与に関連した有害事象は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.3 の Listing 16.2.7.1 参照）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

外国 103 試験（2.7.6.14 項，添付資料 5.3.4.1.2 参照）において，本薬の薬物乱用傾向をプラセボ及び陽性対照 2 剤（ゾルピデム及びスボレキサント）と比較評価した。本治験では，健康成人の薬物乱用経験者（依存性なし）を対象とした。各被験者に対し，導入期に二重盲検下でプラセボ，ゾルピデム 30 mg 及びスボレキサント 40 mg をそれぞれ単回投与後に drug liking visual analog scale を実施し，2 剤の陽性対照の両方で十分な嗜好性が認められ，かつプラセボ投与時との差が認められた場合に適格と判断した。導入期に適格と判断された被験者を対象に評価した結果，本薬 10 mg，20 mg 及び 30 mg 投与後の，主観的な正の効果，全般的効果及び薬物の主観的価値（Subjective Drug Value）はプラセボと比較し有意に増加した。これらの効果は，ゾルピデム及びスボレキサントと比較して有意に異なるものではなく，また，本薬の投与量（10 mg，20 mg 及び 30 mg）によって薬物乱用傾向のプロファイルが大きく異なることはなかった。本薬投与後の有害事象発現率は，プラセボ投与後と比較して高かったが，ゾルピデム投与後と同程度であった。スボレキサント投与後の有害事象発現率は，本薬又はゾルピデム投与後と比較しわずかに低かった。本薬の朝投与後，特に発現率が高かった有害事象（10.0%以上）は傾眠，睡眠時麻痺，浮動性めまい，筋力低下，複視及び頭痛であった。本薬投与後に認められた有害事象の多くは軽度であった。死亡，死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

国際共同 303 試験の投与第 1 期において，MedDRA 標準検索式「薬物乱用，依存及び離脱」に含まれる事象のうち本治験投与第 1 期で認められたのは企図的過量投与のみであり，その発現率は，プラセボ群 0.3%（1/319 例），本薬 5 mg 群 0.6%（2/314 例），10 mg 群 0%（0/314 例）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.3.1.1 参照）。また，同試験の本薬投与例を対象とした解析では，5 mg 投与例で企図的過量投与（0.9%［4/447 例］）及び偶発的過量投与（0.2%［1/447 例］）が認められ，10 mg 投与例では認められなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.3.1.2 参照）。

薬物乱用経験者を対象とした外国 103 試験では，プラセボと比較して本薬の薬物乱用傾向が認められたものの，広く不眠症患者を対象とした国際共同 303 試験では薬物乱用に関連した MedDRA 標準検索式「薬物乱用，依存及び離脱」に含まれる事象の発現率は低く，プラセボ群と本薬各群とで発現率の明らかな違いは認められなかった。

以上の結果から，本薬の乱用が公衆衛生上の重大なリスクとなる可能性は低いことが示唆された。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

2.7.4.5.7.1 ベンゾジアゼピン退薬症候質問票（T-BWSQ）

国際共同 303 試験，外国 304 試験及び外国 201 試験では，最終投与後に T-BWSQ を用いて退薬症候を主観的に評価した。T-BWSQ 合計スコア（0～40 点）が高いほど，退薬症候の重症度が高いことを示す。

国際共同 303 試験では，最終来院前の投与第 2 期に被験者はいずれも本薬（5 mg 又は 10 mg）の投与を受けていた。T-BWSQ 合計スコアの平均値は本薬 5 mg 投与例で 1.5 点，10 mg 投与例

で 1.3 点と低く，合計スコアが 3 点以上であった被験者は本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例でそれぞれ 84/406 例（20.7%）及び 65/388 例（16.8%）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.4.7.3 参照）。

外国 304 試験では，プラセボ群，ゾルピデム ER 群，5 mg 群及び 10 mg 群の T-BWSQ 合計スコアの平均値は 1.1，1.2，0.8 及び 0.8 点といずれも低く，投与群間の明らかな違いは認められなかった。また，合計スコアが 3 点以上であった被験者はプラセボ群，ゾルピデム ER 群，5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 28 例（14.1%），37 例（14.7%），30 例（11.6%）及び 26 例（10.0%）であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.7.2 参照）。

外国 201 試験でも同様に T-BWSQ 合計スコア（Day 18）の平均値はプラセボ群，1 mg 群，2.5 mg 群，5 mg 群，10 mg 群，15 mg 群及び 25 mg 群で 0.6，0.8，0.1，0.5，0.3，0.5 及び 0.5 点といずれも低く，また投与群間の明らかな違いは認められなかった（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.4.7.3 参照）。

以上のとおり，本薬反復投与終了後の退薬症候を示唆する結果は得られなかった。

2.7.4.5.7.2 反跳性不眠

国際共同 303 試験において評価した反跳性不眠の結果を表 2.7.4-77 に示した。

フォローアップ期の最初の 3 日間（夜）及び各週の最小二乗平均値を，スクリーニング時と比較し，本薬投与群の反跳性不眠を評価した。主観評価による睡眠潜時（sSOL）又は主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の最初の 3 日間（夜）の 95%信頼区間の下限値及びフォローアップ期の各週の平均値の 95%信頼区間の下限値が，各投与群のスクリーニング期における値の 95%信頼区間の上限値を超える場合，反跳性不眠であることが強く示される。また，フォローアップ期の sSOL 及び sWASO の最小二乗平均値が，スクリーニング期と比べて全て低値である場合，反跳性不眠は認められないことが示唆される。

sSOL，sWASO ともに各投与時の 95%信頼区間の下限値が，本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例のスクリーニング値の 95%信頼区間の上限値を超えることはなかった。すなわち，フォローアップ期の最初の 7 日間（夜），次の 7 日間（夜），最後の 7 日間（夜），最初の 3 日間（夜）の平均値における本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例の sSOL，sWASO ともに反跳性不眠は認められなかった（表 2.7.4-77）。また，スクリーニングと比較してほとんどの被験者（約 90%）の sSOL 又は sWASO は 5 分を超えて延長することはなかった。

これらの結果から，本薬 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例ともに反跳性不眠は示唆されなかった。

表 2.7.4-77　反跳性不眠の結果（本薬投与例 Full Analysis Set［FAS］，国際共同 303 試験）

評価項目 投与時期	5 mg 投与例 （444 例）	10 mg 投与例 （437 例）
sSOL（分）		
スクリーニング		
例数	440	436
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	72.488 (67.687, 77.289)	73.923 (69.078, 78.769)
最初の 7 日間（夜）		
例数	333	322
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	45.811 (38.623, 52.998)	46.351 (39.071, 53.630)
次の 7 日間（夜）		
例数	333	323
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	43.997 (36.755, 51.238)	47.890 (40.616, 55.164)
最後の 7 日間（夜）		
例数	324	320
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	41.092 (34.714, 47.471)	41.434 (35.021, 47.848)
最初の 3 日間（夜）の平均値		
例数	287	284
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	44.130 (37.346, 50.914)	45.374 (38.640, 52.107)
sWASO（分）		
スクリーニング		
例数	440	433
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	154.656 (145.911, 163.400)	154.729 (145.860, 163.597)
最初の 7 日間（夜）		
例数	331	322
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	95.669 (84.144, 107.194)	103.353 (91.718, 114.987)
次の 7 日間（夜）		
例数	327	321
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	89.760 (78.955, 100.565)	101.847 (91.043, 112.651)
最後の 7 日間（夜）		
例数	324	317
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	97.698 (86.428, 108.969)	106.308 (94.934, 117.681)
最初の 3 日間（夜）の平均値		
例数	282	282
最小二乗平均値（95%信頼区間）[a]	92.646 (81.949, 103.343)	102.713 (92.205, 113.220)

ANCOVA = analysis of covariance，sSOL = subjective sleep onset latency，sWASO = subjective wake after sleep onset
a:　年齢区分，地域及び投与群を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。欠測値は補完しなかった。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 7 を引用）

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

2.7.4.5.8.1 自動車運転技能に及ぼす影響

外国 106 試験（2.7.6.15 項，添付資料 5.3.4.1.3 参照）において，健康成人（21～64 歳）及び健康高齢者（65 歳以上）を対象とし，4 期クロスオーバーデザインにて翌日の自動車運転技能に及ぼす本薬の影響を検討した。

合計 48 例の被験者が本治験に参加（12 パターンの投与順序に対して各 4 例）し，各被験者は本薬 3 用量（2.5 mg，5 mg 及び 10 mg）のうちの 2 用量（それぞれ 8 日間反復投与），ゾピクロン 7.5 mg（Day 1 及び Day 8 の 2 回投与；Days 2～7 はプラセボ投与），並びにプラセボ（8 日間反復投与）の投与を受けた。各投与期において Day 1 及び Day 8 投与の翌日（Day 2 及び Day 9）

に路上運転技能試験を行い，主要評価項目である時速 95 km で 100 km にわたって側線に沿って運転したときの standard deviation of lateral position（SDLP；車体の側線からの距離の標準偏差）及び副次評価項目であるはみ出し走行（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）の回数をもとに翌日の自動車運転技能への影響を評価した。

アルコール摂取時（アルコール血中濃度 0.05%）に時速 95 km で 100 km にわたって側線に沿って運転したときの SDLP のプラセボとの差は 2.4 cm に相当し，臨床的に意味のあるずれ幅とされる。本薬とプラセボとの差の 95%信頼区間の上限値は，Day 2，Day 9 ともにいずれの投与量においても 2.4 cm 未満であったことから，本薬 2.5 mg，5 mg 及び 10 mg の単回及び反復投与により翌朝の運転技能に支障をきたさなかったことが示唆された。また，陽性対照として用いたゾピクロンとプラセボとの差の 95%信頼区間の上限は Day 2，Day 9 ともに 2.4 cm を超えており，分析感度の点から本治験の妥当性が示された。なお，はみ出し走行については，いずれの投与群でも認められなかった。

2.7.4.5.8.2 翌日の持ち越し効果

2.7.4.5.8.2.1 傾眠

国際共同 303 試験の投与第 1 期において，傾眠はプラセボ群 1.6%（5/319 例），本薬 5 mg 群 8.6%（27/314 例），10 mg 群 13.1%（41/314 例）に認められ，本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった。日本人集団を対象とした集計においても，傾眠はプラセボ群 0%（0/54 例），本薬 5 mg 群 7.5%（4/53 例），10 mg 群 11.1%（6/54 例）に認められ，安全性解析対象集団全体の結果と同様に本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなった（表 2.7.4-27）。

また，投与中止に至った傾眠は，プラセボ群（0.6%［2/319 例］）及び本薬 5 mg 群（1.0%［3/314 例］）と比べて 10 mg 群（2.9%［9/314 例］）で発現率がやや高かった（表 2.7.4-48）。詳細については 2.7.4.2.1.1.5.5 項に示した。

2.7.4.5.8.2.2 姿勢安定性

外国 108 試験（2.7.6.13 項，添付資料 5.3.4.1.1 参照）では，健康被験者（55 歳以上）を対象とし，CDR 姿勢評価装置で測定した身体動揺値を用いて投与翌朝起床時（治験薬投与約 8 時間後）の姿勢安定性を評価した。

本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の身体動揺値のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量は，プラセボ群，ゾルピデム ER 群，本薬 5 mg 群，10 mg 群のいずれも臨床的意義があると考えられる変化量（増加量）の閾値（7 U）を下回っていた。身体動揺値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，プラセボ群とゾルピデム ER 群との間に有意差が示されたが（群間差［ゾルピデム ER 群–プラセボ群］：7.0 U，P=0.0133），プラセボ群及び本薬各群（5 mg 群，10 mg 群）間の差，並びにゾルピデム ER 群及び本薬各群（5 mg 群，10 mg 群）間の差は統計学的に有意でなかった。

外国 304 試験（2.7.6.19 項，添付資料 5.3.5.1.3 参照）では，55 歳以上の不眠症患者を対象とし，1 ヵ月反復投与の最初の 2 夜及び最後の 2 夜の翌朝（Day 2/3 及び Day 30/31）起床時（治験薬投与約 8 時間後）の姿勢安定性を評価した。身体動揺値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，Day 2/3 及び Day 30/31 のいずれにおいてもプラセボ群と本薬各群（5 mg 群，10 mg

群）との間に統計学的に有意な差は認められなかった。一方，ゾルピデム ER 群については，Day 2/3 において身体動揺値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群と比べて統計学的に有意に悪化した（それぞれ *P*=0.0017，*P*=0.0171 及び *P*=0.0080）。

2.7.4.5.8.2.3 認知機能

外国 108 試験（2.7.6.13 項，添付資料 5.3.4.1.1 参照）において投与翌朝起床時（治験薬投与約 8 時間後）に PAB 検査を実施したところ，注意力及び記憶力に関するいずれの項目（Power of Attention，Quality of Memory，Continuity of Attention 及び Speed of Memory Retrieval）でも本薬 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

外国 304 試験（2.7.6.19 項，添付資料 5.3.5.1.3 参照）の本薬 5 mg 群及び 10 mg 群では，プラセボ群と比較し，Day 2/3 及び Day 30/31 の両時点で PAB 検査のうち Power of Attention にのみ投与翌朝起床時のベースラインからの変化量に統計学的に有意な悪化が認められ，注意反応力（注意集中能力及び情報処理能力）の減弱が示唆された。一方，Quality of Memory，Continuity of Attention 及び Speed of Memory Retrieval の各項目においてはプラセボ群との間に明らかな違いは認められず，翌朝起床時の記憶力に支障をきたさなかった。一方で，ゾルピデム ER 群については，Day 2/3 では全ての項目，Day 30/31 では Power of Attention 及び Speed of Memory Retrieval でプラセボと比較して統計学的に有意な悪化が認められた。

2.7.4.5.8.2.4 客観的な眠気

2.7.4.5.8.2.4.1 数字符号置換検査（Digit Symbol Substitution Test［DSST］）

外国 002 試験（2.7.6.3 項，添付資料 5.3.3.1.2 参照）において DSST を用いて翌日の眠気について評価したところ，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群では翌日の眠気に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

外国 201 試験（2.7.6.17 項，添付資料 5.3.4.2.2 参照）では，投与初期（Day 2/3）及び投与終了時（Day 15/16）のいずれの評価時点においても本薬 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められず，用量反応性も認められなかった。

2.7.4.5.8.2.4.2 精神運動覚醒検査（Psychomotor Vigilance Test［PVT］）

外国 002 試験（2.7.6.3 項，添付資料 5.3.3.1.2 参照）において PVT を用いて翌日の眠気について評価したところ，本薬 5 mg 群では翌日の眠気に臨床的に意味のある影響は認められなかった。一方，10 mg 群では PVT lapse 数（反応時間が 500 ms を超えた回数）がプラセボ群と比べてわずかに高かったが，その影響は Day 2～4 と比べて Day 5～15 では概して低く，PVT lapse 数に及ぼす影響は投与期間に伴い減弱する可能性が示唆された。

2.7.4.5.8.2.4.3 Reaction Time Index（RTI）

外国 201 試験（2.7.6.17 項，添付資料 5.3.4.2.2 参照）において RTI の単純反応時間及び 5 選択反応時間により客観的な眠気を評価したところ，投与初期（Day 2/3）及び投与終了時（Day 15/16）のいずれの評価時点においても，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との間に

統計学的に有意な差は認められず，用量反応性も認められなかった。

2.7.4.5.8.2.5 主観的な眠気

外国 002 試験（2.7.6.3 項，添付資料 5.3.3.1.2 参照）においてカロリンスカ眠気尺度（Karolinska sleepiness scale［KSS］）により翌日の主観的な眠気を評価したところ，本薬 5 mg 群ではプラセボ群と比較して臨床的に意味のある違いは認められず，10 mg 群では Day 2～4 の起床 2 時間後の時点でプラセボ群とのわずかな違いが認められたのみであった。

外国 201 試験（2.7.6.17 項，添付資料 5.3.4.2.2 参照）では，本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の投与初期（Day 2/3）及び投与終了時（Day 15/16）のいずれの評価時点においても，眠気の主観的評価にプラセボ群との統計学的な差は認められなかった。ただし，Day 2/3 の主観的な眠気の程度は用量依存的に高くなり，15 mg 群では起床 2 時間後においてプラセボ群と比べて有意に高く，25 mg 群では起床 1 時間及び 2 時間後においてプラセボ群と比較して有意に高かった。

2.7.4.5.8.2.6 改訂反復睡眠潜時検査（Modified-Multiple Sleep Latency Test［M-MSLT］）

外国 107 試験（2.7.6.16 項，添付資料 5.3.4.2.1 参照）において M-MSLT を用いた客観的，定量的な翌日の眠気の評価を実施した。本治験では，臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果がないと判断する基準として，本薬単回投与翌日における睡眠潜時のベースラインからの変化量のプラセボとの差が 6.0 分以下と定義した。

本薬 10 mg 投与時は 5 mg 投与時と比べて睡眠潜時の変化量がやや大きかった。ベースラインの睡眠潜時の平均値は，プラセボ，本薬 5 mg 及び 10 mg 投与時でそれぞれ 18.25 分，18.28 分及び 18.25 分であり，投与後の睡眠潜時の平均値はそれぞれ 14.82 分，13.71 分及び 11.30 分であった。

本薬 5 mg 投与，10 mg 投与ともにプラセボと比較して睡眠潜時の有意な短縮が認められた。5 mg 投与ではプラセボ投与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，10 mg 投与ではプラセボ群から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。ただし，M-MSLT のベースラインからの変化量において，本薬 5 mg 投与，10 mg 投与ともにプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限が–6 分を上回ったため，臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果はないと考えられた。

2.7.4.5.9 夜間起床時の安全性

2.7.4.5.9.1 聴覚覚醒閾値

外国 108 試験（2.7.6.13 項，添付資料 5.3.4.1.1 参照）では，健康被験者（55 歳以上）を対象とし，夜間起床時（治験薬投与約 4 時間後）における聴覚刺激（アラーム音）の閾値のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量を検討した。本薬 5 mg 群，10 mg 群及びゾルピデム ER 群のいずれにおいてもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められず，本薬 5 mg 及び 10 mg 投与は夜間起床時の聴覚覚醒閾値に影響しないことが示唆された。

2.7.4.5.9.2 姿勢安定性

外国 108 試験（2.7.6.13 項，添付資料 5.3.4.1.1 参照）では，健康被験者（55 歳以上）を対象とし，CDR 姿勢評価装置で測定した身体動揺値を用いて夜間起床時（治験薬投与約 4 時間後）の姿勢安定性を評価した。

本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の身体動揺値のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量は，プラセボ群と比べて有意に高かった（それぞれ P=0.0171 及び P=0.0011）。本薬 5 mg 群では臨床的意義があると考えられる変化量（増加量）の閾値（7 U）を下回っていた（変化量の平均値：5.8 U）が，10 mg 群ではわずかに上回っていた（変化量の平均値：8.1 U）。一方，ゾルピデム ER 群ではこの閾値の約 3 倍（変化量の平均値：20.4 U）と高かった。身体動揺値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群と本薬各群（5 mg 群，10 mg 群）との間に統計学的な有意差が示され（各 P<0.0001），身体のふらつきは本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれにおいてもゾルピデム ER 群に比べ小さかった。

2.7.4.5.9.3 認知機能

外国 108 試験（2.7.6.13 項，添付資料 5.3.4.1.1 参照）では，夜間起床時（治験薬投与約 4 時間後）に実施した PAB 検査の注意力及び記憶力に関するいずれの項目においても本薬 5 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。一方，本薬 10 mg 投与後及びゾルピデム ER 投与後の夜間起床時の注意力及び記憶力（Power of Attention［本薬 10 mg 群のみ］，Quality of Memory，Continuity of Attention 及び Speed of Memory Retrieval）は，プラセボと比較して統計学的に有意に低下した。

2.7.4.6 市販後データ

2019 年 3 月時点で本薬はいかなる国でも市販されていない。

2.7.4.7 付録

付録 2.7.4-1　臨床検査に関する顕著な異常値の基準（重症度分類）

付録 2.7.4-1　臨床検査に関する顕著な異常値の基準（重症度分類）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
血液／骨髄				
ヘモグロビン	<LLN – 10.0 g/dL <LLN – 100 g/L <LLN – 6.2 mmol/L	<10.0 – 8.0 g/dL <100 – 80 g/L <6.2 – 4.9 mmol/L	<8.0 g/dL <80 g/L <4.9 mmol/L；輸血を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する
白血球数	<LLN – 3.0×10^9/L <LLN – 3000/mm^3	<$3.0 – 2.0\times10^9$/L <3000 – 2000/mm^3	<$2.0 – 1.0\times10^9$/L <2000 – 1000/mm^3	<1.0×10^9/L <1000/mm^3
リンパ球数	<LLN – 0.8×10^9/L <LLN – 800/mm^3	<$0.8 – 0.5\times10^9$/L <800 – 500/mm^3	<$0.5 – 0.2\times10^9$/L <500 – 200/mm^3	<0.2×10^9/L <200/mm^3
好中球数	<LLN – 1.5×10^9/L <LLN – 1500/mm^3	<$1.5 – 1.0\times10^9$/L <1500 – 1000/mm^3	<$1.0 – 0.5\times10^9$/L <1000 – 500/mm^3	<0.5×10^9/L <500/mm^3
血小板数	<LLN – 75.0×10^9/L <LLN – 75,000/mm^3	<$75.0 – 50.0\times10^9$/L <75,000 – 50,000/mm^3	<$50.0 – 25.0\times10^9$/L <50,000 – 25,000/mm^3	<25.0×10^9/L <25,000/mm^3
代謝／臨床検査値				
血清アルブミン値低下（低アルブミン血症）	<LLN – 3 g/dL <LLN – 30 g/L	<3 – 2 g/dL <30 – 20 g/L	<2 g/dL <20 g/L	生命を脅かす；緊急処置を要する
ALP	>ULN – 3.0×ULN	>3.0 – 5.0×ULN	>5.0 – 20.0×ULN	>20.0×ULN
ALT	>ULN – 3.0×ULN	>3.0 – 5.0×ULN	>5.0 – 20.0×ULN	>20.0×ULN
AST	>ULN – 3.0×ULN	>3.0 – 5.0×ULN	>5.0 – 20.0×ULN	>20.0×ULN
ビリルビン（高ビリルビン血症）	>ULN – 1.5×ULN	>1.5 – 3.0×ULN	>3.0 – 10.0×ULN	>10.0×ULN
血清カルシウム値低下（低カルシウム血症）	<LLN – 8.0 mg/dL <LLN – 2.0 mmol/L	<8.0 – 7.0 mg/dL <2.0 – 1.75 mmol/L	<7.0 – 6.0 mg/dL <1.75 – 1.5 mmol/L	<6.0 mg/dL <1.5 mmol/L
血清カルシウム値上昇（高カルシウム血症）	>ULN – 11.5 mg/dL >ULN – 2.9 mmol/L	>11.5 – 12.5 mg/dL >2.9 – 3.1 mmol/L	>12.5 – 13.5 mg/dL >3.1 – 3.4 mmol/L	>13.5 mg/dL >3.4 mmol/L
血清コレステロール値上昇（高コレステロール血症）	>ULN – 300 mg/dL >ULN – 7.75 mmol/L	>300 – 400 mg/dL >7.75 – 10.34 mmol/L	>400 – 500 mg/dL >10.34 – 12.92 mmol/L	>500 mg/dL >12.92 mmol/L
クレアチニン	>ULN – 1.5×ULN	>1.5 – 3.0×ULN	>3.0 – 6.0×ULN	>6.0×ULN
GGT（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）	>ULN – 3.0×ULN	>3.0 – 5.0×ULN	>5.0 – 20.0×ULN	>20.0×ULN
血糖値上昇（高血糖）	空腹時血糖値： >ULN – 160 mg/dL >ULN – 8.9 mmol/L	空腹時血糖値： >160 – 250 mg/dL >8.9 – 13.9 mmol/L	>250 – 500 mg/dL； >13.9 – 27.8 mmol/L； 入院を要する	>500 mg/dL； >27.8 mmol/L； 生命を脅かす
血糖値低下（低血糖）	<LLN – 55 mg/dL <LLN – 3.0 mmol/L	<55 – 40 mg/dL <3.0 – 2.2 mmol/L	<40 – 30 mg/dL <2.2 – 1.7 mmol/L	<30 mg/dL <1.7 mmol/L 生命を脅かす；発作
血清リン酸値低下（低リン酸血症）	<LLN – 2.5 mg/dL <LLN – 0.8 mmol/L	<2.5 – 2.0 mg/dL <0.8 – 0.6 mmol/L	<2.0 – 1.0 mg/dL <0.6 – 0.3 mmol/L	<1.0 mg/dL <0.3 mmol/L； 生命を脅かす

付録 2.7.4-1　臨床検査に関する顕著な異常値の基準（重症度分類）

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
血清カリウム値上昇（高カリウム血症）	>ULN – 5.5 mmol/L	>5.5 – 6.0 mmol/L	>6.0 – 7.0 mmol/L；入院を要する	>7.0 mmol/L；生命を脅かす
血清カリウム値低下（低カリウム血症）	<LLN – 3.0 mmol/L	<LLN – 3.0 mmol/L；症状がある；治療を要する	<3.0 – 2.5 mmol/L；入院を要する	<2.5 mmol/L；生命を脅かす
血清ナトリウム値上昇（高ナトリウム血症）	>ULN – 150 mmol/L	>150 – 155 mmol/L	>155 – 160 mmol/L；入院を要する	>160 mmol/L；生命を脅かす
血清ナトリウム値低下（低ナトリウム血症）	<LLN – 130 mmol/L	–	<130 – 120 mmol/L	<120 mmol/L；生命を脅かす
血清トリグリセリド値上昇（高トリグリセリド血症）	150 – 300 mg/dL 1.71 – 3.42 mmol/L	>300 – 500 mg/dL >3.42 – 5.7 mmol/L	>500 – 1000 mg/dL >5.7 – 11.4 mmol/L	>1000 mg/dL >11.4 mmol/L；生命を脅かす
血清尿酸値上昇（高尿酸血症）	>ULN – 10 mg/dL（≤0.59 mmol/L）であり，生理機能に影響がない	–	>ULN – 10 mg/dL（≤0.59 mmol/L）であり，生理機能に影響がある	>10 mg/dL >0.59 mmol/L；生命を脅かす

ALP = alkaline phosphatase，ALT = alanine aminotransferase（serum glutamic pyruvic transaminase），AST = aspartate aminotransferase（serum glutamic oxaloacetic transaminase），GGT = γ-glutamyl transferase，LLN = lower limit of normal（基準値下限），ULN = upper limit of normal（基準値上限）
Common Terminology Criteria for Adverse events（CTCAE）version 4.0. May 28, 2009（v4.03：June 14，2010）を一部改変

2.7.5 参考文献

Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001;2(4):297–307.

Fernie GR, Gryfe CI, Holliday PJ, Llewellyn A. The relationship of postural sway in standing to the incidence of falls in geriatric subjects. Age Ageing. 1982;11:11–6.

Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, et al. Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. Journal of epidemiology/Japan Epidemiological Association. 2005;15:1–8.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989;46(10):1121–3.

Kryger M, Wang-Weigand S, Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2007;11:159–64.

Lee YJ, Kim JW, Lee Y-JG, Jeong DU. Sleep EEG characteristics in young and elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome. Psychiatry Investig. 2016;13(2):217–21.

McCall WV, D'Agostino Jr R, Dunn A. A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials. Sleep Medicine. 2003;4(1):57–62.

Mitterling T, Högl B, Schönwald SV, Hackner H, Gabelia D, Biermayr M, et al. Sleep and respiration in 100 healthy caucasian sleepers–A polysomnographic study according to American Academy of Sleep Medicine Standards. Sleep. 2015;38(6):867–75.

Muir SW, Berg K, Chesworth B, Klar N, Speechley M. Quantifying the magnitude of risk for balance impairment on falls in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2010;63(4):389–406.

Overstall PW, Exton-Smith AN, Imms FJ, Johnson AL. Falls in the elderly related to postural imbalance. Br Med J. 1977;1:261–4.

Ramaekers JG, Conen S, de Kam PJ, Braat S, Peeters P, Theunissen EL, et al. Residual effects of esmirtazapine on actual driving performance: overall findings and an exploratory analysis into the role of CYP2D6 phenotype. Psychopharmacology (Berl). 2011;215(2):321–32.

Roth T, Soubrane C, Titeux L, Walsh JK. Efficacy and safety of zolpidem-MR: A double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. Sleep Med. 2006;7:397–406.

Sun H, Palcza J, Card D, Gipson A, Rosenberg R, Kryger M, et al. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on respiration during sleep in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2016;12(1):9–17.

Sun P. Using SAS Proc Power to perform model-based power analysis for clinical pharmacology studies. 2010. Available from: http://www.pharmasug.org/cd/papers/SP/SP05.pdf

Uemura N, McCrea J, Sun H, Donikyan M, Zammit G, Liu R, et al. Effects of the orexin receptor antagonist suvorexant on respiration during sleep in healthy subjects. J Clin Pharm. 2015;55(10):1093–100.

Verster JC, Roth T. Standard operation procedures for conducting the on-the-road driving test, and measurement of the standard deviation of lateral position (SDLP). Int J Gen Med. 2011;4:359–71.

Walsh JK, Soubrane C, Roth T. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16(1):44–57.

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 外国 005 試験［健康成人を対象としたカプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティ検討試験］ 13
2.7.6.2 外国 001 試験［健康成人及び原発性不眠症を対象とした単回投与試験］ 21
2.7.6.3 外国 002 試験［健康成人及び高齢者を対象とした反復投与試験］ 33
2.7.6.4 外国 003 試験［日本人及び白人健康成人を対象とした反復投与試験］ 44
2.7.6.5 外国 007 試験［健康成人男性を対象としたマスバランス試験］ 55
2.7.6.6 外国 102 試験［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］ 61
2.7.6.7 外国 104 試験［肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験］ 73
2.7.6.8 外国 105 試験［腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験］ 80
2.7.6.9 外国 004 試験［健康成人を対象とした薬物相互作用試験（CYP3A 誘導剤，CYP3A 阻害剤，CYP3A 基質，CYP2B6 基質）］ 86
2.7.6.10 外国 008 試験［健康成人を対象とした食事の影響試験］ 103
2.7.6.11 外国 009 試験［健康成人を対象としたアルコールとの相互作用試験］ 108
2.7.6.12 外国 012 試験［健康成人を対象とした薬物相互作用試験（経口避妊薬，H_2 受容体拮抗薬，CYP3A 阻害剤）］ 124
2.7.6.13 外国 108 試験［55 歳以上の健康成人を対象とした姿勢安定性，聴覚覚醒，認知機能評価試験］ 141
2.7.6.14 外国 103 試験［健康成人を対象とした薬物乱用傾向試験］ 153
2.7.6.15 外国 106 試験［健康成人及び高齢者を対象とした運転技能への影響を評価するクロスオーバー試験］ 167
2.7.6.16 外国 107 試験［不眠症患者を対象とした反復睡眠潜時検査時の効果を評価するクロスオーバー試験］ 177
2.7.6.17 外国 201 試験［不眠症患者を対象とした PSG による用量反応試験］ 186
2.7.6.18 国際共同 303 試験［不眠症患者を対象とした睡眠日誌による主観評価試験］ 205
2.7.6.19 外国 304 試験［不眠症患者を対象とした PSG による客観評価及び睡眠日誌による主観評価試験］ 259
2.7.6.20 国際共同 202 試験［概日リズム睡眠–覚醒障害群（不規則睡眠–覚醒型）を伴う軽度，中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした有効性及び安全性を評価する試験］ 292
2.7.6.21 付録 317

個々の試験のまとめの略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AAT	auditory awakening threshold	聴覚覚醒閾値
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale	アルツハイマー病評価尺度-認知行動
AD-D	Alzheimer disease-dementia	アルツハイマー型認知症
AHI	Apnea-Hypopnea Index	無呼吸・低呼吸指数
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	amplitude of the rest-activity rhythm	–
ARCI	Addiction Research Center Inventory	–
aSE	actigraphy sleep efficiency	–
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_u	area under the concentration-time curve of unbound drug	非結合型薬物の血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$	AUC over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}x)}$	AUC from zero time to fixed time point x	投与時から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（例：$AUC_{(0\text{-}24h)}$）
aWE	actigraphy wake efficiency	–
BAI	Beck Anxiety Inventory	–
BDI	Beck Depression Inventory	–
BLQ	below the limit of quantification	定量下限値未満
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
CDR	Cognitive Drug Research	–
CFB_{max}	maximum change from baseline	ベースラインからの最大変化
CFB_{min}	minimum change from baseline	ベースラインからの最小変化
CGIC-ISWRD	Clinician's Global Impression of Change-Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder	–
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance following extravascular (oral) administration	みかけのクリアランス
CL_u/F	Apparent clearance of unbound drug	非結合型薬物のみかけのクリアランス

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）
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum observed concentration	最低血漿中濃度
CSDD	Cornell Scale for Depression in Dementia	–
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
DLMO	Dim Light Melatonin Onset	–
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
DSST	Digit Symbol Substitution Test	数字符号置換検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EOS	end of study	治験最終時
E_{max}	maximum effect	最大効果
E_{min}	minimum effect	最小効果
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Levels	–
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels	–
ER	extended release	徐放
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
FI	fragmentation index	–
FSS	Fatigue Severity Scale	疲労重症度スケール
FOCEI	First Order Conditional Estimation with Interaction	–
f_u	fraction unbound	非結合型分率
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HCVAb	hepatitis C virus antibody	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HL	half-length	半値
HPQT	high-precision QT analyses	–
ICD-10	tenth revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	国際疾病分類第 10 版
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, version 3	睡眠障害国際分類第 3 版
II	immobility index	–
IS	interdaily stability	–
ISI	Insomnia Severity Index	不眠症重症度質問票
ISWRD	Irregular Sleep–Wake Rhythm Disorder	概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠–覚醒型）
IV	intradaily variability	–
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度

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）
L5	the average activity across the least active 5-hour period per 24-hour period	24 時間において最も活動性の低い 5 時間における活動性の平均値
LPS	latency to persistent sleep	客観評価による睡眠潜時
M10	the average activity during the most active 10-hour period per 24-hour period	24 時間において最も活動性の高い 10 時間の活動性の平均値
MAR	missing at random	–
MCP-Mod	multiple comparisons and modelling	–
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	–
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
MMSE	Mini Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
M-MSLT	Modified-Multiple Sleep Latency Test	改訂反復睡眠潜時検査
MR	metabolite ratio	代謝物比
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
ND	not determined	算出せず
NPI-10	Neuropsychiatric Inventory-10 item version	–
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation	–
OSA	obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
PAB	performance assessment battery	–
PCAG	Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group	–
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGI	Patient Global Impression	–
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	–
POMS	Profile of Mood States	–
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
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	–
PT	preferred term	基本語（MedDRA における用語の一種）
PVT	psychomotor vigilance test	精神運動覚醒検査
QTc	corrected QT	補正 QT

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）
QTcF	corrected QT interval calculated using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT
R	randomization	無作為化
RA	relative amplitude of the rest-activity rhythm	–
R_{ac}	accumulation ratio	累積係数
REM	rapid eye movement	–
RRT	reciprocal reaction time	–
RSL	return to sleep latency	再入眠時における睡眠潜時
$R_{sq,adj}$	coefficient of determination adjusted for the degrees of freedom	自由度調整済みの決定係数
RTI	Reaction Time Index	–
S	sleep laboratory	–
SDI	Sleep Disorders Inventory	–
SDLP	standard deviation of lateral position	車体の側線からの距離の標準偏差
SE	sleep efficiency	客観評価による睡眠効率
SFI	sleep fragmentation index	–
SLT	Sleep Latency Test	睡眠潜時試験
SpO_2	peripheral oxygen saturation	末梢血中酸素飽和度
SOC	system organ class	器官別大分類（MedDRA における用語の一種）
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
TA_AUE	time-averaged area under the effect curve	効果-時間曲線下面積
T-BWSQ	Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	ベンゾジアゼピン退薬症候質問票
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory values	顕著な臨床検査値異常
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
$t_{½,eff}$	effective half-life	$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期
t_{lag}	lag time, the time delay between drug administration and the onset of drug absorption	ラグタイム（薬物投与から吸収までの時間の遅れ）
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血漿中濃度到達時間
TST	total sleep time	客観評価による総睡眠時間
VAS	visual analog scale	アナログスケール
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase	最終消失相のみかけの分布容積
WASO	wake after sleep onset	客観評価による中途覚醒時間

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）
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
WFB	Waking Function Battery	–
WFI	wake fragmentation index	–
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health	–
ZBI	Zarit Burden Interview	–

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数 [a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
第 1 相試験	E2006-A001-005	5.3.1.2.1	バイオアベイラビリティ検討	オープン，クロスオーバー	レンボレキサント（2.5 mg，10 mg，25 mg）のカプセル剤又は錠剤を単回経口投与	40 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
第 1 相試験	E2006-A001-001	5.3.3.1.1	単回投与	二重盲検，プラセボ及びゾルピデム	レンボレキサント（1 mg，2.5 mg，5 mg，10 mg，25 mg，50 mg，100 mg，200mg）又はプラセボを単回経口投与	64 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
					レンボレキサント（2.5 mg，10 mg，25 mg），ゾルピデム 10 mg 又はプラセボを単回経口投与	58 例	原発性不眠症患者		
第 1 相試験	E2006-A001-002	5.3.3.1.2	反復投与	二重盲検，プラセボ	レンボレキサント（2.5 mg，5 mg，10 mg，25 mg，50 mg，75 mg）又はプラセボを 14 日間反復経口投与	48 例	健康成人	14 日間	完了 完全な報告書
					レンボレキサント 25 mg 又はプラセボを 14 日間反復経口投与	7 例	健康高齢者		
第 1 相試験	E2006-A001-003	5.3.3.1.3	薬物動態，薬力学，安全性（日本人及び白人の反復投与）	二重盲検，プラセボ	レンボレキサント（2.5 mg，10 mg，25 mg）又はプラセボを 14 日間反復経口投与	24 例	日本人健康成人	14 日間	完了 完全な報告書
					レンボレキサント 10 mg 又はプラセボを 14 日間反復経口投与	8 例	白人健康成人		
第 1 相試験	E2006-A001-007	5.3.3.1.4	マスバランス	オープン	レンボレキサント（100 μCi の[^{14}C] 10 mg）を単回経口投与	8 例	健康成人男性	単回	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数 [a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
第 1 相試験	E2006-A001-102	5.3.3.3.1	呼吸機能安全性評価	二重盲検，プラセボ，クロスオーバー	レンボレキサント（10 mg，25 mg）又はプラセボを単回経口投与	17 例	健康成人及び健康高齢者	単回×3 回	完了 完全な報告書
					レンボレキサント 10 mg 又はプラセボを 8 日間反復経口投与	39 例	閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者（成人及び高齢者）	反復×2 回	
第 1 相試験	E2006-A001-104	5.3.3.3.2	肝機能障害患者 PK	オープン，並行群間	レンボレキサント 10 mg を単回経口投与	24 例	軽度肝機能障害患者 中等度肝機能障害患者 正常肝機能被験者	単回	完了 完全な報告書
第 1 相試験	E2006-A001-105	5.3.3.3.3	腎機能障害患者 PK	オープン，並行群間	レンボレキサント 10 mg を単回経口投与	16 例	重度腎機能障害患者 正常腎機能被験者	単回	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数 [a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
第 1 相試験	E2006-A001-004	5.3.3.4.1	薬物相互作用（CYP）	オープン	Day 1 にレンボレキサント 10 mg を単独単回経口投与 Day 15 から 20 日間イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し，Day 22 にレンボレキサント 10 mg を併用単回経口投与	15 例	健康成人	単回×2 回	完了 完全な報告書
					Day 1 にレンボレキサント 10 mg を単独単回経口投与 Day 15 から 20 日間リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与し，Day 22 にレンボレキサント 10 mg を併用単回経口投与	15 例	健康成人	単回×2 回	
					Day 1 にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を単独単回経口投与 Day 8 から 13 日間レンボレキサント 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与し，Day 17 にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を併用単回経口投与	28 例	健康成人	13 日間	
第 1 相試験	E2006-A001-008	5.3.3.4.2	食事の影響	オープン，クロスオーバー	レンボレキサント 10 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与	24 例	健康成人	単回×2 回	完了 完全な報告書
第 1 相試験	E2006-A001-009	5.3.3.4.3	薬物相互作用（アルコール）	二重盲検，プラセボ及びアルコール，クロスオーバー	レンボレキサント 10 mg+アルコール併用，レンボレキサント 10 mg 単独，アルコール単独又はプラセボを単回経口投与	32 例	健康成人	単回×4 回	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数 [a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況報告書の種類
第 1 相試験	E2006-A001-012	5.3.3.4.4	薬物相互作用（経口避妊薬，H_2受容体拮抗薬，CYP3A 阻害剤）	オープン	Day 1 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 の合剤）を単独単回投与 Day 5 から 14 日間レンボレキサント 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与し，Day 15 に経口避妊薬を併用単回投与	20 例	健康成人女性	14 日間	完了 完全な報告書
					Day 1 にレンボレキサント 10 mg を単独単回経口投与 Day 15 にファモチジン 40 mg を単回経口投与し，その約 2 時間後にレンボレキサント 10 mg を単回経口投与	16 例	健康成人	単回×2 回	
					Day 1 にレンボレキサント 10 mg を単独単回経口投与 Day 11 にフルコナゾール 400 mg（導入用量）を単独単回経口投与 Day 12 から 15 日間，フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回，反復経口投与し，Day 15 にレンボレキサント 10 mg を併用単回経口投与	14 例	健康成人	単回×2 回	
第 1 相試験	E2006-A001-108	5.3.4.1.1	姿勢安定性，聴覚覚醒，認知機能評価	二重盲検，プラセボ及び実薬，クロスオーバー	レンボレキサント（5 mg，10 mg），ゾルピデム ER6.25 mg 又はプラセボを単回経口投与	63 例	健康成人（55 歳以上）	単回×4 回	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
第1相試験	E2006-A001-103	5.3.4.1.2	薬物乱用傾向	適格性確認期：二重盲検，プラセボ及び実薬，クロスオーバー	ゾルピデム30 mg，スボレキサント40 mg又はプラセボを単回経口投与	107例	健康成人	単回×3回	完了 完全な報告書
				治療期：二重盲検，プラセボ及び実薬，クロスオーバー	レンボレキサント（10 mg，20 mg，30 mg），ゾルピデム30 mg，スボレキサント40 mg又はプラセボを単回経口投与	39例		単回×6回	
第1相試験	E2006-E044-106	5.3.4.1.3	自動車運転試験	二重盲検，プラセボ及び実薬，クロスオーバー	4投与期においてレンボレキサント（2.5 mg，5 mg，10 mg）のうちの2用量，プラセボ（それぞれ1日1回8日間）並びにゾピクロン7.5 mg（Day 1及びDay 8の2回）を経口投与	48例	健康成人	8日間反復×4回	完了 完全な報告書
第1相試験	E2006-A001-107	5.3.4.2.1	反復睡眠潜時	二重盲検，プラセボ及び実薬，クロスオーバー	レンボレキサント（5 mg，10 mg），フルラゼパム30 mg又はプラセボを単回経口投与	69例	不眠症患者	単回×4回	完了 完全な報告書
第2相試験	E2006-G000-201	5.3.4.2.2	有効性，安全性（用量反応）	二重盲検，プラセボ，並行群間	レンボレキサント（1 mg，2.5 mg，5 mg，10 mg，15 mg，25 mg）又はプラセボを経口投与	291例	不眠症患者	17日間[b]	完了 完全な報告書
第3相試験	E2006-G000-303	5.3.5.1.1 5.3.5.1.2	有効性， 安全性， 薬物動態	二重盲検，プラセボ，並行群間	レンボレキサント（5 mg，10 mg）又はプラセボを反復経口投与（6ヵ月；投与第1期＋6ヵ月；無作為化後に継続投与）[c]	638例	不眠症患者	12ヵ月間[c]	完了 完全な報告書
第3相試験	E2006-G000-304	5.3.5.1.3	有効性， 安全性， 薬物動態	二重盲検，プラセボ及び実薬，並行群間	レンボレキサント（5 mg，10 mg），ゾルピデムER 6.25 mg又はプラセボを反復経口投与（1ヵ月）	1006例	不眠症患者	1ヵ月間	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 用量，投与経路	被験者数 [a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
第 2 相試験	E2006-G000-202	5.3.5.4.1 5.3.5.4.2	有効性，安全性，薬物動態，薬力学	Core Study：二重盲検，プラセボ，並行群間	レンボレキサント（2.5 mg，5 mg，10 mg，15 mg）又はプラセボを 1 日 1 回（事前に定めた就床時刻の直前）反復経口投与	62 例	概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）を伴う軽度，中等度アルツハイマー型認知症患者	4 週間	完了 完全な報告書
				継続期：オープン	レンボレキサント 10 mg（15 mg への増量又は 5 mg への減量可）を 1 日 1 回（寝ようとする時刻の直前）反復経口投与	25 例		最長 30 ヵ月	実施中

CYP = cytochrome P450, OSA = obstructive sleep apnea, PK = pharmacokinetics, PSG = polysomnography.

a: 投与例

b: 二重盲検下の治療期で 17 日間投与後，単盲検期（反跳性不眠の評価期）にプラセボを 2 日間投与

c: 1 回目の無作為化では，投与期間 6 ヵ月間（投与第 1 期）の投与群としてレンボレキサント 5 mg，10 mg 又はプラセボのいずれかに無作為化した。6 ヵ月後，投与第 2 期ではレンボレキサントを服用した被験者は継続して 6 ヵ月間，同じ用量でレンボレキサントを服用した。投与第 1 期で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レンボレキサント 5 mg 又は 10 mg のいずれかに割り付けた。

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

……（添付資料 5.3.1.2.1）

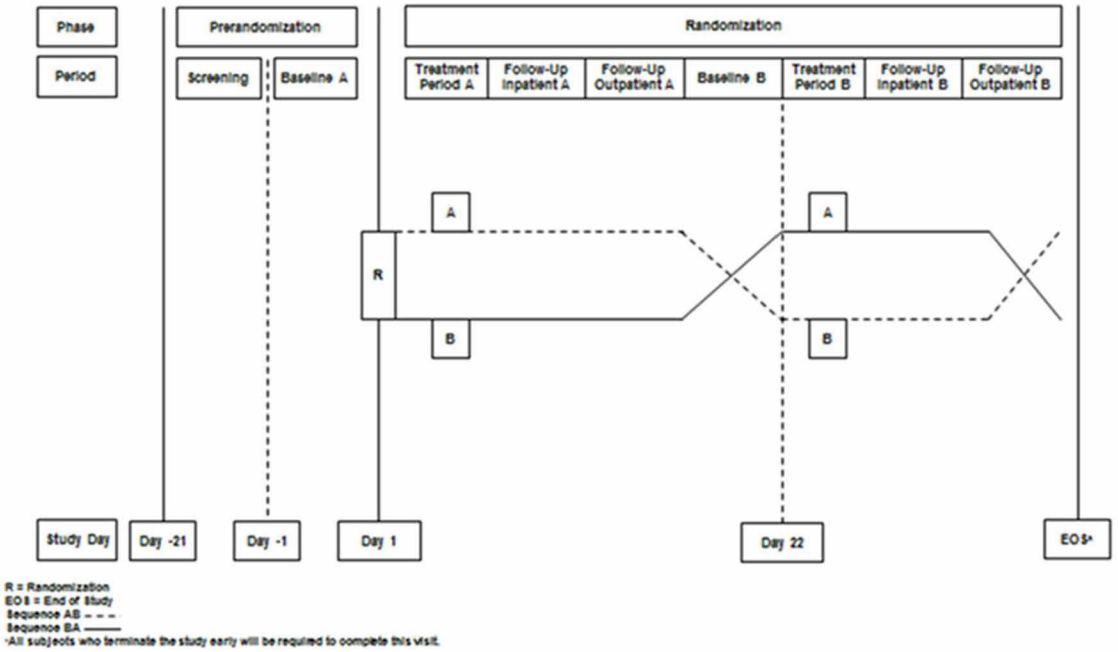
2.7.6.1.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（外国 005 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-005
目的	主要目的： • 健康成人にレンボレキサント 2.5 mg，10 mg，25 mg を単回投与した際のバイオアベイラビリティを評価する 副次目的： • 健康成人にレンボレキサント 2.5 mg，10 mg，25 mg を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する
治験デザイン	単施設，単回投与，オープン，2 期クロスオーバー試験 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。前無作為化期間は最大で 21 日であり，スクリーニング期及びベースライン期 A で構成された。無作為化期間は，2 つの単回投与期（投与期 A，B）と各々の投与期の間の 20 日のウォッシュアウトから成る。最初の剤形（カプセル剤又は錠剤）を投与する投与期 A の後にベースライン期 B を実施し，次の剤形（カプセル剤又は錠剤）を投与する投与期 B に移行した。

項　　目	内　　容



R=Randomization
EOB=End of study
Sequence AB _ _ _ _ _
Sequence BA _____
All subjects who terminate ths study early will be required to complete this visit.

治験デザイン（外国 005 試験）

対象及び主な組入れ条件	18～55 歳で BMI が 18 kg/m^2 超 32 kg/m^2 以下の健康成人男女
投与量 投与方法 投与期間	レンボレキサント 2.5 mg（2.5 mg カプセル×1，又は 2.5 mg 錠×1） レンボレキサント 10 mg（10 mg カプセル×1，又は 10 mg 錠×1） レンボレキサント 25 mg（2.5 mg カプセル×2 及び 10 mg カプセル×2，又は 25 mg 錠×1） 夜間の絶食後に 240 mL の水とともに単回経口投与した。治験薬の投与前後 1 時間を除き，水の摂取は許容し，投与後 3 時間までの飲食は禁止した。
評価項目	薬物動態：血漿中レンボレキサント濃度，薬物動態パラメータ 安全性：有害事象，重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数），12 誘導心電図，C-SSRS，身体所見
解析方法	薬物動態： 血漿中レンボレキサント濃度に基づく薬物動態解析を主要な解析とした。血漿中濃度について，規定採血時刻に基づいて投与量及び剤形（カプセル剤，錠剤）ごとに要約した。C_{max}，t_{max}，$AUC_{(0\text{-}8h)}$，$AUC_{(0\text{-}72h)}$，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$t_{½}$及び t_{lag} 等の薬物動態パラメータについて要約した。 安全性： 有害事象の発現率について，用量別に集計した。臨床検査，バイタルサイン，12

項　　目	内　　容
	誘導心電図のパラメータの実測値及びベースラインからの変化量について，投与量（コホート）別に要約統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，範囲）を算出した。
症例数の設定根拠	各コホート 12 例の症例数については，単回投与試験（外国 001 試験）の結果から，生物学的同等性を評価する上で十分な例数であると判断した。
目標症例数	36 例（12 例×3 コホート）
実施施設	米国 1 施設
実施期間	2012 年 8 月～2012 年 10 月

2.7.6.1.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

合計 40 例（2.5 mg 群 12 例，10 mg 群 12 例，25 mg 群 16 例）が治験に登録され，レンボレキサント（カプセル剤，錠剤）の単回投与を受け，このうち 34 例が治験を完了した。40 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

35 例が男性であり，コホート間で年齢，身長，体重及び BMI に明らかな違いは認められなかった。平均年齢の範囲は 33.0～37.6 歳，平均身長は 175.64～177.34 cm，平均体重は 78.23～85.29 kg，平均 BMI は 24.78～27.52 kg/m^2 であった。

2.7.6.1.3 薬物動態の結果

レンボレキサントの錠剤（2.5，10 及び 25 mg）及びカプセル剤（2.5，10 及び 25 mg［2.5 mg カプセル×2 及び 10 mg カプセル×2］）をクロスオーバー法にて単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示した。また，レンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に，カプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティを検討した結果を表 2.7.6.1-3 に示した。

平均血漿中レンボレキサント濃度は，投与量の増加に伴い上昇し，全ての用量で多相性の消失を示した。25 mg 投与時の投与期 2 において，被験者が早期中止したために，4 例の被験者で薬物動態パラメータが算出できなかった。また，2.5 mg 投与時の投与期 2 において，1 例の被験者の自由度調整済みの決定係数（$R_{sq,adj}$）が 0.9 を下回ったため，消失速度定数に依存する薬物動態パラメータは算出できなかった。投与期 B において投与前の血漿中レンボレキサント濃度が最高血漿中濃度（C_{max}）の 5%を越えた被験者はいなかった。カプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティを検討した結果，全ての用量において，カプセル剤と錠剤の投与時から 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}8h)}$），投与時から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}72h)}$），投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}t)}$）及び投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）の差は 13%未満であり，C_{max} の差は 16%未満であった。

レンボレキサントの平均最終消失半減期は，10 mg 及び 25 mg 投与時の錠剤及びカプセル剤のいずれも 57～60 時間であった。なお，2.5 mg 投与時の錠剤及びカプセル剤では，35～37 時間であった。2.5 mg 投与時の最終消失半減期がやや短い値を示したのは，消失半減期を十分に把握するための分析感度が不十分であったためと考えられた。

2.5 mg 投与時の錠剤及びカプセル剤の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は，1 時間であった。また，10 mg 投与時の錠剤及びカプセル剤の t_{max} は，それぞれ 1 時間及び 1.5 時間であ

り，25 mg投与時の錠剤及びカプセル剤の t_{max} は，それぞれ1時間及び1.5時間であった。10 mg及び25 mg投与時において，錠剤と比較してカプセル剤の t_{max} の中央値が30分遅延する傾向がみられた。

レンボレキサント2.5 mg投与時のカプセル剤に対する錠剤の最小二乗幾何平均値の比（%）及び最小二乗幾何平均値の比（%）の90%信頼区間は，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ でそれぞれ109（94.8～126）及び92.1（82.5～103）であった。同様に，レンボレキサント10 mg投与時のカプセル剤に対する錠剤の最小二乗幾何平均値の比及びその90%信頼区間は，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ でそれぞれ115（96.6～137）及び87.0（78.9～96.0）であり，レンボレキサント25 mg投与時のカプセル剤に対する錠剤の最小二乗幾何平均値の比及びその90%信頼区間は，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ でそれぞれ114（94.3～139）及び102（90.0～115）であった。

レンボレキサント錠剤投与後のレンボレキサントの吸収速度及び吸収量は，全ての用量においてカプセル剤と同様であり，薬物動態パラメータのばらつきも錠剤とカプセル剤で類似していた。これらの結果から，2.5，10及び25 mgの用量における錠剤のバイオアベイラビリティは，カプセル剤と同様であることが示された。

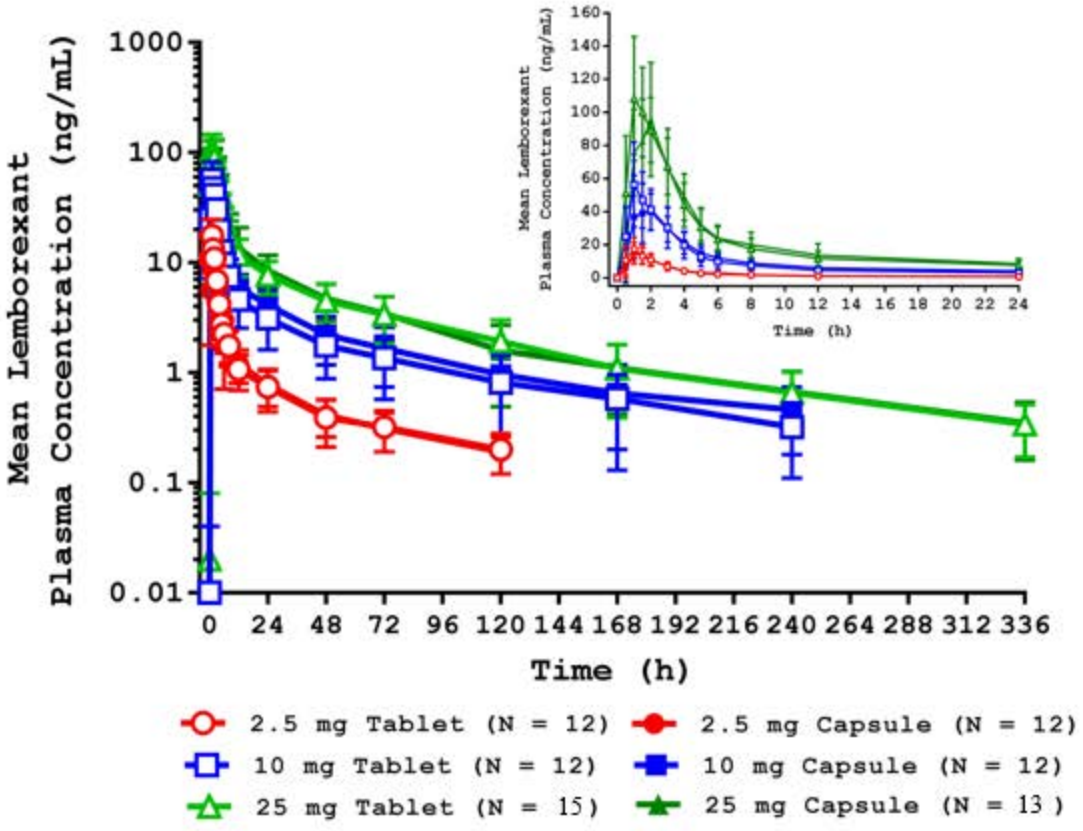


図 2.7.6.1-1　健康成人にレンボレキサント2.5，10及び25 mg（錠剤及びカプセル剤）を単回投与したときの血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国005試験）
図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料5.3.1.2.1のTable 14.2.1を引用）

表 2.7.6.1-2　健康成人にレンボレキサント 2.5，10 及び 25 mg（錠剤及びカプセル剤）を単回投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（外国 005 試験）

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

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

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 14.2.2 を引用）

表 2.7.6.1-3　カプセル剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティの検討結果
（薬物動態解析対象集団）（外国 005 試験）

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

値は最小二乗幾何平均値を示す。
a:　n=11
b:　n=13

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 9 を引用）

2.7.6.1.4 安全性の結果

本治験で認められた全ての有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.1-4 に示した。

本治験では，2.5 mg 群 6/12 例（50.0%），10 mg 群 7/12 例（58.3%）及び 25 mg 群 14/16 例（87.5%）に有害事象の発現が認められ，25 mg 群の 1 例を除き，いずれも副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）と判断された。

全体（レンボレキサント投与例）で 2 例以上に認められた有害事象は，疲労 13/40 例（32.5%），

傾眠 11/40 例（27.5%），頭痛 7/40 例（17.5%），浮動性めまい 6/40 例（15.0%），睡眠時麻痺 3/40 例（7.5%），筋緊張低下，筋攣縮 各 2/40 例（5.0%）であり，その他の有害事象は各 1 例に発現した。疲労及び傾眠は，10 mg 群（それぞれ 25.0%，25.0%）及び 2.5 mg 群（それぞれ 25.0%，16.7%）と比べて 25 mg 群（それぞれ 43.8%，37.5%）で発現率が高かった。

本治験では死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。また，全ての有害事象の重症度は軽度（13/40 例［32.5%］）又は中等度（14/40 例［35.0%］）であり，いずれも治験終了時までに回復した。治験薬投与の中止に至った有害事象は 25 mg 群の 2 例（筋緊張低下，不安各 1 例）に報告された。臨床検査，バイタルサイン及び心電図において臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.1-4　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 005 試験）

MedDRA SOC PT	レンボレキサント 2.5 mg 群			レンボレキサント 10 mg 群			レンボレキサント 25 mg 群			全体 (40 例)
	錠剤 (12 例)	カプセル剤 (12 例)	合計 (12 例)	錠剤 (12 例)	カプセル剤 (12 例)	合計 (12 例)	錠剤 (15 例)	カプセル剤 (13 例)	合計 (16 例)	
有害事象	3 (25.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	7 (58.3)	8 (53.3)	9 (69.2)	14 (87.5)	27 (67.5)
神経系障害	3 (25.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	5 (41.7)	6 (40.0)	5 (38.5)	10 (62.5)	20 (50.0)
傾眠	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (13.3)	4 (30.8)	6 (37.5)	11 (27.5)
頭痛	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (13.3)	1 (7.7)	3 (18.8)	7 (17.5)
浮動性めまい	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	2 (16.7)	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (12.5)	6 (15.0)
筋緊張低下	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (12.5)	2 (5.0)
睡眠時麻痺	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (6.7)	0	1 (6.3)	3 (7.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	4 (26.7)	4 (30.8)	8 (50.0)	15 (37.5%)
疲労	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	3 (20.0)	4 (30.8)	7 (43.8)	13 (32.5)
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.3)	1 (2.5)
冷感	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (2.5)
酩酊感	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (13.3)	0	2 (12.5)	3 (7.5)
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (12.5)	2 (5.0)
背部痛	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 15.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 14.3.1.2.1 を引用）

表 2.7.6.1-4　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 005 試験）

MedDRA SOC PT	レンボレキサント 2.5 mg 群			レンボレキサント 10 mg 群			レンボレキサント 25 mg 群			全体 (40 例)
	錠剤 (12 例)	カプセル剤 (12 例)	合計 (12 例)	錠剤 (12 例)	カプセル剤 (12 例)	合計 (12 例)	錠剤 (15 例)	カプセル剤 (13 例)	合計 (16 例)	
耳および迷路障害	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	2 (5.0)
耳痛	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
耳鳴	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
胃腸障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (6.7)	1 (7.7)	1 (6.3)	2 (5.0)
腹痛	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
下痢	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (7.7)	1 (6.3)	1 (2.5)
臨床検査	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
神経学的検査異常	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
食欲減退	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.3)	1 (2.5)
不安	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.3)	1 (2.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 15.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 14.3.1.2.1 を引用）

2.7.6.2 外国 001 試験［健康成人及び原発性不眠症を対象とした単回投与試験］

……（添付資料 5.3.3.1.1）

2.7.6.2.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（外国 001 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-001
目的	主要目的： <パート A> • 健康成人男女にレンボレキサントを朝に単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する <パート B> • 原発性不眠症患者にレンボレキサントを就寝約 30 分前に単回経口投与した際の薬力学（PD）パラメータ（PSG 等）の用量反応関係を評価し，ゾルピデム 10 mg 及びプラセボと比較する 副次目的： • 原発性不眠症男女におけるレンボレキサント単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する • 健康成人及び原発性不眠症患者におけるレンボレキサント単回経口投与時の薬物動態を評価する
治験デザイン	2 パート（パート A 及びパート B），無作為化，二重盲検，プラセボ及びゾルピデム対照，多段階単回投与試験 パート A 及びパート B のいずれも前無作為化期間，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及びベースライン期で構成され，本治験への組入れ可否の判定及びベースライン時評価を実施した。無作為化期間は Day 1 から Day 11 までの 11 日間からなり，Day 1 に治験薬を単回投与した。 <パート A> 各コホートにおいて，健康成人被験者をレンボレキサント又はプラセボのいずれかに 3:1 の比で無作為に割り付け，朝に単回経口投与した。各コホートにおけるレンボレキサントの投与量は 1，2.5，5，10，25，50，100 及び 200 mg とした。 <パート B> 各コホートにおいて，原発性不眠症患者をレンボレキサント，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 分前に単回経口投与した。各コホートにおけるレンボレキサントの投与量は 2.5，10 及び 25 mg とした。
対象及び主な組入れ条件	18～64 歳で非喫煙者の成人男女 <パート A> BMI が 18 kg/m^2 超 30 kg/m^2 未満で健康であること。通常の睡眠状況において，就寝中ベッドに寝ている時間が 7 時間超（消灯 22～24 時かつ点灯 6～8 時），入眠時間 30 分以下，総睡眠時間 420 分以上であること。 <パート B> BMI が 18 kg/m^2 超 30 kg/m^2 未満で原発性不眠症であること以外は健康であるこ

項　　目	内　　容
	と。通常の消灯時刻が 22～24 時。過去 1 ヵ月において入眠に 30 分以上要する日が週 3 日以上かつ総睡眠時間 6.5 時間以下の日が週 3 日以上。ベースライン時の PSG において，平均睡眠潜時（LPS）が 20 分以上（かつ，いずれの検査日も 15 分未満ではない），平均中途覚醒時間（WASO）が 20 分以上（かつ，いずれの検査日も 15 分未満ではない）及びいずれの検査日も総睡眠時間が 420 分以下であること。
投与量 投与方法 投与期間	<パート A> コホート 1： レンボレキサント 1 mg（1 mg 錠×1）又はプラセボ（プラセボ錠×1） コホート 2： レンボレキサント 2.5 mg（2.5 mg 錠×1）又はプラセボ（プラセボ錠×1） コホート 3： レンボレキサント 5 mg（2.5 mg 錠×2）又はプラセボ（プラセボ錠×2） コホート 4： レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1）又はプラセボ（プラセボ錠×1） コホート 5： レンボレキサント 25 mg（10 mg 錠×2 及び 2.5 mg 錠×2） 又はプラセボ（プラセボ錠×4） コホート 6： レンボレキサント 50 mg（50 mg 錠×1）又はプラセボ（プラセボ錠×1） コホート 7： レンボレキサント 100 mg（50 mg 錠×2）又はプラセボ（プラセボ錠×2） コホート 8： レンボレキサント 200 mg（50 mg 錠×4）又はプラセボ（プラセボ錠×4） Day 1 の朝に単回経口投与した。前日の夕食後，食物を摂取せず，投与 2 時間後の PK 用採血の後に低脂肪の軽朝食を摂取した。水の摂取は投与前後の 1 時間に限って禁止した。 <パート B> コホート 1： レンボレキサント 2.5 mg（レンボレキサント 2.5 mg 錠×1 及びゾルピデム用プラセボ錠×1），ゾルピデム 10 mg（レンボレキサント用プラセボ錠×1 及びゾルピデム 10 mg 錠×1）又はプラセボ（レンボレキサント用プラセボ錠×1 及びゾルピデム用プラセボ錠×1） コホート 2： レンボレキサント 10 mg（レンボレキサント 10 mg 錠×1 及びゾルピデム用プラセボ錠×1），ゾルピデム 10 mg（レンボレキサント用プラセボ錠×1 及びゾルピデム 10 mg 錠×1）又はプラセボ（レンボレキサント用プラセボ錠×1 及びゾルピデム用プラセボ錠×1） コホート 3： レンボレキサント 25 mg（レンボレキサント 10 mg 錠×2，2.5 mg 錠×2 及びゾルピデム用プラセボ錠×1），ゾルピデム 10 mg（レンボレキサント用プラセボ錠×4 及びゾルピデム 10 mg 錠×1）又はプラセボ（レンボレキサント用プラセボ錠×4 及びゾルピデム用プラセボ錠×1） Day 1 の夕食から 3 時間以上経過後で，かつ就寝時刻の約 30 分前に単回経口投与した。投与から 9 時間の食物摂取を禁止し，水の摂取は投与前後の 1 時間に限って禁止した。

項　　目	内　　容
評価項目	薬物動態： 血漿中レンボレキサント濃度，血漿中薬物動態パラメータ <パート A のみ> 尿中薬物動態パラメータ 薬力学： カロリンスカ眠気尺度（Karolinska sleepiness scale [KSS]），数字符号置換検査（digit symbol substitution test [DSST]），精神運動覚醒検査（psychomotor vigilance test [PVT]） <パート B のみ> 終夜 PSG に基づく睡眠パラメータ 安全性： 有害事象，重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重，BMI），12 誘導心電図，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS），身体所見
解析方法	薬物動態： 血漿中濃度，尿中濃度，血漿中及び尿中の薬物動態パラメータについて，投与量ごとに要約した。 薬力学： パートごと，投与群ごとに PD パラメータを要約した。 パート A については，Day 1 の投与後の PD パラメータについて，ベースラインからの変化量を投与群ごと，時点ごとに要約し，各被験者における最大変化量についても投与群ごとに要約して図示することにより，用量反応関係を評価した。 パート B については，PSG パラメータを投与群ごとに要約して図示することにより，用量反応関係を評価した。また，急性の眠気について評価するため，投与 5 分前から投与後 25 分の KSS 及び DSST の変化を投与群ごとに要約して図示した。さらに翌日の眠気について評価するため，KSS，DSST 及び PVT のベースラインからの変化量についてパート A と同様に要約した。
症例数の設定根拠	<パート A> 各コホート 8 例（レンボレキサント 6 例，プラセボ 2 例）の症例数については，薬物動態，薬力学及び初期の安全性を評価し，用量増量の適否を判定するのに十分な例数であると判断した。 <パート B> 症例数は，各投与群 12 例とした。以下のパラメータについて，投与群間の差及び標準偏差を下記に仮定すると，12 例を対象とした場合の 90%信頼区間の半値（90% HL CI）は，下記のとおりとなる。 ・LPS：群間差 10 分，標準偏差 25 分と仮定したとき，90% HL CI は 16.79 分 ・SE：群間差 5%，標準偏差 7.5%と仮定したとき，90% HL CI は 5.04% ・WASO：群間差 20 分，SD30 分と仮定したとき，90% HL CI は 20.15 分
目標症例数	<パート A> 健康成人 64 例（8 例×8 コホート；各コホートにつきレンボレキサント［1，2.5，5，10，25，50，100 又は 200 mg］群 6 例及びプラセボ群 2 例） <パート B> 原発性不眠症患者 60 例（20 例×3 コホート；各コホートにつきレンボレキサント［2.5，10 又は 25 mg］群 12 例，ゾルピデム群 4 例及びプラセボ群 4 例）
実施施設	米国，2 施設
実施期間	2011 年 10 月～2012 年 8 月

2.7.6.2.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

<パート A>

64 例が治験に登録（レンボレキサント投与群 48 例，プラセボ群 16 例）され，全例が治験薬の投与を受けた。このうち，レンボレキサント投与群 46 例及びプラセボ群 14 例が治験を完了した（中止例は各群 2 例）。治験に登録され，治験薬の投与を受けた 64 例全例を安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団とし，レンボレキサントを投与された 48 例全例を薬物動態解析対象集団とした。

いずれの投与群も男女同数であり，White 及び Black or African American の割合が高かった。平均年齢はレンボレキサント投与群で 44.0 歳（範囲 23～61 歳），プラセボ群で 41.2 歳（範囲 29～57 歳）であった。体重，身長，BMI についても投与群間で同程度であった。

<パート B>

58 例が治験に登録（レンボレキサント投与群 35 例，ゾルピデム群 11 例，プラセボ群 12 例）され，全例が治験薬の投与を受けた。このうち，レンボレキサント投与群 34 例，ゾルピデム群 11 例及びプラセボ群 12 例が治験を完了した（中止例はレンボレキサント投与群の 1 例のみ）。治験に登録され，治験薬の投与を受けた 58 例全例を安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団とし，レンボレキサントを投与された 35 例全例を薬物動態解析対象集団とした。

プラセボ群は男女同数であったが，レンボレキサント投与群及びゾルピデム群はわずかに男性の割合が高かった。全ての投与群で White 及び Black or African American の割合が高かった。平均年齢はレンボレキサント投与群で 46.8 歳（範囲 20～64 歳），ゾルピデム群で 47.7 歳（範囲 23～64 歳），プラセボ群で 45.6 歳（範囲 26～59 歳）であった。体重，身長，BMI，不眠症重症度質問票（ISI）スコアについても投与群間で同程度であった。

2.7.6.2.3 薬物動態の結果

<パート A>

健康成人にレンボレキサント 1，2.5，5，10，25，50，100 及び 200 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を図 2.7.6.2-1 に示した。また，レンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示した。

血漿中レンボレキサント濃度は，投与後は顕著な 2 相性の消失を示した。全ての投与群を通して投与後 15 分の血漿中レンボレキサント濃度は定量下限値又は定量下限値未満であったことから，レンボレキサントの吸収は緩やかであると考えられた。

レンボレキサント 1～200 mg 単回投与時のレンボレキサントの C_{max} の平均値は，用量比よりもやや低い割合で上昇し，t_{max} は用量の増加に伴いやや延長する傾向がみられた。これらは用量の増加によって吸収速度が変わることを反映していると考えられた。投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}24h)}$）の平均値は，検討した用量範囲で概ね用量比例性を示した。10 mg 以上の投与量に関しては，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の平均値は，やや用量比を上回る割合で増加した。また，尿中レンボレキサント濃度を評価したところ，投与量の 1%未満が尿中に未変化体として検出された。

全ての投与群で，投与後 9 時間までの暴露量は，平均して投与後 24 時間までの暴露量の約 75%であり，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の約 45%であった。これらは用量の増加に伴い，より低くなる傾向を示し