遊症が 1 例（0.2 %）のみに報告された。 5) 入眠時又は傾眠時幻覚 治療期に本剤群で入眠時幻覚が 3 例（0.6 %）、傾眠時幻覚が 1 例（0.2 %）に報告された。 6) 日中の過剰な眠気 日中の過剰な眠気は、治療期に本剤群で 13 例（2.5 %）及びプラセボ群で 2 例（0.8 %）に報告された。 7) 睡眠時麻痺 睡眠時麻痺は、治療期に本剤群で 2 例（0.4 %）に報告された。うち 1 例は、中央判定委員会により入眠時麻痺と判定された。 8) カタプレキシー（中央判定） 本試験ではカタプレキシーは認められなかった。 9) 転倒・転落（中央判定によるカタプレキシーを除く） 転倒・転落は、治療期に本剤群で 12 例（2.3 %）及びプラセボ群で 8 例（3.1 %）に発現したが、中央判定委員会により、これらの転倒・転落はいずれもカタプレキシーではないと判定された。 10) 交通事故又は自動車事故に伴う有害事象（患者が運転手であった場合） 交通事故又は自動車事故に伴う有害事象は、治療期に本剤群で 2 例報告され、プラセボ群では認められなかった。1 例は悪天候が原因と考えられ、もう 1 例は信号待ちの状態が発生した。これらの事象と本剤との間に因果関係はないと考えられた。 | | 本剤群 n (%) | プラセボ n (%) | 解析対象例数 | 521 | 258 | 有害事象 | 362 (69.5) | 164 (63.6) | 副作用 | 182 (34.9) | 53 (20.5) | 重篤な有害事象 | 27 (5.2) | 17 (6.6) | 重篤な副作用 | 1 (0.2) | 3 (1.2) |
|---------|---|---------------|--------------|---------------|--------|-----|-----|------|------------|------------|-----|------------|-----------|---------|----------|----------|--------|---------|---------|
| | 本剤群 n (%) | プラセボ n (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析対象例数 | 521 | 258 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | 362 (69.5) | 164 (63.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用 | 182 (34.9) | 53 (20.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な有害事象 | 27 (5.2) | 17 (6.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な副作用 | 1 (0.2) | 3 (1.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Michelson D et al. *Lancet Neurol* 2014;13(5):461-471

注) 本剤の用法及び用量

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。

V. 治療に関する項目

②薬物乱用試験（025 試験）（外国人データ）²³⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検、バランス型、プラセボ及び実薬対照、6期クロスオーバー試験 |
| 対象 | 娯楽目的の多剤使用経験のある健康男女（n=36） |
| 主な登録基準 | 幻覚剤及び抗うつ薬使用歴を持つ娯楽目的の多剤使用経験のある 18～55 歳の健康男女被験者 |
| 試験方法 | <p>適格性評価期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クロスオーバー形式でゾルピデム 20 mg 又はプラセボを約 24 時間あけて各被験者に投与した。ゾルピデムに忍容性を示し、薬物嗜好性の視覚アナログ尺度（VAS）でゾルピデムに反応が認められた被験者を治験薬投与期に適格とした。 <p>治験薬投与期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ、2 用量のゾルピデム（15 及び 30 mg）並びに 3 用量の本剤（40、80 及び 150 mg）の 6 種類の治験薬を無作為な順番で各被験者に投与した。各治験薬投与後、一連の薬力学測定並びに薬物動態及び安全性評価を投与後 24 時間までの規定した時点で実施した。 ・各治験薬投与期間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。 |
| 目的 | <p>主要目的</p> <p>適格性評価期</p> <p>治験薬投与期に組み入れるための適格な被験者を評価する。具体的には、実対照薬（ゾルピデム）に対する嗜好性及び忍容性を確認し、プラセボより確実に反応を示す被験者を組み入れる。治験薬投与期に参加する各被験者の適格性を評価する。</p> <p>治験薬投与期</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 娯楽目的の多剤使用経験のある健康被験者を対象に、薬物嗜好性 VAS により、プラセボと比較した本剤の相対的薬物乱用の可能性を評価する。 2) 試験の妥当性を確認するため、薬物嗜好性 VAS により、プラセボと比較したゾルピデムの乱用の可能性を評価する。 |
| 主要評価項目 | 薬物嗜好性 VAS |
| 結果 | 娯楽目的の多剤使用経験のある被験者では、本剤の薬物嗜好性はプラセボより高く、ゾルピデムと同程度であった。 |

V. 治療に関する項目

| 娯楽目的の多剤使用経験のある健康被験者を対象に、本剤、ゾルピデム 及びプラセボ単回投与時の薬物嗜好性 VAS でのピーク効果の要約 (「この瞬間、この薬物に対する自分の嗜好の度合い」を 範囲：0 (強い嫌悪) ~100 (強い嗜好) で評価) | | | | | | |
|--|--------------|--------------|---------------|----------------|----------------|--------------|
| | 本剤 40 mg | 本剤 80 mg | 本剤 150 mg | ゾルピデム 15 mg | ゾルピデム 30 mg | プラセボ |
| n | 34 | 35 | 34 | 33 | 33 | 34 |
| ピーク効果・最大に達するまでの時間 (時間) | | | | | | |
| 平均 | 2.13 | 3.03 | 2.94 | 2.15 | 3.09 | 1.85 |
| 標準偏差 | (2.24) | (2.93) | (3.11) | (1.67) | (2.74) | (2.48) |
| ピーク効果・最大 | | | | | | |
| 平均 | 76.38 | 75.53 | 73.98 | 78.40 | 81.62 | 53.54 |
| 95%信頼区間 | (70.3, 82.5) | (69.5, 81.5) | (67.9, 80.1) | (72.3, 84.5) | (75.5, 87.8) | (47.5, 59.6) |
| プラセボとの差 | | | | | | |
| 平均 | 22.84 | 21.99 | 20.44 | 24.86 | 28.08 | |
| 95%信頼区間 | (15.9, 29.7) | (15.1, 28.9) | (13.5, 27.3) | (17.9, 31.9) | (21.1, 35.1) | |
| p 値 | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 | <.0001 | |
| ゾルピデム 15 mg との差 | | | | | | |
| 平均 | -2.02 | -2.87 | -4.43 | | | |
| 95%信頼区間 | (-9.0, 5.0) | (-9.8, 4.1) | (-11.4, 2.6) | | | |
| p 値 | 0.5691 | 0.4176 | 0.2137 | | | |
| ゾルピデム 30 mg との差 | | | | | | |
| 平均 | -5.24 | -6.09 | -7.64 | | | |
| 95%信頼区間 | (-12.2, 1.7) | (-13.0, 0.9) | (-14.6, -0.7) | | | |
| p 値 | 0.1395 | 0.0853 | 0.0318 | | | |

Schoedel KA et al. *J Clin Psychopharmacol* 2016 Aug;36(4):314-323

注) 本剤の用法及び用量

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。

V. 治療に関する項目

③反跳性不眠に関する併合解析（外国人/日本人データ）²⁴⁾

不眠症の成人及び高齢者を対象とした第Ⅲ相試験（028 及び 029 試験）では、本剤を 3 ヶ月投与終了直後の夜に実施した PSG により測定した持続睡眠潜時（LPS）及び中途覚醒時間（WASO）により客観的評価を実施し、併合解析を行った。また、第Ⅲ相試験（009、028 及び 029 試験）では、主観的総睡眠時間（sTST）、主観的睡眠潜時（sTSO）を退薬期の最初の 3 夜に実施し、併合解析を行った。なお、ベースラインに比べて悪化した患者の割合及びベースラインからの平均変化量を比較することで評価を行った。それぞれの結果を表に示す。

WASO に基づく反跳性不眠の解析

WASO に基づく反跳性不眠の発現率は、本剤高用量／プラセボ群（33.6 %）の方がプラセボ／プラセボ群（24.1 %）よりも高かった。本剤承認用量／プラセボ群の発現率（33.3 %）の 95 %信頼区間（下限に 0 が含まれていた）は、プラセボ／プラセボ群と変わらなかった。いずれの投与群でも退薬期第 1 日夜の WASO はベースラインより短かった（本剤承認用量／プラセボ群：-23.0 分、本剤高用量／プラセボ群：-19.8 分、プラセボ／プラセボ群：-31.8 分）。

表 WASO のベースラインによる反跳性不眠の発現率
（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

| 治療群 | 退薬期第 1 日夜 | |
|--|-----------|-----------------------|
| | N | n (%) |
| 承認用量 / 承認用量 | 121 | 11 (9.1) |
| 承認用量 / プラセボ | 129 | 43 (33.3) |
| 高用量 [†] / 高用量 [†] | 210 | 18 (8.6) |
| 高用量 [†] / プラセボ | 211 | 71 (33.6) |
| プラセボ / プラセボ | 436 | 105 (24.1) |
| 比較 | 差 (%) | 95 %信頼区間 [†] |
| 高用量 [†] / プラセボ vs プラセボ / プラセボ | 9.6 | (2.2, 17.2) |
| 承認用量 / プラセボ vs プラセボ / プラセボ | 8.6 | (-0.0, 18.0) |

[†] 有害事象を発現した患者の割合の投与群間差の p 値及び 95 %信頼区間は（症例数を重みとする）Miettinen and Nurminen による方法を用いて求めた。

N：退薬期に 1 回以上治験薬の投与を受け、ベースライン及び退薬期の測定値がある無作為割付けを受けた患者数

n：再発した患者数

承認用量群（非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg）、高用量群（非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg）

[†] 高用量群は承認外用量である。

表 WASO のベースラインからの変化量（分）に基づく反跳性不眠
（治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験）

| 治療群 | N | ベースライン 平均値 (SD) | 退薬期 平均値 (SD) | ベースラインからの変化量 | |
|------------------------------------|-----|--------------------|-----------------|--------------|----------------|
| | | | | 平均値 (SD) | 95 %信頼区間 |
| 承認用量/承認用量 | 121 | 118.7 (48.4) | 59.6 (37.2) | -59.2 (48.5) | (-67.9, -50.4) |
| 承認用量/プラセボ | 129 | 114.1 (45.1) | 91.1 (57.2) | -23.0 (64.1) | (-34.2, -11.8) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 210 | 113.8 (46.8) | 60.7 (39.2) | -53.0 (49.3) | (-59.8, -46.3) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 211 | 117.0 (51.0) | 97.2 (59.0) | -19.8 (58.9) | (-27.8, -11.8) |
| プラセボ/プラセボ | 436 | 116.9 (47.1) | 85.1 (50.0) | -31.8 (50.6) | (-36.5, -27.0) |

[†] 高用量群は承認外用量である。

V. 治療に関する項目

LPS に基づく反跳性不眠の解析

LPS に基づく反跳性不眠の発現率は、本剤/プラセボ群とプラセボ/プラセボ群で同程度であった（本剤承認用量/プラセボ群：18.3 %、本剤高用量/プラセボ群：16.8 %、プラセボ/プラセボ群：16.4 %）。退薬期第 1 日夜の LPS は、退薬期においても、ベースラインから短縮した（本剤承認用量/プラセボ群：-34.5 分、本剤高用量/プラセボ群：-33.6 分、プラセボ/プラセボ群：-32.7 分）。

表 LPS のベースラインによる反跳性不眠の発現率
(治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験)

| 治療群 | 退薬期第 1 日夜 | |
|-------------------------------------|-----------|-----------------------|
| | N | n (%) |
| 承認用量/承認用量 | 121 | 15 (12.4) |
| 承認用量/プラセボ | 131 | 24 (18.3) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 211 | 30 (14.2) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 214 | 36 (16.8) |
| プラセボ/プラセボ | 439 | 72 (16.4) |
| 比較 | 差 (%) | 95 %信頼区間 [†] |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | 0.5 | (-5.3, 6.9) |
| 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | 1.6 | (-5.2, 9.8) |

[†] 高用量群は承認外用量である。

表 LPS のベースラインからの変化量 (分) に基づく反跳性不眠
(治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028 及び 029 試験)

| 治療群 | N | ベースライン 平均値 (SD) | 退薬期 平均値 (SD) | ベースラインからの変化量 | |
|------------------------------------|-----|--------------------|-----------------|--------------|----------------|
| | | | | 平均値 (SD) | 95 %信頼区間 |
| 承認用量/承認用量 | 121 | 59.8 (39.2) | 28.5 (30.6) | -31.2 (45.7) | (-39.5, -23.0) |
| 承認用量/プラセボ | 131 | 72.0 (52.4) | 37.6 (34.2) | -34.5 (58.0) | (-44.5, -24.4) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 211 | 62.5 (41.8) | 31.0 (33.8) | -31.5 (44.0) | (-37.5, -25.6) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 214 | 69.3 (49.6) | 35.7 (39.3) | -33.6 (58.9) | (-41.5, -25.7) |
| プラセボ/プラセボ | 439 | 66.9 (41.8) | 34.1 (34.3) | -32.7 (45.5) | (-37.0, -28.5) |

[†] 高用量群は承認外用量である。

sTST に基づく反跳性不眠の解析

sTST に基づく退薬期の最初の 3 夜における反跳性不眠の発現率は、プラセボ/プラセボ群 (37.2 %) に比べて本剤高用量/プラセボ群 (48.5 %) で高く、第 1 日、第 2 日及び第 3 日夜にも差が認められた。本剤承認用量/プラセボ群 (41.3 %) とプラセボ/プラセボ群との間には、第 1 日、第 2 日又は第 3 日夜のいずれでも差は認められなかった。sTST の平均変化量は、すべての投与群及び評価時点でベースラインから延長した。

V. 治療に関する項目

表 sTSTのベースラインによる反跳性不眠の発現率
(治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029、009試験)

| 治療群 | 第1日夜 | | 第2日夜 | | 第3日夜 | | 第1,2,3日夜 | | | | |
|-------------------------------------|------|------------|------------------------|------------|------|-------------|----------|------------|-------------------------------|--|--|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| 承認用量/承認用量 | 184 | 44 (23.9) | 181 | 38 (21.0) | 184 | 39 (21.2) | 194 | 76 (39.2) | | | |
| 承認用量/プラセボ | 206 | 55 (26.7) | 195 | 39 (20.0) | 201 | 53 (26.4) | 213 | 88 (41.3) | | | |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 451 | 90 (20.0) | 441 | 78 (17.7) | 431 | 71 (16.5) | 477 | 148 (31.0) | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ | 448 | 157 (35.0) | 449 | 132 (29.4) | 453 | 136 (30.0) | 480 | 233 (48.5) | | | |
| プラセボ/プラセボ | 744 | 201 (27.0) | 755 | 164 (21.7) | 733 | 165 (22.5) | 793 | 295 (37.2) | | | |
| 比較 | | | 差(%) | | | 95%信頼区間 | | | | | |
| 第1日夜 | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | 8.1 -0.1 | | | (2.6, 13.6) (-6.8, 7.2) | | |
| 第2日夜 | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | 6.6 -0.4 | | | (1.5, 11.9) (-6.5, 6.4) | | |
| 第3日夜 | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | 6.0 6.0 | | | (0.9, 11.3) (-0.6, 13.2) | | |
| 第1,2,3日夜 | | | | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | 10.8 4.8 | | | (5.2, 16.5) (-2.7, 12.4) | | |

† 高用量群は承認外用量である。

表 sTSTのベースラインからの変化量(分)に基づく反跳性不眠
(治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029、009試験)

| 治療群 | N | ベースライン 平均値 (SD) | 退薬期 平均値 (SD) | ベースラインからの変化量 | |
|------------------------------------|-----|--------------------|-----------------|--------------|--------------|
| | | | | 平均値 (SD) | 95%信頼区間 |
| 第1日夜 | | | | | |
| 承認用量/承認用量 | 184 | 317.3 (86.6) | 365.8 (110.9) | 48.5 (126.3) | (30.1, 66.9) |
| 承認用量/プラセボ | 206 | 309.8 (72.7) | 333.5 (107.1) | 23.8 (100.5) | (10.0, 37.6) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 451 | 318.1 (84.9) | 375.0 (85.2) | 56.9 (96.6) | (47.9, 65.8) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 448 | 314.0 (92.4) | 341.0 (112.3) | 27.0 (117.4) | (16.1, 37.9) |
| プラセボ/プラセボ | 744 | 314.1 (88.9) | 356.8 (89.7) | 42.8 (100.9) | (35.5, 50.0) |
| 第2日夜 | | | | | |
| 承認用量/承認用量 | 181 | 314.9 (87.3) | 377.4 (110.3) | 62.6 (118.8) | (45.2, 80.0) |
| 承認用量/プラセボ | 195 | 310.9 (74.8) | 362.3 (87.3) | 51.4 (84.9) | (39.4, 63.4) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 441 | 319.2 (82.2) | 383.3 (84.5) | 64.1 (93.6) | (55.3, 72.8) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 449 | 313.0 (91.0) | 356.3 (94.7) | 43.3 (102.0) | (33.8, 52.7) |
| プラセボ/プラセボ | 755 | 313.0 (88.1) | 365.8 (87.9) | 52.8 (100.2) | (45.6, 59.9) |
| 第3日夜 | | | | | |
| 承認用量/承認用量 | 184 | 315.6 (86.9) | 378.4 (122.0) | 62.8 (133.0) | (43.5, 82.2) |
| 承認用量/プラセボ | 201 | 308.5 (77.2) | 349.5 (90.8) | 41.0 (90.8) | (28.4, 53.6) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 431 | 318.3 (83.9) | 383.9 (90.8) | 65.6 (95.3) | (56.5, 74.6) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 453 | 312.7 (91.7) | 355.6 (99.8) | 42.9 (108.4) | (32.9, 52.9) |
| プラセボ/プラセボ | 733 | 311.9 (89.0) | 363.8 (89.8) | 51.9 (97.7) | (44.8, 59.0) |

† 高用量群は承認外用量である。

V. 治療に関する項目

sTSO に基づく反跳性不眠の解析

sTSO に基づく退薬期の最初の 3 夜における反跳性不眠の発現率は、投与群間で差は認められなかった（本剤承認用量/プラセボ群：36.2 %、本剤高用量/プラセボ群：37.7 %、プラセボ/プラセボ群：34.0 %）。sTSO の平均変化量は、本剤承認用量/プラセボ群の第 1 日夜の sTSO はベースラインと同程度であったが、その他すべての投与群及び評価時点でベースラインから短縮した。

表 sTSO のベースラインによる反跳性不眠の発現率
(治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029、009 試験)

| 治療群 | 第 1 日夜 | | 第 2 日夜 | | 第 3 日夜 | | 第 1, 2, 3 日夜 | |
|-------------------------------------|--------|------------|--------|------------|--------|------------|--------------|------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 承認用量/承認用量 | 184 | 35 (19.0) | 181 | 39 (21.5) | 184 | 39 (21.2) | 194 | 66 (34.0) |
| 承認用量/プラセボ | 206 | 50 (24.3) | 195 | 30 (15.4) | 201 | 45 (22.4) | 213 | 77 (36.2) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 451 | 75 (16.6) | 441 | 74 (16.8) | 431 | 73 (16.9) | 477 | 134 (28.1) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 448 | 116 (25.9) | 449 | 103 (22.9) | 453 | 108 (23.8) | 480 | 181 (37.7) |
| プラセボ/プラセボ | 744 | 173 (23.3) | 755 | 147 (19.5) | 733 | 161 (22.0) | 793 | 270 (34.0) |
| 比較 | | | | | 差(%) | | 95 %信頼区間 | |
| 第 1 日夜 | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | | | 2.6 | | (-2.4, 7.8) | |
| 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | | | 0.7 | | (-5.7, 7.8) | |
| 第 2 日夜 | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | | | 2.3 | | (-2.4, 7.2) | |
| 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | | | -2.8 | | (-8.3, 3.6) | |
| 第 3 日夜 | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | | | 0.9 | | (-4.0, 6.0) | |
| 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | | | 1.1 | | (-5.2, 8.1) | |
| 第 1, 2, 3 日夜 | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | | | 3.2 | | (-2.3, 8.7) | |
| 承認用量/プラセボ vs プラセボ/プラセボ | | | | | 2.6 | | (-4.6, 10.1) | |

[†] 高用量群は承認外用量である。

表 sTSO のベースラインからの変化量 (分) に基づく反跳性不眠
(治療期後の退薬期、安全性解析対象集団、028、029、009 試験)

| 治療群 | N | ベースライン | 退薬期 | ベースラインからの変化量 | |
|------------------------------------|-----|-------------|--------------|---------------|----------------|
| | | 平均値 (SD) | 平均値 (SD) | 平均値 (SD) | 95 %信頼区間 |
| 第 1 日夜 | | | | | |
| 承認用量/承認用量 | 184 | 68.8 (66.5) | 42.5 (40.2) | -26.3 (65.0) | (-35.8, -16.9) |
| 承認用量/プラセボ | 206 | 69.5 (59.7) | 62.4 (88.2) | -7.1 (87.5) | (-19.1, 5.0) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 451 | 63.6 (67.2) | 36.3 (43.9) | -27.4 (65.8) | (-33.4, -21.3) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 448 | 71.2 (78.5) | 57.4 (78.6) | -13.8 (91.4) | (-22.3, -5.3) |
| プラセボ/プラセボ | 744 | 71.8 (73.2) | 50.0 (73.8) | -21.7 (90.6) | (-28.2, -15.2) |
| 第 2 日夜 | | | | | |
| 承認用量/承認用量 | 181 | 67.9 (61.5) | 53.5 (111.6) | -14.3 (121.4) | (-32.1, 3.5) |
| 承認用量/プラセボ | 195 | 66.6 (57.7) | 44.1 (50.7) | -22.5 (58.2) | (-30.7, -14.3) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 441 | 63.1 (65.0) | 35.5 (39.6) | -27.6 (66.6) | (-33.8, -21.3) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 449 | 70.0 (76.1) | 48.0 (60.6) | -22.0 (86.5) | (-30.0, -13.9) |
| プラセボ/プラセボ | 755 | 71.7 (71.5) | 47.1 (71.0) | -24.6 (86.5) | (-30.8, -18.4) |
| 第 3 日夜 | | | | | |
| 承認用量/承認用量 | 184 | 69.7 (66.5) | 61.5 (143.2) | -8.2 (141.2) | (-28.7, 12.4) |
| 承認用量/プラセボ | 201 | 70.5 (66.7) | 53.4 (62.0) | -17.2 (68.9) | (-26.8, -7.6) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 431 | 63.9 (68.5) | 35.5 (44.5) | -28.5 (60.5) | (-34.2, -22.7) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 453 | 70.4 (76.6) | 49.9 (67.5) | -20.6 (86.3) | (-28.5, -12.6) |
| プラセボ/プラセボ | 733 | 73.3 (74.7) | 49.4 (63.8) | -23.9 (76.2) | (-29.4, -18.4) |

[†] 高用量群は承認外用量である。

V. 治療に関する項目

個々の試験については以下を参照

「V. 治療に関する項目 2) 比較試験 ①第Ⅲ相有効性検証試験 (028 試験)、②第Ⅲ相有効性検証試験 (029 試験)」

「V. 治療に関する項目 3) 安全性試験 ①長期投与試験 (外国人データ)」

④退薬症候に関する併合解析 (外国人/日本人データ)²⁵⁾

退薬症候は、退薬期での電子日誌による退薬症候調査票 (Tyrer Withdrawal Symptom Questionnaire) で評価した。治療期の最終投与日をベースラインとし、退薬期の最初の 3 夜の電子日誌で評価した。いずれの退薬期の評価でも、退薬症候調査票の項目が新たに発現した場合又はベースラインと比較して悪化した場合、症候ありと定義した。3 項目以上の退薬症候が認められた場合、その患者で退薬症候があると定義した。第Ⅲ相試験の 3 試験 (028、029 及び 009 試験) の患者集団に対して併合解析を実施し、本剤/プラセボ群と本剤/本剤群を比較したところ、本剤の投与中止後に発現した退薬症候については、本剤の用量又は退薬症候の発現時点について明確な又は一貫性のある傾向は認められず、投与群間に顕著な差は認められなかった。

表 退薬症候 (退薬症候調査票の 20 項目中 3 項目以上の退薬症候が発現又は悪化した場合) の発現率
第Ⅲ相試験の併合解析集団 (治療期後の退薬期)
(安全性解析対象集団、028、029、009 試験)

| 治療群 | 退薬後の夜 | | | | | | | |
|---|--------|----------|-------------------------|----------|--------|----------------------|----------|----------|
| | 第 1 日夜 | | 第 2 日夜 | | 第 3 日夜 | | 第 1~3 日夜 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 承認用量/承認用量 | 157 | 6 (3.8) | 160 | 5 (3.1) | 151 | 7 (4.6) | 172 | 11 (6.4) |
| 承認用量/プラセボ | 184 | 7 (3.8) | 186 | 13 (7.0) | 182 | 9 (4.9) | 197 | 17 (8.6) |
| 高用量 [†] /高用量 [†] | 398 | 6 (1.5) | 396 | 16 (4.0) | 387 | 9 (2.3) | 424 | 23 (5.4) |
| 高用量 [†] /プラセボ | 393 | 12 (3.1) | 383 | 13 (3.4) | 381 | 8 (2.1) | 414 | 22 (5.3) |
| プラセボ/プラセボ | 677 | 17 (2.5) | 681 | 19 (2.8) | 664 | 18 (2.7) | 726 | 36 (5.0) |
| 一対比較 | | | 評価時への差 (%) [†] | | | 95%信頼区間 [‡] | | |
| 第 1 日夜 | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /高用量 [†] vs. 高用量 [†] /プラセボ | | | -1.6 | | | (-4.0, 0.5) | | |
| 承認用量/承認用量 vs. 承認用量/プラセボ | | | 0.1 | | | (-4.3, 4.8) | | |
| 第 2 日夜 | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /高用量 [†] vs. 高用量 [†] /プラセボ | | | 0.6 | | | (-2.2, 3.4) | | |
| 承認用量/承認用量 vs. 承認用量/プラセボ | | | -3.9 | | | (-8.9, 0.9) | | |
| 第 3 日夜 | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /高用量 [†] vs. 高用量 [†] /プラセボ | | | -0.7 | | | (-4.0, 2.4) | | |
| 承認用量/承認用量 vs. 承認用量/プラセボ | | | -0.2 | | | (-5.0, 5.1) | | |
| 第 1~3 日夜 | | | | | | | | |
| 高用量 [†] /高用量 [†] vs. 高用量 [†] /プラセボ | | | 0.2 | | | (-3.0, 3.3) | | |
| 承認用量/承認用量 vs. 承認用量/プラセボ | | | -2.1 | | | (-7.7, 3.5) | | |

治療期終了時に比べ、退薬症候調査票の項目が新たに発現した場合又は悪化した場合、症候ありと定義。

n : 退薬症候を有する患者数

[†] 3 日間の夜を通じて 3 項目以上の症状が発現、治療終了時よりからの悪化の出現

[‡] Miettinen and Nurminen 法にて 95%信頼区間を算出

承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

[†] 高用量群は承認外用量である。

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験（外国人データ）

① 高齢者における有効性

高齢者の部分集団解析結果について、併合データ（028 試験及び 029 試験）での評価時点ごとの睡眠維持（sTSTm、WASO）及び入眠効果（sTSOm、LPS）を示す。

| | 評価時点 | 集団 | プラセボ群 | | 本剤承認用量群 | | 本剤高用量群 [†] | | |
|--------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------|--|
| | | | ベースライン | 変化量 | ベースライン | 変化量 | ベースライン | 変化量 | |
| 入眠効果 | sTSOm（有効性解析対象集団） | | | | | | | | |
| | 1 週時 | 非高齢者 | 78.81±69.4 (433) | -10.5±34.3 | 80.3±72.9 (281) | -16.6±34.4 | 74.8±63.2 (439) | -18.9±34.1 | |
| | | 高齢者 | 69.1±49.4 (307) | -6.9±32.1 | 66.1±39.2 (198) | -12.6±28.0 | 67.0±45.9 (313) | -15.8±31.3 | |
| | 1 ヶ月時 | 非高齢者 | 77.6±69.2 (418) | -15.3±46.4 | 77.8±68.9 (272) | -22.6±46.1 | 73.6±61.2 (424) | -26.0±44.0 | |
| | | 高齢者 | 68.2±49.0 (297) | -12.4±36.0 | 64.5±38.3 (191) | -14.7±29.3 | 65.5±39.4 (304) | -20.2±38.5 | |
| | 3 ヶ月時 | 非高齢者 | 74.0±57.5 (388) | -21.7±48.8 | 69.6±50.3 (243) | -27.6±39.5 | 74.4±63.4 (399) | -33.3±50.5 | |
| | | 高齢者 | 68.6±50.0 (276) | -18.3±34.8 | 64.6±38.7 (182) | -23.1±33.0 | 64.3±38.7 (289) | -26.8±33.2 | |
| | LPS（有効性解析対象集団） | | | | | | | | |
| | 第 1 日夜 | 非高齢者 | 67.4±39.1 (327) | -18.2±55.7 | 67.9±47.6 (192) | -31.0±43.7 | 64.7±45.7 (333) | -30.6±44.4 | |
| | | 高齢者 | 67.5±49.1 (247) | -17.1±52.8 | 66.5±49.8 (145) | -26.4±47.0 | 64.6±43.1 (247) | -32.2±45.5 | |
| | 1 ヶ月時 | 非高齢者 | 68.1±39.2 (308) | -23.6±49.5 | 68.2±47.6 (183) | -36.5±47.4 | 65.2±46.2 (320) | -36.4±46.2 | |
| | | 高齢者 | 66.9±48.9 (235) | -27.0±56.5 | 65.5±46.2 (135) | -31.0±44.8 | 63.0±39.1 (235) | -30.4±43.8 | |
| 3 ヶ月時 | 非高齢者 | 68.1±38.6 (288) | -32.5±47.9 | 65.8±45.1 (168) | -35.0±45.7 | 65.7±47.7 (297) | -36.2±48.3 | | |
| | 高齢者 | 67.8±50.3 (218) | -24.0±53.9 | 65.6±46.4 (131) | -28.6±43.6 | 62.7±38.7 (219) | -27.7±50.7 | | |
| 睡眠維持効果 | sTSTm（有効性解析対象集団） | | | | | | | | |
| | 1 週時 | 非高齢者 | 309.8±74.8 (433) | 16.9±41.4 | 308.1±78.2 (281) | 30.6±49.2 | 316.1±74.8 (439) | 38.7±49.7 | |
| | | 高齢者 | 313.2±66.3 (307) | 12.5±41.0 | 315.1±60.3 (198) | 28.3±40.9 | 314.1±69.2 (313) | 37.3±47.1 | |
| | 1 ヶ月時 | 非高齢者 | 312.3±75.6 (418) | 24.7±55.0 | 310.6±75.2 (272) | 45.0±59.1 | 315.9±74.2 (424) | 48.6±62.1 | |
| | | 高齢者 | 314.1±66.0 (297) | 22.2±46.0 | 315.0±60.0 (191) | 37.3±49.8 | 315.6±66.6 (304) | 43.0±54.8 | |
| | 3 ヶ月時 | 非高齢者 | 314.2±69.7 (388) | 44.2±61.0 | 317.5±65.9 (243) | 59.5±63.5 | 314.9±74.7 (399) | 67.8±66.6 | |
| | | 高齢者 | 314.4±66.0 (276) | 37.7±54.7 | 315.7±60.5 (182) | 53.7±52.8 | 316.8±65.5 (289) | 56.1±56.4 | |
| | WASO（有効性解析対象集団） | | | | | | | | |
| | 第 1 日夜 | 非高齢者 | 108.8±43.8 (325) | -27.2±50.9 | 108.8±44.3 (191) | -58.0±41.7 | 109.9±47.1 (331) | -60.9±50.0 | |
| | | 高齢者 | 127.1±50.5 (245) | -9.9±53.5 | 133.5±49.8 (145) | -53.1±53.2 | 130.3±52.6 (245) | -61.1±50.2 | |
| | 1 ヶ月時 | 非高齢者 | 108.5±43.6 (307) | -29.4±51.0 | 108.4±44.9 (183) | -52.4±44.8 | 110.3±47.1 (316) | -54.5±51.2 | |
| | | 高齢者 | 125.4±50.0 (235) | -7.4±59.7 | 132.7±49.6 (134) | -38.1±56.0 | 129.7±50.8 (234) | -41.2±52.2 | |
| 3 ヶ月時 | 非高齢者 | 109.2±44.2 (285) | -29.3±56.2 | 107.6±45.0 (168) | -49.6±56.7 | 110.6±47.5 (294) | -56.5±51.1 | | |
| | 高齢者 | 126.7±50.5 (218) | -18.6±53.8 | 133.7±50.5 (131) | -46.2±46.0 | 127.6±48.0 (217) | -43.9±47.8 | | |

平均値±標準偏差、（ ）内は評価例数

承認用量群（非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg）、高用量群（非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg）

[†] 高用量群は承認外用量である

②高齢者における安全性

028 試験全集団の非高齢者及び高齢者に対する本剤の安全性は、治療期（0～3 ヶ月）の本剤高用量群及び本剤承認用量群の副作用発現率を用いて安全性プロファイルを比較し、両集団の類似性を評価した。主な副作用（本剤で 5 %以上の発現率）は、非高齢者では傾眠（本剤承認用量群：5.4 %、本剤高用量群：10.4 %及びプラセボ群：2.2 %）であった。高齢者でも、傾眠（本剤承認用量群：2.8 %、本剤高用量群：9.3 %及びプラセボ群：4.3 %）であり、高齢者特有の副作用はなかった。さらに、高齢者特有の投与中止に至った重篤な有害事象又は有害事象もなかった。非高齢者と高齢者の本剤高用量及び承認用量の 3 ヶ月までの投与における安全性及び忍容性は、おおむね同様であることが確認された。²⁶⁾

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

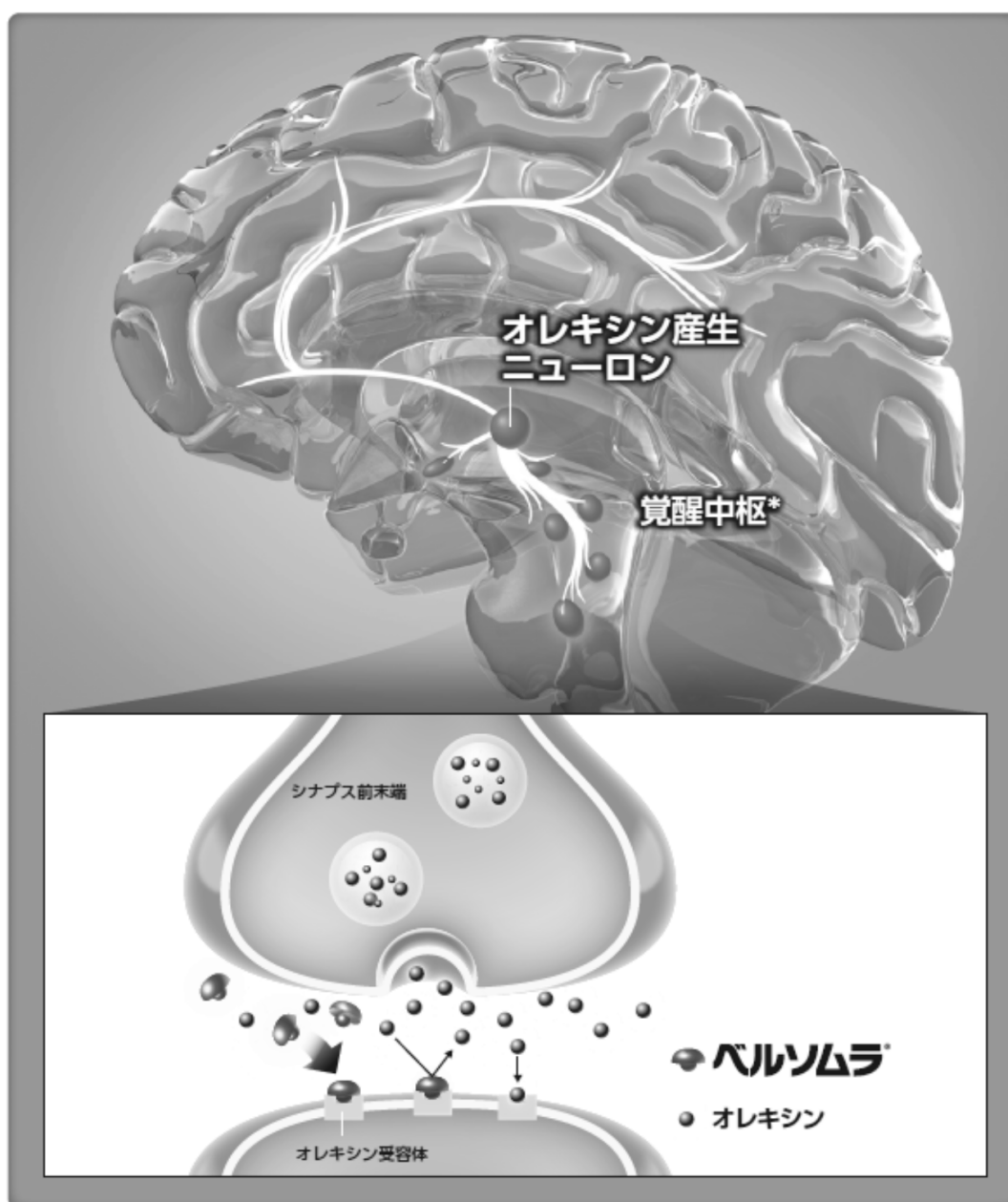
オレキシン受容体拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

覚醒／睡眠を調整する重要な神経伝達物質であるオレキシンは、視床下部に局在するニューロンに発現しており、覚醒に関与する神経核に投射し活性化させることで覚醒を維持している。³⁾

スボレキサントは、2種のオレキシン受容体（OX1R及びOX2R）の選択的拮抗薬として可逆的に作用し、オレキシンニューロンの神経支配を受けている覚醒に関与する神経核を抑制することにより睡眠を誘発する。³⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績**1) OX1R 及び OX2R に対する結合親和性 (*in vitro* 試験)**

スボレキサントはオレキシン受容体を選択性が高く可逆的な拮抗薬で、ヒト OX1R 及び OX2R に対する親和性 (K_i 値) はそれぞれ、0.55 及び 0.35 nM で、スボレキサントの結合親和性はヒトと各種動物で類似していた。^{27) 28)} スボレキサントの主要代謝物である M9 の K_i 値はそれぞれ、ヒト OX1R 及び OX2R で 5.9 及び 2.2 nM であった。²⁹⁾

ヒト及びラットの OX1R 及び OX2R を OX-A で刺激した際の細胞内カルシウム応答を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ、ヒト OX1R 及び OX2R で 50 及び 55 nM、ラット OX1R 及び OX2R で 35 及び 38 nM であった。^{27) 28)} M9 の IC_{50} 値はそれぞれ、ヒト OX1R 及び OX2R で 35 及び 79 nM であった。²⁹⁾

ヒト及び動物のオレキシン受容体に対するスボレキサントの結合親和性²⁸⁾

| K_i (nM) | | ヒト ^a | イヌ | アカゲザル | マウス | ウサギ | ラット |
|------------|----|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| OX1R | 平均 | 0.55±0.095 | 0.41±0.05 | 2.1±0.22 | 0.62±0.10 | 1.2±0.11 | 0.56±0.08 |
| | n | 18 | 17 | 20 | 11 | 8 | 9 |
| OX2R | 平均 | 0.35±0.057 | 0.48±0.06 | 0.68±0.07 | 0.65±0.05 | 0.32±0.04 | 0.36±0.03 |
| | n | 12 | 8 | 6 | 5 | 6 | 13 |

a 安定的に遺伝子導入した CHO 細胞株のデータ

2) スボレキサントによる脳のオレキシン受容体占有率

ヒト OX2R を過剰発現させたトランスジェニックラットを用い、スボレキサントが血液脳関門を透過し、受容体を占有するかどうかを検討した。ラットではオレキシン受容体の発現レベルが低く、その脳内分布が限られているためヒト OX2R を脳内に一様に発現するトランスジェニックラットの系統を作製した。トランスジェニックラットに媒体又は各種濃度のスボレキサントを 30 分かけて静脈内投与した (各用量について n=2)。脳を取り出し、放射性リガンド競合試験を行った。静脈内投与後、トランスジェニックラットの脳内のヒト OX2R に対するスボレキサントの受容体占有率は用量依存的であった。90%の受容体占有率を得るのに必要な濃度を非線形カーブフィティングにより求めたところ、血漿中濃度で 1,288nM、脳内で 1,291nM であった。³⁰⁾

3) 睡眠脳波 (EEG) に対する作用**①ラット EEG に対する作用**

ラットの通常の活動期 (暗期) にスボレキサント 10 mg/kg/day、30 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day を経口投与し、ラット睡眠脳波 (EEG) に対するスボレキサントの作用を検討した。活動期にスボレキサント (10, 30, 100 mg/kg) を経口投与すると、媒体群と比較してデルタ睡眠とレム睡眠の長さが有意に増加し、同時に活動的覚醒と浅睡眠の長さは有意に減少した (図)。^{31) 32)}

VI. 薬効薬理に関する項目

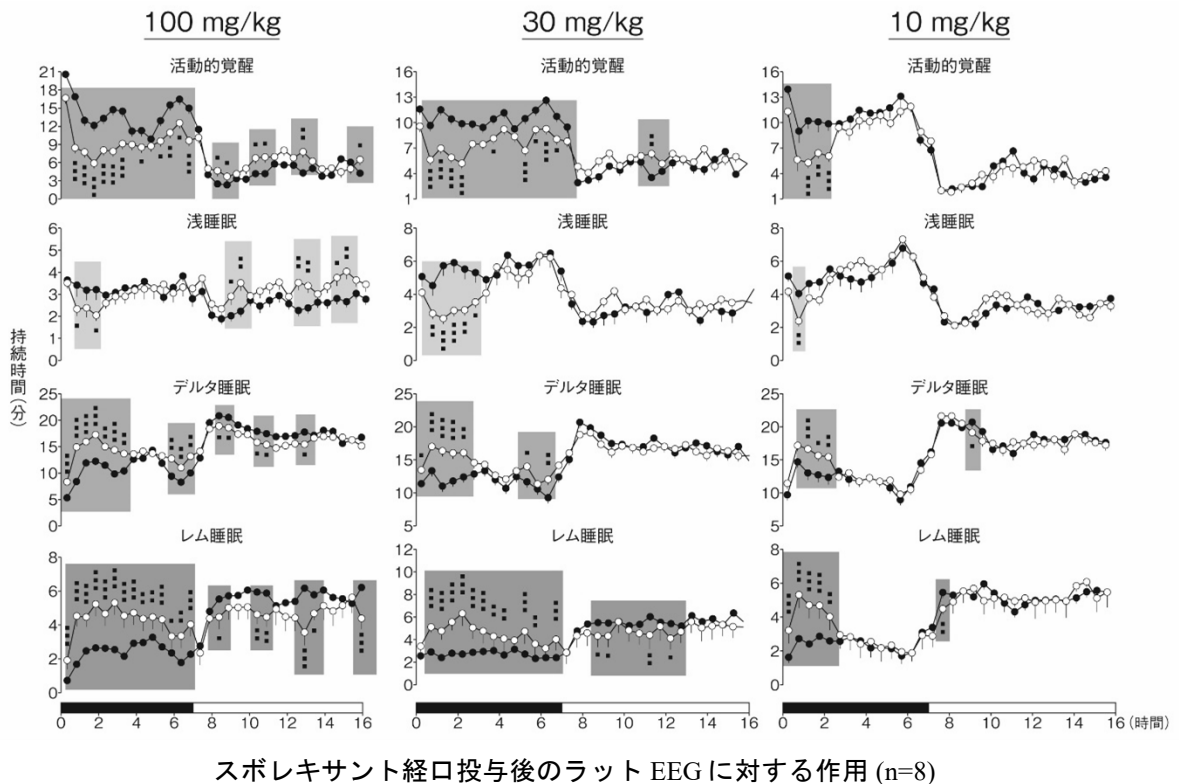


図 30 分の解析間隔での活動的覚醒、浅睡眠、デルタ睡眠及びレム睡眠の持続時間を、媒体投与群 (●)、スボレキサント投与群 (○) で示す。X 軸の黒線は消灯時間を示す。1 日 1 回、7 日間連続投与したときの 4 段階の睡眠／覚醒ステージの持続時間の平均±SEM 示し、また有意差がみられた時点を灰色で示した (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, student's t-test)。

実験方法：雄性 SD ラットの皮下に、脳波 (EEG) と筋電図 (EMG) を同時に発信するテレメトリーモニター装置を埋め込み、自由に行動できるラットから信号を記録した。照明は午前 4 時に消灯し、午後 4 時に点灯する 12 時間の明暗サイクルとした。試験期間は、ベースライン (投与なし) の 2 日間、媒体のみ投与の 2 日間、媒体又はスボレキサント 10, 30 又は 100 mg/kg を経口投与した 7 日間、次に薬物・媒体投与を入れ替えた 7 日間の全部で 18 日間であった。投与は午前 9 時に行った。結果は 8 匹のラットの 7 夜の平均とし、30 分ごとに両側 student's t-test で検定した。

② イヌ EEG に対する作用

イヌにおけるスボレキサントの有効性を評価するため、スボレキサントの 1 mg/kg/day 及び 3 mg/kg/day を動物の活動期に経口投与する試験を実施した。

投与直後に有意で用量依存的な睡眠促進作用が認められ、この作用は数時間持続した。イヌは睡眠姿勢をとり、全般的に活動的覚醒時間の減少がみられ (媒体投与群と比較して 3 mg/kg では 30 %、1 mg/kg では 22 %の減少)、徐波睡眠 I (3 mg/kg で 96 %、1 mg/kg で 61 %の増加)、デルタ睡眠 (3 mg/kg で 150 %、1 mg/kg で 67 %の増加) 及びレム睡眠 (3 mg/kg で 47 %、1 mg/kg で 19 %の増加) の時間が増加した。^{33) 34)}

実験方法：成熟した雄性ビーグル 6 匹の皮下にテレメトリーモニター装置を埋め込み、脳波 (EEG)、筋電図 (EMG) 及び眼電図 (EOG) 信号を同時に記録した。投与量別に試験を実施し、動物に 1 mg/kg 又は 3 mg/kg のスボレキサント又は媒体を午前 8 時に経口投与した。試験期間は媒体投与

VI. 薬効薬理に関する項目

による基準値測定期間（1 mg/kg 投与では 2 日間、3 mg/kg 投与では 3 日間）、クロスオーバーでの薬物と媒体投与期間（1 mg/kg 投与では 5 日間、3 mg/kg 投与では 7 日間）、アーム間の媒体でのウォッシュアウト期間（1 mg/kg 投与では 2 日間、3 mg/kg 投与では 3 日間）及び試験終了時での媒体投与による基準値測定期間（1 mg/kg 投与では 2 日間、3 mg/kg 投与では 3 日間）であった。睡眠段階を 4 段階の睡眠／覚醒ステージに分類し（活動的覚醒、徐波睡眠 I、デルタ及びレム睡眠）、30 秒間隔のエポックごとに各睡眠段階を割り付けた。割り付けた睡眠段階を 30 分間隔でグループ化した。5～7 回投与の結果を集計し、薬物投与と媒体投与ごとに 6 匹の動物の結果の平均値を求め、30 分ごとに両側 student's t-test を用いて統計的に比較を行った。

③サル EEG に対する作用^{35) 36)}

スボレキサントの有効性を評価するため、アカゲザルを用いて、30 mg/kg/day を消灯直前に経口投与した試験及び 10 mg/kg/day を日中に経口投与した試験を行った。

スボレキサントの 10 mg/kg/day 及び媒体を動物の通常の入眠時間の 7 時間前に 7 日間投与したときのサルの睡眠構築を図 1 に示す。スボレキサント投与直後にデルタ睡眠 I の出現回数と持続時間が 6 時間にわたり増加した。活動的覚醒の持続時間は投与後 1 時間から覚醒期間の終わりまで減少した（7 時間）。レム睡眠の出現回数とその持続時間は投与後 5 時間で増加し、この増加は 1 時間持続した。夜間の睡眠構築はほとんど影響を受けなかった。

スボレキサントの 30 mg/kg/day 及び媒体を動物の通常の入眠時間の 1 時間前に 7 日間投与したときのサルの睡眠構築を図 2 に示す。スボレキサント投与後約 0.5 時間から 30 分間、デルタ睡眠 I と REM 睡眠の持続時間が短時間増加し、同時に活動的覚醒の持続時間が減少した。翌日の点灯直後に同様のパターンが再出現した。

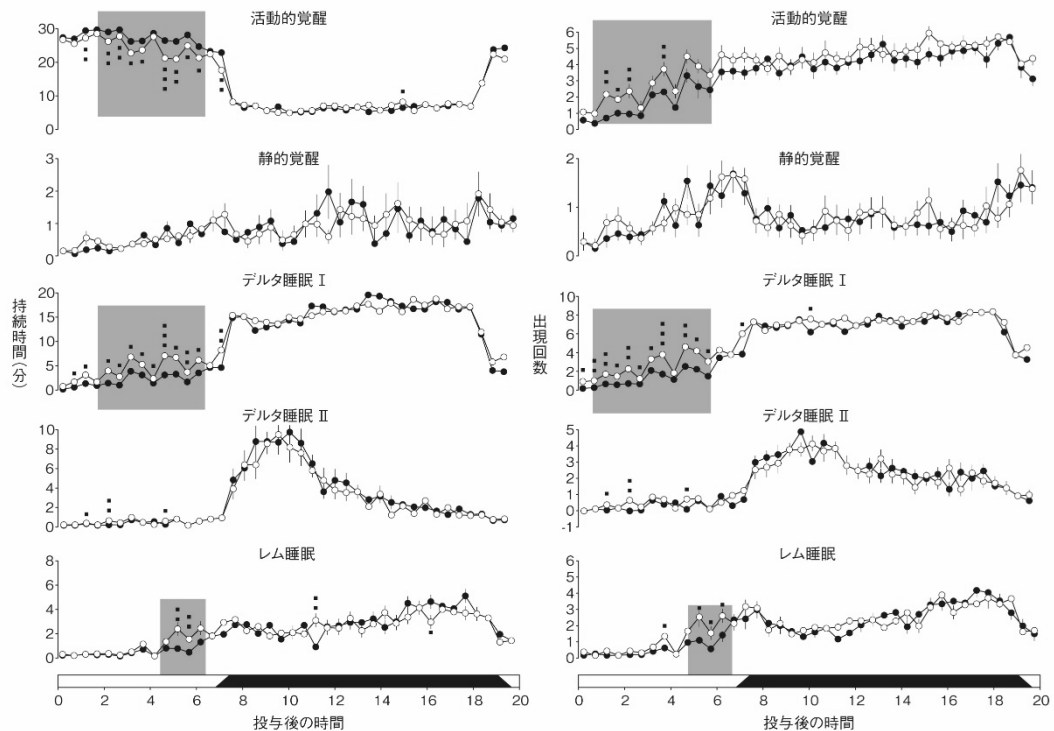


図 1 スボレキサント 10 mg/kg/day を経口投与したときのサル EEG に対する作用 (n=6)

VI. 薬効薬理に関する項目

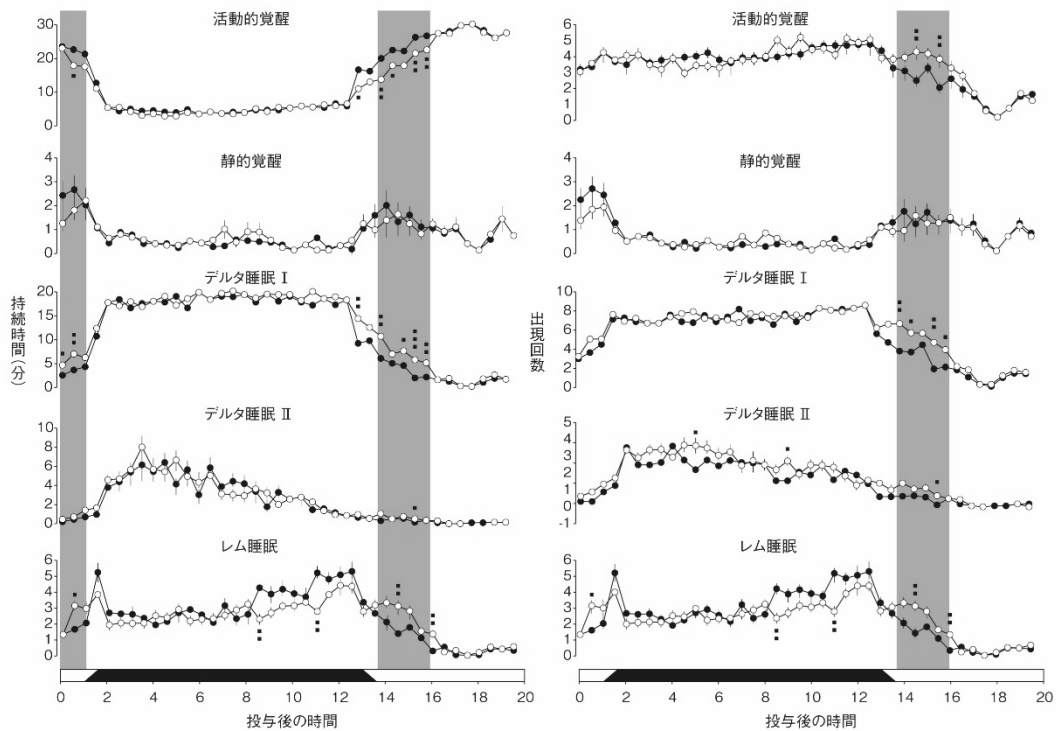


図2 スポレキサント 30 mg/kg/day を経口投与したときのサル EEG に対する作用 (n=6)

図1~2 30分の解析間隔での活動的覚醒、静的覚醒、デルタ睡眠 I、デルタ睡眠 II 及びレム睡眠の持続時間(左図)又は出現回数(右図)を媒体投与群(●)、スポレキサント投与群(○)で示す。X軸の黒線は消灯時間を示す。1日1回、7日間連続投与したときの5段階の睡眠/覚醒ステージの持続時間の平均±SEMを示し、また有意差がみられた時点を示した(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, student's t-test)

実験方法: クロスオーバー試験デザインによるサルを用いた試験を実施し、消灯直前にスポレキサント 30 mg/kg/day、日中に 10 mg/kg/day を経口投与したときの作用を検討した。個々の試験で6匹の雄の成熟アカゲザルの皮下にテレメトリーモニター装置を埋め込み、EEG、EMG 及び EOG 信号を同時に記録した。30 mg/kg 及び 10 mg/kg の投与では1アームは7日間であり、1日ごとに薬物と媒体の投与を入れ替えるクロスオーバーデザインとして実施した。5段階の睡眠/覚醒ステージ(活動的覚醒、静的覚醒、デルタ睡眠 I (浅睡眠)、デルタ睡眠 II (深睡眠) 及びレム睡眠)に分類した。スコア化した結果は薬物投与後 30 分間隔で集計し、各ステージの出現数及び持続時間(分)を計算した。各動物でのこれら数値の要約量を算出し、投与条件ごとに平均値を算出した。すべての動物から得られた結果を平均し、30 分間ごとに student's t-test により統計的に比較し、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

④非日本人健康成人を対象とした単回投与 PSG 試験 (外国人データ)

健康成人男性被験者 22 例を対象に第 1 日夜に、被験者の通常の就寝時間の約 1 時間前に本剤(10、50 及び 100 mg)又はプラセボを投与し、本剤の睡眠パラメータに対する作用をポリソムノグラフィー(PSG)により検討した。本剤は検討した 3 用量いずれも、睡眠前半の徐波活動(SWA)も後半のレム睡眠時間(REM2)も延長させなかった(表 1)。しかしながら、本剤は用量依存的に持続的睡眠潜時(LPS)及び中途覚醒時間(WASO)を短縮し、睡眠効率(SE)を増加させた(表 2)。^{10) 37)}

VI. 薬効薬理に関する項目

表 1 健康成人男性被験者に本剤 10、50 又は 100 mg を就寝前単回投与した際の夜間前半の SWA データ及び睡眠期後半の REM データの要約統計量

| 評価項目 | 投与群 | n | 実測値 | | 幾何平均 [†] | | 幾何平均比 [†] | |
|----------------------|--------|----|--------|-------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| | | | 平均値 | SD | 平均値 | 95 %信頼区間 | 平均値 | 90 %信頼区間 |
| SWA (μV^2) | プラセボ | 20 | 102.03 | 55.27 | 90.83 | (73.49, 112.26) | | |
| | 10 mg | 19 | 104.98 | 50.32 | 94.89 | (76.71, 117.37) | 1.04 | (0.95, 1.15) |
| | 50 mg | 20 | 107.01 | 53.72 | 96.88 | (78.39, 119.74) | 1.07 | (0.97, 1.17) |
| | 100 mg | 20 | 98.84 | 47.26 | 89.67 | (72.55, 110.82) | 0.99 | (0.90, 1.08) |
| REM2 (分) | プラセボ | 20 | 63.75 | 14.01 | 62.15 | (54.95, 70.30) | | |
| | 10 mg | 19 | 67.39 | 18.76 | 64.78 | (57.10, 73.49) | 1.04 | (0.91, 1.19) |
| | 50 mg | 20 | 66.95 | 12.36 | 65.78 | (58.16, 74.40) | 1.06 | (0.93, 1.21) |
| | 100 mg | 20 | 72.95 | 23.55 | 69.50 | (61.44, 78.60) | 1.12 | (0.98, 1.27) |

† 自然対数変換値に対する混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換

表 2 健康成人男性被験者に本剤 10、50 又は 100 mg を就寝前単回投与した際の睡眠評価項目 LPS、WASO 及び SE の要約統計量

| 評価項目 | 投与群 | n | 実測値 | | 幾何平均 | | 幾何平均比 | |
|-------------|--------|----|-------|-------|-------|----------------|-------|--------------|
| | | | 平均 | SD | 平均 | 95 % 信頼区間 | 平均 | 90 % 信頼区間 |
| LPS (分) | プラセボ | 20 | 18.87 | 18.31 | 12.60 | (7.22, 21.98) | | |
| | 10 mg | 19 | 16.65 | 17.60 | 9.11 | (5.16, 16.07) | 0.72 | (0.43, 1.23) |
| | 50 mg | 20 | 7.39 | 7.91 | 4.50 | (2.58, 7.86) | 0.36 | (0.21, 0.60) |
| | 100 mg | 20 | 6.09 | 5.74 | 2.88 | (1.65, 5.02) | 0.23 | (0.14, 0.39) |
| WASO (分) | プラセボ | 20 | 22.75 | 9.65 | 20.75 | (16.61, 25.91) | | |
| | 10 mg | 19 | 19.76 | 13.54 | 16.69 | (13.33, 20.90) | 0.80 | (0.69, 0.93) |
| | 50 mg | 20 | 15.93 | 7.75 | 14.51 | (11.61, 18.12) | 0.70 | (0.60, 0.81) |
| | 100 mg | 20 | 15.65 | 7.10 | 14.07 | (11.26, 17.57) | 0.68 | (0.59, 0.79) |
| SE (%) | プラセボ | 20 | 91.66 | 3.62 | 91.59 | (90.25, 92.95) | | |
| | 10 mg | 19 | 93.14 | 3.87 | 93.02 | (91.63, 94.43) | 1.02 | (1.00, 1.03) |
| | 50 mg | 20 | 95.20 | 1.92 | 95.18 | (93.78, 96.59) | 1.04 | (1.02, 1.05) |
| | 100 mg | 20 | 95.89 | 1.91 | 95.87 | (94.47, 97.30) | 1.05 | (1.03, 1.06) |

試験方法：本試験は 18～45 歳の健康成人男性被験者 22 例を対象にした無作為化二重盲検プラセボ対照 5 期クロスオーバー試験である。就床 1 時間前にプラセボ並びに本剤 10 mg、50 mg 及び 100 mg の何れかを単回投与し、PSG を測定した。なお、第 5 期は、PSG 測定は行わず、夜間を通して薬物動態測定用の血漿検体を採取した。

注) 本剤の用法及び用量

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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与（日本人データ）³⁸⁾

日本人健康成人（12例）に、本剤40mgを空腹時単回経口投与した後のスポレキサントは速やかに吸収され、投与後1.5時間（1.0～3.0時間）で最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、平均半減期（ $t_{1/2}$ ）は10.0時間であった（図表）。

表 日本人健康成人に本剤40mgを空腹時又は食後に単回経口投与後のスポレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

| | $AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$) | C_{max}^{\dagger} (μM) | T_{max}^{\ddagger} (hr) | $t_{1/2}^{\S}$ (hr) |
|-----|---|--|------------------------------|------------------------|
| 空腹時 | 12.15 (10.97, 13.46) | 1.007 (0.858, 1.182) | 1.5 (1.0, 3.0) | 10.0±1.0 |
| 食後 | 13.37 (11.62, 15.40) | 1.244 (1.053, 1.470) | 3.0 (1.0, 6.0) | 10.7±1.8 |

n=12

† 幾何平均（95%信頼区間）、‡ 中央値（最小値、最大値）、

§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

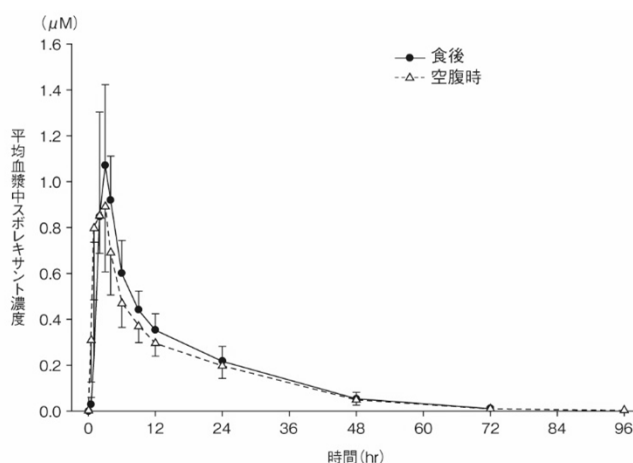


図 日本人健康成人に本剤40mgを空腹時又は食後に単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（平均±標準偏差、n=12）〔「食事の影響」の項参照〕

VII. 薬物動態に関する項目

②単回投与（外国人データ）³⁹⁾

外国人健康成人（16例）に、本剤 10～40 mg を空腹時単回経口投与したところ、スポレキサントの曝露量は用量比例性を下回った（表）。

表 外国人健康成人に本剤 10～40 mg を空腹時に単回経口投与後の本剤の血漿中薬物動態パラメータ

| | AUC _{0-∞} [†] (μM・hr) | C _{max} [†] (μM) | T _{max} [‡] (hr) | t _{1/2} [§] (hr) |
|-------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 10 mg | 5.32 (4.55, 6.23) | 0.456 (0.403, 0.516) | 1.5 (1.0, 4.0) | 12.1±1.8 |
| 20 mg | 9.51 (8.12, 11.14) | 0.646 (0.572, 0.731) | 1.0 (1.0, 4.0) | 12.5±2.6 |
| 40 mg | 16.21 (13.85, 18.98) | 0.956 (0.845, 1.082) | 2.0 (1.0, 4.0) | 12.6±2.5 |

n=16

† 幾何平均（95%信頼区間）、‡ 中央値（最小値、最大値）、

§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

③反復投与（外国人データ）⁸⁾

外国人健康男性（30例）に、本剤 10～100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与（就寝前・空腹時）したとき、3 日目までに定常状態に到達し、本剤 40 mg の平均 t_{1/2}（約 12 時間、95%信頼区間：12.0～13.1 時間）から予想される値と一致した。AUC_{0-24hr} の累積係数は 1.21～1.60 で、いずれの用量でも類似していた。反復投与時の線形性を評価したところ、AUC の比（反復投与第 14 日の AUC_{0-24hr}/単回投与の AUC_{0-∞}）は検討した用量範囲で一定であったため（表）、自己誘導又は自己阻害は示唆されなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

表 健康成人男性被験者に本剤 10~100 mg を単回又は反復経口投与（14 日間）した際の
スボレキサントの薬物動態パラメータの要約

| パラメータ | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg | 100 mg |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 反復投与 14 日目（最終投与） | | | | | |
| | n=6 | n=5 | n=6 | n=6 | n=6 |
| AUC _{0-24hr} [†] (μM・hr) | 4.36 (3.33, 5.70) | 6.08 (4.60, 8.04) | 10.64 (8.13, 13.92) | 18.32 (14.00, 23.97) | 27.62 (21.11, 36.14) |
| AUC _{0-4hr} [†] (μM・hr) | 1.09 (0.86, 1.38) | 1.50 (1.16, 1.95) | 3.13 (2.47, 3.97) | 4.43 (3.49, 5.61) | 5.49 (4.33, 6.96) |
| C _{max} [†] (μM) | 0.414 (0.335, 0.512) | 0.574 (0.458, 0.719) | 1.080 (0.873, 1.336) | 1.488 (1.203, 1.841) | 2.085 (1.686, 2.579) |
| C _{4hr} [†] (μM) | 0.329 (0.261, 0.416) | 0.467 (0.366, 0.596) | 0.691 (0.547, 0.872) | 1.274 (1.009, 1.609) | 1.788 (1.415, 2.258) |
| C _{24h} [†] (μM) | 0.063 (0.039, 0.102) | 0.107 (0.064, 0.178) | 0.192 (0.119, 0.310) | 0.395 (0.245, 0.638) | 0.644 (0.399, 1.040) |
| T _{max} [‡] (hr) | 2.0 (1.0, 4.0) | 4.0 (2.0, 4.0) | 2.0 (1.0, 2.0) | 2.0 (2.0, 4.0) | 4.0 (2.0, 8.0) |
| t _{1/2} [§] (hr) | 8.1 (2.3) | 9.2 (0.9) | 9.4 (1.5) | 11.2 (5.3) | 14.5 (7.0) |
| 累積係数：反復投与 14 日目／単回投与 ^{//} | | | | | |
| | n=6 | n=5 | n=5 | n=6 | n=6 |
| AUC _{0-24hr} (μM・hr) | 1.27 (1.06, 1.52) | 1.21 (1.00, 1.46) | 1.25 (1.03, 1.51) | 1.60 (1.33, 1.91) | 1.53 (1.28, 1.83) |
| AUC _{0-4hr} (μM・hr) | 1.08 (0.83, 1.39) | 1.00 (0.76, 1.31) | 1.44 (1.10, 1.88) | 1.46 (1.13, 1.89) | 2.27 (1.76, 2.92) |
| C _{max} (μM) | 1.16 (0.98, 1.39) | 1.00 (0.83, 1.21) | 1.35 (1.12, 1.62) | 1.12 (0.94, 1.34) | 1.46 (1.23, 1.75) |
| C _{4hr} (μM) | 1.29 (1.10, 1.53) | 1.34 (1.13, 1.60) | 1.13 (0.95, 1.35) | 1.45 (1.23, 1.71) | 1.43 (1.21, 1.69) |
| C _{24h} (μM) | 1.65 (1.12, 2.43) | 1.56 (1.03, 2.37) | 1.59 (1.05, 2.41) | 2.42 (1.64, 3.57) | 1.60 (1.08, 2.36) |
| 反復投与時の線形比：反復投与 14 日目の AUC _{0-24hr} ／単回投与時の AUC _{0-∞} ^{//} | | | | | |
| AUC _{0-24hr} /AUC _{0-4hr} | 1.11 (0.87, 1.41) | 1.02 (0.79, 1.32) | 1.02 (0.79, 1.32) | 1.18 (0.93, 1.50) | 0.99 (0.78, 1.26) |

† 自然対数変換値に対する混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換

‡ 中央値（最小値，最大値）

§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

// 自然対数変換値に対する混合効果モデルから得られた最小二乗平均の差及び 90 %信頼区間を逆変換。線形混合効果モデルで得られた平均二乗誤差（残差）の平方根は、AUC_{0-24hr}では 0.185、C_{max}では 0.182。100 を乗じると、併合した被験者内変動係数の推定値となる。

注) 本剤の用法及び用量

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。

2) 腎機能障害患者（外国人データ）⁴⁰⁾

重度腎機能障害患者（CLcr：30 mL/min/1.73 m²以下）に本剤 20 mg を単回投与した後のスボレキサントの C_{max}及び AUC は、健康成人と比較して 15 %及び 22 %高かった。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 肝機能障害患者（外国人データ）⁴¹⁾

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）に本剤 20 mg を単回投与した後のスポレキサントの C_{max} は、健康成人と比較して 6 % 低く、AUC は 3 % 高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 10～15）での薬物動態は検討していない。〔「慎重投与」の項参照〕

4) 相対的バイオアベイラビリティ試験（056 試験）（外国人データ）⁴²⁾

外国人健康成人 36 例（女性：16 例、男性：20 例）に本剤 10 mg 錠 2 錠と本剤 20 mg 錠 1 錠を投与したとき、薬物動態（AUC 及び C_{max}）は、同程度であった。AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90 % 信頼区間は、いずれも生物学的同等性ガイドラインの基準（80～125 %）の範囲内であった。

表 本剤 10 mg 錠 2 錠（処方 A）又は 20 mg 錠 1 錠（処方 B）を単回投与した際の
スポレキサントの薬物動態の要約統計量

| パラメータ | 処方 | N | 幾何平均 | 95 % 信頼区間 | 比較 | 幾何平均比 (%) | 90 % 信頼区間 | 被験者内 CV (%) [†] |
|----------------------------------|----|----|-------|---------------------|-----|-----------|--------------|--------------------------|
| AUC _{0-last} (μM·hr) | A | 35 | 7.09 | 5.95-8.45 | A/B | 95.71 | 91.54-100.06 | 10.8 |
| | B | 35 | 7.41 | 6.25-8.78 | | | | |
| AUC _{0-∞} (μM·hr) | A | 35 | 7.36 | 6.14-8.82 | A/B | 96.65 | 92.23-101.29 | 11.4 |
| | B | 35 | 7.61 | 6.40-9.05 | | | | |
| C _{max} (μM) | A | 35 | 0.697 | 0.628-0.773 | A/B | 102.28 | 94.97-110.15 | 18.1 |
| | B | 35 | 0.681 | 0.605-0.767 | | | | |
| | | | 中央値 | 範囲 | | | | |
| T _{max} (hr) | A | 35 | 1.00 | 0.50-3.00 | | | | |
| | B | 35 | 1.50 | 0.50-4.00 | | | | |
| | | | 幾何平均 | CV (%) [‡] | | | | |
| t _{1/2} (hr) | A | 35 | 11.5 | 38.3 | | | | |
| | B | 35 | 11.5 | 35.7 | | | | |

[†] 分散共分散行列の要素に基づいて推定：CV (%) = 100 × sqrt [(σ_A² + σ_B² - 2 × σ_{AB})/2]

[‡] CV (%) = 100 × sqrt [exp (s²) - 1]。s² は自然対数尺度上の分散の推定値。

処方 A：本剤 10 mg 錠を 2 錠、処方 B：本剤 20 mg 錠を 1 錠、CV (%)：変動係数 (%)

注) 本剤の用法及び用量

通常、成人にはスポレキサントとして 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

日本人データ³⁸⁾：本剤 40 mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスポレキサントの C_{max} は 23 % 増加したが、AUC は変化しなかった。T_{max} は 1 時間延長した。

外国人データ⁴³⁾：本剤 40 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスポレキサントの C_{max} は 9 % 増加したが、AUC は変化しなかった。T_{max} は約 1.5 時間延長した。

〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

注) 本剤の用法及び用量

通常、成人にはスポレキサントとして 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。

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性〔使用上の注意等〕に関する項目 7.相互作用」の項も参照のこと。

薬物相互作用（外国人データ）

i) アルコール⁴⁴⁾

健康成人 30 例に本剤 40 mg 及びアルコール 0.70 g/kg を併用単回投与した際、精神運動機能の相対的な低下がみられた。〔「相互作用」の項参照〕

ii) スボレキサントの薬物動態に対する併用薬の影響

① ケトコナゾール⁴⁵⁾

健康成人（10 例）を対象に、本剤（4 mg 単回）と CYP3A を強く阻害するケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回経口反復）11 日間反復投与の 2 日目に併用した際、スボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 23 % 及び 179 % 増加した。〔「禁忌」及び「相互作用」の項参照〕

本剤 10 mg とケトコナゾールを併用した際のスボレキサントの曝露量を予想したところ、AUC の平均値は、本剤 20 mg を非高齢者に単独投与した際の AUC と比べて約 1.9 倍増加した（図 1）。これらの AUC の分布は、第 III 相試験での最高用量（40 mg）を投与した際の AUC の分布を上回ることが予想された。一方、 C_{max} については、本剤とケトコナゾールを併用投与した際と本剤を単独投与した際とで同程度であったことから、本剤 10 mg とケトコナゾールを併用投与した際の C_{max} は、本剤 20 mg を単独投与した際の C_{max} よりも低い結果が得られると予想された（図 2）。また、高齢者においても、スボレキサントの曝露量に同様の変動が得られると予測された（図 3）（図 4）。⁴⁶⁾

② ジルチアゼム⁴⁷⁾

健康成人（18 例）を対象に、本剤（20 mg 単回）をジルチアゼム（240 mg 1 日 1 回反復）6 日間反復投与の 2 日目に併用した際、スボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 22 % 及び 105 % 増加した。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「相互作用」の項参照〕

本剤 10 mg とジルチアゼムを併用した際のスボレキサントの曝露量を予想したところ、AUC の平均値は、本剤 20 mg を非高齢者に単独投与した際の AUC に比べて、わずかに（約 8%）下回った（図 1）（表 1）。一方、 C_{max} の平均値は、本剤 20 mg 単独投与時に比べて約 19% 低下すると予測された（図 2）（表 1）。また、本剤 10 mg とジルチアゼムを併用投与した際の AUC の平均値は、本剤 15 mg を高齢者に単独投与した際と比べて 18% 増加すると予測されたが、その分布は高齢者に本剤 15 mg を投与した際に得られる範囲に十分含まれると予測された（図 3）。一方、本剤 10 mg とジルチアゼムを併用投与した際の C_{max} の平均値は、本剤 15 mg を高齢者に単独投与した際と比べ、5% 低下すると予測された（図 4）。⁴⁶⁾

VII. 薬物動態に関する項目

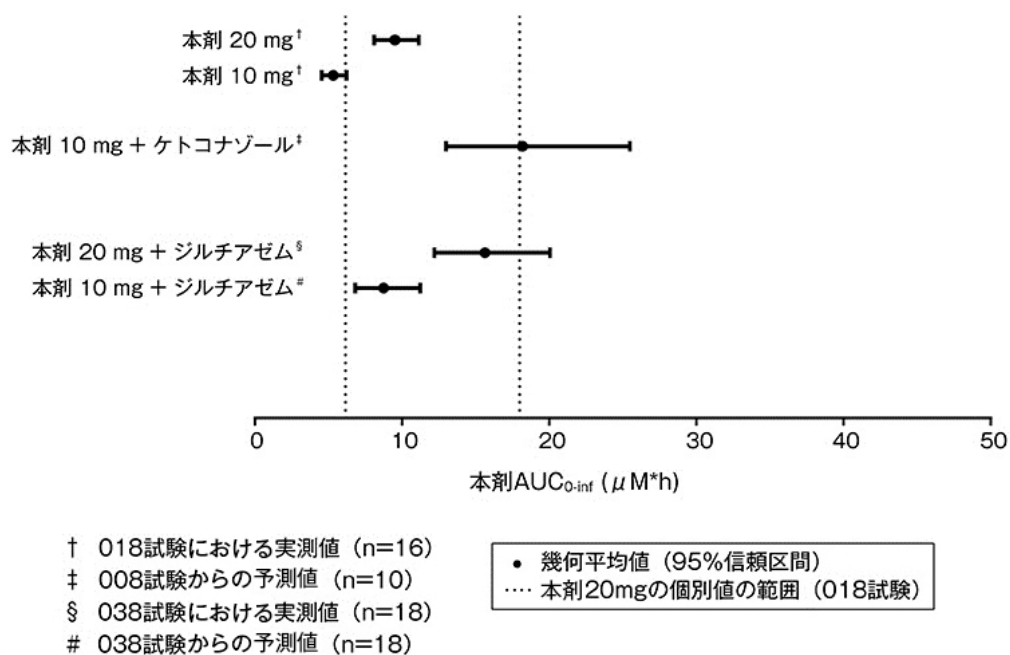


図1 非高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 20 mg を単回投与した際のスポレキサントの AUC の実測値又は予測値

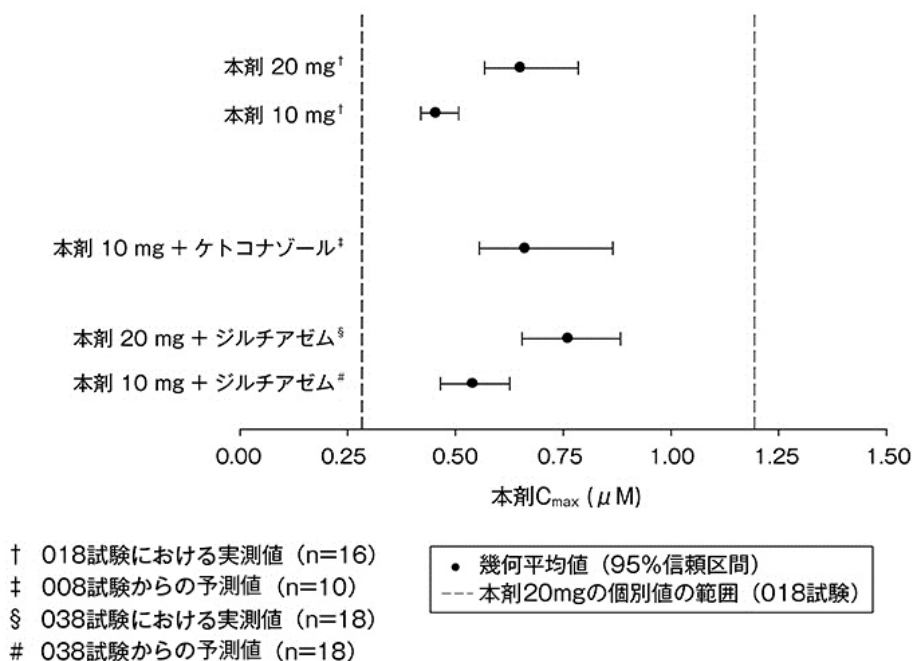


図2 非高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 20 mg を単回投与した際のスポレキサントの C_{max} の実測値又は予測値

VII. 薬物動態に関する項目

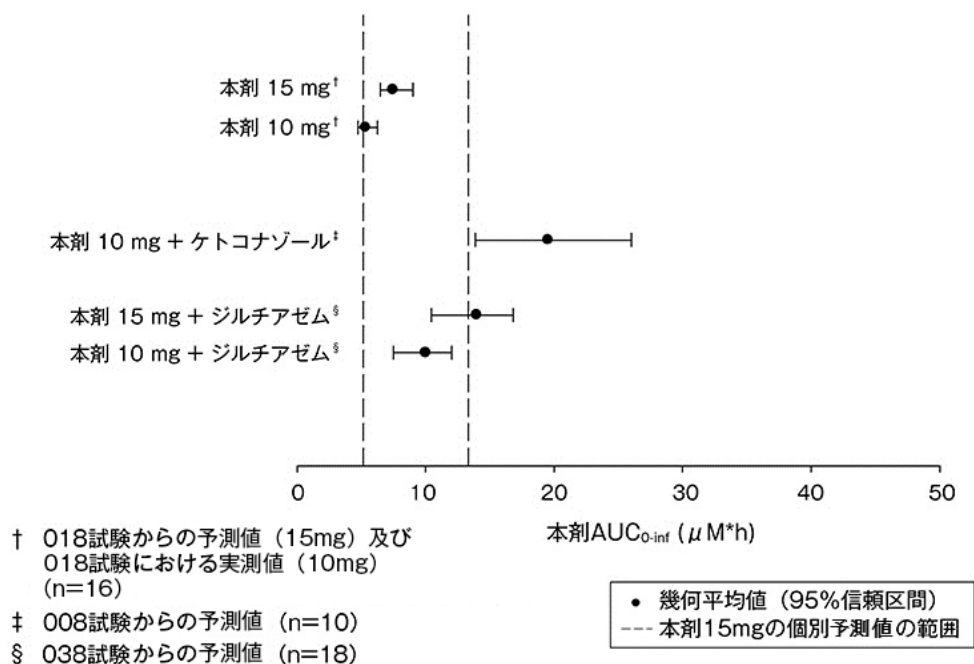


図3 高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 15 mg を単回投与した際のスポレキサントの AUC の予測値

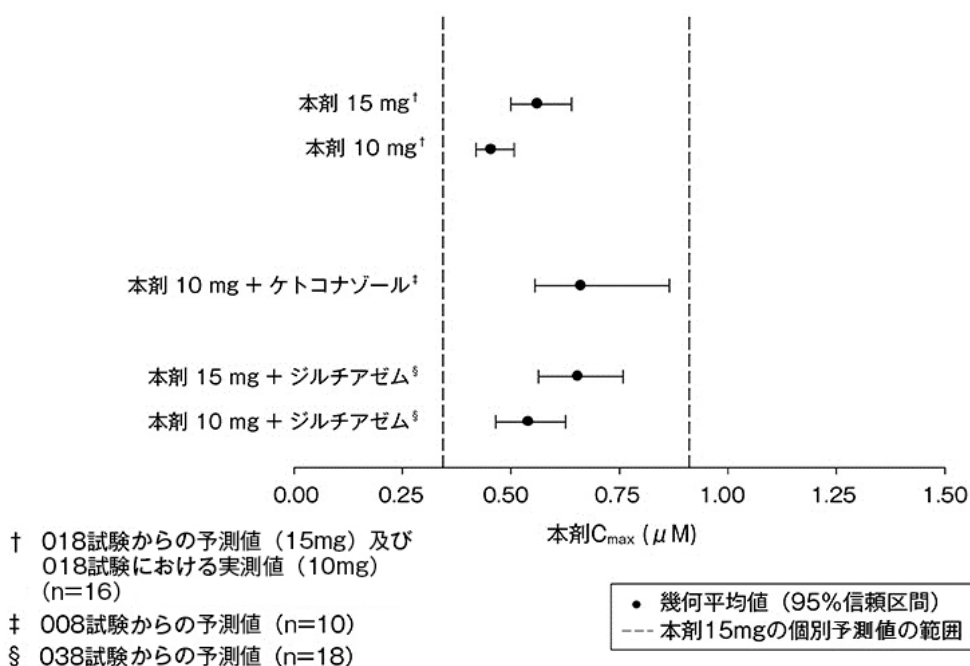


図4 高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 15 mg を単回投与した際のスポレキサントの C_{max} の予測値

VII. 薬物動態に関する項目

表 1 非高齢者に中等度 CYP3A 阻害剤（ジルチアゼム）と併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 20 mg を単回投与した際の AUC 又は C_{max} の要約統計量

| Dose | スボレキサント単独投与 | | スボレキサント+ ジルチアゼム 240 mg | |
|-------|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | AUC [§] ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$) | C _{max} [§] (μM) | AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$) | C _{max} (μM) |
| 10 mg | 5.32 (4.55, 6.23) | 0.456 (0.403, 0.516) | 8.76 [†] (6.84, 11.23) | 0.525 [†] (0.457, 0.604) |
| 20 mg | 9.51 (8.12, 11.14) | 0.646 (0.572, 0.731) | 15.64 [‡] (12.21, 20.04) | 0.740 [‡] (0.643, 0.851) |

幾何平均（95%信頼区間）

† 038 試験からの非モデル化予測値（t-分布より算出した信頼区間）（n=18）

‡ 038 試験からの非モデル化値（t-分布より算出した信頼区間）（n=18）

§ 018 試験における実測値（n=16）

注）本剤の用法及び用量

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。

③リファンピシン⁴⁷⁾

健康成人（10 例）を対象に、本剤（40 mg 単回）をリファンピシン（600 mg 1 日 1 回反復）17 日間反復投与の 14 日目に併用した際、スボレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は 64 % 及び 88 % 減少した。〔「相互作用」の項参照〕

iii) 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

①in vitro 代謝試験^{48) 49)}

スボレキサントは CYP3A 及び腸管の P 糖蛋白を阻害する可能性があることが示されている。他のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6）及びトランスポーター（OATP1B1、BCRP、OCT2）に対しては、臨床的に意味のある阻害を生じる可能性は低いと考えられる。スボレキサントを反復投与することによって、主に CYP 分子種によって代謝される薬剤の代謝を誘導する可能性は低い。

②ジゴキシン（P 糖蛋白基質）⁵⁰⁾

健康成人（19 例）を対象に、本剤（40 mg 1 日 1 回反復）を 11 日間反復投与し、4 日目にジゴキシン（0.5 mg 単回）を併用した際、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-last} は 21 % 及び 27 % 増加した。スボレキサント投与時のジゴキシン濃度は最初の 6 時間以内に増加した。〔「相互作用」の項参照〕

③ミダゾラム⁵¹⁾

健康成人（12 例）を対象に、本剤（80 mg 単回）とミダゾラム（2 mg 単回）を併用した際、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-∞} に影響を及ぼさなかった。本剤（80 mg 1 日 1 回反復）とミダゾラム（2 mg 単回）を併用した際、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は 23 % 及び 47 % 増加した。

④パロキセチン⁵²⁾

健康成人（22 例）を対象に、本剤 40 mg をパロキセチン 20 mg 反復投与（12 日間以上）に併用投与したとき、単独投与時と比較して、AUC_{0-24hr} に臨床的に重要な差はなかった。また、認知機能検査（DVT 等）に有意な変化は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

⑤ワルファリン⁵³⁾

健康成人（13例）を対象に、本剤40 mgを20日間反復投与し、14日目にワルファリン30 mgを併用投与したとき、ワルファリンのAUC_{0-∞}に影響を認めなかった。

⑥経口避妊薬⁵⁴⁾

健康成人女性（18例）を対象に、本剤40 mgを14日間反復投与し、14日目に経口避妊薬（エチニルエストラジオール/ノルゲステメート製剤）を併用投与したとき、エチニルエストラジオール及びノルエルゲストロミン（ノルゲステメートの活性代謝物）のAUC_{0-∞}に影響はみられなかった。

注）本剤の用法及び用量

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。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因（外国人データ）⁵⁵⁾

1) 年齢

健康成人に、本剤40 mgを1日1回14日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントのAUC_{0-24hr}、C_{max}及びt_{1/2}の平均値は、それぞれ、10.64 µM・hr、1.080 µM及び9.4時間であった。健康高齢者に、本剤40 mgを1日1回7日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントのAUC_{0-24hr}、C_{max}及びt_{1/2}の平均値は、それぞれ、17.88 µM・hr、1.336 µM及び18.4時間であり、健康成人と比べて、AUC_{0-24hr}及びC_{max}は高値を示し、t_{1/2}の延長がみられた。高齢不眠症患者及び非高齢不眠症患者に、本剤15 mg及び20 mgをそれぞれ1日1回反復投与した際の定常状態でのスボレキサントの投与後9時間の血漿中濃度（C_{9hr}）は、それぞれ0.362 µM及び0.321 µMで同程度であった。本剤40 mgを投与した際の薬物動態をPPKモデルにて解析した結果、定常状態でのスボレキサントのC_{9hr}は、非高齢者に対して高齢者で約15%増加した。

2) 性別

本剤20 mgを不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスボレキサントのC_{9hr}は、男性患者で0.335 µM及び女性患者で0.351 µMであり、同程度であった。本剤40 mgを投与した際の薬物動態をPPKモデルにて解析した結果、定常状態でのスボレキサントのC_{9hr}は、男性に対して女性で約5%増加した。

3) BMI

本剤20 mgを不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスボレキサントのC_{9hr}は、低体重患者（BMI：18.5 kg/m²未満、6例）で0.171 µM、標準BMI（18.5 kg/m²以上、25 kg/m²未満、139例）の患者で0.323 µM、前肥満患者（BMI：25 kg/m²以上、30 kg/m²未満、94例）で0.384 µM及び肥満患者（BMI：30 kg/m²以上、42例）で0.353 µMであった。本剤40 mgを投与した際の薬物動態をPPKモデルにて解析した結果、定常状態でのスボレキサントのC_{9hr}は、標準BMIに対して肥満患者で約19%増加した。

4) 人種

本剤の薬物動態に白人、黒人、アジア人を含む人種は影響を及ぼさなかった。また、外国人と日本人での薬物動態は同様であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法⁵⁶⁾

空腹時に 10~80 mg を健康被検者に投与した第 I 相試験 [16 試験 (単回投与試験 12 試験、反復投与試験 4 試験)] の 321 例から得た 5,157 検体のデータセットを用いて解析をおこなったところ、第 I 相試験結果を最もよく反映した最終の母集団薬物動態解析モデルは、3 コンパートメントモデルであった。

(2) 吸収速度定数⁵⁶⁾

最終モデル (3 コンパートメントモデル) により得られた k_a は、 1.97 hr^{-1} (%SEM : 11.4) と推定された。

(3) バイオアベイラビリティ⁵⁷⁾

本剤 20 mg を経口投与した際の平均絶対的バイオアベイラビリティは 62 % (5~95 パーセンタイル : 55~69 %) であると推定された。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス⁵⁰⁾

最終モデル (3 コンパートメントモデル) により得られた見かけのクリアランス CL/F は 4.81 L/hr (%SEM : 4.7) と推定された。

(6) 分布容積

スポレキサントの平均分布容積は約 49 L であった。

(7) 血漿蛋白結合率⁵⁸⁾

本剤のヒト血漿蛋白結合率は 99.5 % であった。

3. 吸収

本剤を健康成人 48 例に静脈内投与 (5~30 mg) 及び経口投与 (10~80 mg) した際の曝露量は、用量範囲での増加は用量比例性をわずかに下回って増加した。³⁹⁾

(参考 : ラット、イヌ)

ラットに本剤を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ (F) は 48 % であった。ラットでは、投与した放射能の胆汁及び尿中回収率が静脈内投与後と経口投与後で同程度であったことから、ラットにおいて本剤は完全に吸収されるが、初回通過効果が大きいため、F は初回通過効果によって影響を受けると考えられる。一方、イヌによる F は 34 % であったが、静脈内投与後の放射能の胆汁及び尿中回収率が経口投与後に比べてはるかに高かったことを考慮すると、本剤の吸収が不完全であるため、イヌにおけるバイオアベイラビリティは低いと考えられる。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考 : ラット)

ラットに [^{14}C] スポレキサントを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布について、定量的全身オートラジオグラフィにより評価した。投与後 1 時間まで脳及び脊髄中に放射能が

VII. 薬物動態に関する項目

検出されたことから、ラットにおいて [¹⁴C] スボレキサントの投与に由来する放射能が血液脳関門を通過することが示された。⁵⁹⁾

P-gp を欠損していない野生型 (+/+) 及び P-gp を欠損する (-/-) CF-1 マウスにスボレキサントの主要代謝物である M9 を 3 mg/kg の用量で静脈内投与し、中枢神経系への移行を評価した。M9 の CNS への透過は不良であり、野生型マウスにおける平均脳/血漿中濃度比は約 0.07 であった。対照的に、P-gp 欠損マウスでは、脳/血漿中濃度比が約 0.9 に上昇した。M9 が P-gp の基質であることを示唆する *in vitro* の試験結果と一致していた。さらに、P-gp 欠損マウスにおける脳脊髄液中濃度は血漿中濃度の約 2 % であり、マウス血漿中での M9 の非結合型分率 (1.8 %) と類似していた。⁶⁰⁾

(2) 血液—胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

妊娠ラットにスボレキサントを 80 又は 325 mg/kg の用量で妊娠 6 日から 20 日まで 1 日 1 回経口投与したときのスボレキサント及び M9 の胎盤通過を検討した。妊娠 20 日の最終投与後 1 及び 24 時間に母動物及び胎児の血液試料を採取し、血漿中スボレキサント及び M9 濃度を測定した。すべてのラットが試験終了時まで生存した。検討した 2 用量群のこれら 2 時点におけるスボレキサントの胎児/母体濃度比は 0.49~0.95 の範囲であった。同様に、同時点及び同用量における M9 の胎児/母体濃度比は 0.15~0.54 の範囲であった。これらの結果から、ラットにて、スボレキサント及び M9 の両方が胎盤を通過することが示唆された。⁶¹⁾

(参考：ウサギ)

妊娠ウサギを用いて、妊娠 20 日における母体及び胎児血漿中濃度を測定することにより、スボレキサント及び M9 の胎盤通過についても検討した。スボレキサントを 150 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 20 日まで 1 日 1 回経口投与し、妊娠 20 日の最終投与後 2 及び 24 時間に母動物及び胎児の血液試料を採取した。すべてのウサギが試験終了時まで生存した。検討した 2 時点におけるスボレキサント及び M9 の胎児/母体血漿中濃度比はそれぞれ、0.28~1.18 及び 0.16~0.48 の範囲であった。これらのデータから、ラット同様、ウサギでも、スボレキサント及び M9 の両方が胎盤を通過することが示唆された。⁶¹⁾

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

妊娠ラットにスボレキサントを 80 又は 200 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 14 日まで 1 日 1 回経口投与した後、授乳 14 日における母体血漿及び乳汁中のスボレキサント及び M9 濃度を測定することにより、これら 2 種類の化合物の乳汁移行を検討した。授乳 14 日の最終投与後 1 時間に眼窩静脈叢から血液試料を採取し、採血直後に 1 単位のオキシトシンを筋肉内投与した。約 5 分後、乳汁を 10 分間にわたり吸引採取した。80 及び 200 mg/kg/日投与後の乳汁中スボレキサント濃度は、母体血漿中濃度に比べてそれぞれ約 9.3 倍及び 8.5 倍高かった。さらに、乳汁中 M9 濃度は、母体血漿中濃度と同程度又はわずかに高かった。したがって、これらの結果から、スボレキサント及び M9 がラットの乳汁中に移行することが明らかとなった。⁶²⁾

(4) 髄液への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

ラットに 0.25、0.75、1.5、2.0 mg/kg のスポレキサントを経口投与すると、30 分後のスポレキサントの脳/血漿中濃度比は 0.6-1.2 であり、脳脊髄液/血漿中濃度比は、0.007-0.017 であった。同様にラットに 10 mg/kg のスポレキサントを経口投与すると、投与後 1 時間のスポレキサントの脳/血漿中濃度比は 0.7 であり、脳脊髄液/血漿中濃度比は、0.007 であった。⁶³⁾

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

SD ラット及び LE ラットに [¹⁴C] スポレキサントを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布について、定量的全身オートラジオグラフィーにより評価した。SD ラットにおいて、放射能（未変化体及びその代謝物）は大部分の組織に分布し、組織中濃度は投与後 0.5～1 時間に最高値に達した。その後、投与後 8、24、72 及び 168 時間における組織中放射能濃度は速やかに低下した。消化管内容物を除いて、肝臓、腎髄質、副腎、腎臓及び腎皮質中に高濃度の放射能濃度が認められ、投与後 0.5 又は 1 時間における最高放射能濃度は 3.8～52.2 µg/g の範囲であった。放射能は投与後 72 時間までに大部分の組織からほぼ完全に消失し、投与後 168 時間には、肝臓のみで検出可能であった。SD 及び LE ラットのいずれにおいても、投与後 1 時間まで脳及び脊髄中に放射能が検出されたことから (0.2～0.3 µg/g)、ラットにおいて [¹⁴C] スポレキサントの投与に由来する放射能が血液脳関門を通過することが示された。液体シンチレーション計数法により測定した放射能濃度に基づく平均血液/血漿中濃度比は約 1.0 であり、 [¹⁴C] スポレキサントの投与に由来する放射能が特異的に赤血球中に移行しないことが示された。⁵⁹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

表 SDラットに [¹⁴C] スボレキサントを 20 mg/kg の用量で経口投与したときの組織中放射能濃度

| 組織 | 放射能濃度 (ng 当量/g 組織) | | | | | |
|-----------|--------------------|---------|---------|--------|-------|--------|
| | 0.5 時間 | 1 時間 | 8 時間 | 24 時間 | 72 時間 | 168 時間 |
| 副腎 | 5740 | 5050 | 830 | BLQ | ND | ND |
| 大動脈 | 626 | 1750 | BLQ | ND | ND | ND |
| 胆汁 | 156,000 | 156,000 | 29,800 | 9,740 | ND | ND |
| 血液 | 1,390 | 1,590 | 262 | ND | ND | ND |
| 骨 | BLQ | BLQ | BLQ | ND | ND | ND |
| 骨髓 | 1,000 | 1,150 | BLQ | ND | ND | ND |
| 盲腸 | 1,390 | 1,060 | 1,040 | 204 | ND | ND |
| 盲腸内容物 | 364 | 1,080 | 569,000 | 20,400 | BLQ | ND |
| 小脳 | 282 | 339 | BLQ | ND | ND | ND |
| 大脳 | 279 | 268 | BLQ | ND | ND | ND |
| 脈絡叢 | ND | 865 | ND | ND | ND | ND |
| 横隔膜 | 1,190 | 1,600 | BLQ | ND | ND | ND |
| 精巣上体 | 560 | 687 | BLQ | ND | ND | ND |
| 食道内容物 | 184,000 | 145,000 | BLQ | 911 | ND | ND |
| 食道 | 1,240 | 1,900 | BLQ | BLQ | ND | ND |
| 眼窩外涙腺 | 1,500 | 1,740 | BLQ | ND | ND | ND |
| 眼 | BLQ | BLQ | BLQ | ND | ND | ND |
| 眼 (水晶体) | BLQ | BLQ | BLQ | ND | ND | ND |
| 腹部脂肪 | 1,180 | 2,160 | 218 | BLQ | ND | ND |
| 褐色脂肪 | 1,730 | 2,540 | 187 | ND | ND | ND |
| ハーダー腺 | 1,410 | 2,020 | 177 | ND | ND | ND |
| 眼窩内涙腺 | 1,400 | 1,800 | BLQ | ND | ND | ND |
| 腎臓 | 3,570 | 4,350 | 689 | 345 | BLQ | BLQ |
| 大腸内容物 | BLQ | BLQ | 473,000 | 38,500 | BLQ | BLQ |
| 大腸 | 865 | 1610 | 183 | 329 | ND | ND |
| 肝臓 | 47,900 | 52,200 | 8,080 | 2,800 | 896 | 270 |
| 肺 | 1,270 | 1,290 | 182 | ND | ND | ND |
| リンパ節 | 696 | 1,250 | ND | ND | ND | ND |
| 髄質 | 332 | 341 | BLQ | ND | ND | ND |
| 筋肉 | 483 | 741 | BLQ | BLQ | ND | ND |
| 心筋 | 1,680 | 2,180 | BLQ | ND | ND | ND |
| 鼻甲介 | 461 | 522 | BLQ | ND | ND | ND |
| 嗅葉 | 269 | 314 | BLQ | ND | ND | ND |
| 膵臓 | 1,480 | 1,740 | BLQ | BLQ | ND | ND |
| 下垂体 | 1,180 | 1,540 | BLQ | ND | ND | ND |
| 包皮腺 | 883 | 1,820 | 273 | ND | ND | ND |
| 前立腺 | 720 | 932 | BLQ | BLQ | ND | ND |
| 腎皮質 | 3,770 | 3,750 | 753 | 429 | BLQ | ND |
| 腎髄質 | 3,000 | 5,820 | 352 | 177 | BLQ | ND |
| 唾液腺 | 1,590 | 1,880 | BLQ | ND | ND | ND |
| 精囊 | BLQ | 382 | BLQ | ND | ND | ND |
| 皮膚 (非色素性) | 618 | 765 | BLQ | BLQ | ND | ND |
| 小腸内容物 | 373,000 | 857,000 | 74,100 | 32,400 | BLQ | ND |
| 小腸 | 858 | 1,790 | 395 | BLQ | ND | ND |
| 脊髓 | 322 | 335 | BLQ | ND | ND | ND |
| 脾臓 | 921 | 1,080 | BLQ | BLQ | ND | ND |
| 胃 | 1,750 | 1,630 | BLQ | BLQ | ND | ND |
| 胃内容物 | 451,000 | 157,000 | BLQ | 7,480 | ND | ND |
| 精巣 | 252 | 419 | BLQ | BLQ | ND | ND |
| 胸腺 | 595 | 871 | BLQ | ND | ND | ND |
| 甲状腺 | 1,270 | 2,020 | 256 | ND | ND | ND |
| 膀胱 | 1,250 | 2,370 | 504 | BLQ | ND | ND |
| 尿 | 5,180 | 36,100 | 1,300 | 1,030 | ND | ND |
| ブドウ膜 | 499 | 412 | BLQ | ND | ND | ND |

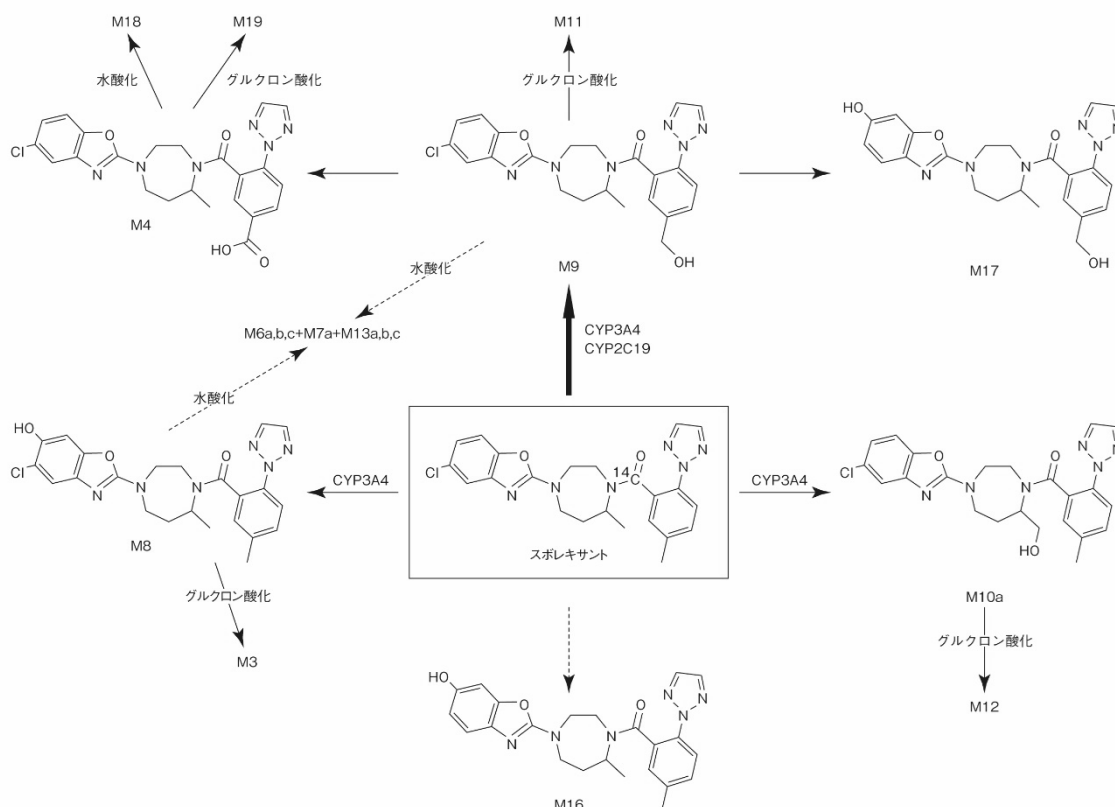
BLQ : 定量下限未満 (<167 ng 当量/g 組織)

ND : 検出不能 (オートラジオグラム上で試料の形状がバックグラウンド又は周辺組織と識別不能)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

健康成人男性被験者 6 例に¹⁴C]スボレキサント 50 mg (200 μCi) を単回経口投与したときの代謝を評価した。動物同様、ヒトにおいても、スボレキサントは代謝によって消失した。ヒトにおけるスボレキサントの主要代謝経路は、トリアゾールベンジル部位の水酸化による M9 の生成と、これに続く M9 の酸化によるカルボン酸体 (M4) の生成又は M9 のグルクロン酸抱合化による M11 の生成であると考えられた。スボレキサントを単回投与したときの血漿中の主要放射性成分は未変化体及び M9 であった。⁶⁴⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

スボレキサントの代謝には主に CYP3A が関与し、CYP2C19 もわずかに関与していた。また、スボレキサントは CYP3A への阻害作用を有する (*in vitro*)。⁶⁵⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

ラットにスボレキサント 10 mg/kg を経口投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティ (F) は 48 % であった。投与した放射能の胆汁及び尿中回収率が静脈内投与後と経口投与後で同様であったことから、ラットにてスボレキサントは完全に吸収され、F は初回通過効果によって影響を受けると考えられる。⁶⁶⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

スボレキサントの主要代謝物である M9 の OX1R 及び OX2R に対する K_i 値はそれぞれ 5.9 nM ($n = 4$) 及び 2.2 nM ($n = 8$) であった。*In vitro* 機能試験において、M9 は OX1R 及び OX2R に対してアンタゴニストとして作用し、その IC_{50} 値はそれぞれ 35 nM ($n = 7$) 及び 79 nM ($n = 10$) であった。M9 は脳内へは移行しないと考えられる。²⁹⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

<参考>

健康成人男性被験者 (40 例) に、本剤 10 mg、20 mg、40 mg、80 mg 又は 100 mg を単回就寝前 (空腹時) 投与した際の M9 の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。⁸⁾

表 健康成人男性被験者に本剤 10~100 mg を単回又は反復投与 (14 日間) した際の代謝物 M9 の薬物動態パラメータの要約

| パラメータ | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg | 100 mg |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 単回投与 | | | | | |
| | n=6 | n=6 | n=5 | n=6 | n=6 |
| $AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$) | 4.45 (3.48, 5.69) | 7.02 (5.49, 8.98) | 12.56 (9.59, 16.45) | 17.23 (13.47, 22.04) | 30.53 (23.87, 39.05) |
| C_{\max}^{\dagger} (μM) | 0.251 (0.216, 0.293) | 0.472 (0.405, 0.549) | 0.737 (0.627, 0.867) | 1.142 (0.982, 1.329) | 1.585 (1.362, 1.844) |
| T_{\max}^{\ddagger} (hr) | 5.0 (2.0, 8.0) | 3.0 (2.0, 4.0) | 4.0 (1.0, 6.0) | 4.0 (2.0, 8.0) | 6.0 (4.0, 8.0) |
| $t_{1/2}^{\S}$ (hr) | 8.7 (1.9) | 9.0 (2.0) | 9.3 (1.1) | 10.9 (4.7) | 13.2 (5.1) |

\dagger 自然対数変換値に対する混合効果モデルで得られた最小二乗平均及び 95% 信頼区間の逆変換

\ddagger 中央値 (最小値, 最大値)

\S 調和平均 (ジャックナイフ法により計算した標準偏差)

線形混合効果モデルで得られた平均二乗誤差 (残差) の平方根は、 $AUC_{0-24\text{hr}}$ では 0.165、 C_{\max} では 0.140。100 を乗じると、併合した被験者内変動係数の推定値となる。

注) 本剤の用法及び用量

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。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

スボレキサントの主な排泄経路は糞便を介するものであり、経口投与した [^{14}C] スボレキサントの約 66% が糞便中に排泄されるのに対し、尿中への排泄は 23% であった。スボレキサントは主として代謝物として排泄され、糞便中及び尿中のスボレキサント (未変化体) は投与量の 1% 未満であった。(外国人データ)⁵⁸⁾

(2) 排泄率

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

尿及び便の全平均放射能回収率は、投与後 336 時間で 90 % であり、放射能の大半は投与後 144 時間 (82 %) までに排泄された。(外国人データ)⁶⁷⁾

7. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験においてスボレキサント及び M9 は腸管の P 糖蛋白 (P-gp) を阻害する可能性があることが示されている。他のトランスポーター (BCRP、OATP1B1、OCT2) に対しては、臨床的に意味のある阻害を生じる可能性は低いと考えられる。

また、M9 は P-gp の基質である。⁶⁸⁾

表 スボレキサント及び M9 によるヒトトランスポーターの阻害定数 (IC₅₀)^a

| トランスポーター | 基質 | 陽性対照阻害剤 | IC ₅₀ (μM) | |
|----------|----------|-----------|-----------------------|-------|
| | | | スボレキサント | M9 |
| P-gp | ジゴキシシン | NS | 18.7±3.3 | 73±16 |
| BCRP | メトトレキサート | Ko143 | 10~15 | ~15 |
| OATP1B1 | ピタバスタチン | シクロスポリン A | ~10 | >15 |
| OCT2 | メトホルミン | デシニウム 22 | 1.3±0.3 | >15 |

^a 溶媒対照と比較して酵素活性を 50 % 低下させるのに必要なスボレキサント又は M9 濃度
NS 試験せず

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

<参考>

スボレキサントは蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

記載なし

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) CYP3A を強く阻害する薬剤(イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、ネルフィナビル)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

(解説)

- (1) 国内及び外国の臨床試験で、本剤投与による過敏症の副作用はみられていないが、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、過敏症が発現する可能性があると考えられるため、一般的留意事項として、設定した。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴を確認すること。
- (2) 外国人健康成人を対象とした本剤(4 mg 単回)とスボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く阻害するケトコナゾール(400 mg 1 日 1 回経口反復)との薬物相互作用成績⁴⁵⁾でスボレキサントの最高血漿中濃度(C_{max})の上昇はわずかであったものの(23 %上昇)、濃度-時間曲線下面積(AUC)は顕著に上昇した(179 %上昇)。本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、設定した。本剤と CYP3A を強く阻害する薬剤を併用しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の7. (1)の項参照〕
- (3) 重度の肝機能障害のある患者〔スボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (4) 重度の呼吸機能障害を有する患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない〔「臨床成績」の項参照〕〕
- (5) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕

(解説)

- (1) 国内及び外国の臨床試験で、本剤投与によるカタプレキシーの発現は認められていない。しかしながら、ナルコレプシー又はカタプレキシーの症状を悪化させるおそれがあることから、設定した。
- (2) 本剤の臨床試験では、高齢者特有の安全性上の懸念点はみられなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、設定した。
- (3) 国内及び外国の臨床試験で、重度肝機能障害患者を対象とした薬物動態の評価を実施しておらず、重度肝機能障害患者においてスボレキサントの血漿中濃度が上昇する可能性を否定できないため、「重度の肝機能障害のある患者」の安全性を考慮し、設定した。〔「Ⅶ.薬物動態に関する項目」参照〕
- (4) 重度の閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者及び重度の慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者には使用経験がなく、安全性が確認されていないため、設定した。なお、外国で、軽度から中等度の

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

OSA 患者¹⁵⁾ 及び軽度から中等度の COPD 患者¹⁴⁾ で呼吸器系に対する安全性試験を実施した結果、明らかな呼吸抑制作用はみられなかった。〔「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照〕

(5) 中枢神経系の機能低下により、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため、設定した。

用語解説

ナルコレプシー*：ナルコレプシーの症候学的な基本的特徴は三つある。第一に耐え難い眠気あるいは居眠り発作が反復する状態が 3 ヶ月以上慢性的に持続していることである。思春期に多く発症するにもかかわらず確定診断まで数年要することが多く、患者の QOL は多大に障害される。第二には、強い情動的な刺激が加わった際に、がくんと力が抜ける発作=情動脱力発作が出現することである。第三には、眠りから目覚め、あるいは目覚めから眠りの変わり目にレム睡眠が先行して繰り返し出現することである。

カタプレキシー：強い情動的な刺激が加わった際に、がくんと力が抜ける発作=情動脱力発作が出現することである。

*) 日本睡眠学会：ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン

なお、『ナルコレプシーの診断基準 (ICSD-2) 』については、「XⅢ.備考」を参照すること。

<参考：添付文書（抜粋）>

【薬物動態】7. 特殊集団（外国人データ）

(3) 肝機能障害

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）に本剤 20 mg を単回投与した後のスポレキサントの C_{max} は、健康成人と比較して 6 %低く、AUC は 3 %高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 10～15）での薬物動態は検討していない。〔「慎重投与」の項参照〕

【臨床成績】2. 臨床薬理試験（外国人データ）

(2) 呼吸機能への影響

軽度から中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 25 例又は軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者 26 例に、本剤（成人：40 mg、高齢者：30 mg）を 4 日間反復投与したとき、明らかな呼吸抑制作用はみられなかった。なお、重度の COPD 及び OSA 患者では検討されていない。〔「慎重投与」の項参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (2) 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

（解説）

(1) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、傾眠がプラセボ群 3.4%（13/384 例）に対し、本剤群 4.7%（12/254 例）、そのうち日中の過剰な眠気が、プラセボ群 0.3%（1/384 例）に対し、本剤群 0.4%（1/254 例）に認められた。外国人健康成人（28 例）及び高齢者（24 例）を対象とした自動車運転能力評価試験で、本剤（成人：20 mg 又は 40 mg、高齢者：15 mg 又は 30 mg）を就寝前投与し、翌朝（投与後 9 時間）に自動車走行検査を実施した。健康成人で本剤投与後の自動車運転能力の低下が認められたため、設定した。自動車運転中の眠気は、重大事故を引き起こす可能性がある。服用翌日には自動車運転など危険を伴う機械の操作を行わないよう、十分に患者へ指導すること。〔「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 不眠症治療薬は必要な期間に限定して投与されることが原則であることから、設定した。

<参考：添付文書（抜粋）>

【臨床成績】2. 臨床薬理試験（外国人データ）

(1) 自動車運転能力に対する影響

健康成人 28 例に、本剤 20 mg 又は 40 mg を就寝前投与し、翌朝（投与後 9 時間）に自動車走行検査を実施したとき、20 mg の単回投与、40 mg の単回及び 8 日間反復投与において、一部の被験者に運転能力に対する本剤の影響が認められた。なお、2 例が 40 mg 投与時に、1 例が 20 mg 投与時に、1 例が 40 mg 及び 20 mg 投与時に、傾眠の発現のため自動車走行検査を中止した。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(3) 記憶、精神運動機能及び平衡機能に対する影響

健康成人 28 例に本剤 20 又は 40 mg を就寝前単回投与したとき、40 mg で翌朝の単語再生能力及び精神運動機能の低下が、20 及び 40 mg で翌朝の身体のだるさの増加がみられた。

健康高齢者 12 例に本剤 30 mg を就寝前単回投与し、投与 1.5、4 及び 8 時間後に覚醒させたとき、1.5 時間後において身体のだるさの増加及び精神運動機能の低下がみられた。

〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

7. 相互作用

スボレキサントは主に薬物代謝酵素 CYP3A によって代謝される。また、弱い P 糖蛋白（腸管）への阻害作用を有する。

（解説）

In vitro 代謝試験^{48) 49)}より、本剤は主に CYP3A によって代謝された。また、P 糖蛋白に関しては、外国人健康成人を対象とした本剤とジゴキシン（P 糖蛋白基質、治療域が狭い薬剤）との薬物相互作用試験⁵⁰⁾でジゴキシンの血漿中濃度が上昇したため、設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

| 【併用禁忌】（併用しないこと） | | |
|---|---------------------------------|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| CYP3A を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール： イトリゾール ポサコナゾール： ノクサフィル ボリコナゾール： ブイフェンド クラリスロマイシン： クラリシッド リトナビル： ノービア ネルフィナビル： ビラセプト | 本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、併用しないこと。 | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |

（解説）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項を確認すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

| 【併用注意】（併用に注意すること） | | |
|--|--|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| アルコール（飲酒） | 精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。 | 本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕 |
| 中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等） | 中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること。 | 本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。 |
| CYP3A を阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等） | 傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強するおそれがあるため、併用する際には1日1回10 mg への減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を中等度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |
| CYP3A を強く誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等） | 本剤の作用を減弱させるおそれがある。 | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |
| ジゴキシン | ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。 | スボレキサントは P 糖蛋白阻害作用を有する。 |

（解説）

(1) アルコール（飲酒）⁴⁴⁾

外国人健康成人 30 例に本剤（40 mg 単回）とアルコール（0.70 g/kg 単回）を併用した薬物相互作用試験では、精神運動機能の相加的な低下がみられた。本剤を服用時に飲酒は避けるようにすること。

(2) 中枢神経抑制剤⁵²⁾

本剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等）と併用した際、相互に作用を増強させるおそれがあるため、設定した。本剤と中枢神経抑制剤を併用する場合には、注意すること。

(3) CYP3A を阻害する薬剤

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量＜用法・用量に関連する使用上の注意＞」の項を確認すること。

(4) CYP3A を強く誘導する薬剤⁴⁷⁾

外国人健康成人を対象とした本剤（40 mg 単回）とリファンピシン（600 mg 1日1回反復）を併用した薬物相互作用試験では、スボレキサントの血漿中濃度が低下（C_{max}は64%、AUCは88%低下）したため、設定した。本剤と強力な CYP3A 誘導剤を併用する場合には、注意すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) ジゴキシシ⁵⁰⁾

外国人健康成人を対象とした本剤（40 mg 1日1回反復）とジゴキシシ（P糖蛋白質、治療域が狭い薬剤：0.5 mg 単回）を併用した薬物相互作用試験では、ジゴキシシの血漿中濃度が上昇（C_{max}は21%、AUCは27%上昇）したため、設定した。また、スボレキサント投与時のジゴキシシ濃度は最初の6時間以内に上昇した。本剤とジゴキシシを併用する場合には、ジゴキシシの血漿中濃度をモニタリングすること。

本剤とミダゾラム、ワルファリン又は経口避妊薬と併用投与した際の薬物動態への影響について以下に記載する。

(6) ミダゾラム⁵¹⁾

外国人健康成人で実施した薬物相互作用試験では、本剤（80 mg 単回）とミダゾラム（2 mg 単回）を単回併用投与した際、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさなかった。一方、本剤（80 mg 1日1回反復）とミダゾラム（2 mg 単回）を投与した際、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に影響がみられたが（C_{max} 23% 及び AUC 47% 増加）、実際に服用する用量（20 mg）での血漿中濃度（遊離型濃度：約 2~5 nM）は CYP3A に対する 50% 阻害濃度（約 4~5 μM）と比べて約 1000 倍低いことから、CYP3A により代謝されるほとんどの薬剤について、臨床的に重大となる程度にまで血漿中濃度を上昇させる可能性は低いと考えられる。

(7) ワルファリン⁵³⁾

外国人健康成人に、本剤（40 mg 1日1回反復）とワルファリン（30 mg 単回）を併用した薬物相互作用試験では、S(-)ワルファリン又は R(+)-ワルファリンの薬物動態又は薬力学には影響を及ぼさなかった。

(8) 経口避妊薬⁵⁴⁾

外国人健康成人に、本剤（40 mg 1日1回反復）とエチニルエストラジオール（0.035 mg 単回）及びノルエルゲストロミン（0.25 mg ノルゲスチメート単回）を併用した薬物相互作用試験では、薬物動態には影響を及ぼさなかった。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254 例（日本人 61 例）に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）が投与された。この試験の6ヵ月間の副作用は53例（20.9%）に認められた。主な副作用は、傾眠（4.7%）、頭痛（3.9%）、疲労（2.4%）であった。

（解説）

不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験での、日本人を含む全集団で、6ヵ月間に発現した副作用発現率及び主な副作用を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

| 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | | | |
|--|--------------|------------|---|
| 種類／頻度 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 心臓障害 | | | 動悸 ^{注1)} |
| 胃腸障害 | | | 悪心 ^{注1)} 、嘔吐 ^{注1)} |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 疲労 | | |
| 神経系障害 | 傾眠、頭痛、浮動性めまい | 睡眠時麻痺 | |
| 精神障害 | 悪夢 | 異常な夢、入眠時幻覚 | 睡眠時随伴症 ^{注2)} 、夢遊症 ^{注2)} 、傾眠時幻覚 ^{注2)} 、不安 ^{注1)} 、激越 ^{注1)} |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | そう痒症 ^{注1)} |

注1) 自発報告あるいは海外において認められている。
 注2) 海外臨床試験でみられた副作用。高用量（成人：40 mg、高齢者：30 mg）投与群を含む。

(解説)

「1～5%未満」：不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験での、日本人を含む全集団の0～6ヵ月で、本剤^{注)}投与時に1～5%未満に発現したすべての副作用を記載した。

「1%未満」：不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験での、日本人を含む全集団の0～6ヵ月で、本剤^{注)}投与時に1%未満に発現した副作用の中から記載した。

「頻度不明」：外国で実施した2つの第Ⅲ相試験で、高用量（成人：40 mg、高齢者：30 mg）を含む本剤投与時にみられた副作用の中から、記載した。加えて、国内外の市販後において『動悸』『不安』及び『激越』の副作用報告が集積されたことから追記した。また、『そう痒症』の副作用報告が集積されたことから『皮膚及び皮下組織障害』の項を新設し『そう痒症』を追記した。さらに、『悪心』及び『嘔吐』の副作用報告が集積されたことから『胃腸障害』の項を新設し、『悪心』及び『嘔吐』を追記した。

注) 本剤の用法及び用量

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。

用語解説*)

睡眠時麻痺：入眠時、通常入眠時幻覚による不安・幻覚体験に一致して、全身の脱力状態が起ることをいう。患者は恐怖から助けを求めて起上ろうとするが、全身が金縛り状態となって身動き出来ず、声もほとんど出すことが出来ない。

入眠時幻覚：就床後間もなく、自覚的には半分目が覚めているにもかかわらず、生々しい現実感を伴った鮮明な夢をみることで、睡眠開始時レム睡眠期に一致して起こる。怪しい人間や動物、得体の知れない怪物などが部屋の中に入り込んできて、襲いかかってくる幻視、幻触、身体運動感覚などを主とする体験で、強い現実感と恐怖感を伴う。稀には入眠時幻覚が進展して日中にも侵入し、夢幻様体験から幻覚妄想状態を呈することがある。

睡眠時随伴症：睡眠の経過中に起る心身機能の異常を総称する。覚醒の障害としては錯乱性覚醒、睡眠時遊行症、夜驚症が、睡眠・覚醒移行障害としては律動性運動障害、睡眠時ひきつけ、寝言、夜間下肢こむらがりなどが、通常レム睡眠に随伴する睡眠時随伴症としては、悪夢、睡眠麻痺、睡眠関連陰茎勃起障害、レム睡眠行動障害などがある。その他の睡眠時随伴症としては、歯ぎしり、夜尿、いびき、発作性ジストニア、夜間突然死症候群などがある。

*) 本田 裕. 睡眠障害の基礎知識, 日本睡眠学会

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.14.1 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

1) 副作用発現頻度一覧

第Ⅲ相国際共同試験 3 試験 [028 試験 (6 ヶ月間)、029 試験 (3 ヶ月間)、009 試験 (12 ヶ月間)] の合計 (承認集計時)

| | 028 試験 | | 029 試験 | | 009 試験 |
|-------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|
| | 承認用量 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) | 承認用量 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) |
| 対象例数 | 254 | 383 | 239 | 387 | 521 |
| 副作用あり (%) | 53 (20.9) | 100 (26.1) | 58 (24.3) | 86 (22.2) | 182 (34.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | |
| 貧血 | | | | | 2 (0.4) |
| 単球増加症 | | | | | 1 (0.2) |
| 心臓障害 | | | | | |
| 結節性調律 | | 1 (0.3) | | | |
| 動悸 | | 2 (0.5) | 1 (0.4) | 3 (0.8) | |
| 洞性徐脈 | | | 2 (0.8) | | |
| 上室性期外収縮 | | | 1 (0.4) | | |
| 心室性期外収縮 | | 1 (0.3) | | | |
| 右脚ブロック | | | | | 1 (0.2) |
| 頻脈 | | | 1 (0.4) | | |
| 耳および迷路障害 | | | | | |
| 耳痛 | | | | 1 (0.3) | |
| 耳鳴 | | | 1 (0.4) | | |
| 聴覚過敏 | | | | | 1 (0.2) |
| 回転性めまい | | | 1 (0.4) | | 1 (0.2) |
| 内分泌障害 | | | | | |
| バセドウ病 | | 1 (0.3) | | | |
| 眼障害 | | | | | |
| 眼瞼痙攣 | | | | 1 (0.3) | |
| 複視 | | | | 1 (0.3) | |
| 眼乾燥 | | | 1 (0.4) | 1 (0.3) | |
| 眼精疲労 | | | | | 1 (0.2) |
| 眼刺激 | | | | | 1 (0.2) |
| 眼そう痒症 | | | | 1 (0.3) | |
| 眼瞼浮腫 | | 1 (0.3) | | | |
| 流涙増加 | | | 1 (0.4) | | |
| 羞明 | | | | | 2 (0.4) |
| 霧視 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | | 2 (0.5) | |
| 視力低下 | | | | 1 (0.3) | |
| 胃腸障害 | | | | | |
| 腹部不快感 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | | | |
| 腹痛 | | 1 (0.3) | | | |
| 上腹部痛 | 1 (0.4) | | | 1 (0.3) | |
| 口唇のひび割れ | | | | | 1 (0.2) |
| 便秘 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | 1 (0.4) | 2 (0.5) | 1 (0.2) |
| 下痢 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | | | 7 (1.3) |
| 口内乾燥 | 2 (0.8) | 6 (1.6) | 6 (2.5) | 8 (2.1) | 23 (4.4) |
| 消化不良 | 2 (0.8) | | 1 (0.4) | | 4 (0.8) |
| 鼓腸 | | | | | 1 (0.2) |
| 排便回数増加 | | | | | 1 (0.2) |
| 胃食道逆流性疾患 | | | | | 2 (0.4) |
| 口の感覚鈍麻 | | | | 1 (0.3) | |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 028 試験 | | 029 試験 | | 009 試験 |
|-------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|
| | 承認用量 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) | 承認用量 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) |
| 口唇乾燥 | | | | | 1 (0.2) |
| 悪心 | 2 (0.8) | 5 (1.3) | 4 (1.7) | 5 (1.3) | 8 (1.5) |
| 歯痛 | | | | | 1 (0.2) |
| 嘔吐 | | | | | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | |
| 無力症 | | | 2 (0.8) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 胸部不快感 | 1 (0.4) | | | | 1 (0.2) |
| 薬物耐性上昇 | | | | | 1 (0.2) |
| 疲労 | 6 (2.4) | 6 (1.6) | 5 (2.1) | 17 (4.4) | 22 (4.2) |
| 異常感 | 1 (0.4) | 3 (0.8) | | 1 (0.3) | |
| 冷感 | | | | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 宿酔 | | | 4 (1.7) | 2 (0.5) | |
| インフルエンザ様疾患 | | | | | 1 (0.2) |
| 易刺激性 | | | | 1 (0.3) | 2 (0.4) |
| 倦怠感 | 1 (0.4) | 8 (2.1) | | | 1 (0.2) |
| 末梢性浮腫 | | 1 (0.3) | | | |
| 口渇 | | 2 (0.5) | | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 免疫系障害 | | | | | |
| 過敏症 | | | | 1 (0.3) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | |
| 転倒 | | | | 1 (0.3) | |
| 足骨折 | | | | 1 (0.3) | |
| 筋損傷 | | | | 1 (0.3) | |
| 肉離れ | | | | 1 (0.3) | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | |
| 真菌感染 | | 1 (0.3) | | | |
| 胃腸炎 | | | | | 1 (0.2) |
| 膿痂疹 | 1 (0.4) | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 1 (0.4) | | | | |
| 副鼻腔炎 | | | | | 1 (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | |
| 食欲減退 | 1 (0.4) | | | | 2 (0.4) |
| 脱水 | | | | | 1 (0.2) |
| 体液貯留 | | | | 1 (0.3) | |
| 痛風 | | 2 (0.5) | | | |
| 食欲亢進 | | 2 (0.5) | 1 (0.4) | 5 (1.3) | 2 (0.4) |
| 体重減少不良 | | | | | 1 (0.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | |
| 関節痛 | | | | 2 (0.5) | |
| 背部痛 | | | 1 (0.4) | | |
| 滑液包炎 | | | | | 1 (0.2) |
| 線維筋痛 | | | | | 1 (0.2) |
| 筋痙縮 | | | 2 (0.8) | | 2 (0.4) |
| 筋緊張 | | | | 1 (0.3) | |
| 筋攣縮 | | | | 1 (0.3) | 2 (0.4) |
| 筋力低下 | | 3 (0.8) | 2 (0.8) | | 2 (0.4) |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.4) | | | | |
| 筋肉痛 | | 2 (0.5) | | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 四肢痛 | | 2 (0.5) | | 1 (0.3) | 2 (0.4) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 028 試験 | | 029 試験 | | 009 試験 |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 承認用量 例数 (%) | 高用量† 例数 (%) | 承認用量 例数 (%) | 高用量† 例数 (%) | 高用量† 例数 (%) |
| 神経系障害 | | | | | |
| 健忘 | | | 1 (0.4) | | 1 (0.2) |
| 失語症 | | 1 (0.3) | | | |
| 平衡障害 | | | | | 2 (0.4) |
| 手根管症候群 | 1 (0.4) | | | | |
| 認知障害 | | | | | 1 (0.2) |
| 協調運動異常 | | 1 (0.3) | | | |
| 意識レベルの低下 | | | 1 (0.4) | | 1 (0.2) |
| 注意力障害 | 1 (0.4) | 4 (1.0) | 1 (0.4) | | 6 (1.2) |
| 浮動性めまい | 4 (1.6) | 4 (1.0) | 4 (1.7) | 5 (1.3) | 15 (2.9) |
| 体位性めまい | | 1 (0.3) | | | |
| 味覚異常 | 2 (0.8) | 1 (0.3) | | 3 (0.8) | 1 (0.2) |
| ジストニー | | | | | 1 (0.2) |
| 頭痛 | 10 (3.9) | 11 (2.9) | 11 (4.6) | 13 (3.4) | 18 (3.5) |
| 過眠症 | | | | | 1 (0.2) |
| 感覚鈍麻 | | | 1 (0.4) | 1 (0.3) | |
| 筋緊張亢進 | | | | | 1 (0.2) |
| 嗜眠 | 1 (0.4) | 4 (1.0) | | | 4 (0.8) |
| 記憶障害 | | 3 (0.8) | 2 (0.8) | 2 (0.5) | 6 (1.2) |
| 精神的機能障害 | | | | | 1 (0.2) |
| 片頭痛 | 1 (0.4) | | | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 錯感覚 | 1 (0.4) | | | 3 (0.8) | 3 (0.6) |
| 睡眠の質低下 | | | | | 1 (0.2) |
| 下肢静止不能症候群 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | | | |
| 逆行性健忘 | | | | 1 (0.3) | |
| 鎮静 | | 1 (0.3) | | 1 (0.3) | 6 (1.2) |
| 睡眠時麻痺 | 1 (0.4) | 2 (0.5) | | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 傾眠 | 12 (4.7) | 39 (10.2) | 19 (7.9) | 36 (9.3) | 61 (11.7) |
| 緊張性頭痛 | | | 1 (0.4) | | |
| 振戦 | | 1 (0.3) | | | |
| トンネル状視野 | 1 (0.4) | | | | |
| 精神障害 | | | | | |
| 異常な夢 | 2 (0.8) | 6 (1.6) | 6 (2.5) | 5 (1.3) | 17 (3.3) |
| 感情不安定 | | | | | 1 (0.2) |
| 感情障害 | | | | | 1 (0.2) |
| 激越 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | | | |
| 快感消失 | | | | 1 (0.3) | |
| 無オルガズム症 | 1 (0.4) | | | | |
| 不安 | | | | 1 (0.3) | |
| 無感情 | 1 (0.4) | | | | |
| 精神緩慢 | | | | | 2 (0.4) |
| 錯乱状態 | | | | | 1 (0.2) |
| 抑うつ気分 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | | 2 (0.5) | 1 (0.2) |
| うつ病 | | | | | 1 (0.2) |
| 現実感消失 | | | | | 1 (0.2) |
| 幻聴 | | | | | 1 (0.2) |
| 幻視 | | | | | 1 (0.2) |
| 失見当識 | | 1 (0.3) | | | |
| 入眠時幻覚 | 1 (0.4) | | | 1 (0.3) | 3 (0.6) |
| 傾眠時幻覚 | | | 1 (0.4) | | 1 (0.2) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 028 試験 | | 029 試験 | | 009 試験 |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 承認用量 例数 (%) | 高用量† 例数 (%) | 承認用量 例数 (%) | 高用量† 例数 (%) | 高用量† 例数 (%) |
| 不眠症 | | 2 (0.5) | | 2 (0.5) | 3 (0.6) |
| リビドー減退 | | 1 (0.3) | | | |
| 気力低下 | | | 1 (0.4) | | |
| 悪夢 | 3 (1.2) | 6 (1.6) | 3 (1.3) | 6 (1.6) | 9 (1.7) |
| 睡眠時随伴症 | | | | 1 (0.3) | |
| 落ち着きのなさ | | | | | 1 (0.2) |
| 睡眠障害 | | | | | 1 (0.2) |
| 腎および尿路障害 | | | | | |
| 排尿困難 | | | | | 1 (0.2) |
| 排尿異常 | | | | | 1 (0.2) |
| 夜間頻尿 | | | | | 1 (0.2) |
| 膿尿 | | | 1 (0.4) | | |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | |
| 月経困難症 | | | | | 1 (0.2) |
| 勃起不全 | | | | | 1 (0.2) |
| 不正子宮出血 | | | | | 1 (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | |
| 咳嗽 | | | | | 1 (0.2) |
| 咽喉乾燥 | 1 (0.4) | | | | |
| 口腔咽頭痛 | | 1 (0.3) | | | |
| 肺障害 | | | | | 1 (0.2) |
| 鼻閉 | | | | | 1 (0.2) |
| 副鼻腔うっ血 | | | | | 1 (0.2) |
| いびき | | | 1 (0.4) | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | |
| ざ瘡 | | | | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 脱毛症 | 1 (0.4) | | | | |
| 冷汗 | | | | 1 (0.3) | |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.4) | | | 1 (0.3) | |
| 皮膚乾燥 | | | 1 (0.4) | | |
| 湿疹 | 1 (0.4) | | | | |
| 毛質異常 | | | | 1 (0.3) | |
| 多汗症 | | 1 (0.3) | | 1 (0.3) | |
| 寝汗 | | | | | 1 (0.2) |
| そう痒症 | | | 2 (0.8) | | 2 (0.4) |
| 発疹 | | | 1 (0.4) | 1 (0.3) | 3 (0.6) |
| 斑状皮疹 | | | 1 (0.4) | | |
| 酒さ | | | | 1 (0.3) | |
| 裂毛 | | | | 1 (0.3) | |
| 血管障害 | | | | | |
| ほてり | | | | | 1 (0.2) |
| 高血圧 | | | 1 (0.4) | 1 (0.3) | |
| 低血圧 | | | | | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | | | | | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.4) | 2 (0.5) | 1 (0.4) | 2 (0.5) | 2 (0.4) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.8) | 2 (0.5) | | 2 (0.5) | 2 (0.4) |
| 細菌検査陽性 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | | | |
| 血中アルカリ・ホスファターゼ増加 | | 1 (0.3) | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | | | |
| 血中カルシウム増加 | | | | | 1 (0.2) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 028 試験 | | 029 試験 | | 009 試験 |
|---------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|
| | 承認用量 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) | 承認用量 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) | 高用量 [†] 例数 (%) |
| 血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加 | 1 (0.4) | 2 (0.5) | 2 (0.8) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血中ブドウ糖増加 | | 1 (0.3) | | | |
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | | | | | 1 (0.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | 1 (0.4) | | |
| 血中マグネシウム増加 | | | | | 1 (0.2) |
| 血圧上昇 | | 1 (0.3) | | | |
| 血中尿酸増加 | | 1 (0.3) | | | |
| 腎クレアチニン・クリアランス増加 | | | 1 (0.4) | | |
| 心電図QT延長 | | | 1 (0.4) | 1 (0.3) | |
| γ-グルタミル・トランスフェラーゼ増加 | | 1 (0.3) | | | |
| 心電図異常 | | | | | 1 (0.2) |
| 全身健康状態異常 | | | | | 1 (0.2) |
| リパーゼ増加 | | | | | 1 (0.2) |
| 心拍数増加 | | | | 1 (0.3) | |
| リンパ球数増加 | | 2 (0.5) | | | |
| リンパ球百分率増加 | | 1 (0.3) | | | |
| 好中球数減少 | 1 (0.4) | 2 (0.5) | | | |
| 好中球百分率減少 | | 1 (0.3) | | | |
| 体重減少 | | | | | 1 (0.2) |
| 体重増加 | 1 (0.4) | 2 (0.5) | 1 (0.4) | 1 (0.3) | 5 (1.0) |
| 白血球数減少 | 1 (0.4) | | | | |

承認用量群：非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg、高用量群：非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg

[†]高用量群は承認外用量である。

2) 関連の否定できない臨床検査値異常一覧

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 1) 副作用発現頻度一覧」参照

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

年齢別の副作用については「Ⅴ. 治療に関する項目 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」参照

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

(1)」参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の7. (1)の項参照〕

(解説)

本剤 40 mg を投与された高齢者と非高齢者の薬物動態を比較したときに、高齢者では本剤の血漿中濃度が高い傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

<参考：添付文書（抜粋）>

【薬物動態】7. 特殊集団（外国人データ）

(1) 年齢

健康成人に、本剤 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントの AUC_{0-24hr} 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ、10.64 $\mu M \cdot hr$ 、1.080 μM 及び 9.4 時間であった。健康高齢者に、本剤 40 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントの AUC_{0-24hr} 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ、17.88 $\mu M \cdot hr$ 、1.336 μM 及び 18.4 時間であり、健康成人と比べて、 AUC_{0-24hr} 及び C_{max} は高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長がみられた。高齢不眠症患者及び非高齢不眠症患者に、本剤 15 mg 及び 20 mg をそれぞれ 1 日 1 回反復投与した際の定常状態でのスボレキサントの投与後 9 時間の血漿中濃度 (C_{9hr}) は、それぞれ 0.362 μM 及び 0.321 μM で同程度であった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の 70 倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠中に臨床曝露量の 86 倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の 49 倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた。〕
- (2) 授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）でスボレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(解説)

- (1) 国内及び外国で、妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していない。また、本剤のラットの生殖発生毒性試験⁶⁹⁾で、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少（交配前、交配中及び妊娠初期投与）、胎児体重の減少（妊娠期間投与）、並びに出生児体重減少（妊娠から授乳期間投与）が認められた。これらの結果により、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することと設定した。
- (2) 本剤のラット乳汁移行性試験⁶²⁾で、スボレキサントの乳汁中への移行が認められたため、設定した。授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止するよう指導すること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(解説)

国内及び外国で、本剤の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性及び有効性が確立していないことから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

記載なし

13. 過量投与

- (1) **徴候、症状**：本剤の過量投与に関する情報は少ない。〔外国人健康成人に本剤 120～240 mg を朝投与した臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられた。外国人健康成人に本剤 240 mg を朝投与した臨床試験では、胸痛及び呼吸抑制が報告された。〕
- (2) **処置**：呼吸数、脈拍数、血圧及びその他の適切なバイタルサインのモニタリングを行う。必要に応じて、ただちに胃洗浄、輸液を行い、一般的な対症療法を行う。なお、血液透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である。〔スポレキサントは蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる。〕多剤服用の可能性を考慮する。

(解説)

- (1) 国内及び外国の本剤の臨床試験で過量投与による有害事象発現及び意図的な過量投与はなかった。外国人健康成人を対象とした安全性を評価する単回投与延長試験⁶⁾で、本剤 120 mg～240 mg を朝投与した際に用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられたことから、記載した。また、外国人健康成人を対象とした QTc 間隔に対する本剤の影響を評価した試験¹¹⁾で、本剤の臨床推奨用量を大幅に上回る用量 (240 mg) の投与で、重篤な副作用 (胸痛) 及び中止に至った副作用 (呼吸抑制) 等により試験途中で用量を 240 mg から 150 mg に減量したことから、記載した。本試験で、本剤 240 mg 投与時に 2 例以上にみられた副作用は、傾眠、睡眠時麻痺、浮動性めまい、潮紅で、死亡に至った副作用はみられなかった。また、外国人 COPD 患者を対象とした臨床薬理試験¹⁴⁾で、本剤 280 mg (40 mg 錠を 7 錠) を就寝前に偶発的過量投与されたが、過量投与に伴う安全性の問題はみられなかった。
- (2) 過量投与時の一般的な処置方法を記載した。また、血液透析に関しては、本剤の蛋白結合率が高いことから、本剤の除去に関する注意事項を記載した。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(解説)

日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう、患者に指導すること。

15. その他の注意

- (1) ラットの2年間がん原性試験では、臨床曝露量の36倍の投与により肝細胞腺腫及び臨床曝露量の11倍の投与により甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度が増加したが、これらの変化はげっ歯類に特異的な肝酵素誘導及び甲状腺ホルモン産生増加の二次的な変化と考えられた。一方、rasH2トランスジェニックマウスでは、臨床曝露量の105倍までの用量を6ヵ月間経口投与しても、がん原性を示唆する変化は認められなかった。
- (2) ラットの2年間がん原性試験において、臨床曝露量の11倍（雄）及び18倍（雌）以上の用量で網膜萎縮の発現頻度が増加した。薬効量を大きく超えた用量のオレキシン受容体拮抗薬をラットに投与すると明期における覚醒時間が増加したこと、スボレキサントを投与した有色ラットの網膜萎縮の発現はアルビノラットよりも遅く、その発現率及び重症度も低かったことが報告されている。さらに、イヌに臨床曝露量の84倍を9ヵ月間投与しても網膜変化はみられていない。これらのことからラットがん原性試験でみられた網膜萎縮は、アルビノラットで自然発生的に生じることが知られている加齢及び光誘発性の網膜萎縮の発現頻度が、スボレキサントの薬理作用を介した網膜への光照射の増加により増加したことを反映した、ラット特有の変化と考えられた。

（解説）

本剤のラットの2年間がん原性試験⁷⁰⁾で、腫瘍及び網膜萎縮の発現頻度が増加したため、設定した。

16. その他

記載なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

食餌誘発性肥満モデルにおけるスボレキサントの摂餌量及び体重に対する作用

食餌誘発性肥満マウス（DIO）（n=7）を用いて、スボレキサントを単回及び反復投与したときの摂餌量及び体重増加に対する作用について検討した。単回投与試験（30 mg/kg 及び 100 mg/kg）では、暗期（活動期）又は明期（非活動期）の投与時期にかかわらず、運動量は減少したが、摂餌量及び体重増加に有意な作用は認められなかった。また、反復投与試験（100 mg/kg）でも同様の結果が得られた。⁷¹⁾

その他受容体、イオンチャネル及び酵素に対する作用

165 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対するスボレキサントの作用について検討した。スボレキサントのオレキシン受容体に対する選択性は高く、スクリーン試験パネルに対し約 6,000～1 万倍以上の選択性を示した。10 μ M 未満で 50 %以上の阻害が認められたのは、アデノシン A3 受容体（ヒト、 IC_{50} =3.9 μ M）、ドパミントランスポーター（ヒト、 IC_{50} =3.8 μ M）、モノアミントランスポーター（ウサギ、 IC_{50} =4.2 μ M）、Na チャネル（ラット、 IC_{50} =7 μ M）及び hERG チャネル（ラット、 IC_{50} =5.5 μ M）のみであった。⁷²⁾

(3) 安全性薬理試験⁷³⁾

1) 中枢神経系に対する作用

マウスにスボレキサント（100 mg/kg）を経口投与し、Irwin の変法による評価を実施した結果、投与 2 時間後まで自発運動の軽度減少が認められた。

雌ラットにスボレキサント（80、160 又は 325 mg/kg）を経口投与し、約 1 時間後に機能観察総合評価（FOB）を実施した。160 及び 325 mg/kg 群で活動低下、姿勢もしくは歩行異常、平面もしくは空中正向反射の遅延、眼瞼閉鎖又は筋緊張低下及び平均体温の低下が認められた。また、比較のために投与した TPGS 懸濁液を用いた 1,200 mg/kg 群では、投与約 4 時間後に、姿勢又は歩行異常及び平均体温の低下が認められた。なお、先に実施した TPGS 懸濁液を用いた試験では、雄ラットにスボレキサント（100、300、1,200 mg/kg）を経口投与し、約 2 時間後に FOB を実施したが、投与に関連する作用は認められなかった。

雌ラットにスボレキサント（80、160 又は 325 mg/kg）を投与し、投与後約 24 時間まで神経行動学的評価（ハンドリング観察、オープンフィールド観察、刺激反応性及び体温測定）を実施した。160 及び 325 mg/kg 群で投与 1 及び 4 時間後に、姿勢又は歩行異常、平面正向反射の遅延、筋緊張低下等の変化及び平均体温の低下が認められた。これらの所見に用量依存性はなく、いずれも投与 8 時間後までに回復した。なお、先に実施した TPGS 懸濁液を用いた試験では、1,200 mg/kg 群で投与 4 及び 8 時間後に同様の神経行動学的な作用がみられ、回復は 24 時間後であった。

イヌ EEG に対するスボレキサントの作用を検討した試験において、全試験期間の半分の期間、スボレキサント投与 3 時間後に認知能テストを実施した結果、スボレキサントの影響は認められなかった。

* TPGS スボレキサントを 20 % D- α -トコフェリルポリエチレングリコール-1000 サクシネート（TPGS）に懸濁したもの

区. 非臨床試験に関する項目

2) 心血管系に対する作用

スボレキサント (0.3~10 μM) の hERG 電流に及ぼす影響を検討した結果、 IC_{50} 値は 2.6 μM であった。

無麻酔イヌにスボレキサント (10、30 及び 400 mg/kg、休薬期間 1 週間) を経口投与し、テレメトリー法により投与後約 24 時間まで心血管系に及ぼす影響を検討した結果、心拍数、血圧 (収縮期、拡張期及び平均血圧) 及び心電図パラメータ (PR、QRS 及び QT/QTc 間隔) にスボレキサントの影響は認められなかった。

迷走神経を切断した麻酔下イヌにスボレキサント (1、2 及び 3 mg/kg) を 30 分間累積持続静脈内投与し、投与中の心拍数、平均血圧及び心電図パラメータ (PR、QRS 及び QT/QTc 間隔) に及ぼす影響を検討した結果、スボレキサントの影響は認められなかった。

3) 呼吸器系に対する作用

無麻酔ラットにスボレキサント (100、300、1,200 mg/kg) を経口投与し、全身プレチスモグラフィ法により投与 6 時間後まで呼吸器系に及ぼす影響を検討した結果、呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び PenH (気道抵抗の指標) にスボレキサントの影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

スボレキサントの単回投与毒性試験は実施していない。単回投与毒性については、ラット及びイヌにそれぞれ 1,200 mg/kg/日及び 1,125 mg/kg/日の投与可能な最大用量まで投与した反復経口投与毒性試験の中で評価した。これらの高用量を投与した試験において、いずれの動物種でも投与 1 日に死亡はみられなかったが、単回投与後に認めた変化は、薬理作用に基づく一般状態及び神経行動学的変化、並びに流涎及び嘔吐であった。

(2) 反復投与毒性試験⁷⁴⁾

| 動物種 | 投与期間 | 経口投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|-----|------|--|-------------------|
| ラット | 1 カ月 | ♂ ♀ : 0、80、160、325 ♂ ♀ : 1,200 (TPGS) | ♂ ♀ : 325 |
| | 6 カ月 | ♂ : 0、80、160、325 ♀ : 0、30、80、325 | ♂ : 160 ♀ : 80 |
| イヌ | 1 カ月 | ♂ ♀ : 0、60、125、250 ♂ ♀ : 800 (TPGS) | ♂ ♀ : 125 |
| | 9 カ月 | ♂ ♀ : 0、10、50、125 | ♂ ♀ : 50 |

1) ラットの 1 カ月間反復投与毒性試験

本試験では、160 及び 325 mg/kg/日群で体重増加量のごく軽度な増加、並びに 325 mg/kg/日群の数例で一過性の活動性低下、歩行失調、腹臥位又は接触時冷感がみられた。すべての投薬群で臨床検査値のごく軽度から軽度の変化がみられた。また、肝細胞及び甲状腺濾胞細胞の肥大が、160 mg/kg/日以上群でみられた。これらの肝臓及び甲状腺の変化は、肝酵素の誘導を介した二次的なものであった。これらの変化より、無影響量は雌ラットで 80 mg/kg/日未満、雄ラットで 160 mg/kg/日であった。一般状態変化は一過性であり、臨床検査値の異常が軽度であったこと、並びにミクロソーム酵素誘導を介した二次的な肝臓及び甲状腺の変化を除くと、本試験での無毒

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

性量は 325 mg/kg/日と考えられた。なお、先に実施した TPGS 懸濁液を用いた 1 ヶ月間毒性試験では 1,200 mg/kg/日群の雌雄で脾臓の腺房細胞にごく軽度から軽度の単細胞壊死がみられたが、この試験以降に実施した本剤のいずれの反復投与試験においてもこの変化は認められなかった。

2) ラットの 6 ヶ月間反復投与毒性試験

本試験では、325 mg/kg/日群の 1 例に一般状態に高度の変化がみられたため、試験 2 日に早期安楽殺した。生存例の一般状態では、試験 1 日に 325 mg/kg/日群の他の雌 2 例で横臥位、活動性低下、歩行失調あるいは半眼がみられた。また、80 mg/kg/日以上群で、毒性学的意義に乏しい流涎と一過性の体重増加量の増加（雌のみ）がみられた。雌の 80 mg/kg/日及び雄の 160 mg/kg/日以上群で、赤血球系パラメータのごく軽度の減少及び血清生化学的検査値の軽度の変化がみられた。325 mg/kg/日群で、胃、肝臓及び甲状腺に投与に関連する変化が認められた。325 mg/kg/日群で腺胃粘膜に小範囲の限局性びらん及び早期に安楽殺した雌で十二指腸粘膜に急性壊死がみられ、胃及び十二指腸の粘膜の変化は本薬又は高濃度の媒体による局所毒性によるものと考えられた。雌の 80 mg/kg/日以上及び雄の 160 mg/kg/日以上群で、投与に関連した肝細胞肥大がみられ、これに関連する変化として肝臓の重量増加及び大型化がみられた。また、雌の 80 mg/kg/日以上及び雄の 160 mg/kg/日以上群で甲状腺濾胞細胞の肥大がみられ、これに関連する変化として甲状腺の重量増加及び大型化（雄の 325 mg/kg/日群のみ）がみられた。これらの肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大は、肝酵素の誘導を介した二次的な変化と考えられ、ラットを用いたすべての試験でみられた。これらの変化より、無影響量は雌で 30 mg/kg/日未満、雄で 80 mg/kg/日未満であった。軽度な臨床検査値の変化並びにミクロソーム酵素誘導を介した二次的な肝臓及び甲状腺の変化を除くと、本試験での無毒性量は雌で 80 mg/kg/日、雄で 160 mg/kg/日と考えられた。なお、先に実施した TPGS 懸濁液を用いた 6 ヶ月間毒性試験のみで、300 及び 1,200 mg/kg/日群の雄で脾臓の多巣性慢性炎症の発現頻度及び程度の増大がみられた。この変化の組織学的特徴及び程度から、通常 6 ヶ月齢を超えるラットでみられる加齢性病変に類似したものと考えられた。

3) イヌの 1 ヶ月間反復投与毒性試験

本試験では、250 mg/kg/日で用量制限毒性（雄 1 例の一般状態の変化による早期安楽殺、一般状態の変化、体重及び摂餌量の減少）がみられた。同群では、赤血球系パラメータの減少、並びにアルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加がみられた。病理学的検査では、すべての投薬群で肝細胞肥大及び 250 mg/kg/日群で一般状態が不良となった動物に胸腺のリンパ球減少がみられた。これらの変化より、無影響量は 60 mg/kg/日未満であった。一般状態及び軽度な変化を除くと、本試験での無毒性量は 125 mg/kg/日と考えられた。

4) イヌの 9 ヶ月間反復投与毒性試験

本試験では、流涎、一過性の体重減少（125 mg/kg/日群の雄 1 例のみ）及び摂餌量のごく軽度の減少、一部の赤血球系パラメータの軽度の減少、並びにカルシウム、リン及びトリグリセリドの軽度の増加がみられた。アルカリホスファターゼの軽度から高度の増加が、用量及び投与期間に依存してみられたが、肝臓には関連した病理組織学的変化は認められなかった。肝臓重量の増加が、試験 6 ヶ月後では 50 及び 125 mg/kg/日群で、試験 9 ヶ月後では 10、50 及び 125 mg/kg/日群でみられた。また、試験 6 ヶ月後では 125 mg/kg/日群の雄 1 例、試験 9 ヶ月後では各投薬群の雌 1 例で、ごく軽度の肝細胞肥大がみられた。これらの肝臓重量の増加及び肝細胞肥大はミクロソームの酵素誘導によるものと考えられた。これらの変化より、無影響量は 10 mg/kg/日未満であった。軽度の臨床検査値の変化及び毒性学的意義の乏しい肝細胞肥大を除外すると、本試験の無毒性量は 50 mg/kg/日と考えられた。

区. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験⁶⁹⁾

| 試験項目 | 動物種 | 投与期間 | 経口投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | |
|-----------------------------|-----|---|---|-------------------|------------|
| | | | | 親 | 胎児・ 出生児 |
| 受胎能及び着床 までの初期胚発 生 | ラット | ♂：交配前 15 日、交配 期間、計画解剖前日 (計約 6 週間) ♀：交配前 15 日、交配 期間、妊娠 7 日 | ♂：0、80、160、 325 ♀：0、30、80、 325 | ♂：160 ♀：80 | 325 |
| 胚・胎児発生 | ラット | 妊娠 6～20 日 | 0、30、80、325 | 30 | 80 |
| | ウサギ | 妊娠 7～20 日 | 0、50、150、325 | 50 | 150 |
| 出生前及び出生 後の発生並びに 母体の機能 | ラット | 妊娠 6 日～授乳 20 日 | 0、30、80、200 | 80 | 80 |

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本試験では、いずれの用量でも、受胎能及び胚・胎児への影響は認められなかったが、一般毒性変化として母動物に一過性の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。なお、先に実施した TPGS 懸濁液を用いた試験では、1,200 mg/kg/日群の雌で、黄体数の軽度の減少、これに関連して着床数及び生存胎児数の軽度の減少がみられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットの試験では、325 mg/kg/日群の母動物に、活動性低下、流産、体重の減少、体重増加抑制、摂餌量の減少などがみられ、80 mg/kg/日群の母動物に、流産及び活動性低下などがみられた。胎児では、325 mg/kg/日群に生存胎児体重の減少のみがみられた。

ウサギの試験では、325 mg/kg/日群の母動物に、過度の体重及び摂餌量減少がみられたため、同群の動物はすべて妊娠 15 日までに安楽殺した。また、150 mg/kg/日群の母動物には一過性の体重の減少がみられた。胎児で、50 及び 150 mg/kg/日群に投与に関連する変化は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

F₀ 世代の 200 mg/kg/日群では、体重及び摂餌量の減少がみられた。F₁ 世代の 200 mg/kg/日群では、生後 14 日の生存児体重の一過性の減少がみられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験⁷⁵⁾

In vitro 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（ラット・マウス小核試験）を実施した結果、スポレキサントに遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性試験

rasH2 Tg マウスにスポレキサント（0、25、50、200、650 mg/kg/日）を 6 ヶ月間経口投与したがん原性試験を実施した。本試験では、投与に関連した腫瘍性変化はみられなかったことから、腫瘍性変化に対する無影響量は 650 mg/kg/日であった。⁷⁰⁾

ラットにスポレキサント（雌：0、40、80、325 mg/kg/日、雄：0、80、160、325 mg/kg/日）を 2 年間経口投与したがん原性試験を実施した。腫瘍性変化としては、325 mg/kg/日群の雄で統計学

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

的に有意な肝細胞腺腫の増加が、325 mg/kg/日群の雌及び 160 mg/kg/日以上群の雄で統計学的に有意な甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。肝臓及び甲状腺におけるこれらの変化は、スポレキサントによる肝臓の酵素誘導を介した二次的なラット特有の変化と考えられた。肝臓及び甲状腺における腫瘍性変化に関する無影響量は、雌雄ともに 80 mg/kg/日であった。また、ラットでは非腫瘍性変化として、網膜のごく軽度から軽度の自然発生の萎縮（外顆粒層及び視細胞層の消失）の発現頻度が、80 及び 325 mg/kg/日群の雌並びに 160 及び 325 mg/kg/日群の雄で増加した。この網膜の萎縮は、本試験の同時対照群及び試験実施施設での背景データでみられる所見と同様で、同等の程度であり、アルビノラットの自然発生の網膜萎縮の発現頻度が増加したものと考えられた。⁷⁰⁾

さらに、テレメトリーを装着した高用量投与によるラットの薬理試験、並びにアルビノラット及び有色ラットを用いた 2 つの慢性網膜症試験を実施して、ラット網膜変化の機序を検討した。その結果、加齢及び光誘発性の自然発生の網膜萎縮の発現率は、高用量のスポレキサントをアルビノラットに投与すると増加するが、これは薬理作用を介した網膜への光照射量が増加したためであり、また眼色素はこのラット網膜変化に対して保護的に働くことが示された。網膜の変化に関する無毒性量は雌で 40 mg/kg/日、雄で 80 mg/kg/日であった。⁷⁶⁾

3) 局所刺激性試験⁷⁷⁾

ウシ角膜を用いた懸濁及び透過性試験では、スポレキサントは軽度の刺激性物質として分類された。

マウスの局所リンパ節試験では、スポレキサントは皮膚の感作性物質ではないことが示された。雌ラットにスポレキサント 2 mg/kg を単回静脈内投与した際の局所刺激性を検討した。その結果、投与部位に刺激性変化は認められなかった。

ウサギの皮膚一次刺激性試験では、スポレキサントは皮膚刺激性物質ではないことが示唆された。

4) 依存性試験⁷⁸⁾

雌ラットの身体依存性試験では、325 mg/kg/日までの用量で身体依存性を示唆する変化はなかった。

雌ラットの薬物弁別試験では、325 mg/kg/日の用量まで投与しても、試訓練薬物として用いた非ベンゾジアゼピン系薬剤又はモルヒネと同一の弁別刺激効果を示さなかった。

雄アカゲザルの静脈内自己投与試験では、メトヘキシタールの自己投与を確立したサルで、投与可能な最大用量までスポレキサントの自己投与はみられなかった。

これらの試験成績から、スポレキサントに依存性又は乱用の可能性は認められなかった。

5) 光毒性試験⁷⁹⁾

有色ラットにスポレキサント（0、50、325 mg/kg/日）を 3 日間経口投与した後、紫外線を照射したが、眼及び皮膚に光毒性を示唆する変化は認められなかった。

6) 溶血性試験⁸⁰⁾

サル全血を用いて *in vitro* 溶血性を評価したところ、軽度の溶血性がみられたが、これは媒体に用いたポリソルベート 80 に起因する可能性が高いことが示唆された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

注1)：注意－習慣性あり

注2)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：スポレキサント 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（3年）。（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

○「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照

○取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出すこと。

○「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

〈医薬品リスク管理計画について〉

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）/ RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

ベルソムラ[®]錠 10 mg：PTP 100 錠（10 錠×10）

ベルソムラ[®]錠 15 mg：PTP 100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

ベルソムラ[®]錠 20 mg：PTP 100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP：アルミニウム

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体アゴニスト

9. 国際誕生年月日

2014年8月13日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ベルソムラ[®]錠 10 mg

製造販売承認年月日：2016年9月13日

承認番号：22800AMX00671000

ベルソムラ[®]錠 15 mg

製造販売承認年月日：2014年9月26日

承認番号：22600AMX01302000

ベルソムラ[®]錠 20 mg

製造販売承認年月日：2014年9月26日

承認番号：22600AMX01303000

11. 薬価基準収載年月日

ベルソムラ[®]錠 10 mg：2016年11月18日

ベルソムラ[®]錠 15 mg：2014年11月25日

ベルソムラ[®]錠 20 mg：2014年11月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

不眠症 8年：2014年9月26日～2022年9月25日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|----------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| ベルソムラ [®] 錠 10 mg | 125174601 | 1190023F3027 | 622517401 |
| ベルソムラ [®] 錠 15 mg | 123742901 | 1190023F1024 | 622374201 |
| ベルソムラ [®] 錠 20 mg | 123743601 | 1190023F2020 | 622374301 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Sakurai T et al. *Cell* 1998;92(4):573-585
- 2) de Lecea L et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(1):322-327
- 3) Gotter AL et al. *Pharmacol Rev* 2012;64(3):389-420
- 4) Herring WJ et al. *Biol Psychiatry* 2016;79(2):136-148
- 5) MSD社内資料 (健康成人を対象としたスボレキサントの安全性及び忍容性を評価する単回投与試験)
- 6) MSD社内資料 (健康成人を対象としたスボレキサントの安全性を評価する単回投与延長試験)
- 7) MSD社内資料 (日本人健康成人を対象とした単回投与薬物動態試験)
- 8) MSD社内資料 (健康成人を対象としたスボレキサントの安全性及び忍容性を評価する反復投与試験)
- 9) MSD社内資料 (高齢被験者を対象とした反復投与漸増薬物動態試験)
- 10) Sun H et al. *Sleep* 2013;36(2):259-67
- 11) MSD社内資料 (TQT試験)
- 12) Vermeeren A et al. *Sleep* 2015;38(11):1803-1813
- 13) Vermeeren A et al. *Psychopharmacology(Berl)* 2016 Sep;233(18):3341-3351
- 14) Sun H et al. *Respir Med* 2015;109(3):416-426
- 15) Sun H et al. *J Clin Sleep Med* 2016;12(1):9-17
- 16) Uemura N et al. *J Clin Pharmacol* 2015;55(10):1093-1100
- 17) MSD社内資料 (翌日の記憶及び平衡機能に対するスボレキサントの影響)
- 18) MSD社内資料 (精神運動機能へのスボレキサントの影響)
- 19) MSD社内資料 (高齢被験者を対象とした夜間の安全性を評価する臨床薬理試験)
- 20) Herring WJ et al. *Neurology* 2012;79(23):2265-2274
- 21) MSD社内資料 (第Ⅲ相試験の併合解析集団)
- 22) Michelson D et al. *Lancet Neurol* 2014;13(5):461-471
- 23) Schoedel KA et al. *J Clin Psychopharmacol* 2016 Aug;36(4):314-323
- 24) MSD社内資料 (反跳性不眠)
- 25) MSD社内資料 (退薬症候)
- 26) MSD社内資料 (非高齢者と高齢者の安全性の比較)
- 27) Winrow CJ et al. *J Neurogenet* 2011;25(1-2):52-61
- 28) MSD社内資料 (ヒト及び動物のオレキシン受容体に対するスボレキサントの結合親和性及び効力)
- 29) MSD社内資料 (スボレキサント代謝物のクローン化オレキシン受容体に対する結合親和性及び効力)
- 30) MSD社内資料 (スボレキサントによる脳のオレキシン受容体占有率)
- 31) MSD社内資料 (ラットEEGに対するスボレキサントの作用)
- 32) MSD社内資料 (ラットの睡眠覚醒に対するスボレキサントの作用)
- 33) MSD社内資料 (イヌEEGに対するスボレキサントの作用)
- 34) MSD社内資料 (イヌの睡眠覚醒に対するスボレキサントの作用)
- 35) MSD社内資料 (サルEEGに対するスボレキサントの作用)
- 36) MSD社内資料 (サルの睡眠覚醒に対するスボレキサントの作用)
- 37) MSD社内資料 (健康成人を対象とした単回投与PSG試験)
- 38) MSD社内資料 (日本人健康被験者を対象とした第Ⅲ相試験用製剤の食事の影響試験)
- 39) MSD社内資料 (スボレキサントの静脈内及び経口投与による用量比例性試験)
- 40) MSD社内資料 (腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験)
- 41) MSD社内資料 (肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験)

X I. 文献

- 42) MSD社内資料 (相対的バイオアベイラビリティ試験)
- 43) MSD社内資料 (非日本人健康被験者を対象とした第Ⅲ相試験用製剤の食事の影響試験)
- 44) Sun H et al. *J Psychopharmacol* 2015;29(11):1159-1169
- 45) MSD社内資料 (ケトコナゾールとの薬物相互作用試験)
- 46) MSD社内資料 (臨床薬理に関する概括評価)
- 47) MSD社内資料 (リファンピシン及びジルチアゼムとの薬物相互作用試験)
- 48) MSD社内資料 (*in vitro*でのヒトトランスポーター試験)
- 49) MSD社内資料 (*in vitro*でのチトクロムP450の阻害及び誘導試験)
- 50) MSD社内資料 (ジゴキシンとの薬物相互作用試験)
- 51) MSD社内資料 (ミダゾラムとの薬物相互作用試験)
- 52) MSD社内資料 (パロキセチンとの薬物相互作用試験)
- 53) MSD社内資料 (ワルファリンとの薬物相互作用試験)
- 54) MSD社内資料 (経口避妊薬との薬物相互作用試験)
- 55) MSD社内資料 (後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析の概要 (C_{9hr}))
- 56) MSD社内資料 (第Ⅰ相試験における母集団薬物動態解析の概要 (FULL PK 試験プロファイル))
- 57) MSD社内資料 (生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ)
- 58) MSD社内資料 (ADME概要)
- 59) MSD社内資料 (ラットにおける組織分布)
- 60) MSD社内資料 (CF-1マウスにおけるM9の中樞神経系への移行)
- 61) MSD社内資料 (ラット及びウサギにおける胎盤通過)
- 62) MSD社内資料 (ラット乳汁移行)
- 63) Cox CD et al. *J Med Chem* 2010;53:5320-5332
- 64) MSD社内資料 (ヒトにおける*in vivo*代謝)
- 65) MSD社内資料 (代謝)
- 66) MSD社内資料 (吸収)
- 67) MSD社内資料 (経口投与による吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME) 試験)
- 68) MSD社内資料 (ヒトP-gp、BCRP、OATP1B1及びOCT2の阻害)
- 69) MSD社内資料 (生殖発生毒性試験)
- 70) MSD社内資料 (がん原性試験)
- 71) MSD社内資料 (食餌誘発性肥満モデルにおけるスボレキサントの摂取量及び体重に対する作用)
- 72) MSD社内資料 (その他受容体、イオンチャネル及び酵素に対する本剤の作用)
- 73) MSD社内資料 (安全性薬理試験)
- 74) MSD社内資料 (反復投与毒性試験)
- 75) MSD社内資料 (遺伝毒性試験)
- 76) MSD社内資料 (アルビノラット及び有色ラットにおける網膜症試験)
- 77) MSD社内資料 (局所刺激性試験)
- 78) MSD社内資料 (依存性試験)
- 79) MSD社内資料 (光毒性試験)
- 80) MSD社内資料 (溶血性試験)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国における発売状況 (2021年12月現在)

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤形 含量 | 効能又は 効果 | 用法及び用量 |
|---------|-----------|-----------------|---|------------|---|
| 米国 | BELSOMRA® | 2014年 8月13日 | Tablets 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg | insomnia | Recommended dose is 10 mg, no more than once per night taken within 30 minutes of going to bed, with at least 7 hours remaining before the planned time of awakening. If the 10 mg dose is well-tolerated but not effective, the dose can be increased, not to exceed 20 mg once daily. |
| オーストラリア | BELSOMRA® | 2016年 11月16日 | Tablets 15 mg, 20 mg | Insomnia | BELSOMRA should be taken no more than once per night and within 30 minutes of going to bed, with at least 7 hours remaining before the planned time of awakening. The recommended dose is 20 mg for non-elderly adults and 15 mg for elderly adults. This dose should not be exceeded. BELSOMRA is not recommended for patients taking concomitant strong or moderate CYP3A inhibitors as the exposure to suvorexant is increased. |

ただし、剤形、用法及び用量については、日本の承認事項と異なる場合がある。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の 70 倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠中に臨床曝露量の 86 倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の 49 倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた。〕
- (2) 授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）でスボレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(参考情報)

・FDA 分類：該当なし。

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類 (A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー) を記述型の記載に変更したため。

米国添付文書（2021年3月）の記載内容

8.1 PregnancyRisk Summary

Available data from postmarketing reports with BELSOMRA use in pregnant women are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.

In animal reproduction studies, oral administration of suvorexant to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis decreased maternal body weight and/or weight gain at doses ≥ 30 and 28 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 20 mg based on AUC in the rat and rabbit, respectively. Suvorexant caused decreased fetal weight at doses ≥ 86 times the MRHD based on AUC in the rat and did not cause significant fetal toxicity at doses up to 28 times the MRHD based on AUC in the rabbit. The no observed adverse effect levels (NOAELs) for fetal toxicity are 25 and 28 times the MRHD based on AUC in the rat and rabbit, respectively. Oral administration of suvorexant to pregnant rats during pregnancy and lactation caused decreased maternal and pup body weight or weight gain at approximately 48 times the MRHD based on AUC. The NOAEL for development toxicity in the rat is 25 times the MRHD based on AUC (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data*Animal Data*

Suvorexant was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis in two separate studies at doses of 30, 150, and 1000 mg/kg/day or 30, 80, and 325 mg/kg/day, which are approximately 3 to 93 times the MRHD based on AUC. Suvorexant decreased maternal weights at doses ≥ 150 mg/kg/day and fetal weights at doses ≥ 325 mg/kg/day. The NOAEL for both maternal and fetal toxicity is 80 mg/kg/day, which is approximately 25 times the MRHD based on AUC.

Suvorexant was administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis in two separate studies at doses of 40, 100, and 300 mg/kg/day or 50, 150, and 325 mg/kg/day, which are approximately 3 to 70 times the MRHD based on AUC. Suvorexant decreased maternal body weight or weight gain at doses ≥ 150 mg/kg/day. Suvorexant caused excessive maternal toxicity that led to premature deaths at 325 mg/kg/day, which precluded fetal evaluation. Suvorexant did not cause significant fetal toxicity at doses up to 300 mg/kg/day. The NOAELs for maternal and fetal toxicities are 100 mg/kg/day and 300 mg/kg/day, respectively, which are approximately 10 and 28 times the MRHD based on AUC, respectively.

Suvorexant was administered orally to pregnant rats during pregnancy and lactation at doses of 30, 80, and 200 mg/kg/day, which are approximately 8 to 48 times the MRHD based on AUC. Suvorexant caused maternal toxicity of decreased body weight and weight gain and food consumption at 200 mg/kg/day. At this maternally toxic dose, suvorexant caused decreased weight gain in offspring pups. The NOAEL for maternal and developmental toxicity is 80 mg/kg/day, which is approximately 25 times the MRHD based on AUC.

8.2 LactationRisk Summary

There are no data on the presence of suvorexant in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects on milk production. Suvorexant and hydroxyl-suvorexant are present in rat milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Infants exposed to BELSOMRA through breastmilk should be monitored for excessive sedation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BELSOMRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from BELSOMRA or from the underlying maternal condition.

X II. 参考資料

| | 分類 |
|---|----|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B3 |

オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XIII. 備考

その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

<http://www.belsomra.jp/>

<参考>

ナルコレプシーの診断基準 (ICSD-2 : 睡眠障害国際分類第2版) *

1. 情動脱力発作を伴うナルコレプシー

- A) 患者が、最低でも3ヵ月の間、ほとんど毎日、過度の日中の眠気が生じると訴える。
- B) 感情によって引き起こされる、急激で一過性の筋緊張消失エピソードで定義される、情動脱力発作の明確な既往歴がある。

注：情動脱力発作と名づけるためには、これらのエピソードが、強い感情（最も信頼できるのは大笑いや冗談）によって引き起こされて、一般に両側性で短く（2分未満）なければならない。少なくともエピソードの始めには、意識は清明である。一過性で回復可能な深部腱反射の喪失を伴う情動脱力発作の観察は、稀ではあるが大変強力な診断所見である。

- C) 情動脱力発作を伴うナルコレプシーの診断は、可能な場合はいつでも、PSG（ポリソムノグラフィ）後に MSLT（反復睡眠潜時検査）を実施して確認すべきである。検査前の晩に十分な夜間睡眠（最低6時間）をとった後には、MSLT上の平均睡眠潜時は8分以下で、複数の SOREMP（入眠時レム睡眠期）が観察される。あるいは、CSF（脳脊髄液）のヒポクレチン-1（オレキシン）レベルが 110 pg/mL 以下、つまり正常コントロール群平均値の3分の1である。

注：MSLT中の複数の SOREMP は極めて特有の所見であるが、正常人口の30%で、8分以下の平均睡眠潜時が認められる。情動脱力発作を伴うナルコレプシー患者の90%以上で CSF ヒポクレチン-1（オレキシン）レベルが低く（110 pg/mL 以下、つまり正常コントロール群平均の3分の1）、これは正常群や他の病変が認められる患者ではあり得ない。

- D) この過眠は、他の睡眠障害、身体疾患や神経疾患、精神障害、服薬、又は物質使用障害で説明できない。

2. 情動脱力発作を伴わないナルコレプシー

- A) （情動脱力発作を伴うナルコレプシーのAと同じ）
- B) 典型的な情動脱力発作は存在しないが、疑わしい、もしくは非典型的な情動脱力発作が認められることがある。
- C) 診断は PSG に続いて MSLT を実施して確認しなければならない。前夜に十分な夜間睡眠を取り（最低6時間以上）、MSLTによる平均睡眠潜時が8分以下で、2回以上の SOREMP が観察される。

注：MSLTにおける2回以上の SOREMP はこの疾患に特異的な所見であるが、睡眠潜時8分以下は正常対象者でも30%に認められる。

- D) （情動脱力発作を伴うナルコレプシーのDと同じ）

引用文献

*)日本睡眠学会：ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン

