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 Evaluation of Intrinsic Factors on PK and PD: Studies in Special Populations				
E2006-A001-104 Hepatic impairment US Module 5.3.3.3.2	Assess PK and safety in patients with mild and moderate hepatic insufficiency	Healthy control subjects (N=8), subjects in Child-Pugh class A (N=8), subjects in Child-Pugh class B (N=8) 24/24 17M/7F 58.4 y (37−71 y)	LEM 10 mg tablets (single dose)	• The effects of mild and moderate hepatic impairment on lemborexant PK were small (~1.5-fold). No consistent evidence of a relationship between lemborexant PK and hepatic function was observed.
E2006-A001-105 Renal impairment US Completed Module 5.3.3.3.3	Assess PK and safety in patients with severe renal impairment	Healthy control subjects (N=8), subjects with severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73m^2 and not on dialysis) (N=8) 16/16 16M 66.9 y (52−77 y)	LEM 10 mg tablets (single dose)	• Severe renal impairment resulted in similar C_{max} values and approximately1.5-fold higher AUCs of lemborexant compared to subjects with normal renal function. • Severe renal impairment resulted in approximately 20% lower C_{max} values and 1.5-fold higher AUC values for M4, M9, and M10 metabolites.

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**
Effect of Extrinsic Factors on PK: DDI Studies				
E2006-A001-004 DDI US Completed Module 5.3.3.4.1	Evaluate the DDI with lemborexant as a victim of strong CYP3A induction and inhibition, as a perpetrator of CYP3A and of CYP2B6 enzyme activity	Healthy subjects 58/58 51M/7F 34.5 y (20−55 y)	LEM 10 mg tablets (QD Days 1 and 22) with rifampin 600 mg (QD Days 15−34) LEM 10 mg tablets (QD Days 1 and 22) with itraconazole 200 mg (QD Days 15−34) Midazolam 2 mg and bupropion 75 mg (QD Days 1 and 17), LEM 10 mg tablets (QD Days 8−20)	• Lemborexant did not have an effect on exposure to midazolam, a sensitive CYP3A substrate, indicating that lemborexant does not induce or inhibit CYP3A. • Coadministration of lemborexant with strong CYP3A inhibitor (itraconazole) resulted in moderate (between 2-5 fold) drug interaction. • Coadministration of lemborexant with a strong CYP3A inducer (rifampin) decreased lemborexant C_{max} (by 92%) and $AUC_{(0\text{-}inf)}$ (by 97%). • Lemborexant had a mild inductive effect on CYP2B6-mediated metabolism as demonstrated by a 45.5% decrease in $AUC_{(0\text{-}inf)}$ of *S*-bupropion, a CYP2B6 substrate.

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-A001-012 Oral Contraceptives (OCs)/Moderate CYP3A inhibitors/ H_2 Blocker US Completed Module 5.3.3.4.4	Part 1 Determine if lemborexant impacts metabolism of OCs	Healthy subjects 20/20 20F 33.6 y (24−44 y)	Single dose Loestrin, 4-day washout, LEM 10 mg tablet for 14 days (QD) with single dose Loestrin on 11th day	• Following coadministration of Loestrin 1.5/30 (containing NE and EE) with lemborexant under steady state dosing conditions: - Lemborexant had no effect on EE C_{max} and a slight (13%) increase in EE $AUC_{(0-t)}$; this change was minimal and was not considered clinically relevant - Lemborexant had no clinically relevant effect on the PK of NE - Loestrin had no clinically relevant effect on the steady state PK of lemborexant.
	Part 2 Determine impact of an H_2 blocker on the PK of lemborexant and its metabolites	Healthy subjects 16/16 7M/9F 33.0 y (22−48 y)	Single dose LEM 10 mg tablet, 14-day washout, single dose famotidine 40 mg and single dose LEM 10 mg tablet 2 hours later.	• Coadministration of famotidine with lemborexant resulted in a slight decrease in lemborexant C_{max} (by 27%) and a 0.5-hour delay in the median lemborexant t_{max} (from 1.0 h to 1.5 h) but had no significant effect on lemborexant $AUC_{(0-inf)}$.

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-A001-012 continued	Part 3 Determine effects of a moderate CYP3A inhibitor on PK of lemborexant and metabolites	Healthy subjects 14/14 6M/8F 37.4 y (20–52 y)	Single dose LEM 10 mg tablet, 10-day washout, single dose fluconazole 400 mg followed (next day) by fluconazole 200 mg for 15 days (QD) with single dose LEM 10 mg tablet on 4th day	• Coadministration of lemborexant with fluconazole resulted in a DDI on lemborexant PK, with a 1.6-fold increase in C_{max} and an approximate 4-fold increase in lemborexant AUC.

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-A001-009 Interaction with alcohol Canada Completed Module 5.3.3.4.3	Determine if the combination of lemborexant and alcohol impacts PK and/or the PD effects of either substance administered alone	Healthy subjects 32/18 24M/8F 40.3 y (26–54 y)	LEM 10 mg tablets (single dose) PBO (single dose) LEM 10 mg tablet (single dose) with ethanol 0.6 g/kg (female) or 0.7 g/kg (male) Ethanol 0.6 g/kg (female) or 0.7 g/kg (male)	• While alcohol alone produced significant increases of postural stability at 2 hours, lemborexant 10 mg alone did not. Lemborexant 10 mg with alcohol did not show evidence of additivity in postural stability (as measured by body sway) when compared to alcohol alone.– • Overall, lemborexant 10 mg with alcohol showed additive negative effects on cognitive measures at approximately the t_{max} of lemborexant. Values for cognitive performance returned to baseline by 9 hours postdose. • The coadministration of lemborexant with alcohol resulted in 35% and 70% increase in C_{max} and AUC of lemborexant, respectively, with a 20-30% decrease in C_{max} for the metabolites M4, M9, and M10, and in AUC of M4 and M10, and a 20-30% increase in AUC for M9. • Blood alcohol assessments confirmed that subjects achieved blood alcohol levels that were higher than the 0.08% legal limit (ie, 800 µg/mL) for alcohol blood levels in the US when alcohol was administered alone or with lemborexant. Except for Speed of Memory, PD effects indicated PD endpoints at 2 hours postdose were consistent with alcohol impairment.

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
Special Studies in Healthy Subjects				
E2006-A001-103 Human abuse potential Canada Completed Module 5.3.4.1.2	Establish abuse potential of lemborexant in healthy recreational sedative abusers relative to suvorexant and zolpidem	Healthy subjects 39/32 30M/9F 36.0 y (18–50 y)	LEM 10, 20, 30 mg tablets (single dose) Suvorexant 40 mg (single dose) Zolpidem 30 mg (single dose) PBO	• Based on the evaluation of the primary PD measure of Drug Liking VAS E_{max} score, all doses of lemborexant demonstrated abuse potential compared to placebo. Zolpidem and suvorexant also demonstrated abuse potential compared to placebo. • In general, all 3 doses of lemborexant appeared to have a similar abuse potential profile. • Based on the evaluation of the primary and secondary subjective PD measures, all doses of lemborexant showed an abuse potential profile similar to that of zolpidem and suvorexant. • Objective cognitive assessments revealed that, irrespective of dose, lemborexant was associated with faster speed of motor response and of processing information, better motor precision, and better divided attention capabilities compared to zolpidem.

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-E044-106 Driving impairment/ Netherlands Completed Module 5.3.4.1.3	Evaluate safety in an on-road driving test	Healthy subjects 48/48 26M/22F 58.5 y (23−78 y)	LEM 2.5, 5, 10 mg tablets (QD for 8 days) Zopiclone 7.5 mg (QD on Days 1 and 8) PBO	• Lemborexant PK was linear over the range of doses tested in the study. • Lemborexant did not impair driving performance at the doses tested (2.5, 5, and 10 mg) after single- or multiple-dose administration. • There was no difference in driving performance in elderly versus adult subjects or in males versus females. • The ER of observed lemborexant concentrations on SDLP after single and multiple dose administrations were not considered clinically meaningful. • Symmetry analyses comparing the proportion of subjects with a treatment different from placebo in SDLP >2.4 cm vs <-2.4 cm were not significant (P>0.05) for any dose of lemborexant after either single- or multiple-dose administration, indicating a similar incidence of relatively worse and better driving performance while on lemborexant compared with placebo. In contrast, symmetry analyses for zopiclone were significant, indicating a higher incidence of worse driving performance after both single-dose administrations (P<0.0001).

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-A001-108 Postural stability/ cognitive performance/ Auditory Awakening Threshold (AAT)/ US Completed Module 5.3.4.1.1	Compare effects of lemborexant vs. zolpidem ER and placebo on AAT, postural stability, and cognitive performance following a scheduled middle-of-the-night awakening. Postural stability and cognitive performance tests repeated at the end of the sleep period.	Healthy subjects 63/53 14M/49F 63.5 y (55–80 y)	LEM 5 and 10 mg tablets (single dose) ZOL 6.25 mg tablet (single dose) PBO	• A clinically meaningful, significantly greater impairment of postural stability was estimated in the middle of the night for zolpidem compared to lemborexant. • No clinically important relationship between lemborexant exposure and body sway was detected in the morning. • No significant ER relationship was found for lemborexant and Auditory Awakening Threshold assessed in the middle of the night. • Zolpidem and lemborexant were associated with clinically meaningful decreases in Power of Attention in the MOTN. • The threshold of clinical relevance was not reached for either lemborexant or zolpidem in Quality of Memory.

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
Additional Studies in Subjects with Insomnia Disorder or Mild Obstructive Sleep Apnea				
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	Otherwise healthy subjects with insomnia disorder (Part B) 58/57 19M, 16F LEM 46.8y (20–64 y); PBO 45.6 y (26–59 y) ZOL 47.7 y (23–64 y)	LEM 2.5, 10, and 25 mg capsules (single dose) ZOL 10 mg (single dose) PBO	• Lemborexant plasma concentrations 9 hours postdose were comparable in healthy subjects (dosed in the morning) and otherwise healthy subjects with primary insomnia dosed 30 minutes before bedtime. Therefore, night time dosing had no effect on lemborexant PK. • Lemborexant concentration-time profiles were similar in subjects with insomnia and in healthy subjects. • LPS and WASO were reduced by almost 30 minutes and SE was improved by 11% and 13%, respectively, after single doses of lemborexant 2.5 and 10 mg. These improvements were similar to improvements observed after single doses of zolpidem 10 mg (immediate release formulation).
		For Part A of this study conducted in healthy subjects, see Single-Dose Studies in Healthy Subjects (above)		
E2006-A001-102 Respiratory safety US Completed Module 5.3.3.3.1	Determine respiratory safety	Subjects with mild OSA 39/36 15M/24F 57.2 y (28-82)	LEM 10 mg tablets and PBO (multiple dose)	• Lemborexant 10 mg did not have a negative effect on AHI or SpO_2 during TST in subjects with mild OSA after single or multiple doses. • 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 healthy adult and elderly subjects, see Single-Dose Studies in Healthy Subjects (above)		

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-A001-107 Dose confirmation study using multiple sleep latency tests US Completed Module 5.3.4.2.1	Dose confirmation for Phase 3 Insomnia Disorder Program	Subjects with insomnia disorder 69/69 18M/51F 50.2 y (19–79 y)	LEM 5 and 10 mg tablets (single dose) Flurazepam 30 mg capsules (single dose) PBO (single dose)	• Lemborexant 5 and 10 mg did not show clinically meaningful sleep propensity, as assessed by mean change from baseline in average SOL vs placebo during a M-MSLT. • A statistically but not clinically significant relationship was observed between decrease in average SOL on the M-MSLT and lemborexant plasma concentrations.

AAT = auditory awakening threshold, ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion, AHI = apnea-hypopnea index, $AUC_{(0\text{-}24h)}$ = AUC from time zero to 24 hours after dosing, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC from time zero to time of last measurable concentration, $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from time zero extrapolated to infinity, C_{max} = maximum drug concentration, CYP = cytochrome P450, DDI = drug-drug interaction, EE = ethinyl estradiol, eGFR = estimated glomerular filtration rate, Emax = peak maximum effect, F = female, LEM = lemborexant, LPS = latency to persistent sleep, M = male, MOTN = middle of the night, NE = norethindrone, OCs = oral contraceptives, OSA = obstructive sleep apnea, PBO = placebo, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, QD = once daily, QTcI = QT interval corrected for individual heart rate, SDLP = standard deviation of lateral position, SE = sleep efficiency, SOL = sleep onset latency SpO_2 = peripheral oxygen saturation, t_{max} = time to reach maximum (peak) concentration following drug administration, US = United States, WASO = wake after sleep onset, y = years, ZOL = zolpidem.

付録 2.7.2.5.3 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析に使用した臨床第 2 相及び第 3 相試験一覧

Study Number Location	Study Design	Dose and Formulation	Number of Subjects on Lemborexant or Placebo
E2006-G000-201 Module 5.3.4.2.2	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, Bayesian adaptive randomization design, dose response study of the efficacy of lemborexant in adults and elderly subjects with chronic insomnia	1, 2.5, 5, 10, 15, and 25 mg Tablet	291 randomized subjects; 235 on lemborexant and 56 on placebo
E2006-G000-202 Module 5.3.5.4.1	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study with open-label extension phase of the efficacy and safety of lemborexant in subjects with irregular sleep-wake rhythm disorder and mild to moderate Alzheimer's disease dementia	2.5, 5, 10, and 15 mg Tablet	63 randomized subjects; 51 on lemborexant and 12 on placebo. One subject randomized to lemborexant 5 mg was not treated.
E2006-G000-303 Module 5.3.5.1.1	A long-term multicenter, randomized, double-blind, controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of lemborexant in subjects with insomnia disorder	5 and 10 mg Tablet	971 randomized subjects
E2006-G000-304 Module 5.3.5.1.2	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator, parallel-group study of the efficacy and safety of lemborexant in subjects 55 years and older with insomnia disorder	5 and 10 mg Tablet	1006 randomized subjects

付録 2.7.2.5.4 健康成人におけるレンボレキサントの薬物動態パラメータ

Study Protocol No. Country Location	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Single Dose or Multiple Dose	Dose	Pharmacokinetic Parameters			
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[a]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•h/mL)[a]
E2006-A001-001 (Part A) US Module 5.3.3.1.1	LEM 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, and 200 mg capsules	Single dose	1 mg	5.15 (27.1)	1.00 (1.00, 1.08)	18.1 (85.7)	19.5 (19.8)
			2.5 mg	14.9 (43.0)	1.01 (1.00, 3.00)	29.5 (45.8)	72.3 (54.3)
			5 mg	22.3 (19.1)	1.55 (0.92, 3.00)	32.9 (17.7)	146 (20.9)
			10 mg	32.0 (57.3)	1.00 (0.57, 2.00)	55.4 (25.6)	299 (31.7)
			25 mg	107 (20.3)	2.01 (1.00, 3.00)	64.6 (10.8)	1470 (33.7)
			50 mg	161 (32.9)	2.53 (1.00, 3.08)	50.5 (27.8)	2020 (40.3)
			100 mg	242 (47.0)	3.00 (3.00, 5.00)	60.4 (14.9)	4520 (36.8)
			200 mg	429 (12.2)	3.00 (1.00, 9.00)	57.7 (40.1)	9910 (39.5)
E2006-A001-005 US Module 5.3.1.2.1	LEM 2.5, 10, and 25 mg capsules LEM 2.5, 10, and 25 mg tablets	Single dose	2.5 mg tablet	16.3 (41.7)	1.00 (0.50, 1.00)	32.3 (41.6)	90.4 (42.5)
			2.5 mg capsule	14.9 (37.4)	1.00 (0.50, 2.00)	33.3 (46.8)	94.0 (38.3)
			10 mg tablet	53.9 (41.2)	1.00 (1.00, 3.00)	56.5 (31.9)	423 (47.1)
			10 mg capsule	46.8 (33.6)	1.50 (1.00, 3.00)	53.1 (38.6)	486 (44.1)
			25 mg tablet	117 (22.3)	1.00 (1.00, 3.00)	54.6 (32.5)	1040 (33.3)
			25 mg capsule	99.6 (31.4)	1.50 (1.00, 3.00)	54.0 (35.8)	1040 (34.3)
E2006-A001-007 US Module 5.3.3.1.4	[^{14}C]LEM 10 mg (100 µCi) capsules	Single dose	10 mg capsule	29.0 (19.9)	1.00 (1.00, 3.00)	42.9 (35.5)	306 (27.1) ng•h eq/mL
E2006-A001-008 US Module 5.3.3.4.2	LEM 10 mg tablet in the fasted condition LEM 10 mg tablet in the fed condition	Single dose	10 mg fed	44.1 (26.0)	3.00 (0.50, 5.03)	49.0 (49.2)	475 (34.7)
			10 mg fasted	57.1 (34.0)	1.00 (0.50, 3.00)	47.0 (44.0)	399 (30.9)

付録 2.7.2.5.4 健康成人におけるレンボレキサントの薬物動態パラメータ

Study Protocol No. Country Location	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Single Dose or Multiple Dose	Dose	Pharmacokinetic Parameters			
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[a]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•h/mL)[a]
E2006-A001-102 (HV cohort) US Module 5.3.3.3.1	LEM 10 and 25 mg tablets	Single dose	10 mg tablet	NC	NC	NC	NC
			25 mg tablet	NC	NC	NC	NC
E2006-A001-002 US Module 5.3.3.1.2	LEM 2.5, 5, 10, 25, 50, and 75 mg capsules	Multiple dose	2.5 mg Day 1	9.45 (39.7)	2.015 (1.50, 4.00)		NC
			2.5 mg Day 14	14.8 (30.6)	2.000 (1.00, 3.00)	42.0 (33.3)	
			5 mg Day 1	18.1 (42.0)	1.250 (1.00, 3.00)		
			5 mg Day 14	22.0 (49.1)	1.000 (1.00, 3.00)	42.8 (42.2)	
			10 mg Day 1	28.0 (48.3)	3.250 (1.00, 12.00)		
			10 mg Day 14	44.8 (35.7)	1.750 (1.00, 4.00)	50.8 (46.0)	
			25 mg Day 1	89.4 (26.9)	1.500 (1.00, 5.00)		
			25 mg Day 14	102 (32.0)	3.000 (1.50, 5.00)	49.6 (23.2)	
			25 mg Day 1 (elderly)	72.1 (49.0)	3.000 (2.00, 5.00)		
			25 mg Day 14 (elderly)	120 (41.8)	2.000 (1.50, 4.00)	60.1 (26.6)	
			50 mg Day 1	187 (39.2)	2.000 (1.00, 4.00)		
			50 mg Day 14	218 (16.5)	2.020 (2.00, 3.00)	51.7 (46.3)	
			75 mg Day 1	203 (51.2)	3.000 (1.00, 5.00)		
			75 mg Day 14	401 (35.3)	2.000 (1.00, 2.00)	52.7 (44.1)	

付録 2.7.2.5.4 健康成人におけるレンボレキサントの薬物動態パラメータ

Study Protocol No. Country Location	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Single Dose or Multiple Dose	Dose	Pharmacokinetic Parameters			
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[a]	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)[a]
E2006-A001-003 US Module 5.3.3.1.3	LEM 2.5, 10, and 25 mg tablets	Multiple dose	2.5 mg Day 1 (Japanese)	9.95 (13.0)	1.54 (1.00, 4.00)		NC
			2.5 mg Day 14 (Japanese)	12.8 (27.9)[c]	1.25 (0.50, 2.00)[c]	49.5 (22.9)	
			10 mg Day 1 (Japanese)	40.6 (63.5)	1.00 (0.50, 6.00)		
			10 mg Day 14 (Japanese)	64.5 (48.6)[c]	1.50 (0.50, 2.00)[c]	45.8 (28.5)	
			10 mg Day 1 (White)	41.9 (54.5)	1.04 (1.00, 3.00)		
			10 mg Day 14 (White)	54.6 (48.3)[c]	1.25 (1.00, 3.00)[c]	42.7 (24.5)	
			25 mg Day 1 (Japanese)	140 (37.8)	2.50 (1.00, 4.00)		
			25 mg Day 14 (Japanese)	203 (35.8)[c]	1.00 (1.00, 1.50)[c]	46.4 (19.3)	

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from time zero extrapolated to infinity, C_{max} = maximum drug concentration, CV = coefficient of variation, %CV = sqrt(exp[SD**2 of log transformed data]-1)*100, ID = identification, LEM = lemborexant, NC = not calculated, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time to achieve C_{max}, US = United States.

a: Geometric mean (%CV)

b: Median (minimum, maximum)

c: Steady state

付録 2.7.2.5.5 本薬の薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性要因の影響を検討した試験における薬物動態パラメータ

Study Protocol No. Country) Location	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Single Dose or Multiple Dose	Subjects	Pharmacokinetic Parameters			
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[a]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•h/mL)[a]
E2006-A001-104 US Module 5.3.3.3.2	LEM 10 mg tablet	Single	Normal hepatic function	39.8 (31.1)	1.25 (0.50-4.00)	67.0 (26.9)	453 (33.9)
			Mild hepatic impairment	62.9 (34.9)	1.00 (0.50-1.50)	73.7 (43.6)	567 (52.0)
			Moderate hepatic impairment	48.7 (37.7)	1.00 (0.50-3.00)	105 (28.5)	696 (34.6)
E2006-A001-105 US Module 5.3.3.3.3	LEM 10 mg tablet	Single	Normal renal function	46.6 (29.2)	1.00 (1.00-1.50)	67.8 (28.7)	449 (38.3)
			Severe renal impairment	48.9 (41.0)	1.00 (0.50-3.00)	72.9 (25.4)	672 (19.6)

$AUC_{(0\text{-inf})}$ = AUC from time zero extrapolated to infinity, C_{max} = maximum drug concentration, CV = coefficient of variation, %CV = sqrt(exp[SD**2 of log transformed data]-1)*100, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time to achieve C_{max}, US = United States.

a: Geometric mean (%CV)

b: Median (minimum, maximum)

付録 2.7.2.5.6 本薬の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響を検討した試験における薬物動態パラメーター一覧

Study Protocol No. Country Location	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Single Dose or Multiple Dose	Drugs	Pharmacokinetic Parameters			
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[a]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•h/mL)[a]
E2006-A001-004 Part A US Module 5.3.3.4.1	LEM 10 mg tablet with or without itraconazole 200 mg	Single	LEM PK				
			LEM	54.3 (25.2)	1.00 (1.00, 3.00)	52.5 (29.7)	433 (40.3)
			LEM + itraconazole	73.9 (18.0)	1.01 (1.00, 2.00)	112 (35.5)	1580 (27.9)
	LEM 10 mg tablet with or without rifampin 600 mg	Single	LEM PK				
			LEM	55.5 (37.0)	1.07 (0.50, 2.00)	40.3 (60.6)	389 (48.3)
			LEM + rifampin	4.71 (53.4)	1.50 (0.50, 4.00)	8.78 (79.8)	14.0 (57.0)
E2006-A001-004 Part B US Module 5.3.3.4.1	Midazolam 2 mg + bupropion 75 mg with or without LEM 10 mg tablet	Multiple	Midazolam PK				
			Midazolam + bupropion	9.12 (39.1)	0.75 (0.50, 2.00)	3.55 (56.4)	21.5 (44.5)
			Midazolam + bupropion + LEM	10.2 (38.0)	0.75 (0.50, 1.08)	3.80 (46.8)	24.1 (42.3)
			Bupropion PK				
			Midazolam + bupropion	17.2 (42.3)	1.00 (0.78, 2.00)	8.64 (43.2)	87.2 (36.5)
			Midazolam + bupropion + LEM	8.60 (43.1)	1.01 (0.50, 6.00)	6.24 (40.9)	47.4 (25.4)
			[S,S]-hydroxylated buproprion PK				
			Midazolam + bupropion	8.06 (41.2)	1.50 (1.00, 3.00)	11.3 (27.2)	ND
			Midazolam + bupropion + LEM	6.72 (39.9)	1.50 (0.57, 6.00)	12.8 (39.2)	ND

付録 2.7.2.5.6 本薬の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響を検討した試験における薬物動態パラメーター一覧

Study Protocol No. Country Location	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Single Dose or Multiple Dose	Drugs	Pharmacokinetic Parameters			
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[a]	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng•h/mL)[a]
E2006-A001-012 Part 1 US Module 5.3.3.4.4	OC Loestrin 1.5/30 (containing EE and NE) with or without LEM 10 mg tablet QD	Multiple	LEM PK				
			LEM	40.5 (52.8)	1.50 (0.50, 4.02)	NC	NC
			LEM + Loestrin	38.0 (50.4)	1.75 (0.50, 4.07)	NC	NC
			EE PK				
			Loestrin	45.2 (32.4)[c]	4.00 (1.50, 8.03)	NC	NC
			Loestrin + LEM	45.5 (33.0)[c]	4.00 (1.50, 5.00)	NC	NC
			NE PK				
			Loestrin	7760 (46.8)[c]	2.00 (1.00, 5.00)	10.5 (33.9)	71600 (55.1)[d]
			Loestrin + LEM	7990 (49.1)[c]	3.00 (1.00, 6.00)	11.8 (31.4)	72500 (61.7)[d]
E2006-A001-012 Part 2 US Module 5.3.3.4.4	LEM 10 mg tablet with or without famotidine 40 mg	Single	LEM PK				
			LEM	53.1 (52.5)	1.00 (0.50, 4.00)	54.0 (34.1)	424 (50.7)
			LEM + famotidine	38.9 (36.0)	1.50 (1.00, 4.00)	53.8 (33.9)	424 (41.5)
E2006-A001-012 Part 3 US Module 5.3.3.4.4	LEM 10 mg tablet with or without fluconazole 200 mg QD	Single	LEM PK				
			LEM	54.4 (26.8)	1.00 (0.50, 4.00)	51.6 (41.0)	374 (31.3)
			LEM + fluconazole	88.3 (35.5)	1.50 (1.00, 4.00)	95.9 (29.9)	1480 (29.5)

付録 2.7.2.5.6 本薬の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響を検討した試験における薬物動態パラメーター一覧

Study Protocol No. Country Location	Treatments (Dose, dosage form, route) [Product ID]	Single Dose or Multiple Dose	Drugs	Pharmacokinetic Parameters			
				C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[a]	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)[a]
E2006-A001-009 Canada Module 5.3.3.4.3	LEM 10 mg tablet with or without alcohol	Single	LEM PK				
			LEM	45.17 (31.1)	1.710 (0.42, 3.00)	33.87 (7.9422)	249.9 (51.3)
			LEM + alcohol	58.08 (33.2)	1.500 (0.42, 5.92)	29.87 (7.0689)	359.6 (38.5)

$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from time zero extrapolated to infinity, C_{max} = maximum drug concentration, CV = coefficient of variation, %CV = sqrt(exp[SD**2 of log transformed data]-1)*100, EE = ethinyl estradiol, ID = identification, LEM = lemborexant, NC = not calculated, NE = norethindrone, PK = pharmacokinetic, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, t_{max} = time to achieve C_{max}, US = United States.

a: Geometric mean (%CV); only for $t_{½}$ in E2006-A001-009, measn (SD) were shown.

b: Median (minimum, maximum)

c: C_{max} = pg/mL

d: $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = pg•h/mL

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザインの概略 7
2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略 11
2.7.3.1.3 有効性評価の定義 15
2.7.3.1.4 解析手法 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1 外国 201 試験 21
2.7.3.2.2 国際共同 303 試験 22
2.7.3.2.3 外国 304 試験 22
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.3.3.1 試験対象集団 23
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 26
2.7.3.3.1.2 被験者背景 28
2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況 34
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 35
2.7.3.3.2.1 睡眠パラメータの算出方法 36
2.7.3.3.2.2 入眠効果 36
2.7.3.3.2.3 睡眠維持効果 49
2.7.3.3.2.4 主観評価による総睡眠時間（sTST） 73
2.7.3.3.2.5 睡眠構築 74
2.7.3.3.2.6 睡眠の質及び翌日の持ち越し効果 76
2.7.3.3.2.7 日中の機能改善効果 78
2.7.3.3.2.8 自己報告式評価による効果の印象 81
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 85
2.7.3.3.3.1 被験者背景別の部分集団解析 85
2.7.3.3.3.2 日本人集団及び外国人集団を対象とした部分集団解析 92
2.7.3.3.3.3 併存疾患を伴う不眠症別の部分集団解析 104
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 116
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 118
2.7.3.6 付録 125

臨床的有効性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AHI	Apnea-Hypopnea Index	無呼吸・低呼吸指数
BAI	Beck Anxiety Inventory	–
BDI	Beck Depression Inventory	–
BMI	body mass index	体格指数
CCMV	complete case missing value	全時点の有効性の主要評価を完了した欠測値
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel Haenszel	–
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
EOS	end of study	治験最終時
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Levels	–
ER	extended release	徐放性製剤
ET	early termination	治験中止（又は投与中止）
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSS	Fatigue Severity Scale	疲労重症度スケール
GERD	gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流症
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IR	immediate release	即放性製剤
ISI	Insomnia Severity Index	不眠症重症度質問票
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LPS	latency to persistent sleep	PSG による睡眠潜時
LSGM	least squares geometric mean	最小二乗幾何平均値
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MAR	missing at random	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	multiple imputation	多重代入法
MMRM	mixed effect model repeated measurement	繰り返し測定データに対する混合効果モデル
M-MSLT	Modified-Multiple Sleep Latency Test	改訂反復睡眠潜時検査
MNAR	missing not at random	–
PAB	performance assessment battery	–
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGI	Patient Global Impression	–
PGI-I	PGI-I Insomnia	–
PGx	pharmacogenomics	ファーマコゲノミクス
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLMAI	Periodic Limb Movement with Arousal Index	周期性四肢運動指数
PMM	pattern mixture model	–

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSG	polysomnography	終夜睡眠ポリグラフ検査／ 終夜睡眠ポリグラフ
PVT	psychomotor vigilance test	精神運動覚醒検査
R	randomization	無作為化
REM	rapid eye movement	–
RSL	return to sleep latency	再入眠時における睡眠潜時
SE	sleep efficiency	客観評価による睡眠効率
sSE	subjective sleep efficiency	主観評価による睡眠効率
sSOL	subjective sleep onset latency	主観評価による睡眠潜時
sTIB	subjective time in bed	主観評価による総就床時間
sTST	subjective total sleep time	主観評価による総睡眠時間
sWASO	subjective wake after sleep onset	主観評価による中途覚醒時間
T-BWSQ	Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	ベンゾジアゼピン退薬症候質問票
TST	total sleep time	客観評価による総睡眠時間
VAS	visual analog scale	アナログスケール
WASO	wake after sleep onset	客観評価による中途覚醒時間
WASO1H	wake after sleep onset in the first half of the night	客観評価による夜の前半の中途覚醒時間
WASO2H	wake after sleep onset in the second half of the night	客観評価による夜間後半部分（消灯 240 分後から点灯まで）の中途覚醒時間
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health	–

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

レンボレキサント（以下，本薬）の有効性は，55 歳以上の健康成人を対象とした臨床薬理試験（外国 108 試験），不眠症患者を対象とした第 2 相試験（外国 201 試験）及び不眠症患者を対象とした 2 つの第 3 相試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）の計 4 試験の成績に基づき評価した。

このうち，本薬の不眠症治療薬としての有効性は，国際共同 303 試験及び外国 304 試験に基づき評価した。

国際共同 303 試験については，全体集団の他に，日本人集団における成績についても評価した。日本人集団は国内の実施医療機関から登録された症例とした。また，外国 304 試験では 55 歳以上の不眠症患者を対象とした終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）による客観評価及び睡眠日誌による主観評価，国際共同 303 試験では 18 歳以上の不眠症患者を対象とした睡眠日誌による主観評価により有効性を評価した。

外国 201 試験は，用量反応試験として実施し，PSG による睡眠効率（SE）及び Karolinska Sleepiness Scale（KSS）に基づいて本薬の至適用量を決定した。

外国 108 試験については，夜間覚醒後の再入眠時における睡眠潜時（RSL）を探索的に評価した。

なお，国際共同 303 試験及び外国 304 試験は，治験デザインが異なることから，有効性の併合解析の結果は本項には示さなかった。

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の一覧（外国 201 試験，国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 108 試験）

試験名	試験デザイン 対照の種類	対象被験者，主な選択基準	投与量	有効性解析対象例数	実施国	主な有効性評価項目
外国 201 試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	不眠症患者 年齢 18 歳以上 80 歳以下，性別は不問 不眠症状を有する（sSOL が 30 分以上，sWASO が 60 分以上の両方）	本薬（1，2.5，5，10，15，25 mg） プラセボ	本薬：235 例 プラセボ：56 例（日本人症例 1 例含む）	米国	PSG による SE／KSS
国際共同 303 試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	不眠症患者（DSM-5） 年齢 18 歳以上，性別は不問 不眠症状を有する（sSOL が 30 分以上，sWASO が 60 分以上の両方又はいずれか一方）， 通常の就床時刻（21:00~01:00），通常の起床時刻（05:00~10:00）かつ通常の総就床時間（7~9 時間）， 不眠症重症度質問票（ISI） ≥15	本薬（5 mg，10 mg） プラセボ	本薬 5 mg：316 例 日本人：53 例 65 歳以上：87 例 75 歳以上：11 例 本薬 10 mg：315 例 日本人：54 例 65 歳以上：86 例 75 歳以上：21 例 プラセボ：318 例 日本人：54 例 65 歳以上：89 例 75 歳以上：20 例	日本， 米国，他	sSOL の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 sSE の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 sWASO の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の一覧（外国 201 試験，国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 108 試験）

試験名	試験デザイン 対照の種類	対象被験者，主な選択基準	投与量	有効性解析対象例数	実施国	主な有効性評価項目
外国 304 試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較試験	不眠症患者（DSM-5） 65 歳以上の男性，55 歳以上の女性 不眠症状を有する（sWASO 及び WASO が 60 分以上）， 通常の就床時刻（21:00~24:00），通常の起床時刻（05:00~09:00）かつ通常の総就床時間（7~9 時間）， ISI ≥13	本薬（5 mg，10 mg） プラセボ ゾルピデム 6.25 mg ER	本薬 5 mg：266 例 65 歳以上：118 例 75 歳以上：15 例 本薬 10 mg：269 例 65 歳以上：122 例 75 歳以上：24 例 プラセボ：208 例（日本人症例 1 例含む） 65 歳以上：93 例 75 歳以上：10 例 ゾルピデム ER：263 例（日本人症例 1 例含む） 65 歳以上：120 例 75 歳以上：29 例	米国，欧州，他	LPS の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量（プラセボとの比較） SE の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量（プラセボとの比較） WASO の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量（プラセボとの比較） WASO2H の Day 29/30 におけるベースラインからの変化量（ゾルピデム ER との比較） LPS，SE，WASO，WASO2H の Day 1/2 におけるベースラインからの変化量（プラセボ及びゾルピデム ER との比較） sSOL，sSE，sWASO の投与 1 週時及び 1 ヵ月時におけるベースラインからの変化量（プラセボ及びゾルピデム ER との比較）
外国 108 試験	多施設共同，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	健康成人 65 歳以上の男性，55 歳以上の女性， 通常の就床時刻（22:00~01:00），通常の起床時刻（05:00~09:00）かつ通常の総就床時間（7～9 時間）	本薬（5 mg，10 mg） プラセボ ゾルピデム 6.25 mg ER	日本人症例は含まれない 4 期完了例：53 例	米国	投与約 4 時間における夜間覚醒後の再入眠時における睡眠潜時（RSL）

DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, ER = extended release, ISI = Insomnia Severity Index, KSS = Karolinska Sleepiness Scale, LPS = latency to persistent sleep, PSG = polysomnography, RSL = return to sleep latency, SE = sleep efficiency, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sWASO = subjective wake after sleep onset, WASO = wake after sleep onset, WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night.

2.7.3.1.1 試験デザインの概略

有効性評価に用いた 4 試験（外国 201 試験，国際共同 303 試験，外国 304 試験，外国 108 試験）における試験デザインの概略を以下に示した。

不眠症の治験ではプラセボ効果が大きいことが知られている（McCall, et al., 2003）。そこで，第 3 相試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）は，プラセボ導入期を含むプラセボ対照試験とした。導入期では，全ての被験者が単盲検下でプラセボを服薬し，プラセボ効果により組み入れ基準に合致しなくなった被験者は除外した（2.7.3.3.1 項参照）。

<u>外国 201 試験</u>

本治験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験で実施した。

被験者は本薬 1，2.5，5，10，15，25 mg 又はプラセボに割り付けられた。

本治験は最大 21 日間の無作為化前期間（スクリーニング及びベースライン検査）の後，二重盲検下の治療期（15 日間）に治験薬（本薬又はプラセボ）を 1 日 1 回服用した。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，その後，フォローアップ期（11 日間）に治療終了後の安全性を確認した（図 2.7.3-1 参照）。

本治験は response adaptive randomization 法を適用した Bayesian adaptive design を用い，最初の 105 例は各群に均等に割り付けられ，その後，中間解析の結果に基づき割付比が変更された。本治験は計画時の目標症例数は 300 例であったが，5 回目の中間解析において早期有効中止が確認されたため登録を完了し，最終的に計 291 例が本治験に登録され，このうち 235 例が本薬群に割り付けられた。割付比が変更されたため，割り付けられた被験者数は本薬 2.5 mg 群の 27 例から本薬 15 mg 群及びプラセボ群の 56 例まで投与群ごとに異なった。

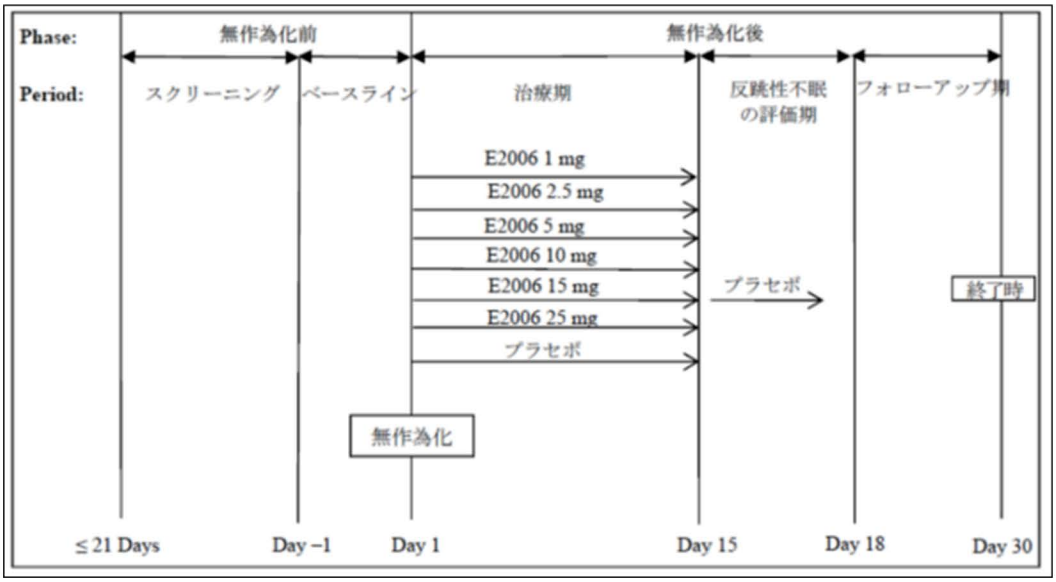


図 2.7.3-1 治験デザイン（外国 201 試験）

国際共同 303 試験

本治験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照並行群間比較試験で実施した。

本治験は前無作為化期間，無作為化期間の 2 期からなる。前無作為化期間は，スクリーニング期，導入期及びベースライン期の 3 期で構成され，最長 35 日間である。無作為化期間には，プラセボを対照とした 6 ヵ月間の投与期（投与第 1 期）が含まれ，その後の 6 ヵ月間の投与期（投与第 2 期）では，被験者は実薬のみを服用した。投与第 2 期の最終投与から最終時まで 2 週間のフォローアップ期を設けた（図 2.7.3-2 参照）。

本治験は，本薬の長期投与時の有効性（効果の持続及び耐薬性）を評価する目的で 12 ヵ月とした。約 900 例の 18 歳以上の不眠症の被験者を，投与期間 6 ヵ月間の投与群として本薬 5 mg，10 mg 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けられた。6 ヵ月後，本薬を服用した被験者は継続して 6 ヵ月間，同じ用量で本薬を服用することとした。一方，プラセボを服用した被験者は，2 回目の無作為化を実施し，投与期間 6 ヵ月間の投与群として本薬 5 mg 又は 10 mg のいずれかに割り付けた。

主要評価時点は，6 ヵ月時（プラセボを対照とした投与第 1 期の最終評価時点）とし，早期から長期の有効性を評価するため，投与開始後 1 週時，1 ヵ月時，以降 1 ヵ月ごとに有効性を評価した。

被験者は，不眠症治療薬の使用歴がある場合は，治験薬初回投与前に 1 週間以上（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）のウォッシュアウトを行った上で，組み入れられた。

本治験の総括報告書は，投与第 1 期（プラセボと本薬との比較）を対象とした Core clinical study report（Core CSR）（添付資料 5.3.5.1.1），及び以降の 12 ヵ月投与までを対象とした Synoptic CSR（Final Report）（添付資料 5.3.5.1.2）の 2 つの報告書から構成された。投与第 1 期に対しては，2018 年 8 月 24 日に 1 回目のデータベース固定（DBL1），2018 年 9 月 28 日に 2 回目のデータベース固定（DBL2）を行った。その後，2019 年 1 月 27 日に最終データベース固定（DBL3）を行った。Core CSR は DBL2 のデータに基づいて作成し，Synoptic CSR（Final Report）は DBL3 のデータに基づいて作成した。

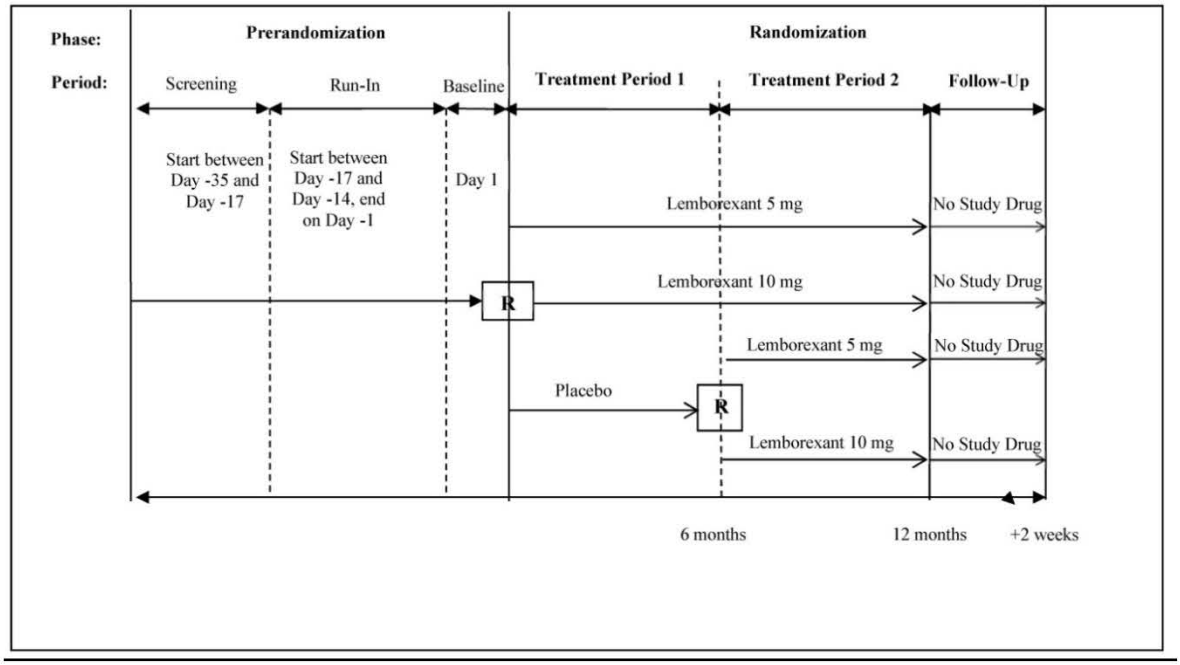


図 2.7.3-2 治験デザイン（国際共同 303 試験）

R = 無作為化

外国 304 試験

本治験は多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬（ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤［以下，ゾルピデム ER］）対照，並行群間比較試験で実施した。

本治験は前無作為化期間，無作為化期間の 2 期からなる。前無作為化期間は，スクリーニング期，導入期及びベースライン期の 3 期で構成され，最長 35 日間である。無作為化期間は，投与期とフォローアップ期からなる。投与期には被験者は治験薬を 30 夜服用し，投与期の終了から 14 日以上後に最終時としてフォローアップ期を設けた（図 2.7.3-3 参照）。

本治験は，本薬の短期投与時の有効性を評価する目的で，投与期間を 1 ヵ月（Day 29/30）とし，投与初日の夜及びその翌日の夜（Day 1/2），並びに投与開始後 1 週に有効性を評価した。約 950 例の 55 歳以上（男性は 65 歳以上，女性は 55 歳以上）の不眠症の被験者を，本薬 5 mg，10 mg，ゾルピデム ER 又はプラセボのいずれかに，およそ 5:5:5:4（被験者数 250:250:250:200）の比率で無作為に割り付けた。

主要評価時点は，Day 29/30 とし，早期の有効性を評価するため，Day 1/2 及び投与開始後 1 週時においても有効性を評価した。

被験者は，不眠症治療薬の使用歴がある場合は，治験薬初回投与前に 1 週間以上（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）のウォッシュアウトを行った上で，組み入れられた。

本治験では実薬対照としてゾルピデム ER を使用した。日本で「入眠剤」として承認され，広く使用されているゾルピデム酒石酸塩即放性製剤（ゾルピデム IR）は，入眠困難を改善することが知られているが，睡眠維持困難に対する効果が認められていない。ゾルピデム ER は，睡眠維

持困難に対する効果を高めることを目的に開発され，米国において承認されている。しかし，ゾルピデム ER の臨床試験において，ゾルピデム ER は 8 時間の睡眠時間のうち，後半部分の中途覚醒時間を短縮しなかった（Roth, et al., 2006，Walsh, et al., 2008）。そこで，本薬の不眠症治療薬としての臨床的位置づけを明確にする目的で，本治験では実薬対照薬としてゾルピデム ER を選択した。FDA が承認したゾルピデム ER の推奨用量は，男性非高齢者は 12.5 mg/日，男性高齢者及び女性は 6.25 mg/日である。そこで，本治験の対象患者を 55 歳以上の女性及び 65 歳以上の男性とし，ゾルピデム ER の用量は 6.25 mg を用いた。

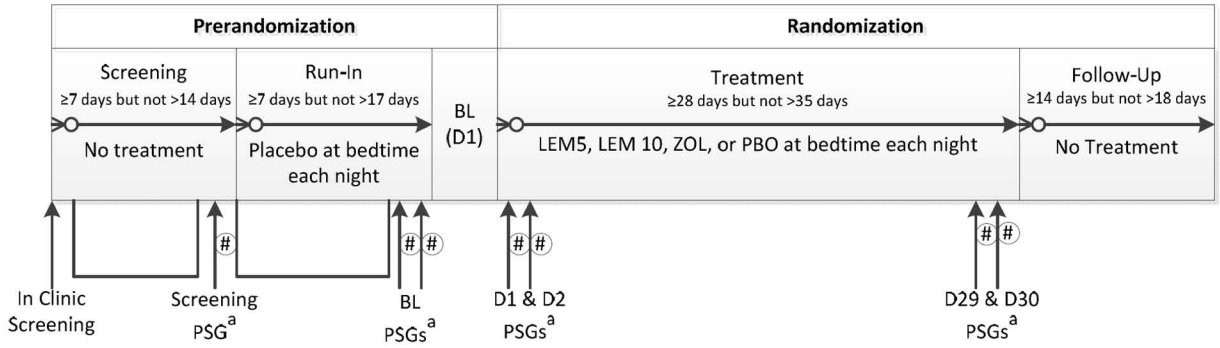


図 2.7.3-3 治験デザイン（外国 304 試験）

a: PSG の測定時には，被験者は実施医療機関に 1 泊する。

外国 108 試験

多施設共同，単回投与，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬（ゾルピデム ER）対照，4 期クロスオーバー試験で実施した。

本治験は，前無作為化期間，無作為化期間の 2 期間で構成された。前無作為化期間（最大 21 日間）は，スクリーニング期（最大 15 日間）及びベースライン期（最大 8 日間）で構成された。無作為化期間（60 日間）は，投与期（Treatment 1～4），各投与間のウォッシュアウト期（14 日間以上），並びに Treatment 4 の完了から治験終了までのフォローアップ期（14 日間以上）で構成された（図 2.7.3-4 参照）。

本治験は，探索的に本薬の再入眠時における睡眠潜時（RSL）を評価する目的で，夜間覚醒後（治験薬投与後約 4 時間の夜間評価実施後）の RSL のベースラインからの変化量をプラセボと比較した。55 歳以上（男性は 65 歳以上，女性は 55 歳以上）の健康成人被験者は，4 つの投与順序のいずれかに割り付けられ，投与期ごとに治験薬を服用した。

本治験では外国 304 試験と同じ理由により，実薬対照として徐放性製剤であるゾルピデム ER を使用し，ゾルピデム ER の用量は 6.25 mg を用いた。

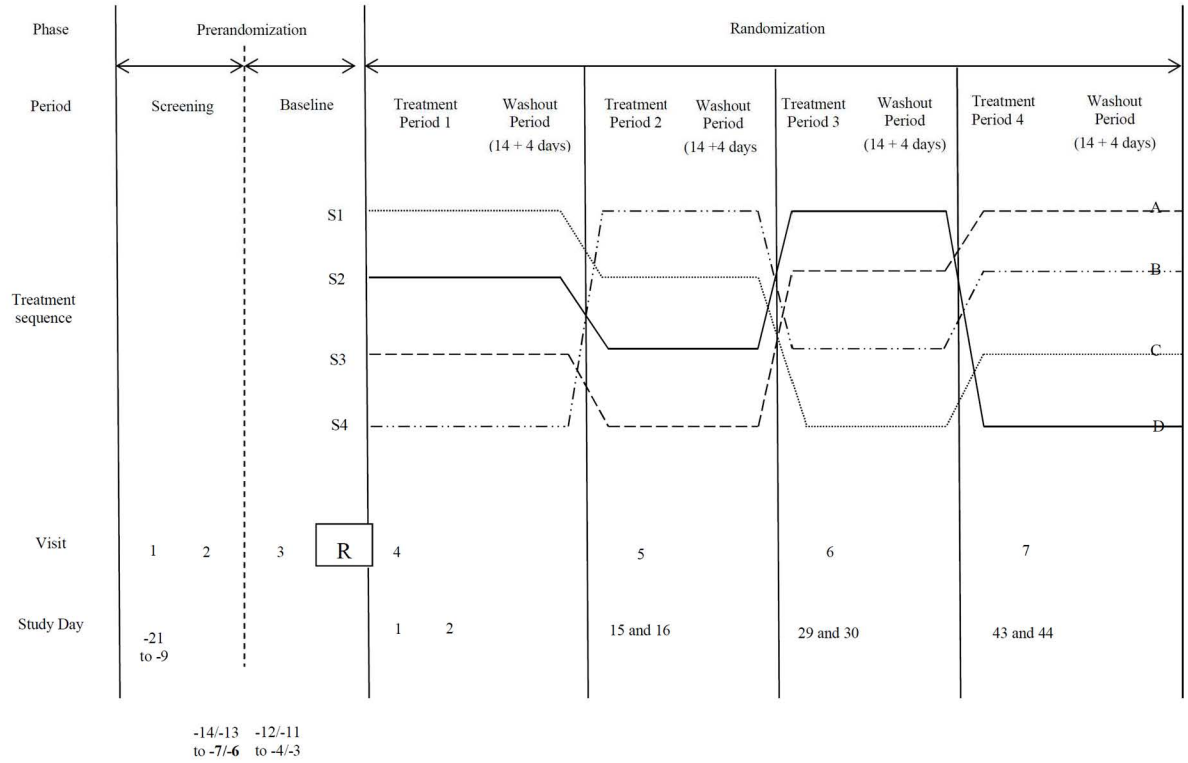


図 2.7.3-4 治験デザイン（外国 108 試験）

A = プラセボ，B = ゾルピデム ER，C = 本薬 5 mg，D = 本薬 10 mg，R = 無作為化，S1 (A→B→D→C) = 投与順序 1，S2 (B→C→A→D) = 投与順序 2，S3 (C→D→B→A) = 投与順序 3，S4 (D→A→C→B) = 投与順序 4

2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略

「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（2011 年 12 月 13 日薬食審査発 1213 第 1 号）では「入眠潜時，中途覚醒時間又は中途覚醒回数，若しくは総睡眠時間等の評価変数のいずれかを主要評価項目として合理的に設定することが必要」とされている。

臨床第 3 相試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）における有効性評価項目を表 2.7.3-2 に示す。外国 201 試験の結果から（2.7.3.2.1 項），本薬は 2.5 mg 以上でプラセボに比べて睡眠潜時の有意な改善がみられたことから主要評価項目として睡眠潜時を設定した。また，他の不眠症治療薬で設定されている睡眠効率，中途覚醒時間についても，本薬の睡眠維持効果を評価する目的で重要な副次評価項目に設定した。なお，外国 304 試験では PSG による客観的評価を実施し，総睡眠時間，睡眠構築についても評価した。

なお，外国 201 試験では PSG による SE 及び Karolinska Sleepiness Scale（KSS），外国 108 試験では夜間覚醒後の再入眠時における睡眠潜時（RSL）を有効性の評価項目に設定した。

表 2.7.3-2 有効性の評価項目（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

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

表 2.7.3-2 有効性の評価項目（国際共同 303 試験，外国 304 試験）

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

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

睡眠日誌

国際共同 303 試験及び外国 304 試験では電子式の睡眠日誌を使用した。

被験者は，スクリーニングから治験終了まで毎朝，起床後 1 時間以内に睡眠日誌の全ての項目を入力した。必要な場合，電子式の睡眠日誌の予備として睡眠日誌の入力項目を紙媒体で保管してもよいこととした。睡眠日誌には，適格性判定や有効性及び安全性評価に用いる睡眠に関する複数の自己申告評価，翌日の持ち越し効果やアルコール摂取に関する質問も含む。

PSG

各 PSG 記録には脳波，筋電図，眼電図及び心電図のチャネルを有するモンタージュが含まれ，標準的な基準に従って睡眠パラメータ及び睡眠構築をスコア化した。また，1 回目の PSG 測定には睡眠時無呼吸及び周期性四肢運動障害の症状を評価するためのチャネルが含まれる。

外国 304 試験において，トレーニングを受けた担当者がスコアをつけ，標準的な基準に従って 30 秒間のエポックとして PSG を記録した。2 回目のスクリーニング来院時の PSG 記録は適格性を評価するための AHI（無呼吸・低呼吸指数）及び PLMAI（周期性四肢運動指数）を算出するためのみに使用し，この PSG 記録から睡眠パラメータ及び睡眠構築は評価しないこととした。導入期で得られた 2 回の PSG 記録は，適格性の判定，無作為化される被験者におけるベースラインの PSG パラメータを算出するために使用した。

PSG の睡眠パラメータは各測定時に記録し，PSG 測定を実施した連続する 2 夜の平均値から算出した（2.7.3.3.2.1 項）。

睡眠の質及び翌日の持ち越し効果

被験者が前夜の睡眠の質をどのように感じているかを評価する目的で，睡眠日誌を使用した。質問は「昨晩のあなたの睡眠の質はどの程度でしょうか？」とし，被験者は睡眠の質を 1 から 9 のスケール（1 は「非常に悪い」，9 は「非常に良い」）により評価した。

翌日の持ち越し効果を主観的に評価する目的で，同様に睡眠日誌を使用した。質問は「今朝のあなたの眠気／覚醒はどの程度でしょうか？」とし，被験者は眠気／覚醒のレベルを 1 から 9 のスケール（1 は「非常に悪い」，9 は「非常に良い」）により評価した。

不眠症重症度質問票（ISI）

ISI は 7 項目の質問から構成される自己評価質問票であり，不眠の症状，重症度及び不眠による影響を評価する（Bastien, et al., 2001）。スケール評価する項目には，入眠，睡眠維持，早朝覚醒の問題，睡眠の不足感，睡眠困難による日中の活動機能に及ぼす影響，他人からみた明らかな睡眠に関する問題，睡眠困難がもたらす苦痛が含まれる。5 ポイントのリッカート尺度を用いて各項目を評価し（0 は「問題なし」，4 は「非常に問題あり」），合計スコア 0～28 となる。

本項では，ISI 合計（Item 1～7）及び ISI の下位 4 項目（Item 4～7）で評価した日中の活動機能に及ぼす影響の結果を示した。

ISI はスコアが低値ほど改善傾向を示す。

疲労重症度スケール（FSS）

FSS は疲労に関する 9 つの説明に対する同意の程度を評価する自己報告式尺度であり，被験者は各質問について 1～7 の数字（1 は全くそう思わない，7 は非常にそう思う）を選択する。FSS の合計スコアは 9 つの説明に対するスコアの合計である（Krupp, et al., 1989）。

本項では，FSS の平均スコア及び合計スコアの結果を示した。

FSS はスコアが高いほど疲労感がより強いことを示す（低値ほど改善傾向を示す）。

EQ-5D-3L

EQ-5D-3L 質問票は健康に関する臨床評価及び経済的評価に用いる包括的な評価尺度であり，生活の質（QOL）及び活力／有用性に関するデータを収集する。本評価尺度には移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込みに関する質問，並びに健康状態に関するアナログスケール（EQ-5D-3L VAS；0～100；0 が「想像できる最も悪い健康状態」，100 が「想像できる最も良い健康状態」）が含まれる。

EQ-5D-3L VAS はスケールが高いほど良い健康状態であることを示す。

WPAI-GH

WPAI-GH は，仕事の生産性及び疾病就業に対する効果（常習的欠勤，及び病気等の理由によっても出勤するような状況に関するデータ）を収集する質問票である。評価尺度は 6 項目から構成され，以下の 4 項目を使用した。

- 健康上の問題により欠勤した時間の割合
- 健康上の問題が，仕事をしている間に及ぼす活動障害の割合
- 健康上の問題が，仕事全体に及ぼす活動障害の割合
- 健康上の問題が，仕事以外の日常活動に及ぼす活動障害の割合

WPAI-GH の評価結果は障害の割合で示し，数値が高いほど活動障害がより強く，生産性がより低い（成果が悪い）ことを示す。

PGI-I

不眠症に関する PGI（PGI-Insomnia）は，治験参加前と比較した際の，睡眠に対する本治験薬の効果の印象を尋ねる自己報告式評価である。PGI-Insomnia はベースライン評価が含まれないため，最終投与時における治験薬の効果の全般的な印象となる。

PGI-I Insomnia は，治験薬の効果に関する 3 項目（a：睡眠の改善／悪化，b：入眠に至るまでの時間の短縮／増加，c：総睡眠時間の増加／減少）及び治験薬の投与量の適切性に関する 1 項目から構成される。治験薬の効果に関する 3 項目は，3 点評価（1 は「好ましい効果」，2 は「どちらでもない」，3 は「悪い効果」）で回答し，治験薬の投与量の適切性に関する 1 項目は，異なる 3 点評価（1 は「強すぎる」，2 は「適量」，3 は「弱すぎる」）で回答した。

2.7.3.1.3 有効性評価の定義

睡眠に関する評価の定義を表 2.7.3-3 に示す。PSG により得られた評価項目については睡眠構築パラメータ（2.7.3.3.2.5 項）についても算出した。

表 2.7.3-3 睡眠に関する有効性評価項目の定義

評価項目	定義
睡眠日誌による主観的評価	
sSOL	就床時刻（就寝を意図して寝床に入った時刻）から入眠までの推定時間（分）
sSE	主観評価による総就床時間（sTIB）から sSOL と sWASO を引いて求めた主観的総睡眠時間に対する sTIB の割合
sWASO	初回入眠後から起床時刻（翌朝に寝床から出た時刻）までの間の覚醒時間の合計推定時間（分）
sTST	入眠から起床時刻までの間から算出される睡眠時間（分）
PSG による客観的評価	
LPS	消灯から 20 エポック連続した非覚醒状態の最初のエポックまでの時間（分）
SE	総就床時間に対する総睡眠時間（割合） TST を消灯から点灯までの時間で割って算出
WASO	睡眠開始から点灯までの覚醒時間（分）
WASO2H	消灯の 240 分後から点灯までの覚醒時間（分）
TST	睡眠開始から最終覚醒までの睡眠時間（分）

LPS = latency to persistent sleep, PSG = polysomnography, SE = sleep efficiency, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sTIB = subjective time in bed, sTST = subjective total sleep time, sWASO = subjective wake after sleep onset, TST = total sleep time, WASO = wake after sleep onset, WASO2H = wake after sleep onset in the second half of the night.

2.7.3.1.4 解析手法

有効性評価に用いた 2 試験（国際共同 303 試験，外国 304 試験）における症例数の設定根拠及び解析方法を以下に示した。外国 201 試験の解析方法は 2.7.6.17.1.項，外国 108 試験の解析方法は 2.7.6.13.1 項に記載した。外国 201 試験，国際共同 303 試験及び外国 304 試験では FAS を対象とした解析を主とした。外国 108 試験の RSL では Completer Analysis Set（全ての投与期の治験薬が投与された被験者）を対象とした。

国際共同 303 試験

症例数の設定根拠

投与 6 ヵ月時の sSOL，sSE，sWASO の平均値におけるベースラインからの変化量に対し，本薬 10 mg 及び 5 mg のプラセボとの比較に必要な症例数を設定した。症例数は後述する有意水準 5%の sequential gate keeping procedure に基づき設定され，これらは主要評価項目（sSOL）及び重要な副次評価項目（sSE，sWASO）ともに十分な検出力を有する。

用量設定試験（外国 201 試験）を用いて，Day 8 から Day 15 までの本薬投与例における，sSOL，sSE，sWASO のベースラインからの変化量の標準偏差を算出したところ，sSOL は 33 分，sSE は 12%，sWASO は 43 分であった。外国 201 試験から得られた Day 8 から Day 15 までの最小二乗平均値のプラセボ群との差は，sSE においては 10 mg 群で 9.5%，5 mg 群で 5.5%，sWASO においては 10 mg 群で–26.6 分，5 mg 群で–11.3 分であった。sSOL は非正規分布であると考えられたため，最小二乗平均値のプラセボ群との差は適切な効果の指標とはいえず（外国 201 試験では幾何平均値の比を使用），プラセボ群との差の推定値として，外国 201 試験の Day 8 から Day 15 の中央値を使用した。中央値のプラセボ群との差は，10 mg 群で約–6.8 分，5 mg 群で約–13.2 分であった。

sSOL において，投与群間の差が少なくとも–8.7 分とすると，本薬の各群とプラセボ群との差について有意水準 5%（両側）の下で検出力が 90%を超える症例数は，1 群 300 例となる（表 2.7.3-4）。

sSE において，投与群間の差が少なくとも 5.5%とすると，1 群 300 例と設定した場合，本薬の各群とプラセボ群との差について有意水準 5%（両側）の下で検出力は 99%を超える。

sWASO において，計 900 例（1 群 300 例）の症例数により本薬 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群の差–11.4 分を 90%の検出力で検出できる（表 2.7.3-4）。本治験では本薬 5 mg 群とプラセボ群との差と同様に 10 mg 群とプラセボ群との差についても，統計学的に十分な検出力を有している。

表 2.7.3-4 症例数の算出（国際共同 303 試験）

α=0.05	実薬群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差（分）	検出力 80%		検出力 90%	
		投与群ごとの症例数	3 投与群全体の症例数	投与群ごとの症例数	3 投与群全体の症例数
sSOL（SD=33）	–6.8	371	1113	496	1488
	–7.6	300	900	398	1194
	–8	269	807	359	1077
	–8.7	229	687	300	900
	–9	213	639	284	852
	–10	172	516	230	690
	–11	143	429	191	573
sWASO（SD=43）	–9	360	1080	481	1443
	–9.9	300	900	398	1194
	–10	292	876	390	1170
	–11	241	723	323	969
	–11.4	225	675	300	900
	–12	203	609	271	813

sSOL = subjective sleep onset latency, sWASO = subjective wake after sleep onset.

本治験では，レスポンダーの副次的解析についても検出力を有する。入眠のレスポンダーは「ベースライン時の sSOL が 30 分以上，投与 6 ヵ月時の平均 sSOL が 20 分以下」により定義し，睡眠維持のレスポンダーは「ベースライン時の sWASO が 60 分以上，投与 6 ヵ月時の平均 sWASO が 60 分以下でありベースラインと比べて 10 分を超える低下」により定義した。入眠のレスポンダーの投与群間の差を 16%，睡眠維持のレスポンダーの投与群間の差を 24.4%とすると，計 900 例で 99%を超える検出力となる。

上記に示す症例数は規制当局からの安全性評価のための要件を満たす。早期に中止した被験者の割合が高い場合（例えば，6 ヵ月投与時で 50%［150 例の被験者が解析対象］，12 ヵ月投与時で 60%［各投与群で 120 例の被験者が解析対象］）であっても，非高齢者と高齢者で各 100 例が本薬 5 mg 又は 10 mg を 12 ヵ月間服用することになる。さらに，合計 420 例の被験者が本薬 5 mg 又は 10 mg を 6 ヵ月間服用することになる。

有効性の主要評価項目の解析

帰無仮説：

投与 6 ヵ月時における本薬 10 mg 及び 5 mg の sSOL のベースラインからの変化量が，プラセボと比較して差が認められない

対立仮説：

投与 6 ヵ月時における本薬 10 mg 及び 5 mg の sSOL のベースラインからの変化量が，プラセボと比較して差が認められる

投与 6 ヵ月時における sSOL のベースラインからの変化量は，FAS を対象に繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを

対象とし，対応するベースライン，地域，年齢区分（65 歳未満，65 歳以上），投与群，時点（投与後最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月），投与群と時点の交互作用を因子に含めた。欠測値が MNAR であると想定し，多重代入法（MI）を用いた pattern mixture モデルにより欠測値を補完した。各時点における欠測値は，中止後に観測されたデータも含め，全ての利用可能なデータを用いて補完した。

群間比較は対比に基づき行い，*P* 値，最小二乗幾何平均値の比（本薬／プラセボ）とその 95%信頼区間を算出した。

有効性の副次評価項目の解析

投与 6 ヵ月時における重要な副次評価項目（sSE，sWASO）のベースラインからの変化量について，本薬 5 mg と本薬 10 mg のプラセボとの比較は，主要評価項目と同じ方法で解析した。欠測値の補完は，PMM に基づき，MNAR を仮定した MI により行った。群間比較は対比に基づき行い，*P* 値，最小二乗平均値の群間差とその 95%信頼区間を算出した。

sSOL 及び sWASO においては個別に，レスポンダーの割合を実施国及び年齢区分で調整した Cochran-Mantel Haenszel 検定を用いて解析した（投与後最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月における本薬 5 mg 及び 10 mg のプラセボとの比較）。

効果の減弱に対する持続性の解析（通期）は，投与 3，6，9，12 ヵ月時の sSOL，sSE，sWASO，sTST を投与 1 ヵ月時と比較した。本解析では，本薬投与後の FAS を用いて実施した（On-Treatment FAS）。これらの解析は，(a) 投与第 1 期で本薬を服用した被験者におけるベースライン期を起点とした変化，(b) 投与第 2 期に本薬服用を開始した被験者（投与第 1 期でプラセボを服用）における第 2 期開始時を起点とした変化を対象とした。

解析対象集団

本項（2.7.3.3 項，2.7.3.5 項）では，投与第 1 期の投与例を対象とした FAS，本薬投与例を対象とした FAS（On-Treatment FAS）に分けて解析を実施した（図 2.7.3-5）。

FAS 及び安全性解析対象集団を対象とした解析結果は Core CSR，本薬投与例を対象とした FAS 及び安全性解析対象集団を対象とした解析結果は Synoptic CSR に示した。

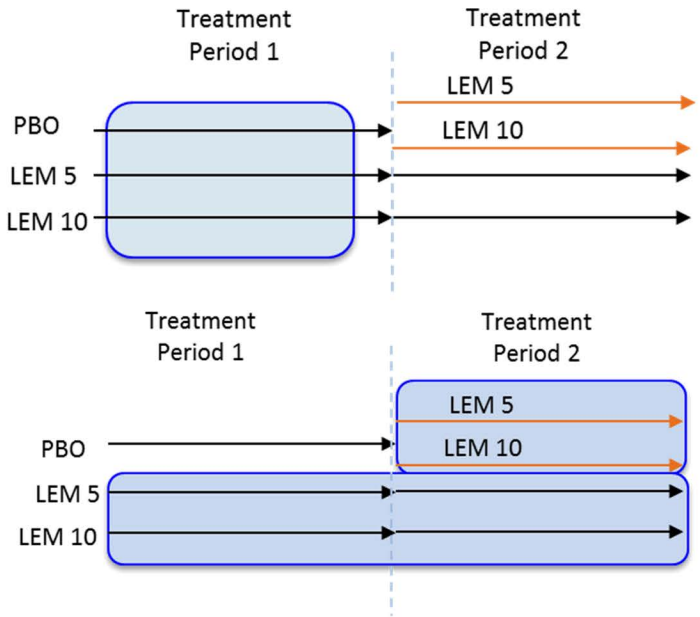


図 2.7.3-5 解析対象集団（国際共同 303 試験）

上段は投与第 1 期（プラセボ，本薬 5 mg，10 mg）を対象とした FAS 及び安全性解析対象集団（Core CSR のみ），下段は本薬投与例（5 mg，10 mg）に基づく FAS 及び安全性解析対象集団（Synoptic CSR のみ）

外国 304 試験

症例数の設定根拠

投与 1 ヵ月後の LPS のベースラインからの変化量を各投与群間で比較するため（本薬 10 mg 群とプラセボ群，本薬 5 mg 群とプラセボ群），有意水準 5%（両側）の *t* 検定に基づき症例数を推定した。

外国 201 試験を用いて，Day 14/15 の本薬（併合用量；1～25 mg）投与例における，対数変換した LPS のベースラインからの変化量の標準偏差は 0.9 と想定された。外国 201 試験から得られた Day 14/15 の最小二乗平均値のプラセボ群との差は，対数変換した LPS においては 10 mg 群で 0.75，5 mg 群で–1.15 であった。したがって，有意水準 5%（両側）の 2 標本 *t* 検定に基づき，各投与群の比較（本薬 10 mg 群とプラセボ群，本薬 5 mg 群とプラセボ群）において，本薬 5 mg 群では 250 例，本薬 10 mg 群では 250 例，プラセボ群では 200 例の症例数で，95%以上の検出力で検出できる（表 2.7.3-5）。

重要な副次目的（SE 及び WASO のベースラインからの変化量については本薬 10 mg 群及び本薬 5 mg 群とプラセボ群の比較，WASO2H については本薬 10 mg 群及び本薬 5 mg 群とゾルピデム ER 群の比較）についても検出力を推定した。有意水準 5%（両側）の 2 標本 *t* 検定に基づき，本薬 5 mg 群，本薬 10 mg 群及びゾルピデム ER 群では 250 例，プラセボ群では 200 例の症例数で，95%以上の検出力で SE のベースラインからの変化量の本薬投与群とプラセボ群間の統計学的有意差，80%以上の検出力で WASO／WASO2H のベースラインからの変化量の本薬 10 mg 群とプラセ