

2014 年度薬物治療塾Dコース 後期第1回勉強会要旨

開催日時: 2015年 5月 31日 13:10~16:20

場所: タワーホール船堀

対象医薬品: スポレキサント (商品名: ベルソムラ錠)

主な検討資料:

医薬品インタビューフォーム ベルソムラ錠 2014年 11月改訂(第2版) MSD 株式会社

審査報告書 ベルソムラ錠 平成 26年 7月 14日 医薬品医療機器総合機構

申請資料概要

臨床論文 Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials.

2014 Oct 23. pii: S0006-3223(14)00762-8.

PK シート特徴づけ

医薬品名: スポレキサント(商品名: ベルソムラ錠)

参照資料: IF: インタビューフォーム、ベルソムラ錠、MSD、2014年 11月改訂(第2版)

審査: 審査報告書 ベルソムラ錠 平成 26年 7月 14日

申請資料: 申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.62 (20mg 投与時)	審査 p28 臨床薬理試験に基づいて実施された母集団薬物動態解析において構築された 3コンパートメント線形モデルに基づく単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティ推定値は本剤 10,20,40 及び 80mg においてそれぞれ 0.82,0.62,0.47,及び 0.37 であった。これより F は用量依存性に低下する。
Ae(%)		(参考値として >1%) 申請資料 2.5.3.2 スポレキサントの薬物動態 尿中の未変化体は尿中排泄量の 1%未満であり、腎クリアランスは無視できる程度であることが示された、との記載があるが、静注、経口の記載はなく、静注時のデータかどうかは不明確である。 IF p.68 には「経口投与した[14C]スポレキサントの約 66%が糞便中に排泄されるのに対し、尿中への排泄は 23 %であった。スポレキサントは主として代謝物として排泄され、糞便中及び尿中のスポレキサント(未変化体) は投与量の 1%未満であった。」との記載あり。
CLtot(mL/min)	48.7	申請資料 2.5.3.2 スポレキサントの薬物動態 スポレキサント 20mg を静脈内投与した際のスポレキサントの血漿クリアランス(CL)は 2.92L/hr であった。
Vd(L)	48.6	IF p62 本剤 20mg を静脈内投与した際の分布容積は 48.6L であった。
fuB	<0.01	審査 p32 健康被験者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者由来のヒト血漿に本薬 2µM

		を添加したとき、本薬の血漿タンパク非結合率はいずれも1%未満であった。 申請資料 2.5.3.2 スポレキサントの薬物動態 スポレキサントの血漿蛋白結合率は高く(99.5%),1~25 μ Mの濃度範囲では濃度に依存しない。スポレキサントはヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖蛋白のいずれにも結合する。
B/P	0.59	申請資料 2.5.3.2 スポレキサントの薬物動態 スポレキサントは特異的に赤血球へは分布しないことが示されている。 (血液/血漿中薬物濃度比:0.59)

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	上記記載の<1%より(特徴付けには影響ない)	<30%	肝代謝型
Vd	Vd=48.6L Vd'=48.6/0.59=82.4L	>50L	細胞内分布型
EH	CLtot=CLHとし EH=48.7/0.59/1600=0.05	<0.3	消失能依存性
fuB	<0.01より	<20%	蛋白結合依存性

* :B/P、もしくはB/P=0.5で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

【各パラメータの決定因子】

総濃度		遊離形濃度	
パラメータ	決定因子	パラメータ	決定因子
Vd	(fuB/fuT)・VT	Vdf	VT/fuT
CLtot	fuB・CLintH	CLtotf	CLintH
CLpo	fuB・CLintH/Fa	CLpof	CLintH/Fa
AUC	D/(fuB・CLintH)	AUCf	D/CLintH
AUCpo	Fa・D/(fuB・CLintH)	AUCpof	Fa・D/CLintH
Cpssave(po)	(Fa・D/ τ)/(fuB・CLintH)	Cpssavef(po)	(Fa・D/ τ)/CLintH
t1/2	0.693・VT/(fuT・CLintH)		

臓器機能障害時の決定因子も同じ

【各パラメータの変動因子による変化】

総濃度				
パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLint ↓	fuB ↑ > CLint ↓
Vd	↑	↔	↑	↑

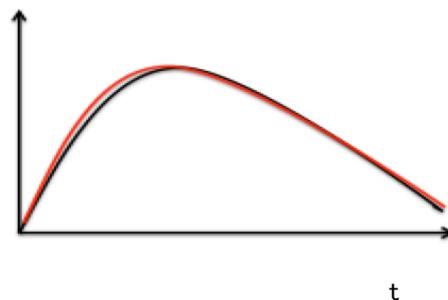
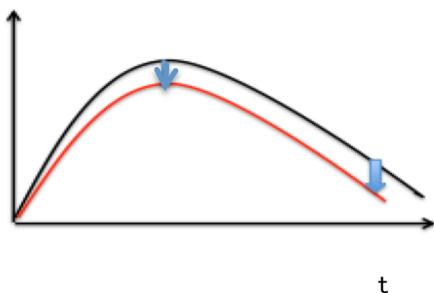
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUC	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
Cpssave po	↓	↑	↑	↓
T1/2	↔	↑	↑	↑
遊離形濃度				
パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < Clint ↓	fuB ↑ > Clint ↓
Vdf	↔	↔	↔	↔
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCf	↔	↑	↑	↑
AUCpof	↔	↑	↑	↑
Cpssave pof	↔	↑	↑	↑
T1/2	↔	↑	↑	↑

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇

総濃度

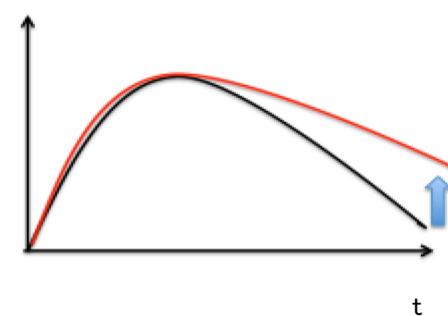
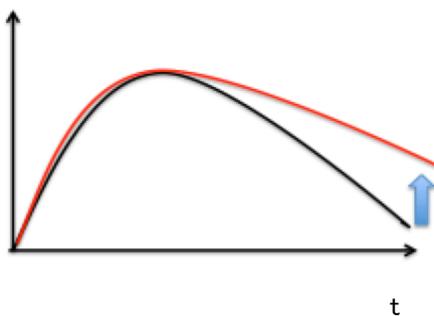
遊離形濃度



②ClintHの低下

総濃度

遊離形濃度



【半減期】

$$(\ln 2 \cdot 48.6) / 2.92 = 11.5h$$

IF p58 外国人健康成人に本剤 20mg を空腹時単回経口投与した時の t1/2 は 12.5±2.6h であることとほぼ一致する。

【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24h$

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n = 24/11.5 = 2.09$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] = 1/[1 - (1/2)^{2.09}] = 1.31$

IF p58 外国人健康男性に本剤 10~100mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与(就寝前・空腹時)した時、 AUC_{0-24} の累積係数は 1.21~1.60 でいずれの用量でも類似していたということと一致する。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times T_{1/2} = (4 \sim 5) \cdot 11.5 = 46 \sim 58h = 1.9 \sim 2.4day$

IF p58 外国人健康男性に本剤 10~100mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与(就寝前・空腹時)した時、3 日目までに定常状態に達したということとほぼ一致する。

【用量依存性に低下するバイオアベイラビリティについて】

・IF p3 物理化学的性質の溶解性:水にはほとんど溶けない。

・申請概要資料 2.5.2.1 バイオアベイラビリティ:スポレキサントは溶解性が低く、(略)溶解度又は製剤の溶出性が経口投与時のバイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある。

これらの記載より、用量が大きくなるにつれて錠剤の溶解性の寄与が大きくなり、吸収率が低下していると考えられる。

AUC_{po} の決定因子は $F_a \cdot D / (f_u B \cdot Cl_{intH})$ であることより、 AUC は用量比よりも小さくなることが予想される。IF p58 外国人健康男性に本剤 10~100mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与(就寝前・空腹時)した時のデータから AUC 比を計算すると、10mg:1、20mg:1.79、40mg:3.05 となっており、用量比よりも小さくなっている。

【代謝物の活性について】

IF p45 OX1R 及び OX2R に対する結合親和性 (in vitro 試験)

	Ki 値 (nM)		Ic50 (nM)	
	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R
スポレキサント	0.55	0.35	50	55
M9(主代謝物)	5.9	2.2	35	79

スポレキサントに対する M9 の、受容体親和性(Ki 値)は、約 1/10~1/6、Ic50 は OX1R で約 0.7、OX2R で約 1.4 倍。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

《肝機能低下患者での薬物動態》

審査報告書 p35 (中等度肝機能障害:Child-Pugh スコア 7~9 の患者に本剤 20mg 投与)

表 14 外国人健康成人及び中等度肝機能障害患者に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{max} (μM)	T_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu M \cdot h$)
健康成人	8	0.854 [0.636, 1.147]	1.0 (1.0, 2.0)	14.7 ± 3.9	13.73 [10.09, 18.69]
中等度肝機能障害患者	8	0.800 [0.603, 1.062]	1.0 (1.0, 2.1)	19.1 ± 10.6	14.09 [10.48, 18.93]

自然対数変換値に対する、対象患者(健康成人/中糖度肝機能障害患者)を要因、人種、性別、年齢、BMI を共変量とした共分散分析モデルで得られた最小二乗平均及び 95%信頼区間を逆変換した値

a) 中央値(最小値, 最大値)、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により算出した標準偏差

実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率

項目	決定因子	
データがあるもので検討		中等度/正常
		↓、↑、↔

AUC _{p0}	$F_a \cdot D / f_{uB} \cdot Cl_{intH}$	1.03	↔
T _{1/2}	$0.693 \cdot VT / (f_{uT} \cdot Cl_{intH})$	1.3	↑

- 健康成人に対する中等度肝機能障害者の AUC は 3%上昇し、t_{1/2} は 30%延長している。
- 一般的には肝機能障害があると、f_{uB} の上昇、Cl_{intH} の低下が考えられ、今回も同様なことが起こっているとは推定されるものの、このデータだけではわからない。
- 持ち越しの有害作用が出ることが考えられる。

《腎機能低下患者における薬物動態》

審査報告書 p36 (重度腎機能障害: CrCL ≤ 30mL/min/1.73 m²の患者に本剤 20mg 投与)

表 15 外国人健康成人及び重度腎機能障害患者に本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (μM)	T _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (μM·h)
健康成人	8	0.724 [0.630, 0.832]	1.0 (0.5, 2.0)	13.5 ± 2.7	9.81 [7.72, 12.47]
重度腎機能障害患者	8	0.830 [0.723, 0.952]	2.0 (1.0, 2.0)	13.5 ± 6.2	11.98 [9.45, 15.20]

自然対数変換値に対する、対象患者（健康成人/重度腎機能障害患者）を要因とし、性別、年齢及び BMI を共変量とした共分散分析モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により算出した標準偏差

実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率

項目 データがあるもので検討	決定因子	重度/正常	(↓、↑、↔)
		AUC _{p0}	$F_a \cdot D / f_{uB} \cdot Cl_{intH}$
T _{1/2}	$0.693 \cdot VT / (f_{uT} \cdot Cl_{intH})$	1	↔

- 健康成人に対する重度腎機能障害者の AUC は 22%上昇しているが、t_{1/2} には変化はない。AUC のは 22%上昇には f_{uB} の上昇、Cl_{intH} の低下が考えられ、その場合は f_{uB} ↑ < Cl_{intH} ↓ が起きていると推定される。また本剤は α-1 酸性糖蛋白にも結合することから、α-1 酸性糖蛋白の上昇による f_{uB} の低下と Cl_{intH} の不変（あるいは低下）が起きている可能性も考えられる。
- t_{1/2} に変化がないことから Cl_{intH} の低下率と同程度の f_{uT} の上昇が起きているか。

《高齢者の性別への影響》

審査報告書 p35 外国人健康高齢者に本剤 16mg を絶食後で単回経口投与

表 12 外国人健康高齢者に本剤 16 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (μM)	T _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (μM·h)
高齢男性	8	0.590 [0.505, 0.690]	1.0 (1.0, 2.0)	12.0 ± 2.3	5.78 [4.53, 7.38]
高齢女性	8	0.761 [0.652, 0.889]	1.0 (0.5, 2.0)	15.0 ± 4.1	8.99 [7.04, 11.47]

自然対数変換値に対する、集団（高齢男性/高齢女性）を因子とした分散分析モデルで得られた最小二乗平均及び 95 %信頼区間を逆変換した値

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 調和平均 ± ジャックナイフ法により算出した標準偏差

- 男性に比べ女性の AUC_{p0} は約 1.6 倍、t_{1/2} は約 1.3 倍に延長。

《食事の影響》

審査報告書 p60 本剤 40mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与した場合の空腹時との比較

日本人データ

Cmax	AUC	Tmax
23%増	変化なし	1h 延長

外国人データ

Cmax	AUC	Tmax
9%増	変化なし	1.5h 延長

- ・ 空腹時に比べ食後服用で、1～1.5 時間程度の Tmax の延長がある。薬効に対する影響があるかは不明。

《BMI の影響》

審査報告書 p62 本剤 20mg を不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスポレキサントの C9hr

低体重 (BMI < 18.5)	0.171 μ M
標準 (18.5 ≤ BMI < 25)	0.323 μ M
前肥満 (25 ≤ BMI < 30)	0.384 μ M
肥満 (30 ≤ BMI)	0.353 μ M

文献評価シート

論文名： Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials. Biol Psychiatry. 2014 Oct 23. pii: S0006-3223(14)00762-8.

W. Joseph Herring, Kathryn M. Connor, Neely Ivy-May, Ellen Snyder, Ken Liu, Duane B. Snively, Andrew D. Krystal, James K. Walsh, Ruth M. Benca, Russell Rosenberg, R. Bart Sangal, Kerry Budd, Jill Hutzelmann, Heather Leibensperger, Samar Froman, Christopher Lines, Thomas Roth, and David Michelson,

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p1 methods の上 3 ヶ月間の高齢者・非高齢者の不眠症治療におけるスポレキサントの有効性の確認と更なる用量反応の調査のため
Introduction の限界点 ・この薬の開発が必要な背景なことの記載が全くなく、ほぼ新規作用機序面の説明だけなので、この試験の興味がさほど湧かない。 ただ、GABA に関与する薬剤ではなく、興奮を抑制するための薬剤であり、ガイドラインの位置づけが決まると、また見方が決まってくるのではないか。 ・2 規格 (40/30mg, 20/15mg) にした目的の背景の記載がない。 ・先行する試験が、1 年間あり、40/30mg が効果的であったのか、20/15mg はどうだったのかが不明。 薬物動態より、30mg の暴露と、40mg の暴露がほぼ同程度のため、40/30mg を第三相では設定したとなっているが論文自体に高齢者と非高齢者で用量を変えたことの記載がない。		

Method		
<p>1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>第三相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・abstract にのみ記載。又、多施設であることは result の patient accounting に記載 (本文中に記載なく、一部結果のところに記載のため N にも。) ・ Design and Procedure に double-blind, placebo-controlled などあり、ある程度は読めると思われるという意見もあり。 ・今回の Supplement にはプロトコールなど記載がない。
<p>2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p1 patient に書かれているが大枠だけでこれ以外はないのかは不明 (不十分と思えるので N にも。)</p> <p>組み入れ: DSM-IV-TR で原発性不眠症の基準を満たした 18 歳以上の患者 除外基準: 他の睡眠障害患者、交絡する精神疾患患者、現在大きな情緒的あるいは精神学的な病気の患者、薬物乱用者、不安定な体調患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・不眠症は、非薬物治療の影響などもあると思われるが記載されていない。
<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか 測定法:(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集:(例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>剤型 (本剤とプラセボ薬の区別)、コンプライアンス確認、併用薬、食事内容、生活状況 (活動度) などの記載がなく情報不足。 患者の各スケールのつけ方 (主観的評価の仕方) は指導、訓練されているのか不明。</p>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint, secondary endpoints) について記載があるか</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p2 end point に記載 <u>主要評価</u>: 40/30mg 群の 1ヶ月、3ヶ月時の睡眠維持効果 (sTST, WASO) 入眠効果 (sTSO, LPS) のベースラインからの変化量 <u>副次評価</u>: 40/30mg 群の 1週時の主観的評価 (sTST, sTSO)、第 1 日夜の客観的評価 (WASO, LPS) trial1 の 20/15mg 群の 1 週、1 ヶ月、3 ヶ月の主観的評価 (sTST, sTSO)、第 1 日夜、1 ヶ月、3 ヶ月の客観的評価 (WASO, LPS)</p>
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインにおける重症度判定の仕方について情報不足 (run-in の 2 週間でどのように判定されているのか→調査の回数など) ・PSG の使用の有無によって結果は変わってこないのか? ・Table1 に記載あり。Y としてもいいのではという意見あり。
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>該当なし</p>
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・論文中に記載があるものと、Supplement に記載があるものがある。

		<p>目標症例数については論文中と Supplement の両方記載 α は Supplement に記載 Supplement に記載されている ・目標症例数では、Supplement には記載があるが、主要評価項目が複数あり、記載はあるが、検出力の確保のために設定してあるようにも読み取れるので、N という意見あり。 ・Supplement の Power Calculation Standardized effect sizes について、α も β も動いているので、はじめから設定したものではないのかもしれない。 ・62%のパワーで検出力は低いが、有意差が出ないような条件で治験を行ったことには問題はないと考えられる。 ・多重性を担保するための方法はよく記載されている。患者数の設定がどこから来ているのかよくわからない。 ・得られて結果の検討方法は多重性をうまくアジャストしたことは記載しているが、もともとどれくらいの結果が出したかったのか、記載されていない。</p>
8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	該当なし
9. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	run-in は単盲検、p2 の左カラムに 試験調査者、現地スタッフ、患者、モニタリングスタッフのブラインドについて記載。
10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplement に記載
11. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P10 ~ の acknowledgment and disclosures の最後 p12 左カラム下に記載。
<p>Method の限界点 治療の詳細な記載、特に結果への影響も考えられる併用薬の数や種類、活動度などの生活状況は重要と考えられるが、記載が全くされていない。 この試験は入眠効果と睡眠維持効果の両方の効果を期待してデザインされているが、主要評価項目の項目が多く、何が知りたい評価なのか分かりづらい感がある。しかし「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(薬食審査発1213第1号)の有効性の評価項目として規定されている項目が設定されており、妥当とも考えられる。</p>		

Results		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplement に記載はあるので Y という意見と、重要な内容は論文に記載されるべきなので N という意見あり。
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・記載なし。Supplement に記載があるが、本論文に記載が必要と思えることから N。 ・1 名のみ Rebound insomnia の前に記載ある。筆者はこの例のみが薬剤が原因の副作用としているのか？</p>
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なしなので N という意見と、今回の試験に関しては、中間解析や試験途中での修正などはなく、いつまでに実施したとする日付の記載はあるので、Y という意見あり。
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	試験期間の記載は p3 results の

<p>があるか。</p>		<p>初めに書かれているが、具体的試験が終了した日付の記載はないのでNという意見と、今回の試験に関しては、中間解析や試験途中で修正などはなく、いつまでに実施したとする日付の記載はあるので、Yという意見あり。</p>
<p>16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>・p4 Table1 に記載がある点でY 原発性不眠症患者に限定していることは、その疾患を代表しているとは言えない点でN。 一方、不眠症のガイドラインでは、原発性の不眠症の患者を対象として行うよう記載されていることから臨床試験としては、Y ・supplement の P.6 スクリーニングで組み入れた人からランダム化された人までで、1/3 程度になっている。開発の効果を的確に出すために絞っているのだろうか。ガイドラインにも睡眠剤の効果の出やすい人となっている。 ・この試験の組み入れは、他剤を使っていないのか、記載はないが、ベンゾジアゼピンなどは外しているのではないか。</p>
<p>17. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>記載なし。Supplement に記載があるが、本論文に記載が必要と思えることからNという意見と P.3 efficacy analysis の 1錠以上飲んだ人:FAS Safety は薬剤を飲んだ人:PPS として、評価できるので、Yとする意見あり。</p>
<p>18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。</p> <p>平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>今回の試験はリスク比(ハザード比)を必要とする試験ではないのでNA</p>
<p>19. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Table1 と 2 に記載はあるが、 $p < .001$, $p < .01$ の記載のため個々の正確な数値は不明というその点でN</p>
<p>20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P9 Table4 に治療薬に関連する副作用の合計件数の記載はあるが、その件数の具体的内容の記載はない。(治療薬に関連するものかどうかの区別のない記載になっている。) 副作用、有害事象の確認方法の記載なし。</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> 対象患者を原発性不眠症患者に限定したことは、その疾患の代表患者とは言い難く一般化を考慮すると限定的な結果。しかし、睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドラインには、原発性不眠症のみの患者で試験するようになっていることから、仕方がないと考えられる。 一般化の妥当性を評価するには、2 次性不眠患者も組み入れた長期投与試験で見る必要があるのではないか。 併用薬の数や種類などの情報が不足している。 投与期間が長くなるほどプラセボを含めて睡眠時間等が改善していることから、この薬剤の効果が見えにくくなっている。 結果のベースラインからの群間差が有効性のあるものとしてよいのか疑問。 <p>副次評価ではあるが睡眠の質などのスコア改善が 0.1-0.2 と1を切っており差が小さい。</p>		

<p>Discussion</p>		
<p>21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的に有意差あり(なし)が、実臨床的な差としても有用(無用)であるか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>・それに関する記載がない。 ・20/15mg の有効性についての記載がないことは問題とする意見と、副次評価項目なので、逆に記載しすぎているのもおかしいので良いのではないかという意見あり。</p>

22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし。
23. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p10 右カラム下に記載 幾つかの要因がこの試験結果の解釈を限定的なものにするとして、 ①原発性不眠症患者を対象としており、結果は合併症のある患者では異なってくる。②実薬対照試験でないため他の不眠症治療薬との関連について結論付けられない。 ③サンプルサイズの小ささからわずかな増加の可能性も無視できない。
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	30/40mgの優位性を述べ結論づけていたものの、最後にとってつけたようにFDAの審査結果によって米の臨床医には20/15mgが最も妥当となりそうだと結論づけている。
<p>Discussionの限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内容のほとんどが試験の結果について述べているもので、試験の内的妥当性の議論や一般化についての議論がほとんど行われていない。試験は30/40mgの有効性の確認で、それが確認できたという著者の論旨だが、最後にとってつけたような、論旨とは異なる結論づけがされており、この試験の意義がわからなくなる。 ・睡眠剤の承認試験はプラセボ対象が必要とされているが、考察の中に他の薬剤との比較を述べ本薬剤の臨床的な意義について記載があるべきで、この結果と考察のみでは本薬剤の必要性を感じない。また、限定した患者についてのみしか効果が示せないと思われる。しかし一方で、考察の中で試験の結果以外の(比較が行われていない)類薬との比較を述べることに疑問があるとの意見もあり。 ・悪夢なども実際には、QOLに関係していると思うが、それに関する記載が不足している。 		

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

審議結果報告書評価シート

医薬品名: スボレキサント(商品名: ベムソムラ錠)

検討資料: 審査報告書 ベルソムラ錠 平成26年7月14日

1. 有効性

①食事の影響(Tmaxの遅延)

申請者:

p30 029試験結果から、投与初期における本剤の入眠効果に対する食事の影響は否定できないものの、一週間を通した一貫性は認められていないことから、その影響は限定的であると考えられる。したがって添付文書における食事のタイミングに関する規定や注意喚起は必要ないと考える。

機構:

p31 食事の影響試験では、食後投与時に血漿中未変化体濃度の立ち上がりの遅延が認められること、提示された臨床試験成績からは血漿中未変化体濃度が十分に上昇しないことにより、本剤の入眠効果の発現が遅延する可能性があると考えられる。食後投与では空腹時投与と比較して投与直後の血漿中未変化体濃度が低下する可能性があることについては、添付文書において適切に情報提供し、注意喚起をすべきと考える。

意見:

- ・申請者は、食事の影響は限定的としているが、そう言い切れるだろうか。
- 患者の中には夕食後から就寝までの時間が短い患者もいると考えられる(夕食後早めに就寝する高齢者、帰宅・夕食が遅く就寝までの時間が短い非高齢者など) 臨床試験から、入眠効果は認められているものの、本剤のtmaxから更に遅延する時、効果を感じることはできるのだろうか?(他の眠剤の服用経験もある患者は特に。)
- ・第三相試験では就寝前の服用に対して食事のタイミングを規定していないため(審査報告書p30)、臨床試験の効果で入

眠効果が認められているとしても、食事の影響がない(少ない)とは言えないのではないか。

・添付文書は食事と同時、又は食直後の服用は避ける、という記載だが、この内容だけで情報は十分なのか。(この内容だけでは、効果不十分という薬剤評価をしてしまう患者がいるのではないか。)

(参考)食事の影響試験(020、042)の結果：020試験：空腹時2h、食後3h、042試験：空腹時1.5h、食後3h(申請資料より)

・一方で、食事の影響によるTmaxの延長が臨床効果にどの程度、影響するかについても確認されていないことから、食事の影響をどこまで注意すべきか不明ではないかという意見もあり。

②外因性要因について

申請者：

P43 強力なCYP3A 阻害剤と本剤の併用投与は推奨できないと考えることを説明した。強力なCYP3A 誘導剤を併用している患者に対し最大用量である40 mg の投与を推奨することを説明した。

機構：

P43、44 本剤と強力なCYP3A 阻害剤の併用は禁忌とすることが適切と考える。本剤と強力なCYP3A 誘導剤との併用については、併用時の有効性及び安全性に係る臨床試験成績は極めて限られ、その臨床的な影響は現時点で明らかでないことから、強力なCYP3A 誘導剤併用時に一律に本剤を増量することは適切ではなく、併用注意に設定するとともに有効性減弱の可能性について添付文書等で注意喚起することが適切と考える。

意見：

・相互作用には注意が必要、特に高齢者で多剤併用している場合(且つ肝機能低下している場合)は注意が必要。
・機構の意見と同じように、誘導剤との併用時は本薬の増量を推奨するという申請者の意見には反対で推奨すべきではない。

③二次性不眠症患者への投与について

申請者：

p60 二次性不眠症患者を対象とした臨床試験は実施していないものの、DSM-TRで定義される主要な訴えは二次性不眠症患者においても、入眠困難、睡眠維持困難又は非回復性の睡眠感とされており、本剤により覚醒を促す中心的な役割を有しているオレキシン伝達系の活性を抑えることは、原因の如何を問わず有益。

実際に第三相試験において入眠困難、睡眠維持困難いずれに対しても有効性を示した。

第二、第三相試験では睡眠障害、精神疾患の既往及び合併患者は除外したため、精神疾患を合併する不眠症患者における有効性、安全性は十分検討されていないため、その旨を添付文書に記載し注意喚起をする。

以上を踏まえ、効能、効果を「不眠症」とすることは適切。

機構：

p61 最新のDSM分類であるDSM-5においては原発性不眠症と二次性不眠症は区別されていないこと、本剤の作用機序から、二次性不眠症患者においても一定の有効性は期待できると考えられることから、効能・効果を原発性不眠症に限定する必要はない。

ただし、臨床試験では二次性不眠症患者への投与経験はなく、有効性、安全性は検討されていないため、その旨を添付文書に記載し適切に注意喚起する必要がある。

意見：

・二次性不眠症患者を臨床試験に組み入れなかった合理性は申請者の説明から理解できるものの、精神疾患を合併する患者は精神系に作用する併用薬があると考えられるが、その併用下での有効性・安全性の検討の必要はないのか、精神疾患を合併する患者を対象にした臨床試験を行う必要はなかったのか、など問題を感じ、実際に投与経験がないのに、精神疾患を合併する患者にも有効性・安全性を期待できるとして効能・効果を「不眠症」として良いのかは疑問が残る。

・睡眠薬の臨床評価に関するガイドラインでは、試験の対象を原発性不眠症患者で行うように記載されているため、この試験方法だったことは仕方がない。

・他の睡眠導入剤との比較試験、および他の睡眠導入剤との併用試験を行い、その結果をみて効能・効果を「不眠症」とすることはできなかったのか。

2. 用法・用量について

申請者:p81~84

(FDAの審査完了通知概要)

開始用量は10mg/日。忍容性良好かつ効果不十分の場合に限り15mg/日又は20mg/日を使用可能とするが、30mg/日又は40mg/日の増量は安全性の観点から認められない。

自殺念慮について、30mg/日又は40mg/日の安全性に重大な懸念。日中の機能障害及び自動車運転での有害事象の発現状況は実際のリスクを過小評価。無意識の夜間行動については事象が少数で関連性は明確でないが懸念を否定できない。上市後は、うつ、肥満等の合併症の有病率及び重症度が高い患者の服用、並びに抗うつ薬等の併用薬との薬物相互作用の可能性を考慮すると、有害事象の発現リスクがより高い。

(本邦における対応状況)

10mg/日の有効性について、臨床試験で20mg/日以上用量群と比較して効果が小さく主観的評価項目では明らかな効果は認められなかった。睡眠薬の臨床評価として自覚的な改善効果を適切に評価することを重視し、特に患者自身が効果を感じることができない場合には、治療に満足感が得られず、コンプライアンス低下や中断の懸念がある。以上より10mg/日は臨床的に意味のある効果を有しているとは言えず、臨床用量として適切ではない。

・高用量(30mg/日又は40mg/日)の安全性について、添付文書における適切な注意喚起及び製造販売後調査による確認は必要と考えるが、現時点で得られているデータからは、FDAの指摘するリスクは低い。本剤高用量のリスクは、低用量からの開始及び添付文書等を用いた注意喚起により予防又は軽減可能。

以上より、低用量(非高齢者20mg/日、高齢者15mg/日)を開始用量及び推奨用量とし、効果不十分、翌日の持ち越しがない場合は、高用量(非高齢者40mg/日、高齢者30mg/日)に増量可能とする。

機構:p86

・10mg/日の有効性・安全性について、10mg/日の有効性の議論は推測の域を出ない、また日本人において20mg/日の結果と比較して持ち越し効果、運転能力に対する影響等も含めた安全性に優れていると結論付けることは困難。以上より現時点で得られているデータからは10mg/日のベネフィットは明確ではなく、リスクに関する情報も十分でないことを踏まえると、用法・用量に設定することは適切ではない。

・低用量(非高齢者20mg/日、高齢者15mg/日)の有効性について、副次評価であるが、睡眠維持効果、入眠効果ともに有効性は示唆されている。安全性については、現時点で高用量群と比較して大きな懸念はなく、製造販売後の注意喚起の徹底を前提とすれば許容可能。以上より現時点で得られているデータからは低用量(非高齢者20mg/日、高齢者15mg/日)は臨床的ベネフィットが示された最小用量でありリスクも許容可能と考えらえることから、推奨用量とすることは可能。

・高用量(非高齢者40mg/日、高齢者30mg/日)の有効性について、試験結果から、日中の機能を損なうような過剰な眠気、入眠時幻覚、睡眠時麻痺及び自殺関連有害事象は高用量群で多く発現していることを踏まえると、用量依存のリスクを考慮すべき。増量のベネフィットは客観的睡眠パラメータにより十分に支持されているとは言い難い。また低用量と高用量の群間差について、臨床現場での使用経験の集積が十分なゾピクロンの光学活性体と新規作用機序を有する本剤との比較は適切とは言い難く、オレキシン受容体拮抗作用を介すると考えられる潜在的リスクを考慮すると、入眠効果の主観的評価項目等において認められた群間差が十分意義のあるベネフィットを示しているとは言い難い。以上より低用量と比較して高用量でリスクを上回るベネフィットが示されていると結論付けることは困難で、高用量を承認用量に含めることは適切ではない。

意見:

FDAの審査完了が、本邦での審査完了前だったことで、結果的にこのような用法・用量になったのではないか。(もし審査完了が逆なら、低用量から始め、増量可能となったのではないか。)

米国では薬物による自動車事故の割合が高いことが重大な懸念事項となっているが、日本でも調べられていないだけで潜在的リスクはあるのではないか。

自動車運転事故のリスク増加に関する議論は社会的意義として重要視するべきである。本薬を服用した場合は自動車運転に従事しないこととされているが、実際には服用後運転している人も少なからずいると考えられる。特に非高齢者への20mg投与で運転能力低下がみられているため、15mgから投与開始でも良かったのではないかと考えられる。

3. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者:

現存の薬剤には持ち越し効果、前向き健忘、反跳性不眠、退薬症候、筋弛緩作用等の副作用があり、特に高齢者では持ち越し効果、筋弛緩作用に注意を要する。また近年承認されたメラトニン受容体アゴニスト剤は入眠困難のみの適応である。一方本剤は新規作用機序を有し、入眠と睡眠維持効果ともに示されていること、長期投与でも効果減弱がなく、副作用、依存性・乱用のリスクについて既存薬を上回ることは示唆されていない。以上より、不眠治療薬における第一選択薬として新たな治療選択肢を与えることが期待される。

機構:

新たな作用機序を有し、入眠、睡眠維持効果の両方が認められていることから、新たな治療選択肢の一つになり得る。ただし、ナルコプシー様症状等の既存薬とは異なる潜在的リスクについて十分注意が必要。

意見:

既存薬を対照にした臨床試験ではないことから、既存薬と比べてのベネフィットが不明。また副作用、依存性・乱用のリスクについて既存薬を上回ることは示唆されていないとあるが、この点において、この薬を使用する意義も不明。総じて既存薬との使い分けが不明確。