表 2.7.6.17-5　PSG による睡眠効率（SE）（FAS）（外国 201 試験）

評価項目	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (n=32)	2.5 mg 群 (n=27)	5 mg 群 (n=38)	10 mg 群 (n=32)	15 mg 群 (n=56)	25 mg 群 (n=50)
SE（%）（主要評価項目）							
投与前（Day –9 から Day –3 のうちの 2 日間の平均値）							
平均値±標準偏差	66.6±9.25	61.7±12.3	61.3±14.7	63.1±12.5	65.1±11.7	65.1±12.2	66.6±10.9
中央値	67.29	59.90	63.39	65.42	65.83	65.94	66.72
最小値，最大値	45.9, 83.4	36.2, 84.7	21.6, 84.8	23.3, 79.8	32.0, 83.6	33.5, 83.0	37.9, 84.8
投与前から投与後（Day 1 と Day 2 の平均値）の変化量							
平均値±標準偏差	12.6±12.2	21.1±11.2	21.3±14.1	21.2±13.2	21.9±11.9	23.8±12.2	22.7±11.0
中央値	14.19	22.55	19.58	20.65	21.28	23.20	22.94
最小値，最大値	–23.8, 37.0	1.6, 43.6	–1.3, 61.8	–7.4, 59.8	5.6, 58.6	0.6, 58.1	–2.6, 48.9
最小二乗平均値の差 [a]		4.57	4.44	5.74	8.09	10.06	10.13
プラセボ群との比較 [a]		*P*=0.0083*	*P*=0.0151*	*P*=0.0005*	*P*<0.0001*	*P*<0.0001*	*P*<0.0001*
投与前から投与後（Day 14 と Day 15 の平均値）の変化量							
平均値±標準偏差	12.3±10.5	17.5±13.6	20.7±14.7	21.0±15.4	21.7±13.37	21.2±12.92	21.4±9.96
中央値	12.45	18.59	18.91	17.66	24.43	19.95	20.55
最小値，最大値	–17.3, 36.3	–14.6, 38.7	–0.2, 69.3	–3.6, 71.3	–3.0, 52.1	–7.2, 60.2	2.6, 43.4
最小二乗平均値の差 [a]		0.34	3.94	5.76	7.78	7.89	8.87
プラセボ群との比較 [a]		*P*=0.8505	*P*=0.0380*	*P*=0.0008*	*P*<0.0001*	*P*<0.0001*	*P*<0.0001*

FAS = Full Analysis Set, PSG = polysomnography, SE = sleep efficiency.
a: 投与前値を共変量として含んだ共分散分析による最小二乗平均値の差（レンボレキサント投与群–プラセボ群）。プラセボ群との比較で *P*<0.05 は*で示した。

（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 15，Table 14.2.1.1 を引用）

KSS による翌日の眠気の評価の要約統計量を表 2.7.6.17-6 に示した。

KSS スコアはレンボレキサントの用量の増加に伴って高くなり，投与前（Day 1 の起床 1 時間後，以下同様）から投与後（Day 2 と Day 3 の起床 1 時間後の平均値，及び Day 15 と Day 16 の起床 1 時間後の平均値）の変化量においてレンボレキサント 25 mg 群はプラセボ群に比べて有意な影響がみられた（レンボレキサント 25 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ 0.47［*P*=0.0393；共分散分析］，0.68［*P*=0.0063；共分散分析］）（表 2.7.6.17-6）。

起床 1 時間後以外の評価時期において，投与前から投与後（Day 15 と Day 16 の起床 2 時間後の平均値）の変化量においてレンボレキサント 25 mg 群はプラセボ群に比べて有意な影響がみられた（レンボレキサント 25 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は 0.59［*P*=0.0173；共分散分析］）。また，投与前から投与後（Day 2 と Day 3 の起床 2 時間後の平均値，及び Day 15 と Day 16 の起床 15 分後の平均値）の変化量においてレンボレキサント 15 mg 群はプラセボ群に比べて有意な影響がみられた（レンボレキサント 15 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ 0.51［*P*=0.0140；共分散分析］，0.62［*P*=0.0226；共分散分析］）（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.2.1.4）。

表 2.7.6.17-6　KSS による翌日の眠気の評価（PD 解析対象集団）（外国 201 試験）

評価項目	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (n=32)	2.5 mg 群 (n=27)	5 mg 群 (n=38)	10 mg 群 (n=32)	15 mg 群 (n=56)	25 mg 群 (n=50)
KSS（主要評価項目）							
投与前（Day 1 の起床 1 時間後）							
平均値±標準偏差	3.96±2.01	4.03±1.82	4.00±1.59	4.29± 1.61	3.81±1.77	4.14±1.91	3.72±1.76
中央値	4.00	4.00	4.00	4.00	3.50	4.00	3.00
最小値，最大値	1.0, 9.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0	2.0, 8.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0	1.0, 8.0
投与前から投与後（Day 2 と Day 3 の起床 1 時間後の平均値）の変化量							
平均値±標準偏差	–0.20±1.27	–0.20±0.97	–0.28±1.00	–0.13±1.54	0.02±1.51	0.05±1.59	0.37±1.36
中央値	0.00	0.00	0.00	–0.25	0.00	0.00	0.00
最小値，最大値	–4.0, 4.0	–3.0, 2.0	–2.0, 1.5	–3.0, 3.5	–5.0, 2.5	–3.5, 5.5	–2.5, 4.0
最小二乗平均値の差 [a]		0.02	–0.06	0.20	0.16	0.32	0.47
プラセボ群との比較 [a]		*P*=0.9290	*P*=0.8177	*P*=0.4304	*P*=0.5485	*P*=0.1474	*P*=0.0393*
投与前から投与後（Day 15 と Day 16 の起床 1 時間後の平均値）の変化量							
平均値±標準偏差	–0.22±1.43	0.27±1.22	–0.09±1.12	0.07±1.39	–0.15±1.57	0.09±1.72	0.58±1.51
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25
最小値，最大値	–4.0, 2.5	–2.5, 3.0	–3.0, 2.5	–3.5, 3.0	–6.0, 2.0	–4.0, 3.5	–3.5, 4.0
最小二乗平均値の差 [a]		0.51	0.13	0.43	0.01	0.38	0.68
プラセボ群との比較 [a]		*P*=0.0651	*P*=0.6490	*P*=0.1059	*P*=0.9818	*P*=0.1071	*P*=0.0063*

KSS = Karolinska Sleepiness Scale, PD = pharmacodynamics.
a: 投与前値を共変量として含んだ共分散分析による最小二乗平均値の差（レンボレキサント投与群–プラセボ群）。プラセボ群との比較で *P*<0.05 は*で示した。
（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 31，Table 32，Table 14.2.1.3，Table 14.2.1.4 を引用）

2.7.6.17.7.2 PSG による睡眠潜時（LPS），中途覚醒時間（WASO）

PSG を用いた LPS，WASO の要約統計量を表 2.7.6.17-7 に示した。

投与前（Day –9 から Day –3 のうちの 2 日間の平均値，以下同様）から投与後（Day 14 と Day 15 の平均値）の LPS 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 群でそれぞれ –22.4，–41.2，–54.2，–51.9，–56.1，–52.0，–50.8 分であり，レンボレキサント群 2.5，5，10，15，25 mg 群でプラセボ群に対する有意な短縮がみられた（それぞれ *P*=0.0010，*P*=0.0001，*P*<0.0001，*P*<0.0001，*P*<0.0001；対数変換後の値を応答変数とした共分散分析）（表 2.7.6.17-7）。

投与前から投与後（Day 14 と Day 15 の平均値）の WASO 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 群でそれぞれ –38.2，–43.6，–48.9，–52.2，–48.5，–53.4，–53.9 分であり，レンボレキサント 15，25 mg 群でプラセボ群に対する有意な短縮がみられた（それぞれ *P*=0.0019，*P*=0.0020；共分散分析）（表 2.7.6.17-7）。

また，投与前から投与後（Day 1 と Day 2 の平均値）の LPS 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 群でそれぞれ –22.9，–42.9，–52.7，–47.7，–46.8，–51.6，–50.2 分であり，レンボレキサント群 2.5，5，10，15，25 mg 群でプラセボ群に対する有意な短縮がみられた（それぞれ *P*=0.0018，*P*=0.0025，*P*=0.0006，*P*<0.0001，*P*<0.0001；対数変換後の値を応答変数とした共分散分析）（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 16）。

投与前から投与後（Day 1 と Day 2 の平均値）の WASO 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 群でそれぞれ –40.8，–60.9，–51.1，–55.6，–56.7，–66.1，–62.3 分であり，レンボレキサント 10，15，25 mg 群でプラセボ群に対する有意な短縮がみられた（それぞれ P=0.0038，P<0.0001，P<0.0001；共分散分析）（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 17）。

以上より，LPS はレンボレキサント 2.5 mg 以上，WASO はレンボレキサント 10 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。

また，WASO に対するレスポンダー解析を行った。レスポンダーは「Day 14 と Day 15 の平均 WASO が 60 分以下でありベースラインと比べて 10 分を超える低下」により定義した。その結果，レンボレキサント 5 mg 以上の用量でレスポンダーの割合がノンレスポンダーの割合を上回った（プラセボ群，レンボレキサント 1，2.5，5，10，15，25 mg 群でそれぞれ 46.2%，38.7%，40.7%，54.1%，64.5%，68.5%，71.7%）（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 18）。

表 2.7.6.17-7　PSG による睡眠潜時（LPS）及び中途覚醒時間（WASO）（FAS）（外国 201 試験）

評価項目	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (n=32)	2.5 mg 群 (n=27)	5 mg 群 (n=38)	10 mg 群 (n=32)	15 mg 群 (n=56)	25 mg 群 (n=50)
LPS（分）							
投与前（Day –9 から Day –3 のうちの 2 日間の平均値）							
平均値±標準偏差	58.8±30.6	69.9±39.1	73.0±50.9	70.4±42.7	67.9±52.4	72.5±36.1	64.3±45.9
中央値	55.75	68.63	68.50	61.38	52.25	68.88	52.13
最小値，最大値	7.3, 150.3	17.0, 160.8	3.3, 187.8	5.8, 164.3	11.3, 218.0	5.5, 188.3	2.8, 217.3
投与前から投与後（Day 14 と Day 15 の平均値）の変化量							
平均値±標準偏差	–22.4±29.0	–41.2±34.6	–54.2±44.9	–51.9±42.0	–56.1±45.6	–52.0±41.9	–50.8±40.2
中央値	–23.88	–34.25	–48.50	–47.25	–39.50	–51.63	–41.63
最小値，最大値	–79.0, 75.3	–107.0, 27.8	–165.0, –1.0	–130.8, 42.3	–178.5, 2.3	–178.3, 29.0	–200.0, 1.3
幾何平均値の比 [b]		0.73	0.49	0.47	0.32	0.41	0.34
プラセボ群との比較 [a]		*P*=0.1158	*P*=0.0010*	*P*=0.0001*	*P*<0.0001*	*P*<0.0001*	*P*<0.0001*
WASO（分）							
投与前（Day –9 から Day –3 のうちの 2 日間の平均値）							
平均値±標準偏差	108.9±37.5	121.2±49.6	119.8±51.2	113.7±48.0	103.5±34.4	103.3±42.9	103.0±40.5
中央値	107.38	108.25	111.75	106.75	100.25	99.38	100.88
最小値，最大値	15.3, 199.8	46.3, 265.5	46.0, 211.0	45.3, 321.3	46.0, 190.5	16.5, 199.0	18.5, 215.0
投与前から投与後（Day 14 と Day 15 の平均値）の変化量							
平均値±標準偏差	–38.2±45.4	–43.6±54.3	–48.9±55.9	–52.2±59.2	–48.5±40.2	–53.4±47.0	–53.9±42.5
中央値	–36.25	–48.75	–39.25	–44.25	–58.00	–49.38	–55.13
最小値，最大値	–142.3, 87.8	–183.8, 75.5	–176.0, 51.0	–298.0, 67.5	–116.3, 69.5	–164.0, 44.0	–175.3, 70.5
最小二乗平均値の差 [a]		5.69	–2.31	–10.69	–14.73	–20.80	–21.52
プラセボ群との比較 [a]		*P*=0.4642	*P*=0.7754	*P*=0.1461	*P*=0.0581	*P*=0.0019*	*P*=0.0020*

FAS = Full Analysis Set, LPS = latency to persistent sleep, PSG = polysomnography, WASO = wake after sleep onset.
a: 投与前値を共変量として含んだ共分散分析による最小二乗平均値の差（レンボレキサント投与群–プラセボ群）。プラセボ群との比較で *P*<0.05 は*で示した。
b: 対数変換した値を応答変数とし，対数変換した投与前値を共変量として含んだ共分散分析による幾何平均値の比（レンボレキサント投与群/プラセボ群）。プラセボ群との比較で *P*<0.05 は*で示した。
（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 16，Table 17，Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.3 を引用）

2.7.6.17.7.3 睡眠日誌による睡眠効率（SE），睡眠潜時（LPS），中途覚醒時間（sWASO）

睡眠日誌による投与前（スクリーニング又はベースラインの 7 夜の平均値，以下同様）から投与後（Day 8 から Day 15 までの平均値，以下同様）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 群でそれぞれ 10.1，10.9，13.6，14.1，18.0，16.2，15.8%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短縮がみられた（それぞれ *P*=0.0494，*P*=0.0135，*P*<0.0001，*P*=0.0003，*P*=0.0028；共分散分析）（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 20）。

睡眠日誌による投与前から投与後の LPS 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 群でそれぞれ –13.5，–17.2，–23.6，–29.4，–23.5，–35.3，–32.8 分であ

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短縮がみられた（それぞれ P=0.0004，P=0.0022，P<0.0001，P<0.0001，P<0.0001；対数変換後の値を応答変数とした共分散分析）（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 21）。

睡眠日誌による投与前から投与後の WASO 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 群でそれぞれ –35.4，–33.6，–41.3，–39.8，–57.5，–40.9，–42.6 分であり，レンボレキサント 10 mg 群においてプラセボ群に対する有意な短縮がみられた（P=0.0025，共分散分析）（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 22）。

2.7.6.17.7.4 PSG による反跳性不眠の評価

レンボレキサント投与終了後の反跳性不眠の可能性については，Day 16 及び Day 17（全ての被験者にプラセボを投与）における PSG での SE，LPS 及び WASO のベースラインからの変化量をレンボレキサント投与群とプラセボ群の間で比較することにより評価した。PSG を用いた Day 16 及び Day 17 における SE の要約統計量を表 2.7.6.17-8 に示した。

レンボレキサントのいずれの用量群においても SE のプラセボ群との間に有意な差はみられず（表 2.7.6.17-8），Day 16 及び Day 17 における LPS 及び WASO のベースラインからの変化量についても，レンボレキサントの各用量群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.2.2.2［LPS］，Table 14.2.2.4［WASO］）。

レンボレキサントの反復投与終了直後の 2 日間に反跳性不眠の徴候はみられなかった。

表 2.7.6.17-8　PSG による反跳性不眠の評価（FAS）（外国 201 試験）

評価項目	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (n=32)	2.5 mg 群 (n=27)	5 mg 群 (n=38)	10 mg 群 (n=32)	15 mg 群 (n=56)	25 mg 群 (n=50)
SE（%）（主要評価項目）							
投与前から投与後（Day 16 と Day 17 の平均値）の変化量							
解析対象例数	52	31	27	36	31	54	45
平均値±標準偏差	14.5±11.2	16.0±13.6	18.1±13.5	18.6±14.7	13.7±14.3	17.8±14.1	15.7±11.9
中央値	15.65	15.83	17.08	15.29	14.74	16.28	16.93
最小値，最大値	–15.8, 39.2	–10.6, 41.3	0.5, 66.6	0.1, 65.8	–27.4, 37.6	–16.2, 59.9	–14.6, 38.4
最小二乗平均値の差 [a]		–3.05	–0.64	1.50	–2.39	2.41	0.94
プラセボ群との比較 [a]		P=0.1483	P=0.7720	P=0.4548	P=0.2530	P=0.1794	P=0.6148

FAS = Full Analysis Set, PSG = polysomnography, SE = sleep efficiency.
a: 投与前値を共変量として含んだ共分散分析による最小二乗平均値の差（レンボレキサント投与群–プラセボ群）
（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 19，Table 14.2.1.1，Table 14.2.1.2 を引用）

2.7.6.17.8 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.17-9 に示した。

安全性解析対象集団における有害事象の発現率は，プラセボ群 37.5%（21/56 例），レンボレキサント 1 mg 群 34.4%（11/32 例），2.5 mg 群 40.7%（11/27 例），5 mg 群 42.1%（16/38 例），10 mg 群 59.4%（19/32 例），15 mg 群 55.4%（31/56 例），25 mg 群 60.0%（30/50 例）であった。副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）の発現率は，プラセボ群 19.6%（11/56 例），レンボレキサント 1 mg 群 25.0%（8/32 例），2.5 mg 群 33.3%（9/27 例），5 mg 群 31.6%（12/38 例），10 mg 群 46.9%（15/32 例），15 mg 群 42.9%（24/56 例），25 mg 群 48.0%（24/50 例）であった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象がプラセボ群及びレンボレキサント 25 mg 群各 1 例にみられた。

表 2.7.6.17-9　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（外国 201 試験）

	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (n=32)	2.5 mg 群 (n=27)	5 mg 群 (n=38)	10 mg 群 (n=32)	15 mg 群 (n=56)	25 mg 群 (n=50)
有害事象が発現した被験者数	21 (37.5)	11 (34.4)	11 (40.7)	16 (42.1)	19 (59.4)	31 (55.4)	30 (60.0)
副作用が発現した被験者数[a]	11 (19.6)	8 (25.0)	9 (33.3)	12 (31.6)	15 (46.9)	24 (42.9)	24 (48.0)
重症度が高度の有害事象が発現した被験者数	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)
重篤な有害事象が発現した被験者数	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (2.0)
有害事象の発現により投与を中止した被験者数	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)

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（%）
a: 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」と判断された有害事象
（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 38 を引用）

2.7.6.17.8.1 主な有害事象及び副作用

主な有害事象（いずれかの群で 5%以上に発現）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.17-10 に，主な副作用（いずれかの群で 5%以上に発現）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.17-11 に示した。全ての有害事象及び副作用を付録 2.7.6-5 及び付録 2.7.6-6 に示した。

プラセボ群を含むいずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象は，レンボレキサント投与群（合計）の発現率の多い順に傾眠（12.3% [29/235 例]），頭痛（9.8% [23/235 例]），睡眠時麻痺（4.3% [10/235 例]），レム睡眠異常（3.8% [9/235 例]），悪夢（3.4% [8/235 例]），浮動性めまい，異常な夢（各 2.6% [6/235 例]），背部痛，筋肉痛（各 2.1% [5/235 例]），不安（1.7% [4/235 例]），悪心及び酩酊感（各 1.3% [3/235 例]）であった。このうち，傾眠の発現率はレンボレキサントの用量の増加（特に 10 mg 以上の用量）に伴って高くなった（プラセボ群 0% [0/56 例]，レンボレキサント 1 mg 群 3.1% [1/32 例]，2.5 mg 群 3.7% [1/27 例]，5 mg 群 5.3% [2/38 例]，10 mg 群 12.5% [4/32 例]，15 mg 群 17.9% [10/56 例]，25 mg 群 22.0% [11/50 例]）。

プラセボ群を含むいずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は，レンボレキサント群合計の発現率の多い順に傾眠（11.5%［27/235 例］），頭痛（5.5%［13/235 例］），睡眠時麻痺（4.3%［10/235 例］），レム睡眠異常（3.8%［9/235 例］），悪夢（3.4%［8/235 例］），異常な夢（2.1%［5/235 例］）及び筋肉痛（1.3%［3/235 例］）であった。このうち，傾眠の発現率は，有害事象と同様にレンボレキサントの用量の増加（特に 10 mg 以上の用量）に伴って高くなった（プラセボ群 0%［0/56 例］，レンボレキサント 1 mg 群 3.1%［1/32 例］，2.5 mg 群 3.7%［1/27 例］，5 mg 群 5.3%［2/38 例］，10 mg 群 9.4%［3/32 例］，15 mg 群 16.1%［9/56 例］，25 mg 群 22.0%［11/50 例］）。

表 2.7.6.17-10　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 201 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (n=32)	2.5 mg 群 (n=27)	5 mg 群 (n=38)	10 mg 群 (n=32)	15 mg 群 (n=56)	25 mg 群 (n=50)
有害事象	21 (37.5)	11 (34.4)	11 (40.7)	16 (42.1)	19 (59.4)	31 (55.4)	30 (60.0)
神経系障害	8 (14.3)	5 (15.6)	5 (18.5)	8 (21.1)	10 (31.3)	20 (35.7)	17 (34.0)
傾眠	0	1 (3.1)	1 (3.7)	2 (5.3)	4 (12.5)	10 (17.9)	11 (22.0)
頭痛	3 (5.4)	3 (9.4)	3 (11.1)	3 (7.9)	3 (9.4)	6 (10.7)	5 (10.0)
睡眠時麻痺	0	0	0	1 (2.6)	3 (9.4)	4 (7.1)	2 (4.0)
浮動性めまい	3 (5.4)	0	1 (3.7)	2 (5.3)	0	2 (3.6)	1 (2.0)
精神障害	5 (8.9)	4 (12.5)	2 (7.4)	4 (10.5)	7 (21.9)	11 (19.6)	5 (10.0)
レム睡眠異常	2 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (2.6)	1 (3.1)	3 (5.4)	2 (4.0)
悪夢	0	0	0	1 (2.6)	3 (9.4)	4 (7.1)	0
異常な夢	0	2 (6.3)	0	1 (2.6)	3 (9.4)	0	0
不安	1 (1.8)	0	0	2 (5.3)	1 (3.1)	0	1 (2.0)
胃腸障害	6 (10.7)	1 (3.1)	1 (3.7)	1 (2.6)	1 (3.1)	8 (14.3)	6 (12.0)
悪心	3 (5.4)	0	1 (3.7)	0	0	1 (1.8)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.1)	0	1 (3.7)	4 (10.5)	2 (6.3)	5 (8.9)	3 (6.0)
背部痛	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.1)	3 (5.4)	0
筋肉痛	0	0	0	3 (7.9)	1 (3.1)	1 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	1 (3.1)	0	2 (5.3)	1 (3.1)	1 (1.8)	7 (14.0)
酩酊感	0	0	0	0	0	0	3 (6.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 16.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.1.4 を引用）

表 2.7.6.17-11　主な副作用（安全性解析対象集団）（外国 201 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (n=32)	2.5 mg 群 (n=27)	5 mg 群 (n=38)	10 mg 群 (n=32)	15 mg 群 (n=56)	25 mg 群 (n=50)
副作用	11 (19.6)	8 (25.0)	9 (33.3)	12 (31.6)	15 (46.9)	24 (42.9)	24 (48.0)
神経系障害	6 (10.7)	4 (12.5)	4 (14.8)	5 (13.2)	8 (25.0)	16 (28.6)	15 (30.0)
傾眠	0	1 (3.1)	1 (3.7)	2 (5.3)	3 (9.4)	9 (16.1)	11 (22.0)
頭痛	2 (3.6)	2 (6.3)	2 (7.4)	1 (2.6)	2 (6.3)	3 (5.4)	3 (6.0)
睡眠時麻痺	0	0	0	1 (2.6)	3 (9.4)	4 (7.1)	2 (4.0)
精神障害	5 (8.9)	4 (12.5)	2 (7.4)	3 (7.9)	6 (18.8)	11 (19.6)	5 (10.0)
レム睡眠異常	2 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (2.6)	1 (3.1)	3 (5.4)	2 (4.0)
悪夢	0	0	0	1 (2.6)	3 (9.4)	4 (7.1)	0
異常な夢	0	2 (6.3)	0	1 (2.6)	2 (6.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)	0	1 (3.7)	2 (5.3)	0	2 (3.6)	2 (4.0)
筋肉痛	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (1.8)	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 16.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.1.5.1 を引用）

2.7.6.17.8.2 死亡及び重篤な有害事象

死亡例はなかった。全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.17-12 に示した。また，これらの重篤な有害事象の叙述を付録 2.7.6-7 に示した。

重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 例（高カリウム血症），レンボレキサント 25 mg 群の 1 例（大発作痙攣）にみられた。高カリウム血症を発現した被験者は治験薬との因果関係が否定された。大発作痙攣を発現した被験者は，治験薬投与を中止し，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

表 2.7.6.17-12　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 201 試験）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与群 投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 16.1	発現日 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
10021003 28 歳，女性 White	プラセボ群 17 日間	高カリウム血症	3 日目 7 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
10081004 63 歳，女性 White	25 mg 群 2 日間	大発作痙攣	2 日目 1 日未満	高度 関連あるかもしれない	投与中止	回復

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.
a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.2.2.2 を引用）

2.7.6.17.8.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，重篤な有害事象を発現した被験者（レンボレキサント 25 mg 群［1 例］）と同一被験者（被験者識別コード：10081004）であった。投与中止に至った有害事象は大発作痙攣であった。

2.7.6.17.8.4 臨床検査値

治験薬投与開始後の全ての臨床検査において，各臨床検査別に顕著な臨床検査値異常（TEMAV）を示した被験者数及び発現率を算出した。TEMAV の発現は一過性で無症状であり，一定の傾向はみられなかった。主な TEMAV（レンボレキサント合計の発現率が 10%以上）は，尿酸高値（プラセボ群 14.3%［8/56 例］，レンボレキサント 1 mg 群 15.6%［5/32 例］，2.5 mg 群 3.7%［1/27 例］，5 mg 群 18.4%［7/38 例］，10 mg 群 21.9%［7/32 例］，15 mg 群 12.5%［7/56 例］，25 mg 群 8.0%［4/50 例］）であった（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.4.4）。TEMAV がみられたトリグリセリド，カリウム，コレステロール，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ビリルビン及びグルコースは頻度が低く，散発的であり，一定の傾向はみられなかった。

プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：10021003）に重篤な有害事象（高カリウム血症）が報告された。当該被験者は，Day 3 に血中カリウム濃度が 6.1 mmol/L であったが，Day 9 に 5.1 mmol/L に回復し，治験薬との因果関係は否定された（付録 2.7.6-7）。

2.7.6.17.8.5 バイタルサイン

投与前から各測定時期，治験終了時において，臨床的に重要となるバイタルサイン（心拍数，拡張期血圧，収縮期血圧，呼吸数，体温）の変化はみられなかった。

2.7.6.17.8.6 心電図

QTcF の異常所見の発現例数を表 2.7.6.17-13 に示した。

治験期間を通して，投与前（ベースライン）からの Fridericia 式による補正 QT（QTcF）の増加が 60 ms を超えた被験者はレンボレキサント 25 mg 群の 1 例（2.0%［1/50 例］），投与後の QTcF が 480 ms を超えた被験者はなかった。レンボレキサント投与群において QTcF の異常所見がみられた被験者数はプラセボ群と比べて少なく，一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.17-13　QTcF の異常所見の発現例数（安全性解析対象集団）（外国 201 試験）

	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1 mg 群 (n=32)	2.5 mg 群 (n=27)	5 mg 群 (n=38)	10 mg 群 (n=32)	15 mg 群 (n=56)	25 mg 群 (n=50)
ベースライン及び投与後のデータが得られた被験者数	56	32	27	38	32	56	50
ベースラインからのQTcFの増加が30 msを超える	2 (3.6)	2 (6.3)	1 (3.7)	0	3 (9.4)	4 (7.1)	1 (2.0)
ベースラインからのQTcFの増加が60 msを超える	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)
QTcF が 450 ms を超える	4 (7.1)	2 (6.3)	2 (7.4)	2 (5.3)	1 (3.1)	2 (3.6)	0
QTcF が 480 ms を超える	0	0	0	0	0	0	0
QTcF が 500 ms を超える	0	0	0	0	0	0	0

QTcF = Corrected QT interval calculated using Fridericia's formula

（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 42 を引用）

2.7.6.17.9 C-SSRS

本治験では自己報告式の C-SSRS（コロンビア自殺評価スケール）を用いて自殺の危険性を評価した。

レンボレキサント 15 mg 群の 1 例にベースライン時において，自殺念慮がみられた（添付資料 5.3.4.2.2 の Table 14.3.4.7.1，Listing 16.2.8.4）。また，治験期間中では自殺傾向，自殺行為又は自傷念慮はみられなかった。

2.7.6.17.10 結論

有効性評価では SE，LPS はレンボレキサント 2.5 mg 以上，WASO は 15 mg 以上の用量でプラセボに比べて有意な影響がみられた。また，PSG による客観的評価と睡眠日誌による主観的評価の結果はほぼ同様であった。KSS による翌日の眠気の評価では，25 mg 群はプラセボ群に比べて有意な効果がみられた。

安全性評価では，特に傾眠については用量の増加に伴い発現率は高くなり，10 mg 以上の用量ではプラセボ又は 5 mg 以下の用量よりも高かった。死亡例はなかった。レンボレキサント 25 mg 群の 1 例に重篤な有害事象（大発作痙攣）が報告された。当該被験者は治験薬の投与を中止し，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。バイタルサイン，心電図，C-SSRS について，いずれの項目とも臨床的に重要な変動はみられなかった。プラセボ群の 1 例にみられた重篤な有害事象（高カリウム血症）を除き，臨床検査についても臨床的に重要な変動はみられなかった。

2.7.6.18 国際共同 303 試験［不眠症患者を対象とした睡眠日誌による主観評価試験］

……（添付資料 5.3.5.1.1，5.3.5.1.2）

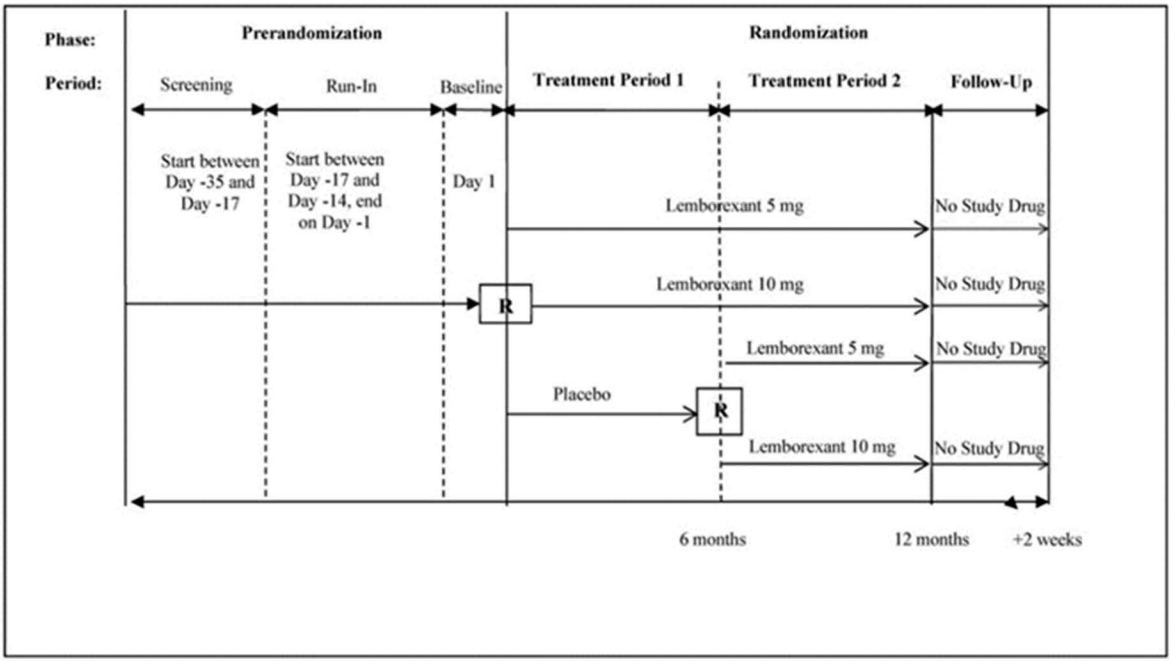
2.7.6.18.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.18-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.18-2 に示した。

表 2.7.6.18-1　治験方法の概略（国際共同 303 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-G000-303
目的	主要目的： • 不眠症患者におけるレンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与 6 ヵ月後のプラセボに対する有効性を，主観評価による睡眠潜時（subjective sleep onset latency［以下，sSOL］）を用いて評価する 重要な副次目的： • 不眠症患者におけるレンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与 6 ヵ月後のプラセボに対する有効性を，主観評価による睡眠効率（subjective sleep efficiency［以下，sSE］）を用いて評価する • 不眠症患者におけるレンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与 6 ヵ月後のプラセボに対する有効性を，主観評価による中途覚醒時間（subjective wake after sleep onset［以下，sWASO］）を用いて評価する その他の副次目的： • 以下において，レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg のプラセボに対する有効性を，sSOL，sSE，sWASO 及び主観評価による総睡眠時間（subjective total sleep time［以下，sTST］）を用いて評価する ‐連続した最初の 7 日間（以下，最初の 7 日［夜］） ‐投与 1 ヵ月後 ‐投与 3 ヵ月後 • レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与 6 ヵ月後のプラセボに対する有効性を，sTST を用いて評価する • レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg のプラセボに対する入眠及び睡眠維持のレスポンダーの割合を，投与 6 ヵ月後及び投与 12 ヵ月後の sSOL 又は sWASO の結果を用いて検討する • レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の安全性及び忍容性を検討する • レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg のプラセボに対する有効性を，投与 6 ヵ月後の Insomnia Severity Index（ISI）及び Fatigue Severity Scale（FSS）を用いて検討する • レンボレキサント投与終了後の反跳性不眠を検討する • レンボレキサント投与時及び終了後の翌日の持ち越し効果を検討する • レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の有効性の持続を 12 ヵ月間にわたり検討する 探索的目的： 投与第 1 期におけるレンボレキサント 5 mg 及び 10 mg 投与時のプラセボに対する下記項目を探索的に検討する。また，投与第 2 期においてレンボレキサント

項　　目	内　　容
	5 mg 及び 10 mg 投与時の下記項目について，投与第 1 期のレンボレキサント（実薬）又はプラセボの服用を考慮した解析を用いて探索的に検討する • 睡眠の質に対する効果 • Health outcomes on the EuroQOL version 5D-3L（EQ-5D-3L），Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health（WPAI-GH）及び Patient Global Impression-Insomnia（PGI-Insomnia） • sSOL，sSE，sWASO，sTST，ISI，FSS に対する効果 • 投与終了後の退薬症候（投与第 2 期のみ） レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg 投与時の下記項目を探索的に検討する • レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度 • レンボレキサントに対する母集団薬物動態（PPK）モデリング • レンボレキサントの血漿中濃度と有効性及び安全性評価項目（薬物動態［PK］／薬力学［PD］）との関係
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 本治験は前無作為化期間，無作為化期間の 2 期からなる。前無作為化期間は，スクリーニング期，導入期及びベースライン期の 3 期で構成され，最長 35 日間である。無作為化期間には，プラセボを対照とした 6 ヵ月間の投与期（投与第 1 期）が含まれ，その後の 6 ヵ月間の投与期（投与第 2 期）では，被験者は実薬のみを服用した。投与第 2 期の最終投与から最終時まで 2 週間のフォローアップ期を設けた（下図参照）。 本治験は，レンボレキサントの長期投与時の有効性（効果の持続及び耐薬性）を評価する目的で 12 ヵ月とした。約 900 例の 18 歳以上の不眠症の被験者を，投与期間 6 ヵ月間の投与群としてレンボレキサント 5 mg，10 mg 又はプラセボのいずれかに無作為化に割り付けられた。6 ヵ月後，レンボレキサントを服用した被験者は継続して 6 ヵ月間，同じ用量でレンボレキサントを服用することとした。一方，プラセボを服用した被験者は，2 回目の無作為化を実施し，投与期間 6 ヵ月間の投与群としてレンボレキサント 5 mg 又は 10 mg のいずれかに割り付けた。 主要評価時点は，6 ヵ月時（プラセボを対照とした投与第 1 期の最終評価時点）とし，早期から長期の有効性を評価するため，投与開始後 1 週時，1 ヵ月時，以降 1 ヵ月ごとに有効性を評価した。 被験者は，不眠症治療薬の使用歴がある場合は，治験薬初回投与前に 1 週間以上（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）のウォッシュアウトを行った上で，組み入れられた。 本治験の総括報告書は，投与第 1 期（プラセボとレンボレキサントとの比較）を対象とした Core clinical study report（Core CSR），及び以降の 12 ヵ月投与までを対象とした Synoptic CSR（Final Report）の 2 つの報告書から構成された。投与第 1 期に対しては，2018 年 8 月 24 日に 1 回目のデータベース固定（DBL1），2018 年 9 月 28 日に 2 回目のデータベース固定（DBL2）を行った。その後，2019 年 1 月 27 日に最終データベース固定（DBL3）を行った。Core CSR は DBL2 のデータに基づいて作成し，Synoptic CSR（Final Report）は DBL3 のデータに基づいて作成した。

項　　目	内　　容
 **治験デザイン（国際共同 303 試験）**	
対象	不眠症患者
主な選択基準	• 性別不問，18 歳以上の患者 • sSOL が 30 分以上である夜が週に 3 夜以上，かつ／又は sWASO が 60 分以上である夜が週に 3 夜以上あることが，スクリーニング前 4 週間，導入期前及びベースライン前に確認された患者 • 通常の総就床時間が 7～9 時間，通常の就床時刻が 21 時～1 時の間，通常の起床時刻が 5 時～10 時の間であることがスクリーニング期（導入期前及びベースライン前）に確認された患者 • スクリーニング時及びベースライン時に ISI スコアが 15 以上である患者
主な除外基準	• 不眠症以外の睡眠障害が診断されている患者，ナルコレプシーや睡眠時随伴症が疑われる患者 • 1 年以内に診断目的の PSG を実施し，下記に該当する患者 - 18 歳～64 歳：AHI が 10 以上又は PLMAI が 10 以上 - 65 歳以上：AHI が 15 を超える又は PLMAI が 15 を超える • スクリーニング時の BDI II の合計スコアが 19 を超える患者 • スクリーニング時の BAI の合計スコアが 15 を超える患者 • 習慣的に昼寝をすることが 1 週間に 3 回を超える患者 • アルコール：週に 14 杯を超える（女性）又は週に 21 杯を超える（男性），あるいはアルコールの摂取を制限することに同意しない患者 • 被験者の安全性又は評価に影響を及ぼす可能性がある，臨床上問題となる疾病／慢性疼痛を有する患者 • 自殺念慮／行動の既往がある患者 • 治験薬投与前の 1 週間以内（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）に不眠症に対する治療を受けた患者

項　　目	内　　容
投与量 投与方法 投与期間	被験者は，レンボレキサント 5 mg 錠，10 mg 錠又はレンボレキサントと識別不能なプラセボ錠を，毎晩の就床時刻（眠ろうとする時刻）の直前（5 分以内）に服用した。 導入期 全ての被験者は，導入期に単盲検で，レンボレキサントと識別不能なプラセボ錠 1 錠を就床時刻の直前（5 分以内）に服用した。 無作為化期間（投与第 1 期及び投与第 2 期） 投与第 1 期（Day 1 から Month 6 まで）において，全ての被験者は，以下に示すように無作為化された投与群に従って，治験薬 1 錠を服用した。 レンボレキサント 5 mg 群：5 mg 錠を 1 錠 レンボレキサント 10 mg 群：10 mg 錠を 1 錠 プラセボ群：レンボレキサントと識別不能なプラセボ錠を 1 錠 投与第 2 期（Month 7 から Month 12 まで）において，全ての被験者は，以下に示すように無作為化された投与群に従って，治験薬 1 錠を服用した。 レンボレキサント 5 mg 群：5 mg 錠を 1 錠 レンボレキサント 10 mg 群：10 mg 錠を 1 錠
併用療法	併用禁止薬剤には，強力及び中等度のチトクローム P450（CYP）3A 阻害剤及び全ての CYP3A 誘導剤が含まれる。併用禁止療法には，不眠症に対するあらゆる治療（薬物療法，認知行動療法等の非薬物療法），並びに睡眠誘導する薬剤（睡眠薬）又は覚醒状態を促す薬剤（興奮剤；カフェインは除く）及び鎮静作用や覚醒作用を有することが知られている薬剤の使用が含まれる。併用禁止薬剤に分類されていない薬剤であっても，併用が禁止される場合もある（例：抗けいれん薬）。 併用禁止薬剤のリストに含まれない薬剤であるが，不眠症状を引き起こしたり増悪させたりすると，治験責任医師又は治験分担医師により判断された薬剤であれば，治験期間中の使用を禁止した。併用薬剤として禁止されていないが，本治験実施計画書に示されている薬剤と同じ分類に属する薬剤のうち，治験責任医師又は治験分担医師が鎮静作用及び覚醒作用を有するか否かを判断することが難しい場合は，メディカルモニターに相談することとした。 併用禁止薬剤又は併用禁止療法を開始した場合，当該被験者の治験を中止することとした（ただし，メディカルモニターの了解を得た上で，急性疾患の治療目的で 2 週間を超えない短期間であれば併用禁止薬剤の使用は可能とした）。治験期間中のいずれの時期においても，強力及び中等度の CYP3A 阻害剤及び全ての CYP3A4 誘導剤は使用できないことに留意することとした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.18-2 参照

項　　目	内　　容
評価項目	<u>有効性</u> 睡眠日誌： スクリーニングからフォローアップ期まで毎朝，起床後 1 時間以内に睡眠日誌の全ての項目を入力した。適格性判定や有効性評価に用いる睡眠に関する複数の自己申告評価は，睡眠日誌に含めた。睡眠日誌には，翌日の持ち越し効果やアルコール摂取に関する質問も含まれる。 睡眠パラメータ： sSOL：就床時刻（就寝を意図して寝床に入った時刻）から入眠までの推定時間（分） sWASO：初回入眠後から起床時刻（翌朝に寝床から出た時刻）までの間の覚醒時間の合計推定時間（分） sTST：入眠から起床時刻までの間から算出される睡眠時間（分） sSE：主観評価による総就床時間（sTIB）から sSOL と sWASO を引いて求めた主観的総睡眠時間に対する sTIB の割合 睡眠の質及び翌日の持ち越し効果： 被験者が前夜の睡眠の質をどのように感じているかを評価する目的で，睡眠日誌を使用した。質問は「昨晩のあなたの睡眠の質はどの程度でしょうか？」とし，被験者は睡眠の質を 1 から 9 のスケール（1 は「非常に悪い」，9 は「非常に良い」）により評価した。また，翌日の持ち越し効果を主観的に評価する目的で，睡眠日誌を使用した。質問は「今朝のあなたの眠気／覚醒はどの程度でしょうか？」とし，被験者は眠気／覚醒のレベルを 1 から 9 のスケール（1 は「非常に悪い」，9 は「非常に良い」）により評価した。 ISI： ISI は 7 項目の質問から構成される自己評価質問票であり，不眠の症状，重症度及び不眠による影響を評価した。スケール評価する項目には，入眠，睡眠維持，早朝覚醒の問題，睡眠の不足感，睡眠困難による日中の活動機能に及ぼす影響，他人からみた明らかな睡眠に関する問題，睡眠困難がもたらす苦痛が含まれる。5 ポイントのリッカート尺度を用いて各項目を評価し（0 は「問題なし」，4 は「非常に問題あり」），合計スコア 0～28 となる。 FSS： FSS は疲労に関する 9 つの説明に対する同意の程度を評価する自己報告式尺度であり，被験者は各質問について 1～7 の数字（1 は全くそう思わない，7 は非常にそう思う）を選択した。FSS の合計スコアは 9 つの説明に対するスコアの合計であり，スコアが高いほど疲労感がより強いことを示す。 <u>安全性</u> 安全性の評価項目は，重篤及び非重篤を含む全ての有害事象，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，体重，心電図，身体所見の結果が含まれる。治験期間中の全ての来院時（最終投与後，治験終了時，治験中止時，投与中止時及び規定外来院を含む）に安全性評価を実施した。 <u>薬物動態</u> 事前に規定された来院時に，血漿中レンボレキサント濃度及びその代謝物（M4，M9 及び M10）濃度を測定するための血液検体を採取する。各検体採取前の直近 2 回分の治験薬服用日時を入力する。

項　　目	内　　容
解析方法	有効性 全ての統計学的検定は有意水準 5%（両側）で行った。睡眠日誌の各評価項目における時点とは，特に明記しない限り，来院前の最終 7 日間の平均値を示した。以下の項目について，プラセボに対するレンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の解析を行った。 主要評価項目 ・sSOL の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 副次評価項目 重要な副次評価項目 ・sSE の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 ・sWASO の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 その他の副次評価項目 ・sSOL，sSE，sWASO，sTST の投与開始時（投与第 1 期における初回投与後 7 日間の平均値），投与 1，3 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 ・sTST の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 ・投与 6，12 ヵ月時におけるレスポンダーの割合（入眠のレスポンダーは「ベースライン時の sSOL が 30 分以上，投与 6 ヵ月時の平均 sSOL が 20 分以下」により定義し，睡眠維持のレスポンダーは「ベースライン時の sWASO が 60 分以上，投与 6 ヵ月時の平均 sWASO が 60 分以下でありベースラインと比べて 10 分を超える低下」により定義した） ・ISI の総スコア（4 項目）の投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 ・FSS の投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 ・睡眠日誌から得られた翌日の持ち越し効果のスケール - 投与第 1 期及び投与第 2 期における初回投与後の最初の連続した 7 日間（朝）のベースラインからの変化量 - 投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量 - 1，3，6，9，12 ヵ月投与された被験者における，ベースラインからの変化量，9 ヵ月時と投与第 2 期のベースライン（6 ヵ月時）を比較した変化量，及び 9 ヵ月時とベースライン（0 ヵ月）を比較した変化量 - フォローアップ期（最初の 7 日間［朝］）のスクリーニングからの変化量，及びフォローアップ期（次の 7 日間［朝］）のスクリーニングからの変化量 ・フォローアップ期に睡眠日誌から得られた反跳性不眠の評価項目 - sSOL における，フォローアップ期（最初の 3 日間［夜］）のスクリーニングからの変化量，フォローアップ期（最初の 7 日間［夜］の平均値）のスクリーニングからの変化量，フォローアップ期（次の 7 日間［夜］の平均値）のスクリーングからの変化量 - sWASO における，フォローアップ期（最初の 3 日間［夜］）のスクリーニングからの変化量，フォローアップ期（最初の 7 日間［夜］の平均値）のスクリーニングからの変化量，フォローアップ期（次の 7 日間［夜］の平均値）のスクリーニングからの変化量 - フォローアップ期（最初の 3 日間［夜］）において，スクリーニングよりも sSOL が長い被験者，フォローアップ期（最初の 7 日間［夜］）において，スクリーニングよりも sSOL の平均値が長い被験者，フォローアップ期（次の 7 日間［夜］）において，スクリーニングよりも sSOL の平均値が

項　　目	内　　容
	長い被験者の割合 - フォローアップ期（最初の 3 日間［夜］）において，スクリーニングよりも sWASO が長い被験者，フォローアップ期（最初の 7 日間［夜］）において，スクリーニングよりも sWASO の平均値が長い被験者，フォローアップ期（次の 7 日間［夜］）において，スクリーニングよりも sWASO の平均値が長い被験者の割合 ・効果の持続 - 投与 3，6，9，12 ヵ月時における sSOL，sSE，sWASO，sTST の投与 1 ヵ月時と比較したベースラインからの変化量 - 投与 9，12 ヵ月時における sSOL，sSE，sWASO，sTST の投与 7 ヵ月時（投与第 2 期の投与 1 ヵ月目）と比較した投与第 2 期のベースライン（投与 6 ヵ月時）からの変化量 - 3，6 ヵ月投与された被験者における sSOL，sSE，sWASO，sTST の 1 ヵ月投与と比較したベースラインからの変化量，9 ヵ月時と投与第 2 期のベースライン（6 ヵ月時）を比較した変化量，及び 9 ヵ月時とベースライン（0 ヵ月）を比較した変化量 探索的な評価項目 以下の評価項目について，レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg 投与群を対象に探索的に検討した。薬物動態の評価項目を除き，プラセボ群との比較を行った。 ・睡眠日誌から得られた睡眠の質に関する項目（平均値）における，以下の時点のベースラインからの変化量 - 投与第 1 期の初回投与後 7 日間（朝） - 投与後 1，3，6 ヵ月時 ・睡眠日誌から得られた睡眠の質に関する項目（平均値）における，以下の時点のベースラインからの変化量，9 ヵ月時と投与第 2 期のベースライン（6 ヵ月時）を比較した変化量，及び 9 ヵ月時とベースライン（0 ヵ月）を比較した変化量 - 1，3，6，9，12 ヵ月投与された被験者 ・以下のベースラインからの変化量 - 投与 1，3，6 ヵ月時の EQ-5D-3L - 投与 3，6 ヵ月時の WPAI-GH ・以下のベースラインからの変化量，9 ヵ月時と投与第 2 期のベースライン（6 ヵ月時）を比較した変化量，及び 9 ヵ月時とベースライン（0 ヵ月）を比較した変化量 - 3，6，9，12 ヵ月投与された被験者の EQ-5D-3L - 3，6，9，12 ヵ月投与された被験者の WPAI-GH ・(1) 投与 1，3，6 ヵ月時（プラセボを対照とした投与第 1 期），及び (2) 3，6，9，12 ヵ月投与された被験者（投与第 1 期と投与第 2 期）の PGI-Insomnia の各項目において，好ましい印象として評価した被験者数及び割合 ・1，3，6，9，12 ヵ月投与された被験者の sSOL，sSE，sWASO，sTST，3，6，9，12 ヵ月投与された被験者の ISS，FSS のベースラインからの変化量，9 ヵ月時と投与第 2 期のベースライン（6 ヵ月時）を比較した変化量，及び 9 ヵ月時とベースライン（0 ヵ月）を比較した変化量 ・最終時におけるレンボレキサント 5 mg 及び 10 mg 投与時の T-BWSQ の平均スコアのプラセボとの比較 ・レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度 ・レンボレキサントに対する PPK モデリング

項　　目	内　　容
	・PK/PD モデルを用いたレンボレキサントの薬物動態，有効性，安全性評価項目との関係 有効性の主要評価項目の解析 帰無仮説： 投与 6 ヵ月時におけるレンボレキサント 10 mg 及び 5 mg の sSOL のベースラインからの変化量が，プラセボと比較して差が認められない 対立仮説： 投与 6 ヵ月時におけるレンボレキサント 10 mg 及び 5 mg の sSOL のベースラインからの変化量が，プラセボと比較して差が認められる 投与 6 ヵ月時における sSOL のベースラインからの変化量は，FAS を対象に繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，対応するベースライン，地域，年齢区分（65 歳未満，65 歳以上），投与群，時点（投与後最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月），投与群と時点の交互作用を因子に含めた。欠測値が MNAR であると想定し，多重代入法（MI）を用いた pattern mixture モデルにより欠測値を補完した。各時点における欠測値は，中止後に観測されたデータも含め，全ての利用可能なデータを用いて補完した。 群間比較は対比に基づき行い，*P* 値，最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント／プラセボ）とその 95%信頼区間を算出した。 有効性の副次評価項目の解析 投与 6 ヵ月時における重要な副次評価項目（sSE，sWASO）のベースラインからの変化量について，レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg のプラセボとの比較は，主要評価項目と同じ方法で解析した。欠測値の補完は，PMM に基づき，MNAR を仮定した MI により行った。群間比較は対比に基づき行い，*P* 値，最小二乗平均値の群間差とその 95%信頼区間を算出した。 sSOL 及び sWASO においては個別に，レスポンダーの割合を実施国及び年齢区分で調整した Cochran-Mantel Haenszel 検定を用いて解析した（投与後最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月におけるレンボレキサント 5 mg 及び 10 mg のプラセボとの比較）。 効果の減弱に対する持続性の解析（通期）は，投与 3，6，9，12 ヵ月時の sSOL，sSE，sWASO，sTST を投与 1 ヵ月時と比較した。本解析では，レンボレキサント投与後の FAS を用いて実施した（レンボレキサント投与例［On-Treatment］FAS）。これらの解析は，(a) 投与第 1 期でレンボレキサントを服用した被験者におけるベースライン期を起点とした変化，(b) 投与第 2 期にレンボレキサント服用を開始した被験者（投与第 1 期でプラセボを服用）における第 2 期開始時を起点とした変化を対象とした。 安全性及び忍容性： ・投与第 1 期はプラセボと比較した ・レンボレキサントを 3，6，9，12 ヵ月服用した被験者を対象とした 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，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，バイタルサイン及び体重の基準値から外れた検査値，自殺の危険性（eC-SSRS），T-BWSQ 並びに臨床検査項目，心電図及びバイタルサイン及び体重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。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>症例数の設定根拠</td><td>
投与 6 ヵ月時の sSOL，sSE，sWASO の平均値におけるベースラインからの変化量に対し，レンボレキサント 10 mg 及び 5 mg のプラセボとの比較に必要な症例数を設定した。症例数は後述する有意水準 5%の sequential gate keeping procedure に基づき設定され，これらは主要評価項目（sSOL）及び重要な副次評価項目（sSE，sWASO）ともに十分な検出力を有する。
用量設定試験（外国 201 試験）を用いて，Day 8 から Day 15 までのレンボレキサント投与例における，sSOL，sSE，sWASO のベースラインからの変化量の標準偏差を算出したところ，sSOL は 33 分，sSE は 12%，sWASO は 43 分であった。外国 201 試験から得られた Day 8 から Day 15 までの最小二乗平均値のプラセボ群との差は，sSE においては 10 mg 群で 9.5%，5 mg 群で 5.5%，sWASO においては 10 mg 群で–26.6 分，5 mg 群で–11.3 分であった。sSOL は非正規分布であると考えられたため，最小二乗平均値のプラセボ群との差は適切な効果の指標とはいえず（外国 201 試験では幾何平均値の比を使用），プラセボ群との差の推定値として，外国 201 試験の Day 8 から Day 15 の中央値を使用した。中央値のプラセボ群との差は，10 mg 群で約–6.8 分，5 mg 群で約–13.2 分であった。
sSOL において，投与群間の差が少なくとも–8.7 分とすると，レンボレキサントの各群とプラセボ群との差について有意水準 5%（両側）の下で検出力が 90%を超える症例数は，1 群 300 例となる。
sSE において，投与群間の差が少なくとも 5.5%とすると，1 群 300 例と設定した場合，レンボレキサントの各群とプラセボ群との差について有意水準 5%（両側）の下で検出力は 99%を超える。
sWASO において，計 900 例（1 群 300 例）の症例数によりレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群の差–11.4 分を 90%の検出力で検出できる。本治験ではレンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群との差と同様に 10 mg 群とプラセボ群との差についても，統計学的に十分な検出力を有している。
<table>
<tr><th rowspan="2">α=0.05</th><th rowspan="2">実薬群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差（分）</th><th colspan="2">検出力 80%</th><th colspan="2">検出力 90%</th></tr>
<tr><th>投与群ごとの症例数</th><th>3 投与群全体の症例数</th><th>投与群ごとの症例数</th><th>3 投与群全体の症例数</th></tr>
<tr><td rowspan="7">sSOL
SD=33</td><td>–6.8</td><td>371</td><td>1113</td><td>496</td><td>1488</td></tr>
<tr><td>–7.6</td><td>300</td><td>900</td><td>398</td><td>1194</td></tr>
<tr><td>–8</td><td>269</td><td>807</td><td>359</td><td>1077</td></tr>
<tr><td>–8.7</td><td>229</td><td>687</td><td>300</td><td>900</td></tr>
<tr><td>–9</td><td>213</td><td>639</td><td>284</td><td>852</td></tr>
<tr><td>–10</td><td>172</td><td>516</td><td>230</td><td>690</td></tr>
<tr><td>–11</td><td>143</td><td>429</td><td>191</td><td>573</td></tr>
<tr><td rowspan="6">sWASO
SD=43</td><td>–9</td><td>360</td><td>1080</td><td>481</td><td>1443</td></tr>
<tr><td>–9.9</td><td>300</td><td>900</td><td>398</td><td>1194</td></tr>
<tr><td>–10</td><td>292</td><td>876</td><td>390</td><td>1170</td></tr>
<tr><td>–11</td><td>241</td><td>723</td><td>323</td><td>969</td></tr>
<tr><td>–11.4</td><td>225</td><td>675</td><td>300</td><td>900</td></tr>
<tr><td>–12</td><td>203</td><td>609</td><td>271</td><td>813</td></tr>
</table>
sSOL = subjective sleep onset latency, sWASO = subjective wake after sleep onset.

本治験では，レスポンダーの副次的解析についても検出力を有する。入眠のレスポンダーは「ベースライン時の sSOL が 30 分以上，投与 6 ヵ月時の平均 sSOL が
</td></tr>
</table>

項　　目	内　　容
	20 分以下」により定義し，睡眠維持のレスポンダーは「ベースライン時の sWASO が 60 分以上，投与 6 ヵ月時の平均 sWASO が 60 分以下でありベースラインと比べて 10 分を超える低下」により定義した。入眠のレスポンダーの投与群間の差を 16%，睡眠維持のレスポンダーの投与群間の差を 24.4%とすると，計 900 例で 99%を超える検出力となる。 上記に示す症例数は規制当局からの安全性評価のための要件を満たす。早期に中止した被験者の割合が高い場合（例えば，6 ヵ月投与時で 50%［150 例の被験者が解析対象］，12 ヵ月投与時で 60%［各投与群で 120 例の被験者が解析対象］）であっても，非高齢者と高齢者で各 100 例がレンボレキサント 5 mg 又は 10 mg を 12 ヵ月間服用することになる。さらに，合計 420 例の被験者がレンボレキサント 5 mg 又は 10 mg を 6 ヵ月間服用することになる。
目標症例数	不眠症患者 900 例（無作為化例）
実施施設	米国，カナダ，メキシコ，フィンランド，ドイツ，イタリア，ポーランド，ルーマニア，スペイン，ニュージーランド，日本，韓国，119 施設
実施期間	2016 年 11 月～2019 年 1 月

表 2.7.6.18-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 303 試験）

期間（Phase）	前無作為化期間				無作為化期間																
期（Period）	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期		導入期	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ期	投与第 1 期							投与第 2 期						ﾌｫﾛｰｱｯﾌﾟ期		治験中止／投与中止	規定外来院
来院（Visit）	1	2a	2b	3a	3b	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		最終時 16		
日（Day）	−35～−17	−17～−14	～−1	1																	
月（Month）	−	−				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	52～54 週	54 週最終		
実施／評価項目																					
文書同意取得	X																				
人口統計学的特性	X																				
選択／除外基準	X	X		X																	
SDSB	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			X			X		X	X	X
身長	X																				
バイタルサイン	X			X		X	X	X			X			X			X		X	X	X
体重	X			X		X	X	X			X			X			X		X	X	
ISI	X			X		X		X			X			X			X				
FSS	X			X		X		X			X			X			X				
前治療薬／併用薬	←----------				----------																----------→
BDI-II	X																				
BAI	X																				
12 誘導心電図	X			X		X		X			X			X			X		X		
尿妊娠検査		X		X		X	X	X			X			X			X		X	X	
血清妊娠検査（β-hCG）	X																				
尿中薬物検査	X	X		X		X	X	X			X			X			X		X	X	X

表 2.7.6.18-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 303 試験）

期間（Phase）	前無作為化期間				無作為化期間															
期（Period）	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期		導入期	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ期	投与第 1 期							投与第 2 期						ﾌｫﾛｰｱｯﾌﾟ期		治験中止／投与中止	規定外来院
来院（Visit）	1	2a	2b	3a	3b	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		最終時 16		
日（Day）	−35～−17	−17～−14	～−1	1																	
月（Month）	−	−				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	52～54 週	54 週最終		
実施／評価項目																					
血清検査（B 型／C 型肝炎）	X																				
臨床検査	X			X		X		X			X			X			X		X	X	X
eC-SSRS	X			X		X		X			X			X			X		X	X	
睡眠日誌	←----------																				----------→
治験薬の処方			X		X	X	X	X			X			X							
被験者からの未使用治験薬の回収				X		X	X	X			X			X			X				
服薬遵守状況の確認				X		X	X	X			X			X			X				
無作為化					X						X										
EQ-5D-3L	X			X		X		X			X			X			X				
WPAI-GH	X			X				X			X			X			X				
PGI-Insomnia						X		X			X			X			X				
T-BWSQ																			X		
有害事象	←----------																				----------→
PK 評価のための血液検体の採取（血漿）						X		X			X			X			X			X	X

2.7.6.18.2 被験者の内訳

無作為化された被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.18-3（投与第 1 期），表 2.7.6.18-4（無作為化例）に示した（解析対象集団は 2.7.6.18.3 を参照）。

無作為化された 971 例（プラセボ群 325 例，レンボレキサント 5 mg 群 323 例，10 mg 群 323 例，以下同順）のうち，959 例（321 例，319 例，319 例）に治験薬が投与された。

投与第 1 期の中止例は 189 例（58 例，51 例，80 例）であった。主な中止理由は，同意撤回 43 例（13 例，10 例，20 例），被験者の都合 43 例（15 例，11 例，17 例）であった（表 2.7.6.18-3）。

表 2.7.6.18-3　被験者の内訳及び中止理由（投与第 1 期）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群	レンボレキサント投与群		
		5 mg 群	10 mg 群	合計
無作為化された被験者数	325	323	323	646
未投与例	4	4	4	8
投与例	321 (100)	319 (100)	319 (100)	638 (100)
投与第 1 期の完了	257 (80.1)	251 (78.7)	226 (70.8)	477 (74.8)
投与第 1 期の中止	58 (18.1)	51 (16.0)	80 (25.1)	131 (20.5)
中止の主な理由	58 (18.1)	51 (16.0)	80 (25.1)	131 (20.5)
有害事象	8 (2.5)	7 (2.2)	15 (4.7)	22 (3.4)
追跡不能	5 (1.6)	3 (0.9)	6 (1.9)	9 (1.4)
被験者の都合	15 (4.7)	11 (3.4)	17 (5.3)	28 (4.4)
効果不十分	17 (5.3)	9 (2.8)	11 (3.4)	20 (3.1)
同意撤回	13 (4.0)	10 (3.1)	20 (6.3)	30 (4.7)
その他	0	11 (3.4)	11 (3.4)	22 (3.4)
中止の副次的な理由	10 (3.1)	6 (1.9)	14 (4.4)	20 (3.1)
被験者の都合	6 (1.9)	2 (0.6)	6 (1.9)	8 (1.3)
効果不十分	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (1.6)	8 (1.3)
その他	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (0.8)
投与を中止したが，データカットオフ時点で治験を継続	3 (0.9)	6 (1.9)	12 (3.8)	18 (2.8)

数字は被験者数，（ ）内は各投与群の投与被験者数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 9 を引用）

無作為化例について，治験の中止例は 277 例（プラセボ群 86 例，レンボレキサント 5 mg 群 88 例，10 mg 群 103 例，以下同順）であった。主な中止理由は，被験者の都合 61 例（16 例，21 例，24 例），同意撤回 59 例（17 例，15 例，27 例）であった（表 2.7.6.18-4）。

表 2.7.6.18-4　被験者の内訳及び中止理由（無作為化例）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群	レンボレキサント投与群		
		5 mg 群	10 mg 群	合計
無作為化された被験者数	325	323	323	646
未投与例	4	4	4	8
投与例	321 (100)	319 (100)	319 (100)	638 (100)
治験の完了	235 (73.2)	231 (72.4)	216 (67.7)	447 (70.1)
治験の中止	86 (26.8)	88 (27.6)	103 (32.3)	191 (29.9)
中止の主な理由	86 (26.8)	88 (27.6)	103 (32.3)	191 (29.9)
有害事象	15 (4.7)	11 (3.4)	18 (5.6)	29 (4.5)
追跡不能	14 (4.4)	8 (2.5)	8 (2.5)	16 (2.5)
被験者の都合	16 (5.0)	21 (6.6)	24 (7.5)	45 (7.1)
効果不十分	22 (6.9)	14 (4.4)	12 (3.8)	26 (4.1)
同意撤回	17 (5.3)	15 (4.7)	27 (8.5)	42 (6.6)
その他	2 (0.6)	19 (6.0)	14 (4.4)	33 (5.2)
中止の副次的な理由	12 (3.7)	9 (2.8)	16 (5.0)	25 (3.9)
有害事象	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
被験者の都合	7 (2.2)	3 (0.9)	6 (1.9)	9 (1.4)
効果不十分	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (1.9)	9 (1.4)
その他	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.6)	7 (1.1)
投与を中止したが，治験を継続	12 (3.7)	10 (3.1)	18 (5.6)	28 (4.4)

数字は被験者数，（　）内は各投与群の投与被験者数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 3 を引用）

2.7.6.18.3 解析対象集団

本項（2.7.6.18 項）では，投与第 1 期の投与例を対象とした FAS，レンボレキサント投与例を対象とした FAS（On-Treatment FAS）に分けて解析を実施した（図 2.7.6.18-1）。

FAS 及び安全性解析対象集団を対象とした解析結果は Core CSR，レンボレキサント投与例を対象とした FAS 及び安全性解析対象集団を対象とした解析結果は Synoptic CSR に示した。

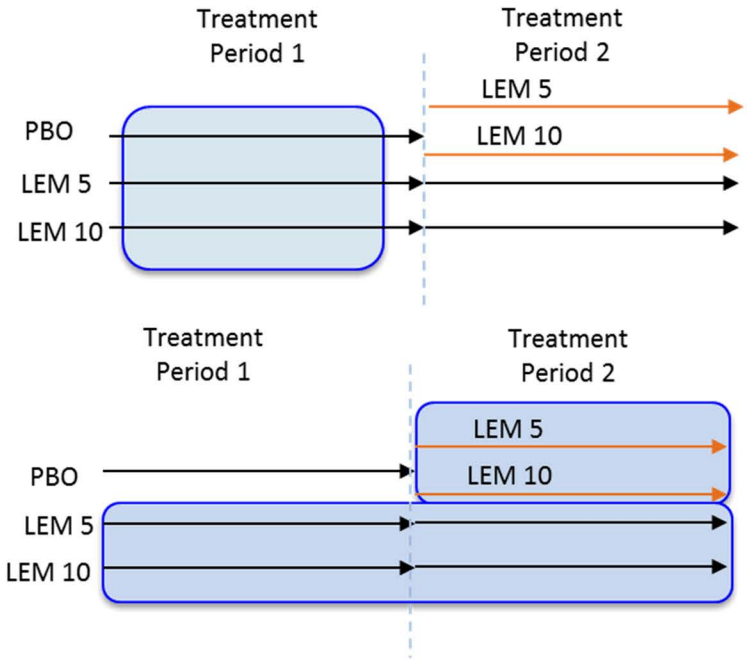


図 2.7.6.18-1　解析対象集団（国際共同 303 試験）

上段は投与第 1 期（プラセボ，レンボレキサント 5 mg，10 mg）を対象とした FAS 及び安全性解析対象集団（Core CSR のみ），下段はレンボレキサント投与例（5 mg，10 mg）に基づく FAS 及び安全性解析対象集団（Synoptic CSR のみ）

無作為化された 971 例（プラセボ群，レンボレキサント 5，10 mg でそれぞれ 325 例，323 例，323 例，以下同順）のうち，949 例（318，316，315 例）を FAS，947 例（319 例，314 例，314 例）を安全性解析対象集団とした（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 10）。また，881 例（レンボレキサント 5，10 mg でそれぞれ 444 例，437 例）をレンボレキサント投与例に基づく FAS，884 例（447 例，437 例）をレンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団とした（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 4）。

2.7.6.18.4 被験者背景

FAS（949 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.18-5 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.18-6 に示した。

年齢の中央値はプラセボ群で 56.0 歳，レンボレキサント 5 mg 群で 55.0 歳，10 mg 群で 55.0 歳，性別の割合はプラセボ群で男性 32.1%（102/318 例），女性 67.9%（216/318 例），レンボレキサント 5 mg 群で男性 33.9%（107/316 例），女性 66.1%（209/316 例），10 mg 群で男性 29.5%（93/315 例），女性 70.5%（222/315 例）であり，いずれの群も女性の被験者が多かった。また，人種の割合は White が最も多く，プラセボ群で 73.0%（232/318 例），レンボレキサント 5 mg 群で 70.3%（222/316 例），10 mg 群で 71.4%（225/315 例）であった。

ベースライン時における睡眠日誌によって得られた睡眠パラメータ，ISI，FSS，BDI-II 及び BAI スコアは投与群間でほぼ同様であった。

表 2.7.6.18-5　被験者背景の要約（FAS）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群 318 例	レンボレキサント投与群 5 mg 群 316 例	レンボレキサント投与群 10 mg 群 315 例	全体 949 例
年齢（歳）[a]				
被験者数	318	316	315	949
平均値（標準偏差）	54.5 (14.01)	54.2 (13.74)	54.8 (13.68)	54.5 (13.80)
中央値	56.0	55.0	55.0	55.0
最小値，最大値	18, 83	20, 85	18, 88	18, 88
年齢の分布（1）				
65 歳未満	229 (72.0)	229 (72.5)	229 (72.7)	687 (72.4)
65 歳以上 75 歳未満	69 (21.7)	76 (24.1)	65 (20.6)	210 (22.1)
75 歳以上	20 (6.3)	11 (3.5)	21 (6.7)	52 (5.5)
年齢の分布（2）				
65 歳未満	229 (72.0)	229 (72.5)	229 (72.7)	687 (72.4)
65 歳以上	89 (28.0)	87 (27.5)	86 (27.3)	262 (27.6)
性別				
男性	102 (32.1)	107 (33.9)	93 (29.5)	302 (31.8)
女性	216 (67.9)	209 (66.1)	222 (70.5)	647 (68.2)
人種				
White	232 (73.0)	222 (70.3)	225 (71.4)	679 (71.5)
Black or African American	23 (7.2)	27 (8.5)	26 (8.3)	76 (8.0)
Japanese	54 (17.0)	53 (16.8)	54 (17.1)	161 (17.0)
Chinese	0	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.4)
Other Asian	5 (1.6)	5 (1.6)	3 (1.0)	13 (1.4)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Other	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	12 (1.3)
地域				
北米	99 (31.1)	102 (32.3)	101 (32.1)	302 (31.8)
欧州及びニュージーランド	164 (51.6)	159 (50.3)	160 (50.8)	483 (50.9)
アジア	55 (17.3)	55 (17.4)	54 (17.1)	164 (17.3)
体重（kg）				
被験者数	318	316	315	949
平均値（標準偏差）	75.79 (17.143)	75.94 (18.182)	75.94 (17.803)	75.89 (17.695)
中央値	74.00	73.75	73.90	73.90
最小値，最大値	41.3, 155.0	37.0, 164.0	40.0, 168.0	37.0, 168.0
身長（cm）				
被験者数	318	316	315	949
平均値（標準偏差）	166.64 (9.808)	166.73 (9.593)	166.69 (8.860)	166.69 (9.421)
中央値	165.05	165.00	166.00	165.50

表 2.7.6.18-5　被験者背景の要約（FAS）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群 318 例	レンボレキサント投与群 5 mg 群 316 例	レンボレキサント投与群 10 mg 群 315 例	全体 949 例
最小値，最大値	145.0, 197.0	141.0, 196.6	145.0, 191.0	141.0, 197.0
BMI（kg/m^2）				
被験者数	318	316	315	949
平均値（標準偏差）	27.23 (5.540)	27.30 (6.266)	27.23 (5.625)	27.25 (5.813)
中央値	26.21	26.45	26.73	26.44
最小値，最大値	17.0, 54.9	14.4, 62.1	15.8, 60.2	14.4, 62.1
BMI（kg/m^2）の分布				
18.5 未満	7 (2.2)	6 (1.9)	5 (1.6)	18 (1.9)
18.5 以上 25 未満	115 (36.2)	124 (39.2)	107 (34.0)	346 (36.5)
25 以上 30 以下	112 (35.2)	114 (36.1)	123 (39.0)	349 (36.8)
30 超	84 (26.4)	72 (22.8)	80 (25.4)	236 (24.9)
BDI-II の総スコア				
被験者数	318	315	315	948
平均値（標準偏差）	3.8 (4.23)	3.9 (4.16)	4.1 (4.32)	3.9 (4.23)
BAI の総スコア				
被験者数	318	315	315	948
平均値（標準偏差）	2.3 (3.05)	2.5 (3.05)	2.6 (3.12)	2.5 (3.07)

BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI-II = Beck Depression Inventory-II, BMI = body mass index, 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（%）
a: 年齢は同意取得日の時点で算出した。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11 を引用）

表 2.7.6.18-6　疾患特性の要約（FAS）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群 318 例	レンボレキサント投与群		全体 949 例
		5 mg 群 316 例	10 mg 群 315 例	
sSOL（分）				
被験者数	316	314	312	942
平均値（標準偏差）	64.03 (45.209)	62.19 (45.674)	64.97 (44.020)	63.73 (44.943)
中央値	55.86	53.57	55.71	55.21
sSE（%）				
被験者数	307	302	299	908
平均値（標準偏差）	61.34 (17.836)	63.14 (18.231)	62.03 (17.248)	62.17 (17.774)
sWASO（分）				
被験者数	314	313	311	938
平均値（標準偏差）	132.49 (80.198)	132.77 (82.518)	136.83 (87.391)	134.02 (83.345)
sTST（分）				
被験者数	307	302	299	908
平均値（標準偏差）	304.25 (91.459)	315.52 (93.498)	306.89 (88.031)	308.87 (91.063)
sTIB（分）				
被験者数	314	312	310	936
平均値（標準偏差）	495.19 (37.193)	499.56 (37.332)	494.94 (38.323)	496.56 (37.637)
睡眠の質				
被験者数	316	314	312	942
平均値（標準偏差）	3.84 (1.435)	3.94 (1.273)	3.92 (1.350)	3.90 (1.354)
翌日の眠気				
被験者数	316	314	312	942
平均値（標準偏差）	3.94 (1.558)	3.93 (1.349)	3.93 (1.324)	3.93 (1.413)

FAS = Full Analysis Set, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sTIB = subjective time in bed, sTST = subjective total sleep time, sWASO = subjective wake after sleep onset.
ベースライン時の睡眠評価項目は，睡眠日誌から得られた無作為化前の 7 日間の平均値
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12 を引用）

2.7.6.18.5 治験薬の暴露状況

投与第 1 期の安全性解析対象集団において，全ての被験者は治験薬を少なくとも 1 回服用し，6 ヵ月以上服用した被験者数の割合はプラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 82.1%，79.9%，73.9%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.1 参照）。投与第 1 期の平均服薬期間は投与群間で同様であった（151.9～162.6 日）。

レンボレキサント投与例を対象とした安全性解析対象集団において，全ての被験者は本薬を少なくとも 1 回服用し，9 ヵ月以上服用した被験者の割合はレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 54.4%，48.7%であった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 8 参照）。平均服薬期間はレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 260.5 日，245.2 日であり，同様であった。

2.7.6.18.6 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及び母集団薬物動態／薬力学解析に利用した（添付資料 5.3.3.5.5）。

2.7.6.18.7 有効性の結果

2.7.6.18.7.1 主観評価による睡眠潜時（sSOL）

主要評価項目として，sSOL の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。各評価時期における sSOL の解析結果を表 2.7.6.18-7 に示した。

sSOL は低値ほど改善傾向であることを示す。すなわち，ベースラインからの変化量が負の場合，ベースラインからの改善を示す。

レンボレキサント 5 mg 群の sSOL のベースライン時の中央値は 53.57 分，投与 6 ヵ月時の中央値は 22.29 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量の中央値は–21.81 分であった。レンボレキサント 10 mg 群の sSOL のベースライン時の中央値は 55.71 分，投与 6 ヵ月時の中央値は 23.57 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量の中央値は–28.21 分であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の sSOL の短縮はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比 0.732［P<0.0001］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比 0.701［P<0.0001］）。

sSOL の短縮は投与初期（最初の 7 日［夜］［投与第 1 期における初回投与後 7 日間の平均値，以下同様］）から認められ，投与 1，3 ヵ月時においてもレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.6.18-7　主観評価による睡眠潜時（sSOL）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
ベースライン			
被験者数	316	314	312
平均値（標準偏差）	64.03 (45.209)	62.19 (45.674)	64.97 (44.020)
幾何平均値	44.99	42.97	45.05
中央値	55.86	53.57	55.71
四分位数（Q1, Q3）	34.14, 78.93	32.86, 75.71	33.57, 85.07
最小値，最大値	5.1, 411.4	3.6, 445.7	6.3, 360.0
最初の 7 日（夜）			
被験者数	315	312	313
平均値（標準偏差）	59.94 (45.813)	45.69 (38.455)	45.94 (34.354)
幾何平均値	40.94	30.99	30.77
中央値	50.71	36.58	35.71
四分位数（Q1, Q3）	29.29, 75.71	21.50, 57.36	21.67, 60.00
最小値，最大値	1.4, 415.7	2.6, 270.0	0.0, 227.1
ベースラインからの変化量			

表 2.7.6.18-7　主観評価による睡眠潜時（sSOL）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
被験者数	314	310	310
平均値（標準偏差）	–4.11 (27.671)	–16.86 (27.784)	–18.89 (31.003)
中央値	–3.00	–11.00	–12.21
四分位数（Q1, Q3）	–17.14, 7.86	–28.00, 0.00	–30.95, –0.48
最小値，最大値	–125.7, 145.7	–175.7, 71.4	–169.3, 102.4
最初の 7 日（夜） ベースラインからの変化			
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.931 (0.879, 0.986)	0.728 (0.687, 0.771)	0.701 (0.661, 0.742)
最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.781 (0.725, 0.842)	0.752 (0.698, 0.811)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001
投与 1 ヵ月時			
被験者数	301	300	300
平均値（標準偏差）	52.90 (42.955)	41.89 (36.537)	41.93 (33.521)
幾何平均値	34.61	26.98	27.14
中央値	42.86	32.50	31.79
四分位数（Q1, Q3）	23.33, 67.14	20.00, 55.00	17.14, 58.81
最小値，最大値	0.0, 380.0	0.0, 342.9	0.0, 214.3
ベースラインからの変化量			
被験者数	299	298	297
平均値（標準偏差）	–11.48 (32.726)	–19.41 (32.221)	–24.06 (35.234)
中央値	–7.14	–13.71	–19.86
四分位数（Q1, Q3）	–25.71, 3.57	–35.00, –1.00	–36.43, –3.57
最小値，最大値	–154.3, 145.0	–189.8, 115.0	–300.0, 85.1
投与 1 ヵ月時 ベースラインからの変化			
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.786 (0.731, 0.845)	0.637 (0.592, 0.685)	0.605 (0.563, 0.650)
最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.810 (0.735, 0.893)	0.770 (0.698, 0.848)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001
投与 3 ヵ月時			
被験者数	281	270	266
平均値（標準偏差）	50.29 (50.260)	34.31 (32.407)	36.13 (34.327)
幾何平均値	29.62	21.72	22.71
中央値	37.14	24.79	26.43
四分位数（Q1, Q3）	18.14, 61.00	14.71, 40.71	15.00, 47.14
最小値，最大値	0.0, 394.3	0.0, 231.4	1.0, 289.4

表 2.7.6.18-7　主観評価による睡眠潜時（sSOL）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
ベースラインからの変化量			
被験者数	279	268	264
平均値（標準偏差）	–13.84 (35.277)	–25.08 (34.081)	–27.94 (39.192)
中央値	–11.29	–20.71	–25.71
四分位数（Q1, Q3）	–27.86, 1.43	–41.50, –6.09	–46.60, –4.67
最小値，最大値	–135.0, 205.7	–220.0, 125.0	–231.4, 260.3
投与 3 ヵ月時 ベースラインからの変化			
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.673 (0.617, 0.734)	0.524 (0.480, 0.572)	0.518 (0.474, 0.567)
最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.778 (0.690, 0.878)	0.770 (0.681, 0.869)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001
投与 6 ヵ月時			
被験者数	251	247	230
平均値（標準偏差）	46.47 (45.010)	29.49 (26.685)	33.09 (32.167)
幾何平均値	27.42	18.62	19.35
中央値	34.29	22.29	23.57
四分位数（Q1, Q3）	16.43, 60.00	12.86, 35.43	12.86, 40.71
最小値，最大値	0.0, 334.3	0.0, 170.0	0.0, 240.0
ベースラインからの変化量			
被験者数	249	245	229
平均値（標準偏差）	–16.57 (35.313)	–29.39 (33.261)	–32.49 (35.962)
中央値	–11.43	–21.81	–28.21
四分位数（Q1, Q3）	–33.57, 0.00	–44.29, –11.14	–54.43, –9.29
最小値，最大値	–170.0, 171.4	–212.1, 82.9	–214.3, 74.3
投与 6 ヵ月時 ベースラインからの変化			
最小二乗幾何平均値の比（評価時期/ベースライン）（95%信頼区間）[a]	0.618 (0.559, 0.684)	0.453 (0.408, 0.502)	0.433 (0.389, 0.483)
最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント/プラセボ）（95%信頼区間）[a]	–	0.732 (0.636, 0.843)	0.701 (0.607, 0.810)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001

CCMV = complete case missing value, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, sSOL = subjective sleep onset latency.
主観評価による睡眠潜時は分単位で測定した。
a: 対数変換による sSOL は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月時），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により行った。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14 を引用）

2.7.6.18.7.2 主観評価による睡眠効率（sSE）

重要な副次評価項目として，sSE の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。各評価時期における sSE の解析結果を表 2.7.6.18-8 に示した。

sSE は高値ほど改善傾向であることを示す。

レンボレキサント 5 mg 群の sSE のベースライン時の平均値は 63.14%，投与 6 ヵ月時の平均値は 78.55%であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は 15.34%であった。レンボレキサント 10 mg 群の sSE のベースライン時の平均値は 62.03%，投与 6 ヵ月時の平均値は 76.53%であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は 15.55%であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の sSE の増加はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 4.549% [*P*=0.0001]，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 4.667% [*P*<0.0001]）。

sSE の増加は投与初期（最初の 7 日 [夜]）から認められ，投与 1，3 ヵ月時においてもレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.6.18-8　主観評価による睡眠効率（sSE）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
ベースライン			
被験者数	307	302	299
平均値（標準偏差）	61.34 (17.836)	63.14 (18.231)	62.03 (17.248)
中央値	63.47	67.00	65.05
四分位数（Q1, Q3）	49.24, 75.63	53.90, 76.32	50.89, 75.70
最小値，最大値	14.6, 92.1	0.0, 93.5	9.2, 94.2
最初の 7 日（夜）			
被験者数	309	304	306
平均値（標準偏差）	63.88 (18.852)	69.97 (18.312)	69.96 (17.425)
中央値	67.13	74.62	71.85
四分位数（Q1, Q3）	52.67, 78.33	62.50, 82.35	60.43, 83.91
最小値，最大値	8.3, 95.6	2.3, 97.4	16.8, 96.2
ベースラインからの変化量			
被験者数	303	295	296
平均値（標準偏差）	2.68 (10.765)	6.61 (10.386)	8.27 (10.566)
中央値	2.02	5.45	7.17
四分位数（Q1, Q3）	–3.78, 8.63	0.26, 12.72	2.06, 13.64
最小値，最大値	–41.5, 39.0	–27.7, 40.6	–20.1, 54.1
最初の 7 日（夜） ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	2.097 (0.635) (0.852, 3.341)	6.396 (0.642) (5.137, 7.655)	7.889 (0.655) (6.606, 9.173)

表 2.7.6.18-8　主観評価による睡眠効率（sSE）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント−プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	−	4.299 (0.848) (2.638, 5.961)	5.793 (0.846) (4.133, 7.452)
P 値[a]	−	<0.0001	<0.0001
投与 1 ヵ月時			
被験者数	296	294	294
平均値（標準偏差）	67.53 (18.248)	71.56 (18.300)	71.04 (17.551)
中央値	70.23	76.35	74.70
四分位数（Q1, Q3）	54.79, 81.82	62.77, 84.80	61.42, 84.64
最小値，最大値	9.3, 96.2	3.1, 100.0	18.0, 96.9
ベースラインからの変化量			
被験者数	291	284	282
平均値（標準偏差）	6.11 (12.876)	7.87 (12.263)	9.92 (12.922)
中央値	4.74	6.75	9.00
四分位数（Q1, Q3）	−1.48, 13.21	0.78, 14.91	2.20, 16.35
最小値，最大値	−23.3, 75.1	−43.2, 61.7	−29.5, 67.2
投与 1 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	5.536 (0.730) (4.105, 6.967)	7.763 (0.739) (6.314, 9.212)	9.151 (0.757) (7.667, 10.635)
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント−プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	−	2.227 (0.979) (0.307, 4.146)	3.615 (1.010) (1.635, 5.595)
P 値[a]	−	0.0230	0.0003
投与 3 ヵ月時			
被験者数	276	264	261
平均値（標準偏差）	70.58 (18.542)	77.29 (15.259)	75.15 (17.206)
中央値	74.84	81.32	78.30
四分位数（Q1, Q3）	59.08, 85.25	69.88, 88.59	65.65, 88.39
最小値，最大値	6.0, 99.6	19.7, 100.0	14.1, 98.9
ベースラインからの変化量			
被験者数	269	256	251
平均値（標準偏差）	9.16 (13.644)	13.03 (13.522)	13.61 (14.035)
中央値	7.90	11.63	12.62
四分位数（Q1, Q3）	0.00, 15.61	4.57, 19.67	5.48, 21.11
最小値，最大値	−33.9, 65.6	−18.7, 70.5	−25.3, 72.1
投与 3 ヵ月時 ベースラインからの変化量			

表 2.7.6.18-8　主観評価による睡眠効率（sSE）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	8.578 (0.803) (7.004, 10.152)	12.801 (0.798) (11.237, 14.364)	12.939 (0.798) (11.374, 14.504)
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント−プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	−	4.222 (1.099) (2.068, 6.377)	4.361 (1.092) (2.220, 6.501)
P 値[a]	−	0.0001	<0.0001
投与 6 ヵ月時			
被験者数	247	245	228
平均値（標準偏差）	71.40 (18.314)	78.55 (16.244)	76.53 (17.987)
中央値	74.77	82.02	80.22
四分位数（Q1, Q3）	58.84, 85.53	71.04, 90.39	68.74, 90.72
最小値，最大値	6.3, 100.0	8.9, 98.9	16.1, 100.0
ベースラインからの変化量			
被験者数	242	235	220
平均値（標準偏差）	10.36 (13.799)	15.34 (14.613)	15.55 (15.617)
中央値	8.97	13.33	13.91
四分位数（Q1, Q3）	1.48, 19.24	5.81, 23.55	4.40, 24.64
最小値，最大値	−38.0, 56.1	−20.9, 64.5	−20.6, 75.0
投与 6 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	9.640 (0.844) (7.985, 11.295)	14.189 (0.863) (12.496, 15.882)	14.307 (0.872) (12.598, 16.016)
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント−プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	−	4.549 (1.179) (2.236, 6.861)	4.667 (1.170) (2.373, 6.960)
P 値[a]	−	0.0001	<0.0001

CCMV = complete case missing value, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, sSE = subjective sleep efficiency.
主観評価による睡眠効率は%で示した。
a: sSE は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により行った。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 15 を引用）

2.7.6.18.7.3 主観評価による中途覚醒時間（sWASO）

重要な副次評価項目として，sWASO の投与 6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。各評価時期における sWASO の解析結果を表 2.7.6.18-9 に示した。

sWASO は低値ほど改善傾向であることを示す。すなわち，ベースラインからの変化量が負の場合，ベースラインからの改善を示す。

レンボレキサント 5 mg 群の sWASO のベースライン時の平均値は 132.77 分，投与 6 ヵ月時の

平均値は 81.79 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は–51.45 分であった。10 mg 群の sWASO のベースライン時の平均値は 136.83 分，投与 6 ヵ月時の平均値は 86.38 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は–48.12 分であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の sWASO の短縮はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–17.474 分［*P*=0.0005］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–12.671 分［*P*=0.0105］）。

sWASO の短縮は投与初期（最初の 7 日［夜］）から認められ，投与 1 ヵ月時のレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群を除き，投与 3 ヵ月時においてもレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.6.18-9　主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
ベースライン			
被験者数	314	313	311
平均値（標準偏差）	132.49 (80.198)	132.77 (82.518)	136.83 (87.391)
中央値	120.00	114.71	120.57
四分位数（Q1, Q3）	70.00, 184.29	72.14, 171.67	72.50, 187.14
最小値，最大値	1.4, 420.0	0.0, 430.0	0.7, 460.0
最初の 7 日（夜）			
被験者数	315	311	313
平均値（標準偏差）	127.79 (86.974)	113.53 (85.724)	113.77 (83.536)
中央値	111.67	87.86	98.29
四分位数（Q1, Q3）	58.57, 182.86	56.43, 151.43	49.29, 152.86
最小値，最大値	0.0, 462.9	0.0, 497.5	0.0, 415.7
ベースラインからの変化量			
被験者数	312	308	309
平均値（標準偏差）	–6.12 (45.893)	–20.21 (46.015)	–23.30 (47.700)
中央値	–6.92	–16.01	–20.71
四分位数（Q1, Q3）	–29.83, 14.64	–48.45, 5.96	–50.00, 0.83
最小値，最大値	–180.7, 261.0	–233.1, 188.6	–238.6, 153.0
最初の 7 日（夜） ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差） （95%信頼区間）[a]	–4.770 (2.735) (–10.129, 0.590)	–19.098 (2.750) (–24.488, –13.707)	–21.489 (2.748) (–26.875, –16.103)
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	–14.328 (3.614) (–21.411, –7.245)	–16.720 (3.619) (–23.813, –9.626)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001

表 2.7.6.18-9　主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
投与 1 ヵ月時			
被験者数	300	299	297
平均値（標準偏差）	114.17 (81.341)	107.07 (80.639)	109.42 (79.993)
中央値	95.57	85.29	95.00
四分位数（Q1, Q3）	50.60, 165.08	48.33, 147.57	50.00, 150.00
最小値，最大値	0.0, 455.0	0.0, 426.7	0.0, 414.1
ベースラインからの変化量			
被験者数	297	297	293
平均値（標準偏差）	–19.01 (50.279)	–23.42 (56.251)	–26.82 (56.989)
中央値	–9.86	–19.29	–22.29
四分位数（Q1, Q3）	–42.29, 10.00	–49.29, 5.00	–57.14, 4.29
最小値，最大値	–240.0, 110.7	–293.6, 191.4	–208.9, 178.0
投与 1 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–17.178 (3.097) (–23.248, –11.108)	–22.692 (3.080) (–28.729, –16.655)	–24.183 (3.068) (–30.197, –18.170)
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	–5.514 (4.109) (–13.568, 2.540)	–7.005 (4.129) (–15.098, 1.088)
P 値[a]	–	0.1796	0.0898
投与 3 ヵ月時			
被験者数	281	270	265
平均値（標準偏差）	104.87 (83.462)	89.48 (79.256)	95.66 (85.018)
中央値	83.86	66.43	70.00
四分位数（Q1, Q3）	40.71, 154.29	37.14, 120.00	32.50, 134.29
最小値，最大値	0.0, 445.7	0.0, 501.8	0.0, 491.4
ベースラインからの変化量			
被験者数	278	267	262
平均値（標準偏差）	–27.08 (54.408)	–42.98 (60.064)	–39.42 (62.783)
中央値	–21.82	–34.57	–36.07
四分位数（Q1, Q3）	–56.67, 2.86	–77.86, –4.71	–77.14, –3.57
最小値，最大値	–244.3, 167.5	–337.5, 122.7	–232.9, 255.1
投与 3 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–26.828 (3.319) (–33.334, –20.322)	–40.253 (3.354) (–46.828, –33.677)	–36.907 (3.441) (–43.654, –30.160)
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	–13.424 (4.486) (–22.218, –4.631)	–10.079 (4.578) (–19.053, –1.104)
P 値[a]	–	0.0028	0.0277

表 2.7.6.18-9　主観評価による中途覚醒時間（sWASO）の結果（FAS）（国際共同 303 試験）

評価時期	プラセボ群 318 例	レンボレキサント 5 mg 群 316 例	レンボレキサント 10 mg 群 315 例
投与 6 ヵ月時			
被験者数	251	247	229
平均値（標準偏差）	103.15 (82.294)	81.79 (76.803)	86.38 (77.793)
中央値	88.57	60.00	62.14
四分位数（Q1, Q3）	37.00, 147.86	26.57, 115.71	28.33, 122.00
最小値，最大値	0.0, 446.0	0.0, 443.5	0.0, 390.7
ベースラインからの変化量			
被験者数	248	244	227
平均値（標準偏差）	–32.14 (55.279)	–51.45 (67.295)	–48.12 (68.550)
中央値	–29.21	–44.02	–47.43
四分位数（Q1, Q3）	–67.86, 0.86	–84.12, –10.79	–92.71, –7.29
最小値，最大値	–221.9, 141.1	–346.4, 190.7	–318.7, 137.9
投与 6 ヵ月時 ベースラインからの変化量			
評価時期における最小二乗平均値の推定値（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–29.276 (3.605) (–36.342, –22.210)	–46.750 (3.658) (–53.922, –39.579)	–41.947 (3.694) (–49.191, –34.703)
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント–プラセボ）（標準誤差）（95%信頼区間）[a]	–	–17.474 (5.014) (–27.306, –7.643)	–12.671 (4.951) (–22.378, –2.964)
P 値[a]	–	0.0005	0.0105

CCMV = complete case missing value, sWASO = subjective wake after sleep onset, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random.
主観評価による中途覚醒時間は分単位で測定した。
a: sWASO は，繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし，年齢区分，地域，ベースライン，投与群，投与時期（最初の 7 日［夜］，投与 1，2，3，4，5，6 ヵ月），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は CCMV を用いた MNAR を仮定した多重代入法により行った。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 16 を引用）

2.7.6.18.7.4 主観評価による総睡眠時間

その他の副次評価項目として，sTST の最初の 7 日（夜），投与 1，3，6 ヵ月時におけるベースラインからの変化量を評価した。

sTST は高値ほど改善傾向であることを示す。

レンボレキサント 5 mg 群の sTST のベースライン時の平均値は 315.52 分，投与 6 ヵ月時の平均値は 392.08 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は 76.21 分であった。10 mg 群の sTST のベースライン時の平均値は 306.89 分，投与 6 ヵ月時の平均値は 379.25 分であり，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は 78.32 分であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の sTST の増加はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 18.555 分［*P*=0.0034］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 22.686 分［*P*=0.0004］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table