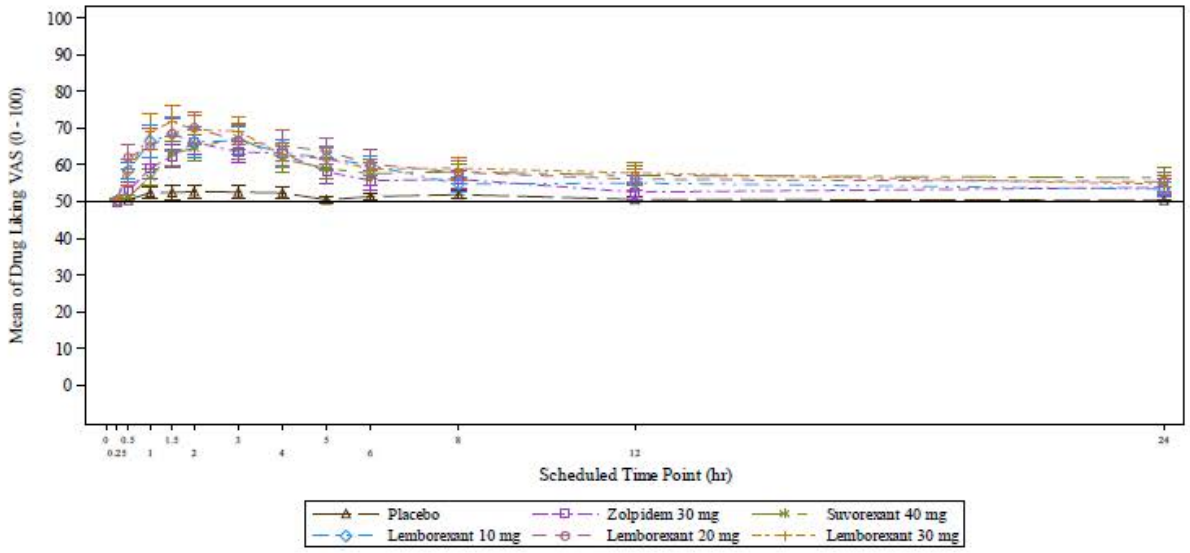


図 2.7.6.14-2　Drug Liking VAS スコアの推移（Completer Analysis Set）（外国 103 試験）

VAS = visual analog scale.
N=32，図中のポイントは平均値±標準誤差を示す。

（添付資料 5.3.4.1.2 の Figure 8 を引用）

Completer Analysis Set における Drug Liking VAS の E_{max}（平均値）は，プラセボ投与後（57.8）と比較して陽性対照及びレンボレキサントの投与後に増加し，レンボレキサント投与後の E_{max}（平均値）は用量増加に伴い大きくなった（ゾルピデム：78.3，スボレキサント：76.1，レンボレキサント 10 mg，20 mg 及び 30 mg でそれぞれ 78.4，80.5，83.6）。

陽性対照を用いて分析感度の確立を検討した。プラセボと比較して 15 ポイントの差（マージン［陽性対照−プラセボ］）の有無を検討した結果，いずれの陽性対照についても有意差は認められなかった（プラセボとの差はゾルピデム及びスボレキサントでそれぞれ 20.2，18.2，ゾルピデム：P=0.079，スボレキサント：P=0.190；経時測定クロスオーバー型混合効果モデル）。一方，当初計画したマージンである 11 ポイントの差の有無を検討した結果，いずれの陽性対照についても有意差が認められ（ゾルピデム：P=0.006，スボレキサント：P=0.025；経時測定クロスオーバー型混合効果モデル），この結果から本治験の分析感度が確立されていることを確認した。

Completer Analysis Set における Drug Liking VAS について，レンボレキサント 10 mg，20 mg 及び 30 mg 投与後の E_{max}（平均値）をプラセボ又は陽性対照と比較した。レンボレキサントの各用量の E_{max} はプラセボに比べ有意に増加した。一方，レンボレキサント 10 mg，20 mg 及び 30 mg とゾルピデム及びスボレキサントのいずれの比較においても有意差が認められず，レンボレキサント投与による薬剤嗜好度は陽性対照と同程度であることが確認された（表 2.7.6.14-2）。

表 2.7.6.14-2　治療期におけるレンボレキサント投与後の Drug Liking VAS の E_{max}（Completer Analysis Set）（外国 103 試験）

	レンボレキサント		
	10 mg（n=32）	20 mg（n=32）	30 mg（n=32）
レンボレキサントとプラセボの差（レンボレキサントの各用量−プラセボ）[a]			
平均値±標準誤差	20.6±3.68	22.7±4.19	25.8±3.96
最小二乗平均値±標準誤差	20.5±3.65	22.5±3.65	25.5±3.65
95%信頼区間の上限	26.6	28.6	31.6
P 値[b]	0.995	0.999	1.000
レンボレキサントとゾルピデムの差（ゾルピデム−レンボレキサントの各用量）[c]			
平均値±標準誤差	−0.1±4.12	−2.2±3.85	−5.3±4.27
最小二乗平均値±標準誤差	−0.3±3.65	−2.4±3.65	−5.4±3.65
95%信頼区間の下限	−6.4	−8.4	−11.4
P 値	0.538	0.740	0.928
レンボレキサントとスボレキサントの差（スボレキサント−レンボレキサントの各用量）[c]			
平均値±標準誤差	−2.3±3.59	−4.4±3.05	−7.5±3.61
最小二乗平均値±標準誤差	−2.3±3.65	−4.3±3.65	−7.3±3.65
95%信頼区間の下限	−8.4	−10.4	−13.4
P 値	0.737	0.881	0.977

treatment，時点及び投与順序を固定効果，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て最小二乗平均値を算出した。

a: H_0: $\mu_{\text{レンボレキサントの各用量}} - \mu_{\text{プラセボ}} \geq 11$，$H_a$: $\mu_{\text{レンボレキサントの各用量}} - \mu_{\text{プラセボ}} < 11$

b: *P* 値が 0.05 を超える場合に，レンボレキサントとプラセボの差（レンボレキサントの各用量−プラセボ）が 11 以上である（レンボレキサントの各用量がプラセボに比べ有意に大きい）ことを示す。

c: H_0: $\mu_{\text{陽性対照（ゾルピデム又はスボレキサント）}} - \mu_{\text{レンボレキサントの各用量}} \leq 0$，$H_a$: $\mu_{\text{陽性対照（ゾルピデム又はスボレキサント）}} - \mu_{\text{レンボレキサントの各用量}} > 0$，*P* 値が 0.05 未満の場合に有意であることを示す。

（添付資料 5.3.4.1.2 の Table 17 を引用）

2.7.6.14.4.2.2 副次評価項目

Drug Liking VAS の E_{min} について，レンボレキサント 10 mg，20 mg 及び 30 mg とゾルピデム及びスボレキサントのいずれもプラセボに比べ低値を示した（レンボレキサント 10 mg，20 mg 及び 30 mg の E_{min}［平均値］はそれぞれ 44.1，40.3，41.7，ゾルピデム及びスボレキサントについてはそれぞれ 41.1，44.7）。プラセボの E_{min}（平均値）は 49.2 であり，全ての評価時点において薬剤嗜好度の程度が中間（好みがどちらでもない場合の 50）であった。Drug Liking VAS の E_{min} 及び TA_AUE については，レンボレキサントの各用量とプラセボの比較，レンボレキサントの各用量と陽性対照の比較，陽性対照とプラセボの比較のいずれにおいても有意差は認められなかった。

全般的効果の評価項目である Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS の各 E_{max} について，レンボレキサント 10 mg，20 mg 及び 30 mg とゾルピデム及びスボレキサントのいずれの比較においても有意差が認められず，主観に基づく全体的な薬剤嗜好度及びレンボレキサント投与後に再度服薬を希望したくなる主観的な効果は陽性対照と同程度であった。また，Subjective Drug Value の E_{max} についてもレンボレキサントの各用量と陽性対照は同程度であり（平均値は$13.74～16.92），レンボレキサント 20 mg 及びゾルピデムの E_{max} が最も大きかった（プラセボの E_{max}［平均値］は$2.65）。

正の効果を示すGood Effects VAS及びHigh VASの各E_{max}について，レンボレキサント10 mg，20 mg及び30 mgとゾルピデム及びスボレキサントのいずれの比較においても有意差が認められなかった。またStoned VASのE_{max}において，スボレキサントに比べレンボレキサントの各用量で有意に増加したが，レンボレキサントとゾルピデムの比較では有意差が認められなかった。

負の効果を示すBad Effects VASについて，陽性対照及びレンボレキサントのいずれにおいてもプラセボと比較してE_{max}が有意に増加した。また，ゾルピデムと比較しレンボレキサント10 mgでE_{max}は有意に減少したが，スボレキサントとの比較ではレンボレキサントの各用量のE_{max}はいずれも有意に増加した。

その他の薬剤効果としてAny Effects VAS（正又は負のいかなる効果も評価し，スコアが高いほど効果が強いことを示す）を用いて評価した結果，ゾルピデムと比較しレンボレキサント30 mgでE_{max}が有意に増加し，スボレキサントとの比較でもレンボレキサントの各用量のE_{max}はいずれも有意に増加した。

Alertness/Drowsiness VAS（0～100の範囲でDrowsiness［傾眠］を0，Alertness［覚醒］を100，Alertness/Drowsinesのいずれでもない場合を50として評価）のレンボレキサント10 mg，20 mg及び30 mg投与後のE_{min}は，ゾルピデム及びスボレキサントのいずれとの比較においても有意に減少し，レンボレキサントの傾眠効果が認められた。

鎮静効果を示すARCI PCAGスケールについて，スボレキサントと比較しレンボレキサント20 mg及び30 mgでE_{max}が有意に増加したが，ゾルピデムとの比較ではレンボレキサントの各用量のE_{max}はいずれも有意差が認められなかった。また，観察者が客観的に鎮静を評価した結果（OAA/S；スコアが低いほど鎮静効果が強いことを示す），スボレキサントに比べレンボレキサントで有意な鎮静効果が認められた（OAA/S composite scoreはレンボレキサント20 mg及び30 mg，OAA/S sum scoreはレンボレキサント30 mgでそれぞれ有意差が認められた）。

認知機能に及ぼす影響を選択反応時間で評価した結果，ゾルピデムと比較しレンボレキサントの各用量で総反応時間の有意な短縮（CFB_{max}で評価）及び正答率の有意な増加（CFB_{min}で評価）が認められ，情報処理速度の向上及び運動応答能力の低下抑制が示唆された（運動応答能力の低下抑制はスボレキサントと同程度）。また，Divided Attention Testで評価した結果，ゾルピデムと比較しレンボレキサントの各用量で良好な運動正確性（root mean square distance［CFB_{max}で評価］及びnumber of false alarms［CFB_{max}で評価］の有意な減少，percentage over the road［CFB_{min}で評価］の有意な増加）及びpercentage of target hitsの有意な増加（CFB_{min}で評価）が認められた。

主要及び副次の薬力学評価項目の結果から，レンボレキサント服薬後の薬物嗜好性及び正の効果はプラセボと比較し有意に増加した。

レンボレキサントの用量増加に伴い主観的な正の効果が数値上大きくなったが，最高用量である30 mg服用後でもゾルピデム又はスボレキサントの効果を上回ることはなかった（Stoned VASにおけるスボレキサントとレンボレキサントの比較を除く）。

以上のことから，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投与した結果，主観的な正の効果，全般的効果及び薬物の主観的価値（Subjective Drug Value）はプラセボと比較し有意に増加した。しかしながら，これらの効果は，ゾルピデム及びスボレキサ

ントで認められた結果と比較し有意に異なるものではなかった。また，レンボレキサントの用量増加に伴い，これらの効果が大きく異なることはなかった。

2.7.6.14.5 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 2.7.6.14-3 に示した。

レンボレキサント投与後の有害事象発現率は，プラセボ投与後と比較し高かったが，ゾルピデム投与後と同程度であった。スボレキサント投与後の有害事象発現率は，レンボレキサント又はゾルピデム投与後と比較しわずかに低かった。レンボレキサント投与後，特に発現率が高かった有害事象（10.0%以上）は傾眠，睡眠時麻痺，浮動性めまい，筋力低下，複視及び頭痛であった。レンボレキサント投与後に認められた有害事象の多くは軽度であった。

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。

臨床検査値，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 2.7.6.14-3　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 103 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (36 例)	ゾルピデム (35 例)	スボレキサント (34 例)	レンボレキサント		
				10 mg (37 例)	20 mg (34 例)	30 mg (35 例)
有害事象	14 (38.9)	34 (97.1)	31 (91.2)	35 (94.6)	33 (97.1)	34 (97.1)
神経系障害	9 (25.0)	33 (94.3)	29 (85.3)	35 (94.6)	32 (94.1)	34 (97.1)
傾眠	6 (16.7)	30 (85.7)	29 (85.3)	34 (91.9)	30 (88.2)	34 (97.1)
頭痛	3 (8.3)	5 (14.3)	3 (8.8)	6 (16.2)	6 (17.6)	3 (8.6)
浮動性めまい	0	5 (14.3)	1 (2.9)	3 (8.1)	2 (5.9)	4 (11.4)
睡眠時麻痺	0	0	1 (2.9)	3 (8.1)	4 (11.8)	4 (11.4)
カタプレキシー	0	1 (2.9)	0	1 (2.7)	2 (5.9)	2 (5.7)
注意力障害	0	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)	0
構語障害	0	2 (5.7)	0	0	0	1 (2.9)
頭部不快感	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.9)	0
ミオクローヌス	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0
健忘	0	1 (2.9)	0	0	0	0
運動失調	0	1 (2.9)	0	0	0	0
平衡障害	0	1 (2.9)	0	0	0	0
過眠症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
筋緊張低下	0	0	0	0	1 (2.9)	0
不随意性筋収縮	0	0	1 (2.9)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (2.9)
鎮静	0	1 (2.9)	0	0	0	0
会話障害	0	1 (2.9)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.6)	6 (17.1)	1 (2.9)	5 (13.5)	4 (11.8)	6 (17.1)
疲労	2 (5.6)	2 (5.7)	0	3 (8.1)	2 (5.9)	0
熱感	0	0	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)	2 (5.7)
異常感	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	2 (5.7)
冷感	0	0	0	0	0	2 (5.7)
歩行障害	0	2 (5.7)	0	0	0	0
無力症	0	1 (2.9)	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (2.9)
ゆったり感	0	0	0	0	0	1 (2.9)
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	1 (2.7)	0	0
精神障害	2 (5.6)	6 (17.1)	4 (11.8)	6 (16.2)	3 (8.8)	3 (8.6)
多幸気分	0	2 (5.7)	0	3 (8.1)	0	2 (5.7)
異常な夢	1 (2.8)	0	2 (5.9)	1 (2.7)	0	0
不安	1 (2.8)	0	0	1 (2.7)	0	0
転倒の恐怖	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0
精神状態変化	0	2 (5.7)	0	0	0	0
異常行動	0	1 (2.9)	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	1 (2.9)
失見当識	0	1 (2.9)	0	0	0	0
解離	0	0	0	0	1 (2.9)	0
幻覚	0	0	0	0	1 (2.9)	0
不相応な情動	0	1 (2.9)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	1 (2.7)	0	0
易刺激性	0	0	1 (2.9)	0	0	0
眼障害	0	13 (37.1)	1 (2.9)	3 (8.1)	1 (2.9)	4 (11.4)
複視	0	10 (28.6)	1 (2.9)	2 (5.4)	0	4 (11.4)

表 2.7.6.14-3　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 103 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (36 例)	ゾルピデム (35 例)	スボレキサント (34 例)	レンボレキサント		
				10 mg (37 例)	20 mg (34 例)	30 mg (35 例)
霧視	0	3 (8.6)	0	0	1 (2.9)	0
視力障害	0	0	0	1 (2.7)	0	1 (2.9)
胃腸障害	0	9 (25.7)	3 (8.8)	3 (8.1)	4 (11.8)	0
便秘	0	2 (5.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)	0
嘔吐	0	4 (11.4)	0	2 (5.4)	0	0
悪心	0	4 (11.4)	0	0	1 (2.9)	0
下痢	0	1 (2.9)	0	1 (2.7)	1 (2.9)	0
腹痛	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0
消化不良	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0
腹部不快感	0	0	1 (2.9)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (2.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (5.7)	2 (5.9)	3 (8.1)	3 (8.8)	6 (17.1)
筋攣縮	0	0	2 (5.9)	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (8.6)
筋力低下	0	0	0	0	2 (5.9)	4 (11.4)
頚部痛	0	0	0	0	0	2 (5.7)
筋骨格痛	0	1 (2.9)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (2.7)	0	0
四肢痛	0	1 (2.9)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.8)	3 (8.6)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)	0
しゃっくり	0	3 (8.6)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (2.9)	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (2.9)	0
鼻出血	1 (2.8)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (2.9)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (2.7)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.9)	3 (8.6)
歯牙破折	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.9)
眼窩周囲出血	0	0	0	0	0	1 (2.9)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (2.9)	0
熱傷	0	0	0	0	0	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (5.7)	0	1 (2.7)	0	1 (2.9)
多汗症	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
発疹	0	1 (2.9)	0	1 (2.7)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (2.7)	0	1 (2.9)
動悸	0	0	0	0	0	1 (2.9)
洞性徐脈	0	0	0	1 (2.7)	0	0
臨床検査	0	0	2 (5.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0
心電図T波逆転	0	0	1 (2.9)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.8)	0	0	1 (2.7)	0	0
月経困難症	1 (2.8)	0	0	1 (2.7)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (2.9)	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (2.9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (2.9)	0	0	0	0

表 2.7.6.14-3　全ての有害事象（安全性解析対象集団）（外国 103 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (36 例)	ゾルピデム (35 例)	スボレキサント (34 例)	レンボレキサント		
				10 mg (37 例)	20 mg (34 例)	30 mg (35 例)
食欲減退	0	1 (2.9)	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (2.7)	0	0
ほてり	0	0	0	1 (2.7)	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 20.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.4.1.2 の Table 14.3.1.2 を引用）

2.7.6.15 外国 106 試験［健康成人及び高齢者を対象とした運転技能への影響を評価するクロスオーバー試験］

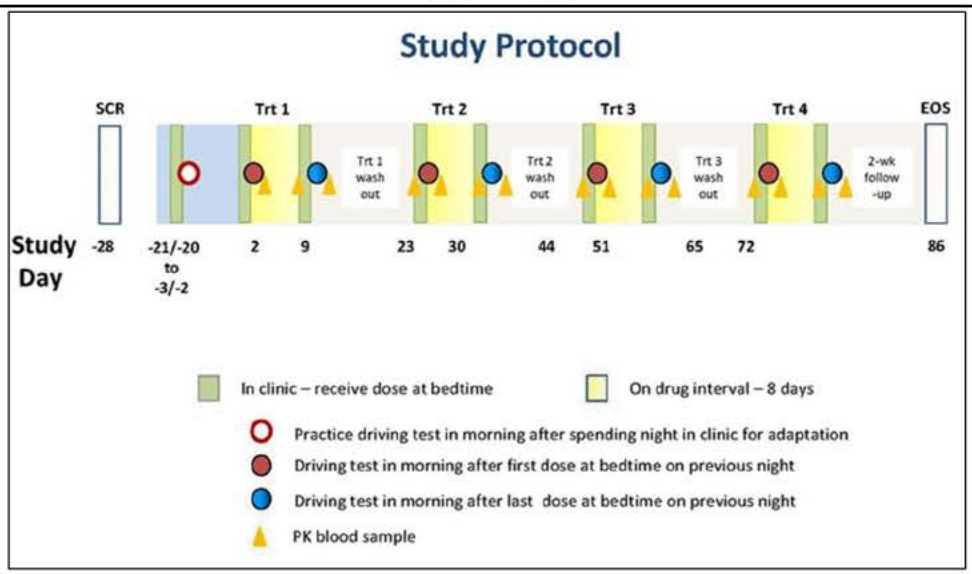
……（添付資料 5.3.4.1.3）

2.7.6.15.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1　治験方法の概略（外国 106 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-E044-106
目的	主要目的： • レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg を就寝前に単回及び反復投与した翌朝の standard deviation of lateral position（SDLP）をプラセボと比較し，自動車運転技能に支障をきたさないことを確認する 副次目的： • レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg を単回及び反復投与した翌朝のはみだし走行の数をプラセボと比較し評価する • レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg を単回及び反復投与した翌朝の自動車運転技能に大きな支障をきたした被験者の割合をプラセボと比較し評価する • レンボレキサント及びその代謝物，S-ゾピクロンの血漿中濃度を評価する • レンボレキサントを単回及び反復投与し，運転技能試験後のレンボレキサント血漿中濃度（PK）と SDLP 及びはみだし走行の数を含む特定の変数（PD）の関係を評価する • レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg の SDLP 及びはみだし走行の数をプラセボと比較し，年齢別に評価する • レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg の安全性及び忍容性を評価する
治験デザイン	単施設，単回及び反復投与，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，無作為化期間から構成された。前無作為化期間は最大で 28 日であり，スクリーニング期及びベースライン期で構成された。無作為化期間は，9 日間の反復投与期（Treatment 1～4）と各々の投与期の間の 14 日以上のウォッシュアウトから成り，Treatment 4 の後には治験最終時（EOS）まで 14 日間のフォローアップ期を設けた。 被験者は，Treatment 1 の Day 1 に最初の治験薬を服用し，実施医療機関に宿泊した。就寝から 8 時間後，Day 2 の朝，被験者は睡眠日誌を記録し，軽い朝食を済ませ，単回投与の翌朝に運転技能試験を行った。運転技能試験後，薬物動態用の血液を採取した。被験者はいったん退院し，Treatment 1 の治験薬を 1 日 1 回 6 日間就寝 5 分前に服薬した。被験者は，Day 8 に再び実施医療機関に来院し，就寝 5 分前に Treatment 1 の最後の治験薬を服用した。Day 9 には反復投与の翌朝の運転技能試験を行った。その後，Treatment 2，3，4 も Treatment 1 と同じ手順を繰り返した。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>

治験デザイン（外国 106 試験）</td></tr>
<tr><td>対象及び主な組入れ条件</td><td>BMI が 18 kg/m^2 以上 31 kg/m^2 未満の 21 歳以上の健康成人男女</td></tr>
<tr><td>投与量
投与方法
投与期間</td><td>レンボレキサント 2.5 mg 錠，5 mg 錠，10 mg 錠又はプラセボ錠
ゾピクロン 7.5 mg 錠又はプラセボ錠
4 投与期において，レンボレキサント 3 用量（2.5 mg，5 mg 及び 10 mg）のうちの 2 用量，プラセボ（それぞれ 1 日 1 回 8 日間）並びにゾピクロン 7.5 mg（Day 1 及び Day 8 の 2 回），夜間の就寝時刻 5 分前に経口投与した。被験者は以下の 12 の投与順序のいずれかに割り付けられ，投与期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</th><th>Treatment 2</th><th>Treatment 3</th><th>Treatment 4</th></tr>
<tr><td>1</td><td>プラセボ</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>レンボレキサント 5 mg</td><td>レンボレキサント 2.5 mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>レンボレキサント 2.5 mg</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 5 mg</td></tr>
<tr><td>3</td><td>レンボレキサント 2.5 mg</td><td>レンボレキサント 5 mg</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>4</td><td>レンボレキサント 5 mg</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 2.5 mg</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td></tr>
<tr><td>5</td><td>プラセボ</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>レンボレキサント 2.5 mg</td></tr>
<tr><td>6</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>レンボレキサント 2.5 mg</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 10 mg</td></tr>
<tr><td>7</td><td>レンボレキサント 2.5 mg</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>8</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 2.5 mg</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td></tr>
<tr><td>9</td><td>プラセボ</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>レンボレキサント 5 mg</td><td>レンボレキサント 10 mg</td></tr>
<tr><td>10</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 5 mg</td></tr>
<tr><td>11</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>レンボレキサント 5 mg</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>12</td><td>レンボレキサント 5 mg</td><td>プラセボ</td><td>レンボレキサント 10 mg</td><td>ゾピクロン 7.5 mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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）又は S-ゾピクロンの血漿中濃度，薬物動態パラメータ 薬力学：SDLP（時速 95 km で 100 km にわたって側線に沿って運転した時の車体の側線からの距離の標準偏差），はみ出し走行の数（走行車線の特定の位置から 8 秒以上かつ 100 cm 以上のずれ） 安全性：有害事象，重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），体重，12 誘導心電図，C-SSRS，身体所見
解析方法	薬物動態： 血漿中レンボレキサント，その代謝物及び S-ゾピクロン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： 各投与期の Day 2 と Day 9 に測定された車体の側線からの距離の標準偏差（SDLP）の最小二乗平均値の差（実薬–プラセボ），及びはみ出し走行の数をプラセボと比較した。 安全性： 有害事象について，投与群別に集計した。臨床検査，バイタルサイン，心電図のパラメータの実測値及びベースラインからの変化量について，投与群別に要約統計量を算出した。自殺評価については，C-SSRS のスコア別被験者数を集計した。
症例数の設定根拠	症例数はレンボレキサント 10 mg，5 mg，2.5 mg 投与時の主要評価項目（SDLP）におけるプラセボとの比較（有意水準；両側 5%）に基づいて算出した。 48 例のうち 32 例に基づく各レンボレキサントの用量とプラセボとの比較（4 期 8 投与順序，各投与順序で 4 例）を想定した場合，治療方法［治験薬］と投与期を固定効果，被験者を変量効果と仮定した（Sun, 2010）モデルを用いることができる。 当該症例数における検出力は，総被験者数を（24n–5），分散を（σ^2 (24n-5) / 4n）とした下での 1 標本 t 検定に帰着する（n は 1 投与順序に対する被験者数）ため，SAS の POWER プロシジャにおける onesamplemeans オプションにて計算できる。 本治験では各レンボレキサントの用量の SDLP のプラセボからの差の 95%信頼区間の上限値が，2.4 cm 以上（プラセボとの差における真平均値が 1.0 cm，被験者内のばらつきを 3.55 cm^2 と仮定）である確率は 83.6%となる（Ramaekers, et al, 2011）。 SDLP のプラセボとの差（2.4 cm）は，アルコールの血中濃度 0.05%に相当するため，臨床的に意味のあるずれ幅とされる（Verster and Roth, 2011）。なお，多重性の調整は行っていない。 対称解析により 48 例（不完備ブロックデザインに対する調整済み）の症例数で SDLP のプラセボからの差が +2.4 cm を超える確率 31%と–2.4 cm を下回る確率 5%の差を有意水準 5%（両側），80%で検出できる。当該検出力は McNemar Formula に基づき算出した。 なお，本治験は固定投与群に基づく不完備ブロックデザインであるため，症例数は以下の換算係数 1.2 を乗じて 40 例から 48 例に調整した。 不完備ブロックデザインによる調整（換算係数）＝（投与順序／それぞれのペアが発生する投与順序の数）×（投与期の数／投与方法の数）＝(12/8)×(4/5)＝1.2

項　　目	内　　容
目標症例数	48 例
実施施設	オランダ 1 施設
実施期間	2015 年 11 月～2017 年 1 月

2.7.6.15.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

合計 48 例（日本人 1 例を含む）が治験に登録されてレンボレキサント又はプラセボの反復投与を受け，全例が治験を完了した。48 例全例を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とした。

無作為化された 48 例の被験者のうち，女性は 22 例（45.8%），男性は 26 例（54.2%）であった。また，White は 45 例（93.8%），Black or African American，日本人，Other Asian は各 1 例（2.1%）であった。年齢の中央値は 64.5 歳（範囲：23～78 歳）であり，非高齢者（21～64 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）の被験者数は各 24 例（50%）であった。BMI の中央値は 25.08 kg/m^2 であり，BMI の範囲は 20.7～30.9 kg/m^2 であった。全体で BMI が 18.5～25 kg/m^2，25 kg/m^2 以上の範囲の被験者は各 24 例（50%）であった。なお，日本人被験者 1 例は 37 歳の女性で，BMI は 22.0 kg/m^2 であった。

2.7.6.15.3 薬物動態の結果

レンボレキサント 2.5～10 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与（Day 1～Day 8）し，Day 1 及び 8 の投与前，並びに，Day 2 及び 9 の運転技能試験の後（中央値として投与後 10.4 時間）に採取された血漿中レンボレキサント濃度を表 2.7.6.15-2 に示した。血漿中レンボレキサント濃度は 2.5～10 mg 単回及び反復投与時において，概ね用量比例性を示し，投与後の血漿中レンボレキサント濃度は，過去のレンボレキサントの試験結果と類似していた。Treatment 2，3 及び 4 の投与前において，レンボレキサントの C_{max} の 5%を超える血漿中濃度は検出されなかった。運転技能試験の後に採取された血漿中レンボレキサント濃度は，高齢者において約 40%高く，これまでの結果と一致していた。また，男性と女性で血漿中レンボレキサント濃度に違いは認められず，これまでの結果と一致していた。

代謝物に関しても同様に，Treatment 2，3 及び 4 の投与前において，代謝物の C_{max} の 5%を超える血漿中濃度は検出されなかった。本治験で得られた M4，M9 及び M10 の暴露量はこれまでの結果と一致していた。

また，ゾピクロンの S 体（S-ゾピクロン）が，ゾピクロンの活性体として測定された。Treatment 2，3 及び 4 の投与前において，S-ゾピクロンの C_{max} の 5%を超える血漿中濃度は検出されなかった。単回及び反復投与後の血漿中 S-ゾピクロン濃度は，これまでに論文で報告されている結果と類似していた。

表 2.7.6.15-2　血漿中レンボレキサント濃度の要約（薬物動態解析対象集団）（外国 106 試験）

採血時期	血漿中レンボレキサント濃度（ng/mL）		
	2.5 mg (N=32)	5 mg (N=32)	10 mg (N=32)
Day 1 投与前	0.10±0.191[a]	0.06±0.224[a]	0.03±0.092[a]
Day 2 投与後	1.66±0.530[b]	2.94±1.020[c]	5.69±1.993[c]
Day 8 投与前	3.02±1.436[d]	5.14±2.345[d]	9.97±5.016[d]
Day 9 投与後	4.40±1.715[d]	7.36±2.881[e]	15.28±6.327[b]

値は算術平均値±標準偏差を示す。
a: n=24
b: n=30
c: n=31
d: n=32
e: n=28

（添付資料 5.3.4.1.3 の Table 9 を引用）

2.7.6.15.4 薬力学の結果

薬力学的効果を評価するため，路上運転技能試験を実施した。被験者は，特殊設備付きの自動車に乗車し，高速道路を約 1 時間，時速 95 km 以上で 100 km にわたって運転した。運転中，自動車の速度と側線からの距離は継続的に記録された。これらのシグナルは 4 Hz の速さ（1 秒間に 4 回）でデジタル化され，車載コンピューターに保存され，後の分析に用いた。

運転技能試験の主要評価項目は SDLP，副次評価項目ははみ出し走行の数等とした。SDLP は「時速 95 km で側線に沿って運転したときの車体の側線からの距離の標準偏差」，はみ出し走行は「走行車線の特定の位置から 8 秒以上かつ 100 cm 以上のずれ」と定義した。

(1)Standard Deviation of Lateral Position（SDLP）

治験薬の単回投与後（Day 2）及び反復投与後（Day 9）における SDLP のプラセボとの最小二乗平均値の差（実薬–プラセボ）とその 95%信頼区間を表 2.7.6.15-3 及び図 2.7.6.15-1 に示した。

SDLP は，レンボレキサント 2.5，5 及び 10 mg がプラセボと比較して運転技能に影響しないことを評価する本治験の主要目的で，就寝時にレンボレキサントを単回及び反復投与した翌朝に，運転技能試験を行い，評価した。SDLP は各投与期の 2 日目と 9 日目に測定された車体の側線からの距離の標準偏差である。

治験薬の単回投与後（Day 2）における SDLP の最小二乗平均値の差（実薬–プラセボ，以下同様）（95%信頼区間）は，レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg でそれぞれ 0.016 cm（–1.444，1.477），0.227 cm（–1.234，1.688），0.732 cm（–0.729，2.193）であった。8 回の治験薬の反復投与後（Day 9）における SDLP の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は，レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg でそれぞれ 0.480 cm（–0.941，1.902），0.362 cm（–1.059，1.784），0.741 cm（–0.681，2.163）であった。レンボレキサントとプラセボとの差の 95%信頼区間の上限値は，Day 2，Day 9 ともにいずれの用量においても 2.4 cm 未満であった。SDLP のプラセボからの差（2.4 cm）は，アルコールの血中濃度 0.05 %に相当するため，臨床的に意味のあるずれ幅とされる。このことは，レンボレキサントが，単回及び反復投与の翌朝の運

転技能に支障をきたさなかったことを示している。

SDLP のゾピクロンとプラセボとの差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は，Day 2，Day 9 それぞれで 2.041 cm（0.767，3.316），1.883 cm（0.644，3.121）であった。ゾピクロンとプラセボとの差の 95%信頼区間の上限は Day 2，Day 9 ともに 2.4 cm を超えていたことから，運転技能に支障をきたすことが示された。これは，分析感度の観点から本治験の妥当性を支持する結果であった。

表 2.7.6.15-3　SDLP のプラセボとの最小二乗平均値の差（外国 106 試験）

	プラセボ (48 例)	ゾピクロン 7.5 mg (48 例)	レンボレキサント 2.5 mg (32 例)	レンボレキサント 5 mg (32 例)	レンボレキサント 10 mg (32 例)
Day 2					
最小二乗平均値	17.835	19.876	17.851	18.062	18.567
標準誤差	0.4566	0.4566	0.5826	0.5826	0.5826
最小二乗平均値の差：実薬群–プラセボ群	–	2.041	0.016	0.227	0.732
差の 95%信頼区間	–	(0.767，3.316)	(–1.444，1.477)	(–1.234，1.688)	(–0.729，2.193)
P 値 [a]	–	0.0019	0.9824	0.7594	0.3240
Day 9					
最小二乗平均値	17.818	19.701	18.299	18.181	18.559
標準誤差	0.4437	0.4437	0.5674	0.5674	0.5674
最小二乗平均値の差：実薬群–プラセボ群	–	1.883	0.480	0.362	0.741
差の 95%信頼区間	–	(0.644，3.121)	(–0.941，1.902)	(–1.059，1.784)	(–0.681，2.163)
P 値 [a]	–	0.0031	0.5056	0.6155	0.3051

投与期，投与順序，治療方法（治験薬），年齢群，治療方法（治験薬）と投与期の交互作用を固定効果として含めた共分散分析モデルを用いてレンボレキサント又はゾピクロンとプラセボを比較した。
a: *P* 値はレンボレキサント又はゾピクロンとプラセボ群との比較

（添付資料 5.3.4.1.3 の Table 11，Table 18 を引用）

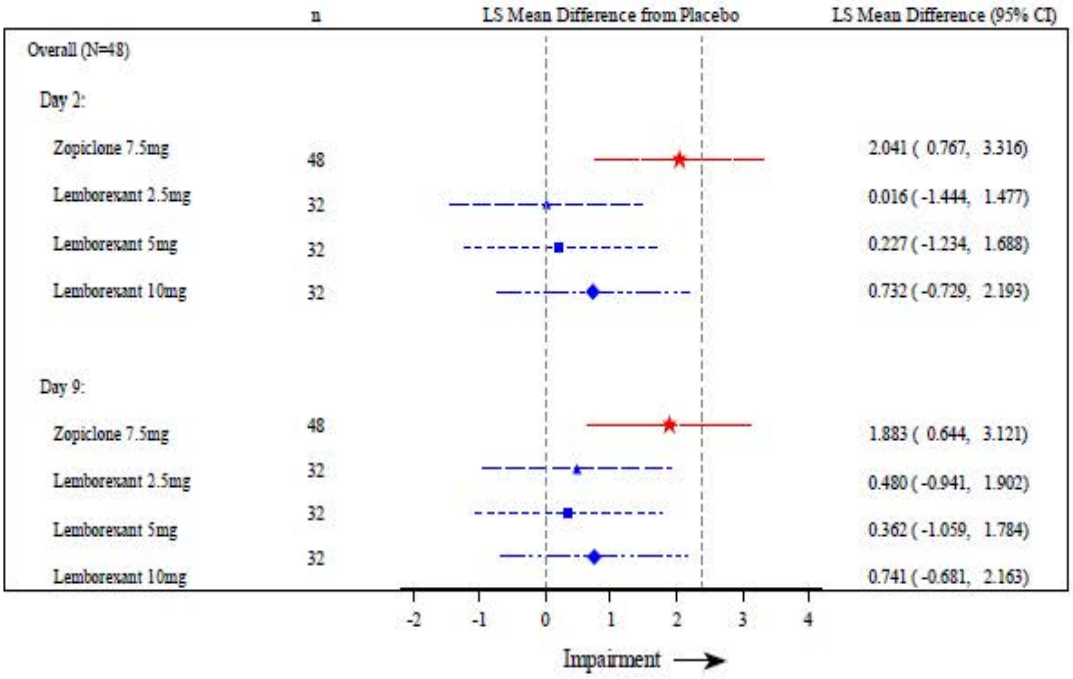


図 2.7.6.15-1　Day 2 及び Day 9 における SDLP のプラセボとの最小二乗平均値の差
（外国 106 試験）

投与期，投与順序，治療方法（治験薬），治療方法（治験薬）と投与期の交互作用を固定効果として含めた共分散分析モデルを用いてレンボレキサント又はゾピクロンとプラセボを比較した。SDLP の最小二乗平均値の差（実薬–プラセボ）及びその 95%信頼区間を図示した。値が大きいほどプラセボからの差が大きい（運転機能に支障をきたす）ことを示す。
LS Mean = 最小二乗平均値

（添付資料 5.3.4.1.3 の Figure 3 を引用）

個々の被験者における SDLP のプラセボとの平均値の差（実薬–プラセボ）を図 2.7.6.15-2 に示した。日本人被験者と全体集団との間で著しい差はみられなかった。

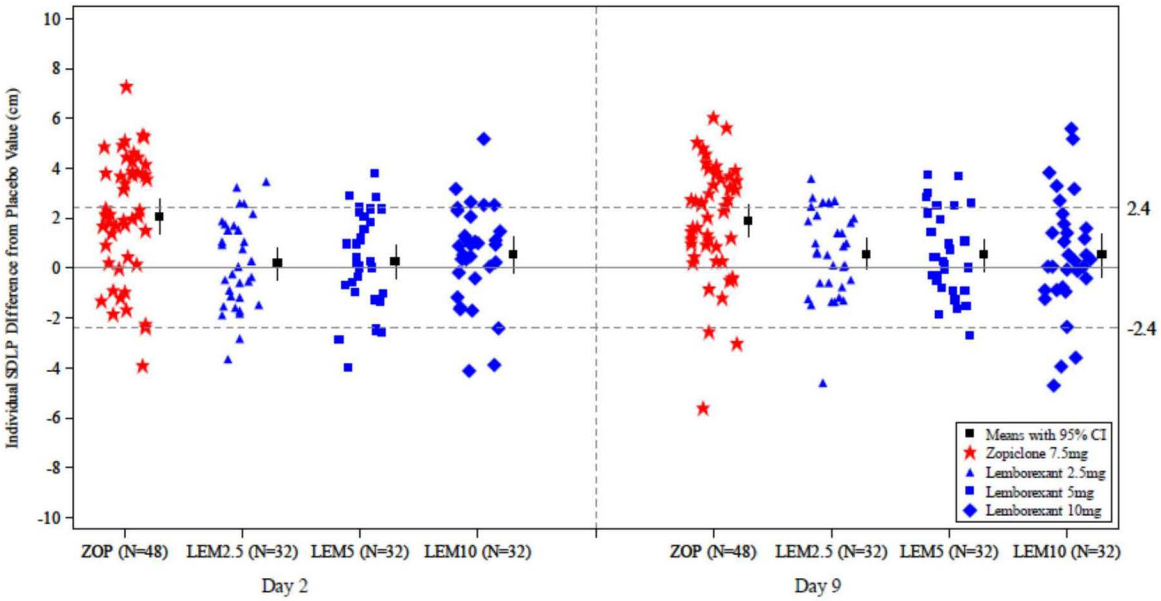


図 2.7.6.15-2　個々の被験者における SDLP のプラセボとの平均値の差（Scatter Plot）（外国 106 試験）

LEM2.5 = lemborexant 2.5 mg，LEM5 = lemborexant 5 mg，LEM10 = lemborexant 10 mg，SDLP = standard deviation of lateral position，ZOP = zopiclone 7.5 mg.
個々の被験者の SDLP のプラセボとの平均値の差（実薬–プラセボ）をプロットした。
点線は±2.4 cm を示す。

（添付資料 5.3.4.1.3 の Figure 4 を引用）

SDLP の差（実薬–プラセボ）が 2.4 cm よりも大きかった（悪化した）被験者の割合と，–2.4 cm よりも小さかった（改善した）くなる被験者の割合を比較して，対称性を検討した。なお，悪化した被験者には，SDLP にかかわらず路上運転検査を中止した被験者（ゾピクロン群で 2 例）が含まれる。

その結果，ゾピクロンを服用した被験者では，SDLP のプラセボとの差が 2.4 cm よりも大きかった被験者の割合が–2.4 cm よりも小さかった被験者の割合より有意に高く，Day 2，Day 9 ともに非対称性が確認された（$P<0.0001$）。一方，レンボレキサントを服用した被験者では，Day 2，Day 9 ともに対称性が確認された（$P>0.07$）。このことは，レンボレキサントとプラセボを比較した際に，レンボレキサント投与後の運転技能が比較的悪化する傾向と，比較的改善する傾向に有意な違いはみられなかったことを示している。

(2) はみ出し走行の数

はみ出し走行は，レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg の全ての用量，ゾピクロン及びプラセボにおいて Day 2，Day 9 ともに全ての被験者で検出されなかった。

2.7.6.15.5 薬物動態/薬力学の結果

Day 2 及び 9 におけるプラセボ補正した SDLP と運転技能評価後（中央値として投与後 10.4 時間）に測定されたレンボレキサント濃度の関係は，切片のない線形モデルとして表された。単回投与後のレンボレキサント濃度とプラセボ補正した SDLP の間には関連は認められなかった。レンボレキサント 2.5，5 及び 10 mg を 8 日間反復投与した後のレンボレキサント濃度とプラセボ補正した SDLP には，わずかな傾きの統計学的に有意な線形関係が認められた。この関係は，年齢及び性別で分けた際に，視覚的に濃度と SDLP の分布が大きく重なっているため，成人と高齢者及び男性と女性で類似していると考えられた。投与後約 10.4 時間の暴露量の中央値において，PK/PD モデルから予測した値は，レンボレキサント 2.5，5 及び 10 mg 投与後において，それぞれ，0.19，0.32 及び 0.64 cm の小さい増加であった。SDLP の 60%～70%という高い被験者間のばらつき及び臨床用量でのレンボレキサント濃度の上限における SDLP の予測された増加の程度が，臨床的に意義のある変化（2.4 cm）よりも十分に小さいことから，SDLP とレンボレキサント濃度の関連は，臨床的に重要性はないと考えられた。

2.7.6.15.6 安全性の結果

無作為化期間中の主な有害事象（いずれかの群で発現率が 5%以上）の発現率を表 2.7.6.15-4 に示した。

レンボレキサント投与群のいずれかの群で発現率が 5%以上であった有害事象は，傾眠，頭痛，口内乾燥，インフルエンザ，疲労，背部痛，浮動性めまい及び悪心であった。ゾピクロンで発現頻度の高い副作用である味覚異常は，ゾピクロン群で 7 例（14.6%），プラセボ群で 1 例（2.1%）にみられた。日本人被験者では，レンボレキサント 10 mg 投与時に 3 件の有害事象が報告され（いずれも非重篤），その内訳は，口内乾燥（Day 1，軽度），傾眠（Day 1，軽度），傾眠（Day 2，中等度）であった。レンボレキサント 2.5 mg 投与時に有害事象はみられなかった。当該被験者で認められた全ての有害事象（レンボレキサント 10 mg 投与時及びゾピクロン投与時）について，治験薬との因果関係はいずれも「関連あり」と判断されたものの，これらの有害事象は全て 10 日以内に回復した。

臨床検査，バイタルサイン，心電図及び C-SSRS の各検査により，臨床的に問題となる所見はみられなかった。

レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg 投与後の安全性（日本人被験者を含む）について，臨床的に問題となる所見はみられず，安全かつ良好な忍容性であった。

表 2.7.6.15-4　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 106 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (48 例)	ゾピクロン 7.5 mg (48 例)	レンボレキサント			
			2.5 mg 群 (32 例)	5 mg 群 (32 例)	10 mg 群 (32 例)	合計 (48 例)
有害事象	19 (39.6)	18 (37.5)	12 (37.5)	8 (25.0)	17 (53.1)	28 (58.3)
神経系障害	10 (20.8)	13 (27.1)	7 (21.9)	6 (18.8)	11 (34.4)	21 (43.8)
傾眠	3 (6.3)	8 (16.7)	3 (9.4)	3 (9.4)	10 (31.3)	15 (31.3)
頭痛	8 (16.7)	1 (2.1)	4 (12.5)	3 (9.4)	2 (6.3)	9 (18.8)
浮動性めまい	1 (2.1)	3 (6.3)	2 (6.3)	0	0	2 (4.2)
味覚異常	1 (2.1)	7 (14.6)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (2.1)	2 (4.2)	3 (9.4)	1 (3.1)	5 (15.6)	8 (16.7)
口内乾燥	1 (2.1)	2 (4.2)	3 (9.4)	1 (3.1)	3 (9.4)	6 (12.5)
悪心	0	0	0	0	2 (6.3)	2 (4.2)
一般･全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0	0	2 (6.3)	2 (6.3)	4 (8.3)
疲労	1 (2.1)	0	0	2 (6.3)	2 (6.3)	4 (8.3)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (6.3)	5 (10.4)
インフルエンザ	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (6.3)	5 (10.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)	0	0	0	2 (6.3)	2 (4.2)
背部痛	1 (2.1)	0	0	0	2 (6.3)	2 (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 19.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
本表では，いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.4.1.3 の Table 14.3.1.3.1 を引用）

2.7.6.16 外国 107 試験［不眠症患者を対象とした反復睡眠潜時検査時の効果を評価するクロスオーバー試験］

……（添付資料 5.3.4.2.1）

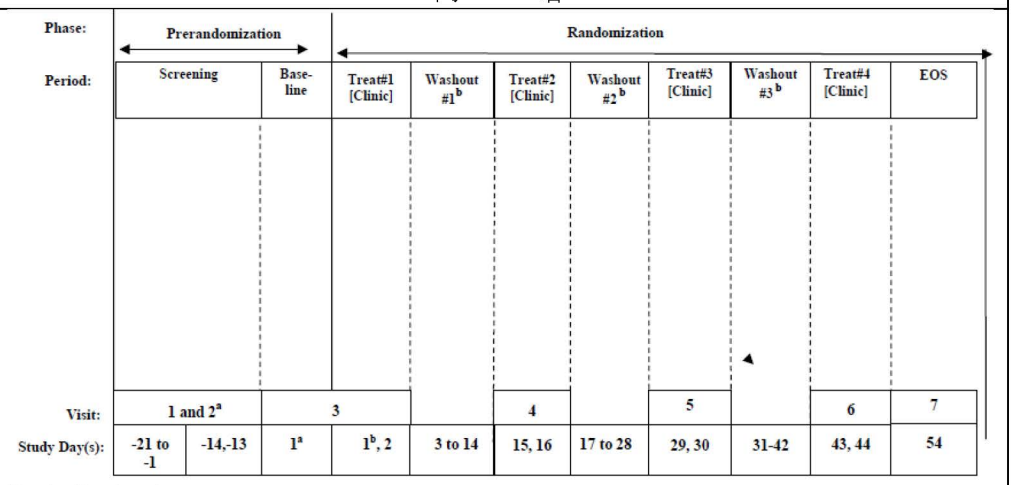
2.7.6.16.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1　治験方法の概略（外国 107 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-A001-107
目的	主要目的： • 不眠症患者を対象に，改訂反復睡眠潜時検査（Modified-Multiple Sleep Latency Test：M-MSLT）を行い，レンボレキサント単回投与時の翌日の持ち越し効果が臨床的に問題ないことを確認する。臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果がないと判断する基準として，レンボレキサント単回投与後，翌日の睡眠潜時のベースラインからの変化量のプラセボとの差が 6.0 分以下と定義した。 副次目的： • プラセボと比較したレンボレキサントの安全性及び忍容性 • レンボレキサント投与後に M-MSLT で睡眠傾向の増大を示した被験者の割合。睡眠傾向の増大の基準は，次の 1)，2)と定義した。 1)睡眠潜時の平均値がプラセボよりも 6.0 分を超えて短縮した被験者 2)M-MSLT の平均睡眠潜時が 8.0 分未満となった被験者 • レンボレキサントの血漿中濃度と M-MSLT による睡眠傾向の相関
治験デザイン	本治験は，不眠症患者を対象にレンボレキサント 5 mg 及び 10 mg を単回投与する無作為化プラセボ及び実薬（フルラゼパム 30 mg）対照二重盲検 3 期クロスオーバー試験であった。治験デザインを以下に示す。 本治験は，前無作為化期間（Prerandomization），無作為化期間（Randomization）の 2 期から構成された。前無作為化期間は最大で 21 日であり，スクリーニング期及びベースライン期で構成された。無作為化期間は，4 回の単回投与（投与期 1～投与期 4）と各々の投与期の間の 14 日間のウォッシュアウトから成り，無作為化期間の後には治験最終時（EOS）まで 10～14 日間のフォローアップ期を設けた。 M-MSLT は，起床後 45 分から 30 分おき（起床後 75，105 及び 135 分後）に 4 回の睡眠潜時試験（Sleep Latency Test：SLT）を実施し，評価した。各 SLT は 20 分間又は Stage N2，N3，REM のいずれかのエポックが 1 回記録されるまで実施した。

項　　目	内　　容



Treat = Treatment
a: Visit 2 started on any day from Day –14 to Day –3.
b: Washout Period 1, Washout Period 2, and Washout Period 3 could each have extended 4 days longer.

治験デザイン（外国 107 試験）

対象及び主な組入れ条件

- 同意取得時の年齢が 18 歳以上の男女
- 以下の DSM-5 の不眠障害の診断基準に合致する患者
  1)夜間睡眠の不満に関する訴えが，入眠困難，睡眠維持困難，早朝覚醒の症状のうち 1 つ（又はそれ以上）を伴っている
  2)その睡眠困難は，少なくとも 1 週間に 3 夜で起こる
  3)その睡眠困難は，少なくとも 3 ヵ月間持続する
  4)その睡眠困難は，日中の機能障害を引き起こしている
- スクリーニング時の睡眠日誌において不眠症の主観的評価が以下の基準に合致する患者
  1)sSOL が 30 分以上である夜が 1 週間に 3 夜以上
  2)sWASO が 60 分以上である夜が 1 週間に 3 夜以上

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，プラセボ錠，
フルラゼパム 30 mg カプセル

就寝直前（5 分以内）に単回経口投与した。被験者は以下の 6 つの投与順序（Sequence）のいずれかに割り付けられ，投与期（Treatment 1～4）ごとに治験薬を服用した。

	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3	Treatment 4
Sequence 1	Placebo	E2006 5 mg	E2006 10 mg	Flurazepam 30 mg
Sequence 2	E2006 10 mg	Placebo	E2006 5 mg	Flurazepam 30 mg
Sequence 3	E2006 5 mg	E2006 10 mg	Placebo	Flurazepam 30 mg
Sequence 4	E2006 10 mg	E2006 5 mg	Placebo	Flurazepam 30 mg
Sequence 5	E2006 5 mg	Placebo	E2006 10 mg	Flurazepam 30 mg
Sequence 6	Placebo	E2006 10 mg	E2006 5 mg	Flurazepam 30 mg

評価項目

薬力学：M-MSLT
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

項　　目	内　　容
解析方法	薬力学： 投与後の M-MSLT による睡眠潜時について，レンボレキサント群とプラセボ群の最小二乗平均値とその差，差の片側 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。また，副次的な評価として M-MSLT による睡眠傾向（眠りやすい傾向）の増大を示した被験者数を算出した。 安全性： 有害事象の発現率について，投与群別に集計した。臨床検査，バイタルサインのパラメータの実測値及びベースラインからの変化量について，投与順序別に要約統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，範囲）を算出した。
症例数の設定根拠	各投与順序 10 例の症例数については，検出力 94.8%であり（レンボレキサント群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限が–6 分を下回ることを帰無仮説とした場合），薬力学を評価する上で十分な例数であると判断した。
目標症例数	不眠症患者 60 例（10 例×6［投与順序］）
実施施設	米国，2 施設
実施期間	2014 年 12 月～2015 年 4 月

2.7.6.16.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

合計 69 例が治験に登録されて治験薬の投与を受け，全例が治験を完了した。69 例全例を安全性解析対象集団及び FAS とした。

無作為化された 69 例の被験者のうち，女性は 51 例（73.9%），男性は 18 例（26.1%）であった。また，White は 35 例（50.7%），Black or African American は 33 例（47.8%），Other Asian は 1 例（1.4%）であった。日本人は登録されなかった。年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：19～79 歳）であり，非高齢者（18～64 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）の被験者数はそれぞれ 58 例（84.1%），11 例（15.9%）であった。BMI の中央値は 27.55 kg/m^2 であり，BMI の範囲は 14.9～37.9 kg/m^2 であった。全体で BMI が 25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上の被験者はそれぞれ 20 例（29.0%），49 例（71.0%）であった。

主観評価による睡眠潜時（subjective sleep onset latency［sSOL］）の平均値（標準偏差）は 60.31（30.168）分，中央値は 55.00 分（範囲：18.4～188.6 分）であった。

2.7.6.16.3 薬物動態の結果

レンボレキサント 5 及び 10 mg を前夜の就寝前に単回投与した際の，翌日の M-MSLT 測定後の血漿中レンボレキサント濃度を図 2.7.6.16-1 に，要約を表 2.7.6.16-2 に示した。血漿中レンボレキサント濃度は概ね用量に比例して増加し，中程度のばらつきを示した。

レンボレキサント単回投与翌日の M-MSLT 測定後の血漿中レンボレキサント及び M10 濃度が，5 mg 投与時で 69 例中 10 例，10 mg 投与時で 68 例中 6 例において定量下限値未満（below the limit of quantification［BLQ］）であった。10 mg 投与時において血漿中レンボレキサント及び M10 濃度が BLQ であった 6 例は，5 mg 投与時でも同様に血漿中レンボレキサント及び M10 濃度が，投与前を含め，BLQ であった。血漿中レンボレキサント及び M10 濃度が BLQ であった被験者は全て同じ治験実施施設であった。これまでの試験結果から，10 mg 単回投与後 8～11 時間で血漿中濃度が BLQ になることは想定していなかった。この結果を説明するために，施設の薬剤管理，処方，投与方法，両施設における全ての被験者の薬物濃度検体の取扱いや輸送方法

の証跡，血漿中濃度が BLQ であった被験者を含む全ての分析の質の確認を行った。バックアップ検体の測定も行ったが，結果は同様であった。従って，BLQ の結果を説明できるものは何もなかった。図 2.7.6.16-1 及び表 2.7.6.16-2 には BLQ の被験者の結果は含めておらず，PK/PD 解析においても BLQ 以外の結果を含めた。

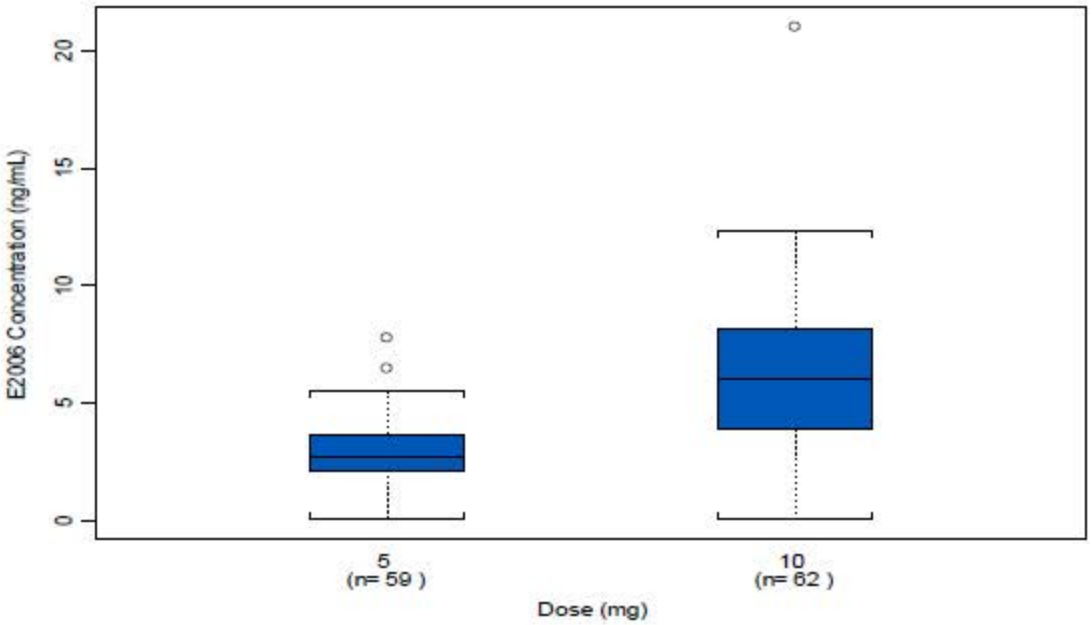


図 2.7.6.16-1　M-MSLT 測定後の血漿中レンボレキサント濃度（薬物動態解析対象集団）
（外国 107 試験）

図中の箱ひげのひげは95%タイル値を示す。

（添付資料 5.3.4.2.1 の Figure 3 を引用）

表 2.7.6.16-2　M-MSLT 測定後の血漿中レンボレキサント濃度の要約（薬物動態解析対象集団）
（外国 107 試験）

投与量 (mg)	例数	最小値 (ng/mL)	中央値 (ng/mL)	最大値 (ng/mL)	平均 (ng/mL)	標準偏差 (ng/mL)	変動係数 (%)
5	59	0.0900	2.70	7.76	2.93	1.42	48.6
10	62	0.0620	6.01	21.0	6.21	3.32	53.4

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 10 を引用）

2.7.6.16.4 薬力学の結果

M-MSLT による睡眠潜時の要約を表 2.7.6.16-3 に，ベースラインからの変化量を図 2.7.6.16-2 に示した。

レンボレキサント 10 mg 投与時は 5 mg 投与時と比べて睡眠潜時の変化量がやや大きかった。ベースラインの睡眠潜時の平均値はプラセボ，レンボレキサント 5 mg，10 mg でそれぞれ 18.25 分，18.28 分，18.25 分であった。また，投与後の睡眠潜時の平均値はプラセボ，レンボレキサント 5 mg，10 mg でそれぞれ 14.82 分，13.71 分，11.30 分であった。

表 2.7.6.16-3　M-MSLT による睡眠潜時の要約（FAS）（外国 107 試験）

	プラセボ 69 例	フルラゼパム 30 mg 69 例	レンボレキサント 5 mg 69 例	レンボレキサント 10 mg 69 例
解析対象例数 [a]	68	68	69	68
ベースライン（分）				
平均値（標準偏差）	18.25 (2.621)	18.25 (2.621)	18.28 (2.61)	18.25 (2.621)
中央値	20.00	20.00	20.00	20.00
最小値，最大値	10.0, 20.0	10.0, 20.0	10.0, 20.0	10.0, 20.0
投与後（分）				
平均値（標準偏差）	14.82 (4.576)	8.76 (5.265)	13.71 (5.295)	11.30 (5.822)
中央値	15.88	7.63	14.88	10.69
最小値，最大値	2.3, 20.0	1.5, 20.0	1.6, 20.0	1.4, 20.0
ベースラインからの変化量（分）				
最小二乗平均値（標準偏差）	–3.43 (4.424)	–9.49 (5.413)	–4.56 (4.693)	–6.95 (4.967)
中央値	–3.25	–10.19	–3.13	–6.44
最小値，最大値	–15.6, 7.0	–18.1, 7.0	–15.9, 3.0	–18.0, 0.4

a: ベースライン及びベースライン後の測定値に欠測がない被験者を対象とした。

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 11 を引用）

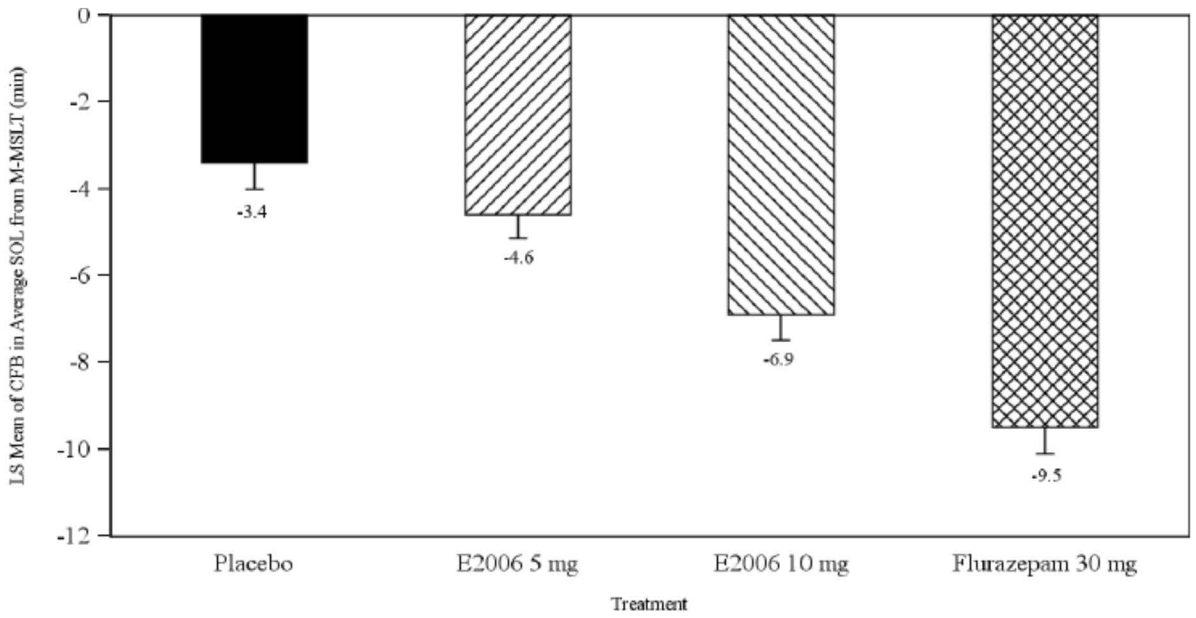


図 2.7.6.16-2　M-MSLT による睡眠潜時のベースラインからの変化量（FAS）（外国 107 試験）

図はベースラインからの変化量の最小二乗平均値（分），箱ひげのひげは標準誤差を示す。

（添付資料 5.3.4.2.1 の Figure 5 を引用）

M-MSLT による睡眠潜時について，レンボレキサント群とプラセボ群のベースラインからの変化量に関する統計量を表 2.7.6.16-4 に示した。

レンボレキサントの 5 mg，10 mg ともにプラセボと比較して睡眠潜時の有意な短縮がみられた。レンボレキサント 5 mg ではプラセボ群からの最小二乗平均値の差は–1.15 分，プラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限は–2.12 分であった。また，レンボレキサント 10 mg ではプラセボ群からの最小二乗平均値の差は–3.48 分，プラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限は–4.46 分であった。M-MSLT のベースラインからの変化量において，レンボレキサント群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限が–6 分を上回り，本治験の主要目的は達成されたため，レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg はともに臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果はないと考えた。

表 2.7.6.16-4　M-MSLT による睡眠潜時のベースラインからの変化量（FAS）（外国 107 試験）

	プラセボ 69 例	レンボレキサント	
		5 mg 69 例	10 mg 69 例
解析対象例数	68	69	68
ベースラインからの最小二乗平均値（標準誤差）（分）	–3.44 (0.564)	–4.58 (0.561)	–6.92 (0.564)
最小二乗平均値の差： 実薬群–プラセボ群	–	–1.15	–3.48
レンボレキサント群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限	–	–2.12	–4.46
P 値（片側検定）	–	0.0262	<0.0001

M-MSLT による睡眠潜時のベースラインからの変化量について，投与群，投与期，施設，投与順序を固定変数，ベースラインを共変量，投与順序で構成した被験者を変量効果としたクロスオーバー型混合効果モデルを用いてレンボレキサント群とプラセボ群の最小二乗平均値とその差，差の片側 95%信頼区間，及び *P* 値を算出した。

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 12 を引用）

副次評価項目として，M-MSLT による睡眠傾向（眠りやすい傾向）の増大を示した被験者数を表 2.7.6.16-5 に示した。

睡眠潜時の平均値がプラセボよりも 6.0 分を超えて短縮した被験者は，レンボレキサント 5 mg，10 mg でそれぞれ 13.2%（9/68 例），29.4%（20/68 例）であった。また，平均睡眠潜時が 8.0 分未満の被験者は，レンボレキサント 5 mg，10 mg でそれぞれ 15.9%（11/69 例），29.4%（20/68 例）であり，8.0 分未満かつ 6.0 分を超えてプラセボよりも短い被験者は，レンボレキサント 5 mg，10 mg でそれぞれ 5.9%（4/68 例），19.1%（13/68 例）であった。副次評価項目の結果をもとに，一部の被験者ではレンボレキサント投与後に翌日の持ち越し効果を認める可能性が示唆された。

表 2.7.6.16-5　M-MSLT による睡眠傾向の増大を示した被験者の割合（FAS）（外国 107 試験）

	プラセボ 69 例	フルラゼパム 30 mg 69 例	レンボレキサント 5 mg 69 例	レンボレキサント 10 mg 69 例
解析対象例数	68	68	69	68
M-MSLT の平均睡眠潜時が 8.0 分未満の被験者数（%）	3 (4.4)	36 (52.9)	11 (15.9)	20 (29.4)
P 値（McNemar's Test）	–	<0.0001	0.0215	<0.0001
解析対象例数	–	68	68	68
M-MSLT の平均睡眠潜時が 6.0 分を超えてプラセボよりも短い被験者数（%）	–	35 (51.5)	9 (13.2)	20 (29.4)
解析対象例数	–	68	68	68
M-MSLT の平均睡眠潜時が 8.0 分未満かつ 6.0 分を超えてプラセボよりも短い被験者数（%）	–	25 (36.8)	4 (5.9)	13 (19.1)

M-MSLT における平均睡眠潜時の値が小さいほど睡眠傾向を示す。

（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 13 を引用）

以上より，本治験の副次目的である睡眠傾向の増大に関する検討からは，一部の被験者でレンボレキサント投与後に翌日の持ち越し効果を認める可能性が示唆されたものの，主要目的の結果から，レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg はともに臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果はないと結論した。

2.7.6.16.5 薬物動態/薬力学の結果

M-MSLT 測定後の血漿中レンボレキサント濃度と平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の関係を図 2.7.6.16-3 に示した。血漿中レンボレキサント濃度の上昇に伴い，平均睡眠潜時のベースラインからの変化量は減少した（Pearson の相関係数：–0.2746，Kendall の順位相関係数の有意性検定：*P*=0.0179）。また，平均睡眠潜時が 8.0 分未満の被験者と 8.0 分以上の被験者の M-MSLT 測定後の血漿中レンボレキサント濃度を比較した結果を図 2.7.6.16-4 に示した。血漿中レンボレキサント濃度の中央値は，平均睡眠潜時が 8.0 分未満の被験者（5.235 ng/mL）の方が 8.0 分以上の被験者（3.45 ng/mL）よりも有意に高い値を示した（Wilcoxon の順位和検定：*P*=0.0016）。しかし，平均睡眠潜時が 8.0 分未満の被験者と 8.0 分以上の被験者の血漿中濃度の分布は大部分が重なっており，平均睡眠潜時が 8.0 分未満となる最低血漿中濃度を推定することはできなかった。

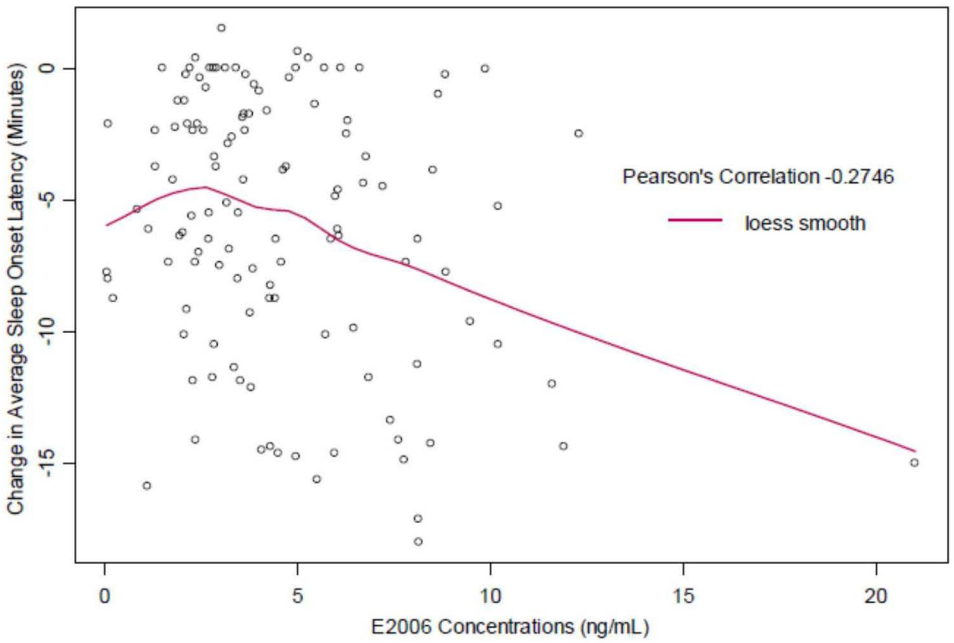


図 2.7.6.16-3　血漿中レンボレキサント濃度と平均睡眠潜時のベースラインからの変化量の関係（薬物動態解析対象集団）（外国 107 試験）

（添付資料 5.3.4.2.1 の Figure 6 を引用）

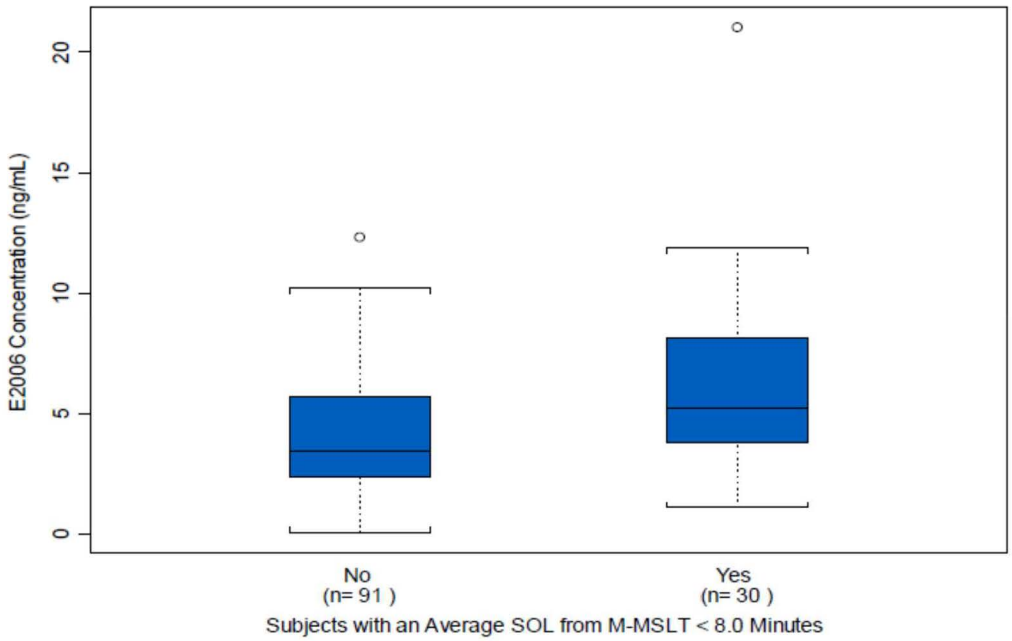


図 2.7.6.16-4　平均睡眠潜時が 8.0 分未満の被験者（右）と 8.0 分以上の被験者（左）の M-MSLT 測定後の血漿中レンボレキサント濃度の比較（薬物動態解析対象集団）（外国 107 試験）

図中の箱ひげのひげは 95%タイル値を示す。

（添付資料 5.3.4.2.1 の Figure 7 を引用）

2.7.6.16.6 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 2.7.6.16-6 に示した。

本治験では死亡例，重篤な有害事象，重症度が高度の有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。レンボレキサント投与群で発現した有害事象の重症度は全て軽度であった。

1 件以上の有害事象が報告された被験者は，レンボレキサント 10 mg 投与時に 8 例（11.8%），5 mg 投与時に 5 例（7.2%），フルラゼパム 30 mg 投与時に 5 例（7.4%），プラセボ投与時に 2 例（2.9%）であった。主な有害事象（いずれかの用量で発現率が 2%以上）は傾眠であり，レンボレキサント 10 mg 投与時に 3 例（4.4%），5 mg 投与時に 1 例（1.4%），フルラゼパム 30 mg 投与時に 2 例（2.9%）であり，プラセボ投与時には発現例はなかった。レンボレキサント投与時に傾眠がみられた全ての被験者は 4 回目の M-MSLT 終了後 1 時間以内に回復した。その他の全ての有害事象も回復した。

臨床検査，バイタルサイン及び心電図の各検査により，臨床的に問題となる所見はみられなかった。

表 2.7.6.16-6　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 107 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ (68 例)	フルラゼパム 30 mg (68 例)	レンボレキサント		
			5 mg (69 例)	10 mg (68 例)	合計 (69 例)
有害事象	2 (2.9)	5 (7.4)	5 (7.2)	8 (11.8)	11 (15.9)
胃腸障害	0	0	1 (1.4)	3 (4.4)	4 (5.8)
下痢	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
口内乾燥	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
消化不良	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
悪心	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
神経系障害	0	4 (5.9)	2 (2.9)	3 (4.4)	4 (5.8)
傾眠	0	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (4.4)	4 (5.8)
頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.4)	0	1 (1.4)
味覚異常	0	1 (1.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (2.9)	1 (1.5)	0	2 (2.9)	2 (2.9)
胃腸炎	2 (2.9)	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
上気道感染	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.4)
精神障害	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.9)
不安	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
覚醒時幻覚	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 19.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.4.2.1 の Table 14.3.1.4.1 を引用）

2.7.6.17 外国 201 試験［不眠症患者を対象とした PSG による用量反応試験］

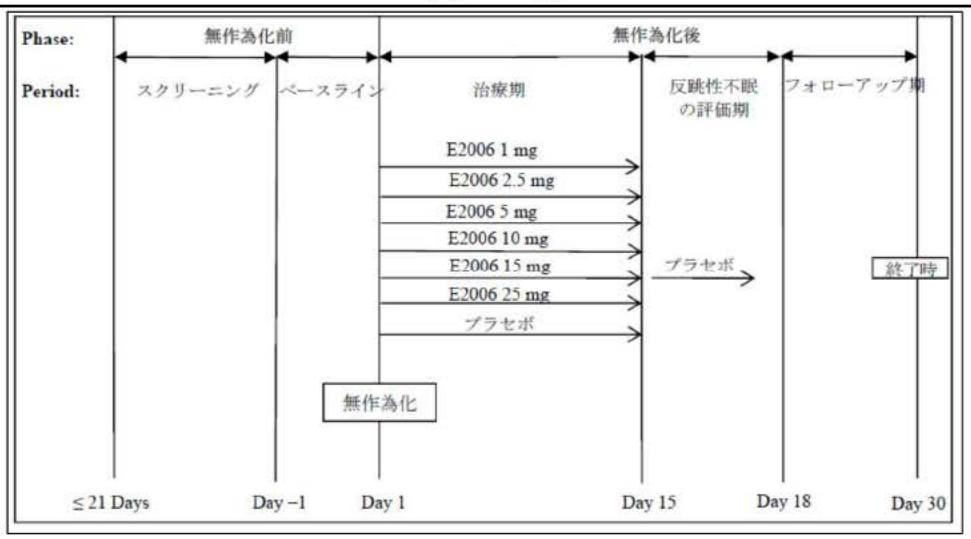
……（添付資料 5.3.4.2.2）

2.7.6.17.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.17-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.17-2 に示した。

表 2.7.6.17-1　治験方法の概略（外国 201 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-G000-201
目的	主要目的： • 不眠症患者を対象に，レンボレキサントの至適用量を投与初期（Day 1 及び Day 2）における終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）による睡眠効率（SE）及び Karolinska Sleepiness Scale（KSS）に基づいて決定する • 不眠症患者を対象に，レンボレキサントの翌日の持ち越し効果を投与後期（Day 15 及び Day 16）における KSS への影響に基づいて確認する 副次目的： • 投与初期（Day 1 及び Day 2）及び投与後期（Day 14 及び Day 15）における SE，睡眠潜時（LPS）及び中途覚醒時間（WASO）の結果に基づいてレンボレキサントの有効性を検討する • 投与後期（Day 14 及び Day 15）における SE，LPS 及び WASO に基づいてレンボレキサントにおける潜在的習慣性を検討する • Day 16 及び Day 17 の SE に基づいてレンボレキサントにおける反跳性不眠の可能性を検討する • レンボレキサント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，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 被験者はレンボレキサント 1，2.5，5，10，15，25 mg 又はプラセボに割り付けられた。 本治験は最大 21 日間の無作為化前期間（スクリーニング及びベースライン検査）の後，二重盲検下の治療期（15 日間）に治験薬（レンボレキサント又はプラセボ）を 1 日 1 回服用した。単盲検の反跳性不眠の評価期（3 日間）にプラセボを 1 日 1 回 2 日間服用し，その後，フォローアップ期（11 日間）に治療終了後の安全性を確認した（下図参照）。 本治験は response adaptive randomization 法を適用した Bayesian adaptive design を用い，最初の 105 例は各群に均等に割り付けられ，その後，中間解析の結果に基づき割付比が変更された。本治験は計画時の目標症例数は 300 例であったが，5 回目の中間解析において早期有効中止が確認されたため登録を完了し，最終的に計 291 例が本治験に登録され，このうち 235 例がレンボレキサントに割り付けられた。割付比が変更されたため，割り付けられた被験者数はレンボレキサント 2.5 mg 群の 27 例からレンボレキサント 15 mg 群及びプラセボ群の 56 例まで投与群ごとに異なった（2.7.6.17.2 項参照）。

項　　目	内　　容
	 **治験デザイン（外国 201 試験）**
対象	不眠症患者
主な選択基準	• 同意取得時の年齢が 18 歳以上 80 歳以下の男女 • 以下の DSM-5 の不眠障害の診断基準に合致する患者 1)夜間睡眠の不満に関する訴えが，入眠困難，睡眠維持困難，早朝覚醒の症状のうち 1 つ（又はそれ以上）を伴っている 2)その睡眠困難は，少なくとも 1 週間に 3 夜で起こる 3)その睡眠困難は，少なくとも 3 ヵ月間持続する 4)その睡眠困難は，日中の機能障害を引き起こしている • 初回のスクリーニング時／ベースライン時 PSG 前の 7 日間の睡眠日誌において不眠症の主観的評価が以下の基準に合致する患者 1)sSOL が 30 分以上である夜が 1 週間に 3 夜以上 2)sWASO が 60 分以上である夜が 1 週間に 3 夜以上 • スクリーニング時／ベースライン時の 2 連夜の PSG において不眠症の客観的評価が以下の基準に合致する患者 1)LPS の平均が 30 分以上，かつ LPS がいずれも 15 分以上 2)WASO の平均が 30 分以上，かつ WASO がいずれも 20 分以上 3)SE の平均が 85%以下，かつ SE がいずれも 87.5%以下 • 妊娠する可能性のある女性の場合には，治験中及び治験薬投与中止から 30 日後まで，効果的な 2 つの避妊法を行うことに同意できる者 • 男性の場合には，精管切除術を受けた者，又はその女性パートナーが治験中及び治験薬投与中止から 30 日後まで，効果的な 2 つの避妊法を行うことに同意できる者
主な除外基準	• 不眠症以外の睡眠時無呼吸又は睡眠障害を有する患者 • 初回スクリーニング時／ベースライン時の 2 週間以内に，不眠症の治療目的で睡眠薬又は他の併用薬を使用した患者 • カフェイン摂取，アルコール摂取，又は娯楽用薬物の使用に関する規定に同意できない患者 • 450 ms を超える QTc が繰り返し認められる患者 • うつ病，精神的疾患又は薬物依存と診断されている患者，又は治療を受けている

項　　目	内　　容
	患者
投与量 投与方法 投与期間	二重盲検下の治療期（15 日間）に治験薬（レンボレキサント［1，2.5，5，10，15，25 mg］又はプラセボ）を 1 日 1 回服用した。その後，単盲検の評価期（3 日間）にプラセボを 1 日 1 回 2 日間服用した。治験薬は毎晩の就寝時刻の 30 分以内に服用した。
併用療法	全ての向精神薬及び他の併用禁止薬は初回スクリーニング時／ベースライン時 PSG 前の 2 週間は服用を中止した。服薬中止により，退薬徴候や不耐性を引き起こす可能性のある併用禁止薬（ベンゾジアゼピン系薬，バルビツール酸系薬及びその他の薬剤）については，急な休薬を行わないこととした。ただし，これらの薬剤を中止する場合は，添付文書や確立された方法に従い，治験担当医師はスクリーニング来院までは，薬剤を漸減するための期間を十分に確保するようにした。 一定の用法でコントロール可能な抗高血圧薬や抗糖尿病薬等の使用は許容した。治験実施計画書のリストに掲載されていない併用薬については，治験担当医師に相談の上，使用の可否を判断することとした。 また，新たな併用薬は使用しないようにし，服用中の薬剤は治験期間中の用量を変更せずに使用することとした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.17-2 参照
評価項目	有効性 主要評価項目：PSG による SE／KSS 副次評価項目：PSG による SE，LPS，WASO，反跳性不眠（投与終了後の SE により評価） なお，PSG の測定は，スクリーニング期では Day –9 から Day –3 の間に，治療期では投与初期（Day 1 及び Day 2）及び投与後期（Day 14 及び Day 15）の各 2 日間，反跳性不眠の評価期（Day 16 及び Day 17）の 2 日間に，それぞれ連続 2 夜で測定した。PSG の睡眠パラメータは各測定時に記録し，連続する 2 夜の平均値から算出した。 安全性 有害事象，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見，C-SSRS 薬物動態 レンボレキサント群の被験者を対象に血漿中レンボレキサント濃度を測定した。
解析方法	有効性 全ての統計学的検定は，主要評価項目の Bayesian methods を除き，有意水準 5%（両側）で行った。 主要評価項目： • 投与初期の SE／KSS：有効性の指標として (a) ベースライン時から投与初期（Day 1 及び Day 2）までの平均 SE 変化量，(b) ベースライン時の起床後 1 時間後から投与初期（Day 2 及び Day 3）の起床後 1 時間後の平均 KSS 変化量を併合して評価した。これらの比較は感度分析とは別に実施した。 • 投与後期の KSS：ベースライン時の起床後 1 時間から投与後（Day 15 及び Day 16）までの KSS 変化量 本治験は，Bayesian adaptive design が用いられ，response adaptive randomization 法に

項　　目	内　　容
	従い，最初の 105 例は各群に均等に割り付けられ，その後，中間解析の結果に基づき，割付比が変更された。中間解析では割付比の変更の他，早期有効中止，早期無効中止も判定された。なお，早期有効中止は以下のとおり定義した。 • Day 1 と Day 2 の平均 SE 変化量がプラセボに対し 6%以上大きく，かつ Day 2 と Day 3 の KSS の変化量がプラセボに対し 4 点以下である事後確率が 85%以上となる投与量が存在すること • 上記の投与量における Day 15 と Day 16 の KSS 変化量の 90%信頼区間の下限が 4 点未満であること 副次評価項目： • 投与初期の有効性：SE，LPS，WASO におけるベースライン時から投与初期（Day 1 及び Day 2 まで）の平均変化量 • 投与後期の有効性：SE，LPS，WASO におけるベースライン時から投与後期（Day 14 及び Day 15 まで）の平均変化量 • 反跳性不眠の評価：SE におけるベースライン時から反跳性不眠の評価期（Day 16 及び Day 17 まで）の平均変化量 <u>安全性</u> 安全性評価は，安全性解析対象集団を用いて実施した。有害事象の発現率（身体所見のベースラインからの変化を含む），臨床検査項目の基準値の範囲から外れた検査値，心電図の異常所見，バイタルサインの基準値の範囲から外れた検査値，自殺の危険性（C-SSRS），並びに臨床検査項目，心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化量について，要約統計量を用いて投与群ごとに要約した。
症例数の設定根拠	症例数は最大 300 例に設定した。主目的の仮説を検証するため，シミュレーションに基づき症例数を算出した。有効性（SE）及び持越し効果に対し，多くのシミュレーションを実施した。これらのシミュレーションにより第 1 種の過誤が 2%（帰無仮説：用量反応関係がない）であった場合，早期有効又は早期無効中止に基づき 300 例で十分であることが示された。更に，有効性及び持越し効果のシナリオに基づく平均被験者数は，1000 回のシミュレーションの結果，早期有効及び早期無効中止のいずれにおいても 300 例以下であり，十分な被験者数であると考えられた。各群の最終的な被験者数は，中間解析の結果により異なる可能性がある。 本治験では最初の 105 例は，各群に均等に割り付けられ，その後，中間解析の結果に基づき割付比が変更された。また，初回に 105 例の中間解析を行い，その後，2 週間ごとに中間解析を実施し，早期有効中止と早期無効中止を判定することとした。上記のとおり目標被験者数は 300 例で計画されたが，2014 年 3 月に実施された 5 回目の中間解析の評価（SE，KSS）により早期有効中止を達成した。
目標症例数	不眠症患者 300 例
実施施設	米国，22 施設
実施期間	2013 年 11 月～2014 年 4 月

表 2.7.6.17-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 201 試験）

	無作為前				無作為化後										
	スクリーニング			ベースライン	治療期					反跳性不眠の評価			フォローアップ期		
	–	PSG 1 回目	PSG 2 回目	–	–			–					追跡調査	最終時	規定外
期間（日）	–21～–2	–9～–3	–9～–3	–1	1	2	3	14	15	16	17	18	19～29	30	
調査項目															
人口統計学的特性	X														
同意取得	X														
選択／除外基準の確認	X			X											
医学的，精神医学的，睡眠歴に関する問診	X														
身体所見	X			X			X					X		X	X
前治療薬／併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BDI-II	X														
BAI	X														
妊娠検査（血清）	X														
妊娠検査（尿）				X											
尿中薬物検査	X	X	X	X				X							
ISI	X			X		X			X						
Pittsburgh Sleep Quality Index	X														
睡眠日誌	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
身長	X														
体重	X			X			X							X	
ウイルス検査（HCVAb，HBsAg，HIV）	X														
臨床検査	X			X			X					X		X	X
バイタルサイン	X	X	X	X			X					X		X	X
PK評価のための血液検体の採取						X	X	X	X	X					X
PGxのための血液検体の採取					X										
12誘導心電図	X			X			X					X		X	X
C-SSRS				X			X					X		X	X

	無作為前				無作為化後										
	スクリーニング			ベースライン	治療期					反跳性不眠の評価			フォローアップ期		
	–	PSG 1 回目	PSG 2 回目	–	–			–					追跡調査	最終時	規定外
期間（日）	–21～–2	–9～–3	–9～–3	–1	1	2	3	14	15	16	17	18	19～29	30	
調査項目															
PSG		X[a]	X[a]		X	X		X	X	X	X				
無作為化					X										
就寝前30分以内の治験薬の服用					X	X	X	X	X	X	X				
DLMO用の唾液採取				X					X						
KSS				X	X	X	X	X	X	X	X	X			
DSST				X	X	X	X	X	X	X	X	X			
RTI					X	X	X		X	X	X	X			
POMS-Brief				X	X	X		X	X	X					
WFB				X	X	X		X	X	X					
薬物乱用の可能性に関する質問						X	X		X	X	X	X			
T-BWSQ												X		X	
治験薬の処方					X										
未使用治験薬の回収												X			
服薬遵守状況の確認								X				X			
実施医療機関への入院		X	X	X				X							
実施医療機関の退院			X				X					X			
治験終了													X		
有害事象	<----------														---------->

BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI = Beck Depression Inventory, C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale, DLMO = Dim Light Melatonin Onset, DSST = Digit Symbol Substitution Test, HBsAg = hepatitis B surface antigen, HCVAb = hepatitis C virus antibody, HIV = human immunodeficiency virus, ISI = Insomnia Severity Index, KSS = Karolinska Sleepiness Scale, PGx = pharmacogenomics, PK = pharmacokinetics, POMS = Profile of Mood States, PSG = polysomnography, RTI = Reaction Time Index, T-BWSQ = Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire, WFB = Waking Function Battery.
a: スクリーニング来院時の PSG 記録は，適格性の判定，無作為化される被験者におけるベースラインの PSG パラメータを算出するために使用した。

2.7.6.17.2 被験者の内訳

本治験では，616 例がスクリーニングされ，このうち 291 例の被験者が無作為化され，治験薬を投与された（添付資料 5.3.4.2.2 の Figure 4）。

無作為化及び治験薬を投与された被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.17-3 に示した。

表 2.7.6.17-3　被験者の内訳及び中止理由（外国 201 試験）

	プラセボ群	レンボレキサント投与群						
		1 mg 群	2.5 mg 群	5 mg 群	10 mg 群	15 mg 群	25 mg 群	合計
無作為化及び投与例	56 (100.0)	32 (100.0)	27 (100.0)	38 (100.0)	32 (100.0)	56 (100.0)	50 (100.0)	235 (100.0)
完了例	51 (91.1)	30 (93.8)	27 (100.0)	36 (94.7)	30 (93.8)	54 (96.4)	45 (90.0)	222 (94.5)
中止例	5 (8.9)	2 (6.3)	0	2 (5.3)	2 (6.3)	2 (3.6)	5 (10.0)	13 (5.5)
中止の主な理由								
追跡不能	0	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (0.9)
被験者の都合	2 (3.6)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (2.0)	2 (0.9)
有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.4)
同意撤回	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0	1 (0.4)
その他	3 (5.4)	1 (3.1)	0	2 (5.3)	1 (3.1)	1 (1.8)	2 (4.0)	7 (3.0)

数字は例数，（　）内は無作為化及び投与例に対する割合（%）

（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 9 を引用）

2.7.6.17.3 解析対象集団

無作為化された 291 例（プラセボ群，レンボレキサント 1，2.5，5，10，15，25 mg でそれぞれ 56，32，27，38，32，56，50 例）の投与例（全例）を FAS，安全性解析対象集団とした。

2.7.6.17.4 被験者背景

FAS（291 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.17-4 に示した。

年齢の範囲は 19～80 歳であった。性別では男性（28.1%～42.9%）よりも女性（57.1%～71.9%）の割合が高く，人種では White（65.6%～84.2%）の割合が他の人種よりも高かった。65 歳以上の被験者は，各群 7.1%～21.9%の割合で登録された。

表 2.7.6.17-4　被験者背景の要約（FAS）（外国 201 試験）

	プラセボ群 (56 例)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (32 例)	2.5 mg 群 (27 例)	5 mg 群 (38 例)	10 mg 群 (32 例)	15 mg 群 (56 例)	25 mg 群 (50 例)
年齢（歳）							
平均値±標準偏差	47.1±15.56	53.3±13.03	49.7±14.34	51.1±14.34	47.1±13.67	44.0±14.64	48.9±13.38
中央値	46.5	50.0	49.0	51.5	44.5	47.0	51.0
最小値，最大値	20, 79	34, 80	26, 80	23, 77	20, 78	19, 76	19, 80
18～64 歳	47 (83.9)	25 (78.1)	23 (85.2)	30 (78.9)	27 (84.4)	52 (92.9)	45 (90.0)
65 歳以上	9 (16.1)	7 (21.9)	4 (14.8)	8 (21.1)	5 (15.6)	4 (7.1)	5 (10.0)
性別							
男性	20 (35.7)	9 (28.1)	10 (37.0)	15 (39.5)	12 (37.5)	24 (42.9)	19 (38.0)
女性	36 (64.3)	23 (71.9)	17 (63.0)	23 (60.5)	20 (62.5)	32 (57.1)	31 (62.0)
人種							
White	39 (69.6)	25 (78.1)	21 (77.8)	32 (84.2)	21 (65.6)	39 (69.6)	39 (78.0)
Black or African American	15 (26.8)	7 (21.9)	5 (18.5)	3 (7.9)	7 (21.9)	15 (26.8)	8 (16.0)
Japanese	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0
Chinese	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)
Other Asian	1 (1.8)	0	1 (3.7)	2 (5.3)	1 (3.1)	1 (1.8)	1 (2.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (2.6)	1 (3.1)	0	1 (2.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	2 (6.3)	1 (1.8)	0
身長（cm）							
平均値±標準偏差	168.31± 10.111	165.64± 11.029	169.66± 11.472	167.48± 9.551	166.95± 9.876	169.44± 10.744	167.13± 9.579
中央値	167.60	165.55	169.00	167.85	167.60	165.55	166.70
最小値，最大値	151.1, 189.0	123.0, 187.0	144.7, 190.0	149.0, 187.0	150.0, 188.0	151.0, 195.0	144.7, 189.0
体重（kg）							
平均値±標準偏差	76.53± 18.542	73.69± 12.512	77.39± 17.966	74.96± 14.457	73.26± 12.833	78.16± 19.539	74.50± 15.789
中央値	73.35	73.00	76.30	76.60	71.35	76.15	72.70
最小値，最大値	44.1, 115.7	48.6, 98.8	46.0, 118.4	48.0, 106.1	53.0, 106.1	48.0, 152.0	47.0, 114.0
BMI（kg/m^2）							
平均値±標準偏差	26.80± 5.143	26.91± 4.217	26.63± 4.231	26.58± 4.141	26.34± 4.432	27.01± 5.123	26.58± 4.858
中央値	26.05	26.69	26.08	26.47	25.71	26.59	25.63
最小値，最大値	17.4, 43.2	18.4, 39.8	17.5, 34.8	19.5, 39.1	17.1, 38.0	18.3, 44.8	19.6, 42.5

FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合（%）

（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 11 を引用）

2.7.6.17.5 治験薬の暴露状況

無作為化期では 235 例の被験者にレンボレキサントが投与され，56 例の被験者にプラセボが投与された。実薬群の投与期間の中央値は 17.0 日であり，投与群間で暴露状況に差はみられなかった（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.1.1）。

2.7.6.17.6 薬物動態の結果

本治験で得られた血漿中レンボレキサント濃度は，他試験のデータと併合し，母集団薬物動態解析に利用した（添付資料 5.3.3.5.2 及び 5.3.3.5.5）。

2.7.6.17.7 有効性の結果

2.7.6.17.7.1 PSG による睡眠効率（SE），KSS による翌日の眠気の評価

本治験では，レンボレキサントの至適用量を，睡眠効率（SE）と翌日の眠気（KSS）に基づいて決定することを主目的とした。PSG を用いた SE の要約統計量を表 2.7.6.17-5 に示した。

投与前（Day –9 から Day –3 のうちの 2 日間の平均値）から投与後（Day 14 と Day 15 の平均値）の SE の平均変化量はプラセボ群，レンボレキサント 1，2.5，5，10，15，25 mg でそれぞれ 12.3%，17.5%，20.7%，21.0%，21.7%，21.2%，21.4%であり，レンボレキサント 2.5，5，10，15，25 mg 群でプラセボ群に対する有意な増加がみられた（それぞれ P=0.0380，P=0.0008，P<0.0001，P<0.0001，P<0.0001；共分散分析）。

SE はレンボレキサント 2.5 mg 以上の用量でプラセボに比べて有意な効果がみられた。