結論

- 外国 304 試験の PSG の各項目（LPS，SE，TST，WASO 及び WASO2H）は，レンボレキサントの 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。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 の各評価項目に対して年齢，性別及び体重は有意な説明変数であった。しかしながら，これらの共変量の影響は小さく，臨床的に意義のない程度であった。
- 国際共同 303 試験及び外国 304 試験の睡眠日誌の各項目（sSOL，sWASO，sSE 及び sTST）は，レンボレキサントの 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。

(2)探索的な評価項目の暴露-反応解析

方法

外国 304 試験について，翌朝への持ち越し効果の評価指標である翌日の姿勢安定性及び認知機能の各評価項目（Continuity of Attention，Power of Attention，Quality of Memory 及び Speed of Memory Retrieval）について暴露-反応解析を実施した。また，国際共同 303 試験について，翌日の眠気に関する時系列データ解析も行った。また，国際共同 303 試験及び外国 304 試験データを統合し，不眠の重症度（ISI）及び疲労（FSS）などの日中の機能に関する評価についても暴露-反応解析を行った。

結果

<u>データセット及びベースラインの人口統計学的特性</u>

姿勢安定性に関するデータセットには，外国 304 試験の 898 例の被験者の 7441 点の観測値が含まれた。認知機能評価に関するデータセットには，887～891 例の被験者において，Quality of Memory については 4951 点の観測値，Power of Attention，Continuity of Attention 及び Speed of Memory Retrieval には 6733～6821 点の観測値が含まれた。翌日の眠気に関するデータセットには，国際共同 303 試験の 867 例の被験者の 11544 点の観測値が含まれ，年齢の中央値は 56 歳であった。大部分は白人（72%）であり，次いで日本人（18%），黒人（8%）であった。ISI 及び FSS 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 1714 例の被験者の 7003 点の観測値が含まれ，年齢の中央値は 60 歳，体重の中央値は 73.2 kg であった。大部分は白人（73%）であり，次いで黒人（15%），日本人（9.5%）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%）。

姿勢安定性（外国 304 試験）

身体のふらつきを指標とした姿勢安定性の評価では，評価時刻を一致させたベースラインからの変化量について，プラセボ群と実薬群の 7 U の差が臨床的に意義のある最小限の効果として評価された。レンボレキサントの暴露量は身体のふらつきに対する統計学的又は臨床的に意義のある説明変数とはならず，ベースラインからの変化量は–0.2 U を超えないと予測された。年齢と体重は統計学的に有意な説明変数であったが，いずれの部分集団においても評価基準としたベースラインからの 7U 以上の変化は予測されなかった。

Continuity of Attention（外国 304 試験）

アルコールの効果から推定された Continuity of Attention に対する臨床的に意義のある効果の閾値は，ベースラインからの–0.36 U の変化とした。レンボレキサントの暴露量は Continuity of Attention の統計学的に有意な説明変数であった。しかし，ベースラインからの変化量の 95%予測区間に 0 が含まれており，臨床的に意義のある変化ではなかった。

Power of Attention（外国 304 試験）

アルコールの効果から推定された Power of Attention に対する臨床的に意義のある効果の閾値は，最小二乗平均でベースラインからの 48.8 ms の変化とした。レンボレキサントの暴露量は Power of Attention の統計学的に有意な説明変数であった。しかし，304 試験のレンボレキサントの暴露量の範囲においてベースラインからの変化量の予測区間は臨床的に意義のある効果の閾値の 48.8 ms を上回らなかった。

Quality of Memory（外国 304 試験）

アルコールの効果から推定された Quality of Memory に対する臨床的に意義のある効果の閾値は，ベースラインからの–32.6 U の変化とした。レンボレキサントの暴露量は Quality of Memory に対して統計学的に有意な説明変数とはならなかった。ベースラインからの Quality of Memory の変化量は，本薬 5 mg 投与時の暴露量の中央値においては–1 から 6 の範囲，本薬 5 mg 投与時の中央値より高い暴露量においては–1 から 7 の範囲と予測された。同様の反応が本薬 10 mg 投与時についても予測され，暴露量の中央値においては–1 から 6 の範囲，中央値より高い暴露量において–1 から 9 の範囲と予測された。

Speed of Memory Retrieval（外国 304 試験）

アルコールの効果から推定された Speed of Memory Retrieval に対する臨床的に意義のある効果の閾値は，最小二乗平均でベースラインからの 19.3 ms の変化とした。Speed of Memory Retrieval はレンボレキサントの暴露量の増加に伴い統計学的に有意に減少したが，ベースラインからの変化量の予測区間は本治験の暴露量の範囲において臨床的に意義のある閾値に達しなかった。ベースラインからの Speed of Memory Retrieval の変化量は，本薬 5 mg 投与時の暴露量の中央値では–332～–249 ms の範囲，本薬 5 mg 投与時の中央値より高い暴露量においては–335～–276 ms の範囲と予測された。同様の反応が本薬 10 mg 投与時についても予測され，暴露量の中央値においては–334～–267 ms の範囲，中央値より高い暴露量において–337～–293 ms の範囲と予測さ

れ，臨床的に意義のある閾値として見積もられた 19.3 ms 以下であった。

翌日の眠気（国際共同 303 試験）

翌日の眠気とレンボレキサントの暴露量との間に相関は認められなかった。

ISI 及び FSS（国際共同 303 試験及び外国 304 試験）

モデルから推定されたレンボレキサントの定常状態の暴露量（$C_{ss,av}$）及び時間と ISI 及び FSS の関係は統計学的に有意であり，$C_{ss,av}$ 及び時間の増加とともに ISI 及び FSS のスコアは減少した。ISI については年齢，民族（日本人及び黒人），FSS については年齢，BMI，民族（日本人）が統計学的に有意な説明変数であった。しかし，いずれの説明変数も ISI 及び FSS に対する相対的な変化は 20%未満であり，臨床的に意義のあるものとは判断されなかった。

結論

- レンボレキサントの暴露量は姿勢安定性に対する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ず，本治験の暴露量の範囲においてベースラインからの変化は-0.2 U を超えないと推定された。
- Continuity of Attention，Power of Attention 及び Speed of Memory Retrieval についての認知機能評価とレンボレキサントの暴露量との関係は統計学的に有意であった。しかし，いずれの認知機能評価についても，本治験のレンボレキサントの暴露量の範囲においては臨床的に意義のある閾値を超えないと予測された。
- 翌日の眠気とレンボレキサントの暴露量との間に相関は認められなかった。
- ISI 及び FSS の暴露-反応解析において，レンボレキサントの暴露量及び時間に対して統計学的に有意な関係が認められた。ISI については年齢，民族（日本人及び黒人），FSS については年齢，BMI，民族（日本人）が統計学的に有意な説明変数であったが，いずれの説明変数も ISI 及び FSS に対する相対的な変化は 20%未満であり，臨床的に意義のあるものとは判断されなかった。

(3)安全性評価項目の暴露-反応解析

国際共同 303 試験及び外国 304 試験において，30 例以上の被験者で観察された TEAE は，頭痛，上咽頭炎，傾眠，インフルエンザ，尿路感染症及び上気道感染症であった。国際共同 202 試験に多数の高齢被験者が含まれることを考慮し，国際共同 202 試験の TEAE を国際共同 303 試験及び外国 304 試験と統合して解析用データセットを作成した。これらの TEAE の発現率は，頭痛 132 例（8%），上咽頭炎 132 例（8%），傾眠 126 例（7.6%），インフルエンザ 54 例（3.25%），尿路感染症 44 例（2.65%），上気道感染症 56 例（3.4%）であり，約 3%～8%の範囲であった。

まず初めにレンボレキサントの暴露量（$C_{ss,av}$）の分布と TEAE の発現の有無の関係性を評価し，次に二項分布を仮定した一般化線形モデル（GLM）であるロジスティック回帰モデルを用いて TEAE 発現のモデル解析を行った。本薬の効果及びプラセボ効果で構成される全ての TEAE 発現率のモデルでは，レンボレキサントの暴露量と TEAE の発現率が線形の関係で表された。これらのモデル（式 2）は，年齢（連続変数及びカテゴリカル変数），性別，民族（白人，黒人，

日本人，その他）を含むフルモデルアプローチを用いて構築された。

式 2：

$$logit(p_{TEAE}) = b_o + b_1 * Cav,ss_{ij} + b_2 * (AGE_i - 70) + b_3 * SEX_i + b_4 * RACE_i + b_5 * PCBO_i$$

いずれかの TEAE と $C_{ss,av}$ には非常に弱い相関関係が認められた。しかし，レンボレキサントの $C_{ss,av}$ は，傾眠，上咽頭炎，インフルエンザ，尿路感染症又は上気道感染の発現率における統計学的に有意な説明変数とはならず，それらの発現率はプラセボ群の予測の範囲内であった。頭痛については，レンボレキサントの $C_{ss,av}$ は重要な説明変数であることが示された。しかし，頭痛の発現率はレンボレキサントの暴露量の増加に伴い減少した。

結論

- レンボレキサントの $C_{ss,av}$ は，傾眠，上咽頭炎，インフルエンザ，尿路感染症又は上気道感染の発現の統計学的に有意な説明変数ではなかった。レンボレキサントの $C_{ss,av}$ は，頭痛の有意な説明変数であることが示されたが，頭痛の発現率はレンボレキサントの暴露量の増加に伴い減少した。
- 有害事象に対して統計学的に有意又は臨床的に意義のある暴露-反応関係が認められなかったことから，CL/F に対する BMI，ALP 及び年齢（高齢者 vs 成人）の影響は本薬の用量調整を必要とするほど臨床的に意義があるとは考えられなかった。

2.7.2.2.2.7 生理学的薬物速度論モデル解析

本薬の薬物相互作用を予測するために，in vitro 試験データ及び臨床試験データ（外国 001 試験，外国 002 試験，外国 004 試験及び外国 007 試験）に基づき，Simcyp®を用いて PBPK モデルを構築し，モデル検証のために薬物相互作用試験（外国 004 試験及び外国 012 試験）で検討した CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール及びフルコナゾール）及び CYP3A 誘導剤（リファンピン）との併用時の血漿中レンボレキサント濃度を予測した。また，臨床試験を実施していない CYP3A 阻害剤（エリスロマイシン，ベラパミル，フルボキサミン及びフルオキセチン）との併用時の血漿中レンボレキサント濃度を予測した（添付資料 5.3.3.5.6）。

構築した PBPK モデルは，本薬単独投与時の薬物動態プロファイルを適切に予測した。吸収に関しては，わずかに C_{max} を過小評価したが，吸収相を適切に反映していた。また，本モデルは臨床試験で実施したイトラコナゾール及びフルコナゾールの結果を反映していた。強い CYP3A 誘導剤であるリファンピンに関しては，相互作用の予測は，過小評価する結果となった。以下に，PBPK モデルを用いた本薬と CYP3A 阻害剤の薬物相互作用予測及びレンボレキサントの薬物動態に及ぼす胃内 pH の変化の影響予測を示した。

<u>CYP3A 阻害剤との薬物相互作用予測</u>

PBPK モデルを用いて本薬 10 mg 投与時のレンボレキサントの薬物動態（C_{max} 及び AUC）に及ぼすエリスロマイシン，ベラパミル，フルボキサミン，フルオキセチンの影響を検討した結果を表 2.7.2-35 に示した。

薬物相互作用予測の結果，レンボレキサントの暴露量に対して，エリスロマイシン及びベラパミルは中程度，フルオキセチンは弱い影響を与え，フルボキサミンは影響を与えないことが示唆され，併用薬の阻害作用の分類の程度と予測される相互作用の影響は類似していた。

表 2.7.2-35 レンボレキサントの薬物動態に及ぼすエリスロマイシン，ベラパミル，フルボキサミン，フルオキセチンの影響の予測結果

併用薬 及び用法用量	併用薬の阻害作用の分類	AUC 比 （各 CYP3A 阻害剤併用時／非併用時）	C_{max} 比 （各 CYP3A 阻害剤併用時／非併用時）	予測される薬物相互作用の影響 c
エリスロマイシン 500 mg（6 時間毎）	中程度 a	4.33 (4.03 – 4.66)	1.46 (1.42 – 1.50)	中程度
ベラパミル 80 mg（1 日 3 回）	中程度 a	3.87 (3.59 – 4.17)	1.43 (1.40 – 1.46)	中程度
フルボキサミン 50 mg（1 日 1 回）	中程度 a	1.09 (1.08 – 1.09)	1.06 (1.06 – 1.07)	影響なし
フルオキセチン 40 mg（1 日 1 回）	弱い b	1.77 (1.69 – 1.84)	1.21 (1.19 – 1.23)	弱い

値は幾何平均値の比及び 90%信頼区間を示す。
a: FDAから発出されている薬物相互作用リストに基づいて分類した。
（https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm）
b: FDA Guidance for Industry. Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Draft Guidance. February 2012.に基づいて分類した。
c: FDA から発出されている薬物相互作用ガイダンスに基づいて評価した。

（添付資料 5.3.3.5.6 の Table 13 を引用）

<u>レンボレキサントの薬物動態に及ぼす胃内 pH の変化の影響予測</u>

PBPK モデルを用いて本薬 10 mg 投与時のレンボレキサントの薬物動態（t_{max}，C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）に及ぼす胃内 pH の変化の影響を予測した結果を表 2.7.2-36 示した。

胃内 pH 上昇時の pH を 6.8 と仮定し，胃内での溶出プロファイルとして pH6.8 における溶出試験結果を用いた際の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は，通常時の pH（pH: 1.2）での予測値と比較してそれぞれ 16.2%及び 8.6%減少した。ファモチジンとの薬物相互作用試験（外国 012 試験）において，本薬とファモチジン併用時のレンボレキサントの C_{max} が 27%低下し，$AUC_{(0-t)}$は変わらなかったことからも，胃内 pH の上昇はレンボレキサントの吸収速度を低下させるものの，臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

表 2.7.2-36 胃内 pH 変化時におけるレンボレキサントの薬物動態パラメータの予測結果

胃内 pH	パラメータ予測値		
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)
pH 通常時 (pH 1.2)	27.7	1.03	339
pH 上昇時 (pH 6.8)	23.2	1.16	310

C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は幾何平均値を示し，t_{max} は中央値を示す。

（添付資料 5.3.3.5.6 の Table 14 を引用）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態の特徴

本項では，in vitro 及び in vivo 試験から得られたレンボレキサントの代謝の特徴を含む，吸収，分布及び排泄に関して要約する。内因性又は外因性要因に起因する特定の集団における薬物動態の変化の影響については，2.7.2.3.4 項及び 2.7.2.3.5 項に示した。

2.7.2.3.1.1 吸収

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

ヒトにおける本薬の絶対的バイオアベイラビリティは検討しなかった。ヒトマスバランス試験（外国 007 試験）から得られた試料を使用した代謝分析の結果，レンボレキサントは尿中に検出されず，投与量の 13%が未変化体として糞中に排泄された。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。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。このことから，投与された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，投与された[^{14}C]レンボレキサントのうち，87%が吸収されたと考えられる。なお，放射能の尿中の平均回収率が 29.1%であったことから，少なくとも約 30%が吸収された。

高脂肪・高カロリー食の摂食下で本薬を投与したところ，レンボレキサントの C_{max} が約 23%低下し，t_{max} が 2 時間遅延した。一方，レンボレキサントの $AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は絶食下と比べて 18%増加した。以上の結果から，食事によりレンボレキサントの吸収速度が遅延し，C_{max} は低下するが，AUC への影響は小さいと考えられた。

2.7.2.3.1.2 分布

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

2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

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

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と考えられる。In vitro 試験において，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ており，これらの結果は，外国 004 及び外国 012 試験において，CYP3A の阻害剤（イトラコナゾール及びフルコナゾール）や誘導剤（リファンピシン）との併用により，レンボレキサントの薬物動態が影響を受けることと整合性が取れている。また，in vitro で検討した結果，M4，M9 及び M10 もレンボレキサントと同様に，主に CYP3A によって代謝されることが示された。

ヒト，ラット及びサル（in vivo）で認められた代謝物をもとに推定したレンボレキサントの代謝経路を図 2.7.2-20 に示す。

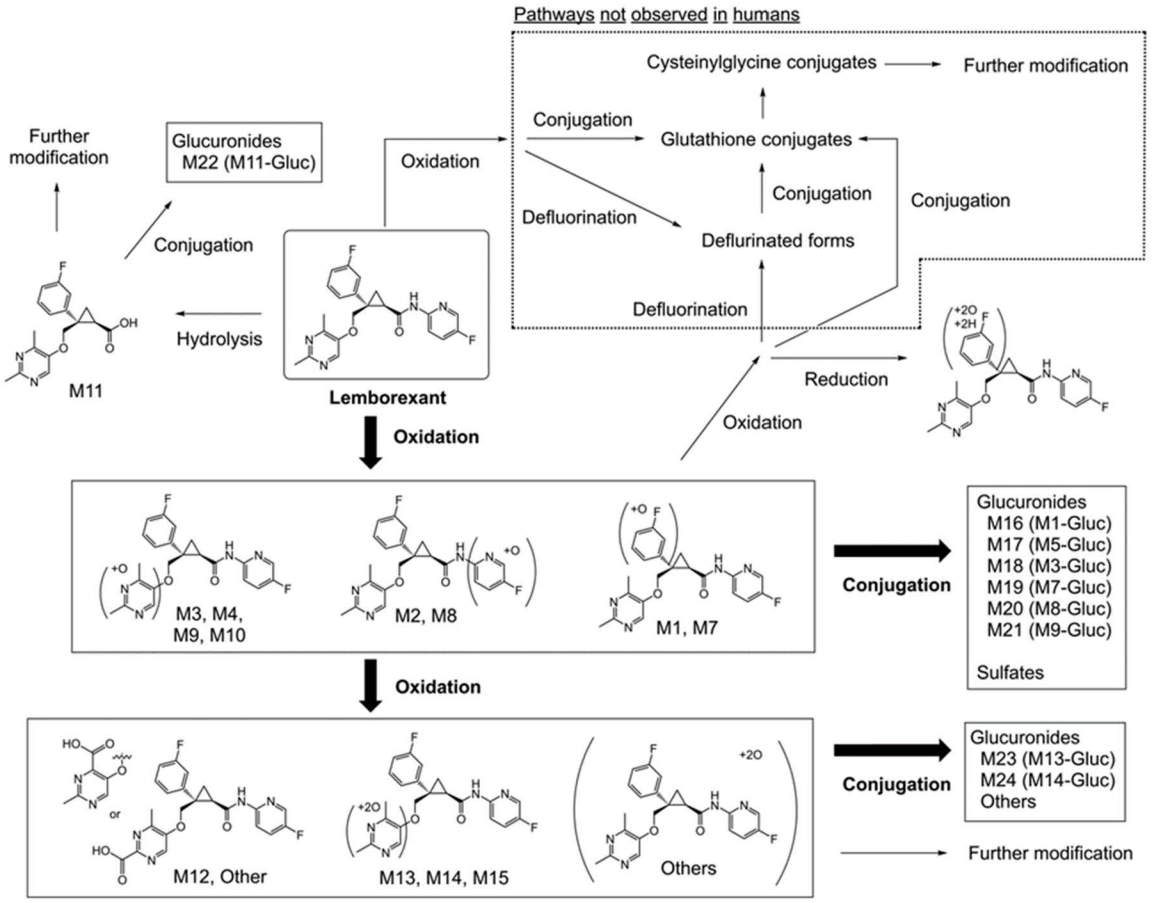


図 2.7.2-20　　ヒト，ラット及びサル（in vivo）で認められた代謝物に基づくレンボレキサントの推定代謝経路

M 番号は in vitro 又は in vivo 代謝試験で同定された代謝物の番号を示す。
太い矢印はヒトの主要代謝経路を示す。Gluc = glucuronide.

出典：試験番号 AE-7077-G，AE-7078-G，AE-7433-G 及び DMPKT2012-008，2.6.4.5.2 項参照

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

外国人健康成人を対象とした外国 002 試験において，本薬 2.5～75 mg を就寝前 30 分に 1 日 1 回 14 日間反復投与した際，血漿中レンボレキサント濃度は投与後約 1～3 時間で C_{max} に達した後，速やかに減少し，2 相性の消失を示した。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。14 日間の反復投与における C_{max} に基づいた累積は 1.2～2.3 倍，$AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積は 1.6～3.1 倍であった。一方，Day 14 の最終消失半減期は約 42～53 時間であったことから，最終消失半減期から予測した累積係数は 3.1～3.7 と算出された。最終消失半減期から予測した累積係数が C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の実測の累積係数と比べて大きい値を示しているのは，本薬投与後の血漿中濃度推移が投与後 9 時間にかけて速やかに消失し，投与後 9 時間の AUC が全体の AUC の 75%以上を占め，その後緩やかに消失していることに起因していると考えられる。外国 001 試験においても，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%であったことから，投与後約 9 時間以降の血漿中濃度は低く推移し，反復投与時においても血漿中濃度の累積には大きく寄与しないと考えられた。$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期は，5 及び 10 mg でそれぞれ，17 時間及び 19 時間であった。なお，外国人健康成人を対象とした外国 001 試験における本薬 5 及び 10 mg 単回投与時の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値はそれぞれ 146 及び 299 ng•h/mL，外国 002 試験における本薬 5 及び 10 mg 反復投与時の Day 14 の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（$AUC_{(0\text{-}\tau)}$）の幾何平均値がそれぞれ 169 及び 321 ng•h/mL であり，両投与量において類似していたことから，本薬の反復投与による蓄積は認められなかった。

日本人及び白人健康成人を対象とした 003 試験においても，本薬 2.5，10 及び 25 mg を 1 日 1 回 14 日間の反復投与した際の日本人被験者における C_{max} に基づいた累積は 1.3～1.6 倍，$AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積は 1.8～2.0 倍であった。Day 14 の最終消失半減期は約 46～50 時間であり，最終消失半減期から予測した累積係数は 3.3～3.5 と算出された。外国 002 試験同様，$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期は，2.5，10 及び 25 mg でそれぞれ，19，22 及び 24 時間であった。いずれも外国人健康成人と同様な値を示しており，上記と同様に日本人健康被験者においても本薬の反復投与による蓄積は認められなかった。

2.7.2.3.3 薬物動態の用量比例性

外国人健康成人を対象とした外国 002 試験において，本薬の用量比例性を評価した。本薬 2.5～75 mg を就寝前 30 分に 1 日 1 回 14 日間反復投与した際，初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は用量比をわずかに下回る増加を示し，反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は用量比例性を示した。外国 003 試験において日本人健康成人で用量比例性を検討した結果を表 2.7.2-37 に示した。いずれのパラメータも傾きは 1 に近かったことから，日本人を対象に本薬を反復投与した際も，同様に用量比例性を示すことが確認された。また，臨床第 1 相，第 2 相，第 3 相試験の結果を統合した母集団薬物動態解析の結果，レンボレキサントの CL/F は用量依存性を示さなかったことからも，レンボレキサントの薬物動態は線形であると考えられた。

表 2.7.2-37 日本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の用量比例性の検討（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	切片	傾き	傾きの 95%信頼区間
1 (N=18)	C_{max} (ng/mL)	1.21	1.14	(0.93, 1.35)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	2.91	1.13	(1.02, 1.25)
14 (N=18)	C_{max} (ng/mL)	1.44	1.20	(1.01, 1.39)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$(ng•h/mL)	3.42	1.19	(1.05, 1.34)

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 12 を引用）

2.7.2.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

健康成人及び不眠症患者データを統合した母集団薬物動態解析（CPMS-E2006-004R，添付資料 5.3.3.5.5）により，年齢，性別，BMI 及び民族等の内因性要因の影響について検討した。また，民族の影響の評価するために，日本人健康成人を対象とした反復投与試験（外国 003 試験）を実施した（添付資料 5.3.3.1.3）。

2.7.2.3.4.1 年齢，性別，民族及び BMI

<u>年齢</u>

母集団薬物動態解析において，65 歳以上の高齢者におけるレンボレキサントの CL/F は 65 歳未満の成人よりも 26%低値を示した。母集団薬物動態モデルより推定した年齢群別の CL/F を図 2.7.2-21 に示した。また，本薬 5 mg 1 日 1 回投与時の定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）のシミュレーションを実施し，レンボレキサントの AUC_{ss} における年齢の影響を定量的に評価したところ，成人と比較して高齢者におけるレンボレキサントの AUC_{ss} は高いことが統計学的に示された（成人に対する高齢者の比：139%，90%信頼区間：129-150%，なお，BMI は 26.5 kg/m^2［中央値］と仮定）。しかし，この年齢の影響は CL/F の個体間変動の範囲内であったため，臨床的に意義のある影響とは考えられなかった。

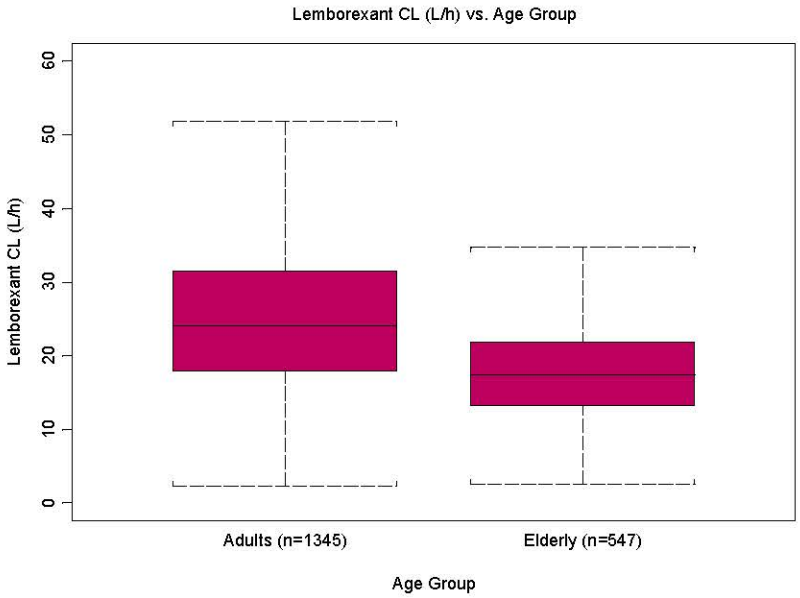


図 2.7.2-21 母集団薬物動態モデルより推定した健康成人及び不眠症患者における年齢群別のレンボレキサントの CL/F

（添付資料 5.3.3.5.5 の Figure 1 を引用）

性別

母集団薬物動態解析において，レンボレキサントの CL/F と性別に相関は認められなかった（図 2.7.2-22）。

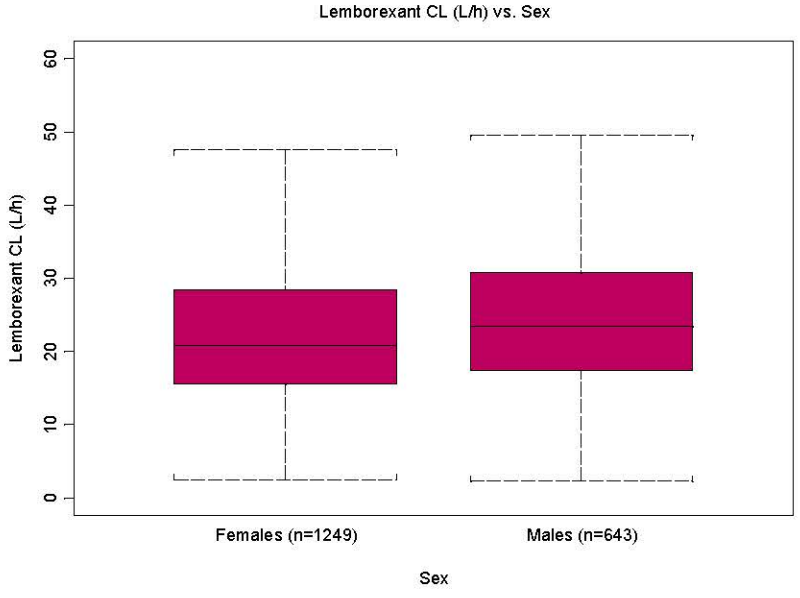


図 2.7.2-22 母集団薬物動態モデルより推定した健康成人及び不眠症患者における男女別のレンボレキサントの CL/F

（添付資料 5.3.3.5.5 の Figure 3 を引用）

BMI

BMI は，低体重（BMI［中央値，以下同様］=17.4 kg/m^2），正常体重（BMI=22.9 kg/m^2），過体重（BMI=27.4 kg/m^2）及び肥満（BMI=32.7 kg/m^2）のカテゴリーに分類された。BMI が高値の群ほど，レンボレキサントの CL/F は低値を示した（図 2.7.2-23）。また，本薬 5 mg 1 日 1 回投与時の AUC_{ss} のシミュレーションを実施したところ，レンボレキサントの AUC_{ss} は低体重，正常体重及び過体重の群において同程度であることが示された。一方，正常体重群と比較して肥満群におけるレンボレキサントの AUC_{ss} はわずかに高値を示した（正常体重群に対する肥満群の比：119%，90%信頼区間：111%-128%）。しかし，AUC_{ss} の 90%信頼区間の最大値は 28%であり，これは CL/F の個体間変動の 48%の範囲内であった。したがって，これらの差は臨床的に意義があるものではないと考えられた。以上より，BMI に基づく用量調整の必要はないと考えられた。

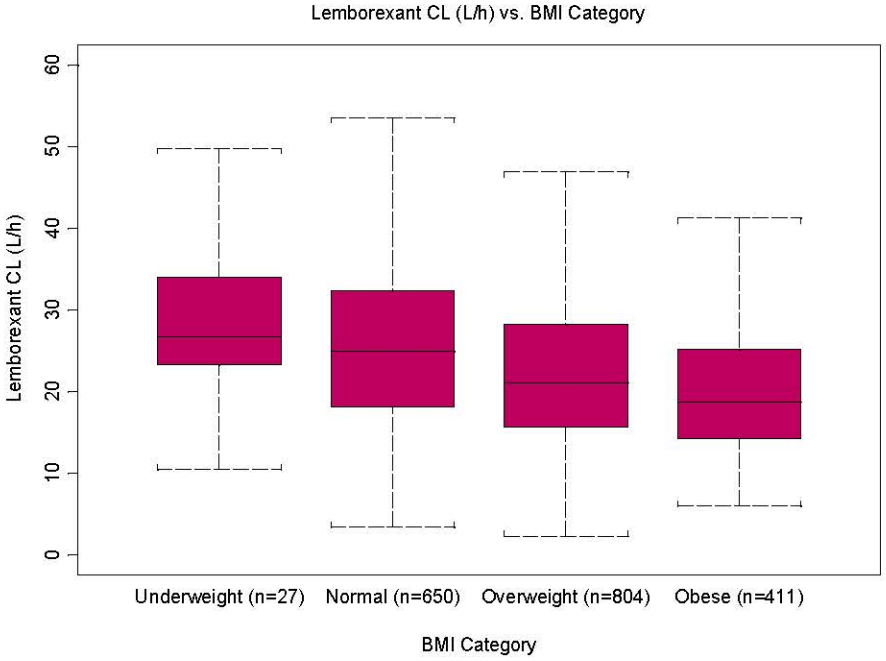


図 2.7.2-23 母集団薬物動態モデルより推定した健康成人及び不眠症患者における BMI 群別のレンボレキサントの CL/F

（添付資料 5.3.3.5.5 の Figure 2 を引用）

民族

外国 003 試験（白人及び日本人）において本薬の薬物動態に対する民族の影響を評価するとともに，母集団薬物動態解析においても民族の影響を検討した。

日本人及び白人の健康成人（6 例）において，本薬 10 mg を単回及び反復投与した時の反復投与後の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.2-24 に，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を評価した結果を表 2.7.2-38 に示した。本薬 10 mg 投与時における日本人及び白人健康成人の平均血漿中濃度推移はほぼ重なっており，C_{max} 及び AUC を用いた民族差の影響の評価においても，最小二乗幾何平均値の比は 97.0%～118%であり，90%信頼区間は 100%を含んでいた。また，外国人健康成人を対象とした外国 002 試験における 2.5，10

及び 25 mg 反復投与後の各被験者の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$並びに外国 003 試験において日本人及び白人健康成人を対象として 2.5，10 及び 25 mg を反復投与後の各被験者の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$のプロットを図 2.7.2-25 に示した。日本人健康成人と白人を含む外国人健康成人の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$の各用量における分布は重なっていた。

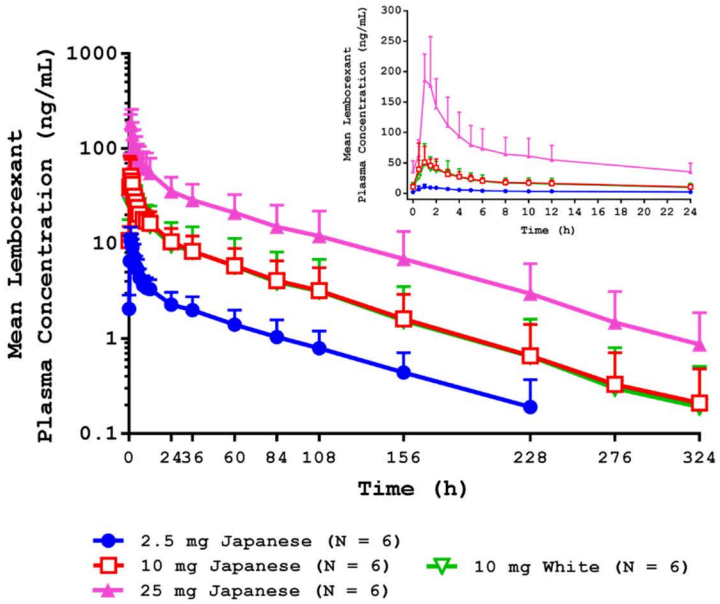


図 2.7.2-24 日本人及び白人健康成人に本薬を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（図 2.7.2-5 を再掲）

表 2.7.2-38 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。

（表 2.7.2-7 を再掲）

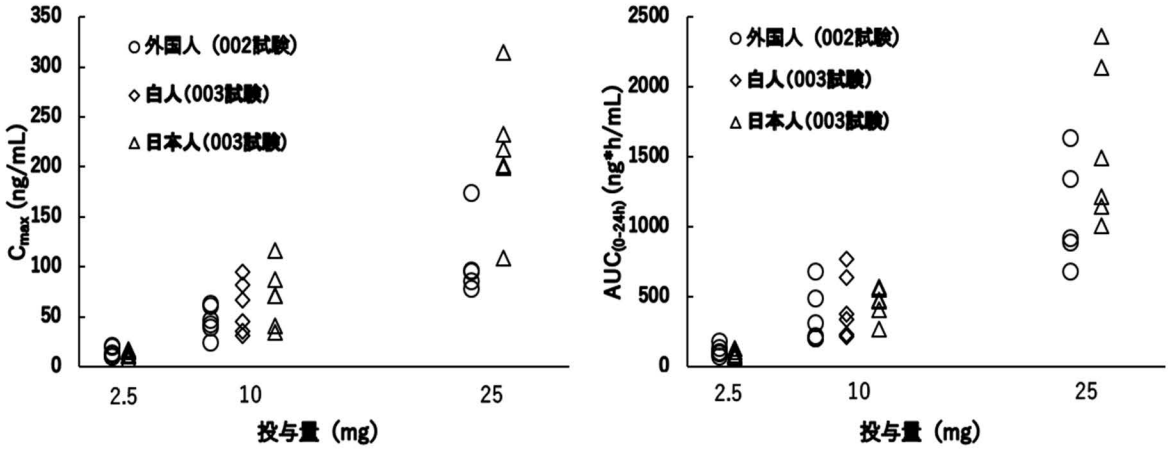


図 2.7.2-25 本薬を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$に関する日本人と外国人の比較

（添付資料 5.3.3.1.2 の Listing 16.2.5.3 及び添付資料 5.3.3.1.3 の Listing 16.2.6.2 のデータを用いて解析）

さらに，レンボレキサントの母集団薬物動態解析においても，レンボレキサントの CL/F と民族に相関は認められなかった。レンボレキサントの CL/F は，日本人（155 例）と白人（1334 例）及びその他の民族（黒人 335 例，中国人及び日本人を除くアジア人 32 例，中国人 5 例，その他 31 例）との間に有意な差はなかった（図 2.7.2-26）。

以上の結果から，日本人と外国人の薬物動態は類似していると考えられた。

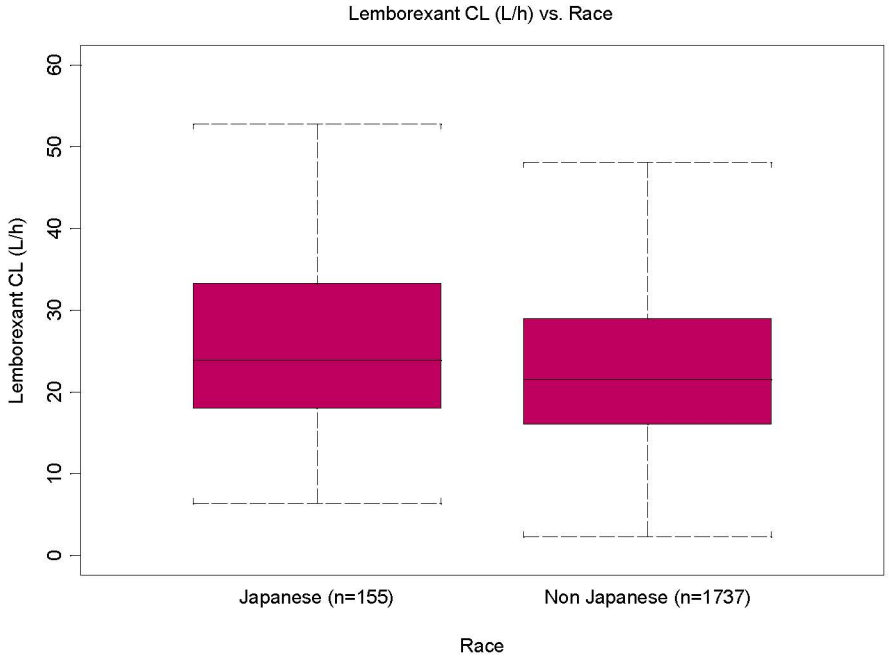


図 2.7.2-26 母集団薬物動態モデルより推定した健康成人及び不眠症患者における民族（日本人又は日本人以外）群別のレンボレキサントの CL/F

（添付資料 5.3.3.5.5 の Figure 5 を引用）

2.7.2.3.4.2 肝機能障害患者における薬物動態

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

本試験では Child-Pugh スコアによって肝機能障害の程度が分類された。さらに，探索的な評価としてレンボレキサントの薬物動態と Model for End-Stage Liver Disease Score（MELD）スコアの関係を検討した。レンボレキサント及び代謝物の薬物動態パラメータと Child-Pugh スコア，ALB，BILI，MELD スコア及びプロトロンビン時間の関係を散布図及び回帰直線により検討した結果，本薬に及ぼす軽度及び中等度肝機能障害の影響は小さく，レンボレキサントの薬物動態と肝機能の間に一貫した相関関係はみられなかった。

肝機能の影響は，母集団薬物動態解析によっても検討された。モデルの共変量として，ALT，AST，ALP，ALB 及び BILI が共変量として検討され，ALP のみがレンボレキサントの CL/F に対する有意な共変量として挙げられた。モデルから予測したレンボレキサントの CL/F と ALP の関係を図 2.7.2-27 に示した。ALP の上昇に伴い，レンボレキサントの CL/F がわずかに低下したが，個体間変動（48.1%）の範囲内と考えられ，臨床的に意義はないと考えられた。

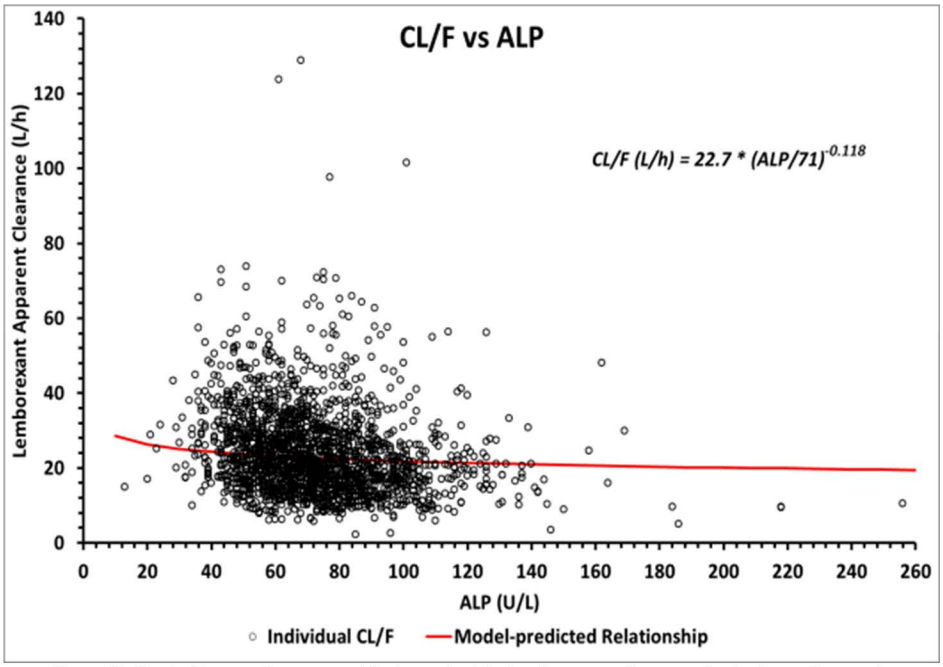


図 2.7.2-27 母集団薬物動態モデルより推定した健康成人及び不眠症患者におけるレンボレキサントの CL/F と ALP の関係

（添付資料 5.3.3.5.5 の Figure 8 を引用）

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

2.7.2.3.4.3 腎機能障害患者における薬物動態

外国 001 試験において，投与量の 1%未満が未変化体として尿中に排泄されたことから，レンボレキサントの消失における尿中排泄の寄与は少なく，主要な消失経路は代謝であると考えられた。外国 105 試験において，本薬 10 mg 単回投与後のレンボレキサントの薬物動態を，重度腎機能障害患者を対象に評価した。本薬を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$に関する重度腎機能障害患者と正常腎機能被験者の比較を図 2.7.2-28 に示した。腎機能正常被験者と比較して，$AUC_{(0\text{-inf})}$は 50%増加し，C_{max} は変化しなかったが，図 2.7.2-28 に示すように，重度腎機能障害患者及び正常腎機能被験者とも個体間のばらつきが大きく，各パラメータの値の分布も重なっていた。腎機能正常被験者と重度腎機能障害患者の f_u の幾何平均値はいずれも約 7%であり，類似していた。C_{max}，$AUC_{(0\text{-inf})}$及び CL/F と eGFR の関係を，薬物動態パラメータを従属変数，eGFR を独立変数とした回帰直線モデルによって検討した。その結果，eGFR と薬物動態パラメータに相関は認められなかった。さらに，母集団薬物動態解析においても，レンボレキサントの CL/F とクレアチニンクリアランス（26.8～150 mL/min）に相関は認められなかった。これらの結果から，重度腎機能障害はレンボレキサントの薬物動態に影響を与えず，腎機能障害患者における本薬の用量調節は不要と考えられた。

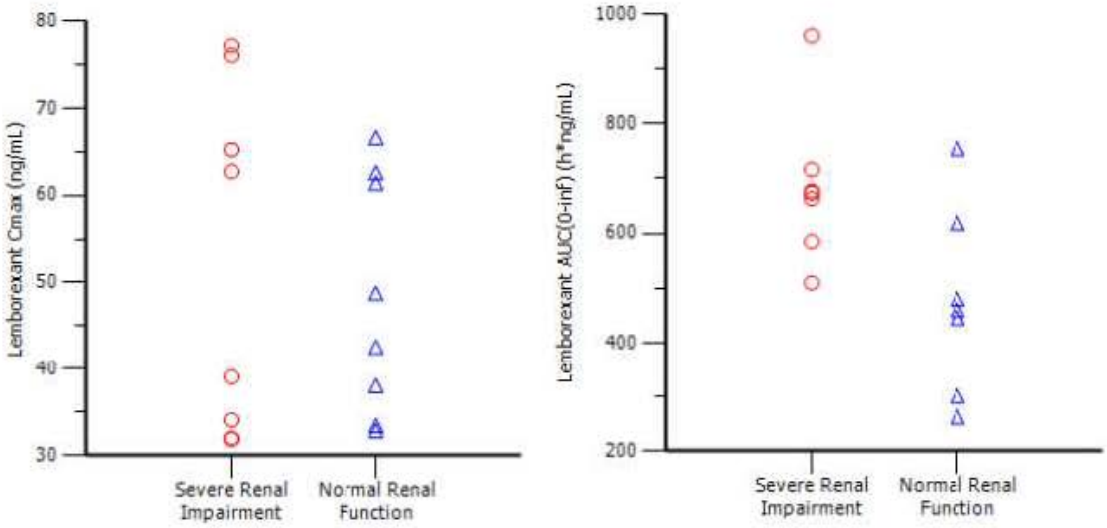


図 2.7.2-28 本薬 10 mg を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$に関する重度腎機能障害患者と正常腎機能被験者の比較

（添付資料 5.3.3.3.3 の Figure 4 を引用）

2.7.2.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

本薬の薬物動態に及ぼす外因性要因として，食事の影響及び薬物相互作用を検討した。薬物相互作用試験としては，経口避妊薬，H_2受容体拮抗薬，強い及び中程度の CYP3A 阻害剤，強い CYP3A 誘導剤，CYP2B6 及び CYP3A の基質との併用について検討した。薬物相互作用試験は，in vitro 評価に基づく薬物相互作用のリスク評価結果（2.6.4.7 項）をもとに実施した。

2.7.2.3.5.1 食事の影響

高脂肪・高カロリー食摂取後における本薬の薬物動態への影響については，2.7.1.2.3 項に詳述した。高脂肪・高カロリー食摂取後に本薬を単回投与した際の C_{max} は約 23%低下し，t_{max} の中央値は 2 時間遅延し，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$はいずれも 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，避けることが望ましいと考えられた。

2.7.2.3.5.2 薬物間相互作用

2.7.2.3.5.2.1 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験結果に基づき，CYP2B6 の基質（ブプロピオン），CYP3A の基質（ミダゾラム）及び経口避妊薬の薬物動態に及ぼす本薬の影響を臨床試験で検討した。臨床試験の結果の要約を図 2.7.2-29 に示した。本薬は，CYP2B6 の基質である S-ブプロピオンの $AUC_{(0-inf)}$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，暴露量の減少の程度は薬物相互作用ガイドラインにおける「弱い誘導薬」（AUC を 1/2 から 1/1.25 以下に減少）の分類である 50%以下であったことから，CYP2B6 の基質と併用可能と考えられた。また，薬物相互作用ガイドラインにおいて CYP2B6 の基質となる指標薬の例示の記載はなく，FDA の薬物相互作用試験に関するガイダンスに記載されている本薬の臨床試験で検討した塩酸ブプロピオンに関しては，日本で発売されていないことから，本薬を CYP2B6 の基質と併用する際の注意については添付文書に記載する必要はないと考える。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，臨床用量において本薬は CYP3A の誘導も阻害もしなかったことから，CYP3A の基質との併用は可能と考えられた。本薬と経口避妊薬の併用は，エチニルエストラジオールの C_{max} には影響を与えなかったが，$AUC_{(0-t)}$は臨床的に意義がない程度のわずかな増加（13%）を示した。ノルエチンドロンの薬物動態には臨床的に意義のある影響は認められず，本薬と経口避妊薬は併用可能と考えられた。

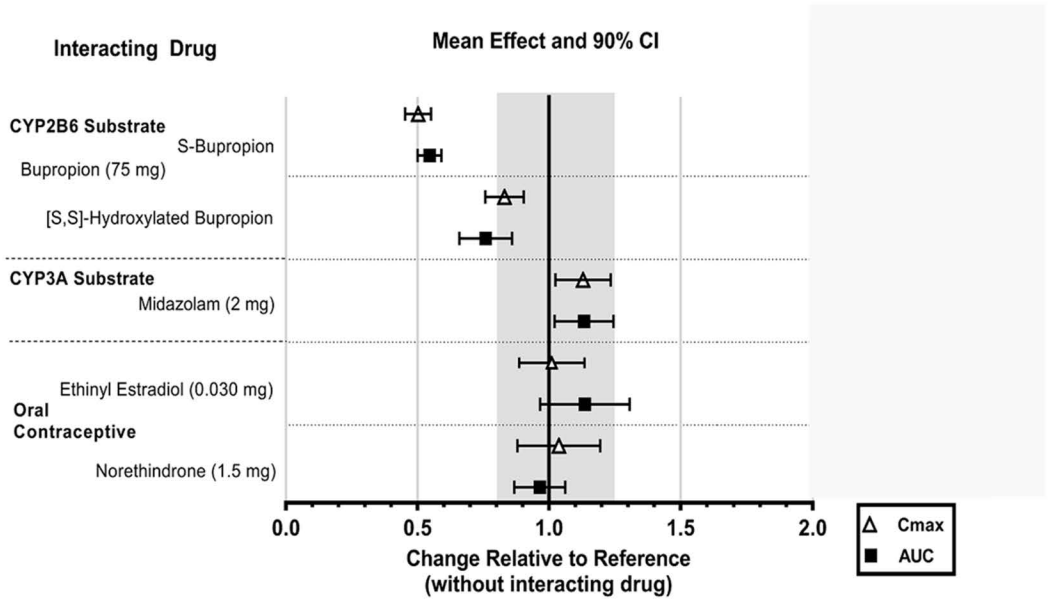


図 2.7.2-29 併用薬の薬物動態に及ぼす本薬の影響を評価したフォレストプロット

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 16 及び Table 18，並びに添付資料 5.3.3.4.4 の Table 17 のデータを引用）

2.7.2.3.5.2.2 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響

他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討し，臨床試験の結果の要約を図 2.7.2-30 に示した。

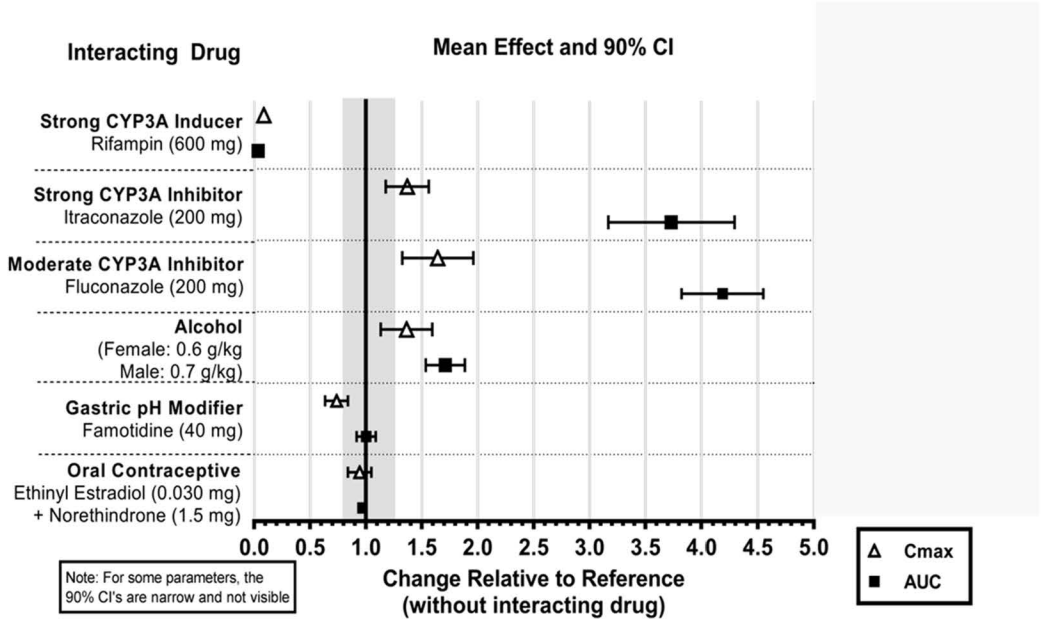


図 2.7.2-30 本薬の薬物動態に及ぼす併用薬の影響を評価したフォレストプロット

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 12 及び Table 14，添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14，Table 21 及び Table 25，並びに添付資料 5.3.3.4.3 の Table 10 のデータを引用）

CYP3A 誘導剤及び阻害剤との併用

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，本薬と CYP3A の誘導剤との併用に際しては併用注意とする。

中程度の CYP3A 阻害剤（フルコナゾール）又は強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）を併用したとき，レンボレキサントの $AUC_{(0\text{-}inf)}$は 317%又は 270%増加し，C_{max} は 62%又は 36%上昇した。本薬と中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際の本薬の用量を検討するために，レンボレキサントの C_{max} 及び AUC が用量に比例することを基にして，本薬 2.5 mg とフルコナゾール又はイトラコナゾールを併用した際のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$を予測し，本薬 5 mg 又は 10 mg 単独投与時の C_{max} 及び本薬 10 mg 単独投与時の $AUC_{(0\text{-}inf)}$と比較した。C_{max} について，本薬 2.5 mg とフルコナゾール又はイトラコナゾールを併用した際のレンボレキサントの予測値と本薬 5 mg 又は 10 mg 単独投与時の実測値を比較したプロットを図 2.7.2-31 に示し，$AUC_{(0\text{-}inf)}$について，本薬 2.5 mg とフルコナゾール又はイトラコナゾールを併用した際のレンボレキサントの予測値と本薬 10 mg 単独投与時の実測値を比較したプロットを図 2.7.2-32 に示した。また，本薬 10 mg 単独投与時及び本薬 2.5 mg とフルコナゾール併用時のレンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.2-39 に，同様にイトラコナゾール併用時のレンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.2-40 に示した。

本薬 2.5 mg とフルコナゾールを併用した際のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の予測値は，本薬 10 mg 単独投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の実測値と比較して，それぞれ 59.4%及び 1.1%低い値を示した。また，本薬 2.5 mg とイトラコナゾールを併用した際のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の予測値は，本薬 10 mg 単独投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の実測値と比較して，C_{max} は 65.2%低い値を示し，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 3.2%高い値を示した。なお，本薬 2.5 mg とイトラコナゾールを併用した際のレンボレキサントの $AUC_{(0\text{-}inf)}$の予測値の 95%信頼区間の上限は，本薬 10 mg 単独投与時の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の実測値の 95%信頼区間の上限を下回った。これらの結果から，本薬 2.5 mg と中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用した際のレンボレキサントの $AUC_{(0\text{-}inf)}$の予測値は，本薬 10 mg 単独投与時の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の実測値と類似しており，本薬 2.5 mg と中程度又は強い CYP3A 阻害剤との併用時の安全性は，本薬 10 mg 投与時と同様であると考えられた。

本薬 2.5 mg とフルコナゾール又はイトラコナゾールを併用した際のレンボレキサントの C_{max} の予測値は，本薬 10 mg 単独投与時の C_{max} の実測値よりも低い値を示したが，外国 001 試験において本薬 5 mg を単回投与した際の被験者ごとの C_{max} と同程度であった。このことから，本薬 2.5 mg と中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用した際のレンボレキサントの C_{max} は，本薬 5 mg 投与時と同様であり，有効性も期待できると考えられた。

以上の結果から，本薬と中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際の本薬の用量は 2.5 mg が推奨されると考えられた。

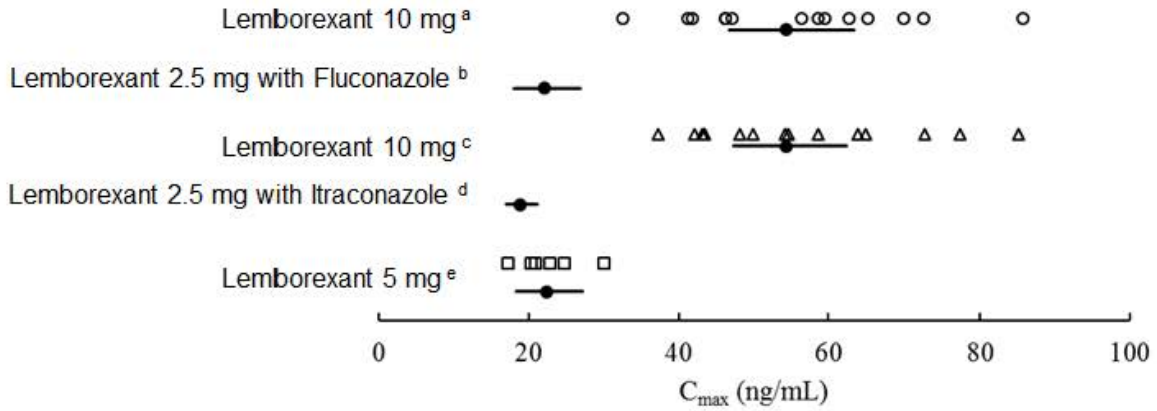


図 2.7.2-31 本薬 2.5 mg とフルコナゾール又はイトラコナゾールを併用したときの C_{max} の予測値及び本薬 5 及び 10 mg 単独投与時の C_{max} の実測値

●：幾何平均値及び 95%信頼区間
a: 外国 012 試験における被験者ごとの C_{max} の実測値
b: 外国 012 試験の結果を用いて予測した C_{max}
c: 外国 004 試験における被験者ごとの C_{max} の実測値
d: 外国 004 試験の結果を用いて予測した C_{max}
e: 外国 001 試験における被験者ごとの C_{max} の実測値

（添付資料 5.3.3.1.1 の Listing 16.2.5.4，添付資料 5.3.3.4.1 の Listing 16.2.6.1 及び添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.3.4 のデータを引用）

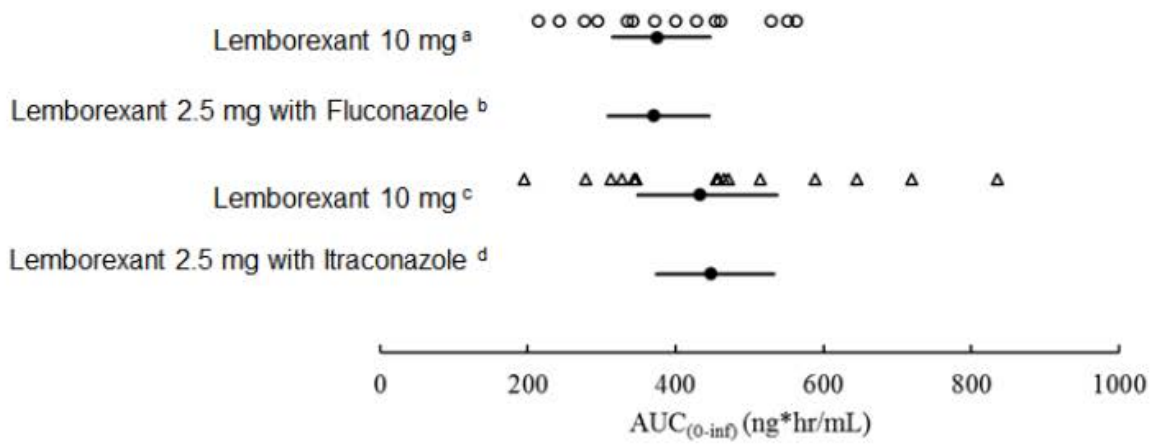


図 2.7.2-32 本薬 2.5 mg とフルコナゾール又はイトラコナゾールを併用したときの $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の予測値及び本薬 10 mg 単独投与時の $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の実測値

●：幾何平均値及び 95%信頼区間
a: 外国 012 試験における被験者ごとの $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の実測値
b: 外国 012 試験の結果を用いて予測した $AUC_{(0\text{-}inf)}$
c: 外国 004 試験における被験者ごとの $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の実測値
d: 外国 004 試験の結果を用いて予測した $AUC_{(0\text{-}inf)}$

（添付資料 5.3.3.4.1 の Listing 16.2.6.1 及び添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.3.4 のデータを引用）

表 2.7.2-39 本薬 10 mg 単独投与時及び本薬 2.5 mg とフルコナゾール併用時のレンボレキサントの薬物動態パラメータ

本薬 10 mg 単独投与時 [a]		本薬 2.5 mg（フルコナゾール併用時）[b]	
C_{max}	$AUC_{(0\text{-}inf)}$	C_{max}	$AUC_{(0\text{-}inf)}$
54.4 (46.7, 63.3)	374 (314, 446)	22.1 (18.1, 26.9)	370 (308, 445)

値は幾何平均値（95%信頼区間の下限値，上限値）を示す。
a: 外国 012 試験における実測値
b: 外国 012 試験の結果を用いた予測値

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.3.4 のデータを引用）

表 2.7.2-40 本薬 10 mg 単独投与時及び本薬 2.5 mg とイトラコナゾール併用時のレンボレキサントの薬物動態パラメータ

本薬 10 mg 単独投与時 [a]		本薬 2.5 mg（イトラコナゾール併用時）[b]	
C_{max}	$AUC_{(0\text{-}inf)}$	C_{max}	$AUC_{(0\text{-}inf)}$
54.3 (47.4, 62.3)	433 (349, 537)	18.9 (17.0, 21.1)	447 (374, 533)

値は幾何平均値（95%信頼区間の下限値，上限値）を示す。
a: 外国 004 試験における実測値
b: 外国 004 試験の結果を用いた予測値

（添付資料 5.3.3.4.1 の Listing 16.2.6.1 のデータを引用）

また，本薬の薬物動態に及ぼす弱い CYP3A 阻害剤の影響を検討するために，PBPK モデルを構築した。PBPK モデルは，in vivo におけるレンボレキサントの薬物動態に及ぼす中程度及び強い CYP3A 阻害剤の影響を精度良く予測した。そこで，レンボレキサントの薬物動態に及ぼす弱い CYP3A 阻害剤の影響を，構築した PBPK モデルを用いて予測した結果，弱い CYP3A 阻害剤（例：フルオキセチン）の併用により，本薬単独投与時と比べて，併用時では AUC が約 2 倍に上昇する予測結果が得られた（AUC 比の幾何平均値：1.77；90%信頼区間：1.69–1.84；添付資料 5.3.3.5.6）ことから，レンボレキサントの薬物動態は弱い影響を受けると推測された。また，国際共同 303 試験及び外国 304 試験において，弱い CYP3A 阻害剤を併用していた被験者（15 例）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。以上のことから，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。

<u>胃内 pH の変化の影響</u>

本薬と H_2 受容体拮抗薬（ファモチジン）を併用した際，レンボレキサントの C_{max} は 27%低下し，t_{max} は 0.5 時間遅延したが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$には影響を及ぼさなかった。また，臨床第 3 相試験において 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意義のあるものではないことが示唆された。臨床第 1 相～第 3 相試験結果を統合した母集団薬物動態解析からも，レンボレキサントの CL/F に及ぼす PPI の影響はないことが示された。以上の結果から，本薬は PPI 及び H_2 受容体拮抗薬のような胃酸分泌抑制薬と併用可能と考えられた（2.7.1.3.2 項参照）。

アルコールとの併用

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。

2.7.2.3.6 QT 間隔への影響

本薬の催不整脈作用に関する潜在的なリスクを評価するために，健康成人を対象とした反復投与試験（外国 002 試験）並びに日本人及び白人健康成人を対象とした反復投与試験（003 試験）における本薬 1 日 1 回 14 日間就寝前反復投与時の QT 間隔に及ぼす影響を，プラセボを対照として検討した。検討に際しては，2017 年に発行された ICH E14 ガイドライン Q&A（平成 29 年 5 月 23 日事務連絡「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q&A について）に従い，血漿中レンボレキサント濃度-反応関係を評価した。血漿中濃度-反応関係は，外国 002 試験及び外国 003 試験の血漿中濃度及び心電図パラメータ結果を個別に解析し，その後統合して血漿中濃度-反応モデルを構築した。最終評価には，統合したデータを用いた血漿中濃度-反応モデルを用いた。

心電図パラメータは，被験者ごとに心拍数補正した心電図の QT 間隔（QTcI）を用い，血漿中濃度-反応モデル解析には，血漿中レンボレキサント濃度と ΔΔQTcI（被験者ごとに各時点の QTcI 測定値からベースラインの値を引いて ΔQTcI を算出し，プラセボ群の被験者から得られた ΔQTcI で補正した値）を用いた。外国 002 試験では，血漿中レンボレキサント濃度と ΔΔQTcI の関係を線形混合効果モデルに当てはめ，外国 003 試験では，血漿中レンボレキサント濃度の対数変換値と ΔΔQTcI の関係を線形混合効果モデルに当てはめた。外国 002 試験と外国 003 試験を統合したデータは，外国 002 試験と同様の線形混合効果モデルに当てはめた。

統合したデータを用いた血漿中濃度-反応モデルに基づく血漿中レンボレキサント濃度と ΔΔQTcI の実測値及び予測値並びに予測値の信頼区間の関係を図 2.7.2-33 に示した。

ΔΔQTcI の予測値は，実測値に近い値であったことから，本モデルは，血漿中レンボレキサント濃度と ΔΔQTcI の関係を適切に表していると考えられた。血漿中濃度-反応モデルから得られた回帰直線の傾きは，–0.00002 ms/ng/mL（90%信頼区間：–0.01019，0.01014）であった。また，本解析において民族による血漿中濃度-反応関係に違いは認められなかった。なお，統合データに用いた外国 002 試験における本薬の最高用量である 75 mg 投与時の C_{max} の幾何平均値は約

400 ng/mL であり，本モデルから予測した 400 ng/mL における ΔΔQTcI は 1.14 ms（90%信頼区間：–3.49，5.78）であった。

以上，本薬の臨床最高用量である 10 mg よりも 7.5 倍高い 75 mg までの結果を用いた血漿中レンボレキサント濃度と QTc の関係をモデル化した際の ΔΔQTcI の 90%信頼区間の上限が 10 ms より低かったことから，本薬の QT/QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた。

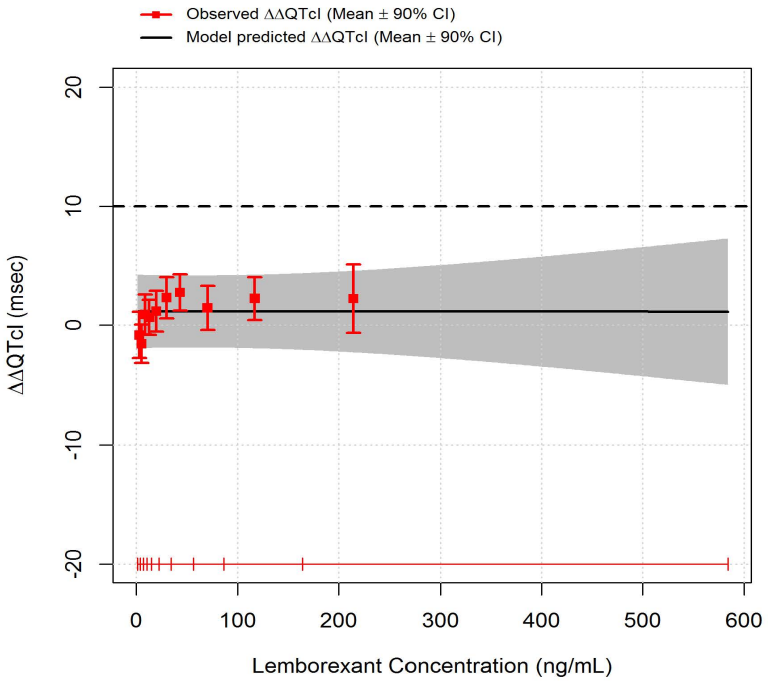


図 2.7.2-33 外国 002 試験及び外国 003 試験を統合した血漿中レンボレキサント濃度と ΔΔQTcI の実測値及び予測値の関係

図のグレー部分は信頼区間を示す。

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 3.5 を引用）

2.7.2.3.7 薬物動態／薬力学関係（有効性及び安全性）

臨床第 3 相試験 2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）のデータを統合して構築された薬物動態／薬力学モデルは，臨床第 2 相試験（外国 201 試験）データによる解析結果と概ね一致していた。PSG 評価項目（LPS，SE，TST，WASO 及び WASO2H），睡眠日誌の評価項目（sSOL，sWASO，sSE 及び sTST）並びに ISI 及び FSS において暴露-反応関係が示された。外国 304 試験の全ての PSG 評価項目に対して，レンボレキサントの暴露量（C_{av}）及び時間は統計学的に有意な影響を及ぼし，本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露量の範囲において臨床的に意義のあるベースラインからの変化を示した。国際共同 303 試験及び外国 304 試験のデータを統合して構築された sSOL，sWASO，sSE 及び sTST に関する暴露-反応モデルについても，レンボレキサントの暴露量（C_{av}）及び時間はこれらの評価項目に対して統計学的に有意な影響を及ぼし

た。本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露-反応関係には大きな重なりが認められたものの，レンボレキサントの暴露量の増加に伴い有効性が高くなるという一貫した結果が示された。

本薬の薬理作用の日中への持ち越しの可能性について広く検討した。検討に際しては，日中に測定可能なレンボレキサントの暴露量と日中への持ち越しの影響の関係を評価するため，複数の本薬の臨床薬理試験を用いることとした。健康成人を対象とした反復投与試験（外国 002 試験）では，14 日間就寝前 30 分に本薬 1～75 mg を投与し，各投与日の翌日の日中の眠気について評価した。眠気に関して 2 時間ごとに主観的及び客観的に評価した結果，本薬 10 mg までは起床後 12 時間の間でプラセボとの差は認められなかった。また，重要なこととして，レンボレキサントの血漿中濃度は反復投与後，1.5～2 倍の累積を示すにも関わらず，1 日 1 回 10 mg までは，反復投与を行っても日中の眠気の増加はみられず，日中への有意な持ち越し効果はなかった。これらの結果から，血漿中濃度の累積は日中への持ち越し効果に対して臨床的に意義のある影響を与えないことが示唆された。

国際共同 202 試験，国際共同 303 試験及び外国 304 試験のデータを統合した母集団薬物動態／薬力学解析において，レンボレキサントの $C_{ss,av}$ は，傾眠，上咽頭炎，インフルエンザ，尿路感染症又は上気道感染の発現の統計学的に有意な説明変数とはならなかった。レンボレキサントの $C_{ss,av}$ は，頭痛の有意な説明変数であることが示されたが，頭痛の発現率はレンボレキサントの暴露量の増加に伴い減少した。臨床第 3 相試験（国際共同 303 試験及び外国 304 試験）では，本薬 10 mg までの範囲においていずれの時点においても翌日の眠気に統計学的に有意な影響は示されなかった。さらに国際共同 303 試験又は外国 304 試験の暴露-反応解析において，レンボレキサントの暴露量は姿勢安定性の指標である身体のふらつきに対して有意な影響を示さず，認知機能又は翌日の眠気に対しても臨床的に意義のある影響は示さなかった。

2.7.2.3.8 臨床用量の選択及び設定根拠

臨床第 3 相試験の用量設定の参考とするために，臨床第 2 相試験（外国 201 試験）の結果を用いて母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。外国 201 試験から得られた最初の薬物動態及び薬物動態／薬力学モデルの結果，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。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 C_{av} 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。なお，10 ng/mL 以上の濃度では，LPS の更なる改善はみられなかった。同様に，5 mg 以上の用量における C_{max} では，WASO が 45%以上短縮した。安全性の薬物動態／薬力学解析の結果，血漿中レンボレキサント濃度が 20 ng/mL 以上の被験者の翌日の眠気の評価（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 以下の被験者よりもわずかに KSS が上昇した。なお，本薬 10 mg 反復投与時の $C_{ss,av}$ の値が約 20 ng/mL である。これらの結果から，臨床第 3 相試験の用量として，5 mg 及び 10 mg が選択された。

臨床第 3 相試験 2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）のデータを統合して構築された薬物動態／薬力学モデルは，臨床第 2 相試験（外国 201 試験）データによる解析結果と概ね一致していた。PSG 評価項目（LPS，SE，TST，WASO 及び WASO2H），睡眠日誌の評価項目（sSOL，sWASO，sSE 及び sTST）並びに ISI 及び FSS において暴露-反応関係が示された。外

国 304 試験の全ての PSG 評価項目に対して，レンボレキサントの暴露量及び時間は統計学的に有意な影響を及ぼし，本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露量の範囲において臨床的に意義のあるベースラインからの変化を示した。国際共同 303 試験及び外国 304 試験のデータを統合して構築された sSOL，sWASO，sSE 及び sTST に関する暴露-反応モデルについても，レンボレキサントの暴露量及び時間はこれらの評価項目に対して統計学的に有意な影響を及ぼした。本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時の暴露-反応関係には大きな重複があったものの，レンボレキサントの暴露量の増加に伴い有効性が高くなるという一貫した結果が示された。

外国 201 試験の暴露-反応解析から，本薬 10 mg 投与時の暴露量において，傾眠が発現する可能性が高いことが示唆されている。しかし，この傾向は臨床第 3 相試験の統合解析では認められなかった。高頻度で発現する有害事象における暴露-反応解析に基づくと，$C_{ss,av}$ は，傾眠を含む有害事象の統計学的に有意な説明変数とはならないと考えられた。さらに，暴露-反応解析の結果，臨床第 3 相試験で評価した身体のふらつきに対してレンボレキサントの暴露量は有意な影響を及ぼさず，認知機能又は翌日の眠気に対してもレンボレキサントの暴露量は臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

レンボレキサントの薬物動態の重要な特徴は，レンボレキサントの暴露の大部分（～50%）は，最も治療に関連のある投与後 9 時間までに起こることである。投与後 9 時間の血漿中レンボレキサント濃度は，C_{max} のわずか 10%～13%に低下するため，夜間に適切な有効性が発現し，翌日の薬剤の影響は最小化されると考えられた。

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

以上の薬物動態の特徴及び暴露-反応解析の結果から，本薬 1 日 1 回 5 mg を開始用量とし，症状により 1 日 1 回 10 mg を投与することは妥当であると考えられた。また，本薬と弱い CYP3A 阻害剤を併用する際の本薬の用量調節は不要と考えられ，本薬と中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際の本薬の用量は 2.5 mg が推奨されると考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず

2.7.2.5 付録

付録 2.7.2.5.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧

Study No.	Study Title	CTD location
Studies Related to Plasma Protein Binding		
12-304	E2006: Plasma Protein Binding of E2006 in Mouse, Rat, Monkey and Human	5.3.2.1.1
16-559	Plasma Protein Binding of E2006 Metabolites in Mice, Rats, Monkeys, and Humans	5.3.2.1.2
DMPKT2017-003	Binding of E2006 to Human Plasma Proteins	5.3.2.1.3
Studies Related to Metabolism		
C12062	E2006: Structural Analysis of E2006 Metabolites Produced by Mouse, Rat, Monkey and Human Liver Microsomes and Recombinant Human Cytochrome P450 3A	5.3.2.2.1
DMPKT2012-005	E2006: Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in E2006 Metabolism	5.3.2.2.2
DMPKT2013-011	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in E2006 Metabolites Metabolism	5.3.2.2.3
DMPKT2017-002	Identification of Metabolic Enzymes Involved With E2006 Metabolism in Cryopreserved Human Hepatocytes	5.3.2.2.4
DMPKT2012-008	Analysis of E2006 Metabolites in Human Plasma and Urine Collected in E2006-A001-001 Study	5.3.2.2.5
DMPKT2013-005	Comparison of Plasma Exposure of E2006 Metabolites Between Humans and Animals	5.3.2.2.6
DMPKT2013-009	Simultaneous Determination of E2006 Metabolites' Concentrations in Human Plasma Samples From the Clinical Study "E2006-A001-002" Using Validated Bioanalytical Method	5.3.2.2.7
Studies Related to CYP Inhibition and Induction		
DMPKT2012-001	E2006: Investigation of Potential Inhibition of E2006 on Human CYP Isoforms in Human Liver Microsomes	5.3.2.2.8
B130772	In Vitro Evaluation of E2006 Metabolites as Inhibitors of Human CYP Isoforms	5.3.2.2.9
15-131	In Vitro Induction of Cytochrome P450 Isoforms by E2006 and its Metabolites Using Cryopreserved Human Hepatocytes	5.3.2.2.10
Other Studies		
16-560	In Vitro Blood Cell Distribution of E2006 and its Metabolites	5.3.2.3.1
DMPKT2013-010	Assessment of Susceptibility and Inhibitory Effects of E2006 and its Metabolites to P-gp and BCRP by Transcellular Transport System	5.3.2.3.2
KAC36-02-130827	In Vitro Assessment on the Inhibitory Effect of E2006 and its Metabolites With Human BSEP Efflux Transporter, and With Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, and MATE2-K Uptake Transporters	5.3.2.3.3
KAC37-03-130827	In vitro Assessment on the Substrate Susceptibility of E2006 and its Metabolites With Human OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters	5.3.2.3.4

BCRP = breast cancer resistant protein, BSEP = bile salt export pump, CYP = cytochrome P450, E2006 = lemborexant, MATE = multidrug and toxin extrusion, OAT = organic anion transporter, OATP = organic anion transporting polypeptide, OCT = organic cation transporter, P-gp = P-glycoprotein.

付録 2.7.2.5.2 臨床薬理試験一覧

Study No. **Design** **Country** **Status** **Location**	**Study Objective**	**Study Population** **Enrolled/Completed** **Sex** **Mean age (range)**	**Study Treatment (regimen)**	**Key Results/Conclusions**
Single-Dose PK and PD Studies in Healthy Subjects				
E2006-A001-001 Single ascending dose US Completed Module 5.3.3.1.1	Evaluate safety and tolerability, PK, and PD of single sequential ascending doses	Healthy subjects (Part A) 64/60 32M/32F LEM 44.0 y (23–61 y); PBO 41.2 y (29–57 y)	LEM 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 200 mg capsules (single dose) PBO (single dose)	• t_{max} occurred approximately 1 to 1.5 hours postdose for the 5- and 10-mg doses. • Geometric mean C_{max} increased with increase in single dose administration, but slightly less than in proportion to dose from 10 mg and above. • Geometric mean $AUC_{(0\text{-}24h)}$ increased approximately dose proportionally across all doses.
		For Part B of this study, conducted in otherwise healthy subjects with insomnia disorder, see Additional Studies in Subjects with Insomnia Disorder or Mild Obstructive Sleep Apnea section (below)		
E2006-A001-005 Formulation bridging US Completed Module 5.3.1.2.1	Compare relative bioavailability of tablet and capsule formulations	Healthy subjects 40/34 35M/5F 35.9 y (18–55 y)	LEM 2.5, 10, 25 mg capsules (single dose) LEM 2.5, 10, 25 mg tablets (single dose)	• The relative bioavailability of tablet and capsule formulations was similar. • No dose adjustments are required in transitioning from the capsule to the tablet formulation in clinical studies.

付録 2.7.2.5.2 臨床薬理試験一覧

Study No. **Design** **Country** **Status** **Location**	**Study Objective**	**Study Population** **Enrolled/Completed** **Sex** **Mean age (range)**	**Study Treatment (regimen)**	**Key Results/Conclusions**
E2006-A001-007 Human ADME US Completed Module 5.3.3.1.4	Assess mass balance recovery; identify and quantify main excretion pathways; characterize metabolites in plasma and excreta	Healthy subjects 8/8 8M 38.4 y (26–53 y)	[^{14}C]LEM 10 mg (100 µCi) capsule (single dose)	• The route of excretion of [^{14}C]lemborexant-related materials was predominantly fecal; of the approximately 86.5% of radioactivity recovered, 57.4% was recovered in feces and 29.1% was recovered in urine. • The mean ratio of radioactivity in whole blood/plasma was ~0.65. • The main elimination pathway of lemborexant was metabolism. The major metabolic pathways of lemborexant were oxidation followed by oxidation and/or glucuronidation. • Lemborexant was the most dominant component in plasma, and M10 was the only major circulating metabolite (>10% of total drug-related exposure).
E2006-A001-008 Food effect US Completed Module 5.3.3.4.2	Evaluate effect of food on rate and extent of lemborexant absorption	Healthy subjects 24/22 20M/4F 35.5 y (18–55 y)	LEM 10 mg tablet in fasted condition (single dose) LEM 10 mg tablet in fed condition (single dose)	• Coadministration of lemborexant with a high-fat, high-calorie meal resulted in a slight decrease in the rate of absorption as demonstrated by an approximate 23% reduction in C_{max} and an approximate 1.75-hour delay in median t_{max} of lemborexant in plasma with a slight increase in total exposure (AUC). • Coadministration of a high fat meal did not affect the extent of absorption.

付録 2.7.2.5.2 臨床薬理試験一覧

Study No. **Design** **Country** **Status** **Location**	**Study Objective**	**Study Population** **Enrolled/Completed** **Sex** **Mean age (range)**	**Study Treatment (regimen)**	**Key Results/Conclusions**
E2006-A001-102 Respiratory safety US Completed Module 5.3.3.3.1	Determine respiratory safety	Healthy adult and elderly subjects 17/16 5M/12F 48.5 y (20-82 y)	LEM 10 and 25 mg tablets and PBO (single dose)	• Lemborexant 10 and 25 mg did not have a negative effect on SpO_2 during total sleep time or AHI in healthy adult and elderly subjects. • The PK results of lemborexant and its metabolites (M4, M9, and M10) from this study are consistent with data from previous studies in healthy volunteers.
		For the other part of this study, conducted in subjects with mild OSA, see Additional Studies in Subjects with Insomnia Disorder or Mild Obstructive Sleep Apnea section (below)		

付録 2.7.2.5.2 臨床薬理試験一覧

Study No. **Design** **Country** **Status** **Location**	**Study Objective**	**Study Population** **Enrolled/Completed** **Sex** **Mean age (range)**	**Study Treatment (regimen)**	**Key Results/Conclusions**
Multiple-Dose PK and PD Studies in Healthy Subjects				
E2006-A001-002 Multiple ascending dose US Completed Module 5.3.3.1.2	Evaluate the safety and tolerability, dose proportionality, PK, and PK/PD of multiple ascending doses	Healthy adult and elderly subjects 55/51 50M, 5F LEM 38.6 y (20−76 y); PBO 41.4 y (24−70 y)	Adult LEM 2.5, 5, 10, 25, 50, 75 mg capsules (QD) PBO (QD) Elderly LEM 25 mg capsules (QD) PBO (QD)	• Dose proportional increases in C_{max} and AUC were observed for lemborexant doses ranging from 2.5 to 75 mg administered for 14 days. • The effective half-life based on accumulation was 17 and 19 hours for the 5 and 10 mg doses, respectively. • Lemborexant exposure in elderly was comparable to that in adult subjects. • No clinically meaningful effects in next-day residual sleepiness were observed in the 2.5- or 5-mg dose groups. Slight differences from placebo were observed in the 10-mg dose group. The maximal next-day residual sleepiness was observed after the first 2 to 3 days of dosing with lemborexant. • Based on concentration-effect analysis, the QTcI effect at the higher range of achieved plasma concentrations (400 to 500 ng/mL) is predicted to be below the threshold of regulatory concern (10 ms).
E2006-A001-003 Japanese bridging - Asian PK/ US Completed Module 5.3.3.1.3	Determine PK or safety differences between healthy Japanese and White subjects; evaluate comparative PD; assess dose proportionality	Healthy Japanese (N=24) and White (N=8) subjects 32/32 32M Japanese, LEM 35.6 y (22−55 y); Japanese, PBO 30.5 y (22−46 y); White, LEM 32.2 y (22−45 y); White, PBO 25.5 y (25−26 y)	Japanese LEM 2.5, 10, 25 mg tablets and PBO (QD) White LEM 10 mg tablets and PBO (QD)	• PK of lemborexant and its known metabolites (M4, M9, and M10) were similar in Japanese and White subjects following single- and multiple-doses. • Lemborexant administered 30 minutes before bedtime did not result in next-day residual sleepiness at the doses tested (2.5, 5, and 10 mg). • The potential for lemborexant to prolong QTc could be excluded after multiple daily dosing up to 25 mg/day for 14 days.