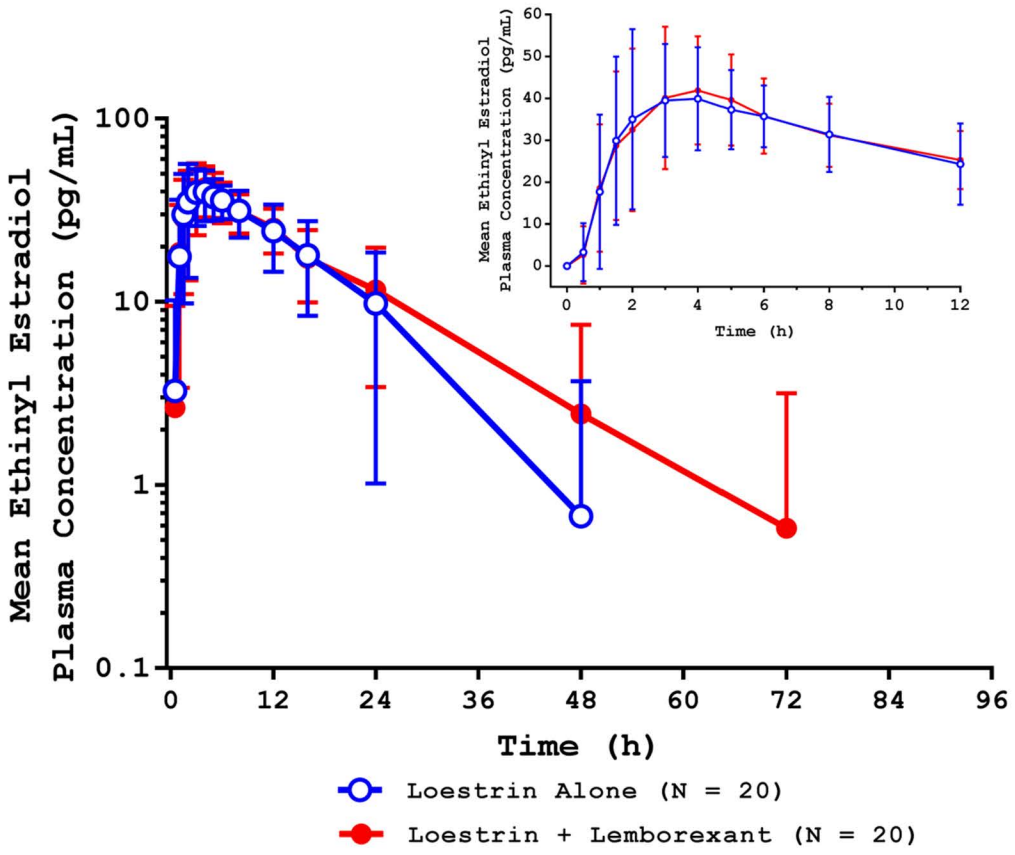


図 2.7.6.12-1　健康成人女性に経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1.5 mg 及びエチニルエストラジオール 30 µg 合剤）単独投与時及びレンボレキサント 10 mg 併用時の平均血漿中エチニルエストラジオール濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。
Loestrin は，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）を示す。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.3 を引用）

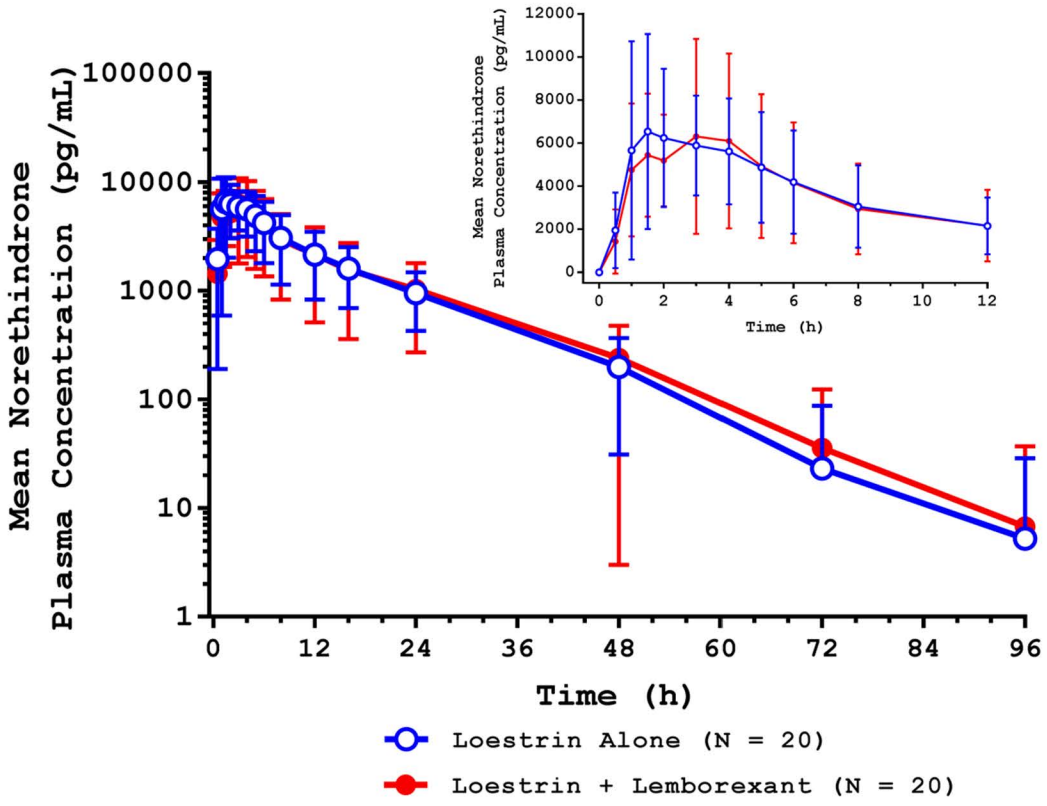


図 2.7.6.12-2　健康成人女性に経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1.5 mg 及びエチニルエストラジオール 30 µg 合剤）単独投与時及びレンボレキサント 10 mg 併用時の平均血漿中ノルエチンドロン濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。
Loestrin は，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）を示す。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.3 を引用）

表 2.7.6.12-2　健康成人女性に経口避妊薬（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 合剤）単独投与時及びレンボレキサント 10 mg 併用時の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（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

薬物動態パラメータ	経口避妊薬単独投与時 (N=20)		レンボレキサント併用時 (N=20)	
測定対象	エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン	エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン
C_{max} (pg/mL)	45.2 (32.4)	7760 (46.8)	45.5 (33.0)	7990 (49.1)
t_{max} (h)	4.00 (1.50 – 8.03)	2.00 (1.00 – 5.00)	4.00 (1.50 – 5.00)	3.00 (1.00 – 6.00)
$AUC_{(0-t)}$ (pg•h/mL)	507 (46.5)	67100 (59.3)	572 (52.2)	63800 (70.3)
$AUC_{(0-inf)}$ (pg•h/mL)	583 (NC)[a]	71600 (55.1)	NC	72500 (61.7)[b]
$t_{½}$ (h)	5.72 (NC)[a]	10.5 (33.9)	NC	11.8 (31.4)[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）を示す。
NC = 算出せず
a: n=1
b: n=19

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 13 を引用）

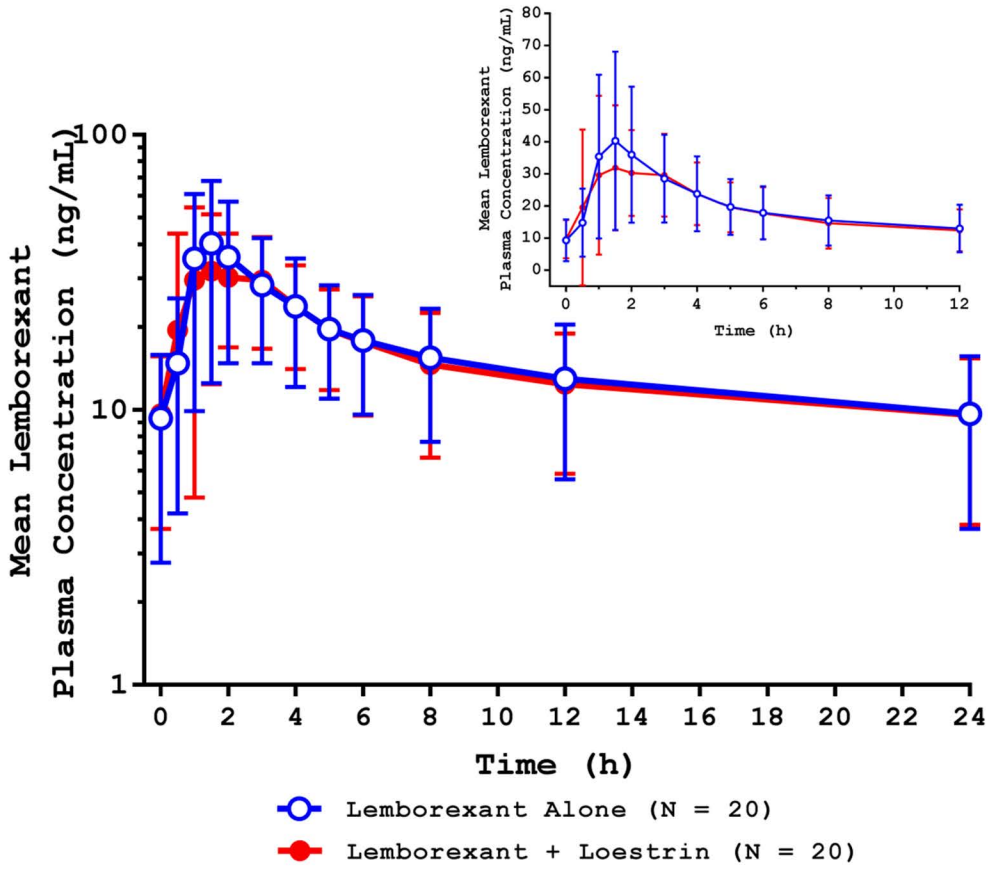


図 2.7.6.12-3　健康成人女性にレンボレキサント 10 mg 単独投与時及び経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン 1.5 mg 及びエチニルエストラジオール 30 µg 合剤）併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。
Loestrin は，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）を示す。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.1 を引用）

表 2.7.6.12-3　健康成人女性にレンボレキサント 10 mg 単独投与時及び経口避妊薬（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 012 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=20）				経口避妊薬併用時（N=20）			
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)	40.5 (52.8)	12.6 (23.9)	7.60 (32.9)	12.5 (32.0)	38.0 (50.4)	12.9 (21.4)	7.38 (27.8)	12.6 (32.2)
t_{max} (h)	1.50 (0.50 – 4.02)	2.50 (1.50 – 6.00)	2.00 (1.00 – 5.00)	3.00 (1.50 – 12.00)	1.75 (0.50 – 4.07)	3.00 (1.00 – 5.00)	2.00 (0.50 – 4.07)	4.00 (1.50 – 12.00)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	337 (53.7)	161 (40.7)	84.0 (40.4)	227 (40.6)[a]	326 (50.9)	164 (40.6)	79.1 (37.1)	220 (39.7)[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。
a:　n=17
b:　n=16

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 11 及び Table 12 を引用）

表 2.7.6.12-4　経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオール合剤）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 012 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=20］/非併用時［N=20］）	最小二乗幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
エチニルエストラジオール	C_{max} (pg/mL)	100.55	88.92, 113.71
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (pg•h/mL)	112.80	97.05, 131.10
ノルエチンドロン	C_{max} (pg/mL)	102.95	88.43, 119.86
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (pg•h/mL)	95.08	85.98, 105.15
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (pg•h/mL)	96.20[a]	87.01, 106.36

a:　レンボレキサント併用時 n=19

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 17 を引用）

表 2.7.6.12-5　レンボレキサントの薬物動態に及ぼす経口避妊薬（酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオール合剤）の影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 012 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（%）（経口避妊薬併用時［N=20］/非併用時［N=20］）	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)	93.99	84.10, 105.03
	C_{min} (ng/mL)	103.62	100.58, 106.75
	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	96.81	93.93, 99.77

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14 を引用）

＜パート 2＞

レンボレキサント 10 mg 単独投与時とファモチジン 40 mg 併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.6.12-4 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 2.7.6.12-6 に示した。また，レンボレキサントの薬物動態に及ぼすファモチジンの影響の検討結果を表 2.7.6.12-7 に示した。

レンボレキサント単独投与時と比較して，ファモチジン併用時の平均血漿中レンボレキサン

ト濃度は，投与初期（投与後約 4 時間まで）でわずかに低い値を示し，t_{max} の中央値は 0.5 時間遅延したが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び最終消失半減期は類似していた。M4，M9 及び M10 の薬物動態パラメータは，レンボレキサント単独投与時とファモチジン併用時で類似していた。なお，本治験で得られたファモチジンの血漿中濃度は，公表されているファモチジン 40 mg 投与後の血漿中濃度の範囲内であった。ファモチジン併用時のレンボレキサントの低い C_{max} 及び吸収の遅延により，$AUC_{(0\text{-}8h)}$もわずかに低い値を示したが，分散分析の結果，C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は 73.22%～99.90%であり，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}8h)}$を除いて，レンボレキサント単独投与時に対するファモチジン併用時の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であった。これらのことから，ファモチジンの併用投与により，レンボレキサントの C_{max} は 27%低下したが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$には影響を及ぼさないことが示された。

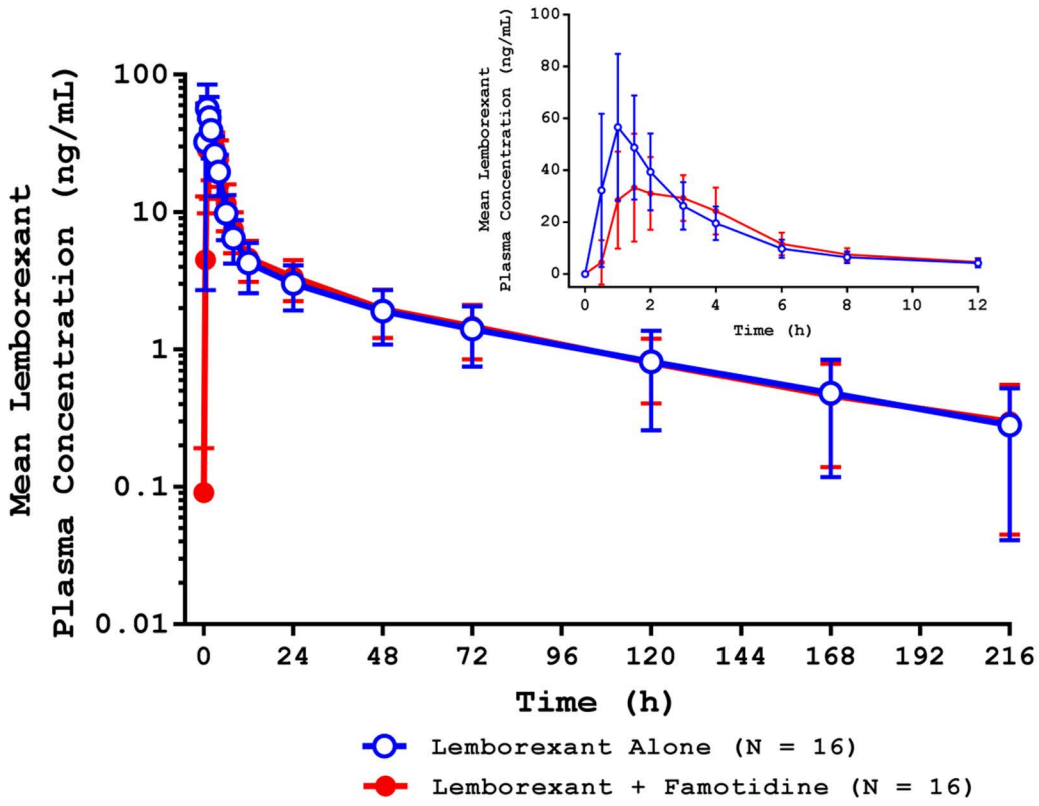


図 2.7.6.12-4　健康成人にレンボレキサント 10 mg 単独投与時及びファモチジン 40 mg 併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.4 を引用）

表 2.7.6.12-6　健康成人にレンボレキサント 10 mg 単独投与時及びファモチジン 40 mg 併用時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 012 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=16）				ファモチジン併用投与時（N=16）			
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)	53.1 (52.5)	10.4 (25.7)	7.27 (39.8)	5.35 (35.7)	38.9 (36.0)	9.04 (22.6)	6.07 (35.1)	4.73 (28.5)
t_{max} (h)	1.00 (0.50 – 4.00)	2.00 (1.00 – 6.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	3.00 (2.00 – 6.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	3.00 (2.00 – 4.02)	2.00 (1.00 – 4.02)	4.00 (3.00 – 4.02)
$AUC_{(0\text{-}8h)}$ (ng•h/mL)	167 (39.0)	55.2 (23.1)	29.2 (33.3)	30.6 (34.4)	143 (33.8)	48.6 (20.2)	26.7 (32.9)	26.3 (30.2)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	317 (41.8)	142 (31.1)	76.4 (36.7)	177 (31.5)	309 (34.5)	141 (25.5)	77.8 (35.4)	176 (27.8)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	402 (48.1)	165 (38.7)	91.7 (46.9)	252 (40.7)	400 (38.6)	166 (31.8)	93.4 (43.9)	251 (34.7)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	424 (50.7)	175 (40.4)[a]	96.9 (48.2)	261 (44.5)[a]	424 (41.5)	188 (30.9)[b]	98.6 (44.1)	266 (37.2)
$t_{½}$ (h)	54.0 (34.1)	48.0 (44.4)[a]	41.6 (50.4)	42.5 (36.0)[a]	53.8 (33.9)	52.5 (27.4)[b]	38.1 (39.2)	44.8 (34.5)

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。
a:　n=15
b:　n=13

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 19 及び Table 20 を引用）

表 2.7.6.12-7　レンボレキサントの薬物動態に及ぼすファモチジンの影響の検討結果（薬物動態解析対象集団）（外国 012 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（%）（ファモチジン併用時［N=16］/非併用時［N=16］）	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)	73.22	63.73, 84.11
	$AUC_{(0\text{-}8h)}$ (ng•h/mL)	85.64	77.52, 94.61
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	97.61	89.53, 106.43
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	99.38	91.07, 108.45
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	99.90	91.71, 108.81

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 21 を引用）

＜パート 3＞

レンボレキサント 10 mg 単独投与時とフルコナゾール 200 mg 併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移を図 2.7.6.12-5 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 2.7.6.12-8 に示した。また，レンボレキサントの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響の検討結果を表 2.7.6.12-9 に示した。

レンボレキサント単独投与時と比較してフルコナゾール併用時では，平均血漿中レンボレキサント濃度が上昇し，投与後 12 又は 24 時間までの投与初期における平均血漿中 M4，M9 及び M10 濃度は低い値を示した。一方，それ以降では平均血漿中 M4，M9 及び M10 濃度は高い値を示した。レンボレキサント及びフルコナゾールの併用投与時では，レンボレキサント単独投与時と比較して，レンボレキサントの C_{max} 及び AUC は上昇し，最終消失半減期は約 2 倍に延長し

た。また，フルコナゾール併用時の M4，M9 及び M10 の投与早期（投与後 72 時間まで）の C_{max} 及び AUC は減少したが，$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 1.5～2.4 倍増加し，最終消失半減期も延長した。なお，本治験で得られたフルコナゾールの血漿中濃度は，公表されているフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与後の血漿中濃度の範囲内であった。

分散分析の結果，フルコナゾール併用時では，レンボレキサント単独投与時と比較して，レンボレキサントの C_{max} は 1.6 倍上昇し，AUC は 2～4 倍増加した。また，最終消失半減期は 2 倍遅延した。これらのことから，レンボレキサントの薬物動態に及ぼすフルコナゾール定常状態下の相互作用は中程度であることが示唆された。

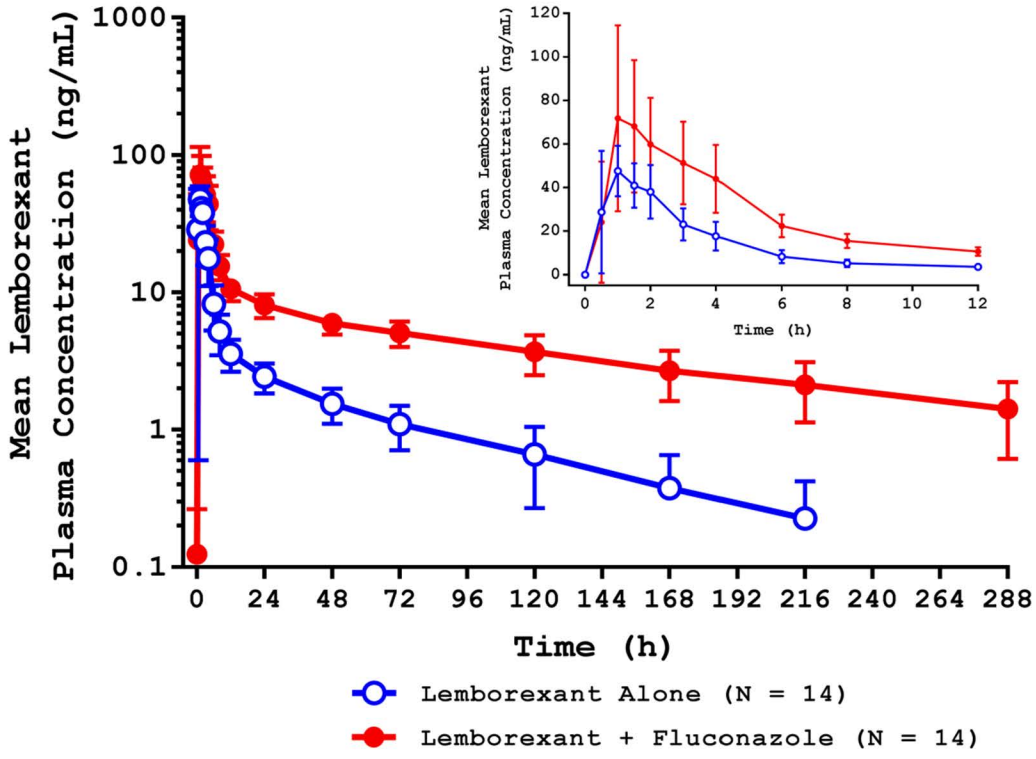


図 2.7.6.12-5 健康成人にレンボレキサント 10 mg 単独投与時及びフルコナゾール 200 mg 併用時の平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 012 試験）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.2.2.6 を引用）

表 2.7.6.12-8　健康成人にレンボレキサント 10 mg 単独投与時及びフルコナゾール 200 mg 併用時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 012 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=14)				フルコナゾール併用投与時 (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)	54.4 (26.8)	11.5 (18.0)	7.51 (15.2)	5.93 (22.7)	88.3 (35.5)	6.41 (21.8)	3.16 (25.3)	3.44 (15.4)
t_{max} (h)	1.00 (0.50 – 4.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	3.00 (2.00 – 6.00)	1.50 (1.00 – 4.00)	4.00 (1.50 – 6.00)	2.50 (1.00 – 4.00)	47.92 4.00 – 167.9
$AUC_{(0\text{-}8h)}$ (ng•h/mL)	154 (17.3)	58.9 (13.6)	29.8 (8.97)	34.2 (21.3)	296 (17.8)	36.7 (25.2)	14.8 (25.3)	17.4 (26.5)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	282 (20.0)	134 (18.4)	70.2 (13.4)	173 (19.7)	756 (12.8)	199 (10.8)	62.7 (17.3)	213 (14.3)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	354 (27.6)	153 (24.8)	80.5 (20.5)	238 (29.8)	1330 (21.9)	355 (18.0)	110 (21.8)	622 (19.5)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	374 (31.3)	163 (25.9)[a]	84.6 (20.5)	251 (33.3)	1480 (29.5)[b]	390 (22.9)[b]	125 (24.8)[a]	584 (16.4)[c]
$t_{½}$ (h)	51.6 (41.0)	46.0 (46.3)[a]	34.2 (42.5)	42.3 (41.3)	95.9 (29.9)[b]	91.0 (21.1)[b]	83.7 (36.1)[a]	77.0 (23.6)[c]

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=13
b:　n=12
c:　n=4

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 23 及び Table 24 を引用）

表 2.7.6.12-9　レンボレキサントの薬物動態に及ぼすフル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 012 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（%）（フルコナゾール併用時［N=14］/非併用時［N=14］）	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)	162.21	133.61, 196.93
	$AUC_{(0\text{-}8h)}$ (ng•h/mL)	192.49	175.80, 210.77
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng•h/mL)	267.91	249.08, 288.16
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	375.90	348.64, 405.28
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	417.47[a]	382.78, 455.30

a:　フルコナゾール併用時 n=12

（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 25 を引用）

2.7.6.12.4 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。また，有害事象の多くは軽度であり，高度の事象は認められなかった。

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

<パート 1>

有害事象は，経口避妊薬単独単回投与後に 1/20 例（5.0%），レンボレキサント単独反復投与下で 13/20 例（65.0%），レンボレキサント反復投与下での経口避妊薬単回投与後に 5/20 例

（25.0%），全期間で 14/20 例（70.0%）に認められた。レンボレキサント投与との因果関係が否定できない有害事象は，レンボレキサント単独反復投与下で 11/20 例（55.0%），レンボレキサント反復投与下での経口避妊薬単回投与後に 3/20 例（15.0%），全期間で 12/20 例（60.0%）に認められた。

パート 1 で認められた有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.12-10 に示した。

表 2.7.6.12-10　全ての有害事象－パート 1（安全性解析対象集団）（外国 012 試験）

MedDRA SOC PT	経口避妊薬 単独単回投与後 (20 例)	レンボレキサント 単独反復投与下 (20 例)	経口避妊薬 単回投与後 (レンボレキサント 反復投与下) (20 例)	全期間 (20 例)
有害事象発現率	1 (5.0)	13 (65.0)	5 (25.0)	14 (70.0)
胃腸障害	0	5 (25.0)	2 (10.0)	7 (35.0)
腹痛	0	2 (10.0)	0	2 (10.0)
便秘	0	3 (15.0)	0	3 (15.0)
悪心	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
レッチング	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
嘔吐	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
免疫系障害	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
複合アレルギー	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
筋痙縮	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
神経系障害	0	8 (40.0)	3 (15.0)	10 (50.0)
浮動性めまい	0	4 (20.0)	0	4 (20.0)
頭痛	0	4 (20.0)	0	4 (20.0)
不規則睡眠覚醒リズム障害	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
失神寸前の状態	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
睡眠時麻痺	0	3 (15.0)	2 (10.0)	4 (20.0)
精神障害	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
異常な夢	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
不規則月経	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
鼻閉	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)

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 20.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.3.1.3.1 を引用）

<パート 2>

有害事象は，レンボレキサント単独単回投与後に 4/16 例（25.0%），レンボレキサント及びファモチジンの 2 剤併用単回投与後に 1/16 例（6.3%），全期間で 4/16 例（25.0%）に認められた。レンボレキサント投与との因果関係が否定できない有害事象は，レンボレキサント単独単回投与後に 3/16 例（18.8%），レンボレキサント及びファモチジンの 2 剤併用単回投与後に 1/16 例（6.3%），全期間で 3/16 例（18.8%）に認められた。

パート 2 で認められた有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.12-11 に示した。

表 2.7.6.12-11　全ての有害事象－パート 2（安全性解析対象集団）（外国 012 試験）

MedDRA SOC PT	レンボレキサント 単独単回投与後 (16 例)	2 剤 (ファモチジン+ レンボレキサント) 併用単回投与後 (16 例)	全期間 (16 例)
有害事象発現率	4 (25.0)	1 (6.3)	4 (25.0)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	0	1 (6.3)
好中球減少症	1 (6.3)	0	1 (6.3)
眼障害	0	1 (6.3)	1 (6.3)
霧視	0	1 (6.3)	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	0	1 (6.3)
疲労	1 (6.3)	0	1 (6.3)
精神障害	2 (12.5)	0	2 (12.5)
不安	1 (6.3)	0	1 (6.3)
多幸気分	1 (6.3)	0	1 (6.3)

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 20.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.3.1.3.1 を引用）

<パート 3>

有害事象は，レンボレキサント単独単回投与後に 3/14 例（21.4%），フルコナゾール単独単回投与後に 0/14 例（0%），フル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に 3/14 例（21.4%），全期間で 4/14 例（28.6%）に認められた。レンボレキサント投与との因果関係が否定できない有害事象は，レンボレキサント単独単回投与後に 3/14 例（21.4%），フル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に 2/14 例（14.3%），全期間で 4/14 例（28.6%）に認められた。

パート 3 で認められた有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.12-12 に示した。

表 2.7.6.12-12　全ての有害事象－パート 3（安全性解析対象集団）
（外国 012 試験）

MedDRA SOC PT	レンボレキサント 単独単回投与後 (14 例)	フルコナゾール 単独単回投与後 (14 例)	レンボレキサント 単回投与後 (フルコナゾール 反復投与下) (14 例)	全期間 (14 例)
有害事象発現率	3 (21.4)	0	3 (21.4)	4 (28.6)
胃腸障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	2 (14.3)
腹痛	1 (7.1)	0	1 (7.1)	2 (14.3)
神経系障害	2 (14.3)	0	1 (7.1)	2 (14.3)
浮動性めまい	1 (7.1)	0	1 (7.1)	1 (7.1)
頭痛	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
精神障害	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
悪夢	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚刺激	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)

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 20.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.3.4.4 の Table 14.3.1.3.1 を引用）

2.7.6.13 外国 108 試験［55 歳以上の健康成人を対象とした姿勢安定性，聴覚覚醒，認知機能評価試験］

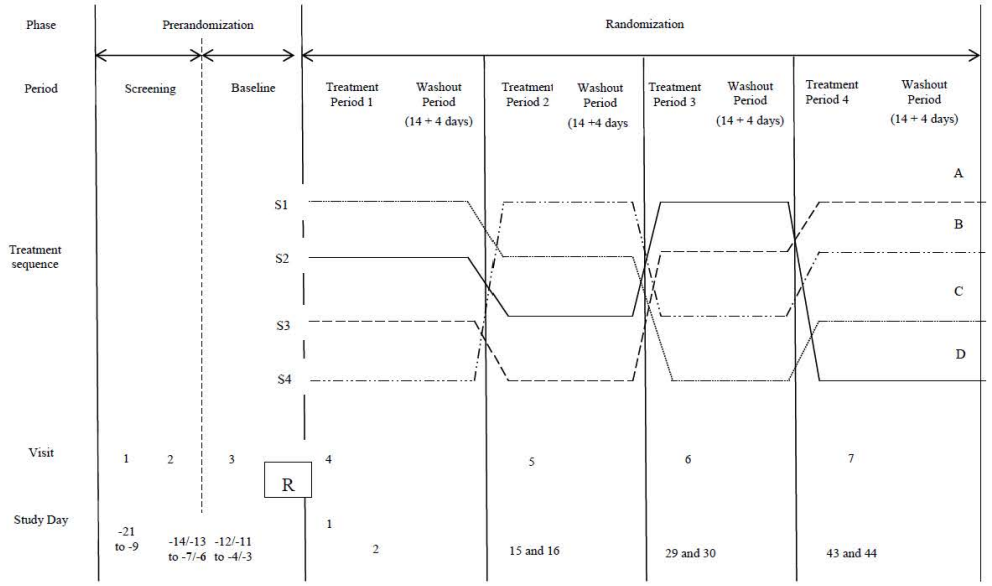
……（添付資料 5.3.4.1.1）

2.7.6.13.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　治験方法の概略（外国 108 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-108
目的	主要目的： • 夜間起床時（治験薬投与後約 4 時間）の姿勢安定性について，レンボレキサント（5 mg，10 mg）のゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤 6.25 mg（以下，ゾルピデム ER）に対する優越性をベースラインからの変化量を指標に検証する 副次目的： • 投与翌朝起床時（治験薬投与後 8 時間）から 5 分以内の姿勢安定性について，レンボレキサントが及ぼす影響をゾルピデム ER を対照に評価する • 夜間起床時（治験薬投与後約 4 時間）の姿勢安定性，並びに投与翌朝起床時（治験薬投与後 8 時間）から 5 分以内の姿勢安定性について，レンボレキサントが及ぼす影響をプラセボを対照に評価する • 夜間睡眠時（治験薬投与後約 4 時間）のアラーム音に対する聴覚覚醒閾値（AAT）について，レンボレキサントが及ぼす影響をゾルピデム ER 及びプラセボを対照に評価する • 夜間起床時（治験薬投与後約 4 時間）の認知機能，並びに投与翌朝起床時（治験薬投与後 8 時間）から 15 分以内の認知機能について，レンボレキサントが及ぼす影響をゾルピデム ER 及びプラセボを対照に評価する • 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： • 夜間覚醒後（治験薬投与後約 4 時間の夜間評価実施後）の再入眠時における睡眠潜時（RSL）を評価する
治験デザイン	多施設共同，単回投与，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，4 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（最大 15 日間）及びベースライン期（最大 8 日間）で構成された。無作為化期間（60 日間）は，投与期（Treatment 1～4），各投与間のウォッシュアウト期（14 日間以上），並びに Treatment 4 の完了から治験終了までのフォローアップ期（14 日間以上）で構成された。

項　　目	内　　容
	 A = placebo, B = zolpidem ER, C = lemborexant 5 mg, D = lemborexant 10 mg, R = randomization, S1 = Sequence 1 (投与順序 1), S2 = Sequence 2 (投与順序 2), S3 = Sequence 3 (投与順序 3), S4 = Sequence 4 (投与順序 4) **治験デザイン（外国 108 試験）**
対象及び主な組入れ条件	• 同意取得時の年齢が 55 歳以上の女性又は 65 歳以上の男性（いずれも非喫煙者） • スクリーニング期（Visit 2 の前まで）の睡眠日誌より，以下の基準を満たすことが確認された者： 1)就床時間が 7 連夜中 5 夜以上で 7～9 時間であった 2)就床時刻が 7 連夜中 5 夜以上で 22 時～1 時であり，起床時刻が 7 連朝中 5 朝以上で 5 時～9 時であった • 1000 Hz（20 dB）音の感知が可能な者
投与量 投与方法 投与期間	レンボレキサント 5 mg 錠，レンボレキサント 10 mg 錠，ゾルピデム ER6.25 mg 錠，プラセボ錠 就床直前（5 分以内）に単回経口投与した。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。

投与順序	投与期			
	Treatment 1 (1 日目)	Treatment 2 (1 日目)	Treatment 3 (1 日目)	Treatment 4 (1 日目)
1	プラセボ	ゾルピデム ER	レンボレキサント 10 mg	レンボレキサント 5 mg
2	ゾルピデム ER	レンボレキサント 5 mg	プラセボ	レンボレキサント 10 mg
3	レンボレキサント 5 mg	レンボレキサント 10 mg	ゾルピデム ER	プラセボ
4	レンボレキサント 10 mg	プラセボ	レンボレキサント 5 mg	ゾルピデム ER

項　　目	内　　容
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 薬力学： 身体動揺値，AAT，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），RSL 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： 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： <u>主要解析</u> 夜間起床時（治験薬投与後約 4 時間，以下の解析も同様）における身体動揺値のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量を指標に，レンボレキサント（5 mg，10 mg）とゾルピデム ER を比較するために検定した。本検定には，投与，投与順序，投与期，ベースライン値（投与後評価時点［治験薬投与後 4 時間及び 8 時間］と時間を一致させたベースライン時の値），時点（治験薬投与後 4 時間及び 8 時間；繰り返し項），投与と時点の交互作用，ベースライン値と時点の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とした経時測定クロスオーバー型混合効果モデルを用いた。なお，投与と時点の交互作用は，特定の時点における投与間の比較を構築するために用いた。 上記変化量の最小二乗平均値，最小二乗平均値の投与群間の差（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 5 mg 又は 10 mg 群）及びその 95%信頼区間，並びに *P* 値を算出した。 主要解析の検定（レンボレキサント 5 mg 群 vs ゾルピデム ER 群，並びにレンボレキサント 10 mg 群 vs ゾルピデム ER 群）は，第一種の過誤（有意水準 5%）を制御するため，閉手順にて行った。すなわち，夜間起床時における身体動揺値のベースラインからの変化量について，初めにレンボレキサントの低用量（5 mg）群とゾルピデム ER 群間で検定（有意水準：両側 5%）を行い，その結果，当該変化量がレンボレキサント 5 mg 群に比べてゾルピデム ER 群で有意に大きい場合にのみ，レンボレキサントの高用量（10 mg）群とゾルピデム ER 群間で検定（有意水準：両側 5%）を行うこととした。 <u>副次解析</u> 以下に示す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検定した（有意水準：両側 5%）。なお，AAT は夜間起床時のみの測定項目であるため，AAT のベースラインからの変化量の検定には，投与，投与順序，投与期，ベースライン値を固定効果，被験者を変量効果としたモデルを用いた。また，検定は主要解析と同様の閉手順にて行った。 • 投与翌朝起床時（治験薬投与後約 8 時間，以下同様）における身体動揺値のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン，以下のいずれの解析も同様）からの変化量：レンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）のゾルピデム ER 群に対する比較 • 夜間起床時及び投与翌朝起床時における身体動揺値のベースラインからの変化

項　　目	内　　容
	量：レンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）のプラセボ群に対する比較 • 夜間起床時における AAT のベースラインからの変化量：レンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）のゾルピデム ER 群及びプラセボ群に対する比較 • 夜間起床時及び投与翌朝起床時における認知機能スコア（Power of Attention，Quality of Memory，Continuity of Attention，Speed of Memory Retrieval）のベースラインからの変化量：レンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）のゾルピデム ER 群及びプラセボ群に対する比較 主な探索的解析 以下に示すエンドポイントの解析には，副次解析の夜間起床時における AAT のベースラインからの変化量の解析と同一のモデルを用いた。 • 夜間覚醒後の RSL のベースラインからの変化量：レンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）のゾルピデム ER 群及びプラセボ群に対する比較 薬物動態／薬力学： 血漿中濃度データ及び評価可能な薬力学データを少なくとも一つ有している被験者を対象に解析を実施した。比較のためにプラセボ又はゾルピデム ER 投与時の薬力学データも解析に含めた。レンボレキサントの血漿中濃度推移は，1 次速度で吸収され線形の消失を示す 2-コンパートメントモデルにより記述され，推定法には，FOCEI 法を用いた。 姿勢安定性に関して，濃度-反応解析を実施した。血漿中濃度データは，薬力学データの測定時間に合わせ，治験薬投与後 4 時間及び 8 時間の値をモデルから予測し，使用した。 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	身体動揺値のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量について，臨床的意義のあるゾルピデム ER とレンボレキサントの群間差を 7 U 以上とみなした。この閾値（7 U）は，平衡障害，並びに身体のふらつきと転倒リスクの関係性を評価した過去のプロスペクティブ試験成績から引用した（Fernie, et al., 1982; Muir, et al., 2010; Overstall, et al., 1977）。 夜間起床時（治験薬投与後約 4 時間）におけるゾルピデム ER 及びレンボレキサント（5 mg，10 mg）の各投与群の上記変化量の比較に際し，被験者数を 48 例，有意水準を両側 5%，標準偏差を 12 U とし，かつ閉手順（初めにレンボレキサントの低用量［5 mg］群とゾルピデム ER 群間で検定）を用いた場合，97%の確率で 7 U の群間差を検出できる。
目標症例数	約 60 例（Treatment 1～4 の全投与期完了例として 48 例以上）
実施施設	米国，4 施設
実施期間	2016 年 11 月～2017 年 10 月

2.7.6.13.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

63 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 57 例，ゾルピデム ER 投与例が 58 例，レンボレキサント 5 mg 投与例が 59 例，レンボレキサント 10 mg 投与例が 58 例であった。治験登録例 63 例のうち，53 例が治験を完了し，10 例が治験を中止した。なお，中止理由の内訳は，追跡不能（4 例），有害事象（2 例），同意撤回（2 例），その他（2 例）であった。

治験薬が投与された 63 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 56 例を Completer Analysis Set とした。

治験に登録された 63 例のうち，男性は 14 例（22.2%），女性は 49 例（77.8%）であった。また，平均年齢は 63.5 歳（範囲：55～80 歳），55～64 歳が 35 例（55.6%），65 歳以上が 28 例（44.4%），平均体重は 75.99 kg（範囲：49.9～105.2 kg），平均身長は 166.74 cm（範囲：148.7～186 cm），平均 BMI は 27.38 kg/m^2（範囲：18.9～46.3 kg/m^2）であった。人種の内訳は，White が 39 例（61.9%），Black or African American が 18 例（28.6%），日本人は 0 例，Other Asian が 2 例（3.2%），American Indian or Alaskan Native が 1 例（1.6%），Other が 3 例（4.8%）であった。

2.7.6.13.3 薬物動態の結果

レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度は，前夜のレンボレキサント投与 8～9 時間後の朝に評価した。55～64 歳の被験者が 35 例，65 歳以上の被験者が 28 例であり，二つの年齢のグループ間の血漿中レンボレキサント濃度の分布は重なっていた。また，血漿中濃度の範囲は，これまでの試験でレンボレキサント 5 又は 10 mg を投与したときと類似しており，男性と女性でも血漿中濃度に違いはみられなかった。

2.7.6.13.4 薬力学の結果

2.7.6.13.4.1 夜間起床時（治験薬投与後約 4 時間）

(1)身体動揺値

Completer Analysis Set における夜間起床時の身体動揺値のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量を表 2.7.6.13-2 に示した。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 U）。

身体動揺値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群–1.1±14.21 U，ゾルピデム ER 群 20.4±25.53 U，レンボレキサント 5 mg 群 5.8±18.45 U，レンボレキサント 10 mg 群 8.1±19.46 U であった。ゾルピデム ER 群及びレンボレキサント 10 mg 群の各変化量は，臨床的意義があると考えられる変化量（増加量）の閾値（7 U）を超え，特に，ゾルピデム ER 群の変化量は当該閾値の約 3 倍と高かった。

身体動揺値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群とレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）との間に有意差が示され（各 P<0.0001），その差は 14.6 U（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 5 mg 群）及び 12.1 U（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 10 mg 群）であり，身体のふらつきはレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群に比べてゾルピデム ER 群でより増大した。

当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較については，いずれの実薬群ともプラセボ群との間に有意差が示され（P<0.0001［ゾルピデム ER 群］，P=0.0171［レンボレキサント 5 mg 群］，P=0.0011［レンボレキサント 10 mg 群］），その差は 21.4 U（ゾルピデム ER 群 – プラセボ群），6.8 U（レンボレキサント 5 mg 群 – プラセボ群），並びに 9.3 U（レンボレキサント 10 mg 群 – プラセボ群）であり，身体のふらつきはプラセボ群に比べて実薬各群でよ

り増大した。

表 2.7.6.13-2　夜間起床時の身体動揺値のベースラインからの変化量（Completer Analysis Set）（外国 108 試験）

	プラセボ (56例)	ゾルピデムER (56例)	レンボレキサント	
			5 mg (56例)	10 mg (56例)
ベースライン値 (投与後評価時点と時間を一致させたベースライン時の値)				
平均値±標準偏差	23.0±16.91	23.0±16.91	23.0±16.91	23.0±16.91
最小値, 最大値	0, 81	0, 81	0, 81	0, 81
夜間起床時（治験薬投与後約4時間）におけるベースラインからの変化量				
平均値±標準偏差	–1.1±14.21	20.4±25.53	5.8±18.45	8.1±19.46
最小値, 最大値	–44, 33	–11, 115	–31, 69	–50, 106
最小二乗平均値±標準誤差	–1.8±2.42	19.6±2.42	5.0±2.42	7.5±2.42
最小二乗平均値の差 (実薬 – プラセボ)		21.4	6.8	9.3
差の95%信頼区間 (上限, 下限)		15.79, 26.92	1.21, 12.34	3.72, 14.84
*P*値 (vs プラセボ)[a]		<0.0001	0.0171	0.0011
最小二乗平均値の差 (ゾルピデムER – レンボレキサント)			14.6	12.1
差の95%信頼区間 (上限, 下限)			9.02, 20.14	6.51, 17.64
*P*値 (vs ゾルピデムER)[a]			<0.0001	<0.0001

身体動揺値は，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U）。

a: 本検定には，投与，投与順序，投与期，ベースライン値（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン時の値），時点（治験薬投与後時点［h］），投与と時点の交互作用，ベースライン値と時点の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とした経時測定クロスオーバー型混合効果モデルを用いた。なお，投与と時点の交互作用は，特定の時点における投与間の比較を構築するために用いた。

（添付資料5.3.4.1.1のTable 12を引用）

(2)AAT

AAT は，夜間睡眠中の覚醒に要した外部刺激（アラーム音）の最小音量である（単位は dB）。

Completer Analysis Set における夜間睡眠時の AAT のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群–3.2±44.99 dB，ゾルピデム ER 群–1.7±37.61 dB，レンボレキサント 5 mg 群–3.8±37.98 dB，レンボレキサント 10 mg 群–3.5±32.86 dB であった。

AAT のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群とレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）との差は–0.2 dB（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 5 mg 群）及び 4.0 dB（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 10 mg 群）であり，いずれも有意でなかった。

当該最小二乗平均値のプラセボ群とレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）との差は 2.1 dB（レンボレキサント 5 mg 群 – プラセボ群）及び–2.0 dB（レンボレキサント 10 mg 群 – プラセボ群）であり，いずれも有意でなく，聴覚刺激による覚醒反応においてレンボレキサント投与の影響は示されなかった。

(3)認知機能スコア（PAB 検査）

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）。

Completer Analysis Set における夜間起床時の Power of Attention のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群 50.9±99.05 ms，ゾルピデム ER 群 135.5±163.26 ms，レンボレキサント 5 mg 群 127.9±209.94 ms，レンボレキサント 10 mg 群 252.5±672.59 ms であり，いずれも臨床的意義があると考えられるベースラインからの延長時間の閾値（48.8 ms）を超えていた。

Power of Attention のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群とレンボレキサント 10 mg 群との間に有意差が示され（*P*=0.0210），その差（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 10 mg 群）は–119.7 ms であり，注意反応力はゾルピデム ER 群に比べてレンボレキサント 10 mg 群でより減弱した。なお，レンボレキサント 5 mg 群については，ゾルピデム ER 群に対する有意差は示されなかった。

当該最小二乗平均値のプラセボ群とレンボレキサント群との比較については，レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群との間に有意差が示され（*P*=0.0001），その差（レンボレキサント 10 mg 群 – プラセボ群）は 202.2 ms であり，注意反応力はプラセボ群に比べてレンボレキサント 10 mg 群でより減弱した。なお，レンボレキサント 5 mg 群及びゾルピデム ER 群については，プラセボ群に対する有意差は示されなかった。

レンボレキサント 10 mg 群における Power of Attention の平均変化量の増大は，1 例の被験者の反応時間の延長（4911 ms）に起因している。この数値は，当該被験者が有する Power of Attention の全評価時点のデータにおいて外れ値に相当する。そのため，この著しい反応時間の延長は，本検査装置の使用又はキャリブレーションのエラー，あるいは当該被験者が入眠状態にあり適切な反応性を示すことができなかったことによると考えられた。

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（単位は U）。

Completer Analysis Set における夜間起床時の Quality of Memory のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群 6.71±56.786 U，ゾルピデム ER 群–35.01±54.887 U，レンボレキサント 5 mg 群 –6.01±74.244 U，レンボレキサント 10 mg 群–27.85±87.309 U であった。

Quality of Memory のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群とレンボレキサント 5 mg 群との間に有意差が示され（*P*=0.0014），その差（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 5 mg 群）は–29.22 U であり，記憶の質はレンボレキサント 5 mg 群に比べてゾルピデム ER 群でより低下した。なお，レンボレキサント 10 mg 群については，ゾルピデム ER 群に対する有意差は示されなかった。

当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較については，レンボレキサント10 mg 群とプラセボ群との間に有意差が示され（*P*=0.0001），その差（レンボレキサント10 mg 群 – プラセボ群）は–34.57 U であり，記憶の質はプラセボ群に比べてレンボレキサント 10 mg 群でより低下した。また，ゾルピデム ER 群とプラセボ群との間にも有意差が示され（*P*<0.0001），その差（ゾルピデム ER 群 – プラセボ群）は–41.87 U であり，記憶の質はプラセボ群に比べてゾルピデム ER 群でより低下した。なお，レンボレキサント 5 mg 群については，プラセボ群に対する有意差は示されなかった。

Continuity of Attention

Continuity of Attention は PAB 検査（9 つの検査で構成）の複数の注意力検査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（単位はU）。

Completer Analysis Set における夜間起床時の Continuity of Attention のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群–0.30±3.412 U，ゾルピデム ER 群–3.86±5.244 U，レンボレキサント 5 mg 群 –1.50±4.367 U，レンボレキサント 10 mg 群–3.21±7.379 U であった。

Continuity of Attention のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群とレンボレキサント 5 mg 群との間に有意差が示され（*P*=0.0009），その差（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 5 mg 群）は–2.38 U であり，注意持続力はレンボレキサント 5 mg 群に比べてゾルピデム ER 群でより減弱した。なお，レンボレキサント 10 mg 群については，ゾルピデム ER 群に対する有意差は示されなかった。

当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較については，レンボレキサント10 mg 群とプラセボ群との間に有意差が示され（*P*<0.0001），その差（レンボレキサント10 mg 群 – プラセボ群）は–2.92 U であり，注意持続力はプラセボ群に比べてレンボレキサント 10 mg 群でより減弱した。また，ゾルピデム ER 群とプラセボ群との間にも有意差が示され（*P*<0.0001），その差（ゾルピデム ER 群 – プラセボ群）は–3.51 U であり，注意持続力はプラセボ群に比べてゾルピデム ER 群でより減弱した。なお，レンボレキサント 5 mg 群については，プラセボ群に対する有意差は示されなかった。

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）。

Completer Analysis Set における夜間起床時の Speed of Memory Retrieval のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群–344.3±656.97 ms，ゾルピデム ER 群 233.6±865.13 ms，レンボレキサント 5 mg 群 –132.9±1163.77 ms，レンボレキサント 10 mg 群–31.9±621.63 ms であった。

Speed of Memory Retrieval のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群とレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）との間に有意差が示され

（*P*=0.0008 及び *P*=0.0108），その差は 377.4 ms（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 5 mg 群）及び 285.4 ms（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 10 mg 群）であり，記憶想起時間はレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群に比べてゾルピデム ER 群でより延長した。

当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較については，レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群との間に有意差が示され（*P*=0.0061），その差（レンボレキサント 10 mg 群 – プラセボ群）は 305.8 ms であり，記憶想起時間はレンボレキサント 10 mg 群に比べてプラセボ群でより短縮した。また，ゾルピデム ER 群とプラセボ群との間にも有意差が示され（*P*<0.0001），その差（ゾルピデム ER 群 – プラセボ群）は 591.2 ms であり，記憶想起時間はプラセボ群に比べてゾルピデム ER 群でより延長した。なお，レンボレキサント 5 mg 群については，プラセボ群に対する有意差は示されなかった。

2.7.6.13.4.2 夜間覚醒後（治験薬投与後約 4 時間の夜間評価実施後）

(1)RSL

RSL は，夜間覚醒後（治験薬投与後約 4 時間の夜間評価実施後）の再入眠時における睡眠潜時である（単位は分）。

Completer Analysis Set における夜間覚醒後の再入眠時の RSL のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（中央値［最小値，最大値］）は，プラセボ群 0.5 分（–66 分，83 分），ゾルピデム ER 群–13.0 分（–97 分，26 分），レンボレキサント 5 mg 群–18.0 分（–114 分，43 分），レンボレキサント 10 mg 群–25.0 分（–109 分，68 分）であった。

RSL のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について，ゾルピデム ER 群とレンボレキサント 10 mg 群との間に有意差が示され（*P*=0.0158），その差（ゾルピデム ER 群 – レンボレキサント 10 mg 群）は 7.7 分であり，RSL はゾルピデム ER 群に比べてレンボレキサント 10 mg 群でより短縮した。なお，レンボレキサント 5 mg 群については，ゾルピデム ER 群に対する有意差は示されなかった。

当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較については，いずれの実薬群ともプラセボ群との間に有意差が示され（各 *P*<0.0001），その差は–21.0 分（ゾルピデム ER 群 – プラセボ群），–22.5 分（レンボレキサント 5 mg 群 – プラセボ群），並びに–28.7 分（レンボレキサント 10 mg 群 – プラセボ群）であり，RSL はプラセボ群に比べて実薬各群でより短縮した。

2.7.6.13.4.3 投与翌朝起床時（治験薬投与後約 8 時間）

(1)身体動揺値

身体動揺値は，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。

Completer Analysis Set における投与翌朝起床時の身体動揺値のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群 –2.2±16.77 U，ゾルピデム ER 群 5.0±21.18 U，レンボレキサント 5 mg 群 0.4±20.86 U，レンボレキサント 10 mg 群–0.4±18.54 U であり，いずれの変化量とも臨床的意義があると考えられる

変化量（増加量）の閾値（7 U）には達しなかった。

身体動揺値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，プラセボ群–1.1 U，ゾルピデム ER 群 5.9 U，レンボレキサント 5 mg 群 1.3 U，レンボレキサント 10 mg 群 0.7 U であり，プラセボ群とゾルピデム ER 群との間に有意差が示されたが（群間差［ゾルピデム ER 群 – プラセボ群］：7.0 U，*P*=0.0133），プラセボ群及びレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）間の差，並びにゾルピデム ER 群及びレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）間の差は有意でなかった。

(2)認知機能スコア（PAB 検査）

Power of Attention

Power of Attention は，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。

Completer Analysis Set における投与翌朝起床時の Power of Attention のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群–7.7±162.11 ms，ゾルピデム ER 群 1.0±161.80 ms，レンボレキサント 5 mg 群 36.7±238.80 ms，レンボレキサント 10 mg 群 72.7±338.38 ms であった。

レンボレキサント 10 mg 群の変化量は，臨床的意義があると考えられるベースラインからの延長時間の閾値（48.8 ms）を超えていたが，プラセボ群及び実薬各群間，並びにゾルピデム ER 群及びレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）間のいずれにも有意差は示されなかった。

Quality of Memory

Quality of Memory は，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。

Completer Analysis Set における投与翌朝起床時の Quality of Memory のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群–2.25±56.511 U，ゾルピデム ER 群 6.27±55.623 U，レンボレキサント 5 mg 群 4.75±57.225 U，レンボレキサント 10 mg 群 4.26±62.822 U であった。

プラセボ群及び実薬各群間，並びにゾルピデム ER 群及びレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）間のいずれにも有意差は示されなかった。

Continuity of Attention

Continuity of Attention は，数値が低いほど注意持続力が減弱していることを表す。

Completer Analysis Set における投与翌朝起床時の Continuity of Attention のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群–0.68±3.339 U，ゾルピデム ER 群–1.30±3.027 U，レンボレキサント 5 mg 群 –0.59±4.252 U，レンボレキサント 10 mg 群–1.72±5.128 U であった。

プラセボ群及び実薬各群間，並びにゾルピデム ER 群及びレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）間のいずれにも有意差は示されなかった。

Speed of Memory Retrieval

Speed of Memory Retrieval は，数値が高いほど記憶想起に時間を要したことを表す。

Completer Analysis Set における投与翌朝起床時の Speed of Memory Retrieval のベースライン（投与後評価時点と時間を一致させたベースライン）からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群–254.8±846.24 ms，ゾルピデム ER 群–131.4±706.69 ms，レンボレキサント 5 mg 群–306.2±886.90 ms，レンボレキサント 10 mg 群–264.2±659.51 ms であった。

プラセボ群及び実薬各群間，並びにゾルピデム ER 群及びレンボレキサント各群（5 mg 群，10 mg 群）間のいずれにも有意差は示されなかった。

2.7.6.13.5 薬物動態/薬力学の結果

夜間の身体動揺は，レンボレキサントの濃度-反応関係において正の傾きを持ち，血漿中濃度と関連していた。臨床的意義があると考えられる 7 U 及びそれ以上の身体動揺は，レンボレキサント 10 mg 単回投与後の血漿中レンボレキサント濃度の中央値よりも高い被験者でのみ起こると考えられた。母集団薬物動態解析モデルから得られた血漿中濃度を用いたところ，翌朝のレンボレキサント濃度と身体動揺には関連が認められず，代表的な被験者の濃度-反応関係の傾きの信頼区間は 0 を含んでいた。また，投与 4 時間及び 8 時間後のモデルから得られた血漿中濃度を用いたところ，ゾルピデム ER 投与後の身体動揺は，レンボレキサントの最大暴露量で想定される身体動揺を越えると推測された。

2.7.6.13.6 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 2.7.6.13-3 に示した。

有害事象は，プラセボ群の 4/57 例（7.0%），ゾルピデム ER 群の 4/58 例（6.9%），レンボレキサント 5 mg 群の 5/59 例（8.5%），レンボレキサント 10 mg 群の 5/58 例（8.6%）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 1/57 例（1.8%），ゾルピデム ER 群の 1/58 例（1.7%），レンボレキサント 5 mg 群の 2/59 例（3.4%），レンボレキサント 10 mg 群の 1/58 例（1.7%）に認められた。

レンボレキサント群で認められた有害事象のうち，5 mg 及び 10 mg の両群で認められた事象は頭痛のみであり，5 mg 群及び 10 mg 群の各 1 例に発現した。なお，頭痛は，プラセボ群でも 1 例に認められた。レンボレキサント群で認められたその他の有害事象は，いずれも 5 mg 群又は 10 mg 群の 1 例のみの発現であった。

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，レンボレキサント 5 mg 群の 1 例に発現した高度の事象（ヘモグロビン異常［治験薬との関連性なし］）を除き，いずれも軽度又は中等度であった。治験薬投与の中止に至った有害事象はレンボレキサント 5 mg 群の 2 例に認められ（睡眠時麻痺・覚醒時幻覚，ヘモグロビン異常各 1 例），このうち，睡眠時麻痺及び覚醒時幻覚は治験薬との因果関係は関連ありと判定されたが，両事象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，レンボレキサント 5 mg 又は 10 mg 投与に関連する臨床的に重要な所見は認められなかった。

表 2.7.6.13-3　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 108 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (57 例)	ゾルピデム ER (58 例)	レンボレキサント	
			5 mg (59 例)	10 mg (58 例)
有害事象	4 (7.0)	4 (6.9)	5 (8.5)	5 (8.6)
眼障害	0	0	0	1 (1.7)
眼脂	0	0	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)	0	0
倦怠感	0	1 (1.7)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (5.3)	0	0	1 (1.7)
鼻咽頭炎	3 (5.3)	0	0	0
膣膿瘍	0	0	0	1 (1.7)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
挫傷	0	0	0	1 (1.7)
転倒	0	0	0	1 (1.7)
四肢損傷	0	1 (1.7)	0	0
臨床検査	0	0	1 (1.7)	0
ヘモグロビン異常	0	0	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.7)	0
筋痙縮	0	0	1 (1.7)	0
神経系障害	1 (1.8)	0	2 (3.4)	1 (1.7)
頭痛	1 (1.8)	0	1 (1.7)	1 (1.7)
睡眠時麻痺	0	0	1 (1.7)	0
精神障害	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	0
うつ病	0	1 (1.7)	0	0
覚醒時幻覚	0	0	1 (1.7)	0
悪夢	1 (1.8)	0	1 (1.7)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (1.7)	0	0
咳嗽	0	1 (1.7)	0	0
外科および内科処置	0	0	0	1 (1.7)
歯科インプラント埋込み	0	0	0	1 (1.7)

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 20.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料5.3.4.1.1のTable 14.3.1.3.1を引用）

2.7.6.14 外国 103 試験［健康成人を対象とした薬物乱用傾向試験］

……（添付資料 5.3.4.1.2）

2.7.6.14.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　治験方法の概略（外国 103 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-103
目的	主要目的：健康成人薬物乱用経験者（依存性なし）を対象に，レンボレキサントを単回経口投与後の薬物乱用傾向を Drug Liking VAS の最大効果（E_{max}）を指標としてプラセボを対照に評価する 副次目的： • 健康成人薬物乱用経験者（依存性なし）を対象に，ゾルピデム及びスボレキサントを単回経口投与後の薬物乱用傾向を Drug Liking VAS の E_{max} を指標としてプラセボを対照に確認する（分析感度確立のため） • 健康成人薬物乱用経験者（依存性なし）を対象に，レンボレキサントを単回経口投与後の薬物乱用傾向を Drug Liking VAS の E_{max} を指標としてゾルピデム及びスボレキサントを対照に検討する • 健康成人薬物乱用経験者（依存性なし）を対象に，レンボレキサントを単回経口投与後の安全性及び忍容性をゾルピデム，スボレキサント及びプラセボを対照に評価する
治験デザイン	単施設，健康成人薬物乱用経験者（依存性なし）対象，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，6 期クロスオーバー，単回経口投与試験であった。治験デザインを以下に示す。 本治験は，導入期，治療期及びフォローアップ期の 3 つから構成された。導入期は最大で約 6 週（40 日）であり，スクリーニング期及び適格性確認期で構成された。スクリーニング期に被験者から文書同意を取得し，治験実施計画書で規定した全ての適格性基準を満たしていることを確認した。適格性確認期はスクリーニング期から 30 日以内に開始することとした。適格性確認期に，陽性対照（ゾルピデム及びスボレキサント）及びプラセボを被験者が区別できることの確認を目的とした。適格性確認期に，ゾルピデム 30 mg，スボレキサント 40 mg 及びプラセボを無作為化後，二重盲検下で 3 期クロスオーバー法により単回経口投与された。適格性確認期の Day –1（治験薬初回投与前日の夜）に実施医療機関に入院した。一晩（8 時間以上）絶食後，約 240 mL の水とともに治験薬が投与された（ただし必要な場合には 50 mL［又は最大 100 mL］の水を追加摂取することは可）。また，治験薬投与後 2 時間以上絶食することを規定した（治験薬投与前後 1 時間以外の摂水は適宜可）。適格性確認期に投与された治験薬は次のとおりであった。 適格性確認期の投与区分：投与された治験薬 X：プラセボ Y：ゾルピデム 30 mg Z：スボレキサント 40 mg

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>
被験者は，上記に示す適格性確認期の各投与区分における治験薬を 72 時間間隔で（Day 1，4 及び 7 に）3 回に分けて単回経口投与され，その後 Day 10 まで入院した（3 回目の治験薬投与後約 72 時間）。適格性確認期の各治験薬投与日に異なる種類の治験薬（ゾルピデム，スボレキサント又はプラセボ）を投与された。適格性確認期における治験薬の投与順序は，Williams Square design に基づき次のとおりであった。
<table>
<tr><th>投与順序</th><th colspan="3">適格性確認期</th></tr>
<tr><td>1</td><td>X</td><td>Y</td><td>Z</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Y</td><td>Z</td><td>X</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Z</td><td>X</td><td>Y</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Z</td><td>Y</td><td>X</td></tr>
<tr><td>5</td><td>X</td><td>Z</td><td>Y</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Y</td><td>X</td><td>Z</td></tr>
</table>
選択基準で規定した Drug Liking VAS に基づき陽性対照（ゾルピデム及びスボレキサント）とプラセボを区別できた被験者は無作為化された。適格性確認期に適格性基準を満たしていることが確認された被験者は，適格性確認期の治験薬最終投与と治療期の治験薬初回投与の間に 7 日以上のウォッシュアウトを設けた後に治療期へ移行した。
治療期は約 11 週であり，6 つの treatment period で構成された。被験者は無作為化された後，各 treatment period（Visit 3～8，treatment period 1～6）に 6 種類の異なる治験薬を投与された。一晩（8 時間以上）絶食後，約 240 mL の水とともに治験薬が投与された（ただし必要な場合には 50 mL［又は最大 100 mL］の水を追加摂取することは可）。また，治験薬投与後 2 時間以上絶食することを規定した（治験薬投与前後 1 時間以外の摂水は適宜可）。二重盲検下で次のとおり治験薬が経口投与された。
<table>
<tr><th>treatment period の投与区分</th><th>投与された治験薬</th></tr>
<tr><td>A</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>B</td><td>レンボレキサント 10 mg</td></tr>
<tr><td>C</td><td>レンボレキサント 20 mg</td></tr>
<tr><td>D</td><td>レンボレキサント 30 mg</td></tr>
<tr><td>E</td><td>ゾルピデム 30 mg</td></tr>
<tr><td>F</td><td>スボレキサント 40 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>
Williams Square design に基づき，次の順序で治験薬を投与した。
<table>
<tr><th>投与順序</th><th colspan="6">treatment period</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>F</td><td>C</td><td>E</td><td>D</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>C</td><td>A</td><td>D</td><td>F</td><td>E</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>D</td><td>B</td><td>E</td><td>A</td><td>F</td></tr>
<tr><td>4</td><td>D</td><td>E</td><td>C</td><td>F</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td>5</td><td>E</td><td>F</td><td>D</td><td>A</td><td>C</td><td>B</td></tr>
<tr><td>6</td><td>F</td><td>A</td><td>E</td><td>B</td><td>D</td><td>C</td></tr>
</table>
6 つの各 treatment period で被験者は治験薬投与前日（Day –1）から治験薬投与後約 72 時間（Day 4）まで実施医療機関に入院した。各 treatment period の間に 14 日以上のウォッシュアウトを設定した。所定の検査等が完了し被験者の安全性に問題がないと治験担当医師が判断した後，被験者は退院した。退院時に被験者は自動車を運転しないように指示され，代わりに家族等に送迎してもらうか，公共交通機関を利用するように指示された。各 treatment period の治験薬投与前から治験薬投与後 72 時間までの間に複数回にわたり，薬力学（PD），PK 及び安全性の評価を実施した。
安全性に関する最終評価はフォローアップ時に実施され，安全性上の問題がなく被験者が治験を終了したかどうかを確認した。フォローアップ時の評価は，治験薬最終投与から 14 日以上経過後又は治験薬投与中止時に実施された。治験薬投与を中止した場合についても，退院時に被験者は自動車を運転しないように指示され，代わりに家族等に送迎してもらうか，公共交通機関を利用するように指示された。
</td></tr>
<tr><td>対象及び主な組入れ条件</td><td>
18～55 歳で BMI が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下，スクリーニング期の体重 50 kg 以上の健康成人男女であり，（治療目的ではなく）娯楽目的で薬物（例えばゾルピデム，ベンゾジアゼピン）を過去に 5 回以上かつスクリーニング前 12 週以内に 1 回以上使用した者
<適格性確認期の組入れ条件>
・Drug Liking VAS に基づき陽性対照（ゾルピデム 30 mg 及びスボレキサント 40 mg，いずれも経口投与）とプラセボを区別できた者（プラセボに比べ Drug Liking VAS の最大値として 15 ポイント以上の差を区別可能であり，陽性対照投与後に 65 ポイント以上の嗜好を示した者）
・プラセボ効果が許容範囲内であった者（プラセボ投与後に Drug Liking VAS の E_{max} が 40～60 ポイント）
・陽性対照（ゾルピデム及びスボレキサント）とプラセボを一貫して区別できていると実施医療機関のスタッフが判断した者
・治験薬に対する忍容性が確認できており（治験薬投与後 3 時間以内に嘔吐を認めない等），薬力学評価項目の調査を完了できる者（治験薬投与後 4 時間以内に鎮静状態を認めない等）
・通常どおりの行動ができており，本治験の調査を完了できると実施医療機関のスタッフが判断した者
</td></tr>
<tr><td>投与量
投与方法</td><td>
<適格性確認期>
陽性対照：ゾルピデム 10 mg 錠，スボレキサント 20 mg*
</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
投与期間	プラセボ：ゾルピデム プラセボ錠，スボレキサント プラセボ* 投与区分： X（プラセボ）ゾルピデム プラセボ錠×3＋ スボレキサント プラセボ*×2 Y（ゾルピデム 30 mg）ゾルピデム 10 mg 錠×3＋ スボレキサント プラセボ*×2 Z（スボレキサント 40 mg）ゾルピデム プラセボ錠×3＋ スボレキサント 20 mg*×2 * オーバーカプセル化された薬剤 適格性確認期における二重盲検性を維持するためにダブルダミー法を用い，各被験者は 3 つの錠剤及び 2 つのカプセルを服用した。 <treatment period> 被験薬：レンボレキサント 10 mg 錠 対照薬：ゾルピデム 10 mg 錠，スボレキサント 20 mg* プラセボ：レンボレキサントプラセボ錠，ゾルピデムプラセボ錠，スボレキサントプラセボ* 以下の薬剤を無作為化，二重盲検下で単回経口投与した。 treatment A（プラセボ）レンボレキサントプラセボ錠×3 ＋ ゾルピデムプラセボ錠×3＋ スボレキサントプラセボ*×2 treatment B（レンボレキサント 10 mg）レンボレキサント 10 mg 錠×1 ＋ レンボレキサントプラセボ錠×2＋ ゾルピデムプラセボ錠×3＋ スボレキサントプラセボ*×2 treatment C（レンボレキサント 20 mg）レンボレキサント 10 mg 錠×2 ＋ レンボレキサントプラセボ錠×1＋ ゾルピデムプラセボ錠×3＋ スボレキサントプラセボ*×2 treatment D（レンボレキサント 30 mg）レンボレキサント 10 mg 錠×3 ＋ ゾルピデムプラセボ錠×3＋ スボレキサントプラセボ*×2 treatment E（ゾルピデム 30 mg）レンボレキサントプラセボ錠×3 ＋ ゾルピデム 10 mg 錠×3＋ スボレキサントプラセボ*×2 treatment F（スボレキサント 40 mg）レンボレキサントプラセボ錠×3 ＋ ゾルピデムプラセボ錠×3＋ スボレキサント 20 mg*×2 * オーバーカプセル化された薬剤 treatment period における二重盲検性を維持するためにトリプルダミー法を用い，各被験者は 6 つの錠剤及び 2 つのカプセルを服用した。 <適格性確認期及び treatment period 共通> 治験薬投与前 8 時間以上及び治験薬投与後 2 時間以上絶食した状態で，約 240 mL の水とともに治験薬を投与した（ただし必要な場合には 50 mL［又は最大 100 mL］の水を追加摂取すること，並びに治験薬投与前後 1 時間以外の摂水は適宜可とした）。 治療期の各 treatment period における食事の内容は類似しており，所定の絶食時間を管理するとともに規定された時刻に食事を摂取した。
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）の血漿中濃度並びにゾルピデム及びスボレキサントの血漿中濃度 薬力学： （主要評価項目）Drug Liking VAS の E_{max} （副次評価項目） 　効果のバランス 　　Drug Liking VAS の最小効果（E_{min}），効果-時間曲線下面積（TA_AUE）

項　　目	内　　容
	全般的効果 Overall Drug Liking VAS の E_{max} Take Drug Again VAS の E_{max} Subjective Drug Value の E_{max} 正の効果 Good Effects VAS の E_{max}，TA_AUE High VAS の E_{max}，TA_AUE Stoned VAS の E_{max}，TA_AUE 負の効果 Bad Effects VAS の E_{max}，TA_AUE 鎮静効果 Alertness/Drowsiness VAS の E_{min}，TA_AUE ARCI PCAG スケールの E_{max}，TA_AUE その他の薬剤効果 Any Effects VAS の E_{max}，TA_AUE 観察者が客観的に評価した鎮静効果 Observer's Assessment of Alertness/Sedation の E_{min}，TA_AUE（composite score 及び sum score） 認知機能に及ぼす影響 選択反応時間（運動反応時間，認識反応時間及び総反応時間の CFB_{max} 及び TA_AUE，正答率のベースラインからの CFB_{min} 及び TA_AUE） Divided Attention Test（root mean square distance，greatest distance，response latency of correct responses 及び number of false alarms の CFB_{max} 及び E_{max}，percentage over the road 及び percentage of target hits の CFB_{min} 及び E_{min}） 安全性：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，酸素飽和度，体温），心電図，身体所見
解析方法	薬物動態：薬物動態解析対象集団を用いてレンボレキサントの血漿中濃度を一覧に示し，要約統計量を算出した。ゾルピデム及びスボレキサントの血漿中濃度についても一覧に示した（服薬遵守状況確認を目的として測定）。 薬力学：主要評価項目である Drug Liking VAS の E_{max} に関する解析及びその他の評価項目の解析のいずれについても，Completer Analysis Set（全ての treatment period の治験薬が投与された被験者）を用いて実施した。治療期の薬力学評価項目について，経時測定クロスオーバー型混合効果モデルを用いて解析した。モデルには，treatment，時点，投与順序及び 1 次の持ち越し効果（該当する場合）を固定効果，ベースライン値（投与前値）を共変量（該当する場合），被験者を変量効果に含めた。ただし，持ち越し効果が α=0.25 の条件下で有意でなかった場合，モデルに含めないこととした。各モデルに基づき，treatment と treatment の差異に関する最小二乗平均，標準誤差，95%信頼区間及び P 値を算出した。 安全性：安全性解析対象集団を用いて，臨床検査，バイタルサイン，心電図のパラメータについて要約統計量を算出した。有害事象を treatment 別，SOC 及び PT ごとに集計し発現例数（発現率）を算出した。
症例数の設定根拠	スボレキサント 40，80 及び 150 mg（陽性対照としてゾルピデム 15 及び 30 mg を含む）投与による薬物乱用の可能性を評価した試験で報告されている結果から推定した標準偏差に基づき，本治験の症例数を設定した。対応のある t 検定（有意水準は片側 5%）に基づき Drug Liking VAS の E_{max} における 15 ポイントの差（差

項　　目	内　　容
	の平均値 28.1，標準偏差 20）を確認するために必要な症例数は 28 例であり，検出力 90%であった。脱落率が 25%であることを考慮し，治療期移行例を 40 例，完了例 30 例（6 つの各 treatment period で 5 例が完了）に設定した。
目標症例数	30 例（完了例，治療期移行例としての目標は 40 例）
実施施設	カナダ，1 施設
実施期間	2017 年 4 月～2018 年 6 月

2.7.6.14.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

合計 107 例が適格性確認期に組み入れられ，3 期クロスオーバー法により陽性対照（ゾルピデム 30 mg，スボレキサント 40 mg）及びプラセボの単回投与を受けた。このうち適格性基準を満たしていることが確認された 39 例が治療期へ移行した（43 例は適格性基準を満たさなかったため，また 25 例はその他の理由により治療期へ移行しなかった）。

治療期へ移行した 39 例のうち 7 例は治療期中に中止したため，32 例が治験を完了した（中止理由の内訳は同意撤回 5 例，服薬不遵守及び事務手続き上の理由各 1 例）。39 例全例が安全性解析対象集団，薬力学解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用され，32 例が Completer Analysis Set に採用された。

治療期へ移行した 39 例のうち，女性は 9 例（23.1%），男性は 30 例（76.9%）であった。また，White は 29 例（74.4%），Black or African American は 4 例（10.3%），Asian は 2 例（5.1%），American Indian or Alaska Native は 1 例（2.6%），Other は 3 例（7.7%）であった。年齢の中央値は 36.0 歳（範囲：18～50 歳）であった。BMI の中央値は 25.00 kg/m^2 であり，BMI の範囲は 19.9～31.2 kg/m^2 であった。

2.7.6.14.3 薬物動態の結果

血漿中レンボレキサント濃度は，投与前，投与後 1.5，24 及び 72 時間に測定した。レンボレキサント 10，20 及び 30 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 2.7.6.14-1 に示した。血漿中レンボレキサント濃度は用量比例的に増加し，投与後 1.5 時間に血漿中レンボレキサント濃度が最高値を示した。また，M4，M9 及び M10 も同様に，血漿中 M4，M9 及び M10 濃度は用量比例的に増加し，投与後 1.5 時間に最高値を示した。M4 及び M9 はレンボレキサントと類似した血漿中濃度推移を示した。M10 の血漿中濃度は他の代謝物よりも低い値を示し，最高血漿中濃度に到達した後，緩やかに消失した。

また，服薬コンプライアンスの確認のために，ゾルピデム及びスボレキサントの血漿中濃度を投与前及び投与後 1.5 時間に測定した結果，全ての被験者で投与後にゾルピデム及びスボレキサントの血漿中濃度が検出され，服薬コンプライアンスに問題がなかったことが確認された。

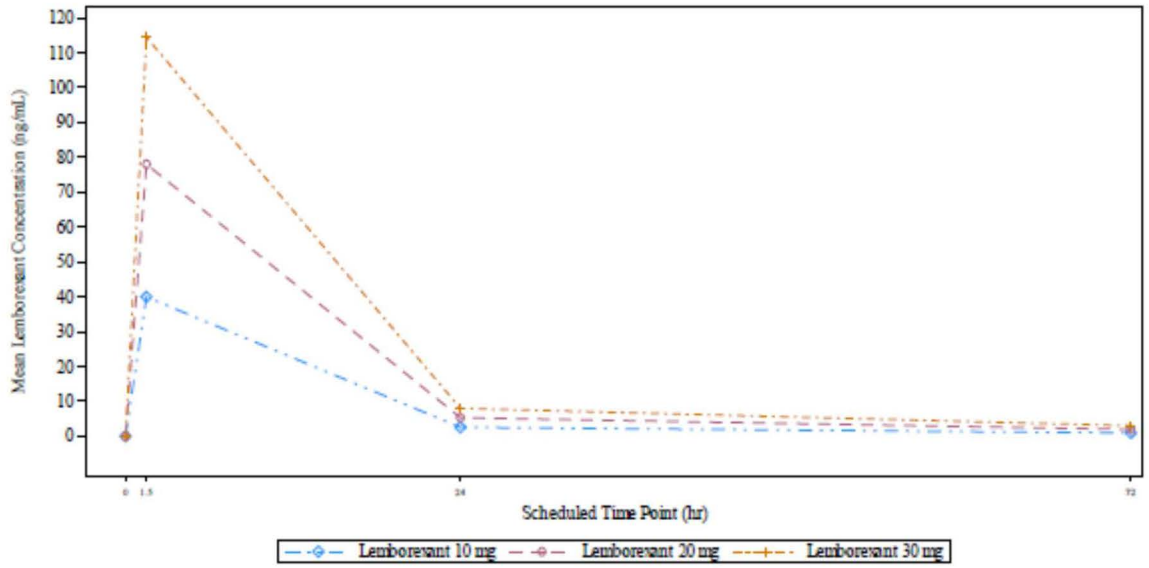


図 2.7.6.14-1　健康成人薬物乱用経験者（依存性なし）を対象にレンボレキサントを単回投与したときの平均血漿中レンボレキサント濃度推移（薬物動態解析対象集団）（外国 103 試験）
図中のポイントは平均値を示す。

（添付資料 5.3.4.1.2 の Figure 4 を引用）

2.7.6.14.4 薬力学の結果

2.7.6.14.4.1 適格性確認期

Completer Analysis Set を対象に，3 期クロスオーバー法を用いてゾルピデム 30 mg（以下，ゾルピデム），スボレキサント 40 mg（以下，スボレキサント）及びプラセボを各単回投与後の Drug Liking VAS の E_{max}，並びに実薬とプラセボとの差を検討した。

Drug Liking VAS は薬剤嗜好度の指標であり，0～100 の範囲で最も嗜好する場合を 100，最も好まない場合を 0 とし，嗜好の程度が中間（好みがどちらでもない場合）を 50 とする。

ゾルピデム，スボレキサント及びプラセボを投与後の E_{max}（平均値）はそれぞれ 89.0，89.8，50.4 であった。ゾルピデム及びスボレキサントとプラセボとの差（平均値）はそれぞれ 38.6，39.4 であった。これらの結果から，適格性確認期の組入れ条件を全て満たすことが確認され，陽性対照とプラセボを区別できている被験者が治療期へ移行した。

2.7.6.14.4.2 治療期

2.7.6.14.4.2.1 Drug Liking VAS の E_{max}（主要評価項目）

Drug Liking VAS のスコア（平均値）は，プラセボ投与後のいずれの評価時点でも嗜好の程度は中間であったが，陽性対照及びレンボレキサントの投与後は薬剤嗜好度が増加した（図 2.7.6.14-2）。プラセボに比べ，レンボレキサントの各用量投与後の薬剤嗜好度はいずれも同様であった。