ール）を併用したとき，レンボレキサントの AUC はともに約 4 倍増加し，C_{max} は約 1.6 倍上昇したため，本薬と中程度又は強い CYP3A 阻害剤と併用する際には本薬の用量は 2.5 mg が推奨される。生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いた検討の結果，本薬と弱い CYP3A 阻害剤（例：フルオキセチン）を併用した際，弱い阻害作用が認められた。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。この結果は，PBPK モデルを用いて予測した結果と類似しており，PBPK モデルによる予測の妥当性が示唆された。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 阻害剤と併用する際には本薬の用量調節は不要と考えられた。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%減少したため，CYP3A の誘導剤との併用に際しては併用注意とする。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における本薬の睡眠潜時に対する効果は，胃食道逆流症を有しない患者と同様であったことから，本薬の吸収速度を低下させる胃酸分泌抑制薬の影響は臨床的に意義のあるものではないと考えられ，本薬は胃酸分泌抑制薬と併用可能と考えられた（添付資料 5.3.5.3.1）。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。なお，重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施していないため，重度肝機能障害患者には投与禁忌とする。重度腎機能障害患者において，レンボレキサントの AUC は 50%上昇したものの，C_{max} の変化は小さかった。そのため，腎機能障害患者においては，本薬の用量調節は不要と考えられた。本薬が QT に及ぼす影響を検討した結果，臨床最高用量である 10 mg の 7.5 倍まで，10 ms を越える QT 延長はみられなかった。本薬は，2.5，5 及び 10 mg 単回又は反復投与後の運転技能に影響を及ぼさなかった。本薬とアルコールの併用は，姿勢安定性に有意に影響を及ぼしたが，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。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 $AUC_{(0\text{-}72h)}$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。軽度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者において，本薬は無呼吸・低呼吸指数（AHI）又は総睡眠時間（TST）中の末梢血中酸素飽和度（SpO_2）に悪影響を及ぼさなかった。本薬の薬物乱用傾向性について検討した結果，Drug Liking VAS の最大効果（E_{max}）は，本薬の全ての用量において，プラセボに比べて有意に増加した。一方，本薬 10 mg，20 mg 及び 30 mg とゾルピデム及びスボレキサントのいずれの比較においても有意差が認められず，本薬投与による薬剤嗜好度は陽性対照と同程度であることが確認された。母集団薬物動態解析の結果から，健康成人及び不眠症患者におけるレンボレキサントの薬物動態は 1 次及び 0 次速度の吸収並びに線形の消失を示す 3-コンパートメントモデルにより記述された。高齢者（65 歳以上）において，レンボレキサントのみかけの

クリアランス（CL/F）は 26%低い値を示し，体格指数（BMI）の上昇及びアルカリホスファターゼ（ALP）の上昇に伴いわずかに低下した。しかし，これらの影響は CL/F の個体間変動の範囲内であり，臨床的な意義はないと考えられた。外国 304 試験の結果，レンボレキサントの暴露量と時間のパラメータは終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）のエンドポイント（客観評価による睡眠潜時［LPS］，客観評価による中途覚醒時間［WASO］，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］，客観評価による睡眠効率［SE］及び総睡眠時間［TST］）に対して，暴露-反応関係の統計学的に有意な臨床的に意義のある説明変数であった。年齢，性別及び体重は，WASO 及び WASO2H を除いた PSG 又は睡眠日誌のエンドポイントに対して臨床的に意義のない共変量のレベルとして，わずかに（20%以下）影響を及ぼした。国際共同 303 試験と外国 304 試験の統合解析の結果，レンボレキサントの暴露量と時間のパラメータは睡眠日誌のエンドポイント（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］，主観評価による総睡眠時間［sTST］）に対して，暴露-反応関係の統計学的に有意な臨床的に意義のある説明変数であった。なお，年齢等の共変量の影響は，臨床的に意義はなかった。5 mg 及び 10 mg 群の暴露-反応関係は重なっていたものの，レンボレキサントの暴露量の増加に伴い，一貫して有効性の改善がみられた。臨床第 3 相試験の探索的なエンドポイントの暴露-反応解析に基づくと，レンボレキサントの暴露量は，身体のふらつきに対して統計学的に有意な又は臨床的に意義のある説明変数とはならなかった。レンボレキサントの暴露-反応関係での統計学的に有意な傾きは認知機能スコアでみられたが，臨床用量におけるレンボレキサントの暴露量では，認知機能スコアは臨床的に意義のある閾値を超えないと予測された。国際共同 303 試験，外国 304 試験及び国際共同 202 試験の統合解析の結果，レンボレキサントの定常状態における平均血漿中濃度は，不眠症患者において最も頻回にみられる治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）である上咽頭炎，傾眠，インフルエンザ，尿路感染症又は上気道感染症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定常状態における平均血漿中濃度は頭痛の有意な説明変数であったが，頭痛の発現率は暴露量の増加に伴い減少し，臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた本薬のヒトの薬物動態に関する各 in vitro 試験成績を概要文 2.6.4 項に示し，本項ではこれら試験の結果の概要を記した。また，個々の試験の概要表について，2.6.5 項に示した。

血漿タンパク結合率及び血球移行性は，in vitro で評価した。代謝については，肝細胞，遺伝子組換えヒトチトクローム P450（rCYP）又は肝ミクロソームを用いた in vitro 試験系により評価した。CYP 誘導及び阻害作用は，それぞれヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用は，トランスポーター発現細胞又は膜小胞を用いて評価した。

ヒトにおけるレンボレキサントの血漿中タンパク結合率は，87.4%～88.7%（検討濃度：100～1000 ng/mL）であり，検討した動物種（CD-1 マウス，Sprague Dawley［SD］ラット，カニクイザル及びヒト）間で同程度であった。代謝物 M4，M9 及び M10 の血漿タンパク結合率（検討濃度：100～1000 ng/mL）は，検討したいずれの動物種においても濃度依存的な変動は認められず，

ヒトで最も高い結合率を示した。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（HSA），低密度リポタンパク質（LDL）及び高密度リポタンパク質（HDL）に結合した。ヒトにおけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の血液／血漿中濃度比（R_B）を測定した（検討濃度：100～1000 ng/mL）ところ，レンボレキサントの R_B 値は 0.610～0.656，M4 の R_B 値は 0.650～0.705，M9 の R_B 値は 0.738～0.766，M10 の R_B 値は 0.562～0.616 であった。ヒトにおけるレンボレキサント，M4，M9 及び M10 の R_B 値には，濃度依存的な変動は認められなかった。（2.6.4.4.3 及び 2.6.4.4.4 項参照）

レンボレキサントと肝ミクロソーム（CD-1 マウス，SD ラット，カニクイザル及びヒト）のインキュベーション結果から，レンボレキサントの主な代謝経路は酸化代謝であることが示唆された。肝ミクロソーム試料から 10 種類の代謝物が検出され，ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。代謝物の構造を代謝物標品と比較して同定したところ，M1，M3，M5，M7，M8 及び M9 は水酸化体，M2，M4 及び M10 は *N*-オキシド体，M6 は酸化体であった。10 種類の代謝物は全て rCYP3A4 及び rCYP3A5 によって，レンボレキサントから生成された。（2.6.4.5.1 項参照）

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 rCYP 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。（2.6.4.5.4 項参照）

ヒト CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A）に対するレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の阻害作用について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。レンボレキサントは CYP2A6 に対して可逆的な阻害を示し，50%阻害濃度（IC_{50}）は 7.8 μmol/L であった。CYP2C19 に対する阻害作用が次いで強く，IC_{50} は 24.6 μmol/L であった。その他の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP3A）に対するレンボレキサントの可逆的阻害作用の IC_{50} 値は 30 μmol/L 以上と推定された。M4，M9 及び M10 は CYP を可逆的に阻害しないか，あるいは阻害してもその作用は弱く，いずれの分子種に対しても IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）は，3 μmol/L 以上の濃度で CYP2E1 の活性化及び CYP3A に対する時間依存的な阻害作用（TDI）を示した。（2.6.4.5.5 項参照）

レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用について，3 名のドナーから得たヒト凍結肝細胞のメッセンジャーRNA（mRNA）発現量を測定して評価した。レンボレキサント（0.3～80 μmol/L）及び代謝物（M4，M9 及び M10）（1～10 μmol/L）は CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA を濃度依存的に誘導した。また，レンボレキサントは 3 μmol/L 以上（最高評価濃度 80 μmol/L）で CYP1A2 の mRNA をわずかに誘導した。一方，代謝物（M4，M9 及び M10）は CYP1A2 の mRNA に対してほとんど誘導作用を示さなかった。（2.6.4.5.5 項参照）

In vitro にてレンボレキサント及び代謝物の各種トランスポーターに対する基質性並びに阻害能を検討した。レンボレキサントは P 糖タンパク（P-gp）に対して弱い基質性を示し，M4，M9，

M10，M13，M14 及び M15 は P-gp の基質であった。レンボレキサント，M4，M9，M10，M13，M14 及び M15 は乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質ではなかった。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 は有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった。レンボレキサントは有機アニオントランスポーター（OAT）1 に対して阻害を示さなかったが，P-gp，BCRP，胆汁酸移送ポンプ（BSEP），多剤・毒性化合物排出（MATE）1，MATE2-K，OATP1B1，OATP1B3，OAT3，有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2 に対して弱い阻害作用を示し，IC_{50} は 7.4 から 32.2 μmol/L であった。OCT2 以外では，レンボレキサントは代謝物（M4，M9 及び M10）より強い阻害作用を示した。（2.6.4.8 項参照）

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 17 試験の一覧を付録 2.7.2.5.1 に示す。In vitro 試験では，タンパク結合，血球移行性，代謝物の構造決定，代謝酵素の同定，代謝酵素の阻害及び誘導，トランスポーターによる輸送及び阻害の各試験を実施した。

厚生労働省の薬物相互作用ガイドライン「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（2018 年）」に基づいて，代謝酵素の阻害剤及び誘導剤，トランスポーターの阻害剤として，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）が薬物相互作用を引き起こす可能性について評価を行った。薬物相互作用リスク評価結果を 2.6.4.7 項に示した。

2.7.2.1.2 ヒトでの検討

2.7.2.1.2.1 臨床薬理試験の概要

本薬の臨床試験は，臨床薬理評価を目的とした臨床第 1 相試験 16 試験，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。本薬は概ね良好な忍容性を示した。安全性の詳細は 2.7.4 項に示した。臨床第 1 相試験として実施した臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-1 に，臨床薬理試験の要約を付録 2.7.2.5.2 に示した。

臨床第 1 相試験として以下の試験を実施した。本薬 1～200 mg を健康成人に単回投与した試験（E2006-A001-001 試験［外国 001 試験］パート A，E2006-A001-005 試験［外国 005 試験］，E2006-A001-007 試験［外国 007 試験］，E2006-A001-008 試験［外国 008 試験］及び E2006-A001-102 試験［外国 102 試験］）及び不眠症患者に単回投与した試験（001 試験パート B 及び E2006-A001-107 試験［外国 107 試験］）。本薬 2.5～75 mg を健康成人及び高齢者に反復投与した試験（E2006-A001-002 試験［外国 002 試験］）。本薬 2.5～25 mg を日本人及び白人健康成人に反復投与した試験（E2006-A001-003 試験［外国 003 試験］）。軽度の閉塞性睡眠時無呼吸症をもつ成人及び高齢者に本薬 10 及び 25 mg を投与した試験（E2006-A001-102 試験［外国 102 試験］）。軽度及び中等度肝機能障害患者に本薬 10 mg を投与した試験（E2006-A001-104 試験［外国 104 試験］）。重度腎機能障害患者に本薬 10 mg を投与した試験（E2006-A001-105 試験［外国 105 試験］）。健康成人を対象とした薬物相互作用試験（E2006-A001-004 試験［外国 004 試験］，E2006-A001-009 試験［009 試験］及び E2006-A001-012 試験［外国 012 試験］）。健康成人薬物乱用経験者に本薬 10，20 及び 30 mg を投与した薬物乱用傾向試験（E2006-A001-103 試験［外国 103 試験］）。本薬 2.5，5 及び 10 mg を健康成人及び高齢者に投与した際の特別な安全性を評価した試験（E2006-E044-106 試験［外国 106 試験］及び E2006-A001-108 試験［外国 108 試験］，外国 108 試験は 5 及び 10 mg 投与）。

また，ICH E14 ガイドラインに従い，血漿中濃度–QT 関係を検討することで，QT 間隔延長に

対する本薬の影響を評価する Thorough QT 試験の代替とした。血漿中濃度–QT 関係の検討には，外国 002 試験及び外国 003 試験のデータを用いた。

表 2.7.2-1 臨床薬理試験一覧

地域／試験番号	本薬投与量	対象被験者／試験の種類
健康成人における単回投与試験		
外国／001（パート A）	1，2.5，5，10，25，50，100，200 mg 単回	健康成人／単回投与試験
外国／005	2.5，10，25 mg 単回	健康成人／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／007	[^{14}C]レンボレキサント 10 mg 単回	健康成人男性／マスバランス試験
外国／008	10 mg 単回	健康成人／食事の影響試験
健康成人における反復投与試験		
外国／002	2.5，5，10，25，50，75 mg 反復（健康成人） 25 mg 反復（健康高齢者）	健康成人及び健康高齢者／反復投与試験
外国／003	2.5，10，25 mg 反復（日本人健康成人） 10 mg 反復（白人健康成人）	日本人健康成人及び白人健康成人／反復投与試験
薬物動態に及ぼす内因性要因の検討：特別な患者集団における検討		
外国／104	10 mg 単回	肝機能障害患者及び正常肝機能被験者／肝機能障害患者における薬物動態試験
外国／105	10 mg 単回	腎機能障害患者及び正常腎機能被験者／腎機能障害患者における薬物動態試験
薬物動態に及ぼす外因性要因の検討：薬物相互作用試験		
外国／004	10 mg 単回（イトラコナゾール及びリファンピンとの薬物相互作用） 10 mg 反復（ミダゾラム及びブプロピオンとの薬物相互作用）	健康成人／イトラコナゾール，リファンピン，ミダゾラム，ブプロピオンとの薬物相互作用
外国／012	10 mg 単回（ファモチジン及びフルコナゾールとの薬物相互作用） 10 mg 反復（経口避妊薬との薬物相互作用）	健康成人女性及び健康成人／ファモチジン，フルコナゾール，経口避妊薬との薬物相互作用
外国／009	10 mg 単回	健康成人／アルコールとの相互作用
薬力学評価試験		
外国／103	10，20，30 mg 単回	健康成人／薬物乱用傾向評価試験
外国／106	2.5，5，10 mg 反復	健康成人／自動車運転試験
外国／108	5，10 mg 単回	健康成人（55 歳以上）／姿勢安定性，聴覚覚醒，認知機能評価試験
外国／102	10，25 mg 単回（健康成人及び健康高齢者） 10 mg 反復（OSA 患者）	健康成人，健康高齢者及び OSA 患者／呼吸機能安全性評価試験
外国／001（パート B）	2.5，10，25 mg 単回	原発性不眠症患者／単回投与試験
外国／107	5，10 mg 単回	不眠症患者／反復睡眠潜時評価試験
外国／201	1，2.5，5，10，15，25 mg 反復	不眠症患者／PSG による用量反応試験

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

複数試験のデータを用いた母集団解析により，レンボレキサントの薬物動態及び薬物動態／薬力学について検討を行った。母集団解析一覧を表 2.7.2-2 に示す。

臨床第 1 相試験 3 試験（外国 001 試験，外国 002 試験，外国 005 試験）及び臨床第 2 相試験 1 試験（外国 201 試験）を統合した母集団薬物動態解析を行った。また，臨床第 2 相試験 1 試験（外国 201 試験）の有効性及び安全性の薬物動態／薬力学解析を行った（CPMS-E2006-001R，添付資料 5.3.3.5.2）。外国 201 試験の概要については 2.7.2.2.2.5.7 項に記載した。

外国 106 試験の薬物濃度及び安全性の薬物動態／薬力学解析を行った（CPMS-E2006-003R，添付資料 5.3.3.5.3）。外国 106 試験の概要については 2.7.2.2.2.5.2 項に記載した。

臨床第 1 相試験 9 試験（外国 001 試験，外国 002 試験，外国 003 試験，外国 004 試験，外国 005 試験，外国 008 試験，外国 106 試験，外国 107 試験，外国 108 試験）及び臨床第 2 相試験 1 試験（外国 201 試験）を統合した母集団薬物動態解析を実施した。また，外国 108 試験の安全性の薬物動態／薬力学解析を行った（CPMS-E2006-005R，添付資料 5.3.3.5.4）。外国 108 試験の概要については 2.7.2.2.2.5.3 項に記載した。

臨床第 1 相試験 9 試験（外国 001 試験，外国 002 試験，外国 003 試験，外国 004 試験，外国 005 試験，外国 008 試験，外国 106 試験，外国 107 試験，外国 108 試験），臨床第 2 相試験 1 試験（外国 201 試験）及び臨床第 3 相試験 2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）を統合した母集団薬物動態解析を実施した。また，臨床第 3 相試験 2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）を統合した有効性の薬物動態／薬力学解析並びに臨床第 2 相試験 1 試験（国際共同 202 試験）及び臨床第 3 相試験 2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）を統合した安全性の薬物動態／薬力学解析を行った（CPMS-E2006-004R，添付資料 5.3.3.5.5）。概要については 2.7.2.2.2.6.1 項に示した。

表 2.7.2-2 母集団解析一覧

添付資料番号	解析の概要	統合対象試験	備考
5.3.3.5.2	健康成人及び不眠症患者を対象とする臨床第 1，2 相試験の統合解析	外国 001 試験，外国 002 試験，外国 005 試験，外国 201 試験	
5.3.3.5.3	健康成人を対象とする臨床薬理試験の薬物動態／薬力学解析	外国 106 試験	日本人データを含む
5.3.3.5.4	健康成人及び不眠症患者を対象とする臨床第 1，2 相試験の統合解析	外国 001 試験，外国 002 試験，外国 003 試験，外国 004 試験，外国 005 試験，外国 008 試験，外国 106 試験，外国 107 試験，外国 108 試験，外国 201 試験	日本人データを含む
5.3.3.5.5	健康成人及び不眠症患者を対象とする臨床第 1，2，3 相試験の統合解析	外国 001 試験，外国 002 試験，外国 003 試験，外国 004 試験，外国 005 試験，外国 008 試験，外国 106 試験，外国 107 試験，外国 108 試験，外国 201 試験，国際共同 202 試験，国際共同 303 試験，外国 304 試験	日本人データを含む

2.7.2.1.2.2.1 生理学的薬物速度論解析

臨床第 1 相試験（外国 001 試験，外国 002 試験，外国 004 試験，外国 007 試験，外国 008 試験及び外国 012 試験）のデータを用いて，PBPK モデルを構築し，本薬と弱い CYP3A 阻害剤（フルオキセチン）及び中程度の CYP3A 阻害剤（エリスロマイシン，ベラパミル及びフルボキサミン）との薬物相互作用のリスク評価，及び本薬の薬物動態に及ぼす胃内 pH 変化の影響を評価した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験

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 試験成績の概要を 2.7.2.1.1 項に記した。In vitro 17 試験の一覧を付録 2.7.2.5.1 に示した。検討された in vitro 試験は，タンパク結合 3 試験，血球移行性 1 試験，代謝物プロファイリング及び代謝酵素の同定 7 試験，代謝酵素の阻害と誘導 3 試験，トランスポーターによる輸送及び阻害 3 試験であった。また，個々の試験の概要表を，2.6.5 項に示した。

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1 健康成人における単回投与試験

2.7.2.2.2.1.1 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 パート A）

健康成人 64 例を対象として本薬 1，2.5，5，10，25，50，100 及び 200 mg を絶食下単回投与した際の薬物動態について，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多段階単回投与試験により検討した。各群において本薬を 6 例，プラセボを 2 例の被験者に投与した。原発性不眠症患者を対象とした結果（パート B）に関しては，2.7.2.2.2.5.5 項に示した。

健康成人に本薬 1～200 mg を絶食下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 2.7.2-1 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 2.7.2-3 に示した。

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。本薬 1，2.5，5 及び 10 mg 投与後の t_{max} の中央値は 1～1.55 時間であり，25 mg 以上の投与量においては投与後 2～3 時間であった。レンボレキサントの C_{max} の幾何平均値は，用量の増加に伴い上昇したが，10 mg 以上の用量に関しては，用量比よりもやや低い割合で上昇した。$AUC_{(0\text{-}24h)}$の平均値は，検討した用量範囲で概ね用量比例性を示した。全ての投与群で，不眠症の治療に関連する薬理作用を反映すると考えられる投与後 9 時間までの暴露量は，平均して投与後 24 時間までの暴露量の約 75%であり，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の約 45%であった。また，本剤 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。

血漿中レンボレキサント濃度と薬力学評価項目（数字符号置換検査［DSST］，精神運動覚醒検査［PVT］及びカロリンスカ眠気尺度［KSS］）の関係を検討した結果，5 mg までは相関がほとんどみられなかったが，10 mg 以上においては血漿中レンボレキサント濃度と DSST，PVT 及び KSS に相関がみられた。

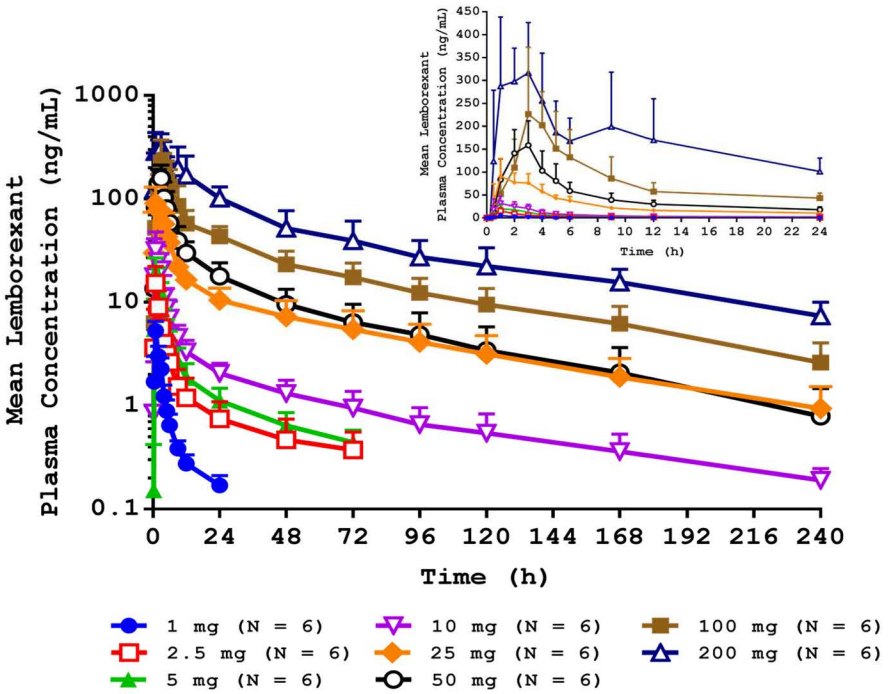


図 2.7.2-1 健康成人に本薬 1～200 mg を単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 001 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.1.1.1 を引用）

表 2.7.2-3 健康成人に本薬 1～200 mg 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 001 試験）

薬物動態パラメータ	1 mg N = 6	2.5 mg N = 6	5 mg N = 6	10 mg N = 6	25 mg N = 6	50 mg N = 6	100 mg N = 6	200 mg N = 6
C_{max} (ng/mL)	5.15 (27.1)	14.9 (43.0)	22.3 (19.1)	32.0 (57.3)	107 (20.3)	161 (32.9)	242 (47.0)	429 (12.2)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	17.0 (17.5)	53.8 (36.4)	93.2 (18.9)	150 (38.9)	648 (15.4)	1060 (33.0)	1850 (33.8)	3970 (24.8)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	18.4 (29.9)	74.4 (45.9)	126 (18.7)	274 (30.4)	1390 (31.3)	1960 (38.5)	4300 (35.1)	9290 (39.5)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	19.5 (19.8)[a]	72.3 (54.3)[b]	146 (20.9)[a]	299 (31.7)	1470 (33.7)	2020 (40.3)	4520 (36.8)	9910 (39.5)
t_{max} (h)	1.00 (1.00-1.08)	1.01 (1.00-3.00)	1.55 (0.92-3.00)	1.00 (0.57-2.00)	2.01 (1.00-3.00)	2.53 (1.00-3.08)	3.00 (3.00-5.00)	3.00 (1.00-9.00)
$t_{½}$ (h)	18.1 (85.7)	29.5 (45.8)	32.9 (17.7)	55.4 (25.6)	64.6 (10.8)	50.5 (27.8)	60.4 (14.9)	57.7 (40.1)

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=5

b: n=4

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.1.2.1 を引用）

2.7.2.2.2.1.2 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）

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をオープン，2 期クロスオーバー法により検討した。結果は，2.7.1.2.2.1 項に示した。

2.7.2.2.2.1.3 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）

健康成人 8 例を対象として[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を単回投与した際の尿中及び糞中の放射能の回収率を評価し，レンボレキサントの薬物動態（代謝，排泄）について，オープン，単回投与試験により検討した。

^{14}C 放射能の回収率

尿中，糞中及びトイレットペーパー中の放射能の平均累積回収率推移を図 2.7.2-2 に示した。尿中，糞中及びトイレットペーパー中の放射能の平均総回収率は 86.5%であった。放射能の糞中の平均回収率は 57.4%であり，尿中の平均回収率は 29.1%であった。トイレットペーパーからの回収率は 0.25%未満であった。

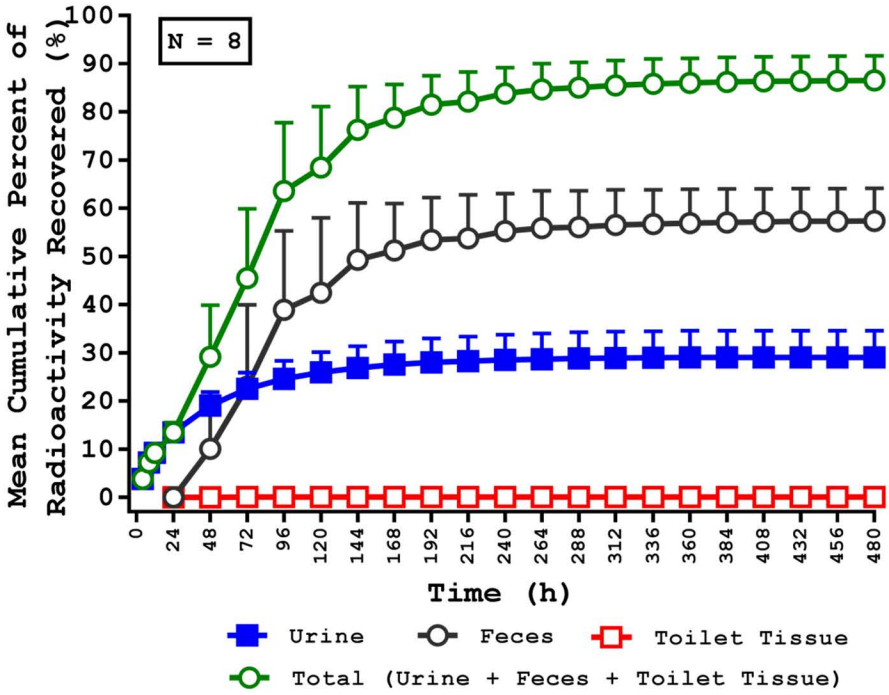


図 2.7.2-2 健康成人男性に[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を単回投与したときの尿中，糞中及びトイレットペーパー中の放射能の平均累積回収率推移（薬物動態解析対象集団）（外国 007 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料5.3.3.1.4のListing 16.2.6.4，Table 14.2.1.8.2，Table 14.2.1.9.2，Table 14.2.1.10.2及びTable 14.2.1.11を引用）

血漿中の総放射能及びレンボレキサント並びに代謝物の薬物動態パラメータ

[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を投与した際の血漿中の総放射能及びレンボレキサント並びに代謝物の濃度推移を図 2.7.2-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示した。本薬は投与後速やかに吸収され，レンボレキサントの t_{max} は投与後 1 時間，代謝物の t_{max} は投与後 2～4 時間であった。[^{14}C]レンボレキサント 10 mg 単回投与後の総放射能の最終消失半減期は，レンボレキサントの最終消失半減期とほぼ同様であった。レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）は血漿中放射能の約 48.9%を占め，一方，未変化体は血漿中放射能の約 24.2%を占めた。血液中の放射能の大部分は血漿に分布し，放射能の血液／血漿中濃度比の平均値は，時間に依存せず，約 0.65 であった。

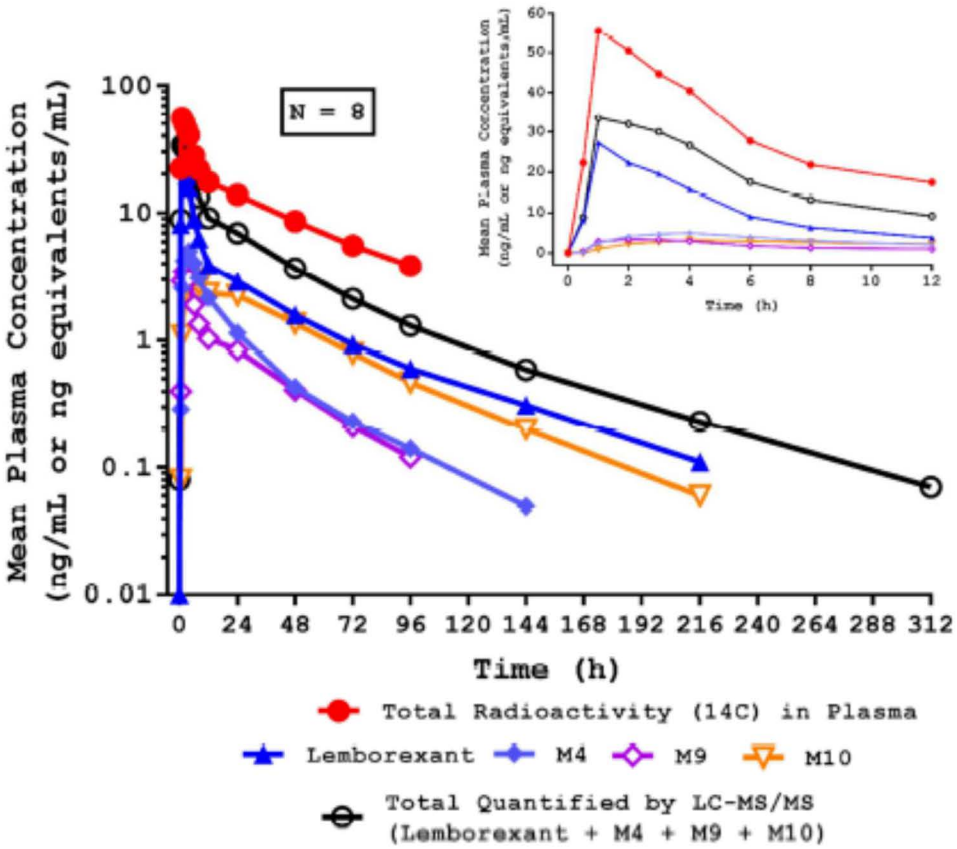


図 2.7.2-3 健康成人男性に[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を単回投与したときの血漿中の総放射能及びレンボレキサント並びに代謝物の平均濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 007 試験）

図中のポイントは平均値を示す。

Total Radioactivity (^{14}C) in Plasma:　血漿中の総放射能を示す。

Total Quantified by LC-MS/MS:　E2006 の濃度と，各代謝物の濃度を分子量補正（E2006 の MW/代謝物の MW）したものの合計濃度を示す。

（添付資料 5.3.3.1.4 の Table 14.2.2.5，Table 14.2.1.2.2，Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.2，Table 14.2.2.3 及び Table 14.2.2.4 を引用）

表 2.7.2-4 健康成人男性に[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を単回投与したときの血漿中の総放射能及びレンボレキサント並びに代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 007 試験）

パラメータ	総放射能 N=8	レンボレキサント N=8	代謝物		
			M4 N=8	M9 N=8	M10 N=8
C_{max} (ng/mL)	61.0 (16.7)	29.0 (19.9)	5.04 (25.0)	3.84 (13.5)	3.21 (27.2)
t_{max} (h)	1.00 (1.00 – 3.00)	1.00 (1.00 – 3.00)	3.50 (2.00 – 4.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	4.00 (3.00 – 8.00)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	542 (17.8)	169 (24.3)	57.8 (23.0)	34.1 (16.8)	55.7 (25.3)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	1130 (32.2)	301 (27.6)	89.9 (29.3)	61.0 (23.0)	154 (35.3)
$t_{½}$ (h)	41.5 (33.4)	42.9 (35.5)	28.8 (37.4)	27.1 (22.9)	35.2 (26.0)
CL/F (L/h)	7.31 (31.3)	31.8 (27.4)	–	–	–
V_z/F (L)	437 (12.8)	1970 (40.7)	–	–	–

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。
総放射能の C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng eq/mL 及び ng eq•h/mL を示す。
（添付資料 5.3.3.1.4 の Table 7 及び Table 8 を引用）

代謝物プロファイリング

レンボレキサントは尿中では検出されず，糞中では投与量の 13.0%を占める主要放射性成分として検出された。ラットにおいて，溶液として投与された[^{14}C]レンボレキサントはほぼ完全に吸収されるとともに，尿及び胆汁中への未変化体の排泄は認められておらず，主要な消失経路は，代謝であることが示されている（2.6.4.5.1.2 及び 2.6.4.6.2 項）。また，レンボレキサントは pH 依存的な溶解度を示し，pH 2.0 から 7.0 における水溶液において低い溶解度（<0.1 mg/mL）を示す（2.3.S.1.3 項）。このことから，投与された[^{14}C]レンボレキサントは，溶解後は高い膜透過性のために速やかに吸収される一方で，低い溶解度のために消化管内で完全に溶解できない可能性がある。このため，ヒト糞中に検出されたレンボレキサントは，消化管内で一部溶解しきれなかった未吸収の[^{14}C]レンボレキサントに由来するものと考えられた。したがって，ヒトにおいて未変化体の排泄の寄与は小さく，主な消失経路は代謝であると考えられた。尿及び糞試料の代謝物分析結果から，ヒトにおけるレンボレキサントの主要代謝経路は，ジメチルピリミジン部位の酸化代謝であり，その後さらなる酸化代謝，グルクロン酸抱合あるいはその両方を受けることが示唆された。

尿及び糞中では，M12 及び M18（M3 のグルクロン酸抱合体）が主な代謝物として認められた。血漿中では，未変化体が最も多く，薬物関連総暴露量の 26.5%を占めた。血漿中の代謝物では，M10，M9，M4 及び M18（M3 のグルクロン酸抱合体）が主な代謝物として検出され，それぞれ薬物関連総暴露量の 12.5%，6.6%，6.3%及び 6.0%であった。したがって，M10 のみが薬物関連総暴露量の 10%を超える代謝物であった（2.6.4.5.1.2 項）。ラット及びサルの代謝試験で認められた脱フッ素代謝を受けた代謝物はヒトでは認められなかった。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 2.7.2.3.1.3 項に示した。

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

健康成人 24 例を対象として本薬 10 mg を空腹時又は食後に単回投与した際の本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響をオープン，無作為化，クロスオーバー法により検討した。結果は，2.7.1.2.3.1 項に示した。

2.7.2.2.2 健康成人における反復投与試験

2.7.2.2.2.1 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）

健康成人

健康成人 48 例を対象として本薬 2.5，5，10，25，50 及び 75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の薬物動態について，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多段階反復投与試験により検討した。各群において本薬を 6 例，プラセボを 2 例の被験者に投与した。

健康成人にレンボレキサント 2.5～75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.2-4 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 2.7.2-5 に示した。

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。本薬 2.5～75 mg 単回投与後のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の幾何平均値は，やや用量比より低い割合で上昇し，t_{max} の中央値は 1～3 時間であった。本薬 2.5～75 mg 反復投与後のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の幾何平均値は用量に比例して増加した。

$AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積は，2.5～25 mg において 1.7～2.0 倍，50 及び 75 mg ではそれぞれ 2.5 及び 3.0 倍であった。累積に関しては，最終消失半減期からの予測よりも低く，$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期は，5 mg 及び 10 mg でそれぞれ，17 時間及び 19 時間であった。トラフ血漿中濃度に基づくと，全ての用量において Day 7～Day 10 までに定常状態に達していた。

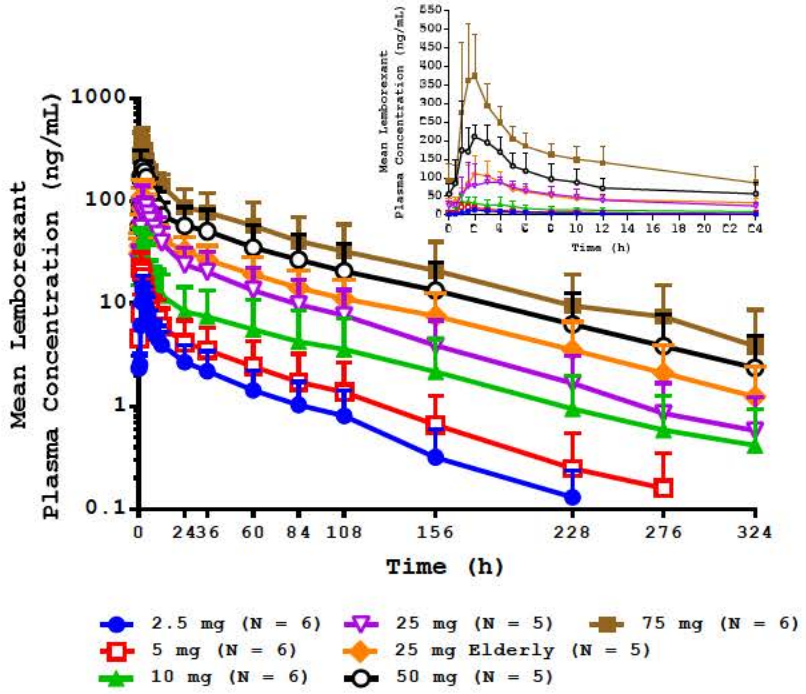


図 2.7.2-4 健康成人に本薬 2.5～75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 002 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.1.1 を引用）

表 2.7.2-5 健康成人に本薬を 1 日 1 回 14 日間反復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 002 試験）

Day		2.5 mg	5 mg	10 mg	25 mg	25 mg (高齢者)	50 mg	75 mg
	N	6	6	6	6	5	5	6
1	C_{max} (ng/mL)	9.45 (39.7)	18.1 (42.0)	28.0 (48.3)	89.4 (26.9)	72.1 (49.0)	187 (39.2)	203 (51.2)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	57.5 (27.3)	104 (34.3)	182 (25.2)	540 (19.2)	538 (49.4)	899 (31.3)	1230 (23.5)
	t_{max} (h)	2.02 (1.50 – 4.00)	1.25 (1.00 – 3.00)	3.25 (1.00 – 12.00)	1.50 (1.00 – 5.00)	3.00 (2.00 – 5.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	3.00 (1.00 – 5.00)
14	C_{max} (ng/mL)	14.8 (30.6)	22.0 (49.1)	44.8 (35.7)	102 (32.0)[a]	120 (41.8)	218 (16.5)	401 (35.3)[a]
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	116 (30.6)	169 (49.5)	321 (52.7)	1050 (36.0)[a]	1170 (31.0)	2220 (28.5)	3710 (23.5)[a]
	t_{max} (h)	2.00 (1.00 – 3.00)	1.00 (1.00 – 3.00)	1.75 (1.00 – 4.00)	3.00 (1.50 – 5.00)[a]	2.00 (1.50 – 4.00)	2.02 (2.00 – 3.00)	2.00 (1.00 – 2.00)[a]
	$t_{½}$ (h)	42.0 (33.3)	42.8 (42.2)	50.8 (46.0)	49.6 (23.2)[a]	60.1 (26.6)	51.7 (46.3)	52.7 (44.1)[a]
	$t_{½,eff}$ (h)	23.8 (30.5)	16.9 (43.2)	19.2 (44.0)	19.6 (84.2)[a]	25.0 (81.4)	31.5 (37.6)	41.1 (51.6)[a]
	$R_{ac}(C_{max})$	1.57 (22.4)	1.22 (28.4)	1.60 (49.4)	1.20 (43.0)[a]	1.67 (54.2)	1.17 (32.1)	2.25 (41.5)[a]
	$R_{ac}(AUC)$	2.01 (20.7)	1.63 (22.9)	1.76 (29.4)	1.88 (35.9)[a]	2.17 (49.1)	2.47 (27.9)	3.05 (41.2)[a]

$t_{½,eff}$ = $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期
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=5

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.1.2 を引用）

高齢者

7 例の健康高齢者が無作為化され，そのうち 5 例の被験者に本薬 25 mg を投与したところ，薬物動態データは概ね健康成人の結果と類似していた。25 mg 投与時における健康高齢者と健康成人の薬物動態を比較すると，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。t_{max} の中央値は，Day 1 は健康高齢者が 3 時間，健康成人が 1.5 時間，Day 14 では健康高齢者が 2 時間，健康成人が 3 時間であった。

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 まであるため，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。14 日間の反復投与後，C_{max} と $AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積は，健康成人に比べて，健康高齢者でやや高かった。一方，定常状態に達するまでの時間は類似していた。

薬力学評価

翌日の眠気について KSS，PVT 及び DSST を用いて評価したところ，2.5 又は 5 mg 群では，臨床的に意義のある影響はみられなかった。また，10 mg 群では，プラセボ群とのわずかな違いが認められた。血漿中レンボレキサント濃度の累積係数は 1.5～2 倍であるのにもかかわらず，Day 5～15 と比べて Day 2～4 で翌日の眠気への影響が強くなる傾向が認められた。25 mg 反復投与時の健康成人と健康高齢者を比較したところ，翌日の眠気の各評価項目に関して，本薬の影

響は健康成人と高齢者で同様であった。

QT 間隔への影響

本薬は，投与量又は投与後の経過時間に依存するような心電図パラメータに対する一貫した影響はなかった。血漿中レンボレキサント濃度と各被験者の心拍数で補正した QT 間隔（QTcI）の関係を検討した結果，切片が 1.34 ms 及び傾きが–0.0090 ms/ng/mL（90%信頼区間：–0.0348～0.0168）の直線関係が認められた。この結果から，本試験で観察された最高血漿中濃度付近（400～500 ng/mL）において QTcI 延長への影響は 10 ms 未満であると予測された。本薬の QT 間隔への影響に関しては，外国 002 試験及び外国 003 試験の統合解析結果で評価しているため，詳細は 2.7.2.3.6 項に示した。

2.7.2.2.2.2.2 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）

日本人健康成人 24 例を対象として本薬 2.5，10 及び 25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際及び白人健康成人 8 例に本薬 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の薬物動態について，反復投与，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験により検討した。各群において本薬を 6 例，プラセボを 2 例の被験者に投与した。

日本人及び白人健康成人に本薬 2.5，10 及び 25 mg（白人健康成人は 10 mg のみ）を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.2-5 に示した。また，Day 1 及び 14 のレンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示した。

本薬単回投与後，平均血漿中レンボレキサント濃度は，日本人健康成人に 2.5，10 及び 25 mg 投与時及び白人健康成人に 10 mg 投与時ともに速やかに上昇し，その後，全ての用量及び両民族で緩やかに減少した。日本人健康成人に本薬 2.5，10 及び 25 mg を単回及び反復投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ は，やや用量比を上回る増加を示した。本薬の主要代謝物である M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ は，概ね用量に比例して増加した。

また，薬物動態パラメータに対する民族差の影響を統計学的に評価した結果を表 2.7.2-7 に示した。本薬 10 mg 単回及び反復投与時の日本人健康成人と白人健康成人の C_{max} と AUC の最小二乗幾何平均値は類似していた。

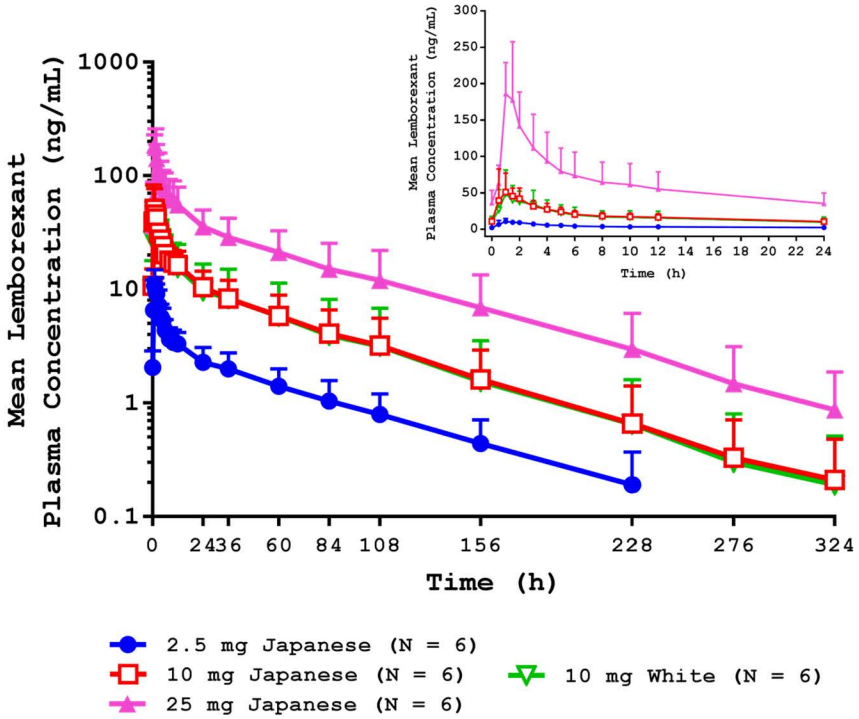


図 2.7.2-5 日本人及び白人健康成人に本薬を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移
（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 14.2.1.1 を引用）

表 2.7.2-6 日本人及び白人健康成人に本薬を 1 日 1 回 14 日間反復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 003 試験）

Day		日本人			白人
		2.5 mg	10 mg	25 mg	10 mg
	N	6	6	6	6
1	C_{max} (ng/mL)	9.95 (13.0)	40.6 (63.5)	140 (37.8)	41.9 (54.5)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	53.3 (26.9)	229 (16.8)	736 (21.2)	194 (41.4)
	t_{max} (h)	1.54 (1.00 – 4.00)	1.00 (0.50 – 6.00)	2.50 (1.00 – 4.00)	1.04 (1.00 – 3.00)
14	C_{max} (ng/mL)	12.8 (27.9)	64.5 (48.6)	203 (35.8)	54.6 (48.3)
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	93.8 (21.3)	446 (28.0)	1480 (35.6)	385 (55.3)
	t_{max} (h)	1.25 (0.50 – 2.00)	1.50 (0.50 – 2.00)	1.00 (1.00 – 1.50)	1.25 (1.00 – 3.00)
	$t_{½}$ (h)	49.5 (22.9)	45.8 (28.5)	46.4 (19.3)	42.7 (24.5)
	$t_{½,eff}$ (h)	19.1 (44.6)	22.4 (44.8)	23.6 (40.0)	23.3 (27.6)
	$R_{ac}(C_{max})$	1.28 (31.6)	1.59 (25.1)	1.45 (46.1)	1.30 (47.2)
	$R_{ac}(AUC)$	1.76 (27.0)	1.95 (27.2)	2.02 (25.2)	1.98 (18.4)

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。
$t_{½,eff}$ = $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 7 を引用）

表 2.7.2-7 レンボレキサントの薬物動態パラメータにおける民族差の影響の評価（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

Day	薬物動態パラメータ	日本人	白人	最小二乗幾何平均値の比（%）日本人/白人	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
1 (N=6)	C_{max} (ng/mL)	40.7	41.9	97.0	55, 172
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	229	194	118	85, 162
14 (N=6)	C_{max} (ng/mL)	64.5	54.6	118	73, 191
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	446	385	116	75, 179

値は最小二乗幾何平均値を示す。

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 8 を引用）

薬力学評価

就寝 30 分前の本薬投与の翌日の持ち越し効果について KSS，PVT RRT 及び PVT lapse を用いて評価したところ，日本人及び白人の健康成人とも一貫した影響は認められなかった。PSG による客観的な睡眠評価から，日本人及び白人のいずれにおいても Day 2 で PSG パラメータ（LPS，WASO 及び SE）の用量依存的な改善の傾向が認められたものの，Day 13 では一貫した改善は認められなかった。

QT 間隔への影響

本試験では高精度の QT 解析を実施し，濃度–反応関係により本薬の QT 間隔への影響を検討した。心拍数及び PR のベースラインからの平均変化量の変動は小さく，本薬は QRS 間隔に影響を及ぼさなかった。また，血漿中濃度依存的な QTcI への影響もみられなかった。血漿中レンボレキサント濃度と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）の関係を検討した結果，回帰直線の傾きはわずかに正の値を示した（1.27 ms/log ng/mL）が，統計学的に有意ではなかった（90%信頼区間：–0.24，2.78）。本解析の結果から，本薬 25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際に得られた最大の血漿中濃度（315 ng/mL）において，本薬が QTcI に対して 10 ms を超える延長作用を及ぼす可能性は低いと考えられた。本薬の QT 間隔への影響に関しては，外国 002 試験及び外国 003 試験の統合解析結果で評価しているため，詳細は 2.7.2.3.6 項に示した。

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

高齢者を対象とした本薬の薬物動態を検討する臨床薬理試験としては外国 002 試験があるが，本結果は 2.7.2.2.2.2.1 項に結果を詳述した。本章には，肝機能障害患者（外国 104 試験）及び腎機能障害患者（外国 105 試験）における薬物動態について検討を行った結果を記述した。

2.7.2.2.2.3.1 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国 104 試験）

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A），中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B），並びに正常肝機能被験者の各 8 例を対象として本薬 10 mg を単回投与した際の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響について，オープン，並行群間比較試験により検討した。正常肝機能被験者に関しては，肝機能障害患者と年齢，性別及び BMI がマッチする者（許容幅：年齢が±10 歳，BMI が±20%）を対象とした。

正常肝機能被験者及び肝機能障害患者（軽度及び中等度）に本薬 10 mg 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 2.7.2-6 に，レンボレキサント及び主要代謝物である M10 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の検討結果を表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示した。

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。CL/F の幾何平均値は肝機能障害の程度に依存して減少し，肝機能障害患者では正常肝機能被験者の値よりも低い値を示した。軽度及び中等度肝機能障害患者におけるレンボレキサントの非結合型分率（f_u）の幾何平均値はそれぞれ 0.0630 及び 0.0650 であり，正常肝機能被験者の値（0.0597）とほぼ同様であった。

M10 に関しては，C_{max} の幾何平均値は正常肝機能被験者と比べて軽度又は中等度肝機能障害患者で低い値を示したが，AUC は正常肝機能被験者と軽度又は中等度肝機能障害患者では類似しており，肝機能障害の程度による M10 の暴露量の一貫した変化はみられなかった。

本薬の薬物動態結果と肝機能結果を比較したところ，レンボレキサントの $AUC_{(0\text{-}inf)}$は，Child-Pugh スコアの上昇に伴って有意に増加したものの，C_{max} と Child-Pugh スコアに相関は認められなかった。

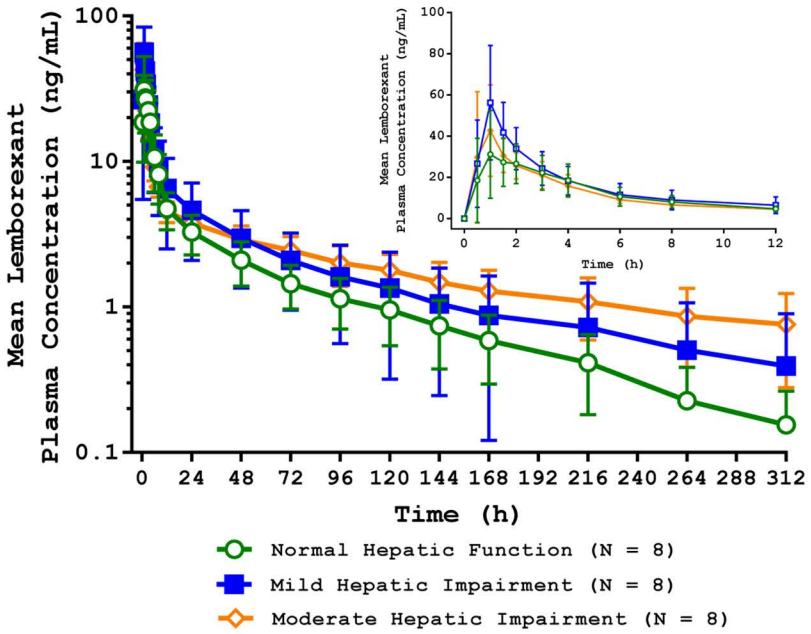


図 2.7.2-6 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に本薬 10 mg を単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 104 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.3.2 の Table 14.2.2.1 を引用）

表 2.7.2-8 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に本薬 10 mg を単回投与した際のレンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 104 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	正常 肝機能被験者 (N=8)	軽度 肝機能障害患者 (N=8)	中等度 肝機能障害患者 (N=8)
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	39.8 (31.1)	62.9 (34.9)	48.7 (37.7)
	t_{max} (h)	1.25 (0.50 – 4.00)	1.00 (0.50 – 1.50)	1.00 (0.50 – 3.00)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	435 (33.2)	574 (50.7)	651 (25.6)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	453 (33.9)	567 (52.0)[a]	696 (34.6)[b]
	$t_{½}$ (h)	67.0 (26.9)	73.7 (43.6)[a]	105 (28.5)[b]
	CL/F (L/h)	22.1 (33.9)	17.6 (52.0)[a]	14.4 (34.6)[b]
	V_z/F (L)	2130 (30.1)	1880 (72.7)[a]	2170 (13.5)[b]
	f_u	0.0597 (15.3)	0.0630 (14.2)	0.0650 (11.4)
M10	C_{max} (ng/mL)	3.71 (34.8)	3.52 (44.4)	2.84 (38.4)
	t_{max} (h)	4.00 (4.00 – 24.00)	4.00 (2.00 – 24.00)	3.00 (1.00 – 4.00)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	305 (41.5)	334 (42.8)	321 (19.9)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	320 (41.9)	304 (27.7)[b]	332 (17.9)[c]
	$t_{½}$ (h)	60.4 (41.5)	63.8 (34.4)[b]	89.2 (24.1)[c]

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=7
b: n=6
c: n=5

（添付資料 5.3.3.3.2 の Table 7 及び Table 9 を引用）

表 2.7.2-9 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者（軽度）に本薬 10 mg を単回投与したときのレンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 104 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（%）（軽度［N=8］／正常［N=8］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	158	118, 211
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	132	96.5, 180
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	125[a]	88.0, 178
M10	C_{max} (ng/mL)	94.7	68.4, 131
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	109	81.1, 148
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	95.0[b]	70.3, 128

a:　軽度肝機能障害患者 n=7
b:　軽度肝機能障害患者 n=6

（添付資料 5.3.3.3.2 の Table 8 及び Table 10 を引用）

表 2.7.2-10 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者（中等度）に本薬 10 mg を単回投与したときのレンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 104 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（%）（中等度［N=8］／正常［N=8］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	122	91.5, 163
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	150	109, 204
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	154[a]	106, 222
M10	C_{max} (ng/mL)	76.6	55.2, 106
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	105	77.9, 142
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	104[b]	75.4, 142

a:　中等度肝機能障害患者 n=6
b:　中等度肝機能障害患者 n=5

（添付資料 5.3.3.3.2 の Table 8 及び Table 10 を引用）

2.7.2.2.2.3.2 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国 105 試験）

重度腎機能障害患者（推算糸球体ろ過量［eGFR］：15～29 mL/min/1.73 m^2）及び正常腎機能被験者各 8 例を対象として本薬 10 mg を単回投与した際の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響について，オープン，並行群間比較試験により検討した。正常腎機能被験者に関しては，重度腎機能障害患者と年齢，人種，性別及び BMI がマッチする者（許容幅：年齢が±10 歳，BMI が±20%）を対象とした。

正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者に本薬 10 mg 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 2.7.2-7 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-11 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼす重度腎機能障害の影響の検討結果を表 2.7.2-12 に示した。

レンボレキサントの C_{max} は，正常腎機能被験者と比べて重度腎機能障害患者では 5%上昇し，$AUC_{(0-inf)}$ は 50%高い値を示した。また，CL/F は正常腎機能被験者と比べて重度腎機能障害患者では低い値を示した。なお，f_u の平均値は，正常腎機能被験者と重度腎機能障害患者のいずれも 7%と類似していた。

M10 に関しては，正常腎機能被験者と比べて重度腎機能障害患者では，M10 の C_{max} は 28%低

下し，AUC は 36%増加した。

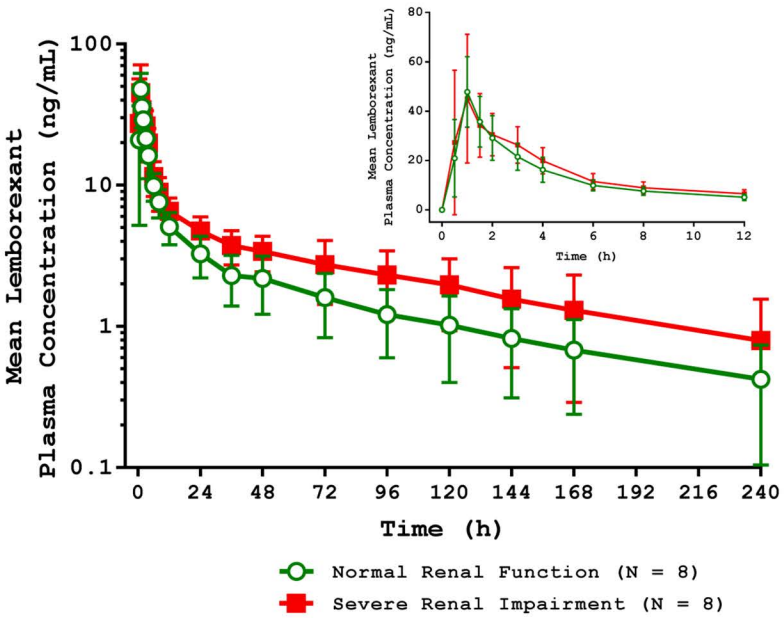


図 2.7.2-7 正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者に本薬 10 mg を単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.3.3 の Table 14.2.2.1 を引用）

表 2.7.2-11 正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者に本薬 10 mg を単回投与した際のレンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	正常腎機能被験者 (N=8)	重度腎機能障害患者 (N=8)
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	46.6 (29.2)	48.9 (41.0)
	t_{max} (h)	1.00 (1.00 – 1.50)	1.00 (0.50 – 3.00)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	439 (36.9)	660 (29.3)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	449 (38.3)[a]	672 (19.6)[a]
	$t_{½}$ (h)	67.8 (28.7)[a]	72.9 (25.4)[a]
	CL/F (L/h)	22.3 (38.3)[a]	14.9 (19.6)[a]
	V_z/F (L)	2180 (46.3)[a]	1570 (32.8)[a]
	f_u	7.11 (10.7)	6.68 (10.4)
M10	C_{max} (ng/mL)	3.83 (48.0)	2.78 (50.5)
	t_{max} (h)	3.00 (2.00 – 4.00)	5.00 (3.00 – 72.17)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	272 (40.9)	322 (28.3)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	262 (36.7)[b]	357 (20.1)[c]
	$t_{½}$ (h)	60.9 (39.2)[b]	62.4 (30.5)[c]

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=7
b: n=6
c: n=5

（添付資料 5.3.3.3.3 の Table 7 及び Table 11 を引用）

表 2.7.2-12 正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者に本薬 10 mg を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腎機能障害の影響の検討結果
（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（%）（重度［N=8］／正常［N=8］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	105	77.4, 142
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	151	113, 200
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	150[a]	113, 199
M10	C_{max} (ng/mL)	72.5	48.1, 109
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	119	87.8, 160
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	136[b]	98.2, 190

a: 重度腎機能障害患者 n=7，正常腎機能被験者 n=7
b: 重度腎機能障害患者 n=5，正常腎機能被験者 n=6

（添付資料 5.3.3.3.3 の Table 8 及び Table 12 を引用）

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

2.7.2.2.2.4.1 健康成人を対象とした薬物相互作用試験（イトラコナゾール，リファンピン，ミダゾラム，ブプロピオン）（外国 004 試験）

本試験は，イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）又はリファンピン（強い CYP3A 誘導剤）と本薬の薬物相互作用を評価したパート A，ミダゾラム（標準的な CYP3A の基質）又はブプロピオン（標準的な CYP2B6 の基質）と本薬の薬物相互作用を評価したパート B で構成された。

パート A

健康成人 30 例を対象として，本薬の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）又はリファンピン（強い CYP3A 誘導剤）の影響について，オープン試験により検討した。被験者は各 15 例，まずイトラコナゾール群に割り付けられ，イトラコナゾール群の登録完了後，リファンピン群に割り付けられた。Day 1 に本薬 10 mg を単独単回投与し，ウォッシュアウト期間を経て，Day 15～Day 34 まで 20 日間イトラコナゾール又はリファンピンを 1 日 1 回反復投与し，Day 22 に本薬 10 mg を併用単回投与した。

本薬の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響

本薬 10 mg 単独投与時と強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール 200 mg 併用投与時のレンボレキサントの血漿中濃度推移を図 2.7.2-8 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-13 に，レンボレキサント及び代謝物の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響の検討結果を表 2.7.2-14 に示した。

イトラコナゾール併用時のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$は本薬単独投与時と比較して，それぞれ 36%及び 270%増加した。M10 の C_{max} は，併用時に 87%低下し，$AUC_{(0-inf)}$は 37%減少した。

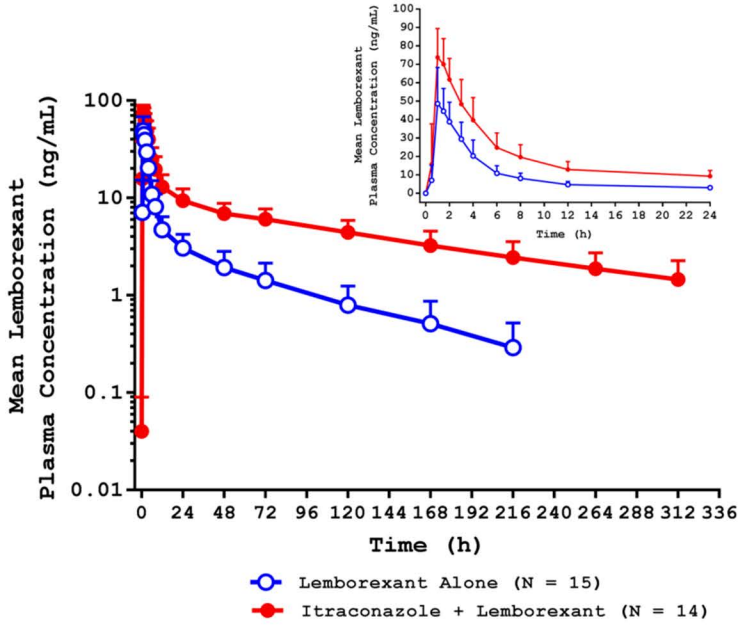


図 2.7.2-8 健康成人に本薬 10 mg を単独で単回投与及びイトラコナゾール 200 mg 併用時に単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.1.1 を引用）

表 2.7.2-13 健康成人に本薬 10 mg を単独で単回投与及びイトラコナゾール 200 mg 併用時に単回投与したときのレンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 10 mg 単独投与時 (N=15)		イトラコナゾール 200 mg 併用投与時 (N=14)	
測定対象	レンボレキサント	M10	レンボレキサント	M10
C_{max} (ng/mL)	54.3 (25.2)	4.14 (27.6)	73.9 (18.0)	0.528 (59.9)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	411 (37.7)	200 (25.8)	1500 (25.8)	107 (57.0)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	433 (40.3)	213 (28.4)	1580 (27.9)[a]	123 (56.7)[b]
t_{max} (h)	1.00 (1.00 – 3.00)	3.05 (2.00 – 8.00)	1.01 (1.00 – 2.00)	35.9 (4.00 – 120)
$t_{½}$ (h)	52.5 (29.7)	44.9 (40.7)	112 (35.5)	142 (36.5)[c]
CL/F (L/h)	23.1 (40.3)	NA	5.74 (32.4)	NA

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。
NA:　該当せず
a:　n=11
b:　n=5
c:　n=13

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 11 を引用）

表 2.7.2-14 レンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（%）（イトラコナゾール併用時［N=14］／非併用時［N=15］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
レンボレキサント	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	361	312, 416
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	370[a]	318, 431
	C_{max} (ng/mL)	136	118, 157
M10	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	53.7	42.7, 67.5
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	62.6[b]	46.5, 84.4
	C_{max} (ng/mL)	13.0	10.7, 15.8

a:　イトラコナゾール併用時 n=11
b:　イトラコナゾール併用時 n=5

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 12 を引用）

本薬の薬物動態に及ぼすリファンピンの影響

本薬 10 mg 単独投与時と強い CYP3A 誘導剤であるリファンピン 600 mg 併用投与時のレンボレキサントの血漿中濃度推移を図 2.7.2-9 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-15 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼすリファンピンの影響の検討結果を表 2.7.2-16 に示した。

リファンピン併用時のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は本薬単独投与時と比較して，それぞれ 92%及び 97%減少した。M10 の C_{max} には大きな変化は認められず，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 87%減少した。

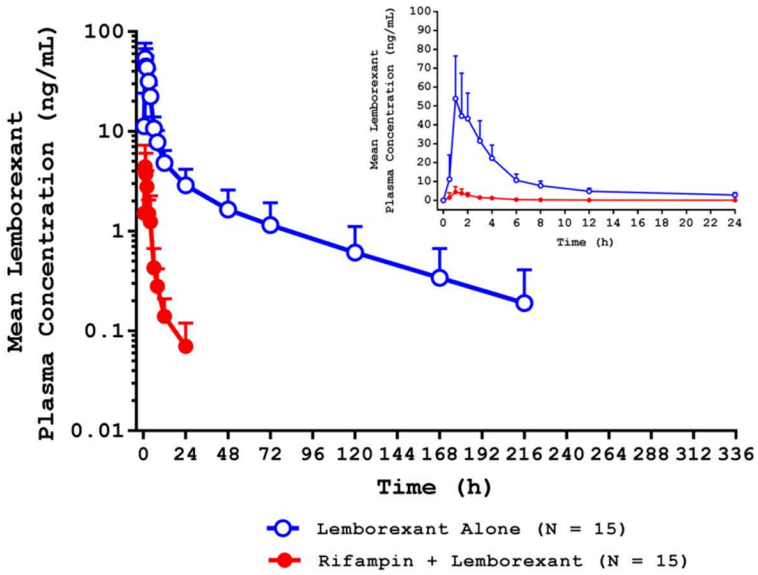


図 2.7.2-9 健康成人に本薬 10 mg を単独で単回投与及びリファンピン 600 mg 反復投与時に併用投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.1.5 を引用）

表 2.7.2-15 健康成人に本薬 10 mg を単独で単回投与及びリファンピン 600 mg 反復投与時に併用投与したときのレンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 10 mg 単独投与時 (N=15)		リファンピン 600 mg 併用投与時 (N=15)	
測定対象	レンボレキサント	M10	レンボレキサント	M10
C_{max} (ng/mL)	55.5 (37.0)	4.79 (28.2)	4.71 (53.4)	4.79 (29.2)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	374 (45.7)	199 (37.5)	12.3 (49.2)	25.4 (28.2)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	389 (48.3)	208 (39.5)	14.0 (57.0)[a]	26.5 (27.7)
t_{max} (h)	1.07 (0.50 – 2.00)	4.00 (3.00 – 4.03)	1.50 (0.50 – 4.00)	2.00 (1.50 – 4.00)
$t_{½}$ (h)	40.3 (60.6)	35.1 (56.0)	8.78 (79.8)[a]	3.83 (37.7)
CL/F (L/h)	25.7 (48.3)	NA	714 (57.0)[a]	NA

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。
NA:　該当せず
a:　n=9

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 13 を引用）

表 2.7.2-16 レンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼすリファンピンの影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（%）（リファンピン併用時［N=15］／非併用時［N=15］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
レンボレキサント	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	3.3	2.7, 4.0
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	3.4[a]	2.6, 4.5
	C_{max} (ng/mL)	8.5	6.7, 10.7
M10	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	12.8	11.3, 14.4
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	12.7	11.2, 14.5
	C_{max} (ng/mL)	100	88.4, 113

a:　リファンピン併用時 n=9

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14 を引用）

パート B

健康成人 28 例を対象として，本薬，ミダゾラム（標準的な CYP3A の基質）及びブプロピオン（標準的な CYP2B6 の基質）を併用した際のミダゾラム，S-ブプロピオン及びその[S,S]-水酸化体の薬物動態に及ぼす本薬の影響について，オープン試験により検討した。Day 1 にミダゾラム及びブプロピオンの 2 剤を単回併用投与し，ウォッシュアウト期間を経て，Day 8 から 13 日間本薬 10 mg を 1 日 1 回反復投与し，Day 17 にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を併用単回投与した。

ミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の影響

ミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg の 2 剤単回併用投与時と本薬 10 mg 反復投与時にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を併用単回投与したときの平均血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.2-10 に，ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2-17 に，ミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の影響の検討結果を表 2.7.2-18 に示した。

ミダゾラム及びブプロピオンの 2 剤併用投与時と本薬反復投与時にミダゾラム及びブプロピオンを併用投与したときのミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は類似していた。本薬反復投与時におけるミダゾラム及びブプロピオンの併用投与は，ミダゾラムの暴露量に影響を与えず，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内であり，本薬併用の影響はないと考えられた。

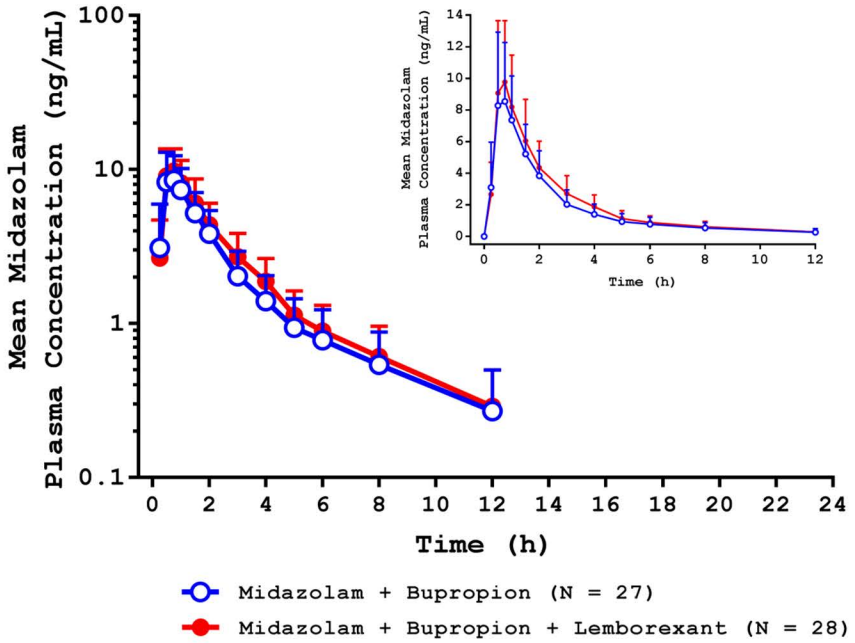


図 2.7.2-10 健康成人にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を 2 剤併用投与並びに本薬 10 mg 反復投与時に両薬物を併用投与したときの平均血漿中ミダゾラム濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.1.9 を引用）