表 2.7.2-17 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ミダゾラム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	本薬非併用 ミダゾラム 2 mg + ブプロピオン 75 mg 単回投与 (N=27)	本薬 10 mg 併用 ミダゾラム 2 mg + ブプロピオン 75 mg 単回投与 (N=28)
測定対象	ミダゾラム	ミダゾラム
C_{max} (ng/mL)	9.12 (39.1)	10.2 (38.0)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	20.4 (44.8)	22.9 (41.8)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	21.5 (44.5)	24.1 (42.3)
t_{max} (h)	0.75 (0.50 – 2.00)	0.75 (0.50 – 1.08)
$t_{½}$ (h)	3.55 (56.4)	3.80 (46.8)
CL/F (L/h)	92.9 (44.5)	82.9 (42.3)

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。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 15 を引用）

表 2.7.2-18 ミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の影響の検討結果（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（%）（本薬併用時［N=28］／非併用時［N=27］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
ミダゾラム	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	113	103, 125
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	113	102, 125
	C_{max} (ng/mL)	113	103, 124

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 16 を引用）

S-ブプロピオン及びブプロピオン[S,S]-水酸化体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 を併用投与したときの平均血漿中 S-ブプロピオン濃度及びブプロピオン[S,S]-水酸化体濃度推移をそれぞれ図 2.7.2-11 及び図 2.7.2-12 に示し，薬物動態パラメータを表 2.7.2-19 に，S-ブプロピオン及びブプロピオン[S,S]-水酸化体の薬物動態に及ぼす本薬の影響の検討結果を表 2.7.2-20 に示した。

ミダゾラム及びブプロピオンの 2 剤併用投与時と比べて，本薬反復投与時にブプロピオンとミダゾラムを併用投与したときの S-ブプロピオンの C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$の幾何平均値は 49.9%及び 45.5%減少し，ブプロピオン[S,S]-水酸化体の C_{max} 及び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（$AUC_{(0-t)}$）の幾何平均値は約 17%及び 24.5%減少した。本薬併用時では，$AUC_{(0-t)}$の代謝物比（S-ブプロピオンの $AUC_{(0-t)}$に対するブプロピオン[S,S]-水酸化体の $AUC_{(0-t)}$の割合）が 88.7%から 124%に上昇した。

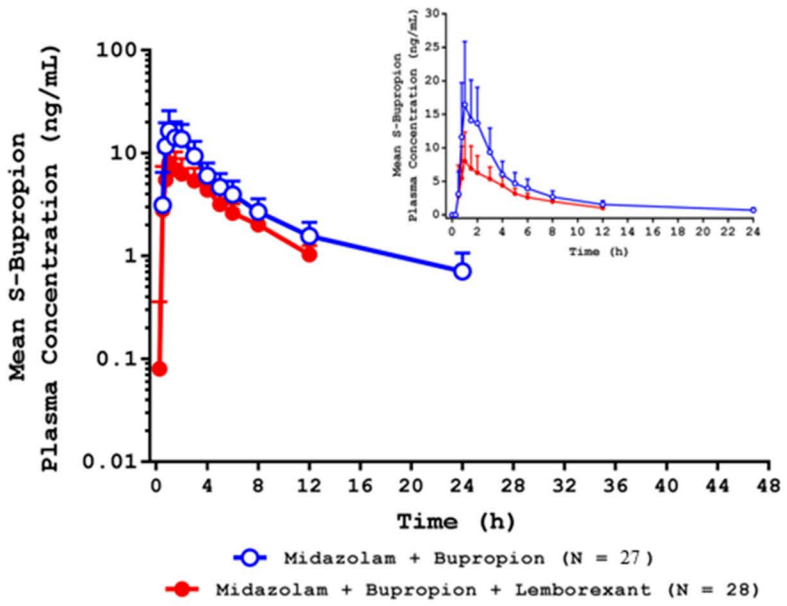


図 2.7.2-11 健康成人にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を 2 剤併用投与並びに本薬 10 mg 反復投与時に両薬物を併用投与したときの平均血漿中 S-ブプロピオン濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

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 14.2.1.10 を引用）

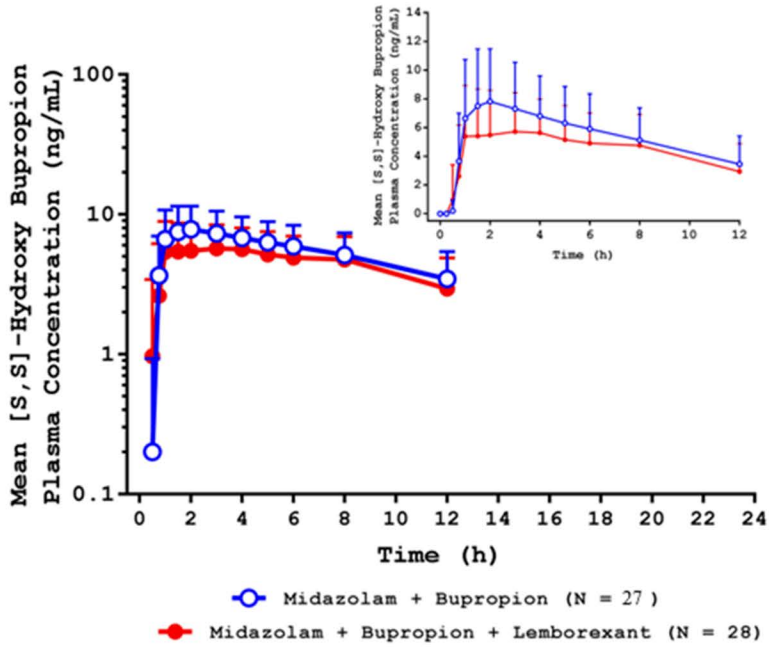


図 2.7.2-12 健康成人にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を 2 剤併用投与並びに本薬 10 mg 反復投与時に両薬物を併用投与したときの平均血漿中ブプロピオン[S,S]-水酸化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

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 14.2.1.11 を引用）

表 2.7.2-19 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 併用時に両薬物を併用投与したときの S-ブプロピオン及びブプロピオン[S,S]-水酸化体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	本薬非併用 ミダゾラム 2 mg + ブプロピオン 75 mg 単回投与 (N=27)		本薬 10 mg 併用 ミダゾラム 2 mg + ブプロピオン 75 mg 単回投与 (N=28)	
測定対象	S-ブプロピオン	ブプロピオン [S,S]-水酸化体	S-ブプロピオン	ブプロピオン [S,S]-水酸化体
C_{max} (ng/mL)	17.2 (42.3)	8.06 (41.2)	8.60 (43.1)	6.72 (39.9)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	76.6 (36.1)	72.4 (71.0)	42.4 (34.3)	55.7 (80.6)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	87.2 (36.5)[a]	ND	47.4 (25.4)[b]	ND
t_{max} (h)	1.00 (0.78 – 2.00)	1.50 (1.00 – 3.00)	1.01 (0.50 – 6.00)	1.50 (0.57 – 6.00)
$t_{½}$ (h)	8.64 (43.2)[a]	11.3 (27.2)[b]	6.24 (40.9)[c]	12.8 (39.2)[d]
CL/F (L/h)	860 (36.5)[a]	NA	1570 (25.1)[c]	NA
$AUC_{(0-t)}$ MR (%)	NA	88.7 (83.2)	NA	124 (78.5)

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。
MR = metabolite ratio（代謝物比=代謝物／未変化体），NA= 該当せず，ND = 算出せず
a: n=25
b: n=20
c: n=21
d: n=8

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 17 を引用）

表 2.7.2-20 S-ブプロピオン及びブプロピオン[S,S]-水酸化体の薬物動態に及ぼす本薬の影響の検討結果（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（%）（本薬併用時［N=28］／非併用時［N=27］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
S-ブプロピオン	$AUC_{(0-t)}$(ng•h/mL)	55.3	51.7, 59.0
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	54.5[a]	50.1, 59.2
	C_{max} (ng/mL)	50.1	45.4, 55.2
ブプロピオン [S,S]-水酸化体	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	75.5[b]	66.1, 86.2
	C_{max} (ng/mL)	82.9[b]	75.9, 90.5

a: 本薬併用時 n=20，本薬非併用時 n=25
b: 本薬併用時 n=27

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 18 を引用）

2.7.2.2.2.4.2 健康成人を対象とした薬物相互作用試験（経口避妊薬，ファモチジン，フルコナゾール）（外国 012 試験）

本試験は，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 合剤）と本薬の薬物相互作用を評価したパート 1，ファモチジン（H_2 受容体拮抗薬）と本薬の薬物相互作用を評価したパート 2 及びフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）と本薬の薬物相互作用を評価したパート 3 で構成された。

パート 1（経口避妊薬との薬物相互作用）

健康成人女性 20 例を対象として，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 合剤）と本薬を併用投与した際のエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態に及ぼす本薬の影響，並びに本薬の薬物動態に及ぼす経口避妊薬の影響について，オープン試験により検討した。Day 1 に経口避妊薬を単独で単回投与し，ウォッシュアウト期間を経て，Day 5～14 に本薬を単独で反復投与した。本薬の定常状態下で Day 15 に経口避妊薬を本薬と併用で単回投与し，Day 16～18 に本薬を単独で反復投与した。

エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態に及ぼす本薬の影響

経口避妊薬単独投与時と本薬 10 mg 併用時の平均血漿中エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン濃度推移を図 2.7.2-13 及び図 2.7.2-14 に示し，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-21 に示した。さらに，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態に及ぼす本薬の影響の検討結果を表 2.7.2-22 に示した。

経口避妊薬単独投与時と比較して本薬の定常状態下での経口避妊薬併用投与時におけるエチニルエストラジオールの C_{max} に影響は認められなかった。一方，エチニルエストラジオールの $AUC_{(0-t)}$は，併用時にわずかに高い値（13%）を示したが，13%の増加は臨床的に問題ないと考えられた。ノルエチンドロンの C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は経口避妊薬単独投与時と本薬併用時で類似していた。

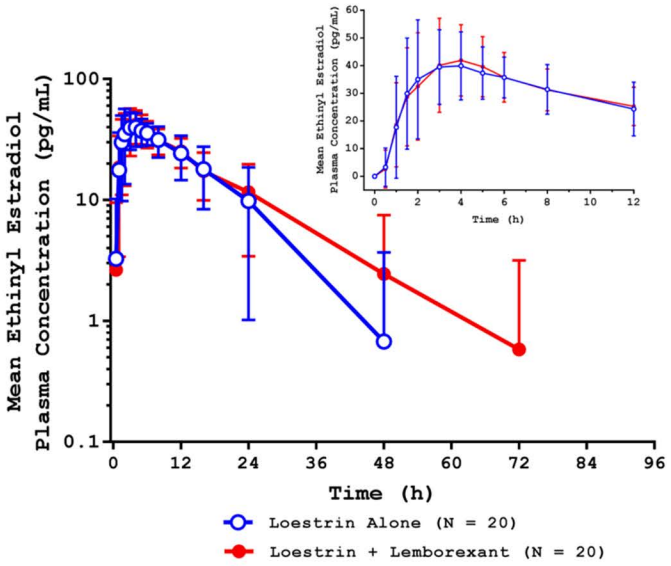


図 2.7.2-13 健康成人女性に経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1.5 mg 及びエチニルエストラジオール 30 µg 合剤）単独投与時及び本薬 10 mg 併用時の平均血漿中エチニルエストラジオール濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。
Loestrin は，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 合剤）を示す。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.3 を引用）

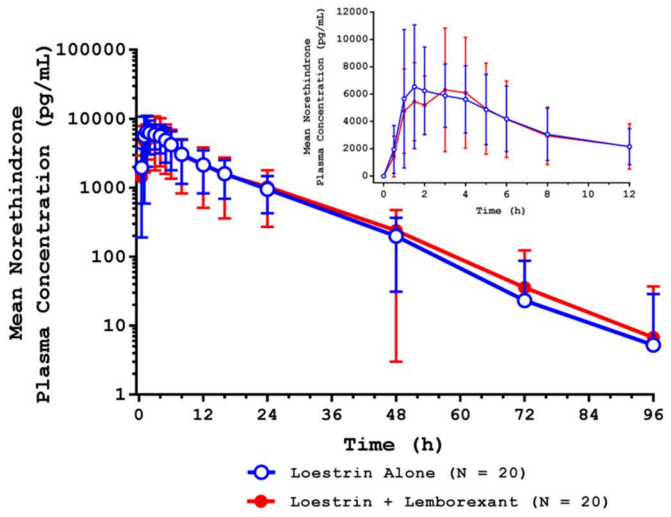


図 2.7.2-14 健康成人女性に経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1.5 mg 及びエチニルエストラジオール 30 µg 合剤）単独投与時及び本薬 10 mg 併用時の平均血漿中ノルエチンドロン濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。
Loestrin は，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 合剤）を示す。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.3 を引用）

表 2.7.2-21 健康成人女性に経口避妊薬（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 合剤）単独投与時及び本薬 10 mg 併用時のエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

薬物動態パラメータ	経口避妊薬単独投与時 (N=20)		本薬併用時 (N=20)	
測定対象	エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン	エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン
C_{max} (pg/mL)	45.2 (32.4)	7760 (46.8)	45.5 (33.0)	7990 (49.1)
t_{max} (h)	4.00 (1.50 – 8.03)	2.00 (1.00 – 5.00)	4.00 (1.50 – 5.00)	3.00 (1.00 – 6.00)
$AUC_{(0-t)}$ (pg•h/mL)	507 (46.5)	67100 (59.3)	572 (52.2)	63800 (70.3)
$AUC_{(0-inf)}$ (pg•h/mL)	583 (NC)[a]	71600 (55.1)	NC	72500 (61.7)[b]
$t_{½}$ (h)	5.72 (NC)[a]	10.5 (33.9)	NC	11.8 (31.4)[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）を示す。
NC＝ 算出せず
a:　n=1
b:　n=19

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 13 を引用）

表 2.7.2-22 経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオール合剤）の薬物動態に及ぼす本薬の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 012 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（%）（本薬併用時［N=20］／非併用時［N=20］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
エチニルエストラジオール	C_{max} (pg/mL)	101	88.9, 114
	$AUC_{(0-t)}$ (pg•h/mL)	113	97.1, 131
ノルエチンドロン	C_{max} (pg/mL)	103	88.4, 120
	$AUC_{(0-t)}$ (pg•h/mL)	95.1	86.0, 105
	$AUC_{(0-inf)}$ (pg•h/mL)	96.2[a]	87.0, 106

a:　本薬併用時 n=19

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14 を引用）

本薬の薬物動態に及ぼす経口避妊薬の影響

本薬 10 mg 単独投与時と経口避妊薬併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.2-15 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-23 に示した。さらに，本薬の薬物動態に及ぼす経口避妊薬の影響の検討結果を表 2.7.2-24 に示した。

本薬単独投与時又は経口避妊薬併用時のレンボレキサントの暴露量（C_{max} 及び AUC）は類似していた。M10 の暴露量も，本薬単独投与時と経口避妊薬併用時で類似していた。

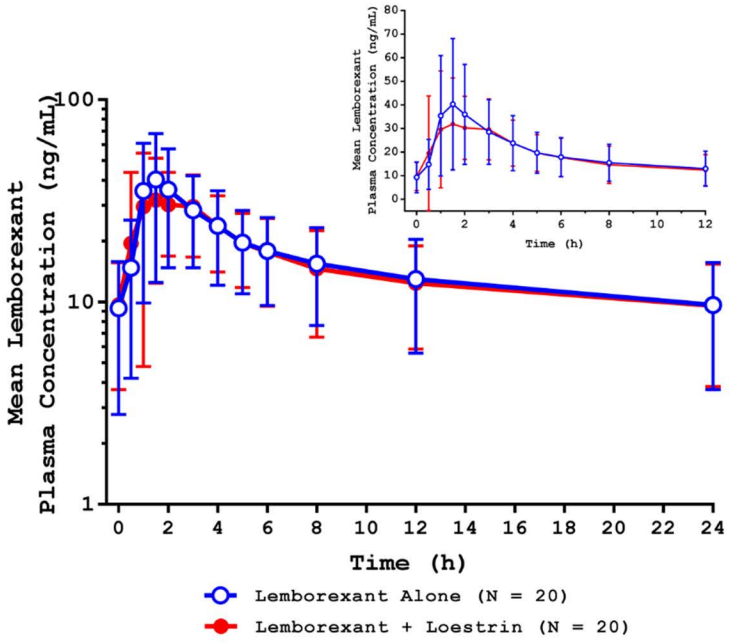


図 2.7.2-15 健康成人女性に本薬 10 mg 単独投与時及び経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1.5 mg 及びエチニルエストラジオール 30 μg 合剤）併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。
Loestrin は，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 合剤）を示す。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.1 を引用）

表 2.7.2-23 健康成人女性に本薬 10 mg 単独投与時及び経口避妊薬（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 合剤）併用時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 012 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 10 mg 単独投与時 (N=20)		経口避妊薬併用時 (N=20)	
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)	40.5 (52.8)	12.5 (32.0)	38.0 (50.4)	12.6 (32.2)
t_{max} (h)	1.50 (0.50 – 4.02)	3.00 (1.50 – 12.00)	1.75 (0.50 – 4.07)	4.00 (1.50 – 12.00)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	337 (53.7)	227 (40.6)[a]	326 (50.9)	220 (39.7)[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）を示す。
a: n=17
b: n=16

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 11 及び Table 12 を引用）

表 2.7.2-24 本薬の薬物動態に及ぼす経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオール合剤）の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 012 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（%）（経口避妊薬併用時［N=20］／非併用時［N=20］）	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)	94.0	84.1, 105
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	96.8	93.9, 100

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14 を引用）

パート 2（ファモチジン［H_2受容体拮抗薬］との薬物相互作用）

健康成人 16 例を対象として，本薬 10 mg とファモチジン 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。Day 1 に本薬を単独で単回投与し，ウォッシュアウト期間を経て，Day 15 にファモチジン及び本薬を併用単回投与した。

本薬単独投与時とファモチジン併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.2-16 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-25 に示した。また，本薬の薬物動態に及ぼすファモチジンの影響の検討結果を表 2.7.2-26 に示した。

本薬単独投与時と比較して，ファモチジン併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度は，投与初期（投与後約 4 時間まで）でわずかに低い値を示した。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，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$には影響を及ぼさなかった。なお，M10 の薬物動態パラメータは，本薬単独投与時とファモチジン併用時で類似していた。

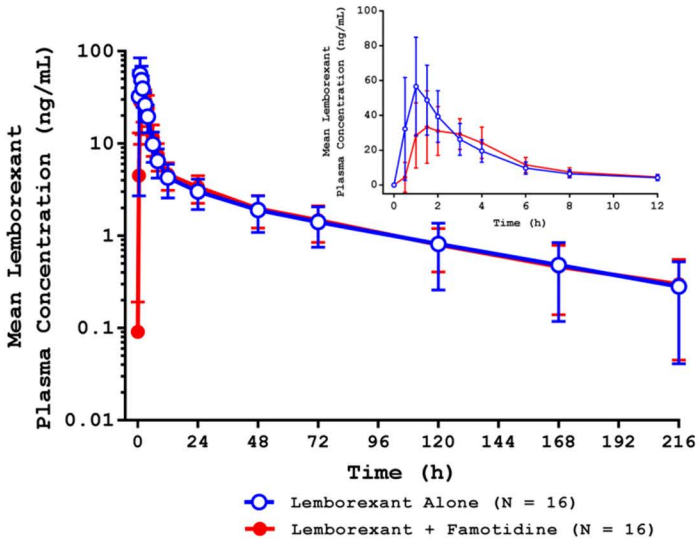


図 2.7.2-16 健康成人に本薬 10 mg 単独投与時及びファモチジン 40 mg 併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.4 を引用）

表 2.7.2-25 健康成人に本薬 10 mg 単独投与時及びファモチジン 40 mg 併用時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 012 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 10 mg 単独投与時 (N=16)		ファモチジン併用投与時 (N=16)	
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)	53.1 (52.5)	5.35 (35.7)	38.9 (36.0)	4.73 (28.5)
t_{max} (h)	1.00 (0.50 – 4.00)	3.00 (2.00 – 6.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	4.00 (3.00 – 4.02)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	317 (41.8)	177 (31.5)	309 (34.5)	176 (27.8)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	402 (48.1)	252 (40.7)	400 (38.6)	251 (34.7)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	424 (50.7)	261 (44.5)[a]	424 (41.5)	266 (37.2)
$t_{½}$ (h)	54.0 (34.1)	42.5 (36.0)[a]	53.8 (33.9)	44.8 (34.5)

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=15

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 19 及び Table 20 を引用）

表 2.7.2-26 本薬の薬物動態に及ぼすファモチジンの影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 012 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（%）（ファモチジン併用時［N=16］／非併用時［N=16］）	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)	73.2	63.7, 84.1
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	97.6	89.5, 106
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	99.4	91.1, 108
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	99.9	91.7, 109

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 21 を引用）

パート 3（フルコナゾール［中程度の CYP3A 阻害剤］との薬物相互作用）

健康成人 14 例を対象として，本薬 10 mg とフルコナゾール 200 mg を併用投与した際の本薬の薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響について，オープン試験により検討した。Day 1 に本薬を単独で単回投与し，ウォッシュアウト期間を経て，Day 11 にフルコナゾール 400 mg（導入用量）を単独単回投与し，Day 12～14 にフルコナゾール 200 mg を単独で 1 日 1 回反復投与した。フルコナゾール 200 mg の定常状態下で，Day 15 にフルコナゾールと併用で本薬を単回投与し，Day 16～26 にフルコナゾール 200 mg を単独で 1 日 1 回反復投与した。

本薬単独投与時とフルコナゾール併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.2-17 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-27 に示した。また，本薬の薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響の検討結果を表 2.7.2-28 に示した。

フルコナゾールの併用投与時では，本薬単独投与時と比較して，レンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ 62%上昇及び 317%増加し，最終消失半減期は約 2 倍に延長した。また，フルコナゾール併用時の M10 の C_{max} は 42%低下したが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 133%増加した。

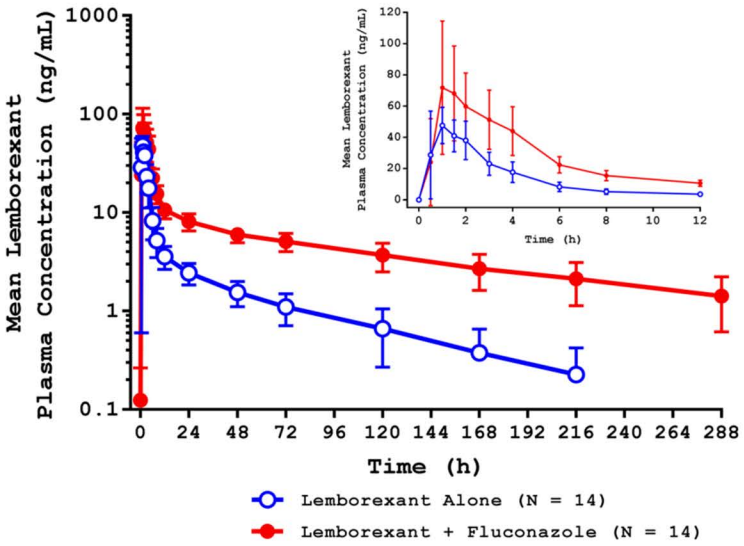


図 2.7.2-17 健康成人に本薬 10 mg 単独投与時及びフルコナゾール 200 mg 併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.6 を引用）

表 2.7.2-27 健康成人に本薬 10 mg 単独投与時及びフルコナゾール 200 mg 併用時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 012 試験）

薬物動態パラメータ	本薬 10 mg 単独投与時 (N=14)		フルコナゾール併用投与時 (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)	54.4 (26.8)	5.93 (22.7)	88.3 (35.5)	3.44 (15.4)
t_{max} (h)	1.00 (0.50 – 4.00)	3.00 (2.00 – 6.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	47.92 (4.00 – 167.9)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	282 (20.0)	173 (19.7)	756 (12.8)	213 (14.3)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	354 (27.6)	238 (29.8)	1330 (21.9)	622 (19.5)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	374 (31.3)	251 (33.3)	1480 (29.5)[a]	584 (16.4)[b]
$t_{½}$ (h)	51.6 (41.0)	42.3 (41.3)	95.9 (29.9)[a]	77.0 (23.6)[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）を示す。

a: n=12

b: n=4

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 23 及び Table 24 を引用）

表 2.7.2-28 本薬の薬物動態に及ぼすフル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 012 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（%）（フルコナゾール併用時［N=14］／非併用時［N=14］）	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)	162	134, 197
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	268	249, 288
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	376	349, 405
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	417[a]	383, 455

a: フルコナゾール併用時 n=12

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 25 を引用）

2.7.2.2.2.4.3 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）

健康成人 32 例を対象に，本薬をアルコールと併用で単回経口投与した際の認知機能及び姿勢安定性に及ぼす影響について，本薬単回経口投与（アルコール非併用）時との比較，並びにアルコール単回経口投与時との比較を行うことを目的として，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 期クロスオーバー法により検討した。

本治験は，4 つの投与期と各投与間の 14 日間以上のウォッシュアウトから構成された。各投与期の Day 1 において，8 時間以上の睡眠後（絶食下）に朝食（非高脂肪の軽食）を摂り，その後，起床時刻の約 120 分後に治験薬及び／又はアルコールを単回経口投与した。なお，各被験者の起床時刻から投与時刻までの時間は，投与期を通じて一定とした。

薬物動態の結果

レンボレキサント及び代謝物の薬物動態評価用の血液は，各投与期における Day 1 の投与前及び投与後 72 時間まで採取され，血中アルコール濃度の測定のための血液は，各投与期における Day 1 の投与前，投与後 0.5 及び 2 時間に採取された。

本薬 10 mg 単独投与時とアルコール併用時のレンボレキサントの血漿中濃度推移を図 2.7.2-18 に，レンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼすアルコールの影響の検討結果を表 2.7.2-29 に示した。

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，本薬単独投与時と比較して，アルコール併用時において，それぞれ 35%及び 70%増加した。また，t_{max} は本薬単独投与時とアルコール併用時で同様の値を示した。M10 の C_{max}，投与時から 9 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}9h)}$）及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は，本薬単独投与時と比較して，アルコール併用時において，それぞれ約 29%，35%及び 22%減少した。

また，アルコール単独投与時及び本薬とアルコール併用時における投与後 2 時間の平均血中アルコール濃度は，少なくとも 800 μg/mL であり，米国における法的上限である 0.08%よりも高い値であった。

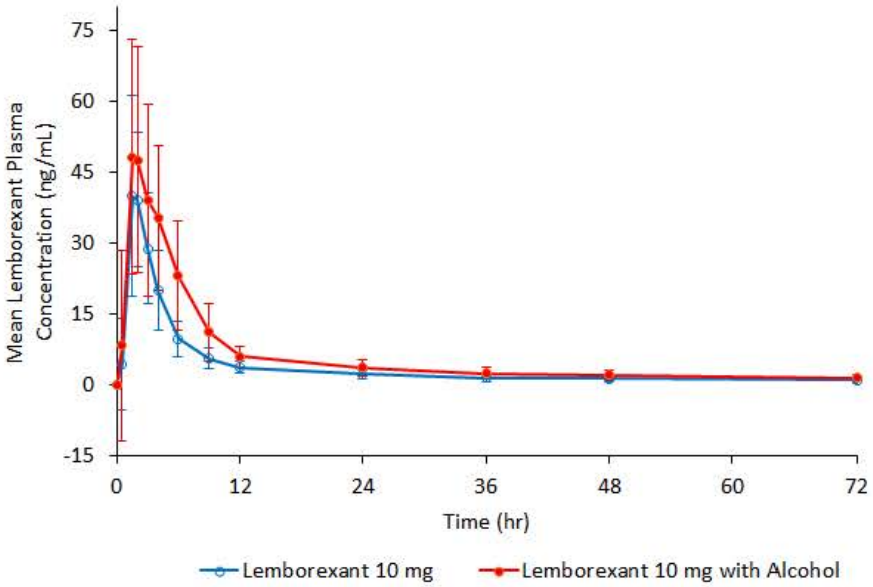


図 2.7.2-18 健康成人に本薬 10 mg を単独で単回投与及びアルコール併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 009 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.3 の Table 14.2.1.1 を用いて解析）

表 2.7.2-29 レンボレキサント及び M10 の薬物動態に及ぼすアルコールの影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 009 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（%）（アルコール併用時［N=18］／非併用時［N=24］）	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)	135	114, 160
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	170	154, 189
M10	C_{max} (ng/mL)	71.4	64.5, 78.9
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	94.1	85.9, 103

（添付資料 5.3.3.4.3 の Table 10 及び Table 11 を引用）

<u>薬力学の結果</u>

(1)身体動揺値

身体動揺値は，身体のふらつき／姿勢安定性を表す数値であり，数値が高いほど身体のふらつきがより大きい（姿勢がより不安定）ことを表す。身体動揺値の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬単独投与時に比べてアルコール併用時で統計学的に有意に増大した。評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 2 時間でのみ本薬単独投与時に比べてアルコール併用時で統計学的に有意に増大した。また，アルコール併用時とアルコール単独投与時との間には，全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量及び評価時点ごとのベースラインからの変化量に有意差は示されなかった。

(2)認知機能スコア

1) Power of Attention

Power of Attention は，数値が高いほど注意反応力（注意集中能力及び情報処理能力）が減弱していることを表す。全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，アルコール併用時と本薬単独投与時又はアルコール単独投与時との間に有意差は示されなかった。評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間においてアルコール併用時とアルコール単独投与時との間に有意差が示され，注意反応力はアルコール単独投与時に比べてアルコール併用時でより減弱した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時期とも両投与間に有意差は示されなかった。投与後 0.5 時間及び 6 時間においてアルコール併用時と本薬単独投与時との間に有意差が示され，注意反応力は本薬単独投与時に比べてアルコール併用時でより減弱した。なお，投与後 2 時間，並びに投与後 9 時間以降は，いずれの評価時点とも両投与間に有意差は示されなかった。

2) Continuity of Attention

Continuity of Attention は，数値が低いほど注意持続力が減弱していることを表す。全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，アルコール併用時と本薬単独投与時又はアルコール単独投与時との間に有意差は示されなかった。評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 2 時間でのみアルコール併用時と本薬単独投与時との間に有意差が示され，注意持続力は本薬単独投与時に比べてアルコール併用時でより減弱した。なお，投与後 0.5 時間並びに投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両投与間に有意差は示されなかった。投与後 0.5 時間，2 時間及び 6 時間においてアルコール併用時とアルコール単独投与時との間に有意差が示され，注意持続力はアルコール単独投与時に比べてアルコール併用時でより減弱した。なお，投与後 9 時間以降は，いずれの評価時点とも両投与間に有意差は示されなかった。

3) Quality of Memory

Quality of Memory は，数値が低いほど記憶の質（記憶の保持能力及び想起能力）が低下していることを表す。全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，記憶の質は本薬単独投与時及びアルコール単独投与時に比べてアルコール併用時でより低下した。評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間においてアルコール併用時と本薬単独投与時との間に有意差が示され，記憶の質は本薬単独投与時に比べてアルコール併用時でより低下した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両投与間に有意差は示されなかった。投与後 2 時間でのみアルコール併用時とアルコール単独投与時との間に有意差が示され，記憶の質はアルコール単独投与時に比べてアルコール併用時でより低下した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両投与間に有意差は示されなかった。

4) Speed of Memory Retrieval

Speed of Memory Retrieval は，数値が高いほど記憶想起に時間を要したことを表す。全投与後

評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，記憶想起時間はアルコール単独投与時に比べてアルコール併用時でより延長した。評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 2 時間でのみアルコール併用時と本薬単独投与時との間に有意差が示され，記憶想起時間は本薬単独投与時に比べてアルコール併用時でより延長した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両投与間に有意差は示されなかった。投与後 0.5 時間，2 時間及び 6 時間においてアルコール併用時とアルコール単独投与時との間に有意差が示され，記憶想起時間はアルコール単独投与時に比べてアルコール併用時でより延長した。なお，投与後 9 時間以降は，いずれの評価時点とも両投与間に有意差は示されなかった。

なお，いずれの薬力学評価項目ともに，本薬とアルコールとの相乗効果は認められなかった。

2.7.2.2.2.5 薬力学及びその他の安全性評価試験

2.7.2.2.2.5.1 健康成人を対象とした薬物乱用傾向試験（外国 103 試験）

健康成人薬物乱用経験者 39 例を対象に，ゾルピデム 30 mg，スボレキサント 40 mg 及びプラセボを対照に，本薬（10 mg，20 mg 及び 30 mg）単回投与後の薬物乱用傾向について，無作為化，二重盲検，6 期クロスオーバー法により検討した。

本治験は，導入期，治療期及びフォローアップ期の 3 つから構成された。導入期は最大で約 6 週（約 40 日）であり，スクリーニング期及び適格性確認期で構成された。被験者は適格性確認期に，各投与区分における治験薬を 3 回に分けて単回投与された。適格性確認期における治験薬の投与順序は，Williams Square design に基づき次のとおりであった。

投与順序	適格性確認期		
1	X	Y	Z
2	Y	Z	X
3	Z	X	Y
4	Z	Y	X
5	X	Z	Y
6	Y	X	Z

X: プラセボ，Y: ゾルピデム 30 mg，Z: スボレキサント 40 mg

適格性確認期に適格性基準を満たしていることが確認された被験者は，6 つの投与期で構成される治療期へ移行した。被験者は無作為化された後，二重盲検下で各投与期で 6 種類の異なる治験薬を投与された。治験薬の投与順序は，Williams Square design に基づき次のとおりであった。

投与順序	投与期					
1	A	B	F	C	E	D
2	B	C	A	D	F	E
3	C	D	B	E	A	F
4	D	E	C	F	B	A
5	E	F	D	A	C	B
6	F	A	E	B	D	C

A: プラセボ，B: 本薬 10 mg，C: 本薬 20 mg
D: 本薬 30 mg，E: ゾルピデム 30 mg，F: スボレキサント 40 mg

薬物動態の結果

服薬コンプライアンス状況確認を目的として，投与前，投与後 1.5，24 及び 72 時間に，レンボレキサント及び代謝物，スボレキサント，ゾルピデムの血漿中濃度測定用採血を実施した。レンボレキサント及び代謝物の平均血漿中濃度は，いずれも用量比例性がみられた。

薬力学の結果

主要評価項目である薬剤嗜好度の指標として用いている Drug Liking VAS の結果を以下に示した。

Drug Liking VAS の E_{max} は，プラセボ投与後と比較して陽性対照であるゾルピデム及びスボレキサント，並びに本薬（10 mg，20 mg 及び 30 mg）の投与後にいずれも増加した。本薬の各用量（10 mg，20 mg 及び 30 mg）の E_{max} はプラセボに比べ有意に増加したが，ゾルピデム及びスボレキサントとの比較においては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であるゾルピデム及びスボレキサントと同程度であることが確認された。

2.7.2.2.2.5.2 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試験（外国 106 試験）

健康成人及び高齢者 48 例を対象に，本薬 2.5 mg，5 mg，10 mg を就寝前に単回投与及び反復投与した翌日の standard deviation of lateral position（SDLP）をプラセボと比較し，自動車運転技能に支障をきたさないことを確認することを目的として，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，4 期クロスオーバー法により検討した。

本治験は，9 日間の反復投与期（投与期 1～投与期 4）と各々の投与期の間の 14 日以上のウォッシュアウトから構成された。被験者は，投与期 1 の Day 1 に最初の治験薬を服用し，就寝から 8 時間後，Day 2 の朝に運転技能試験を行った。さらに被験者は投与期 1 の治験薬を 1 日 1 回 7 日間（Day 2～8）就寝 5 分前に服薬し，Day 9 の翌朝に運転技能試験を行った。その後，投与期 2，3，4 も投与期 1 と同じ手順を繰り返した。被験者は，各投与期に本薬 2.5 mg，5 mg 及び 10 mg のうち 2 つの投与量，ゾピクロン 7.5 mg 又はプラセボを服用した。被験者は，健康成人

と高齢者の割合が 1:1 になるように，また各年齢群における男女の数が 10 例未満にならないように各投与期に割り付けられた。

薬物動態の結果

薬物動態評価用の血液は，各投与期における単回及び反復投与（Day 1 及び Day 8）の投与前並びに Day 2 及び Day 9 の運転技能検査の後に採取された。本薬単回及び反復投与後の翌日の運転技能試験の後（中央値として投与後 10.4 時間）の血漿中レンボレキサント濃度は，2.5～10 mg の投与量間で概ね用量比例性を示した。血漿中レンボレキサント濃度は，健康成人と比べて高齢者において約 40%高く，男性と女性では違いは認められなかった。

薬力学の結果

本治験の主要評価項目として，就寝時に本薬を単回及び反復投与した翌朝に，路上運転技能試験を行い，SDLP（各投与期の Day 2 及び Day 9 に測定された車体の側線からの距離の標準偏差）を，副次評価項目としてはみ出し（lapse）走行（走行車線の特定の位置から 8 秒以上かつ 100 cm 以上のずれ）の数を評価した。

本薬 2.5 mg，5 mg 及び 10 mg 単回及び反復投与後の翌朝の路上運転技能試験における SDLP の結果，本薬とプラセボとの差の 95%信頼区間の上限値は，Day 2 及び Day 9 ともにいずれの用量においても 2.4 cm 未満であったことから，本薬は，単回及び反復投与の翌朝の運転技能に支障をきたさなかった。

はみ出し走行は，本薬 2.5 mg，5 mg，10 mg の全ての用量及びプラセボにおいて Day 2，Day 9 ともに全ての被験者で検出されなかった。

SDLP の平均値の差（実薬群–プラセボ群）が 2.4 cm よりも大きくなる被験者の割合と，–2.4 cm よりも小さくなる被験者の割合を比較して，対称性を検討した結果，本薬を服用した被験者では，Day 2，Day 9 ともに対称性が確認され（$P>0.07$），本薬投与後の運転技能が悪化する傾向と，改善する傾向に有意な違いはみられなかった。一方，ゾピクロンは，Day 2，Day 9 ともに非対称性が確認され（$P<0.0001$），Day 2，Day 9 ともに運転技能が比較的悪化する傾向がみられた。

本薬投与時における SDLP のプラセボとの差は，Day 2 又は Day 9 において，健康成人と高齢者，男性と女性で違いはみられなかった。

薬物動態／薬力学の結果

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，反復投与後のレンボレキサント濃度とプラセボ補正した SDLP には，わずかな傾きの統計学的に有意な線形関係が認められた。年齢及び性別で分けた際に，濃度と SDLP の分布が大きく重なっていることから，健康成人と高齢者及び男性と女性ではそれぞれ濃度と SDLP の関係は類似していると考えられた。投与後約 10.4 時間の暴露量の中央値において，PK/PD モデルから予測したプラセボ補正した SDLP は，本薬 2.5 mg，5 mg 及び 10 mg 投与後において，それぞれ，0.19，0.32 及び 0.64 cm の小さい増加であった。SDLP に 60%～70%という大きな被験者間のばらつきが認められていること，臨床用量でのレンボレキサント濃度の上限における

SDLP の予測値の増加が，臨床的に意義のある変化（2.4 cm）よりも十分に小さいことから，SDLP とレンボレキサント濃度の関連は，臨床的に重要性はないと考えられた。

2.7.2.2.2.5.3 健康成人（55 歳以上）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）

健康成人 63 例を対象として，夜間起床時（治験薬投与後約 4 時間）の姿勢安定性について，本薬（5 mg，10 mg）のゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤 6.25 mg（以下，ゾルピデム ER）に対する優越性をベースラインからの変化量を指標に検証することを目的として，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，4 期クロスオーバー法により検討した。

本治験は，4 回の単回投与（投与期 1～投与期 4）と各々の投与期の間の 14 日間以上のウォッシュアウトから構成された。被験者は，異なる投与順序のいずれかに割り付けられ，それぞれの投与期において，就寝直前（5 分以内）に本薬 5 mg 錠，本薬 10 mg 錠，プラセボ錠又はゾルピデム ER を服用した。

被験者は，夜間睡眠時（治験薬投与後約 4 時間）のアラーム音に対する聴覚覚醒閾値（AAT）を測定し，その後，姿勢安定性及び認知機能スコア検査（PAB 検査）を受けた。姿勢安定性及び PAB 検査は投与翌朝起床時（治験薬投与後 8 時間）まで実施し，夜間覚醒後（治験薬投与後約 4 時間の夜間評価実施後）の再入眠時における睡眠潜時（RSL）を評価した。各投与期の投与後 8～9 時間に血漿中レンボレキサント濃度測定用採血を実施した。薬力学の結果は，添付資料 5.3.4.1.1 参照。

<u>薬物動態／薬力学の結果</u>

本解析結果の詳細は，添付資料 5.3.3.5.4 に示した。本試験結果を含む複数の臨床第 1 相試験及び臨床第 2 相試験 1 試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。また，母集団薬物動態モデルより推定した本試験の血漿中レンボレキサント濃度と，夜間起床時及び翌朝の身体のふらつき（身体動揺値），AAT，RSL 及び認知機能スコア（Power of Attention 及び Quality of Memory）の関係を評価した。

(1)夜間起床時及び翌朝の身体のふらつき

夜間起床時の評価において，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 投与後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動揺値の変化量は約 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)AAT

本薬及びゾルピデム ER のいずれにおいても暴露量と夜間の AAT に明らかな関係性は認められなかった。

(3)RSL

レンボレキサントの暴露量と RSL との関係の式における傾きは有意であった。本薬 10 mg 投与時の低い暴露量（5 パーセンタイル値：14 ng/mL）から予測した RSL のベースラインからの変化量は，ゾルピデム ER と類似していた。このことから，本薬 10 mg 投与後は夜間覚醒後の再入眠が早いことが示唆された。

(4)認知機能スコア

1) Power of Attention

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。翌朝のレンボレキサントの暴露-反応（Power of Attention）関係の傾きは有意であったが，臨床的意義があると考えられるベースラインからの変化量の閾値には達しなかった。

2) Quality of Memory

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閾値には達しなかった。

2.7.2.2.2.5.4 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）

本試験は，健康被験者及び閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者を対象とした 2 つのコホートから構成された。以下に，各コホートの結果を示した。

＜健康被験者コホート＞

健康成人及び高齢者 17 例を対象として，本薬 10 mg 又は 25 mg を単回経口投与した後に，TST 中の平均 SpO_2 が低下するか否かを，プラセボを対照に比較検証することを目的として，無作為化，二重盲検，3 期クロスオーバー法により検討した。また，副次目的として，本薬 10 mg 又は 25 mg 単回投与後における AHI の増加及び TST 中の平均 SpO_2 が事前に定義した閾値未満に低下するかを，プラセボを対照に比較検証した。

<u>薬物動態の結果</u>

本薬 10 及び 25 mg 単回投与後の投与 8 時間後の血漿中レンボレキサント濃度は用量比例性を示し，外国 001 試験パート A 及び外国 005 試験の健康成人における同じ投与量の暴露量と類似していた。

<u>薬力学の結果</u>

本薬 10 及び 25 mg 単回投与後の TST 中の平均 SpO_2 は，プラセボと比較して，いずれも有意な差はなかった。また，AHI についても同様に，いずれの用量もプラセボと比較して有意な差

はなかった。本薬単回投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満であった時間が占める割合について，プラセボと比較して，本薬 25 mg では有意に高かったが，SpO_2 が 85%未満であった時間が占める割合については，いずれの用量もプラセボと比較して有意な差はなかった。本薬 25 mg でみられた有意差は，1 例の被験者のデータによってもたらされたものと考えられた。当該被験者は，スクリーニング時の AHI は選択基準を満たしていたが，プラセボ，本薬 10 mg 及び 25 mg の各投与後の AHI は，臨床上重要な OSA が認められていた。そこで，この 1 例を薬力学解析対象集団から除いた解析を感度分析として実施したところ，当該割合のプラセボに対する本薬 10 mg 及び 25 mg はいずれも有意な差はなかった。

＜OSA 患者コホート＞

軽度 OSA 患者 39 例を対象として，本薬 10 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した後に，PSG を用いて算出する AHI が増加するか否かを，プラセボを対照に比較検証することを目的として，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー法により検討した。また，副次目的として，本薬 10 mg 単回投与後における AHI の増加，本薬 10 mg 単回投与後及び反復投与後の TST 中の平均 SpO_2 の低下，及び TST 中の SpO_2 が事前に定義した閾値未満に低下するかを，プラセボを対照に比較検証した。

薬物動態の結果

本薬 10 mg 単回及び反復投与後の投与 8 時間後の血漿中レンボレキサント濃度は，本試験における健康被験者及びこれまでの試験（外国 001 試験パート A 及び外国 005 試験）の健康成人における同じ投与量の暴露量と類似していた。

薬力学の結果

本薬 10 mg 単回投与及び反復投与後の AHI の平均値は，プラセボと本薬 10 mg の間で有意差は認められなかった。TST 中の平均 SpO_2 の平均値も本薬 10 mg 単回投与及び反復投与後でいずれもプラセボとの間に有意差は認められなかった。本薬単回及び反復投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満，85%未満又は 80%未満であった時間が占める割合について，いずれもプラセボとの間に有意差は認められなかった。また，プラセボと比較して，本薬単回及び反復投与後の TST 中の SpO_2 が 90%未満（30 秒以上）となった被験者の割合に大きな違いはなかった。

2.7.2.2.2.5.5 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 B）

原発性不眠症患者 58 例を対象として，本薬 2.5，10 及び 25 mg を単回投与した際の薬力学パラメータの用量反応関係の評価，並びにゾルピデム 10 mg 及びプラセボとの比較について，無作為化，二重盲検，プラセボ及びゾルピデム対照試験により検討した。副次目的として，原発性不眠症患者における本薬単回投与時の薬物動態を評価した。なお，健康成人を対象とした結果（パート A）に関しては，2.7.2.2.2.1.1 項に示した。

原発性不眠症患者を本薬（2.5，10 及び 25 mg），プラセボ又はゾルピデム 10 mg（陽性対照）に 3:1:1 の比で無作為に割り付け，就寝約 30 分前に単回投与した。

薬物動態の結果

原発性不眠症患者に本薬 2.5，10 及び 25 mg を 1 日 1 回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は，それぞれの投与量における健康成人の濃度推移と概ね類似していた。また，就寝前に投与した際の投与 9 時間後の血漿中レンボレキサント濃度が，健康成人を対象としたパート A（朝投与）の結果と類似していたことから，投与時刻はレンボレキサントの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

薬力学の結果

PSG の結果から，LPS 及び WASO はベースラインと比較して 2.5 mg 群及び 10 mg 群で約 30 分短縮し，SE はそれぞれ 11%及び 13%改善した。これらの改善はゾルピデム 10 mg 群と同程度であった。

2.7.2.2.2.5.6 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試験（外国 107 試験）

不眠症患者 69 例を対象に，改訂反復睡眠潜時検査（modified-multiple sleep latency test：M-MSLT）を行い，本薬 5 mg 及び 10 mg 単回投与時の翌日の持ち越し効果が臨床的に問題ないことを確認することを目的として，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬（フルラゼパム）対照，3 期クロスオーバー法により検討した。

本治験は，4 回の単回投与（投与期 1～投与期 4）と各々の投与期の間の 14 日間のウォッシュアウトから構成された。被験者は，異なる投与順序のいずれかに割り付けられ，それぞれの投与期において，就寝直前（5 分以内）に本薬 5 mg 錠，本薬 10 mg 錠，プラセボ錠又はフルラゼパム 30 mg カプセルを服用した。

M-MSLT は，起床後 45 分から 30 分おき（起床後 75，105 及び 135 分後）に 4 回実施した。なお，副次目的として血漿中レンボレキサント濃度と M-MSLT の関係を検討するために，各投与期の M-MSLT 実施後 20 分以内に血漿中レンボレキサント濃度測定用採血を実施した。

薬力学の結果

M-MSLT による睡眠潜時について，本薬群とプラセボ群のベースラインからの変化量に関する統計量を表 2.7.2-30 に示した。

本薬の 5 mg，10 mg ともにプラセボと比較して睡眠潜時の有意な短縮がみられた。本薬 5 mg ではプラセボ群からの最小二乗平均値の差は–1.15 分，プラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限は–2.12 分であった。また，本薬 10 mg ではプラセボ群との最小二乗平均値の差は–3.48 分，プラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限は–4.46 分であった。本試験では，M-MSLT のベースラインからの変化量において，6.0 分を超えて短縮した場合を睡眠傾向の増大の基準と事前に定義していた。本薬群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限は本薬 5 mg 及び 10 mg のいずれも–6 分を上回ったことから，本薬 5 mg 及び 10 mg はともに睡眠傾向の増大は認められず，臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果はないと考えた。

表 2.7.2-30 M-MSLT による睡眠潜時のベースラインからの変化量（FAS）（外国 107 試験）

	プラセボ 69 例	本薬	
		5 mg 69 例	10 mg 69 例
解析対象例数	68	69	68
ベースラインからの最小二乗平均値（標準誤差）（分）	−3.44 (0.564)	−4.58 (0.561)	−6.92 (0.564)
最小二乗平均値の差：実薬群−プラセボ群	−	−1.15	−3.48
本薬群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間区間の下限	−	−2.12	−4.46
P 値（片側検定）	−	0.0262	<0.0001

M-MSLT による睡眠潜時のベースラインからの変化量について，投与群，投与期，施設，投与順序を固定変数，ベースラインを共変量，投与順序で構成した被験者を変量効果としたクロスオーバー型混合効果モデルを用いて本薬群とプラセボ群の最小二乗平均値とその差，差の片側 95%信頼区間，及び *P* 値を算出した。

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 12 を引用）

薬物動態／薬力学の結果

M-MSLT 測定後の血漿中レンボレキサント濃度と平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の関係を図 2.7.2-19 に示した。血漿中レンボレキサント濃度の上昇に伴い，平均睡眠潜時はベースラインから短縮した（Pearson の相関係数：−0.2746，Kendall の順位相関係数の有意性検定：*P*=0.0179）。

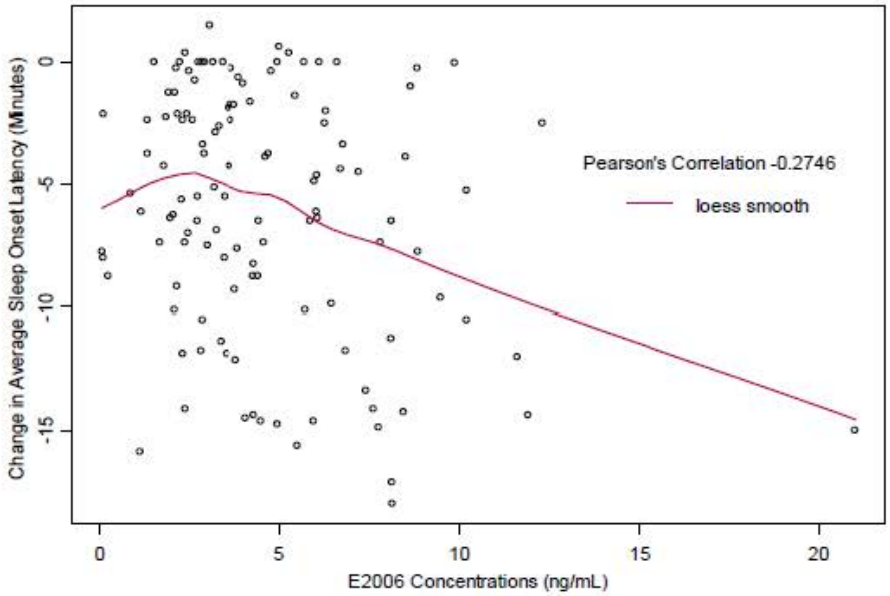


図 2.7.2-19 血漿中レンボレキサント濃度と平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の関係（薬物動態解析対象集団）（外国 107 試験）

（添付資料 5.3.4.2.1 の Figure 6 を引用）

2.7.2.2.2.5.7 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）

不眠症患者 291 例を対象に，本薬の至適用量を投与初期（Day 1 及び Day 2）における PSG による SE 及び KSS に基づいて決定すること，及び本薬の翌日の持ち越し効果を投与後期（Day 15 及び Day 16）における KSS への影響に基づいて確認することを主要目的として，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。また，本薬群の被験者を対象に血漿中レンボレキサント濃度を測定した。

本治験は二重盲検下の治療期（15 日間）に治験薬（本薬 1，2.5，5，10，15，25 mg 又はプラセボ）を就寝前 30 分に 1 日 1 回服用し，単盲検の反跳性不眠の評価期（3 日間）にプラセボを 1 日 1 回 2 日間服用した。

薬物動態／薬力学解析結果

本試験で得られたデータ及び臨床第 1 相試験（外国 001 試験，外国 002 試験及び外国 005 試験）のデータを統合し，母集団薬物動態解析を実施した。また，本試験で得られたデータを用いて薬物動態／薬力学解析を実施した（添付資料 5.3.3.5.2）。

レンボレキサントの薬物動態は，2-コンパートメントモデルにより記述された。レンボレキサントの CL/F は 25.7 L/h，その個体間変動は 44.4%と算出された。投与後のレンボレキサントの吸収は，1 次及び 0 次速度で記述された。中心及び末梢のコンパートメントのみかけの分布容積は，それぞれ 38.1 及び 1040 L であった。

本薬の投与により，プラセボと比較して LPS が減少することが示された。入眠開始時の血漿中レンボレキサント濃度の上昇に伴い，LPS が大きく減少し，本薬 5 mg 投与時の平均血漿中レンボレキサント濃度の中央値に相当する約 10 ng/mL のときに最大の効果が得られる結果となった。本薬の投与により，プラセボと比較して，SE 及び TST は増加した。しかしながら，暴露-反応関係は認められず，本薬の投与開始時及び投与終了時においても関連はみられなかった。WASO と C_{max} の関係は，対数線形モデルに当てはまり，5 mg 以上の用量における C_{max} では，WASO が 45%以上短縮した。翌日の眠気の評価（KSS，DSST，平均 5-選択反応時間及び平均単純反応時間）において，血漿中レンボレキサント濃度が 20 ng/mL 以上の被験者は，血漿中レンボレキサント濃度が 20 ng/mL 以下の被験者よりもわずかに KSS が上昇した。なお，この暴露量は，本薬 10 mg 反復投与時の平均血漿中レンボレキサント濃度の中央値（17 ng/mL）又は 5 mg 反復投与時の平均血漿中レンボレキサント濃度の 95 パーセンタイル値（22 ng/mL）に相当した。

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

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。

臨床第 3 相試験の用量設定の参考とするために，臨床第 1 相試験（外国 001 試験，外国 002 試験，外国 005 試験）及び臨床第 2 相試験（外国 201 試験）を統合したデータを用い，レンボレキサントの母集団薬物動態モデルを構築した。また，臨床第 2 相試験（外国 201 試験）データを用い，レンボレキサントの暴露量と PSG，主観的な睡眠評価項目及び安全性評価項目との関係を検討した（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 試験の薬物動態／薬力学解析の概要については 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。

2.7.2.2.2.6.1 健康成人及び不眠症患者を対象とした臨床第 1，2 及び 3 相試験の母集団薬物動態解析，不眠症患者を対象とした臨床第 3 相試験の有効性の薬物動態／薬力学解析並びに不眠症患者を対象とした臨床第 2 及び 3 相試験の安全性の薬物動態／薬力学解析

2.7.2.2.2.6.1.1 母集団薬物動態解析

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（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）を統合して母集団薬物動態解析を実施した。対象データの概略を表 2.7.2-31 に示した。

表 2.7.2-31 健康成人及び不眠症患者を対象とした臨床第 1，2，3 相試験の母集団薬物動態解析に用いたデータの概略

薬物動態解析対象集団（1892 例）			
項目（単位）	平均値（標準偏差）	中央値	最小値-最大値
年齢（歳）	55 (14.1)	57	18-88
体重（kg）	75.5 (15.7)	74.1	37-168
BMI（kg/m^2）	27.0 (5.0)	26.5	14.4-62.1
ビリルビン（μmol/L）[a]	6.9 (4.1)	6.0	1.7-42.9
アルブミン（mg/dl）[b]	44.2 (2.8)	44	26-53
アラニンアミノトランスフェラーゼ（IU/L）[b]	20 (11.9)	17	5-178
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（IU/L）[b]	20.7 (8.3)	19	8-194
アルカリホスファターゼ（IU/L）	72.9 (22.0)	71	13-256
クレアチニンクリアランス（mL/min）[b,c]	101.7 (35.1)	97.3	26.8-319
投与量	1 – 100 mg[d]		
年齢	成人（65 歳未満）1345 例，高齢者（65 歳以上）547 例		
性別	女性 1249 例，男性 643 例		
BMI	低体重 27 例，正常体重 650 例，過体重 804 例，肥満 411 例		
民族	白人 1334 例，黒人 335 例，日本人及び中国人を除くアジア人 32 例，日本人 155 例，中国人 5 例，その他 31 例		
剤形	錠剤 1755 例，カプセル 137 例		
胃の pH を変化させる薬剤（PPI[e]）の併用	あり 112 例，なし 1780 例		
中程度の CYP3A 阻害剤の併用	あり 22 例，なし 1870 例		

a: 1888 例
b: 1891 例
c: 共変量として評価する際の上限は 150 mL/min とした。
d: モデルが不安定になるのを避けるため，200 mg のデータは薬物動態解析の対象から除外した。
e: プロトンポンプ阻害剤

（添付資料 5.3.3.5.5 の Table 2 を引用）

方法

レンボレキサントの薬物動態パラメータの共変量として，人口統計学的要因（性別，民族，年齢［AGEC］，体重，体格指数［BMI］），腎機能マーカー（クレアチニンクリアランス［CRCL］），肝機能マーカー（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，アルブミン［ALB］，ビリルビン［BILI］），健康成人又は不眠症患者，原発性不眠症又は 2 次性不眠症，投与時間［NIGHT］，剤形［FORM］，食事の有無［FED］，CYP3A 阻害剤の併用，胃の pH を変化させる薬剤の併用［PPI］についての検討を行った。

CL/F のランダム効果（ETA）と連続変数又はカテゴリカルな共変量との関係を作図し，視覚的な評価に基づき薬物動態の単変量解析に用いる共変量を選択した。単変量解析において統計

学的に有意（$P \leq 0.01$）であった共変量については，次の変数減少法のステップにおいて統計学的に有意（$P < 0.001$）であれば残され，有意でなければ除外された。母集団薬物動態モデルより推定された被験者ごとの平均血漿中濃度を用いて，有効性又は安全性との暴露-反応解析を実施した。母集団薬物動態モデル及び暴露-反応モデルの予測性能は，visual predictive check（VPC）及び nonparametric bootstrapping にて評価した。

結果

母集団薬物動態解析の対象は，臨床第 1 相試験 9 試験，201 外国試験，国際共同 303 試験及び外国 304 試験の年齢が 18 歳以上 88 歳以下の健康成人又は不眠症患者であった。薬物動態解析データセットには，1892 例の被験者の 12230 点の血漿中レンボレキサント濃度データが含まれた。国際共同 303 試験では，18 歳以上 85 歳以下の 726 例の被験者を対象とし，2211 点の血漿中レンボレキサント濃度データが用いられた。304 試験では，55 歳以上 88 歳以下の 524 例の被験者を対象とし，1972 点の血漿中レンボレキサント濃度データが用いられた。その他の試験では，642 例の被験者を対象とし，8047 点の血漿中レンボレキサント濃度データが用いられた。そのうち，臨床第 1 相試験では，407 例の被験者を対象とし，6543 点の血漿中レンボレキサント濃度データが用いられた。

レンボレキサントの基本の母集団薬物動態モデルは，健康成人を対象とした臨床第 1 相試験 6 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）の頻回採血の統合データを用いて構築された。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中心コンパートメントから線形の消失を示す 3-コンパートメントモデルにより記述された。薬物動態モデルは，CL/F，中心コンパートメントのみかけの分布容積（V2/F），末梢コンパートメントのみかけの分布容積（V3/F 及び V4/F），コンパートメント間のクリアランス（Q3/F 及び Q4/F），吸収のラグタイム（ALAG1），1 次吸収速度定数（Ka），0 次吸収時間（D1）及び相対的バイオアベイラビリティ（F1）によって表された。残差誤差は，投与後 3 時間までの濃度データ及び投与後 3 時間より後の濃度データのそれぞれについて，絶対誤差及び比例誤差の混合モデルにより推定された。上記のモデルにて共変量探索を実施したところ，D1 に対する剤形（錠剤）及び就寝前投与の影響，Ka に対する剤形（錠剤）及び食事の影響，F1 に対する食事の影響が統計学的に有意な共変量として組み込まれた。

次に，臨床第 1，2 及び 3 相試験の血漿中レンボレキサント濃度データを統合して母集団薬物動態解析を実施した。上記の臨床第 1 相試験データより構築された母集団薬物動態モデルを参考とし，基本の母集団薬物動態モデルには，D1 に対する剤形（錠剤）及び就寝前投与の影響，Ka に対する剤形（錠剤）及び食事の影響，F1 に対する食事の影響が組み込まれ，これらのパラメータ及び個体間変動（IIV）は臨床第 1，2 及び 3 相試験データより推定された値で固定したものを用いた。

レンボレキサントの最終の母集団薬物動態モデルには，以下の統計学的に有意な共変量が組み込まれた。

- D1 に対する剤形（錠剤）及び就寝前投与の影響
- Ka に対する剤形（錠剤）の影響
- CL/F に対する年齢（65 歳以上の高齢者），BMI 及び ALP の影響
- Ka 及び F1 に対する食事の影響

錠剤及びカプセルの 0 次吸収時間はそれぞれ 0.118 時間及び 0.467 時間であり，就寝前投与により 0 次吸収時間は 2.33 倍増加した。また，Ka はカプセル剤投与時と比較して錠剤投与時に 12%増加し，絶食下投与時と比較して摂食下投与時に 30%減少した。本薬を摂食下投与した時，F1 は 21%増加したが，F1 に剤形の影響は認められなかった。これらの結果は，錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを比較した外国 005 試験及び高脂肪・高カロリー食による食事の影響を検討した外国 008 試験と同様であった。

レンボレキサントの CL/F は BMI の増加とともに減少した。ALP の上昇に伴い，CL/F のわずかな減少が認められたが，その影響は小さく臨床的意義のない程度であった。また，CL/F は高齢者（65 歳以上）において 26%低値を示した。これらの統計学的に有意な共変量が組み込まれたモデルにおいて，CL/F に対する民族，性別，体重，CRCL，投与量，AST，ALT，BILI，ALB 又は PPI の併用の影響は認められなかった。中程度の CYP3A 阻害剤併用による CL/F への影響については，症例数が少なかったため（1892 例中 22 例）評価できなかった。V2/F，V3/F，V4/F 及びその他のパラメータへの共変量の影響については，ETA の shrinkage が大きかったため（>60%）評価できなかった。最終の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値，推定精度及び 95%信頼区間を表 2.7.2-32 に示した。

表 2.7.2-32 健康成人及び不眠症患者を対象とした臨床第 1，2，3 相試験の母集団薬物動態解析の最終モデル及びパラメータ推定値

パラメータ	推定値	%RSE	95%信頼区間
$CL/F\ (L/h) = \Theta_{CL} \times (BMI/26.5)^{\Theta BMI} \times (ALP/71)^{\Theta ALP} \times \Theta_{AGEC}^{AGEC}$			
Θ_{CL}　ベースの CL/F (L/h)	22.7	0.252	22.6 - 22.8
Θ_{BMI}　BMI の効果	-0.428	12.9	-0.536 - -0.320
Θ_{ALP}　ALP の効果	-0.118	21.3	-0.167 - -0.0688
Θ_{AGEC}　年齢（65 歳以上）の効果	0.739	0.307	0.735 – 0.753
V2/F (L)			
Θ_{V2}　ベースの V2/F (L)	9.09	0.0909	9.07 - 9.11
Q3/F (L/h)			
Θ_{Q3}　ベースの Q3/F (L/h)	32.1	0.0417	32.1 - 32.1
V3/F (L)			
Θ_{V3}　ベースの V3/F (L)	278	0.0156	278 - 278
Q4/F (L/h)			
Θ_{Q4}　ベースの Q4/F (L/h)	31.0	0.0997	30.9 - 31.1
V4/F (L)			
Θ_{V4}　ベースの V4/F (L)	783	0.0815	782 - 784
$D1\ (h) = \Theta_{D1} \times \Theta_{FORM}^{FORM} \times \Theta_{NIGHT}^{NIGHT}$			
Θ_{D1}　カプセル剤投与時の D1 (h)	0.467	Fixed	
Θ_{FORM}　錠剤の効果	0.254	Fixed	
Θ_{NIGHT}　就寝前投与の効果	2.33	Fixed	
$Ka\ (1/h) = \Theta_{Ka} \times \Theta_{FORM}^{FORM} \times \Theta_{FED}^{FED}$			
Θ_{Ka}　カプセル剤投与時の Ka (1/h)	0.532	Fixed	
Θ_{FORM}　錠剤の効果	1.12	Fixed	
Θ_{FED}　食事の効果	0.695	Fixed	
ALAG1 (h)			
Θ_{ALAG1}　ベースの ALAG1 (h)	0.403	Fixed	
F1			
相対的バイオアベイラビリティ（食事の効果）	1.21	Fixed	
個体間変動 (CV [%])			
CL/F	48.1	3.68	
V2/F	142	23.2	
Q3/F	56.8	17.2	
V3/F	82.0	15.0	
Q4/F	46.5	11.4	
V4/F	41.4	10.5	
D1	167	Fixed	
Ka	43.8	Fixed	
F1	68.1	Fixed	
残差誤差			
投与後> 3 h（比例誤差）(CV [%])	14.3	1.07	
投与後> 3 h（絶対誤差）(ng/mL)	0.0189	21.2	
投与後≤ 3 h（比例誤差）(CV [%])	32.9	1.19	
投与後≤ 3 h（絶対誤差）(ng/mL)	2.62	3.15	

AGEC = 1 (elderly [≥65 years]) or 0 (adult [<65 years]), FORM = 1 (tablet) or 0 (capsule), NIGHT = 1 (bedtime dosing) or 0 (morning administration), FED = 1 (fed) or 0 (fasted)
Abbreviations: %RSE: percent relative standard error of the estimate = SE/parameter estimate * 100; CL/F = apparent clearance; V2/F = apparent central volume of distribution; Q3/F = first inter-compartment clearance; Ka = first order absorption rate constant; D1 = Duration of absorption, V3/F = apparent first peripheral volume of distribution; Q4/F = second inter-compartment clearance, V4/F = apparent second peripheral volume of distribution, ALAG1 = lag time in absorption, F1 = relative bioavailability under fed conditions; L = liter; h = hour; WGT = body weight; CI = confidence interval; %CV = Square root of variance *100.

（添付資料 5.3.3.5.5 の Table 10 を引用）

結論

- 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中心コンパートメントから線形の消失を示す 3-コンパートメントモデルにより記述された。
- D1 に対する剤形（錠剤）及び就寝前投与の影響，Ka に対する剤形（錠剤）及び食事の影響，CL/F に対する年齢（65 歳以上の高齢者），BMI，ALP の影響，F1 に対する食事の影響が統計学的に有意に認められた。レンボレキサントの薬物動態に与える剤形（錠剤又はカプセル剤）の影響及び食事の影響は小さく，臨床的意義のない程度であった。
- レンボレキサントの CL/F は，高齢者（65 歳以上）において 26%低値を示した。しかし，この影響は CL/F の個体間変動の範囲内であり，臨床的に意義のある変動ではなかった。
- レンボレキサントの CL/F は，BMI の増加とともに減少し，ALP の上昇に伴いわずかに減少した。しかし，いずれの影響も CL/F の個体間変動の範囲内であり，臨床的意義のない程度であった。
- レンボレキサントの CL/F は投与量に依存せず，民族，性別，体重，CRCL，肝酵素（ALP のわずかな影響を除く），PPI 併用の影響を受けなかった。

2.7.2.2.2.6.1.2 母集団薬物動態／薬力学解析

臨床第 3 相試験 2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）を統合して不眠症患者における本薬の有効性と薬物動態との関係について検討した。さらに，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）を統合して不眠症患者における本薬の安全性と薬物動態との関係について検討した。

(1)主要な有効性評価項目の暴露-反応解析

方法

暴露-反応解析には，国際共同 303 試験及び外国 304 試験の夜間の評価項目及び日中の評価項目が用いられた。外国 304 試験については，PSG（LPS，SE，WASO，WASO2H 及び TST）の暴露-反応解析を行った。また，国際共同 303 試験及び外国 304 試験データを統合し，sSOL，睡眠維持（sSE，sWASO，sTST）などの睡眠日誌による評価項目についても暴露-反応解析を行った。

全ての評価項目の暴露-反応解析に，線形混合効果モデルが用いられた（式 1）。多変量モデルには，レンボレキサントの暴露量のパラメータに加えて，プラセボ及び治療と時間の交互作用を含む時間の効果に関する固定効果が含まれた。暴露-反応関係の説明変数として母集団薬物動態モデルから推定した暴露量（平均血漿中濃度［C_{av}］）が用いられ，対数変換した C_{av} が統計学的に有意な説明変数として最終モデルに用いられた。共変量として年齢，体重及び性別が説明変数として検討された。国際共同 303 試験及び外国 304 試験の統合解析については，sSOL，sWASO，sSE 及び sTST の暴露-反応関係の説明変数として民族が検討された。

式 1：

$$E_{ij} = b_o + b_1 * Cave_{ij} + b_2 * (Cont_i - x) + b_3 * Cat_i + b_4 * Pcbo_{ij} + (b_5 * Zol_i) + b_6 * TIME_{ij} + b_7 * TIME_{ij}{:}\,Cav_{ij} + b_7 * TIME_{ij}{:}\,Placebo_i + b_8 * TIME_{ij}{:}\,Zol_i + u_i + \epsilon_{ij} + \cdots$$

結果

データセット及びベースラインの人口統計学的特性

PSG（LPS，SE，TST，WASO 及び WASO2H）に関するデータセットには，外国 304 試験の 1002～1006 例の被験者の 6939～6951 点の観測値が含まれ，年齢の中央値は 63 歳，体重の中央値は 71.9 kg であった。大部分の被験者は白人（72%）及び黒人（25.5%）であった。睡眠日誌に関するデータセットには，国際共同 303 試験及び外国 304 試験の 1668～1695 例の被験者の 276358 点～276397 点の sSE，sWASO，sTST 及び sSOL に関する観測値が含まれ，データの大部分は国際共同 303 試験によるものであった。年齢の中央値は 60 歳，体重の中央値は 73 kg であった。全てのデータセットについて，被験者の大半は女性であった（>70%）。

PSG の暴露-反応解析（外国 304 試験）

304 試験の PSG（LPS，SE，TST，WASO 及び WASO2H）データを用いた暴露-反応解析を行った。いずれの項目についても，ベースラインからの変化はレンボレキサントの暴露量（C_{av}）及び時間に対して統計学的に有意な関係が示された。レンボレキサントの C_{av} の増加とともに SE 及び TST は統計学的に有意に増加し，LPS，WASO 及び WASO2H は有意に減少した。LPS を除く PSG の各項目について，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。外国 304 試験の PSG の各項目について，典型的な被験者（モデルの固定効果を考慮して 70 歳の女性不眠症患者と定義した）における本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露量（中央値）の推定値に基づき，暴露-反応モデルより予測されたベースラインからの変化量を表 2.7.2-33 に示した。ほとんどの PSG 評価項目において，本薬 5 mg 投与時及び 10 mg 投与時のベースラインからの変化量は同程度若しくはわずかに 10 mg の方が大きかった。また，変化量は時間とともにわずかに減少又は増加した。

表 2.7.2-33 本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露-反応モデルより予測した PSG 評価項目のベースラインからの変化量（外国 304 試験）

評価項目（単位）	投与量	ベースラインからの変化量の中央値（5 パーセンタイル–95 パーセンタイル）	
		Day 1	Day 28
LPS（分）	5 mg	↓16.9 (15.0 – 18.6)	↓20.5 (18.9 – 21.9)
	10 mg	↓17.7 (15.8 – 19.4)	↓20.0 (18.4 – 21.4)
SE（%）	5 mg	↑24.4 (23.8 – 25.2)	↑22.9 (22.2 – 23.6)
	10 mg	↑25.9 (25.2 – 26.5)	↑23.4 (22.6 – 24.0)
TST（分）	5 mg	↑119 (116 – 122)	↑112 (108 – 115)
	10 mg	↑126 (123 -129)	↑114 (111 – 117)
WASO（分）	5 mg	↓98.7 (96.7 – 101)	↓87.5 (85.0 – 89.9)
	10 mg	↓104 (102 – 105)	↓91.4 (89.1 – 93.6)
WASO2H（分）	5 mg	↓54.6 (53.0 – 56.1)	↓47.8 (45.8 – 49.7)
	10 mg	↓57.6 (56.1 – 59.1)	↓50.7 (48.9 – 52.5)

↑ = increase, ↓ = decrease, LPS = latency to persistent sleep, SE = sleep efficiency, TST = total sleep time, WASO = wake after sleep onset, WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night.

（添付資料 5.3.3.5.5 の synopsis を引用）

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）

国際共同 303 試験及び外国 304 試験の sSOL，sWASO，sSE 及び sTST について，暴露-反応解析を行った。sSOL，sWASO，sSE 及び sTST は，レンボレキサントの暴露量（C_{av}）及び時間に対して統計学的に有意な関係が認められた。sSOL 及び sWASO はレンボレキサントの C_{av} の増加とともに統計学的に有意に減少し，sSE 及び sTST は C_{av} の増加とともに有意に増加した。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。睡眠日誌の各項目について，典型的な被験者（モデルの固定効果を考慮して 70 歳の女性不眠症患者と定義した）における本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露量（中央値）の推定値に基づき，暴露-反応モデルより予測されたベースラインからの変化量を表 2.7.2-34 に示した。いずれの睡眠日誌の評価項目についても治療期間を通してベースラインからの変化量（中央値）は増加し，本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の変化量の範囲は大きく重なっていた。

表 2.7.2-34 本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露-反応モデルより予測した睡眠日誌評価項目のベースラインからの変化量（国際共同 303 試験及び外国 304 試験）

評価項目（単位）	投与量	ベースラインからの変化量の中央値（5 パーセンタイル–95 パーセンタイル）				
		Day 1	Day 30	Day 60	Day 120	Day 180
sSOL（分）	5 mg	↓14.7 (12.2 – 17.0)	↓15.6 (13.2 – 17.8)	↓16.5 (14.1 – 18.6)	↓18.2 (16.0 – 20.2)	↓19.7 (17.7 – 21.6)
	10 mg	↓16.4 (13.9 – 18.6)	↓17.1 (14.8 – 19.3)	↓17.9 (15.6 – 20.0)	↓19.4 (17.2 – 21.3)	↓20.7 (18.7 – 22.6)
sWASO（分）	5 mg	↓55.9 (42.7 – 67.4)	↓60.4 (47.9 – 71.4)	↓64.9 (53.0 – 75.3)	↓73.1 (62.4 – 82.5)	↓80.5 (70.8 – 88.9)
	10 mg	↓54.0 (40.3 – 65.9)	↓58.6 (45.6 – 69.9)	↓63.2 (50.9 – 73.9)	↓71.6 (60.5 – 81.2)	↓79.2 (69.2 – 87.9)
sSE（%）	5mg	↑12.2 (9.86 – 14.4)	↑13.1 (10.8 – 15.3)	↑14.0 (11.7 – 16.2)	↑15.8 (13.6 - 17.8)	↑17.4 (15.4 – 19.4)
	10 mg	↑13.2 (10.8 – 15.4)	↑13.9 (11.6 – 16.2)	↑14.7 (12.4 – 16.9)	↑16.2 (14.0 – 18.3)	↑17.7 (15.5 – 19.7)
sTST（分）	5 mg	↑52.2 (41.3 – 63.1)	↑55.0 (44.1 – 65.9)	↑57.9 (47.0 – 68.8)	↑63.7 (52.8 – 74.7)	↑69.5 (58.6 – 80.5)
	10 mg	↑58.2 (47.1 – 69.3)	↑60.6 (49.5 – 71.7)	↑63.0 (51.9 – 74.2)	↑68.0 (56.9 – 79.1)	72.9 (61.8 – 84.1)

↑ = increase, ↓ = decrease, sSOL = subjective sleep onset latency, sWASO = subjective wake after sleep onset, sSE = subjective sleep efficiency, sTST = subjective total sleep time,

（添付資料 5.3.3.5.5 の synopsis を引用）