た。投与後 9 時間までが不眠症の治療に関連する薬理作用を反映すると仮定すると，上記の結果は，薬理作用に関連する時間の間に，投与後の総暴露量の約 50%が暴露されていることが示唆された。

2.5 mg 投与時と 5 mg 投与時の最終消失半減期は平均で約 30 時間であり，類似していた。適切な薬物動態（PK）評価のために PK 測定用採血期間が延長された 10 mg 以上の投与時に関しては，最終消失半減期の平均値は約 60 時間であった。

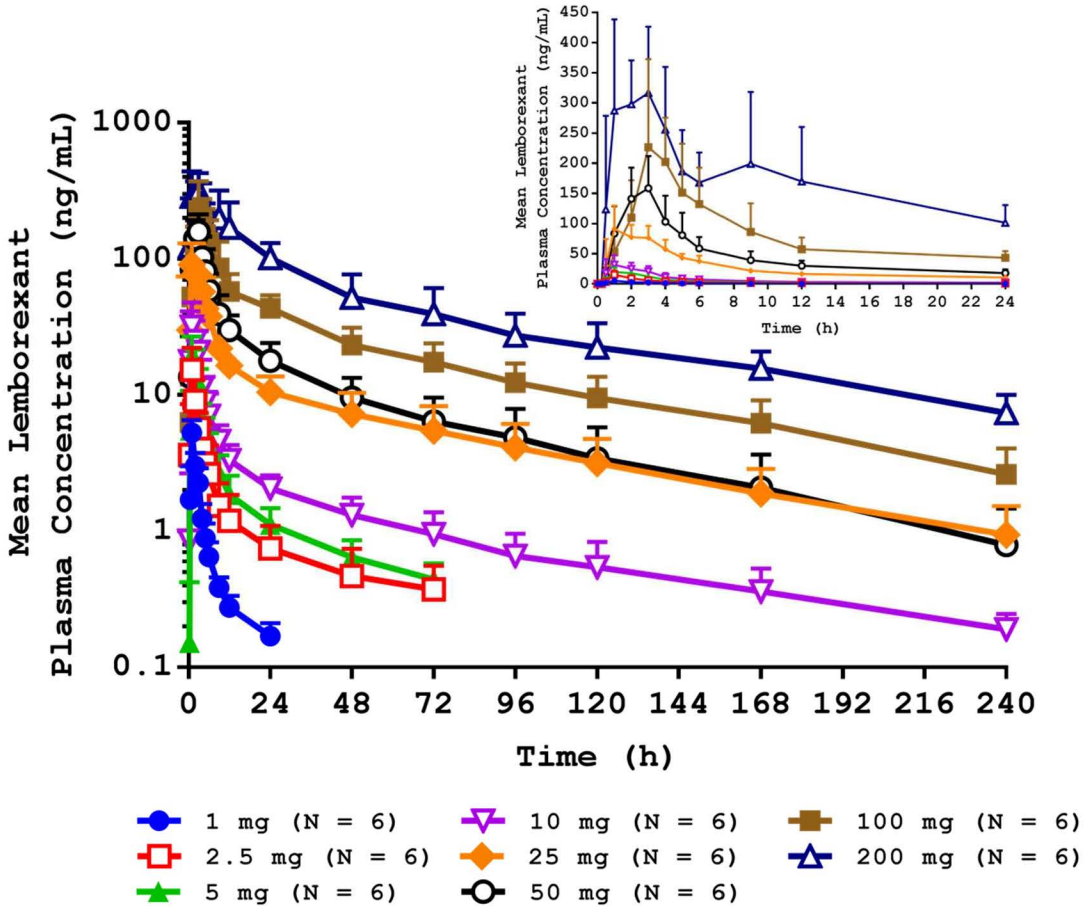


図 2.7.6.2-1　健康成人にレンボレキサント 1～200 mg を単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 001 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.1.1.1 を引用）

表 2.7.6.2-2　健康成人にレンボレキサント 1～200 mg を単回投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 001 試験）

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

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。
a:　n=5
b:　n=4

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.1.2.1 を引用）

<パート B>

原発性不眠症患者にレンボレキサント 2.5，10 及び 25 mg を 1 日 1 回単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.6.2-2 に示した。原発性不眠症患者の血漿中レンボレキサント濃度推移は，それぞれの投与量における健康成人の濃度推移と概ね類似していた。

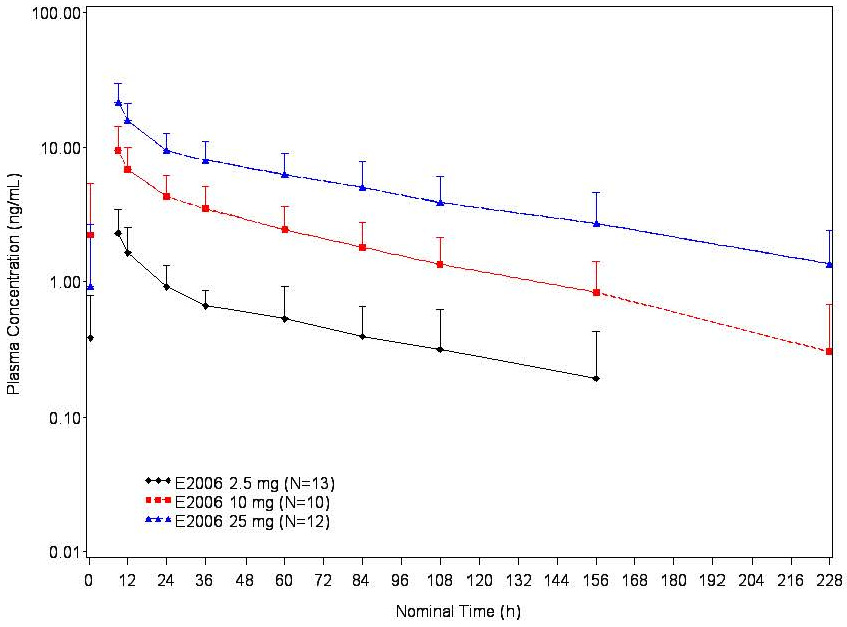


図 2.7.6.2-2　原発性不眠症患者にレンボレキサント 2.5～25 mg を単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 001 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.1.1 の Figure 8 を引用）

パート A 及びパート B におけるレンボレキサントの性別ごとの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。男性健康成人での投与量補正した C_{max} は，女性健康成人と比較してやや高かった。一方，女性での投与量補正した $AUC_{(0\text{-}inf)}$は，男性に比べて女性のみかけのクリアランス（CL/F）がやや小さいことや半減期が長いことに伴い，男性と比較してやや高かった。原発性不眠症患者においても，男性に比べて女性の最終消失半減期が長かった。

表 2.7.6.2-3　健康成人（パート A）及び原発性不眠症患者（パート B）にレンボレキサントを 1 日 1 回単回経口投与したときのレンボレキサントの性別ごとの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 001 試験）

	パート A				パート B
性別	投与量補正した C_{max} ([ng/mL]/mg)	投与量補正した $AUC_{(0\text{-}inf)}$ ([ng•h/mL]/mg)	CL/F (L/h)	$t_{½}$ (h)	$t_{½}$ (h)
男性	3.49 (32.4)[a]	41.7 (34.2)[a]	24.0 (34.2)[a]	53.8 (30.1)[a]	49.8 (47.6)[b]
女性	2.52 (46.7)[a]	45.7 (49.2)[a]	21.9 (49.2)[a]	61.5 (18.2)[a]	69.4 (32.9)[c]

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。
パート A：10，25，50，100 及び 200 mg のデータを要約した。
パート B：2.5，10 及び 25 mg のデータを要約した。
a:　N=15
b:　N=19
c:　N=16

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.4.1.1 を引用）

2.7.6.2.4 薬力学の結果

<パート A>

眠気の指標である KSS，DSST 及び PVT を評価した結果，全般的に用量反応関係が認められた。これらの指標に基づく薬力学的効果は概ね投与 2 時間後に最大となり，C_{max} とほぼ一致した。また，高用量ほど効果持続時間が長く，効果持続時間と用量との間に相関が認められた。

<パート B>

PSG の結果から，レンボレキサントの有効性を示唆する結果が得られた。平均 LPS はベースラインと比較して 2.5 mg 群及び 10 mg 群で約 30 分短縮し，25 mg 群で約 45 分短縮した。また，平均 WASO はベースラインと比較して 2.5 mg 群及び 10 mg 群で約 30 分短縮し，25 mg 投与時に 45 分以上短縮した。平均睡眠効率（SE）は，2.5 mg，10 mg 及び 25 mg 投与時にベースラインと比較して，それぞれ 11%，13%及び 18%改善した。なお，プラセボ群及びゾルピデム群ではそれぞれ 3%及び 13%改善した。レンボレキサント 2.5 mg 群及び 10 mg 群の LPS，WASO 及び SE に及ぼす効果の大きさはゾルピデムと同程度であり，レンボレキサント 25 mg 群における効果はゾルピデムの効果を上回っていた。

急性の眠気の評価では，レンボレキサントの各群及びプラセボ群において，投与 25 分後の KSS 及び DSST は投与 5 分前と比較して臨床的に意味のある変化を示さなかった。一方，ゾルピデム群では DSST は減少（悪化）したが，KSS に大きな変化は認められなかった。KSS，DSST 及び PVT を用いて翌日の眠気を評価した結果，レンボレキサントの各群，ゾルピデム群

及びプラセボ群のいずれにおいても，臨床的に意味のある変化は示さなかった。

2.7.6.2.5 薬物動態／薬力学の結果

血漿中レンボレキサント濃度と薬力学評価項目（DSST，PVT 及び KSS）の関係を検討した結果，5 mg までは相関がほとんどみられなかったが，10 mg 以上においては血漿中レンボレキサント濃度と DSST，PVT 及び KSS に相関がみられた。

2.7.6.2.6 安全性の結果

治験期間中，死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

<パート A>

健康成人を対象としたパート A で認められた全ての有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-4 に示した。

パート A で有害事象はプラセボ群 7/16 例（43.8%），1 mg 群 1/6 例（16.7%），5 mg 群 1/6 例（16.7%），10 mg 群 4/6 例（66.7%），25 mg 群 2/6 例（33.3%），50 mg 群 4/6 例（66.7%），100 mg 群 2/6 例（33.3%）及び 200 mg 群 5/6 例（83.3%）に認められ，2.5 mg 群では認められなかった（0/6 例，0.0%）。副作用はプラセボ群 1/16 例（6.3%），10 mg 群 2/6 例（33.3%），50 mg 群 3/6 例（50.0%），100 mg 群 2/6 例（33.3%）及び 200 mg 群 4/6 例（66.7%）に認められ，1 mg 群，2.5 mg 群，5 mg 群，25 mg 群では認められなかった（いずれも 0/6 例，0.0%）。

パート A で複数のレンボレキサント投与例に認められた有害事象は，頭痛，睡眠時麻痺（各 4/48 例，8.3%）及び不眠症（2/48 例，4.2%）であり，このうち頭痛はプラセボ群でも 2/16 例（12.5%）に認められた。有害事象の重症度は，200 mg 群で報告された中等度の睡眠時麻痺の 1 例を除き，軽度であった。

臨床検査値の顕著な異常の発現率は概して低かったが，尿酸の異常高値がレンボレキサント投与群 7/48 例（14.6%）及びプラセボ群 5/16 例（31.3%）に認められた。

また，バイタルサイン，心電図及び C-SSRS において臨床的に重要な所見は認められなかった。

<パート B>

原発性不眠症患者を対象としたパート B で認められた全ての有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-5 に示した。

パート B で有害事象はプラセボ群 1/12 例（8.3%），2.5 mg 群 2/13 例（15.4%），10 mg 群 6/10 例（60.0%），25 mg 群 6/12 例（50.0%）及びゾルピデム群 6/11 例（54.5%）に認められた。プラセボ群，2.5 mg 群と比較し，10 mg 群，25 mg 群及びゾルピデム群における有害事象発現率が高かった。副作用はプラセボ群 1/12 例（8.3%），10 mg 群 4/10 例（40.0%），25 mg 群 6/12 例（50.0%）及びゾルピデム群 5/11 例（45.5%）に認められ，2.5 mg 群では認められなかった（0/13 例，0.0%）。

パート B で複数のレンボレキサント投与例に認められた有害事象は，頭痛（4/35 例，11.4%），睡眠期リズム障害（3/35 例，8.6%）及び悪心（2/35 例，5.7%）であり，このうち頭痛はプラセボ群でも 1/12 例（8.3%）に認められた。なお，ゾルピデム群で複数の被験者に認められた有害

事象は酸素飽和度低下（2/11 例，18.2%）であった。有害事象の重症度は，10 mg 群で報告された中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 1 例及び高度の羞明の 1 例を除き，軽度であった。

臨床検査値の顕著な異常の発現率は概して低かったが，尿酸の異常高値がレンボレキサント投与群 6/35 例（17.1%）及びゾルピデム群 2/11 例（18.2%）に認められた。また，無機リンの異常低値がレンボレキサント投与群 4/35 例（11.4%）及びプラセボ群 2/12 例（16.7%）に認められ，ゾルピデム群では白血球数の異常低値が 2/11 例（18.2%）に認められた。

また，バイタルサイン，心電図及び C-SSRS において臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-4　全ての有害事象－パート A（安全性解析対象集団）（外国 001 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (16 例)	レンボレキサント								
		1 mg (6 例)	2.5 mg (6 例)	5 mg (6 例)	10 mg (6 例)	25 mg (6 例)	50 mg (6 例)	100 mg (6 例)	200 mg (6 例)	全体 (48 例)
有害事象	7 (43.8)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	19 (39.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
白血球減少症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
心臓障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.1)
動悸	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.1)
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
光視症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
胃腸障害	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
便秘	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.2)
適用部位紅斑	1 (6.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
適用部位刺激感	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
適用部位発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
胃腸炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
傷害，中毒および処置合併症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (6.3)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (4.2)
血液リン減少	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.1)
白血球数減少	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.1)
神経系障害	2 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (18.8)
頭痛	2 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (8.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.1)
睡眠時麻痺	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (8.3)
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)

表 2.7.6.2-4　全ての有害事象－パート A（安全性解析対象集団）（外国 001 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (16 例)	レンボレキサント								
		1 mg (6 例)	2.5 mg (6 例)	5 mg (6 例)	10 mg (6 例)	25 mg (6 例)	50 mg (6 例)	100 mg (6 例)	200 mg (6 例)	全体 (48 例)
精神障害	0	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	4 (8.3)
異常な夢	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.1)
不安	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.1)
幻覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
不眠症	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (4.2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.1)
尿臭異常	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.1)

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 5.3.3.1.1 の Table 14.3.1.4.1 を引用）

表 2.7.6.2-5　全ての有害事象－パート B（安全性解析対象集団）（外国 001 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (12 例)	ゾルピデム 10 mg (11 例)	レンボレキサント			
			2.5 mg (13 例)	10 mg (10 例)	25 mg (12 例)	全体 (35 例)
有害事象	1 (8.3)	6 (54.5)	2 (15.4)	6 (60.0)	6 (50.0)	14 (40.0)
眼障害	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)
羞明	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)
胃腸障害	0	1 (9.1)	1 (7.7)	2 (20.0)	1 (8.3)	4 (11.4)
腹痛	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)
便秘	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
悪心	0	1 (9.1)	1 (7.7)	1 (10.0)	0	2 (5.7)
口腔障害	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)
嘔吐	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)

表 2.7.6.2-5　全ての有害事象－パート B（安全性解析対象集団）（外国 001 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (12 例)	ゾルピデム 10 mg (11 例)	レンボレキサント			
			2.5 mg (13 例)	10 mg (10 例)	25 mg (12 例)	全体 (35 例)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (18.2)	1 (7.7)	0	0	1 (2.9)
適用部位びらん	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (2.9)
胸部不快感	0	1 (9.1)	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	1 (9.1)	0	0	0	0
臨床検査	0	2 (18.2)	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)
酸素飽和度低下	0	2 (18.2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (2.9)
食欲亢進	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (9.1)	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (9.1)	0	0	0	0
神経系障害	1 (8.3)	1 (9.1)	0	4 (40.0)	4 (33.3)	8 (22.9)
浮動性めまい	0	1 (9.1)	0	0	0	0
頭痛	1 (8.3)	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)	4 (11.4)
睡眠時麻痺	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)
睡眠期リズム障害	0	0	0	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (8.6)
精神障害	0	2 (18.2)	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
多幸気分	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (2.9)
入眠時幻覚	0	1 (9.1)	0	0	0	0
不眠症	0	1 (9.1)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (9.1)	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (9.1)	0	0	0	0

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 5.3.3.1.1 の Table 14.3.1.4.2 を引用）

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］

……（添付資料 5.3.3.1.2）

2.7.6.3.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（外国 002 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-002
目的	主要目的： • 健康成人（パート A）及び健康高齢者（パート B）にレンボレキサントを 1 日 1 回 14 日間夜に経口投与した際の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する 副次目的： • 有効用量に対する安全域を確保するため，最大耐量又は十分に高い耐量を決定する • 薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討するため，健康成人と健康高齢者の薬物動態を比較する
治験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多段階反復投与試験 本治験はパート A 及びパート B の 2 パートからなり，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（28 日間）は 14 日間の投与期，投与終了後の入院フォローアップ期（5 日間）及び退院後フォローアップ期（9 日間）で構成された。 <パート A> 健康成人 6 コホート（2.5，5，10，25，50 及び 75 mg コホートの順に実施）。各コホートにおいて，被験者をレンボレキサント（6 例）又はプラセボ（2 例）のいずれかに無作為に割り付け，14 日間反復経口投与した。 <パート B> 健康高齢者 1 コホート。被験者をレンボレキサント 25 mg（6 例）又はプラセボ（2 例）のいずれかに無作為に割り付け，14 日間反復経口投与した。
対象及び主な組入れ条件	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 7.5～9 時間(消灯 22～24 時かつ点灯 6～8 時)，入眠時間 30 分以下であること。BMI が 18 kg/m^2 超 32 kg/m^2 以下の健康な男女。 <パート A> 18～55 歳 <パート B> 65～80 歳

項　　目	内　　容
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 2.5 mg（2.5 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 5 mg（2.5 mg 錠×2）又はプラセボ（プラセボ錠×2） コホート 3： 　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 4： 　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 5： 　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 6： 　レンボレキサント 75 mg（50 mg 錠×1，10 mg 錠×2 及び 2.5 mg 錠×2） 　又はプラセボ（プラセボ錠×5） <パート B> 　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） <パート A，パート B 共通> 　14 日間，夜間の就寝前に反復経口投与した。通常の就寝時刻の 30 分前に投与し，投与 3 時間前から翌日の朝食までの飲食（水を除く）を禁止した。
評価項目	薬物動態： 血漿中レンボレキサント濃度，血漿中薬物動態パラメータ 薬力学： KSS，DSST 及び PVT を用いた急性の眠気及び翌日の持ち越し効果の評価，起床時調査票を用いた主観的な夜間睡眠の質の評価，ホルター心電図検査に基づく high-precision QT analyses（HPQT）解析 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），12 誘導心電図，C-SSRS，身体所見
解析方法	薬物動態： 血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて投与量ごとに要約した。血漿中濃度の推移を図示し，レンボレキサントの薬物動態が定常状態に達したか評価した。CL/F 及び用量補正した C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ について男女の値を比較した。用量補正したパラメータを用いて用量比例性を評価した。 薬力学： パート A（健康成人）及びパート B（健康高齢者）の結果を合わせて解析し，プラセボ投与例をまとめて評価した。全ての薬力学評価項目について，用量ごとに要約し，複数の時点がある項目については更に時点ごとに要約した。 レンボレキサントの各投与群において，各評価項目のベースラインから各時点の変化量について，プラセボとの差及びその 95% CI を算出した。データが十分な場合には探索的に用量相関を検討した。 安全性： 有害事象，C-SSRS，臨床検査，バイタルサイン，心電図のパラメータについて，投与群別に要約統計量を算出した。臨床検査及びバイタルサインのベースラインからの変化について要約した。

項　　目	内　　容
症例数の設定根拠	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。 なお，高齢者群を 1 コホートとした理由は，健康成人と健康高齢者とで薬物動態又は忍容性に重要な違いがあるかどうか探索的に検討するのに十分であると判断したためである。
目標症例数	健康成人 48 例（8 例×6 コホート；各コホートにつきレンボレキサント［2.5，5，10，25，50 又は 75 mg］群 6 例及びプラセボ群 2 例） 健康高齢者 8 例（レンボレキサント 25 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例）
実施施設	米国，1 施設
実施期間	2012 年 8 月～2013 年 5 月

2.7.6.3.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

55 例が治験に登録（レンボレキサント投与群 41 例［うち健康高齢者 5 例］，プラセボ群 14 例［うち健康高齢者 2 例］）され，全例が少なくとも 1 回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 38 例及びプラセボ群 13 例が治験を完了した（中止例はレンボレキサント投与群 3 例及びプラセボ群 1 例）。

治験に登録され，治験薬の投与を受けた 55 例全例を安全性解析対象集団としたが，50 mg 群に割り付けられて治験を完了した被験者のうち 1 例は本治験の除外基準に抵触していたことが判明したため，薬物動態解析対象集団及び薬力学対象集団から除外された。したがって，薬力学解析対象集団は 54 例となり，レンボレキサントを投与された 41 例のうち，この 1 例を除いた 40 例を薬物動態解析対象集団とした。

安全性解析対象集団において，大部分は男性（レンボレキサント投与群 90.2%，プラセボ群 92.9%）で，White 及び Black or African American の割合が高かった。年齢の中央値はレンボレキサント投与群で 35.0 歳（範囲 20～76 歳），プラセボ群も同様に 35.0 歳（範囲 24～70 歳）であった。なお，体重，身長，BMI についても投与群間で同程度であった。

2.7.6.3.3 薬物動態の結果

健康成人にレンボレキサント 2.5，5，10，25，50 及び 75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.6.3-1 に示した。また，Day 1 及び Day 14 のレンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に示した。

血漿中レンボレキサント濃度は，投与後は 2 相性の消失を示した。レンボレキサント 2.5～75 mg 反復投与時のレンボレキサントの C_{max} の平均値は，やや用量比より低い割合で上昇し，t_{max} は用量の増加に伴い 2 時間から 3 時間に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やや変わることを反映していると考えられた。これらの変化は Day 1 で顕著にみられ，反復投与後では，全ての用量で t_{max} が 2 時間であり，C_{max} は概ね用量比例性を示した。また，$AUC_{(0\text{-}24h)}$の平均値は，Day 1 では用量比より低い割合で上昇し，Day 14 では概ね用量比例性を示した。トラフ血漿中濃度に基づくと，全ての用量において Day 7～Day 10 までに定常状態に達していた。2.5 mg 投与時と 5 mg 投与時の最終消失半減期は平均で約 45 時間と類似しており，10 mg 以上の投与時に関して，Day 14 の最終消失半減期は平均で約 55 時間であった。

14日間の反復投与におけるC_{max}に基づいた累積は，2.5～25 mgにおいて1.2～1.6倍，50及び75 mgではそれぞれ1.2及び2.3倍であった。$AUC_{(0\text{-}24h)}$に基づいた累積は，2.5～25 mgにおいて1.6～2.0倍，50及び75 mgではそれぞれ2.5及び3.1倍であった。累積に関しては，最終消失半減期からの予測よりも低く，$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期は，5 mg及び10 mgでそれぞれ，17時間及び19時間であった。

血漿中レンボレキサント濃度と各被験者の心拍数で補正したQT間隔（QTcI）の関係を検討した結果，切片が1.34 ms及び傾きが–0.0090 ms/ng/mL（90%信頼区間：–0.0348～0.0168）の直線関係が認められた。この結果から，本試験で観察された最高血漿中濃度付近（400～500 ng/mL）においてQTcI延長への影響は10 ms未満であると予測された。

<健康高齢者コホート>

7例の健康高齢者が無作為化され，薬物動態データは概ね健康成人の結果と類似していた。血漿中レンボレキサント濃度は，25 mg投与時において投与後324時間まで測定可能であり，Day 1のt_{max}は3時間であった。25 mg投与時における健康高齢者と健康成人の薬物動態を比較すると，健康成人に比べて，健康高齢者では，Day 1のC_{max}は14%低く，Day 14のC_{max}は20%高かった。t_{max}の中央値は，Day 1は健康高齢者が3時間，健康成人が1.5時間，Day 14では健康高齢者が2時間，健康成人が3時間であった。

投与量補正した結果に基づくと，$AUC_{(0\text{-}24h)}$の平均値は，Day 1及びDay 14ともに健康高齢者が健康成人よりも約10%高かった。最終消失半減期の平均値は，健康高齢者が62時間，健康成人が51時間であった。

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

<性差の検討>

本治験のPart Aでは，男性が32名で女性が3名，Part Bでは男性が4名で女性が1名であったため，性差の検討には注意を要するが，Part Aの薬物動態結果を比較したところ，Day 1では，健康成人男性が，健康成人女性に比べて，投与量補正した後のC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}24h)}$は高い値を示した。また，Day 14では，健康成人女性が，健康成人男性に比べて，投与量補正した後の$AUC_{(0\text{-}24h)}$は高い値を示し，C_{max}は類似していた。

<用量比例性の検討>

Part Aでは，用量補正したデータを視覚的に評価した。C_{max}はDay 1及びDay 14ともに用量比よりもやや低い増加を示した。$AUC_{(0\text{-}24h)}$は，Day 1では用量比よりもやや低い増加を示し，Day 14では，概ね用量比に従って増加した。なお，Part Bは1用量のため，用量比例性の検討はしておらず，用量比例性の検討に関しては，統計的な検討は実施していない。

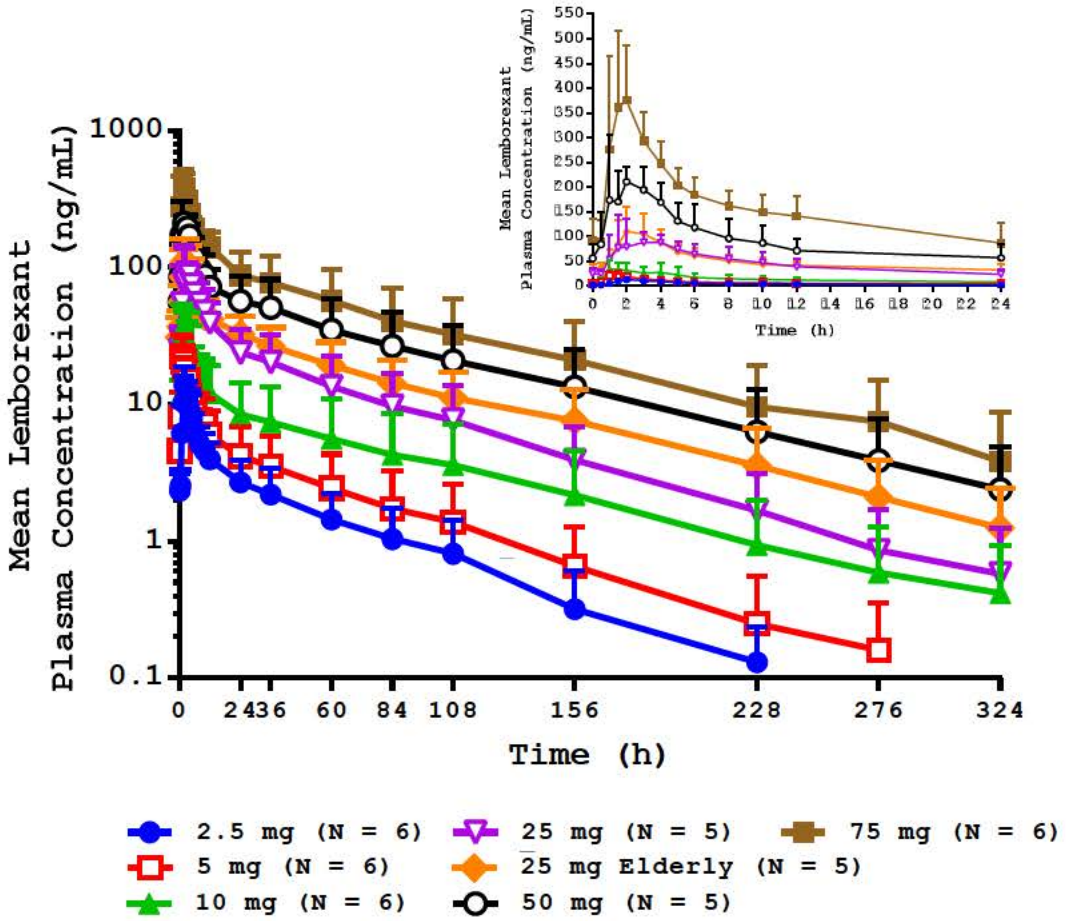


図 2.7.6.3-1　健康成人にレンボレキサント 2.5～75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 002 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.1.1 を引用）

表 2.7.6.3-2　健康成人にレンボレキサントを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 002 試験）

Day		2.5 mg	5 mg	10 mg	25 mg	25 mg (高齢者)	50 mg	75 mg
	N	6	6	6	6	5	5	6
1	C_{max} (ng/mL)	9.45 (39.7)	18.1 (42.0)	28.0 (48.3)	89.4 (26.9)	72.1 (49.0)	187 (39.2)	203 (51.2)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	57.5 (27.3)	104 (34.3)	182 (25.2)	540 (19.2)	538 (49.4)	899 (31.3)	1230 (23.5)
	t_{max} (h)	2.02 (1.50 – 4.00)	1.25 (1.00 – 3.00)	3.25 (1.00 – 12.00)	1.50 (1.00 – 5.00)	3.00 (2.00 – 5.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	3.00 (1.00 – 5.00)
14	C_{max} (ng/mL)	14.8 (30.6)	22.0 (49.1)	44.8 (35.7)	102 (32.0)[a]	120 (41.8)	218 (16.5)	401 (35.3)[a]
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	116 (30.6)	169 (49.5)	321 (52.7)	1050 (36.0)[a]	1170 (31.0)	2220 (28.5)	3710 (23.5)[a]
	t_{max} (h)	2.00 (1.00 – 3.00)	1.00 (1.00 – 3.00)	1.75 (1.00 – 4.00)	3.00 (1.50 – 5.00)[a]	2.00 (1.50 – 4.00)	2.02 (2.00 – 3.00)	2.00 (1.00 – 2.00)[a]
	$t_{1/2}$ (h)	42.0 (33.3)	42.8 (42.2)	50.8 (46.0)	49.6 (23.2)[a]	60.1 (26.6)	51.7 (46.3)	52.7 (44.1)[a]
	$t_{½,eff}$ (h)	23.8 (30.5)	16.9 (43.2)	19.2 (44.0)	19.6 (84.2)[a]	25.0 (81.4)	31.5 (37.6)	41.1 (51.6)[a]
	$R_{ac}(C_{max})$	1.57 (22.4)	1.22 (28.4)	1.60 (49.4)	1.20 (43.0)[a]	1.67 (54.2)	1.17 (32.1)	2.25 (41.5)[a]
	R_{ac}(AUC)	2.01 (20.7)	1.63 (22.9)	1.76 (29.4)	1.88 (35.9)[a]	2.17 (49.1)	2.47 (27.9)	3.05 (41.2)[a]

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。
$t_{½,eff}$ = $AUC_{(0\text{-}24h)}$ の累積係数に基づいて算出した半減期
a:　n=5

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.1.2 を引用）

2.7.6.3.4 薬力学の結果

各投与日において，投与前から投与 15 分後までの KSS，PVT 及び DSST に基づいて急性の眠気を評価したところ，いずれの用量においてもレンボレキサントの影響は認められなかった。

一方，翌日の眠気についても同様に KSS，PVT 及び DSST を用いて評価したところ，眠気の強度及び持続時間に用量依存的な増加が認められた。2.5 mg 群及び 5 mg 群の翌日の眠気にプラセボ群との臨床的に意味のある違いは認められず，10 mg 群では KKS において 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。25 mg 群では，10 mg 群と比較して，翌日の眠気の増加が Day 2～15 で一貫して認められ，増加の程度もやや大きかった。25 mg 群では起床 2 時間後の時点のみに限定されていたものの，KSS に加え PVT（lapse 数［反応時間が 500 ms を越えた回数］及び平均 RRT）でも傾向が認められた。更に 50 mg 群及び 75 mg 群では，KSS，PVT 及び DSST についてプラセボ群との間に一貫して比較的大きな差が認められた。プラセボ群と比較し，起床後 2 時間以内で眠気の増加が顕著であったものの，4 及び 8 時間後でも眠気の増加が認められた（特に PVT 平均 reciprocal reaction time［RRT］）。ただし，起床 12 時間後では，いずれの用量，Day，評価項目でもプラセボ群との差は認められなかった。血漿中レンボレキサント濃度の累積係数は 1.5～2 倍であるのにもかかわらず，Day 5～15 と比べて Day 2～4 で翌日の眠気への影響が強くなる傾向が認められた。

25 mg 反復投与時の健康成人と健康高齢者を比較したところ，翌日の眠気の各評価項目に関して，ベースラインからの変化のプラセボとの差は成人と高齢者とでわずかな違いしかなく，レ

ンボレキサントの影響は成人と高齢者で同様であった。

起床時調査票のほどんどの項目について，各投与群（プラセボ群を含む）における夜間睡眠の一貫した変化は認められなかったが，「睡眠の質」については Day 2 及び Day 15（特に後者）においてほかの日と比較して restless 又は very restless と回答した被験者がプラセボ群，レンボレキサント投与群ともに多い傾向が認められた。

心電図の結果から，レンボレキサント投与による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

探索的な PK/PD 解析の結果，全ての評価時点で，レンボレキサント濃度が高いほどベースラインと比較した KSS 及び PVT lapse 数の増加が大きかった。投与 9～10 時間後（起床 1～2 時間後に相当）のレンボレキサントの血漿中濃度が 30 ng/mL 未満（用量が 25 mg 未満の場合に相当）では，ベースラインと比較して KSS，PVT lapse 数及び DSST はほとんど変化を示さなかった。

2.7.6.3.5 安全性の結果

本治験で検討した投与量における忍容性は良好であり，最大耐量には達しなかった。治験期間中，死亡及び死亡以外の重篤な有害事象はみられなかったが，治験薬投与の中止に至った有害事象（発熱）が健康成人 25 mg 群の 1 例に認められた。当該事象の重症度は軽度であり，治験薬との因果関係は否定された。

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 2.7.6.3-3 に示した。

有害事象はプラセボ群 11/14 例（78.6%），2.5 mg 群 5/6 例（83.3%），5 mg 群 5/6 例（83.3%），10 mg 群 6/6 例（100%），健康成人 25 mg 群 5/6 例（83.3%），健康高齢者 25 mg 群 5/5 例（100%），50 mg 群 6/6 例（100%）及び 75 mg 群 6/6 例（100%）に認められた。また，副作用はプラセボ群 6/14 例（42.9%），2.5 mg 群 3/6 例（50.0%），5 mg 群 3/6 例（50.0%），10 mg 群 4/6 例（66.7%），健康成人 25 mg 群 4/6 例（66.7%），健康高齢者 25 mg 群 5/5 例（100%），50 mg 群 6/6 例（100%）及び 75 mg 群 6/6 例（100%）に認められた。

レンボレキサント投与群で特に発現率が高かった有害事象（10.0%以上）は，傾眠（21/41 例，51.2%），適用部位皮膚炎（16/41 例，39.0%），異常な夢（11/41 例，26.8%），頭痛（10/41 例，24.4%），睡眠時麻痺，睡眠障害及び接触性皮膚炎（各 5/41 例，12.2%）であった。なお，プラセボ群においても，適応部位皮膚炎（5/14 例，35.7%），頭痛及び接触性皮膚炎（各 3/14 例，21.4%）は同様に発現が認められたが，傾眠，異常な夢，睡眠時麻痺及び睡眠障害についてはプラセボ群と比べてレンボレキサント投与群で発現率が高かった。

重症度が高度の有害事象の発現は認められず，有害事象の多くは軽度であった。健康成人と健康高齢者を比較したところ，健康高齢者 3 例（プラセボ群 1 例，25 mg 群 2 例）で認められ，健康成人では認められなかった低酸素症を除き，有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。健康高齢者 25 mg 群の 1 例では中等度の低酸素症が認められたが，当該被験者では投与前にも低酸素症が認められていた。

レンボレキサント投与群で 5 例（25 mg 群 1 例，50 mg 群及び 75 mg 群各 2 例）に認められた睡眠時麻痺は投与後 30～60 分以内に発現し，概ね短時間（30 秒から数分）で回復した。

臨床検査値の顕著な異常の発現率は概して低く，8 例（プラセボ群 3 例及びレンボレキサント

投与群 5 例）で認められたものの，医学的に重要と判断され，有害事象として報告された異常はなかった。また，バイタルサイン，心電図，C-SSRS，依存性調査において，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.3-3　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 002 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (14 例)	レンボレキサント							
		2.5 mg (6 例)	5 mg (6 例)	10 mg (6 例)	25 mg (6 例)	25 mg 高齢者 (5 例)	50 mg (6 例)	75 mg (6 例)	全体 (41 例)
有害事象	11 (78.6)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	5 (100)	6 (100)	6 (100)	38 (92.7)
心臓障害	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (2.4)
頻脈	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (2.4)
眼障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
霧視	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
胃腸障害	3 (21.4)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	5 (12.2)
腹痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
便秘	2 (14.3)	0	0	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	0	2 (4.9)
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
消化不良	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
嘔吐	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (50.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	6 (100)	2 (33.3)	2 (40.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	24 (58.5)
適用部位皮膚炎	5 (35.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	1 (16.7)	0	16 (39.0)
適用部位紅斑	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (4.9)
適用部位刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
顔面痛	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (2.4)
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
酩酊感	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (4.9)
熱感	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.9)
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (4.9)
発熱	1 (7.1)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	7 (17.1)
背部痛	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.9)
筋痙縮	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.4)
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)

MedDRA SOC PT	プラセボ (14 例)	レンボレキサント 2.5 mg (6 例)	 5 mg (6 例)	 10 mg (6 例)	 25 mg (6 例)	 25 mg 高齢者 (5 例)	 50 mg (6 例)	 75 mg (6 例)	 全体 (41 例)
筋骨格硬直	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.9)
神経系障害	5 (35.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (80.0)	6 (100)	6 (100)	26 (63.4)
浮動性めまい	1 (7.1)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (7.3)
ジスキネジー	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (2.4)
頭痛	3 (21.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	10 (24.4)
記憶障害	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (2.4)
睡眠時麻痺	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (12.2)
傾眠	2 (14.3)	0	0	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	6 (100)	6 (100)	21 (51.2)
精神障害	3 (21.4)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (60.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	20 (48.8)
異常な夢	2 (14.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	11 (26.8)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
睡眠異常	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.4)
多幸気分	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (4.9)
不眠症	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	1 (16.7)	0	3 (7.3)
悪夢	1 (7.1)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (9.8)
睡眠障害	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0	3 (50.0)	5 (12.2)
腎および尿路障害	2 (14.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (7.3)
夜間頻尿	2 (14.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.4)
頻尿	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.4)
尿道痛	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (14.3)	0	0	1 (16.7)	0	2 (40.0)	1 (16.7)	0	4 (9.8)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
鼻出血	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.4)
低酸素症	1 (7.1)	0	0	0	0	2 (40.0)	0	0	2 (4.9)
口腔咽頭痛	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (21.4)	1 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (17.1)
皮膚嚢腫	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
接触性皮膚炎	3 (21.4)	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (12.2)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)

MedDRA SOC PT	プラセボ (14 例)	レンボレキサント							
		2.5 mg (6 例)	5 mg (6 例)	10 mg (6 例)	25 mg (6 例)	25 mg 高齢者 (5 例)	50 mg (6 例)	75 mg (6 例)	全体 (41 例)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (2.4)
血管障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (4.9)
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)

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 16.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.3.1.3 を引用）

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］

……（添付資料 5.3.3.1.3）

2.7.6.4.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（外国 003 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-003
目的	主要目的： • 日本人健康成人及び白人健康成人にレンボレキサントを反復投与した際の薬物動態を比較する • 日本人健康成人及び白人健康成人にレンボレキサントを反復投与した際の薬力学について，睡眠パラメータを指標として評価する • 日本人健康成人及び白人健康成人におけるレンボレキサントの安全性及び忍容性を評価する 副次目的： • 日本人健康成人にレンボレキサントを反復投与した際の薬物動態の用量比例性を評価する • 日本人健康成人にレンボレキサントを反復投与した際の薬理学の用量相関を評価する • 日本人健康成人及び白人健康成人にレンボレキサントを反復投与した際の代謝物の薬物動態を比較する
治験デザイン	単施設，多段階反復投与，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験 本治験はパート A 及びパート B の 2 パートからなり，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（28 日間）は 14 日間の投与期及び投与終了後のフォローアップ期（14 日間）で構成された。 <パート A> 日本人健康成人 3 コホート（2.5，10 及び 25 mg コホートの順に実施）。各コホートにおいて，被験者をレンボレキサント（6 例）又はプラセボ（2 例）のいずれかに無作為に割り付け，14 日間反復経口投与した。 <パート B> 白人健康成人 1 コホート（10 mg コホート）。被験者をレンボレキサント（6 例）又はプラセボ（2 例）のいずれかに無作為に割り付け，14 日間反復経口投与した。パート A の 10 mg コホートと並行して実施した。
対象及び主な組入れ条件	睡眠障害がなく（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 21～24 時かつ点灯 6～9 時］，入眠時間 30 分以下，総睡眠時間 420 分以上），20～55 歳で BMI が 18 kg/m² 以上 28 kg/m² 未満の健康成人男女。 <パート A> 日本人（日本人の父母及び祖父母のもと日本で生まれ，かつ日本国外での居住歴が 5 年以下であること。なお，日本国外滞在中も食事等の生活習慣を変えていないことが条件）

項　　目	内　　容
	<パート B> 白人。ただし，パート A の 10 mg コホートに対し，男女の例数が同様（違いが 1 例以内）で，当該コホートの年齢の範囲内，かつ BMI の範囲内（±2 kg/m^2 を許容）となるように被験者を組み入れた。
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 2.5 mg（2.5 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 10 mg（10 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 25 mg（10 mg 錠×2 及び 5 mg 錠×1） 　又はプラセボ（プラセボ錠×3） <パート B> 　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） <パート A，パート B 共通> 14 日間，夜間の就寝前に反復経口投与した。通常の就寝時刻の 30 分前に投与することとし，投与 3 時間前から翌日の朝食までの飲食（水を除く）を禁止した。
評価項目	薬物動態： レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度，血漿中の薬物動態パラメータ 薬力学： KSS 及び PVT を用いた急性の眠気及び翌日の持ち越し効果の評価，PSG を用いた夜間睡眠に及ぼすレンボレキサントの効果の評価，起床時調査票を用いた主観的な夜間睡眠の質の評価，HPQT 解析 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），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，代謝物濃度に基づく解析を副次解析とした。血漿中濃度について，規定採血時刻に基づいてコホート及び投与量ごとに要約した。C_{max}，t_{max}，$AUC_{(0\text{-}24h)}$，$AUC_{(0\text{-}\tau)}$，$t_{½}$及び R_{ac} 等の薬物動態パラメータについてコホートごとに要約した。10 mg 反復投与時の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}24h)}$及び $AUC_{(0\text{-}\tau)}$について，幾何平均比（日本人／白人）及びその両側 90%信頼区間を算出した。回帰分析を用いて，日本人コホートにおける C_{max}，$AUC_{(0\text{-}24h)}$及び $AUC_{(0\text{-}\tau)}$の用量比例性を評価した。 薬力学： 日本人被験者の KSS，PVT，起床時調査票，PSG パラメータ及び HPQT パラメータの要約統計量を白人と比較した。polysomnography（PSG）パラメータのベースラインからの変化量を用いて睡眠効果を評価した。 安全性： 有害事象について，用量及び人種別に集計した。臨床検査，バイタルサイン，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，コホート及び投与群別に要約統計量を算出した。自殺評価については，C-SSRS のスコアのベースライン値及びベースラインからの変化について集計した。

項　　目	内　　容
症例数の設定根拠	統計的考察による正式な症例数の設定は行わなかった。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，日本人における薬物動態，薬力学及び初期の安全性の評価，並びに日本人と白人との薬物動態及び薬力学の比較に十分な例数であると判断した。
目標症例数	<パート A> 日本人健康成人 24 例（8 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 6 例及びプラセボ群 2 例） <パート B> 白人健康成人 8 例（レンボレキサント 10 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例）
実施施設	米国，1 施設
実施期間	2013 年 12 月～2014 年 5 月

2.7.6.4.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

合計 32 例（日本人 24 例，白人 8 例）が治験に登録されてレンボレキサント又はプラセボの反復投与を受け，全例が治験を完了した。32 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 24 例全例を薬物動態解析対象集団とした。

32 例全例が男性であり，日本人及び白人の各投与群で年齢，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 25.5～38.7 歳，平均身長は 169.7～180.0 cm，平均体重は 68.02～71.15 kg，平均 BMI は 21.45～24.73 kg/m^2 であった。

2.7.6.4.3 薬物動態の結果

日本人健康成人にレンボレキサント 2.5，10 及び 25 mg を 1 日 1 回 14 日間，白人健康成人にレンボレキサント 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.6.4-1 に示した。また，Day 1 及び 14 のレンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-2 に示した。

レンボレキサント単回投与後，平均血漿中レンボレキサント濃度は，日本人健康成人に 2.5，10 及び 25 mg 投与時及び白人健康成人に 10 mg 投与時ともに速やかに上昇し，その後，全ての用量及び両人種で緩やかに減少した。25 mg 投与時の Day 14 では，6 名中 2 名の被験者で投与後 0.5～6 時間の間に同程度の 2 つのピークがみられたが，最初のピークを C_{max} として取り扱った。

レンボレキサント 10 mg 投与時の日本人健康成人と白人健康成人の C_{max} と AUC の幾何平均値は類似しており，最終消失半減期の幾何平均値は 46～50 時間であった。一方，$AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期の幾何平均値は日本人健康成人において 19～24 時間であった。白人健康成人の最終消失半減期と $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期の幾何平均値は，それぞれ 43 及び 23 時間で，日本人健康成人の結果と類似していた。なお，日本人健康成人と白人健康成人の累積係数は C_{max} 及び AUC ともに類似していた。

薬物動態パラメータに対する民族差の影響を統計的に評価した結果を表 2.7.6.4-3 に示した。レンボレキサント 10 mg 単回投与後の白人健康成人に対する日本人健康成人の C_{max} を比較した結果，最小二乗幾何平均値の比が 0.97，最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.55～1.72 であり，類似していた。また，$AUC_{(0\text{-}24h)}$は，白人健康成人に対する日本人健康成人の最小二乗

幾何平均値の比及び 90%信頼区間は 1.18 及び 0.85～1.62 で，日本人健康成人がやや高い値を示した。レンボレキサント 10 mg 反復投与後の C_{max} 及び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（$AUC_{(0-\tau)}$）の白人健康成人に対する日本人健康成人の最小二乗幾何平均値の比及び 90%信頼区間はそれぞれ 1.18（0.73～1.91）及び 1.16（0.75～1.79）であり，日本人健康成人がやや高い値を示した。

レンボレキサント単回及び反復投与後の M4，M9 及び M10 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.4-4，表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示した。レンボレキサント 10 mg 単回投与後の M4，M9 及び M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$ の幾何平均値は日本人健康成人と白人健康成人で類似しており，反復投与後の M4，M9 及び M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0-\tau)}$ の幾何平均値も日本人健康成人と白人健康成人で類似していた。

日本人健康成人におけるレンボレキサント単回投与後及び反復投与後の C_{max} 及び AUC の用量比例性を検討した結果を表 2.7.6.4-7 に示した。用量比例性は，薬物動態パラメータを対数変換した値を用い，傾き及び 95%信頼区間を評価した。傾きが 1 に近い場合を用量比例性の根拠とした。日本人健康成人にレンボレキサント 2.5，10 及び 25 mg を単回及び反復投与した際の C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$ は，やや用量比を上回る増加を示した。単回及び反復投与における全てのパラメータの傾きは 1 を越えており，95%信頼区間の下限値は Day 1 の C_{max} を除いて 1 を越えていた。

日本人健康成人において，レンボレキサントの代謝物である M4，M9 及び M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$ は，概ね用量に比例して増加した。

濃度–反応関係により本薬の QT 間隔への影響を検討した。心拍数及び PR のベースラインからの平均変化量の変動は小さく，本薬は QRS 間隔に影響を及ぼさなかった。また，血漿中濃度依存的な QTcI への影響もみられなかった。血漿中レンボレキサント濃度と各被験者の心拍数で補正した QT 間隔におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）の関係を検討した結果，回帰直線の傾きはわずかに正の値を示した（1.27 ms/log ng/mL）が，統計学的に有意ではなかった（90%信頼区間：–0.24，2.78）。本解析の結果から，本薬 25 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際に得られた血漿中濃度の範囲（0.0545～315 ng/mL）において，本薬が QTcI に及ぼす影響は認められなかった。

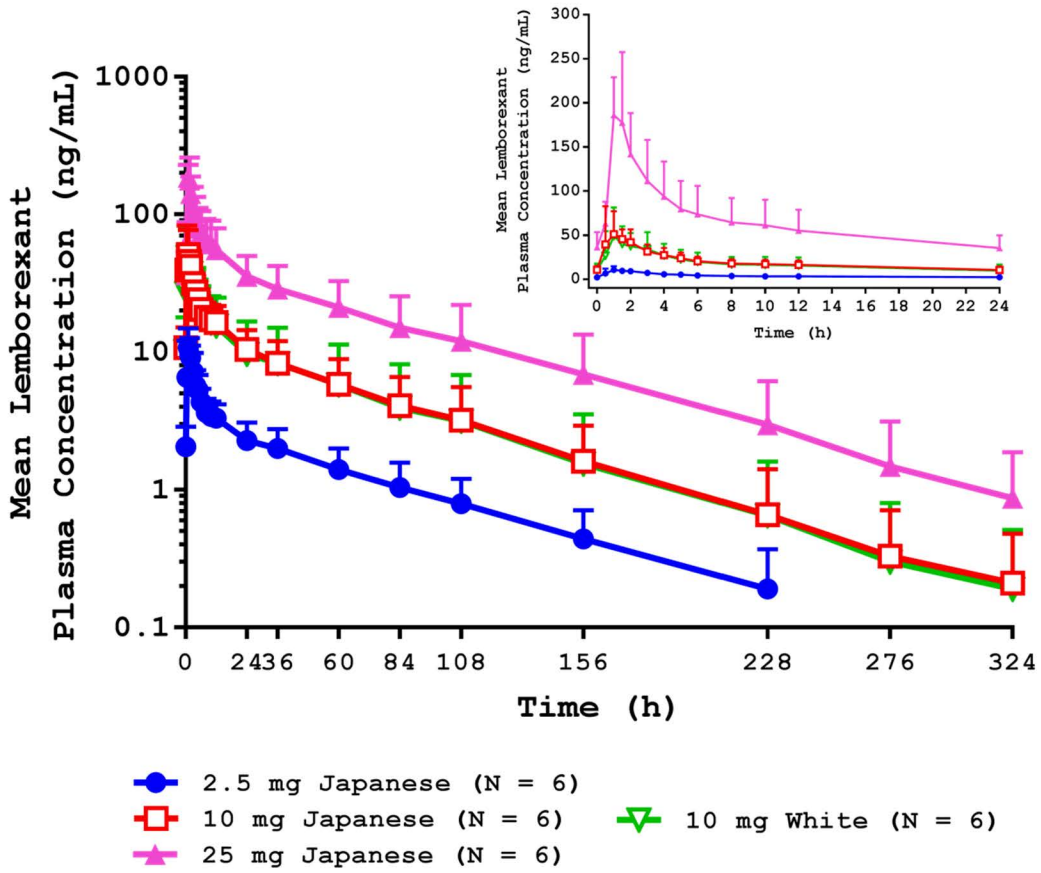


図 2.7.6.4-1　日本人及び白人健康成人にレンボレキサントを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの Day 14 の平均血漿中レンボレキサント濃度推移
（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 14.2.1.1 を引用）

表 2.7.6.4-2　日本人及び白人健康成人にレンボレキサントを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

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

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max}は中央値（最小値–最大値）を示す。
$t_{½,eff}$ = $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 7 を引用）

表 2.7.6.4-3　レンボレキサントの薬物動態パラメータにおける民族差の影響の評価（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

Day	薬物動態パラメータ	日本人	白人	最小二乗幾何平均値の比 日本人/白人	最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間
1 (N=6)	C_{max} (ng/mL)	40.65	41.94	0.97	0.55, 1.72
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	228.71	194.39	1.18	0.85, 1.62
14 (N=6)	C_{max} (ng/mL)	64.52	54.58	1.18	0.73, 1.91
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	445.98	384.77	1.16	0.75, 1.79

値は最小二乗幾何平均値を示す。

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 8 を引用）

表 2.7.6.4-4　日本人及び白人健康成人にレンボレキサントを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの M4 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

Day		日本人			白人
		2.5 mg	10 mg	25 mg	10 mg
	N	6	6	6	6
1	C_{max} (ng/mL)	2.15 (27.0)	10.7 (18.4)	27.3 (28.7)	10.9 (12.1)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	25.3 (17.9)	117 (14.5)	302 (15.2)	105 (29.3)
	t_{max} (h)	4.00 (2.00 – 6.00)	2.50 (1.50 – 8.00)	3.50 (1.50 – 10.00)	2.00 (1.00 – 5.00)
	C_{max} MR	0.216 (17.0)	0.264 (65.8)	0.195 (34.4)	0.259 (42.1)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ MR	0.476 (21.3)	0.510 (10.9)	0.411 (20.1)	0.542 (11.3)
14	C_{max} (ng/mL)	3.29 (17.8)	14.7 (15.3)	39.1 (18.4)	13.6 (20.3)
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	39.1 (9.90)	183 (23.2)	526 (24.1)	161 (41.9)
	t_{max} (h)	2.50 (1.00 – 5.00)	1.75 (1.00 – 4.00)	1.50 (1.00 – 6.00)	2.25 (1.00 – 4.00)
	$t_{½}$ (h)	47.8 (39.4)	40.2 (72.5)	42.8 (27.9)	38.5 (34.7)
	$t_{½,eff}$ (h)	15.4 (36.3)	15.9 (36.9)	18.6 (47.3)	15.3 (26.7)
	$R_{ac}(C_{max})$	1.53 (20.9)	1.37 (16.5)	1.43 (25.6)	1.26 (10.9)
	R_{ac}(AUC)	1.54 (19.2)	1.57 (19.2)	1.74 (28.7)	1.53 (14.2)
	C_{max} MR	0.257 (29.9)	0.228 (48.5)	0.193 (29.5)	0.250 (27.7)
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ MR	0.417 (17.9)	0.411 (8.90)	0.354 (16.4)	0.418 (13.0)

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。
MR = metabolite ratio（代謝物比=代謝物/未変化体）
$t_{½,eff}$ = $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 9 を引用）

表 2.7.6.4-5　日本人及び白人健康成人にレンボレキサントを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの M9 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

Day		日本人			白人
		2.5 mg	10 mg	25 mg	10 mg
	N	6	6	6	6
1	C_{max} (ng/mL)	1.27 (28.7)	6.10 (39.4)	17.1 (39.3)	7.30 (28.6)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	11.5 (19.7)	50.6 (18.5)	133 (26.9)	53.5 (37.2)
	t_{max} (h)	3.50 (1.00 – 5.00)	1.60 (1.00 – 6.00)	3.00 (1.00 – 4.00)	1.04 (1.00 – 4.00)
	C_{max} MR	0.128 (15.9)	0.150 (42.6)	0.122 (31.2)	0.174 (43.2)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ MR	0.215 (23.1)	0.221 (16.2)	0.180 (30.8)	0.276 (19.5)
14	C_{max} (ng/mL)	1.90 (30.9)	8.70 (30.7)	22.9 (39.8)	9.11 (38.0)
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	18.5 (10.6)	84.2 (23.2)	238 (16.6)	87.5 (54.3)
	t_{max} (h)	2.00 (1.00 – 5.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	1.50 (1.00 – 3.00)
	$t_{½}$ (h)	42.5 (42.6)	41.0 (65.3)	46.5 (25.7)	35.1 (43.4)
	$t_{½,eff}$ (h)	16.8 (32.5)	17.3 (45.6)	19.2 (58.3)	17.3 (26.6)
	$R_{ac}(C_{max})$	1.49 (28.3)	1.43 (20.2)	1.34 (27.0)	1.25 (15.7)
	R_{ac}(AUC)	1.61 (18.8)	1.66 (23.8)	1.79 (33.6)	1.64 (16.6)
	C_{max} MR	0.149 (24.1)	0.135 (31.0)	0.113 (23.9)	0.167 (17.5)
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ MR	0.197 (21.6)	0.189 (16.0)	0.161 (24.7)	0.227 (12.7)

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。
MR = metabolite ratio（代謝物比=代謝物/未変化体）
$t_{½,eff}$ = $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 10 を引用）

表 2.7.6.4-6　日本人及び白人健康成人にレンボレキサントを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの M10 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

Day		日本人			白人
		2.5 mg	10 mg	25 mg	10 mg
	N	6	6	6	6
1	C_{max} (ng/mL)	1.18 (36.5)	6.17 (20.0)	13.2 (38.2)	6.43 (7.40)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	20.7 (34.2)	105 (20.2)	236 (34.4)	111 (16.8)
	t_{max} (h)	9.00 (2.00 – 12.00)	3.50 (2.00 – 12.00)	11.00 (4.00 – 12.00)	4.50 (2.00 – 10.00)
	C_{max} MR	0.119 (24.5)	0.152 (76.3)	0.094 (49.8)	0.153 (47.1)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ MR	0.389 (44.9)	0.461 (18.6)	0.321 (38.2)	0.573 (26.8)
14	C_{max} (ng/mL)	3.09 (16.5)	14.1 (27.5)	40.4 (40.7)	12.8 (32.3)
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL)	59.9 (14.9)	276 (30.0)	826 (41.8)	241 (42.8)
	t_{max} (h)	3.00 (2.00 – 5.00)	3.50 (2.00 – 12.00)	11.00 (1.50 – 12.00)	3.00 (2.00 – 12.00)
	$t_{½}$ (h)	44.6 (32.9)	36.4 (54.8)	42.8 (38.3)	36.3 (35.6)
	$t_{½,eff}$ (h)	38.3 (49.2)	33.7 (52.0)	48.0 (69.7)	26.3 (35.4)
	$R_{ac}(C_{max})$	2.61 (30.5)	2.29 (40.4)	3.06 (60.5)	1.99 (25.5)
	R_{ac}(AUC)	2.89 (36.4)	2.62 (37.4)	3.50 (58.0)	2.16 (25.3)
	C_{max} MR	0.241 (29.9)	0.219 (63.1)	0.199 (51.6)	0.234 (38.0)
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ MR	0.639 (26.7)	0.619 (5.28)	0.557 (22.7)	0.626 (19.0)

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。
MR = metabolite ratio（代謝物比=代謝物/未変化体）
$t_{½,eff}$ = $AUC_{(0\text{-}24h)}$の累積係数に基づいて算出した半減期

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 11 を引用）

表 2.7.6.4-7　日本人健康成人にレンボレキサントを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータの用量比例性の検討（薬物動態解析対象集団）（外国 003 試験）

Day	薬物動態パラメータ	切片	傾き	傾きの 95%信頼区間
1 (N=18)	C_{max} (ng/mL)	1.21	1.14	(0.93, 1.35)
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	2.91	1.13	(1.02, 1.25)
14 (N=18)	C_{max} (ng/mL)	1.44	1.20	(1.01, 1.39)
	$AUC_{(0\text{-}\tau)}$(ng•h/mL)	3.42	1.19	(1.05, 1.34)

（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 12 を引用）

2.7.6.4.4 薬力学の結果

本治験は睡眠障害のない日本人及び白人の健康成人を対象に実施した。投与後から就寝までの 30 分間の急性の眠気について，KSS，PVT RRT 及び PVT lapse を用いて評価したところ，レンボレキサント投与による一貫した又は臨床的に重要な影響は認められなかった。また，急性の眠気の結果に関し，白人と日本人との間に臨床的に重要な違いは認められなかった。

就寝 30 分前のレンボレキサント投与の翌日の持ち越し効果について検討したところ，日本人及び白人の健康成人とも PVT RRT 及び PVT lapse への影響は認められなかった。白人 10 mg 群において，KSS の散発的な増加が認められたものの，傾眠の有害事象を伴うものではなく，また一貫性は認められなかった。

PSG による客観的な睡眠評価から，日本人及び白人のいずれにおいても Day 2 で PSG パラメータ（LPS，WASO 及び SE）の用量依存的な改善の傾向が認められたものの，Day 13 では一貫した改善は認められなかった。

起床時調査票を用いた主観的な睡眠評価から，レンボレキサント投与例では入眠時間及び中途覚醒時間に若干の改善が認められたが，用量依存的ではなかった。また，この起床時調査票の結果において，日本人及び白人の間に明らかな違いは認められなかった。被験者による主観的な入眠時刻は同日の PSG の LPS の結果と同様であったが，中途覚醒時間については同日の PSG の WASO よりも短かった。

2.7.6.4.5 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 2.7.6.4-8 に示した。

日本人健康成人では，プラセボ群 2/6 例（33.3%），2.5 mg 群 1/6 例（16.7%）及び 25 mg 群 2/6 例（33.3%）に有害事象の発現が認められ，10 mg 群では認められなかった（0/6 例，0.0%）。また，副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）についても，同じくプラセボ群 2/6 例（33.3%），2.5 mg 群 1/6 例（16.7%）及び 25 mg 群 2/6 例（33.3%）に認められた。一方，白人健康成人では，プラセボ群 1/2 例（50.0%）及び 10 mg 群 3/6 例（50.0%）に有害事象の発現が認められ，副作用は 10 mg 群でのみ 3/6 例（50.0%）に認められた。

本治験において，複数のレンボレキサント投与例に認められた有害事象は，傾眠及び異常な夢であり，これらの事象はいずれも治験薬に関連ありと判断された。レンボレキサント投与例において，傾眠は日本人 3/18 例（16.7%，2.5 mg 群 1 例及び 25 mg 群 2 例）及び白人 1/6 例（16.7%）に認められたほか，日本人プラセボ投与例でも 1/6 例（16.7%）に認められた。また，異常な夢はレンボレキサント投与例のうち日本人 1/18 例（5.6%，25 mg 群 1 例）及び白人 2/6 例（33.3%）で認められ，プラセボ投与例では認められなかった。

本治験では死亡例は認められず，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の発現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であり，いずれも回復した。また，臨床検査，バイタルサイン，心電図及び C-SSRS において臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.4-8　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 003 試験）

MedDRA SOC PT	日本人					白人	
	プラセボ群 (6 例)	レンボレキサント投与群				プラセボ群 (2 例)	レンボレキサント 10 mg 群 (6 例)
		2.5 mg 群 (6 例)	10 mg 群 (6 例)	25 mg 群 (6 例)	全体 (18 例)		
有害事象	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)	1 (50.0)	3 (50.0)
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (50.0)	0
適用部位皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0
疲労	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0
麦粒腫	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)	0	1 (16.7)
傾眠	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)	0	1 (16.7)
精神障害	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	2 (33.3)
異常な夢	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	2 (33.3)

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 16.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.3.1.3 の Table 19，Table 20 を引用）

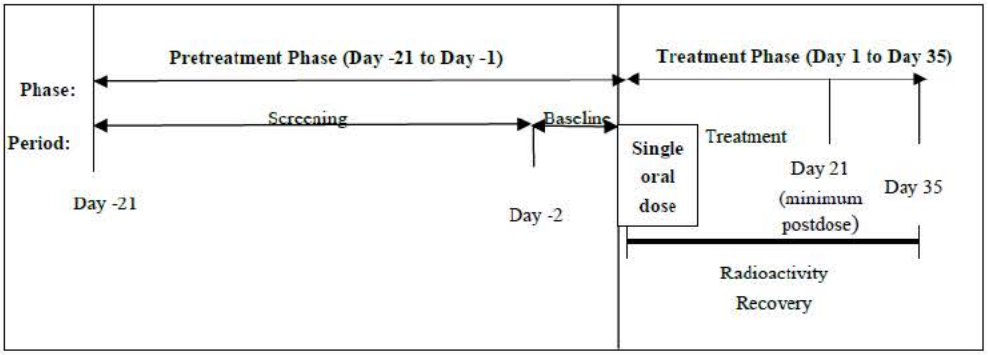
2.7.6.5 外国 007 試験［健康成人男性を対象としたマスバランス試験］

……（添付資料 5.3.3.1.4）

2.7.6.5.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略（外国 007 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-007
目的	主要目的： • 健康成人男性に[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与した際の尿中及び糞中の放射能の回収率を評価し，レンボレキサントの主な排泄経路を検討する 副次目的： • 血漿中の代謝物を明らかにする • 尿及び糞中に回収された放射能の 80%以上を構成する代謝物プロファイルを明らかにする • [^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与した際の安全性及び忍容性を検討する
治験デザイン	単施設，単回投与，オープン試験 本治験は，前投与期間，投与期間の 2 期間で構成された。前投与期間は最大で 21 日であり，スクリーニング期及びベースライン期で構成された。 被験者は，投与期間の Day 1 の投与前に糞便及び尿検体を採取した。10 時間以上の夜間絶食後，被験者は投与期間の Day 1 の朝に[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を服用し，4 時間は絶食とした。被験者は投与後 21 日～35 日まで，実施医療機関に宿泊し，各検査を受けた。  治験デザイン（外国 007 試験）
対象及び主な組入れ条件	BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 未満の健康成人男性（18～55 歳）
投与量 投与方法 投与期間	[^{14}C]レンボレキサント 10 mg（約 100 μCi の放射活性）カプセル剤を Day 1 の朝に 240 mL の水とともに単回経口投与した。服用後 4 時間は絶食とし，投与前後の 1 時間を除き摂水は許容した。
評価項目	薬物動態：レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の尿中，糞便中，血漿中，赤血球中における放射活性，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，体温），身長，体重，

項　　目	内　　容
	12 誘導心電図，身体所見
解析方法	薬物動態：レンボレキサントの放射活性（尿中，糞便中，血漿中，赤血球中）に基づく薬物動態解析を主要な解析とし，レンボレキサント及び代謝物濃度に基づく解析を副次解析とした。放射活性について，規定採血時刻に基づいて要約した。C_{max}，t_{max}，$AUC_{(0-24h)}$，$AUC_{(0-72h)}$，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$，$t_{½}$，CL/F，Vz/F 及び MR 等の薬物動態パラメータを要約した。 安全性：有害事象の発現率（身体所見のベースラインからの変化を含む）について集計した。臨床検査，バイタルサイン，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要約統計量を算出した。
症例数の設定根拠	統計的考察による正式な症例数の設定は行わなかった。症例数 6 例は，[^{14}C]レンボレキサントの薬物動態プロファイルを評価するために十分な例数であると判断した。ベースラインと投与期を含む医療機関の滞在期間（23 日から 37 日）において，脱落率が約 20%であることを考慮し，完了例 6 例に対し登録例を 8 例に設定した。
目標症例数	8 例
実施施設	米国 1 施設
実施期間	2014 年 2 月～2014 年 4 月

2.7.6.5.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

合計 8 例（White 4 例，Black or African American 及び Other Asian 各 1 例，Other 2 例）が治験に登録され，[^{14}C]レンボレキサントの単回投与を受け，全例が治験を完了した。8 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

8 例全例が男性であり，平均年齢は 38.4 歳，平均身長は 175.98 cm，平均体重は 83.33 kg，平均 BMI は 26.68 kg/m^2 であった。

2.7.6.5.3 薬物動態の結果

健康成人に[^{14}C] レンボレキサント 10 mg を単回投与したときの尿中，糞中及びトイレットペーパー中の放射能の平均累積回収率推移を図 2.7.6.5-1 に示した。8 例中 7 例の放射能の総回収率は 83.8%～91.7%であり，残りの 1 例の放射能の総回収率は 75.6%であった。投与後 20 日間を通して，尿中，糞中及びトイレットペーパー中の放射能の平均総回収率は 86.5%であった。投与後 7 日以内に，投与された放射能の約 78%が尿中，糞中及びトイレットペーパー中から回収された。放射能の糞中の平均回収率は 57.4%であり，投与後 7 日以内に 51.2%が糞中に消失した。トイレットペーパーからの回収率は 0.25%未満であった。尿中の平均回収率は 29.1%であった。

[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を投与した際の血漿中の総放射能及びレンボレキサント並びに代謝物の平均濃度推移を図 2.7.6.5-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 に示した。投与後レンボレキサントは速やかに吸収され，レンボレキサントの t_{max} は投与後 1 時間，代謝物の t_{max} は投与後 2～4 時間であった。[^{14}C] レンボレキサント 10 mg 単回投与後の総放射能の最終消失半減期は，レンボレキサントの最終消失半減期とほぼ同様であった。また，代謝物の最終消失半減期はレンボレキサントの最終消失半減期よりも短かった。レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）は血漿中放射能の約 48.9%を占め，一方，未変化体は血漿中放射能の約 24.2%を占めた。

血液中の放射能の大部分は血漿に分布し，放射能の血液／血漿中濃度比の平均値は，時間に依存せず，約 0.65 であった。

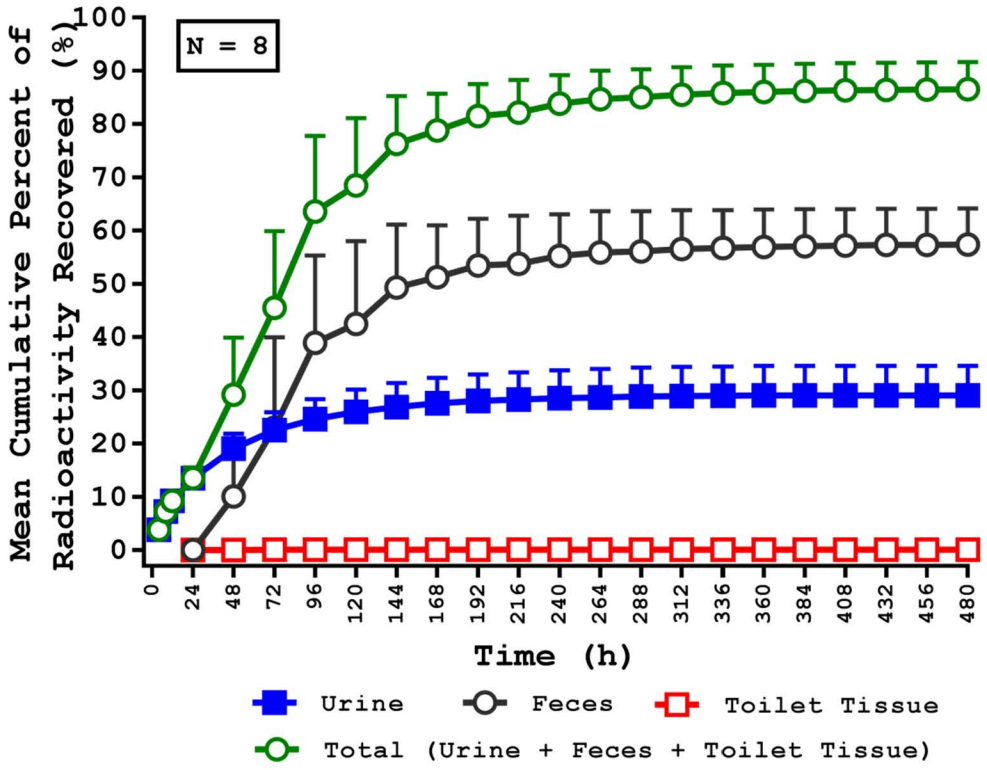


図 2.7.6.5-1　健康成人男性に[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を単回投与したときの尿中，糞中及びトイレットペーパー中の放射能の平均累積回収率推移（薬物動態解析対象集団）（外国 007 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

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

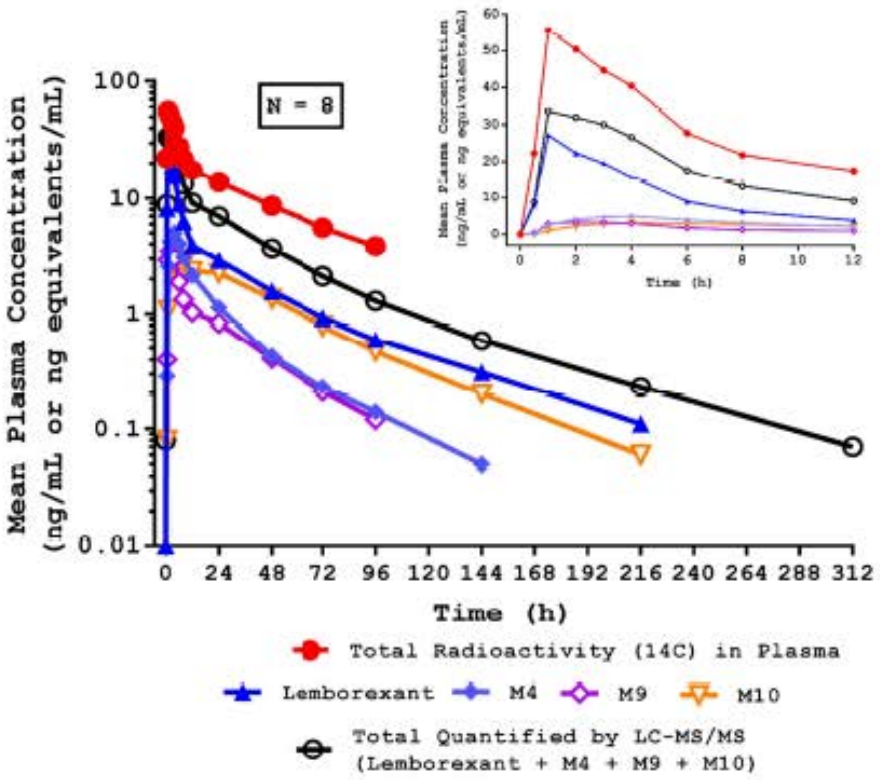


図2.7.6.5-2　健康成人男性に[^{14}C]レンボレキサント10 mgを単回投与したときの血漿中の総放射能及びレンボレキサント並びに代謝物の平均濃度推移（薬物動態解析対象集団）
（外国007試験）

図中のポイントは平均値を示す。
Total Radioactivity (^{14}C) in Plasma：血漿中の総放射能を示す。
Total Quantified by LC-MS/MS：E2006の濃度と，各代謝物の濃度を分子量補正（E2006のMW/代謝物のMW）したものの合計濃度を示す。
（添付資料5.3.3.1.4のTable 14.2.2.5，Table 14.2.1.2.2，Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.2，Table 14.2.2.3及びTable 14.2.2.4を引用）

表 2.7.6.5-2　健康成人男性に[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を単回投与したときの血漿中の総放射能及びレンボレキサント並びに代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）
（外国 007 試験）

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

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。
総放射能の C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng eq/mL 及び ng eq•h/mL を示す。
（添付資料 5.3.3.1.4 の Table 7 及び Table 8 を引用）

2.7.6.5.4 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 2.7.6.5-3 に示した。

器官別大分類では胃腸障害の有害事象が多く報告され（2/8 例［25.0%］），その内訳は血便排泄，直腸出血（各 1/8 例［12.5%］）であった。その他の有害事象は適用部位紅斑，血中トリグリセリド増加（各 1/8 例［12.5%］）であった。また，副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は認められなかった。

本治験では死亡例，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の発現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であり，治験終了時までに回復した。また，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 2.7.6.5-3　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 007 試験）

MedDRA SOC PT	[^{14}C]レンボレキサント投与群 （8 例）
有害事象	4 (50.0)
胃腸障害	2 (25.0)
血便排泄	1 (12.5)
直腸出血	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)
適用部位紅斑	1 (12.5)
臨床検査	1 (12.5)
血中トリグリセリド増加	1 (12.5)

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 16.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.3.1.4 の Table 10, Table 14.3.1.2.2 を引用）

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］

……（添付資料 5.3.3.3.1）

2.7.6.6.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　治験方法の概略（外国 102 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-102
目的	主要目的： <健康被験者コホート> • 健康成人及び健康高齢者にレンボレキサントを単回経口投与した後に，総睡眠時間（TST）中の平均末梢血中酸素飽和度（SpO_2）が低下するか否かについてプラセボを対照に比較検証する <閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者コホート> • 軽度 OSA 患者（成人及び高齢者）にレンボレキサントを反復経口投与した後に，終夜睡眠ポリグラフ（PSG）を用いて算出する無呼吸・低呼吸指数（AHI）が増加するか否かについてプラセボを対照に比較検証する 副次目的： <健康被験者コホート> • レンボレキサントの単回経口投与後に AHI が増加するか否かについて，プラセボを対照に比較検証する • レンボレキサントの単回経口投与後に TST 中の SpO_2 が事前に定義した閾値未満に低下するか否かについて，プラセボを対照に比較検証する • レンボレキサントの安全性及び忍容性を評価する <OSA 患者コホート> • レンボレキサントの初回経口投与後（反復経口投与 1 日目の投与後，以下同様）に AHI が増加するか否かについて，プラセボを対照に比較検証する • レンボレキサントの初回経口投与後及び反復経口投与後に TST 中の平均 SpO_2 が低下するか否かについて，プラセボを対照に比較検証する • レンボレキサントの初回経口投与後及び反復経口投与後に TST 中の SpO_2 が事前に定義した閾値未満に低下するか否かについて，プラセボを対照に比較検証する • レンボレキサントの安全性及び忍容性を評価する 主な探索的目的： • レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度を測定する