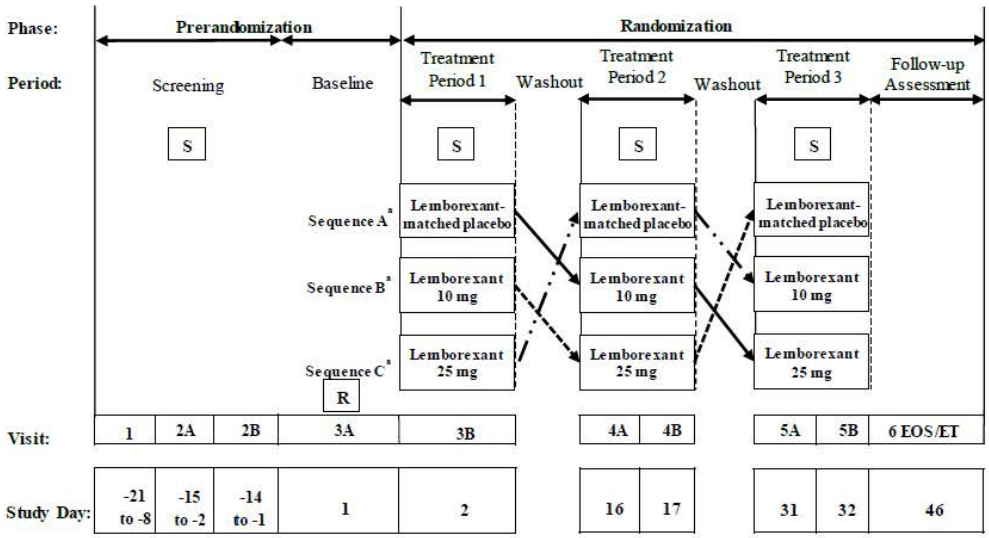
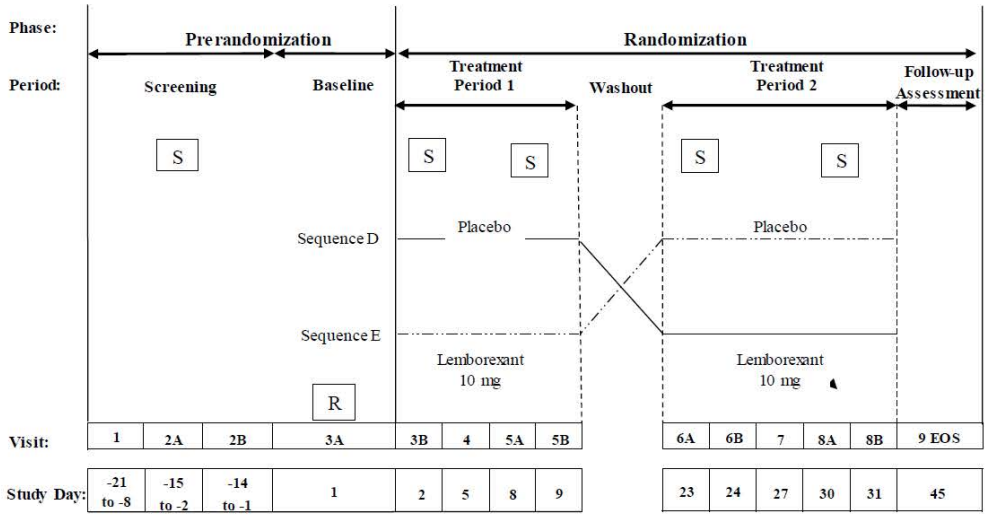
項　　目	内　　容
治験デザイン	<健康被験者コホート> 多施設共同，単回投与，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー試験 本治験は，前無作為化期間，無作為化期間の 2 期間で構成された。前無作為化期間（最大 21 日間）は，スクリーニング期及びベースライン期で構成された。無作為化期間は投与期（Treatment 1～3），各投与間のウォッシュアウト期（14 日間以上），並びに Treatment 3 の完了から治験終了までのフォローアップ期（14 日間以上）で構成された。  EOS = end of study, ET = Early Termination, R = randomization, S = sleep laboratory a: Sequence A (投与順序 A) = placebo (Period 1), lemborexant 10 mg (Period 2), and lemborexant 25 mg (Period 3) Sequence B (投与順序 B) = lemborexant 10 mg (Period 1), lemborexant 25 mg (Period 2), and placebo (Period 3) Sequence C (投与順序 C) = lemborexant 25 mg (Period 1), placebo (Period 2), and lemborexant 10 mg (Period 3) 治験デザイン（外国 102 試験：健康被験者コホート）

項　　目	内　　容
治験デザイン	<OSA 患者コホート> 多施設共同，反復投与，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，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（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た。無作為化期間は投与期（Treatment 1～2），各投与間のウォッシュアウト期（14 日間以上），並びに Treatment 2 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。  EOS = end of study, OSA = obstructive sleep apnea, R = randomization, S = sleep laboratory Sequence D (投与順序 D) = placebo (Period 1), lemborexant 10 mg (Period 2) Sequence E (投与順序 E) = lemborexant 10 mg (Period 1), placebo (Period 2) 治験デザイン（外国 102 試験：OSA 患者コホート）
対象及び主な組入れ条件	<健康被験者コホート及び OSA 患者コホート共通> • 同意取得時の年齢が 18 歳以上 90 歳以下の男女 • 通常の睡眠時間が 1 夜あたり 5.5 時間以上，かつ通常の就床時刻が 21 時～深夜 1 時である者 • 本治験の投与期の就床時間（7 時間）について合意した者 • スクリーニング期の Visit 1 における SpO_2 が 94%以上の者 <健康被験者コホート> • BMI が 32 kg/m^2 以下の者 • スクリーニング期の PSG に基づく AHI が 5 未満の者 <OSA 患者コホート> • BMI が 40 kg/m^2 以下の者 • ICSD-3 に基づき OSA と診断され，かつその重症度が軽度（スクリーニング期の PSG に基づく AHI が 5 以上 15 未満）の者

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与量
投与方法
投与期間</td><td>
<健康被験者コホート>
レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1），レンボレキサント 25 mg（10 mg 錠×2，5 mg 錠×1），プラセボ錠

治験薬は，実施医療機関の消灯時間前 5 分以内に投与された。被験者は以下の 3 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられ，投与期（Treatment 1～3）ごとに治験薬を服用した。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与順序</th><th colspan="3">投与期</th></tr>
<tr><th>Treatment 1
(1 日目)</th><th>Treatment 2
(1 日目)</th><th>Treatment 3
(1 日目)</th></tr>
<tr><td>A</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>レンボレキサント 25 mg</td></tr>
<tr><td>B</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>レンボレキサント 25 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>C</td><td>レンボレキサント 25 mg</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 10 mg</td></tr>
</table>
<OSA 患者コホート>
レンボレキサント 10 mg 錠，プラセボ錠

治験薬は，各投与期の 1 日目及び 8 日目は実施医療機関の消灯時間前 5 分以内に，2 日目～7 日目は自宅にて就寝直前（5 分以内）にそれぞれ投与された。
被験者は以下の 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられ，投与期（Treatment 1～2）ごとに治験薬を服用した。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与順序</th><th colspan="2">投与期</th></tr>
<tr><th>Treatment 1
(1～8 日目)</th><th>Treatment 2
(1～8 日目)</th></tr>
<tr><td>D</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 10 mg</td></tr>
<tr><td>E</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
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

薬力学：
PSG（パルスオキシメータを含む）による AHI（TST 中における 1 時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数）及び SpO_2

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），体重，12 誘導心電図，身体所見，C-SSRS
</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態： 血漿中濃度の要約統計量を算出し，被験者ごとの一覧表を作成した。 薬力学： 以下の解析を各コホートの薬力学解析対象集団を対象に実施した。 <健康被験者コホート> 主要解析 レンボレキサント単回投与後の TST 中の平均 SpO_2 について，投与順序，投与期，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてプラセボと比較した。なお，検定の有意水準は両側 5%とした。 副次解析 以下に示すレンボレキサント投与後のエンドポイントについて，主要解析と同一のモデルを用いてプラセボと比較した（有意水準：両側 5%）。 • 単回投与後の AHI • 単回投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満，85%未満又は 80%未満であった時間が占める割合 その他，治験薬単回投与後の TST 中の SpO_2 が 90%未満（30 秒以上）となった被験者の割合を算出した。 <OSA 患者コホート> 主要解析 レンボレキサントの 8 日間反復投与後の AHI について，投与順序，投与期，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてプラセボと比較した。なお，検定の有意水準は両側 5%とした。 副次解析 以下に示すレンボレキサント投与後のエンドポイントについて，主要解析と同一のモデルを用いてプラセボと比較した（有意水準：両側 5%）。 • 初回投与後（反復投与 1 日目投与後，以下同様）の AHI • 初回投与後及び 8 日間反復投与後の TST 中の平均 SpO_2 • 初回投与後及び 8 日間反復投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満，85%未満又は 80%未満であった時間が占める割合 その他，治験薬初回投与後及び 8 日間反復投与後の TST 中の SpO_2 が 90%未満（30 秒以上）となった被験者の割合を算出した。 安全性： 有害事象発現率を算出し，臨床検査，バイタルサイン及び C-SSRS の結果を要約した。心電図所見について，ベースラインからのシフト表を作成した。
症例数の設定根拠	<健康被験者コホート> 健康成人を対象に呼吸器系に対する安全性を評価したスボレキサントの試験において，平均 SpO_2（平均値）の臨床的意義のある群間差を 5%以上とみなしていたことが報告されている（Uemura, et al., 2015）。本治験ではこの報告を引用し，被験者内分散を 0.315%と仮定した。治験完了例を 12 例（成人 8 例，高齢者 4 例）とし，かつ真の群間差（レンボレキサント – プラセボ）を–1.0%と仮定した場合，90%信頼区間の下限が–5%超となる群間差を 99%の確率で検出できる。なお，当該被験者内分散は健康成人を対象とした試験成績に基づく推定値であるが，健康成人に健康高齢者を加えた場合でも被験者内分散の推定値に及ぼす影響は限定的であり，

項　　目	内　　容
	検出力に対する影響もほとんどないと考えられた。 <OSA 患者コホート> OSA 患者を対象に呼吸器系に対する安全性を評価した睡眠薬（ラメルテオン，スボレキサント）の過去に実施した試験において，AHI（平均値）の臨床的意義のある群間差を 5 超とみなしていたことが報告されている（Kryger, et al., 2007; Sun, et al., 2016）。本治験では Sun, et al.の報告を引用し，成人被験者における被験者内分散を 25.34 と仮定し，また，高齢被験者における被験者内分散は 30.41（成人被験者の 1.2 倍［Mitterling, et al., 2015; Lee, et al., 2016］）と仮定した。8 日間反復投与後の AHI について，治験完了例を 30 例（成人 20 例，高齢者 10 例）とし，かつ真の群間差（レンボレキサント – プラセボ）を 1.5 と仮定した場合，90%信頼区間の上限が 5 未満となる群間差を 82%の確率で検出できる。
目標症例数	健康被験者コホート：12 例（成人 8 例，高齢者 4 例） OSA 患者コホート：30 例（成人 20 例，高齢者 10 例）
実施施設	米国，8 施設
実施期間	2018 年 2 月～2018 年 8 月

2.7.6.6.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

(1)健康被験者コホート

17 例が治験に登録され，全例に治験薬が投与された。薬剤別の投与例数は，プラセボ投与例が 16 例，レンボレキサント 10 mg 投与例が 16 例，レンボレキサント 25 mg 投与例が 17 例であった。治験薬投与例 17 例のうち，16 例が治験を完了し，1 例が事務手続き上の不備（当該実施医療機関が過剰に被験者を登録）のため治験を中止した。

治験薬投与例 17 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。また，薬力学解析対象集団には，プラセボ及びレンボレキサント 10 mg が投与されなかった 1 例の治験中止例を除く 16 例を採用した。

安全性解析対象集団 17 例のうち，男性は 5 例（29.4%），女性は 12 例（70.6%）であった。また，平均年齢は 48.5 歳（範囲：20～82 歳），65 歳未満が 10 例（58.8%），65 歳以上が 7 例（41.2%），平均体重は 73.92 kg（範囲：57.8～94.9 kg），平均身長は 169.02 cm（範囲：145.3～191.0 cm），平均 BMI は 25.95 kg/m^2（範囲：21.8～31.9 kg/m^2）であった。人種の内訳は，White が 9 例（52.9%），Black or African American が 8 例（47.1%）であった。

安全性解析対象集団 17 例の SpO_2 及び AHI のベースライン値について，投与順序 A～C に割り付けられた被験者集団間で大きな違いはなかった。TST 中の平均 SpO_2 の平均値は 94.82%（投与順序 A で 94.40%，投与順序 B で 94.60%，投与順序 C で 95.42%，以下同順），レム睡眠中の平均 SpO_2 の平均値は 95.1%（94.7%，95.0%，95.5%），ノンレム睡眠中の平均 SpO_2 の平均値は 94.8%（94.3%，94.4%，95.5%）であった。また，TST 中の AHI の平均値は 2.06（2.07，2.00，2.10），レム睡眠中の AHI の平均値は 6.04（3.98，6.62，7.62），ノンレム睡眠中の AHI の平均値は 1.23（1.85，1.02，0.78）であった。

(2)OSA 患者コホート

39 例が治験に登録され，全例に治験薬が投与された。薬剤別の投与例数は，プラセボ投与例及びレンボレキサント 10 mg 投与例ともに 38 例であった。治験薬投与例 39 例のうち，36 例が治験を完了し，3 例が治験を中止した。なお，中止理由の内訳は治験薬投与の失念，薬物検査陽性（三環系抗うつ薬），規定日の許容範囲内の来院不可であった。

治験薬投与例 39 例全例を安全性解析対象集団とした。また，薬物動態解析対象集団にはレンボレキサント 10 mg が投与されなかった 1 例の治験中止例を除く 38 例が，薬力学解析対象集団には，プラセボ又はレンボレキサント 10 mg が投与されなかった 2 例の治験中止例を除く 37 例を採用した。

安全性解析対象集団 39 例のうち，男性は 15 例（38.5%），女性は 24 例（61.5%）であった。また，平均年齢は 57.2 歳（範囲：28～82 歳），65 歳未満が 26 例（66.7%），65 歳以上が 13 例（33.3%），平均体重は 82.54 kg（範囲：47.7～108.8 kg），平均身長は 168.24 cm（範囲：148.0～194.3 cm），平均 BMI は 29.13 kg/m^2（範囲：18.6～39.9 kg/m^2）であった。人種の内訳は，White が 35 例（89.7%），Black or African American が 3 例（7.7%），Native Hawaiian/Other Pacific Islander が 1 例（2.6%）であった。

安全性解析対象集団 39 例の SpO_2 及び AHI のベースライン値について，投与順序 D，E に割り付けられた被験者集団間で大きな違いはなかった。TST 中の平均 SpO_2 の平均値は 94.81%（投与順序 D で 94.71%，投与順序 E で 94.91%，以下同順），レム睡眠中の平均 SpO_2 の平均値は 94.8%（94.7%，94.9%），ノンレム睡眠中の平均 SpO_2 の平均値は 94.8%（94.7%，94.9%）であった。また，TST 中の AHI の平均値は 9.00（9.15，8.86），レム睡眠中の AHI の平均値は 19.31（19.31，19.31），ノンレム睡眠中の AHI の平均値は 6.64（7.24，6.07）であった。

2.7.6.6.3 薬物動態の結果

(1)健康被験者コホート

健康被験者にレンボレキサント 10 mg 及び 25 mg を単回投与した際の PSG 測定後 1 時間以内（治験薬投与後 8 時間）のレンボレキサント 10 mg 投与時の平均血漿中レンボレキサント濃度は 6.69 ng/mL，レンボレキサント 25 mg 投与時の平均血漿中レンボレキサント濃度は 15.4 ng/mL であった。また，代謝物に関しては，レンボレキサント 10 mg 投与時の平均血漿中 M4，M9 及び M10 濃度はそれぞれ 4.99，1.91 及び 3.70 ng/mL，レンボレキサント 25 mg 投与時の平均血漿中 M4，M9 及び M10 濃度はそれぞれ 12.0，4.64 及び 9.50 ng/mL であった。

(2)OSA 患者コホート

OSA 患者にレンボレキサント 10 mg を反復投与した際の初回投与後（Day 1）及び反復投与後（Day 8）の PSG 測定後 1 時間以内（治験薬投与後 8 時間）の平均血漿中レンボレキサント濃度はそれぞれ 7.52 及び 14.4 ng/mL であった。また，代謝物に関しては，Day 1 の平均血漿中 M4，M9 及び M10 濃度はそれぞれ 4.72，1.63 及び 3.02 ng/mL，Day 8 の平均血漿中 M4，M9 及び M10 濃度はそれぞれ 6.94，3.08 及び 8.44 ng/mL であった。

2.7.6.6.4 薬力学の結果

(1)健康被験者コホート

単回投与後の TST 中の平均 SpO_2

治験薬単回投与後の TST 中の平均 SpO_2 について，プラセボ群に対するレンボレキサント 10 mg 及び 25 mg 群の最小二乗平均値の差（レンボレキサント群 – プラセボ群，以下同様）は–0.36%（10 mg 群）及び–0.29%（25 mg 群）であり，いずれも有意でなかった。

単回投与後の AHI

治験薬単回投与後の AHI について，プラセボ群に対するレンボレキサント 10 mg 及び 25 mg 群の最小二乗平均値の差は 0.52（10 mg 群）及び–1.16（25 mg 群）であり，いずれも有意でなかった。

単回投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満であった時間が占める割合

治験薬単回投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満であった時間が占める割合について，プラセボ群に対するレンボレキサント 10 mg 群の最小二乗平均値の差（0.185%）は有意でなかった。一方，プラセボ群に対するレンボレキサント 25 mg 群の最小二乗平均値の差（0.245%）は有意（*P*=0.030）であり，すなわち，SpO_2 が 90%未満であった時間の TST に占める割合はプラセボ群に比べてレンボレキサント 25 mg 群で有意に高かった。この有意差は，1 例の被験者（被験者識別コード：10021014）のデータによってもたらされたものと考えられた。当該被験者は，スクリーニング時の AHI は 4.00 と健康被験者コホートの選択基準（AHI：5 未満）を満たしていたが，プラセボ，レンボレキサント 10 mg 及び 25 mg の各投与後の AHI は，それぞれ 31.20，43.80 及び 27.30 であり，プラセボを含む各投与期に臨床上重要な OSA が認められていた。そこで，この 1 例を薬力学解析対象集団から除いた解析を感度分析として実施したところ，当該割合のプラセボ群に対するレンボレキサント 10 mg 及び 25 mg 群の最小二乗平均値の差（0.119%［10 mg 群］及び 0.145%［25 mg 群］）はいずれも有意でなかった。

単回投与後の TST に対して SpO_2 が 85%未満又は 80%未満であった時間が占める割合

治験薬単回投与後の TST に対して SpO_2 が 85%未満であった時間が占める割合について，プラセボ群に対するレンボレキサント 10 mg 及び 25 mg 群の最小二乗平均値の差は 0.004%（10 mg 群）及び 0.044%（25 mg 群）であり，いずれも有意でなかった。

治験薬単回投与後の TST に対して SpO_2 が 80%未満であった時間が占める割合について，プラセボ群に対するレンボレキサント 10 mg 及び 25 mg 群の最小二乗平均値の差は 0.001%（10 mg 群）及び 0.002%（25 mg 群）であり，いずれも有意でなかった。

単回投与後の TST 中の SpO_2 が 90%未満（30 秒以上）となった被験者の割合

治験薬単回投与後の TST 中の SpO_2 が 90%未満（30 秒以上）となった被験者の割合は，プラセボ群 31.3%（5/16 例），レンボレキサント 10 mg 群 31.3%（5/16 例），レンボレキサント 25 mg 群 37.5%（6/16 例）であった。

(2)OSA 患者コホート

8 日間反復投与後の AHI

8 日間の治験薬反復投与後の AHI の平均値は，プラセボ群 10.03，レンボレキサント 10 mg 群 9.99 であり，両群間に有意差は認められなかった。

初回投与後の AHI

治験薬初回投与後（治験薬反復投与 1 日目の投与後，以下同様）の AHI の平均値は，プラセボ群 10.24，レンボレキサント 10 mg 群 10.29 であり，両群間に有意差は認められなかった。

初回投与後及び 8 日間反復投与後の TST 中の平均 SpO_2

治験薬初回投与後の TST 中の平均 SpO_2 の平均値は，プラセボ群 94.53%，レンボレキサント 10 mg 群 94.54%であり，両群間に有意差は認められなかった。

8 日間の治験薬反復投与後の TST 中の平均 SpO_2 の平均値は，プラセボ群 94.46%，レンボレキサント 10 mg 群 94.65%であり，両群間に有意差は認められなかった。

初回投与後及び 8 日間反復投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満であった時間が占める割合

治験薬初回投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満であった時間が占める割合の平均値は，プラセボ群 1.044%，レンボレキサント 10 mg 群 1.362%であり，両群間に有意差は認められなかった。

8 日間の治験薬反復投与後の TST に対して SpO_2 が 90%未満であった時間が占める割合の平均値は，プラセボ群 1.011%，レンボレキサント 10 mg 群 1.102%であり，両群間に有意差は認められなかった。

初回投与後及び 8 日間反復投与後の TST に対して SpO_2 が 85%未満又は 80%未満であった時間が占める割合

治験薬初回投与後の TST に対して SpO_2 が 85%未満であった時間が占める割合の平均値は，プラセボ群 0.104%，レンボレキサント 10 mg 群 0.170%であり，両群間に有意差は認められなかった。

治験薬初回投与後の TST に対して SpO_2 が 80%未満であった時間が占める割合の平均値は，プラセボ群 0.012%，レンボレキサント 10 mg 群 0.014%であり，両群間に有意差は認められなかった。

8 日間の治験薬反復投与後の TST に対して SpO_2 が 85%未満であった時間が占める割合の平均値は，プラセボ群 0.109%，レンボレキサント 10 mg 群 0.162%であり，両群間に有意差は認められなかった。

8 日間の治験薬反復投与後の TST に対して SpO_2 が 80%未満であった時間が占める割合の平均値は，プラセボ群 0.009%，レンボレキサント 10 mg 群 0.015%であり，両群間に有意差は認められなかった。

初回投与後及び 8 日間反復投与後の TST 中の SpO_2 が 90%未満（30 秒以上）となった被験者の割合

治験薬初回投与後の TST 中の SpO_2 が 90%未満（30 秒以上）となった被験者の割合は，プラセボ群 67.6%（25/37 例），レンボレキサント 10 mg 群 75.7%（28/37 例）であった。

8 日間の治験薬反復投与後の TST 中の SpO_2 が 90%未満（30 秒以上）となった被験者の割合は，プラセボ群 75.7%（28/37 例），レンボレキサント 10 mg 群 83.8%（31/37 例）であった。

2.7.6.6.5 安全性の結果

治験期間中，死亡，死亡以外の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値，バイタルサイン，心電図，あるいは C-SSRS 評価において，臨床的に重要な所見は認められなかった。

(1)健康被験者コホート

健康被験者コホートで認められた全ての有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.6-2 に示した。

有害事象は，プラセボ群の 1/16 例（6.3%），レンボレキサント 10 mg 群の 1/16 例（6.3%），レンボレキサント 25 mg 群の 4/17 例（23.5%）に認められたが，重症度はいずれも軽度であった。副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象，以下同様）は，レンボレキサント 25 mg 群の 2/17 例（11.8%）に認められた。

健康被験者コホートで最も高頻度に発現した有害事象は傾眠であり，レンボレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群の各 1 例に発現した。その他の有害事象は，いずれも 1 例のみの発現であった。

表 2.7.6.6-2　全ての有害事象－健康被験者コホート（安全性解析対象集団）
（外国 102 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (16 例)	レンボレキサント	
		10 mg (16 例)	25 mg (17 例)
有害事象	1 (6.3)	1 (6.3)	4 (23.5)
眼障害	0	0	1 (5.9)
光視症	0	0	1 (5.9)
免疫系障害	0	0	1 (5.9)
季節性アレルギー	0	0	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (5.9)
関節痛	0	0	1 (5.9)
筋力低下	0	0	1 (5.9)
神経系障害	0	1 (6.3)	2 (11.8)
浮動性めまい	0	0	1 (5.9)
傾眠	0	1 (6.3)	1 (5.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (6.3)	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 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.3.3.1 の Table 14.3.1.3.2 を引用）

(2)OSA 患者コホート

OSA 患者コホートで認められた全ての有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.6-3 に示した。

有害事象は，プラセボ群の 5/38 例（13.2%），レンボレキサント 10 mg 群の 6/38 例（15.8%）に認められた。また，有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，高度の事象は認められなかった。副作用は，プラセボ群の 1/38 例（2.6%），レンボレキサント 10 mg 群の 2/38 例（5.3%）に認められた。

OSA 患者コホートで複数例に認められた有害事象は傾眠のみであり，レンボレキサント 10 mg 群の 2 例に発現した。その他の有害事象は，いずれも 1 例のみの発現であった。

表 2.7.6.6-3　全ての有害事象－OSA 患者コホート（安全性解析対象集団）
（外国 102 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (38 例)	レンボレキサント 10 mg (38 例)
有害事象	5 (13.2)	6 (15.8)
胃腸障害	1 (2.6)	1 (2.6)
上腹部痛	1 (2.6)	0
痔核	0	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.6)
無力症	0	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	1 (2.6)	1 (2.6)
上咽頭炎	1 (2.6)	0
腟感染	0	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.6)
筋肉痛	0	1 (2.6)
神経系障害	2 (5.3)	2 (5.3)
浮動性めまい	1 (2.6)	0
頭痛	1 (2.6)	0
傾眠	0	2 (5.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.6)
子宮内膜症	0	1 (2.6)
血管障害	1 (2.6)	0
高血圧	1 (2.6)	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 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.3.3.1 の Table 14.3.1.3.1 を引用）

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］

……（添付資料 5.3.3.3.2）

2.7.6.7.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　治験方法の概略（外国 104 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-104
目的	主要目的： • 肝機能障害患者（軽度及び中等度）にレンボレキサントを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する 副次目的： • レンボレキサントの代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に肝機能障害が及ぼす影響を評価する • レンボレキサント及び代謝物の薬物動態パラメータと Child-Pugh スコア，血清アルブミン，総ビリルビン，プロトロンビン時間との関連性を評価する • 肝機能障害患者（軽度及び中等度）及び正常肝機能被験者におけるレンボレキサント単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価する
治験デザイン	多施設共同，単回投与，オープン，並行群間比較試験 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，スクリーニング期（Day –21～Day –2）及びベースライン期（Day –1）で構成された。被験者は，Day –1～Day 8 まで入院し，退院日（Day 8）以降は，Day 10，Day 12 及び Day 14（治験終了日）に薬物動態評価用の血液採取等のため来院した。
対象及び主な組入れ条件	軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）： 同意取得時の年齢が 18～79 歳，並びにスクリーニング時の BMI が 18～40 kg/m^2 であり，かつ Child-Pugh スコアが 5～6 点の男女 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）： 同意取得時の年齢が18～79歳，並びにスクリーニング時のBMIが18～40 kg/m^{2}であり，かつChild-Pughスコアが7～9点の男女 正常肝機能被験者： 同意取得時の年齢が 18～79 歳，並びにスクリーニング時の BMI が 18～40 kg/m^2 であり，かつ肝機能障害患者と年齢，性別及び BMI がマッチする者（許容幅：年齢が±10 歳，BMI が±20%）。また，既往歴，身体所見，心電図所見，並びに臨床検査値に臨床上問題となる異常が認められていない者
投与量 投与方法 投与期間	レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1）を Day 1 の朝に 10 時間以上の絶食下で単回経口投与した。
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 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

項　　目	内　　容
	査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），12 誘導心電図，身体所見，血液凝固検査（活性化部分トロンボプラスチン時間，プロトロンビン時間国際標準化比，プロトロンビン時間）
解析方法	薬物動態： ノンコンパートメント解析により，レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータを算出し，正常肝機能被験者と肝機能障害患者（軽度又は中等度）のレンボレキサントの C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$を比較した。比較に際しては，対数変換した薬物動態パラメータ値に基づく一般線形回帰モデルを用い，肝機能のクラスを固定効果とし，幾何平均値及びその 90%信頼区間を算出した。レンボレキサント及び代謝物の蛋白結合率を計算し，代謝物及び非結合型のレンボレキサントのパラメータについても正常肝機能被験者と肝機能障害患者で比較し，上記の解析を実施した。 また，レンボレキサント及び代謝物の C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$と Child-Pugh スコア，血清アルブミン，総ビリルビン，プロトロンビン時間，血清クレアチニン，ALT 及び AST との関係を回帰分析により検討した。 安全性： 有害事象発現率を算出し，臨床検査，バイタルサイン及び血液凝固検査の結果を要約した。心電図所見について，ベースラインからのシフト表を作成した。
症例数の設定根拠	FDA のガイドラインに基づき，軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者，並びに正常肝機能被験者の各例数は 8 例とした。
目標症例数	24 例
実施施設	米国，2 施設
実施期間	2018 年 1 月～2018 年 4 月

2.7.6.7.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

治験薬が投与された 24 例（軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者，並びに正常肝機能被験者の各 8 例）は，全例とも治験を完了した。

治験薬投与例 24 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。

治験薬投与例 24 例のうち，男性は 17 例（70.8%），女性は 7 例（29.2%）であり，人種は全例とも White であった。また，平均年齢は 58.4 歳（範囲：37～71 歳），平均体重は 88.85 kg（範囲：55.6～132.4 kg），平均身長は 170.1 cm（範囲：152.0～193.0 cm），平均 BMI は 30.5 kg/m^2（範囲：19.9～38.0 kg/m^2）であった。

2.7.6.7.3 薬物動態の結果

正常肝機能被験者及び肝機能障害患者（軽度及び中等度）にレンボレキサント 10 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を図 2.7.6.7-1 に，レンボレキサント及び代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-2 に示した。また，レンボレキサントの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の検討結果を表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に示した。

レンボレキサント単回投与後のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$は，正常肝機能被験者と比べて軽度肝機能障害患者では 58%及び 25%上昇し，中等度肝機能障害患者では，22%及び 54%上昇した。レンボレキサントの t_{max} の中央値はいずれも 1.00～1.25 時間であり，類似していた。CL/F の幾何平均値は肝機能障害の程度に依存して減少し，肝機能障害患者では正常肝機能

被験者の値よりも低い値を示した。また，肝機能障害患者の最終消失半減期の幾何平均値は，正常肝機能被験者と比べて延長していた。

軽度及び中等度肝機能障害患者におけるレンボレキサントの非結合型分率（f_u）の幾何平均値はそれぞれ 0.0630 及び 0.0650 であり，正常肝機能被験者の値（0.0597）とほぼ同様であった。軽度又は中等度肝機能障害患者における高い非結合型薬物の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_u）及び低い非結合型薬物のみかけのクリアランス（CL_u/F）の傾向は，$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び CL/F と同様であった。

レンボレキサントの代謝物（M4，M9 及び M10）に関しては，いずれの代謝物も C_{max} の幾何平均値は正常肝機能被験者と比べて軽度又は中等度肝機能障害患者で低い値を示し，t_{max} の中央値に関しては明確な違いは認められなかった。また，AUC も正常肝機能被験者と軽度又は中等度肝機能障害患者では類似しており，肝機能障害の程度による代謝物の暴露量の一貫した変化はみられなかった。軽度又は中等度肝機能障害患者のレンボレキサントの $AUC_{(0\text{-}inf)}$の増加に伴い，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の代謝物比は正常肝機能被験者と比べて肝機能障害患者で減少した。肝機能障害はレンボレキサントの薬物動態に影響を及ぼしたが，代謝物の薬物動態には影響を及ぼさなかった。

レンボレキサント及び代謝物の薬物動態結果と肝機能結果を比較したところ，レンボレキサントの C_{max} と Child-Pugh スコアに相関は認められなかったが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は，Child-Pugh スコアの上昇に伴って有意に増加した。なお，M4，M9 及び M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ と Child-Pugh スコアに相関は認められなかった。血清アルブミンとの関係に関しては，レンボレキサント及び M9 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$は，血清アルブミンの上昇に伴って有意に減少した。なお，レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の C_{max} と血清アルブミン，M4 及び M10 の $AUC_{(0\text{-}inf)}$ と血清アルブミンとの間に相関は認められなかった。レンボレキサント及び代謝物の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ と総ビリルビン，プロトロンビン時間，血清クレアチニン，ALT 及び AST との間に相関は認められなかった。

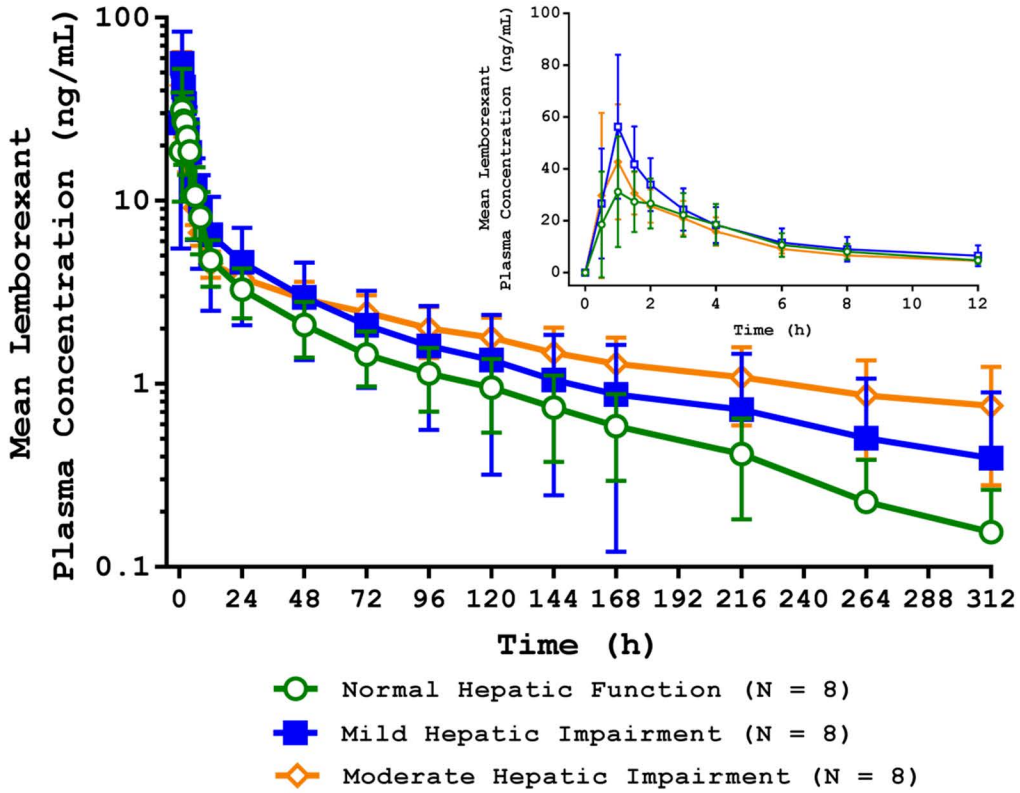


図 2.7.6.7-1　正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にレンボレキサント 10 mg を単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 104 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.3.2 の Table 14.2.2.1 を引用）

表 2.7.6.7-2　正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にレンボレキサント 10 mg を単回投与した際のレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 104 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	正常肝機能被験者 (N=8)	軽度肝機能障害患者 (N=8)	中等度肝機能障害患者 (N=8)
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	39.8 (31.1)	62.9 (34.9)	48.7 (37.7)
	t_{max} (h)	1.25 (0.50 – 4.00)	1.00 (0.50 – 1.50)	1.00 (0.50 – 3.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	435 (33.2)	574 (50.7)	651 (25.6)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	453 (33.9)	567 (52.0)[a]	696 (34.6)[b]
	$t_{½}$ (h)	67.0 (26.9)	73.7 (43.6)[a]	105 (28.5)[b]
	CL/F (L/h)	22.1 (33.9)	17.6 (52.0)[a]	14.4 (34.6)[b]
	V_z/F (L)	2130 (30.1)	1880 (72.7)[a]	2170 (13.5)[b]
	f_u	0.0597 (15.3)	0.0630 (14.2)	0.0650 (11.4)
	AUC_u (ng•h/mL)	27.1 (36.8)	34.9 (52.6)[a]	45.1 (42.6)[b]
	CL_u/F (L/h)	370 (36.8)	287 (52.6)[a]	222 (42.6)[b]
M4	C_{max} (ng/mL)	7.97 (33.0)	7.73 (36.4)	5.74 (46.7)
	t_{max} (h)	2.00 (1.00 – 4.00)	1.75 (1.00 – 4.00)	1.75 (1.00 – 4.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	184 (31.3)	208 (45.8)	191 (20.6)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	191 (31.6)	220 (50.3)[b]	223 (21.3)[b]
	$t_{½}$ (h)	58.5 (63.0)	60.6 (51.1)[b]	94.5 (16.7)[b]
	$AUC_{(0-inf)}$ MR	0.405 (11.5)	0.343 (2.90)[b]	0.289 (23.4)[c]
	f_u	0.230 (12.8)	0.247 (7.77)	0.247 (12.4)
M9	C_{max} (ng/mL)	5.33 (28.9)	4.49 (45.1)	3.50 (46.4)
	t_{max} (h)	1.50 (1.00 – 4.00)	1.25 (1.00 – 3.00)	1.25 (1.00 – 4.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	88.7 (21.4)	69.7 (34.9)	89.6 (23.0)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	92.5 (23.5)	72.6 (34.7)[a]	108 (21.6)[b]
	$t_{½}$ (h)	44.2 (62.8)[a]	52.2 (55.7)[a]	91.5 (24.2)[b]
	$AUC_{(0-inf)}$ MR	0.198 (22.0)[a]	0.123 (19.0)[a]	0.144 (17.4)[c]
	f_u	0.136 (15.8)	0.146 (14.0)	0.142 (9.61)
M10	C_{max} (ng/mL)	3.71 (34.8)	3.52 (44.4)	2.84 (38.4)
	t_{max} (h)	4.00 (4.00 – 24.00)	4.00 (2.00 – 24.00)	3.00 (1.00 – 4.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	305 (41.5)	334 (42.8)	321 (19.9)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	320 (41.9)	304 (27.7)[b]	332 (17.9)[c]
	$t_{½}$ (h)	60.4 (41.5)	63.8 (34.4)[b]	89.2 (24.1)[c]
	$AUC_{(0-inf)}$ MR	0.680 (18.9)	0.600 (15.3)[b]	0.502 (20.4)[c]
	f_u	0.0669 (20.2)	0.0765 (15.4)	0.0754 (16.6)

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）
a:　n=7
b:　n=6
c:　n=5

（添付資料 5.3.3.3.2 の Table 7 及び Table 9 を引用）

表 2.7.6.7-3　正常肝機能被験者及び肝機能障害患者（軽度）にレンボレキサント 10 mg を単回投与したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 104 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（%）（軽度/正常）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	157.86	118.18, 210.87
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	131.91	96.46, 180.40
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	125.03	87.96, 177.74
	AUC_{u} (ng•h/mL)	128.88	88.35, 188.02
M4	C_{max} (ng/mL)	96.97	70.15, 134.06
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	113.04	85.16, 150.05
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	115.38	83.51, 159.42
M9	C_{max} (ng/mL)	84.36	60.21, 118.19
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	78.62	62.57, 98.78
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	78.46	61.06, 100.81
M10	C_{max} (ng/mL)	94.74	68.37, 131.30
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	109.49	81.07, 147.88
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	94.97	70.31, 128.28

（添付資料 5.3.3.3.2 の Table 8 及び Table 10 を引用）

表 2.7.6.7-4　正常肝機能被験者及び肝機能障害患者（中等度）にレンボレキサント 10 mg を単回投与したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 104 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（%）（中等度/正常）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	122.20	91.49, 163.24
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	149.52	109.34, 204.47
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	153.56	106.39, 221.66
	AUC_{u} (ng•h/mL)	166.55	112.31, 246.99
M4	C_{max} (ng/mL)	72.05	52.12, 99.60
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	103.74	78.16, 137.70
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	116.97	84.66, 161.62
M9	C_{max} (ng/mL)	65.70	46.89, 92.05
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	101.00	80.38, 126.90
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	116.76	89.95, 151.56
M10	C_{max} (ng/mL)	76.56	55.24, 106.09
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	105.20	77.89, 142.08
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	103.59	75.43, 142.28

（添付資料 5.3.3.3.2 の Table 8 及び Table 10 を引用）

2.7.6.7.4 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 2.7.6.7-5 に示した。

有害事象は，軽度肝機能障害患者群の 7/8 例（87.5%），中等度肝機能障害患者群の 6/8 例（75.0%），正常肝機能被験者群の 7/8 例（87.5%）に認められた。これらの有害事象は，いずれも治験薬との因果関係は関連ありと判定されたが，各事象とも治験終了時までに消失した。

本治験で最も高頻度に発現した有害事象は傾眠であり，安全性解析対象集団全体で 19 例（79.2%）に認められたが，各群の発現率については大きな違いはなかった（軽度肝機能障害患

者群 87.5%，中等度肝機能障害患者群 62.5%，正常肝機能被験者 87.5%）。その他の有害事象は，いずれも 1 例に発現したのみであった。

死亡，死亡以外の重篤な有害事象，並びに治験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

臨床検査値，バイタルサイン，心電図，あるいは血液凝固検査値において，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.7-5　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 104 試験）

MedDRA SOC PT	軽度 肝機能障害患者 (8 例)	中等度 肝機能障害患者 (8 例)	正常 肝機能被験者 (8 例)
有害事象	7 (87.5)	6 (75.0)	7 (87.5)
胃腸障害	0	1 (12.5)	0
口内乾燥	0	1 (12.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (12.5)	0
悪寒	0	1 (12.5)	0
神経系障害	7 (87.5)	6 (75.0)	7 (87.5)
頭痛	0	1 (12.5)	0
傾眠	7 (87.5)	5 (62.5)	7 (87.5)

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 20.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料5.3.3.3.2のTable 14.3.1.3.1を引用）

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］

……（添付資料 5.3.3.3.3）

2.7.6.8.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　治験方法の概略（外国 105 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-105
目的	主要目的： • 重度腎機能障害患者にレンボレキサントを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する 副次目的： • 蛋白非結合型レンボレキサントの薬物動態に重度の腎機能障害が及ぼす影響を評価する • レンボレキサントの代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に重度の腎機能障害が及ぼす影響を評価する • 重度腎機能障害患者及び正常腎機能被験者におけるレンボレキサント単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価する
治験デザイン	多施設共同，単回投与，オープン，並行群間比較試験 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，スクリーニング期（Day –21～Day –2）及びベースライン期（Day –1）で構成された。被験者は，Day –1～Day 8 まで入院し，退院日（Day 8）以降は，Day 11（治験終了日）に最終評価のため来院した。
対象及び主な組入れ条件	重度腎機能障害患者： 同意取得時の年齢が 18～79 歳，並びにスクリーニング時の BMI が 18～40 kg/m^2 であり，かつ重度の腎機能障害（MDRD 式に基づく推算糸球体濾過量［eGFR］が 15～29 mL/min/1.73 m^2）と診断された男女。また，腎機能障害の状態がスクリーニングの 60 日以上前から一定（腎疾患ステージに変化なし）であり，ベースライン期（Day –1）に上記 MDRD 式に基づく診断基準に合致することが治験担当医師により確認された者 正常腎機能被験者： 同意取得時の年齢が 18～79 歳，並びにスクリーニング時の BMI が 18～40 kg/m^2 であり，かつ MDRD 式に基づく eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上の男女 なお，正常腎機能被験者は，重度腎機能障害患者と年齢，人種，性別及びBMIをマッチング（許容幅：年齢が±10歳，BMIが±20%）することとした。
投与量 投与方法 投与期間	レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1）を Day 1 の朝に 10 時間以上の絶食下で単回経口投与した。
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），並びに蛋白非結合型レンボレキサント及び代謝物の血漿中濃度，血漿中の薬物動態パラメータ

項　　目	内　　容
	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，身体所見
解析方法	薬物動態： ノンコンパートメント解析により，レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータを算出し，正常腎機能被験者と重度腎機能障害患者のレンボレキサントの C_{max}，AUC_u，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$を比較した。比較に際しては，対数変換した薬物動態パラメータ値に基づく一般線形回帰モデルを用い，腎機能障害患者群を一つの因子とし，幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。レンボレキサント及び代謝物の蛋白結合率を算出し，代謝物及び非結合型のレンボレキサントのパラメータについても正常腎機能被験者と重度腎機能障害患者で比較し，上記の解析を実施した。また，レンボレキサント及び代謝物の C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び CL/F と eGFR との関係について，対数変換した薬物動態パラメータを従属変数とし，独立変数として eGFR を含めた線形回帰モデルを用いた解析を行った。 安全性： 有害事象発現率を算出し，臨床検査及びバイタルサインの結果を要約した。心電図所見について，ベースラインからのシフト表を作成した。
症例数の設定根拠	FDA のガイドラインに基づき，重度腎機能障害患者及び正常腎機能被験者の各例数は 8 例とした。
目標症例数	16 例
実施施設	米国，2 施設
実施期間	2018 年 2 月～2018 年 8 月

2.7.6.8.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

治験薬が投与された 16 例（重度腎機能障害患者及び正常腎機能被験者の各 8 例）は，全例とも治験を完了した。

治験薬投与例 16 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。

治験薬投与例 16 例は，全例とも男性で人種は White であった。また，平均年齢は 66.9 歳（範囲：52～77 歳），平均体重は 84.16 kg（範囲：63.0～100.9 kg），平均身長は 171.15 cm（範囲：153.0～187.8 cm），平均 BMI は 28.79 kg/m^2（範囲：23.1～36.1 kg/m^2）であった。

ベースライン期（Day –1）の eGFR の平均値（範囲）は，重度腎機能障害患者で 23.25 mL/min/1.73 m^2（15.0～27.0 mL/min/1.73 m^2），正常腎機能被験者で 114.63 mL/min/1.73 m^2（93.0～136.0 mL/min/1.73 m^2）であった。

2.7.6.8.3 薬物動態の結果

正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者にレンボレキサント 10 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を図 2.7.6.8-1 に，レンボレキサント及び代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-2 に示した。また，正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者にレンボレキサント 10 mg を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$の被験者ごとのプロットを図 2.7.6.8-2 に，レンボレキサント及び代謝物の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響の検討結果

を表 2.7.6.8-3 に示した。

レンボレキサント単回投与後の重度腎機能障害患者におけるレンボレキサントの C_{max} は，正常腎機能被験者と比べて約 5%上昇し，いずれの群も t_{max} は 1 時間であった。また，C_{max} の被験者ごとの値の範囲は，重度腎機能障害患者と正常腎機能被験者で類似していた。正常腎機能被験者と比べて重度腎機能障害患者では，レンボレキサントの AUC は 1.33～1.51 倍高く，また CL/F は低い値を示した。なお，f_u の平均値は，いずれも約 7%と類似していた。

レンボレキサントの代謝物（M4，M9 及び M10）に関しては，正常腎機能被験者と比べて重度腎機能障害患者では，M4 の C_{max} は 20%低下し，AUC は 1.36～1.39 倍増加，M9 の C_{max} は 20%低下し，AUC は 1.47～1.54 倍増加，M10 の C_{max} は 28%低下し，AUC は 1.19～1.36 倍増加した。

また，レンボレキサント及び代謝物の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び CL/F と eGFR との関係を検討した結果，レンボレキサント及び代謝物の薬物動態パラメータと eGFR との間に相関は認められなかった。

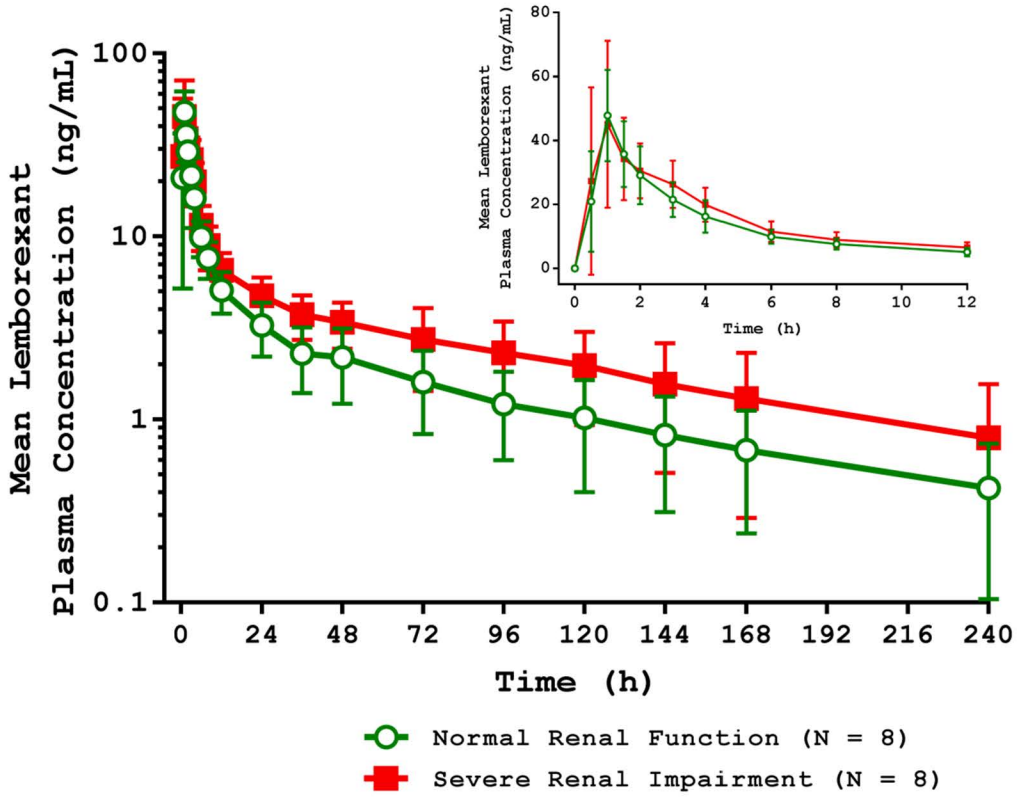


図 2.7.6.8-1　正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者にレンボレキサント 10 mg を単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.3.3 の Table 14.2.2.1 を引用）

表 2.7.6.8-2　正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者にレンボレキサント 10 mg を単回投与したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	正常腎機能被験者 (N=8)	重度腎機能障害患者 (N=8)
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	46.6 (29.2)	48.9 (41.0)
	t_{max} (h)	1.00 (1.00 – 1.50)	1.00 (0.50 – 3.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	439 (36.9)	660 (29.3)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	449 (38.3)[a]	672 (19.6)[a]
	$t_{½}$ (h)	67.8 (28.7)[a]	72.9 (25.4)[a]
	CL/F (L/h)	22.3 (38.3)[a]	14.9 (19.6)[a]
	V_z/F (L)	2180 (46.3)[a]	1570 (32.8)[a]
	f_u (%)	7.11 (10.7)	6.68 (10.4)
	AUC_u (ng•h/mL)	32.4 (44.3)[a]	45.7 (16.9)[a]
	CL_u/F (L/h)	309 (44.3)[a]	219 (16.9)[a]
M4	C_{max} (ng/mL)	7.96 (39.5)	6.37 (44.8)
	t_{max} (h)	2.00 (1.00 – 4.00)	3.50 (1.00 – 4.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	181 (32.9)	247 (25.9)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	179 (29.9)[a]	248 (20.4)[a]
	$t_{½}$ (h)	60.7 (30.2)[a]	64.2 (21.5)[a]
	$AUC_{(0-inf)}$ MR	0.384 (13.6)[a]	0.355 (7.49)[a]
	f_u (%)	25.5 (6.90)	24.1 (11.4)[a]
M9	C_{max} (ng/mL)	4.74 (45.9)	3.77 (44.1)
	t_{max} (h)	1.25 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 4.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	68.7 (35.8)	106 (27.0)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	73.5 (38.8)[a]	108 (24.1)[a]
	$t_{½}$ (h)	49.0 (47.8)[a]	61.5 (29.7)[a]
	$AUC_{(0-inf)}$ MR	0.150 (31.7)[b]	0.155 (18.5)[a]
	f_u (%)	16.1 (8.79)	15.7 (12.5)[a]
M10	C_{max} (ng/mL)	3.83 (48.0)	2.78 (50.5)
	t_{max} (h)	3.00 (2.00 – 4.00)	5.00 (3.00 – 72.17)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	272 (40.9)	322 (28.3)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	262 (36.7)[b]	357 (20.1)[c]
	$t_{½}$ (h)	60.9 (39.2)[b]	62.4 (30.5)[c]
	$AUC_{(0-inf)}$ MR	0.612 (10.3)[b]	0.549 (13.4)[c]
	f_u (%)	8.63 (11.9)	8.18 (27.5)[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。
MR = metabolite ratio（代謝物比=代謝物/未変化体）
a:　n=7
b:　n=6
c:　n=5

（添付資料 5.3.3.3.3 の Table 7，Table 9，Table 10 及び Table 11 を引用）

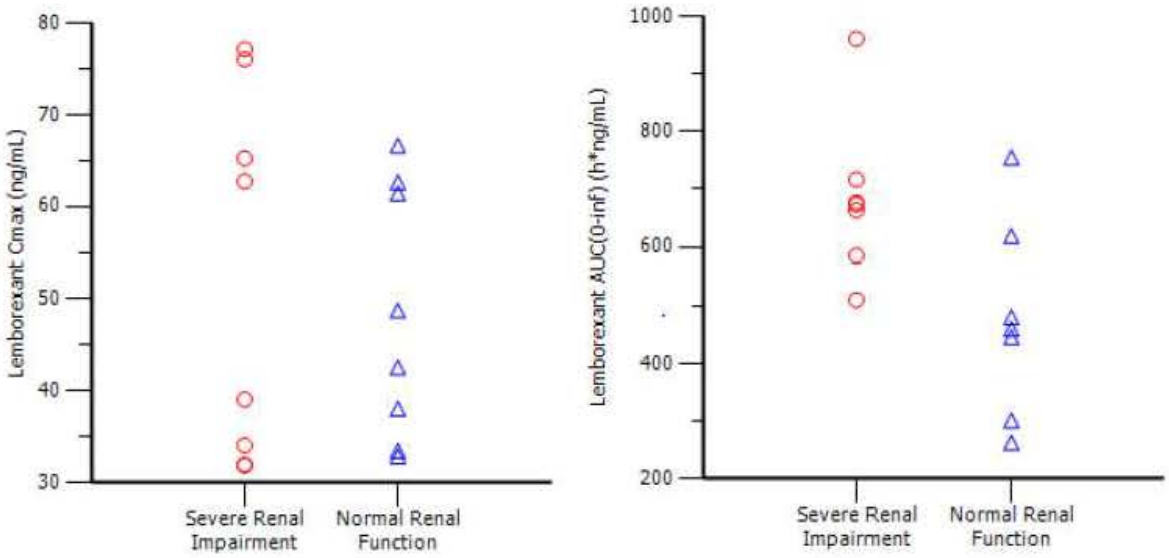


図 2.7.6.8-2　正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者にレンボレキサント 10 mg を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の被験者ごとのプロット
（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）
（添付資料 5.3.3.3.3 の Figure 4 を引用）

表 2.7.6.8-3　正常腎機能被験者及び重度腎機能障害患者にレンボレキサント 10 mg を単回投与したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 105 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（%）（重度/正常）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
レンボレキサント	C_{max} (ng/mL)	104.83	77.41, 141.97
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	150.53	113.16, 200.26
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	149.84	113.06, 198.58
	AUC_{u} (ng•h/mL)	141.07	103.79, 191.73
M4	C_{max} (ng/mL)	80.09	56.07, 114.40
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	136.28	105.62, 175.85
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	138.62	109.10, 176.14
M9	C_{max} (ng/mL)	79.51	54.48, 116.03
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	154.29	117.53, 202.57
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	147.03	109.06, 198.22
M10	C_{max} (ng/mL)	72.49	48.08, 109.29
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	118.54	87.84, 159.97
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	136.42	98.19, 189.54

（添付資料 5.3.3.3.3 の Table 8 及び Table 12 を引用）

2.7.6.8.4 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 2.7.6.8-4 に示した。

有害事象は，重度腎機能障害患者群の 5/8 例（62.5%），正常腎機能被験者群の 7/8 例（87.5%）に認められた。これらの有害事象は，いずれも治験薬との因果関係は関連ありと判定されたが，各事象とも治験終了時までに消失した。

重度腎機能障害患者群及び正常腎機能被験者群ともに最も高頻度に発現した有害事象は傾眠であり，重度腎機能障害患者群の 5/8 例（62.5%）及び正常腎機能被験者群の 7/8 例（87.5%）に認められた。

死亡，死亡以外の重篤な有害事象，並びに治験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の重症度は，正常腎機能被験者群の 1 例に認められた中等度の傾眠を除き，いずれも軽度であった。

臨床検査値，心電図，あるいはバイタルサインにおいて，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.8-4　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 105 試験）

MedDRA SOC PT	重度 腎機能障害患者 (8 例)	正常 腎機能被験者 (8 例)
有害事象	5 (62.5)	7 (87.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	0
悪寒	1 (12.5)	0
神経系障害	5 (62.5)	7 (87.5)
傾眠	5 (62.5)	7 (87.5)

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 20.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料5.3.3.3.3のTable 14.3.1.3.1を引用）

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）］

……（添付資料 5.3.3.4.1）

2.7.6.9.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　治験方法の概略（外国 004 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-004
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単独あるいはリファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）又はイトラコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）と併用で単回経口投与した際のレンボレキサント及び代謝物（M4，M9，M10）の薬物動態を評価する <パート B> • 健康成人男女にミダゾラム（標準的な CYP3A の基質）及びブプロピオン（標準的な CYP2B6 の基質）を 2 剤単回経口併用投与した際とレンボレキサントを加えた 3 剤併用投与時のミダゾラム及びブプロピオンの薬物動態を評価する 副次目的： • リファンピシン，イトラコナゾール，ミダゾラム又はブプロピオンの併用の有無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
治験デザイン	2 パート（パート A 及びパート B），オープン，薬物相互作用試験 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。 <パート A> 投与期 1 でレンボレキサントを単独単回投与した。ウォッシュアウト期間を経て，投与期 2 ではイトラコナゾール又はリファンピシンの反復投与下（定常状態）でレンボレキサントを併用単回投与した。被験者はまずイトラコナゾール群に割り付けられ，イトラコナゾール群の登録完了後，リファンピシン群に割り付けられた。 <パート B> 投与期 1 ではミダゾラム及びブプロピオンを 2 剤併用単回投与した。ウォッシュアウト期間を経て，投与期 2 ではレンボレキサントの反復投与下（定常状態）でミダゾラム及びブプロピオンを併用単回投与した。パート B は単一群であり，パート A と並行して実施した。
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

項　　目	内　　容
投与量 投与方法 投与期間	<パート A> イトラコナゾール群： 　レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1） 　イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2） リファンピシン群： 　レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1） 　リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2） 投与期 1 では，Day 1 にレンボレキサントを単独単回投与した。 投与期 2 では Day 15 から 20 日間イトラコナゾール又はリファンピシンを 1 日 1 回反復投与し，Day 22 にレンボレキサントを併用単回投与した。 いずれも，前日の夕食から 10 時間以上経過後，朝に経口投与した。レンボレキサントの投与前後 1 時間を除き，水の摂取は許容し，投与後 4 時間までの食事は禁止した。 <パート B> 　レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1） 　ミダゾラム 2 mg（1 mg 経口懸濁液×1） 　ブプロピオン 75 mg（75 mg 速放錠×1） 投与期 1 では，Day 1 にミダゾラム及びブプロピオンの 2 剤を併用単回投与した。 投与期 2 では Day 8 から 13 日間レンボレキサントを 1 日 1 回反復投与し，Day 17 にミダゾラム及びブプロピオンを併用単回投与した。 いずれも，前日の夕食から 10 時間以上経過後，朝に経口投与した。ミダゾラム及びブプロピオンの投与前後 1 時間を除き，水の摂取は許容し，投与後 4 時間までの食事は禁止した。
評価項目	薬物動態： <パート A> 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 <パート B> ミダゾラム，S-ブプロピオン及びその[S,S]-水酸化体の血漿中濃度，血漿中の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，体重），12 誘導心電図，C-SSRS（パート B のみ），身体所見
解析方法	薬物動態： PK パラメータを算出した。主要な PK パラメータは $AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} とした。薬物相互作用について検討するため，対数変換した主要な PK パラメータを従属変数とし，独立変数については固定効果として投与期，変量効果として被験者を含めた線形混合モデルを用いた解析を行った。 パート A では投与方法について，レンボレキサント及びイトラコナゾール併用期あるいはレンボレキサント及びリファンピシン併用期を評価対象，レンボレキサント単剤投与期を対照とした。なお，レンボレキサントの未変化体の PK に基づいて相互作用を評価することとし，代謝物の PK については補足的に用いた。 パート B では，レンボレキサント併用期のミダゾラムあるいはブプロピオンを評価対象とし，それぞれレンボレキサント非併用期を対照とした。なお，ブプロピオンは S 体の S-ブプロピオン及び代謝物である[S,S]-水酸化体を測定し，相互作用に関しては，ミダゾラム及びブプロピオンの代謝物である[S,S]-水酸化体の PK に

項　　目	内　　容
	基づいて評価することとし，S-ブプロピオンの PK については補足的に用いた。 安全性： 有害事象，C-SSRS（パート B のみ），臨床検査，バイタルサイン，12 誘導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，バイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインからの変化について要約した。
症例数の設定根拠	外国 005 試験において，レンボレキサント AUC の被験者内標準偏差（投与間のばらつき）は 0.191 であった。本治験における薬物相互作用の評価における主要なパラメータは AUC であることから，この AUC のばらつきを以下に示す計算に用いた。 <パート A> 生物学的同等性に準じた結果が得られる可能性は低いと予測されたため，イトラコナゾール群，リファンピシン群ともに最低でも 12 例完了することと設定した。被験者数 12 例により，レンボレキサントを単独あるいはイトラコナゾール又はリファンピシンと併用したときの AUC の 20%の違いを検出力 90%で検出可能である。90%信頼区間の精度は±0.088。 <パート B> ミダゾラム及び S-ブプロピオンの AUC の変動係数を 30%と仮定し，レンボレキサント併用時／非併用時の幾何平均比 0.9～1.0 に対する 90%信頼区間を見積もった。この結果から，α=0.05，真の幾何平均比を 0.90 としたときの生物学的同等性を示すための検出力は 28 例であれば 90%，24 例であれば 86%となる。
目標症例数	<パート A> 健康成人 30 例（イトラコナゾール群，リファンピシン群，各 15 例） <パート B> 健康成人 28 例
実施施設	米国，1 施設
実施期間	2014 年 3 月～2014 年 4 月

2.7.6.9.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

パート A に 30 例（イトラコナゾール群及びリファンピシン群，各 15 例），パート B に 28 例の健康成人が登録され，全例に治験薬が投与された。イトラコナゾール群の 1 例で Day 31 のみイトラコナゾールの投与が行われなかったが，この被験者を含む 58 例が治験を完了した。

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とし，パート A に登録された 30 例全例をレンボレキサント薬物動態解析対象集団に，パート B に登録された 28 例全例をミダゾラム薬物動態解析対象集団及びブプロピオン薬物動態解析対象集団とした。

本治験の安全性解析対象集団において，大部分が男性（87.9%）及び White（79.3%）であった。年齢の中央値は 31.5 歳（範囲 20～55 歳）であり，年齢，体重，身長，BMI について投与群間で同程度であった。

2.7.6.9.3 薬物動態の結果

レンボレキサント 10 mg 単独投与時と強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.6.9-1 に，レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-2 に，レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響の検討結果を表 2.7.6.9-3

に示した。

Day 1（レンボレキサント単独投与時）と Day 22（イトラコナゾールとレンボレキサントを併用時）を比較した結果，レンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はレンボレキサント単独投与時と比較して，それぞれ 1.36 倍及び 3.7 倍に増加した。t_{max} の中央値は，単独投与時と併用時で同様であり，レンボレキサントの半減期の幾何平均値は，単独投与時では 52.5 時間，併用時では 112 時間であった。レンボレキサントの CL/F の幾何平均値は，単独投与時と比較して併用時で 75%低下した。これらの結果から，レンボレキサント単独投与時と比較して，レンボレキサントとイトラコナゾールの併用時には，レンボレキサントの暴露量が増加することが示唆された。レンボレキサントの代謝物である M4 に関しては，単独投与時から併用時で C_{max} の幾何平均値は 84%減少したが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は類似していた。また，t_{max} の中央値は単独投与時から併用時で 4 時間延長し，最終消失半減期の幾何平均値は 48.8 時間から 103 時間に延長した。M9 に関しては，単独投与時から併用時で C_{max} の幾何平均値は 32%減少したが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は約 2.4 倍増加した。また，t_{max} の中央値は同様の値を示し，最終消失半減期の幾何平均値は 43.6 時間から 104 時間に延長した。M10 に関しては，単独投与時から併用時で C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値はそれぞれ 87%及び 37%減少した。また，t_{max} の中央値は単独投与時から併用時で 3.05 時間から 35.9 時間に遅延した。これは，併用時の血漿終濃度推移が平坦であったことに起因していると考えられた。最終消失半減期の幾何平均値は 44.9 時間から 142 時間に延長した。

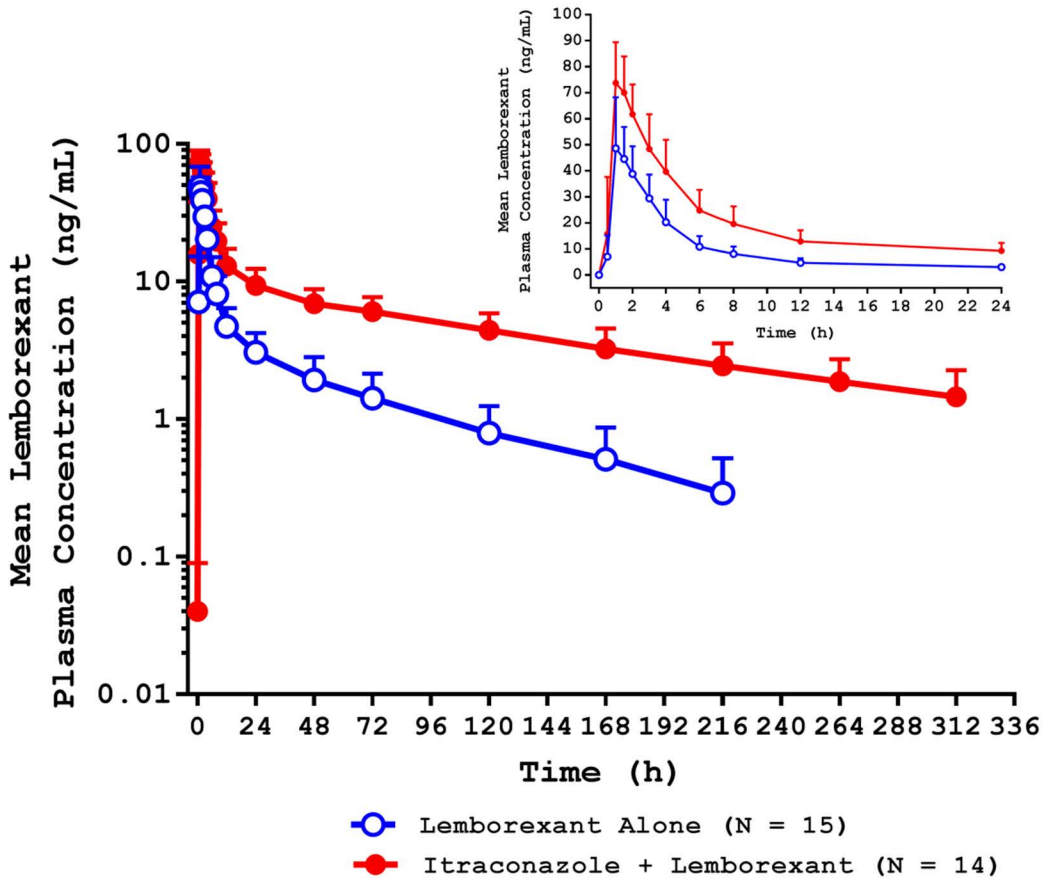


図 2.7.6.9-1　健康成人にレンボレキサント 10 mg を単独で単回投与及びイトラコナゾール 200 mg 併用時に単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.1.1 を引用）

表 2.7.6.9-2　健康成人にレンボレキサント 10 mg を単独で単回投与及びイトラコナゾール 200 mg 併用時に単回投与したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

薬物動態パラメータ	レンボレキサント 10 mg 単独投与時 (N=15)				イトラコナゾール 200 mg 併用投与時 (N=14)			
測定対象	レンボレキサント	M4	M9	M10	レンボレキサント	M4	M9	M10
C_{max} (ng/mL)	54.3 (25.2)	7.37 (17.3)	6.99 (19.6)	4.14 (27.6)	73.9 (18.0)	1.1 (48.2)	4.73 (31.8)	0.528 (59.9)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	411 (37.7)	125 (25.2)	91.6 (36.5)	200 (25.8)	1500 (25.8)	121 (44.5)	217 (27.8)	107 (57.0)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	433 (40.3)	131 (26.4)	97.6 (38.3)	213 (28.4)	1580 (27.9)[a]	134 (45.9)[b]	245 (31.1)[b]	123 (56.7)[c]
t_{max} (h)	1.00 (1.00 – 3.00)	2.00 (1.50 – 4.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	3.05 (2.00 – 8.00)	1.01 (1.00 – 2.00)	6.00 (2.00 – 23.9)	2.00 (1.50 – 3.00)	35.9 (4.00 – 120)
$t_{½}$ (h)	52.5 (29.7)	48.8 (50.7)	43.6 (47.8)	44.9 (40.7)	112 (35.5)	103 (37.5)	104 (31.4)	142 (36.5)[b]
CL/F (L/h)	23.1 (40.3)	NA	NA	NA	5.74 (32.4)	NA	NA	NA

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。
NA = 該当せず
a: n=11
b: n=13
c: n=5

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 11 を引用）

表 2.7.6.9-3　レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（イトラコナゾール併用時［N=14］/非併用時［N=15］）	最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間
レンボレキサント	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	3.605	3.122, 4.162
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	3.702[a]	3.183, 4.306
	C_{max} (ng/mL)	1.360	1.181, 1.567
M4	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	0.971	0.786, 1.201
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	1.027[b]	0.817, 1.291
	C_{max} (ng/mL)	0.161	0.133, 0.194
M9	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	2.324	2.072, 2.606
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	2.399[b]	2.176, 2.646
	C_{max} (ng/mL)	0.677	0.603, 0.759
M10	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	0.537	0.427, 0.675
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	0.626[c]	0.465, 0.844
	C_{max} (ng/mL)	0.130	0.107, 0.158

a: イトラコナゾール併用時 n=11
b: イトラコナゾール併用時 n=13
c: イトラコナゾール併用時 n=5

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 12 を引用）

レンボレキサント 10 mg 単独投与時と強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600 mg 反復投与時に併用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 2.7.6.9-2 に，レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-4 に，レンボレ

キサント，M4，M9 及び M10 の薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響の検討結果を表 2.7.6.9-5 に示した。

レンボレキサント単独投与と比較して，リファンピシンとレンボレキサントを併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$ の幾何平均値はそれぞれ 92%及び 97%減少した。レンボレキサントの最終消失半減期は，単独投与時では 40.3 時間，併用時では 8.78 時間と短縮した。単独投与時と比べて併用時では，レンボレキサントの CL/F の幾何平均値は約 27.8 倍上昇した。

M4 に関しては，単独投与時と比較してリファンピシン併用時で C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$ の幾何平均値はそれぞれ 54%及び 91%減少した。また，t_{max} の中央値は単独投与時では 3.00 時間，併用時で 1.50 時間と早くなり，最終消失半減期の幾何平均値は 34.0 時間から 1.93 時間に短縮した。M9 に関しては，単独投与時と比較してリファンピシン併用時で C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$ の幾何平均値はそれぞれ 68%及び 93%減少した。また，t_{max} の中央値は同様の値を示し，最終消失半減期の幾何平均値は 32.6 時間から 3.24 時間に短縮した。M10 に関しては，単独投与時と比較してリファンピシン併用時で $AUC_{(0\text{-inf})}$ の幾何平均値は 87%減少したが，C_{max} は同様の値を示した。t_{max} の中央値は単独投与時では 4.00 時間，併用時で 2.00 時間と早くなり，最終消失半減期の幾何平均値は 35.1 時間から 3.83 時間に短縮した。

M4，M9，及び M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$ の代謝物比の平均値は，単独投与時と比較してリファンピシン併用時で顕著に増加した。C_{max} の代謝物比の平均値は単独投与時で 8.30%～14.0%，併用時で 45.6%～97.9%であった。また，$AUC_{(0\text{-inf})}$ の代謝物比の平均値は単独投与時で 20.0%～51.6%，併用時で 46.1%～190%であった。

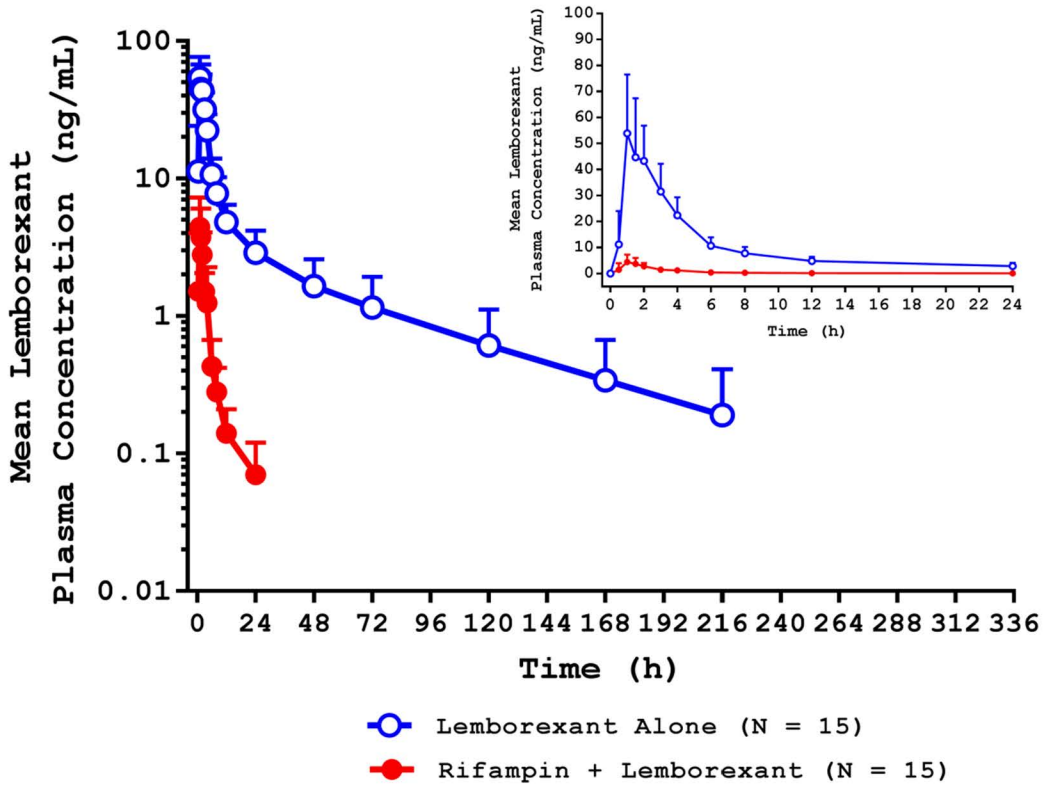


図 2.7.6.9-2　健康成人にレンボレキサント 10 mg を単独で単回投与及びリファンピシン 600 mg 反復投与時に併用投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.1.5 を引用）

表 2.7.6.9-4　健康成人にレンボレキサント 10 mg を単独で単回投与及びリファンピシン 600 mg 反復投与時に併用投与したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

薬物動態パラメータ	レンボレキサント 10 mg 単独投与時 (N=15)				リファンピシン 600 mg 併用投与時 (N=15)			
測定対象	レンボレキサント	M4	M9	M10	レンボレキサント	M4	M9	M10
C_{max} (ng/mL)	55.5 (37.0)	8.08 (18.5)	6.86 (20.0)	4.79 (28.2)	4.71 (53.4)	3.73 (41.0)	2.23 (42.6)	4.79 (29.2)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	374 (45.7)	117 (32.7)	77.3 (32.8)	199 (37.5)	12.3 (49.2)	10.6 (34.1)	5.82 (38.9)	25.4 (28.2)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	389 (48.3)	123 (34.5)[a]	82.9 (33.4)[a]	208 (39.5)	14.0 (57.0)[b]	11.0 (33.4)	6.05 (40.0)[c]	26.5 (27.7)
t_{max} (h)	1.07 (0.50 – 2.00)	3.00 (1.05 – 4.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	4.00 (3.00 – 4.03)	1.50 (0.50 – 4.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	2.00 (1.50 – 4.00)
$t_{½}$ (h)	40.3 (60.6)	34.0 (83.9)[a]	32.6 (59.9)[a]	35.1 (56.0)	8.78 (79.8)[b]	1.93 (26.9)	3.24 (59.3)[c]	3.83 (37.7)
CL/F (L/h)	25.7 (48.3)	NA	NA	NA	714 (57.0)[b]	NA	NA	NA
C_{max} MR (%)	NA	14.0 (46.0)	11.9 (38.4)	8.30 (56.7)	NA	76.2 (20.5)	45.6 (19.2)	97.9 (33.8)
$AUC_{(0-inf)}$ MR (%)	NA	29.8 (18.1)[a]	20.0 (22.9)[a]	51.6 (16.7)	NA	77.8 (26.1)[b]	46.1 (25.7)[d]	190 (33.9)[b]

値は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。ただし，t_{max}は中央値（最小値–最大値）を示す。
MR＝metabolite ratio（代謝物比=代謝物/未変化体），NA＝ 該当せず
a:　n=14
b:　n=9
c:　n=13
d:　n=7

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 13 を引用）

表 2.7.6.9-5　レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値の比（リファンピン併用時［N=15］/非併用時［N=15］）	最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間
レンボレキサント	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	0.033	0.027, 0.040
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	0.034[a]	0.026, 0.045
	C_{max} (ng/mL)	0.085	0.067, 0.107
M4	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	0.091	0.079, 0.105
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	0.090[b]	0.077, 0.105
	C_{max} (ng/mL)	0.461	0.383, 0.555
M9	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	0.075	0.064, 0.088
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	0.074[c]	0.061, 0.090
	C_{max} (ng/mL)	0.325	0.265, 0.399
M10	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	0.128	0.113, 0.144
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	0.127	0.112, 0.145
	C_{max} (ng/mL)	1.000	0.884, 1.131

a:　リファンピン併用時 n=9
b:　リファンピン非併用時 n=14
c:　リファンピン併用時 n=13，リファンピン非併用時 n=14

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14 を引用）

ミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg の 2 剤単回併用投与時とレンボレキサント 10 mg 反復投与時にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を併用単回投与したときの平均血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.6.9-3 に，ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-6 に，ミダゾラムの薬物動態に及ぼすレンボレキサントの影響の検討結果を表 2.7.6.9-7 に示した。

ミダゾラム及びブプロピオンの 2 剤併用投与時とレンボレキサント反復投与時にミダゾラム及びブプロピオンを併用投与したときのミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は類似していた。また，t_{max} の中央値及び最終消失半減期の幾何平均値も類似していた。ミダゾラム及びブプロピオン 2 剤併用投与時と比較して，レンボレキサント反復投与時にミダゾラム及びブプロピオンを併用投与したときのミダゾラムの CL/F の幾何平均値は，約 11%低下した。レンボレキサント反復投与時におけるミダゾラム及びブプロピオンの併用投与は，ミダゾラムの暴露量に影響を与えず，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，0.80～1.25 の範囲内であり，レンボレキサント併用の影響はないと考えられた。

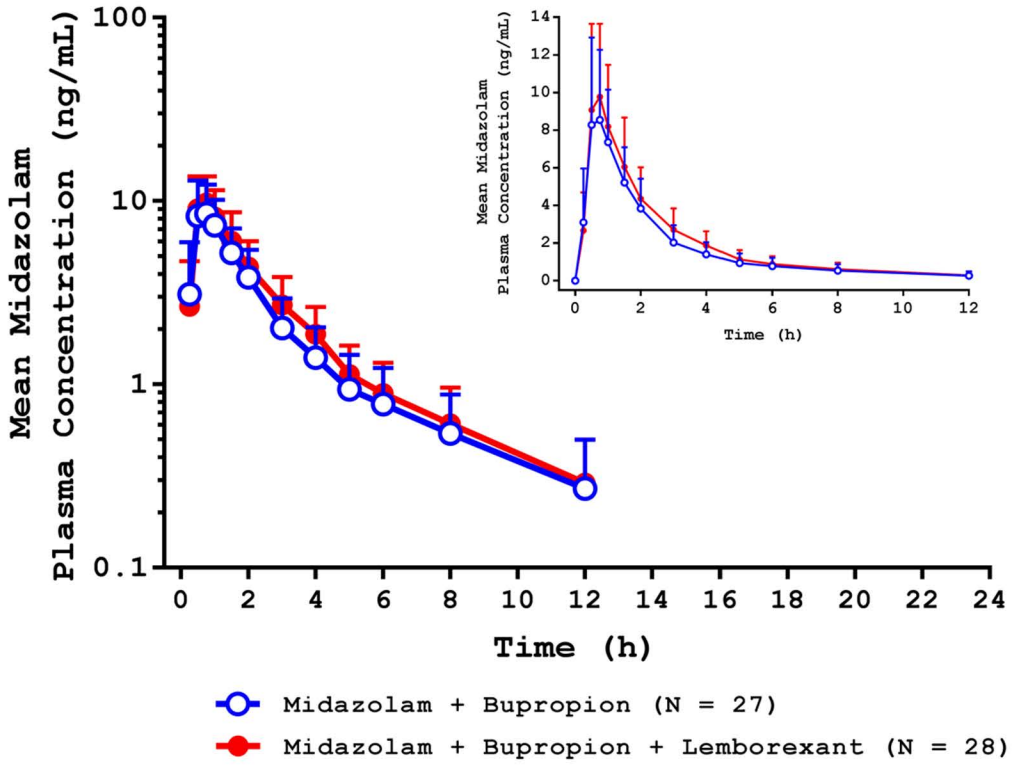


図 2.7.6.9-3　健康成人にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を 2 剤併用投与並びにレンボレキサント 10 mg 反復投与時に両薬物を併用投与したときの平均血漿中ミダゾラム濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）

図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.1.9 を引用）