表 2.7.6.9-6　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ミダゾラム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	レンボレキサント非併用 ミダゾラム 2 mg+ ブプロピオン 75 mg 単回投与 (N=27)	レンボレキサント 10 mg 併用 ミダゾラム 2 mg+ ブプロピオン 75 mg 単回投与 (N=28)
測定対象	ミダゾラム	ミダゾラム
C_{max} (ng/mL)	9.12 (39.1)	10.2 (38.0)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	20.4 (44.8)	22.9 (41.8)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	21.5 (44.5)	24.1 (42.3)
t_{max} (h)	0.75 (0.50 – 2.00)	0.75 (0.50 – 1.08)
$t_{½}$ (h)	3.55 (56.4)	3.80 (46.8)
CL/F (L/h)	92.9 (44.5)	82.9 (42.3)

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。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 15 を引用）

表 2.7.6.9-7　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（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（レンボレキサント併用時［N=28］/ 非併用時［N=27］）	最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間
ミダゾラム	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	1.133	1.025, 1.253
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	1.130	1.023, 1.247
	C_{max} (ng/mL)	1.126	1.026, 1.236

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 16 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 を併用投与したときの平均血漿中 S-ブプロピオン濃度及びブプロピオン[S,S]-水酸化体濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.9-4 及び図 2.7.6.9-5 に示し，薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-8 に，S-ブプロピオン及びブプロピオン[S,S]-水酸化体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 2.7.6.9-9 に示した。

レンボレキサント反復投与時にブプロピオンとミダゾラムを併用投与したとき，S-ブプロピオンの暴露量は顕著に減少し，レンボレキサント非併用時と比較して，併用時の S-ブプロピオンの C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値は 49.9%及び 45.5%減少した。また，レンボレキサント非併用時と併用時の S-ブプロピオンの t_{max} の中央値は類似していた。なお，レンボレキサント非併用時と比較して併用時の S-ブプロピオンの最終消失半減期の平均値は 8.64 時間から 6.24 時間に短縮し，CL/F の平均値は約 1.8 倍に上昇した。

同様に，レンボレキサント非併用時と比較して，併用時のブプロピオン[S,S]-水酸化体の暴露量は減少し，レンボレキサント非併用時と比較して，併用時のブプロピオン[S,S]-水酸化体の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の幾何平均値は約 17%及び 24.5%減少した。レンボレキサント併用時では，$AUC_{(0-t)}$ の代謝物比（S-ブプロピオンの $AUC_{(0-t)}$ に対するブプロピオン[S,S]-水酸化体の $AUC_{(0-t)}$ の割合）が 88.7%から 124%に上昇した。また，レンボレキサント非併用時と併用時のブプロピオン[S,S]-水酸化体の t_{max} の中央値及び最終消失半減期の幾何平均値は類似していた。

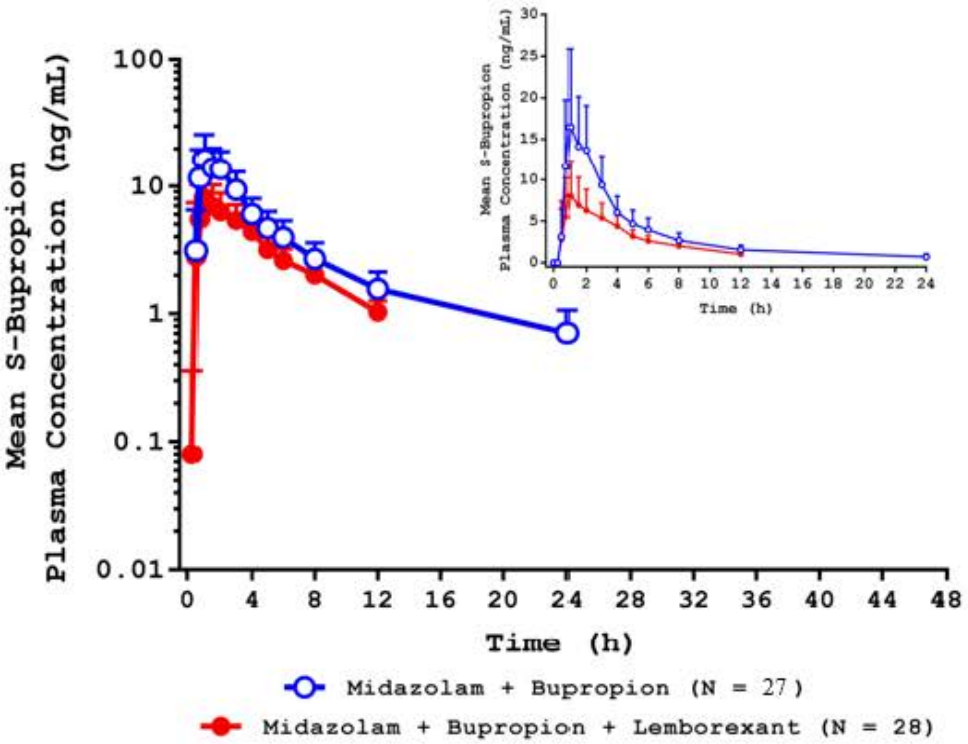


図 2.7.6.9-4　健康成人にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を 2 剤併用投与並びにレンボレキサント 10 mg 反復投与時に両薬物を併用投与したときの
平均血漿中 S-ブプロピオン濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.1.10 を引用）

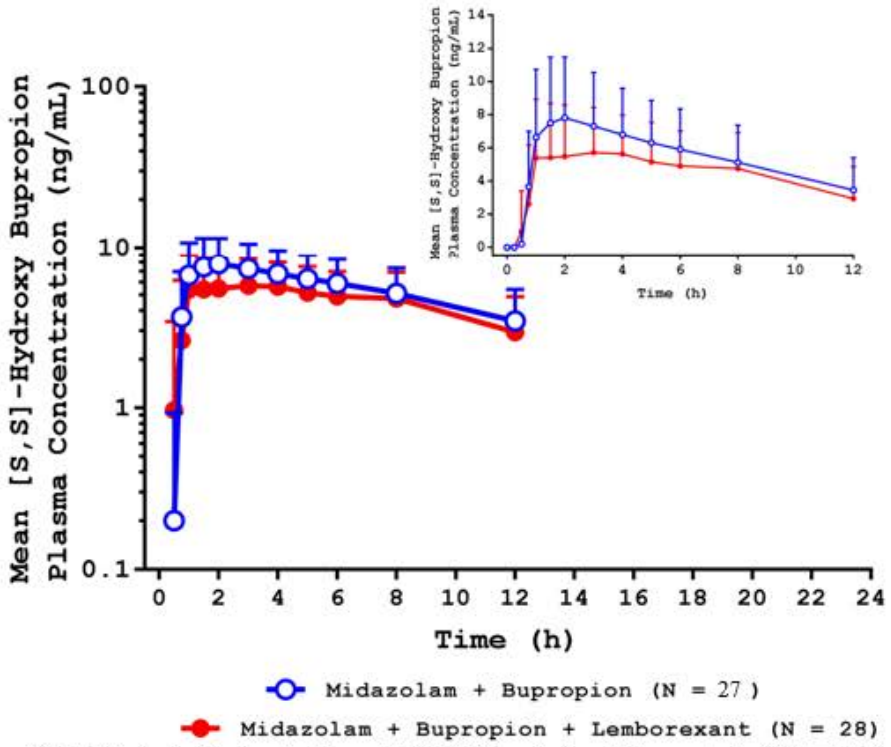


図 2.7.6.9-5　健康成人にミダゾラム 2 mg 及びブプロピオン 75 mg を 2 剤併用投与並びにレンボレキサント 10 mg 反復投与時に両薬物を併用投与したときの
平均血漿中ブプロピオン[S,S]-水酸化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 004 試験）
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 14.2.1.11 を引用）

表 2.7.6.9-8　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 併用時に両薬物を併用投与したときの S-ブプロピオン及びブプロピオン[S,S]-水酸化体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	レンボレキサント非併用 ミダゾラム 2 mg+ ブプロピオン 75 mg 単回投与 (N=27)		レンボレキサント 10 mg 併用 ミダゾラム 2 mg+ ブプロピオン 75 mg 単回投与 (N=28)	
測定対象	S-ブプロピオン	ブプロピオン [S,S]-水酸化体	S-ブプロピオン	ブプロピオン [S,S]-水酸化体
C_{max} (ng/mL)	17.2 (42.3)	8.06 (41.2)	8.60 (43.1)	6.72 (39.9)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	76.6 (36.1)	72.4 (71.0)	42.4 (34.3)	55.7 (80.6)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	87.2 (36.5)[a]	ND	47.4 (25.4)[b]	ND
t_{max} (h)	1.00 (0.78 – 2.00)	1.50 (1.00 – 3.00)	1.01 (0.50 – 6.00)	1.50 (0.57 – 6.00)
$t_{½}$ (h)	8.64 (43.2)[a]	11.3 (27.2)[b]	6.24 (40.9)[c]	12.8 (39.2)[d]
CL/F (L/h)	860 (36.5)[a]	NA	1570 (25.1)[c]	NA
$AUC_{(0-t)}$ MR (%)	NA	88.7 (83.2)	NA	124 (78.5)

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，ND = 算出せず
a:　n=25
b:　n=20
c:　n=21
d:　n=8

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 17 を引用）

表 2.7.6.9-9　S-ブプロピオン及びブプロピオン[S,S]-水酸化体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（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（レンボレキサント併用時［N=28］/非併用時［N=27］）	最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間
S-ブプロピオン	$AUC_{(0-t)}$(ng•h/mL)	0.553	0.517, 0.590
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	0.545[a]	0.501, 0.592
	C_{max} (ng/mL)	0.501	0.454, 0.552
ブプロピオン[S,S]-水酸化体	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	0.755[b]	0.661, 0.862
	C_{max} (ng/mL)	0.829[b]	0.759, 0.905

a:　レンボレキサント併用時 n=20，レンボレキサント非併用時 n=25
b:　レンボレキサント併用時 n=27

（添付資料 5.3.3.4.1 の Table 18 を引用）

2.7.6.9.4 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みられなかった。

<パート A>

パート A のイトラコナゾール群及びリファンピシン群で認められた全ての有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.9-10 及び表 2.7.6.9-11 にそれぞれ示した。

イトラコナゾール群では，全期間で有害事象は 5/15 例（33.3%）に認められ，副作用は 4/15 例（26.7%）に認められた。投与期別ではレンボレキサント単独単回投与後（Day 1～14）で 1/15 例（6.7%），イトラコナゾール反復投与下でのレンボレキサント単回投与後（Day 22～33）

で 4/15 例（26.7%）に有害事象が認められ，イトラコナゾール単独での反復投与下（Day 15～21）では認められなかった。全期間で複数の被験者に認められた有害事象は，睡眠時麻痺（3/15 例，20.0%）であった。

リファンピシン群では，全期間で有害事象は 6/15 例（40.0%）に認められ，副作用は 3/15 例（20.0%）に認められた。投与期別ではレンボレキサント単回投与後（Day 1～14）で 4/15 例（26.7%），リファンピシン反復投与下でのレンボレキサント単回投与後（Day 22～33）で 2/15 例（13.3%）に有害事象が認められ，リファンピシン単独での反復投与下（Day 15～21）では認められなかった。全期間で複数の被験者に認められた有害事象はなかった。

パート A で発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。臨床検査値の顕著な異常の発現率は概して低かった。イトラコナゾール群で 1 例に Grade 4 のトリグリセリド高値が認められた（ベースライン時は Grade 2）ものの，この事象を含め，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 において，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.9-10　全ての有害事象－パート A－イトラコナゾール群（安全性解析対象集団）（外国 004 試験）

MedDRA SOC PT	Day 1~14 (15 例)	Day 15~21 (15 例)	Day 22~35 (15 例)	全期間 (15 例)
有害事象	1 (6.7)	0	4 (26.7)	5 (33.3)
神経系障害	1 (6.7)	0	3 (20.0)	4 (26.7)
睡眠時麻痺	1 (6.7)	0	2 (13.3)	3 (20.0)
注意力障害	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
帯状疱疹	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
精神障害	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
不眠症	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)

Day 1：レンボレキサント単独で単回投与，Day 15～21：イトラコナゾール単独で反復投与，Day 22：イトラコナゾール反復投与下でレンボレキサントを単回投与，Day 23～34：イトラコナゾール単独で反復投与
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 5.3.3.4.1 の Table 14.3.1.2.3 を引用）

表 2.7.6.9-11　全ての有害事象－パート A－リファンピシン群（安全性解析対象集団）
（外国 004 試験）

MedDRA SOC PT	Day 1~14 (15 例)	Day 15~21 (15 例)	Day 22~35 (15 例)	全期間 (15 例)
有害事象	4 (26.7)	0	2 (13.3)	6 (40.0)
神経系障害	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
浮動性めまい	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
頭痛	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
耳および迷路障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
聴力低下	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
裂傷	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
精神障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
異常な夢	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
腎および尿路障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
排尿躊躇	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
蕁麻疹	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)

Day 1：レンボレキサント単独で単回投与，Day 15～21：リファンピシン単独で反復投与，Day 22：リファンピシン反復投与下でレンボレキサントを単回投与，Day 23～34：リファンピシン単独で反復投与
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 5.3.3.4.1 の Table 14.3.1.2.3 を引用）

<パート B>

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 2.7.6.9-12 に示した。

パート B の全期間で有害事象は 10/28 例（35.7%）に認められ，副作用は 9/28 例（32.1%）に認められた。投与期別ではミダゾラム及びブプロピオンの 2 剤併用単回投与後（Day 1～7）で 2/28 例（7.1%），レンボレキサント単独での反復投与下（Day 8～16）で 9/28 例（32.1%），レンボレキサント反復投与下でのミダゾラム及びブプロピオンの併用単回投与後（Day 17～21）で 1/28 例（3.6%）に有害事象が認められた。全期間で複数の被験者に認められた有害事象は，睡眠時麻痺，便秘及び耳鳴（各 2/28 例，7.1%）であった。

重症度が高度の有害事象の発現は認められず，1 例に中等度の悪心及び嘔吐が認められた以外はいずれも軽度であった。臨床検査値の顕著な異常の発現率は概して低く，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 において，臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.9-12　全ての有害事象－パート B（安全性解析対象集団）（外国 004 試験）

MedDRA SOC PT	Day 1~7 (28 例)	Day 8~16 (28 例)	Day 17~21 (28 例)	全期間 (28 例)
有害事象	2 (7.1)	9 (32.1)	1 (3.6)	10 (35.7)
神経系障害	1 (3.6)	3 (10.7)	1 (3.6)	4 (14.3)
睡眠時麻痺	0	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (7.1)
頭痛	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
失神寸前の状態	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
傾眠	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
精神障害	0	4 (14.3)	0	4 (14.3)
不安	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
不眠症	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
悪夢	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
睡眠障害	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
胃腸障害	2 (7.1)	2 (7.1)	0	3 (10.7)
便秘	1 (3.6)	1 (3.6)	0	2 (7.1)
腹部膨満	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
悪心	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
嘔吐	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
耳および迷路障害	0	2 (7.1)	0	2 (7.1)
耳鳴	0	2 (7.1)	0	2 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
側腹部痛	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
腎および尿路障害	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
血尿	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
接触性皮膚炎	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)

Day 1：ミダゾラム及びブプロピオンの 2 剤を併用単回投与，Day 8～16：レンボレキサント単独で反復投与，Day 17：レンボレキサント反復投与下でミダゾラム及びブプロピオンを併用単回投与，Day 18～20：レンボレキサント単独で反復投与

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 5.3.3.4.1 の Table 14.3.1.2.4 を引用）

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］

……（添付資料 5.3.3.4.2）

2.7.6.10.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　治験方法の概略（外国 008 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-008
目的	主要目的： • 健康成人にレンボレキサントを単回経口投与した際のレンボレキサントの吸収の速度及び量に対する高脂肪食摂取の影響を評価する 副次目的： • 健康成人にレンボレキサントを単回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	オープン，単回投与，無作為化，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（ベースライン期 1）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。本治験への組入れ可能と判定された被験者は無作為化され，2 種類の投与順序（空腹時投与，食後投与の順又は食後投与，空腹時投与の順）のいずれかに割り付けられた。 無作為化期間は，投与期 1（15 日間；Day 1 に 1 回目の単回投与），ベースライン期 2（1 日間；Day 21 に投与期 2 のためのベースライン検査），投与期 2（15 日間；Day 22 に 2 回目の単回投与）の 3 期から構成された。
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
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） 投与順 AB では，投与期 1（Day 1）に食後単回投与，投与期 2（Day 22）に空腹時単回投与した。投与順 BA では，投与期 1（Day 1）に空腹時単回投与，投与期 2（Day 22）に食後単回投与した。 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。空腹時投与時は，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 4 時間までの食事は禁止した。食後投与時は，高脂肪（総カロリーの約 50%），高カロリー（約 800～1000 カロリー）の食事を治験薬投与 30 分前に摂取開始した。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 4 時間までの食事は禁止した。
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 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，身体所見
解析方法	薬物動態： 常用対数変換した $AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} を従属変数とし，固定効果として投与順，投与期及び投与条件を，変量効果として被験者を含めた線形混合効果モデ

項　　目	内　　容
	ルを用いて，レンボレキサントの吸収の速度及び量に及ぼす食事の影響を評価した。 幾何平均比（食後投与／空腹時投与）及びその 90%信頼区間を算出し，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} の 90%信頼区間のいずれも 0.80～1.25 の範囲におさまった場合には食事の影響はないと判定した。 安全性： 有害事象の発現率を算出した。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。臨床検査及び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	外国 005 試験において，レンボレキサントの $AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} の被験者内標準偏差（投与間のばらつき）はそれぞれ 0.135，0.132 及び 0.237 であった。真の幾何平均比が 1.0（すなわち食事の影響が全くない）と仮定した場合，これらのばらつきの最大値及び有意水準 5%をもとに計算すると，22 例の被験者数であれば検出力は 80%となる。
目標症例数	健康成人約 24 例
実施施設	米国，1 施設
実施期間	2014 年 2 月～2014 年 5 月

2.7.6.10.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

24 例が治験に登録され，23 例は空腹時及び食後に治験薬の投与を受けたが，1 例は食後投与を受けた後に，薬物陽性反応によって治験を中止したため，空腹時投与を受けなかった。

治験登録例のうち，22 例が治験を完了し，前述の 1 例及び 2 回の投与終了後に同意撤回した 1 例は治験を中止した。

治験に登録され，治験薬の投与を受けた 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。

24 例のうち大部分が男性（83.3%）及び White（79.2%）であった。年齢の中央値は 30.0 歳（範囲 18～55 歳）であり，年齢，体重，身長，BMI について投与順序間で同程度であった。

2.7.6.10.3 薬物動態の結果

レンボレキサント 10 mg を健康成人に空腹時又は食後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を図 2.7.6.10-1，薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-2，レンボレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果を表 2.7.6.10-3 に示した。

高脂肪・高カロリー食摂取後にレンボレキサント 10 mg を投与した結果，血漿中レンボレキサントの C_{max} が約 23%低下し，t_{max} が約 1.75 時間遅延したことから，食後投与によりレンボレキサントの吸収速度がわずかに低下することが示された。一方，レンボレキサントの $AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は食後投与時に約 18%増加し，血漿中暴露量のわずかな増加がみられた。$AUC_{(0-8h)}$は食後投与と空腹時投与で同程度であり，投与開始後 8 時間以内のレンボレキサントの血漿中暴露量に対する食事の影響は認められなかった。ただし，空腹時に対して食後投与では，血漿中レンボレキサント濃度は投与 8 及び 10 時間後に 1.47 倍に上昇した。

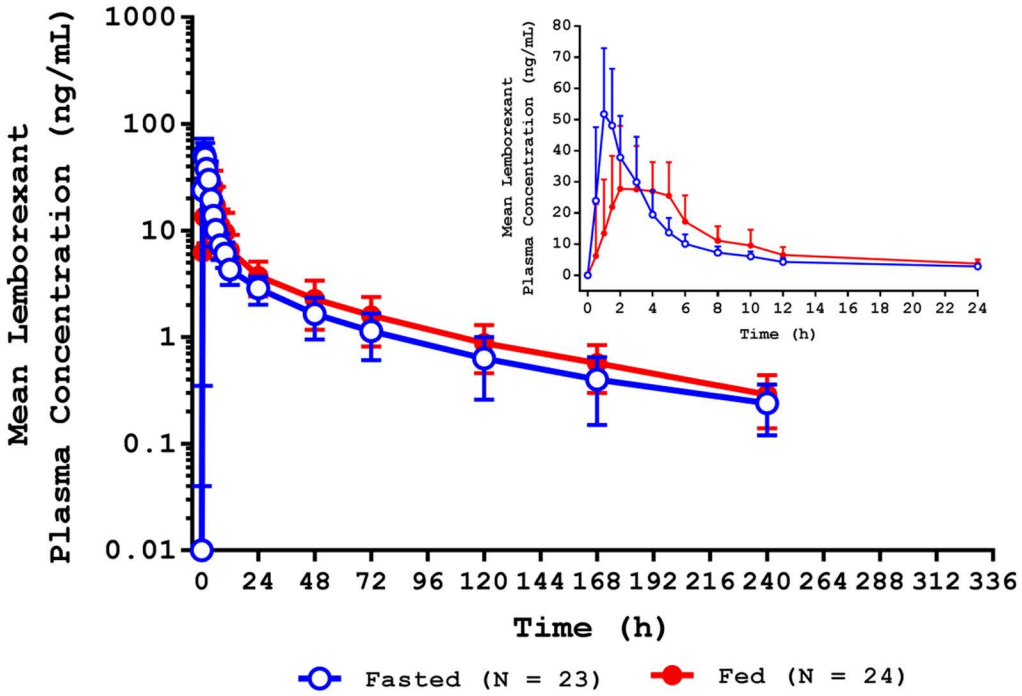


図 2.7.6.10-1　健康成人にレンボレキサント 10 mg を空腹時又は食後に単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 008 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 14.2.1 を引用）

表 2.7.6.10-2　健康成人にレンボレキサント 10 mg を空腹時又は食後に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 008 試験）

薬物動態パラメータ	レンボレキサント 10 mg	
	食後（N=24）	空腹時（N=23）
t_{max} (h)	3.00 (0.50, 5.03)	1.00 (0.50, 3.00)
C_{max} (ng/mL)	44.1 (26.0)	57.1 (34.0)
C_8 (ng/mL)	11.1 (4.64)	7.30 (2.02)
C_{10} (ng/mL)	9.54 (5.08)	6.07 (1.62)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	460 (33.9)	386 (31.3) [b]
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	475 (34.7) [a]	399 (30.9) [b]
$AUC_{(0\text{-}8h)}$ (ng•h/mL)	155 (17.5)	170 (22.2)
$t_{½}$ (h)	53.8 (22.9)[a]	50.8 (19.2) [b]

値は平均値（標準偏差）を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を，C_{max} 及び AUC は幾何平均値（変動係数［%］）を示す。

C_8 = 投与 8 時間後の血漿中濃度，C_{10} = 投与 10 時間後の血漿中濃度

a: n=23

b: n=22

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 7 を引用）

表 2.7.6.10-3　健康成人にレンボレキサント 10 mg を空腹時又は食後に単回投与したときのレンボレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討結果
（薬物動態解析対象集団）（外国 008 試験）

薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値		最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）及び 90%信頼区間
	食後（N=24）	空腹時（N=23）	
C_{max} (ng/mL)	44.1	57.2	0.771 (0.687, 0.866)
C_8 (ng/mL)	10.3	7.02	1.472 (1.281, 1.691)
C_{10} (ng/mL)	8.61	5.85	1.472 (1.259, 1.720)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	460	389[b]	1.183 (1.091, 1.283)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	472[a]	401[b]	1.179 (1.092, 1.273)
$AUC_{(0\text{-}8h)}$ (ng•h/mL)	155	170	0.908 (0.842, 0.980)

C_8 = 投与 8 時間後の血漿中濃度，C_{10} = 投与 10 時間後の血漿中濃度
a:　n=23
b:　n=22

（添付資料 5.3.3.4.2 の Table 8 を引用）

2.7.6.10.4 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，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。

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 2.7.6.10-4 に示した。

有害事象は，食後投与時 8/24 例（33.3%），空腹時投与時 10/23 例（43.5%）に認められ，全期間では 14/24 例（58.3%）に認められた。また，副作用は食後投与時 3/24 例（12.5%），空腹時投与時 3/23 例（13.0%）に認められ，全期間では 6/24 例（25.0%）に認められた。

全期間で複数の被験者に認められた有害事象は，頭痛（4/24 例，16.7%），筋骨格痛及び鼻閉（各 2/24 例，8.3%）であった。なお，睡眠時麻痺は 1/24 例（4.2%）で報告された。本治験で報告された全ての有害事象は重症度が軽度であった。

臨床検査値の顕著な異常は 1 例で認められた。当該被験者では，Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ，軽度の有害事象として報告された。また，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 2.7.6.10-4　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 008 試験）

MedDRA SOC PT	食後投与 (24 例)	空腹時投与 (23 例)	全期間 (24 例)
有害事象	8 (33.3)	10 (43.5)	14 (58.3)
神経系障害	2 (8.3)	3 (13.0)	5 (20.8)
頭痛	2 (8.3)	2 (8.7)	4 (16.7)
睡眠時麻痺	0	1 (4.3)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (12.5)
筋骨格痛	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (8.3)
筋肉痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)
免疫系障害	0	2 (8.7)	2 (8.3)
香料過敏症	0	1 (4.3)	1 (4.2)
季節性アレルギー	0	1 (4.3)	1 (4.2)
精神障害	2 (8.3)	0	2 (8.3)
異常な夢	1 (4.2)	0	1 (4.2)
悪夢	1 (4.2)	0	1 (4.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (8.7)	2 (8.3)
鼻閉	0	2 (8.7)	2 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (8.7)	2 (8.3)
嵌入爪	0	1 (4.3)	1 (4.2)
丘疹	0	1 (4.3)	1 (4.2)
心臓障害	0	1 (4.3)	1 (4.2)
動悸	0	1 (4.3)	1 (4.2)
胃腸障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)
口内乾燥	1 (4.2)	0	1 (4.2)
臨床検査	1 (4.2)	0	1 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0	1 (4.2)
腎および尿路障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)
排尿躊躇	1 (4.2)	0	1 (4.2)

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 5.3.3.4.2 の Table 14.3.1.2.2 を引用）

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］

……（添付資料 5.3.3.4.3）

2.7.6.11.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　治験方法の概略（外国 009 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-009
目的	主要目的： • 健康成人にレンボレキサントをアルコールと併用で単回経口投与した際の認知機能（Power of Attention）及び姿勢安定性に及ぼす影響について，レンボレキサント単回経口投与（アルコール非併用）時との比較，並びにアルコール単回経口投与時との比較を行う • 健康成人にレンボレキサントを単独又はアルコールと併用で単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： • 健康成人にレンボレキサントを単独又はアルコール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 及び M10）の薬物動態を評価する • 健康成人にレンボレキサントをアルコールと併用で単回経口投与した際の認知機能（Continuity of Attention，Quality of Memory，Speed of Memory Retrieval）に及ぼす影響について，レンボレキサント単回経口投与（アルコール非併用）時との比較，並びにアルコール単回経口投与時との比較を行う • アルコールを単回経口投与した際の認知機能（Power of Attention，Continuity of Attention，Quality of Memory，Speed of Memory Retrieval）及び姿勢安定性に及ぼす影響について，プラセボと比較する（試験妥当性の評価のため） 探索的目的： • レンボレキサントを単回経口投与した際の認知機能（Power of Attention，Continuity of Attention，Quality of Memory，Speed of Memory Retrieval）及び姿勢安定性に及ぼす影響について，プラセボと比較する
治験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，4 期クロスオーバー試験 本治験は，前無作為化期間（スクリーニング期：最大 30 日間），無作為化期間の 2 期間で構成された。また，無作為化期間は，投与期（Treatment 1～4：各投与間に 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設定）及び治験終了／中止来院期（治験薬最終投与後 14 日以降）で構成された。
対象及び主な組入れ条件	• 19～55 歳で BMI が 22 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下，かつ体重が 55.0 kg 以上の健康成人男女 • スクリーニング期前の 6 ヵ月間のアルコール摂取量が 1 週間あたり平均 2 杯以上かつ 1 日あたり平均 2 杯未満である者（アルコール 1 杯はスピリッツ［アルコール濃度 20%以上］43 mL，ワイン 142 mL，あるいはビール 341 mL に相当）

<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>レンボレキサント 10 mg 錠，プラセボ錠，アルコール（40%［v/v］エタノールウォッカを低カロリー飲料で希釈［総量 300 mL］）

各投与期の Day 1 において，8 時間以上の睡眠後（絶食下）に朝食（非高脂肪の軽食）を摂り，その後，起床時刻の約 120 分後に治験薬及び／又はアルコールを単回経口投与した。なお，各被験者の起床時刻から投与時刻までの時間は，投与期を通じて一定とした。

被験者は以下の 4 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 1～4）ごとに治験薬を服用した。

<table>
<tr><th rowspan="2">投与順序</th><th colspan="4">投与期</th></tr>
<tr><th>Treatment 1
(Day 1)</th><th>Treatment 2
(Day 1)</th><th>Treatment 3
(Day 1)</th><th>Treatment 4
(Day 1)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント
10 mg</td><td>アルコール [a]</td><td>レンボレキサント
10 mg+
アルコール [a]</td></tr>
<tr><td>2</td><td>レンボレキサント
10 mg</td><td>アルコール [a]</td><td>レンボレキサント
10 mg+
アルコール [a]</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>3</td><td>アルコール [a]</td><td>レンボレキサント
10 mg+
アルコール [a]</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント
10 mg</td></tr>
<tr><td>4</td><td>レンボレキサント
10 mg+
アルコール [a]</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント
10 mg</td><td>アルコール [a]</td></tr>
</table>
a: アルコールの投与量は 0.6 g/kg（女性）及び 0.7 g/kg（男性）</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）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ，血中アルコール濃度

薬力学：
身体動揺値，認知機能スコア（cognitive performance assessment battery［以下，PAB 検査］の 4 つの認知領域［Power of Attention，Continuity of Attention，Quality of Memory，Speed of Memory Retrieval］の各スコア）

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，心拍数，呼吸数），体重，12 誘導心電図，身体所見</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>薬物動態：
対数変換した C_{max} 及び AUC を従属変数とし，固定効果として投与順序，投与期及び投与を，変量効果として被験者を含めた線形混合効果モデルを用いてレンボレキサント及び代謝物の薬物動態パラメータに及ぼすアルコールの影響を評価した。

薬力学：
<u>主要解析</u>
ベースラインからの身体動揺値及び Power of Attention の各変化量を指標に，レンボレキサント 10 mg+アルコール併用投与群（以下，本薬アルコール併用群）とレンボレキサント 10 mg 単独投与群（以下，本薬群）との比較，並びに本薬アルコ</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	ール併用群とアルコール単独投与群（以下，アルコール群）との比較を行った。 • 身体動揺値 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量（各投与後評価時点［投与後 0.5～72 時間］におけるベースラインからの変化量の平均値，以下同様）の群間比較には対応のある *t* 検定を用い，*P* 値を算出した。また，当該変化量の差の平均値（標準誤差）及び 95%信頼区間を算出した。 評価時点ごとのベースラインからの変化量の群間比較（追加解析）には，投与，評価時点，投与期，投与と評価時点の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 • Power of Attention 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量の群間比較には符号検定を用い，*P* 値を算出した。また，当該変化量の差の中央値（第 1～第 3 四分位数）及び 95%信頼区間を算出した。 評価時点ごとのベースラインからの変化量の群間比較（追加解析）には，上記身体動揺値の解析で用いた同じ混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 <u>副次解析</u> ベースラインからの Continuity of Attention，Quality of Memory，Speed of Memory Retrieval の各変化量を指標に，本薬アルコール併用群と本薬群との比較，並びに本薬アルコール併用群とアルコール群との比較を行った。 • Continuity of Attention 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量の群間比較には，投与，投与期，投与順序を固定効果，ベースライン値を共変量，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 評価時点ごとのベースラインからの変化量の比較（追加解析）には，主要解析と同じ混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 • Quality of Memory 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量の群間比較には符号検定（本薬アルコール併用群 vs 本薬群）及び対応のある *t* 検定（本薬アルコール併用群 vs アルコール群）を用い，*P* 値を算出した。また，当該変化量の本薬のアルコール併用投与時と本薬投与時との差の中央値（第 1～第 3 四分位数）及び 95%信頼区間，並びに当該変化量の本薬のアルコール併用時とアルコール単独投与時との差の平均値（標準誤差）及び 95%信頼区間を算出した。 評価時点ごとのベースラインからの変化量の比較（追加解析）には，主要解析と同じ混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 • Speed of Memory Retrieval 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量の群間比較には対応のある *t* 検定を用い，*P* 値を算出した。また，当該変化量の差の平均値（標準誤差）及び 95%信頼区間を算出した。 評価時点ごとのベースラインからの変化量の比較（追加解析）には，主要解析と

項　　目	内　　容
	同じ混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 試験妥当性を評価するため，ベースラインからの身体動揺値，Power of Attention，Continuity of Attention，Quality of Memory，Speed of Memory Retrieval の各変化量を指標に，アルコール群とプラセボ群との比較を行った。 • 身体動揺値 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量の群間比較には符号検定を用い，*P* 値を算出した。また，当該変化量の差の中央値（第 1～第 3 四分位数）及び 95%信頼区間を算出した。 評価時点ごとのベースラインからの変化量の群間比較（追加解析）には，主要解析と同じ混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 • Power of Attention，Quality of Memory，Speed of Memory Retrieval 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量の群間比較には対応のある *t* 検定を用い，*P* 値を算出した。また，当該変化量の差の平均値（標準誤差）及び 95%信頼区間を算出した。 評価時点ごとのベースラインからの変化量の群間比較（追加解析）には，主要解析と同じ混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 • Continuity of Attention 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量の群間比較には，投与，投与期，投与順序を固定効果，ベースライン値を共変量，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 評価時点ごとのベースラインからの変化量の群間比較（追加解析）には，主要解析と同じ混合効果モデルを用い，最小二乗平均値の差（95%信頼区間）及び *P* 値を算出した。 <u>探索的解析</u> ベースラインからの身体動揺値，Power of Attention，Continuity of Attention，Quality of Memory，Speed of Memory Retrieval の各変化量を指標に，本薬群とプラセボ群との比較を行うため，上述の試験妥当性評価のための解析（アルコール群 vs プラセボ群）と同じ解析を実施した。 <u>レンボレキサントとアルコールとの相乗効果</u> 全投与後評価時点を通じてのベースラインからの平均変化量の上記解析において，レンボレキサント 10 mg のアルコール併用による相乗効果について，以下の仮説及び対比に基づき推定した。なお，身体動揺値及び Power of Attention は符号検定，Speed of Memory Retrieval は対応のある *t* 検定，Continuity of Attention 及び Quality of Memory は投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて評価した。 H_0: $\mu_{\text{レンボレキサント 10 mg+アルコール}} - \mu_{\text{アルコール}} = \mu_{\text{レンボレキサント 10 mg}} - \mu_{\text{プラセボ}}$ H_a: $\mu_{\text{レンボレキサント 10 mg+アルコール}} - \mu_{\text{アルコール}} \neq \mu_{\text{レンボレキサント 10 mg}} - \mu_{\text{プラセボ}}$ 評価時点ごとのベースラインからの変化量の上記解析（追加解析）において，レンボレキサント 10 mg のアルコール併用による相乗効果について，以下の仮説及び対比に基づき，投与，評価時点，投与と評価時点の交互作用を固定効果，被験

項　　目	内　　容
	者を変量効果とした混合効果モデルを用いて評価した。 H_0: $\mu_{\text{レンボレキサント 10 mg+アルコール}} - \mu_{\text{アルコール}} = \mu_{\text{レンボレキサント 10 mg}} - \mu_{\text{プラセボ}}$ H_a: $\mu_{\text{レンボレキサント 10 mg+アルコール}} - \mu_{\text{アルコール}} \neq \mu_{\text{レンボレキサント 10 mg}} - \mu_{\text{プラセボ}}$ 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（スクリーニング期）からのシフト表を作成した。
症例数の設定根拠	本治験では，16 例以上が Treatment 1～4 の投与期を完了することを意図して，嘔吐による中止例又はその他脱落例の発生割合を約 25%と予測した上で最大 24 例を無作為化することとした。この目標症例数 24 例（Treatment 1～4 の投与完了例 16 例）は，本治験の目的に定めた評価を実施する上で十分な例数と考えられた。
目標症例数	24 例（治験完了例として 16 例）
実施施設	カナダ，1 施設
実施期間	2018 年 3 月～2018 年 9 月

2.7.6.11.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

32 例が治験に登録され，全例に治験薬（アルコールを含む，以下同様）が投与された。治験薬の種類別の投与例数は，プラセボ投与例が 24 例，レンボレキサント 10 mg 単独投与例が 26 例，アルコール単独投与例が 24 例，レンボレキサント 10 mg+アルコール併用投与例が 21 例であった。治験登録例 32 例のうち，18 例が治験を完了し，14 例が治験を中止した。なお，中止理由の内訳は，有害事象（3 例），治験依頼者による治験中止（2 例），その他（9 例）であった。

治験薬が投与された 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た。また，全ての投与期の治験薬が投与された 18 例を Completer Analysis Set とした。薬物動態解析対象集団には，レンボレキサントが投与されなかった 4 例を除く 28 例を採用した。なお，治験実施期間中に治験実施計画書を改訂し，治験薬の投与条件を絶食下投与から軽食の摂食下投与へ変更したが，この改訂前に治験薬が絶食下で投与された 8 例（前述のレンボレキサントが投与されなかった 4 例を含む）の薬物動態データは当該解析から除外した（一覧表には提示）。その他，上記 8 例のうち，4 例から得られた血漿中アルコール濃度のデータは，当該アルコール濃度の解析に用いられた（一覧表にも提示）。

治験に登録された 32 例のうち，男性は 24 例（75.0%），女性は 8 例（25.0%）であった。また，平均年齢は 40.3 歳（範囲：26～54 歳），平均体重は 81.02 kg（範囲：55.8～101.4 kg），平均身長は 173.63 cm（範囲：151.6～191.9 cm），平均 BMI は 26.81 kg/m^2（範囲：22.1～30.8 kg/m^2）であった。人種の内訳は，White が 21 例（65.6%），Black or African American が 6 例（18.8%），Asian が 3 例（9.4%），Native Hawaiian or other Pacific Islander が 1 例（3.1%），Other が 1 例（3.1%）であった。

2.7.6.11.3 薬物動態の結果

レンボレキサント 10 mg 単独投与時とアルコール併用時のレンボレキサントの血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-1 に，レンボレキサントの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-2 に，レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の薬物動態に及ぼすアルコールの影響の検討結果を表 2.7.6.11-3 に示

した。

レンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}72h)}$は，レンボレキサント単独投与時と比較して，アルコール併用時において，それぞれ 35.1%及び 70.5%増加した。なお，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}72h)}$の変動係数は 30%～40%であった。また，t_{max} はレンボレキサント単独投与時とアルコール併用時で同様の値を示し，CL/F は，アルコール併用時でレンボレキサント単独投与時より低い値を示した。

代謝物に関しては，M4 の C_{max} 及び投与時から 9 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}9h)}$）は，レンボレキサント単独投与時と比較して，アルコール併用時において，それぞれ約 33%及び 29%減少した。M9 の C_{max} は，レンボレキサント単独投与時と比較して，アルコール併用時において 17%低下し，AUC は，$AUC_{(0\text{-}9h)}$を除いて約 21～28%増加した。M10 の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}9h)}$及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は，レンボレキサント単独投与時と比較して，アルコール併用時において，それぞれ約 29%，35%及び 22%減少した。

また，アルコール単独投与時及びレンボレキサントとアルコール併用時における投与後 2 時間の平均血中アルコール濃度は，少なくとも 800 μg/mL であり，米国における法的上限である 0.08%よりも高い値であった。なお，アルコール単独投与時及びレンボレキサントとアルコール併用時における血中アルコール濃度は類似していた。

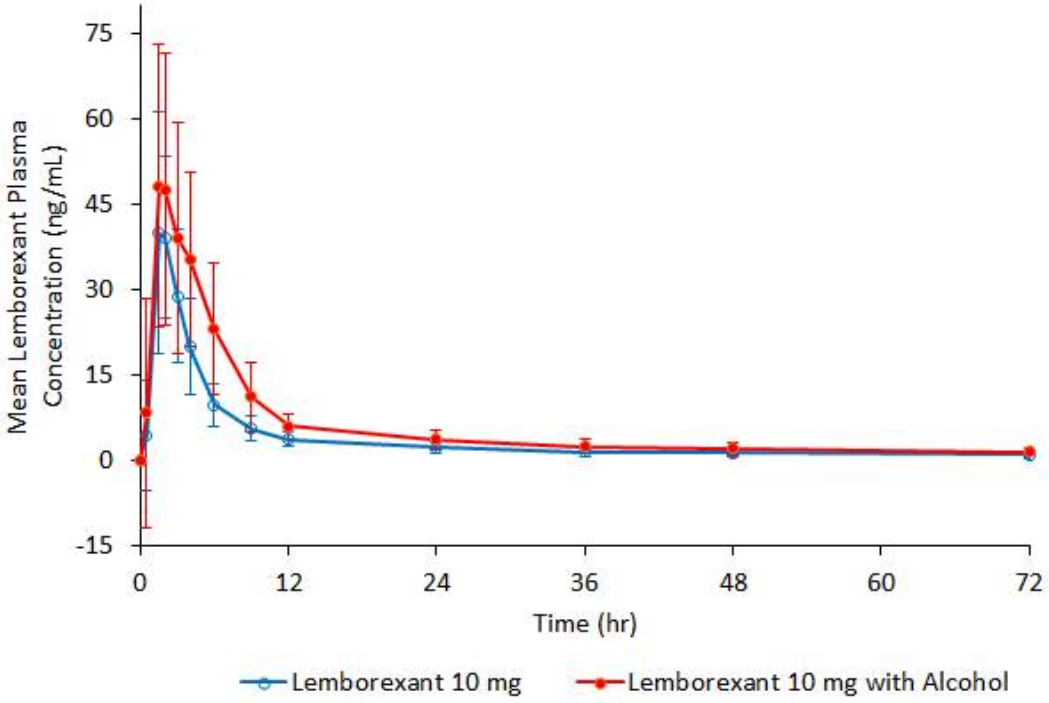


図 2.7.6.11-1　健康成人にレンボレキサント 10 mg を単独で単回投与及びアルコール併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移
（薬物動態解析対象集団）（外国 009 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.3 の Table 14.2.1.1 を用いて解析）

表 2.7.6.11-2　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アルコール併用時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 009 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=24）	アルコール併用投与時（N=18）
C_{max} (ng/mL)	45.17 (31.1)	58.08 (33.2)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	250.0 (40.6)	402.3 (35.2)
t_{max} (h)	1.710 (0.42 – 3.00)	1.500 (0.42 – 5.92)
$t_{½}$(h)	33.87 (7.9422)[a]	29.87 (7.0689)[b]
CL/F (L/h)	39.99 (51.2)[c]	27.83 (38.4)[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）を示し，$t_{½}$は算術平均値（標準偏差）を示す。
a:　n=14
b:　n=7
c:　n=11

（添付資料 5.3.3.4.3 の Table 9 を引用）

表 2.7.6.11-3　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アルコールの影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 009 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（%）（アルコール併用時［N=18］/非併用時［N=24］）	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)	135.131	114.236, 159.847
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	170.478	153.555, 189.266
M4	C_{max} (ng/mL)	66.640	59.765, 74.305
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	107.329	98.007, 117.538
M9	C_{max} (ng/mL)	82.552	71.966, 94.695
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	126.102	114.323, 139.094
M10	C_{max} (ng/mL)	71.355	64.519, 78.916
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	94.128	85.945, 103.091

（添付資料 5.3.3.4.3 の Table 10 及び Table 11 を引用）

2.7.6.11.4 薬力学の結果
2.7.6.11.4.1 身体動揺値

身体動揺値は，Cognitive Drug Research（CDR）姿勢評価装置（Wright ataxiameter と同様の装置）を用いて測定した身体のふらつき／姿勢安定性を表す数値であり，数値が高いほど身体のふらつきがより大きい（姿勢がより不安定）ことを表す（単位は 1/3° of the angle of arc，以下省略）。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs 本薬単独投与

Completer Analysis Set における身体動揺値の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，レンボレキサント 10 mg+アルコール併用投与群（以下，本薬アルコール併用群）とレンボレキサント 10 mg 単独投与群（以下，本薬群）との間に有意差が示され（*P*=0.005），差（本薬のアルコール併用投与時 – 本薬投与時）の平均値は 10.51 であり，身体のふらつきは本薬群に比べて本薬アルコール併用群でより増大した。

Completer Analysis Set における身体動揺値の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 2 時間でのみ本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差が示され（*P*<0.001），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 – 本薬群）は 36.2 であり，身体のふらつきは本薬群に比べて本薬アルコール併用群でより増大した。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs アルコール単独投与

Completer Analysis Set における身体動揺値の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群とアルコール単独投与群（以下，アルコール群）との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における身体動揺値の評価時点ごとのベースラインからの変化量についても，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

アルコール単独投与 vs プラセボ投与（試験妥当性の評価）

Completer Analysis Set における身体動揺値の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，アルコール群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における身体動揺値の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間の最小二乗平均値の群間差（アルコール群 – プラセボ群）はそれぞれ 13.0 及び 23.7 であり，身体のふらつきはプラセボ群に比べてアルコール群でより増大した。なお，投与後 2 時間の群間差は有意であった（*P*<0.05）。

本薬（レンボレキサント 10 mg）単独投与 vs プラセボ投与

Completer Analysis Set における身体動揺値の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における身体動揺値の評価時点ごとのベースラインからの変化量につい

て，投与後 9 時間において本薬群とプラセボ群との間に有意差（最小二乗平均値の群間差［本薬群 – プラセボ群］：–39.1，$P<0.001$）が示されたが，その他の評価時点ではいずれも有意差は示されなかった。

2.7.6.11.4.2 認知機能スコア（PAB 検査）

(1)Power of Attention

Power of Attention は PAB 検査（9 つの検査で構成）の 3 つの注意力検査（Simple Reaction Time，Choice Reaction Time，Digit Vigilance）における反応時間（スピード）に関する複合スコアであり，数値が高いほど注意反応力（注意集中能力及び情報処理能力）が減弱していることを表す（単位は ms）。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs 本薬単独投与

Completer Analysis Set における Power of Attention の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Power of Attention の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 6 時間において本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差が示され（いずれも $P<0.05$），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 – 本薬群）は 239.2 ms（投与後 0.5 時間）及び 234.7 ms（投与後 6 時間）であり，注意反応力は本薬群に比べて本薬アルコール併用群でより減弱した。なお，投与後 2 時間，並びに投与後 9 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs アルコール単独投与

Completer Analysis Set における Power of Attention の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群とアルコール群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Power of Attention の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間において本薬アルコール併用群とアルコール群との間に有意差が示され（$P<0.01$［投与後 0.5 時間］，$P<0.001$［投与後 2 時間］），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 – アルコール群）は 346.5 ms（投与後 0.5 時間）及び 469.3 ms（投与後 2 時間）であり，注意反応力はアルコール群に比べて本薬アルコール併用群でより減弱した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

アルコール単独投与 vs プラセボ投与（試験妥当性の評価）

Completer Analysis Set における Power of Attention の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，アルコール群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Power of Attention の評価時点ごとのベースラインからの変化

量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間の最小二乗平均値の群間差（アルコール群 – プラセボ群）はそれぞれ 132.1 ms 及び 127.4 ms であり，注意反応力はプラセボ群に比べてアルコール群でより減弱した。なお，投与後 0.5 時間及び 2 時間の群間差はいずれも有意でなかった。

本薬（レンボレキサント 10 mg）単独投与 vs プラセボ投与

Completer Analysis Set における Power of Attention の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Power of Attention の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間において有意差が示され（$P<0.05$［投与後 0.5 時間］，$P<0.001$［投与後 2 時間］），その最小二乗平均値の群間差（本薬群 – プラセボ群）は 239.3 ms（投与後 0.5 時間）及び 431.2 ms（投与後 2 時間）であり，注意反応力はプラセボ群に比べて本薬群でより減弱した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも有意差は示されなかった。

(2)Continuity of Attention

Continuity of Attention は PAB 検査（9 つの検査で構成）の 3 つの注意力検査（Simple Reaction Time，Choice Reaction Time，Digit Vigilance）における正確性に関する複合スコアであり，数値が低いほど注意持続力が減弱していることを表す。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs 本薬単独投与

Completer Analysis Set における Continuity of Attention の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Continuity of Attention の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 2 時間でのみ本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差が示され（$P<0.01$），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 – 本薬群）は–5.9577 であり，注意持続力は本薬群に比べて本薬アルコール併用群でより減弱した。なお，投与後 0.5 時間，並びに投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs アルコール単独投与

Completer Analysis Set における Continuity of Attention の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群とアルコール群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Continuity of Attention の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間，2 時間及び 6 時間において本薬アルコール併用群とアルコール群との間に有意差が示され（$P<0.05$［投与後 0.5 時間］，$P<0.001$［投与後 2 時間］，$P<0.05$［投与後 6 時間］），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 – アルコール群）は–3.7162（投与後 0.5 時間），–10.8070（投与後 2 時間），並びに–3.6082（投与後 6 時間）で

あり，注意持続力はアルコール群に比べて本薬アルコール併用群でより減弱した。なお，投与後 9 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

アルコール単独投与 vs プラセボ投与（試験妥当性の評価）

Completer Analysis Set における Continuity of Attention の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，アルコール群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Continuity of Attention の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間の最小二乗平均値の群間差（アルコール群 － プラセボ群）はそれぞれ–0.9604 及び–4.9257 であり，注意持続力はプラセボ群に比べてアルコール群でより減弱した。なお，投与後 2 時間の群間差は有意であった（$P<0.05$）。

本薬（レンボレキサント 10 mg）単独投与 vs プラセボ投与

Completer Analysis Set における Continuity of Attention の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Continuity of Attention の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 2 時間でのみ本薬群とプラセボ群との間に有意差が示され（$P<0.001$），その最小二乗平均値の差（本薬群 － プラセボ群）は–9.7750 であり，注意持続力はプラセボ群に比べて本薬群でより減弱した。

(3)Quality of Memory

Quality of Memory は PAB 検査（9 つの検査で構成）の 2 つの作業記憶検査及び 4 つのエピソード記憶検査（Numeric Working Memory，Spatial Working Memory，Immediate Word Recall，Delayed Word Recall，Word Recognition，Picture Recognition）における記憶の正確性に関する複合スコアであり，数値が低いほど記憶の質（記憶の保持能力及び想起能力）が低下していることを表す。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs 本薬単独投与

Completer Analysis Set における Quality of Memory の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差が示され（$P=0.031$），差（本薬のアルコール併用投与時 － 本薬投与時）の中央値は–23.55195 であり，記憶の質は本薬群に比べて本薬アルコール併用群でより低下した。

Completer Analysis Set における Quality of Memory の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間において本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差が示され（$P<0.001$［投与後 0.5 時間］，$P<0.05$［投与後 2 時間］），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 － 本薬群）は–67.6880（投与後 0.5 時間）及び–46.8428（投与後 2 時間）であり，記憶の質は本薬群に比べて本薬アルコール併用群でより低下した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs アルコール単独投与

Completer Analysis Set における Quality of Memory の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群とアルコール群との間に有意差が示され（*P*=0.037），差（本薬のアルコール併用投与時 – アルコール投与時）の平均値は–23.92902 であり，記憶の質はアルコール群に比べて本薬アルコール併用群でより低下した。

Completer Analysis Set における Quality of Memory の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 2 時間でのみ本薬アルコール併用群とアルコール群との間に有意差が示され（*P*<0.001），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 – アルコール群）は –77.7986 であり，記憶の質はアルコール群に比べて本薬アルコール併用群でより低下した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

アルコール単独投与 vs プラセボ投与（試験妥当性の評価）

Completer Analysis Set における Quality of Memory の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，アルコール群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Quality of Memory の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間の最小二乗平均値の群間差（アルコール群 – プラセボ群）はそれぞれ–102.4585 及び–47.1503 であり，記憶の質はプラセボ群に比べてアルコール群でより低下した。なお，投与後 0.5 時間及び 2 時間の群間差はいずれも有意であった（*P*<0.001［投与後 0.5 時間］，*P*<0.05［投与後 2 時間］）。

本薬（レンボレキサント 10 mg）単独投与 vs プラセボ投与

Completer Analysis Set における Quality of Memory の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Quality of Memory の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間において本薬群とプラセボ群との間に有意差が示され（*P*<0.01［投与後 0.5 時間］，*P*<0.001［投与後 2 時間］），その最小二乗平均値の差（本薬群 – プラセボ群）は–55.1229（投与後 0.5 時間）及び–78.1061（投与後 2 時間）であり，記憶の質はプラセボ群に比べて本薬群でより低下した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

(4)Speed of Memory Retrieval

Speed of Memory Retrieval は PAB 検査（9 つの検査で構成）の 2 つの作業記憶検査及び 2 つのエピソード記憶検査（Numeric Working Memory，Spatial Working Memory，Word Recognition，Picture Recognition）における反応時間（スピード）に関する複合スコアであり，数値が高いほど記憶想起に時間を要したことを表す（単位は ms）。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs 本薬単独投与

Completer Analysis Set における Speed of Memory Retrieval の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Speed of Memory Retrieval の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 2 時間でのみ本薬アルコール併用群と本薬群との間に有意差が示され（$P<0.05$），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 － 本薬群）は 638.6 ms であり，記憶想起時間は本薬群に比べて本薬アルコール併用群でより延長した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

本薬（レンボレキサント 10 mg）+アルコール併用投与 vs アルコール単独投与

Completer Analysis Set における Speed of Memory Retrieval の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬アルコール併用群とアルコール群との間に有意差が示され（$P<0.001$），差（本薬のアルコール併用投与時 － アルコール投与時）の平均値は 334.94 ms であり，記憶想起時間はアルコール群に比べて本薬アルコール併用群でより延長した。

Completer Analysis Set における Speed of Memory Retrieval の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間，2 時間及び 6 時間において本薬アルコール併用群とアルコール群との間に有意差が示され（$P<0.001$［投与後 0.5 時間］，$P<0.001$［投与後 2 時間］，$P<0.05$［投与後 6 時間］），その最小二乗平均値の差（本薬アルコール併用群 － アルコール群）は 959.9 ms（投与後 0.5 時間），1227.3 ms（投与後 2 時間），並びに 495.5 ms（投与後 6 時間）であり，記憶想起時間はアルコール群に比べて本薬アルコール併用群でより延長した。なお，投与後 9 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

アルコール単独投与 vs プラセボ投与（試験妥当性の評価）

Completer Analysis Set における Speed of Memory Retrieval の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，アルコール群とプラセボ群との間に有意差が示され（$P=0.027$），差（アルコール投与時 － プラセボ投与時）の平均値は –215.58 ms であり，記憶想起時間はプラセボ群に比べてアルコール群でより短縮した。

Completer Analysis Set における Speed of Memory Retrieval の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間の最小二乗平均値の群間差（アルコール群 － プラセボ群）はそれぞれ–32.3 ms 及び 17.4 ms であった。なお，投与後 0.5 時間及び 2 時間の群間差はいずれも有意でなかった。

本薬（レンボレキサント 10 mg）単独投与 vs プラセボ投与

Completer Analysis Set における Speed of Memory Retrieval の全投与後評価時点（投与後 0.5～72 時間）を通じてのベースラインからの平均変化量について，本薬群とプラセボ群との間に有意差は示されなかった。

Completer Analysis Set における Speed of Memory Retrieval の評価時点ごとのベースラインからの変化量について，投与後 0.5 時間及び 2 時間において本薬群とプラセボ群との間に有意差が示され（$P<0.001$［投与後 0.5 時間］，$P<0.05$［投与後 2 時間］），その最小二乗平均値の差（本薬群 – プラセボ群）は 923.4 ms（投与後 0.5 時間）及び 606.1 ms（投与後 2 時間）であり，記憶想起時間はプラセボ群に比べて本薬群でより延長した。なお，投与後 6 時間以降は，いずれの評価時点とも両群間に有意差は示されなかった。

2.7.6.11.4.3 レンボレキサントとアルコールとの相乗効果

いずれの薬力学評価項目ともに，レンボレキサントとアルコールとの相乗効果は認められなかった。

2.7.6.11.5 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 2.7.6.11-4 に示した。

有害事象は，プラセボ群の 8/24 例（33.3%），レンボレキサント 10 mg 単独投与群（以下，本薬群）の 25/26 例（96.2%），アルコール単独投与群（以下，アルコール群）の 20/24 例（83.3%），レンボレキサント 10 mg+アルコール併用投与群（以下，本薬アルコール併用群）の 20/21 例（95.2%）に認められた。副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は，プラセボ群の 5/24 例（20.8%），本薬群の 25/26 例（96.2%），アルコール群の 20/24 例（83.3%），本薬アルコール併用群の 20/21 例（95.2%）に認められた。

本治験で最も高頻度に発現した有害事象は傾眠であり，プラセボ群の 3/24 例（12.5%），本薬群の 23/26 例（88.5%），アルコール群の 9/24 例（37.5%），本薬アルコール併用群の 18/21 例（85.7%）に認められた。

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。有害事象の重症度は，アルコール群の 1 例に発現した高度の事象（失神）を除き，いずれも軽度又は中等度であった。治験中止に至った有害事象はアルコール群の 2 例（悪心，嘔吐各 1 例），本薬アルコール併用群の 1 例（筋力低下）に認められ，いずれの事象も治験薬との因果関係は関連ありと判定されたが，ともに転帰は回復であった。

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図について，いずれの投与でも臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.11-4　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 009 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (24 例)	レンボレキサント 10 mg (アルコール非併用) (26 例)	アルコール単独 (24 例)	レンボレキサント 10 mg + アルコール併用 (21 例)
有害事象	8 (33.3)	25 (96.2)	20 (83.3)	20 (95.2)
神経系障害	4 (16.7)	25 (96.2)	16 (66.7)	20 (95.2)
傾眠	3 (12.5)	23 (88.5)	9 (37.5)	18 (85.7)
頭痛	0	2 (7.7)	7 (29.2)	4 (19.0)
浮動性めまい	1 (4.2)	0	5 (20.8)	5 (23.8)
注意力障害	0	2 (7.7)	0	2 (9.5)
失神	0	0	2 (8.3)	1 (4.8)
嗜眠	0	1 (3.8)	1 (4.2)	0
健忘	0	0	1 (4.2)	0
カタプレキシー	0	1 (3.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.5)	2 (7.7)	6 (25.0)	6 (28.6)
疲労	3 (12.5)	1 (3.8)	1 (4.2)	4 (19.0)
酩酊感	0	0	4 (16.7)	4 (19.0)
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (4.2)	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (4.2)	0
熱感	1 (4.2)	0	0	0
ゆったり感	0	0	1 (4.2)	0
末梢腫脹	0	1 (3.8)	0	0
胃腸障害	0	1 (3.8)	4 (16.7)	7 (33.3)
悪心	0	0	3 (12.5)	5 (23.8)
嘔吐	0	0	3 (12.5)	2 (9.5)
口内乾燥	0	1 (3.8)	0	2 (9.5)
消化不良	0	0	0	1 (4.8)
精神障害	0	1 (3.8)	3 (12.5)	2 (9.5)
多幸気分	0	0	3 (12.5)	1 (4.8)
言葉もれ	0	1 (3.8)	0	0
精神運動制止遅滞	0	0	0	1 (4.8)
落ち着きのなさ	0	0	1 (4.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (7.7)	1 (4.2)	2 (9.5)
筋力低下	0	1 (3.8)	1 (4.2)	2 (9.5)
四肢不快感	0	1 (3.8)	0	0
筋痙縮	0	0	1 (4.2)	0
筋骨格不快感	0	1 (3.8)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (8.3)	2 (7.7)	1 (4.2)	0
節足動物咬傷	2 (8.3)	1 (3.8)	1 (4.2)	0
挫傷	0	1 (3.8)	0	0
眼障害	0	1 (3.8)	1 (4.2)	1 (4.8)
霧視	0	1 (3.8)	1 (4.2)	0
複視	0	0	0	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.8)	1 (4.2)	1 (4.8)
多汗症	0	0	1 (4.2)	1 (4.8)
丘疹性皮疹	0	1 (3.8)	0	0

表 2.7.6.11-4　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 009 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (24 例)	レンボレキサント 10 mg (アルコール非併用) (26 例)	アルコール単独 (24 例)	レンボレキサント 10 mg + アルコール併用 (21 例)
血管障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.8)
蒼白	0	0	1 (4.2)	1 (4.8)
耳および迷路障害	0	0	1 (4.2)	0
回転性めまい	0	0	1 (4.2)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (3.8)	0	0
上気道感染	0	1 (3.8)	0	0
臨床検査	0	0	0	1 (4.8)
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.8)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (4.8)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (4.8)
食欲減退	0	0	0	1 (4.8)
腎および尿路障害	1 (4.2)	0	0	0
血尿	1 (4.2)	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 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.3.4.3 の Table 14.3.1.2 を引用）

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）］

……（添付資料 5.3.3.4.4）

2.7.6.12.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　治験方法の概略（外国 012 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-012
目的	主要目的： <パート 1> • 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）を単回投与した際の薬物動態に及ぼすレンボレキサント 10 mg の反復経口投与の影響を評価する <パート 2> • レンボレキサント 10 mg を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすファモチジン 40 mg（H_2 受容体拮抗薬）の単回経口投与の影響を評価する <パート 3> • レンボレキサント 10 mg を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼすフルコナゾール 200 mg（中程度の CYP3A 阻害剤）の反復経口投与の影響を評価する 副次目的： • レンボレキサントを反復経口投与した際の薬物動態に及ぼす経口避妊薬の単回投与の影響を評価する（パート 1） • レンボレキサントと経口避妊薬との併用時の安全性及び忍容性を評価する（パート 1） • レンボレキサントを単回経口投与した際の代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に及ぼすファモチジンの単回経口投与の影響を評価する（パート 2） • レンボレキサントを単回経口投与した際の代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態に及ぼすフルコナゾールの反復経口投与の影響を評価する（パート 3） • レンボレキサントとファモチジン又はフルコナゾールとの併用時の安全性及び忍容性を評価する（パート 2 及び 3）
治験デザイン	3 パート（パート 1，パート 2 及びパート 3），オープン，薬物相互作用試験 パート 1，パート 2 及びパート 3 のいずれも前無作為化期間，投与期間の 2 期間で構成された。また，前無作為化期間はスクリーニング期及びベースライン期，投与期間は投与期 1～3（パート 1 及びパート 3）又は投与期 1～2（パート 2）で構成された。 <パート 1> 投与期 1 では，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，以下同様）を単独で単回投与した。ウォッシュアウト期間を経て，投与期 2 では Day 5～14 にレンボレキサントを単独で反復経口投与した。投与期 3 では，レンボレキサントの反復投与下で Day 15 に経口避妊薬を併用単回投与し，Day 16～18 にレンボレキサントを単独で反復経口投与した。

項　　目	内　　容
	<パート 2> 投与期 1 では，Day 1 にレンボレキサントを単独で単回経口投与した。ウォッシュアウト期間を経て，投与期 2 では Day 15 にファモチジン及びレンボレキサントを併用単回経口投与した。 <パート 3> 投与期 1 では，Day 1 にレンボレキサントを単独で単回経口投与した。ウォッシュアウト期間を経て，投与期 2 では Day 11～14 にフルコナゾールを単独で反復経口投与した。投与期 3 では，フルコナゾールの反復投与下で Day 15 にレンボレキサントを併用単回経口投与し，Day 16～26 にフルコナゾールを単独で反復経口投与した。
対象及び主な組入れ条件	<パート 1> 18～44 歳で BMI が 18 kg/m^2 超 32 kg/m^2 以下であり，治験薬初回投与の 8 週間以上前からホルモン避妊薬（ホルモン付加型子宮内避妊器具を含む）を使用していない健康成人女性 <パート 2 及びパート 3> 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	<パート 1> • 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，1.5/30 錠×1） • レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1） Day 1 の夜に経口避妊薬を 3 時間以上の絶食下で単独単回投与した。 Day 5～14 にレンボレキサントを単独で 1 日 1 回（夜），反復経口投与した。 レンボレキサントの反復投与下で，Day 15 の夜に経口避妊薬を 3 時間以上の絶食下で併用単回投与した。 Day 16～18 にレンボレキサントを単独で 1 日 1 回（夜），反復経口投与した。 <パート 2> • ファモチジン 40 mg（40 mg 錠×1） • レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1） Day 1 の朝にレンボレキサントを 10 時間以上の絶食下で単独単回経口投与した。 Day 15 の朝にファモチジンを単回経口投与し，その約 2 時間後にレンボレキサントを単回経口投与した。なお，レンボレキサント投与前の少なくとも 10 時間は絶食とした。 <パート 3> • フルコナゾール 400 mg（200 mg 錠×2） • フルコナゾール 200 mg（200 mg 錠×1） • レンボレキサント 10 mg（10 mg 錠×1） Day 1 の朝にレンボレキサントを 10 時間以上の絶食下で単独単回経口投与した。 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した。 Day 12～14 にフルコナゾール 200 mg を単独で 1 日 1 回，反復経口投与した。 フルコナゾール 200 mg の反復投与下で，Day 15 の朝にレンボレキサントを 10 時間以上の絶食下で併用単回経口投与した。 Day 16～26 にフルコナゾール 200 mg を単独で 1 日 1 回，反復経口投与した。

項　　目	内　　容
評価項目	薬物動態： <パート 1> • エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの血漿中濃度，薬物動態パラメータ • レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度，薬物動態パラメータ <パート 2 及びパート 3> 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），12 誘導心電図，身体所見，C-SSRS（C-SSRS はパート 1 でのみ評価）
解析方法	薬物動態： 薬物動態パラメータを算出し，薬物相互作用を検討した。 <パート 1> レンボレキサントがエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンに及ぼす影響に関しては，対数変換したエチニルエストラジオールの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$，ノルエチンドロンの C_{max}，$AUC_{(0-inf)}$及び $t_{½}$を従属変数とし，投与期を固定効果，被験者を変量効果として，分散分析を行った。 経口避妊薬がレンボレキサントに及ぼす影響に関しては，対数変換したレンボレキサントの C_{max}，$AUC_{(0-24h)}$及び C_{min} を従属変数として，投与日を固定効果，被験者を変量効果として，分散分析を行った。 <パート 2> ファモチジンがレンボレキサントに及ぼす影響に関しては，対数変換したレンボレキサントの C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$を用いて，投与を固定効果，被験者を変量効果として，分散分析を行った。なお，$AUC_{(0-72h)}$は副次的なパラメータとして分散分析を行った。 <パート 3> フルコナゾールがレンボレキサントに及ぼす影響に関しては，対数変換したレンボレキサントの C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び $t_{½}$を用いて，投与を固定効果，被験者を変量効果として，分散分析を行った。なお，$AUC_{(0-72h)}$は副次的なパラメータとして分散分析を行った。 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	<パート 1> 被験者数は，レンボレキサントの併用の有無によりエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの暴露量に差がないことを示すための検出力が少なくとも 90%となるように設定された。 被験者内のばらつきの推定値は，経口避妊薬製品の公表されている薬物動態試験結果から求めた。公表されている被験者内のばらつきは，10%～20%であった。これらの計算は，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの対数変換後の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$が，それぞれエチニルエストラジオールでは 21.4%及び 15.5%以

項　　目	内　　容
	下，ノルエチンドロンでは 19.4%及び 16.1%以下の被験者内のばらつきを持つ正規分布に従い，影響がないと判断する範囲が 80%～125%という仮定に基づいている。最も大きなばらつきの推定値を用いた場合，18 例でエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの比較をした際の検出力は 80%以上となる。外国 005 試験の $AUC_{(0\text{-}inf)}$における被験者内のばらつきの推定値に基づくと，レンボレキサントの比較をした際の検出力は 95%超となる。治験完了例として 18 例を確保するために必要な例数（目標症例数）は，中止例の割合を 10%と仮定して 20 例と設定した。 <パート 2> 被験者数を 14 例とした場合，外国 005 試験での被験者内のばらつきの推定値から，レンボレキサントの C_{max} 及び AUC に差がないことを示すための検出力は 90%となる。中止例の発生を考慮し，目標症例数は 16 例とした。 <パート 3> パート 3 での評価では，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，本治験はパート 3 での治験完了例数が 12 例となるよう設計された。なお，被験者数を 12 例とした場合，レンボレキサントの単独投与及びフルコナゾールとの併用投与間で幾何平均値の比として 20%の違いが認められる確率は 90%である（90%信頼区間の精度は±0.088）。中止例の発生を考慮し，目標症例数は 14 例とした。
目標症例数	<パート 1> 健康成人女性 20 例 <パート 2> 健康成人 16 例 <パート 3> 健康成人 14 例
実施施設	米国，1 施設
実施期間	2018 年 2 月～2018 年 3 月

2.7.6.12.2 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 50 例（パート 1 で 20 例，パート 2 で 16 例，パート 3 で 14 例）は，全例とも治験を完了した。

治験薬投与例 50 例全例（パート 1 で 20 例，パート 2 で 16 例，パート 3 で 14 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。

パート 1 の治験薬投与例 20 例はいずれも女性であり，人種は 12 例（60.0%）が White，8 例（40.0%）が Black or African American であった。また，平均年齢は 33.6 歳（範囲：24～44 歳），平均体重は 68.00 kg（範囲：49.5～87.1 kg），平均身長は 161.69 cm（範囲：151.6～166.9 cm），平均 BMI は 26.01 kg/m^2（範囲：19.3～31.3 kg/m^2）であった。

パート 2 の治験薬投与例 16 例のうち，男性は 7 例（43.8%），女性は 9 例（56.3%）であり，人種は 9 例（56.3%）が White，6 例（37.5%）が Black or African American，1 例（6.3%）が Asian であった。また，平均年齢は 33.0 歳（範囲：22～48 歳），平均体重は 72.69 kg（範囲：52.4～94.6 kg），平均身長は 169.73 cm（範囲：151.4～183.4 cm），平均 BMI は 25.13 kg/m^2（範囲：18.7～30.1 kg/m^2）であった。

パート 3 の治験薬投与例 14 例のうち，男性は 6 例（42.9%），女性は 8 例（57.1%）であり，人種は 9 例（64.3%）が Black or African American，4 例（28.6%）が White，1 例（7.1%）が Asian であった。また，平均年齢は 37.4 歳（範囲：20～52 歳），平均体重は 71.31 kg（範囲：57.6～91.5 kg），平均身長は 166.09 cm（範囲：150.0～176.2 cm），平均 BMI は 25.84 kg/m^2（範囲：20.7～29.5 kg/m^2）であった。

2.7.6.12.3 薬物動態の結果

＜パート 1＞

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 合剤）単独投与時とレンボレキサント 10 mg 併用時の平均血漿中エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン濃度推移を図 2.7.6.12-1 及び図 2.7.6.12-2 に示し，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-2 に示した。また，レンボレキサント 10 mg 単独投与時と経口避妊薬（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 合剤）併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.6.12-3 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 2.7.6.12-3 に示した。

さらに，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン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 2.7.6.12-4 に，レンボレキサントの薬物動態に及ぼす経口避妊薬の影響の検討結果を表 2.7.6.12-5 に示した。

経口避妊薬単独投与時又はレンボレキサントの定常状態下での経口避妊薬併用投与時におけるエチニルエストラジオールの C_{max} は類似しており，幾何平均値の比は 100.55%であり，90%信頼区間も 80%～125%の範囲内であった。このことから，レンボレキサントの反復投与は，エチニルエストラジオールの C_{max} に影響を与えないことが示された。一方，エチニルエストラジオールの $AUC_{(0\text{-}t)}$は，経口避妊薬単独投与時と比較してレンボレキサントの定常状態下での経口避妊薬併用投与時においてわずかに高い値（13%）を示した。90%信頼区間（97.05%～131.10%）が 80%～125%の範囲に入らなかったが，13%の増加は臨床的に問題ないと考えられた。

経口避妊薬単独投与時又はレンボレキサントの定常状態下での経口避妊薬併用投与時におけるノルエチンドロンの C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は類似しており，幾何平均値の比は 95.08%～102.95%であり，90%信頼区間も 80%～125%の範囲内であった。このことから，レンボレキサントの反復投与は，ノルエチンドロンの薬物動態に影響を与えないことが示された。

また，レンボレキサント単独投与時又は経口避妊薬併用時のレンボレキサントの暴露量（最低血漿中濃度［C_{min}］，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$）は類似しており，いずれのパラメータの幾何平均値の比も 93.99%～103.62%であり，90%信頼区間も 80%～125%の範囲内であった。このことから経口避妊薬の投与はレンボレキサントの定常状態における暴露量に影響を与えないことが示された。