

日本標準商品分類番号

87119

## 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

オレキシン受容体拮抗薬

不眠症治療薬

ボルノレキサント水和物製剤

**ボルズイ<sup>®</sup>錠 2.5mg****ボルズイ<sup>®</sup>錠 5mg****ボルズイ<sup>®</sup>錠 10mg****VorZZZ<sup>®</sup> tablets 2.5mg/tablets 5mg/tablets 10mg**

剤形	素錠
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2.5mg：1錠中ボルノレキサントとして2.5 mg含有 錠5mg：1錠中ボルノレキサントとして5 mg含有 錠10mg：1錠中ボルノレキサントとして10 mg含有
一般名	和名：ボルノレキサント水和物（JAN） 洋名：Vornorexant Hydrate（JAN）、vornorexant（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年 8月25日 薬価基準収載年月日：2025年10月22日 販売開始年月日：2025年11月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ（大正メディカルナビ） <a href="https://medical.taisho.co.jp/medical/">https://medical.taisho.co.jp/medical/</a>

本IFは2025年11月改訂（第2版）の電子化された添付文書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（<https://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て、「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「X II. 参考資料」、「X III. 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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
1. 開発の経緯.....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	1	9. 溶出性.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	10. 容器・包装.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	(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.....	7
(1) 承認条件.....	2	(2) 包装.....	8
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	(3) 予備容量.....	8
6. RMPの概要.....	2	(4) 容器の材質.....	8
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. 別途提供される資材類.....	8
1. 販売名.....	3	12. その他.....	8
(1) 和名.....	3	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
(2) 洋名.....	3	1. 効能又は効果.....	9
(3) 名称の由来.....	3	2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
2. 一般名.....	3	3. 用法及び用量.....	9
(1) 和名（命名法）.....	3	(1) 用法及び用量の解説.....	9
(2) 洋名（命名法）.....	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	9
(3) ステム（stem）.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
3. 構造式又は示性式.....	3	5. 臨床成績.....	11
4. 分子式及び分子量.....	3	(1) 臨床データパッケージ.....	11
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	(2) 臨床薬理試験.....	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	(3) 用量反応探索試験.....	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	(4) 検証的試験.....	25
1. 物理化学的性質.....	4	(5) 患者・病態別試験.....	41
(1) 外観・性状.....	4	(6) 治療的使用.....	41
(2) 溶解性.....	4	(7) その他.....	41
(3) 吸湿性.....	4	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>42</b>
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	42
(5) 酸塩基解離定数.....	4	2. 薬理作用.....	42
(6) 分配係数.....	4	(1) 作用部位・作用機序.....	42
(7) その他の主な示性値.....	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	(3) 作用発現時間・持続時間.....	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>46</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	1. 血中濃度の推移.....	46
1. 剤形.....	6	(1) 治療上有効な血中濃度.....	46
(1) 剤形の区別.....	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	46
(2) 製剤の外観及び性状.....	6	(3) 中毒域.....	48
(3) 識別コード.....	6	(4) 食事・併用薬の影響.....	49
(4) 製剤の物性.....	6	2. 薬物速度論的パラメータ.....	51
(5) その他.....	6	(1) 解析方法.....	51
2. 製剤の組成.....	6	(2) 吸収速度定数.....	51
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6	(3) 消失速度定数.....	51
(2) 電解質等の濃度.....	6	(4) クリアランス.....	51
(3) 熱量.....	7	(5) 分布容積.....	51
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	(6) その他.....	51
4. 力価.....	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7		

# 目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	52	<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>73</b>
(1) 解析方法 .....	52	1. 薬理試験 .....	73
(2) パラメータ変動要因 .....	52	(1) 薬効薬理試験 .....	73
4. 吸収 .....	52	(2) 安全性薬理試験 .....	73
5. 分布 .....	53	(3) その他の薬理試験 .....	73
(1) 血液－脳関門通過性 .....	53	2. 毒性試験 .....	75
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	53	(1) 単回投与毒性試験 .....	75
(3) 乳汁への移行性 .....	53	(2) 反復投与毒性試験 .....	75
(4) 髄液への移行性 .....	53	(3) 遺伝毒性試験 .....	75
(5) その他の組織への移行性 .....	54	(4) がん原性試験 .....	75
(6) 血漿蛋白結合率 .....	55	(5) 生殖発生毒性試験 .....	76
6. 代謝 .....	56	(6) 局所刺激性試験 .....	76
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	56	(7) その他の特殊毒性 .....	76
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率 .....	57	<b>Ⅹ. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>77</b>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	57	1. 規制区分 .....	77
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率 .....	57	2. 有効期間 .....	77
7. 排泄 .....	58	3. 包装状態での貯法 .....	77
8. トランスポーターに関する情報 .....	58	4. 取扱い上の注意 .....	77
9. 透析等による除去率 .....	58	5. 患者向け資材 .....	77
10. 特定の背景を有する患者 .....	58	6. 同一成分・同効薬 .....	77
11. その他 .....	60	7. 国際誕生年月日 .....	77
<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 61</b>		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 .....	77
1. 警告内容とその理由 .....	61	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 .....	77
2. 禁忌内容とその理由 .....	61	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	77
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	61	11. 再審査期間 .....	77
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	61	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	77
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	61	13. 各種コード .....	78
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	62	14. 保険給付上の注意 .....	78
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	62	<b>ⅩⅠ. 文献 .....</b>	<b>79</b>
(2) 腎機能障害患者 .....	62	1. 引用文献 .....	79
(3) 肝機能障害患者 .....	62	2. その他の参考文献 .....	80
(4) 生殖能を有する者 .....	62	<b>ⅩⅡ. 参考資料 .....</b>	<b>81</b>
(5) 妊婦 .....	63	1. 主な外国での発売状況 .....	81
(6) 授乳婦 .....	63	2. 海外における臨床支援情報 .....	81
(7) 小児等 .....	63	<b>ⅩⅢ. 備考 .....</b>	<b>82</b>
(8) 高齢者 .....	63	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 .....	82
7. 相互作用 .....	63	(1) 粉碎 .....	82
(1) 併用禁忌とその理由 .....	64	(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性 .....	85
(2) 併用注意とその理由 .....	64	2. その他の関連資料 .....	85
8. 副作用 .....	65		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	65		
(2) その他の副作用 .....	65		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	72		
10. 過量投与 .....	72		
11. 適用上の注意 .....	72		
12. その他の注意 .....	72		
(1) 臨床使用に基づく情報 .....	72		
(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	72		

# 略語集

略語	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AHI	apnea hypopnea index	無呼吸低呼吸指数
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>(unbound)</sub>	AUC <sub>0-∞</sub> adjusted by unbound fraction	非結合型AUC <sub>0-∞</sub>
AUC <sub>0-2h</sub>	AUC from time 0 to 2 hours	投与2時間後までのAUC
AUC <sub>0-24h</sub>	AUC from time 0 to 24 hours	投与24時間後までのAUC
AUC <sub>0-∞</sub>	AUC extrapolated to infinity	無限大 (∞) 時間までのAUC
AUC <sub>0-last</sub>	AUC from time 0 to time of the last quantifiable concentration	定量可能な最終時点までのAUC
AUC <sub>ss</sub>	AUC at steady state	定常状態におけるAUC
BA	bioavailability	生物学的利用率、バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数 [体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup> ]
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	ベンゾジアゼピン退薬症候質問票
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>(unbound)/F</sub>	CL/F adjusted by unbound fraction	非結合型CL/F
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度/最高血中濃度
C <sub>max (unbound)</sub>	C <sub>max</sub> adjusted by unbound fraction	非結合型C <sub>max</sub>
C <sub>max,ss</sub>	C <sub>max</sub> at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神障害の診断・統計マニュアル
DSST	Digit Symbol Substitution Test	数字符号置換検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FSS	Fatigue Severity Scale	疲労重症度スケール
f <sub>u</sub>	plasma unbound fraction	血漿非結合型分率
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ISI	Insomnia Severity Index	不眠重症度質問票
K <sub>a</sub>	absorption rate constant	吸収速度定数
K <sub>b</sub>	the equilibrium dissociation constant of a ligand determined by means of a functional assay	機能性試験から算出した平衡解離定数
K <sub>i</sub>	the equilibrium dissociation constant of a ligand determined in inhibition studies	結合阻害定数
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LPS	latency to persistent sleep	客観的持続睡眠潜時
LSEQ	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire	リーズ睡眠評価アンケート
MATE	multidrug and toxic compounds extrusion	—
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定による混合効果モデル
NAW	number of awakenings	客観的中途覚醒回数
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OX <sub>1</sub>	orexin type 1	オレキシン1型
OX <sub>2</sub>	orexin type 2	オレキシン2型
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PSG	polysomnography	終夜睡眠ポリグラフ検査
PVT	psychomotor vigilance task	—
QT	QT interval	QT間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正したQT間隔

## 略語集

略語	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction method	Fridericia補正法で補正したQT間隔
RL	REM latency	レム睡眠潜時
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SDLP	standard deviation of lateral position	道路のセンターラインから車体右端までの距離の標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale	シーハン障害尺度
SE	sleep efficiency	客観的睡眠効率
sNAW	subjective number of awakenings	主観的中途覚醒回数
SpO <sub>2</sub>	saturation of percutaneous oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
sSE	subjective sleep efficiency	主観的睡眠効率
sSL	subjective sleep latency	主観的睡眠潜時
sTST	subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	subjective wake time after sleep onset	主観的中途覚醒時間
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	消失半減期
Tg rash2	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	—
t <sub>max</sub>	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TST	total sleep time	客観的総睡眠時間
UN	Unstructured	無構造
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V <sub>z</sub> /F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	終末相に基づく見かけの分布容積
WASO	wake time after sleep onset	客観的中途覚醒時間

# 主な評価項目の一覧

入眠効果	主観的評価 (睡眠日誌、 睡眠の質問票)	主観的睡眠潜時 (sSL)	就床(夜眠ろうとして寝床についたとき)から入眠までにかかった時間(分)
	客観的評価 [終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)]	客観的持続睡眠潜時(LPS)	消灯から最初の20エポック <sup>a)</sup> 以上連続した非覚醒状態の開始までの時間(分)
睡眠維持効果	主観的評価 (睡眠日誌、 睡眠の質問票)	主観的睡眠効率 (sSE)	就床時間における総睡眠時間の割合 (%) = $sTST/就床時間 \times 100$
		主観的中途覚醒時間 (sWASO)	入眠から起床時刻(翌朝、寝床から出た時刻)までに目覚めた時間の合計(分)
		主観的総睡眠時間 (sTST)	就床時間[就床から起床までの時間(分)]内で眠っていた時間の合計(分) = $就床時間 - sSL - sWASO$
	客観的評価 (PSG)	客観的睡眠効率 (SE)	TRT <sup>b)</sup> における総睡眠時間の割合 (%) = $TST/TRT \times 100$
		客観的中途覚醒時間 (WASO)	持続睡眠による入眠から点灯までの覚醒時間の総和(分)
		客観的総睡眠時間 (TST)	TRT <sup>b)</sup> 内のStage N1、N2、N3及びレム睡眠の合計時間(分)
日中の機能に対する影響	不眠重症度質問票 (ISI)	不眠症状に対する認識を評価する7項目の自己評価尺度 1: 入眠困難、2: 中途覚醒、3: 早朝覚醒、4: 睡眠パターンへの満足度、5: 日中の機能への影響、6: 生活の質への影響、7: 睡眠の問題に関連する苦痛や懸念の程度を評価する項目(各項目0~4点)を回答する。スコアが低いほど不眠症状が軽いことを示す。	
	シーハン障害尺度 (SDS)	機能障害を評価する自己評価尺度 仕事及び学業、社会生活、家庭生活に関連する機能障害を評価する3項目(各項目0~10のスケール)を回答する。スコアが低いほど機能障害度が低い状態を示す。	
	疲労重症度スケール (FSS)	疲労の重症度や活動・生活への影響を評価する自己評価尺度 疲労、その重症度及び特定の活動に与える影響を評価する9項目(各項目1~7点)を回答する。スコアが低いほど疲労度が低い状態を示す。	
持ち越し効果に対する影響	日本語版カロリンスカ眠気尺度 (KSS)	被験者が、投与翌日の眠気を1[非常にはっきり目覚めている]から9[とても眠い(眠気と戦っている)]の尺度で評価する。尺度が大きいほど持ち越し効果があることを示す。	
認知機能に対する影響	数数字符号置換検査 (DSST)	記号と数字の組合せ(1~9)を確認し、各記号の対となる数字のみを記載する検査の正答数を用いて認知機能への影響を評価する。正答数が少ないほど、認知機能の低下を示す。	
反跳性不眠に対する影響	単盲検プラセボ治療期の主観的睡眠潜時 (sSL)、睡眠効率 (sSE)、総睡眠時間 (sTST)、中途覚醒時間 (sWASO)	単盲検プラセボ治療期の最初の3日間の平均値を用いて反跳性不眠への影響を評価する。sSL及びsWASOはベースラインより増加している場合、sSE及びsTSTは減少している場合に反跳性不眠があることを示す。	
離脱症状に対する影響	ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (BWSQ)	20項目の質問に対し、被験者が過去2週間の状況について「なし」、「あり:中等度」、「あり:重度」の3段階で回答し、総スコアにより離脱症状(退薬症候)の発現の有無を評価する。点数が大きいほど投与中止による退薬症候の重症度が高いことを示す。	
依存性形成に対する影響	依存性調査表	被験者に10項目の質問をし、各項目に対して医師が薬物乱用及び依存の発現の有無を「非常に」、「かなり」、「少し」、「いいえ」及び「不明」の5段階で評価する。「非常に」、「かなり」及び「少し」と判定された被験者割合が高いほど依存性の可能性が高いことを示す。	
自殺念慮及び自殺企図に対する影響	コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)	問診形式で医師が自殺念慮及び自殺企図に関する複数の質問項目について聴取し、回答内容に応じて自殺関連リスクの有無と重症度を評価する。	

a) 終夜睡眠ポリグラフ検査の記録の基本単位。30秒を1エポックとして、睡眠、呼吸の状態を判定する。

b) TRT: 消灯から点灯までの時間(分)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ボルズィ（一般名：ボルノレキサント水和物）は、大正製薬株式会社が新規に創製したオキサアジナン誘導体で、オレキシン受容体（OX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体）に対してオレキシンと競合的に作用する拮抗薬である。

オレキシン神経系は正常な睡眠・覚醒パターンの維持・制御に重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。オレキシン産生ニューロンは小脳を除く中枢神経系全域に投射しており、神経ペプチドであるオレキシンを神経伝達物質として放出することで、オレキシン受容体を刺激し覚醒を維持させる<sup>1,2)</sup>。ボルノレキサントは、この刺激を遮断することで、覚醒から睡眠への移行を促すことが期待される。また、オキサアジナン環を導入することにより、オレキシン受容体阻害活性と脂溶性低減という特徴を併せ持ち、消失半減期（t<sub>1/2</sub>）が短いという薬物動態プロファイルを得ることを目指して開発された。

本剤は、国内において第I相試験（TS142-101及びTS142-102）、第II相試験（TS142-201及びTS142-203）、第III相試験（検証的試験：TS142-301、長期投与試験：TS142-302）、臨床薬理試験（9試験）が実施され、有効性及び安全性が検討された。これらの試験成績に基づき、大正製薬株式会社は、2025年8月に「不眠症」を効能又は効果として、ボルズィ錠2.5mg、5mg、10mgの製造販売承認を取得した。なお、海外では本剤の開発は行われていない。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 大正製薬株式会社が日本で開発したオレキシン受容体（OX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体）に対して作用するオレキシン受容体拮抗薬である。

（I. 1. 開発の経緯 の項参照）

- (2) 健康成人における最高血漿中濃度到達時間（t<sub>max</sub>）は0.5時間で、t<sub>1/2</sub>は2.13時間であった。

（VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 の項参照）

- (3) 不眠症患者の主観的睡眠潜時（sSL）を短縮し、睡眠効率（sSE）を改善した。

〔第III相試験（検証的試験）〕

主要評価項目（検証的解析結果）であるsSLの投与2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（点推定値<sup>a)</sup>）はボルノレキサント5mg群-10.6分、10mg群-10.1分であり、いずれの群もプラセボ群と比較して短縮し（いずれもp<0.001\*）、プラセボ群に対する優越性が検証された。

重要な副次評価項目（検証的解析結果）であるsSEの投与2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（点推定値<sup>a)</sup>）はボルノレキサント5mg群3.41%、10mg群2.94%であり、いずれの群もプラセボ群と比較して改善し（いずれもp<0.001\*）、プラセボ群に対する優越性が検証された。

a) 最小二乗平均に基づく点推定値

※投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量としたMMRM

（V. 5. (4) 検証的試験 の項参照）

- (4) 主な副作用は、傾眠、悪夢、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加、浮動性めまい、睡眠時麻痺であった。

（VIII. 8. 副作用 の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 用量調節を考慮し、通常用量である5mg錠に割線を入れるとともに、2.5mg錠も有している。

（IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状 の項参照）

- (2) 含量違いの錠剤の識別性を高める目的で、10mg錠は微黄色に着色している。

（IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状 の項参照）

- (3) 製品名・含量・薬効（不眠症治療薬）の識別性を高める目的で、PTPシートはピッチコントロールを行い、ユニバーサルデザインフォントを使用している。

- (4) 薬剤の取り違い事故防止などを目的として、PTPシートの1錠ごとにGS1バーコードを表示している。

# 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

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(I. 6. RMPの概要 の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド (XIII. 2. その他の関連資料 の項参照) ・患者向け資材：ボルズィ®を服用される患者さんへ (XIII. 2. その他の関連資料 の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2025年11月時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(I. 6. RMPの概要 の項参照)

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・傾眠	・ナルコレプシー症状 ・睡眠時麻痺 ・睡眠時随伴症 ・自殺念慮及び自殺行動 ・乱用の可能性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ボルズィ®を服用される患者さんへ）の作成と提供

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。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ボルズィ錠2.5mg

ボルズィ錠5mg

ボルズィ錠10mg

#### (2) 洋名

Vorzxx tablets 2.5mg

Vorzxx tablets 5mg

Vorzxx tablets 10mg

#### (3) 名称の由来

ボルズィ (Vorzzz) は、一般名の Vornorexant (ボルノレキサント) + ZZZ (眠りを表す様子) から命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ボルノレキサント水和物 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

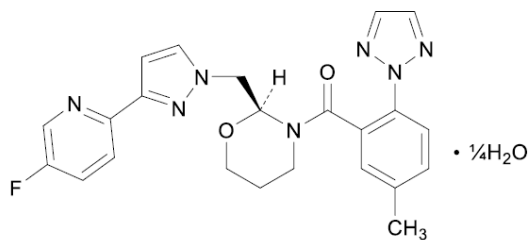
Vornorexant Hydrate (JAN)

vornorexant (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:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$

分子量: 451.97

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

[(2*S*)-2-[[3-(5-Fluoropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]methyl]-1,3-oxazinan-3-yl] [5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone 1/4hydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: TS-142

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

ボルノレキサント水和物は、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。  
各種pHの緩衝液に対する溶解度はpHに依存し、pHが低くなるに伴い、溶解度が上昇する。

緩衝液のpH	溶解度 (μg/mL)
1	221.29
1.5	70.41
2	32.55
2.5	22.06
3	18.29
4	17.21
7	16.11
9	16.34

##### (3) 吸湿性

なし (25°C/90%RH、7日で吸湿度3%未満)

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 143.2°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 2.14

##### (6) 分配係数

Log D : 1.20 (1-オクタノール/pH1の緩衝液)

2.33 (1-オクタノール/pH4の緩衝液)

2.34 (1-オクタノール/pH7の緩衝液)

##### (7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{20} = -20.6^\circ$  (1 g/100 mL、メタノール)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験 <sup>a)</sup>	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 (2重)	36箇月	規格内	
加速試験 <sup>a)</sup>	40°C/75%RH	ポリエチレン袋 (2重)	6箇月	規格内	
苛酷試験 <sup>b)</sup>	温度	60°C、成り行き湿度	ポリエチレン袋 (2重)	3箇月	規格内
	湿度	25°C/90%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	3箇月	規格内
	光	D65ランプ3000 lx、 25°C/60%RH	無色ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムでカバー)	120万 lx·h	規格内

a) 測定項目 : 性状、確認試験、純度試験 (類縁物質)、水分、定量法、微生物限度

b) 測定項目 : 性状、純度試験 (類縁物質)、水分、定量法

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル

定量法：液体クロマトグラフィー










## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		ボルズィ錠2.5mg	ボルズィ錠5mg	ボルズィ錠10mg
色・剤形		白色・素錠	白色・割線入素錠	微黄色・素錠
外形	上面			
	下面			
	側面			
大きさ	直径 (mm)	約5.5	約7	約7
	厚さ (mm)	約2.7	約3.3	約3.3
	重量 (mg)	約70	約140	約140

#### (3) 識別コード

販売名	ボルズィ錠2.5mg	ボルズィ錠5mg	ボルズィ錠10mg
表示部位	錠剤、PTPシート		
識別コード	T1	T2	T3

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 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	ボルズィ錠2.5mg	ボルズィ錠5mg	ボルズィ錠10mg
有効成分	ボルノレキサント水和物 1錠中ボルノレキサントとして 2.5mg	ボルノレキサント水和物 1錠中ボルノレキサントとして 5mg	ボルノレキサント水和物 1錠中ボルノレキサントとして 10mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム		乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### (3) 熱量

該当資料なし

### 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

製剤の製造中に増加する不純物はない。また、製剤の長期保存試験及び加速試験の結果、分解生成物は認められていない。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>a)</sup>		25°C/60%RH	PTPシート ／アルミニウム袋	24箇月	規格内（試験継続中）
加速試験 <sup>a)</sup>		40°C/75%RH	PTPシート ／アルミニウム袋	6箇月	規格内
苛酷 試験 <sup>b)</sup>	温度	60°C、 成り行き湿度	PTPシート ／アルミニウム袋	3箇月	2.5mg錠及び5mg錠は白色から微黄白色 に変化した（規格外）が、他の測定項目 は規格内 10mg錠は全ての測定項目で規格内
	湿度	25°C/75%RH	無色ガラスシャーレ （開放）	3箇月	規格内。参考測定項目である水分が増加 し硬度が低下した（規格値なし）
	光	D65ランプ 3000 lx、 25°C/60%RH	無色ガラスシャーレ （ポリ塩化ビニリデン フィルムでカバー）	120万 lx・h	規格内

a) 測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、溶出性、定量法、微生物限度

b) 測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分、溶出性、硬度、定量法

### 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

### 9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）により試験を行うとき、これに適合する。

パドル回転数：50 rpm、試験液：溶出試験第1液（900 mL）

### 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

## IV. 製剤に関する項目

---

### (2) 包装

〈ボルズィ錠2.5mg〉

PTP 100錠 [10錠×10]

〈ボルズィ錠5mg〉

PTP 100錠 [10錠×10]

〈ボルズィ錠10mg〉

PTP 100錠 [10錠×10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTPシート：ポリプロピレン (PP)、アルミニウム

アルミピロー：ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレン (PE)、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

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
不眠症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量  
通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

(解説)

ボルノレキサントは最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) が0.5時間であり、投与後速やかに吸収され効果の発現が早いと考えられることから、就寝直前に服用する。なお、効果の発現が遅延するおそれがあるため、食事と同時に又は食直後の投与は避ける。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意 の項参照)

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ボルノレキサントの用法及び用量は、主に有効性及び安全性を検討した検証的試験である国内第Ⅲ相試験 (TS142-301) <sup>3),4)</sup>の結果に基づいて設定した。

##### ・用量

日本人の不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相検証的試験 (TS142-301) <sup>3),4)</sup>の用量は、日本人の不眠症患者を対象とした国内前期第Ⅱ相試験 (TS142-201: プラセボ、ボルノレキサント5、10、30mgを就寝前に単回投与) <sup>5),6)</sup>、国内後期第Ⅱ相試験 (TS142-203: プラセボ、ボルノレキサント2.5、5、10mgを1日1回就寝前に2週間投与) <sup>7)</sup>、健康成人及び健康高齢者を対象とした自動車運転技能評価試験 (TS142-207: プラセボ、ボルノレキサント10、20mg、ゾピクロン7.5mg (陽性対照) を1日1回就寝前に8日間投与) <sup>8),9)</sup>及び閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした呼吸機能障害患者試験 (TS142-208: プラセボ、ボルノレキサント10mgを就寝前に単回投与) <sup>10)</sup>の結果を踏まえ、5mgと10mgに設定した。(V. 5. (2) 臨床薬理試験、(3) 用量反応探索試験 の項参照)

TS142-301試験において、主要評価項目である睡眠日誌による主観的睡眠潜時 (sSL) 及び重要な副次評価項目である睡眠日誌による主観的睡眠効率 (sSE) は、ボルノレキサント5及び10mg群のいずれもプラセボ群と比較して有意に改善し、プラセボに対する優越性が検証された。副作用発現割合は、プラセボ群、ボルノレキサント5及び10mg群でそれぞれ2.0、5.1及び6.6%であり、死亡に至った副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は報告されなかった。(V. 5. (4) 検証的試験 の項参照)

また、日本人の不眠症患者を対象としてボルノレキサント5及び10mgを26週間又は52週間投与した国内第Ⅲ相長期投与試験 (TS142-302) <sup>11)</sup>において、不眠症状及び日中の機能の改善効果は初回の評価時点である1週時又は2週時から認められ、長期に持続し、その効果は5mg群に比べ10mg群で大きかった。副作用発現割合は、ボルノレキサント5mg群で10.3%、10mg群で18.0%であり、死亡に至った副作用、重篤な副作用は認められず、投与中止に至った副作用は10mg群に3例 (動悸、回転性めまい、悪心及び倦怠感 [同一症例]) でいずれも回復した。(V. 5. (4) 検証的試験 の項参照)

以上より、ボルノレキサントは5mg群と10mg群で有効性を示したこと及び安全性の結果を踏まえて通常用量を低用量の5mgとした。

## V. 治療に関する項目

なお、TS142-302試験における不眠症状及び日中の機能の改善効果が5 mg群に比べ10 mg群で大きかったこと、並びにTS142-301試験のレスポンス解析ではsSL及び主観的総睡眠時間（sTST）において5 mg群に比べ10 mg群のレスポンスの割合が高かったことから、個々の患者の症状や反応性に応じて最大10 mgまで増量可能とし、症状により適宜増減できることとした。

さらに、TS142-301試験及びTS142-302試験における年齢や性別、体格指数（BMI）による部分集団でも有効性及び安全性に大きな違いはなかったことから、年齢や性別、BMIでの用量調節は不要とした。

### ・用法

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

## 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 通常用量を超えて増量する場合には、傾眠等の副作用が増加することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することとし、症状の改善に伴って減量に努めること。
- 7.2 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。
- 7.3 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。[16.2.1参照]
- 7.4 中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、1日1回2.5mgとすること。[10.2、16.7.2参照]
- 7.5 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類B）では、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、1日1回2.5mgとすること。[9.3.2、16.6.1参照]
- 7.6 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。

(解説)

- 7.1 患者の症状に応じて10 mgに増量可能としたが、安全性を考慮し、患者の状態を観察して改善がみられる場合には、減量することが望ましいため設定した。
- 7.2 日本人の健康成人を対象とした最終製剤薬物動態試験（TS142-304）<sup>12)</sup>におけるボルノレキサントの $t_{max}$ は0.5時間であり、投与後速やかに吸収され効果の発現が早いと考えられることから、就寝直前に服用させることとした。また、日本人の健康成人を対象とした第I相試験（TS142-101）<sup>13)、14)</sup>において、ボルノレキサントを朝に投与したときの認知機能〔数符号置換検査（DSST）〕及び注意の持続力〔psychomotor vigilance task（PVT）〕を投与1及び4時間後に評価した結果、 $t_{max}$ 付近である投与1時間後ではボルノレキサントによるこれらの薬力学的効果が認められ、投与4時間後ではその効果が小さくなる傾向はあるものの、持続していると考えられたことから、ボルノレキサントを就寝前に投与後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動をする場合には、安全性を考慮して、ボルノレキサントを服用させないこととした。
- 7.3 TS142-304試験<sup>12)</sup>において、食後投与により $t_{max}$ が遅延したことから、食事と同時又は食直後の投与ではボルノレキサントの効果の発現が遅延する可能性があるため設定した。（VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度、(4) 食事・併用薬の影響 の項参照）
- 7.4 生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによる予測<sup>15)</sup>において、フルコナゾールとの併用によりボルノレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ （以下、同順）が単独投与時と比較してそれぞれ1.75及び3.04倍、エリスロマイシンとの併用では1.76及び3.53倍、ベラパミルとの併用では1.85及び4.00倍となったことから、中程度のCYP3A阻害薬と併用する際のボルノレキサントの用量は2.5 mgに減量することとした。（VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響、VIII. 7. (2) 併用注意とその理由 の項参照）  
また、TS142-302試験<sup>11)</sup>では中程度のCYP3A阻害薬を併用する際にはボルノレキサントを2.5 mgに減量して投与し、例数は2例と限られているものの、安全性に懸念は認められなかった。（V. 5. (4) 検証的試験 の項参照）

## V. 治療に関する項目

7.5 日本人の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (TS142-303)<sup>16)</sup>において、中等度肝機能障害患者にボルノレキサントを単回投与したとき、正常肝機能被験者と比較して非結合型ボルノレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ1.42及び3.06倍となったことから、中等度肝機能障害患者にボルノレキサントを投与する際には、ボルノレキサントの用量を2.5 mgにすることとした。(VII. 10. 特定の背景を有する患者、VIII. 6. (3) 肝機能障害患者 の項参照)

7.6 他の不眠症治療薬と併用した際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。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

##### 国内臨床試験 (全て評価資料)

試験	試験の目的	試験デザイン	例数 <sup>a)</sup>	投与期間	用量
第I相試験					
第I相 単回投与試験 (TS142-101)	単回投与(朝投与)時の薬物動態、安全性、食事の影響	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	32	単回	1、3、10、30 mg、 プラセボ
第I相 反復投与試験 (TS142-102)	反復投与(就寝前投与)時の薬物動態、安全性、薬力学	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	24	7日間	10、20、30 mg、プラセボ
第II相試験					
前期第II相試験 (TS142-201)	有効性、安全性(用量反応性)	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、 4期クロスオーバー	24	単回/期	5、10、30 mg、プラセボ
後期第II相試験 (TS142-203)	有効性、安全性(用量反応性)	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	179	2週間	2.5、5、10 mg、プラセボ
第III相試験					
第III相試験 (TS142-301)	有効性、安全性(優越性の検証)	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	590	2週間	5、10 mg、プラセボ
長期投与試験 (TS142-302)	長期投与時の安全性、有効性	非盲検、無作為化	367	26週間 52週間	5、10 mg
臨床薬理試験 (健康成人/健康高齢者)					
最終製剤 薬物動態試験 (TS142-304)	最終製剤での薬物動態、食事の影響	非盲検、無作為化、 2期クロスオーバー	12	単回/期	10 mg
マスバランス試験 (TS142-206)	体内での物質収支の把握	非盲検	6 <sup>b)</sup>	単回	7.5 mg
高齢者 反復投与試験 (TS142-202)	健康成人及び健康高齢者での薬物動態、安全性、薬力学	step 1 (健康成人): 非盲検 step 2 (健康高齢者): 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照	23 <sup>b)</sup>	7日間	step 1 : 20 mg step 2 : 20 mg、プラセボ
イトラコナゾール 併用試験 (TS142-205-01)	併用時の薬物動態 (DDI)、安全性	非盲検 1群2期固定順序	10 <sup>b)</sup>	単回/期	併用時 : 1 mg 非併用時 : 5 mg
運転技能評価試験 (TS142-207)	投与翌朝の自動車運転技能への影響	二重盲検、無作為化、 プラセボ・陽性対照、 4期クロスオーバー	61	8日間/期	10、20 mg、プラセボ、 ゾピクロン7.5 mg

## V. 治療に関する項目

試験	試験の目的	試験デザイン	例数 <sup>a)</sup>	投与期間	用量
QT/QTc評価試験 (TS142-209)	QTcに与える影響	二重盲検、無作為化、 プラセボ・陽性対照、 4期クロスオーバー	59	単回/期	10、30 mg、プラセボ、 モキシフロキサシン 400 mg
持ち越し効果 評価試験 (TS142-305)	投与翌朝の持ち越し効果	二重盲検、無作為化、 プラセボ・陽性対照、 4期クロスオーバー	16	単回/期	5、10 mg、プラセボ、 ゾピクロン7.5 mg
臨床薬理試験（特別な患者集団）					
肝機能障害患者試験 (TS142-303)	軽度・中等度肝機能障害患 者での薬物動態、安全性	非盲検	26 <sup>b)</sup>	単回	5 mg
呼吸機能障害 患者試験 (TS142-208)	軽度閉塞性睡眠時無呼吸 低呼吸患者での呼吸機能 への影響	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 2期クロスオーバー	46	単回/期	10 mg、プラセボ

a) 無作為化例数、b) 治験薬投与例数、DDI：薬物相互作用、QTc：心拍数で補正したQT間隔

### 海外臨床試験（参考資料）

試験	試験の目的	試験デザイン	例数 <sup>a)</sup>	投与期間	用量
外国単回反復 投与試験 (TS142-US101)	単回投与（朝投与）時及び 反復投与（就寝前投与）時 の薬物動態、安全性	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照	28	単回 7日間	単回：10、30 mg、プラセボ 反復：20 mg、プラセボ

a) 無作為化例数

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 健康成人を対象とした単回投与試験（TS142-101）〔評価資料〕<sup>13),14)</sup>

日本人健康成人男性32例を対象に、プラセボ（8例）、ボルノレキサント1、3、10又は30 mg（各群6例）を朝の空腹時に単回経口投与した。その結果、副作用は10 mg群で1例（軽度の失神寸前の状態）に認められ、重篤な副作用や死亡例、投与中止に至った副作用は認められなかった。臨床検査値、体重、バイタルサイン及び12誘導心電図のパラメータにおいて臨床問題となる所見や変動は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

#### 2) 健康成人を対象とした反復投与試験（TS142-102）〔評価資料〕<sup>14),17)</sup>

日本人健康成人男性24例（各群6例）を対象に、プラセボ、ボルノレキサント10、20又は30 mgを就寝前に7日間反復経口投与した。その結果、副作用はプラセボ群1例、ボルノレキサント10 mg群2例、20 mg群1例、30 mg群3例に認められ、いずれも軽度の傾眠であった。重篤な副作用や死亡例、投与中止に至った副作用は認められなかった。臨床検査値、体重、バイタルサイン及び12誘導心電図のパラメータにおいて臨床問題となる所見や変動は認められなかった。

薬力学は、ボルノレキサント投与翌朝の眠気を投与9及び11時間後の日本語版カロリンスカ眠気尺度（KSS）で、認知機能を投与9時間後の数字符号置換検査（DSST）で、注意の持続力を投与9時間後のpsychomotor vigilance task（PVT）で、記憶に対する影響を記憶検査（投与12時間後の即時再生及び投与13時間後の遅発再生）でそれぞれ評価した。日本語版KSSのスコア、DSSTの正答数、PVTのLapses回数（反応時間が500 msより大きい回数）、記憶検査における即時再生（5回の平均値）及び遅発再生の治験薬投与前からの変化量は、1及び7日目のいずれもボルノレキサント群でプラセボ群と同程度であり、また、各群の1日目と7日目で悪化の傾向は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

## V. 治療に関する項目

### 3) 健康高齢者を対象とした反復投与試験 (TS142-202) [評価資料]<sup>18)</sup>

日本人健康高齢者11例を対象に、プラセボ (3例) 又はボルノレキサン<sup>®</sup>20 mg (8例) を就寝前に7日間反復経口投与した。その結果、いずれの群にも副作用は認められなかった。臨床検査値、体重、バイタルサイン及び12誘導心電図のパラメータにおいて臨床上問題となる所見や変動は認められなかった。

薬力学は、ボルノレキサン<sup>®</sup>投与翌朝の眠気を投与9及び11時間後の日本語版KSSで、認知機能を投与9時間後のDSSTで、注意の持続力を投与9時間後のPVTで、記憶に対する影響を記憶検査 (投与12時間後の即時再生及び投与13時間後の遅発再生) でそれぞれ評価した。日本語版KSSのスコア、DSSTの正答数、PVTのLapses回数 (反応時間が500 msより大きい回数)、記憶検査における即時再生 (5回の平均値) 及び遅発再生の治験薬投与前からの変化量は、1及び7日目のいずれもボルノレキサン<sup>®</sup>群でプラセボ群と同程度であり、また、各群の1日目と7日目で悪化の傾向は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサン<sup>®</sup>として1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

### 4) 自動車運転能力に対する影響

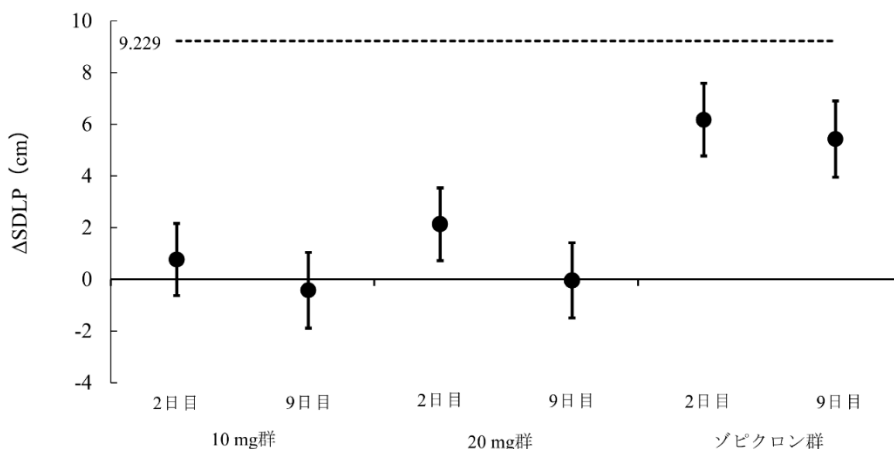
#### 健康成人及び健康高齢者を対象とした自動車運転技能評価試験 (TS142-207) [評価資料]<sup>8),9)</sup>

日本人健康成人及び健康高齢者61例を対象に、4群4期クロスオーバー法により、単回投与時及び反復投与時の自動車運転技能への影響を検討した。プラセボ、ボルノレキサン<sup>®</sup>10及び20 mgは就寝前に8日間反復経口投与し、陽性対照は1及び8日目にゾピクロン7.5 mgを単回経口投与、2~7日目はプラセボを投与した。1及び8日目の投与9時間後 (2及び9日目の朝) に自動車運転シミュレータを用いて道路のセンターラインから車体右端までの距離を測定し、その標準偏差 (SDLP) を算出した。

2及び9日目の60分間累積SDLPのプラセボ群との差 ( $\Delta$ SDLP) は以下のとおりで、全ての評価時点で90%信頼区間の上限は臨床的に意義のある閾値として設定した9.229 cm未満であり、ボルノレキサン<sup>®</sup>10及び20 mg投与による臨床的に意義のある自動車運転技能への影響は認められなかった。承認された1日最大投与量 (10 mg) を上回る20 mgの2日目では90%信頼区間の下限が0を超えプラセボ群と比較して運転技能に対する影響が認められたものの、10 mgの2及び9日目、20 mgの9日目には、いずれも90%信頼区間が0を含み、プラセボ群と比較して運転技能に対する影響は認められなかった。

また、 $\Delta$ SDLPの頻度に対する対称性の解析では、20 mg群の2日目とゾピクロン群の2及び9日目で $\Delta$ SDLP $\geq$ 9.23 cmの被験者の割合が、 $\leq$ -9.23 cmの被験者の割合より有意に高く非対称性が確認され、10 mg群の2及び9日目及び20 mg群の9日目では対称性が示された。

60分間累積SDLPのプラセボ群との差 ( $\Delta$ SDLP) (薬力学解析対象集団)



$\Delta$ SDLP (点推定値) 及びその90%信頼区間<sup>9)</sup>: 最小二乗平均

点線: 臨床的に意義のある閾値9.229 cm (血中アルコール濃度0.05%のときの $\Delta$ SDLP予測値)

a) 投与群、年齢、性別、組、投与時期、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

SDLP: 道路のセンターラインから車体右端までの距離の標準偏差

## V. 治療に関する項目

60分間累積SDLP及びプラセボ群との差 (ΔSDLP) (薬力学解析対象集団)

投与群	評価時点	例数	60分間累積SDLP (cm)	プラセボ群との差 (ΔSDLP) (cm)
			平均値±標準偏差	点推定値 <sup>a)</sup> (90%CI) <sup>b)</sup>
プラセボ	2日目	55	35.751±8.713	—
	9日目	56	35.679±8.710	—
ボルノレキサント10 mg	2日目	56	36.569±9.936	0.767 (-0.633, 2.166)
	9日目	56	35.234±9.044	-0.422 (-1.884, 1.040)
ボルノレキサント20 mg	2日目	57	37.742±9.341	2.132 (0.731, 3.533)
	9日目	57	35.796±8.729	-0.040 (-1.498, 1.417)
ゾピクロン	2日目	57	42.714±10.948	6.174 (4.768, 7.579)
	9日目	55	41.031±10.968	5.427 (3.951, 6.904)

a) 最小二乗平均

b) 投与群、年齢、性別、組、投与時期、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル臨床的に意義のある閾値を9.229 cm (血中アルコール濃度0.05%のときのΔSDLP予測値) とした。

60分間累積SDLPのプラセボ群との差 (ΔSDLP) の頻度集計及び対称性の解析 (薬力学解析対象集団)

投与群	評価時点	例数	≤-9.23 cm	-9.23<~<9.23 cm	9.23 cm≤	検定 <sup>a)</sup>	
			n (%)	n (%)	n (%)	Z値	Reject H <sub>0</sub> <sup>b)</sup>
ボルノレキサント 10 mg	2日目	55	1 (1.8)	50 (90.9)	4 (7.3)	1.342	No
	9日目	56	2 (3.6)	52 (92.9)	2 (3.6)	0.000	No
ボルノレキサント 20 mg	2日目	54	2 (3.7)	41 (75.9)	11 (20.4)	2.496	Yes
	9日目	56	2 (3.6)	49 (87.5)	5 (8.9)	1.134	No
ゾピクロン	2日目	53	0 (0.0)	36 (67.9)	17 (32.1)	4.123	Yes
	9日目	53	0 (0.0)	42 (79.2)	11 (20.8)	3.317	Yes

a) 一般化符号検定 (棄却域=1.67)

b) 対称性の解析: H<sub>0</sub> (帰無仮説): 「≤-9.23 cm」 カテゴリーの被験者割合 = 「9.23 cm≤」 カテゴリーの被験者割合  
個別値 (小数点以下2桁) と閾値とを比較したカテゴリー別の頻度集計であるため、閾値は個別値と同じ小数点以下2桁の値である9.23 cmを用いた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

## V. 治療に関する項目

### 5) 平衡機能、認知機能及び記憶に対する影響

健康高齢者を対象とした持ち越し効果評価試験 (TS142-305) [評価資料]<sup>19)</sup>

日本人健康高齢者16例を対象に、4群4期クロスオーバー法により、プラセボ、ボルノレキサンT5、10 mg及びゾピクロン7.5 mg (陽性対照) を就寝前に単回経口投与し、翌朝への持ち越し効果について、起床時 (投与8時間後) に平衡機能評価 (重心動揺)、投与9時間後に認知機能評価としてDSST及び記憶検査 (即時再生)、投与10時間後に記憶検査 (遅発再生) 等を行った。

重心動揺の指標である開眼時の実効値面積のプラセボ群、ボルノレキサンT5及び10 mg群とゾピクロン群との差 (点推定値) はそれぞれ-0.80、-0.97及び-0.90 cm<sup>2</sup>であり、いずれもゾピクロン群と比較して有意に小さかった。一方、ボルノレキサンT5及び10 mg群とプラセボ群との差はいずれも有意差が認められなかった。

開眼時の実効値面積 (薬力学解析対象集団)

投与群	例数	平均値±標準偏差	ゾピクロン群との差		プラセボ群との差	
			点推定値 <sup>a)</sup> (95%CI)	p値 <sup>b)</sup>	点推定値 <sup>a)</sup> (95%CI)	p値 <sup>b)</sup>
プラセボ	16	1.68±0.88	-0.80 (-1.37, -0.24)	0.006	—	—
ボルノレキサンT5 mg	16	1.52±0.72	-0.97 (-1.53, -0.40)	0.001	-0.16 (-0.48, 0.15)	0.289
ボルノレキサンT10 mg	16	1.59±0.86	-0.90 (-1.46, -0.33)	0.003	-0.09 (-0.40, 0.22)	0.547
ゾピクロン	16	2.48±1.67	—	—	—	—

単位: cm<sup>2</sup>

a) 最小二乗平均

b) 投与群、組及び投与時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル (有意水準両側5%)

欠測値の補完は行わなかった。

DSST (正答数) は、ボルノレキサンT群のいずれも、ゾピクロン群及びプラセボ群との有意差は認められなかった (検定方法: 投与群、組及び投与時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル)。

記憶検査の即時再生 (5回の平均値) の5及び10 mg群とゾピクロン群との差 [点推定値 (95%信頼区間)] はそれぞれ、1.9 (0.9, 2.8) 及び1.9 (1.0, 2.9) であり、ゾピクロン群と比較して有意に多く (いずれもp<0.001)、また、プラセボ群との有意差は認められなかった。遅発再生も同様に、5及び10 mg群とゾピクロン群との差はそれぞれ2.5 (1.1, 3.9) 及び2.8 (1.3, 4.2) であり、ゾピクロン群と比較して有意に多く (p=0.001及びp<0.001)、また、プラセボ群との有意差は認められなかった (検定方法: 投与群、組及び投与時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサンTとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

## V. 治療に関する項目

### 6) 呼吸機能への影響

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした呼吸機能評価試験 (TS142-208) [評価資料] <sup>10)</sup>

日本人の軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者46例を対象に、2群2期クロスオーバー法により、プラセボ及びボルノレキサン<sup>®</sup>10 mgを就寝前に単回経口投与した際の睡眠中の呼吸機能への影響を終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) により評価した。無呼吸低呼吸指数 (AHI) 及び客観的総睡眠時間 (TST) 中の経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) を評価した。AHIのプラセボ群との差 [点推定値 (90%信頼区間)] は1.15 (-0.36, 2.65) であり、90%信頼区間の上限は臨床的に意義のある閾値として設定した値である5未満であったことから、ボルノレキサン<sup>®</sup>10 mg投与に臨床的に意義のある呼吸機能への影響は認められなかった。また、ボルノレキサン<sup>®</sup>10 mgとプラセボ群との差の90%信頼区間は0を含んでいた。TST中のSpO<sub>2</sub>のボルノレキサン<sup>®</sup>10 mgとプラセボ群との差は0.11 (-0.07, 0.28) %であった。また、ボルノレキサン<sup>®</sup>10 mgとプラセボ群との差の90%信頼区間は0を含んでいた。

PSGによるAHI及びTST中のSpO<sub>2</sub> (薬力学解析対象集団)

評価項目	投与群	例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差
				点推定値 <sup>a)</sup> (90%CI) <sup>b)</sup>
AHI (主要評価項目)	プラセボ	45	11.44±5.15	—
	ボルノレキサン <sup>®</sup> 10 mg	45	12.65±5.43	1.15 (-0.36, 2.65)
TST中のSpO <sub>2</sub> (副次評価項目)	プラセボ	45	96.22±1.14%	—
	ボルノレキサン <sup>®</sup> 10 mg	45	96.32±1.14%	0.11 (-0.07, 0.28) %

a) 最小二乗平均

b) 投与群、性別、BMI、組及び投与時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサン<sup>®</sup>として1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

### 7) QT/QTc 間隔に及ぼす影響

健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (TS142-209) [評価資料] <sup>20)</sup>

日本人健康成人59例を対象に、4群4期クロスオーバー法により、プラセボ、ボルノレキサン<sup>®</sup>10、30 mg及びモキシフロキサシン400 mg (陽性対照) を朝の空腹時に単回経口投与し、Holter心電図検査によるQTcFのベースラインからの変化量 (ΔQTcF) 及びプラセボ群との差 (ΔΔQTcF) を用いてQTcFの延長の有無を確認した。

各評価時点のΔΔQTcFの点推定値 [片側95%信頼区間 (上限)] <sup>a)</sup>は、10 mg群で-0.7~2.4 (1.4~4.9) msec、30 mg群で0.2~4.8 (2.3~7.2) msecであった。片側95%信頼区間 (上限) は全ての評価時点で10 msec未満であり、ボルノレキサン<sup>®</sup>10及び30 mgによるΔΔQTcFの延長は認められなかった。ΔΔQTcFと血漿中ボルノレキサン<sup>®</sup>濃度との間に相関はなく (ピアソンの積率相関係数: 0.01)、QTcFのカテゴリカル解析では、ボルノレキサン<sup>®</sup>群のいずれもQTcFが500 msec及びΔQTcFが30 msecを超える被験者は認められなかった。また、ボルノレキサン<sup>®</sup>群では12誘導心電図検査で臨床上問題となる所見及び変動は認められなかった。

a) 最小二乗平均

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサン<sup>®</sup>として1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

#### a) 国内前期第Ⅱ相臨床試験 (TS142-201) [評価資料] 5),6)

目的	日本人不眠症患者を対象に、ボルノレキサント5、10、30 mg又はプラセボを二重盲検下で単回経口投与した際の有効性及び安全性について検討する。																				
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、4群4期クロスオーバー試験																				
対象	20歳以上65歳未満の日本人不眠症患者 24例 (最大の解析対象集団 (FAS)、安全性解析対象集団)																				
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-5の診断基準で不眠障害に該当する外来患者</li> <li>観察期開始時の不眠重症度質問票 (ISI) のスコアが15以上の患者</li> <li>観察期開始前の4週間において、無治療で以下の状態が2項目とも持続していると訴える患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 睡眠潜時が30分以上の日が1週間に3日以上</li> <li>b) 中途覚醒時間が30分以上の日が1週間に3日以上</li> </ul> </li> <li>日常の就床時間が6.5時間以上9時間以下である患者</li> <li>日常の就床時刻が21:00～24:00である患者</li> <li>治療期開始1週間前の2夜連続PSGで以下の2つの基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 1日目 (Day-8～-7) : 客観的持続睡眠潜時 (LPS) <math>\geq</math> 15分かつ客観的中途覚醒時間 (WASO) <math>\geq</math> 45分</li> <li>b) 2日目 (Day-7～-6) : LPS <math>\geq</math> 20分かつWASO <math>\geq</math> 60分</li> </ul> </li> </ul>																				
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-5の診断基準で、過眠障害、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害群、概日リズム睡眠-覚醒障害群、睡眠時随伴症群、レストレスレッグス症候群(むずむず脚症候群)、物質・医薬品誘発性睡眠障害のいずれかの病歴を有する患者</li> <li>脳器質性疾患 (神経変性疾患、脳血管障害等を含む)、てんかんを合併している患者</li> <li>コントロール不十分な糖尿病 (HbA1c &gt; 8%) の病歴を有する患者</li> <li>疼痛、そう痒、心疾患、夜間頻尿 (1晩3回を超える)、気管支喘息、逆流性食道炎、内分泌疾患、ほてり、周期性四肢運動障害等の医学上の問題によって睡眠が困難な患者</li> <li>うつ病、統合失調症、不安神経症等の精神疾患を合併する患者</li> <li>自殺企図がある、又は自殺念慮があり安全かつ適切に治験手順を完了できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者</li> <li>薬物乱用、薬物依存症又はアルコール依存症の患者、若しくはその既往を有する患者</li> <li>観察期開始前の4週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った、若しくは治療期間中にその必要がある患者</li> </ul>																				
試験方法	<p>観察期にプラセボを単盲検で就寝前に単回経口投与した後、治療期第Ⅰ～Ⅳ期ではボルノレキサント又はプラセボを二重盲検で1日1回、就寝前に単回経口投与した。事後検査は、第Ⅳ期の投与から2日間以上空けて実施した。</p> <p> <b>観察期</b> (単盲検) : Day -15 ~ -6  <b>治療期 [治療期第Ⅰ～Ⅳ期]</b> (二重盲検 [クロスオーバー法<sup>※</sup>]) : Day 1 ~ 29          同意取得 Day<sup>※</sup> -15          来院 V1 (Day -15), V2<sup>b)</sup> (Day -7), V3 (Day 1), V4 (Day 8), V5 (Day 15), V6 (Day 22), V7 (Day 29) (事後検査)          無作為化<sup>a)</sup> </p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療期第Ⅰ期<sup>c)</sup></th> <th>治療期第Ⅱ期<sup>c)</sup></th> <th>治療期第Ⅲ期<sup>c)</sup></th> <th>治療期第Ⅳ期<sup>c)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1組: ボルノレキサント 5 mg</td> <td>ボルノレキサント 30 mg</td> <td>ボルノレキサント 10 mg</td> <td>プラセボ</td> </tr> <tr> <td>2組: ボルノレキサント 10 mg</td> <td>ボルノレキサント 5 mg</td> <td>プラセボ</td> <td>ボルノレキサント 30 mg</td> </tr> <tr> <td>3組: ボルノレキサント 30 mg</td> <td>プラセボ</td> <td>ボルノレキサント 5 mg</td> <td>ボルノレキサント 10 mg</td> </tr> <tr> <td>4組: プラセボ</td> <td>ボルノレキサント 10 mg</td> <td>ボルノレキサント 30 mg</td> <td>ボルノレキサント 5 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p> <sup>※</sup>4群4期クロスオーバー試験          a) 治療期第Ⅰ期 (来院 (V) 3) の投与日をDay1とした。          b) V2の2日目 (Day-7) にプラセボを単回経口投与した。          c) 治療期では、それぞれ就寝前 (PSG測定開始時刻30分前) に単回経口投与した。なお、起床後に患者自身が「睡眠の質問票」について回答した。          d) 投与する順序を示す組を4組設定し (ウィリアムズデザイン)、1 : 1 : 1 : 1の比で無作為に割り付けた。       </p>	治療期第Ⅰ期 <sup>c)</sup>	治療期第Ⅱ期 <sup>c)</sup>	治療期第Ⅲ期 <sup>c)</sup>	治療期第Ⅳ期 <sup>c)</sup>	1組: ボルノレキサント 5 mg	ボルノレキサント 30 mg	ボルノレキサント 10 mg	プラセボ	2組: ボルノレキサント 10 mg	ボルノレキサント 5 mg	プラセボ	ボルノレキサント 30 mg	3組: ボルノレキサント 30 mg	プラセボ	ボルノレキサント 5 mg	ボルノレキサント 10 mg	4組: プラセボ	ボルノレキサント 10 mg	ボルノレキサント 30 mg	ボルノレキサント 5 mg
治療期第Ⅰ期 <sup>c)</sup>	治療期第Ⅱ期 <sup>c)</sup>	治療期第Ⅲ期 <sup>c)</sup>	治療期第Ⅳ期 <sup>c)</sup>																		
1組: ボルノレキサント 5 mg	ボルノレキサント 30 mg	ボルノレキサント 10 mg	プラセボ																		
2組: ボルノレキサント 10 mg	ボルノレキサント 5 mg	プラセボ	ボルノレキサント 30 mg																		
3組: ボルノレキサント 30 mg	プラセボ	ボルノレキサント 5 mg	ボルノレキサント 10 mg																		
4組: プラセボ	ボルノレキサント 10 mg	ボルノレキサント 30 mg	ボルノレキサント 5 mg																		

## V. 治療に関する項目

主要評価項目	PSGによる客観的持続睡眠潜時（LPS）、中途覚醒時間（WASO）																																																						
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>PSGによる客観的総睡眠時間（TST）、睡眠効率（SE）、各睡眠段階（Stage N1、N2、N3及びレム睡眠）の出現率、客観的中途覚醒回数（NAW）、レム睡眠潜時（RL）</li> <li>睡眠の質問票による主観的睡眠潜時（sSL）、総睡眠時間（sTST）、中途覚醒時間（sWASO）、中途覚醒回数（sNAW）</li> <li>リーズ睡眠評価アンケート（LSEQ）</li> </ul>																																																						
安全性評価項目	有害事象／副作用※、日本語版カロリンスカ眠気尺度（KSS）、数符号置換検査（DSST）等 ※治験薬と有害事象の因果関係について、「関連あり」又は「関連なし」の2分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」以外を副作用と定義した。																																																						
結果	<p>&lt;患者背景&gt; 本試験に組み入れられた患者は、男性58.3%（14/24例）、女性41.7%（10/24例）であった。年齢（平均値）は50.3歳、体重（平均値）は61.53 kgであった。不眠症の罹病期間（中央値）は3.00年、ISI [総スコア]（平均値）は19.9であった。ベースライン（治療期開始1週間前の2夜連続PSGの2日目）のLPS及びWASO（平均値）はそれぞれ72.67分及び102.88分であり、sSL、sTST及びsWASO（平均値）はそれぞれ74.8分、301.3分及び104.0分であった。</p> <p>&lt;有効性&gt; <u>主要評価項目</u> (1) PSGによる客観的持続睡眠潜時（LPS） LPSのプラセボ群との差（点推定値）は、ボルノレキサン5、10及び30 mg群でそれぞれ-42.38、-42.10及び-44.68分であり、プラセボ群と比較して短縮し、有意差が認められた（いずれも<math>p &lt; 0.001</math>、混合効果モデル）。用量反応性の検討では、最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg群、10 mg群、30 mg群の順に記載）は（3 -1 -1 -1）であり、5、10及び30 mg群でLPSの改善は同程度であった。</p> <p>PSGによるLPS（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">平均値±標準偏差</th> <th colspan="2">プラセボ群との差</th> </tr> <tr> <th>点推定値（95%CI)<sup>a)</sup></th> <th>p値<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>23</td> <td>53.57±59.30</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサン5 mg</td> <td>23</td> <td>12.37±14.56</td> <td>-42.38 (-60.13, -24.63)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサン10 mg</td> <td>23</td> <td>10.72±8.72</td> <td>-42.10 (-60.02, -24.17)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサン30 mg</td> <td>24</td> <td>7.83±10.32</td> <td>-44.68 (-62.41, -26.95)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：分、点推定値：最小二乗平均 a) 投与群、組及び投与時期を固定効果、患者を变量効果とした混合効果モデルを用い、制限付き最尤法及び自由度の算出法としてKenward-Roger法を適用した。 b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし</p> <p>(2) PSGによる客観的中途覚醒時間（WASO） WASOのプラセボ群との差（点推定値）は、ボルノレキサン5、10及び30 mg群でそれぞれ-27.52、-35.44及び-54.69分であり、プラセボ群と比較して短縮し、有意差が認められた（それぞれ<math>p = 0.006</math>、<math>p = 0.001</math>及び<math>p &lt; 0.001</math>、混合効果モデル）。用量反応性の検討では、最も当てはまりが良い対比係数（プラセボ群、5 mg群、10 mg群、30 mg群の順に記載）は（3 1 -1 -3）であり、用量に応じてWASOが改善した。</p> <p>PSGによるWASO（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">平均値±標準偏差</th> <th colspan="2">プラセボ群との差</th> </tr> <tr> <th>点推定値（95%CI)<sup>a)</sup></th> <th>p値<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>23</td> <td>83.11±67.50</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサン5 mg</td> <td>23</td> <td>54.91±40.53</td> <td>-27.52 (-46.90, -8.14)</td> <td><math>p = 0.006</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサン10 mg</td> <td>23</td> <td>47.61±32.26</td> <td>-35.44 (-55.02, -15.87)</td> <td><math>p = 0.001</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサン30 mg</td> <td>24</td> <td>30.38±21.32</td> <td>-54.69 (-74.16, -35.23)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：分、点推定値：最小二乗平均 a) 投与群、組及び投与時期を固定効果、患者を变量効果とした混合効果モデルを用い、制限付き最尤法及び自由度の算出法としてKenward-Roger法を適用した。 b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし</p>	投与群	例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差		点推定値（95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>	プラセボ	23	53.57±59.30	—	—	ボルノレキサン5 mg	23	12.37±14.56	-42.38 (-60.13, -24.63)	$p < 0.001$	ボルノレキサン10 mg	23	10.72±8.72	-42.10 (-60.02, -24.17)	$p < 0.001$	ボルノレキサン30 mg	24	7.83±10.32	-44.68 (-62.41, -26.95)	$p < 0.001$	投与群	例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差		点推定値（95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>	プラセボ	23	83.11±67.50	—	—	ボルノレキサン5 mg	23	54.91±40.53	-27.52 (-46.90, -8.14)	$p = 0.006$	ボルノレキサン10 mg	23	47.61±32.26	-35.44 (-55.02, -15.87)	$p = 0.001$	ボルノレキサン30 mg	24	30.38±21.32	-54.69 (-74.16, -35.23)	$p < 0.001$
投与群	例数				平均値±標準偏差	プラセボ群との差																																																	
		点推定値（95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>																																																				
プラセボ	23	53.57±59.30	—	—																																																			
ボルノレキサン5 mg	23	12.37±14.56	-42.38 (-60.13, -24.63)	$p < 0.001$																																																			
ボルノレキサン10 mg	23	10.72±8.72	-42.10 (-60.02, -24.17)	$p < 0.001$																																																			
ボルノレキサン30 mg	24	7.83±10.32	-44.68 (-62.41, -26.95)	$p < 0.001$																																																			
投与群	例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差																																																				
			点推定値（95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>																																																			
プラセボ	23	83.11±67.50	—	—																																																			
ボルノレキサン5 mg	23	54.91±40.53	-27.52 (-46.90, -8.14)	$p = 0.006$																																																			
ボルノレキサン10 mg	23	47.61±32.26	-35.44 (-55.02, -15.87)	$p = 0.001$																																																			
ボルノレキサン30 mg	24	30.38±21.32	-54.69 (-74.16, -35.23)	$p < 0.001$																																																			

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p><u>副次評価項目</u></p> <p>(1) 睡眠の質問票による主観的睡眠潜時 (sSL)</p> <p>sSLのプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント5、10及び30 mg群でそれぞれ-47.0、-48.2及び-61.5分であり、プラセボ群と比較して短縮し、有意差が認められた (いずれも<math>p &lt; 0.001</math>、混合効果モデル)。用量反応性の検討では、最も当てはまりが良い対比係数 (プラセボ群、5 mg群、10 mg群、30 mg群の順に記載) は (3 -1 -1 -1) であり、5、10及び30 mg群でsSLの改善は同程度であった。</p> <p>睡眠の質問票によるsSL (FAS)</p> <table border="1" data-bbox="395 524 1457 725"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">平均値±標準偏差</th> <th colspan="2">プラセボ群との差</th> </tr> <tr> <th>点推定値 (95%CI)<sup>a)</sup></th> <th>p値<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>23</td> <td>81.3±84.2</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>23</td> <td>35.0±33.2</td> <td>-47.0 (-71.0, -23.0)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>23</td> <td>32.1±26.1</td> <td>-48.2 (-72.5, -24.0)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント30 mg</td> <td>24</td> <td>20.0±16.0</td> <td>-61.5 (-85.6, -37.4)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：分、点推定値：最小二乗平均</p> <p>a) 投与群、組及び投与時期を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデルを用い、制限付き最尤法及び自由度の算出法としてKenward-Roger法を適用した。</p> <p>b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし</p> <p>(2) 睡眠の質問票による主観的中途覚醒時間 (sWASO)</p> <p>sWASOのプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント5、10及び30 mg群でそれぞれ-37.3、-23.4及び-40.2分であり、プラセボ群と比較して短縮し、5及び30 mg群では有意差が認められた (それぞれ<math>p = 0.002</math>及び<math>p = 0.001</math>、混合効果モデル)。用量反応性の検討では、最も当てはまりが良い対比係数 (プラセボ群、5 mg群、10 mg群、30 mg群の順に記載) は (3 -1 -1 -1) であり、5、10及び30 mg群でsWASOの改善は同程度であった。</p> <p>睡眠の質問票によるsWASO (FAS)</p> <table border="1" data-bbox="395 1122 1457 1323"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">平均値±標準偏差</th> <th colspan="2">プラセボ群との差</th> </tr> <tr> <th>点推定値 (95%CI)<sup>a)</sup></th> <th>p値<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>23</td> <td>83.9±74.7</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>23</td> <td>47.8±52.7</td> <td>-37.3 (-61.0, -13.7)</td> <td><math>p = 0.002</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>23</td> <td>59.7±55.8</td> <td>-23.4 (-47.3, 0.5)</td> <td><math>p = 0.055</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント30 mg</td> <td>24</td> <td>43.5±35.8</td> <td>-40.2 (-63.9, -16.4)</td> <td><math>p = 0.001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：分、点推定値：最小二乗平均</p> <p>a) 投与群、組及び投与時期を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデルを用い、制限付き最尤法及び自由度の算出法としてKenward-Roger法を適用した。</p> <p>b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>(1) 副作用</p> <p>副作用発現割合は、プラセボ群で23例中0例、ボルノレキサント5 mg群で23例中1例 (4.3%)、10 mg群で23例中4例 (17.4%)、30 mg群で24例中7例 (29.2%) であった。主な副作用 (いずれかの群で2例以上に発現) は、傾眠が10 mg群に1/23例 (4.3%) 及び30 mg群に2/24例 (8.3%)、悪夢が30 mg群に2/24例 (8.3%) であった。</p> <p>本試験において、死亡に至った副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> <p>(2) 持ち越し効果に対する影響：日本語版カロリンスカ眠気尺度 (KSS)</p> <p>投与9時間後の日本語版KSSスコア (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で4.6±2.1、ボルノレキサント5 mg群で4.5±2.3、10 mg群で5.2±2.0、30 mg群で5.9±1.9であった。</p> <p>(3) 認知機能に対する影響：数符号置換検査 (DSST)</p> <p>投与9時間後のDSST正答数 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で52.8±8.6、ボルノレキサント5 mg群で54.6±7.9、10 mg群で52.0±8.3、30 mg群で49.5±8.5、DSST正答率 (平均値±標準偏差) は、それぞれ99.2±1.6、99.6±0.8、99.7±0.7及び99.6±0.8%であった。</p>	投与群	例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差		点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>	プラセボ	23	81.3±84.2	—	—	ボルノレキサント5 mg	23	35.0±33.2	-47.0 (-71.0, -23.0)	$p < 0.001$	ボルノレキサント10 mg	23	32.1±26.1	-48.2 (-72.5, -24.0)	$p < 0.001$	ボルノレキサント30 mg	24	20.0±16.0	-61.5 (-85.6, -37.4)	$p < 0.001$	投与群	例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差		点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>	プラセボ	23	83.9±74.7	—	—	ボルノレキサント5 mg	23	47.8±52.7	-37.3 (-61.0, -13.7)	$p = 0.002$	ボルノレキサント10 mg	23	59.7±55.8	-23.4 (-47.3, 0.5)	$p = 0.055$	ボルノレキサント30 mg	24	43.5±35.8	-40.2 (-63.9, -16.4)	$p = 0.001$
投与群	例数				平均値±標準偏差	プラセボ群との差																																																	
		点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>																																																				
プラセボ	23	81.3±84.2	—	—																																																			
ボルノレキサント5 mg	23	35.0±33.2	-47.0 (-71.0, -23.0)	$p < 0.001$																																																			
ボルノレキサント10 mg	23	32.1±26.1	-48.2 (-72.5, -24.0)	$p < 0.001$																																																			
ボルノレキサント30 mg	24	20.0±16.0	-61.5 (-85.6, -37.4)	$p < 0.001$																																																			
投与群	例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差																																																				
			点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>																																																			
プラセボ	23	83.9±74.7	—	—																																																			
ボルノレキサント5 mg	23	47.8±52.7	-37.3 (-61.0, -13.7)	$p = 0.002$																																																			
ボルノレキサント10 mg	23	59.7±55.8	-23.4 (-47.3, 0.5)	$p = 0.055$																																																			
ボルノレキサント30 mg	24	43.5±35.8	-40.2 (-63.9, -16.4)	$p = 0.001$																																																			

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

## V. 治療に関する項目

### b) 国内後期第Ⅱ相臨床試験 (TS142-203) [評価資料] 7)

目的	日本人不眠症患者を対象に、ボルノレキサント2.5、5、10 mg又はプラセボを二重盲検下で1日1回、2週間経口投与した際の有効性及び安全性について検討する。
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	20歳以上の日本人不眠症患者 178例 (FAS及び安全性解析対象集団) PSGを実施するコホート (PQコホート) 85例 PSGを実施しないコホート (Qコホート) 93例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-5の診断基準で不眠障害に該当する外来患者</li> <li>・ 観察期開始時及び治療期開始時のISIのスコアがいずれも15以上の患者</li> <li>・ 観察期開始前の2週間、以下の状態が2項目とも持続していると訴える患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 睡眠潜時が30分以上の日が1週間に3日以上</li> <li>b) 中途覚醒時間が30分以上の日が1週間に3日以上</li> </ul> </li> <li>・ 日常の就床時間が6.5時間以上9時間以下である患者</li> <li>・ 日常の就床時刻が21:00～1:00である患者</li> <li>・ 治療期開始前夜から前7日間の睡眠日誌で以下の基準を全て満たす患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 睡眠日誌の全項目を入力した日が6日以上</li> <li>b) sSLが30分以上の日が4日以上</li> <li>c) sTSTが6.5時間未満の日が4日以上</li> <li>d) 就床時間が6.5時間以上9時間以下の日が4日以上</li> <li>e) 就床時刻が21:00～1:00の日が4日以上</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期開始前にDSM-5の診断基準で睡眠－覚醒障害群の不眠障害以外のいずれかの疾患に該当した患者</li> <li>・ 観察期開始時にDSM-5の診断基準でレストレスレッグス症候群 (むずむず脚症候群) に該当する患者</li> <li>・ 観察期開始時の日本語版STOP-Bangテスト (閉塞性睡眠時無呼吸症候群のリスク評価) のスコアが5点以上の患者</li> <li>・ 治療期開始時のISIのスコアが、観察期開始時のISIのスコアより5以上改善した患者</li> <li>・ 疼痛、そう痒、心疾患、夜間頻尿 (1晩3回を超える)、気管支喘息、逆流性食道炎、内分泌疾患、ほてり、周期性四肢運動障害等の医学上の問題によって睡眠が困難な患者</li> <li>・ うつ病、統合失調症、不安神経症等の精神疾患を合併する患者</li> <li>・ 観察期間中のコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) で自殺念慮、自殺企図を有する又は過去5年以内に既往のある患者</li> <li>・ 睡眠に影響を及ぼす行為 (日中の睡眠並びに就床後のスマートフォンの使用やテレビの視聴等) を日常的に行っている患者</li> <li>・ 観察期開始前の4週間以内に旅行等の理由で3時間以上の時差を経験した、又は治験期間中に海外渡航の予定がある患者</li> <li>・ 観察期開始前の4週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った、又は治験期間中にその予定がある患者</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>観察期にプラセボを単盲検で1日1回、就寝前に2週間経口投与後、ボルノレキサン2.5、5、10 mg群又はプラセボ群のいずれかに1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。治療期では、ボルノレキサン又はプラセボを二重盲検で1日1回、就寝前に2週間経口投与した。その後、プラセボを単盲検で1週間経口投与した（本剤投与終了後の安全性、反跳性不眠、離脱症状及び依存性の評価期）。</p> <p>PSG：終夜睡眠ポリグラフ検査 PSGはPQコホートのみ入院下で実施した（V1, V3, V5の1日目夜）。 睡眠日誌は、観察期開始時（V1）から治療期終了（V6）まで、患者自身が毎日起床後に回答した。 ボルノレキサン又はプラセボは1日1回、就寝前（自宅：就床時刻5分前を目安、入院時：PSG開始時刻5分前±1分）に経口投与した。 終了時の評価は、二重盲検治療期の終了時とし、単盲検プラセボ治療期は含んでいない。 追跡調査は有害事象などの経過を追跡するためにV6又は中止時以降に必要なに応じて実施した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>睡眠日誌による主観的睡眠潜時（sSL）</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>睡眠日誌による主観的総睡眠時間（sTST）、中途覚醒時間（sWASO）</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象／副作用※、体重、バイタルサイン、PSGによるレム睡眠潜時（RL）、PSGによる各睡眠段階（Stage N1、N2、N3及びレム睡眠（R））の出現率、日本語版カロリンスカ眠気尺度（KSS）、数符号置換検査（DSST）、単盲検プラセボ治療期の睡眠日誌による主観的睡眠潜時（sSL）、総睡眠時間（sTST）及び中途覚醒時間（sWASO）、ベンゾジアゼピン退薬症候質問票（BWSQ）、依存性調査表、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）等 ※治験薬と有害事象の因果関係について、「関連あり」又は「関連なし」の2分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」以外を副作用と定義した。</p>
<p>結果</p>	<p>&lt;患者背景&gt; 本試験に組み入れられた患者は、男性42.7%（76/178例）、女性57.3%（102/178例）であった。年齢（平均値）は47.7歳、体重（平均値）は59.67 kgであった。不眠症の罹病期間（中央値）は5.00年、ISI [総スコア]（平均値）は18.2であった。ベースラインのsSL、sTST及びsWASO（平均値）はそれぞれ56.8分、332.7分及び62.2分であった。</p>

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>&lt;有効性&gt;  <u>主要評価項目</u>            睡眠日誌による主観的睡眠潜時 (sSL)            sSLの終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント2.5、5及び10 mg群でそれぞれ-3.5、-5.6及び-9.3分であり、用量増加に応じた短縮が認められ、プラセボ群と比較して10 mg群では有意差が認められた (p=0.010、共分散分析)。用量反応性の検討では、最も当てはまりが良い対比係数 (プラセボ群、2.5 mg群、5 mg群、10 mg群の順に記載) は (-3 -1 1 3) であり、用量に応じてsSLが改善した。</p>						
	<p>睡眠日誌によるsSL (FAS)</p>						
	評価時点	投与群	例数	測定値 平均値 ±標準偏差	ベースライン からの変化量 点推定値 (95%CI)	プラセボ群との差 点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup> p値 <sup>b)</sup>	
	ベース ライン	プラセボ	45	63.8±33.3	—	—	—
		ボルノレキサント 2.5 mg	44	50.5±20.5	—	—	—
		ボルノレキサント 5 mg	45	48.0±19.0	—	—	—
		ボルノレキサント 10 mg	44	65.1±29.9	—	—	—
	1週時	プラセボ	45	52.6±25.5	-8.0 (-12.3, -3.7)	—	—
		ボルノレキサント 2.5 mg	44	41.0±15.3	-12.4 (-16.8, -8.1)	-4.4 (-10.6, 1.7)	p = 0.155
		ボルノレキサント 5 mg	45	39.0±15.8	-13.2 (-17.5, -8.9)	-5.2 (-11.4, 1.0)	p = 0.097
		ボルノレキサント 10 mg	44	43.6±21.9	-17.6 (-22.0, -13.3)	-9.7 (-15.7, -3.6)	p = 0.002
	2週時	プラセボ	45	52.5±32.5	-8.4 (-13.4, -3.4)	—	—
		ボルノレキサント 2.5 mg	43	41.1±18.3	-11.9 (-17.0, -6.8)	-3.5 (-10.7, 3.7)	p = 0.338
		ボルノレキサント 5 mg	44	37.5±14.0	-13.7 (-18.8, -8.6)	-5.3 (-12.5, 2.0)	p = 0.152
		ボルノレキサント 10 mg	44	43.9±21.9	-17.7 (-22.8, -12.6)	-9.3 (-16.4, -2.2)	p = 0.010
	終了時 (LOCF)	プラセボ	45	52.5±32.5	-8.4 (-13.4, -3.4)	—	—
		ボルノレキサント 2.5 mg	44	41.3±18.2	-11.9 (-16.9, -6.9)	-3.5 (-10.6, 3.7)	p = 0.340
		ボルノレキサント 5 mg	45	37.6±13.9	-14.1 (-19.1, -9.1)	-5.6 (-12.8, 1.5)	p = 0.121
		ボルノレキサント 10 mg	44	43.9±21.9	-17.7 (-22.8, -12.7)	-9.3 (-16.3, -2.3)	p = 0.010
	<p>単位：分、点推定値：最小二乗平均            a) ベースラインを共変量とした共分散分析            b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし</p>						

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	副次評価項目					
	<p>(1) 睡眠日誌による主観的総睡眠時間 (sTST)</p> <p>sTSTの終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント2.5、5及び10 mg群でそれぞれ5.2、7.9及び18.8分であり、プラセボ群と比較して10 mg群では有意差が認められた (p=0.022、共分散分析)。用量反応性の検討では、最も当てはまりが良い対比係数 (プラセボ群、2.5 mg群、5 mg群、10 mg群の順に記載) は (-3 -1 1 3) であり、用量に応じてsTSTが改善した。</p>					
	睡眠日誌によるsTST (FAS)					
	評価時点	投与群	例数	測定値 平均値 ±標準偏差	ベースライン からの変化量 点推定値 (95%CI)	プラセボ群との差 点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup> p値 <sup>b)</sup>
	ベース ライン	プラセボ	45	325.3±49.2	—	—
		ボルノレキサント 2.5 mg	44	332.1±42.9	—	—
		ボルノレキサント 5 mg	45	347.5±33.3	—	—
		ボルノレキサント 10 mg	44	325.9±45.9	—	—
	1週時	プラセボ	45	339.0±40.4	10.8 (0.6, 21.0)	—
		ボルノレキサント 2.5 mg	44	354.1±46.5	21.8 (11.5, 32.0)	11.0 (-3.5, 25.4) p = 0.135
		ボルノレキサント 5 mg	45	360.4±30.7	18.6 (8.3, 28.8)	7.8 (-6.8, 22.3) p = 0.294
		ボルノレキサント 10 mg	44	361.0±53.4	32.4 (22.2, 42.7)	21.6 (7.2, 36.0) p = 0.003
	2週時	プラセボ	45	346.5±44.5	18.1 (6.7, 29.5)	—
		ボルノレキサント 2.5 mg	43	356.1±51.9	23.9 (12.3, 35.5)	5.8 (-10.5, 22.1) p = 0.481
		ボルノレキサント 5 mg	44	366.7±32.1	25.2 (13.6, 36.9)	7.2 (-9.3, 23.6) p = 0.392
		ボルノレキサント 10 mg	44	365.6±52.7	36.9 (25.4, 48.4)	18.8 (2.7, 35.0) p = 0.023
	終了時 (LOCF)	プラセボ	45	346.5±44.5	18.0 (6.6, 29.4)	—
		ボルノレキサント 2.5 mg	44	355.6±51.4	23.2 (11.7, 34.7)	5.2 (-11.0, 21.3) p = 0.529
		ボルノレキサント 5 mg	45	367.2±32.0	26.0 (14.4, 37.5)	7.9 (-8.4, 24.2) p = 0.339
		ボルノレキサント 10 mg	44	365.6±52.7	36.9 (25.3, 48.4)	18.8 (2.7, 35.0) p = 0.022
	<p>単位：分、点推定値：最小二乗平均</p> <p>a) ベースラインを共変量とした共分散分析</p> <p>b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし</p>					

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)

(2) 睡眠日誌による主観的中途覚醒時間 (sWASO)

sWASOの終了時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサン  
ト2.5、5及び10 mg群でそれぞれ-2.1、-6.8及び-4.2分であった。用量反応性の検討では、最も当  
てはまりが良い対比係数 (プラセボ群、2.5 mg群、5 mg群、10 mg群の順に記載) は (-5 -1 3 3)  
であった。

睡眠日誌によるsWASO (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値	ベースライン からの変化量	プラセボ群との差	
			平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
ベース ライン	プラセボ	45	59.1±36.6	—	—	—
	ボルノレキサン ト2.5 mg	44	70.9±37.2	—	—	—
	ボルノレキサン ト5 mg	45	53.5±27.3	—	—	—
	ボルノレキサン ト10 mg	44	65.5±39.7	—	—	—
1週時	プラセボ	45	55.0±33.1	-5.2 (-11.7, 1.3)	—	—
	ボルノレキサン ト2.5 mg	44	58.1±34.0	-9.7 (-16.3, -3.2)	-4.6 (-13.8, 4.7)	p = 0.333
	ボルノレキサン ト5 mg	45	46.6±25.4	-9.9 (-16.4, -3.4)	-4.7 (-13.9, 4.4)	p = 0.311
	ボルノレキサン ト10 mg	44	53.4±34.1	-11.0 (-17.5, -4.4)	-5.8 (-15.0, 3.4)	p = 0.216
2週時	プラセボ	45	50.6±34.6	-9.8 (-17.4, -2.2)	—	—
	ボルノレキサン ト2.5 mg	43	55.9±35.3	-12.1 (-19.9, -4.3)	-2.3 (-13.2, 8.7)	p = 0.682
	ボルノレキサン ト5 mg	44	40.8±26.4	-16.3 (-24.1, -8.6)	-6.5 (-17.3, 4.3)	p = 0.233
	ボルノレキサン ト10 mg	44	50.3±37.8	-14.0 (-21.7, -6.3)	-4.2 (-15.0, 6.6)	p = 0.444
終了時 (LOCF)	プラセボ	45	50.6±34.6	-9.7 (-17.3, -2.2)	—	—
	ボルノレキサン ト2.5 mg	44	55.7±35.0	-11.9 (-19.5, -4.2)	-2.1 (-12.9, 8.7)	p = 0.695
	ボルノレキサン ト5 mg	45	40.3±26.3	-16.5 (-24.1, -8.9)	-6.8 (-17.5, 3.9)	p = 0.213
	ボルノレキサン ト10 mg	44	50.3±37.8	-13.9 (-21.5, -6.3)	-4.2 (-14.9, 6.5)	p = 0.442

単位：分、点推定値：最小二乗平均

a) ベースラインを共変量とした共分散分析

b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし

<安全性>

(1) 副作用

副作用発現割合は、プラセボ群で45例中2例 (4.4%)、ボルノレキサン2.5 mg群で44例中1例  
(2.3%)、5 mg群で45例中6例 (13.3%) 及び10 mg群で44例中9例 (20.5%) であった。主な副作用  
(いずれかの群で2例以上に発現) は、傾眠がプラセボ群に1/45例 (2.2%)、5 mg群に4/45例 (8.9%)  
及び10 mg群に5/44例 (11.4%)、頭痛が10 mg群に2/44例 (4.5%) であった。

本試験において、死亡に至った副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められな  
かった。

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>(2) 睡眠構造に与える影響：PSGによるRL及び各睡眠段階の出現率 終了時 (LOCF) のRLのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、ボルノレキサン2.5、5及び10 mg群でそれぞれ-28.810±114.664、-13.029±58.219、-15.059±50.295及び-59.700±75.157分であった。終了時の各睡眠段階の出現率のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、2.5、5及び10 mg群でそれぞれ、Stage N1が0.29±9.66、-1.46±6.95、-0.38±5.67及び-1.61±3.98%、Stage N2が-0.80±6.99、0.65±6.60、-1.44±5.75及び-1.63±7.25%、Stage N3が-1.10±5.24、0.41±5.72、1.99±5.56及び1.28±7.18%、並びにStage Rが1.60±9.14、0.41±6.08、-0.18±5.78及び1.98±4.57%であった。</p> <p>(3) 持ち越し効果に対する影響：日本語版カロリンスカ眠気尺度 (KSS) 終了時 (来院時の評価 (LOCF)) のベースラインからの日本語版KSSスコア変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、ボルノレキサン2.5、5及び10 mg群でそれぞれ-0.4±1.4、-0.7±1.5、-0.3±1.3及び-0.5±1.8であった。</p> <p>(4) 認知機能に対する影響：数符号置換検査 (DSST) 終了時 (来院時の評価 (LOCF)) のDSSTの正答数のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、ボルノレキサン2.5、5及び10 mg群でそれぞれ1.4±4.8、2.1±4.6、-0.2±5.1及び0.8±5.3、終了時のDSSTの正答率のベースラインからの変化量は、それぞれ-0.1±1.3、-0.1±1.1、-0.2±1.8及び0.0±0.7%であった。</p> <p>(5) 反跳性不眠に対する影響：単盲検プラセボ治療期の睡眠日誌によるsSL、sTST、sWASO 単盲検プラセボ治療期の睡眠日誌による各指標のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、ボルノレキサン2.5、5及び10 mg群でそれぞれ、sSLが-9.6±29.1、-11.1±24.4、-8.3±17.0及び-4.4±32.8分 (変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：17.8、15.9、9.1及び30.2%)、sTSTが26.5±51.1、20.5±60.3、13.0±33.0及び14.6±53.6分 (変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：17.8、36.4、22.7及び32.6%)、sWASOが-16.8±36.1、-15.3±34.7、-10.0±25.0及び-5.3±35.8分 (変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：26.7、18.2、13.6及び27.9%) であった。</p> <p>(6) 離脱症状に対する影響：ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (BWSQ) 単盲検プラセボ治療期のBWSQのベースラインからの変化量は、いずれの項目も全ての群で小さく、投与群間に大きな差は認められなかった。ベースラインと比較してBWSQスコアが増加した質問項目 (No.1～20) の数が3項目以上であった患者はプラセボ群1例であった。</p> <p>(7) 依存性形成に対する影響：依存性調査表 治療期 (2週時及び終了時) の評価で「非常に」、「かなり」又は「少し」と判定された患者は、ほとんどの項目で各群1例であった。いずれかの群の2例以上で「非常に」、「かなり」又は「少し」と判定された項目は、項目8 (「段々、前程きかなくなったようですか」) であり、内訳はプラセボ群2例、ボルノレキサン2.5 mg群1例、10 mg群1例であった。「かなり」と判定された患者は、10 mg群1例 (項目8) であり、「非常に」と判定された患者は認められなかった。</p> <p>(8) 自殺念慮及び自殺企図に対する影響：コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 観察期 (単盲検) 及び治療期 (1、2週時及び終了時) の全ての評価時点において、自殺念慮及び自殺行動に異常所見は認められなかった。</p>
----------	--

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサンとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

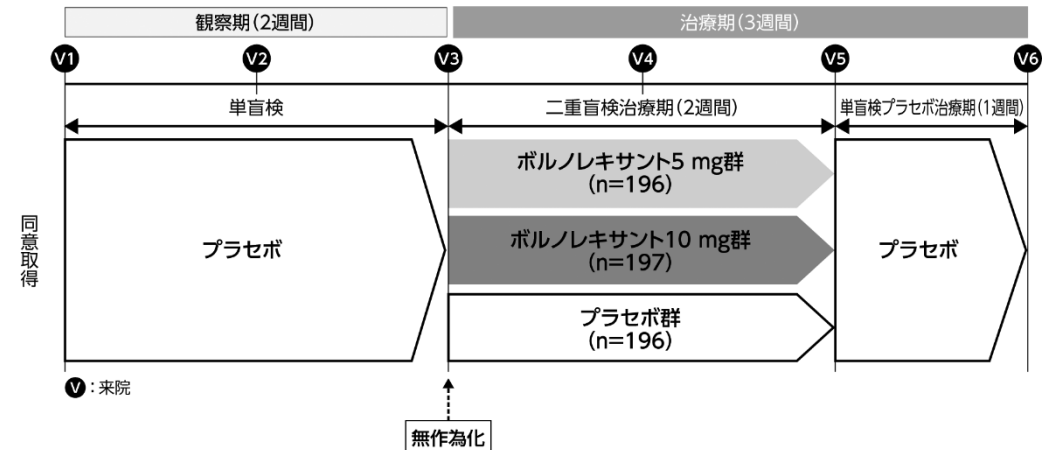
### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相検証的試験 (TS142-301) [評価資料] <sup>3),4)</sup>

目的	日本人不眠症患者を対象に、ボルノレキサン5又は10 mgを二重盲検下で1日1回2週間経口投与した際の有効性についてプラセボに対するボルノレキサンの優越性を検証し、安全性を検討する。
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	18歳以上の日本人不眠症患者 589例 (同意取得時に65歳以上の患者の割合が2割以上) (FAS及び安全性解析対象集団)

## V. 治療に関する項目

<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DSM-5の診断基準で不眠障害に該当する外来患者</li> <li>・観察期開始時及び治療期開始時のISIのスコアがいずれも15以上の患者</li> <li>・観察期開始前の2週間、以下の状態が2項目とも持続していると訴える患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 睡眠潜時が30分以上の日が1週間に3日以上</li> <li>b) 中途覚醒時間が30分以上の日が1週間に3日以上</li> </ul> </li> <li>・日常の就床時間が6.5時間以上9時間以下の患者</li> <li>・日常の就床時刻が21:00～1:00である患者</li> <li>・治療期開始前夜から前7日間の睡眠日誌で以下の基準を全て満たし、不眠症状が継続している患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 睡眠日誌の全項目を入力した日が6日以上</li> <li>b) sSLが30分以上の日が4日以上</li> <li>c) sTSTが6.5時間未満の日が4日以上</li> <li>d) 就床時間が6.5時間以上9時間以下の日が4日以上</li> <li>e) 就床時刻が21:00～1:00の日が4日以上</li> </ul> </li> </ul>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DSM-5の診断基準で睡眠－覚醒障害群のうち不眠障害以外のいずれかの疾患に該当した患者</li> <li>・観察期開始時の日本語版STOP-Bangテスト（閉塞性睡眠時無呼吸症候群のリスク評価）のスコアが5点以上の患者</li> <li>・治療期開始時のISIのスコアが、観察期開始時より6以上改善した患者</li> <li>・疼痛、そう痒、ほてり、夜間頻尿（1晩3回を超える）、心疾患、気管支喘息、胃食道逆流症、内分泌疾患、周期性四肢運動障害等の医学上の問題によって睡眠が困難な患者</li> <li>・うつ病、統合失調症、不安神経症などの精神疾患を併存する患者</li> <li>・睡眠に影響を及ぼす行為（日中の睡眠並びに就床後のスマートフォンの使用やテレビの視聴等）を日常的に行っている患者</li> <li>・観察期開始前の4週間以内に旅行等の理由で3時間以上の時差を経験した、又は治験期間中に海外渡航の予定がある患者</li> <li>・観察期開始前の4週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った、若しくは治験期間中にその予定がある患者</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>観察期にプラセボを単盲検で1日1回、就寝前に2週間経口投与後、ボルノレキサン5、10 mg群又はプラセボ群のいずれかに1：1：1の比で無作為に割り付けた。治療期では、ボルノレキサン又はプラセボを二重盲検で1日1回、就寝前に2週間経口投与した。その後、プラセボを単盲検で1週間経口投与した（本剤投与終了後の安全性、反跳性不眠、離脱症状及び依存性の評価期）。</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline from V1 to V6. It is divided into an observation period (2 weeks) and a treatment period (3 weeks). The observation period (V1-V3) involves a single-blind placebo group. The treatment period (V3-V6) is split into a double-blind treatment period (2 weeks, V3-V5) and a single-blind placebo treatment period (1 week, V5-V6). Three groups are shown: 5 mg group (n=196), 10 mg group (n=197), and placebo group (n=196). A '無作為化' (randomization) point is indicated at V3. Vertical lines represent '同意取得' (informed consent) at V1 and '来院' (hospital visit) at V3, V5, and V6.</p> <p>睡眠日誌は、観察期開始時（V1）から治療期終了（V6）まで、患者自身が毎日起床後に回答した。ボルノレキサン又はプラセボは、1日1回、就寝前（就床時刻5分前を目安）に経口投与した。終了時の評価は、二重盲検治療期の終了時とし、単盲検プラセボ治療期は含んでいない。追跡調査は有害事象などの経過を追跡するためにV6又は中止時以降に必要に応じて実施した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>睡眠日誌による主観的睡眠潜時（sSL）（投与2週時のベースラインからの変化量 [検証的解析項目]）</p>
<p>重要な副次評価項目</p>	<p>睡眠日誌による主観的睡眠効率（sSE）（投与2週時のベースラインからの変化量 [検証的解析項目]）</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>睡眠日誌による主観的総睡眠時間（sTST）、中途覚醒時間（sWASO）、中途覚醒回数（sNAW）、不眠重症度質問票（ISI）、シーハン障害尺度（SDS）、疲労重症度スケール（FSS）等</p>

## V. 治療に関する項目

安全性評価項目	<p>有害事象／副作用<sup>*</sup>、体重、バイタルサイン、日本語版カロリンスカ眠気尺度（KSS）、数文字号置換検査（DSST）、単盲検プラセボ治療期の睡眠日誌による主観的睡眠潜時（sSL）、睡眠効率（sSE）、総睡眠時間（sTST）及び中途覚醒時間（sWASO）、ベンゾジアゼピン退薬症候質問票（BWSQ）、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）等</p> <p>※治験薬と有害事象の因果関係について、「関連あり」又は「関連なし」の2分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」以外を副作用と定義した。また、特に関心のある有害事象として、持ち越し効果、依存性、退薬症候、反跳性不眠、ナルコレプシー様症状、自殺念慮及び自殺企図並びに睡眠時随伴症に関連する有害事象について集計した。</p>																																																																				
結果	<p>&lt;患者背景&gt;</p> <p>本試験に組み入れられた患者は、男性45.7%（269/589例）、女性54.3%（320/589例）であった。年齢（平均値）は53.4歳、体重（平均値）は60.66 kgであった。不眠症の罹病期間（中央値）は4.00年、ISI〔総スコア〕（平均値）は19.0であった。ベースラインのsSL、sSE、sTST及びsWASO（平均値）はそれぞれ58.2分、73.49%、328.8分及び61.8分であった。</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>・睡眠日誌による主観的睡眠潜時（sSL）〔検証的解析結果：2週時〕</p> <p>sSLの2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（点推定値）は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-10.6及び-10.1分であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められ、プラセボに対する5及び10 mgの優越性が検証された（いずれも<math>p &lt; 0.001</math>、MMRM）。</p> <p>睡眠日誌によるsSL（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="392 954 1465 1675"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時点</th> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th>測定値</th> <th>ベースラインからの変化量</th> <th colspan="2">プラセボ群との差</th> </tr> <tr> <th>平均値 ±標準偏差</th> <th>点推定値 (95%CI)</th> <th>点推定値 (95%CI)<sup>a)</sup></th> <th>p値<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ベースライン</td> <td>プラセボ</td> <td>196</td> <td>58.9±28.8</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>196</td> <td>57.0±26.4</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>197</td> <td>58.6±28.0</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1週時</td> <td>プラセボ</td> <td>196</td> <td>52.1±27.4</td> <td>-6.5 (-9.0, -3.9)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>196</td> <td>42.0±20.2</td> <td>-15.6 (-18.1, -13.0)</td> <td>-9.1 (-12.7, -5.5)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>197</td> <td>43.0±20.7</td> <td>-15.4 (-17.9, -12.8)</td> <td>-8.9 (-12.5, -5.3)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">2週時 (検証的解析結果)</td> <td>プラセボ</td> <td>194</td> <td>50.2±27.0</td> <td>-8.6 (-11.1, -6.0)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>196</td> <td>38.4±19.4</td> <td>-19.2 (-21.7, -16.6)</td> <td>-10.6 (-14.2, -7.0)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>197</td> <td>39.7±20.6</td> <td>-18.7 (-21.3, -16.2)</td> <td>-10.1 (-13.8, -6.5)</td> <td><math>p &lt; 0.001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：分、点推定値：最小二乗平均</p> <p>a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。</p> <p>b) 有意水準両側5%、優越性の検証（2週時）、名目上のp値（1週時）。検定の多重性はプラセボ群とボルノレキサント10 mg群の比較で有意差が認められた場合にのみプラセボ群とボルノレキサント5 mg群との比較を行う固定順序法により調整された。1週時は多重性の調整なし。</p> <p>副解析として実施したレスポナー解析の結果、2週時のレスポナー（sSLがベースラインから20分以上改善と事前に定義）の割合は、プラセボ群、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ20.9、32.1及び38.1%であった。プラセボ群との差〔点推定値（95%信頼区間）〕は、5及び10 mg群でそれぞれ11.2（2.6, 19.9）及び17.2（8.3, 26.0）%であり、いずれの群も95%信頼区間が0を含まなかった。</p>	評価時点	投与群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差		平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>	ベースライン	プラセボ	196	58.9±28.8	—	—	—	ボルノレキサント5 mg	196	57.0±26.4	—	—	—	ボルノレキサント10 mg	197	58.6±28.0	—	—	—	1週時	プラセボ	196	52.1±27.4	-6.5 (-9.0, -3.9)	—	—	ボルノレキサント5 mg	196	42.0±20.2	-15.6 (-18.1, -13.0)	-9.1 (-12.7, -5.5)	$p < 0.001$	ボルノレキサント10 mg	197	43.0±20.7	-15.4 (-17.9, -12.8)	-8.9 (-12.5, -5.3)	$p < 0.001$	2週時 (検証的解析結果)	プラセボ	194	50.2±27.0	-8.6 (-11.1, -6.0)	—	—	ボルノレキサント5 mg	196	38.4±19.4	-19.2 (-21.7, -16.6)	-10.6 (-14.2, -7.0)	$p < 0.001$	ボルノレキサント10 mg	197	39.7±20.6	-18.7 (-21.3, -16.2)	-10.1 (-13.8, -6.5)	$p < 0.001$
評価時点	投与群				例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差																																																													
		平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>		p値 <sup>b)</sup>																																																															
ベースライン	プラセボ	196	58.9±28.8	—	—	—																																																															
	ボルノレキサント5 mg	196	57.0±26.4	—	—	—																																																															
	ボルノレキサント10 mg	197	58.6±28.0	—	—	—																																																															
1週時	プラセボ	196	52.1±27.4	-6.5 (-9.0, -3.9)	—	—																																																															
	ボルノレキサント5 mg	196	42.0±20.2	-15.6 (-18.1, -13.0)	-9.1 (-12.7, -5.5)	$p < 0.001$																																																															
	ボルノレキサント10 mg	197	43.0±20.7	-15.4 (-17.9, -12.8)	-8.9 (-12.5, -5.3)	$p < 0.001$																																																															
2週時 (検証的解析結果)	プラセボ	194	50.2±27.0	-8.6 (-11.1, -6.0)	—	—																																																															
	ボルノレキサント5 mg	196	38.4±19.4	-19.2 (-21.7, -16.6)	-10.6 (-14.2, -7.0)	$p < 0.001$																																																															
	ボルノレキサント10 mg	197	39.7±20.6	-18.7 (-21.3, -16.2)	-10.1 (-13.8, -6.5)	$p < 0.001$																																																															

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<b>重要な副次評価項目</b> ・睡眠日誌による主観的睡眠効率 (sSE) [検証的解析結果：2週時] sSEの2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ3.41及び2.94%であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意な改善が認められ、プラセボに対する5及び10 mgの優越性が検証された (いずれも $p < 0.001$ 、MMRM)。						
	睡眠日誌によるsSE (FAS)						
	評価時点	投与群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差	
				平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup> p値 <sup>b)</sup>	
	ベースライン	プラセボ	196	72.98 ± 11.09	—	—	
		ボルノレキサント 5 mg	196	74.19 ± 9.18	—	—	
		ボルノレキサント 10 mg	197	73.30 ± 9.77	—	—	
	1週時	プラセボ	196	75.67 ± 11.77	2.58 (1.56, 3.59)	—	
		ボルノレキサント 5 mg	196	79.81 ± 9.47	5.77 (4.76, 6.79)	3.19 (1.75, 4.63)	$p < 0.001$
		ボルノレキサント 10 mg	197	78.92 ± 10.79	5.58 (4.57, 6.59)	3.00 (1.57, 4.44)	$p < 0.001$
2週時 (検証的解析結果)	プラセボ	194	77.11 ± 11.73	4.13 (3.04, 5.23)	—		
	ボルノレキサント 5 mg	196	81.58 ± 9.49	7.55 (6.46, 8.64)	3.41 (1.87, 4.96)	$p < 0.001$	
	ボルノレキサント 10 mg	197	80.41 ± 11.32	7.07 (5.99, 8.16)	2.94 (1.40, 4.48)	$p < 0.001$	
単位：%、点推定値：最小二乗平均 a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。 b) 有意水準両側5%、優越性の検証 (2週時)、名目上のp値 (1週時)。検定の多重性はプラセボ群とボルノレキサント10 mg群の比較で有意差が認められた場合にのみプラセボ群とボルノレキサント5 mg群との比較を行う固定順序法により調整された。1週時は多重性の調整なし。							
副解析として実施したレスポンドー解析の結果、2週時のレスポンドー (sSEがベースラインから10%以上改善と事前に定義) の割合は、プラセボ群、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ17.9、31.1及び30.5%であった。プラセボ群との差 [点推定値 (95%信頼区間)] は、5及び10 mg群でそれぞれ13.3 (4.9, 21.7) 及び12.6 (4.2, 21.0) %であり、いずれの群も95%信頼区間が0を含まなかった。							

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	副次評価項目						
	(1) 睡眠日誌による主観的総睡眠時間 (sTST)、中途覚醒時間 (sWASO) 及び中途覚醒回数 (sNAW) sTSTの2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサン ト5及び10 mg群でそれぞれ14.1及び10.6分であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意差が認 められた (それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.009$ 、MMRM)。						
	睡眠日誌によるsTST (FAS)						
	評価時点	投与群	例数	測定値	ベースライン からの変化量	プラセボ群との差	
				平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
	ベース ライン	プラセボ	196	325.1±49.5	—	—	—
		ボルノレキサン ト5 mg	196	332.9±41.0	—	—	—
		ボルノレキサン ト10 mg	197	328.4±42.6	—	—	—
	1週時	プラセボ	196	340.0±54.7	14.1 (8.8, 19.4)	—	—
		ボルノレキサン ト5 mg	196	358.2±49.0	26.2 (20.9, 31.4)	12.1 (4.6, 19.6)	$p=0.002$
ボルノレキサン ト10 mg		197	351.9±51.3	23.4 (18.1, 28.6)	9.3 (1.9, 16.8)	$p=0.014$	
2週時	プラセボ	194	345.9±54.7	20.4 (14.7, 26.1)	—	—	
	ボルノレキサン ト5 mg	196	366.5±48.7	34.5 (28.9, 40.2)	14.1 (6.1, 22.2)	$p=0.001$	
	ボルノレキサン ト10 mg	197	359.5±54.8	31.0 (25.4, 36.6)	10.6 (2.6, 18.6)	$p=0.009$	
単位：分、点推定値：最小二乗平均							
a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、 自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。							
b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし							
副解析として実施したレスポナー解析の結果、2週時のレスポナー (sTSTがベースラインから30 分以上改善と事前に定義) の割合は、プラセボ群、5及び10 mg群でそれぞれ36.7、46.9及び53.3%であ り、プラセボ群との差 [点推定値 (95%信頼区間)] は、5及び10 mg群でそれぞれ10.2 (0.5, 19.9) 及び 16.6 (6.9, 26.3) %と、両投与群の95%信頼区間が0を含まなかった。							

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	sWASOの2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-6.3及び-4.1分であり、5 mg群ではプラセボ群に対して有意差が認められた (p=0.014、MMRM)。						
	睡眠日誌によるsWASO (FAS)						
	評価時点	投与群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差	
				平均値 ±標準偏差		点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>
	ベースライン	プラセボ	196	62.9±40.0	—	—	—
		ボルノレキサント 5 mg	196	60.0±34.5	—	—	—
		ボルノレキサント 10 mg	197	62.4±36.4	—	—	—
	1週時	プラセボ	196	57.8±41.3	-4.8 (-8.1, -1.6)	—	—
		ボルノレキサント 5 mg	196	48.6±31.8	-11.8 (-15.1, -8.5)	-7.0 (-11.6, -2.4)	p=0.003
		ボルノレキサント 10 mg	197	51.3±37.2	-10.9 (-14.2, -7.7)	-6.1 (-10.7, -1.5)	p=0.010
2週時	プラセボ	194	53.1±39.3	-9.9 (-13.4, -6.3)	—	—	
	ボルノレキサント 5 mg	196	44.3±31.8	-16.2 (-19.8, -12.6)	-6.3 (-11.4, -1.3)	p=0.014	
	ボルノレキサント 10 mg	197	48.3±39.4	-14.0 (-17.5, -10.4)	-4.1 (-9.2, 0.9)	p=0.109	
単位：分、点推定値：最小二乗平均							
a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。							
b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし							

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	sNAWの2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-0.1及び-0.3回であり、10 mg群ではプラセボ群に対して有意差が認められた (p=0.001、MMRM)。						
	睡眠日誌によるsNAW (FAS)						
	評価時点	投与群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差	
				平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
	ベースライン	プラセボ	196	1.7±0.9	—	—	—
		ボルノレキサント 5 mg	196	1.7±0.8	—	—	—
		ボルノレキサント 10 mg	197	1.8±1.2	—	—	—
	1週時	プラセボ	196	1.7±0.9	0.0 (-0.2, 0.1)	—	—
		ボルノレキサント 5 mg	196	1.6±1.2	-0.2 (-0.3, 0.0)	-0.1 (-0.3, 0.0)	p=0.163
		ボルノレキサント 10 mg	197	1.5±1.0	-0.3 (-0.4, -0.2)	-0.3 (-0.4, -0.1)	p=0.001
2週時	プラセボ	194	1.6±0.9	-0.1 (-0.2, 0.0)	—	—	
	ボルノレキサント 5 mg	196	1.5±0.9	-0.2 (-0.3, -0.1)	-0.1 (-0.3, 0.0)	p=0.051	
	ボルノレキサント 10 mg	197	1.4±1.0	-0.3 (-0.5, -0.2)	-0.3 (-0.4, -0.1)	p=0.001	
単位：回、点推定値：最小二乗平均							
a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。							
b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし							

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)

(2) 不眠重症度質問票 (ISI) スコアに対する影響

ISIの総スコア及び質問項目4~7の合計スコア (日中の機能に対する影響) の2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、総スコアがボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-2.4及び-1.7、質問項目4~7の合計スコアがそれぞれ-1.6及び-1.2であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、MMRM)。

ISIの総スコア (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差	
			平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
ベースライン	プラセボ	196	18.9±2.7	—	—	—
	ボルノレキサント 5 mg	196	18.8±2.6	—	—	—
	ボルノレキサント 10 mg	197	19.3±2.9	—	—	—
2週時	プラセボ	191	15.4±4.3	-3.5 (-4.2, -2.9)	—	—
	ボルノレキサント 5 mg	195	12.8±4.9	-6.0 (-6.6, -5.3)	-2.4 (-3.4, -1.5)	$p < 0.001$
	ボルノレキサント 10 mg	196	13.9±5.5	-5.2 (-5.9, -4.6)	-1.7 (-2.6, -0.8)	$p < 0.001$

点推定値：最小二乗平均

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。

b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし

ISIの質問項目4~7の合計スコア (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差	
			平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
ベースライン	プラセボ	196	10.7±1.9	—	—	—
	ボルノレキサント 5 mg	196	10.7±1.8	—	—	—
	ボルノレキサント 10 mg	197	10.9±2.0	—	—	—
2週時	プラセボ	191	8.7±2.8	-2.0 (-2.4, -1.6)	—	—
	ボルノレキサント 5 mg	195	7.1±3.1	-3.6 (-4.0, -3.2)	-1.6 (-2.2, -1.1)	$p < 0.001$
	ボルノレキサント 10 mg	196	7.7±3.3	-3.2 (-3.6, -2.8)	-1.2 (-1.8, -0.6)	$p < 0.001$

点推定値：最小二乗平均

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。

b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)

### (3) シーハン障害尺度 (SDS) スコアに対する影響

SDS (総スコア) の2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-1.9及び-1.5であり、いずれの群もプラセボ群に対して有意差が認められた (それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.005$ 、MMRM)。

#### SDS (総スコア) (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差	
			平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
ベースライン	プラセボ	181	10.9±6.7	—	—	—
	ボルノレキサント 5 mg	178	9.8±7.0	—	—	—
	ボルノレキサント 10 mg	183	11.8±7.0	—	—	—
2週時	プラセボ	175	9.9±6.8	-0.8 (-1.6, -0.1)	—	—
	ボルノレキサント 5 mg	177	7.5±6.8	-2.7 (-3.4, -2.0)	-1.9 (-2.9, -0.8)	$p < 0.001$
	ボルノレキサント 10 mg	183	9.0±7.3	-2.3 (-3.1, -1.6)	-1.5 (-2.5, -0.4)	$p = 0.005$

点推定値：最小二乗平均

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。

b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし

### (4) 疲労重症度スケール (FSS) スコアに対する影響

FSS (総スコア) の2週時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (点推定値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でいずれも-0.5であり、いずれの群もプラセボ群との有意差は認められなかった。

#### FSS (総スコア) (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差	
			平均値 ±標準偏差	点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI) <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
ベースライン	プラセボ	196	46.9±10.3	—	—	—
	ボルノレキサント 5 mg	196	43.7±10.4	—	—	—
	ボルノレキサント 10 mg	197	45.5±11.4	—	—	—
2週時	プラセボ	191	45.4±11.2	-1.0 (-2.1, 0.1)	—	—
	ボルノレキサント 5 mg	195	42.6±10.9	-1.5 (-2.6, -0.5)	-0.5 (-2.0, 1.0)	$p = 0.490$
	ボルノレキサント 10 mg	196	43.9±12.2	-1.5 (-2.6, -0.5)	-0.5 (-2.0, 1.0)	$p = 0.488$

点推定値：最小二乗平均

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造をUN、自由度調整をKenward-Roger法により行ったMMRMにより算出された。

b) 有意水準両側5%、名目上のp値、多重性の調整なし

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>(1) 副作用 副作用発現割合は、プラセボ群で196例中4例 (2.0%)、ボルノレキサント5 mg群で196例中10例 (5.1%) 及び10 mg群で197例中13例 (6.6%) であった。主な副作用は傾眠で、プラセボ群に2/196例 (1.0%)、5 mg群に6/196例 (3.1%) 及び10 mg群に7/197例 (3.6%) であった。本試験において、死亡に至った副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> <p>(2) 特に関心のある有害事象 持ち越し効果に関連する有害事象は、プラセボ群3例 (1.5%)、ボルノレキサント5 mg群6例 (3.1%)、10 mg群8例 (4.1%) に認められ、内訳は傾眠 (プラセボ群3例、5 mg群6例、10 mg群7例) 及び異常感 (10 mg群1例) であった。睡眠時随伴症に関連する有害事象はボルノレキサント10 mg群1例 (0.5%) に認められた悪夢であった。依存性、退薬症候、反跳性不眠、ナルコレプシー様症状、自殺念慮及び自殺企図に関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>(3) 持ち越し効果に対する影響：日本語版カロリンスカ眠気尺度 (KSS) 終了時 (LOCF) の日本語版KSSスコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-0.4±1.9、-0.7±1.8及び-0.4±1.9であった。</p> <p>(4) 認知機能に対する影響：数符号置換検査 (DSST) 終了時 (LOCF) におけるプラセボ群、ボルノレキサント5及び10 mg群のDSSTの正答数のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ3.4±5.8、2.9±6.3及び2.9±5.2、正答率のベースラインからの変化量は、それぞれ0.0±2.1、0.0±1.6及び0.3±1.8%であった。</p> <p>(5) 反跳性不眠に対する影響：単盲検プラセボ治療期の睡眠日誌によるsSL、sSE、sTST、sWASO 単盲検プラセボ治療期のプラセボ群、ボルノレキサント5及び10 mg群の睡眠日誌による各指標のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、sSLではそれぞれ-10.2±25.1、-9.0±27.1及び-7.9±27.4分 (変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：18.1、15.9及び23.5%) であった。sSEではそれぞれ4.67±9.15、4.42±9.95及び3.24±9.37% (変化量が1.0%を超えて悪化した患者の割合：22.3、22.6及び29.1%) であった。sTSTではそれぞれ23.7±44.4、21.8±53.1及び13.3±46.8分 (変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：24.4、20.5及び32.7%) であった。sWASOではそれぞれ-10.6±28.2、-11.1±30.6及び-8.2±30.2分 (変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：21.2、20.0及び25.5%) であった。</p> <p>(6) 離脱症状に対する影響：ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (BWSQ) 単盲検プラセボ治療期のBWSQのベースラインからの変化量 (平均値) は、いずれの項目も全ての投与群で小さく、プラセボ群とボルノレキサント各群の間に大きな差は認められなかった (総スコア：プラセボ群-0.4、ボルノレキサント5 mg群-0.5、10 mg群-0.4)。ベースラインと比較してBWSQスコアが増加した質問項目 (No.1~20) の数が3項目以上であった患者は、それぞれ3.2、2.6及び4.2%であった。</p> <p>(7) 自殺念慮及び自殺企図に対する影響：コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) いずれの評価時点においても異常所見は認められなかった。</p>
----------	---

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

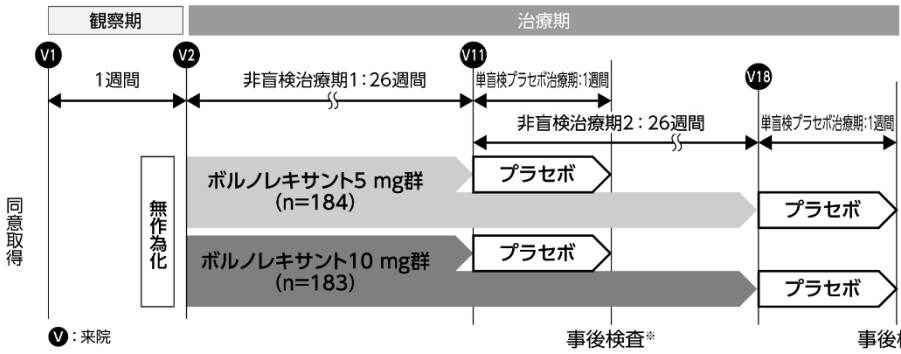
## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験 (TS142-302) [評価資料] <sup>11)</sup>

目的	日本人不眠症患者を対象に、ボルノレキサンT5又は10 mgを1日1回長期投与した際の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
対象	18歳以上の日本人不眠症患者 367例 (FAS及び安全性解析対象集団)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-5の診断基準で不眠障害に該当する外来患者</li> <li>・ 観察期開始時のISIのスコアが15以上の患者<sup>*</sup></li> <li>・ 観察期開始前の2週間、以下の状態のいずれかが持続していると訴える患者<sup>*</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 睡眠潜時が30分以上の日が1週間に3日以上</li> <li>b) 中途覚醒時間が30分以上の日が1週間に3日以上</li> </ul> </li> <li>・ 日常の就床時間が6.5時間以上9時間以下の患者</li> <li>・ 日常の就床時刻が21:00～1:00である患者</li> <li>・ 治療期開始前夜の前7日間の睡眠日誌で以下の基準を全て満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 睡眠日誌の全項目を入力した日が6日以上</li> <li>b) 就床時間が6.5時間以上9時間以下の日が3日以上</li> <li>c) 就床時刻が21:00～1:00の日が3日以上</li> <li>d) sSLが30分以上の日が3日以上又はsWASOが30分以上の日が3日以上<sup>*</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>※TS142-301試験の完了例でTS142-301試験の終了時から本試験の観察期開始時までの期間が3週間以内の患者は、TS142-301試験に参加したことによる不眠症状への影響を考慮し、<sup>*</sup>は不問とした。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ DSM-5の診断基準で睡眠-覚醒障害群のうち不眠障害以外のいずれかの疾患に該当した患者</li> <li>・ 観察期開始時の日本語版STOP-Bangテスト (閉塞性睡眠時無呼吸症候群のリスク評価) のスコアが5点以上の患者</li> <li>・ 疼痛、そう痒、頻尿、喘息等、著しく睡眠を妨げる症状のある患者</li> <li>・ うつ病又は不安障害以外の精神疾患を併存する患者</li> <li>・ うつ病の併存の場合、観察期開始時の日本版BDI-II (ベック抑うつ質問票) のスコアが19点を超える患者</li> <li>・ 不安障害の併存の場合、観察期開始時のBAI (ベック不安質問票) のスコアが15点を超える患者</li> <li>・ 観察期開始時及び治療期開始時のC-SSRSで自殺念慮、自殺企図を有する又は過去5年以内に既往のある患者</li> <li>・ 睡眠に影響を及ぼす行為 (日中の睡眠並びに就床後のスマートフォンの使用やテレビの視聴等) を日常的に行っている患者</li> <li>・ 観察期開始前の4週間以内に旅行等の理由で3時間以上の時差を経験した、又は治験期間中に海外渡航の予定がある患者</li> <li>・ 観察期開始前の4週間以内に変則的な交代勤務又は夜勤業務を行った、又は治験期間中にその予定がある患者</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>ボルノレキサント5又は10 mg群のいずれかに1：1の比で無作為に割り付けた。非盲検治療期1ではボルノレキサント5又は10 mgを非盲検で1日1回、就寝前に26週間経口投与した。その後、非盲検治療期2へ移行しない場合は、プラセボを単盲検で1日1回、就寝前に1週間経口投与した（本剤投与終了後の安全性、反跳性不眠、離脱症状及び依存性の評価期）。非盲検治療期2へ移行した場合は、非盲検治療期1と同じ用量を更に26週間（計52週間）経口投与後、単盲検でプラセボを1週間経口投与した（本剤投与終了後の安全性、反跳性不眠、離脱症状及び依存性の評価期）。</p> <p>なお、中程度のCYP3A4阻害薬を併用時は、ボルノレキサントを2.5 mgに減量した。</p>  <p>※非盲検治療期2に移行する場合は実施しない。          非盲検治療期2への参加意思は、治験責任医師又は治験分担医師が非盲検治療期1終了時（V11）に確認した。          睡眠日誌は、観察期開始時（V1）から事後検査まで、患者自身が毎日起床後に回答した。          ボルノレキサント又はプラセボは、1日1回、就寝前（就床時刻5分前を目安）に経口投与した。          有害事象などの経過を追跡するために、追跡調査を事後検査又は中止時以降に必要に応じて実施した。</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象／副作用<sup>※</sup>、日本語版カロリンスカ眠気尺度（KSS）、数文字号置換検査（DSST）、単盲検プラセボ治療期の睡眠日誌による主観的睡眠潜時（sSL）、睡眠効率（sSE）、総睡眠時間（sTST）及び中途覚醒時間（sWASO）、ベンゾジアゼピン退薬症候質問票（BWSQ）、依存性調査表、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）等</p> <p>※治験薬と有害事象の因果関係について、「関連あり」又は「関連なし」の2分類で判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」以外を副作用と定義した。また、特に関心のある有害事象として、持ち越し効果、依存性、退薬症候、反跳性不眠、ナルコレプシー様症状、自殺念慮及び自殺企図並びに睡眠時随伴症に関連する有害事象について集計した。</p>
<p>有効性評価項目</p>	<p>睡眠日誌による主観的睡眠潜時（sSL）、睡眠効率（sSE）、総睡眠時間（sTST）、中途覚醒時間（sWASO）及び中途覚醒回数（sNAW）、不眠重症度質問票（ISI）、疲労重症度スケール（FSS）等</p>
<p>結果</p>	<p>&lt;患者背景&gt;</p> <p>本試験に組み入れられた患者は、男性45.0%（165/367例）、女性55.0%（202/367例）であった。年齢（平均値）は55.8歳、体重（平均値）は60.78 kgであった。不眠症の罹病期間（中央値）は4.50年、ISI〔総スコア〕（平均値）は18.2であった。ベースラインのsSL、sSE、sTST及びsWASO（平均値）はそれぞれ59.2分、72.83%、330.1分及び64.6分であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>(1) 副作用</p> <p>副作用発現割合は、ボルノレキサント5 mg群で184例中19例（10.3%）及び10 mg群で183例中33例（18.0%）であった。主な副作用は、5 mg群で傾眠7例（3.8%）、倦怠感4例（2.2%）、血中乳酸脱水素酵素増加3例（1.6%）、10 mg群で傾眠21例（11.5%）、悪夢6例（3.3%）、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加各2例（1.1%）であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、10 mg群で3例（1.6%）に認められ、動悸、回転性めまい、悪心、倦怠感が各1例（0.5%、悪心と倦怠感は同一症例）であった。</p> <p>本試験において死亡に至った副作用、重篤な副作用は認められなかった。</p>

## V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>(2) 特に関心のある有害事象          持ち越し効果に関連する有害事象は、ボルノレキサント5 mg群10例 (5.4%) 及び10 mg群23例 (12.6%) に認められ、内訳は5 mg群で傾眠10例 (5.4%)、10 mg群で傾眠22例 (12.0%) 及び異常感1例 (0.5%) であった。          ナルコレプシー様症状に関連する有害事象は、5 mg群3例 (1.6%) 及び10 mg群3例 (1.6%) に認められ、内訳は入眠時幻覚が5 mg群1例 (0.5%) 及び10 mg群2例 (1.1%)、睡眠時麻痺が5 mg群2例 (1.1%) 及び10 mg群1例 (0.5%) であった。          睡眠時随伴症に関連する有害事象は、5 mg群2例 (1.1%) 及び10 mg群8例 (4.4%) に認められ、内訳は5 mg群で悪夢2例 (1.1%)、10 mg群で悪夢6例 (3.3%)、異常な夢及び爆発頭部症候群各1例 (0.5%) であった。          依存性、退薬症候、反跳性不眠、自殺念慮及び自殺企図に関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>(3) 持ち越し効果に対する影響：日本語版カロリンスカ眠気尺度 (KSS)          日本語版KSSスコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ26週時では-1.8±2.3及び-1.7±2.1、52週時では-2.1±2.1及び-2.0±2.2であった。</p> <p>(4) 認知機能に対する影響：数字符号置換検査 (DSST)          DSSTの正答数のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ26週時では-3.5±6.3及び-4.5±7.0、52週時では-1.7±6.4及び-1.7±7.3であった。正答率のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、5及び10 mg群でそれぞれ26週時では-0.1±1.8及び-0.2±1.5%、52週時では-0.1±1.3及び0.1±1.0%であった。          5及び10 mg群の正答数のベースラインからの変化量は-5.0~1.7の範囲で増減し、正答率のベースラインからの変化量は小さかった。</p> <p>(5) 反跳性不眠に対する影響：単盲検プラセボ治療期の睡眠日誌によるsSL、sSE、sTST、sWASO          単盲検プラセボ治療期 (27及び53週) におけるボルノレキサント5及び10 mg群の睡眠日誌による各指標のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は以下のとおりであった；          ・sSL：27週で-21.0±37.0及び-25.8±37.5分 (sSLの変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：9.9及び10.4%)。53週で-20.4±33.5及び-25.2±46.1分 (sSLの変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：8.6及び16.9%)。          ・sSE：27週で10.72±11.35及び12.57±12.18% (sSEの変化量が1.0%を超えて悪化した患者の割合：8.9及び10.4%)。53週で12.40±10.16及び14.13±16.09% (sSEの変化量が1.0%を超えて悪化した患者の割合：5.2及び7.7%)。          ・sTST：27週で44.1±62.0及び61.3±61.2分 (sTSTの変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：16.8及び11.5%)。53週で61.2±58.5及び61.8±75.0分 (sTSTの変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：10.3及び6.2%)。          ・sWASO：27週で-30.8±33.7及び-27.6±36.7分 (sWASOの変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：5.9及び12.5%)。53週で-34.0±25.5及び-37.0±45.4分 (sWASOの変化量が5分を超えて悪化した患者の割合：1.7及び9.2%)。          いずれの評価項目においても単盲検プラセボ治療期 (27週及び53週) でベースラインからの変化量 (平均値) に悪化は認められなかった。また、閾値を超えて悪化した患者の割合は小さかった。</p> <p>(6) 離脱症状に対する影響：ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (BWSQ)          単盲検プラセボ治療期 (27及び53週) のBWSQのベースラインからの変化量は、各質問項目及び総スコアにおいて小さく、ベースラインと比較して、点数が増加した質問項目 (No.1~20) の数が3項目以上であった患者の割合は、27週ではボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ7.2及び3.2%であり、53週ではそれぞれ1.8及び1.6%であった。</p> <p>(7) 依存性形成に対する影響：依存性調査表          依存性形成への影響を評価した依存性調査表において「少し」と判定された患者は、終了時 (非盲検治療期1及び2終了時) ではボルノレキサント5 mg群0例及び10 mg群3例 (2例は1項目、1例は3項目)、単盲検プラセボ治療期 (27週) では5 mg群1例 (1項目) 及び10 mg群1例 (1項目) に認められたが、単盲検プラセボ治療期 (53週) では認められなかった。全ての評価時点で「非常に」又は「かなり」と判定された患者は認められなかった。</p> <p>(8) 自殺念慮及び自殺企図に対する影響：コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS)          26週時に自殺念慮がボルノレキサント5 mg群1例に認められた。治験分担医師による当該症例への聴取では、来院の数日前に人間関係トラブルがあり、自殺念慮を抱いたが、その場限りで解決したとのことだった。また、聴取時の患者の様子に切迫性や深刻性はなかったため、治験分担医師は当該事象を有害事象と判断しなかった。</p>
-----------------	--

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>(1) 睡眠日誌による主観的睡眠潜時 (sSL)、睡眠効率 (sSE)、総睡眠時間 (sTST)、中途覚醒時間 (sWASO) 及び中途覚醒回数 (sNAW)</p> <p>・sSL</p> <p>sSLの26週時 (非盲検治療期1) のベースラインからの変化量 (平均値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-31.2及び-38.9分であった。非盲検治療期2移行例の52週時のベースラインからの変化量は、それぞれ-31.8及び-44.0分であった。</p> <p>睡眠日誌によるsSL (FAS)</p>																																																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時点</th> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>測定値 平均値±標準偏差</th> <th>ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ベース ライン</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>184</td> <td>58.2±32.2</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>183</td> <td>60.1±37.5</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>183</td> <td>36.5±23.3</td> <td>-21.7 (-25.1, -18.2)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>182</td> <td>31.6±17.1</td> <td>-28.4 (-33.0, -23.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>183</td> <td>32.7±19.7</td> <td>-25.4 (-29.2, -21.7)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>179</td> <td>27.9±16.4</td> <td>-32.5 (-37.2, -27.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">4週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>182</td> <td>30.5±20.4</td> <td>-27.7 (-31.4, -24.1)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>177</td> <td>25.3±15.2</td> <td>-34.7 (-39.7, -29.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">12週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>176</td> <td>27.5±20.3</td> <td>-31.0 (-34.7, -27.3)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>172</td> <td>23.5±16.2</td> <td>-36.9 (-42.2, -31.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">24週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>169</td> <td>26.6±22.4</td> <td>-31.3 (-35.0, -27.5)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>168</td> <td>22.3±19.2</td> <td>-38.2 (-43.2, -33.2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">26週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>167</td> <td>27.0±21.7</td> <td>-31.2 (-35.0, -27.4)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>163</td> <td>21.7±16.6</td> <td>-38.9 (-44.1, -33.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">34週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>61</td> <td>24.2±13.5</td> <td>-30.4 (-35.9, -25.0)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>68</td> <td>20.5±12.9</td> <td>-43.6 (-51.7, -35.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">46週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>60</td> <td>23.3±13.1</td> <td>-31.4 (-37.5, -25.3)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>66</td> <td>20.5±13.1</td> <td>-44.4 (-52.6, -36.1)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">52週時</td> <td>ボルノレキサント5 mg</td> <td>58</td> <td>23.3±12.5</td> <td>-31.8 (-38.0, -25.7)</td> </tr> <tr> <td>ボルノレキサント10 mg</td> <td>65</td> <td>20.9±13.3</td> <td>-44.0 (-52.2, -35.8)</td> </tr> </tbody> </table>	評価時点	投与群	例数	測定値 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)	ベース ライン	ボルノレキサント5 mg	184	58.2±32.2	—	ボルノレキサント10 mg	183	60.1±37.5	—	1週時	ボルノレキサント5 mg	183	36.5±23.3	-21.7 (-25.1, -18.2)	ボルノレキサント10 mg	182	31.6±17.1	-28.4 (-33.0, -23.7)	2週時	ボルノレキサント5 mg	183	32.7±19.7	-25.4 (-29.2, -21.7)	ボルノレキサント10 mg	179	27.9±16.4	-32.5 (-37.2, -27.7)	4週時	ボルノレキサント5 mg	182	30.5±20.4	-27.7 (-31.4, -24.1)	ボルノレキサント10 mg	177	25.3±15.2	-34.7 (-39.7, -29.6)	12週時	ボルノレキサント5 mg	176	27.5±20.3	-31.0 (-34.7, -27.3)	ボルノレキサント10 mg	172	23.5±16.2	-36.9 (-42.2, -31.6)	24週時	ボルノレキサント5 mg	169	26.6±22.4	-31.3 (-35.0, -27.5)	ボルノレキサント10 mg	168	22.3±19.2	-38.2 (-43.2, -33.2)	26週時	ボルノレキサント5 mg	167	27.0±21.7	-31.2 (-35.0, -27.4)	ボルノレキサント10 mg	163	21.7±16.6	-38.9 (-44.1, -33.7)	34週時	ボルノレキサント5 mg	61	24.2±13.5	-30.4 (-35.9, -25.0)	ボルノレキサント10 mg	68	20.5±12.9	-43.6 (-51.7, -35.6)	46週時	ボルノレキサント5 mg	60	23.3±13.1	-31.4 (-37.5, -25.3)	ボルノレキサント10 mg	66	20.5±13.1	-44.4 (-52.6, -36.1)	52週時	ボルノレキサント5 mg	58	23.3±12.5	-31.8 (-38.0, -25.7)	ボルノレキサント10 mg	65	20.9±13.3	-44.0 (-52.2, -35.8)
評価時点	投与群	例数	測定値 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)																																																																																												
ベース ライン	ボルノレキサント5 mg	184	58.2±32.2	—																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	183	60.1±37.5	—																																																																																												
1週時	ボルノレキサント5 mg	183	36.5±23.3	-21.7 (-25.1, -18.2)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	182	31.6±17.1	-28.4 (-33.0, -23.7)																																																																																												
2週時	ボルノレキサント5 mg	183	32.7±19.7	-25.4 (-29.2, -21.7)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	179	27.9±16.4	-32.5 (-37.2, -27.7)																																																																																												
4週時	ボルノレキサント5 mg	182	30.5±20.4	-27.7 (-31.4, -24.1)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	177	25.3±15.2	-34.7 (-39.7, -29.6)																																																																																												
12週時	ボルノレキサント5 mg	176	27.5±20.3	-31.0 (-34.7, -27.3)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	172	23.5±16.2	-36.9 (-42.2, -31.6)																																																																																												
24週時	ボルノレキサント5 mg	169	26.6±22.4	-31.3 (-35.0, -27.5)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	168	22.3±19.2	-38.2 (-43.2, -33.2)																																																																																												
26週時	ボルノレキサント5 mg	167	27.0±21.7	-31.2 (-35.0, -27.4)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	163	21.7±16.6	-38.9 (-44.1, -33.7)																																																																																												
34週時	ボルノレキサント5 mg	61	24.2±13.5	-30.4 (-35.9, -25.0)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	68	20.5±12.9	-43.6 (-51.7, -35.6)																																																																																												
46週時	ボルノレキサント5 mg	60	23.3±13.1	-31.4 (-37.5, -25.3)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	66	20.5±13.1	-44.4 (-52.6, -36.1)																																																																																												
52週時	ボルノレキサント5 mg	58	23.3±12.5	-31.8 (-38.0, -25.7)																																																																																												
	ボルノレキサント10 mg	65	20.9±13.3	-44.0 (-52.2, -35.8)																																																																																												

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)

### ・sSE

sSEの26週時 (非盲検治療期1) のベースラインからの変化量 (平均値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ14.07及び17.63%であった。非盲検治療期2移行例の52週時のベースラインからの変化量は、それぞれ15.56及び20.40%であった。

### 睡眠日誌によるsSE (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)
ベース ライン	ボルノレキサント5 mg	184	73.31±11.98	—
	ボルノレキサント10 mg	183	72.34±12.49	—
1週時	ボルノレキサント5 mg	183	82.88±10.70	9.53 (8.31, 10.75)
	ボルノレキサント10 mg	182	84.76±8.94	12.36 (10.92, 13.80)
2週時	ボルノレキサント5 mg	183	84.19±10.26	10.85 (9.63, 12.07)
	ボルノレキサント10 mg	179	86.21±8.57	14.00 (12.64, 15.35)
4週時	ボルノレキサント5 mg	182	85.48±10.81	12.13 (10.86, 13.40)
	ボルノレキサント10 mg	177	87.78±8.11	15.43 (13.91, 16.94)
12週時	ボルノレキサント5 mg	176	86.94±10.53	13.53 (12.24, 14.83)
	ボルノレキサント10 mg	172	88.81±8.24	16.68 (15.09, 18.27)
24週時	ボルノレキサント5 mg	169	87.88±9.62	14.37 (13.01, 15.73)
	ボルノレキサント10 mg	168	89.78±9.08	17.56 (15.93, 19.19)
26週時	ボルノレキサント5 mg	166	87.31±10.49	14.07 (12.69, 15.44)
	ボルノレキサント10 mg	163	89.71±9.22	17.63 (15.99, 19.28)
34週時	ボルノレキサント5 mg	61	87.51±8.01	14.15 (12.22, 16.09)
	ボルノレキサント10 mg	68	88.95±8.72	19.82 (17.11, 22.53)
46週時	ボルノレキサント5 mg	60	88.64±5.85	15.38 (13.21, 17.55)
	ボルノレキサント10 mg	66	89.59±8.17	20.71 (18.00, 23.43)
52週時	ボルノレキサント5 mg	58	88.75±6.66	15.56 (13.43, 17.69)
	ボルノレキサント10 mg	65	89.53±7.51	20.40 (17.72, 23.08)

単位：%

### ・sTST

sTSTの26週時 (非盲検治療期1) のベースラインからの変化量 (平均値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ60.5及び80.3分であった。非盲検治療期2移行例の52週時のベースラインからの変化量は、それぞれ73.8及び93.0分であった。

### 睡眠日誌によるsTST (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)
ベース ライン	ボルノレキサント5 mg	184	334.5±57.9	—
	ボルノレキサント10 mg	183	325.8±60.6	—
1週時	ボルノレキサント5 mg	183	375.1±54.6	40.4 (34.0, 46.9)
	ボルノレキサント10 mg	182	384.3±48.5	58.2 (51.0, 65.3)
26週時	ボルノレキサント5 mg	166	394.0±52.9	60.5 (52.7, 68.4)
	ボルノレキサント10 mg	163	404.1±48.9	80.3 (72.1, 88.4)
52週時	ボルノレキサント5 mg	58	406.3±38.2	73.8 (61.3, 86.4)
	ボルノレキサント10 mg	65	410.3±41.3	93.0 (78.6, 107.3)

単位：分

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)

### ・sWASO

sWASOの26週時(非盲検治療期1)のベースラインからの変化量(平均値)は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-34.3及び-40.4分であった。非盲検治療期2移行例の52週時のベースラインからの変化量は、それぞれ-38.8及び-48.8分であった。

### 睡眠日誌によるsWASO (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)
ベース ライン	ボルノレキサント5 mg	184	64.9±43.7	—
	ボルノレキサント10 mg	183	64.3±40.4	—
1週時	ボルノレキサント5 mg	183	41.2±35.2	-23.6 (-27.7, -19.5)
	ボルノレキサント10 mg	182	37.4±30.3	-26.8 (-31.3, -22.4)
26週時	ボルノレキサント5 mg	167	30.5±33.0	-34.3 (-39.4, -29.1)
	ボルノレキサント10 mg	163	24.3±28.9	-40.4 (-46.0, -34.9)
52週時	ボルノレキサント5 mg	58	28.1±24.4	-38.8 (-45.7, -32.0)
	ボルノレキサント10 mg	65	27.0±25.0	-48.8 (-56.4, -41.3)

単位：分

### ・sNAW

sNAWの26週時(非盲検治療期1)のベースラインからの変化量(平均値)は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ-0.6及び-0.7回であった。非盲検治療期2移行例の52週時のベースラインからの変化量は、それぞれ-0.4及び-0.6回であった。

### (2) 不眠重症度質問票 (ISI) スコアに対する影響

ISIの総スコアのベースラインからの変化量(平均値)は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ26週時(非盲検治療期1)では-9.5及び-9.8、非盲検治療期2移行例の52週時では-9.1及び-10.7であった。

また、ISIの質問項目4~7の合計スコアのベースラインからの変化量(平均値)は、5及び10 mg群でそれぞれ26週時(非盲検治療期1)では-5.6及び-5.9、非盲検治療期2移行例の52週時では-5.4及び-6.1であった。

### ISIの総スコア (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)
ベース ライン	ボルノレキサント5 mg	184	18.5±3.6	—
	ボルノレキサント10 mg	183	17.9±3.4	—
2週時	ボルノレキサント5 mg	180	13.1±5.4	-5.4 (-6.1, -4.6)
	ボルノレキサント10 mg	180	10.9±5.2	-7.0 (-7.8, -6.2)
26週時	ボルノレキサント5 mg	165	9.0±5.8	-9.5 (-10.4, -8.5)
	ボルノレキサント10 mg	162	7.9±4.9	-9.8 (-10.7, -8.9)
52週時	ボルノレキサント5 mg	56	8.8±5.3	-9.1 (-10.5, -7.7)
	ボルノレキサント10 mg	65	7.1±4.9	-10.7 (-11.9, -9.4)

### ISIの質問項目4~7の合計スコア (FAS)

評価時点	投与群	例数	測定値 平均値±標準偏差	ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)
ベース ライン	ボルノレキサント5 mg	184	10.5±2.3	—
	ボルノレキサント10 mg	183	10.1±2.3	—
2週時	ボルノレキサント5 mg	180	7.2±3.2	-3.3 (-3.8, -2.8)
	ボルノレキサント10 mg	180	5.9±3.2	-4.3 (-4.8, -3.8)
26週時	ボルノレキサント5 mg	165	4.9±3.3	-5.6 (-6.1, -5.0)
	ボルノレキサント10 mg	162	4.1±2.9	-5.9 (-6.4, -5.3)
52週時	ボルノレキサント5 mg	56	4.6±2.9	-5.4 (-6.2, -4.6)
	ボルノレキサント10 mg	65	3.7±2.7	-6.1 (-6.9, -5.4)

## V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	(3) 疲労重症度スケール (FSS) スコアに対する影響 FSS (総スコア) のベースラインからの変化量 (平均値) は、ボルノレキサント5及び10 mg群でそれぞれ26週時 (非盲検治療期1) では-0.8及び-2.8、非盲検治療期2移行例の52週時では-2.1及び-4.0であった。			
	FSS (総スコア) (FAS)			
	評価時点	投与群	例数	測定値 平均値±標準偏差
	ベースライン	ボルノレキサント5 mg	184	44.0±11.8
		ボルノレキサント10 mg	183	44.5±11.6
	1週時	ボルノレキサント5 mg	184	43.7±11.9
		ボルノレキサント10 mg	182	43.0±11.5
	26週時	ボルノレキサント5 mg	165	43.1±14.3
		ボルノレキサント10 mg	162	41.3±14.3
	52週時	ボルノレキサント5 mg	56	41.8±14.0
	ボルノレキサント10 mg	65	39.6±16.5	
				ベースラインからの変化量 平均値 (95%CI)
				—
				—
				-0.3 (-1.3, 0.6)
				-1.5 (-2.4, -0.5)
				-0.8 (-2.7, 1.1)
				-2.8 (-4.6, -1.0)
				-2.1 (-5.3, 1.0)
				-4.0 (-7.1, -1.0)

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (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

該当しない

- 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（スボレキサント、レンボレキサント、ダリドレキサント）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

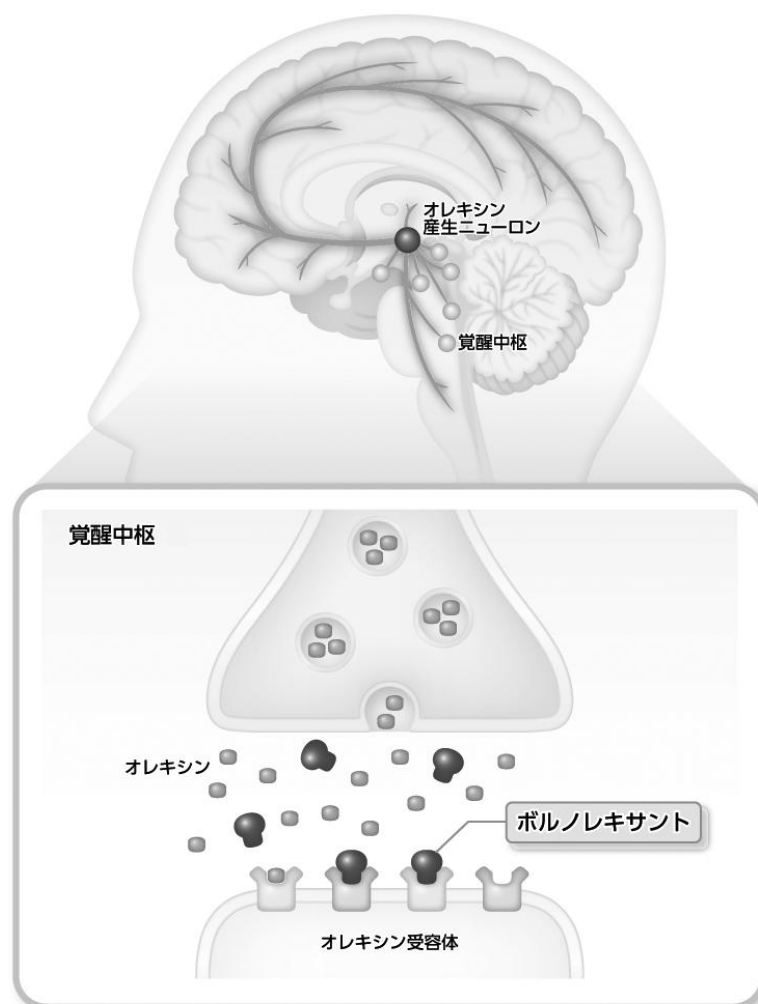
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

オレキシン神経系は正常な睡眠・覚醒パターンの維持・制御に重要な役割を果たしており<sup>1)</sup>、オレキシン産生ニューロンはオレキシンA及びオレキシンBを神経伝達物質として放出し、下流の神経細胞に発現するオレキシン受容体（OX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体）を刺激して、覚醒を維持させる<sup>1)2)</sup>。

ボルノレキサントは、オレキシンA及びBのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体への結合を阻害することにより、覚醒から睡眠へ移行させると考えられる。

ボルノレキサントの作用機序



<イメージ図>

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) *in vitro* 試験

##### a) OX<sub>1</sub> 及び OX<sub>2</sub> 受容体に対する受容体結合性試験<sup>21),22)</sup>

ボルノレキサント水和物はヒトのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体に対する放射性リガンドの結合を濃度依存的に阻害し、そのK<sub>i</sub>値はそれぞれ0.460及び0.374 nmol/Lであった。代謝物M1ではそれぞれ2.08及び2.72 nmol/L、M3ではそれぞれ2.22及び3.39 nmol/Lであった。

ボルノレキサント水和物、並びに代謝物M1及びM3のヒトオレキシン受容体に対する結合親和性

被験物質	K <sub>i</sub> (nmol/L)	
	ヒトOX <sub>1</sub> 受容体	ヒトOX <sub>2</sub> 受容体
ボルノレキサント水和物	0.460±0.0405	0.374±0.0213
代謝物M1	2.08±0.181	2.72±0.0249
代謝物M3	2.22±0.226	3.39±0.111

平均値±標準誤差 (n=3)

方法：ヒトのOX<sub>1</sub>又はOX<sub>2</sub>受容体の遺伝子組換え発現細胞株由来膜標品を用いて、ボルノレキサント水和物、並びに代謝物M1及びM3をそれぞれ0.0001~1000 nmol/Lの存在下で、放射性リガンド（ヒトOX<sub>1</sub>受容体評価：3 nmol/Lの [<sup>3</sup>H] SB674042、ヒトOX<sub>2</sub>受容体評価：1.5 nmol/Lの [<sup>3</sup>H] EMPA）とともに室温で120分（ヒトOX<sub>1</sub>受容体）及び180分（ヒトOX<sub>2</sub>受容体）インキュベーションし、各膜標品に対する放射性リガンドの特異的結合量を測定してK<sub>i</sub>値を算出した。

##### b) OX<sub>1</sub> 及び OX<sub>2</sub> 受容体に対する機能性評価（アゴニスト作用及びアンタゴニスト作用）<sup>23)</sup>

OX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体はGタンパク質共役型受容体であり、受容体活性化により細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇することから、ボルノレキサント水和物のアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用について、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を指標に検討した。アゴニスト作用の評価において、ボルノレキサント水和物は、ヒトのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体発現細胞の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させなかった。一方で、アンタゴニスト作用の評価において、ボルノレキサント水和物は、ヒト及びラットのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体発現細胞におけるオレキシン受容体作動性ペプチド誘発細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度上昇を濃度依存的に阻害し、その平衡解離定数（K<sub>b</sub>値）はヒトのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体ではそれぞれ0.67及び0.84 nmol/L、ラットのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体ではそれぞれ0.44及び0.80 nmol/Lであった。

ボルノレキサント水和物のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用

被験物質	K <sub>b</sub> (nmol/L)			
	OX <sub>1</sub> 受容体		OX <sub>2</sub> 受容体	
	ヒト	ラット	ヒト	ラット
ボルノレキサント水和物	0.67±0.06	0.44±0.02	0.84±0.05	0.80±0.14

平均値±標準誤差 (n=3)

代謝物M1及びM3の機能性評価においても、代謝物M1及びM3はアゴニスト作用を示さず、ヒト及びラットのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体に対してアンタゴニスト作用を示した。

ボルノレキサント水和物及び代謝物M1のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用

被験物質	K <sub>b</sub> (nmol/L)			
	OX <sub>1</sub> 受容体		OX <sub>2</sub> 受容体	
	ヒト	ラット	ヒト	ラット
ボルノレキサント水和物	1.26±0.22	0.55±0.08	1.18±0.16	0.66±0.08
代謝物M1	2.22±0.21	1.13±0.08	3.27±0.46	2.40±0.18

平均値±標準誤差 (n=3)

## VI. 薬効薬理に関する項目

ボルノレキサント水和物及び代謝物M3のオレキシン受容体発現細胞におけるアンタゴニスト作用

被験物質	K <sub>b</sub> (nmol/L)			
	OX <sub>1</sub> 受容体		OX <sub>2</sub> 受容体	
	ヒト	ラット	ヒト	ラット
ボルノレキサント水和物	0.95 ± 0.08	0.61 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.70 ± 0.05
代謝物M3	1.52 ± 0.12	1.09 ± 0.06	1.69 ± 0.07	1.97 ± 0.21

平均値 ± 標準誤差 (n=3)

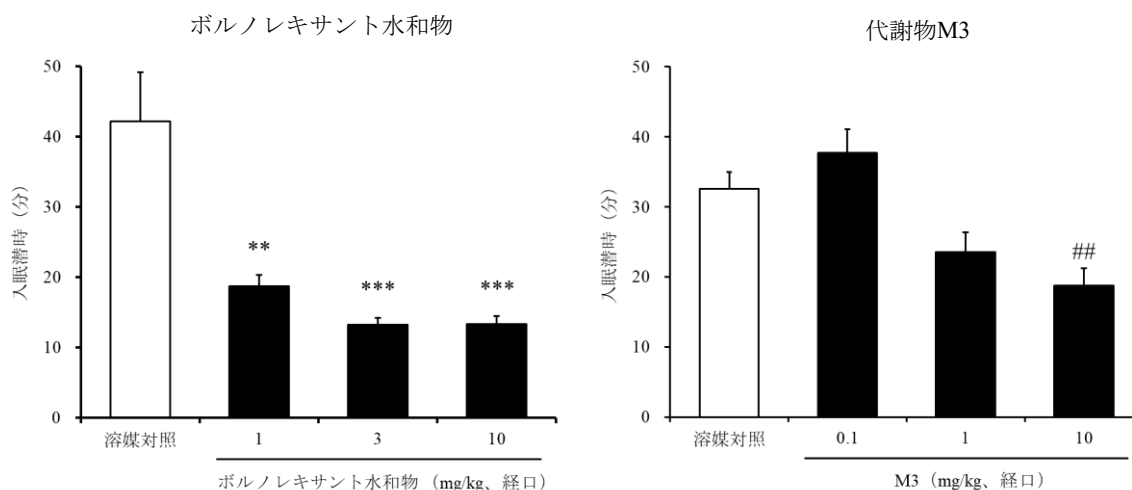
方法：アゴニスト作用は、Ca<sup>2+</sup>蛍光指示薬を取り込ませたヒトOX<sub>1</sub>又はOX<sub>2</sub>受容体発現細胞にボルノレキサント水和物 (0.01~10000 nmol/L) を添加した際の蛍光強度の最大変化率 (R<sub>max</sub>) を測定し評価した。アンタゴニスト作用は、Ca<sup>2+</sup>蛍光指示薬を取り込ませたヒト及びラットのOX<sub>1</sub>又はOX<sub>2</sub>受容体発現細胞を用いて、オレキシン受容体作動性ペプチド [Ala<sup>6,12</sup>] オレキシンA (Ala-OXA) の用量反応曲線と、ボルノレキサント水和物 (0.001~1000 nmol/L) を室温で30分間インキュベーション後にAla-OXAを添加した際の阻害反応曲線からK<sub>b</sub>値を算出した。阻害反応曲線の算出には、ヒトOX<sub>1</sub>又はOX<sub>2</sub>受容体に対しては0.5又は1 nmol/L、ラットOX<sub>1</sub>又はOX<sub>2</sub>受容体に対しては10又は30 nmol/LのAla-OXAを添加した。代謝物M1及びM3も同様の方法 (M3のヒトOX<sub>1</sub>受容体にはAla-OXA1 nmol/Lを添加) で評価した。

### 2) *in vivo* 試験

#### a) 入眠潜時に対する作用 (ラット) <sup>24)</sup>

ラットにボルノレキサント水和物 (1, 3, 10 mg/kg) 又は代謝物M3 (0.1, 1, 10 mg/kg) を経口投与した結果、ボルノレキサント水和物は1 mg/kg以上、代謝物M3は10 mg/kgで溶媒対照と比較して有意に入眠潜時を短縮させた。

ボルノレキサント水和物及び代謝物M3の入眠潜時に対する作用



平均値 ± 標準誤差 (n=10)

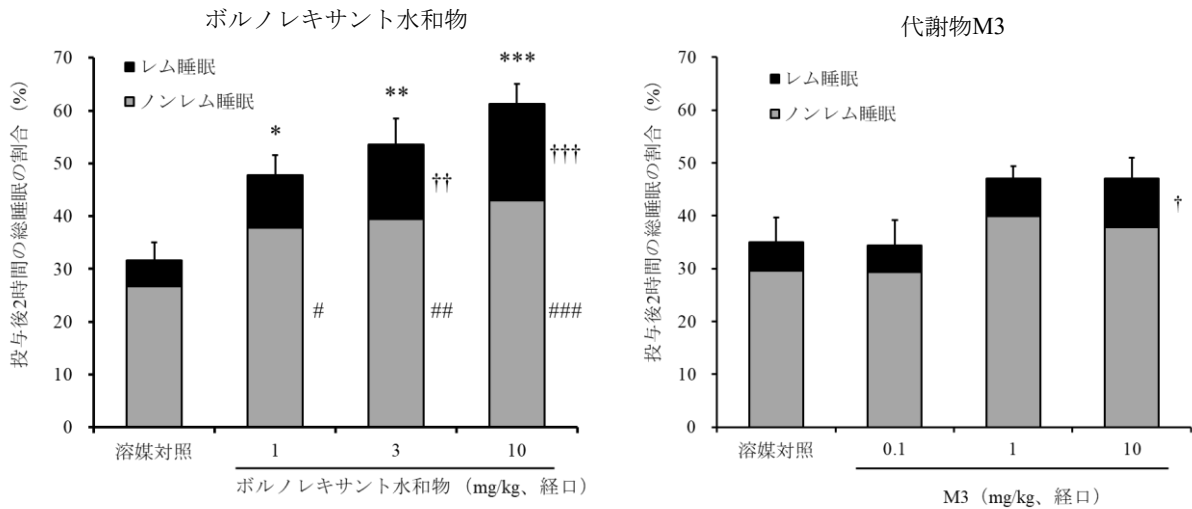
\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001 vs. 溶媒対照群 (Steel's test)、##p<0.01 vs. 溶媒対照群 (Dunnett's test)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### b) ノンレム睡眠、レム睡眠、総睡眠の割合に対する作用 (ラット) <sup>24)</sup>

ラットにボルノレキサント水和物 (1, 3, 10 mg/kg) 又は代謝物M3 (0.1, 1, 10 mg/kg) を経口投与した結果、投与後2時間の累積集計で、ボルノレキサント水和物は1 mg/kg以上でノンレム睡眠及び総睡眠の割合を、3 mg/kg以上でレム睡眠の割合を溶媒対照と比較して有意に増加させた。代謝物M3は10 mg/kgでレム睡眠の割合を溶媒対照と比較して有意に増加させた。

ボルノレキサント水和物及び代謝物M3の  
ノンレム睡眠、レム睡眠及び総睡眠の割合に対する作用



投与後2時間の総睡眠の割合 (%) の平均値±標準誤差、並びにノンレム睡眠及びレム睡眠の割合 (n=10)

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs. 溶媒対照群 (総睡眠) (Dunnett's test)

#p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 vs. 溶媒対照群 (ノンレム睡眠) (Dunnett's test)

†p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 vs. 溶媒対照群 (レム睡眠) (Dunnett's test)

方法：脳波及び筋電図測定用の電極慢性植込み手術を施した10~12週齢の雄性ラットに溶媒 (0.5 w/v%メチルセルロース400水溶液)、ボルノレキサント水和物 (1, 3, 10 mg/kg) 又は代謝物M3 (0.1, 1, 10 mg/kg) を経口投与し、投与直後から脳波及び筋電図を記録した。脳波及び筋電図データを20秒ごとに覚醒、ノンレム睡眠及びレム睡眠に分類し、ノンレム睡眠とレム睡眠をあわせて総睡眠とした。入眠潜時 (投与直後からノンレム睡眠及びレム睡眠が連続して合計120秒以上出現するまでの時間) 及び投与後2時間の間の各睡眠の割合を算出した。

### (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

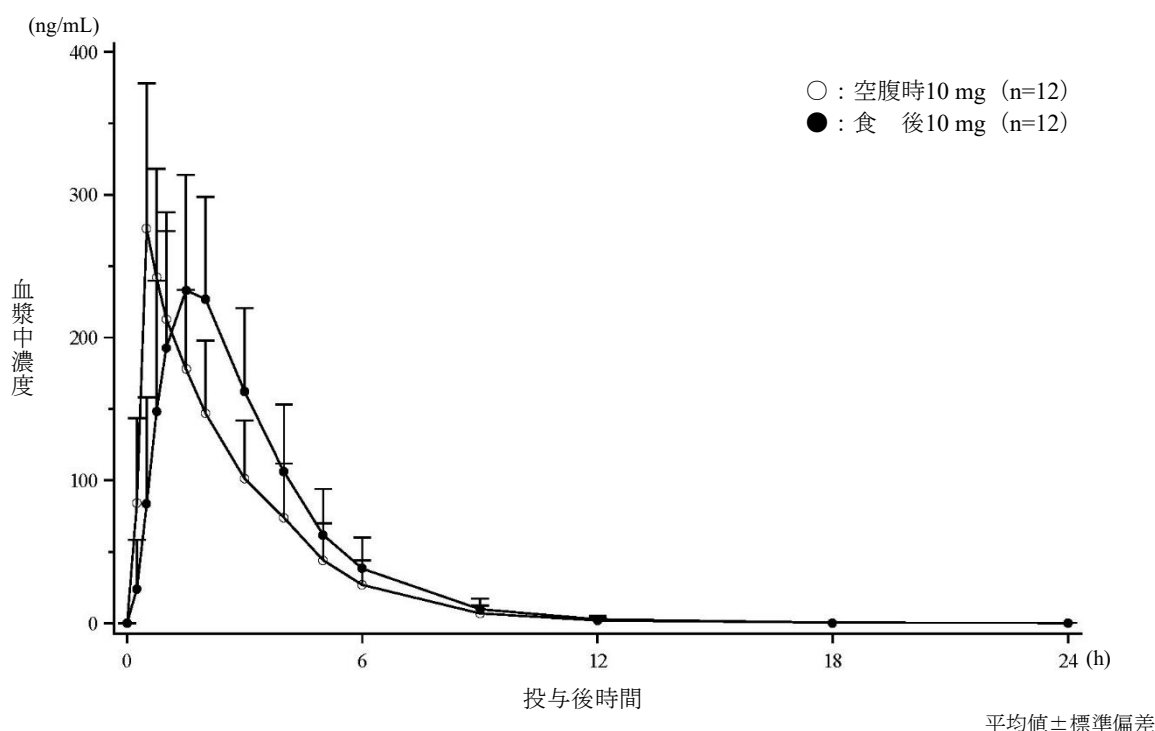
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

##### a) 単回投与

日本人健康成人男性12例にボルノレキサント10 mgを空腹時及び食後（食事開始30分後）にクロスオーバー法にて単回経口投与したときの血漿中ボルノレキサント濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>12)</sup>。

空腹時及び食後単回投与時の血漿中ボルノレキサント濃度推移



空腹時及び食後単回投与時の血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
10 mg (空腹時)	279±96.7	0.500 (0.500, 3.00)	720±237	720±237	2.13±0.185
10 mg (食 後)	255±77.7	1.50 (0.500, 2.00)	851±318	851±318	1.81±0.336

平均値±標準偏差 (n=12)、a) 中央値 (最小値, 最大値)

血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータに対する食事の影響 (ボルノレキサント10 mg単回投与)

薬物動態パラメータ	幾何平均の比 (食後/空腹時)		
	点推定値	90%CI	
		下限	上限
C <sub>max</sub>	0.96	0.76	1.21
AUC <sub>0-last</sub>	1.17	1.05	1.31
AUC <sub>0-∞</sub>	1.17	1.05	1.31

## VII. 薬物動態に関する項目

また、日本人健康成人男性24例にボルノレキサント1、3、10又は30 mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、1~10 mgの範囲で $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ともに用量比例性が認められた<sup>13), 14)</sup>。

空腹時単回投与時の血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$AUC_{0-last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 mg	31.0±4.74	0.500 (0.500, 0.750)	75.0±33.1	75.7±33.6	1.32±0.374
3 mg	126±43.1	0.625 (0.500, 2.00)	480±330	484±330	1.89±0.582
10 mg	289±30.7 <sup>b)</sup>	0.750 <sup>b)</sup> (0.500, 3.00)	1010±294 <sup>b)</sup>	1010±293 <sup>b)</sup>	1.96±0.300
30 mg	591±232	1.50 (0.500, 2.00)	2810±1790	2820±1790	3.25±1.57

平均値±標準偏差 (n=6)、a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) n=5

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

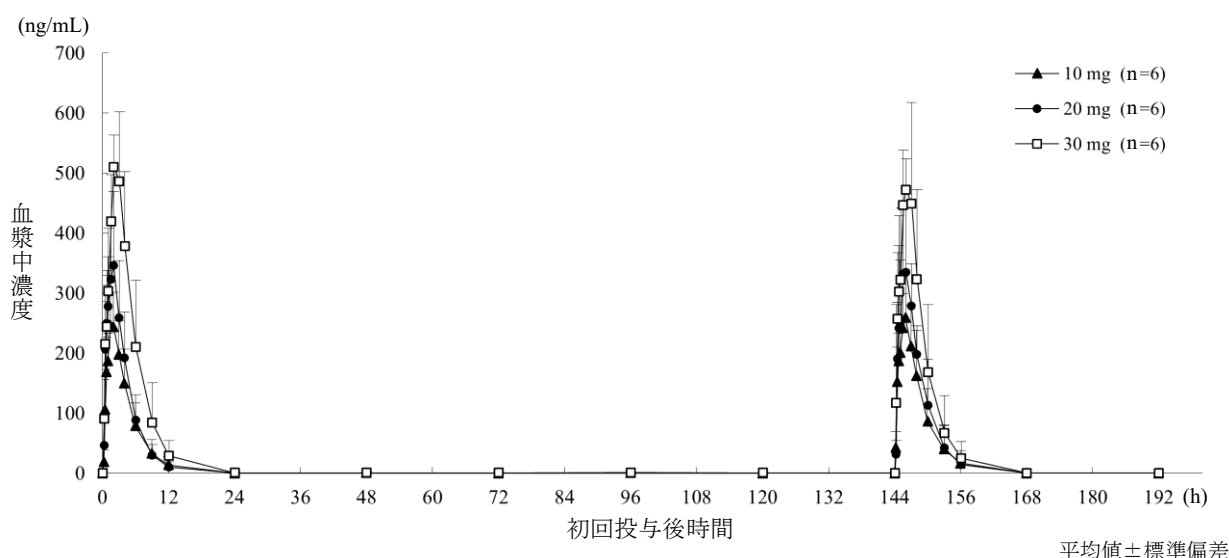
通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

## VII. 薬物動態に関する項目

### b) 反復投与<sup>14), 17)</sup>

日本人健康成人男性18例にボルノレキサント10、20又は30 mgを1日1回7日間、就寝前に反復経口投与したときの血漿中ボルノレキサント濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中ボルノレキサント濃度は、1及び7日目ではほぼ同様の推移を示し、いずれの群も1日目のAUC<sub>0-∞</sub>と7日目のAUC<sub>0-24h</sub>に大きな差はなく、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。

反復投与時の血漿中ボルノレキサント濃度推移



反復投与時の血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sup>b)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
10 mg	1日目	256 ± 63.2	1.50 (1.50, 2.00)	1210 ± 420	2.04 ± 0.395
	7日目	265 ± 73.5	1.75 (0.750, 2.00)	1340 ± 632	2.03 ± 0.398
20 mg	1日目	358 ± 116	2.00 (1.50, 2.00)	1510 ± 561	1.72 ± 0.292
	7日目	362 ± 99.7	1.75 (1.50, 3.00)	1640 ± 506	1.82 ± 0.182
30 mg	1日目	535 ± 83.0	2.00 (2.00, 3.00)	2740 ± 850	1.93 ± 0.221
	7日目	544 ± 111	2.00 (1.50, 3.00)	2480 ± 964	1.81 ± 0.306

平均値 ± 標準偏差 (n=6)、a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 1日目: AUC<sub>0-∞</sub>、7日目: AUC<sub>0-24h</sub>

血漿中ボルノレキサントの蓄積性

投与量	蓄積性 (7日目のAUC <sub>0-24h</sub> /1日目のAUC <sub>0-∞</sub> )		
	点推定値	95%CI	
		下限	上限
10 mg	1.08	0.94	1.24
20 mg	1.11	0.92	1.33
30 mg	0.89	0.81	0.99

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

### (3) 中毒域

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響<sup>12)</sup>

日本人健康成人男性12例にボルノレキサント10 mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、ボルノレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比(食後/空腹時)とその90%信頼区間は、0.96 [0.76, 1.21] 及び1.17 [1.05, 1.31] であった。 $t_{max}$ (中央値)は食事により1時間遅延した。(Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意、Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 の項参照)

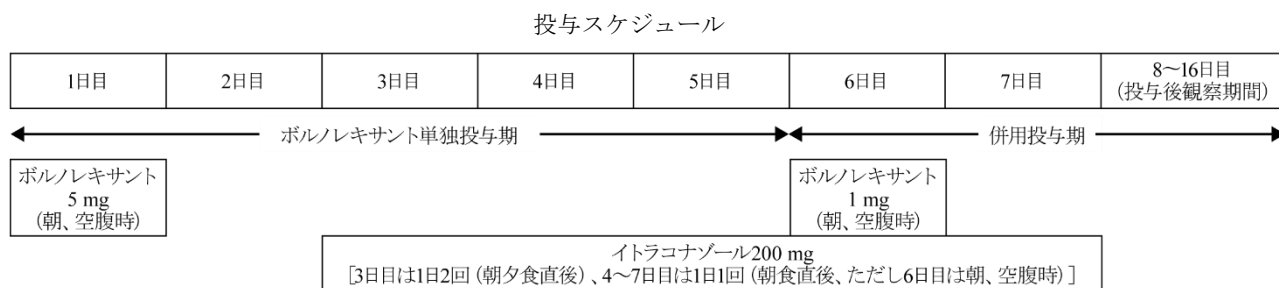
#### 2) 併用薬の影響

##### a) ボルノレキサントの薬物動態に対する併用薬の影響

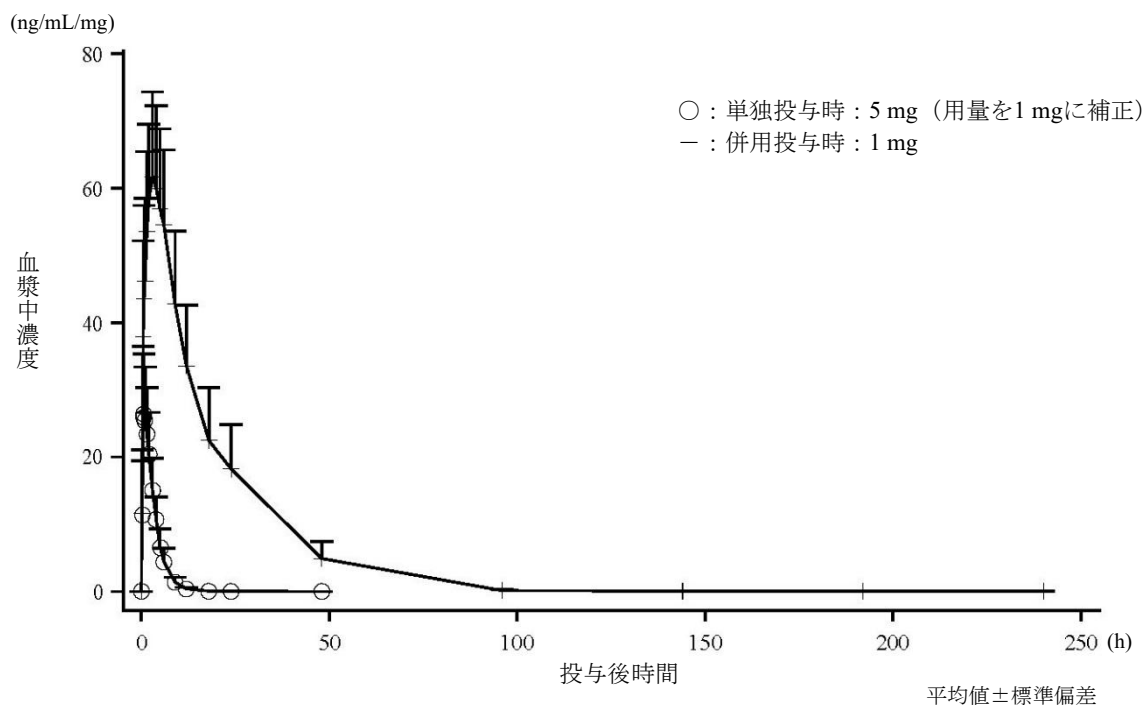
##### i) イトラコナゾール(強いCYP3A阻害薬<sup>注)</sup>)との薬物相互作用<sup>25)</sup>

日本人健康成人男性10例に、1日目にボルノレキサント5 mgを空腹時に単回経口投与した。その後、イトラコナゾールを3日目に1回200 mgを1日2回、4~7日目に1回200 mgを1日1回で反復経口投与し、6日目にボルノレキサント1 mgを単回経口投与で併用した。単独投与時及び併用投与時の血漿中ボルノレキサント濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、単独投与時と比較して併用投与時では、 $C_{max}$ は約2倍に上昇し、 $AUC_{0-\infty}$ は約12倍に増加した。

注) 強いCYP3A阻害薬は、本剤の併用禁忌に設定されている。(Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由 の項参照)



血漿中ボルノレキサント濃度推移 [単独投与時及び併用投与時]



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータ（単独投与時及びイトラコナゾールとの併用投与時）

投与条件	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
単独投与時（5 mg）	10	142±40.5	0.500 (0.500, 1.50)	491±154	2.01±0.335
単独投与時（用量を1 mgに補正）	10	28.4±8.10	—	98.1±30.7	—
イトラコナゾールとの併用投与時（1 mg）	10	62.5±12.5	3.00 (2.00, 4.00)	1180±329	11.2±1.01

平均値±標準偏差、a) 中央値（最小値、最大値）

ボルノレキサント単独投与時は5 mg、併用投与時は1 mgを経口投与した。各パラメータは5 mg投与時の値を元に1 mg投与時に補正した。

血漿中ボルノレキサントの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響

薬物動態パラメータ	例数	幾何平均		幾何平均の比 (併用投与時/単独投与時 <sup>a)</sup> )	
		単独投与時 <sup>a)</sup>	併用投与時	点推定値	90%CI
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10	27.3	61.2	2.24	2.05, 2.45
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	10	92.0	1120	12.2	11.2, 13.4

a) 用量を1 mgに補正した値

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

### ii) 生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによるシミュレーション<sup>15)</sup>

ボルノレキサント5 mg単独投与時に対するCYP3A阻害薬又は強いCYP3A誘導薬を併用投与したときのボルノレキサントのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均の比（併用投与時/単独投与時）は以下のとおりであった。ボルノレキサントは強いCYP3A阻害薬<sup>注1)</sup>、中程度のCYP3A阻害薬<sup>注2)</sup>、弱いCYP3A阻害薬及び強いCYP3A誘導薬<sup>注3)</sup>との併用により薬物相互作用を受けると考えられた。

注1) 強いCYP3A阻害薬は本剤の併用禁忌に設定されている。

注2) 中程度のCYP3A阻害薬は本剤の併用注意に設定されている。併用する場合は1日1回2.5 mgとすること。

注3) CYP3A誘導薬は本剤の併用注意に設定されている。

（Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意、Ⅷ. 7. 相互作用 の項参照）

血漿中ボルノレキサントの薬物動態に及ぼすCYP3A阻害薬又はCYP3A誘導薬の影響の予測結果

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

ボルノレキサント：用量5 mg、併用投与時は併用薬の血漿中濃度が定常状態に達した際に単回投与

シミュレーション条件：日本人健康成人男性100例

幾何平均の比：併用投与時/単独投与時

## VII. 薬物動態に関する項目

### b) 併用薬の薬物動態に対するボルノレキサントの影響

#### i) *in vitro*試験

「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率」を参照すること。

#### ii) 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルによるシミュレーション<sup>15)</sup>

CYP3A基質薬 (トリアゾラム又はミダゾラム) 単独投与時に対するボルノレキサント20 mgを併用したときのCYP3A基質薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均の比 (併用投与時/単独投与時) は以下のとおりであった。ボルノレキサントを併用した際、いずれのCYP3A基質薬の薬物動態にも影響を及ぼさないことが示された。

CYP3A基質薬の薬物動態に及ぼすボルノレキサントの影響の予測結果

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

ボルノレキサント：1~10日、20 mg、1日1回反復投与 (シミュレーションにより10日間でCYP3A4発現量が定常状態に達していることを確認)

トリアゾラム、ミダゾラム：ボルノレキサント投与開始後10日目に単回投与

シミュレーション条件：日本人健康成人男性100例

幾何平均の比：併用投与時/単独投与時

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータは、吸収ラグタイムを考慮した飽和性1次吸収及び1次消失過程を伴う1コンパートメントモデルを用いて算出した<sup>26)</sup>。(VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析 の項参照)

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

母集団薬物動態解析の最終モデルにおける見かけの全身クリアランス (CL/F) の推定値：9.14 L/h (相対標準誤差：2.2%) <sup>26)</sup>

### (5) 分布容積

母集団薬物動態解析の最終モデルにおける見かけの分布容積 (V/F) の推定値：32.5 L (相対標準誤差：2.7%) <sup>26)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

マスバランス試験（TS142-206）を除く国内臨床試験 14 試験で測定した血漿中ボルノレキサント濃度（1081例、5181点）を用いて、母集団薬物動態モデルを検討した結果、ボルノレキサントの薬物動態は、吸収ラグタイムを考慮した飽和性1次吸収、及び1次消失過程を伴う1コンパートメントモデルで記述された<sup>26)</sup>。

#### (2) パラメータ変動要因

最終モデルには $K_a$ に対して食事条件（空腹時、食後、就寝前）、 $CL/F$ に対して年齢、体重、ALT及びALPが統計学的に有意な共変量として組み入れられた。最終モデルに組み入れられた共変量（ $K_a$ に対する食事条件、 $CL/F$ に対する年齢、体重、ALT及びALP）を変化させて、ボルノレキサント5及び10 mg投与時の定常状態における $C_{max}$ （ $C_{max,ss}$ ）及びAUC（ $AUC_{ss}$ ）に対する影響をシミュレーションした。典型的な患者〔定量的変数の場合は50%点（年齢52歳、体重60.8 kg、ALT16 U/L及びALP 67 U/L）、定性的変数（食事条件）の場合は就寝前投与〕に対する各共変量を変化させたとき（定量的変数の場合は5%点及び95%点、また定性的変数（食事条件）の場合は空腹時投与及び食後投与）の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ の比の中央値は、それぞれ0.940～1.20及び0.795～1.20であった。いずれの共変量を変化させても、それぞれの比の90%予測区間は1を含んでいたことから、臨床的意義は低いと考えられた<sup>26)</sup>。

### 4. 吸収

日本人健康成人男性12例にボルノレキサント10 mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの曝露量の幾何平均の比（食後／空腹時）とその90%信頼区間は、 $C_{max}$ では0.96 [0.76, 1.21]、 $AUC_{0-\infty}$ では1.17 [1.05, 1.31] であり、 $t_{max}$ （中央値）は食事により0.500時間から1.50時間への遅延が認められた<sup>12)</sup>。（Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度、(4) 食事・併用薬の影響 の項参照）

#### ・バイオアベイラビリティ

ヒトにおけるボルノレキサントの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は検討しなかった。

（ラット、イヌ）

雌雄ラット及び雄性イヌ（各3例）にボルノレキサント水和物（3 mg/kg）を絶食下で単回経口投与したときの未変化体のBAは雄性ラットで7.6%、雌性ラットで33.3%、イヌで58.0%であった<sup>27), 28)</sup>。

#### ・吸収率

日本人健康成人男性6例に $[^{14}C]$ ボルノレキサント7.5 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与168時間後までに尿中に投与放射能の82.4%が排泄されたことから、吸収率は82.4%以上と推定された<sup>29)</sup>。

（ラット、イヌ）

雄性ラット（3例）に $[pyrazole\ ring-^{14}C]$ ボルノレキサント水和物（3 mg/kg）又は $[carbonyl-^{14}C]$ ボルノレキサント水和物（3 mg/kg）を絶食下で単回経口投与したときの放射能の経口吸収率はそれぞれ83.7及び78.6%であった。雄性イヌ（3例）に $[carbonyl-^{14}C]$ ボルノレキサント水和物（3 mg/kg）を絶食下で単回経口投与したときの放射能の経口吸収率は74.9%であった<sup>27), 28)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

(ラット)

雄性ラット (3例) にボルノレキサント水和物 (3 mg/kg) を単回経口投与したときの脳及び脳脊髄液中ボルノレキサント濃度は、いずれも投与1時間後に $C_{max}$  (7.44 ng/g及び2.14 ng/mL) に達したのち、血漿中濃度と同様の推移で消失した。脳及び脳脊髄液中のボルノレキサントの $AUC_{0-2h}$  (10.6 ng·h/g及び2.93 ng·h/mL) は、血漿中ボルノレキサントの $AUC_{0-2h}$  (67.2 ng·h/mL) に比べそれぞれ0.158及び0.0436倍であった<sup>30)</sup>。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

(ラット)

妊娠ラットに[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物 (3 mg/kg) を単回経口投与したときの胎児組織中放射能濃度は、母体血液の0.222～1.89倍であり、胎児への放射能の移行が確認された<sup>31)</sup>。

妊娠18日目ラットに[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織分布

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./g)				
	0.5時間	2時間	6時間	24時間	
母体	血液	1700	668	179	BLQ
	脳	200	85.4	47.4	N.D.
	心臓	1340	616	132	BLQ
	肺	1670	681	179	BLQ
	肝臓	10600	5060	2080	129
	腎臓	3580	2200	646	38.6
	卵巣	1050	644	112	N.D.
	子宮	1050	541	182	N.D.
	胎盤	1150	696	139	BLQ
	羊水	58.1	209	22.4	N.D.
	胎膜	6390	3080	432	213
胎児	乳腺	1410	848	112	BLQ
	全身	1440	904	194	N.D.
	血液	1740	1010	305	N.D.
	脳	377	207	124	N.D.
	心臓	1060	497	82.0	N.D.
	肺	1110	766	134	N.D.
	腎臓	1170	779	169	N.D.

投与量: 3 mg/kg、BLQ: 定量下限未満、N.D.: 検出不能 (オートラジオグラム上で試料の組織がバックグラウンド又は周辺組織と識別不能)

#### (3) 乳汁への移行性

(ラット)

授乳期ラット (3例) に[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物 (3 mg/kg) を単回経口投与後0.5時間から24時間における乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の0.723～2.42倍であり、乳汁への放射能の移行が確認された<sup>32)</sup>。

授乳期ラットに[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の血漿及び乳汁中放射能濃度

時間	血漿中放射能濃度 (ng eq./mL)	乳汁中放射能濃度 (ng eq./mL)	乳汁/血漿中放射能濃度比
0.5時間	1200±170	870±143	0.723±0.036
2時間	577±80	564±90	0.979±0.135
6時間	178±100	377±63	2.42±0.81
24時間	20.8±1.9	28.4±8.1	1.36±0.33
48時間	9.73±0.43	N.D.	NC

平均値±標準偏差 (n=3)

投与量: 3 mg/kg、N.D.: 検出限界未満、NC: 算出不能

#### (4) 髄液への移行性

VII. 5. (1) 血液－脳関門通過性 の項参照

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

#### ・血球移行性 (*in vitro*)

ヒト血液に[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物（水和物として0.05及び2 µg/mL）を添加したとき、血球移行率はそれぞれ8.3及び11.5%であり、血液／血漿中濃度比は0.568及び0.587であった<sup>33)</sup>。

#### ・組織分布（ラット）

ラットに[pyrazole ring-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物（各3 mg/kg）を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は投与0.5時間後に大部分の組織で最高濃度となり、血液に比べて高い放射能濃度を示した組織は、[pyrazole ring-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント群では膀胱、肝臓、腎臓、胃、小腸、肺及び副腎、[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント群では肝臓及び腎臓であった。組織中放射能濃度は経時的に減少し、投与24時間後では[pyrazole ring-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント群では肝臓、[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント群では肝臓、有色皮膚及び腎臓で検出され、投与336時間後までに全ての組織で検出不能となった<sup>34)</sup>。

雄性ラットに[pyrazole ring-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./g)						
	0.5時間	2時間	6時間	24時間	72時間	168時間	336時間
血液	974	466	59.3	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	92.7	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
大脳	84.5	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
延髄	84.5	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脳下垂体	545	160	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	192	133	43.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
ハーダー腺	801	112	27.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	564	146	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	646	337	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脊髄	73.6	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
胸腺	373	75.5	23.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	793	185	35.1	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
肺	2040	388	51.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
肝臓	9250	1440	345	124	46.2	BLQ	N.D.
副腎	1350	276	27.0	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
腎臓	5940	669	72.8	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
脾臓	534	77.4	BLQ	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
膵臓	721	210	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
前立腺	436	82.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精巣	209	44.2	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精巣上体	376	116	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精囊	431	24.9	199	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
大動脈	973	307	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
膀胱	12800	210	117	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
骨	77.9	41.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
骨髄	467	135	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
骨格筋	376	49.5	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
白色皮膚	704	41.7	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
有色皮膚	776	138	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
白色脂肪	490	52.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
褐色脂肪	813	119	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
腸間膜リンパ節	858	486	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
胃	3810	195	BLQ	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
小腸	3230	253	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
盲腸	732	N.D.	694	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
大腸	578	152	51.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

投与量：3 mg/kg、BLQ：定量下限未満、N.D.：検出不能（オートラジオグラム上で試料の組織がバックグラウンド又は周辺組織と識別不能）

## VII. 薬物動態に関する項目

雄性ラットに[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物を単回経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./g)						
	0.5時間	2時間	6時間	24時間	72時間	168時間	336時間
血液	1340	293	60.3	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	127	30.9	29.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
大脳	122	30.9	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
延髄	116	46.4	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脳下垂体	578	134	37.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	276	129	65.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
ハーダー腺	612	91.4	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	595	77.4	26.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	973	201	82.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脊髄	80.2	BLQ	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
胸腺	364	56.5	BLQ	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	684	96.8	BLQ	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
肺	1190	137	52.0	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
肝臓	6890	1690	589	121	55.6	21.6	N.D.
副腎	1180	186	46.6	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
腎臓	3370	1070	181	28.3	BLQ	N.D.	N.D.
脾臓	419	96.8	BLQ	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
膵臓	762	121	42.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
前立腺	542	87.7	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精巣	207	53.8	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精巣上体	620	102	38.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
精囊	1540	227	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
大動脈	578	116	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
膀胱	1370	400	64.1	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
骨	323	29.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
骨髄	341	21.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
骨格筋	310	48.4	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
白色皮膚	594	134	95.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
有色皮膚	584	194	153	51.5	N.D.	N.D.	N.D.
白色脂肪	310	126	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
褐色脂肪	796	152	50.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
腸間膜リンパ節	789	1680	93.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
胃	1500	161	35.6	BLQ	N.D.	N.D.	N.D.
小腸	991	12300	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
盲腸	1570	737	764	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
大腸	597	160	24.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

投与量: 3 mg/kg、BLQ: 定量下限未満、N.D.: 検出不能 (オートラジオグラム上で試料の組織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

ボルノレキサント (評価濃度: 水和物として0.05及び2 µg/mL) のヒト血漿蛋白結合率は、96.3及び94.5%であった (*in vitro*、平衡透析法)。主な血漿蛋白との結合率 (平均値) は、それぞれ $\alpha_1$ -酸性糖蛋白で94.5及び90.8%、血清アルブミンで62.6及び59.6%、LDLで50.0及び44.7%、HDLで53.7及び49.8%であった (*in vitro*、平衡透析法)<sup>35)</sup>。

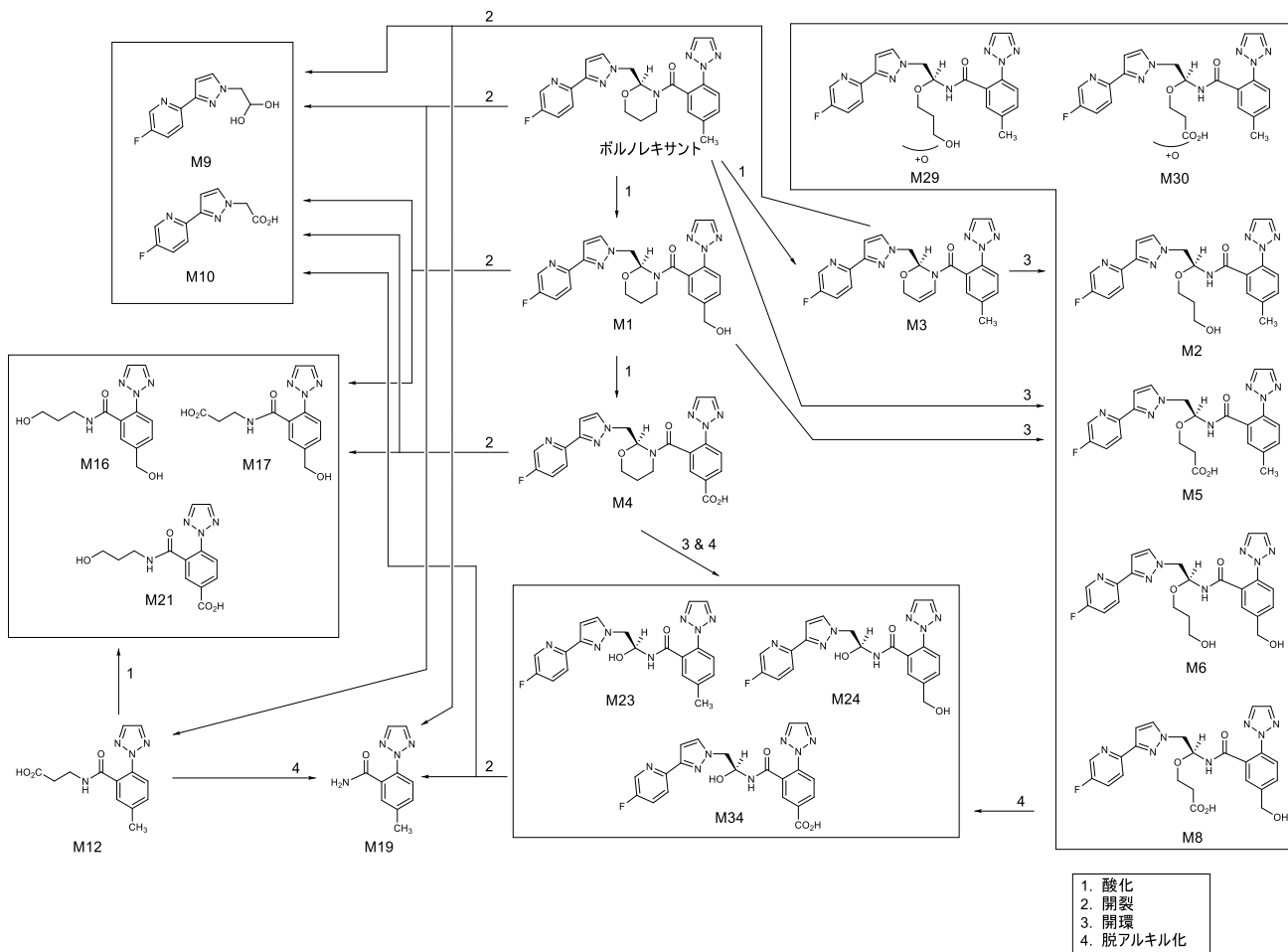
## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

マスバランス試験 (TS142-206) において、日本人健康成人男性に $[^{14}\text{C}]$ ボルノレキサント7.5 mgを空腹時単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物を分析した結果、下図の代謝物が同定又は推定され、ボルノレキサントは複数の経路で代謝されることが示された。投与96時間後までの血漿中放射能の主要な成分は未変化体 (18.9%) であり、次いでM3及びM2 (それぞれ8.6及び5.9%) であった。尿中放射能の主要な成分はM10及びM12、糞中放射能の主要な成分はM5であり、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。総曝露量に対して曝露量が10%以上となる代謝物は認められなかった<sup>29)</sup>。

ヒトにおけるボルノレキサントの推定代謝経路



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

#### ・代謝に関与するCYP分子種

ヒトCYP発現系マイクロソームを用いて検討した結果 (*in vitro*)、ボルノレキサントの代謝には主にCYP3A4が、その他にCYP3A5及びCYP2C8が関与すると推定された。また、M3の代謝には主にCYP3A4が、その他にCYP3A5、CYP2C8及びCYP2C19が関与すると推定された<sup>36)</sup>。

#### ・CYP阻害作用

ヒト肝マイクロソームを用いて検討した結果 (*in vitro*)、ボルノレキサント及びM3は複数のCYP分子種を可逆的に阻害した。ボルノレキサントのCYP2C9及びCYP3Aに対するIC<sub>50</sub>値はそれぞれ49.5及び31.7 µmol/L、M3のCYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aに対するIC<sub>50</sub>値はそれぞれ58.6、53.3及び55.9 µmol/Lであった。その他のCYP分子種に対するIC<sub>50</sub>値はいずれも60.0 µmol/Lより高値であった。また、ボルノレキサントはCYP3Aに対する時間依存的阻害作用を示した<sup>37)</sup>。

#### ・CYP誘導作用

ヒト凍結肝細胞を用いて検討した結果 (*in vitro*)、ボルノレキサントはCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4に対して、M3はCYP2B6及びCYP3A4に対して誘導作用を持つと考えられた<sup>37)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

(ラット、イヌ)

[pyrazole ring-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物又は[carbonyl-<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物をラット及びイヌに単回経口投与したときの放射能の経口吸収率は74.9～83.7%であったが、ボルノレキサントのバイオアベイラビリティは、雄性ラット、雌性ラット及び雄性イヌにおいて、それぞれ7.6%、33.3%及び58.0%であることから<sup>27)、28)</sup>、ラット及びイヌでは初回通過効果を受けると考えられた。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

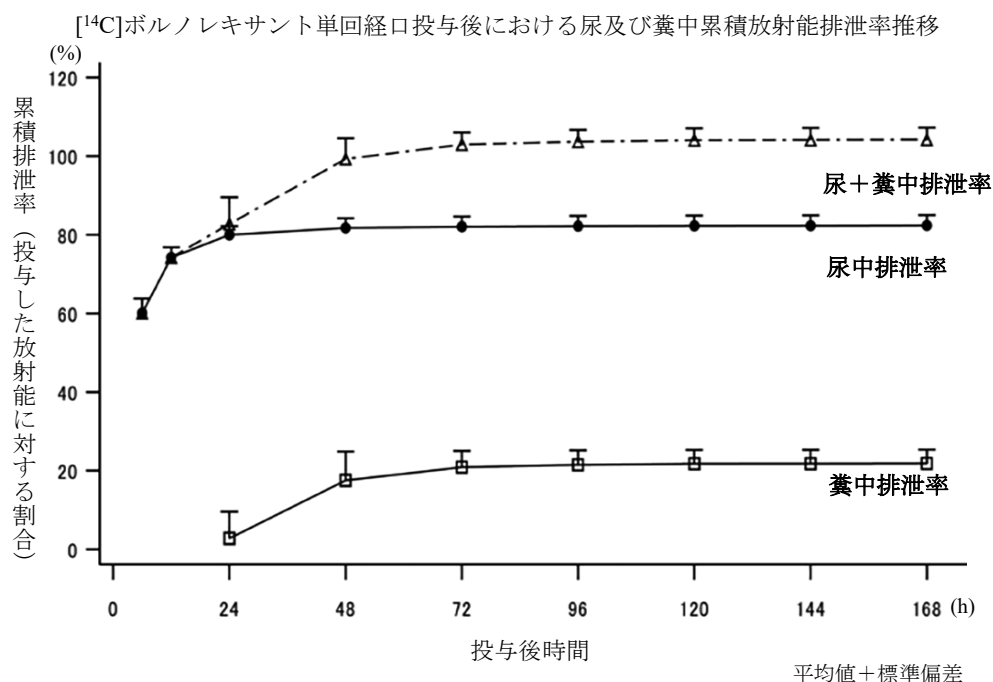
代謝物M3は、ヒト又はラットのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体に対してボルノレキサント水和物よりも低い結合親和性及び弱いアンタゴニスト作用を示した<sup>21)、23)</sup>。また、M3の10 mg/kgの経口投与によりラットの入眠潜時が短縮するとともにレム睡眠割合が増加した。(Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 の項参照)

血漿中代謝物の存在比率については「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」を参照すること。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄

日本人健康成人男性6例を対象としたマスバランス試験 (TS142-206) において、 $[^{14}\text{C}]$ ボルノレキサント7.5 mgを単回経口投与 (朝、空腹時) したとき、投与168時間後までの放射能の累積放射能回収率は104.2% (尿中+糞中) であり、尿中に82.4%、糞中に21.8%が排泄された。尿及び糞中に未変化体は検出されなかったことから、ボルノレキサントの主な消失経路は代謝であり、腎排泄の寄与はほとんどないと考えられた<sup>29)</sup>。



### 8. トランスポーターに関する情報

ヒト薬物トランスポーター発現細胞を用いてボルノレキサントの基質性及び阻害作用を検討した。その結果、ボルノレキサントはP-糖タンパク質 (P-gp) の基質であったが、マスバランス試験 (TS142-206) <sup>29)</sup>の結果から吸収率は82.4%以上と推定され、ボルノレキサントの消化管吸収におけるP-gpの関与は少なく、ボルノレキサントがP-gp阻害薬により薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。ボルノレキサントは乳がん耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP1B1及びOATP1B3) の基質ではなかった (*in vitro*)。また、ボルノレキサントはP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT1及びOAT3)、有機カチオントランスポーター (OCT2)、multidrug and toxic compounds extrusion (MATE1及びMATE2-K) に対して阻害作用を示さなかった<sup>38)</sup>。

### 9. 透析等による除去率

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

ボルノレキサントの主な消失経路は代謝であり、腎排泄の寄与はほとんどないと考えられたことから、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

母集団薬物動態解析によるボルノレキサントの薬物動態に及ぼす腎機能の影響の評価では、解析対象集団1081例の推算糸球体濾過量 (eGFR、範囲: 30.14~142.45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) において、eGFRは血漿中ボルノレキサントのCL/Fの統計学的に有意な共変量ではなく、血漿中ボルノレキサントの曝露量に影響を与えなかった<sup>39)</sup>。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 肝機能障害患者

#### 1) 軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (TS142-303)<sup>16)</sup>

軽度及び中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類A及びB) 各8例にボルノレキサント5 mgを単回経口投与し、正常肝機能被験者10例 (軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して、年齢、BMI、性別を可能な限りマッチングした被験者) と比較したところ、ボルノレキサントの血漿蛋白結合率は正常肝機能被験者と比較して中等度でやや低下がみられた。非結合型ボルノレキサントの $C_{max}$  ( $C_{max(\text{unbound})}$ ) 及び $AUC_{0-\infty}$  ( $AUC_{(\text{unbound})}$ ) の幾何平均の比 (90%信頼区間) は、軽度/正常で1.07 (0.88, 1.30) 及び1.37 (1.06, 1.77)、中等度/正常で1.42 (1.05, 1.93) 及び3.06 (1.89, 4.96) であった。ボルノレキサントの $t_{1/2}$  (平均値) は、正常肝機能被験者の1.90~2.33時間に対し、軽度及び中等度の肝機能障害患者では、それぞれ3.07時間及び4.92時間であった。

なお、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類C) に対する薬物動態は検討していない。

#### 軽度肝機能障害患者における血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータへの影響

薬物動態パラメータ	正常肝機能被験者 <sup>a)</sup>	軽度肝機能障害患者 <sup>a)</sup>	幾何平均の比 <sup>b)</sup> の点推定値 (90%CI)
$C_{max}$ (ng/mL)	149±12.4	201±61.0	1.30 (1.06, 1.59)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	381±151	634±231	1.67 (1.21, 2.30)
$t_{max}^c$ (h)	0.509 (0.250, 1.50)	0.625 (0.483, 1.02)	—
$t_{1/2}$ (h)	1.90±0.303	3.07±1.63	—
CL/F (L/h)	14.7±4.73	8.86±3.13	0.60 (0.44, 0.83)
Vz/F (L)	39.4±11.5	34.9±8.99	—
血漿非結合型分率 ( $f_u$ )	0.0111±0.00160	0.00929±0.00259	—
$C_{max(\text{unbound})}$ (ng/mL)	1.65±0.300	1.79±0.441	1.07 (0.88, 1.30)
$AUC_{(\text{unbound})}$ (ng·h/mL)	4.14±1.45	5.51±1.18	1.37 (1.06, 1.77)
$CL_{(\text{unbound})}/F$ (L/h)	1340±439	948±223	0.73 (0.57, 0.94)

a) 平均値±標準偏差 (正常肝機能被験者: 8例、軽度肝機能障害患者: 8例)、投与量: ボルノレキサント5 mg

b) 幾何平均の比=軽度肝機能障害患者/正常肝機能被験者、自然対数に変換された薬物動態パラメータより推定した点推定値 (90%信頼区間) で示した。

c) 中央値 (最小値, 最大値) で示した。

#### 中等度肝機能障害患者における血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータへの影響

薬物動態パラメータ	正常肝機能被験者 <sup>a)</sup>	中等度肝機能障害患者 <sup>a)</sup>	幾何平均の比 <sup>b)</sup> の点推定値 (90%CI)
$C_{max}$ (ng/mL)	151±12.6	142±58.3	0.88 (0.70, 1.12)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	420±159	831±468	1.91 (1.33, 2.74)
$t_{max}^c$ (h)	0.509 (0.250, 1.50)	0.625 (0.250, 2.00)	—
$t_{1/2}$ (h)	2.33±0.909	4.92±1.79	—
CL/F (L/h)	13.5±4.92	7.13±2.47	0.52 (0.37, 0.75)
Vz/F (L)	43.3±18.8	47.8±22.4	—
血漿非結合型分率 ( $f_u$ )	0.0113±0.00179	0.0191±0.00707	—
$C_{max(\text{unbound})}$ (ng/mL)	1.71±0.322	2.63±1.28	1.42 (1.05, 1.93)
$AUC_{(\text{unbound})}$ (ng·h/mL)	4.69±1.77	16.6±11.6	3.06 (1.89, 4.96)
$CL_{(\text{unbound})}/F$ (L/h)	1200±427	444±257	0.33 (0.20, 0.53)

a) 平均値±標準偏差 (正常肝機能被験者: 8例、中等度肝機能障害患者: 8例)、投与量: ボルノレキサント5 mg

b) 幾何平均の比=中等度肝機能障害患者/正常肝機能被験者、自然対数に変換された薬物動態パラメータより推定した点推定値 (90%信頼区間) で示した。

c) 中央値 (最小値, 最大値) で示した。

#### 2) 母集団解析における肝機能障害の影響<sup>39)</sup>

母集団薬物動態モデルにおいて、血漿中ボルノレキサントのCL/Fの統計学的に有意な共変量としてALT及びALPが選択され、解析対象集団1081例のALT (範囲: 4~122 U/L) 及びALP (範囲: 14~218 U/L) の上昇に伴いCL/Fは減少する傾向を示した。また、ボルノレキサント5 mgを1日1回反復経口投与し、定常状態での血漿中ボルノレキサント濃度のシミュレーションを実施し、ALT及びALPの影響を評価した。典型的な被験者 (就寝前投与、年齢52歳、体重60.8 kg、ALT 16 U/L及びALP 67 U/L、定量的変数は解析対象集団の50%点) に対する $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ の増加は、ALT 41 U/Lの被験者で13%以内、ALP 105 U/Lの被験者で12%以内であった。

(V. 4. 用法及び用量に関連する注意、VIII. 2. 禁忌内容とその理由、VIII. 6. (3) 肝機能障害患者 の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 高齢者

健康高齢者を対象とした反復投与試験 (TS142-202) <sup>18)</sup>

健康高齢男性8例 (65歳以上、平均年齢69.3歳) にボルノレキサント20 mgを1日1回7日間反復経口投与 (就寝前投与) し、薬物動態を検討したところ、1日目と7日目の薬物動態パラメータはほぼ同様であり、反復経口投与による明らかな蓄積性は認められず、同試験で検討した非高齢の健康成人12例 (20歳以上45歳未満の男女、平均年齢32.2歳) の薬物動態と大きな違いはみられなかった。

健康高齢者及び健康成人 (非高齢者) における血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータ

	例数	測定日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sup>b)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
健康高齢者 (65歳以上)	8	1日目	345±109	3.50 (1.00, 4.00)	1750±674	1.95±0.329
	8	7日目	332±124	3.00 (2.00, 4.00)	1860±866	1.90±0.329
健康成人 (20歳以上45歳未満)	12	1日目	356±116	2.50 (1.00, 5.00)	1780±827	1.83±0.307
	12	7日目	396±147	3.00 (1.50, 4.00)	1980±873	1.81±0.333

平均値±標準偏差、投与量：ボルノレキサント20 mg

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 1日目：AUC<sub>0-∞</sub>、7日目：AUC<sub>0-24h</sub>

健康高齢者及び健康成人 (非高齢者) における血漿中ボルノレキサントの蓄積性

	蓄積性 (7日目のAUC <sub>0-24h</sub> /1日目のAUC <sub>0-∞</sub> )		
	点推定値	95%CI	
		下限	上限
健康高齢者	1.04	0.90	1.20
健康成人	1.13	1.01	1.27

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

### 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 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類C）のある患者 [9.3.1、16.6.1参照]

2.3 イトラコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル含有製剤、エンシトレルビル フマル酸、コビシスタット含有製剤、セリチニブを投与中の患者 [10.1、16.7.1参照]

（解説）

2.1 ボルノレキサントの臨床試験で過敏症の副作用は認められていないが、過敏症が発現する可能性を考慮して、一般的留意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、本剤は投与しないこと。

2.2 重度の肝機能障害患者での薬物動態は検討していないが、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇し本剤の作用が増強するおそれがあるため設定した。（Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者、Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者 の項参照）

2.3 健康成人を対象としたイトラコナゾールとの薬物相互作用試験（TS142-205-01）<sup>25)</sup>において、ボルノレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が顕著に上昇（単独投与時と比較して $C_{max}$ は約2倍に上昇し、 $AUC_{0-\infty}$ は約12倍に増加）したため設定した。本剤と強いCYP3A阻害薬を併用しないこと。（Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響、Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由 の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 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 不眠症あるいは本剤の影響により、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。「17. 臨床成績」の項を熟知し、患者の状態を十分に把握した上で、自動車の運転等の危険を伴う機械を操作することの適否を慎重に判断し、危険を伴う作業等を行う場合には十分な注意が必要であることを適切に患者に指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。[17.1.1、17.1.2、17.3.1、17.3.2参照]

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）

8.1 自動車運転技能評価試験（TS142-207）<sup>8),9)</sup>において、ボルノレキサント10又は20mgを8日間反復経口投与したとき、単回及び反復投与のいずれも投与9時間後では臨床的に意義のある運転技能への影響は認められなかった。一方で、国内第Ⅲ相検証的試験（TS142-301）<sup>3),4)</sup>及び国内第Ⅲ相長期投与試験（TS142-302）<sup>11)</sup>において傾眠等が報告されていること等を踏まえ、翌朝以後に自動車の運転等の危険を伴う機械を操作する際には、本剤投与後の経過時間にかかわらず、十分留意するよう注意喚起することが必要であるため設定した。また、医師等は本剤の投与により眠気等があらわれる可能性がある旨を患者に伝え、眠気等があらわれた場合には自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう患者に指導することが適切であるため設定した。（Ⅴ. 5. (2) 臨床薬理試験 の項参照）

8.2 漫然と継続投与されることを避けるため設定した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおり

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 脳に器質的障害のある患者

本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。

##### 9.1.3 呼吸機能障害のある患者（軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を除く）

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[17.3.3参照]

(解説)

9.1.1 ボルノレキサントの作用機序を考慮すると、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可能性を否定できないことから設定した。ボルノレキサントの臨床試験ではナルコレプシー等の患者は除外した。また、国内第Ⅲ相長期投与試験 (TS142-302)<sup>11)</sup>において、ナルコレプシー様症状に関連する有害事象が5mg群3例 (1.6%) 及び10mg群3例 (1.6%) に認められ、これらはいずれも2週時までに発現した。臨床試験において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。(V. 5. (4) 検証的試験 の項参照)

9.1.2 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。

9.1.3 軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者にボルノレキサントを単回経口投与した臨床薬理試験 (TS142-208)<sup>10)</sup>では、臨床的に意義のある呼吸機能への影響は認められなかった。中等度及び重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者及び他の呼吸機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。(V. 5. (2) 臨床薬理試験 の項参照)

#### (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 (Child-Pugh 分類C) のある患者

投与しないこと。ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.2参照]

##### 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類A及びB) のある患者

ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、16.6.1参照]

(解説)

9.3.1 重度の肝機能障害患者を対象とした薬物動態は検討していない。重度肝機能障害患者にボルノレキサントを投与した場合、血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため設定した。(Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 の項参照)

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者にボルノレキサントを単回経口投与した肝機能障害患者への影響試験 (TS142-303)<sup>16)</sup>において、非結合型ボルノレキサントの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、正常肝機能被験者と比較して、軽度肝機能障害患者で1.07倍及び1.37倍、中等度肝機能障害患者で1.42倍及び3.06倍であった。また、ボルノレキサントの $t_{1/2}$  (平均値) は、正常肝機能被験者の1.90~2.33時間に対して、軽度及び中等度の肝機能障害患者で、それぞれ3.07時間及び4.92時間に延長した。以上のように、軽度及び中等度の肝機能障害患者では正常肝機能被験者と比較して曝露量の増加、並びに $t_{1/2}$ の延長が認められたことから設定した。(V. 4. 用法及び用量に関連する注意、Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者の項参照)

#### (4) 生殖能を有する者

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

### (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。

(解説)

*In vitro*及びラットの遺伝毒性試験<sup>40)</sup>、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験<sup>41)</sup>では、いずれも毒性は認められなかったが、妊娠ラットに<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物を投与したとき、放射能の一部が胎児へ移行した<sup>31)</sup>ため設定した。なお、妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、臨床試験では妊婦及び授乳婦を除外した。臨床試験実施中に本剤を投与された女性で妊娠が4例に報告され、1例は妊娠41週時、2例は38週時に生児出生し、1例は稽留流産となったが、本剤との因果関係は否定された。(VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性、IX. 2. (3) 遺伝毒性試験、(5) 生殖発生毒性試験 の項参照)

### (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。

(解説)

ラットの生殖発生毒性試験<sup>41)</sup>で毒性は認められなかったが、授乳期ラットに<sup>14</sup>C]ボルノレキサント水和物を投与したとき、放射能の一部が乳汁へ移行した<sup>32)</sup>ため設定した。なお、授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、臨床試験では妊婦及び授乳婦を除外した。(VII. 5. (3) 乳汁への移行性、IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験 の項参照)

### (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)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

ボルノレキサントは主にCYP3A4によって代謝される。[16.4参照]

(解説)

ボルノレキサントは主として代謝により消失し、その代謝には主にCYP3A4が関与する<sup>36)</sup>。(VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 の項参照)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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（クラリス）（クラリシッド） リトナビル含有製剤（ノービア）（カレトラ）（パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） コビシタット含有製剤 （ゲンボイヤ）（シムツーザ）（プレジコビックス） セリチニブ（ジカディア） [2.3、16.7.1参照]	本剤の作用を著しく増強させるおそれがある。	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇するおそれがある。

（解説）

イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（TS142-205-01）<sup>25)</sup>で、ボルノレキサントのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>が顕著に上昇したため設定した。（VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響、VIII. 2. 禁忌内容とその理由 の項参照）

### (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
中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル塩酸塩等 [7.4、16.7.2参照]	本剤の作用を増強させるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
グレープフルーツジュース	本剤の作用を増強させるおそれがある。	グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 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。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがある。
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。
アルコール（飲酒）	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。	本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。

（解説）

#### 中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤

ボルノレキサントは、CYP3A阻害作用により代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。PBPKを用いたシミュレーション<sup>15)</sup>では、中程度のCYP3A阻害薬にボルノレキサント5 mgを併用投与したとき、ボルノレキサントのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、それぞれフルコナゾール（200 mgを1日1回）との併用で1.75倍及び3.04倍、エリスロマイシン（普通錠300 mgを1日4回）との併用で1.59倍及び2.67倍、エリスロマイシン（腸溶錠300 mgを1日4回）との併

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

用で1.76倍及び3.53倍、ベラパミル（80 mgを1日3回）との併用で1.85倍及び4.00倍に増加すると推定された。ボルノレキサントは中程度のCYP3A阻害薬との併用により薬物相互作用を受けると考えられるため設定した。（VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響 の項参照）

### グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースの成分により、CYP3Aを介したボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

### CYP3A誘導作用を有する薬剤

ボルノレキサントは、CYP3A誘導作用により代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがある。PBPKを用いたシミュレーション<sup>15)</sup>では、強いCYP3A誘導薬であるリファンピシン（600 mgを1日1回）にボルノレキサント5 mgを併用投与したとき、ボルノレキサントのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、それぞれ0.314倍及び0.181倍に減少すると推定された。ボルノレキサントは強いCYP3A誘導薬との併用により薬物相互作用を受けると考えられるため設定した。（VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響 の項参照）

### 中枢神経抑制剤

ボルノレキサントは中枢神経系に対する抑制作用を有することから、中枢神経抑制剤との併用により中枢神経系に対して相互に作用を増強させるおそれがあるため設定した。

### アルコール（飲酒）

ボルノレキサント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ため設定した。

## 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

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満
一般・全身障害および投与部位の状態			倦怠感
臨床検査			血中乳酸脱水素酵素増加
神経系障害	傾眠		浮動性めまい、睡眠時麻痺
精神障害		悪夢	

(解説)

日本人の不眠症患者を対象としたTS142-301試験<sup>3),4)</sup>及びTS142-302試験<sup>11)</sup>を統合（合計760例）し、ボルノレキサント群において3例（0.4%）以上で認められた副作用を記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆副作用頻度一覧表等

#### 1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ボルノレキサントを就寝前に2週間経口投与した国内後期第Ⅱ相試験（TS142-203）と国内第Ⅲ相検証的試験（TS142-301）の統合解析における副作用発現頻度は、2.5 mgで2.3%（1/44例）、5 mgで6.6%（16/241例）、10 mgで9.1%（22/241例）であった。また、ボルノレキサントを就寝前に26又は52週間経口投与した国内第Ⅲ相長期投与試験（TS142-302）における副作用発現頻度は5 mgで10.3%（19/184例）、10 mgで18.0%（33/183例）であった。

#### 2週間投与試験（TS142-203試験）

	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	44例	45例	44例
副作用発現例数（%）	1例（2.3）	6例（13.3）	9例（20.5）

副作用の種類	発現症例数（発現割合%）		
	2.5 mg	5 mg	10 mg
血液およびリンパ系障害			
リンパ節炎		1 (2.2)	
胃腸障害			1 (2.3)
口の錯感覚			1 (2.3)
臨床検査	1 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)		
血中ビリルビン増加		1 (2.2)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.3)		
C-反応性蛋白増加	1 (2.3)		
白血球数増加			1 (2.3)
代謝および栄養障害			1 (2.3)
高尿酸血症			1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害		1 (2.2)	1 (2.3)
筋力低下			1 (2.3)
筋骨格硬直		1 (2.2)	
神経系障害		4 (8.9)	7 (15.9)
浮動性めまい			1 (2.3)
頭痛			2 (4.5)
傾眠		4 (8.9)	5 (11.4)
精神障害		1 (2.2)	
悪夢		1 (2.2)	
腎および尿路障害		1 (2.2)	
頻尿		1 (2.2)	

MedDRA/J ver.24.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2週間投与試験（TS142-301試験）

	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	196例	197例
副作用発現例数（%）	10例（5.1）	13例（6.6）

副作用の種類	発現症例数（発現割合%）	
	5 mg	10 mg
耳および迷路障害	1 (0.5)	
回転性めまい	1 (0.5)	
胃腸障害		1 (0.5)
排便障害		1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.0)
異常感		1 (0.5)
倦怠感		1 (0.5)
臨床検査	3 (1.5)	3 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.5)	
尿中蛋白陽性		1 (0.5)
肝機能検査値上昇	1 (0.5)	
神経系障害	7 (3.6)	8 (4.1)
浮動性めまい	1 (0.5)	
頭痛		1 (0.5)
傾眠	6 (3.1)	7 (3.6)
精神障害		1 (0.5)
悪夢		1 (0.5)

MedDRA/J ver.26.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2週間投与試験（TS142-203試験及びTS142-301試験の統合解析）

	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	44例	241例	241例
副作用発現例数（%）	1例 (2.3)	16例 (6.6)	22例 (9.1)

副作用の種類	発現症例数（発現割合%）		
	2.5 mg	5 mg	10 mg
血液およびリンパ系障害		1 (0.4)	
リンパ節炎		1 (0.4)	
耳および迷路障害		1 (0.4)	
回転性めまい		1 (0.4)	
胃腸障害			2 (0.8)
口の錯感覚			1 (0.4)
排便障害			1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			2 (0.8)
異常感			1 (0.4)
倦怠感			1 (0.4)
臨床検査	1 (2.3)	4 (1.7)	4 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)		1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)		1 (0.4)
血中ビリルビン増加		1 (0.4)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.3)		
C-反応性蛋白増加	1 (2.3)		
白血球数減少		1 (0.4)	
白血球数増加			1 (0.4)
尿中蛋白陽性			1 (0.4)
肝機能検査値上昇		1 (0.4)	
代謝および栄養障害			1 (0.4)
高尿酸血症			1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.4)	1 (0.4)
筋力低下			1 (0.4)
筋骨格硬直		1 (0.4)	
神経系障害		11 (4.6)	15 (6.2)
浮動性めまい		1 (0.4)	1 (0.4)
頭痛			3 (1.2)
傾眠		10 (4.1)	12 (5.0)
精神障害		1 (0.4)	1 (0.4)
悪夢		1 (0.4)	1 (0.4)
腎および尿路障害		1 (0.4)	
頻尿		1 (0.4)	

MedDRA/J ver.26.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

長期投与試験（TS142-302試験）（最大52週間投与）

	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	184例	183例
副作用発現例数（%）	19例（10.3）	33例（18.0）

副作用の種類	発現症例数（発現割合%）	
	5 mg	10 mg
心臓障害		2 (1.1)
期外収縮		1 (0.5)
動悸		1 (0.5)
耳および迷路障害		1 (0.5)
回転性めまい		1 (0.5)
胃腸障害		2 (1.1)
便秘		1 (0.5)
悪心		1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.2)	3 (1.6)
異常感		1 (0.5)
倦怠感	4 (2.2)	2 (1.1)
臨床検査	3 (1.6)	3 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.6)	2 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.5)
神経系障害	12 (6.5)	22 (12.0)
浮動性めまい	2 (1.1)	
頭部不快感	1 (0.5)	
頭痛		1 (0.5)
睡眠時麻痺	2 (1.1)	1 (0.5)
傾眠	7 (3.8)	21 (11.5)
味覚障害	1 (0.5)	
精神障害	4 (2.2)	9 (4.9)
異常な夢		1 (0.5)
入眠時幻覚	1 (0.5)	1 (0.5)
悪夢	2 (1.1)	6 (3.3)
睡眠の質低下	1 (0.5)	
爆発頭部症候群		1 (0.5)

MedDRA/J ver.26.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2) 患者背景別副作用発現状況

#### 2週間投与試験（TS142-203試験）

患者背景		投与群	例数 <sup>a)</sup>	副作用
				発現例数 (%)
年齢 (歳)	< 65	ボルノレキサント2.5 mg	41	1 (2.4)
		ボルノレキサント5 mg	44	6 (13.6)
		ボルノレキサント10 mg	42	9 (21.4)
	65 ≤	ボルノレキサント2.5 mg	3	0 (0.0)
		ボルノレキサント5 mg	1	0 (0.0)
		ボルノレキサント10 mg	2	0 (0.0)
性別	男性	ボルノレキサント2.5 mg	18	1 (5.6)
		ボルノレキサント5 mg	15	0 (0.0)
		ボルノレキサント10 mg	17	4 (23.5)
	女性	ボルノレキサント2.5 mg	26	0 (0.0)
		ボルノレキサント5 mg	30	6 (20.0)
		ボルノレキサント10 mg	27	5 (18.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 25	ボルノレキサント2.5 mg	30	0 (0.0)
		ボルノレキサント5 mg	38	5 (13.2)
		ボルノレキサント10 mg	35	7 (20.0)
	25 ≤	ボルノレキサント2.5 mg	14	1 (7.1)
		ボルノレキサント5 mg	7	1 (14.3)
		ボルノレキサント10 mg	9	2 (22.2)

a) 安全性解析対象例数

#### 2週間投与試験（TS142-301試験）

患者背景		投与群	例数 <sup>a)</sup>	副作用
				発現例数 (%)
年齢 (歳)	< 65	ボルノレキサント5 mg	154	8 (5.2)
		ボルノレキサント10 mg	154	8 (5.2)
	65 ≤	ボルノレキサント5 mg	42	2 (4.8)
		ボルノレキサント10 mg	43	5 (11.6)
性別	男性	ボルノレキサント5 mg	94	4 (4.3)
		ボルノレキサント10 mg	81	4 (4.9)
	女性	ボルノレキサント5 mg	102	6 (5.9)
		ボルノレキサント10 mg	116	9 (7.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 25	ボルノレキサント5 mg	142	9 (6.3)
		ボルノレキサント10 mg	148	9 (6.1)
	25 ≤	ボルノレキサント5 mg	54	1 (1.9)
		ボルノレキサント10 mg	49	4 (8.2)

a) 安全性解析対象例数

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2週間投与試験（TS142-203試験及びTS142-301試験の統合解析）

患者背景		投与群	例数 <sup>a)</sup>	副作用
				発現例数 (%)
年齢 (歳)	< 65	ボルノレキサント2.5 mg	41	1 (2.4)
		ボルノレキサント5 mg	198	14 (7.1)
		ボルノレキサント10 mg	196	17 (8.7)
	65 ≤	ボルノレキサント2.5 mg	3	0 (0.0)
		ボルノレキサント5 mg	43	2 (4.7)
		ボルノレキサント10 mg	45	5 (11.1)
性別	男性	ボルノレキサント2.5 mg	18	1 (5.6)
		ボルノレキサント5 mg	109	4 (3.7)
		ボルノレキサント10 mg	98	8 (8.2)
	女性	ボルノレキサント2.5 mg	26	0 (0.0)
		ボルノレキサント5 mg	132	12 (9.1)
		ボルノレキサント10 mg	143	14 (9.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 25	ボルノレキサント2.5 mg	30	0 (0.0)
		ボルノレキサント5 mg	180	14 (7.8)
		ボルノレキサント10 mg	183	16 (8.7)
	25 ≤	ボルノレキサント2.5 mg	14	1 (7.1)
		ボルノレキサント5 mg	61	2 (3.3)
		ボルノレキサント10 mg	58	6 (10.3)

a) 安全性解析対象例数

長期投与試験（TS142-302試験）（最大52週間投与）

患者背景		投与群	例数 <sup>a)</sup>	副作用	
				発現例数 (%)	
年齢 (歳)	< 65	ボルノレキサント5 mg	123	11 (8.9)	
		ボルノレキサント10 mg	123	27 (22.0)	
	65 ≤	ボルノレキサント5 mg	61	8 (13.1)	
		ボルノレキサント10 mg	60	6 (10.0)	
性別	男性	ボルノレキサント5 mg	79	8 (10.1)	
		ボルノレキサント10 mg	86	12 (14.0)	
	女性	ボルノレキサント5 mg	105	11 (10.5)	
		ボルノレキサント10 mg	97	21 (21.6)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 25	ボルノレキサント5 mg	136	11 (8.1)	
		ボルノレキサント10 mg	137	29 (21.2)	
	25 ≤	ボルノレキサント5 mg	48	8 (16.7)	
		ボルノレキサント10 mg	46	4 (8.7)	
併存疾患及び 精神疾患	併存疾患なし	ボルノレキサント5 mg	121	14 (11.6)	
		ボルノレキサント10 mg	122	19 (15.6)	
	併存疾患あり	精神疾患あり	ボルノレキサント5 mg	63	5 (7.9)
			ボルノレキサント10 mg	61	14 (23.0)
		精神疾患あり	ボルノレキサント5 mg	9	0 (0.0)
			ボルノレキサント10 mg	11	2 (18.2)

a) 安全性解析対象例数

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 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

設定されていない

### 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、更には穿孔をお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)

「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」（平成31年1月17日付 日薬連発第54号 日本製薬団体連合会安全性委員会通知）に基づいて記載した。

### 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. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット2年間がん原性試験において臨床曝露量の33倍に相当する用量を投与した雄で脾臓細胞腫の増加が認められた。

(解説)

ラットがん原性試験<sup>42)</sup>の結果に基づき設定した。(IX. 2. (4) がん原性試験 の項参照)

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対するボルノレキサント水和物の影響を検討した<sup>43)</sup>。

試験項目		動物種 (性別、n)	投与量 (投与方法)	試験結果
中枢 神経系	一般症状及び行動 (Irwin変法)	ラット (雄、各6)	0、100、300、1000 mg/kg (単回経口)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg/kg以上：睡眠誘発作用に関連した姿勢異常（身体の伸張）</li> <li>• 100 mg/kg：影響なし</li> </ul>
心血管系	hERG電流（ホールセル パッチクランプ法）	hERG発現 HEK293細胞 (各5)	0、3、10、30 µmol/L ( <i>in vitro</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 µmol/L：有意な抑制（抑制率：23.2%）</li> <li>• 3、10 µmol/L：影響なし</li> </ul>
	血圧、心拍数及び心電図 (テレメトリー法)	無麻酔イヌ (雄、4)	0、0.4、2、10 mg/kg (単回経口、漸増)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mg/kg以上：心拍数の低下</li> <li>• 0.4 mg/kg以上：QT、QTcの延長 (心電図・心拍数の変化は、睡眠行動の頻度の増加に関連した二次的变化)</li> </ul>
呼吸系	呼吸数及び換気量 (whole body plethysmography法)	ラット (雄、各8)	0、100、300、1000 mg/kg (単回経口)	影響なし

HEK：ヒト胎児腎臓由来細胞株、hERG：ヒト急速活性型遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子

#### (3) その他の薬理試験

##### 1) 受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する結合性 (*in vitro*)<sup>44)</sup>

ボルノレキサント水和物及び代謝物M3の90種類の標的分子（受容体、トランスポーター及びイオンチャネル）に対する結合性を放射性リガンド結合試験により検討した。

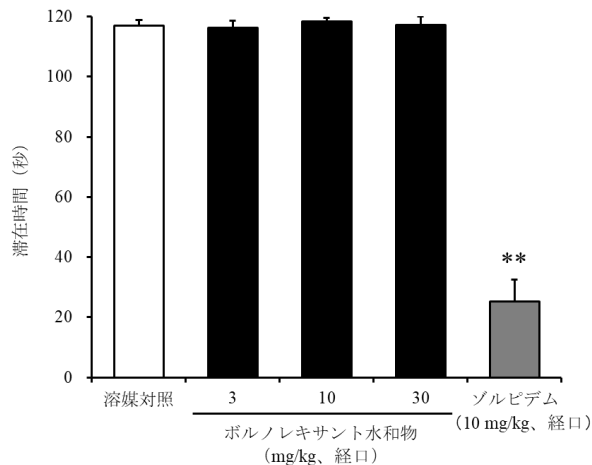
ボルノレキサント水和物により1 µmol/Lの濃度で50%以上の結合阻害が認められたのはNK<sub>1</sub>受容体、10 µmol/Lの濃度で50%以上の結合阻害が認められたのはドパミントランスポーター、NK<sub>1</sub>及びシグマ2受容体であった。各放射性リガンドの結合阻害率は、ボルノレキサント水和物1 µmol/LではNK<sub>1</sub>受容体に対して64.3%、10 µmol/Lではドパミントランスポーター、NK<sub>1</sub>及びシグマ2受容体に対してそれぞれ77.0、95.1及び82.6%であった。その他の標的分子に対して、ボルノレキサント水和物は1及び10 µmol/Lの濃度で50%以上の結合阻害作用を示さなかった。この結果を考慮し、ボルノレキサント水和物のヒトNK<sub>1</sub>受容体に対する放射性リガンドの結合阻害作用（IC<sub>50</sub>値）を評価したところ、784 nmol/Lであった。代謝物M3は、1 µmol/Lの濃度ではいずれの標的分子に対しても50%以上の結合阻害作用を示さず、10 µmol/Lの濃度ではNK<sub>1</sub>受容体に対して放射性リガンドの結合を88.6%阻害したが、その他の標的分子に対して50%以上の結合阻害作用を示さなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2) ラット協調運動機能に対する作用 (ラット) <sup>22),45)</sup>

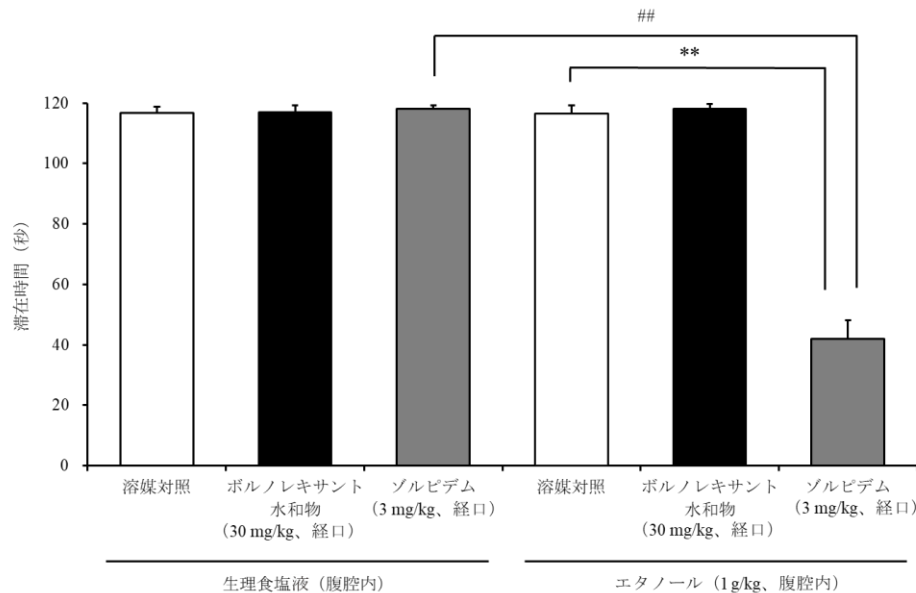
ラットを用いた協調運動機能に対するボルノレキサント水和物の作用を検討したところ、溶媒対照と比較して陽性対照であるゾルピデムは回転棒上の滞在時間を有意に減少させたが、ボルノレキサント水和物はいずれの用量も滞在時間に影響を及ぼさなかった。エタノール併用下において、ゾルピデムは溶媒対照と比較してラットの回転棒上の滞在時間を有意に減少させたが、ボルノレキサント水和物によるラットの回転棒上の滞在時間への影響は認められなかった。以上から、ボルノレキサント水和物は、30 mg/kgまで協調運動機能に影響を及ぼさず、エタノールとの併用でも影響を及ぼさなかった。

ボルノレキサント水和物の協調運動機能に対する作用



平均値±標準誤差 (n=8)、\*\*p<0.01 vs. 溶媒対照群 (Wilcoxon's test)

ボルノレキサント水和物のエタノール併用下における協調運動機能に対する作用



平均値±標準誤差 (n=8)、ゾルピデムとエタノールの間で有意な交互作用を示した (p<0.01、二元配置分散分析)。\*\*p<0.01、##p<0.01 (Wilcoxon's test)

方法：訓練によって回転棒上 (10回転/分) の滞在時間が120秒に到達した雄性ラット (8例/群) に、溶媒 (0.5 w/v%メチルセルロース400水溶液)、ボルノレキサント水和物3、10及び30 mg/kg、又はゾルピデム10 mg/kg (陽性対照) を経口投与し、30分後にラットを回転棒に乗せて落下するまでの滞在時間を測定した (測定上限時間は120秒)。さらに、エタノール併用の影響を評価するために、それぞれ単独では影響を及ぼさない用量としてボルノレキサント水和物30 mg/kg又はゾルピデム3 mg/kgを経口投与し、その15分後に生理食塩液又はエタノール1 g/kgを腹腔内投与し、同様に落下するまでの滞在時間を測定した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>46)</sup>

動物種 (性別、n)	投与量 (mg/kg) (投与方法)	概略の致死量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
ラット (雌、2) *	2000 (経口)	>2000	死亡及び急性毒性変化なし
ラット (雌雄、各6) <sup>a)</sup>	0、500、1000、2000 (経口)	>2000	死亡及び急性毒性変化なし
イヌ (雌雄、各3又は5) <sup>b)</sup>	0、60、300、1000 (経口)	>1000	死亡及び急性毒性変化なし

a) 小核試験 (ラットを用いる小核試験) <sup>40)</sup>の初回投与の結果

b) イヌの1箇月間反復経口投与毒性試験<sup>47)</sup>の初回投与の結果 (例数は、0及び1000 mg/kgは各5例、60及び300 mg/kgは各3例)

\*GLP非適用試験

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>47)</sup>

動物種 (性別、n)	投与期間 (回復期間)	投与量 (mg/kg/日) (投与方法)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
ラット (雌雄、 各10 (主群) 各5 (回復群))	1箇月間 (1箇月間)	0、100、300、1000 (回復性：0及び1000) (経口)	雌雄：1000	ボルノレキサント投与に関連した死亡及び毒性変化なし
ラット (雌雄、 各10 (主群) 各5 (回復群))	26週間 (4週間)	0、100、300、1000 (回復性：0及び1000) (経口)	雌雄：1000	ボルノレキサント投与に関連した死亡及び毒性変化なし
イヌ (雌雄、 各3 (主群) 各2 (回復群))	1箇月間 (1箇月間)	0、60、300、1000 (回復性：0及び1000) (経口)	雌雄：1000	ボルノレキサント投与に関連した死亡及び毒性変化なし
イヌ (雌雄、 各3 (主群) 各2 (回復群))	13週間 (4週間)	0、60、300、1000 (回復性：0及び1000) (経口)	雌雄：1000	ボルノレキサント投与に関連した死亡及び毒性変化なし
イヌ (雌雄、 各3 (主群) 各2 (回復群))	39週間 (4週間)	0、60、300、1000 (回復性：0及び1000) (経口)	雌雄：1000	ボルノレキサント投与に関連した死亡及び毒性変化なし

#### (3) 遺伝毒性試験<sup>40)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる*in vitro*小核試験及びラットを用いる小核試験 (骨髄) を実施した結果、いずれの試験も陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。

#### (4) がん原性試験<sup>42)</sup>

SDラットにおける24箇月間 (104週間) 反復経口投与がん原性試験及びTg rasH2マウスにおける26週間反復経口投与がん原性試験により、ボルノレキサント水和物を投与したときの発がん性を検討した。ラットではボルノレキサント水和物を雄に0、300、1000、1500 mg/kg/日、雌に0、30、100、300 mg/kg/日の用量で投与した結果、雄の1500 mg/kg/日において脾臓細胞腫瘍の発生例数の増加が認められたが、最大臨床用量 (10 mg) における曝露量の33倍高い曝露条件下で認められた変化であった。

Tg rasH2マウスではボルノレキサント水和物を雌雄ともに0、100、500及び1500 mg/kg/日の用量で投与した結果、ボルノレキサント水和物投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められず、発がん性は認められなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>41)</sup>

試験の種類	動物種 (性別、n)	投与期間	投与量 (mg/kg/日) (投与方法)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット (雌雄、各20)	23～42日間 <sup>a)</sup>	0、100、 300、1000 (経口)	親動物の一般毒性、 生殖機能：1000 初期胚発生：1000	親動物：毒性変化なし 初期胚発生：毒性変化なし
胚・胎児発生に関する試験	妊娠ラット (雌、各21～22)	妊娠7～17日		母動物の一般毒性、 生殖機能：1000	母動物：毒性変化なし 胚・胎児：毒性変化なし
	妊娠ウサギ (雌、各19～22)	妊娠7～19日		胚・胎児の発生 ：1000	母動物：毒性変化なし 胚・胎児：毒性変化なし
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	妊娠ラット (雌、各20)	妊娠7日～授乳20日	母動物の一般毒性、 生殖機能：1000 出生児：1000	母動物：毒性変化なし 出生児：毒性変化なし	

a) 雄：交配前2週間から剖検前日まで（42日間）、雌：交配前2週間から妊娠7日まで（23～35日間）

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 依存性試験（ラット）<sup>48)</sup>

ケタミン塩酸塩を用いて自己投与能を獲得した雄ラットを用いて、ボルノレキサント水和物の精神依存性を自己投与試験で検討した結果、自発的摂取行動に対する強化作用は認められず、ボルノレキサント水和物によって精神依存が形成される可能性は低いと判断された。

#### 2) 光安全性試験（*in chemico*）<sup>49)</sup>

ボルノレキサント水和物の光毒性ポテンシャルを光反応性試験（ROS assay）により検討した結果、陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ボルズィ錠2.5mg、ボルズィ錠5mg、ボルズィ錠10mg  
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）  
有効成分：ボルノレキサント水和物 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：36箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 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  
その他の患者向け資材  
ボルズィ®を服用される患者さんへ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）  
（XIII 2. その他の関連資料 の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

### 7. 国際誕生年月日

2025年8月25日（日本）

### 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
ボルズィ錠2.5mg	2025年8月25日	30700AMX00199000	2025年10月22日	2025年11月27日
ボルズィ錠5mg	2025年8月25日	30700AMX00200000	2025年10月22日	2025年11月27日
ボルズィ錠10mg	2025年8月25日	30700AMX00201000	2025年10月22日	2025年11月27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

該当しない

### 11. 再審査期間

8年：2025年8月25日～2033年8月24日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年10月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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
ボルズイ錠2.5mg	1190034F1022	1190034F1022	129937301	622993701
ボルズイ錠5mg	1190034F2029	1190034F2029	129938001	622993801
ボルズイ錠10mg	1190034F3025	1190034F3025	129939701	622993901

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 桜井武. オレキシンによる覚醒と睡眠の制御. 蛋白質核酸酵素. 2007 ; 52 (14) : 1840-1848 (PMID : 18018635)
- 2) Sakurai T., et al.: Cell. 1998 ; 92 (4) : 573-585 (PMID : 9491897)
- 3) 社内資料 : 第Ⅲ相試験 (301試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.15) [T30C002]
- 4) Uchiyama M., et al.: Sleep. 2025 Sep 26: zsaf291. doi: 10.1093/sleep/zsaf291. Online ahead of print. (PMID : 41001841)
- 5) 社内資料 : 前期第Ⅱ相試験 (201試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.13) [T30C006]
- 6) Uchiyama M., et al.: Psychopharmacology (Berl). 2022 ; 239 (7) : 2143-2154 (PMID : 35296912)
- 7) 社内資料 : 後期第Ⅱ相試験 (203試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.14) [T30C007]
- 8) 社内資料 : 運転技能評価試験 (207試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.9) [T30C003]
- 9) Miyazaki Y., et al.: Psychiatry Clin Neurosci. 2025 ; 79 (11) : 757-764 (PMID : 40847765)
- 10) 社内資料 : 呼吸機能障害患者試験 (208試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.12) [T30C005]
- 11) 社内資料 : 長期投与試験 (302試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.17) [T30C008]
- 12) 社内資料 : 最終製剤薬物動態試験 (304試験) (2025年8月25日承認、CTD 2.7.6.1) [T30A001]
- 13) 社内資料 : 第Ⅰ相単回投与試験 (101試験) (2025年8月25日承認、CTD 2.7.6.2) [T30C009]
- 14) Kambe D., et al.: Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2023 ; 133 (5) : 576-591 (PMID : 37563858)
- 15) 社内資料 : PBPKモデル解析 (2025年8月25日承認、CTD2.7.2.2.2.6) [T30A008]
- 16) 社内資料 : 肝機能障害患者試験 (303試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.7) [T30A005]
- 17) 社内資料 : 第Ⅰ相反復投与試験 (102試験) (2025年8月25日承認、CTD 2.7.6.3) [T30C001]
- 18) 社内資料 : 高齢者反復投与試験 (202試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.6) [T30A006]
- 19) 社内資料 : 持ち越し効果評価試験 (305試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.11) [T30C004]
- 20) 社内資料 : QT/QTc評価試験 (209試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.10) [T30C010]
- 21) 社内資料 : 結合親和性 (2025年8月25日承認、CTD2.6.2.2.1.1、CTD2.6.2.2.3.1) [T30P001]
- 22) Hikichi H., et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2025 ; 392 (7) : 103624 (PMID : 40570549)
- 23) 社内資料 : 細胞機能性評価 (2025年8月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2、CTD2.6.2.2.3.2) [T30P003]
- 24) 社内資料 : ラット睡眠誘発作用 (2025年8月25日承認、CTD2.6.2.2.2.1、CTD2.6.2.2.3.3) [T30P002]
- 25) 社内資料 : イトラコナゾール併用試験 (205試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.8) [T30A007]
- 26) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 (2025年8月25日承認、CTD2.7.2.2.2.5) [T30A009]
- 27) 社内資料 : 吸収 (ラット・イス) (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.3) [T30A010]
- 28) Konno Y., et al.: Pharmacol Res Perspect. 2024 ; 12 (2) : e1183 (PMID : 38491717)
- 29) 社内資料 : マスバランス試験 (206試験) (2025年8月25日承認、CTD2.7.6.4) [T30A004]
- 30) 社内資料 : 中枢移行性 (ラット) (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.4) [T30A011]
- 31) 社内資料 : 血液-胎盤関門通過性 (ラット) (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.5) [T30A012]
- 32) 社内資料 : 乳汁移行性 (ラット) (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.6.3) [T30A013]
- 33) 社内資料 : *in vitro* 血球移行性 (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.3) [T30A014]
- 34) 社内資料 : 組織分布 (ラット) (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.1) [T30A015]
- 35) 社内資料 : *in vitro* 蛋白結合 (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.2) [T30A002]
- 36) 社内資料 : CYP分子種推定 (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.5.3) [T30A003]
- 37) 社内資料 : CYP阻害・誘導作用 (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.7.1) [T30A018]
- 38) 社内資料 : 薬物トランスポーターに関する検討 (*in vitro*) (2025年8月25日承認、CTD2.6.4.7.2) [T30A016]
- 39) 社内資料 : 薬物動態に対する肝及び腎機能障害の影響 (2025年8月25日承認、CTD2.7.2.3.4.4、CTD2.7.2.3.4.5) [T30A017]
- 40) 社内資料 : 遺伝毒性試験 (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.4) [T30T001]
- 41) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.6) [T30T002]
- 42) 社内資料 : がん原性試験 (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.5) [T30T003]
- 43) 社内資料 : 安全性薬理試験 (2025年8月25日承認、CTD2.6.2.4) [T30T004]
- 44) 社内資料 : 受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する結合性評価 (2025年8月25日承認、CTD2.6.2.3.1.1) [T30T005]
- 45) 社内資料 : ラット協調運動機能に対する作用 (2025年8月25日承認、CTD2.6.2.3.2) [T30T006]
- 46) 社内資料 : 単回投与毒性試験 (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.2) [T30T007]
- 47) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.3) [T30T008]
- 48) 社内資料 : 依存性試験 (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.8.1) [T30T009]
- 49) 社内資料 : 光安全性試験 (2025年8月25日承認、CTD2.6.6.8.4) [T30T010]

## X I . 文 献

---

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

ボルノレキサント水和物を有効成分とする製剤は、海外で発売されていない（2025年11月時点）。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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するQ&Aについて（その3）」

（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (1) 粉碎

ボルゾイ錠2.5mg 粉碎後の安定性試験結果

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間		
				開始時	2週間	4週間
加速条件	40°C 75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	100.0	98.1	98.0
			質量変化(%)		+3.43	+3.94
			類縁物質		変化なし	変化なし
長期保存条件	25°C 60%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	100.0	98.2	99.1
			質量変化(%)		+1.91	+2.10
			類縁物質		変化なし	変化なし
高湿度条件	25°C 75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	100.0	97.8	97.6
			質量変化(%)		+3.43	+3.48
			類縁物質		変化なし	変化なし
	25°C 93%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	白色の粉末	白色の粉末	一部白色の塊状*
			含量(%)	100.0	93.9	93.1
			質量変化(%)		+8.28	+9.91
			類縁物質		変化なし	変化なし
曝光条件	D65ランプ 1000 lx	シャーレ (開放)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	100.0	100.3	98.9
			質量変化(%)		+0.42	+0.99
			類縁物質		変化なし	変化なし

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間			
				開始時	5日	9日	17日
曝光条件	D65ランプ 3000 lx	シャーレ (開放)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	100.0	98.1	98.9	97.9
			質量変化(%)		+0.06	-0.72	+0.44
			類縁物質		変化なし	変化なし	変化なし

n=3 (性状はn=1)

\*細かい粒子が凝集。スパーテルで崩せる。

## ⅩⅢ. 備考

ボルズィ錠5mg 粉砕後の安定性試験結果

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間		
				開始時	2週間	4週間
加速条件	40°C 75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	99.9	97.4	98.0
			質量変化(%)		+3.60	+3.60
			類縁物質		変化なし	変化なし
長期保存条件	25°C 60%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	99.9	99.9	98.8
			質量変化(%)		+2.05	+2.18
			類縁物質		変化なし	変化なし
高湿度条件	25°C 75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	99.9	98.6	98.9
			質量変化(%)		+3.61	+3.86
			類縁物質		変化なし	変化なし
	25°C 93%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	白色の粉末	白色の粉末	一部白色の塊状*
			含量(%)	99.9	94.6	93.1
			質量変化(%)		+8.24	+9.81
			類縁物質		変化なし	変化なし
曝光条件	D65ランプ 1000 lx	シャーレ (開放)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	99.9	100.7	100.8
			質量変化(%)		+0.28	+0.86
			類縁物質		変化なし	変化なし

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間			
				開始時	5日	9日	17日
曝光条件	D65ランプ 3000 lx	シャーレ (開放)	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
			含量(%)	99.9	100.1	99.4	98.7
			質量変化(%)		+0.67	-0.24	+0.25
			類縁物質		変化なし	変化なし	変化なし

n=3 (性状はn=1)

\*細かい粒子が凝集。スパーテルで崩せる。

## ⅩⅢ. 備考

ボルゾイ錠10mg 粉砕後の安定性試験結果

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間		
				開始時	2週間	4週間
加速条件	40°C 75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
			含量(%)	98.8	98.0	96.5
			質量変化(%)		+3.66	+3.46
			類縁物質		変化なし	変化なし
長期保存条件	25°C 60%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
			含量(%)	98.8	99.3	97.6
			質量変化(%)		+1.95	+2.03
			類縁物質		変化なし	変化なし
高湿度条件	25°C 75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
			含量(%)	98.8	96.7	95.8
			質量変化(%)		+3.51	+3.81
			類縁物質		変化なし	変化なし
	25°C 93%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	一部微黄色の塊状*
			含量(%)	98.8	93.9	92.3
			質量変化(%)		+8.01	+9.59
			類縁物質		変化なし	変化なし
曝光条件	D65ランプ 1000 lx	シャーレ (開放)	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
			含量(%)	98.8	99.6	98.9
			質量変化(%)		+0.60	+1.16
			類縁物質		変化なし	変化なし

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間			
				開始時	5日	9日	17日
曝光条件	D65ランプ 3000 lx	シャーレ (開放)	性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
			含量(%)	98.8	98.8	98.9	97.5
			質量変化(%)		+0.72	-0.11	+0.41
			類縁物質		変化なし	変化なし	変化なし

n=3 (性状はn=1)

\*細かい粒子が凝集。スパーテルで崩せる。

## XIII. 備考

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

#### 1) 簡易懸濁法を適用した際の懸濁液安定性

ボルズィ錠に55°Cに加温した水20 mLを加えた後、D65ランプ 800 lx条件の下、10分間静置した懸濁液中におけるボルノレキサントの残存率は以下のとおりであった。

製剤	残存率 (n=3)
ボルズィ錠2.5mg	99.9%
ボルズィ錠5mg	99.8%
ボルズィ錠10mg	100.7%

#### 2) 粉碎法及び簡易懸濁法を適用した場合の崩壊・懸濁性、経管栄養チューブの通過性

粉碎法、簡易懸濁法のいずれを用いた場合においても、懸濁性は良好であり、経管栄養チューブ (8 Fr. (フレンチ)) の閉塞は認められず通過性は良好で、ディスペンサーや経管栄養チューブへの残留も認められなかった。

製剤	懸濁液調製法	崩壊・懸濁性	チューブ通過性	粉末の残留 <sup>*3</sup>
ボルズィ錠2.5mg	粉碎法 <sup>*1</sup>	均一分散	良好	なし
	簡易懸濁法 <sup>*2</sup>	均一分散	良好	なし
ボルズィ錠5mg	粉碎法 <sup>*1</sup>	均一分散	良好	なし
	簡易懸濁法 <sup>*2</sup>	均一分散	良好	なし
ボルズィ錠10mg	粉碎法 <sup>*1</sup>	均一分散	良好	なし
	簡易懸濁法 <sup>*2</sup>	均一分散	良好	なし

\*1: 本品の1錠相当分の粉碎品をディスペンサーに取り、常温の水20 mLを加え懸濁させた。

\*2: 本品1錠をディスペンサーに取り、55°Cに加温した水20 mLを加え、筒先に蓋をして5分静置した後に、ディスペンサーを手で180度15往復横転し、崩壊及び懸濁させた。

\*3: 経管栄養チューブに懸濁液を約2~3 mL/秒の速度で注入後、20 mLの水を同じディスペンサーで吸い取りフラッシュした後、ディスペンサー内とチューブ内の粉末の残存の有無を目視で観察した。

## 2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：ボルズィ®を服用される患者さんへ

大正製薬株式会社 医療関係者向けホームページ (大正メディカルナビ) 参照:

<https://medical.taisho.co.jp/medical/di/vz>



No.66596



**大正製薬株式会社**

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1  
<https://www.taisho.co.jp/>

2025年11月改訂