14.2.1.3.1.1）。

sTST 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（最初の 7 日［夜］；レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，投与 1 ヵ月時；5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0259］，10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，投与 3 ヵ月時；5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0034］，10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0003］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.3.1.1）。

2.7.6.18.7.5 睡眠の質及び翌日の持ち越し効果

睡眠の質

探索的な評価項目として，睡眠の質の最初の 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。

プラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群における睡眠の質のスケールのベースライン時の平均値はそれぞれ 3.8，4.0，4.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 4.8，5.2，5.2 に増加し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ 1.0，1.3，1.3 であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の睡眠の質のスケール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 0.28［*P*=0.0244］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.32［*P*=0.0103］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.15）。

翌日の持ち越し効果

探索的な評価項目として，翌日の持ち越し効果の最初の 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。

プラセボ群，本薬 5 mg 群，10 mg 群における眠気／覚醒のレベルのベースライン時の平均値はそれぞれ 3.94，3.93，3.93 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 4.76，4.96，4.99 に増加し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ 0.79，0.98，1.05 であった。これらの本薬 10 mg 群の眠気／覚醒のレベルの増加は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（本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.261［*P*=0.0298］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.3.12）。

眠気／覚醒のレベルの増加は，最初の 7 日（夜），投与 3 ヵ月時においても本薬 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（最初の 7 日［夜］；本薬 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0067］，本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0237］，投与 3 ヵ月時；本薬 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0208］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.3.12）。

2.7.6.18.7.6 日中の機能改善効果

2.7.6.18.7.6.1 不眠症重症度質問票（ISI）

その他の副次評価項目として，ISI 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を評価した。

プラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群における ISI 合計（Item 1～7）スコアのベ

ースライン時の平均値はそれぞれ 19.0，19.6，19.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 11.8，9.6，9.4 に低下し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ–7.2，–9.9，–9.8 であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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–2.10［*P*<0.0001］，レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–2.35［*P*<0.0001］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 19）。

ISI 合計（Item 1～7）スコアの低下は，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（投与 1 ヵ月時；レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0013］，レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，投与 3 ヵ月時；レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］，レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 19）。

プラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群における ISI（Item 4～7）スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 11.0，11.4，11.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 6.6，5.4，5.4 に低下し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ–4.3，–6.0，–5.7 であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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–1.30［*P*<0.0001］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–1.32［*P*<0.0001］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 19）。

ISI（Item 4～7）スコアの低下は，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（投与 1 ヵ月時；レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0137］，10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0011］，投与 3 ヵ月時；5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0001］，10 mg 群とプラセボ群［*P*<0.0001］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 19）。

2.7.6.18.7.6.2 疲労重症度スケール（FSS）

その他の副次評価項目として，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を評価した。

プラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群における FSS 平均スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 4.0，4.2，4.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 3.2，3.0，3.0 に低下し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ–0.7，–1.1，–1.0 であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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 –0.28［*P*=0.0134］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–0.28［*P*=0.0128］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.3.1）。

FSS 平均スコアの低下は，投与 1，3 ヵ月時においても，投与 1 ヵ月時のレンボレキサント 5 mg 群を除き，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（投与 1 ヵ月時；レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0257］，投与 3 ヵ月時；5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0206］，10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0014］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.3.1）。

プラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群における FSS 合計スコアのベースライン時の平均値はそれぞれ 35.2，37.4，36.0 であり，投与 6 ヵ月時の平均値はそれぞれ 29.0，27.0，26.4 に低下し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ–6.3，–10.1，–8.9 であった。これらのレンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下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–2.50［*P*=0.0134］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–2.56［*P*=0.0128］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.3.1）。

FSS 合計スコアの低下は，投与 1，3 ヵ月時においても，投与 1 ヵ月時のレンボレキサント 5 mg 群を除き，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（投与 1 ヵ月時；レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0257］，投与 3 ヵ月時；5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0206］，10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0014］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.3.1）。

2.7.6.18.7.6.3 生活の質（EQ-5D-3L）

探索的な評価項目として，EQ-5D-3L 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を評価した。

本評価尺度のうち，移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込みに関する質問に対しては，いずれの投与群，評価時期においてもほとんどの被験者が問題なしと回答した。非常に問題があると回答した被験者は，各投与群で 10 例未満であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.5）。

EQ-5D-3L VAS のスコアは，本薬 5 mg 群の投与 3 ヵ月時から 6 ヵ月時の減少を除き，いずれの投与群，評価時期においても数値的に増加（改善）を示した。プラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群におけるベースライン時の平均値はそれぞれ 72.8，71.2，73.0 であり，投与 6 ヵ月時ではそれぞれ 75.6，75.2，78.0 に増加し，投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量はそれぞれ 4.0，3.6，4.8 であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.7）。

2.7.6.18.7.6.4 生活の質（WPAI-GH）

探索的な評価項目として，WPAI-GH スコア（4 項目）の投与 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。

レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともに，投与 6 ヵ月時において，プラセボ群と比較し，WPAI-GH は数値的な低下（改善）が認められた（欠勤した時間の割合［プラセボ群 5.6，レンボレキサント 5 mg 群 3.6，10 mg 群 4.7，以下同順］，仕事をしている間に及ぼす活動障害の割合［23.3，21.2，18.3］，仕事全体に及ぼす活動障害の割合［25.7，22.4，20.7］，仕事以外の日常活動に及ぼす活動障害の割合［26.0，25.6，21.5］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.4.13）。

レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともに，投与 6 ヵ月時において，プラセボ群と比較し，WPAI-GH のベースラインからの平均変化量の数値的な改善が認められた（欠勤した時間の割合［プラセボ群 1.5，5 mg 群 1.3，10 mg 群 0.6，以下同順］，仕事をしている間に及ぼす活動障害の割合［–5.9，–12.0，–7.0］，仕事全体に及ぼす活動障害の割合［–5.0，–12.4，–6.2］，仕事以外の日常活動に及ぼす活動障害の割合［–5.3，–8.9，–8.2］）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table

14.2.1.4.13）。

2.7.6.18.7.7 自己報告式評価による効果の印象

探索的な評価項目として，PGI-Insomnia の項目ごとの被験者数及び割合について評価した。

レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともに，投与 6 ヵ月時において，睡眠の改善／悪化，入眠に至るまでの時間の短縮／増加及び総睡眠時間の増加／減少について「好ましい効果」と回答した被験者の割合はプラセボ群と比較し，いずれも統計学的に有意な差が認められた（いずれも $P<0.0001$）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 20）。

レンボレキサント 5 mg 群の 55.6%，10 mg 群の 53.4%の被験者は，治験薬の投与量の適切性を「適切」と回答しており，プラセボ群の 36.0%と比較し，10 mg 群において統計学的に有意な差が認められた（$P=0.0073$）（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 20）。

2.7.6.18.7.8 効果の減弱に対する持続性

その他の副次評価項目として，レンボレキサント投与例に基づく FAS（On-Treatment FAS）（2.7.6.18.3 項参照）を対象にレンボレキサント投与開始後の効果の減弱に対する持続性を評価した。投与 1 ヵ月時と比較した各投与時期別（投与 3，6，9，12 ヵ月時）の効果の持続を検討した。

効果の減弱に対する持続性の解析は，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。sSE 又は sTST の投与 3 ヵ月時（又は投与 6，9，12 ヵ月時）のベースラインからの平均変化量が投与 1 ヵ月時の 95%信頼区間の下限値を下回る場合，又は sSOL 及び sWASO の投与 3 ヵ月時（又は投与 6，9，12 ヵ月時）のベースラインからの平均変化量が投与 1 ヵ月時の 95%信頼区間の上限値を超える場合，効果の減弱があると定義した。

投与 3，6，9，12 ヵ月時におけるレンボレキサント 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例の sSE 及び sTST のベースラインからの平均変化量は投与 1 ヵ月時の 95%信頼区間の下限値を下回ることはなかった。投与 3，6，9，12 ヵ月時におけるレンボレキサント 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例の sSOL 及び sWASO のベースラインからの平均変化量は投与 1 ヵ月時の 95%信頼区間の上限値を超えることはなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 5）。

これらの結果から，入眠効果及び睡眠維持効果のいずれも投与 3，6，9，12 ヵ月まで改善効果は維持されていることが示された。

2.7.6.18.8 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.18-10（投与第 1 期），表 2.7.6.18-11（レンボレキサント投与例）に示した。

投与第 1 期の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 62.7%（200/319 例），レンボレキサント 5 mg 群 61.1%（192/314 例），10 mg 群 59.6%（187/314 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下，副作用）の発現率は，プラセボ群 13.8%（44/319 例），レンボレキサント 5 mg 群 24.8%（78/314 例），10 mg 群 29.0%（91/314 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，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg でそれぞれ 5，7，9 例にみられた（表 2.7.6.18-10）。

表 2.7.6.18-10　有害事象の概要（安全性解析対象集団［投与第 1 期］）（国際共同 303 試験）

	プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例
有害事象	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)
副作用	44 (13.8)	78 (24.8)	91 (29.0)
高度な有害事象	10 (3.1)	13 (4.1)	8 (2.5)
重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
死亡	0	0	0
その他の重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
生命を脅かす	0	0	0
入院又は入院期間の延長	5 (1.6)	6 (1.9)	9 (2.9)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0
先天異常	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	1 (0.3)	0
用量調整に至った有害事象	18 (5.6)	25 (8.0)	33 (10.5)
投与中止に至った有害事象	12 (3.8)	13 (4.1)	26 (8.3)
投与中断に至った有害事象	7 (2.2)	13 (4.1)	8 (2.5)

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（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 24 を引用）

レンボレキサント投与例における有害事象の発現率は，レンボレキサント 5 mg 群 66.9%（299/447 例），10 mg 群 66.1%（289/437 例）であった。副作用の発現率は，レンボレキサント 5 mg 群 26.6%（119/447 例），10 mg 群 29.7%（130/437 例）であった。死亡例はなかった。重篤な有害事象がレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群でそれぞれ 18，16 例にみられた（表 2.7.6.18-11）。

表 2.7.6.18-11　有害事象の概要（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）
（国際共同 303 試験）

	レンボレキサント 5 mg 群 447 例	レンボレキサント 10 mg 群 437 例
有害事象	299 (66.9)	289 (66.1)
副作用	119 (26.6)	130 (29.7)
高度な有害事象	25 (5.6)	15 (3.4)
重篤な有害事象	18 (4.0)	16 (3.7)
死亡	0	0
その他の重篤な有害事象	18 (4.0)	16 (3.7)
生命を脅かす	0	1 (0.2)
入院又は入院期間の延長	15 (3.4)	16 (3.7)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	1 (0.2)
先天異常	0	0
その他の医学的に重要な事象	4 (0.9)	0
用量調整に至った有害事象	46 (10.3)	57 (13.0)
投与中止に至った有害事象	23 (5.1)	41 (9.4)
投与中断に至った有害事象	24 (5.4)	20 (4.6)

数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 9 を引用）

2.7.6.18.8.1 主な有害事象及び副作用

主な有害事象（いずれかの群で 2%以上に発現）及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.7.6.18-12（投与第 1 期），表 2.7.6.18-13（レンボレキサント投与例）に示した。全ての有害事象を付録 2.7.6-8（投与第 1 期），付録 2.7.6-9（レンボレキサント投与例），全ての副作用を付録 2.7.6-10（投与第 1 期），付録 2.7.6-11（レンボレキサント投与例）に示した。

投与第 1 期のレンボレキサント群（5 mg，10 mg）のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象は，傾眠（レンボレキサント 5 mg 群 8.6%［27/314 例］，10 mg 群 13.1%［41/314 例］，以下同順），上咽頭炎（9.6%［30/314 例］，9.2%［29/314 例］），頭痛（8.9%［28/314 例］，6.7%［21/314 例］），インフルエンザ（4.8%［15/314 例］，5.1%［16/314 例］），上気道感染（4.1%［13/314 例］，3.5%［11/314 例］），疲労（3.8%［12/314 例］，3.5%［11/314 例］），背部痛（3.8%［12/314 例］，2.9%［9/314 例］），尿路感染（1.3%［4/314 例］，2.9%［9/314 例］），胃腸炎（1.6%［5/314 例］，2.2%［7/314 例］），悪夢（1.3%［4/314 例］，2.2%［7/314 例］），悪心（2.5%［8/314 例］，1.3%［4/314 例］），異常な夢（2.2%［7/314 例］，1.3%［4/314 例］），関節痛（4.5%［14/314 例］，1.0%［3/314 例］）であった。プラセボ群で発現率が高い有害事象は上咽頭炎（12.5%［40/319 例］），頭痛（6.6%［21/319 例］）であった（表 2.7.6.18-12）。

投与第 1 期のレンボレキサント群（5 mg，10 mg）のいずれかの群で発現率が 2%以上の副作用は，傾眠（レンボレキサント 5 mg 群 8.6%［27/314 例］，10 mg 群 12.7%［40/314 例］，以下同順），頭痛（3.8%［12/314 例］，3.8%［12/314 例］），疲労（3.2%［10/314 例］，2.5%［8/314 例］），

異常な夢（2.2%［7/314 例］，1.3%［4/314 例］）であった。プラセボ群で発現率が高い副作用は頭痛（3.4%［11/319 例］）であった（表 2.7.6.18-12）。

表 2.7.6.18-12　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団［投与第 1 期］）
（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	有害事象			副作用		
	プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例	プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例
有害事象／副作用	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)	44 (13.8)	78 (24.8)	91 (29.0)
胃腸障害	19 (6.0)	26 (8.3)	23 (7.3)	2 (0.6)	8 (2.5)	7 (2.2)
悪心	3 (0.9)	8 (2.5)	4 (1.3)	0	4 (1.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.8)	26 (8.3)	17 (5.4)	2 (0.6)	13 (4.1)	9 (2.9)
疲労	1 (0.3)	12 (3.8)	11 (3.5)	1 (0.3)	10 (3.2)	8 (2.5)
感染症および寄生虫症	97 (30.4)	86 (27.4)	82 (26.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
上咽頭炎	40 (12.5)	30 (9.6)	29 (9.2)	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ	15 (4.7)	15 (4.8)	16 (5.1)	0	0	0
上気道感染	10 (3.1)	13 (4.1)	11 (3.5)	0	1 (0.3)	0
尿路感染	7 (2.2)	4 (1.3)	9 (2.9)	0	0	0
胃腸炎	4 (1.3)	5 (1.6)	7 (2.2)	0	0	0
副鼻腔炎	8 (2.5)	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	27 (8.5)	20 (6.4)	18 (5.7)	1 (0.3)	0	0
転倒	10 (3.1)	5 (1.6)	5 (1.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (11.0)	45 (14.3)	20 (6.4)	2 (0.6)	5 (1.6)	1 (0.3)
背部痛	8 (2.5)	12 (3.8)	9 (2.9)	0	0	0
関節痛	9 (2.8)	14 (4.5)	3 (1.0)	0	0	0
神経系障害	40 (12.5)	64 (20.4)	77 (24.5)	19 (6.0)	41 (13.1)	61 (19.4)
傾眠	5 (1.6)	27 (8.6)	41 (13.1)	4 (1.3)	27 (8.6)	40 (12.7)
頭痛	21 (6.6)	28 (8.9)	21 (6.7)	11 (3.4)	12 (3.8)	12 (3.8)
精神障害	14 (4.4)	22 (7.0)	21 (6.7)	9 (2.8)	14 (4.5)	14 (4.5)
異常な夢	6 (1.9)	7 (2.2)	4 (1.3)	5 (1.6)	7 (2.2)	4 (1.3)
悪夢	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (2.2)	1 (0.3)	3 (1.0)	7 (2.2)

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 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
いずれかの投与群で発現率 2%以上

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.3.2.1, Table 14.3.1.6.1 を引用）

レンボレキサント投与例において，レンボレキサント群（5 mg，10 mg）のいずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象は，傾眠（レンボレキサント 5 mg 群 8.5%［38/447 例］，10 mg 群 13.7%［60/437 例］，以下同順），上咽頭炎（11.4%［51/447 例］，11.0%［48/437 例］），頭痛（9.6%［43/447 例］，7.3%［32/437 例］），インフルエンザ（4.9%［22/447 例］，5.9%［26/437 例］），上気道感染（4.7%［21/447 例］，4.1%［18/437 例］），疲労（3.1%［14/447 例］，3.9%［17/437 例］），尿路感染（2.2%［10/447 例］，4.1%［18/437 例］），背部痛（4.5%［20/447 例］，3.0%［13/437 例］），胃腸炎（1.8%［8/447 例］，2.3%［10/437 例］），関節痛（4.5%［20/447 例］，2.3%［10/437 例］），悪心（2.7%［12/447 例］，2.1%［9/437 例］），転倒（2.7%［12/447 例］，2.3%［10/437 例］），体重増加（2.7%［12/447 例］，1.8%［8/437 例］），浮動性めまい（3.1%［14/447 例］，1.8%［8/437 例］），変形性関節症（2.2%［10/447 例］，1.8%［8/437 例］），副鼻腔炎（2.2%［10/447 例］，1.6%［7/437 例］），異常な夢（2.0%［9/447 例］，1.6%［7/437 例］），咳嗽（2.0%［9/447 例］，0.5%［2/437 例］）であった（表 2.7.6.18-13）。

レンボレキサント投与例において，レンボレキサント群（5 mg，10 mg）のいずれかの群で発現率が 2%以上の副作用は，傾眠（レンボレキサント 5 mg 群 8.3%［37/447 例］，10 mg 群 13.3%［58/437 例］，以下同順），頭痛（4.5%［20/447 例］，3.7%［16/437 例］），疲労（2.7%［12/447 例］，3.2%［14/437 例］），異常な夢（2.0%［9/447 例］，1.6%［7/437 例］）であった（表 2.7.6.18-13）。

表 2.7.6.18-13　主な有害事象及び副作用
（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	有害事象		副作用	
	レンボレキサント 5 mg 群 447 例	レンボレキサント 10 mg 群 437 例	レンボレキサント 5 mg 群 447 例	レンボレキサント 10 mg 群 437 例
有害事象／副作用	299 (66.9)	289 (66.1)	119 (26.6)	130 (29.7)
胃腸障害	53 (11.9)	43 (9.8)	13 (2.9)	9 (2.1)
悪心	12 (2.7)	9 (2.1)	6 (1.3)	3 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (8.1)	30 (6.9)	16 (3.6)	16 (3.7)
疲労	14 (3.1)	17 (3.9)	12 (2.7)	14 (3.2)
感染症および寄生虫症	149 (33.3)	143 (32.7)	2 (0.4)	1 (0.2)
上咽頭炎	51 (11.4)	48 (11.0)	0	1 (0.2)
インフルエンザ	22 (4.9)	26 (5.9)	0	0
上気道感染	21 (4.7)	18 (4.1)	1 (0.2)	0
尿路感染	10 (2.2)	18 (4.1)	0	0
胃腸炎	8 (1.8)	10 (2.3)	0	0
副鼻腔炎	10 (2.2)	7 (1.6)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	40 (8.9)	34 (7.8)	3 (0.7)	1 (0.2)
転倒	12 (2.7)	10 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	32 (7.2)	27 (6.2)	13 (2.9)	16 (3.7)
体重増加	12 (2.7)	8 (1.8)	7 (1.6)	7 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	64 (14.3)	46 (10.5)	5 (1.1)	3 (0.7)
背部痛	20 (4.5)	13 (3.0)	0	0
関節痛	20 (4.5)	10 (2.3)	0	0
変形性関節症	10 (2.2)	8 (1.8)	1 (0.2)	0
神経系障害	105 (23.5)	113 (25.9)	67 (15.0)	86 (19.7)
傾眠	38 (8.5)	60 (13.7)	37 (8.3)	58 (13.3)
頭痛	43 (9.6)	32 (7.3)	20 (4.5)	16 (3.7)
浮動性めまい	14 (3.1)	8 (1.8)	8 (1.8)	6 (1.4)
精神障害	29 (6.5)	30 (6.9)	18 (4.0)	21 (4.8)
異常な夢	9 (2.0)	7 (1.6)	9 (2.0)	7 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (4.9)	18 (4.1)	0	2 (0.5)
咳嗽	9 (2.0)	2 (0.5)	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（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
いずれかの投与群で発現率 2%以上

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.3.3.1, Table 14.3.1.6.2 を引用）

2.7.6.18.8.2 死亡及び重篤な有害事象

死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.18-14（投与第 1 期），表 2.7.6.18-15（レンボレキサント投与例）に，全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.18-16（投与第 1 期），表 2.7.6.18-17（レンボレキサント投与例）に示した。また，これらの重篤な有害事象の叙述を付録 2.7.6-12 に示した。

投与第 1 期の重篤な有害事象は，プラセボ群の 5 例（1.6%），レンボレキサント 5 mg 群の 7 例（2.2%），10 mg 群の 9 例（2.9%）にみられた（表 2.7.6.18-14）。このうち，レンボレキサント 10 mg 群の高度の注意力障害を発現した被験者（1 例）は，治験薬の投与を中断し，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。プラセボ群及びレンボレキサント 5 mg 群にみられた重篤な有害事象はいずれも，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.18-16）。

表 2.7.6.18-14　重篤な有害事象（安全性解析対象集団［投与第 1 期］）（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例
重篤な有害事象	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
心臓障害	0	1 (0.3)	0
狭心症	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	1 (0.3)	0	0
甲状腺腫	1 (0.3)	0	0
眼障害	0	1 (0.3)	0
糖尿病網膜症	0	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胸痛	0	1 (0.3)	0
嚢胞	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3)
胆汁うっ滞	0	0	1 (0.3)
肝毒性	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱炎	0	0	1 (0.3)
術後創感染	0	1 (0.3)	0
肺炎	1 (0.3)	0	0
細菌性関節炎	1 (0.3)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
転倒	0	1 (0.3)	0
下肢骨折	0	1 (0.3)	0
骨盤骨折	1 (0.3)	0	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0	0
脛骨骨折	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.3)
2 型糖尿病	0	0	1 (0.3)

表 2.7.6.18-14　重篤な有害事象（安全性解析対象集団［投与第 1 期］）（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)
変形性関節症	0	0	1 (0.3)
顎骨嚢胞	1 (0.3)	0	0
顎下瘻	1 (0.3)	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.3)
乳管内増殖性病変	0	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.3)	2 (0.6)
脳血管発作	0	0	1 (0.3)
注意力障害	0	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3)	0
卵管水腫	0	1 (0.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.3)
血管障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)
高血圧	0	1 (0.3)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.9.1.1 を引用）

レンボレキサント投与例において，重篤な有害事象は，レンボレキサント 5 mg 群の 18 例（4.0%），10 mg 群の 16 例（3.7%）にみられた（表 2.7.6.18-15）。このうち，第 1 期にレンボレキサント 10 mg 群に注意力障害を発現した被験者（1 例）は，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。その他の重篤な有害事象はいずれも，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.18-17）。

表 2.7.6.18-15　重篤な有害事象（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）
（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	レンボレキサント 5 mg 群 447 例	レンボレキサント 10 mg 群 437 例
重篤な有害事象	18 (4.0)	16 (3.7)
心臓障害	2 (0.4)	2 (0.5)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2)
狭心症	1 (0.2)	0
心房細動	1 (0.2)	0
期外収縮	0	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)	0
糖尿病網膜症	1 (0.2)	0
フロッピー眼瞼症候群	1 (0.2)	0
胃腸障害	3 (0.7)	1 (0.2)
アルコール性膵炎	1 (0.2)	0
胃腸出血	0	1 (0.2)
胃腸の炎症	1 (0.2)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.7)	0
胸痛	1 (0.2)	0
炎症	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2)
胆汁うっ滞	0	1 (0.2)
肝毒性	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (0.7)	1 (0.2)
膀胱炎	0	1 (0.2)
丹毒	1 (0.2)	0
肺炎	1 (0.2)	0
術後創感染	1 (0.2)	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (0.9)	3 (0.7)
足関節部骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
転倒	1 (0.2)	0
手骨折	1 (0.2)	0
企図的過量投与	1 (0.2)	0
下肢骨折	1 (0.2)	0
半月板損傷	0	1 (0.2)
肋骨骨折	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	1 (0.2)
2 型糖尿病	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	3 (0.7)

表 2.7.6.18-15　重篤な有害事象（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	レンボレキサント 5 mg 群 447 例	レンボレキサント 10 mg 群 437 例
変形性関節症	1 (0.2)	3 (0.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)	0
乳管内増殖性病変	0	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.4)	2 (0.5)
脳血管発作	0	1 (0.2)
糖尿病性ニューロパチー	2 (0.4)	0
注意力障害	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.2)
腎結石症	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0
卵管水腫	1 (0.2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2)
喉頭の炎症	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0
皮膚嚢腫	1 (0.2)	0
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)	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（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.9.2.1 を引用）

表 2.7.6.18-16　重篤な有害事象一覧（投与第 1 期）（国際共同 303 試験）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与群 発現投与期 投与期間[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 21.0	発現日[c] 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
50161022 38 歳，女性 White	プラセボ群 投与第 1 期 174 日間	脛骨骨折	151 日目 95 日間	軽度 関連なし	用量変更なし	回復，後遺症あり
		細菌性関節炎	176 日目 57 日間	軽度 関連なし	用量変更なし	回復
50301012 56 歳，女性 Black or African American	プラセボ群 投与第 1 期 181 日間	肺炎	72 日目 19 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
50381001 48 歳，女性 Black or African American	プラセボ群 投与第 1 期 91 日間	甲状腺腫	50 日目 2 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
		嚢胞	50 日目 2 日間	軽度 関連なし	投与中断	回復
56061008 75 歳，女性 White	プラセボ群 投与第 1 期 182 日間	骨盤骨折	41 日目 59 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
		肋骨骨折	41 日目 59 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
58011011 25 歳，女性 White	プラセボ群 投与第 1 期 189 日間	顎骨嚢胞	119 日目 6 日間	軽度 関連なし	用量変更なし	回復
		顎下癤	119 日目 6 日間	軽度 関連なし	用量変更なし	回復
50201018 41 歳，女性 Chinese	5 mg 群 投与第 1 期 120 日間	転倒	121 日目 1 日間	高度 関連なし	投与中止	回復
		下肢骨折	121 日目 6 日間	高度 関連なし	投与中止	回復
50211001 67 歳，女性 White	5 mg 群 投与第 1 期 177 日間	胸痛	52 日目 2 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
50291009 42 歳，男性 Black or African American	5 mg 群 投与第 1 期 180 日間	術後創感染	57 日目 11 日間	高度 関連なし	投与中断	回復，後遺症あり
56021035 38 歳，女性 White	5 mg 群 投与第 1 期 196 日間	卵管水腫	43 日目 25 日間	軽度 関連なし	投与中断	回復
59021015 55 歳，男性 White	5 mg 群 投与第 1 期 181 日間	糖尿病網膜症	68 日目 5 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復，後遺症あり
		糖尿病性ニューロパチー	68 日目 5 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復，後遺症あり

表 2.7.6.18-16　重篤な有害事象一覧（投与第 1 期）（国際共同 303 試験）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与群 発現投与期 投与期間[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 21.0	発現日[c] 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
59021036 65 歳，女性 White	5 mg 群 投与第 1 期 181 日間	狭心症	166 日目 7 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
59021050 69 歳，男性 White	5 mg 群 投与第 1 期 176 日間	高血圧	145 日目 5 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
50021063 88 歳，男性 White	10 mg 群 投与第 1 期 12 日間	脳血管発作	13 日目 5 日間	中等度 関連なし	投与中止	回復，後遺症あり
50031045 61 歳，男性 White	10 mg 群 投与第 1 期 180 日間	変形性関節症	76 日目 163 日間	高度 関連なし	投与中断	回復，後遺症あり
50241033 46 歳，女性 Black or African American	10 mg 群 投与第 1 期 188 日間	深部静脈血栓症	114 日目 66 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
53041002 51 歳，女性 White	10 mg 群 投与第 1 期 180 日間	乳管内増殖性病変	160 日目 163 日間	中等度 関連なし	投与中止	回復
56051038 55 歳，男性 White	10 mg 群 投与第 1 期 147 日間	注意力障害	79 日目 2 日間	高度 関連あり	投与中断	回復
58021004 50 歳，男性 White	10 mg 群 投与第 1 期 181 日間	膀胱炎	104 日目 3 日間	軽度 関連なし	用量変更なし	回復
59021006 56 歳，女性 White	10 mg 群 投与第 1 期 185 日間	2 型糖尿病	179 日目 5 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
59021011 67 歳，女性 White	10 mg 群 投与第 1 期 180 日間	胆汁うっ滞	170 日目 9 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
		肝毒性	170 日目 9 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
59021021 66 歳，男性 White	10 mg 群 投与第 1 期 180 日間	慢性閉塞性肺疾患	71 日目 13 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.
a: 文書同意取得時の年齢
b: 投与第 1 期の投与期間＝投与第 1 期の最終投与日－投与第 1 期の初回投与日＋1
c: 投与第 1 期の発現日＝有害事象の発現日－投与第 1 期の初回投与日＋1

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 27 を引用）

表 2.7.6.18-17　重篤な有害事象一覧（レンボレキサント投与例）（国際共同 303 試験）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与群 発現投与期 投与期間[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 21.0	発現日[c] 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
50301012 56 歳，女性 Black or African American	プラセボ群 →5 mg 群 投与第 1 期 181 (180)日間	肺炎	72 日目 19 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
	プラセボ群 →5 mg 群 投与第 2 期 181 (180)日間	裂孔ヘルニア	231 (50)日目 4 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
		変形性関節症	330 (149)日目 5 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
52071003 68 歳，女性 Other Asian	プラセボ群 →5 mg 群 投与第 2 期 182 (113)日間	非心臓性胸痛	255 (73)日目 5 日間	軽度 関連なし	用量変更なし	回復
55061007 69 歳，男性 White	プラセボ群 →5 mg 群 投与第 2 期 184 (181)日間	丹毒	325 (141)日目 86 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
59021005 53 歳，女性 White	プラセボ群 →5 mg 群 投与第 2 期 181 (181)日間	糖尿病性ニューロパチー	342 (161)日目 7 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
50251037 71 歳，女性 White	プラセボ群 →10 mg 群 投与第 2 期 174 (54)日間	胃腸出血	229 (55)日目 4 日間	高度 関連なし	投与中止	回復
50321025 74 歳，女性 Black or African American	プラセボ群 →10 mg 群 投与第 2 期 182 (185)日間	変形性関節症	228 (46)日目 4 日間	軽度 関連なし	投与中断	回復
51051014 80 歳，男性 Japanese	プラセボ群 →10 mg 群 投与第 2 期 174 (181)日間	肋骨骨折	188 (14)日目 25 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
51071007 58 歳，女性 Japanese	プラセボ群 →10 mg 群 投与第 2 期 175 (184)日間	半月板損傷	295 (120)日目 39 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
		変形性関節症	295 (120)日目 39 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
59021018 67 歳，女性 White	プラセボ群 →10 mg 群 投与第 2 期 184 (180)日間	期外収縮	289 (105)日目 18 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与群 発現投与期 投与期間[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 21.0	発現日[c] 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
59021077 66 歳，女性 White	プラセボ群 →10 mg 群 投与第 2 期 182 (174)日間	腎結石症	238 (56)日目 31 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
		転倒	356 (174)日目 1 日間	中等度 関連なし	投与中止	回復
		足関節部骨折	356 (174)日目 11 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
50201018 41 歳，女性 Chinese	5 mg 群 投与第 1 期 120 日間	転倒	121 日目 1 日間	高度 関連なし	投与中止	回復
		下肢骨折	121 日目 6 日間	高度 関連なし	投与中止	回復
50211001 67 歳，女性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 1 期 177 (180)日間	胸痛	52 日目 2 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
50291009 42 歳，男性 Black or African American	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 1 期 180 (182)日間	術後創感染	57 日目 11 日間	高度 関連なし	投与中断	回復，後遺症あり
50311022 41 歳，女性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 2 期 180 (97)日間	アルコール性膵炎	278 (98)日目 4 日間	高度 関連なし	投与中止	回復
50341061 20 歳，女性 Black or African American	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 2 期 180 (182)日間	企図的過量投与	185 (5)日目 1 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
		企図的過量投与	186 (6)日目 1 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
		企図的過量投与	192 (12)日目 1 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
		企図的過量投与	193 (13)日目 1 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
		企図的過量投与	220 (40)日目 1 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
		企図的過量投与	221 (41)日目 1 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
		企図的過量投与	255 (75)日目 1 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
51171004 66 歳，女性 Japanese	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 2 期 173 (183)日間	足関節部骨折	205 (32)日目 167 日間	高度 関連なし	投与中断	回復

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与群 発現投与期 投与期間[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 21.0	発現日[c] 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
56021035 38 歳，女性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 1 期 196 (76)日間	卵管水腫	43 日目 25 日間	軽度 関連なし	投与中断	回復
56061012 61 歳，女性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 2 期 181 (183)日間	手骨折	212 (31)日目 18 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
58021006 66 歳，女性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 2 期 182 (196)日間	乳房再建	254 (72)日目 4 日間	軽度 関連なし	用量変更なし	回復
		肺炎	344 (162)日目 34 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
		胃腸の炎症	366 (184)日目 12 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
58071021 72 歳，女性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 2 期 183 (174)日間	心房細動	242 (59)日目 3 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
59021015 55 歳，男性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 1 期 181(187)日間	糖尿病網膜症	68 日目 5 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復，後遺症あり
		糖尿病性ニューロパチー	68 日目 5 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復，後遺症あり
	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 2 期 181 (187)日間	フロッピー眼瞼症候群	300 (119)日目 50 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
59021036 65 歳，女性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 1 期 181 (174)日間	狭心症	166 日目 7 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
59021047 67 歳，女性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 2 期 184 (175)日間	炎症	270 (86)日目 8 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
		皮膚嚢腫	270 (86)日目 8 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
59021050 69 歳，男性 White	5 mg 群→ 5 mg 群 投与第 1 期 176 (183)日間	高血圧	145 日目 5 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
50021063 88 歳，男性 White	10 mg 群 投与第 1 期 12 日間	脳血管発作	13 日目 5 日間	中等度 関連なし	投与中止	回復，後遺症あり
50031045 61 歳，男性 White	10 mg 群→ 10 mg 群 投与第 1 期 180 (189)日間	変形性関節症	76 日目 163 日間	高度 関連なし	投与中断	回復，後遺症あり

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与群 発現投与期 投与期間[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 21.0	発現日[c] 持続期間	重症度 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
50241033 46 歳，女性 Black or African American	10 mg 群→ 10 mg 群 投与第 1 期 188 (183)日間	深部静脈血栓症	114 日目 66 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
53041002 51 歳，女性 White	10 mg 群 投与第 1 期 180 日間	乳管内増殖性病変	160 日目 163 日間	中等度 関連なし	投与中止	回復
56051038 55 歳，男性 White	10 mg 群 投与第 1 期 147 日間	注意力障害	79 日目 2 日間	高度 関連あり	投与中断	回復
58021004 50 歳，男性 White	10 mg 群→ 10 mg 群 投与第 1 期 181 (182)日間	膀胱炎	104 日目 3 日間	軽度 関連なし	用量変更なし	回復
59021006 56 歳，女性 White	10 mg 群→ 10 mg 群 投与第 1 期 185 (175)日間	2 型糖尿病	179 日目 5 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
59021011 67 歳，女性 White	10 mg 群→ 10 mg 群 投与第 1 期 180 (175)日間	胆汁うっ滞	170 日目 9 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
		肝毒性	170 日目 9 日間	中等度 関連なし	用量変更なし	回復
59021012 58 歳，女性 White	10 mg 群→ 10 mg 群 投与第 2 期 180 (187)日間	喉頭の炎症	350 (170)日目 22 日間	高度 関連なし	該当せず	回復
59021021 66 歳，男性 White	10 mg 群→ 10 mg 群 投与第 1 期 180 (182)日間	慢性閉塞性肺疾患	71 日目 13 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復
	10 mg 群→ 10 mg 群 投与第 2 期 180 (182)日間	急性心筋梗塞	291 (111)日目 9 日間	高度 関連なし	投与中断	回復，後遺症あり

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.
本表にはレンボレキサント投与時に重篤な有害事象を発現した被験者を示した。
a: 文書同意取得時の年齢
b: 投与第 1 期の投与期間（投与第 1 期の最終投与日–投与第 1 期の初回投与日+1）。なお，（ ）内に投与第 2 期の投与期間（投与第 2 期の最終投与日–投与第 2 期の初回投与日+1）を示した。
c: 投与第 1 期の発現日（有害事象の発現日–投与第 1 期の初回投与日+1）。なお，（ ）内に投与第 2 期の初回投与日を起点とした発現日（有害事象の発現日–投与第 2 期の初回投与日+1）を示した。

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 11 を引用）

2.7.6.18.8.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.18-18（投与第 1 期），表 2.7.6.18-19（レンボレキサント投与例）に示した。

投与第 1 期の投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の 12 例（3.8%），レンボレキサント 5 mg 群の 13 例（4.1%），10 mg 群の 26 例（8.3%）にみられた。レンボレキサント群（5 mg，10 mg）のいずれかの群で発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，傾眠（レンボレキサント 5 mg 群 1.0%［3/314 例］，10 mg 群 2.9%［9/314 例］）であった（表 2.7.6.18-18）。

表 2.7.6.18-18　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団［投与第 1 期］）
（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例
投与中止に至った有害事象	12 (3.8)	13 (4.1)	26 (8.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.3)
白血球減少症	0	0	1 (0.3)
心臓障害	0	0	2 (0.6)
動悸	0	0	2 (0.6)
耳および迷路障害	0	1 (0.3)	2 (0.6)
耳鳴	0	0	1 (0.3)
回転性めまい	0	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	0	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.3)	0
上腹部痛	0	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.6)	1 (0.3)
疲労	0	1 (0.3)	1 (0.3)
全身健康状態低下	0	1 (0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
転倒	0	1 (0.3)	0
企図的過量投与	1 (0.3)	0	0
下肢骨折	0	1 (0.3)	0
臨床検査	0	1 (0.3)	0
心電図 PR 延長	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0	0
食欲亢進	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	3 (1.0)	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	0
筋骨格硬直	0	1 (0.3)	0
頚部痛	0	1 (0.3)	0
変形性関節症	0	1 (0.3)	0

表 2.7.6.18-18　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団［投与第 1 期］）
（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.6)
乳管内増殖性病変	0	0	1 (0.3)
悪性黒色腫	0	0	1 (0.3)
神経系障害	5 (1.6)	5 (1.6)	12 (3.8)
脳血管発作	0	0	1 (0.3)
注意力障害	0	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	1 (0.3)	1 (0.3)
頭部不快感	0	0	1 (0.3)
頭痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0
記憶障害	1 (0.3)	0	0
傾眠	2 (0.6)	3 (1.0)	9 (2.9)
精神障害	3 (0.9)	2 (0.6)	8 (2.5)
異常な夢	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感情不安定	0	0	1 (0.3)
不安	1 (0.3)	0	0
うつ病	0	0	1 (0.3)
解離性障害	0	0	1 (0.3)
不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
悪夢	0	1 (0.3)	4 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	0	1 (0.3)
脱毛症	1 (0.3)	0	0
多汗症	0	0	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.10.1 を引用）

レンボレキサント投与例において，投与中止に至った有害事象は，レンボレキサント 5 mg 群の 23 例（5.1%），10 mg 群の 41 例（9.4%）にみられた。レンボレキサント群（5 mg，10 mg）のいずれかの群で発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，傾眠（レンボレキサント 5 mg 群 1.6%［7/447 例］，10 mg 群 3.7%［16/437 例］）であった（表 2.7.6.18-19）。

表 2.7.6.18-19　投与中止に至った有害事象
（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	5 mg 群 447 例	10 mg 群 437 例
投与中止に至った有害事象	23 (5.1)	41 (9.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2)
白血球減少症	0	1 (0.2)
心臓障害	0	2 (0.5)
動悸	0	2 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.2)	2 (0.5)
耳鳴	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)
眼障害	0	1 (0.2)
眼そう痒症	0	1 (0.2)
胃腸障害	4 (0.9)	1 (0.2)
上腹部痛	1 (0.2)	0
アルコール性膵炎	1 (0.2)	0
口内乾燥	1 (0.2)	0
胃腸出血	0	1 (0.2)
悪心	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	2 (0.5)
無力症	0	1 (0.2)
疲労	1 (0.2)	1 (0.2)
全身健康状態低下	1 (0.2)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.2)	2 (0.5)
足関節部骨折	0	1 (0.2)
転倒	1 (0.2)	2 (0.5)
下肢骨折	1 (0.2)	0
臨床検査	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 PR 延長	1 (0.2)	0
心電図異常	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.7)	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0
頚部痛	1 (0.2)	0
変形性関節症	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.5)
乳管内増殖性病変	0	1 (0.2)
悪性黒色腫	0	1 (0.2)
神経系障害	14 (3.1)	20 (4.6)
脳血管発作	0	1 (0.2)

表 2.7.6.18-19　投与中止に至った有害事象
（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）（国際共同 303 試験）

MedDRA SOC PT	5 mg 群 447 例	10 mg 群 437 例
注意力障害	0	1 (0.2)
浮動性めまい	3 (0.7)	2 (0.5)
頭部不快感	0	1 (0.2)
頭痛	3 (0.7)	0
嗜眠	1 (0.2)	0
睡眠時麻痺	1 (0.2)	0
傾眠	7 (1.6)	16 (3.7)
緊張性頭痛	1 (0.2)	0
精神障害	4 (0.9)	8 (1.8)
異常な夢	1 (0.2)	1 (0.2)
感情不安定	0	1 (0.2)
うつ病	0	1 (0.2)
解離性障害	0	1 (0.2)
不眠症	1 (0.2)	0
悪夢	2 (0.4)	4 (0.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.5)
びまん性脱毛症	0	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.2)

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（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 21.0）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.1.10.2 を引用）

2.7.6.18.8.4 臨床検査値

投与第 1 期の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（treatment-emergent markedly abnormal laboratory values［TEMAV］）を示した被験者数及び発現率を算出した。TEMAV が高い臨床検査値は，トリグリセリド高値（プラセボ群 4.7%［15/318 例］，レンボレキサント 5 mg 群 4.8%［15/313 例］，10 mg 群 8.0%［25/312 例］，以下同順），グルコース高値（1.6%［5/318 例］，3.2%［10/313 例］，1.6%［5/312 例］）であった。上記のトリグリセリド及びグルコースを除き，いずれの投与群においても TEMAV の頻度は低く（3.0%未満），投与群間で一定の傾向はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.3.1.1.1）。

レンボレキサント投与例においても，TEMAV の頻度は低く（トリグリセリド高値［レンボレキサント 5 mg 群 5.4%，10 mg 群 7.9%］を除き，いずれの投与群においても 5.0%未満），投与群間で一定の傾向はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.4.3.1.2.1）。

2.7.6.18.8.5 バイタルサイン

本治験ではバイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値（clinically notable vital signs and weight results）を定義し，投与群ごとに被験者数及び発現率を算出した（表 2.7.6.18-20［投与第 1 期］，表 2.7.6.18-21［レンボレキサント投与例］）。

投与第 1 期，レンボレキサント投与例ともに体重減少（ベースラインから 7%以上の減少），体重増加（ベースラインから 7%以上の増加）の頻度が高かった。その他の項目においては，臨床的に重要な異常値（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数）について，投与群間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.18-20　バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値
（安全性解析対象集団［投与第 1 期］）（国際共同 303 試験）

		プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例
収縮期血圧	解析対象例数	319	313	314
	低下（90 mmHg未満かつベースラインから20 mmHg以上の低下）	0	0	0
	上昇（180 mmHg超かつベースラインから20 mmHg以上の上昇）	2 (0.6)	0	0
拡張期血圧	解析対象例数	319	313	314
	低下（50 mmHg未満かつベースラインから15 mmHg以上の低下）	1 (0.3)	0	0
	上昇（105 mmHg超かつベースラインから15 mmHg以上の上昇）	1 (0.3)	3 (1.0)	0
脈拍数	解析対象例数	319	313	314
	減少（50 bpm未満かつベースラインから15 bpm以上の減少）	0	0	0
	増加（120 bpm超かつベースラインから15 bpm以上の増加）	0	0	0
呼吸数	解析対象例数	317	307	305
	減少（8 bpm未満かつベースラインから4 bpm以上の減少）	0	2 (0.7)	1 (0.3)
	増加（30 bpm超かつベースラインから10 bpm以上の増加）	0	0	0
体重	解析対象例数	319	313	314
	減少（ベースラインから7%以上の減少）	7 (2.2)	5 (1.6)	9 (2.9)
	増加（ベースラインから7%以上の増加）	16 (5.0)	14 (4.5)	12 (3.8)

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（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.5.2.1 を引用）

表 2.7.6.18-21　バイタルサイン及び体重の臨床的に重要な異常値
（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）（国際共同 303 試験）

		レンボレキサント 5 mg 群 447 例	レンボレキサント 10 mg 群 437 例
収縮期血圧	解析対象例数	447	437
	低下（90 mmHg未満かつベースラインから20 mmHg以上の低下）	0	0
	上昇（180 mmHg超かつベースラインから20 mmHg以上の上昇）	0	1 (0.2)
拡張期血圧	解析対象例数	447	437
	低下（50 mmHg未満かつベースラインから15 mmHg以上の低下）	1 (0.2)	0
	上昇（105 mmHg超かつベースラインから15 mmHg以上の上昇）	4 (0.9)	0
脈拍数	解析対象例数	447	437
	減少（50 bpm未満かつベースラインから15 bpm以上の減少）	1 (0.2)	0
	増加（120 bpm超かつベースラインから15 bpm以上の増加）	0	1 (0.2)
呼吸数	解析対象例数	446	436
	減少（8 bpm未満かつベースラインから4 bpm以上の減少）	3 (0.7)	2 (0.5)
	増加（30 bpm超かつベースラインから10 bpm以上の増加）	0	0
体重	解析対象例数	447	437
	減少（ベースラインから7%以上の減少）	35 (7.8)	29 (6.6)
	増加（ベースラインから7%以上の増加）	49 (11.0)	53 (12.1)

数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 14.3.4.5.2.2 を引用）

2.7.6.18.8.6 心電図

Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）の異常値の発現例数（発現率）を表 2.7.6.18-22（投与第 1 期），表 2.7.6.18-23（レンボレキサント投与例）に示した。

投与第 1 期の治験期間を通して，投与前（ベースライン）からの QTcF の延長が 60 ms を超えた被験者，投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者はなかった。QTcF の異常所見がみられた被験者数（QTcF の延長が 30 ms を超えた被験者［3.9%～6.8%］，投与後の QTcF が 450 ms を超えた被験者［2.9%～4.4%］）は投与群間で一定の傾向はみられなかった（表 2.7.6.18-22）。

レンボレキサント投与例では QTcF の延長が 60 ms を超えた被験者は 5 mg 群の 2 例にみられたが，投与後の QTcF が 500 ms を超えた被験者はなかった。QTcF の異常所見がみられた被験者数（QTcF の延長が 30 ms を超えた被験者［12.5%～13.3%］，投与後の QTcF が 450 ms を超えた被験者［3.6%～3.9%］）は投与群間で一定の傾向はみられなかった（表 2.7.6.18-23）。

表 2.7.6.18-22　QTcF の異常値（安全性解析対象集団［投与第 1 期］）（国際共同 303 試験）

		プラセボ群 319 例	レンボレキサント 5 mg 群 314 例	レンボレキサント 10 mg 群 314 例
解析対象例数		315	311	308
ベースラインからの変化	30 ms超の延長	19 (6.0)	12 (3.9)	21 (6.8)
	60 ms超の延長	0	0	0
投与後の測定値	450 ms超	14 (4.4)	9 (2.9)	9 (2.9)
	500 ms超	0	0	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（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 31 を引用）

表 2.7.6.18-23　QTcF の異常値（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）（国際共同 303 試験）

		レンボレキサント 5 mg 群 447 例	レンボレキサント 10 mg 群 437 例
解析対象例数		443	431
ベースラインからの変化	30 ms超の延長	59 (13.3)	54 (12.5)
	60 ms超の延長	2 (0.5)	0
投与後の測定値	450 ms超	16 (3.6)	17 (3.9)
	500 ms超	0	0

数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（レンボレキサント投与例に基づく安全性解析対象集団）に対する発現率（%）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 9.1.3 を引用）

2.7.6.18.8.7 C-SSRS

本治験では自己報告式の eC-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。

経時的又はレンボレキサントの投与量の増加に伴い，自殺念慮の発現が多くなることはなかった。また，自殺行為又は自傷行為はみられなかった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.7.1）。

2.7.6.18.8.8 反跳性不眠

その他の副次評価項目として，フォローアップ期の最初の 3 日間（夜）及び各週の最小二乗平均値を，スクリーニングと比較し，レンボレキサントの各投与群の反跳性不眠を評価した。sSOL 又は sWASO の最初の 3 日間（夜）の 95%信頼区間の下限値及びフォローアップ期の各週の平均値の 95%信頼区間の下限値が，各投与群のスクリーニング期における値の 95%信頼区間の上限値を超える場合，反跳性不眠であることが強く示される。また，フォローアップ期の sSOL 及び sWASO の最小二乗平均値が，スクリーニング期と比べて全て低値である場合，反跳性不眠は認められないことが示唆される。

sSOL，sWASO ともに各投与時の 95%信頼区間の下限値が，レンボレキサント 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例のスクリーニング値の 95%信頼区間の上限値を超えることはなかった。すなわち，フォローアップ期の最初の 7 日間（夜），次の 7 日間（夜），最後の 7 日間（夜）及び最初の 3 日間（夜）の平均値におけるレンボレキサント 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例の sSOL，sWASO ともに反跳性不眠は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の Table 7）。また，スクリーニングと比較してほとんどの被験者（約 90%）の sSOL 又は sWASO は 5 分を超えて延長することはなかった。

これらの結果から，レンボレキサント 5 mg 投与例及び 10 mg 投与例ともに反跳性不眠を示唆する結果は認められなかった。

2.7.6.18.9 結論

レンボレキサント 5 mg，10 mg ともに，入眠効果，睡眠維持効果の評価項目（sSOL，sSE，sWASO）における投与 6 ヵ月時のベースラインからの変化量は，プラセボと比較し，統計学的に有意な改善が認められた。これらの改善は sSOL，sSE，sWASO では投与初期（最初の 7 日［夜］），投与 3 ヵ月時，sSOL，sSE では投与 1 ヵ月時においても認められた。

レンボレキサント 5 mg，10 mg ともに，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。

2.7.6.19 外国 304 試験［不眠症患者を対象とした PSG による客観評価及び睡眠日誌による主観評価試験］

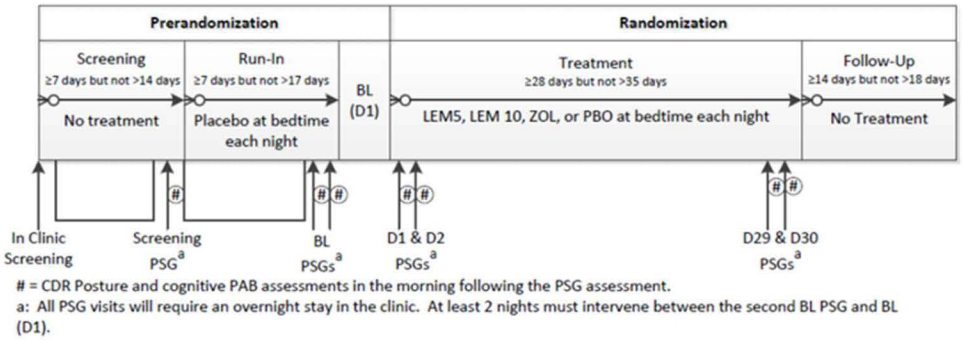
……（添付資料 5.3.5.1.3）

2.7.6.19.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.19-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.19-2 に示した。

表 2.7.6.19-1　治験方法の概略（外国 304 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-G000-304
目的	主要目的： 55 歳以上の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 1 ヵ月後（最後の 2 夜）のプラセボに対する客観評価による入眠の優越性について，polysomnography（以下，PSG）による睡眠潜時（latency to persistent sleep［以下，LPS］）を用いて示す。 重要な副次目的： ・レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与 1 ヵ月後（最後の 2 夜）のプラセボに対する睡眠維持の優越性について，SE を用いて示す。 ・レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与 1 ヵ月後（最後の 2 夜）のプラセボに対する中途覚醒時間（以下，WASO）の優越性について示す。 その他の副次目的： ・レンボレキサント 5 mg，10 mg の各群若しくは 5 mg，10 mg の両群における投与開始時（最初の 2 夜）のゾルピデム ER に対する優越性を，朝の姿勢の安定性を用いて示す。 ・レンボレキサント 5 mg，10 mg の各群若しくは 5 mg，10 mg の両群における投与後（最初の 2 夜，最後の 2 夜）の有効性におけるゾルピデム ER に対する優越性を特定の PSG 調査項目を用いて評価する。また，レンボレキサント投与後（最初の 7 夜，最後の 7 夜）の有効性におけるゾルピデム ER に対する優越性を特定の睡眠日誌の調査項目を用いて評価する。 ・レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与後（最初の 2 夜，最後の 2 夜）のプラセボに対する有効性について，PSG を用いて確認する。また，レンボレキサント投与後（最初の 7 夜，最後の 7 夜）のプラセボに対する有効性について，睡眠日誌を用いて確認する。 ・レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg の入眠及び睡眠維持のレスポンダーの割合を検討し，ゾルピデム ER 及びプラセボに対する優越性を，PSG による LPS 及び WASO，睡眠日誌を用いた主観評価による睡眠潜時（以下，sSOL）及び主観評価による中途覚醒時間（以下，sWASO）を用いて評価する。 ・レンボレキサントの安全性及び忍容性を評価する。 ・レンボレキサント 5 mg，10 mg の各群若しくは 5 mg，10 mg の両群の投与終了時の有効性におけるゾルピデム ER 及びプラセボに対する優越性を，Insomnia Severity Index（ISI）及び Fatigue Severity Scale（FSS）による日中の活動機能を用いて評価する。 ・レンボレキサント 5 mg，10 mg の各群若しくは 5 mg，10 mg の両群の投与開始時（最初の 2 夜）の安全性におけるゾルピデム ER 及びプラセボに対する優

項　　目	内　　容
	越性を，朝の認知機能を用いて評価する。 探索的目的： ・以下に関するレンボレキサント 5 mg，10 mg，ゾルピデム ER 及びプラセボの影響を探索的に検討する。 - 主観評価による睡眠の質 - 投与 1 ヵ月後（最後の 2 夜）の朝の姿勢の安定性 - 投与 1 ヵ月後（最後の 2 夜）の認知機能 - 30 日の投与終了後 2 週間における反跳性不眠 - 投与期間及び投与終了後の翌日の持ち越し効果に関する主観的評価 - 睡眠構築パラメータ及びその他の PSG 調査項目 - Health outcomes on the Patient Global Impression-Insomnia（PGI-Insomnia）及び EQ-5D-3L - 投与終了後の退薬症候 ・レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度を要約する。 ・レンボレキサントに対する母集団薬物動態（PPK）モデリングを実施する。 ・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］）との関係を探索的に検討する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬（ゾルピデム ER）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，投与期とフォローアップ期からなる。投与期には被験者は治験薬を 30 夜服用し，投与期の終了から 14 日以上後に最終時としてフォローアップ期を設けた（下図参照）。  **治験デザイン（外国 304 試験）** 本治験は，レンボレキサントの短期投与時の有効性を評価する目的で，投与期間を 1 ヵ月（Day 29/30）とし，投与初日の夜及びその翌日の夜（Day 1/2），並びに投与開始後 1 週に有効性を評価した。約 950 例の 55 歳以上（男性は 65 歳以上，女性は 55 歳以上）の不眠症の被験者を，レンボレキサント 5 mg，10 mg，ゾルピデム ER 又はプラセボのいずれかに，およそ 5:5:5:4（被験者数 250:250:250:200）の比率で無作為に割り付けた。 主要評価時点は，Day 29/30 とし，早期の有効性を評価するため，Day 1/2 及び投与開始後 1 週時においても有効性を評価した。

項　　目	内　　容
	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。 本治験では実薬対照として徐放性製剤であるゾルピデム ER を使用した。
対象	不眠症患者
主な選択基準	• 男性 65 歳以上，女性 55 歳以上 • 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，かつ WASO が 60 分以上であることが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～0 時の間，通常の起床時刻が 5 時～9 時の間であることが，スクリーニング時に確認された患者 • スクリーニング時及び導入期に ISI スコアが 13 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 • スクリーニング時の PSG で 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
投与量 投与方法 投与期間	被験薬： 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，投与期における毎晩（30 夜）の就床時刻（眠ろうとする時刻）の直前に服用した。 実対照薬： 被験者は，ゾルピデム ER 6.25 mg 錠又はゾルピデム ER と識別不能なプラセボ錠を，投与期における毎晩（30 夜）の就床時刻（眠ろうとする時刻）の直前に服用した。 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，ゾルピデム ER と識別不能なプラセボ錠 1 錠を服用した。 投与期 投与期において，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 2 錠を服用した。 レンボレキサント 5 mg 群：5 mg 錠を 1 錠，ゾルピデム ER と識別不能なプラセボ錠を 1 錠 レンボレキサント 10 mg 群：10 mg 錠を 1 錠，ゾルピデム ER と識別不能なプラセボ錠を 1 錠 ゾルピデム ER 群：ゾルピデム ER 6.25 mg 錠を 1 錠，レンボレキサントと識別不能なプラセボ錠を 1 錠

項　　目	内　　容
	プラセボ群：ゾルピデム ER と識別不能なプラセボ錠を 1 錠，レンボレキサントと識別不能なプラセボ錠を 1 錠
併用療法	併用禁止薬剤には，強力及び中程度のチトクローム 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），睡眠導入（催眠剤）又は覚醒誘発（カフェインを除く刺激剤）目的で投与される薬物療法，並びに鎮静作用及び覚醒作用が確認されている薬物療法が含まれる。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することとした。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，強力な CYP3A 阻害剤は使用できない。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.19-2 参照
評価項目	<u>有効性</u> Polysomnography（PSG）： 各 PSG 記録には脳波，筋電図，眼電図及び心電図のチャネルを有するモンタージュが含まれ，標準的な基準に従って睡眠パラメータ及び睡眠構築をスコア化した。また，1 回目の PSG 測定には睡眠時無呼吸及び周期性四肢運動障害の症状を評価するためのチャネルが含まれる。 PSG はトレーニングを受けた担当者がスコアをつけ，標準的な基準に従って 30 秒間のエポックとして PSG を記録した。2 回目のスクリーニング来院時の PSG 記録は適格性を評価するための AHI（無呼吸・低呼吸指数）及び PLMAI（周期性四肢運動指数）を算出するためのみに使用し，この PSG 記録から睡眠パラメータ及び睡眠構築は評価しなかった。導入期で得られた 2 回の PSG 記録は，a) 適格性の判定，b) 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。 PSG の睡眠パラメータは各測定時に記録し，PSG 測定を実施した連続する 2 夜の平均値から算出した。 以下の睡眠パラメータを収集した。 ・LPS：消灯から 20 エポック連続した非覚醒状態の最初のエポックまでの時間（分） ・SE：総就床時間に対する総睡眠時間（割合），TST を消灯から点灯までの時間で割って算出 ・WASO：睡眠開始から点灯までの覚醒時間（分） ・WASO2H：消灯の 240 分後から点灯までの覚醒時間（分） ・TST：睡眠開始から最終覚醒までの睡眠時間（分） ・持続的睡眠開始後に長期覚醒した平均持続期間（DurLongAw）：長期覚醒した総合計時間の平均値（長期覚醒とは，10 以上の連続するエポック［すなわち 5

項　　目	内　　容
	分以上］により定義され，覚醒又は N1 で判定される［少なくとも最初の覚醒が 1 エポックであり，持続的睡眠開始後の時間を対象とするが，これらには最終覚醒の時間が含まれる］） 以下の睡眠構築パラメータについても算出した。 ・睡眠潜時（sleep onset latency）：消灯から睡眠段階（N1，N2，N3 又はレム睡眠）の最初のエポックまでの時間（分） ・持続的睡眠開始後からの覚醒回数（覚醒とは少なくとも連続する 2 エポックの覚醒により定義される。覚醒は段階 N1 によって分離されないが，段階 N2，N3 又はレム睡眠によって分離されていなければならない。） ・長期覚醒した回数 ・WASO1H（夜の前半の中途覚醒時間）：持続的睡眠開始後から消灯の 240 分後までの覚醒時間（分） ・総就床時間に対する睡眠段階の割合：覚醒，ノンレム睡眠（段階 N1，N2，N3；分離及び合計），レム睡眠 ・総就床時間における睡眠段階の時間（分）：覚醒，ノンレム睡眠（段階 N1，N2，N3），レム睡眠 ・TST に対する睡眠段階の割合：ノンレム睡眠（段階 N1，N2，N3；分離及び合計），レム睡眠 ・TST における睡眠段階の時間（分）：ノンレム睡眠（段階 N1，N2，N3），レム睡眠 ・レム睡眠エピソードの頻度及び持続時間 ・レム睡眠／ノンレム睡眠のサイクル期間の平均値 ・レム睡眠潜時：段階 N1，N2，N3 の最初のエポックからレム睡眠の最初のエポックまでの時間（分） これらの PSG により得られた評価項目（SE，レム睡眠エピソードの頻度及び持続時間，レム睡眠／ノンレム睡眠のサイクル期間の平均値，レム睡眠潜時を除く）は時間単位及び総就床時間（8 時間）の前後半についても算出した。 電子式の睡眠日誌： スクリーニングから治験終了まで毎朝，起床後 1 時間以内に睡眠日誌の全ての項目を入力した。必要な場合，電子式の睡眠日誌の予備として睡眠日誌の入力項目を紙媒体で保管しても良いこととした。適格性判定や有効性及び安全性評価に用いる睡眠に関する複数の自己申告評価が，睡眠日誌に含まれる。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： 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。

項　　目	内　　容
	翌日の持ち越し効果： 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。質問には「今朝のあなたの眠気／覚醒はどの程度でしょうか？」が含まれ，被験者は眠気／覚醒のレベルを 1 から 9 のスケール（1 は「非常に眠く，目覚めが悪い」，9 は「非常に目覚めが良い」）により評価した。 電子式の睡眠日誌の翌日の持ち越し効果に関する質問は，被験者の来院日に毎朝起床時刻の 1.5 時間後の PSG 測定後に筆記形式によっても行った。この質問の評価は，治験責任医師又は治験分担医師が実施医療機関から被験者を外出させることは安全であるか判定する際に考慮することとした。 アルコール摂取： 前日の就床前 3 時間以内にアルコールを摂取したか否か，あるいは 1 日に最大 2 杯までのアルコール含有飲料（規定量）を超えて摂取したか否かを尋ねるための質問が睡眠日誌に含まれる。 Insomnia Severity Index（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。 Fatigue Severity Scale（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，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及び最終時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，ゾルピデム濃度を測定するための血液検体を採取した。各検体採取前の直近 2 回分の治験薬服用日時を入力した。
解析方法	<u>有効性</u> 全ての統計学的検定は有意水準 5%（両側）で行った。 主要評価項目： ・Day 29 及び Day 30 の平均 LPS のベースラインからの変化量（レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg 群のプラセボ群との比較） 重要な副次評価項目： ・Day 29 及び Day 30 の平均 SE のベースラインからの変化量（レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg 群のプラセボ群との比較） ・Day 29 及び Day 30 の平均 WASO のベースラインからの変化量（レンボレキサント 5 mg 及び 10 mg 群のプラセボ群との比較） その他の副次評価項目： ・Day 2 及び Day 3 の姿勢の安定性（重心動揺［平均単位］）のベースラインか