目次

2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 不眠症の臨床的/病態生理学的側面 8
2.5.1.3 不眠症の治療の現状 9
2.5.1.4 治験を実施する科学的背景 10
2.5.1.4.1 覚醒・睡眠機構を制御するオレキシン 10
2.5.1.4.2 不眠の病態とオレキシン 11
2.5.1.5 臨床開発計画 12
2.5.1.5.1 臨床開発の概要 12
2.5.1.5.2 医薬品医療機器総合機構との対面助言 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 本薬の薬物動態 17
2.5.3.1.1 吸収 17
2.5.3.1.2 分布 17
2.5.3.1.3 代謝及び排泄 18
2.5.3.1.4 薬物動態の用量比例性 18
2.5.3.1.5 単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータ 18
2.5.3.1.6 母集団薬物動態解析 18
2.5.3.2 本薬の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 19
2.5.3.2.1 年齢の影響 19
2.5.3.2.2 性別の影響 19
2.5.3.2.3 BMI の影響 19
2.5.3.2.4 民族差の影響 19
2.5.3.2.5 肝機能障害の影響 20
2.5.3.2.6 腎機能障害の影響 20
2.5.3.3 本薬の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 21
2.5.3.3.1 食事の影響 21
2.5.3.3.2 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響 21
2.5.3.3.3 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響 21
2.5.3.4 QT 間隔への影響 22
2.5.3.5 本薬の薬物動態／薬力学関係 23
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概略 24
2.5.4.2 試験デザイン 24
2.5.4.2.1 組み入れ基準 24

2.5.4.2.2 試験期間及び有効性評価時点 25
2.5.4.2.3 用量設定 26
2.5.4.2.4 対照群の選択 27
2.5.4.2.5 評価項目の設定 27
2.5.4.3 有効性解析計画 30
2.5.4.3.1 国際共同 303 試験の主要評価項目の解析 30
2.5.4.3.2 外国 304 試験の主要評価項目の解析 30
2.5.4.4 被験者背景 31
2.5.4.4.1 不眠症に併存する疾患 32
2.5.4.5 有効性の結果 32
2.5.4.5.1 夜間不眠症状に対する効果 34
2.5.4.5.2 日中の機能改善効果 38
2.5.4.5.3 睡眠の質に対する効果及び翌日の持ち越し効果 39
2.5.4.5.4 自己報告式評価による不眠症に対する本薬の効果の印象（PGI-I） 39
2.5.4.5.5 試験間の結果の比較 39
2.5.4.5.6 部分集団における有効性解析 40
2.5.4.6 効果の発現 44
2.5.4.7 効果の持続・耐性 44
2.5.4.8 既存薬との比較 45
2.5.4.8.1 ゾルピデム ER との比較 45
2.5.4.8.2 効果の大きさ・臨床的意義 46
2.5.4.9 有効性の結論 48
2.5.5 安全性の概括評価 49
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験 49
2.5.5.2 安全性評価に用いた対象集団 49
2.5.5.3 全般的な暴露状況 49
2.5.5.3.1 プラセボを対照とした安全性 50
2.5.5.3.2 投与 12 ヵ月までの長期安全性評価 50
2.5.5.4 有害事象 50
2.5.5.4.1 有害事象の要約 50
2.5.5.4.2 主な有害事象 54
2.5.5.4.3 有害事象の発現時期 61
2.5.5.4.4 不眠症に併存する疾患の有無別の有害事象 62
2.5.5.4.5 特に関心のある有害事象 68
2.5.5.4.6 死亡 74
2.5.5.4.7 その他の重篤な有害事象 74
2.5.5.4.8 投与中止に至った有害事象 76
2.5.5.5 臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 77
2.5.5.5.1 臨床検査 77

2.5.5.5.2 バイタルサイン及び体重 77
2.5.5.5.3 心電図 77
2.5.5.5.4 呼吸機能 77
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 78
2.5.5.6.1 内因性要因 78
2.5.5.6.2 外因性要因 80
2.5.5.6.3 薬物相互作用 81
2.5.5.6.4 妊娠及び授乳時の使用 81
2.5.5.6.5 過量投与 82
2.5.5.6.6 薬物乱用 82
2.5.5.6.7 離脱症状及び反跳現象 83
2.5.5.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 83
2.5.5.6.9 自殺念慮及び自殺行動 85
2.5.5.7 市販後データ 85
2.5.5.8 安全性の結論 85
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 86
2.5.6.1 治療の背景 86
2.5.6.1.1 疾患又は症状 86
2.5.6.1.2 現行の治療 86
2.5.6.2 ベネフィット 86
2.5.6.2.1 入眠困難と睡眠維持困難の両方に対して，臨床上意義のある，かつ既存薬を上回る改善をもたらす 87
2.5.6.2.2 入眠効果，睡眠維持効果は，治療開始後速やかに発現し，減弱することなく長期にわたって持続する 88
2.5.6.2.3 投与終了後の離脱症状，反跳性不眠は生じず，段階的な減薬を必要としない 88
2.5.6.2.4 不眠症治療において重要な日中の機能を改善する 89
2.5.6.2.5 高齢者／非高齢者，不眠症に併存する疾患の有無に関わらず有効性が期待できる 89
2.5.6.2.6 臨床上問題となる日中の持ち越し効果は認められない 90
2.5.6.2.7 高齢者の転倒のリスクを増加させない 90
2.5.6.2.8 認知症患者の認知機能を悪化させない 91
2.5.6.3 リスク 91
2.5.6.3.1 傾眠 91
2.5.6.3.2 睡眠時麻痺 92
2.5.6.3.3 ナルコレプシー様症状 92
2.5.6.3.4 薬物乱用の可能性 92
2.5.6.3.5 自殺念慮及び自殺行為 93
2.5.6.3.6 睡眠時随伴症 93
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 93

2.5.7 補遺 94
2.5.8 参考文献 95

臨床に関する概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AASM	American Academy of Sleep Medicin	米国睡眠医学会
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale	アルツハイマー病評価尺度–認知行動
AD-D	Altheimer's disease - dementia	アルツハイマー型認知症
AE	adverse event	有害事象
AHI	apnea-hypopnea index	無呼吸・低呼吸指数
ALB	albumin	アルブミン
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}72h)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 72 hours	投与時から 72 時間までの濃度–時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度–時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における濃度–時間曲線下面積
BAI	Beck Anxiety Inventory	－
BDI	Beck Depression Inventory	－
BILI	bilirubin	ビリルビン
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	体格指数
BZD	benzodiazepine derivative	ベンゾジアゼピン系誘導体
CCMV	complete case missing value	全時点の有効性の主要評価を完了した欠測値
CL/F	apparent total clearance following extravascular administration	みかけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
$C_{ss,av}$	average steady-state concentration	定常状態における平均血漿中濃度
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DORA	dual orexin receptor antagonist	デュアルオレキシン受容体拮抗薬
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-3L	EuroQOL 5 Dimensions – 3 Levels	－
ER	extended release	徐放性
FAS	Full Analysis Set	最大の解析集団

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSS	Fatigue Severity Scale	疲労重症度スケール
f_u	fraction unbound	非結合型分率
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GERD	Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
GL	guidelines	ガイドライン
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, Version 3	睡眠障害国際分類第 3 版
IR	immediate release	即放性
ISI	Insomnia Severity Index	不眠症重症度質問票
ISWRD	irregular sleep-wake rhythm disorder	概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）
LPS	latency to persistent sleep	客観評価による睡眠潜時
MAR	missing at random	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MELD	Model for End-Stage Liver Disease Score	－
MI	multiple imputation	多重代入法
min	minute(s)	分
MMRM	mixed effect model repeated measurement	繰り返し測定データに対する混合効果モデル
MMSE	Mini Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MNAR	missing not at random	–
OSA	obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
OX1R	orexin-1 receptor	オレキシン 1 受容体
OX2R	orexin-2 receptor	オレキシン 2 受容体
PBO	placebo	プラセボ
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
PGI-I	Patient Global Impression - Insomnia	－
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PSG	polysomnography	終夜睡眠ポリグラフ検査／終夜睡眠ポリグラフ
PT	preferred term	MedDRA の階層構造における基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	QT interval corrected for individual heart rate	各被験者の心拍数で補正した QT 間隔
R_B	blood to plasma concentration ratio	血液／血漿中濃度比
RSL	return to sleep latency	再入眠時における睡眠潜時
SDLP	standard deviation of lateral position	車体の側線からの距離の標準偏差
SE	sleep efficiency	客観評価による睡眠効率

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SpO_2	oxygen saturation	末梢血中酸素飽和度
sSE	subjective sleep efficiency	主観評価による睡眠効率
sSOL	subjective sleep onset latency	主観評価による睡眠潜時
sTST	subjective total sleep time	主観評価による総睡眠時間
sWASO	subjective wake after sleep onset	主観評価による中途覚醒時間
T-BWSQ	Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	ベンゾジアゼピン退薬症候質問票
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血漿中濃度到達時間
TQT 試験	thorough QT/QTc study	QT/QTc 評価試験
TST	total sleep time	客観評価による総睡眠時間
V/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積
VAS	visual analog scale	ビジュアルアナログスケール
VLPO	ventrolateral preoptic area	腹外側視索前野
WASO	wake after sleep onset	客観評価による中途覚醒時間
WASO2H	wake after sleep onset in the second half of the night	客観評価による夜間後半部分（消灯 240 分後から点灯まで）の中途覚醒時間
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnarire – General Health	－
ZOL	zolpidem tartrate	ゾルピデム酒石酸塩

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

レンボレキサント（以下，本薬）は，エーザイ株式会社が新規に創製した低分子化合物で，オレキシン受容体の 2 種のサブタイプ（OX1R，OX2R）に対しオレキシンと競合的に拮抗するアンタゴニスト（dual orexin receptor antagonist：DORA）である。オレキシン作動性神経は，覚醒維持にかかわる神経系に広く投射しており，睡眠・覚醒リズムの調節機能を果たしている。本薬は，OX1R 及び OX2R を阻害することで，不眠症患者の覚醒を抑制し正常な睡眠を促すものと期待され，不眠症治療薬として開発してきた。また，本薬は，アルツハイマー型認知症（AD-D）患者における概日リズム睡眠–覚醒障害群（不規則睡眠–覚醒型）（ISWRD）の治療薬としても開発中である。

2.5.1.2 不眠症の臨床的/病態生理学的側面

不眠症とは，1）夜間の不眠の症状（入眠困難，睡眠維持困難，早朝覚醒）のうち一つ以上が，2）適切な睡眠環境があるにも関わらず現れ，その結果，3）日中の苦痛や機能障害を引き起こしている状態である。精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）及び睡眠障害国際分類第 3 版（ICSD-3）では，旧版からの改訂に伴い，不眠を比較的恒久的に低下している状態を意味する「障害」として捉え，「不眠障害（Insomnia disorder）」と呼ぶようになった。また，DSM-5，ICSD-3 では，従来は区別していた「原発性不眠症」と「二次性不眠症（不眠と併存する疾患に関連した睡眠障害）」を区別することなく，「不眠障害」と診断する。ただし，本 CTD では，疾患名として一般的な「不眠症」を用いることとした。

不眠の病態生理は完全には明らかにされていないが，覚醒機構と睡眠機構に基づく仮説では，覚醒中枢の活性が睡眠中枢の活性を上回るため，不眠の症状が現れると考えられる。脳幹と前脳の睡眠系の活動低下及びセロトニン神経系の活動低下により睡眠系が分断され，また，脳幹網様体賦活系の賦活及びドーパミン神経の活動亢進により覚醒系が賦活されることにより，睡眠開始の困難や睡眠維持の障害をもたらすとされている（粥川裕平，ほか，2009）。不眠症患者では，脳波の速波の増加，ホルモンの分泌異常，全身及び脳代謝活動の亢進，睡眠中の心拍数上昇及び交感神経系活動の亢進が認められ，慢性的に昼夜を問わず，過剰に覚醒状態にあることが報告されている（Bonnet and Arand, 2010）。不眠症患者と健康成人の脳代謝活動を PET 測定で比較した研究において，不眠症患者では覚醒時，睡眠時いずれとも，脳代謝活動の亢進がみられたことから，覚醒状態から睡眠状態に移行する機構がうまく機能しないため入眠困難があらわれると考えられている（Nofzinger, et al., 2004）。

不眠症は罹患頻度の高い代表的な睡眠障害の 1 つである。日本における不眠症の有病率は，夜間睡眠困難の症状で 20%前後，睡眠困難の症状と日中の生活の質低下を伴う臨床的な不眠症で 13%と推定されている（厚生労働省，2014）。2015 年国民健康・栄養調査によると，約 2 割の人に不眠の症状を認め，約 4 割の人が日中に眠気を感じており，睡眠の質に不満がない人は約 3 割にとどまった（厚生労働省，2017［平成 27 年版］）。2017 年の調査では，1 日の平均睡眠時間が 6 時間未満の者の割合は，男性 36%，女性 42%であり，性・年齢階級別にみると，男女ともに 40 歳代で最も高く，それぞれ 48%，52%であった。また，ここ 1 ヵ月間，睡眠で休養が十分

に取れていない者の割合は 20%であり，2009 年からの推移でみると，有意に増加していた（厚生労働省，2018［平成 29 年版］）。入眠困難は年齢層を問わず 20%弱の成人にみられ，中高年齢層では，睡眠維持困難が 3 割前後の成人にみられる（Kaneita, et al., 2005）。

不眠は，事故の危険性を高め，生活習慣病，精神疾患，仕事の生産性を低下させることがわかってきた。このため，本邦では，「健康づくりのための睡眠指針 2014」により，国民が良い睡眠をとることで，日中の活動性向上や心身の健康増進を目指している（厚生労働省，2014）。米国における研究では，睡眠時間が 6 時間未満の者では，7 時間以上の者と比べて，居眠り運転の頻度が高いこと（Maia, et al., 2013），日本における研究では，交通事故を起こした運転者で，夜間睡眠が 6 時間未満の場合に追突事故や自損事故の頻度が高いこと（Abe, et al., 2010）が示されている。極端に短い睡眠時間や長い睡眠時間である人と比べて，およそ 7 時間前後の睡眠時間が生活習慣病に至る危険性が少ないことが示唆されている（Buxton, et al., 2010; Nakajima, et al., 2008; Kaneita, et al., 2008）。不眠症状がある者はない者に比較して 2 型糖尿病の発症リスクは，入眠困難型で 1.5 倍，睡眠維持困難型で 2 倍高い（Cappuccio, et al., 2010）。睡眠による休養感が低い者ほど，抑うつの度合いが強い（Kaneita, et al., 2006）。不眠があると，新たにうつ病を発症しやすい（Chang, et al., 1997）。日本人高齢者を対象とした縦断研究では，入眠困難が抑うつの悪化と関係することが示された（Yokoyama, et al., 2010）。睡眠不足が連日続くと，作業効率は日を追って低下し，その後，数日間，十分な睡眠時間を確保しても，作業効率は十分に回復しなかった（Belenky, et al., 2003）。

2.5.1.3 不眠症の治療の現状

不眠症治療の主流は睡眠薬を用いた薬物療法である（三島和夫，2014）。現在国内で使用されている代表的な薬物療法は，作用機序による分類で，ベンゾジアゼピン（BZD）系，非 BZD 系，メラトニン受容体作動薬及びデュアルオレキシン受容体アンタゴニスト（DORA）に大別される。

現行の薬物療法は，一定の有用性があるものの，有効性及び安全性の両面で改善の余地がある。

(1)BZD 系，非 BZD 系

<u>有効性</u>

- 催眠作用に加え，抗不安作用を有する薬剤もあり，不眠に関連した不安が強い患者にも有効である（三島和夫，2014）。
- 入眠困難に対する効果は大きいが，特に高齢者で問題となる睡眠維持困難には必ずしも有効ではない（Rosenberg, 2006）。

<u>安全性</u>

- 非 BZD 系は，ω_1 受容体への高い選択性から筋弛緩作用が少なく，メタ解析でも安全性において BZD 系に優れることが示唆されており（Buscemi, et al., 2007），また，耐性・身体依存が形成されにくい（Roth, et al., 2005; Roehrs et al., 2012）。
- BZD 系は，鎮静催眠作用を担う ω_1 受容体に加え，筋弛緩作用に関与する ω_2 受容体にも親和性があるため，反跳性不眠，失調，健忘などのリスクが高い（Sullivan, 2010）。
- BZD 系，非 BZD 系は，いずれにおいても，同程度にふらつきが認められ（Nakamura, et al.,

2005），転倒骨折のリスクを高めるため高齢者には推奨されない（三島和夫，2014）。
- BZD 系は，承認用量の範囲内でも長期服用するうちに身体依存が形成され，また効果が減弱（耐性が形成）するため，エビデンスがないまま高用量かつ多剤処方につながっており，さらにこれが身体依存のリスクを高める（PMDA, 2017）。

(2)メラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）

有効性
- リズム異常を有する不眠症に対する第一選択薬とされる（三島和夫，2014）。
- 睡眠維持障害型の不眠症には適応がなく，入眠困難型にも BZD 系等の他の不眠症治療薬の前治療歴のある患者には有効性及び安全性は確立していない（ロゼレム錠添付文書）。

安全性
- 長期投与による耐性が生じず，副作用発現頻度がプラセボと同程度（三島和夫，2014）。

(3)DORA（スボレキサント）

有効性
- 睡眠維持障害型の不眠症に推奨されるが，臨床上，入眠に対する効果は十分とはいえない（Sateia, et al., 2017）。

安全性
- BZD 及び非 BZD 系と比較すると長期投与による耐性・依存の形成は臨床上問題となる程度ではない（Bennett, et al., 2014）。

(4)全ての不眠症治療薬
- 自動車運転技能に支障をきたす結果が報告されている（Vermeeren, 2004; Mets, et al., 2011; Dassanayake, et al., 2011；ベルソムラ錠添付文書）。
- 認知症患者における安全性が確立している睡眠薬はなく，処方する場合には，転倒や認知症の症状の悪化などに十分な注意が必要である（三島和夫，2014）。

以上の問題点から，有効性の面では入眠困難と中途覚醒障害の両方に対して，臨床上意義のある改善をもたらし，耐性を生じにくく，かつ日中の機能を改善する新しい不眠症治療薬が求められている。さらに，安全性の面では日中の持ち越し効果の程度は臨床上問題とならず，認知症患者を含む高齢者の転倒及び認知機能悪化のリスクを増大せず，反跳性不眠，身体依存を生じにくい特性も求められている。

2.5.1.4 治験を実施する科学的背景

2.5.1.4.1 覚醒・睡眠機構を制御するオレキシン

覚醒と睡眠が交互に現れる現象には，覚醒系神経核，睡眠系神経核，視交叉上核の 3 者の交互作用が関わっている（Saper, et al., 2005）。覚醒系神経核には，ノルアドレナリン作動性神経，セロトニン作動性神経，ヒスタミン作動性神経，オレキシン作動性神経がある。オレキシン作動性神経の軸索は小脳を除く中枢神経系全域に投射し（桜井武，2008），主要な覚醒系神経伝達

物質の働きを上流で制御していると考えられている（Connor, et al., 2011）。覚醒時にはオレキシン作動性神経の活性が高まり，覚醒制御領域（モノアミン作動性神経）に興奮性の影響を与えることで覚醒中枢の活性が高まり，これが睡眠中枢の活性を上回って覚醒状態が維持される（桜井武，2008）。一方で，オレキシン作動性神経は睡眠中枢として知られる視床下部の腹外側視索前野（ventrolateral preoptic area：VLPO）から gamma-aminobutyric acid（GABA）やガラニンといった抑制性の入力を受けており，睡眠時は，睡眠中枢の活性が高まり，オレキシン作動性神経の活動とモノアミン作動性神経が抑制されるため（Sakurai, 2005; Yoshida, et al., 2006），睡眠中枢の活性が覚醒中枢の活性を上回り，睡眠が維持される（桜井武, 2008）。

オレキシン作動性神経は，オレキシンがオレキシン受容体に結合することにより活性化する。オレキシンは神経ペプチドで，オレキシン A とオレキシン B の 2 つのペプチドがある。オレキシン受容体にはオレキシン 1 受容体（OX1R）とオレキシン 2 受容体（OX2R）の 2 つのサブタイプがあり，OX1R にはオレキシン A が選択的に結合し，OX2R にはオレキシン A とオレキシン B の両者が結合する（Sakurai, et al., 1998）。OX1R，OX2R の役割について検討した欠損マウスを用いた研究で，OX1R 欠損マウスはほぼ正常な睡眠・覚醒を呈するが，OX2R 欠損マウスは睡眠・覚醒の分断や覚醒状態からレム睡眠への直接移行がみられナルコレプシーの症状を呈し，OX1R 及び OX2R の二重欠損マウスは OX2R 欠損マウスより重症のナルコレプシー症状を呈することが示された。つまり，OX1R 欠損マウスは OX2R による補償により明確な表現型を示さないが，生理的には両方の受容体が睡眠・覚醒の制御に関与していると考えられる。（Willie, et al., 2003; Willie, et al., 2001）。このことから，DORA により，OX1R 及び OX2R の両方を競合的に拮抗することで，睡眠と覚醒を制御することが可能と考えられる。

2.5.1.4.2 不眠の病態とオレキシン

不眠の病態生理は，完全には明らかにされていないが，覚醒機構と睡眠機構に基づく仮説では，覚醒中枢の活性が睡眠中枢の活性を上回るため，不眠の症状が現れると考えられる。覚醒・睡眠作用に関連するホルモン（糖質コルチコイド，メラトニン等）の分泌量，睡眠中の心拍数等を不眠症患者群とコントロール群で比較検討した結果から，不眠症患者では，1 日 24 時間を通じて過剰に覚醒状態にあることが報告されている（Bonnet and Arand, 2010）。不眠症患者と健康成人の脳代謝活動を PET 測定で比較した研究において，不眠症患者では覚醒時，睡眠時いずれとも，脳代謝活動の亢進がみられたことから，覚醒状態から睡眠状態に移行する機構がうまく機能しないため入眠困難があらわれると考えられている（Nofzinger, et al., 2004）。また，不眠症患者の不眠症の重症度には覚醒系神経伝達物質であるオレキシン血中濃度と正の相関があることが報告されている（Tang, et al., 2017）。正常な覚醒・睡眠のパターンの出現・維持を制御するオレキシンは不眠の病態において重要な治療のターゲットであり，オレキシンの機能を低分子化合物により受容体レベルで拮抗的に阻害すれば，過覚醒状態を改善し，自然な睡眠に移行すると考えられ，このコンセプトは，動物を用いた研究，不眠症患者での治験で証明されており（Brisbare-Roch, et al., 2007; Connor, et al., 2011; Hoever, et al., 2012; Herring, et al., 2012; Murphy, et al., 2017），DORA であるスボレキサントが不眠症治療薬として日本及び米国等で承認されている。

DORA により，OX1R と OX2R のどちらをより強く拮抗した方が，不眠症治療薬として望ま

しいかについては，未だ十分な検討がなされていない。しかし，OX2R の方が，覚醒／睡眠の調整や覚醒から non-REM 睡眠への移行により重要な役割を担っていることが示唆されていることから（Akanmu and Honda, 2005; Dugovic, et al., 2009; Hondo, et al., 2010; Willie, et al., 2003），OX2R をより強く拮抗した方が望ましいと考えられる。レンボレキサント及びスボレキサントは，OX1R 及び OX2R の両方に対し競合的拮抗を示す DORA であるが，スボレキサントが OX1R と OX2R を同程度に拮抗するのに対し，レンボレキサントは OX2R により強い親和性を示し，さらに，OX2R への親和性は，スボレキサントよりレンボレキサントの方が強かった（Beuckmann, et al., 2017）（2.6.2.2.1.1 項）。さらに，結合反応速度解析結果より，レンボレキサントは，OX1R 及び OX2R に対し速い結合及び解離を示し，また，OX2R に対する結合及び解離は，スボレキサントより速かった（2.6.2.2.1.2 項）。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 臨床開発の概要

本薬の臨床開発は，米国 Purdue Pharma L.P.社（以下，Purdue 社）と共同で行っている。健康成人・高齢者，不眠症患者を対象とした臨床第 1 相試験及び臨床薬理試験を 16 試験，不眠症患者を対象とした臨床第 2 相試験を 1 試験及び臨床第 3 相試験を 2 試験実施した。また，概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）を伴う軽度，中等度 AD-D 患者を対象とした臨床第 2 相試験を 1 試験実施中である。これらの試験成績に基づき，2018 年 12 月に，不眠症治療薬の適応症で米国 FDA に承認申請した。

2.5.1.5.2 医薬品医療機器総合機構との対面助言

開発計画の立案にあたっては，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と第 2 相試験終了後相談（P3430），医薬品対面助言後相談（後 65）及び医薬品追加相談（P4637）を実施した。また，治験デザインに関しては，この他にも事後相談等にて相談を行い，合意した。

2.5.1.5.2.1 第 2 相試験終了後相談（P3430）：実施日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

国内で本薬の臨床開発を計画した [redacted] 年当時，米国にて臨床第 1 相試験，臨床第 2 相試験（外国 201 試験）を実施し，臨床第 3 相試験（[redacted]）を計画中であった。また，[redacted]を計画した。

対面助言を踏まえ，以下に示す[redacted]を合意した。

(1)本薬の開発環境においては，[redacted]ことから，[redacted]，これまでに得られている臨床試験成績に基づいて立案した国際共同臨床第 3 相試験（[redacted]）を実施し，日本人患者における有効性と安全性を確認する。

(2)[redacted]を実施して臨床第 3 相

試験で用いる用量を決定する。また，臨床第 3 相試験と並行して，[redacted]を実施する。[redacted]検討する。

(3)国内申請における評価資料は，[redacted]は参考資料とする。なお，[redacted]であったため，後日改めて協議する。

[redacted]

(4)対象疾患は DSM-5 における不眠障害とし，[redacted]を検討する。

(5)国際共同臨床第 3 相試験には，[redacted]していることを確認する。

[redacted]

(6)国際共同臨床第 3 相試験の[redacted]とすることについて，対面助言後の事後面談，事前面談を踏まえ，合意した

2.5.1.5.2.2 医薬品対面助言後相談（後 65）：実施日[redacted]年[redacted]月[redacted]日

初回対面助言（P3430）後，米国 FDA との議論結果を踏まえ，[redacted]を確認した。[redacted]において，[redacted]を合意した。

2.5.1.5.2.3 医薬品追加相談（P4637）：実施日[redacted]年[redacted]月[redacted]日

初回対面助言（P3430）以降，[redacted]を実施し，[redacted]を確認した。さらに，初回対面助言（P3430）における機構の助言に従い，[redacted]を実施し，また，[redacted]以上から，[redacted]と考えた。また，外国において，[redacted]を実施し，[redacted]計画とした。これ

に伴い，[redacted]こととした。これらは[redacted]を行った。対面助言を踏まえ，以下に示す申請データパッケージを合意した。

機構と合意した本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

(1)[redacted]となる。

(2)[redacted]が確認された。

(3)変更後の申請データパッケージでは[redacted]できる。

(4)国際共同 303 試験から得られる日本人における[redacted]の安全性評価例数を中心に，欧米での投与例数（[redacted]）と合わせた安全性評価データにより，十分な安全性評価が可能である。

表 2.5.1-1 本承認申請における臨床データパッケージ

	試験名	概要	日本人の参加
評価資料	外国 003 試験	反復投与試験（日本人及び白人健康成人対象）	○
	外国 106 試験	自動車運転技能評価試験	○
	外国 201 試験	PSG による客観的評価試験（用量反応試験）	－
	国際共同 303 試験	睡眠日誌による主観的評価試験	○
	外国 304 試験	PSG による客観的評価及び睡眠日誌による主観評価試験	－
参考資料	外国 001 試験	単回投与試験	－
	外国 002 試験	反復投与試験	－
	外国 004 試験	薬物相互作用試験（強い CYP3A 誘導剤，強い CYP3A 阻害剤, CYP3A の基質，CYP2B6 の基質）	－
	外国 005 試験	バイオアベイラビリティ検討試験	－
	外国 007 試験	薬物動態試験（マスバランス試験）	－
	外国 008 試験	薬物動態試験（食事の影響試験）	－
	外国 009 試験	薬物相互作用試験（アルコールとの相互作用試験）	－
	外国 012 試験	薬物相互作用試験（中程度の CYP3A 阻害剤，経口避妊薬，H_2 受容体拮抗薬）	－
	外国 102 試験	呼吸機能安全性評価試験（健康成人及び閉塞性睡眠時無呼吸患者対象）	－
	外国 103 試験	薬物乱用傾向試験	－
	外国 104 試験	薬物動態試験（肝機能障害患者対象）	－
	外国 105 試験	薬物動態試験（腎機能障害患者対象）	－
	外国 107 試験	反復睡眠潜時検査試験（翌日の持ち越し効果評価試験）	－
	外国 108 試験	姿勢安定性，認知機能，聴覚覚醒評価試験	－
	国際共同 202 試験	概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）を伴う軽度，中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした試験	○

CYP：チトクローム P450，PSG：終夜睡眠ポリグラフ検査

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本薬の臨床試験では，カプセル剤及び 2 つの錠剤（処方 A 及び処方 B）を使用した。各試験で使用した製剤は，表 2.7.1-3 に示した。

外国人健康成人を対象とした単回投与試験（外国 001 試験）及び反復投与試験（外国 002 試験）では 1，2.5，10 又は 50 mg を含有したカプセル剤を使用し，臨床第 2 相試験開始前に，錠剤（処方 A）が開発された。カプセル剤と処方 A について，2.5，10 及び 25 mg のバイオアベイラビリティを比較した結果（外国 005 試験），カプセル剤と錠剤（処方 A）のバイオアベイラビリティは類似しており，製剤変更に伴う用量の調整は行わずにカプセル剤から錠剤（処方 A）に変更することが可能であると判断した（2.7.1.2.2.1 項）。

臨床第 3 相試験及び臨床薬理試験で使用した錠剤（処方 B：2.5，5 及び 10 mg 錠）は，処方 A からフィルムコーティング部分のみを変更した製剤である。処方 A と処方 B の溶出挙動を比較した結果，同等であることが確認されたため，ヒトによる生物学的同等性試験を実施する必要はないと判断した（2.7.1.2.1.1 項）。また，市販用製剤（処方 C：2.5，5 及び 10 mg 錠）は，製剤間の識別が容易となるように，2.5 mg 錠を橙色（処方 B）から淡赤色（処方 C）に，5 mg 錠を橙色（処方 B）から微黄色（処方 C）に変更するため，フィルムコーティング剤を変更すると共に，刻印を変更した。なお，10 mg 錠の処方 B と市販用製剤（処方 C）は刻印のみを変更した同一処方の製剤である。2.5 及び 5 mg 錠における処方 B と処方 C の溶出挙動を比較した結果，同等であることが確認され，ヒトによる生物学的同等性試験を実施する必要はないと判断した（2.7.1.2.1.2 項）。

処方 B の含量の異なる 3 種（2.5，5 及び 10 mg 錠）の含量間及び処方 C の含量の異なる 3 種（2.5，5 及び 10 mg 錠）の含量間の同等性を溶出試験で評価した。その結果，処方 B の 2.5，5 及び 10 mg 錠の各含量間（2.7.1.2.1.3 項），処方 C の 2.5，5 及び 10 mg 錠の各含量間（2.7.1.2.1.4 項）の溶出挙動はそれぞれ同等であることが確認された。したがって，これらの処方についてヒトによる生物学的同等性試験を実施する必要はないと判断した。

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は，処方 A を用いた外国 008 試験で検討した。高脂肪・高カロリー食摂取後に本薬 10 mg を投与した結果，血漿中レンボレキサントの最高血漿中濃度（C_{max}）は約 23%低下し，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）が 2 時間遅延したが，投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}t)}$）及び投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）は食後投与時に約 18%増加した。上記で示したように，処方 A と処方 B，処方 B と処方 C の同等性は，溶出試験結果から検証されているため，市販用製剤である処方 C も処方 A と同程度の影響を受けると考えられる。食事により C_{max} が低下したことから，食事とともに又は食事直後の服用は，入眠開始までの時間を遅延させる可能性があるため，本薬の食事と同時又は食事直後の服用は避けることが望ましいと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本薬の臨床薬理試験は，本薬の薬物動態，本薬の薬物動態に及ぼす内因性（例：年齢，民族，性別，腎機能障害又は肝機能障害）及び外因性（例：薬物間相互作用）要因の影響，本薬の薬物動態と有効性及び安全性にかかわる薬力学的効果との関係の把握のために実施された。本薬の臨床薬理評価は，健康成人，健康高齢者（65 歳以上），肝機能障害又は腎機

能障害患者，成人不眠症患者及び高齢不眠症患者を対象とした臨床第 1 相試験 16 試験を基に実施した。また，臨床第 2 相試験 2 試験及び臨床第 3 相試験 2 試験を実施した。臨床試験で使用した本薬の最高投与量は，単回投与時で 200 mg，反復投与時で 75 mg であった。ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する in vitro 試験は 17 試験実施し，内訳は，タンパク結合に関する評価が 3 試験，代謝に関する評価が 7 試験，代謝酵素の阻害及び誘導に関する評価が 3 試験，その他に関する評価が 4 試験であった。

また，ICH E14 ガイドラインに従い，QT 間隔延長に対する本薬の影響を評価するために，外国 002 試験及び外国 003 試験のデータを統合して血漿中濃度–QT 関係を検討した。検討の結果，本薬は QT 間隔を延長しないことが確認された。

2.5.3.1 本薬の薬物動態

レンボレキサント及び血漿中で比較的高い暴露量を示した代謝物 M4，M9 及び M10 の薬物動態を評価した。なお，M10 のみが薬物関連総暴露量の 10%以上を占める主要な代謝物として同定された。

2.5.3.1.1 吸収

本薬の薬物動態は，200 mg までの単回投与及び 1 日 1 回 75 mg までの反復投与により評価した。臨床第 3 相試験で使用された最高用量である 10 mg に対し，本薬の薬物動態は，7.5 倍の用量まで評価した。臨床第 1 相試験において，レンボレキサントは，中央値として 1～3 時間の t_{max} で速やかに吸収された（2.7.2.2.2.2.1 項）。また，本薬の初期臨床試験はカプセル剤で実施し，バイオアベイラビリティは，2.5，10 及び 25 mg の用量においてカプセル剤と錠剤で類似していた（2.7.1.2.2.1 項）。

ヒトにおける本薬の絶対的バイオアベイラビリティは検討しなかった。ヒトマスバランス試験（外国 007 試験）の結果から，レンボレキサントは尿中に検出されず，投与量の 13%が未変化体として糞中に排泄された。ヒト糞中に検出されたレンボレキサントが，未吸収の[^{14}C]レンボレキサントに由来すると考えると，最大で 87%吸収されたと見積もられる。なお，放射能の尿中の平均回収率が 29.1%であったことから，少なくとも約 30%は吸収されている（2.7.2.2.2.1.3 項）。

2.5.3.1.2 分布

ヒトにおけるレンボレキサント，M4，M9 及び M10 の in vitro 血漿中タンパク結合率は，それぞれ 87.4%～88.7%，74.3%～74.4%，85.3%～86.2%及び 91.5%～92.0%であり，評価濃度（100～1000 ng/mL）において，濃度依存的な変化は認められなかった。ヒト血漿においてレンボレキサントは，主にヒト血清アルブミン，低密度リポタンパク質及び高密度リポタンパク質に結合した。ヒトにおけるレンボレキサント，M4，M9 及び M10 の in vitro における血液／血漿中濃度比（R_B）は，それぞれ 0.610～0.656，0.650～0.705，0.738～0.766 及び 0.562～0.616 であり，評価濃度（100～1000 ng/mL）において，濃度依存的な変化は認められなかった。また，ヒトマスバランス試験（外国 007 試験）において，放射能の R_B は，時間に依存せず，約 0.65 であった。

2.5.3.1.3 代謝及び排泄

ヒトマスバランス試験（外国 007 試験）の結果から，放射能の糞中の平均回収率は 57.4%，尿中の平均回収率は 29.1%であったことから，本薬関連物質の主要な排泄経路は糞中であることが示唆された。外国 001 試験において，投与量の 1%未満が未変化体として尿中に排泄された。以上の結果から，レンボレキサントの消失に尿中排泄の寄与は少なく，主要な消失経路は代謝であると考えられた。

In vivo 代謝試験の結果から推定されたレンボレキサントの代謝経路を図 2.7.2-20 に示した。

レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の代謝に関与する CYP 分子種について遺伝子組み換えヒト CYP を用いて in vitro で検討した結果，レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の CYP による代謝は，主に CYP3A が関与することが示された。また，CYP 阻害剤存在下又は非存在下におけるヒト凍結肝細胞を用いたレンボレキサントの in vitro 代謝検討から，レンボレキサントが主に CYP3A により代謝されること及び非 CYP 酵素はレンボレキサントの代謝に関与しないことが示された。

2.5.3.1.4 薬物動態の用量比例性

外国人健康成人を対象とした外国 002 試験において，本薬 2.5～75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際，初回投与後の C_{max} 及び投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}24h)}$）は用量比をわずかに下回る増加を示し，反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ は用量比例性を示した。日本人及び外国人健康成人を対象とした外国 003 試験においても同様に，日本人健康成人に 2.5，10 及び 25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の用量比例性が確認された。また，臨床第 1 相，第 2 相，第 3 相試験の結果を統合した母集団薬物動態解析の結果，レンボレキサントのみかけのクリアランス（CL/F）は用量依存性を示さなかったことからも，レンボレキサントの薬物動態は線形であると考えられた。

2.5.3.1.5 単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータ

外国人健康成人を対象とした外国 001 試験において，本薬 1～200 mg を単回投与したときの血漿中レンボレキサント濃度は，投与後は 2 相性の消失を示した。また，本薬 2.5～10 mg を単回投与したときの投与後 9 時間の血漿中レンボレキサント濃度は，C_{max} の約 10%～13%であった。外国人健康成人を対象とした外国 002 試験及び日本人及び白人健康成人を対象とした外国 003 試験において，それぞれ本薬 2.5～75 mg 及び 2.5～25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際，いずれの試験も本薬の反復投与による蓄積は認められなかった。なお，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積係数は，いずれの試験においても最終消失半減期から予測した累積係数を下回っていた。$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期は，外国 002 試験では，5 及び 10 mg でそれぞれ，17 時間及び 19 時間であり，外国 003 試験では，2.5，10 及び 25 mg でそれぞれ，19，22 及び 24 時間であった。

2.5.3.1.6 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析は，健康成人及び高齢者並びに不眠症患者における本薬の薬物動態特性を明らかにするため，また本薬の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価するために，臨床第 1 相試験 9 試験，臨床第 2 相試験 1 試験及び臨床第 3 相試験 2 試験のデータを用いて実施した（CPMS-E2006-004R，添付資料 5.3.3.5.5）。

2.5.3.2 本薬の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

母集団薬物動態解析により，年齢，性別，BMI 及び民族のような内因性要因の影響をレンボレキサントの薬物動態（CL/F 及びみかけの分布容積［V/F］）に及ぼす共変量として評価した（CPMS-E2006-004R，添付資料 5.3.3.5.5）。また，母集団薬物動態解析とは別に，外国 003 試験，外国 104 試験及び外国 105 試験において，それぞれ民族差，肝機能障害及び腎機能障害の影響を評価した（2.7.2.2.2.2.2，2.7.2.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.2.3.2 項）。

2.5.3.2.1 年齢の影響

外国 002 試験において，健康成人及び健康高齢者に本薬 25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したところ，健康成人に比べて，健康高齢者では，Day 1 の C_{max} は 14%低く，Day 14 の C_{max} は 20%高かった。高齢者コホートは 25 mg のみであるが，健康成人コホートは 2.5～75 mg の幅広い用量で検討されたため，全てのコホートの結果を投与量補正して比較したところ，$AUC_{(0\text{-}24h)}$の平均値は，Day 1 及び Day 14 ともに健康高齢者が健康成人よりも約 10%高かった（2.7.2.2.2.2.1 項）。

また，母集団薬物動態解析において，65 歳以上の高齢者におけるレンボレキサントの CL/F は 65 歳未満の成人よりも 26%低値を示した。しかし，この年齢の影響は CL/F の個体間変動の範囲内であったため，臨床的に意義のある影響とは考えられなかった（2.7.2.3.4.1 項）。

以上より，年齢に基づく用量調整の必要はないと考えられた。

2.5.3.2.2 性別の影響

母集団薬物動態解析において，レンボレキサントの CL/F と性別に相関は認められなかった（2.7.2.3.4.1 項）。

2.5.3.2.3 BMI の影響

母集団薬物動態モデルにおいて，BMI が高値の群ほどレンボレキサントの CL/F は低値を示した。また，本薬 5 mg 1 日 1 回投与時の暴露量（定常状態における濃度-時間曲線下面積［AUC_{ss}］）のシミュレーションを実施したところ，レンボレキサントの AUC_{ss} は低体重（BMI=17.4 kg/m^2），正常体重（BMI=22.9 kg/m^2）及び過体重（BMI=27.4 kg/m^2）の群において同程度であることが示された。一方，正常体重群と比較して肥満群（BMI=32.7 kg/m^2）におけるレンボレキサントの AUC_{ss} はわずかに高値を示した（正常体重群に対する肥満群の比：119%，90%信頼区間：111%～128%）。しかし，AUC_{ss} のばらつき（90%信頼区間）の最大値は 28%であり，これは CL/F の個体間変動の 48%の範囲内であった。したがって，これらの差は臨床的に意義があるものではないと考えられた（2.7.2.3.4.1 項）。以上より，BMI に基づく用量調整の必要はないと考えられた。

2.5.3.2.4 民族差の影響

日本人及び白人健康成人を対象とした外国 003 試験の結果，本薬 10 mg 単回及び反復投与時における日本人及び白人健康成人の平均血漿中濃度推移はほぼ重なっており，C_{max} 及び AUC を用いた民族差の影響の評価においても，白人に対する日本人の幾何平均値の比は 97.0%～118%であり，90%信頼区間は 100%を含んでいた（2.7.2.2.2.2.2 項）。また，外国人

健康成人を対象とした外国 002 試験における本薬 2.5，10 及び 25 mg 反復投与時の各被験者の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ と外国 003 試験の結果を比較した結果，日本人健康成人と白人を含む外国人健康成人の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ の各用量における分布は重なっていた（2.7.2.3.4.1 項）。さらに，レンボレキサントの母集団薬物動態解析においても，レンボレキサントの CL/F と民族に相関は認められなかった（2.7.2.3.4.1 項）。

以上の結果から，日本人と外国人の薬物動態は類似していると考えられた。

2.5.3.2.5 肝機能障害の影響

外国 104 試験において，本薬 10 mg 単回投与後のレンボレキサントの薬物動態を，軽度又は中等度肝機能障害患者を対象に評価した。本薬単回投与後のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ は，正常肝機能被験者と比べて軽度肝機能障害患者では 58%及び 25%上昇し，中等度肝機能障害患者では，22%及び 54%上昇した。軽度又は中等度肝機能障害患者及び正常肝機能被験者におけるレンボレキサントの非結合型分率（f_u）の幾何平均値は 6%～7%であり，類似していたことから，肝機能障害はレンボレキサントの血漿中タンパク結合率に影響を及ぼさないことが示された。

レンボレキサントの薬物動態と肝機能（Child-Pugh スコア，アルブミン［ALB］，ビリルビン［BILI］，MELD スコア等）の間に一貫した相関はみられなかった。

肝機能の影響は母集団薬物動態解析によっても検討された。モデルの共変量として，ALT，AST，ALP，ALB 及び BILI が検討され，ALP のみがレンボレキサントの CL/F に対する有意な共変量として挙げられた。ALP の上昇に伴い，レンボレキサントの CL/F がわずかに低下したが，個体間変動（48.1%）の範囲内と考えられ，臨床的に意義はないと考えられた。

以上の結果から，軽度肝機能障害患者における本薬の用量調節は不要と考えられたものの，中等度肝機能障害患者では，レンボレキサントの血漿中濃度が上昇するため，1 日 1 回 5 mg を上限とすることが推奨されると考えられた（2.7.2.3.4.2 項）。

2.5.3.2.6 腎機能障害の影響

外国 001 試験において，投与量の 1%未満が未変化体として尿中に排泄されたことから，レンボレキサントの消失における尿中排泄の寄与は少なく，主要な消失経路は代謝であると考えられた。外国 105 試験において，本薬 10 mg 単回投与後のレンボレキサントの薬物動態を，重度腎機能障害患者を対象に評価した。重度腎機能障害患者に本薬を単回投与したとき，腎機能正常被験者と比較して，$AUC_{(0\text{-}inf)}$ は 50%増加し，C_{max} は変化しなかったが，重度腎機能障害患者及び正常腎機能被験者とも個体間のばらつきが大きく，各パラメータの値の分布も重なっていた。腎機能正常被験者と重度腎機能障害患者の f_u の幾何平均値はいずれも約 7%であり，類似していた。薬物動態パラメータと推算糸球体濾過量（eGFR）に相関は認められなかった。さらに，母集団薬物動態解析においても，レンボレキサントの CL/F とクレアチニンクリアランス（26.8～150 mL/min）に相関は認められなかった。

以上の結果から，腎機能障害患者における本薬の用量調節は不要と考えられた（2.7.2.3.4.3 項）。

2.5.3.3 本薬の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.5.3.3.1 食事の影響

外国 008 試験において，高脂肪・高カロリー食摂取後に本薬を単回投与した際，C_{max} は約 23%低下し，t_{max} の中央値は 2 時間遅延し，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はいずれも 18%増加した。食事によりレンボレキサントの吸収速度が遅延し，C_{max} が低下したことから，食事とともに又は食事直後の服用は，入眠開始までの時間を遅延させる可能性があるため，避けることが望ましいと考えられた（2.7.1.3.3 項）。

2.5.3.3.2 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響

外国 004 試験において，CYP2B6 の基質であるブプロピオン又は CYP3A の基質であるミダゾラムと本薬を併用したとき，S-ブプロピオンの $AUC_{(0\text{-}inf)}$は 45.5%減少し，ミダゾラムの暴露量は変化しなかった。このことから，本薬は CYP2B6 又は CYP3A の基質との併用も可能と考えられた。また，外国 012 試験において，本薬と経口避妊薬の併用は，エチニルエストラジオールの C_{max} には影響を与えず，$AUC_{(0\text{-}t)}$はわずかな増加（13%）を示したものの臨床的に意義のある変化ではなかった。ノルエチンドロンの薬物動態には臨床的に意義のある影響は認められず，本薬と経口避妊薬は併用可能と考えられた（2.7.2.3.5.2.1 項）。

2.5.3.3.3 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響

CYP3A 誘導剤及び阻害剤との併用

外国 004 試験において，本薬と強い CYP3A 誘導剤（リファンピン）を併用した際，レンボレキサントの C_{max} は 92%低下し，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 97%減少した。強い CYP3A 誘導剤との併用は本薬の作用を減弱させるおそれがあるため，併用注意とした（2.7.2.3.5.2.2 項）。

外国 012 試験における中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール）併用時又は外国 004 試験における強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）併用時のレンボレキサントの $AUC_{(0\text{-}inf)}$は 317%又は 270%増加し，C_{max} は 62%又は 36%上昇した。レンボレキサントの C_{max} 及び AUC が用量に比例することを基にして，本薬 2.5 mg とフルコナゾール又はイトラコナゾールを併用した際のレンボレキサントの $AUC_{(0\text{-}inf)}$を予測した結果，本薬 10 mg 単独投与時の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の実測値と類似していた。したがって，本薬 2.5 mg と中程度又は強い CYP3A 阻害剤との併用時の安全性は，本薬 10 mg 投与時と同様であると考えられた。本薬 2.5 mg とフルコナゾール又はイトラコナゾールを併用した際のレンボレキサントの C_{max} の予測値は，本薬 10 mg 単独投与時の C_{max} の実測値よりも低い値を示したが，外国 001 試験において本薬 5 mg を単回投与した際の被験者ごとの C_{max} と同程度であった。このことから，本薬 2.5 mg と中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用した際のレンボレキサントの C_{max} は，本薬 5 mg 投与時と同様であり，有効性も期待できると考えられた。この結果を踏まえ，中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際の本薬の用量は 2.5 mg が推奨されると考えられた（2.7.2.3.5.2.2 項）。

レンボレキサントの薬物動態に及ぼす弱い CYP3A 阻害剤の影響を，生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて予測した結果，弱い CYP3A 阻害剤（例：フルオキセチン）の併用により，レンボレキサントの薬物動態は弱い影響を受ける（フルオキセチン併用時の C_{max} は 21%上昇し，AUC は 77%増加）と推測された。また，国際共同 303 試験及び外国 304 試験において，弱い CYP3A 阻害剤を併用していた被験者の母集団薬物動態モデルから

推定した暴露量は，併用薬を全く服用していない被験者に比べて増加する傾向がみられた。これらの結果を踏まえ，本薬と弱い CYP3A 阻害剤を併用した際に弱い阻害作用が認められたものの，弱い CYP3A 阻害剤を併用する際には本薬の用量調節は不要と考えられた（2.7.2.3.5.2.2 項）。

胃内 pH の変化の影響

外国 012 試験において，本薬と H_2 受容体拮抗薬（ファモチジン）を併用した際，レンボレキサントの C_{max} は 27%低下し，t_{max} は 0.5 時間遅延したが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$には影響を及ぼさなかった。臨床第 3 相試験においてプロトンポンプ阻害薬（PPI）又は H_2 受容体拮抗薬を服用している胃食道逆流症を有する患者と胃食道逆流症を有しない患者で入眠開始時間に及ぼす本薬の影響を比較した。その結果，胃食道逆流症を有する患者と有しない患者で入眠開始時間に及ぼす本薬の影響は類似していたため，胃酸分泌抑制薬との併用時におけるレンボレキサントの吸収速度の低下は臨床的意義のないことが示唆された（5.3.5.3.1 項）。また，臨床第 1 相～第 3 相試験結果を統合した母集団薬物動態解析からも，レンボレキサントの CL/F に及ぼす PPI の影響はないことが示された。以上の結果から，本薬は PPI 及び H_2 受容体拮抗薬のような胃酸分泌抑制薬と併用可能と考えられた（2.7.1.3.2 項）。

アルコールとの併用

外国 009 試験において，本薬とアルコールの併用は，本薬 10 mg 単独投与に比べて姿勢安定性に有意な影響を及ぼしたが，併用時の姿勢安定性はアルコール単独投与時と異ならなかった。したがって，併用時に認められた影響はアルコール投与のみに起因するものであり，アルコール投与時の姿勢安定性に対する本薬の相加的な影響はないと考えられた。また，本薬とアルコール併用時において，レンボレキサントの t_{max} 付近における相加的な認知機能低下がみられたが，認知機能は投与後 9 時間までにベースライン時に戻った。アルコール併用によりレンボレキサントの C_{max} 及び投与時から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}72h)}$）はそれぞれ 35%及び 70%増加した。これらのことから，本薬とアルコールの併用は避けるべきと考えられた（2.7.2.2.2.4.3 項）。

2.5.3.4 QT 間隔への影響

健康成人を対象とした反復投与試験（外国 002 試験）並びに日本人及び白人健康成人を対象とした反復投与試験（外国 003 試験）において，本薬 1 日 1 回 14 日間就寝前反復投与時の QT 間隔に及ぼす影響を検討した。外国 002 試験及び外国 003 試験の統合したデータを用いた血漿中濃度-反応モデルから得られた回帰直線の傾きは，–0.00002 ms/ng/mL（90%信頼区間：–0.01019，0.01014）であった。また，本解析において人種による血漿中濃度-反応関係に違いは認められなかった。なお，統合データに用いた外国 002 試験における本薬の最高用量である 75 mg 投与時の C_{max} の幾何平均値は約 400 ng/mL であり，本モデルから予測した 400 ng/mL における各被験者の心拍数で補正した QT 間隔におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）は 1.14 ms（90%信頼区間：–3.49，5.78）であった。

以上，本薬の臨床最高用量である 10 mg よりも 7.5 倍高い 75 mg までの結果を用いた血漿中レンボレキサント濃度と QTc の関係をモデル化した際の ΔΔQTcI の 90%信頼区間の上限

が 10 ms より低かったことから，本薬の QT/QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた（2.7.2.3.6 項）。

2.5.3.5 本薬の薬物動態／薬力学関係

終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）評価の暴露-反応解析

外国 304 試験の PSG 評価項目（客観評価による睡眠潜時［LPS］，客観評価による睡眠効率［SE］，総睡眠時間［TST］，客観評価による中途覚醒時間［WASO］及び客観評価による夜間後半部分［消灯 240 分後から点灯まで］の中途覚醒時間［WASO2H］）に対して，レンボレキサントの暴露量及び時間は統計学的に有意な影響を及ぼし，本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露量の範囲において臨床的に意義のあるベースラインからの変化を示した。なお，年齢，性別及び体重は統計学的に有意な説明変数となったが，いずれの効果も小さく，臨床的に意義のない程度であった（2.7.2.3.7 項）。

睡眠日誌の暴露-反応解析

国際共同 303 試験及び外国 304 試験のデータを統合して構築された主観評価による睡眠潜時（sSOL），主観評価による中途覚醒時間（sWASO），主観評価による睡眠効率（sSE）及び主観評価による総睡眠時間（sTST）に関する暴露-反応解析の結果，レンボレキサントの暴露量及び時間はこれらの評価項目に対して統計学的に有意な影響を及ぼした。この結果から，レンボレキサントの暴露量の増加に伴い有効性が高くなるという一貫した結果が示された。睡眠日誌の全ての評価項目について民族（黒人），sWASO について民族（日本人），sWASO，sSE 及び sTST について年齢が統計学的に有意な説明変数となったが，全ての共変量の影響は小さく臨床的意義のない程度であった（2.7.2.3.7 項）。

運転技能の暴露-反応解析

外国 106 試験において，就寝時に本薬を単回及び反復投与した翌朝に，自動車運転技能試験を行い，SDLP（車体の側線からの距離の標準偏差）を評価した結果，単回投与後のレンボレキサント濃度とプラセボ補正した SDLP の間には関連は認められなかった。一方，本薬 2.5，5 及び 10 mg 反復投与時において，レンボレキサント濃度とプラセボ補正した SDLP の間に統計学的に有意な緩やかな傾きを持った線形の暴露-反応関係が認められた。しかし，SDLP の被験者間のばらつきは大きく（60%～70%），さらに，観測されたレンボレキサントの濃度の範囲において薬物動態／薬力学モデルから推定された SDLP の増加は 0.64 cm 以下と臨床的に意義があるとされる閾値の 2.4 cm よりも小さかった。したがって，SDLP とレンボレキサント濃度に臨床的に意義のある関連はないと考えられた（2.7.2.2.2.5.2 項）。

姿勢安定性の暴露-反応解析

外国 108 試験において，ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤（ゾルピデム ER）を陽性対照として夜間起床時の身体のふらつきを評価した結果，臨床的に意義があると考えられる身体動揺値の変化量の閾値（7 U）を超えた値が，レンボレキサントの暴露量が高値（本薬 10 mg 投与時の 50 パーセンタイル以上又は血漿中レンボレキサント濃度が 15.4 ng/mL 以上）の際のみにみられた。本薬と比較するとゾルピデム ER 投与時の身体のふらつきは大きかっ

た（身体動揺値の変化量：18 U）。ゾルピデム ER 投与後の翌朝の身体のふらつきの変化量は，約 6 U であり，レンボレキサントの最も高い濃度における最大変化量（ベースラインからの 2 U の変化量）を上回っていた。このことから，翌朝の身体のふらつきは，本薬よりもゾルピデム ER の方が大きいことが示唆された（2.7.2.2.2.5.3 項）。外国 304 試験においても，レンボレキサントの暴露量は身体のふらつきに対する統計学的又は臨床的に意義のある説明変数とはならず，ベースラインからの変化量は–0.2 U を超えないと予測された（2.7.2.2.2.6.1.2 項）。

認知機能の暴露-反応解析

外国 108 試験において，投与翌朝起床時（治験薬投与後 8 時間）の認知機能を評価した結果，本薬 5 又は 10 mg 投与時において，4 つの認知機能評価項目（Power of Attention，Continuity of Attention，Quality of Memory 及び Speed of Memory Retrieval）に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（5.3.4.1.1 項）。夜間起床時の Power of Attention のベースラインからの変化量は，本薬及びゾルピデム ER のいずれも臨床的意義があると考えられるベースラインからの延長時間の閾値（48.8 ms）を超えていた。本薬 5 mg 投与時の 50 パーセンタイル（10 ng/mL）又は本薬 10 mg 投与時の 25 パーセンタイル（17 ng/mL）以上の血漿中濃度で，ゾルピデム ER における Power of Attention のベースラインからの変化量を超えたことから，本薬の方が Power of Attention が悪化することが示唆された（2.7.2.2.2.5.3 項）。外国 304 試験の結果からは，認知機能評価項目とレンボレキサントの暴露量との間に臨床的に意義のある関係はみられなかった（2.7.2.2.2.6.1.2 項）。

有害事象の暴露-反応解析

国際共同 202 試験，国際共同 303 試験及び外国 304 試験のデータを統合した母集団薬物動態/薬力学解析において，レンボレキサントの定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）は，30 例以上の被験者で観察された治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）である傾眠，上咽頭炎，インフルエンザ，尿路感染症又は上気道感染の発現の統計学的に有意な説明変数とはならなかった。レンボレキサントの $C_{ss,av}$ は，頭痛の有意な説明変数であることが示されたが，頭痛の発現率はレンボレキサントの暴露量の増加に伴い減少した（2.7.2.2.2.6.1.2 項）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概略

本薬の有効性は，55 歳以上の健康成人を対象とした臨床薬理試験（外国 108 試験），不眠症患者を対象とした第 2 相試験（外国 201 試験）及び不眠症患者を対象とした 2 つの第 3 相試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）の計 4 試験の成績に基づき評価した。有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 組み入れ基準

第 3 相試験の主な選択基準・除外基準を表 2.7.3-6 に示した。第 3 相試験の組み入れ基準は試験間で概ね一致していた。試験対象集団が，市販後実際に本薬を投与されると予想さ

れる集団を反映するように，組み入れ基準を設定した。国際共同 303 試験及び外国 304 試験では，国内でも一般的な DSM-5 の不眠障害の診断基準に合致する被験者を組み入れ，不眠症における本薬の有効性を評価した。DSM-5 では，3 つの夜間不眠症状（入眠困難，睡眠維持困難，早朝覚醒）のうち，少なくとも一つを有することが診断基準に定められている。また，入眠困難の症状は年齢層を問わずみられ，睡眠維持困難及び早朝覚醒の症状は中高年齢層で増加する。そこで，国際共同 303 試験には，夜間不眠症状のうち 1 つ（又はそれ以上）を伴う患者を組み入れ，幅広い年齢層（18 歳以上）の患者を対象とし，外国 304 試験には，睡眠維持困難又は早朝覚醒を伴う患者（入眠困難の有無は問わない）を組み入れ，中高年齢層（55 歳以上）の患者を対象とした。現在，国内で承認されている不眠症治療薬は，DSM-IV 以前の診断基準で治験を実施し，組み入れ基準において，DSM-IV に従い，不眠に併存する疾患を有する「2 次性不眠症」と「原発性不眠症」を区別した。一方，DSM-5 では，これらを区別することなく，不眠障害と診断し，また，不眠と併存する疾患がある場合でも 2 つの状態の因果関係を明らかにする必要はなく，治療はその双方を標的とすることとされている。このような疾患概念及び治療方針を踏まえ，国際共同 303 試験及び外国 304 試験には，併存疾患を伴う不眠症患者（うつ病，不安障害，生活習慣病等）を組み入れた。被験者は，不眠症治療薬の使用歴がある場合は，治験薬初回投与前に 1 週間以上（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）のウォッシュアウトを行った上で，組み入れられた。

2.5.4.2.2 試験期間及び有効性評価時点

不眠症治療において，睡眠薬は原則として必要な期間に限定して投与されることが望まれるため，睡眠薬の投与が必要な期間や有効性の持続性を検討するためには，短期（投与期間が 2～4 週間）の臨床試験が適切である（厚生労働省，2011）。不眠症治療薬は，投与初期から十分な有効性を発揮することが重要であり，早期（投与開始後 1 週間，1 ヵ月）の有効性を評価することが適切である。また，不眠症は，適切に治療を行ったとしても，慢性化し治療が長期に及ぶことがあるため，効果の持続及び耐性を検討するために長期（投与期間は原則として 6 ヵ月以上）の臨床試験が必要である（厚生労働省，2011）。

そこで，外国 304 試験は，本薬の短期有効性を評価する目的で，投与期間を 1 ヵ月（主要評価時点）とし，投与初日の夜及びその翌日の夜（Day1/2），並びに投与開始後 1 週にも有効性評価時点を設定した。国際共同 303 試験は，本薬の長期有効性（効果の持続及び耐性）を評価する目的で 12 ヵ月とした。主要評価時点は，6 ヵ月時（プラセボを対照とした第 1 期の最終評価時点）とし，早期から長期の有効性を評価するため，投与開始後 1 週時，1 ヵ月時，以降 1 ヵ月ごとに有効性を評価した。

国際共同 303 試験と外国 304 試験では，投与開始後 1 週間及び 1 ヵ月の評価時点，並びに評価項目（2.5.4.2.5 項）が共通しており，有効性の結果の再現性を試験間で比較検討することが可能である。

外国 108 試験では，夜間就寝前に治験薬を単回投与し，夜間起床後（投与約 4 時間後に音により被験者を覚醒させ，平衡機能及び認知機能検査を実施した後）の再入眠時における睡眠潜時を評価した。

2.5.4.2.3 用量設定

臨床第 3 相試験に用いた本薬の用量（5 mg 及び 10 mg）は，臨床第 2 相試験（外国 201 試験），臨床薬理試験（外国 107 試験，外国 106 試験）の成績に基づき決定した。

外国 201 試験の有効性の結果は 2.7.3.2.1 項，外国 107 試験及び外国 106 試験の結果は 2.7.4.5.8 項に示す。

外国 201 試験の結果

本治験は，プラセボを対照とした用量反応試験であり，本薬 1，2.5，5，10，15 及び 25 mg の有効性及び安全性を評価した。不眠症患者を対象とし，有効性がみられ，かつ臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果がみられない用量を決定することを主目的とした。有効性は終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）により客観的に評価した睡眠効率（SE），睡眠潜時（LPS），中途覚醒時間（WASO）を用いて評価し，翌日の持ち越し効果は Karolinska Sleepiness Scale（KSS）を用いて評価した。

- 本薬 2.5 mg 以上の用量でプラセボ群に比べて，投与 2 週時（Day 14 と Day 15 の平均値）の SE を統計学的に有意に改善した。LPS は本薬 2.5 mg 以上，WASO は 10 mg 以上の用量でプラセボに比べて有意な効果がみられた。WASO に対するレスポンダー解析の結果，本薬 5 mg 以上の用量でレスポンダーの割合がノンレスポンダーの割合を上回った。
- KSS による翌日の眠気の評価について，本薬 15 mg 群では，投与後（Day 2 と Day 3 の起床 2 時間後の平均値，及び Day 15 と Day 16 の起床 15 分後の平均値）のベースラインからの変化量において，また，本薬 25 mg 群では，投与後（Day 2 と Day 3 の起床 1 時間後の平均値，及び Day 15 と Day 16 の起床 2 時間後の平均値）のベースラインからの変化量において，プラセボ群に比べて有意な影響がみられた。この結果から，本薬 10 mg を臨床第 3 相試験で用いる最高用量とした。

以上より，本試験の結果からは，KSS による翌日の眠気に影響を及ぼさず，かつ LPS 及び SE の両方に有効な用量は，本薬 2.5 mg から 10 mg の範囲であり，LPS，SE に加え WASO にも有効な用量は，本薬 5 mg 及び 10 mg であると考えた。一方で，傾眠が用量依存的に増加したことから，本薬 10 mg までの用量が臨床推奨用量として問題ないことを確認する目的で，反復睡眠潜時検査試験（外国 107 試験）を実施し，また，機構の助言に従い，本薬が投与翌日の運転技能に支障をきたさないことを確認する目的で，自動車運転技能評価試験（外国 106 試験）を実施し，これらの試験成績も踏まえて，臨床第 3 相試験で用いる用量を最終決定することとした。

外国 107 試験の結果

本治験は，不眠症患者を対象に本薬 5 mg 及び 10mg を用いて実施した。改訂反復睡眠潜時検査により，本薬 5 mg 及び 10 mg は翌日の持越し効果に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことを確認した。

外国 106 試験の結果

本治験は，健康高齢者及び健康成人を対象に本薬 2.5 mg，5mg 及び 10 mg を用いて実施した。その結果，本薬 2.5 mg，5 mg 及び 10 mg はいずれも，投与翌日の運転技能に支障をきたさなかった。

以上，本薬 10 mg までの用量が臨床推奨用量として問題ないことが確認できたため，臨床第 3 相試験で用いる用量は，外国 201 試験の結果に基づき，入眠困難及び睡眠維持困難の両方に対する有効性がより期待できる用量として，本薬 5 mg 及び 10 mg とすることが適切であると考えた。

2.5.4.2.4 対照群の選択

不眠症の治験ではプラセボ効果が大きいことが知られている（McCall, et al., 2003）。そこで，国際共同 303 試験及び外国 304 試験は，プラセボ導入期を含むプラセボ対照試験とした。導入期では，全ての被験者が単盲検下でプラセボを服薬し，プラセボ効果により組み入れ基準に合致しなくなった被験者を除外した。

日本で「入眠剤」として承認され，広く使用されているゾルピデム酒石酸塩即放性製剤は，入眠困難を改善することが知られているが，睡眠維持困難に対する効果が認められない。ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤（ゾルピデム ER）は，睡眠維持困難に対する効果を高めることを目的に開発され，米国において承認されている。しかし，ゾルピデム ER の臨床第 3 相試験においては，ゾルピデム ER は，8 時間の睡眠時間のうち，後半部分の中途覚醒時間を短縮しなかった（Roth, et al., 2006; Walsh, et al., 2008）。そこで，本薬の不眠症治療薬としての臨床的位置づけを明確にする目的で，外国 304 試験及び外国 108 試験の実薬対照薬にゾルピデム ER を選択した。FDA が承認したゾルピデム ER の推奨用量は，男性非高齢者は 12.5 mg/日，男性高齢者及び女性は 6.25 mg/日である。そこで，外国 304 試験及び外国 108 試験の対象患者を 55 歳以上の女性及び 65 歳以上の男性とし，両試験におけるゾルピデム ER の用量は 6.25 mg を用いた。

2.5.4.2.5 評価項目の設定

臨床第 3 相試験における有効性評価項目を表 2.5.4-1 に示す。外国 108 試験では夜間覚醒後の再入眠時における睡眠潜時（RSL）を有効性の評価項目に設定した。

表 2.5.4-1 有効性の評価項目（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

			本薬の用量			
			国際共同 303 試験		外国 304 試験	
有効性評価項目			5 mg	10 mg	5 mg	10 mg
睡眠に関する評価	入眠効果	客観的睡眠潜時（LPS）	–	–	X[a]	X[a]
					プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
		主観的睡眠潜時（sSOL）	X[a]	X[a]	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
	睡眠維持効果	客観的睡眠効率（SE）	–	–	X[b]	X[b]
					プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
		主観的睡眠効率（sSE）	X[b]	X[b]	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
		客観的中途覚醒時間（WASO）	–	–	X[b]	X[b]
					プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
		主観的中途覚醒時間 （sWASO）	X[b]	X[b]	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
	夜間後半の睡眠維持効果	夜間後半の客観的中途覚醒時間（WASO2H）	–	–	X	X
					プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
	主観評価による総睡眠時間（sTST）		X	X	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
	睡眠構築		–	–	X	X
					プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
	睡眠の質及び翌日の持ち越し効果		X	X	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
日中の機能改善に関する評価	不眠症重症度質問票	ISI	X	X	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
	疲労重症度スケール	FSS	X	X	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
	生活の質	EQ-5D-3L	X	X	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	
		WPAI-GH	X	X	–	–
			プラセボとの比較			

			本薬の用量			
			国際共同 303 試験		外国 304 試験	
有効性評価項目			5 mg	10 mg	5 mg	10 mg
効果の印象に関する自己報告式評価	治験薬の効果に対する被験者の印象	PGI-I	X	X	X	X
			プラセボとの比較		プラセボ又はゾルピデム ER との比較	

ER = extended release, EQ-5D-3L = EuroQOL 5 Dimensions 3 Levels, FSS = Fatigue Severity Scale, ISI = Insomnia Severity Index, LPS = latency to persistent sleep, PGI-I = Patient Global Impression – Insomnia, SE = sleep efficiency, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sTST = subjective total sleep time, sWASO = subjective wake after sleep onset, WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night, WASO = wake after sleep onset, WPAI-GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – General Health.
a: 主要評価項目
b: 重要な副次評価項目
表中の“X”は，各臨床試験において評価したことを示す。

（表 2.7.3–2 を引用）

2.5.4.2.5.1 入眠及び睡眠維持の評価

睡眠日誌による主観的評価及び PSG による客観的評価は，いずれも，不眠症の臨床試験における夜間不眠症状の評価法として推奨されている。PSG は，治験薬の測定可能な生理的効果が発現しているかどうかを表し，睡眠日誌は，患者が感じる効果の大きさを表している。本薬の目標とする適応症である不眠症には，入眠困難型と睡眠維持困難型の 2 つのタイプがあり，本薬がいずれのタイプにも有効であることを示すため，入眠の指標と睡眠維持の指標の両方を有効性の評価項目に選んだ。不眠症患者のうち，特に高齢者では，睡眠の維持が困難になり，夜間後半部分の中途覚醒時間や早朝覚醒が増加する。そこで，高齢者の睡眠困難に対する本薬の有効性を検討するため，55 歳以上の不眠症患者を対象とした外国 304 試験において，夜間後半部分における中途覚醒時間（WASO2H）を評価し，55 歳以上の健康成人を対象とした外国 108 試験において，夜間覚醒後の再入眠までの時間（RSL）を評価した。

被験者は，主観的な毎晩の睡眠の質及び翌日の持ち越し効果を起床後に評価し，睡眠日誌に入力した。睡眠の質の改善は，睡眠の量的変化と並んで，不眠障害治療の重要な目標である（Schutte-Rodin, et al, 2008）。さらに，睡眠の質の評価を補足する目的で，PGI-Insomnia を用いて，夜間睡眠に対する治験薬の効果及び効果の強さの適切性に関する印象について，患者自身が総合的に評価した。

2.5.4.2.5.2 日中の機能評価

不眠症は夜間の睡眠困難だけでなく，日中の機能障害も引き起こす。不眠症に伴う日中の機能障害は，イライラ感，人付き合いがおっくうになる，日中の倦怠感等，患者によって症状は様々である。不眠症治療の最終目標は，夜間不眠症状の改善だけでなく，日中の機能も改善することと考え，本薬の臨床試験では，日中の機能を評価した。不眠症重症度質問票（ISI）は 7 つの評価項目から構成され，夜間不眠症状に関する 3 つの評価（ISI［Item 1-3］）と，日中の機能に関する 4 つの評価（ISI［Item 4-7］）に分けることができる。ISI （Item 4-7）では，睡眠の不足感，睡眠困難による日中の活動機能に及ぼす影響，他人