

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2018（2019年更新版）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・ 販売開始年月日	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
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 https://www.msconnect.jp/

本IFは2023年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

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. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	8
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績	12
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	58
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群... 58	
1. 販売名	3	2. 薬理作用	58
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	64
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	64
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ	72
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	73
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 吸収	74
III. 有効成分に関する項目	4	5. 分布	74
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝	77
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	7. 排泄	78
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	8. トランスポーターに関する情報.....	78
IV. 製剤に関する項目	5	9. 透析等による除去率	79
1. 剤形.....	5	10. 特定の背景を有する患者	79
2. 製剤の組成.....	5	11. その他	79
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	80
4. 力価.....	6	1. 警告内容とその理由	80
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	2. 禁忌内容とその理由	80
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... 80	
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... 80	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	80
9. 溶出性.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	81
10. 容器・包装.....	7	7. 相互作用	84
11. 別途提供される資材類.....	7	8. 副作用	86
12. その他.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	92
		10. 過量投与	92

11. 適用上の注意.....	93	XI . 文献.....	101
12. その他の注意.....	93	1. 引用文献.....	101
IX. 非臨床試験に関する項目.....	94	2. その他の参考文献.....	102
1. 薬理試験.....	94	XII . 参考資料.....	103
2. 毒性試験.....	95	1. 主な外国での発売状況.....	103
X. 管理的事項に関する項目.....	99	2. 海外における臨床支援情報.....	104
1. 規制区分.....	99	XIII. 備考.....	106
2. 有効期間.....	99	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	106
3. 包装状態での貯法.....	99	2. その他の関連資料.....	106
4. 取扱い上の注意.....	99		
5. 患者向け資材.....	99		
6. 同一成分・同効薬.....	99		
7. 国際誕生年月日.....	99		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	99		
9. 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.....	99		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	99		
11. 再審査期間.....	100		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	100		
13. 各種コード.....	100		
14. 保険給付上の注意.....	100		

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 LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) 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ボ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、スボ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*)。 (58~59 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)。 (58~62 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。 (30~36 頁参照)
4. 主な副作用は、傾眠、頭痛、疲労であった。 (36 頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

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。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

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）

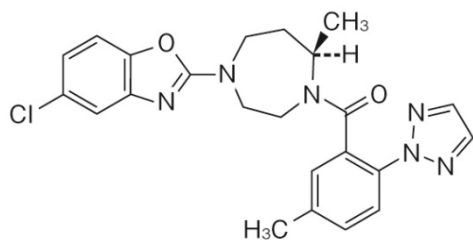
Suvorexant（JAN）

suvorexant（INN）

(3) ステム（stem）

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）又は本質

[[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）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号：L-001958419、MK-4305

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	/	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、定量法

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。

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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
色調		円形・ごくうすい緑色	楕円形・白色	円形・白色
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

(3) 識別コード

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
識別コード 表示部位 表示内容	錠剤 33	錠剤 ☼325	錠剤 ☼335

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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
有効成分	スボレキサント		
分量	10 mg	15 mg	20 mg
添加剤	コポリドン、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	コポリドン、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	

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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

6. 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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 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

9. 溶出性

日局 溶出試験法 パドル法により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP : アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

スボレキサントの臨床開発では、原発性不眠症患者を対象として、後期第II相用量反応試験(006試験)及び2つの第III相有効性検証試験(028試験及び029試験)並びに第III相長期安全性試験(009試験)を実施した。

第III相試験での用量は、第I相試験での薬物動態及び日本人を含む後期第II相用量反応試験(006試験)の結果に基づき設定した。

後期第II相用量反応試験(006試験)は本邦と米国の2カ国で実施し、スボレキサント10、20、40及び80 mg又はプラセボを4週間就寝前投与したクロスオーバーの国際共同試験であった。主要評価項目は睡眠効率(SE)、副次評価項目は客観的中途覚醒時間(WASO)及び客観的持続睡眠潜時(LPS)とした。006試験で本剤を投与した結果、全集団では、第1日夜及び第4週におけるSEは、いずれの用量でもプラセボ群に対して有意に増加した。また、同様に第1日夜及び第4週のWASOは、いずれの用量でもプラセボ群に対して有意に短縮した。また、治療期I期のデータを用いた追加解析の結果、スボレキサントはプラセボと比較して、LPSを短縮することが示された。さらに、いずれの用量でも重篤な安全性又は忍容性の懸念はみられなかった。

006試験の日本人集団での有効性は、全集団と一貫性を示した。また、日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルは類似しており、両集団ともスボレキサントの忍容性はおおむね良好であった。さらに、日本人集団と非日本人集団のスボレキサントのC_{0hr}の平均値は類似していた。したがって、有効性と安全性の点から、本剤を使用したときに、多くのベネフィットが得られ、忍容性が許容できる用量は40 mgと考えられたため、第III相試験の非高齢者に対する最高用量は40 mgとし、低用量(20 mg)も第III相試験の用量に含めることとした。

また、第I相試験の結果から、非高齢者に対する40 mgと高齢者に対する30 mgを投与時のスボレキサントの薬物動態は類似していたことから、高齢者の用量は30 mgとし、低用量は15 mgとした。

以上より、第III相有効性検証試験(028試験及び029試験)での本剤の用量は、低用量も加えた2用量とした。なお、日本人でも同一の用量が適切であると考え、第III相国際共同試験(028試験)に本邦は参加した。

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相有効性検証試験（028 試験及び 029 試験）の結果、本剤高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）の有効性は検証され、忍容性はおおむね良好であった。また、副次目的であったものの、低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）の有効性も示された。

本剤の本邦での用法及び用量は、日本人を含む第Ⅲ相有効性検証試験である 028 試験の日本人集団と全集団の有効性の一貫性及び日本人と非日本人集団の安全性の類似性を確認し、結果に一貫性がみられたことから、主に 028 試験の全集団での有効性の主観的評価項目及び安全性の成績を用いて検討した。また、028 試験で非高齢者と高齢者の有効性、安全性及び薬物動態の一貫性がみられたことから、非高齢者と高齢者を同一集団とみなして解析した。臨床推奨用量は、028 試験及び 029 試験の個々の試験データ及び併合データ、後期第Ⅱ相試験データ並びに本邦の臨床現場での不眠症治療薬の使用状況も加味して総合的に設定した。

028 試験の結果、スボレキサン特高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）での睡眠維持効果及び入眠効果は、多重性に対処した方法によりプラセボ群に対して優越性が示された。また、スボレキサン特低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）での有効性は副次目的であったものの、睡眠維持効果は、多重性に対処した方法によりプラセボ群に対して優越性が示された。一方、スボレキサン特低用量群での入眠効果は、多重性に対処した方法により、入眠効果の客観的指標である LPS（1 ヶ月時）で、プラセボ群に対して優越性を示したが、それ以外（1 ヶ月時、3 ヶ月時及び第 1 週の主観的睡眠潜時（sTSOm）並びに 3 ヶ月時及び第 1 日夜の LPS）では、プラセボ群に対して優越性を示さなかった。しかしながら、スボレキサン特低用量群とプラセボ群の比較の名目上の P 値は、第 1 週時及び 3 ヶ月時の sTSOm、第 1 夜時及び 3 ヶ月時の LPS で、0.05 未満となり改善効果が示唆された。さらに、029 試験の結果並びに 028 試験と 029 試験の併合データでも、全般的に高用量と比べると効果はやや低いもののスボレキサン特低用量群でも有効性が示された。

スボレキサンの安全性では、投与中止に至った有害事象の発現率は低く、用量を制限するような有害事象は認められなかった。最も多くみられた副作用である傾眠の発現率は、高用量群でより高かったが、ほとんどが軽度で投与中止に至った事象は少なかったことから、臨床的には大きな問題ではないと考えた。なお、患者ごとに用量を調整することで傾眠の忍容性及び安全性のリスクは軽減できると考えた。

以上の臨床試験成績に基づき、スボレキサンの低用量及び高用量共に、臨床的にも十分な有効性を示し、安全性も許容可能な用量であると考えた。

しかしながら、本剤の承認審査の過程において、本剤低用量と比較して高用量ではリスクを上回るベネフィットが示されていると結論することは困難とされ、本剤の高用量を承認用量に含めることは適切ではないと判断された。このことは、本剤増量のベネフィットが客観的な睡眠パラメータにより十分に支持されているとはいえず、また高用量群の一部の患者で示唆された本剤の潜在的リスクを考慮した場合に、入眠効果の主観的評価項目（sTSOm）において認められた増量効果は、十分な臨床的意義のあるベネフィットを示しているとはいえず、考えられたためである。この結果、本邦での用法及び用量は、「通常、成人にはスボレキサンとして 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。」とした。

注) 本剤の用法及び用量

通常、成人にはスボレキサンとして 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

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。〔17.1.1、17.3.1 参照〕
- 7.2 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。〔16.2.1 参照〕
- 7.3 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。
- 7.4 CYP3A を中等度に阻害する薬剤（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。〔10.2、16.7.2 参照〕

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

- 7.1 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 時間時に身体のみらつき増加、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。
- 7.2 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. 1. (4) 1 食事の影響」の項参照)
- 7.3 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。
- 7.4 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 を非高齢者に単回投与した際の 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 単回投与時に比べて約 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の AUC の平均値は、スボレキサント 15 mg を高齢者に単回投与した際の 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) の単回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. 1. (4) 2 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

V. 治療に関する項目

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)、(troleanomycin) 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 (<https://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、また当該薬物の電子添文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電子添文に従い「中等度」とその他は表記している。

<参考：電子添文 (抜粋) >

16.2.1 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ボレキサントの 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ボレキサントの 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。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

V. 治療に関する項目

5. 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) 14例	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) 12例	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) 18例	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) 12例	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 (PhIII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) パート I： 60例 パート II： 60例	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) パート I： 16例 パート II： 12例 パート III： 12例	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：4、20、76、90 mg、 プラセボ (経口投与) パネル B 本剤：10、50、76、120 mg プラセボ (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、プラセボ対照、4期クロスオーバー試験	パネル C 本剤：20、80 mg、 プラセボ (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、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験	パネル D 本剤：120 mg プラセボ (経口投与)	
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) 40例	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

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)	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 8 例、 パネル B : 女性 9 例)	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) 6 例	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) 32 例	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) 16 例	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) 20 例	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) 32 例	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) 8 例及び健 康男女 (18~ 65 歳) 8 例	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) 16 例	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) 75 例	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
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) 10 例	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

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)	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) 20 例	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) 12 例	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) 20 例	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) 14 例	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) 24 例	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) 30 例	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) 22 例	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) 31 例	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) 12 例	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) 53 例	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) パート I : 73 例 パート II : 36 例	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) 28 例	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) 24 例	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) 12 例	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) 25 例	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) 26 例	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) 254 例 (日本人 34 例 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) 781例	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) 1022例 (日本人247例 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 症患者 (非高齢者及 び高齢者) 1019例	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) 36例	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

(2) 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)⁴⁾

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)⁵⁾

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。⁶⁾

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。⁷⁾

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。⁸⁾

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）⁹⁾

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力学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、睡眠期前半の徐派活動（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）¹⁰⁾

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。

V. 治療に関する項目

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240mg又は150mg＋モキシフロキサシンのプラセボ）、処方B（本剤60mg＋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400mg）、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20mgを、高齢者には1日1回15mg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20mg又は40mg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2.4cm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2.4cmを超えた被験者の割合は、-2.4cm未満の被験者の割合よりも、本剤40mgの第2日及び第9日、本剤20mgの第2日で有意に高いことが示された。なお、2例が40mg投与時に、1例が20mg投与時に、1例が40mg及び20mg投与時に、傾眠の発現のため自動車走行検査を中止した。¹¹⁾

本剤20mg及び40mg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7.5mg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7.5mg	28	17.66	(16.66, 18.66)	2.14	(1.49, 2.79)
	本剤20mg	28	16.54	(15.54, 17.54)	1.01	(0.36, 1.66)
	本剤40mg	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7.5mg	28	16.91	(15.91, 17.91)	1.45	(0.79, 2.10)
	本剤20mg	28	15.94	(14.94, 16.94)	0.48	(-0.18, 1.13)
	本剤40mg	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40mg（8日間）、本剤20mg（8日間）、ゾピクロン7.5mg（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

V. 治療に関する項目

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。¹²⁾

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)	1.89	(1.22, 2.55)
	ゾピクロン 7.5 mg	24	18.56	(17.37, 19.75)		
	本剤 15 mg	24	16.24	(15.05, 17.43)		
	本剤 30 mg	24	17.04	(15.85, 18.23)		
9	プラセボ	24	15.41	(14.22, 16.60)	1.17	(0.51, 1.84)
	ゾピクロン 7.5 mg	24	16.58	(15.39, 17.78)		
	本剤 15 mg	24	15.50	(14.31, 16.69)		
	本剤 30 mg	24	16.01	(14.82, 17.20)		

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

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の評価した。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。¹³⁾

V. 治療に関する項目

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。¹⁴⁾

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。¹⁵⁾

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)¹⁶⁾

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 (「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

V. 治療に関する項目

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（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

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（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」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（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」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（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

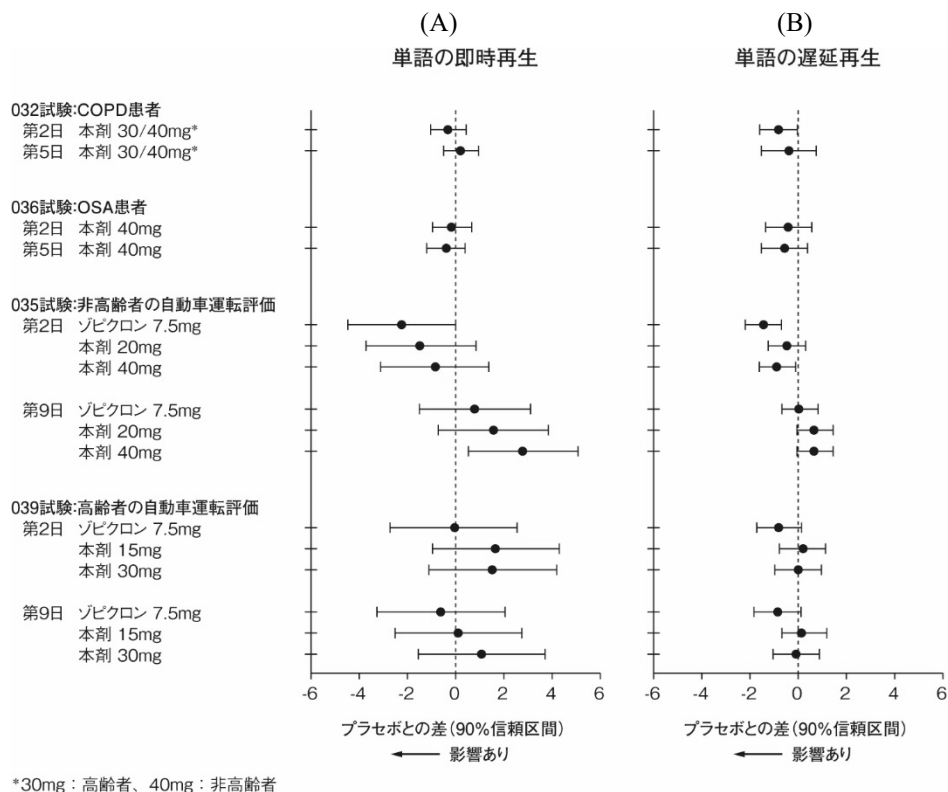


図1 本剤を就寝前単回投与した際（第2日）又は就寝前反復投与した際（第5又は9日）の単語の即時再生スコア（数）（A）及び遅延再生スコア（数）（B）のプラセボとの群間差

V. 治療に関する項目

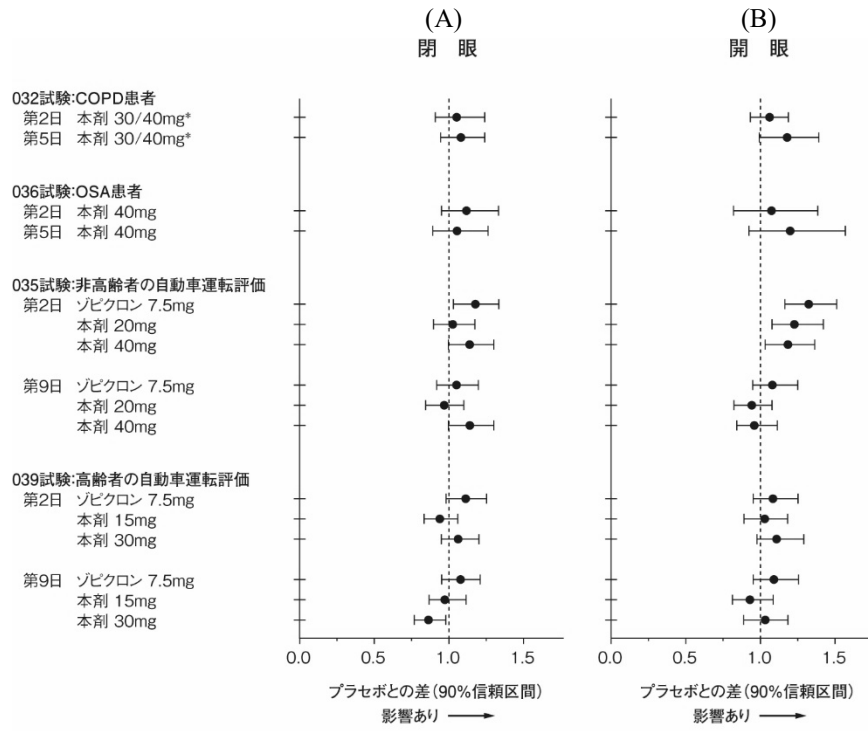


図2 本剤を就寝前単回投与した際(第2日)又は就寝前反復投与した際(第5又は9日)の閉眼(A)又は及び開眼(B)状態での身体のふらつき(cm²)のプラセボとの群間差

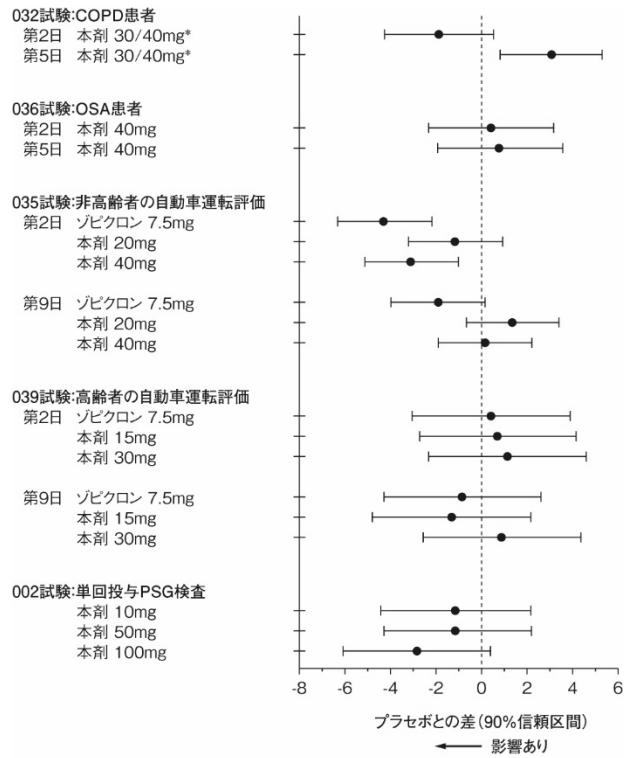


図3 本剤の就寝前単回投与(第2日)及び就寝前反復投与(第5又は9日)後のDSSTスコアのプラセボとの群間差

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。¹⁷⁾

個々の試験については以下を参照

「V. 治療に関する項目 (4) 検証的試験 ②第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）、③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。¹⁸⁾

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。

(3) 用量反応探索試験

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

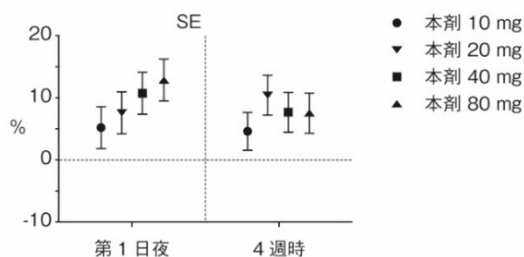
①後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）¹⁹⁾

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
試験方法	・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

V. 治療に関する項目

目的	<p><u>主要目的</u> (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。 $SE (\%) = \{ \text{総睡眠時間 (TST (分))} / \text{全就床時間 (分)} \} \times 100$ (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> 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> SE (%) 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) 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 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。 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第Ⅲ相有効性検証試験（028 試験）²⁰⁾

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	<p>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</p> <p>睡眠維持効果：sTSTm、WASO 入眠効果：sTSOm、LPS</p>

V. 治療に関する項目

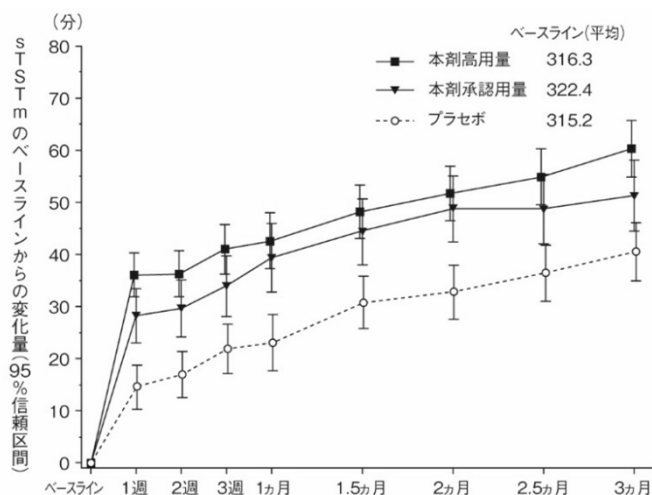
副次評価項目	<p>高用量群の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果：sTSTm（第1週）、WASO（第1日夜） 入眠効果：sTSOm（第1週）、LPS（第1日夜）</p> <p>承認用量群の以下の評価項目のベースラインからの変化量 睡眠維持効果：sTSTm（第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時）、WASO（第1日夜、 1ヵ月時及び3ヵ月時） 入眠効果：sTSOm（第1週、1ヵ月時及び3ヵ月時）、LPS（第1日夜、1ヵ月 時及び3ヵ月時）</p>
結果	<p>本試験では 1,022 例が無作為化され、このうち治験薬を 1 回でも投与された症 例を安全性解析対象集団とした。さらに有効性の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> <p>各投与群の安全性解析対象集団の内訳は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤高用量群：日本人 92 例を含む 383 例 [成人（18～64 歳）222 例、高齢者 （65 歳以上）161 例] ・本剤承認用量群：日本人 61 例を含む 254 例 [成人（20～64 歳）147 例、高齢 者（65 歳以上）107 例] ・プラセボ群：日本人 94 例を含む 384 例 [成人（21～64 歳）223 例、高齢者 （65 歳以上）161 例]
症 例 数	

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)	変化量 (SD)	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)	36.3 (46.0)	36.0 (31.8, 40.2)
承認用量	248	322.4 (57.3)	27.2 (40.8)	28.2 (23.0, 33.4)
プラセボ	376	315.2 (65.2)	15.3 (42.9)	14.6 (10.4, 18.8)
1ヵ月時				
高用量†	363	317.6 (64.0)	44.2 (57.8)	42.6 (37.3, 48.0)
承認用量	244	322.7 (57.7)	38.7 (50.5)	39.4 (32.8, 45.9)
プラセボ	365	317.7 (65.3)	23.4 (52.0)	23.1 (17.7, 28.4)
3ヵ月時				
高用量†	348	316.6 (65.8)	62.2 (58.0)	60.3 (54.8, 65.8)
承認用量	228	325.4 (56.7)	50.3 (55.2)	51.2 (44.4, 58.1)
プラセボ	339	316.7 (64.5)	42.1 (56.4)	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

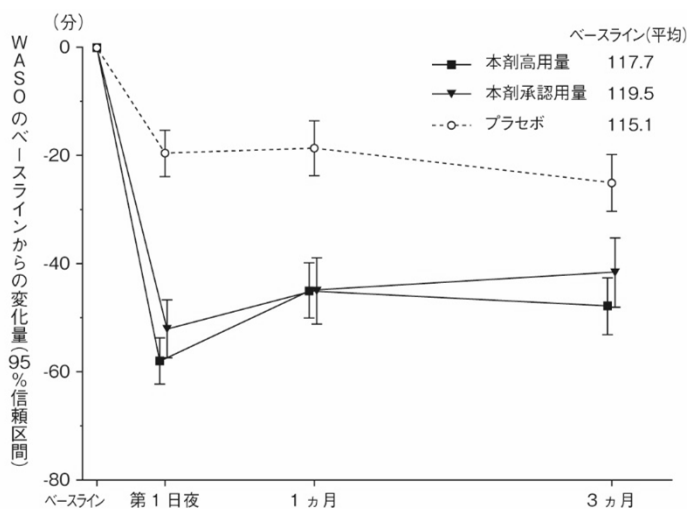
* ベースライン値、年齢区分 (65歳未満、65歳以上)、地域、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

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 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、1 ヶ月時、3 ヶ月時及び第 1 日夜で、プラセボ群と比較し、有意な改善を示した ($p < 0.00001$)。(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、全集団、FAS-PSG)

有効性

治療群	n	ベースライン平均 (SD) (単位: 分)	変化量 (SD)	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)	-58.5 (48.5)	-58.0 (-62.3, -53.7)
承認用量	192	119.5 (46.4)	-54.3 (44.7)	-52.1 (-57.4, -46.8)
プラセボ	287	115.1 (45.9)	-19.1 (47.5)	-19.6 (-23.9, -15.3)
1 ヶ月時				
高用量 [†]	272	116.1 (47.9)	-44.1 (50.1)	-45.0 (-50.1, -39.9)
承認用量	185	119.1 (46.0)	-47.0 (45.4)	-45.0 (-51.2, -38.9)
プラセボ	272	113.6 (45.0)	-17.9 (55.3)	-18.7 (-23.7, -13.6)
3 ヶ月時				
高用量 [†]	251	113.9 (45.3)	-46.1 (48.2)	-47.9 (-53.2, -42.6)
承認用量	172	118.2 (46.7)	-42.7 (50.5)	-41.6 (-48.0, -35.2)
プラセボ	251	115.3 (46.0)	-25.3 (50.7)	-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 ヶ月時				
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 ヶ月時				
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。

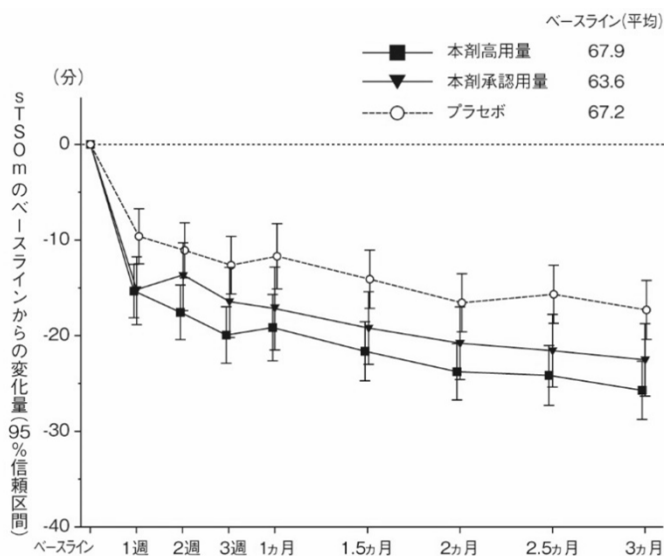
承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

[†] 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 ヶ月時、3 ヶ月時及び第 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 ヶ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)	変化量 (SD)	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)	-16.2 (32.7)	-15.3 (-18.1, -12.4)
承認用量	248	63.6 (37.3)	-14.5 (28.4)	-15.2 (-18.7, -11.7)
プラセボ	376	67.2 (40.7)	-10.1 (33.9)	-9.6 (-12.5, -6.7)
1 ヶ月時				
高用量 [†]	363	65.3 (41.2)	-20.7 (36.9)	-19.1 (-22.6, -15.7)
承認用量	244	62.7 (36.7)	-16.4 (31.5)	-17.1 (-21.4, -12.9)
プラセボ	365	65.7 (39.4)	-12.8 (41.2)	-11.7 (-15.2, -8.2)
3 ヶ月時				
高用量 [†]	348	66.4 (45.5)	-27.4 (36.6)	-25.7 (-28.8, -22.6)
承認用量	228	60.5 (34.7)	-20.4 (27.5)	-22.5 (-26.3, -18.7)
プラセボ	339	66.6 (39.9)	-18.9 (39.3)	-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 ヶ月時				
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 ヶ月時				
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

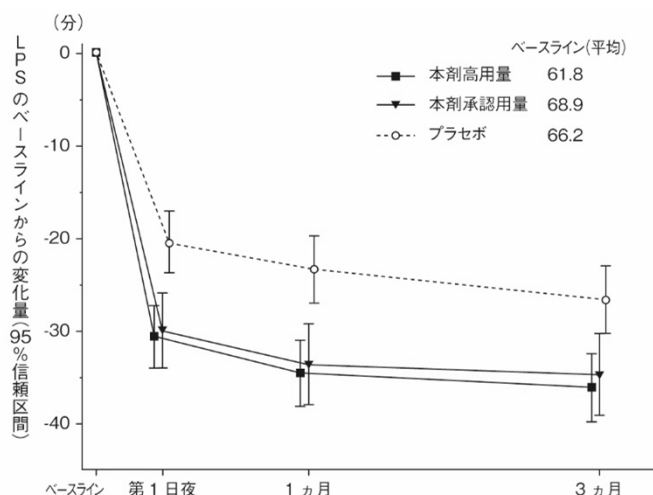
* ベースライン値、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、地域、性別、投与群、時点、及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

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)	変化量 (SD)	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)	-28.0 (41.3)	-30.6 (-33.9, -27.2)
承認用量	193	68.9 (49.7)	-33.4 (48.0)	-29.9 (-34.0, -25.8)
プラセボ	290	66.2 (44.1)	-21.6 (45.2)	-20.3 (-23.6, -17.0)
1 カ月時				
高用量†	275	61.7 (39.8)	-31.8 (41.9)	-34.5 (-38.1, -30.9)
承認用量	185	67.7 (46.7)	-36.0 (45.5)	-33.6 (-37.9, -29.2)
プラセボ	272	66.2 (44.0)	-24.4 (51.4)	-23.3 (-26.9, -19.7)
3 カ月時				
高用量†	254	61.4 (40.0)	-33.5 (42.7)	-36.0 (-39.7, -32.4)
承認用量	172	65.5 (43.7)	-35.2 (42.4)	-34.7 (-39.1, -30.2)
プラセボ	251	65.7 (43.9)	-27.1 (52.0)	-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ヵ月）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>		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	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)																					
	<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ヵ月）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>		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	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)																						
<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>【0～6ヵ月】</p> <p>この試験の6ヵ月間における副作用は20.9%（53/254例）に認められ、主な副作用は傾眠4.7%、頭痛3.9%、疲労2.4%であった。</p>																									
<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ヵ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>																									

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

V. 治療に関する項目

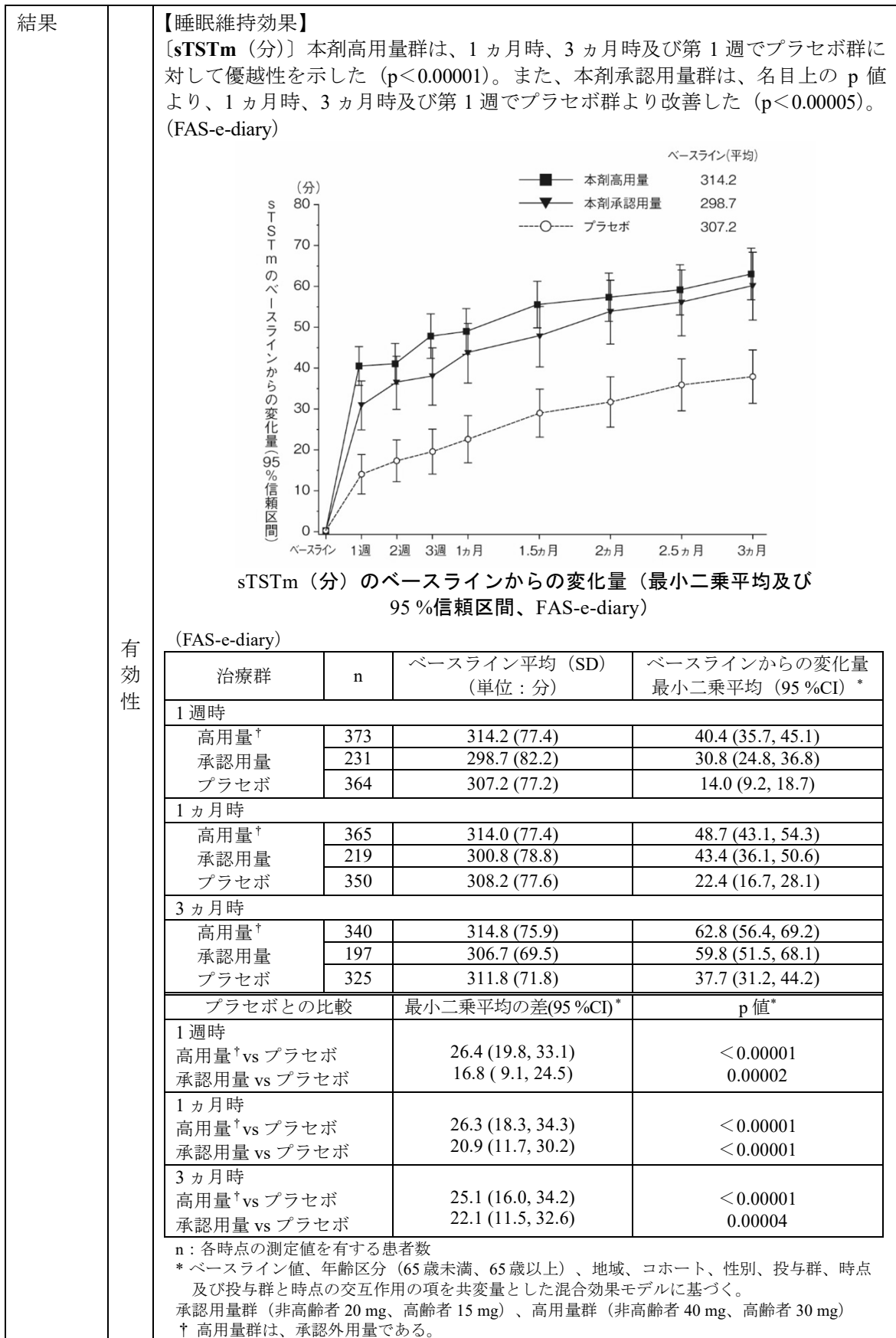
注) 本剤の用法及び用量

通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。

③第Ⅲ相有効性検証試験（029試験）²⁰⁾

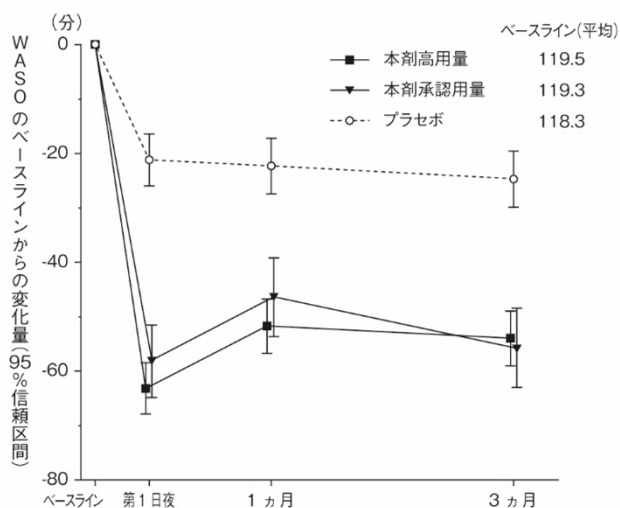
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	原発性不眠症患者（DSM IV-TR）（n=1,019）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上（非高齢者：65歳未満、高齢者：65歳以上）。高齢者を約40%とする。 ・来院1前4週間に1週間7夜のうち3夜以上、問診により総睡眠時間が6.5時間未満、睡眠潜時が30分以上で、就寝後1時間以上覚醒しており、就床時間が6.5～9時間。 ・〔PQコホート：PSG測定及び睡眠日誌（e-diary）に基づく質問票を実施する集団〕 スクリーニング時及びベースライン時PSG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：40mg、高齢者：30mg）、本剤承認用量群（非高齢者：20mg、高齢者：15mg）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。

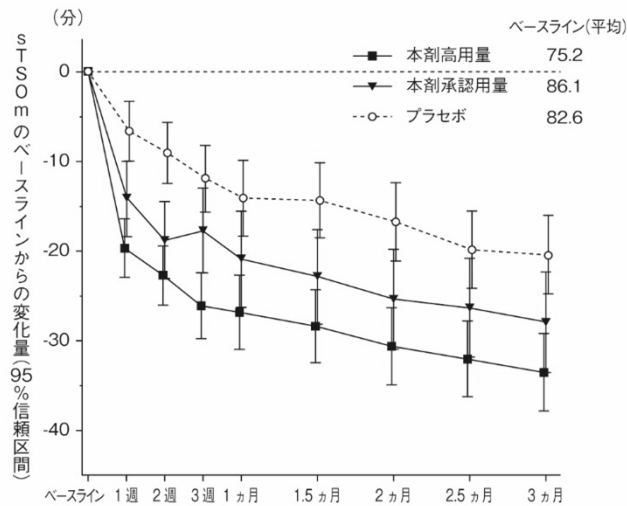
承認用量群 (非高齢者 20 mg、高齢者 15 mg)、高用量群 (非高齢者 40 mg、高齢者 30 mg)

† 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ヵ月時			
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ヵ月時			
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ヵ月時			
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ヵ月時			
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

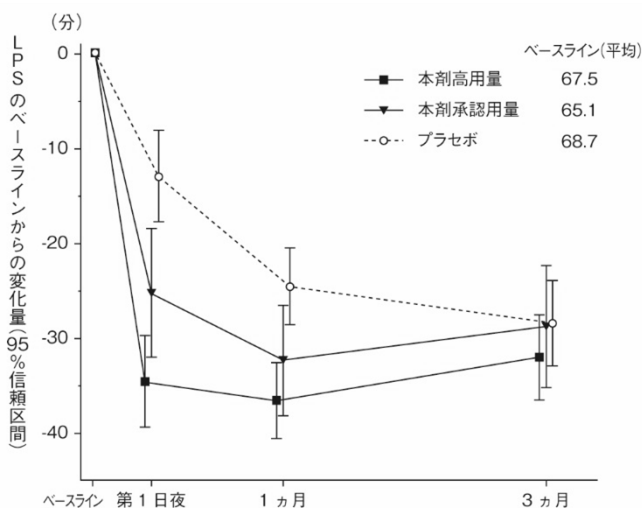
* ベースライン値、年齢区分 (65歳未満、65歳以上)、地域、コホート、性別、投与群、時点及び投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルに基づく。

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20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。

④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：20mg、65歳以上：15mg）、高用量（18歳以上65歳未満：40mg、65歳以上：30mg）、あるいはプラセボを3ヵ月間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ヵ月間設けた。
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ヵ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）

V. 治療に関する項目

<p>結果</p> <p style="text-align: center;">有効性</p>	<p>以下に、028 試験及び 029 試験の併合解析の結果を示す。</p>																																																																																														
	<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>																																																																																														
<p>sTSTm (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>315.3 (72.5)</td> <td>38.1 (35.0, 41.3)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>479</td> <td>311.0 (71.4)</td> <td>29.4 (25.5, 33.4)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>740</td> <td>311.2 (71.4)</td> <td>14.4 (11.2, 17.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 ヶ月時</td> </tr> <tr> <td>高用量†</td> <td>728</td> <td>315.8 (71.1)</td> <td>45.6 (41.7, 49.4)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>463</td> <td>312.4 (69.3)</td> <td>41.3 (36.4, 46.2)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>715</td> <td>313.0 (71.7)</td> <td>22.9 (19.0, 26.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">3 ヶ月時</td> </tr> <tr> <td>高用量†</td> <td>688</td> <td>315.7 (70.9)</td> <td>61.4 (57.2, 65.6)</td> </tr> <tr> <td>承認用量</td> <td>425</td> <td>316.7 (63.6)</td> <td>55.3 (49.9, 60.6)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>664</td> <td>314.3 (68.2)</td> <td>39.3 (35.0, 43.6)</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="4">1 週時</td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量† vs プラセボ</td> <td>23.7 (19.2, 28.2)</td> <td>< 0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td>15.0 (10.0, 20.1)</td> <td>< 0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 ヶ月時</td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量† vs プラセボ</td> <td>22.7 (17.2, 28.2)</td> <td>< 0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td>18.4 (12.2, 24.7)</td> <td>< 0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">3 ヶ月時</td> </tr> <tr> <td colspan="2">高用量† vs プラセボ</td> <td>22.1 (16.1, 28.1)</td> <td>< 0.00001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">承認用量 vs プラセボ</td> <td>16.0 (9.2, 22.8)</td> <td>< 0.00001</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	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
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																																																																																												
<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>〔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)
	承認用量	336	119.4 (48.3)
	プラセボ	570	116.7 (47.7)
	-60.4 (-63.6, -57.2)		
	-55.1 (-59.3, -50.9)		
	-20.5 (-23.7, -17.3)		
	1 ヶ月時		
	高用量 [†]	550	118.5 (49.6)
	承認用量	317	118.6 (48.4)
	プラセボ	542	115.8 (47.2)
	-48.3 (-51.8, -44.7)		
	-46.1 (-50.7, -41.4)		
	-20.6 (-24.2, -17.1)		
3 ヶ月時			
高用量 [†]	511	117.8 (48.4)	
承認用量	299	119.0 (49.2)	
プラセボ	503	116.8 (47.8)	
-50.9 (-54.6, -47.2)			
-48.0 (-52.9, -43.2)			
-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</p> <p>* 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。</p> <p>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)</p> <p>† 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>			
	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

有効性	<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>LPS (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)
	<p>ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI) *</p>		
	第 1 日夜		
	高用量†	580	64.7 (44.6)
	承認用量	337	67.3 (48.5)
	プラセボ	574	67.4 (43.7)
	-32.5 (-35.4, -29.6)		
	-28.0 (-31.8, -24.2)		
	-16.8 (-19.7, -13.8)		
	1 ヶ月時		
	高用量†	555	64.2 (43.3)
	承認用量	318	67.1 (47.0)
	プラセボ	543	67.6 (43.7)
-35.5 (-38.2, -32.8)			
-33.2 (-36.7, -29.6)			
-24.1 (-26.8, -21.3)			
3 ヶ月時			
高用量†	516	64.4 (44.1)	
承認用量	299	65.7 (45.6)	
プラセボ	506	68.0 (44.0)	
-34.0 (-36.9, -31.1)			
-32.2 (-36.0, -28.4)			
-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
<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>			
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>		

2) 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	<p>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。</p>																																																				
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 data-bbox="395 1507 432 1608" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">有効性</div> <div style="text-align: center;"> <p>ベースライン 本剤 320.4 プラセボ 329.9</p> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <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> <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>ベースライン 本剤 65.9 プラセボ 65.0</p> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <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> <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>	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	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
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																																									
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"> <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>		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)
	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	<p><u>特に注目すべき有害事象</u></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。 																	

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

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><u>主要目的</u></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"> 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。 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。

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。

V. 治療に関する項目

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		
						(-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		
						(-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		
						(-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		
						(-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 (4) 検証的試験 ②第Ⅲ相有効性検証試験 (028 試験)、③第Ⅲ相有効性検証試験 (029 試験)」

「V. 治療に関する項目 2) 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

(5) 患者・病態別試験

① 高齢者における有効性（外国人データ）

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

V. 治療に関する項目

②高齢者における安全性（外国人データ）

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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

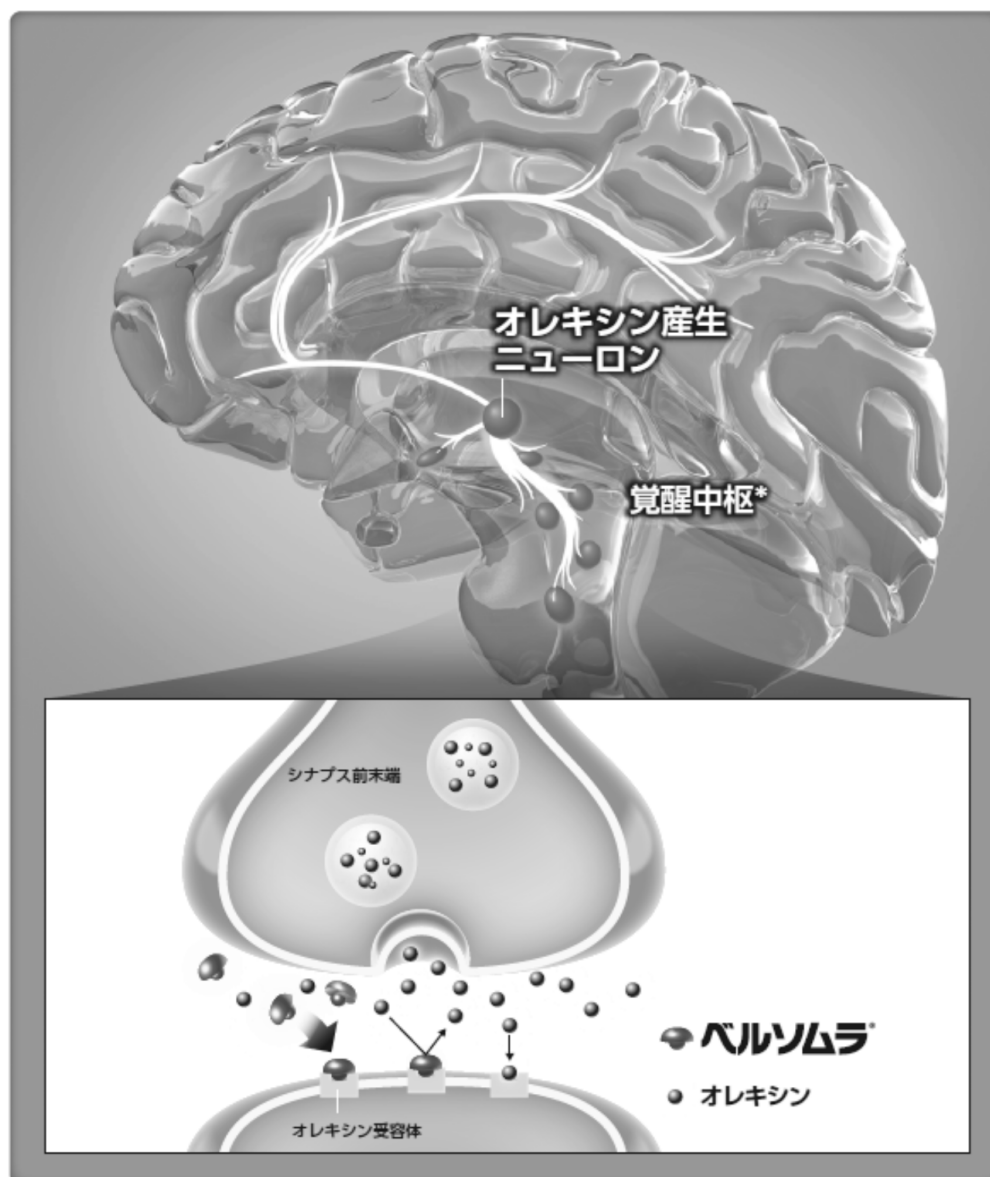
2. 薬理作用

(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⁾

一方で、スボレキサントは γ -アミノ酪酸（GABA）、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、メラトニン、ヒスタミン、アセチルコリン及びオピオイド受容体に対する親和性は示さなかった（ $K_i > 10\mu\text{M}$ ）。



(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 (Ki 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 Ki 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 IC₅₀ 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 IC₅₀ 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⁾

Ki (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

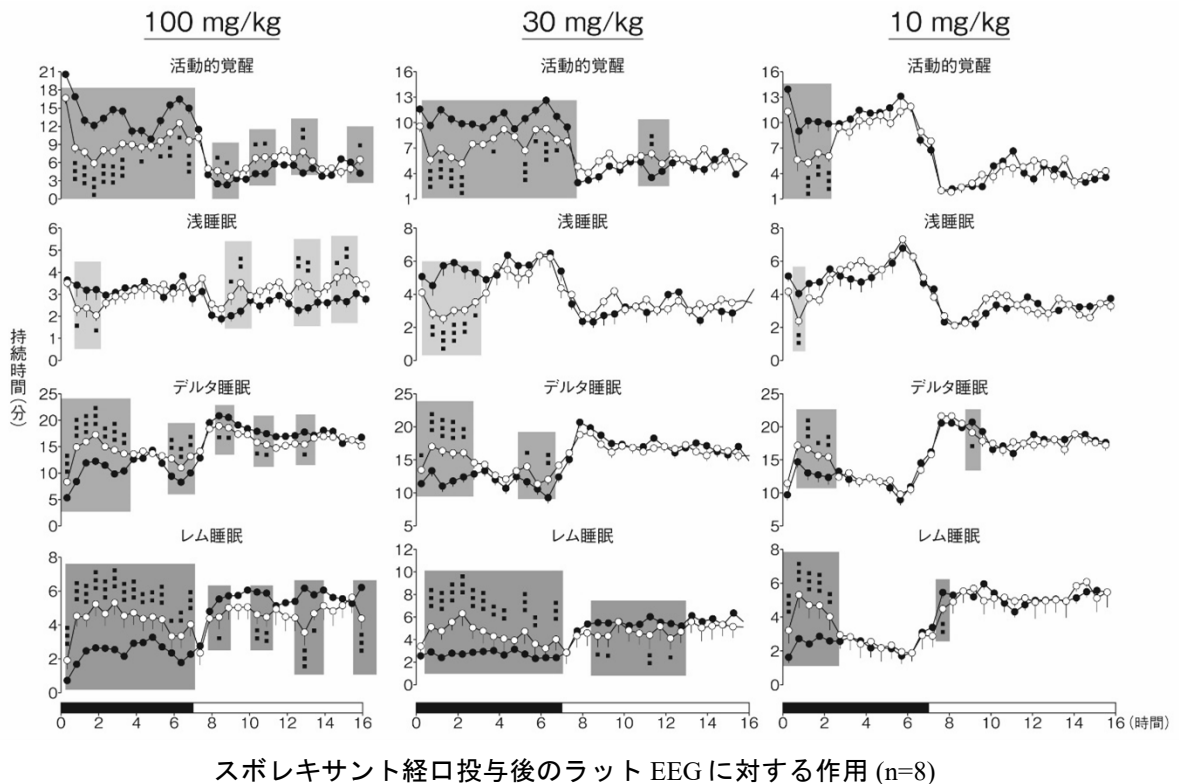


図 30 分の解析間隔での活動的覚醒、浅睡眠、デルタ睡眠及びレム睡眠の持続時間を、媒体投与群 (●)、スボレキサント投与群 (○) で示す。X 軸の黒線は消灯時間を示す。1 日 1 回、7 日間連続投与したときの 4 段階の睡眠/覚醒ステージの持続時間の平均±SEM 示し、また有意差がみられた時点を灰色で示した (* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、student's t-test)。

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。

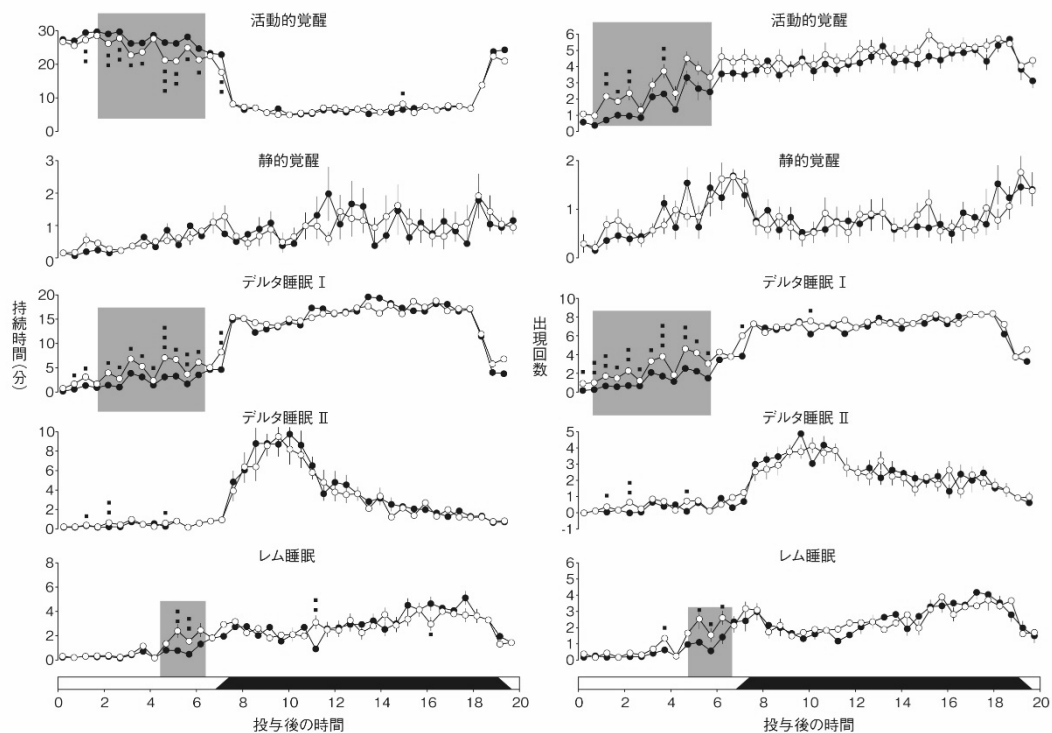


図 1 スボレキサント 10 mg/kg/day を経口投与したときのサル EEG に対する作用 (n=6)

VI. 薬効薬理に関する項目

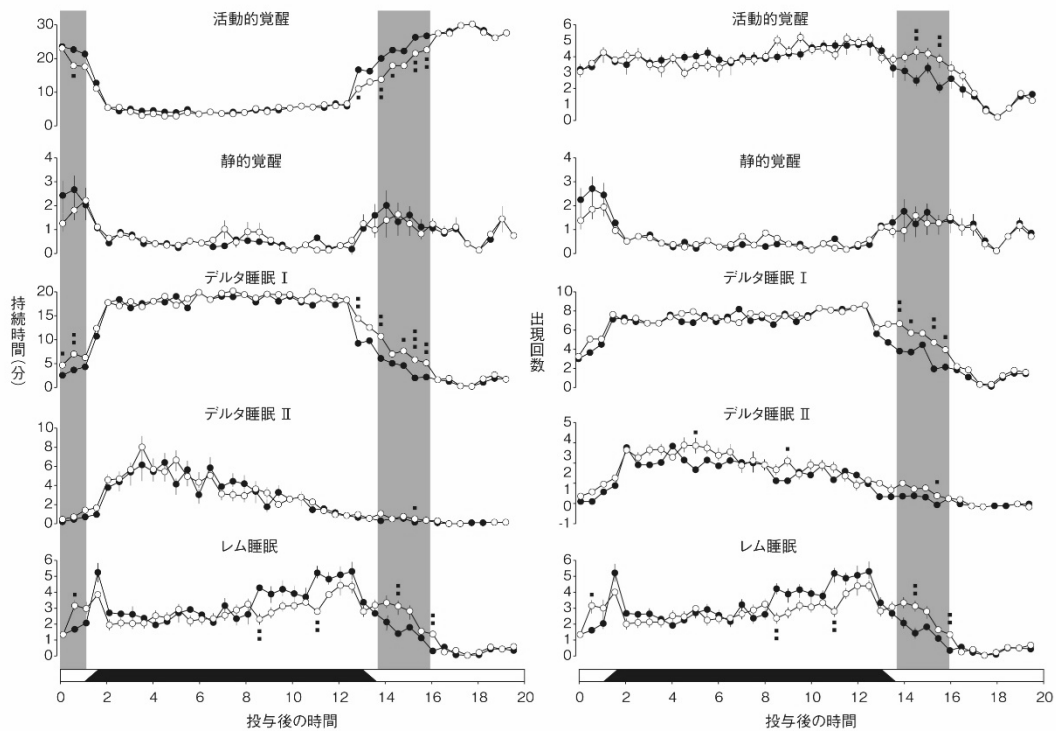


図2 スポレキサント 30 mg/kg/day を経口投与したときのサル EEG に対する作用 (n=6)

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灰色で示した(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, 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(PSG)により検討した。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)。^{9) 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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40 mg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40 mg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）

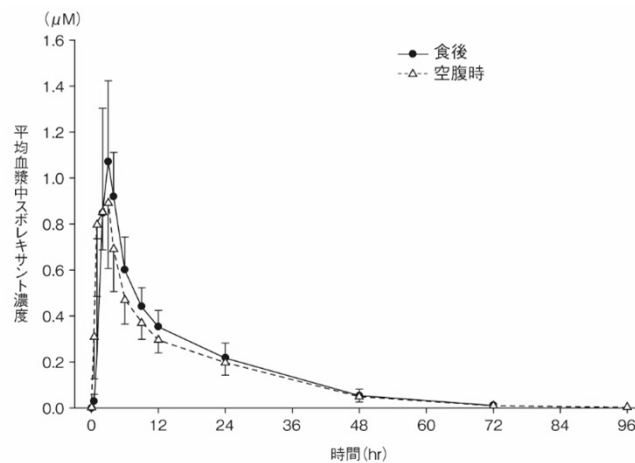


図 日本人健康成人に本剤40 mgを空腹時又は食後に単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（平均±標準偏差、n=12）（「VII. 1. (4) 1 食事の影響」の項参照）

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、スボ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）⁷⁾

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) 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）⁴⁰⁾

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源性ガイドラインの基準（80~125 %）の範囲内であった。

VII. 薬物動態に関する項目

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} ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	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-∞} ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	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 (%) = $100 \times \sqrt{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB})} / 2$

[‡] CV (%) = $100 \times \sqrt{\exp(s^2) - 1}$ 。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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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⁴¹⁾：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。
(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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. 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⁴²⁾

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、精神運動機能の相加的な低下がみられた。（「VIII. 7. 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⁴³⁾

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。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII. 7. 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）。⁴⁴⁾

② ジルチアゼム⁴⁵⁾

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。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 7. 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）。⁴⁴⁾

VII. 薬物動態に関する項目

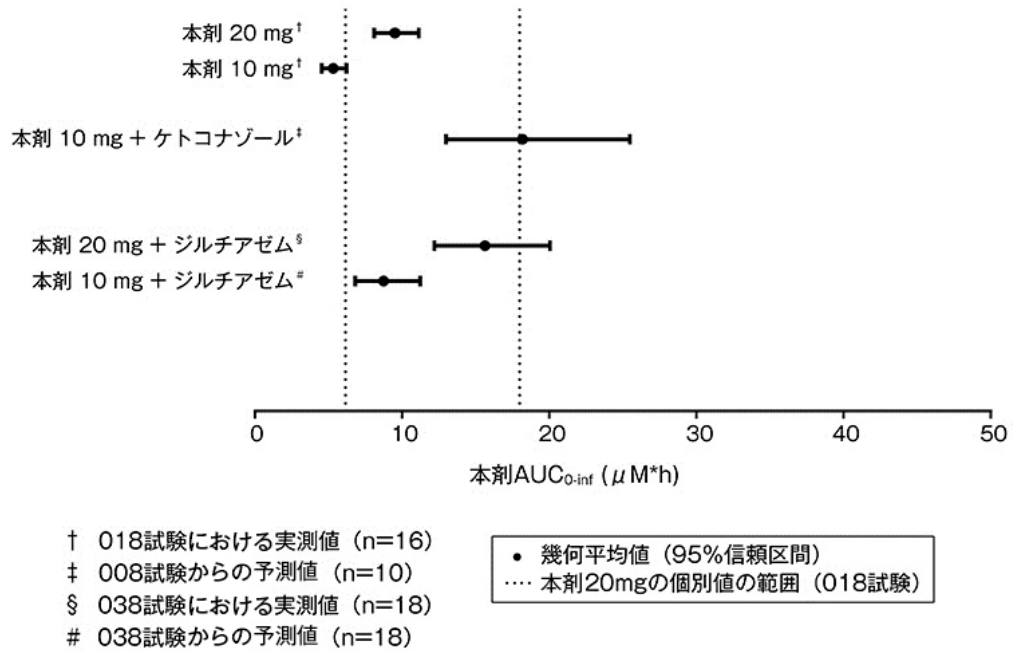


図1 非高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 20 mg を単回投与した際のスポレキサントの AUC の実測値又は予測値

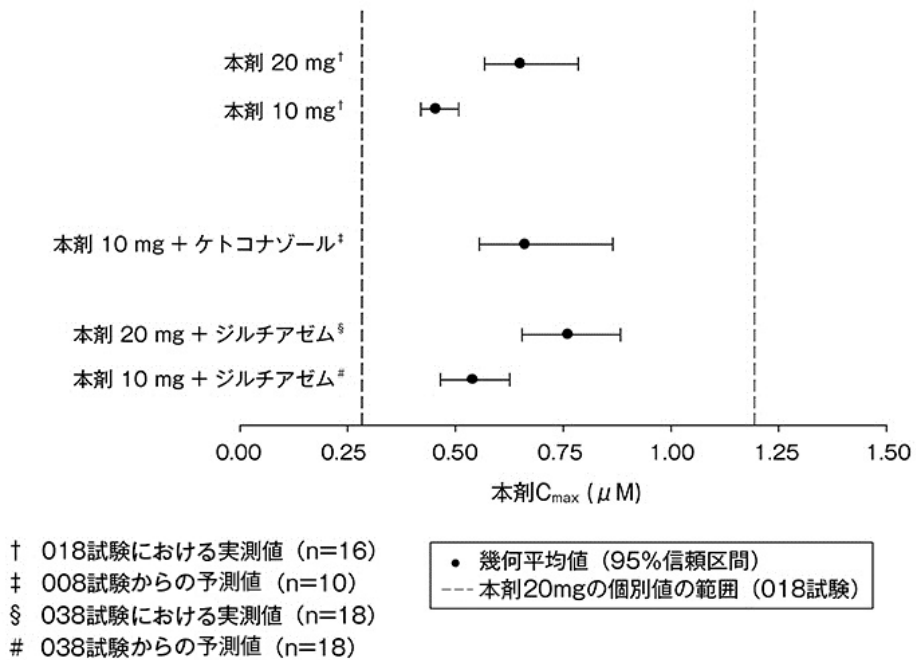


図2 非高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 20 mg を単回投与した際のスポレキサントの C_{max} の実測値又は予測値

VII. 薬物動態に関する項目

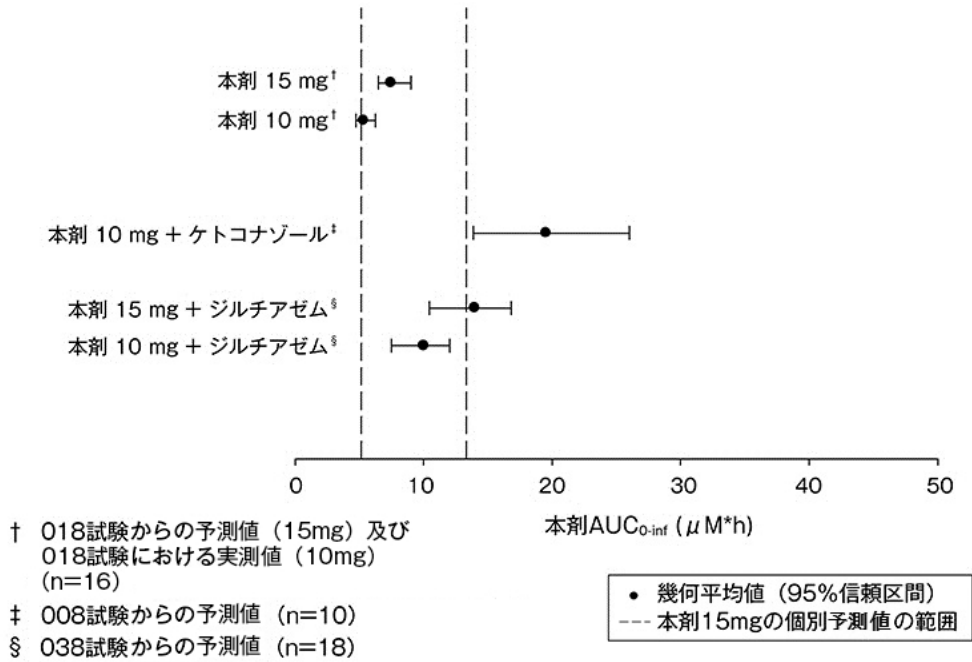


図3 高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 15 mg を単回投与した際のスポレキサントの AUC の予測値

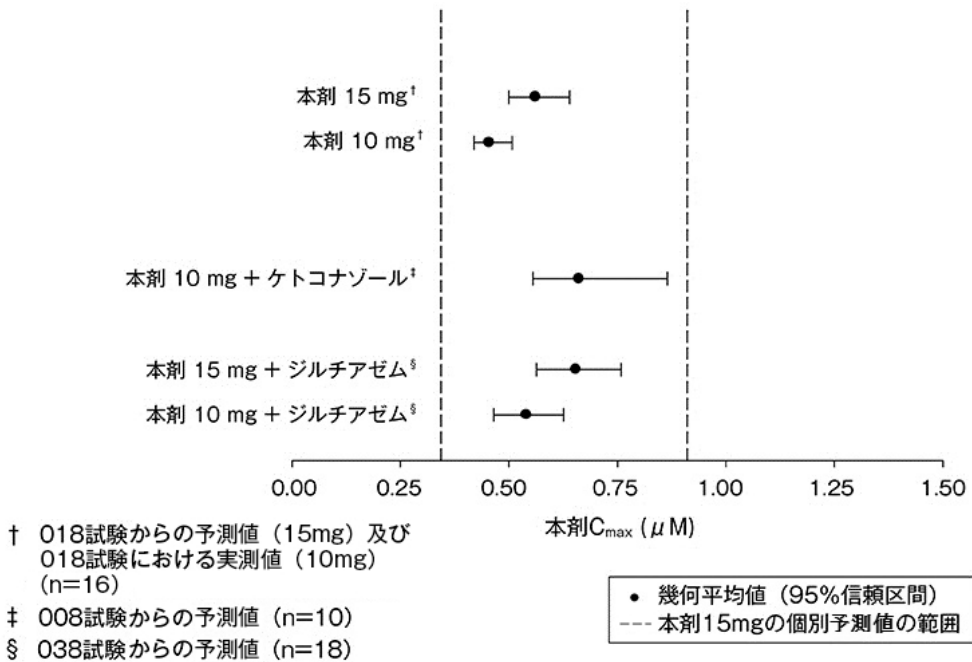


図4 高齢者にケトコナゾール又はジルチアゼムと併用もしくは非併用で本剤 10 mg 又は 15 mg を単回投与した際のスポレキサントの C_{max} の予測値

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 [§] (μM・h)	C _{max} [§] (μM)	AUC (μM・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⁴⁵⁾

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。（「VIII. 7. 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

① *in vitro* 代謝試験^{46) 47)}

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 ジゴキシシン（P 糖蛋白基質）⁴⁸⁾

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 日目にジゴキシシン（0.5 mg 単回）を併用した際、ジゴキシシンの 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シン濃度は最初の 6 時間以内に増加した。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

③ ミダゾラム⁴⁹⁾

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。

VII. 薬物動態に関する項目

④パロキセチン⁵⁰⁾

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。

⑤ワルファリン⁵¹⁾

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 $AUC_{0-\infty}$ に影響を認めなかった。

⑥経口避妊薬⁵²⁾

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/ノルゲスチメート製剤）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（ノルゲスチメートの活性代謝物）の $AUC_{0-\infty}$ 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. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法⁵³⁾

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⁵³⁾

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) 消失速度定数⁵³⁾

該当資料なし

(4) クリアランス⁴⁸⁾

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。

(5) 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。

(6) その他

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。⁷⁾

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-∞} [†] (μM・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} [†] (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} [‡] (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} [§] (hr)	8.7 (1.9)	9.0 (2.0)	9.3 (1.1)	10.9 (4.7)	13.2 (5.1)

† 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

‡ 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）

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 0.165、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。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因⁵⁴⁾

1) 年齢（外国人データ）

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（外国人データ）

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

VII. 薬物動態に関する項目

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。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ⁵⁵⁾

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パーセントイル：55～69%）であると推定された。

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。

5. 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[¹⁴C]スボレキサントを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。⁵⁶⁾

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。⁵⁷⁾

(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

VII. 薬物動態に関する項目

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、スポレキサント及び M9 の両方が胎盤を通過することが示唆された。⁵⁸⁾

(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、スポレキサント及び M9 の胎盤通過についても検討した。スポレキサントを 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 時点におけるスポレキサント及び 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、スポレキサント及び M9 の両方が胎盤を通過することが示唆された。⁵⁸⁾

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

妊娠ラットにスポレキサントを 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ポレキサント及び 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ポレキサント濃度は、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、スポレキサント及び M9 がラットの乳汁中に移行することが明らかとなった。⁵⁹⁾

(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。⁶⁰⁾

(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

VII. 薬物動態に関する項目

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] スボ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。⁵⁶⁾

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
骨髄	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
睪臓	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
脊髄	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)

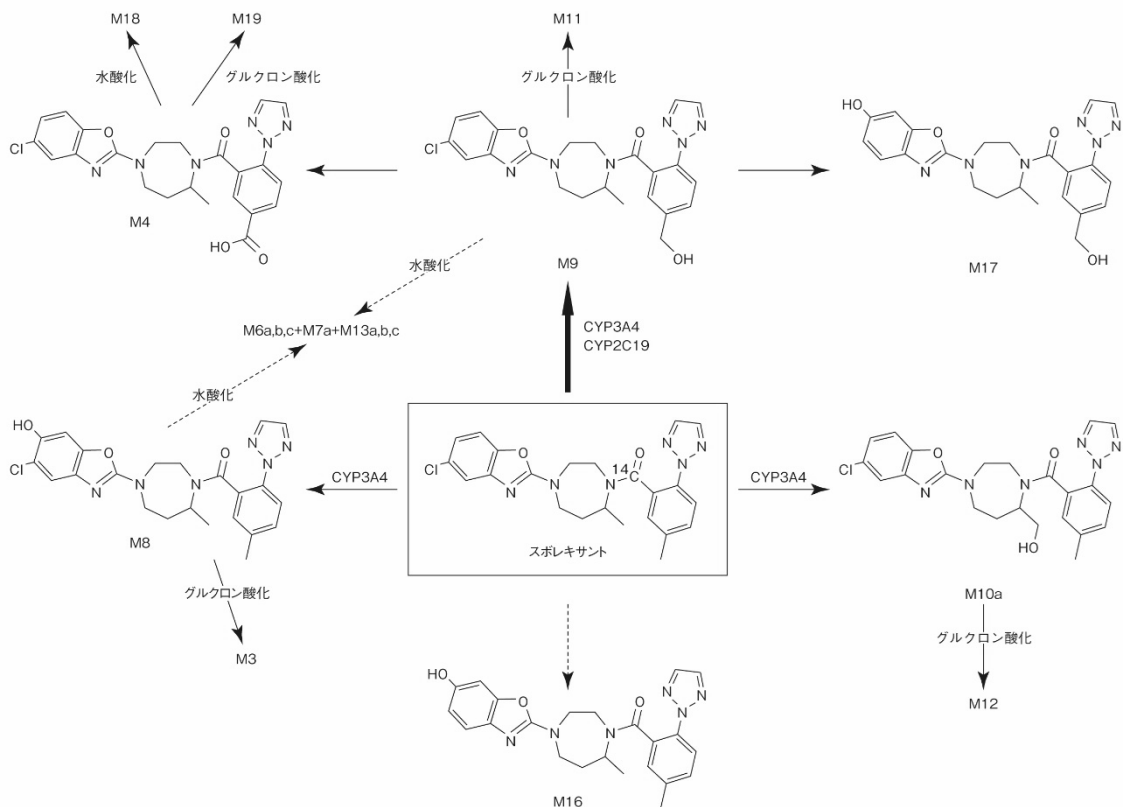
(6) 血漿蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白結合率は 99.5 %であった。⁶¹⁾ スボレキサントは、ヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖蛋白質のいずれにも結合した。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性被験者 6 例に¹⁴Cスボレキサント 50 mg (200 μ Ci) 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。⁶²⁾ スボレキサントの水酸化代謝物は脳内で薬理作用を示さないと考えられる。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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*)。⁶³⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(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)

ラットにスポレキサント 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と同様であったことから、ラットにてスポ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。⁶⁴⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

スポレキサントの主要代謝物である M9 の OX1R 及び OX2R に対する Ki 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 IC₅₀ 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⁾

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

スポ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 [¹⁴C] スポレキサントの約 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。スポ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ポレキサント (未変化体) は投与量の 1 %未満であった。(外国人データ)⁶¹⁾

(2) 排泄率

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項を参照すること。

(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)⁶⁵⁾

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験においてスポレキサント及び 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。⁶⁶⁾

表 スポレキサント及び 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)	
			スポレキサント	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ポレキサント又は M9 濃度
NS 試験せず

9. 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。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者（外国人データ）⁶⁷⁾

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ポレキサントの C_{max} 及び AUC は、健康成人と比較して 15 % 及び 22 % 高かった。

2) 肝機能障害患者（外国人データ）⁶⁸⁾

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。（「VIII. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照）

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、ボノプラザン・アモキシシリン・クラリスロマイシン、ラベプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン、リトナビル、リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビルを投与中の患者 [10.1、16.7.2 参照]

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 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。

2.2 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⁴³⁾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注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。 [17.3.1 参照]

8.2 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)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 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」の項参照）

8.2 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考：電子添文（抜粋）>

17.3.1 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。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」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 で翌朝の身体のふらつきの増加がみられた。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ふらつきの増加及び精神運動機能の低下がみられた。

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 重度の呼吸機能障害を有する患者

重度の呼吸機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[17.3.1 参照]

9.1.3 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）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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 OSA 患者¹⁴⁾ 及び軽度から中等度の COPD 患者¹³⁾ 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」の項参照）
- 9.1.3 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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：電子添文（抜粋）>

17.3.1 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¹³⁾¹⁴⁾。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[16.6.3 参照]

（解説）

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. 10. 2）肝機能障害患者」の項参照）

<参考：電子添文（抜粋）>

16.6.3 肝機能障害（外国人データ）

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ボレキサントの 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

（解説）

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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）

本剤のラット乳汁移行性試験⁵⁹⁾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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。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。[16.6.1 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：電子添文（抜粋）>

16.6.1 年齢（外国人データ）

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、 $10.64 \mu M \cdot hr$ 、 $1.080 \mu M$ 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、 $17.88 \mu M \cdot hr$ 、 $1.336 \mu M$ 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 $0.362 \mu M$ 及び $0.321 \mu M$ で同程度であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

10. 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。 [16.4 参照]

（解説）

In vitro 代謝試験^{46) 47)}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⁴⁸⁾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

10.1 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
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 ボノプラザン・アモキシシリン・クラリスロマイシン： ボノサップ ラベプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン： ラベキュア リトナビル： ノービア ニルマトレルビル・リトナビル： パキロビッド エンシトレルビル： ゴコーバ [2.2、16.7.2 参照]	本剤の作用を著しく増強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。

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」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

10.2 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） [16.7.1 参照]	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。
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。	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 を中等度に阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等） [7.4、16.7.2 参照]	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10mg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。	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。
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） [16.7.2 参照]	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。
ジゴキシン [16.7.3 参照]	ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。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）⁴²⁾

外国人健康成人30例に本剤（40mg単回）とアルコール（0.70g/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⁵⁰⁾

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 を中等度に阻害する薬剤

「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を確認すること。

(4) CYP3A を強く誘導する薬剤⁴⁵⁾

外国人健康成人を対象とした本剤（40mg単回）とリファンピシン（600mg1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 48)

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、スポ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 49)

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 μ M）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 51)

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 52)

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害			動悸
胃腸障害			悪心、嘔吐
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)} 、夢遊症 ^{注)} 、傾眠時幻覚 ^{注)} 、不安、激越
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症

注) 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がろうとするが、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発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、寢言、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

◆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。
 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	高用量 [†]	承認用量	高用量 [†]	高用量 [†]
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	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)	
口唇乾燥					1 (0.2)
悪心	2 (0.8)	5 (1.3)	4 (1.7)	5 (1.3)	8 (1.5)

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 (%)
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)
不眠症		2 (0.5)		2 (0.5)	3 (0.6)
リビドー減退		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 (%)
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)
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)		

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)			
腎クリアチニン・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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

- 13.1 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⁵⁾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¹⁰⁾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¹³⁾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。
- 13.2 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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

（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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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 ヶ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。

15.2.2 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、スポ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 ヶ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、スポ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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁷¹⁾

1) 中枢神経系に対する作用

マウスにスポレキサント (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。

雌ラットにスポレキサント (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、雄ラットにスポレキサント (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。

雌ラットにスポレキサント (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 に対するスポ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、スポレキサント投与 3 時間後に認知能テストを実施した結果、スポレキサントの影響は認められなかった。

* TPGS スポレキサントを 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

2) 心血管系に対する作用

スポレキサント (0.3~10 μ M) の hERG 電流に及ぼす影響を検討した結果、IC₅₀ 値は 2.6 μ M であった。

無麻酔イヌにスポレキサント (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) にスポ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ポレキサント (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、スポ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

無麻酔ラットにスポレキサント (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) にスポレキサントの影響は認められなかった。

区. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

1) 食餌誘発性肥満モデルにおけるスポ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、スポ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。⁷²⁾

2) 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ポレキサントの作用について検討した。スポ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 µM 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、IC₅₀=3.9 µM)、ドパミントランスポーター (ヒト、IC₅₀=3.8 µM)、モノアミントランスポーター (ウサギ、IC₅₀=4.2 µM)、Na チャネル (ラット、IC₅₀=7 µM) 及び hERG チャネル (ラット、IC₅₀=5.5 µM) のみであった。⁷³⁾

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

スポ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 カ月間毒性試験では 1,200 mg/kg/日群の雌雄で膵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ヵ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ヵ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ヵ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ヵ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ヵ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ヵ月後では50及び125 mg/kg/日群で、試験9ヵ月後では10、50及び125 mg/kg/日群でみられた。また、試験6ヵ月後では125 mg/kg/日群の雄1例、試験9ヵ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) 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。

(4) 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ヵ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性の萎縮（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性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的な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⁾

(5) 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

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

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。

(6) 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、スボ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、スボ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。

雌ラットにスボレキサント 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、スボ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。

(7) その他の特殊毒性

1) 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ボ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、スボ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。

2) 光毒性試験⁷⁹⁾

有色ラットにスボレキサント (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。

3) 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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

6. 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

7. 国際誕生年月日

2014年8月13日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベルソムラ [®] 錠 10 mg	2016年9月13日	22800AMX00671000	2016年11月18日	2016年12月15日
ベルソムラ [®] 錠 15 mg	2014年9月26日	22600AMX01302000	2014年11月25日	2014年11月26日
ベルソムラ [®] 錠 20 mg	2014年9月26日	22600AMX01303000	2014年11月25日	2014年11月26日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2023年9月6日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

不眠症 8年：2014年9月26日～2022年9月25日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベルソムラ [®] 錠 10 mg	1190023F3027	1190023F3027	125174601	622517401
ベルソムラ [®] 錠 15 mg	1190023F1024	1190023F1024	123742901	622374201
ベルソムラ [®] 錠 20 mg	1190023F2020	1190023F2020	123743601	622374301

14. 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(PMID : 9491897)
- 2) de Lecea L et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(1):322-327(PMID : 9419374)
- 3) Gotter AL et al. *Pharmacol Rev* 2012;64(3):389-420(PMID : 22759794)
- 4) 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)
- 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を評価する単回投与延長試験)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Sun H et al. *Sleep* 2013;36(2):259-67(PMID : 23372274)
- 10) MSD社内資料 (TQT試験)
- 11) Vermeeren A et al. *Sleep* 2015;38(11):1803-1813(PMID : 26039969)
- 12) Vermeeren A et al. *Psychopharmacology(Berl)* 2016 Sep;233(18):3341-3351(PMID : 27424295)
- 13) Sun H et al. *Respir Med* 2015;109(3):416-426(PMID : 25661282)
- 14) Sun H et al. *J Clin Sleep Med* 2016;12(1):9-17(PMID : 26194728)
- 15) Uemura N et al. *J Clin Pharmacol* 2015;55(10):1093-1100(PMID : 25903940)
- 16) 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)
- 17) MSD社内資料 (精神運動機能へのスボレキサントの影響)
- 18) 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)
- 19) Herring WJ et al. *Neurology* 2012;79(23):2265-2274(PMID : 23197752)
- 20) Herring WJ et al. *Biol Psychiatry* 2016;79(2):136-148(PMID : 25526970)
- 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(PMID : 24680372)
- 23) Schoedel KA et al. *J Clin Psychopharmacol* 2016 Aug;36(4):314-323(PMID : 27253658)
- 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(PMID : 21473737)
- 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 (相対的バイオアベイラビリティ試験)

X I. 文献

- 41) 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)
- 42) Sun H et al. *J Psychopharmacol* 2015;29(11):1159-1169(PMID : 26464455)
- 43) MSD社内資料 (ケトコナゾールとの薬物相互作用試験)
- 44) MSD社内資料 (臨床薬理に関する概括評価)
- 45) 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)
- 46) MSD社内資料 (*in vitro*でのヒトトランスポーター試験)
- 47) MSD社内資料 (*in vitro*でのチトクロムP450の阻害及び誘導試験)
- 48) MSD社内資料 (ジゴキシンの薬物相互作用試験)
- 49) MSD社内資料 (ミダゾラムとの薬物相互作用試験)
- 50) MSD社内資料 (パロキセチンとの薬物相互作用試験)
- 51) MSD社内資料 (ワルファリンとの薬物相互作用試験)
- 52) MSD社内資料 (経口避妊薬との薬物相互作用試験)
- 53) 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))
- 54) 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}))
- 55) 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)
- 56) MSD社内資料 (ラットにおける組織分布)
- 57) 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)
- 58) MSD社内資料 (ラット及びウサギにおける胎盤通過)
- 59) MSD社内資料 (ラット乳汁移行)
- 60) Cox CD et al. *J Med Chem* 2010;53:5320-5332(PMID : 20565075)
- 61) MSD社内資料 (ADME概要)
- 62) MSD社内資料 (ヒトにおける*in vivo*代謝)
- 63) MSD社内資料 (代謝)
- 64) MSD社内資料 (吸収)
- 65) 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)
- 66) MSD社内資料 (ヒトP-gp、BCRP、OATP1B1及びOCT2の阻害)
- 67) MSD社内資料 (腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験)
- 68) MSD社内資料 (肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験)
- 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 (安全性薬理試験)
- 72) MSD社内資料 (食餌誘発性肥満モデルにおけるスポレキサントの摂取量及び体重に対する作用)
- 73) 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)
- 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

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

不眠症

6. 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。

外国における発売状況 (2023年9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 may be taken with or without food. 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. Higher doses (30 mg and 40 mg) were found to have similar efficacy to lower doses (15 mg and 20 mg) but significantly more adverse effects were reported at the higher doses. BELSOMRA is not recommended for patients taking concomitant strong or moderate CYP3A inhibitors as the exposure to suvorexant is increased.

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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 Pregnancy

Risk 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.

X II. 参考資料

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 \geq 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 Lactation

Risk 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.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2023年3月時点)	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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

「IV. 12. その他」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

<https://www.msconnect.jp/products/belsomra/>

<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

