目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティの概略 8
2.7.1.1.3 生物学的同等性の概略 8
2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略 9
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.1.2.1 溶出試験 24
2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティ検討試験 25
2.7.1.2.3 食事の影響試験 27
2.7.1.2.4 胃内 pH 上昇の影響試験 29
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.1.3.1 生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ 29
2.7.1.3.2 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響 30
2.7.1.3.3 申請製剤の薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響 30
2.7.1.4 付録 32
2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約 32
2.7.1.4.2 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるレンボレキサントの薬物動態パラメータ一覧 33

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

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）
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	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血漿中濃度-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）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GC-MS	gas chromatography - mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー-質量分析
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ISR	incurred sample reanalysis	–
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MTBE	methyl tert-butyl ether	メチル tert-ブチルエーテル
NA	not applicable	該当なし
PBS	phosphate buffered salts	リン酸緩衝液
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PSG	polysomnography	終夜睡眠ポリグラフ検査／ 終夜睡眠ポリグラフ
QC	quality control	品質保証
SOP	standard operating procedure	標準操作手順書
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血漿中濃度到達時間

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本章では，レンボレキサント（以下，本薬）の製剤開発（2.7.1.1.1 項）及び血漿並びに尿サンプルを用いたレンボレキサント濃度の定量法（2.7.1.1.4 項）について要約した。また，in vitro での溶出（2.7.1.2.1 項），バイオアベイラビリティ（2.7.1.2.2.1 項）及び食事の影響（2.7.1.2.3.1 項）の検討結果を示した。全試験を通しての結果の比較と解析は 2.7.1.3 項に述べた。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

以下に示す 3 種類の製剤（カプセル剤，処方 A，処方 B）を，本薬の臨床開発に使用した。また，市販用製剤は以下 4)に示す処方 C である。

1) 初期の第 1 相試験（外国 001 試験及び外国 002 試験）に使用した，ヒプロメロースカプセルに本薬のみを入れたカプセル剤（1，2.5，10 及び 50 mg カプセル）
2) カプセル剤との相対的バイオアベイラビリティ検討試験（外国 005 試験）及び第 2 相試験（外国 201 試験）に使用した，フィルムコーティング錠の処方 A（1，2.5，5，10 及び 25 mg 錠）
3) 多くの第 1 相試験に加え，第 3 相試験に使用した，フィルムコーティング錠の処方 B（2.5，5 及び 10 mg 錠）
4) 市販用製剤であるフィルムコーティング錠の処方 C（2.5，5 及び 10 mg 錠）

処方 B は，処方 A と素錠の成分組成比は同一とし，フィルムコーティング部分のみを変更した製剤である。フィルムコーティング量を[redacted] mg から[redacted] mg に[redacted]し，かつ色を赤色から橙色に変更した。処方 B は，第 3 相試験及び開発後期に実施した第 1 相試験で使用した。さらに，処方 B から市販用製剤（処方 C）では，素錠の成分組成比に変更はないものの，製剤間の識別が容易となるように，2.5 mg 錠の色を橙色（処方 B）から淡赤色（処方 C）に，5 mg 錠の色を橙色（処方 B）から微黄色（処方 C）に変更するためのフィルムコーティングの変更及び刻印の変更を行った。10 mg 錠については，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。本薬の製剤開発についてのその他の情報は，2.3.P.2.2 項に示す。

臨床試験に使用した錠剤の成分と組成を表 2.7.1-1 及び表 2.7.1-2 に示す。また，臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-1 フィルムコーティング錠（処方 A，処方 B 及び処方 C）の成分及び組成

処方	処方 A					処方 B			処方 C（市販用製剤）		
含量	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
成分名	成分量（mg/錠）										
内添部分											
レンボレキサント	1	2.5	5	10	25	2.5	5	10	2.5	5	10
乳糖水和物	[redacted]										
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]										
ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]										
[redacted] [a]	[redacted]										
外添部分											
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]										
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]										
素錠部合計	[redacted]										
フィルムコーティング部分											
[redacted] [b]	[redacted]										
[redacted] [b]	[redacted]										
[redacted] [b]	[redacted]										
[redacted] [b]	[redacted]										
[redacted] [c]	[redacted]										
合計	[redacted]					[redacted]			127.2	127.2	127.2

a: [redacted] 工程中で除かれる。
b: [redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted] の成分及び組成は表 2.7.1-2 に示す。
c: [redacted] 工程中で除かれる。

表 2.7.1-2 フィルムコーティング部分の成分及び組成

成分名	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	成分量（%）			
ヒプロメロース [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
マクロゴール 6000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黄色三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a: ヒプロメロースの置換度タイプは[redacted]，粘度は[redacted] mPa·s（2%水溶液，20 C）である。

表 2.7.1-3 臨床試験に用いた製剤の一覧

臨床試験番号	試験名	相	剤形	含量（mg）	ロット番号
E2006-A001-001	健康成人及び原発性不眠症を対象とした単回投与試験（外国 001 試験）	1	カプセル剤	1	L0611016
				2.5	L0611013
				10	L0611014
				50	L0611015
E2006-A001-002	健康成人及び高齢者を対象とした反復投与試験（外国 002 試験）	1	カプセル剤	2.5	P1X013ZZA
					P1Z030ZZA
				10	P1X014ZZA
					P1Z031ZZA
				50	P1X015ZZA
E2006-A001-003	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）	1	錠剤（処方 A）	2.5	P31005ZZA-82661B0
				5	P31006ZZA-82661C0
				10	P31007ZZA-82661D0
E2006-A001-004	健康成人を対象とした薬物相互作用試験（CYP3A 誘導剤，CYP3A 阻害剤，CYP3A 基質，CYP2B6 基質）（外国 004 試験）	1	錠剤（処方 A）	10	P31007ZZA
E2006-A001-005	健康成人を対象としたカプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティ検討試験（外国 005 試験）	1	カプセル剤	2.5	74531B0-P1X013ZZA
				10	74531A0-P1X014ZZA
			錠剤（処方 A）	2.5	74531C0-P25004ZZA
				10	74531D0-P25005ZZA
				25	74531E0-P25006ZZA
E2006-A001-007	健康成人男性を対象としたマスバランス試験（外国 007 試験）	1	カプセル剤	10	60308-14-001
E2006-A001-008	健康成人を対象とした食事の影響試験（外国 008 試験）	1	錠剤（処方 A）	10	P31007ZZA
E2006-A001-009	健康成人を対象としたアルコールとの相互作用試験（外国 009 試験）	1	錠剤（処方 B）	10	110255
E2006-A001-012	健康成人を対象とした薬物相互作用試験（CYP3A 阻害剤，経口避妊薬，H_2 受容体拮抗薬）（外国 012 試験）	1	錠剤（処方 B）	10	110255

表 2.7.1-3 臨床試験に用いた製剤の一覧

臨床試験番号	試験名	相	剤形	含量（mg）	ロット番号
E2006-A001-102	健康成人及び閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象とした呼吸機能安全性評価試験（外国 102 試験）	1	錠剤（処方 B）	5	110254
				10	110255
E2006-A001-103	健康成人を対象とした薬物乱用傾向試験（外国 103 試験）	1	錠剤（処方 B）	10	110255
E2006-A001-104	肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国 104 試験）	1	錠剤（処方 B）	10	110255
E2006-A001-105	腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国 105 試験）	1	錠剤（処方 B）	10	110255
E2006-A001-107	不眠症患者を対象とした反復睡眠潜時検査時の効果を評価するクロスオーバー試験（外国 107 試験）	1	錠剤（処方 A）	5	P31006ZZA
				10	P31007ZZA
E2006-A001-108	55 歳以上の健康成人を対象とした姿勢安定性，聴覚覚醒，認知機能評価試験（外国 108 試験）	1	錠剤（処方 B）	5	110254
				10	110255
E2006-E044-106	健康成人及び高齢者を対象とした運転技能への影響を評価するクロスオーバー試験（外国 106 試験）	1	錠剤（処方 B）	2.5	110253
				5	110254
				10	110255
E2006-G000-201	不眠症患者を対象とした PSG による用量反応試験（外国 201 試験）	2	錠剤（処方 A）	1	P31004ZZA
				2.5	P31005ZZA
				5	P31006ZZA
				10	P31007ZZA
E2006-G000-202	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有効性及び安全性を評価する試験（国際共同 202 試験）	2	錠剤（処方 B）	2.5	110253
				5	110254
				10	110255
E2006-G000-303	不眠症患者を対象とした睡眠日誌による主観的評価試験（国際共同 303 試験）	3	錠剤（処方 B）	5	110254
				10	110255
E2006-G000-304	不眠症患者を対象とした PSG による客観的評価及び睡眠日誌による主観評価試験（外国 304 試験）	3	錠剤（処方 B）	5	110254
				10	110255

2.7.1.1.2 バイオアベイラビリティの概略

本薬のカプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティについて，健康成人を対象とした臨床試験（外国 005 試験）において検討した。本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響については，健康成人を対象として臨床第 1 相試験（外国 008 試験）において検討した。なお，外国 008 試験では処方 A 10 mg 錠の製剤を用いて検討した。

2.7.1.1.3 生物学的同等性の概略

溶出試験及びヒトでの相対的バイオアベイラビリティ検討試験による生物学的同等性検討の概略を図 2.7.1-1 に示す。

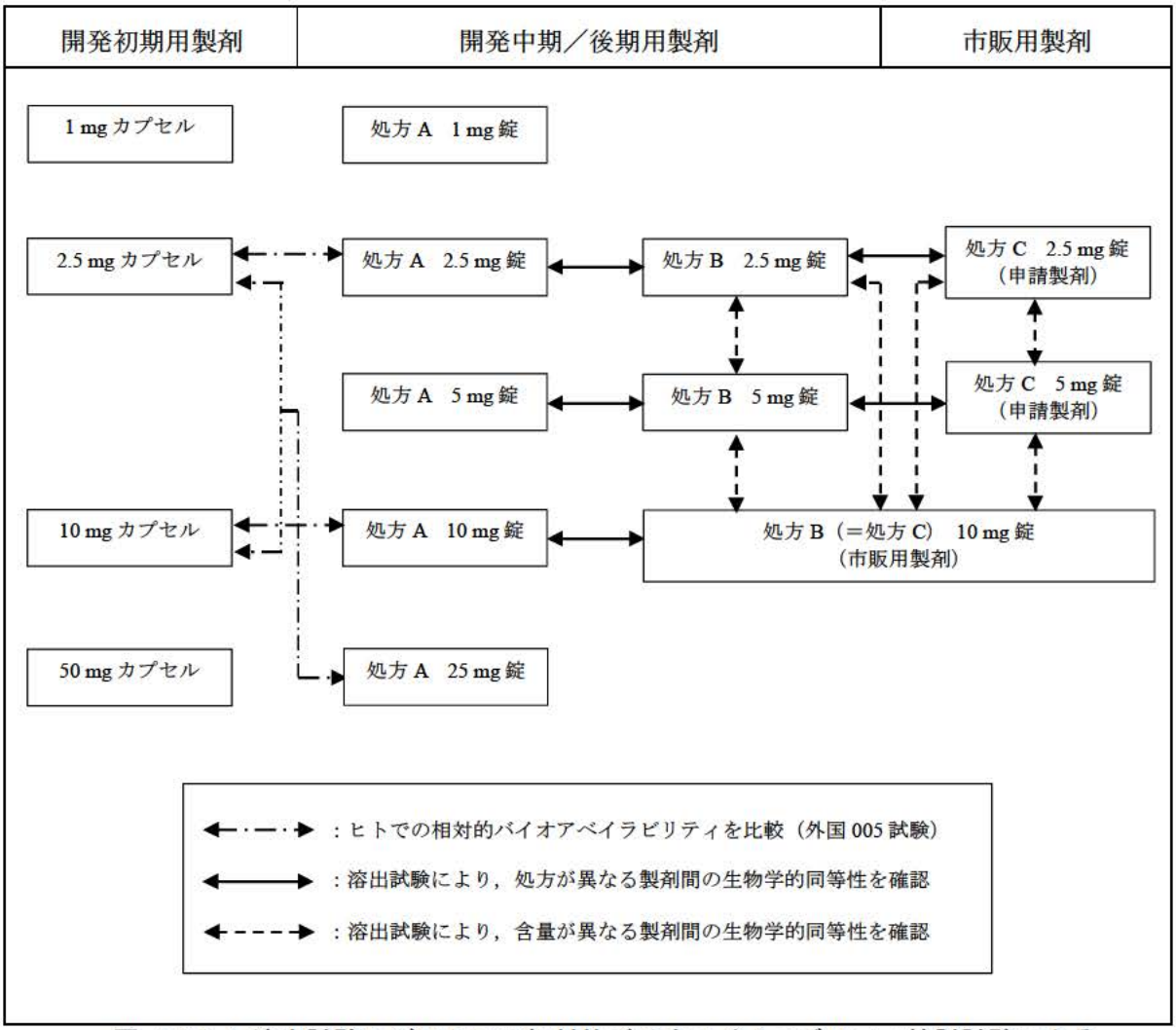


図 2.7.1-1 溶出試験及びヒトでの相対的バイオアベイラビリティ検討試験による生物学的同等性検討の概略

また，図 2.7.1-1 に示された，溶出試験及びヒトでの相対的バイオアベイラビリティ検討試験の結果及び考察は以下のセクションに示されている。

2.7.1.2.1.1　錠剤（処方 A）と錠剤（処方 B）の溶出挙動の同等性評価
2.7.1.2.1.2　錠剤（処方 B）と錠剤（処方 C）の溶出挙動の同等性評価
2.7.1.2.1.3　錠剤（処方 B）の異なる含量間の溶出挙動の同等性評価
2.7.1.2.1.4　錠剤（処方 C）の異なる含量間の溶出挙動の同等性評価
2.7.1.2.2.1　外国 005 試験（健康成人を対象としたカプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティ検討試験）

2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略

2.7.1.1.4.1 薬物濃度測定法の概略

レンボレキサントのヒト血漿及び尿中濃度測定法は，液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて，高感度かつ特異的な再現性の高い定量法を確立した。その後，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）のヒト血漿中同時測定法を確立した。当該同時測定法は 2 施設においてそれぞれバリデートし，2 施設間のクロスバリデーションを実施した。

また，ex vivo 血漿タンパク結合試験のためのヒト血漿及びリン酸緩衝液（PBS）中レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の同時測定法を LC-MS/MS を用いてバリデートした。

併用薬の測定法について，ヒト血漿及び全血中アルコール（エタノール）はガスクロマトグラフィー-質量分析（GC-MS）を用いて，ヒト血漿中 S-ブプロピオン，S,S-ヒドロキシブプロピオン，ドネペジル，エチニルエストラジオール，ファモチジン，フルコナゾール，ガランタミン，メマンチン，ミダゾラム，1-ヒドロキシミダゾラム，ノルエチンドロン，S-ゾピクロン及びゾルピデムは LC-MS/MS を用いてバリデートした。表 2.7.1-4 に各測定法バリデーション試験一覧を示す。

表 2.7.1-4 各測定法バリデーション試験一覧

測定対象	測定試料	測定法報告書番号 （添付資料番号）	測定施設
レンボレキサント	血漿 尿	RPT11281 (5.3.1.4.1) RPT11282 (5.3.1.4.2)	
レンボレキサント，M4，M9 及び M10	血漿	RPT14206 (5.3.1.4.4)	
アルコール（エタノール）	血漿 全血	RPT18904 (5.3.1.4.15) RPT18905 (5.3.1.4.16)	
エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン	血漿	RPT17901 (5.3.1.4.9)	
ファモチジン	血漿	RPT17906 (5.3.1.4.11)	
フルコナゾール	血漿	RPT17923 (5.3.1.4.12)	
スボレキサント	血漿	RPT14913 (5.3.1.4.13)	
ゾルピデム	血漿	RPT15939 (5.3.1.4.14)	
S-ゾピクロン	血漿	RPT15932 (5.3.1.4.8)	
レンボレキサント	血漿	AGWD2 (5.3.1.4.3)	
レンボレキサント，M4，M9 及び M10	血漿	AHTR2 (5.3.1.4.5)	
S-ブプロピオン及び *S,S*-ヒドロキシブプロピオン	血漿	AHSX2 (5.3.1.4.6)	
ドネペジル及びメマンチン	血漿	AHOF2 (5.3.1.4.17)	
ガランタミン	血漿	AJTV2 (5.3.1.4.18)	
ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム	血漿	AFPZ2 (5.3.1.4.7)	
レンボレキサント，M4，M9 及び M10	血漿 PBS	16-558 (4.2.2.1.1) 19-384 (5.3.1.4.10)	

PBS＝ リン酸緩衝液

2.7.1.1.4.2 レンボレキサント及びその代謝物測定法

レンボレキサントの測定法並びにレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の同時測定法の概略について以下に示す。また，表 2.7.1-5 にその一覧を示す。

[redacted] において，ヒト血漿中レンボレキサントの LC-MS/MS 法を確立しバリデートした（RPT11281）。前処理は，100 µL のヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）からメタノールで除タンパク処理することで行った。その後，遠心分離した上清を LC-MS/MS で測定した。Sciex 社製 Qtrap 5500 若しくは Triple Quad 5500 と島津製作所社製の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を組み合わせた LC-MS/MS 装置を用いて（分析カラム：HyperClone, 3 µL, BDS, C18,

50 × 2 mm），レンボレキサントに特徴的なプリカーサーイオン及びプロダクトイオンを組み合わせて定量した。定量下限は 0.100 ng/mL で，検量線範囲は 0.100～100 ng/mL であった。また，分析バッチ耐久性及びゾルピデムがレンボレキサントの測定に及ぼす影響を評価した（RPT11281 Amendment 1）。

その後，ヒト血漿中レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の同時測定法を確立し，バリデートした（RPT14206）。前処理は，100 µL のヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）から塩基性条件下メチル tert-ブチルエーテル（MTBE）で液液抽出することで行った。攪拌及び遠心分離後，その上層を窒素気流下で蒸発乾固させ，0.1%ギ酸含有アセトニトリル／水混液（50/50, v/v）で再溶解し LC-MS/MS で測定した。Sciex 社製 Triple Quad 5500 システムと島津製作所社製の HPLC を組み合わせた LC-MS/MS システムを使用した（分析カラム：Phenomenex Kinetex，XB-C18, 5 µm, 250 × 4.6 mm）。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の定量下限はいずれも 0.0500 ng/mL であり，検量線範囲は 0.0500～50.0 ng/mL であった。希釈再現性として 10 倍を評価した。その後，検量線範囲を 0.0500～50.0 ng/mL から 0.200～200 ng/mL に変更したパーシャルバリデーションを実施し（RPT14206 Amendment 1），長期保存安定性を評価した（RPT14206 Addendum 1）。また，併用薬（ファモチジン，フルコナゾール，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）がレンボレキサント及びその代謝物の測定に及ぼす影響，並びに質量分析装置（Triple Quad 5500 から Qtrap 6500, Sciex 社）及び移動相 A（0.1%ギ酸から 0.1%酢酸）の変更に伴うパーシャルバリデーションを実施した（RPT14206 Addendm 2）。さらに，–70°C で 1037 日間の長期保存安定性（RPT14206 Addendum 3）及びエタノールがレンボレキサントの測定に影響を及ぼさないことを確認した（RPT14026 Addendum 4）。

[redacted] において，ヒト血漿中レンボレキサントの LC-MS/MS 法を確立しバリデートした（AGWD2）。前処理は，50 µL のヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）から MTBE／ヘキサン／ジクロロメタン（1/1/1/, v/v/v）で液液抽出した。攪拌及び遠心分離後，その上清を窒素気流下で蒸発乾固させた後，0.1%ギ酸含有水／メタノール（45/55, v/v）で再溶解し，LC-MS/MS で測定した。定量下限は 0.100 ng/mL で，検量線範囲は 0.100～100 ng/mL であった。希釈再現性として 5 倍及び 10 倍を評価した。また，抽出法の変更及び安定性評価（AGWD2 Addendum 1），並びに前処理における遠心分離操作の追加及び安定性評価（AGWD2 Addendum 2）を実施した。

その後，[redacted] において，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の同時測定法を確立しバリデートした（AHTR2）。前処理は，100 µL のヒト血漿から MTBE で液液抽出した。攪拌及び遠心分離後，その上層を窒素気流下で蒸発乾固し，アセトニトリル／水／ギ酸（50/50/0.1, v/v/v）で再溶解した後，LC-MS/MS で測定した。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の定量下限はいずれも 0.0500 ng/mL で，検量線範囲は 0.0500～50.0 ng/mL であった。その後，遮光条件やその他の軽微な変更を実施した（AHTR2 Addendum 1）。また，長期保存安定性評価を実施した（AHTR2 Addendum 2）。

[redacted] において，ヒト血漿中並びに PBS 中のレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の同時測定法を確立しバリデートした（16-558）。前処理は，50 µL のヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンナトリウム）又は PBS から固相抽出（Oasis HLB µElution plate, Waters 社製）す

ることで行った。溶出液をアセトニトリル／1%ギ酸（8/2, v/v）で希釈して LC-MS/MS で測定した。レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の定量下限及び検量線範囲はいずれも，血漿で 0.300 ng/mL 及び 0.300～300 ng/mL，PBS で 20.0 pg/mL 及び 20.0～20,000 pg/mL であった。

さらに，平衡透析法を用いた ex vivo タンパク結合試験のための PBS 中のレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）測定法について，初期の方法（16-558）より高感度な同時測定法を確立した（19-384）。前処理は，250 µL の PBS を用いて，固相抽出（Oasis HLB µElution plate，Waters 社製）を行い，溶出液を LC-MS/MS で測定した。定量下限はいずれも 4.00 pg/mL であり，検量線範囲は 4.00～4000 pg/mL であった。

[redacted] において，ヒト尿中レンボレキサントの LC-MS/MS 法を確立しバリデートした（RPT11282）。前処理は，100 µL のヒト尿からメタノールで処理した。撹拌及び遠心分離後，その上清を LC-MS/MS で測定した。分析カラムは HyperClone, 3 µL, BDS, C18, 50 × 2 mm，装置は Sciex 社製 Qtrap 5500 又は Triple Quad 5500 の質量分析計と島津製作所社製 HPLC を組み合わせた LC-MS/MS 装置を使用した。定量下限は 0.100 ng/mL であり，検量線範囲は 0.100～100 ng/mL であった。また，分析バッチ耐久性及びゾルピデムがレンボレキサントの測定に及ぼす影響を評価した（RPT11281 Amendment 1）。

表 2.7.1-5 レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）測定法一覧

測定法報告書番号（添付資料番号）	報告書表題	測定施設
RPT11281 (5.3.1.4.1) RPT11281 Amendment 1	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of E2006 in Human Plasma	[redacted]
AGWD2 (5.3.1.4.3) AGWD2 Addendum 1～2	Quantitation of E2006 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection	[redacted]
AHTR2 (5.3.1.4.5) AHTR2 Addendum 1～2	Quantitation of E2006, M4, M9, and M10 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection	[redacted]
RPT14206 (5.3.1.4.4) RPT14206 Amendment 1 RPT14206 Addendum 1～4	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of E2006 and its Three Metabolites M4, M9, and M10 Concentrations in Human Sodium Heparin Plasma	[redacted]
16-558 (4.2.2.1.1)	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of E2006 and its Metabolites Concentrations in Biological Samples and PBS	[redacted]
19-384 (5.3.1.4.10)	A More Sensitive Assay Method Validation Study for the Determination of E2006, M4, M9, and M10 in Phosphate Buffered Saline	[redacted]
RPT11282 (5.3.1.4.2) RPT11282 Amendment 1	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of E2006 in Human Urine	[redacted]

2.7.1.1.4.3 レンボレキサント及びその代謝物測定法の真度・精度及び併用薬の影響

ヒト血漿及び尿中レンボレキサントの測定法，並びにヒト血漿中レンボレキサント及びその代謝物の同時測定法の精度及び真度は，Guidance for Industry-Bioanalytical Method Validation (FDA, May 2001)及び「医薬品開発における生体試料中薬物濃度測定法のバリデーションに関するガイドライン」（平成 25 年 7 月 11 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知，薬食審発 0711 第 1 号）に準じて実施され，合格基準を満たすものであった（表 2.7.1-6 及び表 2.7.1-7）。

[redacted] でのレンボレキサントのヒト血漿中測定法（RPT11281 Amendment 1）並びに尿中測定法（RPT11282 Amendment 1）は，ゾルピデム存在下においてレンボレキサントの測定に影響を及ぼさないことを確認した。

[redacted] でのレンボレキサントのヒト血漿中測定法（AGWD2）は，併用薬（アセトアミノフェン，カフェイン，塩酸プソイドエフェドリン，アセチルサリチル酸，マレイン酸クロルフェニラミン，イブプロフェン，ナプロキセンナトリウム，サリチル酸，エチニルエストラジオール，ノルエチンドロン及びレボノルゲストレル）存在下において，レンボレキサントの測定結果に影響を及ぼさなかった。

同様に，[redacted] でのレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）同時測定法（AHTR2）は，併用薬（カフェイン，アセトアミノフェン，アセチルサリチル酸，クロルフェニラミン，イブプロフェン，ナプロキセンナトリウム，サリチル酸，エチニルエストラジオール，ノルエチンドロン及びレボノルゲストレル）の影響を受けなかった。

また，[redacted] でのレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）同時測定法（RPT14206）は，併用薬（ファモチジン，フルコナゾール，エチニルエストラジオール，ノルエチンドロン及びエタノール）の影響を受けなかった。

表 2.7.1-6 各測定法におけるレンボレキサントの真度及び精度

測定施設	測定法報告書番号（添付資料番号）	評価濃度 (ng/mL)	真度（%）		精度（%）	
			日内変動	日間変動	日内変動	日間変動
			n=6	n=18	n=6	n=18
レンボレキサント（血漿）						
[redacted]	RPT11281 (5.3.1.4.1)	0.1	–4.0～3.0	0.0	2.9～10.4	7.0
		0.3	0.0～4.3	1.7	2.2～4.3	3.9
		3	–5.8～0.8	–2.1	1.4～2.6	3.5
		80	1.8～9.8	6.5	2.7～2.8	4.2
		100	0.0～6.3	3.7	2.6～3.2	3.9
	RPT11281 Amendment 1 (5.3.1.4.1)	0.3	NA	1.0 [a]	NA	4.0 [a]
		3		0.4 [a]		3.7 [a]
		80		–1.8 [a]		3.6 [a]
	RPT14206 (5.3.1.4.4)	0.05	–2.8～–0.2	–1.4	3.3～8.6	6.4
		0.15	0.7～8.0	4.0	2.6～3.6	4.1
		1.5	2.0～12.0	6.0	1.6～5.9	5.6
		40	–7.0～3.3	–2.0	0.7～4.1	5.1
	RPT14206 Amendment 1 (5.3.1.4.4)	0.2	0.5	NA	3.0	NA
		0.6	5.8		2.7	
		6	7.7		1.1	
		160	–3.8		1.0	
[redacted]	AGWD2 (5.3.1.4.3)	0.1	–0.771～2.23	0.730	2.04～4.02	3.31
		0.3	0.0789～2.01	1.11	2.70～3.15	2.89
		0.8	0.461～3.50	2.16	1.65～7.45	4.67
		3	0.0856～5.27	2.73	1.36～1.92	2.59
		12	2.16～4.76	3.54	2.26～3.11	2.69
		75	–4.09～–1.53	–2.57	2.55～5.99	4.09
	AGWD2 Addendum 1 (5.3.1.4.3)	0.1	–0.737	NA	11.3	NA
		0.3	5.09		3.66	
		0.8	2.06		4.20	
		3	3.07		2.53	
		12	3.69		2.54	
		75	–0.469		4.52	
	AHTR2 (5.3.1.4.5)	0.05	1.60～9.85	4.97	2.62～10.7	7.73
		0.15	2.07～9.62	4.72	2.79～6.10	5.87
		0.4	4.26～11.2	7.37	0.823～12.0	7.34
		1.5	5.32～9.46	6.73	0.819～4.28	3.51
		6	2.04～7.75	4.56	2.09～7.10	4.89
		37.5	–0.0515～4.60	2.06	1.12～8.93	5.55
[redacted]	16-558 (4.2.2.1.1)	0.3	0.8 [b]	–4.7 [c]	5.6 [b]	8.5 [c]
		0.9	–3.7 [b]	–1.6 [c]	4.7 [b]	5.2 [c]
		15	0.5 [b]	1.8 [c]	2.0 [b]	3.4 [c]
		300	1.8 [b]	2.7 [c]	3.6 [b]	4.9 [c]

表 2.7.1-6 各測定法におけるレンボレキサントの真度及び精度

測定施設	測定法報告書番号（添付資料番号）	評価濃度 (ng/mL)	真度（%）		精度（%）	
			日内変動	日間変動	日内変動	日間変動
			n=6	n=18	n=6	n=18
レンボレキサント（PBS）						
[redacted]	19-384 (5.3.1.4.10)	0.004	–5.6～12.0 [b]	1.4 [d]	5.0～16.8 [b]	12.6 [d]
		0.012	–1.2～7.0 [b]	2.7 [d]	1.9～3.9 [b]	4.3 [d]
		0.2	0.2～4.1 [b]	2.6 [d]	1.3～2.3 [b]	2.5 [d]
		3.2	–0.5～3.6 [b]	2.2 [d]	0.7～1.6 [b]	2.2 [d]
レンボレキサント（尿）						
[redacted]	RPT11282 (5.3.1.4.2)	0.1	7.0～16.0	11.0	6.9～16.4	11.7
		0.3	2.7～7.7	6.0	2.3～6.2	5.0
		3	–1.9～1.8	0.0	1.8～4.9	3.9
		80	–0.3～11.2	7.2	2.9～4.5	6.3
		100	–0.4～6.0	3.6	1.9～2.7	3.6
	RPT11282 Amendment 1 (5.3.1.4.2)	0.3	NA	2.0	NA	4.2
		3		–0.4		3.8
		80		–2.8		3.0

NA＝該当なし，PBS＝リン酸緩衝液
a: n=8
b: n=5
c: n=3
d: n=15

表 2.7.1-7 各測定法におけるレンボレキサント代謝物 M4，M9 及び M10 の真度及び精度

測定施設	測定法報告書番号（添付資料番号）	評価濃度 (ng/mL)	真度（%）		精度（%）	
			日内変動	日間変動	日内変動	日間変動
			n=6	n=18	n=6	n=18
M4（血漿）						
[redacted]	RPT14206 (5.3.1.4.4)	0.05	–7.8～0.6[a]	–3.6[b]	3.8～14.7[a]	9.5[b]
		0.15	–1.3～4.0	0.7	2.1～5.1	4.6
		1.5	1.3～10.7	5.3	1.4～6.0	5.3
		40	–5.8～6.0	0.0	1.0～3.4	5.4
	RPT14206 Amendment 1 (5.3.1.4.4)	0.2	9.5	NA	2.8	NA
		0.6	6.7		1.9	
		6	6.2		0.8	
		160	–1.9		0.8	
[redacted]	AHTR2 (5.3.1.4.5)	0.05	0.834～6.07	3.10	1.22～8.42	5.56
		0.15	4.92～6.83	5.70	0.747～3.81	2.34
		0.4	6.50～10.6	8.32	1.37～13.1	7.50
		1.5	5.88～7.30	6.39	1.29～3.97	2.52
		6	5.14～10.1	6.94	2.22～3.11	3.29
		37.5	1.06～3.08	2.31	0.595～2.62	1.81
[redacted]	16-558 (4.2.2.1.1)	0.3	–17.5[c]	–4.2[d]	9.5[c]	19.5[d]
		0.9	–6.6[c]	–3.1[d]	9.3[c]	10.5[d]
		15	–2.1[c]	–1.8[d]	2.8[c]	6.4[d]
		300	–5.8[c]	–3.3[d]	2.3[c]	4.8[d]
M4（PBS）						
[redacted]	19-384 (5.3.1.4.10)	0.004	0.0～3.5[c]	1.6[e]	2.2～7.4[c]	5.5[e]
		0.012	–0.4～5.3[c]	2.5[e]	0.4～5.4[c]	3.9[e]
		0.2	1.6～3.3[c]	2.5[e]	1.7～2.2[c]	2.0[e]
		3.2	–0.1～1.7[c]	1.0[e]	0.5～1.5[c]	1.4[e]
M9（血漿）						
[redacted]	RPT14206 (5.3.1.4.4)	0.05	–5.4～4.0	–2.0	3.5～7.1	6.9
		0.15	–2.0～6.7	2.7	2.7～3.9	4.8
		1.5	2.0～12.0	5.3	1.8～6.4	6.0
		40	–4.5～6.5	0.7	0.9～4.1	5.2
	RPT14206 Amendment 1 (5.3.1.4.4)	0.2	4.0	NA	5.5	NA
		0.6	7.5		1.8	
		6	7.5		1.4	
		160	–3.8		1.3	
[redacted]	AHTR2 (5.3.1.4.5)	0.05	1.26～5.91	3.01	2.79～7.10	5.29
		0.15	1.23～5.10	3.18	1.46～2.58	2.53
		0.4	2.78～7.54	4.95	1.32～13.1	7.61
		1.5	3.09～4.34	3.73	1.68～2.31	1.99
		6	2.68～6.83	4.08	1.95～3.11	2.98
		37.5	–0.265～1.36	0.642	1.16～1.75	1.61
[redacted]	16-558 (4.2.2.1.1)	0.3	16.8[c]	–8.6[d]	10.5[c]	19.9[d]
		0.9	9.3[c]	2.1[d]	7.5[c]	3.0[d]
		15	–2.0[c]	0.7[d]	4.4[c]	5.4[d]
		300	0.4[c]	1.5[d]	2.7[c]	3.7[d]
M9（PBS）						
[redacted]	19-384 (5.3.1.4.10)	0.004	–14.0～–4.0[c]	–7.5[e]	5.7～16.6[c]	11.6[e]
		0.012	–4.5～3.9[c]	–0.4[e]	1.4～4.3[c]	4.5[e]
		0.2	0.6～2.5[c]	1.4[e]	1.4～2.6[c]	2.0[e]
		3.2	1.2～3.4[c]	2.3[e]	0.5～1.8[c]	1.5[e]

表 2.7.1-7 各測定法におけるレンボレキサント代謝物 M4，M9 及び M10 の真度及び精度

測定施設	測定法報告書番号（添付資料番号）	評価濃度 (ng/mL)	真度（%）		精度（%）	
			日内変動	日間変動	日内変動	日間変動
			n=6	n=18	n=6	n=18
M10（血漿）						
[redacted]	RPT14206 (5.3.1.4.4)	0.05	–0.4～4.6	2.0	3.6～6.1	4.8
		0.15	1.3～7.3	4.7	0.7～4.3	3.6
		1.5	2.7～10.0	5.3	0.8～6.8	5.1
		40	–5.3～5.8	0.3	0.9～4.5	5.4
	RPT14206 Amendment 1 (5.3.1.4.4)	0.2	6.5	NA	2.5	NA
		0.6	6.5		1.2	
		6	6.5		0.9	
		160	–2.5		0.8	
[redacted]	AHTR2 (5.3.1.4.5)	0.05	1.16～5.42[f]	3.35[b]	1.58～6.98[f]	4.46[b]
		0.15	4.76～8.65	6.29	1.34～3.96	3.14
		0.4	6.66～10.3	8.15	0.833～12.6	7.15
		1.5	4.86～7.06	6.02	1.71～3.50	2.48
		6	5.38～11.2	7.45	1.73～4.89	4.18
		37.5	0.253～2.47	1.34	0.676～3.82	2.43
[redacted]	16-558 (4.2.2.1.1)	0.3	14.6[c]	9.7[d]	1.5[c]	7.4[d]
		0.9	1.1[c]	–0.4[d]	6.0[c]	10.4[d]
		15	1.5[c]	2.9[d]	3.1[c]	5.1[d]
		300	–4.0[c]	–5.5[d]	7.1[c]	5.6[d]
M10（PBS）						
[redacted]	19-384 (5.3.1.4.10)	0.004	–1.4～6.4[c]	2.2[e]	2.6～4.5[c]	4.6[e]
		0.012	1.4～6.0[c]	4.0[e]	2.0～2.7[c]	2.9[e]
		0.2	1.3～3.9[c]	2.6[e]	1.6～2.2[c]	2.1[e]
		3.2	–1.1～1.5[c]	0.5[e]	0.9～2.1[c]	1.8[e]

NA＝該当なし，PBS＝リン酸緩衝液
a: 1 サンプル異常値のため 2 バッチ目は n=5 で解析した。
b: 1 サンプル異常値のため計 n=17 で解析した。
c: n=5
d: n=3
e: n=15
f: 1 サンプル異常値のため 3 バッチ目は n=5 で解析した。

2.7.1.1.4.4 施設間の測定法クロスバリデーション

本薬の臨床試験毎に，臨床試料は 1 測定施設のみ（[redacted] のいずれか）で一貫して測定し，試験内では同一の測定法を用いた。[redacted] でバリデートされた分析法を用いて 2 施設間のクロスバリデーションを実施した。ブランク試料及び 3 濃度の品質管理（QC）試料（レンボレキサント，M4，M9 及び M10 を添加した試料，各 n=6）を [redacted] で調製及び測定を行い，[redacted] に調製した試料を盲検下で送付した。同様に，[redacted] で調製及び測定を行い，[redacted] に調製した試料を盲検下で送付した。合格基準は施設内及び施設間の真度及び精度について，それぞれ±15%以内及び 15%以下で設定した。

ヒト血漿中レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）は，[redacted] の測定法（RPT14206）及び [redacted] の測定法（AHTR2）を用いた。クロスバリデーションの結果は，[redacted]（RPT18315 及び RPT18367）及び [redacted]（AKNM 及び AKNM Addendum 1）によって報告された。

最初の評価において，[redacted] で調製し [redacted] で測定した試料の真度及び精度ともに合格基準内であったが，[redacted] で調製し [redacted] で測定した試料については，M4 及び M10 の真度が±15%を超えた結果であった。また，[redacted] においても，自施設で調製し測定した QC 試料及び [redacted] から受領した QC 試料について測定した結果，精度は基準内であったが，真度は±15%を超えた結果が散見された（RPT18315）。これらは，[redacted] が実施した調査において，[redacted] が調製した QC 試料は，[redacted] に送付する前に濃度を事前確認しておらず，人為的なミスが原因であることが示唆された。

再度，クロスバリデーションをするために，[redacted] は新たに標準溶液を調製し，その溶液を使って調製した QC 試料を [redacted] に送付した。[redacted] は再度 [redacted] から送付された QC 試料を測定した（AKNM Addendum 1）。[redacted] で調製した QC 試料を [redacted] で測定した結果，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の真度及び精度は，±15%以内及び 15%以下であった（RPT18367）。以上の結果から，2 施設間における定量結果に差はなく同等であることが検証された（表 2.7.1-8）。

表 2.7.1-8 2 施設間の測定法クロスバリデーション

評価濃度 (ng/mL)	真度（%）				精度（%）			
	[redacted] 調製試料		[redacted] 調製試料		[redacted] 調製試料		[redacted] 調製試料	
	[redacted] 測定 (n=6)	[redacted] 測定 (n=6)	[redacted] 測定 (n=6)	[redacted] 測定 (n=6)	[redacted] 測定 (n=6)	[redacted] 測定 (n=6)	[redacted] 測定 (n=6)	[redacted] 測定 (n=6)
レンボレキサント								
0.15	3.3	4.88	10.3	–2.0	4.2	4.32	2.77	4.2
1.5	2.0	6.97	7.98	–0.7	4.1	2.65	2.08	2.6
37.5 (40) [a]	–1.8	0.706	4.88	–4.8	4.9	1.11	2.78	1.5
M4								
0.15	6.0	1.43	5.85	0.0	5.5	2.98	1.99	3.7
1.5	5.3	0.443	3.78	–2.7	2.6	1.71	2.27	1.5
37.5 (40) [a]	–4.0	–4.73	1.21	–4.5	2.0	0.919	1.94	1.0
M9								
0.15	0.0	9.83	12.1	–5.3	3.0	3.54	2.53	2.6
1.5	4.7	8.51	9.97	–8.7	5.1	1.20	1.54	2.3
37.5 (40) [a]	–0.5	4.00	7.83	–5.6	2.4	0.754	2.62	2.9
M10								
0.15	3.3	–0.781	7.65	0.7	2.2	2.93	2.36	2.7
1.5	2.0	1.87	5.29	–0.7	2.3	3.76	2.22	0.8
37.5 (40) [a]	–1.8	–3.30	3.74	–2.9	2.4	2.62	2.51	2.3

a: [redacted] 調製試料では 40 ng/mL，[redacted] 調製試料では 37.5 ng/mL
測定法報告書番号（添付資料番号）：RPT18367 (5.3.1.4.21)，AKNM 及び AKNM Addendum 1 (5.3.1.4.20)

2.7.1.1.4.5 レンボレキサント及びその代謝物の安定性

レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の安定性について以下に示す。アセトニトリル溶液中では，レンボレキサントは–20°C で 518 日，代謝物は–20°C で 449 日間安定であった（表 2.7.1-9）。凍結融解安定性は，血漿中レンボレキサント及び代謝物は 5 回，尿中レン

ボレキサントは 3 回凍結融解を繰り返しても安定であった（表 2.7.1-10）。また，全血中レンボレキサント及び代謝物は，室温及び氷冷下中で 2 時間まで安定であった（表 2.7.1-11）。血漿中では，レンボレキサントは室温で約 1 日間，–20°C で 564 日間及び–70°C で 1037 日間安定であった。代謝物は室温で約 1 日間，–20°C で 91 日間及び–70°C で 1037 日間安定であった（表 2.7.1-12）。前処理したサンプルの安定性は，オートサンプラー中（4°C）で 172 時間，前処理したサンプルの再注入安定性は，4°C で 72 時間安定であった（RPT14206）。尿中では，室温で 24 時間，–20°C 及び–70°C で 94 日間安定であった（RPT11282）。PBS 中では，37°C 及び室温で 24 時間，–15°C で 92 日間安定であった（19-384 及び 16-558）

表 2.7.1-9 溶液中安定性

溶媒	温度	評価濃度	安定性期間	測定法報告書番号（添付資料番号）
レンボレキサント				
アセトニトリル	室温	100 µg/mL	20.5 時間	AGWD2 (5.3.1.4.3)
		1 mg/mL	6 時間	RPT11281 (5.3.1.4.1)
	室温（黄色及び白色蛍光灯下）	100 µg/mL	約 1 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	–20°C	100 µg/mL	57 日	AGWD2 (5.3.1.4.3)
		100 µg/mL	518 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)
		1 mg/mL	95 日	RPT11281 (5.3.1.4.1)
		1 mg/mL	449 日	RPT14206 (5.3.1.4.4)
アセトニトリル／水／ギ酸（50 : 50 : 0.1）	室温（紫外線，黄色及び白色蛍光灯下）	2500 or 3000 ng/mL	約 1 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	–20°C	2500 ng/mL	42 日	
M4，M9 及び M10				
アセトニトリル	室温（紫外線[a]，黄色及び白色蛍光灯下）	100 µg/mL	約 1 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	–20°C	100 µg/mL	277 日	
		1 mg/mL	449 日	RPT14206 (5.3.1.4.4)
アセトニトリル／水／ギ酸（50 : 50 : 0.1）	室温（紫外線[a]，黄色及び白色蛍光灯下）	3000 ng/mL	約 1 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	–20°C	2500 ng/mL	90 日	

a:　M4 については，UV 条件下では安定性を満たさなかった。

表 2.7.1-10 凍結融解安定性

温度	評価濃度 (ng/mL)	安定性期間 (凍結融解回数)	測定法報告書番号（添付資料番号）
レンボレキサント（血漿）			
–70°C	0.3, 80	5	RPT11821 (5.3.1.4.1)
–20°C 及び–70°C	0.15, 37.5	5	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	0.15, 40	3	RPT14206 (5.3.1.4.4)
	0.3, 75	5	AGWD2 (5.3.1.4.3)
M4，M9 及び M10（血漿）			
–20°C 及び–70°C	0.15, 37.5	5	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	0.15, 40	3	RPT14206 (5.3.1.4.4)
レンボレキサント（尿）			
–70°C	0.3, 80	3	RPT11282 (5.3.1.4.2)

表 2.7.1-11 全血中安定性

温度	評価濃度 (ng/mL)	安定性期間 (時間)	測定法報告書番号（添付資料番号）
レンボレキサント			
室温	0.15, 37.5	2	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	0.3, 75	2	AGWD2 (5.3.1.4.3)
	3	1	RPT11281 (5.3.1.4.1)
	40	1	RTP14206 (5.3.1.4.4)
氷冷下	0.15, 37.5	2	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	0.3, 75	2	AGWD2 (5.3.1.4.3)
	3	1	RPT11281 (5.3.1.4.1)
M4，M9 及び M10			
室温	0.15, 37.5	2	AHTR2 (5.3.1.4.5)
	40	1	RTP14206 (5.3.1.4.4)
氷冷下	0.15, 37.5	2	AHTR2 (5.3.1.4.5)

表 2.7.1-12 血漿中安定性

温度	評価濃度（ng/mL）	安定性期間	測定法報告書番号（添付資料番号）
レンボレキサント			
室温	0.9, 240	24 時間	16-558 (4.2.2.1.1)
	0.3, 80	24 時間	RPT11281 (5.3.1.4.1)
	0.15, 40	21 時間	RPT14206 (5.3.1.4.4)
	0.3, 75	26.75 時間	AGWD2 (5.3.1.4.3)
	0.15, 37.5	24.75 時間	AHTR2 (5.3.1.4.5)
–20°C 又は–15°C	0.9, 240	36 日	16-558 (4.2.2.1.1)
	0.3, 80	94 日	RPT11281 (5.3.1.4.1)
	0.15, 40, 250	56 日	RPT14206 (5.3.1.4.4)
	0.3, 75	564 日	AGWD2 (5.3.1.4.3)
	0.15, 37.5	91 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)
–70°C	0.3, 80	94 日	RPT11281 (5.3.1.4.1)
	0.05, 40, 250	1037 日	RPT14206 (5.3.1.4.4)
	0.15, 40, 250	329 日	
	0.3, 75	564 日	AGWD2 (5.3.1.4.3)
	0.15, 37.5	950 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)
M4，M9 及び M10			
室温	0.9, 240	24 時間	16-558 (4.2.2.1.1)
	0.15, 40	21 時間	RPT14206 (5.3.1.4.4)
	0.15, 37.5	24.75 時間	AHTR2 (5.3.1.4.5)
–20°C 又は–15°C	0.9, 240	36 日	16-558 (4.2.2.1.1)
	0.15, 40, 250	55 日	RPT14206 (5.3.1.4.4)
	0.15, 37.5	91 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)
–70°C	0.05, 40, 250	1037 日	RPT14206 (5.3.1.4.4)
	0.15, 40, 250	329 日	
	0.15, 37.5	950 日	AHTR2 (5.3.1.4.5)

2.7.1.1.4.6 臨床検体の濃度測定

表 2.7.1-13 には臨床試験に用いたレンボレキサント及びその代謝物測定法の一覧を示す。臨床試験から得られた試料は，バリデートされた測定法を用いて安定性が確認されている期間内に測定した。なお，各臨床試験において，Incurred Sample Reanalysis (ISR)を実施し，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）について計画書及びガイダンスで定められた合格基準（ISR を実施したサンプルの 2/3 以上において±20%以内）を満たし，各々の測定法は再現性の高いものであった。

表 2.7.1-13 臨床試験におけるレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）測定法の概略

測定対象化合物	分析法（前処理法，測定法報告書番号，添付資料番号）	生体試料	定量範囲 (ng/mL)	試料量 (μL)	臨床試験番号	臨床濃度測定報告書番号（添付資料番号）
レンボレキサント	LC-MS/MS (PPT, RPT11281, 5.3.1.4.1)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.100～100	100	E2006-A001-001 E2006-A001-002	RPT11295 (5.3.1.4.22) RPT12250 (5.3.1.4.23)
	LC-MS/MS (PPT, RPT11282, 5.3.1.4.2)	尿	0.100～100	100	E2006-A001-001	RPT11295 (5.3.1.4.22)
	LC-MS/MS (LLE, AGWD2, 5.3.1.4.3)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0 100～100	50	E2006-A001-005 E2006-A001-008 E2006-G000-201	AGWE (5.3.1.4.28) AHQE (5.3.1.4.31) AHRF (5.3.1.4.43)
レンボレキサント及び代謝物（M4, M9, 及び M10）	LC-MS/MS (LLE, RPT14206, 5.3.1.4.4)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.0500～50.0	100	E2006-A001-003 E2006-A001-009 E2006-A001-104 E2006-A001-107 E2006-A001-108 E2006-A001-012 E2006-A001-102 E2006-A001-103 E2006-A001-105 E2006-E004-106	RPT14207 (5.3.1.4.24) RPT18262 (5.3.1.4.32) RPT18224 (5.3.1.4.36) RPT14282 (5.3.1.4.41) RPT16311 (5.3.1.4.42) RPT18226 (5.3.1.4.33) RPT18222 (5.3.1.4.34) RPT17268 (5.3.1.4.35) RPT18225 (5.3.1.4.38) RPT16223 (5.3.1.4.40)
	LC-MS/MS (LLE, AHTR2, 5.3.1.4.5)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.0500～50.0	100	E2006-A001-004 E2006-A001-007 E2006-G000-202 E2006-G000-303 E2006-G000-304	AHTB (5.3.1.4.25) AHUC (5.3.1.4.29) AJSE (5.3.1.4.45) AJSC (5.3.1.4.48) AJER (5.3.1.4.49)
	LC-MS/MS (SPE, 16-558, 4.2.2.1.1)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.300～300	50	E2006-A001-104 E2006-A001-105	19-381 (5.3.1.4.37) 19-375 (5.3.1.4.39)
	LC-MS/MS (SPE, 19-384, 5.3.1.4.10)	PBS	0.00400～4.00	250		

LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析, LLE = 液液抽出, PBS = リン酸緩衝液，PPT = 除たんぱく処理, SPE = 固相抽出

2.7.1.1.4.7 併用薬

表 2.7.1-14 に臨床試験に用いた併用薬の測定法一覧を示す。併用薬の測定法は LC-MS/MS 又は GC-MS 法を用いて高感度かつ特異的な再現性の高い定量法を確立しバリデートした。臨床試験から得られた試料は，バリデートされた測定法を用いて安定性が確認されている期間内に測定した。併用薬の各測定法の真度及び精度は，SOP 若しくは計画書に定めた合格基準を満たした。また，S-ブプロピオン，S,S-ヒドロキシブプロピオン，ミダゾラム，メマンチン，ドネペジル及びガランタミンについては，各臨床濃度測定においてレンボレキサント及びその代謝物の測定への影響を評価し，影響を及ぼさなかった。

表 2.7.1-14 臨床試験における併用薬測定法一覧

測定対象化合物	分析法（前処理法，測定法報告書番号，添付資料番号）	生体試料	定量範囲 (ng/mL)	試料量 (μL)	臨床試験番号	臨床濃度測定報告書番号（添付資料番号）
S-ブプロピオン	LC-MS/MS (PLRP, AHSX2, 5.3.1.4.6)	血漿 (K_2EDTA)	0.500～200	50	E2006-A001-004	AHTC (5.3.1.4.26)
S,S-ヒドロキシブプロピオン			2.50～1000			
ミダゾラム	LC-MS/MS (LLE, AFPZ2, 5.3.1.4.7)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.100～100	200	E2006-A001-004	AHTD (5.3.1.4.27)
アルコール（エタノール）	GS-MS (PPT, RPT18905, 5.3.1.4.16)	全血 (K_2EDTA)	1.00～1000[a]	100	E2006-A001-009	RPT18262 (5.3.1.4.32)
	GS-MS (PPT, RPT18904, 5.3.1.4.15)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	10.0～1000[a]	100		
エチニルエストラジオール	LC-MS/MS (LLE, RPT17901, 5.3.1.4.9)	血漿 (K_2EDTA)	0.0100～2.00	300	E2006-A001-012	RPT18226 (5.3.1.4.33)
ノルエチンドロン			0.100～20.0			
ファモチジン	LC-MS/MS (LLE, RPT17906, 5.3.1.4.11)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	1.00～250	100	E2006-A001-012	RPT18226 (5.3.1.4.33)
フルコナゾール	LC-MS/MS (PPT, RPT17923, 5.3.1.4.12)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	1.00～500	100	E2006-A001-012	RPT18226 (5.3.1.4.33)
スボレキサント	LC-MS/MS (LLE, RPT14913, 5.3.1.4.13)	血漿 (K_2EDTA)	1.00～1000	100	E2006-A001-103	RPT17268 (5.3.1.4.35)
ゾルピデム	LC-MS/MS (PPT, RPT15939, 5.3.1.4.14)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.500～200	25	E2006-A001-103	RPT17268 (5.3.1.4.35)
(S)-ゾピクロン	LC-MS/MS (LLE, RPT15932, 5.3.1.4.8)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.500～150	100	E2006-E004-106	RPT16223 (5.3.1.4.40)
メラトニン	ELISA	唾液	0.0016～0.0205	200	E2006-G000-201	NA (5.3.1.4.44)
ドネペジル	LC-MS/MS (SLE+, AHOF2, 5.3.1.4.17)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.100～50.0	50	E2006-G000-202	AKSJ (5.3.1.4.47)
メマンチン						
ガランタミン	LC-MS/MS (LLE, AJTV2, 5.3.1.4.18)	血漿 (ﾍﾊﾟﾘﾝﾅﾄﾘｳﾑ)	0.100～100	250	E2006-G000-202	AJSH (5.3.1.4.46)

ELISA = 酵素結合免疫吸着法，GC-MS = ガスクロマトグラフィー–質量分析，LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析，LLE = 液液抽出，PLRP = 脂質除去プレート，PPT = 除たんぱく処理，SLE+ = 保持液抽出，SPE = 固相抽出，NA = 該当なし
a: μg/mL

2.7.1.1.4.8 ^{14}C 放射能測定法

全血，血漿，赤血球，尿及び糞中の[^{14}C]レンボレキサント由来の放射能は液体シンチレーション計測法にて測定した（臨床濃度測定報告書番号：8292974，添付資料番号：5.3.1.4.30）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験

2.7.1.2.1.1 錠剤（処方 A）と錠剤（処方 B）の溶出挙動の同等性評価

2.5，5 及び 10 mg 錠の処方 A から処方 B への処方変更水準は，いずれの含量の製剤も「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」（以下，「処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」）に定める [redacted] 水準に該当する。そこで，本ガイドラインに従い，処方 A 2.5 mg 錠と処方 B 2.5 mg 錠，処方 A 5 mg 錠と処方 B 5 mg 錠及び処方 A 10 mg 錠と処方 B 10 mg 錠の生物学的同等性を，4 液種 5 条件（日本薬局方 溶出試験第 1 液（pH 1.2）／パドル法 50 rpm，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]）／パドル法 50 rpm，日本薬局方 溶出試験第 2 液（pH 6.8）／パドル法 50 rpm，水／パドル法 50 rpm，[redacted]／パドル法 100 rpm）を用いた溶出挙動の比較により判断した。

その結果，いずれの溶出試験条件においても溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから，2.5，5 及び 10 mg 錠のそれぞれの製剤における処方 A と処方 B の溶出挙動は同等であることが確認された。したがって，処方 A 2.5 mg 錠と処方 B 2.5 mg 錠，処方 A 5 mg 錠と処方 B 5 mg 錠及び処方 A 10 mg 錠と処方 B 10 mg 錠は生物学的に同等とみなせると判断した。

試験結果の詳細は，3.2.P.2.2.1.1.2 項に示す。

2.7.1.2.1.2 錠剤（処方 B）と錠剤（処方 C）の溶出挙動の同等性評価

2.5 及び 5 mg 錠の処方 B から処方 C（市販用製剤）への処方変更水準は，処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに定める [redacted] 水準（5 mg 錠）又は [redacted] 水準（2.5 mg 錠）に該当する。そこで，本ガイドラインに従い，各含量の処方 B と処方 C の生物学的同等性を，4 液種 5 条件（日本薬局方 溶出試験第 1 液（pH 1.2）／パドル法 50 rpm，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]）／パドル法 50 rpm，日本薬局方 溶出試験第 2 液（pH 6.8）／パドル法 50 rpm，水／パドル法 50 rpm，[redacted]／パドル法 100 rpm）を用いた溶出挙動の比較により判断した。

その結果，いずれの溶出試験条件においても溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから，2.5 及び 5 mg 錠のそれぞれの製剤における処方 B と処方 C の溶出挙動は同等であることが確認された。したがって，処方 B 2.5 mg 錠と処方 C 2.5 mg 錠及び処方 B 5 mg 錠と処方 C 5 mg 錠は生物学的に同等とみなせると判断した。

試験結果の詳細は，3.2.P.2.2.1.1.4 項に示す。

2.7.1.2.1.3 錠剤（処方 B）の異なる含量間の溶出挙動の同等性評価

処方 B 2.5 mg 錠，処方 B 5 mg 錠及び処方 B 10 mg 錠の各含量間での処方変更水準は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」）に定める [redacted] 水準（2.5 mg 錠と 5 mg 錠，5 mg 錠と 10 mg 錠）又は [redacted] 水準（2.5 mg 錠と 10 mg 錠）に該当する。そこで，本ガイドラインに従い，処方 B 2.5 mg 錠，処方 B 5 mg 錠及び処方 B 10 mg 錠の各含量

間の生物学的同等性を，4 液種 5 条件（日本薬局方 溶出試験第 1 液（pH 1.2）／パドル法 50 rpm，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]）／パドル法 50 rpm，日本薬局方 溶出試験第 2 液（pH 6.8）／パドル法 50 rpm，水／パドル法 50 rpm，[redacted]／パドル法 100 rpm）を用いた溶出挙動の比較により判断した。

その結果，いずれの溶出試験条件においても溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから，処方 B における 2.5，5 及び 10 mg 錠の各含量間の溶出挙動は同等であることが確認された。したがって，処方 B 2.5 mg 錠，処方 B 5 mg 錠及び処方 B 10 mg 錠の各含量間は生物学的に同等とみなせると判断した。

試験結果の詳細は，3.2.P.2.2.1.1.3 項に示す。

2.7.1.2.1.4 錠剤（処方 C）の異なる含量間の溶出挙動の同等性評価

市販用製剤である処方 C 2.5 mg 錠，処方 C 5 mg 錠及び処方 C 10 mg 錠の処方変更水準は，含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに定める[redacted]水準（5 mg 錠と 10 mg 錠）又は[redacted]水準（2.5 mg 錠と 5 mg 錠，2.5 mg 錠と 10 mg 錠）に該当する。そこで，本ガイドラインに従い，処方 C 2.5 mg 錠，処方 C 5 mg 錠及び処方 C 10 mg 錠の各含量間の生物学的同等性を，4 液種 5 条件（日本薬局方 溶出試験第 1 液（pH 1.2）／パドル法 50 rpm，薄めた McIlvaine 緩衝液（pH [redacted]）／パドル法 50 rpm，日本薬局方 溶出試験第 2 液（pH 6.8）／パドル法 50 rpm，水／パドル法 50 rpm，[redacted]／パドル法 100 rpm）を用いた溶出挙動の比較により判断した。

その結果，いずれの溶出試験条件においても溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから，処方 C における 2.5，5 及び 10 mg 錠の各含量間の溶出挙動は同等であることが確認された。したがって，処方 C 2.5 mg 錠，処方 C 5 mg 錠及び処方 C 10 mg 錠の各含量間は生物学的に同等とみなせると判断した。

試験結果の詳細は，3.2.P.2.2.1.1.5 項に示す。

2.7.1.2.1.5 臨床試験用製剤の溶出性

臨床試験に用いた錠剤の溶出率（[redacted]／パドル法 [redacted] rpm）は，申請規格として設定している判定基準（[redacted] 分間の [redacted] は [redacted]%である）に全て適合した。臨床試験で用いた錠剤（処方 A，処方 B 及び処方 C）のロット分析は，2.3.P.5.4 項に記載した。

なお，カプセル剤に関しては，ヒプロメロースカプセルに本薬のみを入れた簡易製剤であるため，溶出試験を実施しなかった。

2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティ検討試験

2.7.1.2.2.1 外国 005 試験（健康成人を対象としたカプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティ検討試験）

健康成人 40 例を対象として本薬の錠剤（2.5，10 及び 25 mg）及びカプセル剤（2.5，10 及び 25 mg［2.5 mg カプセル×2 及び 10 mg カプセル×2］）を単回投与した際のカプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティの検討を目的として，オープン，2 期クロスオーバー法により検討した。被験者は，本薬 2.5，10 及び 25 mg の各群にそれぞれ 12 例，12 例及び 16 例登録され，

各投与期に本薬の錠剤又はカプセル剤のいずれかを投与した。各投与の間には 20 日間のウオッシュアウト期間を設けた。

本薬の錠剤及びカプセル剤を単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.1-2 に示した。また，レンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.1-15 に，カプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティを検討した結果を表 2.7.1-16 に示した。

本薬の錠剤及びカプセル剤のそれぞれの用量における血漿中レンボレキサント濃度推移は類似しており，カプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティを検討した結果，全ての用量において，カプセル剤と錠剤の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（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）の差は 13%未満であり，最高血漿中濃度（C_{max}）の差は 15%以下であった。これらの結果から，2.5，10 及び 25 mg の用量における錠剤のバイオアベイラビリティは，カプセル剤と同様であることが示された。

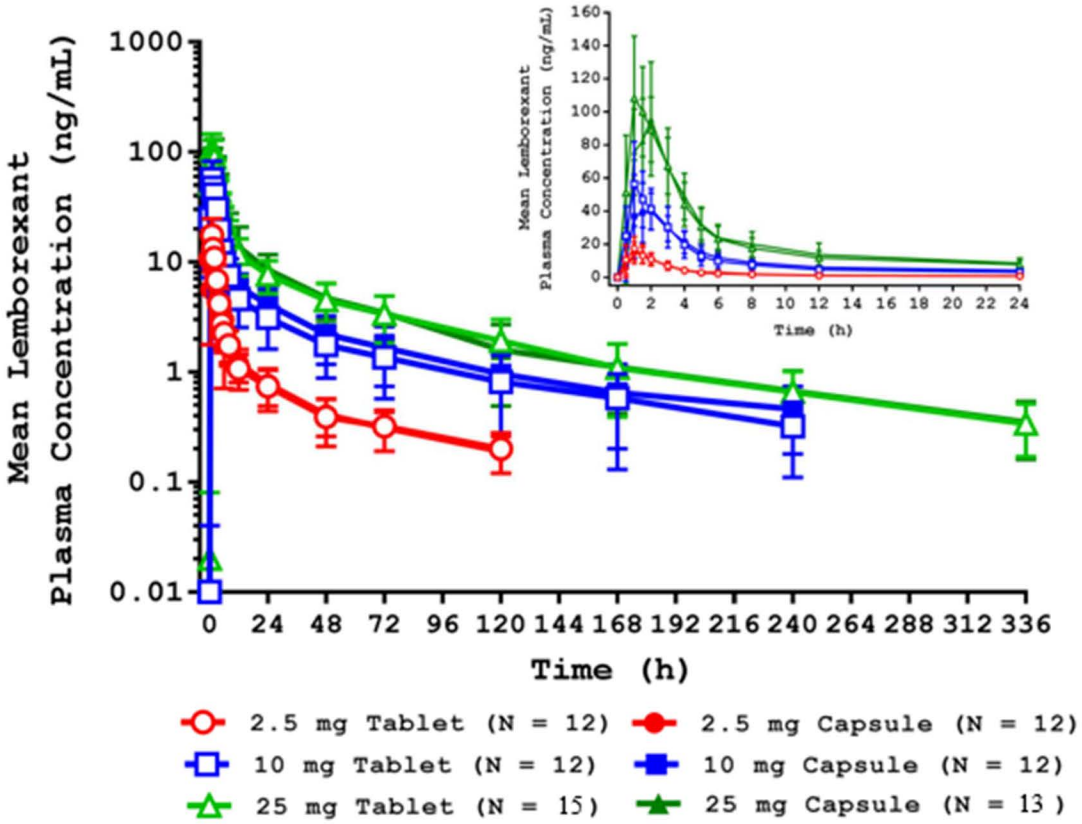


図 2.7.1-2 健康成人に本薬 2.5，10 及び 25 mg（錠剤及びカプセル剤）を単回投与したときの血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 005 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 14.2.1 を引用）

表 2.7.1-15 健康成人に本薬 2.5，10 及び 25 mg（錠剤及びカプセル剤）を単回投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 005 試験）

	2.5 mg		10 mg		25 mg	
薬物動態パラメータ	錠剤 (N=12)	カプセル剤 (N =12)	錠剤 (N=12)	カプセル剤 (N=12)	錠剤 (N=15)	カプセル剤 (N=13)
t_{max} (h)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (1.00, 3.00)	1.50 (1.00, 3.00)	1.00 (1.00, 3.00)	1.50 (1.00, 3.00)
C_{max} (ng/mL)	16.3 (41.7)	14.9 (37.4)	53.9 (41.2)	46.8 (33.6)	117 (22.3)	99.6 (31.4)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	83.1 (42.9)	87.5 (36.4)	408 (47.0)	469 (43.4)	1010 (32.7)	1010 (34.1)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	90.4 (42.5)	94.0 (38.3)[a]	423 (47.1)	486 (44.1)	1040 (33.3)	1040 (34.3)
$t_{½}$ (h)	32.3 (41.6)	33.3 (46.8)[a]	56.5 (31.9)	53.1 (38.6)	54.6 (32.5)	54.0 (35.8)

値は幾何平均値（変動係数）を示す。ただし，t_{max} は，中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　n=11

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 14.2.2 を引用）

表 2.7.1-16 カプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティの検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 005 試験）

投与量	薬物動態パラメータ	錠剤	カプセル	最小二乗幾何平均値の比（%）錠剤/カプセル剤	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
2.5 mg (N=12)	C_{max} (ng/mL)	16.3	14.9	109	94.8, 126
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	90.4	98.1[a]	92.1	82.5, 103
10 mg (N=12)	C_{max} (ng/mL)	53.9	46.8	115	96.6, 137
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	423	486	87.0	78.9, 96.0
25 mg (N=15)	C_{max} (ng/mL)	114	99.2[b]	114	94.3, 139
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	1040	1020[b]	102	90.0, 115

値は最小二乗幾何平均値を示す。
a:　n=11
b:　n=13

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 9 を引用）

2.7.1.2.3 食事の影響試験

2.7.1.2.3.1 外国 008 試験（健康成人を対象とした食事の影響試験）

健康成人 24 例を対象として本薬を単回経口投与した際のレンボレキサントの薬物動態に及ぼす高脂肪・高カロリー食摂取の影響を評価することを目的として，オープン，単回投与，無作為化，クロスオーバー法により検討した。被験者は無作為化され，2 種類の投与順序（空腹時投与，食後投与の順又は食後投与，空腹時投与の順）のいずれかに従い，本薬 10 mg を Day 1 及び Day 22 に単回投与した。

本薬 10 mg を健康成人に空腹時又は食後に単回投与したときのレンボレキサントの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1-3，薬物動態パラメータを表 2.7.1-17，レンボレキサントの薬物動態に及

ぼす食事の影響を検討した結果を表 2.7.1-18 に示した。

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 C_{max} は約 23%低下し，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）が 1 時間から 3 時間に遅延したが，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は食後投与時に 18%増加した。これらの結果から，高脂肪・高カロリー食摂取後に本薬を投与した際には，絶食下と比較して，レンボレキサントの吸収速度はわずかに低下し，吸収量はわずかに増加すると考えられた。なお，薬物動態パラメータのばらつきは，絶食下及び摂食下で類似していた。

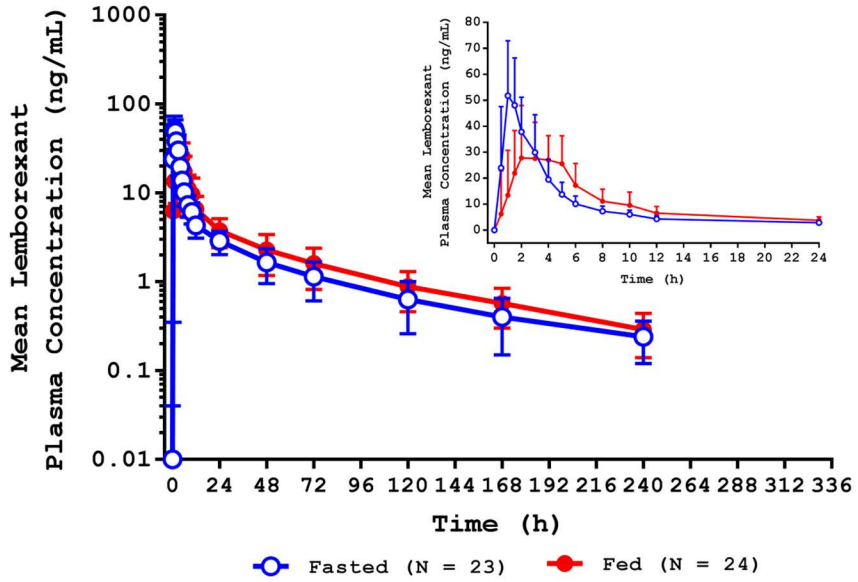


図 2.7.1-3 健康成人に本薬 10 mg を空腹時又は食後に単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 008 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 14.2.1 を引用）

表 2.7.1-17 健康成人に本薬 10 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 008 試験）

薬物動態パラメータ	10 mg	
	食後（N=24）	空腹時（N=23）
t_{max} (h)	3.00 (0.50, 5.03)	1.00 (0.50, 3.00)
C_{max} (ng/mL)	44.1 (26.0)	57.1 (34.0)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	460 (33.9)	386 (31.3) [b]
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	475 (34.7) [a]	399 (30.9) [b]
$t_{½}$ (h)	53.8 (22.9) [a]	50.8 (19.2) [b]

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を，$t_{½}$は平均値（標準偏差）を示す。
a: n=23
b: n=22

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 7 を引用）

表 2.7.1-18 本薬 10 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのレンボレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 008 試験）

薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値		最小二乗幾何平均値の比（%）（食後/空腹時）及び 90%信頼区間
	食後（N=24）	空腹時（N=23）	
C_{max} (ng/mL)	44.1	57.2	77.1 (68.7, 86.6)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	460	389[b]	118 (109, 128)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	472[a]	401[b]	118 (109, 127)

a: n=23
b: n=22

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 8 を引用）

2.7.1.2.4 胃内 pH 上昇の影響試験

健康成人 16 例を対象として，本薬 10 mg と H_2 受容体拮抗薬であるファモチジン 40 mg を併用投与した際の本薬の薬物動態に及ぼすファモチジンの影響について，オープン試験により検討した（外国 012 試験）。詳細な結果は，2.7.2.2.2.4.2 項に示した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

バイオアベイラビリティ試験及び食事の影響を評価した試験は外国人健康成人を対象とした試験であるが，本薬の薬物動態に民族による大きな違いは認められないと考えられるため，国内申請に利用しうるものと判断した（2.7.2.3.4.1 項）。

2.7.1.3.1 生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ

臨床試験に使用する製剤をカプセル剤から錠剤へ変更するために，カプセル剤と錠剤（処方 A）間のバイオアベイラビリティを外国 005 試験にて比較した。その結果，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）。

錠剤（処方 A）と錠剤（処方 B）及び錠剤（処方 B）と錠剤（処方 C）の生物学的同等性は，処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに基づき，2.5，5 及び 10 mg 錠における処方 A と処方 B，並びに 2.5 及び 5 mg 錠における処方 B と処方 C の溶出挙動を比較することにより評価した。その結果，処方 A 2.5 mg 錠と処方 B 2.5 mg 錠，処方 A 5 mg 錠と処方 B 5 mg 錠，処方 A

10 mg 錠と処方 B 10 mg 錠，処方 B 2.5 mg 錠と処方 C 2.5 mg 錠及び処方 B 5 mg 錠と処方 C 5 mg 錠の溶出挙動は同等であることが確認された。したがって，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（2.7.1.2.1.1 及び 2.7.1.2.1.2 項）。

また，錠剤（処方 B）の含量の異なる 3 種の含量間（2.5，5 及び 10 mg 錠）及び錠剤（処方 C）の含量の異なる 3 種（2.5，5 及び 10 mg 錠）の含量間の生物学的同等性を，含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づき溶出挙動の比較により評価した。その結果，処方 B 2.5 mg 錠，処方 B 5 mg 錠及び処方 B 10 mg 錠の各含量間，また，処方 C 2.5 mg 錠，処方 C 5 mg 錠及び処方 C 10 mg 錠の各含量間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，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（2.7.1.2.1.3 及び 2.7.1.2.1.4 項）。

2.7.1.3.2 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響については，処方 A 10 mg 錠の製剤を用いて検討した（外国 008 試験，2.7.1.2.3.1 項）。

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 C_{max} は約 23%低下し，t_{max} が 2 時間遅延したが，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は食後投与時に 18%増加した。空腹時投与に対する食後投与時の $AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の 90%信頼区間の上限はそれぞれ 128%及び 127%であり，生物学的同等性の基準の上限である 125%をわずかに上回った程度であった。しかしながら，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，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。

2.7.1.3.3 申請製剤の薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響

本薬は，難溶解性の化合物であり，溶解性は胃内 pH に影響される（3.2.S.1.3 項）。レンボレキサント錠の pH 依存的な溶出性は，pH 3.0，pH 4.5，pH 6.8 及び 0.1 mol/L 塩酸（pH 約 1）で評価された。本薬 10 mg 錠では，pH 低値に比べて弱酸性及び中性溶液での溶出が遅延したものの，評価した 4 種の pH の溶液において 120 分以内にほぼ完全に（約 90%又はそれ以上）溶出した（3.2.P.2.2 及び Figure 3.2.P.2.2-9 項）。

H_2 受容体拮抗薬であるファモチジンは，胃酸分泌抑制薬として広く処方されており，服薬後すぐに胃内 pH を上昇させ，服薬中止 10～12 時間後には元に戻ることが知られている。絶食下において，朝，本薬 10 mg の投与 2 時間前に，ファモチジン 40 mg を単回投与し，レンボレキサント及び代謝物の薬物動態に及ぼす胃内 pH の上昇の影響を評価した（外国 012 試験，2.7.2.2.2.4.2 項）。本薬とファモチジンの併用投与により，レンボレキサントの C_{max} は 27%低下し，t_{max} の中央値は 0.5 時間遅延したが，$AUC_{(0-inf)}$には影響を及ぼさなかった。胃酸分泌抑制薬との併用時にレンボレキサントの吸収速度が低下することは，入眠開始時間に影響を与える可能性があるため，臨床第 3 相試験においてプロトンポンプ阻害剤（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。臨床第 3 相試験における胃食道逆流症を有する患者は 246 例で，プラセボ，5 mg 群及び 10 mg 群にそれぞれ 55 例，68 例及び 78 例であった。また，胃食道逆流症

を有しない患者は 1962 例で，プラセボ，5 mg 群及び 10 mg 群にそれぞれ 473 例，644 例及び 627 例であった。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に重要ではないことが示唆された（添付資料 5.3.5.3.1）。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。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約

試験の種類	試験実施 計画書番号	治験報告書を 添付した場所	治験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数 [a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
外国第 1 相試験	E2006-A001-005	5.3.1.2.1	バイオアベイラビリティ検討	オープン，クロスオーバー	本薬（2.5 mg，10 mg，25 mg）のカプセル剤又は錠剤を単回経口投与	40 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
外国第 1 相試験	E2006-A001-008	5.3.3.4.2	食事の影響	オープン，クロスオーバー	本薬 10 mg を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与	24 例	健康成人	単回×2 回	完了 完全な報告書
外国第 1 相試験	E2006-A001-012[b]	5.3.3.4.4	薬物相互作用（H_2 受容体拮抗薬）	オープン	Day 1 に本薬 10 mg を単独単回経口投与 Day 15 にファモチジン 40 mg を単回経口投与し，その約 2 時間後に本薬 10 mg を単回経口投与	16 例	健康成人	単回×2 回	完了 完全な報告書

a: 治験薬が投与された被験者数
b: E2006-A001-012 試験では，H_2 受容体拮抗薬の他に，経口避妊薬及び CYP3A 阻害剤との薬物相互作用を検討している。

2.7.1.4.2 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるレンボレキサントの薬物動態パラメーター一覧

試験番号	投与量 (mg)	投与方法 条件	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)
外国 005 試験	2.5 (N=12)	単回 2.5 mg カプセル	14.9 (37.4)	1.00 (0.50, 2.00)	87.5 (36.4)	94.0 (38.3)[a]	33.3 (46.8) [a]
	10 (N =12)	単回 10 mg カプセル	46.8 (33.6)	1.50 (1.00, 3.00)	469 (43.4)	486 (44.1)	53.1 (38.6)
	25 (N=13)	単回 25 mg カプセル	99.6 (31.4)	1.50 (1.00, 3.00)	1010 (34.1)	1040 (34.3)	54.0 (35.8)
	2.5 (N=12)	単回 2.5 mg 錠	16.3 (41.7)	1.00 (0.50, 1.00)	83.1 (42.9)	90.4 (42.5)	32.3 (41.6)
	10 (N=12)	単回 10 mg 錠	53.9 (41.2)	1.00 (1.00, 3.00)	408 (47.0)	423 (47.1)	56.5 (31.9)
	25 (N=15)	単回 25 mg 錠	117 (22.3)	1.00 (1.00, 3.00)	1010 (32.7)	1040 (33.3)	54.6 (32.5)
外国 008 試験	10 (N=23)	単回，10 mg 錠 絶食下	57.1 (34.0)	1.00 (0.50, 3.00)	386 (31.3)[b]	399 (30.9)[b]	50.8 (19.2)[b]
	10 (N=24)	単回，10 mg 錠 摂食下	44.1 (26.0)	3.00 (0.50, 5.03)	460 (33.9)	475 (34.7)[c]	53.8 (22.9)[c]
外国 012 試験	10 (N=16)	単回，10 mg 錠 本薬単独投与	53.1 (52.5)	1.00 (0.50, 4.00)	402 (48.1)	424 (50.7)	54.0 (34.1)
	10 (N=16)	単回，10 mg 錠 ファモチジン併用投与	38.9 (36.0)	1.50 (1.00, 4.00)	400 (38.6)	424 (41.5)	53.8 (33.9)

C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び $t_{½}$は幾何平均値（変動係数［%］）を示し，t_{max}は上段に中央値，下段括弧内に最小値，最大値を示す。ただし，外国 008 試験の $t_{½}$は平均値（標準偏差）を示す。

外国 012 試験では，H_2受容体拮抗薬の他に，経口避妊薬及び CYP3A 阻害剤との薬物相互作用を検討している。

a: n=11

b: n=22

c: n=23

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 6
2.7.2.1.2 ヒトでの検討 8
2.7.2.1.2.1 臨床薬理試験の概要 8
2.7.2.1.2.2 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の概要 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験 11
2.7.2.2.2 ヒトでの検討 11
2.7.2.2.2.1 健康成人における単回投与試験 11
2.7.2.2.2.2 健康成人における反復投与試験 16
2.7.2.2.2.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響：特別な患者集団における検討 22
2.7.2.2.2.4 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響：薬物相互作用試験 26
2.7.2.2.2.5 薬力学及びその他の安全性評価試験 44
2.7.2.2.2.6 母集団解析による薬物動態，薬物動態／薬力学の検討 52
2.7.2.2.2.7 生理学的薬物速度論モデル解析 64
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 66
2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態の特徴 66
2.7.2.3.1.1 吸収 66
2.7.2.3.1.2 分布 66
2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄 67
2.7.2.3.2 単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータ 69
2.7.2.3.3 薬物動態の用量比例性 69
2.7.2.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 70
2.7.2.3.4.1 年齢，性別，民族及び BMI 70
2.7.2.3.4.2 肝機能障害患者における薬物動態 75
2.7.2.3.4.3 腎機能障害患者における薬物動態 76
2.7.2.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 77
2.7.2.3.5.1 食事の影響 77
2.7.2.3.5.2 薬物間相互作用 77
2.7.2.3.6 QT 間隔への影響 82
2.7.2.3.7 薬物動態／薬力学関係（有効性及び安全性） 83
2.7.2.3.8 臨床用量の選択及び設定根拠 84
2.7.2.4 特別な試験 85
2.7.2.5 付録 86

臨床薬理試験の略号一覧表

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）
AAT	auditory awakening threshold	聴覚覚醒閾値
AHI	apnea-hypopnoea index	無呼吸・低呼吸指数
ALB	albumin	アルブミン
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-x)}$	AUC from zero time to fixed time point x	投与時から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（例：$AUC_{(0-24h)}$）
$AUC_{(0-t)}$	AUC 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）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	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
$AUC_{(0-\tau)}$	AUC over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸移送ポンプ
C_{av}	average concentration	平均血漿中濃度
$C_{ss,av}$	average steady state concentration	定常状態における平均血漿中濃度
CL/F	apparent total clearance following extravascular (oral) administration	みかけのクリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DSST	Digit Symbol Substitution Test	数字符号置換検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E_{max}	maximum effect	最大効果
FSS	Fatigue Severity Scale	疲労重症度スケール
f_u	fraction unbound	非結合型分率
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ISI	Insomnia Severity Index	不眠症重症度質問票
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
LPS	latency to persistent sleep	客観評価による睡眠潜時
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MELD	Model for End-Stage Liver Disease Score	–
M-MSLT	modified-multiple sleep latency test	改訂反復睡眠潜時検査
MR	metabolite ratio	代謝物比

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）
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
ND	not determined	算出せず
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
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
PAB	performance assessment battery	–
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PSG	polysomnography	終夜睡眠ポリグラフ検査／ 終夜睡眠ポリグラフ
PVT	psychomotor vigilance test	精神運動覚醒検査
QT	QT interval	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_{ac}	accumulation ratio	累積係数
R_B	blood to plasma concentration ratios	血液／血漿中濃度比
RRT	reciprocal reaction time	–
RSL	return to sleep latency	再睡眠時における睡眠潜時
rCYP	recombinant human cytochrome P450	遺伝子組み換えヒトチトクローム P450
SD	Sprague Dawley	－（ラット系統名）
SDLP	standard deviation of lateral position	–
SE	sleep efficiency	客観評価による睡眠効率
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 wakefulness after sleep onset	主観評価による中途覚醒時間
TDI	time dependent inhibition	時間依存的阻害作用
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
$t_{½,eff}$	effective half-life	$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血漿中濃度到達時間
TST	total sleep time	総睡眠時間
VPC	visual predictive check	–
Vz/F	apparent volume of distribution at terminal phase	最終消失相のみかけの分布容積
WASO	wakefulness after sleep onset	客観評価による中途覚醒時間
WASO2H	minutes of wake in the 2nd half of PSG recording	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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

レンボレキサント（以下，本薬）は，不眠症及びアルツハイマー型認知症患者における概日リズム睡眠-覚醒障害群の治療薬として開発している経口投与のオレキシン受容体の 2 種のサブタイプ（OX1R，OX2R）に対する競合的拮抗剤である。

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。代謝物のうちヒトにおいて比較的高い暴露量を示しているものは，M4，M9 及び M10 であるが，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ている。M10 の薬物動態は，レンボレキサントの薬物動態と同様に要約した。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に実施された試験を基に実施した。臨床試験で使用したレンボレキサントの最高投与量は，単回投与時で 200 mg，反復投与時で 75 mg であった。不眠症の治療として使用される本薬の最高臨床用量は 10 mg である。

主要な臨床薬理評価結果を以下に述べる。本薬は，単回投与時で 200 mg，1 日 1 回反復投与時で 75 mg までの安全性及び忍容性が確認された。レンボレキサントは速やかに吸収され，投与後 1～3 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。本薬を単回投与した際，レンボレキサントの C_{max} の幾何平均値は，1 mg から用量依存的に上昇したが，10 mg 以上では用量比をわずかに下回る上昇を示した。投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}24h)}$）の幾何平均値は全ての用量を通して用量比例的に増加した。本薬を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の臨床用量（5 mg 及び 10 mg）におけるレンボレキサントの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は用量比例的に増加した。$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期は，5 mg 及び 10 mg 投与時でそれぞれ 17 時間及び 19 時間であった。また，日本人と白人健康成人の薬物動態は類似しており，本薬の薬物動態に民族差は認められなかった。絶食下と比較して，高脂肪・高カロリー食とともに本薬を投与した際のレンボレキサントの C_{max} は約 23%低下し，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 1 時間から 3 時間に遅延した。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。レンボレキサントは，主にチトクローム P450（CYP）3A により代謝される。本薬と経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1.5 mg 及びエチニルエストラジオール 30 μg の合剤）の併用は，エチニルエストラジオールの C_{max} には影響を与えなかった。$AUC_{(0\text{-}t)}$はわずかな増加（13%）を示したが，臨床的に意義のあるものではなかった。ノルエチンドロン及び本薬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。本薬は，CYP2B6 の基質である S-ブプロピオンの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（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）を 45.5%減少させたことから，CYP2B6 を介した代謝に関して弱い誘導作用を持つと考えられたが，CYP2B6 の基質との併用は可能と考えられた。本薬は CYP3A の基質であるミダゾラムの暴露量に影響を与えず，臨床用量において CYP3A の誘導も阻害もしなかったことから，本薬と CYP3A の基質との併用は可能と考えられた。本薬と強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）又は中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾ