項　　目	内　　容
	らの変化量（レンボレキサント5 mg及び10 mg群のゾルピデムER群との比較） ・Day 1及びDay 2，Day 29及びDay 30の平均LPS，WASO及びTST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群のゾルピデムER群との比較） ・投与期の最初の7日間（夜）及び最後の7日間（夜）の主観的な睡眠日誌により得られた平均sSOL，sWASO，sSE及びsTST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群のゾルピデムER群との比較） ・Day 1及びDay 2の平均LPS，SE，WASO，WASO2H，TST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WASO2H及びTST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） ・投与期の最初の7日間（夜）及び最後の7日間（夜）の主観的な睡眠日誌により得られた平均sSOL，sWASO，sSE及びsTST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） ・以下に示す，Day 1及びDay 2，Day 29及びDay 30（PSG），並びに投与期の最初の7日間（夜）及び最後の7日間（夜）（睡眠日誌）におけるレスポンダーの割合（レンボレキサント5 mg及び10 mg群のゾルピデムER群及びプラセボ群との比較） - LPSが20分以下（ベースライン時の平均LPSが30分を超える）で定義される客観的な入眠の反応 - sSOLが20分以下（ベースライン時の平均sSOLが30分を超える）で定義される主観的な入眠の反応 - WASOが60分以下（ベースライン時の平均WASOが60分を超え，ベースラインと比較して10分を超える低下がみられる）で定義される客観的な睡眠維持の反応 - sWASOが60分以下（ベースライン時の平均sWASOが60分を超え，ベースラインと比較して10分を超える低下がみられる）で定義される主観的な睡眠維持の反応 ・Day 31のISI（4～7項目）スコア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群のゾルピデムER群及びプラセボ群との比較） ・Day 31のFSSスコア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群のゾルピデムER群及びプラセボ群との比較） ・Day 2及びDay 3の注意力，注意持続力，記憶の質，記憶再生の速さの各平均値のベースラインからの変化量 主要評価項目の解析 帰無仮説： Day 29及びDay 30におけるレンボレキサント10 mg（又は5 mg）群の平均LPSのベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して差が認められない。 対立仮説： Day 29及びDay 30におけるレンボレキサント10 mg（又は5 mg）群の平均LPSのベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して差が認められる。 LPSのベースラインからの変化量（Day 1及びDay 2の平均値，Day 29及びDay 30の平均値）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（導入期における2回のPSGの平均値），地域，年齢

項　　目	内　　容
	区分（55～65 歳未満，65 歳以上），投与群，時点（Day 1 及び Day 2，Day 29 及び Day 30），投与群と時点の交互作用を因子に含めた。LPS は正規分布しないことから，解析では対数変換を用いた。欠測値が missing not at random（MNAR）であると想定し，多重代入（Multiple Imputation）を用いた pattern mixture モデルにより欠測値を補完した。所定の来院の欠測値は，中止後に観測されたデータを含め，入手した全ての値を用いて補完した。対比を用いて投与群間を比較した。最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント／プラセボ）及びその 95%信頼区間，並びに *P* 値も算出した。 重要な副次評価項目の解析： Day 1 及び Day 2，Day 29 及び Day 30 における平均 SE，WASO2H 及び平均 WASO のベースラインからの変化量は，MNAR であると想定し，MI を用いた pattern mixture モデルを用いて解析した。対比を用いて投与群間を比較した。最小二乗平均値の群間差及びその 95%信頼区間，並びに *P* 値も算出した。レンボレキサント 10 mg 及び 5 mg 群の WASO2H をゾルピデム ER 群と比較することは，探索的な評価項目とした。 その他の副次評価項目の解析： 以下の評価項目（ベースラインからの変化量）における平均値（Day 1 及び Day 2 における LPS，SE，WASO2H 及び WASO の各平均値，Day 1 及び Day 2，Day 29 及び Day 30 における TST の平均値，投与期［最初の 7 日間（夜）及び最後の 7 日間（夜）］における sSOL，sWASO，sSE 及び sTST の各平均値）は MAR であると想定した MMRM によって解析した。 レスポンダーの割合を年齢区分で調整した Cochran-Mantel Haenszel（CMH）検定を用いて解析した（各レンボレキサント群のプラセボ群又はゾルピデム ER 群との比較）。本解析は睡眠日誌に基づく sSOL 及び sWASO においても，同様な方法でレスポンダーの割合を解析した（投与期の最初の 7 日間［夜］及び最後の 7 日間［夜］）。 Day 31 における ISI の合計スコア（日中の活動機能に関する 4 項目）のベースラインからの変化量，Day 31 における FSS の合計スコアは，対応するベースライン，年齢区分，地域及び投与群で調整した共分散分析を用いて解析した。 PAB タスクにより収集される注意力，注意持続力，記憶の質，記憶再生の速さに関する各項目の平均値のベースラインからの変化量は，MAR であると想定した MMRM によって解析した。 他の副次評価項目の解析については，多重性の調整又は欠測値の補完は行わなかった。 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の範囲から外れた検査値，自殺の危険性（eC-SSRS），T-BWSQ（スコアが 3 以上の被験者の割合及び頻度），並びに臨床検査項目，心電図，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。
症例数の設定根拠	投与 1 ヵ月後の LPS のベースラインからの変化量を各投与群間で比較するため（レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群），有意水準 5%（両側）の *t* 検定に基づき症例数を推定した。 用量設定試験（外国 201 試験）を用いて，Day 14 及び Day 15 のレンボレキサント（併合用量；1～25 mg）投与例における，対数変換した LPS のベースライン

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>からの変化量の標準偏差は 0.9 と想定された。外国 201 試験から得られた Day 14 及び Day 15 の最小二乗平均値のプラセボ群との差は，対数変換した LPS においては 10 mg 群で 0.75，5 mg 群で–1.15 であった。したがって，有意水準 5%（両側）の 2 標本 t 検定に基づき，各投与群の比較（レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群）において，レンボレキサント 5 mg 群では 250 例，10 mg 群では 250 例，プラセボ群では 200 例の症例数で，95%以上の検出力で検出できる。
重要な副次目的（SE 及び WASO のベースラインからの変化量についてはレンボレキサント 10 mg 群及び 5 mg 群とプラセボ群の比較，WASO2H についてはレンボレキサント 10 mg 群及び 5 mg 群とゾルピデム ER 群の比較）についても検出力を推定した。有意水準 5%（両側）の 2 標本 t 検定に基づき，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群及びゾルピデム ER 群では 250 例，プラセボ群では 200 例の症例数で，95%以上の検出力で SE のベースラインからの変化量のレンボレキサント投与群とプラセボ群間の統計学的有意差，80%以上の検出力で WASO／WASO2H のベースラインからの変化量のレンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群／ゾルピデム ER 群間の統計学的有意差を検出できる。
<table>
<tr><th>評価項目（検定）</th><th>推定投与群間差</th><th>推定標準偏差</th><th>検出力</th></tr>
<tr><td>対数変換（LPS）；レンボレキサント 5 mg 群のプラセボ群との比較</td><td>–0.75</td><td>0.9</td><td>>95%</td></tr>
<tr><td>対数変換（LPS）；レンボレキサント 10 mg 群のプラセボ群との比較</td><td>–1.15</td><td>0.9</td><td>>95%</td></tr>
<tr><td>SE；レンボレキサント 5 mg 群のプラセボ群との比較</td><td>5%</td><td>14%</td><td>>95%</td></tr>
<tr><td>SE；レンボレキサント 10 mg 群のプラセボ群との比較</td><td>7%</td><td>14%</td><td>>95%</td></tr>
<tr><td>WASO；レンボレキサント 5 mg 群のプラセボ群との比較</td><td>–10 分</td><td>55 分</td><td>48%</td></tr>
<tr><td>WASO；レンボレキサント 10 mg 群のプラセボ群との比較</td><td>–15 分</td><td>55 分</td><td>81%</td></tr>
<tr><td>WASO2H；レンボレキサント 5 mg 群のゾルピデム ER 群との比較</td><td>–8 分</td><td>38 分</td><td>65%</td></tr>
<tr><td>WASO2H；レンボレキサント 10 mg 群のゾルピデム ER 群との比較</td><td>–11 分</td><td>38 分</td><td>89%</td></tr>
</table>
投与群間差及び標準偏差は外国 201 試験に基づいて推定した。</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>不眠症患者 950 例（無作為化例）</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>米国，カナダ，英国，ドイツ，スペイン，イタリア，67 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2016 年 5 月～2018 年 1 月</td></tr>
</table>

表 2.7.6.19-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 304 試験）

期間（Phase）	前無作為化期間								無作為化期間											
期（Period）	スクリーニング期			導入期				BL	投与期								フォローアップ期		ET	UN
来院（Visit）	1	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5a	5b	5c	6a	6b	7a	7b	8a	8b		EOS		
試験日（Study Day）	–21	–14	–13	–7	–6	–6	–5	1	1	2	2	3	29	30	30	31		44		
許容範囲を考慮した試験日（Study Day）	–35 ～ –17	–17 ～ –10	–16 ～ –9	–10 ～ –4	–9 am ～ –3 am	–9 pm ～ –3 pm	–8 ～ –2	1	1 pm	2 am	2 pm	3 am	29 pm	30 am	30 pm	31 am	31 ～ 44	44		
実施／評価項目																				
人口統計学的特性	X																			
文書同意取得	X																			
選択／除外基準	----------							→												
身長	X																			
体重	X							X								X		X	X	
臨床検査	X							X								X		X	X	X
ウイルス検査	X																			
バイタルサイン	X							X								X		X	X	X
12誘導心電図	X							X								X		X	X	X
医学的，精神医学的，睡眠歴に関する問診	X																			
不眠症重症度質問票（ISI）	X			X				X								X				
SDSB	X																			
身体所見	X															X		X	X	X
前治療薬／併用薬	----------																→			
BDI-II	X																			

表 2.7.6.19-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 304 試験）

期間（Phase）	前無作為化期間								無作為化期間											
期（Period）	スクリーニング期			導入期				BL	投与期								フォローアップ期		ET	UN
来院（Visit）	1	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5a	5b	5c	6a	6b	7a	7b	8a	8b		EOS		
試験日（Study Day）	–21	–14	–13	–7	–6	–6	–5	1	1	2	2	3	29	30	30	31		44		
許容範囲を考慮した試験日（Study Day）	–35 ～ –17	–17 ～ –10	–16 ～ –9	–10 ～ –4	–9 am ～ –3 am	–9 pm ～ –3 pm	–8 ～ –2	1	1 pm	2 am	2 pm	3 am	29 pm	30 am	30 pm	31 am	31 ～ 44	44		
実施／評価項目																				
BAI	X																			
尿中薬物検査	X	X		X		X		X			X		X		X					X
姿勢安定性検査		X	X		X		X			X		X		X		X				
認知機能検査		X	X		X		X			X		X		X		X				
疲労重症度スケール（FSS）	X			X				X								X				
翌日の眠気			X		X		X			X		X		X		X				
睡眠日誌		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→				
EQ-5D-3L	X			X				X								X				
PK評価のための血液検体の採取											X	X			X	X				X
eC-SSRS	X							X				X				X		X	X	X
PSG			X		X		X			X		X		X		X				
無作為化									X											
PGI-Insomnia																X				
T-BWSQ																		X	X	
治験薬の処方			X									X								

表 2.7.6.19-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 304 試験）

期間（Phase）	前無作為化期間								無作為化期間											
期（Period）	スクリーニング期			導入期				BL	投与期								フォローアップ期		ET	UN
来院（Visit）	1	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5a	5b	5c	6a	6b	7a	7b	8a	8b		EOS		
試験日（Study Day）	–21	–14	–13	–7	–6	–6	–5	1	1	2	2	3	29	30	30	31		44		
許容範囲を考慮した試験日（Study Day）	–35 ～ –17	–17 ～ –10	–16 ～ –9	–10 ～ –4	–9 am ～ –3 am	–9 pm ～ –3 pm	–8 ～ –2	1	1 pm	2 am	2 pm	3 am	29 pm	30 am	30 pm	31 am	31 ～ 44	44		
実施／評価項目																				
治験薬の服用		→																		
被験者からの未使用治験薬の回収								X					X							
服薬遵守状況の確認				X				X					X							
施設への入院		X		X		X		X			X		X		X					
施設からの退院			X		X		X			X		X		X		X				
治験の終了																		X	X	
有害事象	→																			

BL：ベースライン期，EOS：最終時，ET：治験中止／投与中止，UN：規定外来院

2.7.6.19.2 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 2.7.6.19-3 に示した。

無作為化された 1006 例（プラセボ群 208 例，レンボレキサント 5 mg 群 266 例，10 mg 群 269 例，ゾルピデム ER 群 263 例，以下同順）のうち，全例に治験薬が投与された。治験の中止例は 44 例（10 例，8 例，9 例，17 例）であった。主な中止理由は，有害事象 13 例（2 例，2 例，3 例，6 例），その他 12 例（1 例，2 例，3 例，6 例）であった。

表 2.7.6.19-3　被験者の内訳及び中止理由（外国 304 試験）

	プラセボ群	ゾルピデム ER 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	208	263	266	269	535
未投与例	0	0	0	0	0
投与例	208 (100)	263 (100)	266 (100)	269 (100)	535 (100)
治験の完了	198 (95.2)	246 (93.5)	258 (97.0)	260 (96.7)	518 (96.8)
治験の中止	10 (4.8)	17 (6.5)	8 (3.0)	9 (3.3)	17 (3.2)
中止の主な理由	10 (4.8)	17 (6.5)	8 (3.0)	9 (3.3)	17 (3.2)
有害事象	2 (1.0)	6 (2.3)	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (0.9)
追跡不能	2 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
被験者の都合	2 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
効果不十分	1 (0.5)	0	0	0	0
同意撤回	2 (1.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.6)
その他	1 (0.5)	6 (2.3)	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (0.9)
中止の副次的な理由	1 (0.5)	3 (1.1)	0	0	0
有害事象	0	1 (0.4)	0	0	0
被験者の都合	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	0
効果不十分	0	0	0	0	0
その他	0	1 (0.4)	0	0	0

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 5.3.5.1.3 の Table 7 を引用）

2.7.6.19.3 解析対象集団

無作為化された 1006 例（プラセボ群，レンボレキサント 5，10 mg，ゾルピデム ER でそれぞれ 208 例，266 例，269 例，263 例，以下同順）の全例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.19.4 被験者背景

FAS（1006 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.19-4 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.19-5 に示した。

年齢の中央値はプラセボ群で 62.0 歳，レンボレキサント 5 mg 群で 63.0 歳，10 mg 群で 64.0 歳，ゾルピデム ER 群で 63.0 歳，性別の割合はプラセボ群で男性 11.5%（24/208 例），女性 88.5%（184/208 例），レンボレキサント 5 mg 群で男性 13.9%（37/266 例），女性 86.1%（229/266 例），10 mg 群で男性 14.5%（39/269 例），女性 85.5%（230/269 例），ゾルピデム ER 群で男性 14.1%（37/263 例），女性 85.9%（226/263 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 73.6%（153/208 例），レンボレキサント 5 mg 群で 74.8%（199/266 例），10 mg 群で 75.1%（202/269 例），ゾルピデム ER 群で 65.8%（173/263 例）であった。

ベースライン時における PSG 及び睡眠日誌により得られた睡眠パラメータ，FSS，BDI-II 及び

BAI スコアは投与群間でほぼ同様であった。

表 2.7.6.19-4　被験者背景の要約（FAS）（外国 304 試験）

	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群 5 mg 群 266 例	レンボレキサント投与群 10 mg 群 269 例	全体 1006 例
年齢（歳）[a]					
被験者数	208	263	266	269	1006
平均値（標準偏差）	63.4 (6.36)	64.3 (7.12)	63.7 (6.78)	64.2 (6.88)	63.9 (6.81)
中央値	62.0	63.0	63.0	64.0	63.0
最小値，最大値	55, 82	55, 83	55, 88	55, 85	55, 88
年齢の分布（1）					
55 歳以上 65 歳未満	115 (55.3)	143 (54.4)	148 (55.6)	147 (54.6)	553 (55.0)
65 歳以上 75 歳未満	83 (39.9)	91 (34.6)	103 (38.7)	98 (36.4)	375 (37.3)
75 歳以上	10 (4.8)	29 (11.0)	15 (5.6)	24 (8.9)	78 (7.8)
年齢の分布（2）					
55 歳以上 65 歳未満	115 (55.3)	143 (54.4)	148 (55.6)	147 (54.6)	553 (55.0)
65 歳以上	93 (44.7)	120 (45.6)	118 (44.4)	122 (45.4)	453 (45.0)
性別					
男性	24 (11.5)	37 (14.1)	37 (13.9)	39 (14.5)	137 (13.6)
女性	184 (88.5)	226 (85.9)	229 (86.1)	230 (85.5)	869 (86.4)
人種					
White	153 (73.6)	173 (65.8)	199 (74.8)	202 (75.1)	727 (72.3)
Black or African American	51 (24.5)	80 (30.4)	63 (23.7)	62 (23.0)	256 (25.4)
Japanese	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	2 (0.2)
Chinese	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	2 (0.2)
Other Asian	0	4 (1.5)	2 (0.8)	4 (1.5)	10 (1.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	2 (0.8)	0	0	2 (0.2)
Other	2 (1.0)	3 (1.1)	2 (0.8)	0	7 (0.7)
体重（kg）					
被験者数	208	263	266	269	1006
平均値（標準偏差）	73.94 (15.073)	73.70 (13.530)	73.66 (14.724)	73.24 (13.505)	73.62 (14.156)
中央値	72.55	72.00	72.80	71.50	72.30
最小値，最大値	43, 129.6	46, 123.4	43, 132.9	47.6, 117	43, 132.9
身長（cm）					
被験者数	208	263	266	269	1006
平均値（標準偏差）	163.98 (7.647)	163.86 (7.650)	163.65 (8.404)	163.78 (8.422)	163.81 (8.053)
中央値	162.60	163.00	162.60	162.60	162.60
最小値，最大値	146, 187.9	144.8, 185.7	143, 190	144.8, 191.5	143, 191.5
BMI（kg/m^2）					
被験者数	208	263	266	269	1006
平均値（標準偏差）	27.47 (5.134)	27.42 (4.609)	27.44 (4.741)	27.29 (4.553)	27.40 (4.736)

表 2.7.6.19-4　被験者背景の要約（FAS）（外国 304 試験）

	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群 5 mg 群 266 例	レンボレキサント投与群 10 mg 群 269 例	全体 1006 例
中央値	26.57	27.21	26.82	26.92	26.96
最小値，最大値	17.1, 49.1	18.1, 54.6	17.4, 41.8	17.6, 47.2	17.1, 54.6
BMI（kg/m^2）の分布					
18.5 未満	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	7 (0.7)
18.5 以上 25 未満	76 (36.5)	80 (30.4)	86 (32.3)	81 (30.1)	323 (32.1)
25 以上 30 未満	73 (35.1)	127 (48.3)	103 (38.7)	126 (46.8)	429 (42.6)
30 超	58 (27.9)	55 (20.9)	74 (27.8)	60 (22.3)	247 (24.6)

BMI = body mass index, ER = extended release, 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 5.3.5.1.3 の Table 9 を引用）

表 2.7.6.19-5　疾患特性の要約（FAS）（外国 304 試験）

	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群 5 mg 群 266 例	レンボレキサント投与群 10 mg 群 269 例	全体 1006 例
LPS（分）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	43.89 (33.596)	44.52 (38.349)	44.86 (36.528)	44.61 (32.986)	44.50 (35.465)
中央値	33.63	31.50	33.13	38.50	34.25
SE（%）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	68.89 (9.639)	68.13 (11.419)	68.36 (11.268)	67.85 (10.849)	68.27 (10.868)
WASO（分）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	111.75 (37.179)	114.31 (39.922)	113.44 (38.953)	114.83 (39.997)	113.69 (39.091)
WASO2H（分）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	74.44 (30.109)	78.04 (33.849)	76.60 (32.903)	76.88 (32.126)	76.60 (32.366)
TST（分）					
被験者数	208	262	266	269	1005
平均値（標準偏差）	330.67 (46.268)	326.99 (54.852)	328.00 (54.224)	325.07 (52.819)	327.50 (52.422)
sSOL（分）					
被験者数	206	258	263	269	996
平均値（標準偏差）	55.90 (37.389)	60.54 (36.350)	65.79 (43.530)	60.88 (42.514)	61.06 (40.331)
中央値	49.29	53.21	58.57	53.57	54.36

表 2.7.6.19-5　疾患特性の要約（FAS）（外国 304 試験）

	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群		全体 1006 例
			5 mg 群 266 例	10 mg 群 269 例	
sSE（%）					
被験者数	201	247	253	258	959
平均値 （標準偏差）	56.08 (17.343)	55.49 (15.802)	56.05 (17.094)	54.31 (18.318)	55.44 (17.156)
sWASO（分）					
被験者数	206	259	264	266	995
平均値 （標準偏差）	170.89 (80.676)	173.06 (77.212)	166.76 (82.047)	173.35 (83.453)	171.55 (80.859)
sTST（分）					
被験者数	201	247	253	258	959
平均値 （標準偏差）	276.23 (87.649)	273.07 (81.207)	275.74 (83.650)	266.10 (92.164)	272.56 (86.217)
睡眠の質					
被験者数	206	260	264	269	999
平均値 （標準偏差）	3.87 (1.432)	3.87 (1.372)	3.78 (1.348)	3.70 (1.306)	3.80 (1.361)
翌日の眠気					
被験者数	206	260	264	269	999
平均値 （標準偏差）	4.15 (1.494)	4.27 (1.574)	4.14 (1.491)	3.99 (1.450)	4.14 (1.504)

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, LPS = latency to persistent sleep, PSG = polysomnography, SE = sleep efficiency, sSE = subjective sleep efficiency, sSOL = subjective sleep onset latency, sTST = subjective total sleep time, sWASO = subjective wake after sleep onset, TST = total sleep time, WASO = wake after sleep onset, WASO2H = minutes of wake in the 2nd half of PSG recording.
ベースライン時の PSG は導入期に 2 回測定した PSG 記録の平均値，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導入期の初回 PSG 測定前の 7 日間の平均値により算出した。
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 10 を引用）

2.7.6.19.5 治験薬の暴露状況

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，4 週間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，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 93.3%，95.9%，95.1%，93.9%であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.1 参照）。平均服薬期間は投与群間で同様であった（29.4～30.1 日）。

2.7.6.19.6 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）。

2.7.6.19.7 有効性の結果

2.7.6.19.7.1 PSG による睡眠潜時（LPS）

主要評価項目として，PSG による LPS の Day 29/30（Day 29 及び Day 30 の 2 日間の平均値，以下同様）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ベースラインからの LPS の解析結果を表 2.7.6.19-6 に示した。

LPS 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 LPS のベースライン時の中央値は 33.13 分，Day 29/30 の中央値は 18.75 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量の中央値は–12.00 分であった。レンボレキサント 10 mg 群の LPS のベースライン時の中央値は 38.50 分，Day 29/30 の中央値は 19.25 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量の中央値は–16.25 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 LPS 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 0.773［*P*=0.0003］，レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比 0.723［*P*<0.0001］）。

ゾルピデム ER 群の LPS のベースライン時の中央値は 31.50 分，Day 29/30 の中央値は 28.50 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量の中央値は–2.88 分であった。レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の LPS の短縮はゾルピデム ER 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（5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗幾何平均値の比 0.634［*P*<0.0001］，レンボレキサント 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗幾何平均値の比 0.594［*P*<0.0001］）。

LPS の短縮は投与初期（Day 1/2［Day 1 及び Day 2 の 2 日間の平均値，以下同様］）においても認められ，レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群，ゾルピデム ER 群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた（5 mg 群とプラセボ群，ゾルピデム ER 群［それぞれ *P*=0.0092，*P*=0.0218］，レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群，ゾルピデム ER 群［それぞれ *P*=0.0002，*P*=0.0006］）。

表 2.7.6.19-6　PSG による睡眠潜時（LPS）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント 5 mg 群 266 例	レンボレキサント 10 mg 群 269 例
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	43.89 (33.596)	44.52 (38.349)	44.86 (36.528)	44.61 (32.986)
幾何平均値	33.61	30.96	32.98	33.31
中央値	33.63	31.50	33.13	38.50
四分位数（Q1, Q3）	20.75, 59.50	17.50, 61.25	20.25, 62.25	17.75, 62.00
最小値，最大値	2.5, 267.0	0.5, 205.0	2.3, 264.0	2.0, 193.8
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）	37.44 (32.464)	31.87 (23.715)	28.27 (24.410)	25.13 (16.666)
幾何平均値	26.88	24.25	21.79	20.22
中央値	27.25	27.00	21.63	21.75
四分位数（Q1, Q3）	15.25, 45.63	15.00, 41.00	14.50, 33.00	13.25, 33.00
最小値，最大値	1.5, 159.8	1.0, 144.0	0.0, 208.8	1.0, 91.8
ベースラインからの変化量				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	–6.45 (32.618)	–12.56 (32.506)	–16.59 (28.742)	–19.48 (31.809)
中央値	–6.25	–5.63	–10.00	–10.50
四分位数（Q1, Q3）	–23.13, 10.63	–24.50, 5.75	–29.50, 1.25	–35.25, –0.25
最小値，最大値	–114.3, 116.5	–172.5, 93.3	–147.0, 63.5	–174.3, 64.8
Day 1/2 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]	0.763 (0.691, 0.842)	0.742 (0.678, 0.811)	0.649 (0.593, 0.709)	0.607 (0.555, 0.663)
最小二乗幾何平均値の比（実薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a,b]	–	0.972 (0.860, 1.099)	0.850 (0.752, 0.961)	0.795 (0.704, 0.899)
P 値[a]	–	0.6550	0.0092	0.0002
最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント/ゾルピデム ER）（95%信頼区間）[a,c]	–	–	0.874 (0.780, 0.981)	0.818 (0.729, 0.917)
P 値[a]	–	–	0.0218	0.0006
Day 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）	36.04 (32.090)	37.11 (28.397)	25.84 (24.253)	22.75 (17.460)
幾何平均値	24.88	27.88	18.87	17.49
中央値	25.75	28.50	18.75	19.25
四分位数（Q1, Q3）	14.75, 44.25	17.00, 52.25	11.75, 31.00	11.25, 29.25
最小値，最大値	0.0, 215.3	1.8, 148.8	0.0, 216.5	0.3, 122.0
ベースラインからの変化量				
被験者数	200	250	260	260
平均値（標準偏差）	–7.93 (31.946)	–7.51 (35.065)	–19.53 (33.054)	–21.46 (32.436)

表 2.7.6.19-6　PSG による睡眠潜時（LPS）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント 5 mg 群 266 例	レンボレキサント 10 mg 群 269 例
中央値	–6.63	–2.88	–12.00	–16.25
四分位数（Q1, Q3）	–20.75, 6.88	–23.75, 12.50	–32.25, –0.25	–37.50, –1.88
最小値，最大値	–165.0, 109.3	–165.0, 74.3	–209.3, 75.0	–176.8, 86.0
Day 29/30 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]	0.699 (0.625, 0.783)	0.852 (0.770, 0.943)	0.541 (0.489, 0.597)	0.506 (0.458, 0.559)
最小二乗幾何平均値の比（実薬/プラセボ）（95%信頼区間）[a,b]	–	1.218 (1.057, 1.403)	0.773 (0.672, 0.889)	0.723 (0.628, 0.832)
P 値[a]	–	0.0063	0.0003	<0.0001
最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント/ゾルピデム ER）（95%信頼区間）[a,c]	–	–	0.634 (0.556, 0.724)	0.594 (0.521, 0.677)
P 値[a]	–	–	<0.0001	<0.0001

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, LPS = latency to persistent sleep, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, PSG = polysomnography.
PSG による睡眠潜時は分単位で測定した。
a: 対数変換による LPS 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（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は MNAR を仮定した多重代入法により行った。
b: 実薬／プラセボは，プラセボ群に対するレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群又はゾルピデム ER 群との比較
c: レンボレキサント／ゾルピデムは，ゾルピデム ER 群に対するレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群との比較
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 13 を引用）

2.7.6.19.7.2 PSG による睡眠効率（SE）

重要な副次評価項目として，PSG による SE の Day 29/30 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 SE の解析結果を表 2.7.6.19-7 に示した。

レンボレキサント 5 mg 群の SE のベースライン時の平均値は 68.36%，Day 29/30 の平均値は 81.29%であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は 12.93%であった。レンボレキサント 10 mg 群の SE のベースライン時の平均値は 67.85%，Day 29/30 の平均値は 81.99%であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は 14.09%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 SE 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 7.07［*P*<0.0001］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 8.03［*P*<0.0001］）。

ゾルピデム ER 群の SE のベースライン時の平均値は 68.13%，Day 29/30 の平均値は 77.17%であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は 9.06%であった。レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の SE の増加はゾルピデム ER 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 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 3.92［*P*<0.0001］，10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 4.88［*P*<0.0001］）。

SE の増加は投与初期（Day 1/2）においても認められ，レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群，ゾルピデム ER 群と比較し，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，ゾルピデム ER 群［それぞれ $P<0.0001$，$P=0.0011$］，10 mg 群とプラセボ群，ゾルピデム ER 群［それぞれ $P<0.0001$，$P<0.0001$］）。

表 2.7.6.19-7　PSG による睡眠効率（SE）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント 5 mg 群 266 例	レンボレキサント 10 mg 群 269 例
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	68.89 (9.639)	68.13 (11.419)	68.36 (11.268)	67.85 (10.849)
中央値	70.44	69.79	70.39	69.01
四分位数（Q1, Q3）	63.83, 75.68	61.61, 76.72	62.92, 76.72	61.35, 76.82
最小値，最大値	34.6, 85.4	20.1, 86.8	23.4, 86.3	34.0, 85.8
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）	73.11 (10.772)	79.85 (8.461)	81.96 (8.384)	84.33 (7.608)
中央値	75.36	80.73	83.62	85.73
四分位数（Q1, Q3）	65.39, 80.73	75.57, 85.73	78.18, 87.45	80.94, 89.84
最小値，最大値	41.0, 93.5	32.1, 97.1	39.4, 96.1	51.1, 96.8
ベースラインからの変化量				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	4.22 (9.033)	11.70 (9.725)	13.60 (9.725)	16.48 (9.623)
中央値	4.19	10.83	12.40	15.47
最小値，最大値	–26.8, 29.7	–20.5, 52.4	–27.4, 44.8	–10.8, 52.1
Day 1/2 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）[a] （95%信頼区間）[a]	5.16 (0.543) (4.09, 6.22)	12.12 (0.492) (11.15, 13.08)	14.16 (0.486) (13.21, 15.11)	16.76 (0.486) (15.80, 17.71)
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）[a,b]（95%信頼区間）[a]	–	6.96 (0.669) (5.65, 8.27)	9.01 (0.666) (7.70, 10.31)	11.60 (0.664) (10.30, 12.90)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント–ゾルピデム ER）（標準誤差）[a,c]（95%信頼区間）[a]	–	–	2.05 (0.625) (0.82, 3.27)	4.64 (0.624) (3.42, 5.87)
P 値[a]	–	–	0.0011	<0.0001
Day 29/30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）	74.49 (9.848)	77.17 (10.185)	81.29 (8.800)	81.99 (8.801)
中央値	75.52	78.70	83.26	83.52
四分位数（Q1, Q3）	68.23, 80.76	71.16, 84.74	77.94, 87.32	76.41, 88.07
最小値，最大値	43.3, 96.4	34.0, 95.6	38.4, 94.8	32.1, 97.8

表 2.7.6.19-7　PSG による睡眠効率（SE）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント 5 mg 群 266 例	レンボレキサント 10 mg 群 269 例
ベースラインからの変化量				
被験者数	200	250	260	260
平均値（標準偏差）	5.35 (9.897)	9.06 (11.230)	12.93 (9.741)	14.09 (10.514)
中央値	5.31	8.39	11.85	13.57
最小値，最大値	–29.6, 45.2	–31.2, 41.2	–15.5, 48.9	–23.1, 51.4
Day 29/30 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）[a] （95%信頼区間）[a]	6.34 (0.599) (5.17, 7.52)	9.50 (0.547) (8.42, 10.57)	13.42 (0.533) (12.37, 14.46)	14.37 (0.535) (13.32, 15.42)
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）[a,b]（95%信頼区間）[a]	–	3.15 (0.754) (1.67, 4.63)	7.07 (0.746) (5.61, 8.54)	8.03 (0.746) (6.57, 9.49)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント–ゾルピデム ER）（標準誤差）[a,c]（95%信頼区間）[a]	–	–	3.92 (0.705) (2.54, 5.30)	4.88 (0.702) (3.50, 6.25)
P 値[a]	–	–	<0.0001	<0.0001

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, PSG = polysomnography, SE= sleep efficiency.
PSG による睡眠効率は%で示した。
a: SE 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（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は MNAR を仮定した多重代入法により行った。
b: 実薬–プラセボは，プラセボ群に対するレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群又はゾルピデム ER 群との比較
c: レンボレキサント–ゾルピデムは，ゾルピデム ER 群に対するレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群との比較
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14 を引用）

2.7.6.19.7.3 PSG による中途覚醒時間（WASO）

重要な副次評価項目として，PSG による WASO の Day 29/30 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 WASO の解析結果を表 2.7.6.19-8 に示した。

レンボレキサント 5 mg 群の WASO のベースライン時の平均値は 113.44 分，Day 29/30 の平均値は 69.10 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–43.89 分であった。レンボレキサント 10 mg 群の WASO のベースライン時の平均値は 114.83 分，Day 29/30 の平均値は 68.60 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–46.43 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 WASO 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–23.96［*P*<0.0001］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–25.35［*P*<0.0001］）。

ゾルピデム ER 群の WASO のベースライン時の平均値は 114.31 分，Day 29/30 の平均値は 77.71 分であり，Day 29/30 のベースラインからの変化量は–36.50 分であった。レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の WASO の短縮はゾルピデム ER 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 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–7.72［*P*=0.0073］，10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–9.10［*P*=0.0016］）。

WASO の短縮は投与初期（Day 1/2）においても認められ，レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群，ゾルピデム ER 群と比較し，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，ゾルピデム ER 群［それぞれ *P*<0.0001，*P*=0.0154］，10 mg 群とプラセボ群，ゾルピデム ER 群［それぞれ *P*<0.0001，*P*<0.0001］）。

表 2.7.6.19-8　PSG による中途覚醒時間（WASO）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント 5 mg 群 266 例	レンボレキサント 10 mg 群 269 例
ベースライン				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	111.75 (37.179)	114.31 (39.922)	113.44 (38.953)	114.83 (39.997)
中央値	105.88	107.25	105.50	107.50
四分位数（Q1, Q3）	84.00, 133.00	84.00, 135.00	83.50, 134.00	82.75, 136.75
最小値，最大値	60.0, 280.0	43.5, 286.8	60.3, 251.0	37.3, 249.5
Day 1/2				
被験者数	208	263	266	269
平均値（標準偏差）	96.67 (41.250)	69.92 (33.517)	63.48 (31.484)	55.23 (30.486)
中央値	91.25	62.00	58.38	48.75
四分位数（Q1, Q3）	68.00, 120.50	45.50, 89.50	41.75, 77.25	34.50, 69.75
最小値，最大値	23.3, 259.0	10.3, 224.3	8.5, 245.0	11.8, 204.5
ベースラインからの変化量				
被験者数	208	262	266	269
平均値（標準偏差）	–15.07 (36.938)	–44.36 (38.074)	–49.96 (39.578)	–59.59 (37.749)
中央値	–15.75	–44.13	–46.75	–54.50
最小値，最大値	–122.8, 121.3	–182.8, 91.0	–168.8, 113.3	–195.8, 47.5
Day 1/2 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）[a]（95%信頼区間）[a]	–18.03 (2.206) (–22.36, –13.71)	–45.27 (1.994) (–49.18, –41.36)	–51.43 (1.972) (–55.30, –47.57)	–60.30 (1.974) (–64.17, –56.43)
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）[a,b] （95%信頼区間）[a]	–	–27.24 (2.719) (–32.57, –21.91)	–33.40 (2.711) (–38.71, –28.09)	–42.27 (2.705) (–47.57, –36.97)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント–ゾルピデム ER）（標準誤差）[a,c]（95%信頼区間）[a]	–	–	–6.16 (2.544) (–11.15, –1.17)	–15.03 (2.542) (–20.01, –10.05)
P 値[a]	–	–	0.0154	<0.0001
Day 29/ 30				
被験者数	200	251	260	260
平均値（標準偏差）	92.09 (40.965)	77.71 (39.932)	69.10 (34.533)	68.60 (35.200)
中央値	90.88	71.00	62.63	62.50

表 2.7.6.19-8　PSG による中途覚醒時間（WASO）の結果（FAS）（外国 304 試験）

評価時期	プラセボ群 208 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント 5 mg 群 266 例	レンボレキサント 10 mg 群 269 例
四分位数（Q1, Q3）	59.75, 118.63	49.00, 99.25	43.75, 83.88	43.50, 89.25
最小値，最大値	12.8, 264.5	14.5, 266.8	13.8, 242.3	8.3, 187.3
ベースラインからの変化量				
被験者数	200	250	260	260
平均値（標準偏差）	–18.58 (41.931)	–36.50 (43.406)	–43.89 (39.264)	–46.43 (39.595)
中央値	–16.75	–34.63	–39.50	–46.50
最小値，最大値	–161.8, 140.5	–161.0, 129.8	–216.3, 77.8	–174.8, 66.0
Day 29/30 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）[a]（95%信頼区間）[a]	–21.43 (2.464) (–26.26, –16.61)	–37.68 (2.217) (–42.03, –33.33)	–45.40 (2.185) (–49.68, –41.12)	–46.78 (2.193) (–51.08, –42.49)
最小二乗平均値の投与群間の差（実薬–プラセボ）（標準誤差）[a,b] （95%信頼区間）[a]	–	–16.25 (3.094) (–22.31, –10.18)	–23.96 (3.068) (–29.98, –17.95)	–25.35 (3.067) (–31.36, –19.34)
P 値[a]	–	<0.0001	<0.0001	<0.0001
最小二乗平均値の投与群間の差（レンボレキサント–ゾルピデム ER）（標準誤差）[a,c]（95%信頼区間）[a]	–	–	–7.72 (2.876) (–13.36, –2.08)	–9.10 (2.883) (–14.75, –3.45)
P 値[a]	–	–	0.0073	0.0016

ER = extended release, FAS = Full Analysis Set, MMRM = mixed effect model repeated measurement, MNAR = missing not at random, PSG = polysomnography, WASO = wake after sleep onset.
PSG による中途覚醒時間は分単位で測定した。
a: WASO 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（Day 1/2，Day 29/30），投与群と時点の交互作用で調整した。欠測値の補完は MNAR を仮定した多重代入法により行った。
b: 実薬–プラセボは，プラセボ群に対するレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群又はゾルピデム ER 群との比較
c: レンボレキサント–ゾルピデムは，ゾルピデム ER 群に対するレンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群との比較

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 15 を引用）

2.7.6.19.7.4 睡眠構築

ベースライン時におけるノンレム睡眠の平均時間はプラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 265.46，264.56，263.48，261.75 分，Day 1/2 のノンレム睡眠の平均時間はプラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 279.87，310.38，311.34，311.62 分に増加した。ベースラインからの変化量はプラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 14.42，45.81，47.85，49.66 分であった。これらのノンレム睡眠の増加は，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（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］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.3.1）。

Day 29/30 のノンレム睡眠の平均時間はプラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 287.71，312.20，309.46，300.46 分に増加した。ベースラインからの変化量はプラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 21.48，47.49，45.94，38.31 分であった。これらのノンレム睡眠の増加は，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（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］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.3.1）。

2.7.6.19.7.5 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）及び最後の 7 日（夜）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 群の睡眠の質のスケールのベースライン時の平均値は，3.8，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.3 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.5 であった。10 mg 群のスケールの睡眠の質のベースライン時の平均値は 3.7，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.1 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.4 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 0.53［P=0.0002］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.41［P=0.0029］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.3.7）。

ゾルピデム ER 群の睡眠の質のスケールのベースライン時の平均値は 3.9，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.4 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.5 であった。

睡眠の質のスケールの増加は投与初期（最初の 7 日［夜］）においても認められ，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（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 0.49［P<0.0001］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.57［P<0.0001］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.3.7）。

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）及び最後の 7 日（夜）におけるベースラインからの変化量を評価した。

本薬 5 mg 群の眠気／覚醒のレベルのベースライン時の平均値は 4.14，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.38 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.24 であった。本薬 10 mg 群の眠気／覚醒のレベルのベースライン時の平均値は 3.99，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.16 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.18 であった。これらの本薬 5 mg 群及び 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，いずれも統計学的に有意な改善が認められた（本薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.39［P= 0.0027］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.30［P= 0.0182］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.3.8）。

ゾルピデム ER 群の眠気／覚醒のレベルのベースライン時の平均値は 4.27，最後の 7 日（夜）の平均値は 5.37 であり，最後の 7 日（夜）のベースラインからの変化量は 1.10 であった。ゾルピデム ER 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（ゾルピデム ER 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.30［P=0.0214］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.3.8）。

眠気／覚醒のレベルのスケールの増加は投与初期（最初の 7 日［夜］）においても認められ，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（本

薬 5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.27［*P*=0.0151］，本薬 10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差 0.25［*P*=0.0217］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.3.8）。

2.7.6.19.7.6 日中の機能改善効果

2.7.6.19.7.6.1 不眠重症度質問票（ISI）

その他の副次評価項目として，ISI の Day 31 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，ゾルピデム ER 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 19.4，18.9，19.0，19.2 であり，Day 31 の平均値はそれぞれ 13.3，11.2，11.1，11.0 に低下し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ–6.1，–7.8，–7.9，–8.3 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–1.94［*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–2.08［*P*<0.0001］）。また，レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の ISI 合計（Item 1～7）スコアの低下はゾルピデム ER 群と比較し，統計学的な有意差はみられなかった（レンボレキサント 5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 0.36［*P*=0.4466］，レンボレキサント 10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 0.22［*P*=0.6412］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.16）。

プラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 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 11.2，10.9，10.8，11.1 であり，Day 31 の平均値はそれぞれ 7.3，6.1，6.1，5.9 に低下し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ–3.9，–4.8，–4.8，–5.2 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–1.10［*P*=0.0006］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–1.08［*P*=0.0007］）。また，レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群の ISI（Item 4～7）スコアの低下はゾルピデム ER 群と比較し，統計学的な有意差はみられなかった（レンボレキサント 5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 0.32［*P*=0.2951］，10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差 0.33［*P*=0.2744］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.16）。

2.7.6.19.7.6.2 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 Day 31 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，ゾルピデム ER 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 4.2，4.2，4.2，4.1 であり，Day 31 の平均値はそれぞれ 3.4，3.3，3.3，3.3 に低下し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ–0.8，–0.9，–0.9，–0.9 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て同様であり，統計学的な有意差はみられなかった（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–0.14［*P*=0.2348］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–0.13［*P*=0.2745］）。また，レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下はゾルピデム ER 群と比較し，いずれも統計学的な有意差はみられなかった（レンボレキサント 5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–0.04［*P*=0.7110］，10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–0.03［*P*=0.7854］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.17）。

プラセボ群，レンボレキサント 5 mg 群，10 mg 群，ゾルピデム ER 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 37.5，37.5，37.4，37.2 であり，Day 31 の平均値はそれぞれ 30.6，29.5，29.5，30.0 に低下し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ–6.8，–8.1，–8.0，–7.8 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，いずれも数値的には大きかったが，統計学的な有意差はみられなかった（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–1.26［*P*=0.2348］，10 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差–1.17［*P*=0.2745］）。また，レンボレキサント 5 mg 群及び 10 mg 群のスコアの低下はゾルピデム ER 群と比較し，いずれも統計学的な有意差はみられなかった（レンボレキサント 5 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–0.37［*P*=0.7110］，10 mg 群とゾルピデム ER 群の最小二乗平均値の差–0.27［*P*=0.7854］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.2.17）。

2.7.6.19.7.6.3 生活の質（EQ-5D-3L）

探索的な評価項目として，EQ-5D-3L の Day 31 の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 3 例以下であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.4.1）。

EQ-5D-3L VAS のスコアは，いずれの投与群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，ゾルピデム ER 群におけるベースライン時の平均値はそれぞれ 81.5，78.6，81.1，80.0 であり，Day 31 ではそれぞれ 83.9，82.8，86.1，82.5 に増加し，Day 31 のベースラインからの変化量はそれぞれ 2.2，4.3，5.0，2.4 であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.2.4.2）。

2.7.6.19.7.7 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，ゾルピデム ER 群ともに，Day 31 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，いずれの投与群においても統計学的に有意な差が認められた（いずれも *P*<0.05）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 31）。

レンボレキサント 5 mg 群の 51.8%，10 mg 群の 55.7%，ゾルピデム ER 群の 52.0%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 39.4%と比較し，いずれの投与群においても統計学的に有意な差が認められた（レンボレキサント 5 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0088］，レンボレキサント 10 mg 群とプラセボ群［*P*=0.0006］，ゾルピデム ER 群とプラセボ群［*P*=0.0080］）（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 31）。

2.7.6.19.8 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.19-9 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 25.4%（53/209 例），レンボレキサント 5 mg 群 27.8%（74/266 例），10 mg 群 30.6%（82/268 例），ゾルピデム ER 群 35.4%（93/263 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 7.7%（16/209 例），レンボレキサント 5 mg 群 11.3%（30/266 例），10 mg 群 14.6%（39/268 例），ゾルピデム ER 群 15.2%（40/263 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，ゾルピデム ER 群でそれぞれ 2，4 例にみられた（表 2.7.6.19-9）。

表 2.7.6.19-9　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（外国 304 試験）

	プラセボ群 209 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群	
			5 mg 群 266 例	10 mg 群 268 例
有害事象	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)
副作用	16 (7.7)	40 (15.2)	30 (11.3)	39 (14.6)
高度な有害事象	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
重篤な有害事象	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
死亡	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
生命を脅かす	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要な事象	0	0	0	0
用量調整に至った有害事象	2 (1.0)	8 (3.0)	3 (1.1)	3 (1.1)
投与中止に至った有害事象	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
投与中断に至った有害事象	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0

ER = extended release.
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 5.3.5.1.3 の Table 37 を引用）

2.7.6.19.8.1 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 2.7.6.19-10 に示した。全ての有害事象を付録 2.7.6-13，全ての副作用を付録 2.7.6-14 に示した。

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%以上の有害事象は，頭痛（レンボレキサント 5 mg 群 6.4%［17/266 例］，10 mg 群 4.9%［13/268 例］，以下同順），傾眠（4.1%［11/266 例］，7.1%［19/268 例］），尿路感染（1.1%［3/266 例］，3.4%［9/268 例］），上咽頭炎（2.6%［7/266 例］，0.4%［1/268 例］），上気道感染（2.3%［6/266 例］，0.4%［1/268 例］）であった。プラセボ群で発現率が高い有害事象は頭痛（6.2%［13/209 例］），ゾルピデム ER 群で発現率が高い有害事象は頭痛（5.3%［14/263 例］），浮動性めまい（3.0%［8/263 例］）であった。

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%以上の副作用は，傾眠（レンボレキサント 5 mg 群 3.8%［10/266 例］，10 mg 群 6.3%［17/268 例］，以下同順），頭痛（3.4%［9/266 例］，3.0%［8/268 例］）であった。

表 2.7.6.19-10　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（外国 304 試験）

MedDRA SOC PT	有害事象				副作用			
	プラセボ群 209 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント 5 mg 群 266 例	レンボレキサント 10 mg 群 268 例	プラセボ群 209 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント 5 mg 群 266 例	レンボレキサント 10 mg 群 268 例
有害事象/副作用	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)	16 (7.7)	40 (15.2)	30 (11.3)	39 (14.6)
胃腸障害	10 (4.8)	19 (7.2)	7 (2.6)	7 (2.6)	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
下痢	5 (2.4)	5 (1.9)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	15 (7.2)	13 (4.9)	22 (8.3)	16 (6.0)	0	0	0	2 (0.7)
上咽頭炎	3 (1.4)	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
上気道感染	4 (1.9)	2 (0.8)	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
尿路感染	2 (1.0)	2 (0.8)	3 (1.1)	9 (3.4)	0	0	0	0
神経系障害	20 (9.6)	33 (12.5)	30 (11.3)	36 (13.4)	9 (4.3)	21 (8.0)	22 (8.3)	28 (10.4)
浮動性めまい	4 (1.9)	8 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.4)	7 (2.7)	2 (0.8)	1 (0.4)
頭痛	13 (6.2)	14 (5.3)	17 (6.4)	13 (4.9)	4 (1.9)	6 (2.3)	9 (3.4)	8 (3.0)
傾眠	4 (1.9)	4 (1.5)	11 (4.1)	19 (7.1)	3 (1.4)	4 (1.5)	10 (3.8)	17 (6.3)

ER = extended release, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 20.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
いずれかの投与群で発現率 2%以上

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.1.3.4, Table 14.3.1.3.2, Table 14.3.1.5.1 を引用）

2.7.6.19.8.2 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 2.7.6.19-11 に，全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.19-12 に示した。また，これらの重篤な有害事象の叙述を付録 2.7.6-15 に示した。

重篤な有害事象は，レンボレキサント 5 mg 群の 2 例（0.8%），ゾルピデム ER 群の 4 例（1.5%）にみられた（表 2.7.6.19-11）。これら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 2.7.6.19-12）。

表 2.7.6.19-11　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 304 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ群 209 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群	
			5 mg 群 266 例	10 mg 群 268 例
重篤な有害事象	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
心臓障害	0	1 (0.4)	0	0
冠動脈疾患	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.4)	0
小腸閉塞	0	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	0	0
胸痛	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0
肺炎	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	0	0
背部痛	0	1 (0.4)	0	0
血液障害	0	1 (0.4)	0	0
末梢血管障害	0	1 (0.4)	0	0

ER = extended release, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 20.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 39 を引用）

表 2.7.6.19-12　重篤な有害事象一覧（外国 304 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 20.1	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
41021006 56 歳，女性 White	5 mg 群 33 日間	ウイルス性胃腸炎	21 日目 3 日間	中等度 関連なし	投与中断	回復
44031056 59 歳，女性 White	5 mg 群 30 日間	腹部ヘルニア	32 日目 3 日間	中等度 関連なし	該当せず	回復
40251175 65 歳，女性 Black or African American	ゾルピデム ER 群 6 日間	末梢血管障害	7 日目 7 日間	高度 関連なし	投与中止	回復
		冠動脈疾患	8 日目 17 日間	高度 関連なし	投与中止	回復
		肺炎	14 日目 11 日間	高度 関連なし	投与中止	回復，後遺症あり
40341006 81 歳，女性 Black or African American	ゾルピデム ER 群 30 日間	小腸閉塞	17 日目 2 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
41011009 59 歳，女性 White	ゾルピデム ER 群 33 日間	背部痛	34 日目 17 日間	高度 関連なし	投与中断	回復
44051004 65 歳，女性 White	ゾルピデム ER 群 28 日間	胸痛	24 日目 2 日間	高度 関連なし	用量変更なし	回復

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

（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 40 を引用）

2.7.6.19.8.3 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 2.7.6.19-13 に示した。

投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の 2 例（1.0%），レンボレキサント 5 mg 群の 2 例（0.8%），10 mg 群の 3 例（1.1%），ゾルピデム ER 群の 7 例（2.7%）にみられた。投与中止に至った有害事象の発現率は，プラセボ群，ゾルピデム ER 群を含む投与群間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.19-13　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（外国 304 試験）

MedDRA SOC PT	プラセボ群 209 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群	
			5 mg 群 266 例	10 mg 群 268 例
投与中止に至った有害事象	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
心臓障害	0	1 (0.4)	0	0
冠動脈疾患	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	1 (0.5)	0	0	0
口腔腫脹	1 (0.5)	0	0	0
舌不快感	1 (0.5)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (0.4)	0	0
過敏症	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	0	0
肺炎	0	1 (0.4)	0	0
臨床検査	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	0	0
背部痛	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
認知障害	0	0	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.5)	0	0	0
頭痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
嗜眠	0	0	0	1 (0.4)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.4)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
精神障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
不安	0	1 (0.4)	0	0
悪夢	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	0	0
頻呼吸	0	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0	0	0
寝汗	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	0	1 (0.4)	0	0
末梢血管障害	0	1 (0.4)	0	0

ER = extended release, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数値は発現例数，（　）内は解析対象例数（安全性解析対象集団）に対する発現率（%）
症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA（version 20.1）に基づき基本語（PT）への読み替えを行った。
（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 14.3.2.3.1 を引用）

2.7.6.19.8.4 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，各臨床検査別に臨床上問題となる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。いずれの投与群においても TEMAV の頻度は低く（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 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.4.1）。

2.7.6.19.8.5 バイタルサイン

本治験ではバイタルサイン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 2.7.6.19-14）。

いずれの項目（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体重）についても頻度は低く（2.0%未満），投与群間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.19-14　バイタルサインの臨床的に重要な異常値（安全性解析対象集団）（外国 304 試験）

		プラセボ群 209 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群	
				5 mg 群 266 例	10 mg 群 268 例
収縮期血圧	解析対象例数	204	256	266	265
	低下（90 mmHg未満かつベースラインから20 mmHg以上の低下）	0	1 (0.4)	0	0
	上昇（180 mmHg超かつベースラインから20 mmHg以上の上昇）	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
拡張期血圧	解析対象例数	204	256	266	265
	低下（50 mmHg未満かつベースラインから15 mmHg以上の低下）	0	0	1 (0.4)	0
	上昇（105 mmHg超かつベースラインから15 mmHg以上の上昇）	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脈拍数	解析対象例数	203	256	266	264
	減少（50 bpm未満かつベースラインから15 bpm以上の減少）	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (1.1)	2 (0.8)
	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	0
呼吸数	解析対象例数	202	255	263	261
	減少（10 bpm未満）	0	0	0	0
	増加（20 bpm超）	1 (0.5)	0	4 (1.5)	3 (1.1)
体重	解析対象例数	204	256	266	265
	減少（ベースラインから7%以上の減少）	1 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
	増加（ベースラインから7%以上の増加）	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)

ER = extended release.
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 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.5.3 を引用）

2.7.6.19.8.6 心電図

QTcF の異常値の発現例数（発現率）を表 2.7.6.19-15 に示した。

治験期間を通して，レンボレキサント投与群で投与前（ベースライン）からの Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）の増加が 60 ms を超えた被験者はなかった。レンボレキサント 10 mg 群では，投与後の QTcF が 450 ms を超えた被験者の割合は他の投与群と比較して高かったが，QTcF の増加が 30 ms を超えた被験者［5.9%～8.6%］は，プラセボ群及びゾルピデム ER 群を含む投与群間で一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.19-15　QTcF の異常値（安全性解析対象集団）（外国 304 試験）

		プラセボ群 209 例	ゾルピデム ER 群 263 例	レンボレキサント投与群	
				5 mg 群 266 例	10 mg 群 268 例
解析対象例数		204	256	266	265
ベースラインからの変化	30 ms超の延長	17 (8.3)	15 (5.9)	23 (8.6)	18 (6.8)
	60 ms超の延長	1 (0.5)	0	0	0
投与後の測定値	450 ms超	8 (3.9)	12 (4.7)	11 (4.1)	23 (8.7)
	500 ms超	0	0	0	1 (0.4)

ER = extended release.
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 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.6.3 を引用）

2.7.6.19.8.7 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 5.3.5.1.3 の Table 14.3.4.7.1）。

2.7.6.19.9 結論

レンボレキサント 5 mg，10 mg ともに，PSG による主要評価項目（LPS）及び重要な副次評価項目（SE，WASO）における投与 1 ヵ月時（Day 29/30）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。これらの改善はゾルピデム ER 群のプラセボ群との比較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。

2.7.6.20 国際共同 202 試験［概日リズム睡眠–覚醒障害群（不規則睡眠–覚醒型）を伴う軽度，中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした有効性及び安全性を評価する試験］

……（添付資料 5.3.5.4.1，5.3.5.4.2）

2.7.6.20.1 試験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.20-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.20-2（Core Study）及び表 2.7.6.20-3（継続期）に示した。

表 2.7.6.20-1　治験方法の概略（国際共同 202 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2006-G000-202
目的	睡眠関連の目的 • 概日リズム睡眠–覚醒障害群（不規則睡眠–覚醒型）（ISWRD）を伴うアルツハイマー型認知症（AD–D）患者にレンボレキサントを投与し，投与最終週における actigraphy sleep efficiency（aSE）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 2.5 mg，5 mg，10 mg 及び 15 mg のプラセボに対する用量反応性を評価する。 • 投与各週における aSE 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 2.5 mg，5 mg，10 mg 及び 15 mg のプラセボに対する有効性を評価する。 • 投与各週における sleep fragmentation index（SFI）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 2.5 mg，5 mg，10 mg 及び 15 mg のプラセボに対する有効性を評価する。 • 投与各週における mean duration of wake bouts のベースラインからの変化量について評価する。 覚醒関連の目的 • ISWRD を伴う AD–D 患者にレンボレキサントを投与し，投与最終週における actigraphy wake efficiency（aWE）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 2.5 mg，5 mg，10 mg 及び 15 mg のプラセボに対する用量反応性を評価する。 • 投与各週における aWE 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 2.5 mg，5 mg，10 mg 及び 15 mg のプラセボに対する有効性を評価する。 • 投与各週における wake fragmentation index（WFI）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 2.5 mg，5 mg，10 mg 及び 15 mg のプラセボに対する有効性を評価する。 • 投与各週における mean duration of sleep bouts のベースラインからの変化量について評価する。 概日リズム関連の目的 • 投与各週における intradaily variability（IV），interdaily stability（IS），amplitude of the rest-activity rhythm（AMP），relative amplitude of the rest-activity rhythm（RA）及びその他のアクチグラフィパラメータのベースラインからの変化量について評価することにより，有効性の発現及び経過を評価する。 その他の目的 • 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 2.5 mg，5 mg，10 mg 及び 15 mg 及びプラセボについて，以下の項目の 4 週間投与の最終時（特記しない限り）における効果を探索的に検討する。

項　　目	内　　容
	– 翌日の持ち越し効果の指標として，投与期間の最初及び最後の各 3 日間を対象とし，朝の起床時刻から 3 時間における activity counts の合計及び 10 分を超える sleep bouts（睡眠）の数のベースラインからの変化量 – 4 週間投与終了後の 2 週間における反跳性の ISWRD – ISWRD の症状に関する Clinician's Global Impression of Change-Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder（CGIC-ISWRD）Scale の総合判定スコア及び各領域のスコアに基づき，有効性の発現及び経過を評価する。 – Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale（ADAS-cog）のベースラインからの変化量 – Mini Mental State Examination（MMSE）のベースラインからの変化量 – Pittsburgh Sleep Quality Index（PSQI）を用いて評価した介護者の睡眠の質のベースラインからの変化 – Zarit Burden Interview（ZBI）-short form -short を用いて評価した介護者の負担のベースラインからの変化 – EuroQOL version 5 Dimensions 5 Levels（EQ-5D-5L）を用いて評価した被験者及び介護者の健康状態（被験者の自己評価［Self Version］，介護者の自己評価［Self Version］，介護者による代理評価［Proxy 1 Version］）のベースラインからの変化 – Neuropsychiatric Inventory-10 item version（NPI-10；介護者による代理評価）に基づいて評価した精神症状及び行動障害のベースラインからの変化 – Sleep Disorders Inventory（SDI；介護者による代理評価）のベースラインからの変化量 • 母集団解析手法を用いてレンボレキサントの薬物動態（pharmacokinetics［PK］）の特性を評価する。 • レンボレキサントの暴露量と一部の有効性評価項目及び発現率が高かった有害事象を対象とし，薬物動態／薬力学（PK/pharmacodynamics［PD］）相関を探索的に検討する。 • 認知症治療剤（コリンエステラーゼ阻害剤及びメマンチン）及びレンボレキサントを併用した被験者において，これらの薬剤の血漿中濃度を評価する。 • Core Study を完了した ISWRD 患者を対象とし，30 ヵ月にわたってレンボレキサント（1 日あたり 5，10 又は 15 mg，適宜増減可能）を長期投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 本治験の対象は，約 60 例の軽度，中等度 AD-D で，睡眠が妨げられたり夜間に何度も起きたりするとともに，日中に頻繁に寝てしまい，それが生活の質に影響を及ぼしていると訴える ISWRD 患者（男女，60～90 歳）とした。各被験者につき，その被験者をよく理解しており，また自分自身の情報を提供可能な 1 名の介護者を本治験に登録した。さらに追加の情報提供者が本治験に関与する場合もあるが，追加の情報提供者については同意書への署名を必要としないこととした。 本治験は，Core Study（無作為化前及び無作為化後の各期間）及び継続期で構成された。無作為化前の期間は，スクリーニング期及びベースライン期の 2 期で構成され，最長 42 日間であった。無作為化後の期間は，投与期（被験者に 4 週間投与）及びフォローアップ期（治験終了時の来院前の最短 14 日間）で構成され，継続期は 30 ヵ月の継続投与期及び 14 日間のフォローアップ期から構成された。 無作為化前及び無作為化後の期間を通じ，被験者は規定された来院時に定期的に安全性の評価を受けた。
対象	ISWRD を伴う AD-D 患者

項　　目	内　　容
主な選択基準	• 同意取得時に 60～90 歳の男女 • National Institute on Aging/Alzheimer's Association Diagnostic Guidelines に基づき，AD-D であると診断された記録がある • スクリーニング時の MMSE が 10～26 点 • 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）及び国際疾病分類第 10 版（ICD-10）の概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）の以下の定義を満たす： 24 時間において不規則な睡眠時間帯が複数あることに関連して，被験者又は介護者から夜間の不眠，日中の過剰な眠気又はその両方の訴えがある • スクリーニング期において，平均 aSE が規定した夜間睡眠時間帯の 87.5%未満かつ平均 aWE が規定した覚醒時間帯の 87.5%未満 • アクチグラフィに基づき，覚醒時間帯の 10 分を超える sleep bouts と睡眠時間帯の 10 分を超える wake bouts の合計が 24 時間において 4 回以上である日が週 3 日以上確認される • 被験者の来院に同行し，毎晩治験薬を被験者に与え，被験者の状況に関する情報を報告可能な，信頼のできる適格な介護者（あるいは介護者及び情報提供者）を有している 【継続期の選択基準】 • Core Study（終了時検査）を完了した被験者で，継続中の有害事象又は併用禁止薬による禁忌に該当しない場合には，終了時検査完了後 30 日以内に継続期に移行可能
主な除外基準	• 血管性認知症，脳卒中後の認知症又はシヌクレイノパチー／レビー小体病と診断されている。レビー小体型認知症及びパーキンソン病（認知症の有無を問わない）を含む • 中等度，高度の閉塞性又は中枢性睡眠時無呼吸，持続的気道陽圧療法を用いている軽度の閉塞性睡眠時無呼吸，レストレスレッグス症候群又はナルコレプシーと診断されている • 同意取得前 6 ヵ月以内又はスクリーニング期に実施した睡眠検査において，AHI 又はこれに準ずる index で 15 イベント以上／時間が認められた • アクチグラフィ分析アルゴリズムによる睡眠覚醒の判定に影響するような，臨床的に重要な運動障害を有する • レム睡眠行動障害又は睡眠に関連した暴力行為の現病又は 1 年以内の既往がある
投与量 投与方法 投与期間	Core Study：レンボレキサント（2.5 mg，5 mg，10 mg，15 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間，事前に定めた就床時刻の直前に反復経口投与した。 継続期：レンボレキサント 10 mg（ただし 15 mg への増量又は 5 mg への減量可）を 1 日 1 回，寝ようとする時刻の直前に反復経口投与した。投与期間は最長 30 ヵ月とし，レンボレキサントが市販されるか，ISWRD を対象とした臨床開発プログラムを中止した場合には終了することとした。
併用療法	• 1 種類のコリンエステラーゼ阻害剤，メマンチン又はその両剤の使用については，同一の用法用量で 3 ヵ月以上継続している場合には許容した。 • 治験期間中，被験者に対し 1 日最大 2 杯までのアルコール飲料の摂取を許容したが，就床前 3 時間以内には摂取しないよう指導した。 • 抗コリン薬，中等度又は強力な CYP3A 阻害剤及び全ての CYP3A 誘導剤の併用を禁止した。 • 光線療法，メラトニン及びメラトニン受容体作動薬等の概日リズム調節に関連した ISWRD に対する治療の併用を禁止した。

項　　目	内　　容
	• このほか，治験責任医師又は治験分担医師により被験者の ISWRD を引き起こしたり増悪させたりすると判断された場合には，治験期間を通じて禁止することとした。 • ISWRD 関連症状に対する薬剤（抗精神病薬，トラゾドン等）については，1 ヵ月以上一定用量で用いている場合には継続使用を許容した。 • ベンゾジアゼピン系又は非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬及び抗精神病薬については，日常的に服用していない場合，臨床的に重要な興奮又は不安に対し，救済治療として用いることを可能としたが，投与量及び使用期間は必要最小限とし，週 3 日を超えてはならないこととした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.20-2（Core Study）及び表 2.7.6.20-3（継続期）参照
評価項目	<u>有効性の評価項目</u> • アクチグラフィパラメータ アクチグラフは，コンパクトで，手首に装着し，電池で動く活動計であり，腕時計のような形状をしている。この機器は，体動の程度と強さを検出するための多方向的な加速度計を内蔵している。アクチグラフのデータは 30 秒間隔で取得され，バリデートされたアルゴリズムにより，睡眠又は覚醒にスコア化される。アクチグラフィに基づくパラメータはスコア化されたデータから算出される。 – actigraphy sleep efficiency（aSE）： 100% × 事前に規定した 8 時間の夜間睡眠時間帯における sleep epoch の合計時間/8 時間 – sleep fragmentation index（SFI）： 以下に示す movement index（MI）及び fragmentation index（FI）の合計。 MI =（規定した夜間睡眠時間帯における epochs of wake）× 100 FI =（number of ≤1-minute periods of immobility/規定した夜間睡眠時間帯における total number of periods of immobility of all durations）× 100 – wake fragmentation index（WFI）： 以下に示す immobility index（II）及び FI の合計。 II =（規定した夜間睡眠時間帯以外の 16 時間における epochs of immobility）× 100 FI =（number of ≤1-minute periods of mobility/規定した夜間睡眠時間帯以外の 16 時間における total number of periods of mobility of all durations）× 100 – actigraphy wake efficiency（aWE）： 100% × 規定した覚醒時間帯（すなわち事前に規定した夜間睡眠時間帯以外の 16 時間）における wake epoch の合計時間/16 時間 – mean duration of wake bouts： 事前に規定した夜間睡眠時間帯における全ての wake bouts（10 分以上持続する覚醒）の平均時間。 – mean duration of sleep bouts： 事前に規定した夜間睡眠時間帯以外の 16 時間（覚醒時間帯）における全ての sleep bouts（10 分以上持続する睡眠）の平均時間。 – intradaily variability（IV）： 全ての連続した時点データに対する平均平方（データの時点間におけるばらつき）と，全てのデータの全体平均に対する平均平方（時点を考慮しない全データのばらつき）の比。 – interdaily stability（IS）：

項　　目	内　　容
	24 時間あたりのデータのばらつきと全てのデータのばらつき（時点を考慮しない全データのばらつき）の比。 - L5： 24 時間において最も活動性の低い 5 時間における活動性の平均値。 - M10： 24 時間において最も活動性の高い 10 時間の活動性の平均値。 - amplitude of the rest-activity rhythm（AMP）： M10 及び L5 の差。 - relative amplitude of the rest-activity rhythm（RA）： M10 及び L5 の差を M10 及び L5 の和で除した値。 • CGIC-ISWRD Scale • Neuropsychiatric Inventory-10（NPI-10） • Mini Mental State Examination（MMSE） • Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale（ADAS-cog） • Sleep Disorders Inventory（SDI） <u>薬物動態の評価項目</u> • 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 • 特定の認知症治療剤（ドネペジル，ガランタミン，メマンチン）を使用している被験者についてはその血漿中濃度 <u>薬物動態／薬力学（PK/PD）の評価項目</u> PK/PD モデル構築において，有効性評価項目のうち aSE，aWE，SFI，mean duration of sleep bouts，mean duration of wake bouts，RA，L5 及び総睡眠時間（TST）を用いた。 <u>安全性の評価項目</u> 有害事象，重篤な有害事象，血液学的検査，血液性化学検査，尿検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，身体所見，eC-SSRS，翌日の持ち越し効果 <u>その他の評価項目</u> Cornell Scale for Depression in Dementia（CSDD），EuroQol 5 Dimensions-5 Levels（EQ-5D-5L），Zarit Burden Interview（ZBI）-short form，Pittsburgh Sleep Quality Index（PSQI）
解析方法	**Core Study** <u>有効性の解析</u> • 睡眠関連，覚醒関連及び概日リズム関連の評価項目の解析 - 投与最終週の平均 aSE／平均 aWE のベースラインからの変化量について，MCP-Mod（multiple comparisons and modelling）手法を用いてそれぞれ分析した。 - SFI，WFI，aSE，aWE，mean duration of sleep bouts 及び mean duration of wake bouts，IV，IS，L5，M10，AMP 及び RA 等の各評価項目ベースラインからの変化量について，レンボレキサント 2.5 mg，5 mg，10 mg 及び 15 mg の各投与群とプラセボ群とを比較した。 • その他の有効性評価項目の解析 - Day 29 の CGIC-ISWRD Scale の総合判定スコアについては，実施国を調整し，Cochran–Mantel–Haenszel 検定を用いて解析した。 - 反跳性の睡眠覚醒断片化について評価するために，被験者ごとの aSE 及び

項　　目	内　　容
	aWE のカテゴリカル解析及び投与群の平均値の連続量に基づく解析を行った。フォローアップ期 2 週間のそれぞれの週につき，ベースラインと比べて aSE で 1%，aWE で 0.5%下回った（各項目の全評価時間に基づき，約 5 分に相当）被験者の割合を投与群ごとに集計し，プラセボ群と比較した。各レンボレキサント投与群及びプラセボ群で「反跳性の認められた被験者」の割合（%）について，実施国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により必要に応じて解析した。 - Day 29 の NPI-10，SDI，ADAS-cog 及び MMSE の各合計スコアのベースラインからの変化量について，投与群とベースライン値を固定効果とした共分散分析を実施した。データが正規分布に基づくという条件のもと，最小二乗平均，レンボレキサントの各投与群の最小二乗平均のプラセボ群との差，95%信頼区間及び *P* 値を算出した。 薬物動態の解析 安全性解析対象集団を用い，被験者ごとのレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度の一覧を作成した。また，薬物動態解析対象集団を用い，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度を投与群及び時点ごとに要約した。母集団薬物動態解析を用い，レンボレキサントの薬物動態プロファイルを検討した。 特定の認知症治療剤併用例については，ベースラインの当該薬剤の血漿中濃度を投与終了時の濃度と比較した。投与終了時の血漿中濃度をベースラインの濃度と比較することにより，レンボレキサントと認知症治療剤の薬物相互作用の有無について評価した。 薬物動態／有効性の解析 レンボレキサント暴露量（$C_{ave,ss}$）と有効性評価項目（aSE，aWE，SFI，mean duration of sleep bouts，mean duration of wake bouts，RA，L5 及び TST）について，図示により探索的に評価した。また，母集団薬物動態／有効性モデルを用い，薬物動態と有効性の間に何らかの相関が認められるか検討した。 安全性の解析 有害事象及び自殺の危険性（eC-SSRS）の発現率，並びに臨床検査項目，心電図，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。カスタマイズした MedDRA のクエリー（PT）に基づくカタプレキシー又は発作に関連する可能性のある事象の発現率についても別途要約した。 翌日の眠気（持ち越し効果）について評価するために，各投与群の投与期の最初及び最後の各 3 日間（合計 6 日間）のそれぞれについて，起床時刻後 3 時間における合計 activity counts のベースラインからの変化量について共分散分析を実施した。同様に 10 分を超える sleep bouts（睡眠）の数のベースラインからの変化量について共分散分析を実施した。 その他の解析 Day 29 の EQ-5D-5L の効用値及び VAS のスコア，PSQI の合計点，ZBI-short の全スコア及び SDI のベースラインからの変化量については，投与群とベースライン値を固定効果とした共分散分析を実施した。

項　　目	内　　容
	継続期 有効性の解析 有効性評価項目の SDI の合計スコア及び各ドメインについて，ベースラインからの変化量を時点及び最頻投与量別に要約した。 安全性の解析 安全性データの解析は最頻投与量別に行った。有害事象及び自殺の危険性（eC-SSRS）の発現率，並びに臨床検査項目，心電図，バイタルサイン及び体重のベースラインから各時点の変化量について，要約統計量を用いて要約した。
症例数の設定根拠	Proof of concept 試験の位置づけである本治験には，約 60 例の被験者を登録することとした。 補助的，探索的な位置づけとしての症例数の算出は，統計ソフト R の MCP-Mod を実装するパッケージを用い，用量反応関係に対する検定に基づいて行った。有意水準片側 5%で各投与群の例数を 12，13 及び 14 例としたときの種々の用量反応曲線を検討した。なお，検討にあたっては実薬群とプラセボ群との aSE の差を保守的に 10%と仮定した。
目標症例数	約 60 例（各群 12 例）
実施施設	米国 47 施設，日本 9 施設，英国 1 施設
実施期間	2016 年 12 月～実施中（データカットオフ日：2019 年 1 月 11 日）

表 2.7.6.20-2　実施スケジュール（国際共同 202 試験；Core Study）

期間（Phase）	無作為化前				無作為化後					
期（Period）	プレスクリーニング	スクリーニング期		ベースライン期[a]	投与期		フォローアップ期		中止時[f]	規定外来院時[g]
来院（Visit）	–1	1	2[b]	3	4	5[c]		6A[d, e]		
Day		–42～–16	–27～–2	1	10～18	29	30～42	43		
実施／評価項目										
文書同意取得	X	X								
活動記録計	X									
選択／除外基準	→	→	→							
MMSE[h]		X				X				
CSDD[i]		X								
人口統計学的特性		X								
身体所見[j]		X		X		X		X	X	
睡眠歴及び医学的又は精神医学的な状態に関する問診		X								
前治療薬／併用薬	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
身長		X								
体重		X		X	X	X		X	X	
バイタルサイン		X		X	X	X		X	X	
12誘導心電図		X		X		X		X	X	
臨床検査，尿検査		X		X		X		X	X	
ウイルス検査		X								
eC-SSRS		X				X			X	X
スリープログ	→	→	→	→	→	→	→			
アクチグラフィ	→	→	→	→	→	→	→			
アクチグラフィデータのダウンロード			X		X	X		X	X	

表 2.7.6.20-2　実施スケジュール（国際共同 202 試験；Core Study）

期間（Phase）	無作為化前				無作為化後					
期（Period）	プレスクリーニング	スクリーニング期		ベースライン期[a]	投与期		フォローアップ期		中止時[f]	規定外来院時[g]
来院（Visit）	–1	1	2[b]	3	4	5[c]		6A[d, e]		
Day		–42～–16	–27～–2	1	10～18	29	30～42	43		
実施／評価項目										
ADAS-cog				X		X				
NPI-10[k]				X		X			X	
SDI[l]				X		X		X		
睡眠検査[m]		X								
EQ-5D-5L[n]				X		X				
PSQI[o]				X		X				
ZBI-short[o]				X		X				
CGIC-ISWRD Scale				X		X				
PK評価のための採血[p]				X		X			X	
無作為化				X						
PG評価のための採血				X						
治験薬の処方				X				X		
就床時の治験薬投与[q]				→	→	→	→			
服薬遵守の確認					X	X				
未使用治験薬の回収						X				
治験終了又は中止								X	X	
有害事象[r]	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

表 2.7.6.20-2 の脚注

ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale–cognitive subscale，AHI = apnea-hypopnea index，CGIC-ISWRD = Clinician's Global Impression of Change–Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder，CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia，eC-SSRS = electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale，EQ-5D-5L = EuroQOL 5 Dimensions 5 Levels，MMSE = Mini Mental State Examination，NPI-10 = Neuropsychiatric Inventory，
PG = pharmacogenomics,，PK = pharmacokinetic PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index，SDI = Sleep Disorders Inventory，ZBI = Zarit Burden Interview.

a: ベースライン時の評価について，連続する 2 日間に分けて実施することも許容した。なお，Day 1 は初回投与日とした。
b: 2 週間のアクチグラフィ終了後，かつベースライン時来院の少なくとも 2 日前までに実施した。
c: 規定日（Day 29）から 4 日後（Day 33）までに実施した。
d: Visit 6A は継続期に移行する被験者のためのベースライン評価である。被験者は，継続期に移行するまで Visit 6A から 30 日の猶予があるが，Core Study 終了後すぐに継続期に移行しない場合には Visit 6B（継続期の実施スケジュール；表 2.7.6.20-3 参照）に規定した項目を再評価することとした。
e: Core Study 終了後すぐに継続期に移行する被験者については，継続期の治験薬を Visit 6A に交付した。
f: 無作為化後，何らかの理由で治験を早期に中止した被験者は，当該来院時検査を実施することとした。
g: 規定外来院時には，治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合，追加の検査も実施することとした。
h: 介護者及び被験者から同意を取得し，介護者の適格性が確認された後に MMSE 検査を被験者に対して実施した。ただし，MMSE の点数が本治験の組み入れ基準を満たさない被験者に対して静脈穿刺することを避けるため，臨床検査用の採血前に MMSE を実施した。なお，介護者以外の情報提供者からは同意書への署名は不要とした。
i: CSDD は，被験者及び介護者に対する面接に基づいて記入した。
j: 包括的な身体所見（簡便な神経学的検査を含む）をスクリーニング時に実施した。他の来院時には簡便な身体所見を実施した。
k: NPI-10 は，介護者が代理回答した。
l: SDI は，介護者が代理回答した。Visit 6A における SDI の評価については継続期に移行する被験者についてのみ行った。
m: スクリーニングの間に睡眠検査を実施（同意取得前 6 ヵ月以内に睡眠検査を実施している場合を除く）し，治験責任医師又は治験分担医師は，AHI 又はこれに準ずる index に関して確認した。
n: EQ-5D-5L は，規定した来院時に介護者が 2 回（1 回は被験者の代理として，もう 1 回は別に自分自身ついて），被験者が 1 回それぞれ回答した。
o: PSQI 及び ZBI-short は，介護者が自分自身について回答した。

p: 特定の認知症治療剤を使用（ドネペジル，ガランタミン又はメマンチンの単剤投与，ドネペジルとメマンチンの併用，若しくはガランタミンとメマンチンの併用）している被験者については，ベースライン時（Visit 3）に血液 1 検体（約 4 mL）を採取した。さらに，全被験者について，レンボレキサント及びその代謝物，並びに該当する場合は認知症治療剤の濃度を測定するため，Visit 5 又は中止時に血液1検体（約4 mL）を採取した。

q: 介護者又は情報提供者は被験者に治験薬を服薬させた。全ての治験薬投与は就床時刻（スクリーニング期のスリープログに基づいて計算した就床時刻の中央値）の直前5分以内とした。

r: 各来院時に，前回来院以降の転倒の有無を被験者に確認した。転倒があった場合は，事象に関する症例経過に関する追加の情報を入手することとした。

表 2.7.6.20-3　実施スケジュール（国際共同 202 試験；継続期）

期間（Phase）	継続期																				
期（Period）	継続投与期																			FU 期	
来院（Visit）[a]	6B[b]	7[c]	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	EOS/ ET 25[d,e]	UN[f]
Day		73	103	133	163	193	223	253	283	313	343	373	403	493	583	673	763	853	943	957	
実施／評価項目																					
身体所見[g]	X	X	X	X			X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X	X	X	X			X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン	X	X	X	X			X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	
12誘導心電図	X			X			X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査	X			X			X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	
SDI[h]	X			X			X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	
eC-SSRS	X			X			X			X			X	X	X	X	X	X	X		
電話確認					X	X		X	X		X	X									
治験薬の処方[i]	X	X	X	X			X			X			X	X	X	X	X	X			X[i]
未使用治験薬の回収		X	X	X			X			X			X	X	X	X	X	X	X	X	
服薬遵守の確認		X	X	X			X			X			X	X	X	X	X	X	X		
併用薬	→																				
有害事象[j]	→																				

表 2.7.6.20-3 の脚注

eC-SSRS = electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale, EOS = End of Study, ET = Early Termination, FU = Follow-Up, MCB = median calculated bedtime, SDI = Sleep Disorders Inventory, UN = Unscheduled Visit.

a: Visit 7，8 及び 9 の来院時評価は規定日の±3 日以内に実施した。Visit 10～24 の来院時評価は規定日の±7 日以内に実施した。

b: Core Study 終了後すぐに継続期に移行する被験者においては，Core Study の終了時来院は継続期の開始時来院と同一となる。なお被験者は，Core Study の終了時来院後 30 日間であれば継続期に移行することを可能とした。ただし，すぐに継続期に移行しない場合，被験者が Core Study の完了後 30 日より前に来院した場合には，バイタルサイン，体重，SDI 及び eC-SSRS の各評価を実施することとした。その他の検査項目については Visit 6A のデータを参照可能とした。被験者がちょうど 30 日後に来院した場合には，Visit 6B に規定した全ての検査を実施することとした。

c: Core Study 終了後すぐに継続期に移行しない場合，Visit 7 は Visit 6B から 30 日以内に実施することとした。なお，Visit 6A から Visit 6B の期間は，本治験における規定日の計算に含めなかった。

d: Visit 25 は Visit 24 の 14～18 日後に実施した。

e: 何らかの理由で治験を早期に中止した被験者は，当該来院時検査を実施することとした。

f: 用量変更の際には，規定外来院するか，あるいは規定の来院時に用量変更を実施することとした。規定外来院時には，治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合，追加の検査も実施することとした。

g: Core Study 終了後 30 日までに継続期に移行する被験者は，包括的な身体所見を Visit 6B（ただし，Visit 6A の 30 日後までに Visit 6B を実施する場合は簡便な身体所見とする）及び継続期終了時に実施した。他の来院時には簡便な身体所見を実施した。

h: SDI は，介護者が被験者の状態について代理回答した。

i: 介護者又は情報提供者は被験者に治験薬を服薬させた。治験薬は就床時刻（眠ろうとする時刻）の直前（5 分以内）に投与した。

j: 各来院時に，前回来院以降の転倒の有無を被験者に確認した。転倒があった場合は，事象に関する症例経過に関する追加の情報を入手することとした。