

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-538170

(P2022-538170A)

(43)公表日 令和4年8月31日(2022.8.31)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全136頁)

(21)出願番号	特願2021-577157(P2021-577157)	(71)出願人	506137147
(86)(22)出願日	令和2年6月25日(2020.6.25)		エーザイ・アール・アンド・ディー・マ
(85)翻訳文提出日	令和4年2月18日(2022.2.18)		ネジメント株式会社
(86)国際出願番号	PCT/US2020/039674		東京都文京区小石川四丁目6番10号
(87)国際公開番号	WO2020/264201	(74)代理人	100088155
(87)国際公開日	令和2年12月30日(2020.12.30)		弁理士 長谷川 芳樹
(31)優先権主張番号	PCT/US2019/003933	(74)代理人	100128381
(32)優先日	令和1年6月26日(2019.6.26)		弁理士 清水 義憲
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100126653
(31)優先権主張番号	PCT/US2019/067955		弁理士 木元 克輔
(32)優先日	令和1年12月20日(2019.12.20)	(72)発明者	モリーン, マーガレット
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国, ニューヨーク州, ホ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	ワイト ブレーンズ, イーストデール
	最終頁に続く		ロード 18
			クレイマー, リン
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 睡眠問題の治療のためのレンボレキサント

(57)【要約】

対象の主観的睡眠効率を改善する方法、主観的入眠潜時を減少させる方法及び／又は主観的中途覚醒を減少させる方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が本明細書に開示される。本明細書では、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、対象の主観的睡眠効率を改善すること、主観的入眠潜時を減少させること及び／又は主観的中途覚醒を減少させることにおける使用のためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩も開示される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象の主観的入眠潜時（s S O L）を減少させる方法であって、前記対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、前記 s S O L は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する、方法。

【請求項 2】

前記 s S O L は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩は、前記対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩は、前記対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 s S O L は、少なくとも 2 0 分減少する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 s S O L は、4 0 分以下である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 s S O L は、2 5 分以下である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象は、不眠症を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

対象の主観的睡眠効率（s S E）を改善する方法であって、前記対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、前記 s S E は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって増加する、方法。

【請求項 1 0】

前記 s S E は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって増加する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩は、前記対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩は、前記対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 s S E は、少なくとも 1 3 % 改善される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記対象は、不眠症を有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 5】

対象の主観的中途覚醒（s W A S O）を減少させる方法であって、前記対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、前記 s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する、方法。

【請求項 1 6】

前記 s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

10

20

30

40

50

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩は、前記対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩は、前記対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 s W A S O は、少なくとも 40 分減少する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

前記対象は、不眠症を有する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩による治療に反応性の対象を同定する方法であって、

a) 前記対象の治療期間前主観的中途覚醒 (s W A S O) を決定すること；

b) 前記治療期間前 s W A S O が 60 分以上である場合、治療期間にわたって前記対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与すること；

c) 前記対象の前記治療期間後 s W A S O を決定すること；

d) 前記治療期間後 s W A S O が 60 分未満であり、且つ前記治療期間後 s W A S O が前記治療期間前 s W A S O よりも 10 分以上短い場合、前記対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法。

【請求項 22】

前記治療期間後 s W A S O は、前記治療期間前 s W A S O よりも少なくとも 20 分短い、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記治療期間後 s W A S O は、前記治療期間前 s W A S O よりも少なくとも 30 分短い、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を投与する前に、治療期間前主観的睡眠効率 (s S E) が決定される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を投与した後、治療期間後 s S E が決定される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記治療期間後 s S E は、前記治療期間前 s S E に対して少なくとも 10 % 改善される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記治療期間後 s S E は、前記治療期間前 s S E に対して少なくとも 14 % 改善される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を投与する前に、治療期間前主観的入眠潜時 (s S O L) が決定される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 29】

レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を投与した後、治療期間後 s S O L が決定される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記治療期間後 s S O L は、前記治療期間前 s S O L よりも少なくとも 15 分短い、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記治療期間後 s S O L は、前記治療期間前 s S O L よりも少なくとも 20 分短い、請

10

20

30

40

50

求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

【請求項 33】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

10

【請求項 34】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得、前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

【請求項 35】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、患者に 6 ヶ月にわたって投与され得、前記投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

20

【請求項 36】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【請求項 37】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

30

【請求項 38】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得、前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

40

【請求項 39】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、患者に 6 ヶ月にわたって投与され得、前記投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【請求項 40】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 mg の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して中途覚醒 (s

50

W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【請求項 4 1】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【請求項 4 2】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得、前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

10

【請求項 4 3】

不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、前記投薬剤形は、患者に 6 ヶ月にわたって投与され得、前記投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【請求項 4 4】

対象の不眠症を治療する方法であって、前記対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的入眠潜時は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する、方法。

20

【請求項 4 5】

対象の不眠症を治療する方法であって、前記対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的睡眠効率は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって増加する、方法。

【請求項 4 6】

対象の不眠症を治療する方法であって、前記対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的中途覚醒は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する、方法。

30

【請求項 4 7】

5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、前記 5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、前記 5 m g 用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、前記用量は、1 0 m g で 1 日 1 回に増加され得、

前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能であり、

前記 s S O L は、ベースラインに対して少なくとも 1 5 分減少する、方法。

40

【請求項 4 8】

5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、前記 5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、前記 5 m g 用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、前記用量は、1 0 m g で 1 日 1 回に増加され得、

前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能であり、

前記 s S E は、ベースラインに対して少なくとも 4 % 改善される、方法。

50

【請求項 49】

5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、前記 5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、前記 5 m g 用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、前記用量は、10 m g で 1 日 1 回に増加され得、

前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能であり、

前記 s W A S O は、ベースラインに対して少なくとも 29 分減少する、方法。

10

【請求項 50】

5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、前記 5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下、入床直前に経口投与することを含み、

前記用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて 10 m g に増加され得、

前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

【請求項 51】

20

前記投薬剤形は、少なくとも 6 ヶ月間にわたる治療中、主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記投薬剤形は、前記患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得る、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 53】

前記投薬剤形は、前記患者に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与され得る、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 54】

30

前記 s S O L は、ベースラインに対して少なくとも 15 分減少する、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 55】

5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、前記 5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下、入床直前に経口投与することを含み、

前記用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて 10 m g に増加され得、

前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

40

【請求項 56】

前記投薬剤形は、少なくとも 6 ヶ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記投薬剤形は、前記患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得る、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 58】

前記投薬剤形は、前記患者に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与され得る、請求項 55 に記載の方法。

50

【請求項 59】

前記 s S E は、ベースラインに対して少なくとも 4 % 改善される、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 60】

5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、前記 5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下、入床直前に経口投与することを含み、前記用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて 10 m g に増加され得、

前記投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、方法。 10

【請求項 61】

前記投薬剤形は、少なくとも 6 ヶ月間にわたる治療中、主観的中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記投薬剤形は、前記患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得る、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 63】

前記投薬剤形は、前記患者に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与され得る、請求項 60 に記載の方法。 20

【請求項 64】

前記 s W A S O は、ベースラインに対して少なくとも 29 分減少する、請求項 60 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

主観的睡眠効率などの睡眠パラメーターを改善し、主観的入眠潜時を減少させ、且つ / 又は主観的中途覚醒を減少させるためのレンボレキサントの新規方法及び使用が本明細書に開示される。

【背景技術】

【0002】

不眠症などの睡眠障害は、日中の機能障害の訴えを伴う、入眠、睡眠維持の困難又は早朝覚醒によって特徴付けられる。現在利用可能な薬理学的治療としては、ベンゾジアゼピン系薬、非ベンゾジアゼピン系 - アミノ酪酸受容体作動薬、最近承認されたデュアルオレキシン受容体拮抗薬 (D O R A) であるスポレキサント、鎮静系抗鬱薬、メラトニン及びメラトニン作動薬、抗ヒスタミン薬並びに鎮静特性を有する他の処方薬及び非処方薬が挙げられる。

【0003】

オレキシン神経ペプチド (オレキシン A 及びオレキシン B) は、2 つの G タンパク質共役受容体、オレキシン 1 受容体及びオレキシン 2 受容体を介する多くの覚醒促進神経伝達物質の決定的な上流制御因子であると認識されている。最近になって、小分子によるオレキシン受容体、特に両方のオレキシン受容体の拮抗が、睡眠問題を治療する代替的な手法として登場している。不眠症に対処するために好都合に投与される安全且つ有効な治療法を求める医療ニーズが存在するが、依然として満たされていない。 40

【0004】

レンボレキサント、別名 E 2006 は、デュアルオレキシン受容体拮抗薬である。これは、臨床試験で研究されており、例えば中途覚醒、入眠潜時の減少及び / 又は睡眠効率の改善といった有利な特性を備えていることが分かっている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

一部の実施形態において、本明細書では、対象の主観的入眠潜時（s S O L）を減少させる方法であって、対象に5 m g 若しくは1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、s S O L は、ベースラインに対して、少なくとも1 ヶ月にわたって減少する、方法が開示される。

【 0 0 0 6 】

一部の実施形態において、本明細書では、対象の主観的睡眠効率（s S E）を改善する方法であって、対象に5 m g 若しくは1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも1 ヶ月にわたって増加する、方法が開示される。

10

【 0 0 0 7 】

一部の実施形態において、本明細書では、対象の主観的中途覚醒（s W A S O）を減少させる方法であって、対象に5 m g 若しくは1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも1 ヶ月にわたって減少する、方法が開示される。

【 0 0 0 8 】

一部の実施形態において、本明細書では、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩による治療に反応性のある対象を同定する方法であって、（a）対象の治療期間前主観的中途覚醒（s W A S O）を決定すること；（b）治療期間前 s W A S O が6 0 分以上である場合、治療期間にわたって対象に5 m g 若しくは1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与すること；（c）対象の治療期間後 s W A S O を決定すること；及び（d）治療期間後 s W A S O が6 0 分未満であり、且つ治療期間後 s W A S O が治療期間前 s W A S O よりも1 0 分以上短い場合、対象に5 m g 若しくは1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が開示される。

20

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約5 ～ 1 0 m g の範囲の単回1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、少なくとも1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時（s S O L）における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

30

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約5 ～ 1 0 m g の範囲の単回1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時（s S O L）における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約5 ～ 1 0 m g の範囲の単回1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に少なくとも1 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、少なくとも1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時（s S O L）における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

40

【 0 0 1 2 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約5 ～ 1 0 m g の範囲の単回1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に6 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時（s S O L）における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法が開示さ

50

れる。

【 0 0 1 3 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

【 0 0 1 4 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

10

【 0 0 1 5 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

20

【 0 0 1 6 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に 6 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

【 0 0 1 7 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

30

【 0 0 1 8 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

【 0 0 1 9 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

40

【 0 0 2 0 】

一部の実施形態において、本明細書では、不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 1 0 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に 6 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して中途覚醒 (s W A S O) の

50

改善を維持することに関して達成可能である、方法が開示される。

【0021】

一部の実施形態において、本明細書では、対象の不眠症を治療する方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的入眠潜時は、ベースラインに対して、少なくとも1ヵ月にわたって減少する、方法が開示される。

【0022】

一部の実施形態において、本明細書では、対象の不眠症を治療する方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的睡眠効率、ベースラインに対して、少なくとも1ヵ月にわたって増加する、方法が開示される。

10

【0023】

一部の実施形態において、本明細書では、対象の不眠症を治療する方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的中途覚醒は、ベースラインに対して、少なくとも1ヵ月にわたって減少する、方法が開示される。

【0024】

一部の実施形態において、本明細書では、5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法が開示され、この方法は、予定の起床時刻まで少なくとも7時間を残して、5mg用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に1夜に1回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、5mg用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、用量は、10mgで1日1回に増加され得、投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的入眠潜時（sSOL）における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能であり、sSOLは、ベースラインに対して少なくとも15分減少する。

20

【0025】

一部の実施形態において、本明細書では、5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法が開示され、この方法は、予定の起床時刻まで少なくとも7時間を残して、5mg用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に1夜に1回以下、入床直前に経口投与することを含み、1日用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて10mgに増加され得、投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的入眠潜時（sSOL）における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能であり、sSOLは、ベースラインに対して少なくとも15分減少する。

30

【0026】

一部の実施形態において、本明細書では、5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法が開示され、この方法は、予定の起床時刻まで少なくとも7時間を残して、5mg用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に1夜に1回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、5mg用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、用量は、10mgで1日1回に増加され得、投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率（sSE）における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能であり、sSEは、ベースラインに対して少なくとも4%改善される。

40

【0027】

一部の実施形態において、本明細書では、5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法が開示され、この方法は、予定の起床時刻まで少なくとも7時間を残して、5mg用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に1夜に1回

50

以下、入床直前に経口投与することを含み、1日用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて10mgに増加され得、投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率（sSE）における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能であり、sSEは、ベースラインに対して少なくとも4%改善される。

【0028】

一部の実施形態において、本明細書では、5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法が開示され、この方法は、予定の起床時刻まで少なくとも7時間を残して、5mg用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に1夜に1回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、5mg用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、用量は、10mgで1日1回に増加され得、投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的中途覚醒（sWASO）の改善を維持することに関して達成可能であり、sWASOは、ベースラインに対して少なくとも29分減少する。

10

【0029】

一部の実施形態において、本明細書では、5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法が開示され、この方法は、予定の起床時刻まで少なくとも7時間を残して、5mg用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に1夜に1回以下、入床直前に経口投与することを含み、1日用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて10mgに増加され得、投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的中途覚醒（sWASO）の改善を維持することに関して達成可能であり、sWASOは、ベースラインに対して少なくとも29分減少する。

20

【0030】

一部の実施形態において、本明細書では、付随する日常の機能障害を伴う又は伴わない、入眠及び/又は睡眠維持の困難によって特徴付けられる不眠症を治療する方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が開示される。

【0031】

一部の実施形態において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩の投与は、プラセボに対して対象の姿勢安定性に有意な影響を及ぼさない。

30

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】プラセボ、5mgのレンボレキサント又は10mgのレンボレキサントで治療した患者の主観的入眠潜時について、時間中央値第1及び第3四分位数のベースラインからの変化を治療期間の関数として示す。

【図2】プラセボ、5mgのレンボレキサント又は10mgのレンボレキサントで治療した患者の主観的入眠潜時について、時間中央値第1及び第3四分位数を治療期間の関数として示す。

【図3】プラセボ、5mgのレンボレキサント又は10mgのレンボレキサントで治療した患者の主観的睡眠効率について、睡眠効率パーセンテージのベースラインからの変化（最小二乗平均）を治療期間の関数として示す。

40

【図4】プラセボ、5mgのレンボレキサント又は10mgのレンボレキサントで治療した患者の主観的睡眠効率について、睡眠効率パーセンテージ平均値を治療期間の関数として示す。

【図5】プラセボ、5mgのレンボレキサント又は10mgのレンボレキサントで治療した患者の主観的中途覚醒について、時間中央値のベースラインからの変化（最小二乗平均）を治療期間の関数として示す。

【図6】プラセボ、5mgのレンボレキサント又は10mgのレンボレキサントで治療した患者の主観的中途覚醒について、平均時間を治療期間の関数として示す。

50

【図 7】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の持続睡眠潜時について、時間中央値第 1 及び第 3 四分位数のベースラインからの変化を治療期間の関数として示す。

【図 8】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の睡眠効率パーセンテージについて、ベースラインからの変化のモデル推定を治療期間の関数として示す。

【図 9】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の中途覚醒時間について、ベースラインからの変化のモデル推定を治療期間の関数として示す。

【図 10】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の夜間後半部分の中途覚醒時間について、ベースラインからの変化のモデル推定を治療期間の関数として示す。 10

【図 11 A】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 2 / 3 日目及び 30 / 31 日目における認知能力評価バッテリーの 4 ドメインのベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。

【図 11 B】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 2 / 3 日目及び 30 / 31 日目における認知能力評価バッテリーの 4 ドメインのベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。

【図 11 C】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 2 / 3 日目及び 30 / 31 日目における認知能力評価バッテリーの 4 ドメインのベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。 20

【図 11 D】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 2 / 3 日目及び 30 / 31 日目における認知能力評価バッテリーの 4 ドメインのベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。

【図 12】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 2 / 3 日目及び 30 / 31 日目における長期覚醒持続期間（眠ろうとしている間に 5 分以上続く覚醒状態にある期間として定義される）の分数のベースラインからの変化を示す（最小二乗平均）。

【図 13 A】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 1 / 2 日目の夜及び 29 / 30 日目の夜における、それぞれステージ N 1、ステージ N 2 及びステージ N 3 睡眠中の睡眠状態にある分数のベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。 30

【図 13 B】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 1 / 2 日目の夜及び 29 / 30 日目の夜における、それぞれステージ N 1、ステージ N 2 及びステージ N 3 睡眠中の睡眠状態にある分数のベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。

【図 13 C】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 1 / 2 日目の夜及び 29 / 30 日目の夜における、それぞれステージ N 1、ステージ N 2 及びステージ N 3 睡眠中の睡眠状態にある分数のベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。 40

【図 14】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 1 / 2 日目の夜及び 29 / 30 日目の夜における非急速眼球運動（ノンレム）睡眠中の睡眠状態にある分数のベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。

【図 15】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 1 / 2 日目の夜及び 29 / 30 日目の夜におけるノンレム睡眠中の睡眠状態にある分数のベースラインからの変化（最小二乗平均）を示す。

【図 16】プラセボ、6.25 mg のゾルピデム、5 mg のレンボレキサント又は 10 mg のレンボレキサントで治療した患者の 1 / 2 日目の夜及び 29 / 30 日目の夜における 50

レム潜時の分数のベースラインからの変化平均値を示す。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本明細書で使用されるとき、特に指示されない限り、以下の定義が適用されるものとする。

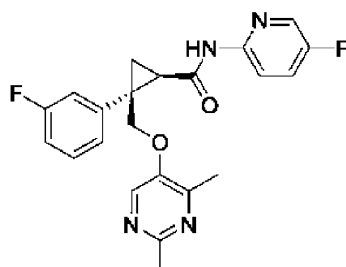
【0034】

本明細書で使用されるとき、用語「1つの(a)」は、1つ以上を指す。

【0035】

本明細書で使用されるとき、用語「レンボレキサント」は、構造：

【化1】



10

20

を有する化合物を指し、これは、(1R, 2S) - 2 - ((2, 4 - ジメチルピリミジン - 5 - イル)オキシ)メチル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド又は(1R, 2S) - 2 - ((2, 4 - ジメチルピリミジン - 5 - イル)オキシ)メチル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミドとしても知られる。

【0036】

本明細書で使用されるとき、用語「治療有効量」は、限定はされないが、主観的入眠潜時の減少、主観的睡眠効率の改善、主観的中途覚醒の減少又は不眠症の改善を含め、意図した結果を生じさせるのに十分な量を意味する。本開示は、対象への治療有効量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩の投与を伴う。一部の実施形態において、治療有効量は、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態において、治療有効量は、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0037】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、且つ望ましくない毒物学的効果を付与しない塩である。かかる塩の例としては、限定はされないが、(a)例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など、無機酸と形成される酸付加塩；及び例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸など、有機酸と形成される塩；及び(b)塩素、臭素及びヨウ素などの元素アニオンから形成される塩が挙げられる。例えば、Haynes, et al., J. Pharm. Sci., 2005, 94, 10；及びBerge, et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1（これらは、参照により本明細書に援用される）を参照されたい。

40

【0038】

一部の実施形態において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩は、組成物の形態で投与される。この組成物は、任意の好適な投薬剤形であり得る。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩は、例えば、カプセル、顆粒

50

、ロゼンジ、ペレット、丸薬、散剤、懸濁液及び錠剤など、固形投薬剤形である。

【 0 0 3 9 】

一部の実施形態において、本組成物は、少なくとも1つの追加の薬学的に許容可能な構成成分を更に含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの追加の薬学的に許容可能な構成成分は、薬学的に許容可能な担体、薬学的に許容可能な媒体及び薬学的に許容可能な賦形剤から選択される。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能」は、担体、希釈剤、賦形剤又は媒体が組成物の他の構成成分と適合性を有し、対象にとって非毒性であることを意味する。

10

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能な賦形剤」は、治療用薬剤などの薬物を含む投薬剤形又は医薬組成物を構成するための媒体（例えば、水、カプセルシェル等）、希釈剤又は構成成分として使用される不活性成分を意味する。この用語は、凝集させる機能（例えば、結合剤）、崩壊させる機能（例えば、崩壊剤）、潤滑機能（例えば、潤滑剤）及び/又は他の機能（例えば、溶媒、界面活性剤等）を組成物に付与する不活性成分も包含する。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」は、哺乳類対象、例えばヒトなどの動物対象を意味する。本明細書で使用されるとき、対象は、任意の年齢であり得る。一部の実施形態において、対象は、18歳以上であり得る。一部の実施形態において、対象は、55歳以上であり得る。

20

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用されるとき、用語「治療」及び「治療すること」は、限定はされないが、治療利益及び/又は予防利益を含め、有益な又は所望の結果を得るための手法を指す。

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用されるとき、用語「主観的入眠潜時」は、「s S O L」と略され、対象が眠ろうと試みた時点から入眠までの分数推定値を意味する。一部の実施形態において、s S O Lは、対象の睡眠日誌に記入されたデータから導き出される。

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用されるとき、用語「主観的中途覚醒」は、「s W A S O」と略され、最初の入眠後、対象がその日に離床した時点として操作化される、対象がその夜に眠ろうとするのを止めた時点までの夜間の覚醒分数推定値の合計を意味する。一部の実施形態において、s W A S Oは、対象の睡眠日誌に記入されたデータから導き出される。本明細書で使用されるとき、「s W A S Oの改善」は、s W A S Oの減少を意味する。

30

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用されるとき、用語「主観的全睡眠時間」は、「s T S T」と略され、入眠から、対象がその夜に眠ろうとするのを止めた時点までの導き出された睡眠分数を意味する。一部の実施形態において、s T S Tは、対象の睡眠日誌に記入されたデータから導き出される。

40

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用されるとき、用語「主観的睡眠効率」は、「s S E」と略され、対象が眠ろうと試みたことを報告する時点から、対象がその夜に眠ろうとするのを止めた時点（対象がその日に離床した時点として操作化される）までの間隔として計算される主観的就床時間当たりのs T S Tの比率及び主観的就床時間からs W A S Oを差し引いて導き出される眠っている状態にあった時間を意味する。本明細書で使用されるとき、「主観的睡眠効率（s S E）における睡眠効率の改善」とは、主観的睡眠効率（s S E）における睡眠効率の増加を意味する。

【 0 0 4 8 】

前述の睡眠パラメーターの主観的決定は、当技術分野において公知である。一部の実施

50

形態において、睡眠パラメーターは、例えば、対象を問診すること、睡眠日誌をつけること又はどの程度体力を回復させるような安眠であったかに関する標準化された質問票（例えば、ピッツバーグ睡眠の質指数（Buysse et al., Psychiatry Research (1989), 28(2), 193-213)）による評価など、主観的測定によって決定される。

【0049】

一部の実施形態では、睡眠日誌を使用して、主観的入眠潜時（sSOL）、主観的睡眠効率（sSE）、主観的WASO（sWASO）及び主観的全睡眠時間（sTST）を含めた、対象によって報告される睡眠パラメーターが評価された（即ち主観的評価）。対象は、Carney et al., "The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring," Sleep 2012; 35(2): 287-302に記載されるとおりのコンセンサス睡眠日誌に基づき開発された睡眠日誌を記入するよう指示された。一部の実施形態では、睡眠日誌を使用して、前の晩の睡眠の質について以下の質問により対象の全般的な感じ方を評価した：「昨晚の睡眠の質にいずれの点数を付けますか？」。対象は、自らの睡眠の質について、ほとんど眠れなかったのであれば1とし、非常によく眠れたのであれば9として1～9段階尺度で点数を付けた。一部の実施形態では、睡眠日誌を使用して、以下の質問による朝の眠気の主観的点数を評価した：「今朝はどの程度目が冁えていますか／眠いですか？」。対象は、自らの眠気／覚醒レベルについて、非常に眠いのであれば1とし、非常に目が冁えているのであれば9として1～9段階のリッカート尺度で点数を付けた。

【0050】

本明細書で使用されるとき、用語「不眠重症度指数」は、「ISI」と略され、不眠症の性質、重症度及び影響を評価する7項目の自己報告式質問票を用いて計算される指数である（Bastien, C.H., et al. "Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research." Sleep Med. 2001; 2(4): 297-307を参照されたい）。この質問票は、(1)入眠の深刻さ；(2)睡眠維持；(3)早朝覚醒問題；(4)睡眠不満足度；(5)睡眠困難によって引き起こされる日中機能への支障；(6)睡眠問題が他者の目につき易いか；及び(7)睡眠困難によって引き起こされる窮迫を判定する。各項目について、5段階尺度を用いて点数が付けられ（0＝問題なし～4＝極めて深刻な問題）、0～28の合計スコアが求められる。合計ISIスコア（項目(1)～(7)）及び日中機能（項目(4)～(7)）は、別個に分析される。

【0051】

本明細書で使用されるとき、用語「不眠症」は、以下の診断基準を有するDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第5版（2013；「DSM-V」）によって定義される障害を意味する：

A．対象の優勢な訴えが、以下の症状の1つ（以上）を伴う睡眠の量又は質に関する不満足である：

1．入眠困難（小児では、これは、世話をする者が不在の場合の入眠困難として現れ得る）。

2．睡眠維持困難、頻繁な覚醒又は覚醒後の再入眠問題（小児では、これは、世話をする者が不在の場合の再入眠困難として現れ得る）によって特徴付けられる。

3．再入眠できない早朝覚醒。

B．睡眠障害が、社会的、職業的、教育的、学術的、行動的又は他の重要な機能領域において臨床的に重大な窮迫又は障害を引き起こす。

C．睡眠困難が週に少なくとも3夜起こる。

D．睡眠困難が少なくとも3ヵ月にわたって続いている。

E．適切な睡眠機会があるにも関わらず睡眠困難が起こる。

F．不眠症が、別の睡眠覚醒障害（例えば、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害、概日リズム睡眠覚醒障害、睡眠時随伴症）によって上手く説明がつかず、専らその経過中に起こるわけではない。

G．不眠症が物質の生理学的効果（例えば、乱用薬物、薬物療法）に起因するのではない。

H．精神障害と内科的病態との共存では、不眠症の優勢な訴えが十分に説明されない。

【0052】

用語「不眠症」は、限定はされないが、寝付き困難、安眠困難、断続的な覚醒及び／又は目が覚めるのが早過ぎることを含めた症状によって特徴付けられる睡眠障害も意味する。この用語は、眠気、不安、集中力障害、記憶障害及び怒りっぽいなど、日中の症状も包含する。レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩による治療に好適な不眠症の種類としては、短期不眠症及び慢性不眠症が挙げられる。

10

【0053】

本明細書で使用されるとき、用語「持続睡眠潜時」は、「LPS」と略され、消灯から非覚醒状態の20連続エポック（10分）の最初のエポックまでの分数を意味する。

【0054】

一部の実施形態において、睡眠パラメーターは、終夜睡眠ポリグラフィ検査を用いて客観的に決定される。終夜睡眠ポリグラフィ検査は、睡眠中の複数の電気生理学的パラメーターのモニタリングであり、概して、EEG活動、電気眼球図活動及び筋電図活動の測定並びに他の測定を含む。これらの結果を観察と共に用いることにより、以下を客観的に測定することができる：持続睡眠潜時（LPS）、中途覚醒（WASO）、夜間後半部分の中途覚醒（WASO2H）、睡眠効率（SE）及び全睡眠時間（TST）。

20

【0055】

本明細書で使用されるとき、用語「約」は、記載される値の $\pm 10\%$ を意味する。例えば、主観的入眠潜時が約10分減少する方法に関する実施形態の場合、そのとき主観的入眠潜時は、9分～11分の範囲の時間長さだけ減少する。

【0056】

本明細書で使用されるとき、用語「入床直前」は、寝支度を開始してから又は床に就いてから5分以内を意味する。一部の実施形態において、患者は、寝支度を開始してから5分以内にレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を服用する。一部の実施形態において、患者は、寝支度を開始してから2分以内にレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を服用する。一部の実施形態において、患者は、床に就いてから5分以内にレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を服用する。一部の実施形態において、患者は、床に就いてから2分以内にレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を服用する。一部の実施形態において、患者は、床に就き次第、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を服用する。

30

【0057】

主観的入眠潜時（sSOL）を減少させる方法

本明細書では、対象の主観的入眠潜時（sSOL）を減少させる方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。本明細書では、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、対象のsSOLを減少させることにおける使用のためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩も開示される。

40

【0058】

一部の実施形態において、sSOLは、少なくとも1週間にわたって減少する。一部の実施形態において、sSOLは、少なくとも1ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、sSOLは、少なくとも2ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、sSOLは、少なくとも3ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、sSOL

50

L は、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、少なくとも 9 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、少なくとも 12 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、少なくとも 18 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は 2 年以上にわたって減少する。

【0059】

一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して、少なくとも 1 週間にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して、少なくとも 2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して、少なくとも 3 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して、少なくとも 9 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して、少なくとも 12 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して、少なくとも 18 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して 2 年以上にわたって減少する。

10

【0060】

一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 2 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 3 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 9 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 12 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 18 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に 2 年以上にわたって投与される。

20

【0061】

一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して少なくとも 5 分、少なくとも 10 分、少なくとも 15 分、少なくとも 30 分、少なくとも 45 分、少なくとも 60 分、少なくとも 75 分、少なくとも 90 分、少なくとも 120 分、少なくとも 150 分又は少なくとも 180 分減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して少なくとも 1 分、少なくとも 2 分、少なくとも 3 分、少なくとも 4 分、少なくとも 5 分、少なくとも 6 分、少なくとも 7 分、少なくとも 8 分、少なくとも 9 分、少なくとも 10 分、少なくとも 11 分、少なくとも 12 分、少なくとも 13 分、少なくとも 14 分、少なくとも 15 分、少なくとも 16 分、少なくとも 17 分、少なくとも 18 分、少なくとも 19 分、少なくとも 20 分、少なくとも 21 分、少なくとも 22 分、少なくとも 23 分、少なくとも 24 分、少なくとも 25 分、少なくとも 26 分、少なくとも 27 分、少なくとも 28 分、少なくとも 29 分、少なくとも 30 分、少なくとも 31 分、少なくとも 32 分、少なくとも 33 分、少なくとも 34 分、少なくとも 35 分、少なくとも 36 分、少なくとも 37 分、少なくとも 38 分、少なくとも 39 分、少なくとも 40 分、少なくとも 41 分、少なくとも 42 分、少なくとも 43 分、少なくとも 44 分又は少なくとも 45 分減少する。

30

40

【0062】

一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して少なくとも 1 分減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して少なくとも 2 分減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して少なくとも 3 分減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して少なくとも 4 分減少する。一部の実施形態において、s SOL は、ベースラインに対して少なくとも 5 分減少する

50

【 0 0 7 2 】

一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S O L が約 25 分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S O L が約 30 分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S O L が約 35 分減少する。

【 0 0 7 3 】

一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S O L が少なくとも 24 分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S O L が約 27 分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S O L が約 32 分減少する。

10

【 0 0 7 4 】

一部の実施形態において、s S O L は、1 分以下、2 分以下、3 分以下、4 分以下、5 分以下、6 分以下、7 分以下、8 分以下、9 分以下、10 分以下、11 分以下、12 分以下、13 分以下、14 分以下、15 分以下、16 分以下、17 分以下、18 分以下、19 分以下、20 分以下、21 分以下、22 分以下、23 分以下、24 分以下、25 分以下、26 分以下、27 分以下、28 分以下、29 分以下、30 分以下、31 分以下、32 分以下、33 分以下、34 分以下、35 分以下、36 分以下、37 分以下、38 分以下、39 分以下、40 分以下、41 分以下、42 分以下、43 分以下、44 分以下又は 45 分以下である。

20

【 0 0 7 5 】

一部の実施形態において、s S O L は 1 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 2 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 3 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 4 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 5 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 6 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 7 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 8 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 9 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 10 分以下である。

30

【 0 0 7 6 】

一部の実施形態において、s S O L は 11 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 12 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 13 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 14 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 15 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 16 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 17 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 18 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 19 分以下である。

【 0 0 7 7 】

一部の実施形態において、s S O L は 20 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 21 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 22 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 23 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 24 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 25 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 26 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 27 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 28 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 29 分以下である。

40

【 0 0 7 8 】

一部の実施形態において、s S O L は 30 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 31 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 32 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は 33 分以下である。一部の実施形態において、s S O

50

Lは34分以下である。一部の実施形態において、s SOLは35分以下である。一部の
実施形態において、s SOLは36分以下である。一部の実施形態において、s SOLは
37分以下である。一部の実施形態において、s SOLは38分以下である。一部の実施
形態において、s SOLは39分以下である。

【0079】

一部の実施形態において、s SOLは40分以下である。一部の実施形態において、s
SOLは41分以下である。一部の実施形態において、s SOLは42分以下である。一
部の実施形態において、s SOLは43分以下である。一部の実施形態において、s SOL
は44分以下である。一部の実施形態において、s SOLは45分以下である。

【0080】

一部の実施形態において、s SOLは、約1分以下、約2分以下、約3分以下、約4分
以下、約5分以下、約6分以下、約7分以下、約8分以下、約9分以下、約10分以下、
約11分以下、約12分以下、約13分以下、約14分以下、約15分以下、約16分以下
以下、約17分以下、約18分以下、約19分以下、約20分以下、約21分以下、約22
分以下、約23分以下、約24分以下、約25分以下、約26分以下、約27分以下、約
28分以下、約29分以下、約30分以下、約31分以下、約32分以下、約33分以下
、約34分以下、約35分以下、約36分以下、約37分以下、約38分以下、約39分
以下、約40分以下、約41分以下、約42分以下、約43分以下、約44分以下又は約
45分以下である。

【0081】

一部の実施形態において、s SOLは約1分以下である。一部の実施形態において、s
SOLは約2分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約3分以下である。一
部の実施形態において、s SOLは約4分以下である。一部の実施形態において、s SOL
は約5分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約6分以下である。一部の
実施形態において、s SOLは約7分以下である。一部の実施形態において、s SOLは
約8分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約9分以下である。一部の実施
形態において、s SOLは約10分以下である。

【0082】

一部の実施形態において、s SOLは約11分以下である。一部の実施形態において、
s SOLは約12分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約13分以下であ
る。一部の実施形態において、s SOLは約14分以下である。一部の実施形態において
、s SOLは約15分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約16分以下で
ある。一部の実施形態において、s SOLは約17分以下である。一部の実施形態におい
て、s SOLは約18分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約19分以下
である。

【0083】

一部の実施形態において、s SOLは約20分以下である。一部の実施形態において、
s SOLは約21分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約22分以下であ
る。一部の実施形態において、s SOLは約23分以下である。一部の実施形態において
、s SOLは約24分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約25分以下で
ある。一部の実施形態において、s SOLは約26分以下である。一部の実施形態におい
て、s SOLは約27分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約28分以下
である。一部の実施形態において、s SOLは約29分以下である。

【0084】

一部の実施形態において、s SOLは約30分以下である。一部の実施形態において、
s SOLは約31分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約32分以下であ
る。一部の実施形態において、s SOLは約33分以下である。一部の実施形態において
、s SOLは約34分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約35分以下で
ある。一部の実施形態において、s SOLは約36分以下である。一部の実施形態におい
て、s SOLは約37分以下である。一部の実施形態において、s SOLは約38分以下

である。一部の実施形態において、s S O L は約 3 9 分以下である。

【 0 0 8 5 】

一部の実施形態において、s S O L は約 4 0 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は約 4 1 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は約 4 2 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は約 4 3 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は約 4 4 分以下である。一部の実施形態において、s S O L は約 4 5 分以下である。

【 0 0 8 6 】

一部の実施形態において、対象は、不眠症を有する。

【 0 0 8 7 】

主観的中途覚醒 (s W A S O) を減少させる方法

本明細書では、対象の主観的中途覚醒 (s W A S O) を減少させる方法であって、対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。本明細書では、対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、対象の s W A S O を減少させることにおける使用のためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩も開示される。

【 0 0 8 8 】

一部の実施形態において、s W A S O は、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、少なくとも 2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、少なくとも 3 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、少なくとも 9 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、少なくとも 1 2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、少なくとも 1 8 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は 2 年以上にわたって減少する。

【 0 0 8 9 】

一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 3 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 9 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 1 2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 1 8 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して、2 年以上にわたって減少する。

【 0 0 9 0 】

一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 2 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 3 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 9 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 2 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 8 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に 2 年以上にわたって投与される。

【 0 0 9 1 】

一部の実施形態において、s W A S O は、ベースラインに対して少なくとも 5 分、少な

10

20

30

40

50

10

20

30

40

40

50

一部の実施形態において、s W A S Oは、ベースラインに対して少なくとも21分減少する。一部の実施形態において、s W A S Oは、ベースラインに対して少なくとも22分減少する。一部の実施形態において、s W A S Oは、ベースラインに対して少なくとも23分減少する。一部の実施形態において、s W A S Oは、ベースラインに対して少なくとも24分減少する。一部の実施形態において、s W A S Oは、ベースラインに対して少なくとも25分減少する。一部の実施形態において、s W A S Oは、ベースラインに対して少なくとも26分減少する。一部の実施形態において、s W A S Oは、ベースラインに対して少なくとも27分減少する。一部の実施形態において、s W A S Oは、ベースライン

【 0 0 9 5 】

10

【 0 0 9 6 】

20

【 0 0 9 7 】

30

【 0 0 9 8 】

40

0

0

20

20

30

30

40

40

50

50

【 0 1 0 9 】

10

。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも11分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも12分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも13分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも14分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも15分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも16分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも17分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも18分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも19分減少する。
。 一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して少なくとも20分減少する。
。

20

。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 1 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 2 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 3 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 4 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 5 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 6 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 7 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 8 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 2 9 分減少する
。一部の実施形態において、	s W A S O は、	プラセボに対して少なくとも 3 0 分減少する

30

一部の実施形態において、sWASOは、プラセボに対して約1分減少する。一部の実施形態において、sWASOは、プラセボに対して約2分減少する。一部の実施形態において、sWASOは、プラセボに対して約3分減少する。一部の実施形態において、sWASOは、プラセボに対して約4分減少する。一部の実施形態において、sWASOは、プラセボに対して約5分減少する。一部の実施形態において、sWASOは、プラセボに対して約6分減少する。一部の実施形態において、sWASOは、プラセボに対して約7分減少する。一部の実施形態において、sWASOは、ベースラインに対して約8分減少する。一部の実施形態において、sWASOは、ベースラインに対して約9分減少する。

50

一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 1 0 分減少する。

【 0 1 1 3 】

一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 1 1 分減少する。一部の
実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 1 2 分減少する。一部の実施形態
において、s W A S O は、プラセボに対して約 1 3 分減少する。一部の実施形態において
、s W A S O は、プラセボに対して約 1 4 分減少する。一部の実施形態において、s W A
S O は、プラセボに対して約 1 5 分減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、
プラセボに対して約 1 6 分減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボ
に対して約 1 7 分減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して
約 1 8 分減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 1 9 分
減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 2 0 分減少する
。

10

【 0 1 1 4 】

一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 2 1 分減少する。一部の
実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 2 2 分減少する。一部の実施形態
において、s W A S O は、プラセボに対して約 2 3 分減少する。一部の実施形態において
、s W A S O は、プラセボに対して約 2 4 分減少する。一部の実施形態において、s W A
S O は、プラセボに対して約 2 5 分減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、
プラセボに対して約 2 6 分減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボ
に対して約 2 7 分減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して
約 2 8 分減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 2 9 分
減少する。一部の実施形態において、s W A S O は、プラセボに対して約 3 0 分減少する
。

20

【 0 1 1 5 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容
可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して約 5 分減少する。一部の
実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩
が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して約 1 5 分減少する。一部の実施形
態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象
に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して約 2 0 分減少する。

30

【 0 1 1 6 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容
可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して少なくとも 5 分減少する
。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容
可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して少なくとも 1 3 分減少す
る。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許
容可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して少なくとも 1 4 分減少
する。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に
許容可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して少なくとも 1 7 分減
少する。

40

【 0 1 1 7 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許
容可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して約 5 分減少する。一部
の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能
な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して約 1 0 分減少する。一部の実
施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩
が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して約 1 5 分減少する。

【 0 1 1 8 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許
容可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して少なくとも 7 分減少す

50

る。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して少なくとも10分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して少なくとも12分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がプラセボに対して少なくとも16分減少する。

【0119】

一部の実施形態において、対象は、不眠症を有する。

【0120】

10

主観的睡眠効率 (s S E) を改善する方法

本明細書では、対象の主観的睡眠効率 (s S E) を改善する方法であって、対象に5 mg 若しくは10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。本明細書では、対象に5 mg 若しくは10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、対象の s S E を改善することにおける使用のためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩も開示される。

【0121】

一部の実施形態において、s S E は、少なくとも1ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、少なくとも2ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、少なくとも3ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、少なくとも6ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、少なくとも9ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、少なくとも12ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、少なくとも18ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は2年以上にわたって改善される。

20

【0122】

一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも1ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも2ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも3ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも6ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも9ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも12ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも18ヵ月にわたって改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して、2年以上にわたって改善される。

30

【0123】

一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも1ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも2ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも3ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも6ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも9ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも12ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも18ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に2年以上にわたって投与される。

40

【0124】

一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して少なくとも1%、少なくと

50

10

20

30

40

50

50

50

50

一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約1%改善される。一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約2%改善される。一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約3%改善される。一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約4%改善される。一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約5%改善される。一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約6%改善される。一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約7%改善される。一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約8%改善される。一部の実施形態において、 sSE は、ベースラインに対して約9%改善される。

【 0 1 2 9 】

一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して約 1 0 % 改善される。一部の
実施形態において、s S E は、ベースラインに対して約 1 1 % 改善される。一部の実施
形態において、s S E は、ベースラインに対して約 1 2 % 改善される。一部の実施形態に
おいて、s S E は、ベースラインに対して約 1 3 % 改善される。一部の実施形態において
、s S E は、ベースラインに対して約 1 4 % 改善される。一部の実施形態において、s S
E は、ベースラインに対して約 1 5 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベ
ースラインに対して約 1 6 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベース
ラインに対して約 1 7 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースライン
に対して約 1 8 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに對し
て約 1 9 % 改善される。 10

【 0 1 3 0 】

一部の実施形態において、s S E は、ベースラインに対して約 2 0 % 改善される。一部の
実施形態において、s S E は、ベースラインに対して約 2 1 % 改善される。一部の実施
形態において、s S E は、ベースラインに対して約 2 2 % 改善される。一部の実施形態に
おいて、s S E は、ベースラインに対して約 2 3 % 改善される。一部の実施形態において
、s S E は、ベースラインに対して約 2 4 % 改善される。一部の実施形態において、s S
E は、ベースラインに対して約 2 5 % 改善される。

【 0 1 3 1 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容
可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して少なくとも6 % 改善され
る。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許
容可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して少なくとも7 % 改善さ
れる。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に
許容可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して少なくとも1 3 % 改
善される。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学
的に許容可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して少なくとも1 5
% 改善される。 20

【 0 1 3 2 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容
可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して約 6 % 改善される。一部
の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な
塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して約 7 % 改善される。一部の実施
形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対
象に投与され、及びs S E がベースラインに対して約 1 3 % 改善される。一部の実施形態
において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に
投与され、及びs S E がベースラインに対して約 1 5 % 改善される。 30

【 0 1 3 3 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許
容可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して少なくとも8 % 改善さ
れる。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的
に許容可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して少なくとも9 % 改
善される。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬
学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して少なくとも1
3 % 改善される。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量の
その薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して少なく
とも1 5 % 改善される。 40

【 0 1 3 4 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許
容可能な塩が対象に投与され、及びs S E がベースラインに対して約 8 % 改善される。一 50

部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がベースラインに対して約 9 % 改善される。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がベースラインに対して約 13 % 改善される。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がベースラインに対して約 15 % 改善される。

【0135】

一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 1 %、少なくとも 5 %、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 % 又は少なくとも 50 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 1 %、少なくとも 2 %、少なくとも 3 %、少なくとも 4 %、少なくとも 5 %、少なくとも 6 %、少なくとも 7 %、少なくとも 8 %、少なくとも 9 % 又は少なくとも 10 % 改善される。

10

【0136】

一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 1 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 2 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 3 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 4 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 5 % 改善される。

【0137】

一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 6 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 7 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 8 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 9 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して少なくとも 10 % 改善される。

20

【0138】

一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 1 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 2 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 3 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 4 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 5 % 改善される。

30

【0139】

一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 6 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 7 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 8 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 9 % 改善される。一部の実施形態において、s S E は、プラセボに対して約 10 % 改善される。

【0140】

一部の実施形態において、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がプラセボに対して少なくとも 2 % 改善される。一部の実施形態において、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がプラセボに対して少なくとも 4 % 改善される。

40

【0141】

一部の実施形態において、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がベースラインに対して少なくとも 2 % 改善される。一部の実施形態において、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がベースラインに対して少なくとも 4 % 改善される。

【0142】

一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許

50

容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がプラセボに対して少なくとも 3 % 改善される。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がプラセボに対して少なくとも 4 % 改善される。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がプラセボに対して少なくとも 5 % 改善される。

【0143】

一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がプラセボに対して少なくとも 3 % 改善される。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がプラセボに対して少なくとも 4 % 改善される。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s S E がプラセボに対して少なくとも 5 % 改善される。

10

【0144】

持続睡眠潜時 (L P S) を減少させる方法

本明細書では、対象の持続睡眠潜時 (L P S) を減少させる方法であって、対象に 5 mg 若しくは 10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。本明細書では、対象に 5 mg 若しくは 10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、対象の L P S を減少させることにおける使用のためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩も開示される。

20

【0145】

一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 1 日間、少なくとも 2 日間、少なくとも 3 日間、少なくとも 4 日間、少なくとも 5 日間、少なくとも 6 日間、少なくとも 7 日間、少なくとも 8 日間、少なくとも 9 日間、少なくとも 10 日間、少なくとも 11 日間、少なくとも 12 日間、少なくとも 13 日間、少なくとも 14 日間、少なくとも 15 日間、少なくとも 16 日間、少なくとも 17 日間、少なくとも 18 日間、少なくとも 19 日間、少なくとも 20 日間、少なくとも 21 日間、少なくとも 22 日間、少なくとも 23 日間、少なくとも 24 日間、少なくとも 25 日間、少なくとも 26 日間、少なくとも 27 日間、少なくとも 28 日間、少なくとも 29 日間又は少なくとも 30 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 1 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 2 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 3 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 4 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 5 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 6 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 7 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 8 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 9 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 10 日間にわたって減少する。

30

40

【0146】

一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 11 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 12 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 13 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 14 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 15 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 16 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 17 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 18 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 19 日間にわたって減少する。

50

【 0 1 4 7 】

一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 2 0 日間にわたって減少する。一部の
実施形態において、L P S は、少なくとも 2 1 日間にわたって減少する。一部の実施形態
において、L P S は、少なくとも 2 2 日間にわたって減少する。一部の実施形態において
、L P S は、少なくとも 2 3 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S
は、少なくとも 2 4 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少な
くとも 2 5 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 2
6 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 2 7 日間に
わたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 2 8 日間にわたって
減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 2 9 日間にわたって減少する 10
。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 3 0 日間にわたって減少する。

【 0 1 4 8 】

一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する。一部の実
施形態において、L P S は、少なくとも 2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態にお
いて、L P S は、少なくとも 3 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、L P
S は、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少な
くとも 9 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 1 2
ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 1 8 ヶ月にわ
たって減少する。一部の実施形態において、L P S は、2 年以上にわたって減少する。

【 0 1 4 9 】

一部の実施形態において、L P S は、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する。一部の実
施形態において、L P S は、ベースラインに対して、少なくとも 2 ヶ月にわたって減少す
る。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して、少なくとも 3 ヶ月にわ
たって減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して、少なくと
も 6 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対し
て、少なくとも 9 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベース
ラインに対して、少なくとも 1 2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、L
P S は、ベースラインに対して、少なくとも 1 8 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形
態において、L P S は、ベースラインに対して、2 年以上にわたって減少する。

【 0 1 5 0 】

一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月に
わたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に
少なくとも 2 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又
はその塩は、対象に少なくとも 3 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、
レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される。一部の
実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 9 ヶ月にわたって
投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なく
とも 1 2 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその
塩は、対象に少なくとも 1 8 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レン
ボレキサント又はその塩は、対象に 2 年以上にわたって投与される。

【 0 1 5 1 】

一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して少なくとも 5 分、少なく
とも 1 0 分、少なくとも 1 5 分、少なくとも 3 0 分、少なくとも 4 5 分、少なくとも 6 0 分
、少なくとも 7 5 分、少なくとも 9 0 分、少なくとも 1 2 0 分、少なくとも 1 5 0 分又は
少なくとも 1 8 0 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対し
て少なくとも 1 分、少なくとも 2 分、少なくとも 3 分、少なくとも 4 分、少なくとも 5 分
、少なくとも 6 分、少なくとも 7 分、少なくとも 8 分、少なくとも 9 分、少なくとも 1 0
分、少なくとも 1 1 分、少なくとも 1 2 分、少なくとも 1 3 分、少なくとも 1 4 分、少な
くとも 1 5 分、少なくとも 1 6 分、少なくとも 1 7 分、少なくとも 1 8 分、少なくとも 1
9 分、少なくとも 2 0 分、少なくとも 2 1 分、少なくとも 2 2 分、少なくとも 2 3 分、少 50

【 0 1 5 2 】

10

20

30

40

。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して少なくとも 3 9 分減少する。
。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して少なくとも 4 0 分減少する。
。

【 0 1 5 6 】

一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 1 分減少する。一部の
実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 2 分減少する。一部の実施形態にお
いて、L P S は、ベースラインに対して約 3 分減少する。一部の実施形態において、L P
S は、ベースラインに対して約 4 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベー
スラインに対して約 5 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに
対して約 6 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 7
分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 8 分減少する
。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 9 分減少する。一部の実
施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 1 0 分減少する。

10

【 0 1 5 7 】

一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 1 1 分減少する。一部の
実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 1 2 分減少する。一部の実施形態
において、L P S は、ベースラインに対して約 1 3 分減少する。一部の実施形態において
、L P S は、ベースラインに対して約 1 4 分減少する。一部の実施形態において、L P S
は、ベースラインに対して約 1 5 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベー
スラインに対して約 1 6 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースライン
に対して約 1 7 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して
約 1 8 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 1 9 分
減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 2 0 分減少する
。

20

【 0 1 5 8 】

一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 2 1 分減少する。一部の
実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 2 2 分減少する。一部の実施形態
において、L P S は、ベースラインに対して約 2 3 分減少する。一部の実施形態において
、L P S は、ベースラインに対して約 2 4 分減少する。一部の実施形態において、L P S
は、ベースラインに対して約 2 5 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベー
スラインに対して約 2 6 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースライン
に対して約 2 7 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して
約 2 8 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 2 9 分
減少する。

30

【 0 1 5 9 】

一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 3 0 分減少する。一部の
実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 3 1 分減少する。一部の実施形態
において、L P S は、ベースラインに対して約 3 2 分減少する。一部の実施形態において
、L P S は、ベースラインに対して約 3 3 分減少する。一部の実施形態において、L P S
は、ベースラインに対して約 3 4 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベー
スラインに対して約 3 5 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースライン
に対して約 3 6 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して
約 3 7 分減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 3 8 分
減少する。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 3 9 分減少する
。一部の実施形態において、L P S は、ベースラインに対して約 4 0 分減少する。

40

【 0 1 6 0 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容
可能な塩が対象に投与され、及び L P S が約 1 6 分減少する。一部の実施形態において、
5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、
及び L P S が約 1 9 分減少する。

50

【 0 1 6 1 】

一部の実施形態において、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び L P S が少なくとも 1 6 分減少する。一部の実施形態において、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び L P S が少なくとも 1 9 分減少する。

【 0 1 6 2 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び L P S が約 1 9 分減少する。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び L P S が約 2 1 分減少する。

10

【 0 1 6 3 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び L P S が少なくとも 1 9 分減少する。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び L P S が少なくとも 2 1 分減少する。

【 0 1 6 4 】

一部の実施形態において、L P S は、1 分以下、2 分以下、3 分以下、4 分以下、5 分以下、5 分以下、6 分以下、7 分以下、8 分以下、9 分以下、1 0 分以下、1 1 分以下、1 2 分以下、1 3 分以下、1 4 分以下、1 5 分以下、1 6 分以下、1 7 分以下、1 8 分以下、1 9 分以下、2 0 分以下、2 1 分以下、2 2 分以下、2 3 分以下、2 4 分以下、2 5 分以下、2 6 分以下、2 7 分以下、2 8 分以下、2 9 分以下、3 0 分以下、3 1 分以下、3 2 分以下、3 3 分以下、3 4 分以下、3 5 分以下、3 6 分以下、3 7 分以下、3 8 分以下、3 9 分以下、4 0 分以下、4 1 分以下、4 2 分以下、4 3 分以下、4 4 分以下又は 4 5 分以下である。

20

【 0 1 6 5 】

一部の実施形態において、L P S は 1 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 3 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 4 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 5 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 6 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 7 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 8 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 9 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 0 分以下である。

30

【 0 1 6 6 】

一部の実施形態において、L P S は 1 1 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 2 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 3 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 4 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 5 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 6 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 7 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 8 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 1 9 分以下である。

【 0 1 6 7 】

一部の実施形態において、L P S は 2 0 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 1 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 2 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 3 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 4 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 5 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 6 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 7 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 8 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 2 9 分以下である。

40

【 0 1 6 8 】

一部の実施形態において、L P S は 3 0 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 3 1 分以下である。一部の実施形態において、L P S は 3 2 分以下である。一部の実

50

【 0 1 6 9 】

10

20

一部の実施形態において、L P S は約 1 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 2 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 3 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 4 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 5 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 6 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 7 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 8 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 9 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 1 0 分以下である。

30

40

50

形態において、L P S は約 3 9 分以下である。

【 0 1 7 5 】

一部の実施形態において、L P S は約 4 0 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 4 1 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 4 2 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 4 3 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 4 4 分以下である。一部の実施形態において、L P S は約 4 5 分以下である。

【 0 1 7 6 】

一部の実施形態において、対象は、不眠症を有する。

【 0 1 7 7 】

中途覚醒 (W A S O) を減少させる方法

10

本明細書では、対象の中途覚醒 (W A S O) を減少させる方法であって、対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。本明細書では、対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、対象の W A S O を減少させることにおける使用のためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩も開示される。

【 0 1 7 8 】

一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 日間、少なくとも 2 日間、少なくとも 3 日間、少なくとも 4 日間、少なくとも 5 日間、少なくとも 6 日間、少なくとも 7 日間、少なくとも 8 日間、少なくとも 9 日間、少なくとも 1 0 日間、少なくとも 1 1 日間、少なくとも 1 2 日間、少なくとも 1 3 日間、少なくとも 1 4 日間、少なくとも 1 5 日間、少なくとも 1 6 日間、少なくとも 1 7 日間、少なくとも 1 8 日間、少なくとも 1 9 日間、少なくとも 2 0 日間、少なくとも 2 1 日間、少なくとも 2 2 日間、少なくとも 2 3 日間、少なくとも 2 4 日間、少なくとも 2 5 日間、少なくとも 2 6 日間、少なくとも 2 7 日間、少なくとも 2 8 日間、少なくとも 2 9 日間又は少なくとも 3 0 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 2 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 3 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 4 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 5 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 6 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 7 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 8 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 9 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 0 日間にわたって減少する。

20

30

【 0 1 7 9 】

一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 1 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 2 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 3 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 4 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 5 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 6 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 7 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 8 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 1 9 日間にわたって減少する。

40

【 0 1 8 0 】

一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 2 0 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 2 1 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 2 2 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、少なくとも 2 3 日間にわたって減少する。一部の実施形態において

50

【 0 1 8 1 】

【 0 1 8 2 】

【 0 1 8 3 】

一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 2 0 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 2 1 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 2 2 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 2 3 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 2 4 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 2 5 日間にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して、少な

くとも26日間にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも27日間にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも28日間にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも29日間にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも30日間にわたって減少する。

【0184】

一部の実施形態において、WASOは、少なくとも1ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、少なくとも2ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、少なくとも3ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、少なくとも6ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、少なくとも9ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、少なくとも12ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、少なくとも18ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、2年以上にわたって減少する。

10

【0185】

一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも1ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも2ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも3ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも6ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも9ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも12ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、少なくとも18ヵ月にわたって減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して、2年以上にわたって減少する。

20

【0186】

一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも1ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも2ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも3ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも6ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも9ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも12ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも18ヵ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に2年以上にわたって投与される。

30

【0187】

一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して少なくとも5分、少なくとも10分、少なくとも15分、少なくとも30分、少なくとも45分、少なくとも60分、少なくとも75分、少なくとも90分、少なくとも120分、少なくとも150分又は少なくとも180分減少する。一部の実施形態において、WASOは、ベースラインに対して少なくとも1分、少なくとも2分、少なくとも3分、少なくとも4分、少なくとも5分、少なくとも6分、少なくとも7分、少なくとも8分、少なくとも9分、少なくとも10分、少なくとも11分、少なくとも12分、少なくとも13分、少なくとも14分、少なくとも15分、少なくとも16分、少なくとも17分、少なくとも18分、少なくとも19分、少なくとも20分、少なくとも21分、少なくとも22分、少なくとも23分、少なくとも24分、少なくとも25分、少なくとも26分、少なくとも27分、少なくとも28分、少なくとも29分、少なくとも30分、少なくとも31分、少なくとも32分、少なくとも33分、少なくとも34分、少なくとも35分、少なくとも36分、少な

40

50

【 0 1 8 8 】

10

【 0 1 8 9 】

30

【 0 1 9 0 】

40

【 0 1 9 1 】

50

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

50

【 0 1 9 6 】

10

20

30

40

50

の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 5 3 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 5 4 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 5 5 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 5 6 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 5 7 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 5 8 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 5 9 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 0 分減少する。

【 0 2 0 1 】

一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 1 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 2 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 3 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 4 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 5 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 6 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 7 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 8 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 6 9 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 7 0 分減少する。

10

【 0 2 0 2 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がベースラインに対して約 4 4 分減少する。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がベースラインに対して約 5 0 分減少する。

20

【 0 2 0 3 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がベースラインに対して少なくとも 4 3 分減少する。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がベースラインに対して少なくとも 4 9 分減少する。

30

【 0 2 0 4 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がベースラインに対して約 4 6 分減少する。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がベースラインに対して約 6 0 分減少する。

【 0 2 0 5 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がベースラインに対して少なくとも 4 6 分減少する。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び s W A S O がベースラインに対して少なくとも 5 9 分減少する。

40

【 0 2 0 6 】

一部の実施形態において、W A S O は、プラセボに対して少なくとも 5 分、少なくとも 1 0 分、少なくとも 1 5 分、少なくとも 3 0 分、少なくとも 4 5 分、少なくとも 6 0 分、少なくとも 7 5 分、少なくとも 9 0 分、少なくとも 1 2 0 分、少なくとも 1 5 0 分又は少なくとも 1 8 0 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、プラセボに対して少なくとも 1 分、少なくとも 2 分、少なくとも 3 分、少なくとも 4 分、少なくとも 5 分、少なくとも 6 分、少なくとも 7 分、少なくとも 8 分、少なくとも 9 分、少なくとも 1 0 分、少なくとも 1 1 分、少なくとも 1 2 分、少なくとも 1 3 分、少なくとも 1 4 分、少なくとも 1 5 分、少なくとも 1 6 分、少なくとも 1 7 分、少なくとも 1 8 分、少なくとも 1 9 分

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びWASOがプラセボに対して少なくとも25分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びWASOがプラセボに対して少なくとも42分減少

10

20

30

40

50

る。一部の実施形態において、W A S O は、ベースラインに対して約 9 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 10 分減少する。

【0224】

一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 11 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 12 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 13 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 14 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 15 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 16 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 17 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 18 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 19 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 20 分減少する。

10

【0225】

一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 21 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 22 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 23 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 24 分減少する。一部の実施形態において、W A S O は、ゾルピデムに対して約 25 分減少する。

【0226】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がゾルピデムに対して約 6 分減少する。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がゾルピデムに対して約 7 分減少する。

20

【0227】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がゾルピデムに対して少なくとも 6 分減少する。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がゾルピデムに対して少なくとも 7 分減少する。

30

【0228】

一部の実施形態において、10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がゾルピデムに対して約 10 分減少する。一部の実施形態において、10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がゾルピデムに対して約 15 分減少する。

【0229】

一部の実施形態において、10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がゾルピデムに対して少なくとも 9 分減少する。一部の実施形態において、10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O がゾルピデムに対して少なくとも 15 分減少する。

40

【0230】

一部の実施形態において、対象は、不眠症を有する。

【0231】

夜間後半部分の中途覚醒 (W A S O 2 H) を減少させる方法

本明細書では、対象の夜間後半部分の中途覚醒 (W A S O 2 H) を減少させる方法であって、対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。本明細書では、対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、対象の W A S O 2 H を減少させることにおける使用のためのレンボレキサント又

50

【 0 2 3 2 】

20

【 0 2 3 3 】

30

【 0 2 3 4 】

40

【 0 2 3 5 】

50

10

20

30

40

、W A S O 2 Hは、2 年以上にわたって減少する。

【 0 2 3 9 】

一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して、少なくとも1 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して、少なくとも2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して、少なくとも3 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して、少なくとも6 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して、少なくとも9 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して、少なくとも1 2 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して、少なくとも1 8 ヶ月にわたって減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して、2 年以上にわたって減少する。

10

【 0 2 4 0 】

一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも1 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも2 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも3 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも6 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも9 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも1 2 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも1 8 ヶ月にわたって投与される。一部の実施形態において、レンボレキサント又はその塩は、対象に2 年以上にわたって投与される。

20

【 0 2 4 1 】

一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも5 分、少なくとも1 0 分、少なくとも1 5 分、少なくとも3 0 分、少なくとも4 5 分、少なくとも6 0 分、少なくとも7 5 分、少なくとも9 0 分、少なくとも1 2 0 分、少なくとも1 5 0 分又は少なくとも1 8 0 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも1 分、少なくとも2 分、少なくとも3 分、少なくとも4 分、少なくとも5 分、少なくとも6 分、少なくとも7 分、少なくとも8 分、少なくとも9 分、少なくとも1 0 分、少なくとも1 1 分、少なくとも1 2 分、少なくとも1 3 分、少なくとも1 4 分、少なくとも1 5 分、少なくとも1 6 分、少なくとも1 7 分、少なくとも1 8 分、少なくとも1 9 分、少なくとも2 0 分、少なくとも2 1 分、少なくとも2 2 分、少なくとも2 3 分、少なくとも2 4 分、少なくとも2 5 分、少なくとも2 6 分、少なくとも2 7 分、少なくとも2 8 分、少なくとも2 9 分、少なくとも3 0 分、少なくとも3 1 分、少なくとも3 2 分、少なくとも3 3 分、少なくとも3 4 分、少なくとも3 5 分、少なくとも3 6 分、少なくとも3 7 分、少なくとも3 8 分、少なくとも3 9 分、少なくとも4 0 分、少なくとも4 1 分、少なくとも4 2 分、少なくとも4 3 分、少なくとも4 4 分又は少なくとも4 5 分減少する。

30

【 0 2 4 2 】

一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも1 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも2 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも3 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも4 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも5 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも6 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも7 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも8 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベースラインに対して少なくとも9 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ベ

40

50

【 0 2 4 3 】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

【 0 2 5 3 】

一部の実施形態において、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 H がベースラインに対して少なくとも27分減少する。一部の実施形態において、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 H がベースラインに対して少なくとも30分減少する。

【 0 2 5 4 】

一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 H がベースラインに対して約28分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 H がベースラインに対して約37分減少する。

10

【 0 2 5 5 】

一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 H がベースラインに対して少なくとも28分減少する。一部の実施形態において、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びs W A S O 2 H がベースラインに対して少なくとも37分減少する。

【 0 2 5 6 】

一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも5分、少なくとも10分、少なくとも15分、少なくとも30分、少なくとも45分、少なくとも60分、少なくとも75分、少なくとも90分、少なくとも120分、少なくとも150分又は少なくとも180分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも1分、少なくとも2分、少なくとも3分、少なくとも4分、少なくとも5分、少なくとも6分、少なくとも7分、少なくとも8分、少なくとも9分、少なくとも10分、少なくとも11分、少なくとも12分、少なくとも13分、少なくとも14分、少なくとも15分、少なくとも16分、少なくとも17分、少なくとも18分、少なくとも19分、少なくとも20分、少なくとも21分、少なくとも22分、少なくとも23分、少なくとも24分、少なくとも25分、少なくとも26分、少なくとも27分、少なくとも28分、少なくとも29分、少なくとも30分、少なくとも31分、少なくとも32分、少なくとも33分、少なくとも34分又は少なくとも35分減少する。

20

30

【 0 2 5 7 】

一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも1分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも2分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも3分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも4分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも5分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも6分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも7分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも8分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも9分減少する。
 一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも10分減少する。

40

【 0 2 5 8 】

一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも11分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも12分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも13分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも14分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも15分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、プラセボに対して少なくとも1

50

【 0 2 5 9 】

10

20

30

40

50

において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 2 4 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 2 5 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 2 6 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 2 7 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 2 8 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 2 9 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 3 0 分減少する。

【 0 2 6 4 】

一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 3 1 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 3 2 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 3 3 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 3 4 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、プラセボに対して約 3 5 分減少する。

10

【 0 2 6 5 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 Hがプラセボに対して約 1 6 分減少する。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 Hがプラセボに対して約 2 1 分減少する。

【 0 2 6 6 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 Hがプラセボに対して少なくとも 1 6 分減少する。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 Hがプラセボに対して少なくとも 2 1 分減少する。

20

【 0 2 6 7 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 Hがプラセボに対して約 1 7 分減少する。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 Hがプラセボに対して約 2 8 分減少する。

【 0 2 6 8 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 Hがプラセボに対して少なくとも 1 7 分減少する。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及びW A S O 2 Hがプラセボに対して少なくとも 2 8 分減少する。

30

【 0 2 6 9 】

一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ゾルピデムに対して少なくとも 5 分、少なくとも 1 0 分、少なくとも 1 5 分、少なくとも 3 0 分、少なくとも 4 5 分、少なくとも 6 0 分、少なくとも 7 5 分、少なくとも 9 0 分、少なくとも 1 2 0 分、少なくとも 1 5 0 分又は少なくとも 1 8 0 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ゾルピデムに対して少なくとも 1 分、少なくとも 2 分、少なくとも 3 分、少なくとも 4 分、少なくとも 5 分、少なくとも 6 分、少なくとも 7 分、少なくとも 8 分、少なくとも 9 分、少なくとも 1 0 分、少なくとも 1 1 分、少なくとも 1 2 分、少なくとも 1 3 分、少なくとも 1 4 分、少なくとも 1 5 分、少なくとも 1 6 分、少なくとも 1 7 分、少なくとも 1 8 分、少なくとも 1 9 分、少なくとも 2 0 分、少なくとも 2 1 分、少なくとも 2 2 分、少なくとも 2 3 分、少なくとも 2 4 分、少なくとも 2 5 分減少する。

40

【 0 2 7 0 】

一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ゾルピデムに対して少なくとも 1 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ゾルピデムに対して少なくとも 2 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 Hは、ゾルピデムに対して少なくとも 3 分減

50

【 0 2 7 1 】

10

20

【 0 2 7 3 】

30

40

50

一部の実施形態において、W A S O 2 H は、ゾルピデムに対して約 2 1 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、ゾルピデムに対して約 2 2 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、ゾルピデムに対して約 2 3 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、ゾルピデムに対して約 2 4 分減少する。一部の実施形態において、W A S O 2 H は、ゾルピデムに対して約 2 5 分減少する。

【 0 2 7 6 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O 2 H がゾルピデムに対して約 6 分減少する。

【 0 2 7 7 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O 2 H がゾルピデムに対して少なくとも 6 分減少する。

【 0 2 7 8 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O 2 H がゾルピデムに対して約 8 分減少する。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O 2 H がゾルピデムに対して約 1 3 分減少する。

【 0 2 7 9 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O 2 H がゾルピデムに対して少なくとも 8 分減少する。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び W A S O 2 H がゾルピデムに対して少なくとも 1 3 分減少する。

【 0 2 8 0 】

一部の実施形態において、対象は、不眠症を有する。

【 0 2 8 1 】

睡眠効率 (S E) を改善する方法

本明細書では、対象の睡眠効率 (S E) を改善する方法であって、対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法が提供される。

【 0 2 8 2 】

一部の実施形態において、S E は、少なくとも 1 日間、少なくとも 2 日間、少なくとも 3 日間、少なくとも 4 日間、少なくとも 5 日間、少なくとも 6 日間、少なくとも 7 日間、少なくとも 8 日間、少なくとも 9 日間、少なくとも 1 0 日間、少なくとも 1 1 日間、少なくとも 1 2 日間、少なくとも 1 3 日間、少なくとも 1 4 日間、少なくとも 1 5 日間、少なくとも 1 6 日間、少なくとも 1 7 日間、少なくとも 1 8 日間、少なくとも 1 9 日間、少なくとも 2 0 日間、少なくとも 2 1 日間、少なくとも 2 2 日間、少なくとも 2 3 日間、少なくとも 2 4 日間、少なくとも 2 5 日間、少なくとも 2 6 日間、少なくとも 2 7 日間、少なくとも 2 8 日間、少なくとも 2 9 日間又は少なくとも 3 0 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 1 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 2 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 3 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 4 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 5 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 6 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 7 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 8 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 9 日間にわたって改善される。一部の実施形態において、S E は、少なくとも 1 0 日間にわたって改善される。

【 0 2 8 3 】

一部の実施形態において、S E は、少なくとも 1 1 日間にわたって改善される。一部の

【 0 2 8 4 】

10

20

【 0 2 8 6 】

30

40

50

【 0 2 8 9 】

10

20

30

10

において、S E は、ベースラインに対して約 1 2 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 1 3 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 1 4 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 1 5 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 1 6 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 1 7 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 1 8 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 1 9 % 改善される。

【 0 2 9 4 】

一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 2 0 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 2 1 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 2 2 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 2 3 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 2 4 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ベースラインに対して約 2 5 % 改善される。

10

【 0 2 9 5 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がベースラインに対して少なくとも 1 2 % 改善される。

【 0 2 9 6 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がベースラインに対して約 1 2 % 改善される。

20

【 0 2 9 7 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がベースラインに対して少なくとも 1 4 % 改善される。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がベースラインに対して少なくとも 1 5 % 改善される。

【 0 2 9 8 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がベースラインに対して約 1 4 % 改善される。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がベースラインに対して約 1 5 % 改善される。

30

【 0 2 9 9 】

一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して少なくとも 1 %、少なくとも 5 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 1 5 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 2 5 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 % 又は少なくとも 5 0 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して少なくとも 1 %、少なくとも 2 %、少なくとも 3 %、少なくとも 4 %、少なくとも 5 %、少なくとも 6 %、少なくとも 7 %、少なくとも 8 %、少なくとも 9 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 1 1 %、少なくとも 1 2 %、少なくとも 1 3 %、少なくとも 1 4 %、少なくとも 1 5 %、少なくとも 1 6 %、少なくとも 1 7 %、少なくとも 1 8 %、少なくとも 1 9 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 2 1 %、少なくとも 2 2 %、少なくとも 2 3 %、少なくとも 2 4 % 又は少なくとも 2 5 % 改善される。

40

【 0 3 0 0 】

一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して少なくとも 1 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して少なくとも 2 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して少なくとも 3 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して少なくとも 4 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して少なくとも 5 % 改善される。

【 0 3 0 1 】

50

、S E は、プラセボに対して約 2 3 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して約 2 4 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、プラセボに対して約 2 5 % 改善される。

【 0 3 1 0 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がプラセボに対して少なくとも 7 % 改善される。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がプラセボに対して少なくとも 9 % 改善される。

【 0 3 1 1 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がプラセボに対して約 7 % 改善される。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がプラセボに対して約 9 % 改善される。

10

【 0 3 1 2 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がプラセボに対して少なくとも 8 % 改善される。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がプラセボに対して少なくとも 8 % 改善される。

【 0 3 1 3 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がプラセボに対して約 8 % 改善される。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がプラセボに対して約 1 1 % 改善される。

20

【 0 3 1 4 】

一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 %、少なくとも 5 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 1 5 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 2 5 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 % 又は少なくとも 5 0 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 %、少なくとも 2 %、少なくとも 3 %、少なくとも 4 %、少なくとも 5 %、少なくとも 6 %、少なくとも 7 %、少なくとも 8 %、少なくとも 9 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 1 1 %、少なくとも 1 2 %、少なくとも 1 3 %、少なくとも 1 4 % 又は少なくとも 1 5 % 改善される。

30

【 0 3 1 5 】

一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 2 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 3 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 4 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 5 % 改善される。

【 0 3 1 6 】

一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 6 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 7 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 8 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 9 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 0 % 改善される。

40

【 0 3 1 7 】

一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 1 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 2 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 3 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 4 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して少なくとも 1 5 % 改善される。

【 0 3 1 8 】

50

一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 1 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 2 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 3 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 4 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 5 % 改善される。

【 0 3 1 9 】

一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 6 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 7 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 8 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 9 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 1 0 % 改善される。

【 0 3 2 0 】

一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 1 1 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 1 2 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 1 3 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 1 4 % 改善される。一部の実施形態において、S E は、ゾルピデムに対して約 1 5 % 改善される。

【 0 3 2 1 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がゾルピデムに対して少なくとも 2 % 改善される。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がゾルピデムに対して少なくとも 3 % 改善される。

【 0 3 2 2 】

一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がゾルピデムに対して約 2 % 改善される。一部の実施形態において、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がゾルピデムに対して約 4 % 改善される。

【 0 3 2 3 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がゾルピデムに対して少なくとも 4 % 改善される。

【 0 3 2 4 】

一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がゾルピデムに対して約 4 % 改善される。一部の実施形態において、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩が対象に投与され、及び S E がゾルピデムに対して約 5 % 改善される。

【 0 3 2 5 】

他の実施形態

実施形態 1 . 対象の主観的入眠潜時 (s S O L) を減少させる方法であって、対象に 5 m g 若しくは 1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、s S O L は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する、方法。

【 0 3 2 6 】

実施形態 2 . s S O L は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する、実施形態 1 に記載の方法。

【 0 3 2 7 】

実施形態 3 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、実施形態 1 に記載の方法。

【 0 3 2 8 】

実施形態 4 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与

される、実施形態 2 に記載の方法。

【0329】

実施形態 5 . s S O L は、少なくとも 20 分減少する、実施形態 1 に記載の方法。

【0330】

実施形態 6 . s S O L は、40 分以下である、実施形態 1 に記載の方法。

【0331】

実施形態 7 . s S O L は、25 分以下である、実施形態 6 に記載の方法。

【0332】

実施形態 8 . 対象は、不眠症を有する、実施形態 1 に記載の方法。

【0333】

実施形態 9 . 対象の主観的睡眠効率 (s S E) を改善する方法であって、対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって増加する、方法。

【0334】

実施形態 10 . s S E は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって増加する、実施形態 9 に記載の方法。

【0335】

実施形態 11 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、実施形態 9 に記載の方法。

【0336】

実施形態 12 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される、実施形態 10 に記載の方法。

【0337】

実施形態 13 . s S E は、少なくとも 13 % 改善される、実施形態 9 に記載の方法。

【0338】

実施形態 14 . 対象は、不眠症を有する、実施形態 9 に記載の方法。

【0339】

実施形態 15 . 対象の主観的中途覚醒 (s W A S O) を減少させる方法であって、対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する、方法。

【0340】

実施形態 16 . s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する、実施形態 15 に記載の方法。

【0341】

実施形態 17 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、実施形態 15 に記載の方法。

【0342】

実施形態 18 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される、実施形態 16 に記載の方法。

【0343】

実施形態 19 . s W A S O は、少なくとも 40 分減少する、実施形態 15 に記載の方法。

【0344】

実施形態 20 . 対象は、不眠症を有する、実施形態 15 に記載の方法。

【0345】

実施形態 21 . 対象の主観的入眠潜時 (s S O L) を減少させることにおける使用のためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩であって、対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含

10

20

30

40

50

み、s S O L は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩。

【0346】

実施形態 22 . s S O L は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する、実施形態 21 に記載の使用。

【0347】

実施形態 23 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、実施形態 21 に記載の使用。

【0348】

実施形態 24 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される、実施形態 22 に記載の使用。 10

【0349】

実施形態 25 . s S O L は、少なくとも 20 分減少する、実施形態 21 に記載の使用。

【0350】

実施形態 26 . 対象は、不眠症を有する、実施形態 21 に記載の使用。

【0351】

実施形態 27 . 対象の主観的睡眠効率 (s S E) を改善するためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩であって、対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、s S E は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって増加する、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩。 20

【0352】

実施形態 28 . s S E は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって増加する、実施形態 27 に記載の使用。

【0353】

実施形態 29 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、実施形態 27 に記載の使用。

【0354】

実施形態 30 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される、実施形態 28 に記載の使用。 30

【0355】

実施形態 31 . s S E は、少なくとも 13 % 改善される、実施形態 27 に記載の使用。

【0356】

実施形態 32 . 対象は、不眠症を有する、実施形態 27 に記載の使用。

【0357】

実施形態 33 . 対象の主観的中途覚醒 (s W A S O) を減少させるためのレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩であって、対象に 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少する、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩。 40

【0358】

実施形態 34 . s W A S O は、ベースラインに対して、少なくとも 6 ヶ月にわたって減少する、実施形態 33 に記載の使用。

【0359】

実施形態 35 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与される、実施形態 33 に記載の使用。

【0360】

実施形態 36 . レンボレキサント又はその塩は、対象に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与される、実施形態 34 に記載の使用。

【0361】

実施形態 37 . s W A S O は、少なくとも 40 分減少する、実施形態 33 に記載の使用。

【 0 3 6 2 】

実施形態 38 . 対象は、不眠症を有する、実施形態 33 に記載の使用。

【 0 3 6 3 】

実施形態 39 . 不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

10

【 0 3 6 4 】

実施形態 40 . 不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

【 0 3 6 5 】

実施形態 41 . 不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

20

【 0 3 6 6 】

実施形態 42 . 不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に 6 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

【 0 3 6 7 】

実施形態 43 . 不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

30

【 0 3 6 8 】

実施形態 44 . 不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【 0 3 6 9 】

実施形態 45 . 不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

40

【 0 3 7 0 】

実施形態 46 . 不眠症を治療する方法であって、約 5 ~ 10 m g の範囲の単回 1 日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に 6 ヶ月にわたって投与され得、投薬剤形は、6 ヶ月を通した治療中、プラセボと比較して主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を

50

維持することに関して達成可能である、方法。

【0371】

実施形態47．不眠症を治療する方法であって、約5～10mgの範囲の単回1日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、プラセボと比較して中途覚醒（sWASO）の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【0372】

実施形態48．不眠症を治療する方法であって、約5～10mgの範囲の単回1日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、6ヵ月を通した治療中、プラセボと比較して中途覚醒（sWASO）の改善を維持することに関して達成可能である、方法。 10

【0373】

実施形態49．不眠症を治療する方法であって、約5～10mgの範囲の単回1日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に少なくとも1ヵ月にわたって投与され得、投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、プラセボと比較して中途覚醒（sWASO）の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【0374】

実施形態50．不眠症を治療する方法であって、約5～10mgの範囲の単回1日用量において、レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含み、投薬剤形は、患者に6ヵ月にわたって投与され得、投薬剤形は、6ヵ月を通した治療中、プラセボと比較して中途覚醒（sWASO）の改善を維持することに関して達成可能である、方法。 20

【0375】

実施形態51．対象の不眠症を治療する方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的入眠潜時は、ベースラインに対して、少なくとも1ヵ月にわたって減少する、方法。

【0376】

実施形態52．対象の不眠症を治療する方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的睡眠効率、ベースラインに対して、少なくとも1ヵ月にわたって増加する、方法。 30

【0377】

実施形態53．対象の不眠症を治療する方法であって、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、主観的中途覚醒は、ベースラインに対して、少なくとも1ヵ月にわたって減少する、方法。

【0378】

実施形態54．レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩による治療に反応性の対象を同定する方法であって、

a) 対象の治療期間前主観的中途覚醒（sWASO）を決定すること；

b) 治療期間前sWASOが60分以上である場合、治療期間にわたって対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与すること； 40

c) 対象の治療期間後sWASOを決定すること；

d) 治療期間後sWASOが60分未満であり、且つ治療期間後sWASOが治療期間前sWASOよりも10分以上短い場合、対象に5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む方法。

【0379】

実施形態55．治療期間後sWASOは、治療期間前sWASOよりも少なくとも20分短い、実施形態54に記載の方法。 50

【 0 3 8 0 】

実施形態 5 6 . 治療期間後 s W A S O は、治療期間前 s W A S O よりも少なくとも 3 0 分短い、実施形態 5 4 に記載の方法。

【 0 3 8 1 】

実施形態 5 7 . レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を投与する前に、治療期間前主観的睡眠効率 (s S E) が決定される、実施形態 5 4 に記載の方法。

【 0 3 8 2 】

実施形態 5 8 . レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を投与した後、治療期間後 s S E が決定される、実施形態 5 7 に記載の方法。

【 0 3 8 3 】

実施形態 5 9 . 治療期間後 s S E は、治療期間前 s S E に対して少なくとも 1 0 % 改善される、実施形態 5 5 に記載の方法。

【 0 3 8 4 】

実施形態 6 0 . 治療期間後 s S E は、治療期間前 s S E に対して少なくとも 1 4 % 改善される、実施形態 5 5 に記載の方法。

【 0 3 8 5 】

実施形態 6 1 . レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を投与する前に、治療期間前主観的入眠潜時 (s S O L) が決定される、実施形態 5 4 に記載の方法。

【 0 3 8 6 】

実施形態 6 2 . レンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を投与した後、治療期間後 s S O L が決定される、実施形態 6 1 に記載の方法。

【 0 3 8 7 】

実施形態 6 3 . 治療期間後 s S O L は、治療期間前 s S O L よりも少なくとも 1 5 分短い、実施形態 6 2 に記載の方法。

【 0 3 8 8 】

実施形態 6 4 . 治療期間後 s S O L は、治療期間前 s S O L よりも少なくとも 2 0 分短い、実施形態 6 2 に記載の方法。

【 0 3 8 9 】

実施形態 6 5 . 不眠症の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、

a) 対象の治療期間前主観的入眠潜時 (s S O L) を決定すること ;

b) 対象の就寝時刻前 1 5 分以内に、5 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む経口投薬剤形を対象に投与することであって、対象は、少なくとも 7 時間にわたって就床し続ける、投与すること ;

c) 対象の治療期間後 s S O L を決定すること ;

d) 治療後 s S O L が治療期間前 s S O L に対して減少せず、且つ対象に重篤な有害反応が生じない場合、対象の就寝時刻前 1 5 分以内に、1 0 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む経口投薬剤形を対象に投与することであって、対象は、少なくとも 7 時間にわたって就床し続ける、投与すること
を含み ;

治療期間後 s S O L は、治療期間前 s S O L に対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少し、

治療期間後 s S O L は、治療期間前 s S O L に対して 1 5 分以上減少する、方法。

【 0 3 9 0 】

実施形態 6 6 . 治療期間後 s S O L は、治療期間前 s S O L に対して 2 0 分以上減少する、実施形態 6 5 に記載の方法。

【 0 3 9 1 】

実施形態 6 7 . 治療期間後 s S O L は、4 0 分以下である、実施形態 6 5 に記載の方法。

【 0 3 9 2 】

10

20

30

40

50

実施形態 68 . 治療期間後 s S O L は、25 分以下である、実施形態 67 に記載の方法。

【0393】

実施形態 69 . 不眠症の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、

a) 対象の治療期間前主観的睡眠効率 (s S E) を決定すること；

b) 対象の就寝時刻前 15 分以内に、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む経口投薬剤形を対象に投与することであって、対象は、少なくとも 7 時間にわたって就床し続ける、投与すること；

c) 対象の治療期間後 s S E を決定すること；

10

d) 治療後 s S O L が治療期間前 s S E に対して増加せず、且つ対象に重篤な有害反応が生じない場合、対象の就寝時刻前 15 分以内に、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む経口投薬剤形を対象に投与することであって、対象は、少なくとも 7 時間にわたって就床し続ける、投与すること

を含み；

治療期間後 s S E は、治療期間前 s S E に対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって増加し、

治療期間後 s S E は、治療期間前 s S E に対して 8 % 以上増加する、方法。

【0394】

実施形態 70 . 治療期間後 s S E は、治療期間前 s S E に対して 13 % 以上増加する、
実施形態 69 に記載の方法。

20

【0395】

実施形態 71 . 不眠症の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、

a) 対象の治療期間前主観的中途覚醒 (s W A S O) を決定すること；

b) 対象の就寝時刻前 15 分以内に、5 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む経口投薬剤形を対象に投与することであって、対象は、少なくとも 7 時間にわたって就床し続ける、投与すること；

c) 対象の治療期間後 s W A S O を決定すること；

d) 治療後 s S O L が治療期間前 s W A S O に対して減少せず、且つ対象に重篤な有害反応が生じない場合、対象の就寝時刻前 15 分以内に、10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む経口投薬剤形を対象に投与することであって、対象は、少なくとも 7 時間にわたって就床し続ける、投与すること

30

を含み；

治療期間後 s W A S O は、治療期間前 s W A S O に対して、少なくとも 1 ヶ月にわたって減少し、

治療期間後 s W A S O は、治療期間前 s W A S O に対して少なくとも 29 分減少する、方法。

【0396】

実施形態 72 . 治療期間後 s W A S O は、治療期間前 s W A S O に対して少なくとも 40 分減少する、実施形態 71 に記載の方法。

40

【0397】

実施形態 73 . 5 mg 若しくは 10 mg のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、5 mg 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、5 mg 用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、用量は、10 mg で 1 日 1 回に増加され得、

投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的入眠潜時 (s S O L) におけ

50

る入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能であり、

s S O L は、ベースラインに対して少なくとも 15 分減少する、方法。

【0398】

実施形態 74 . 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、5 m g 用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、用量は、10 m g で 1 日 1 回に増加され得、

投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率 (s S E) における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能であり、

s S E は、ベースラインに対して少なくとも 4 % 改善される、方法。

【0399】

実施形態 75 . 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下且つ入床前数分以内に経口投与することを含み、5 m g 用量が良好に忍容されるが、有効でない場合、その後、用量は、10 m g で 1 日 1 回に増加され得、

投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的中途覚醒 (s W A S O) の改善を維持することに関して達成可能であり、

s W A S O は、ベースラインに対して少なくとも 29 分減少する、方法。

【0400】

実施形態 76 . 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも 7 時間を残して、5 m g 用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に 1 夜に 1 回以下、入床直前に経口投与することを含み、

1 日用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて 10 m g に増加され得、投薬剤形は、少なくとも 1 ヶ月間にわたる治療中、主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、方法。

【0401】

実施形態 77 . 投薬剤形は、少なくとも 6 ヶ月間にわたる治療中、主観的入眠潜時 (s S O L) における入眠までの時間の減少を維持することに関して達成可能である、実施形態 76 に記載の方法。

【0402】

実施形態 78 . 投薬剤形は、患者に少なくとも 1 ヶ月にわたって投与され得る、実施形態 76 に記載の方法。

【0403】

実施形態 79 . 投薬剤形は、患者に少なくとも 6 ヶ月にわたって投与され得る、実施形態 76 に記載の方法。

【0404】

実施形態 80 . s S O L は、ベースラインに対して少なくとも 15 分減少する、実施形態 76 に記載の方法。

【0405】

実施形態 81 . 5 m g 若しくは 10 m g のレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

10

20

30

40

50

予定の起床時刻まで少なくとも7時間を残して、5mg用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に1夜に1回以下、入床直前に経口投与することを含み、1日用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて10mgに増加され得、

投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率（sSE）における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【0406】

実施形態82．投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率（sSE）における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、実施形態81に記載の方法。

【0407】

実施形態83．投薬剤形は、患者に少なくとも1ヵ月にわたって投与され得る、実施形態81に記載の方法。

【0408】

実施形態84．投薬剤形は、患者に少なくとも6ヵ月にわたって投与され得る、実施形態81に記載の方法。

【0409】

実施形態85．sSEは、ベースラインに対して少なくとも4%改善される、実施形態81に記載の方法。

【0410】

実施形態86．5mg若しくは10mgのレンボレキサント又は等価用量のその薬学的に許容可能な塩を含む投薬剤形を経口投与することを含む、不眠症を治療する方法であって、

予定の起床時刻まで少なくとも7時間を残して、5mg用量のレンボレキサント又はその薬学的に許容可能な塩を患者に1夜に1回以下、入床直前に経口投与することを含み、1日用量は、臨床反応及び忍容性に基づいて10mgに増加され得、

投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的中途覚醒（sWASO）の改善を維持することに関して達成可能である、方法。

【0411】

実施形態87．投薬剤形は、少なくとも1ヵ月間にわたる治療中、主観的睡眠効率（sSE）における睡眠効率の改善を維持することに関して達成可能である、実施形態86に記載の方法。

【0412】

実施形態88．投薬剤形は、患者に少なくとも1ヵ月にわたって投与され得る、実施形態86に記載の方法。

【0413】

実施形態89．投薬剤形は、患者に少なくとも6ヵ月にわたって投与され得る、実施形態86に記載の方法。

【0414】

実施形態90．sWASOは、ベースラインに対して少なくとも29分減少する、実施形態86に記載の方法。

【0415】

本明細書に記載される本開示を更に十分に理解し得るように、以下の例を示す。これらの例は、例示目的に過ぎず、決して本開示を限定するものと解釈されてはならないことが理解されるべきである。

【実施例】

【0416】

略語及び定義

本明細書で使用されるとき、特に指示がない限り、以下の略語及び定義が適用されるものとする。

【0417】

10

20

30

40

50

e C - S S R S - 電子版コロンビア自殺重症度評価尺度：自殺念慮及び自殺行動の両方を含めた、個人の自殺傾向の度合いを評価する自己評価自殺傾向尺度。

【0418】

E Q - 5 D - 3 L - 健康関連の生活の質評価：健康管理の臨床的及び経済的判定において且つ生活の質及び好み／有用性に関するデータを収集するために使用することのできるインストルメント。このインストルメントは、運動性、セルフケア、日常の活動、疼痛／不快感及び不安／抑鬱に関する質問並びに0（「想像できる最悪の健康状態」）から100（「想像できる最善の健康状態」）までの視覚的アナログ尺度を含む。

【0419】

L P S - 持続睡眠潜時：消灯から非覚醒状態の20連続エポックの最初のエポックまでの分数。 10

【0420】

P G I - 不眠症 - 患者による全般的印象度評価 - 不眠症：試験に入る前のその睡眠と比べた、試験薬がその睡眠に及ぼす効果についての対象の感じ方を尋ねる自己報告評価。P G I - 不眠症には、試験薬の効果に関する3項目（a：睡眠の改善／悪化、b：眠りに落ちるまでの時間の減少／増加、及びc：T S Tの増加／減少）並びに異なる3段階尺度での1項目（1 = 良い薬物療法効果、2 = 良くも悪くもない薬物療法効果、3 = 悪い薬物療法効果）及び最後の項目（薬物療法：1 = 強過ぎる、2 = ちょうど合っている、3 = 弱過ぎる）がある。各項目が別々に報告された。

【0421】

20

S A E - 重篤有害事象

【0422】

S D S B - 睡眠障害スクリーニングバッテリー

【0423】

S E - 睡眠効率：T S T / 消灯から点灯までの間隔として計算した、全就床時間当たりに眠っている状態にあった時間の比率。

【0424】

s S E - 主観的睡眠効率：対象が眠ろうと試みたことを報告する時点から、対象がその夜に眠ろうとするのを止めた時点（対象がその日に離床した時点として操作化される）までの間隔として計算される主観的就床時間当たりのs T S Tの比率及び主観的就床時間からs W A S Oを差し引いて導き出される眠っている状態にあった時間。 30

【0425】

s S O L - 主観的入眠潜時：対象が眠ろうと試みた時点から入眠までの分数推定値。

【0426】

s T S T - 主観的全睡眠時間：入眠から、対象がその夜に眠ろうとするのを止めた時点までの、導き出される睡眠分数。

【0427】

s W A S O - 主観的中途覚醒：最初の入眠後、対象がその日に離床した時点として操作化される、対象がその夜に眠ろうとするのを止めた時点までの夜間の覚醒分数推定値の合計。 40

【0428】

T - B W S Q - タイラー（T y r e r）のベンゾジアゼピン離脱症状質問票：試験薬の中断に伴う離脱症状を評価するように設計された質問票。T y r e r , P . e t a l . “ The benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire . ” J . A f f e c t . D i s o r d . 1 9 9 0 ; 1 9 (1) : 5 3 - 6 1 .

【0429】

T E A E - 治療中に発生した有害事象

【0430】

T S T - 全睡眠時間：入眠から覚醒状態終了時までの睡眠分数。 50

【 0 4 3 1 】

W A S O - 中途覚醒：持続睡眠の開始から点灯までの覚醒分数。

【 0 4 3 2 】

W A S O 2 H：夜間後半部分の中途覚醒：消灯後 2 4 0 分から点灯までの間隔中の覚醒分数。

【 0 4 3 3 】

W P A I - G H - 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 - 全般的な健康：アブセンティーズム及びプレゼンティーズムに関するデータを収集する。この尺度は 6 項目を含み、これらを用いて 4 つの評点が算出される。結果は障害率として表され、数字が大きいほど障害が大きく、且つ生産性が低いことを意味する。4 つの評点には、(1) 健康上の理由によるパーセント労働時間欠勤率；(2) 健康上の理由によるパーセント労働中障害率；(3) 健康上の理由によるパーセント全体労働障害率；及び(4) 健康上の理由によるパーセント活動障害率が含まれる。

10

【 0 4 3 4 】

実施例 1 . 不眠障害を有する対象の治療

集団の約 4 0 % が 6 5 歳以上の、1 8 歳以上の男女両方の対象を、治療に適格かどうかスクリーニングした。9 7 1 例の対象が治療に無作為化されたが、しかしながら、9 4 9 例の対象のみがフル・アナリシス・セット集団である。対象集団の人口統計学的情報は、表 1 に示す。

【 0 4 3 5 】

本研究は、無作為化前段階と無作為化段階とからなった。

20

【 0 4 3 6 】

無作為化前段階

無作為化前段階は、3 つの期間：スクリーニング期間、導入期間及びベースライン期間からなった。

【 0 4 3 7 】

スクリーニング期間

スクリーニング期間は、対象の無作為化前 3 5 日以内に開始された。対象が適格性判定基準及び他の評価（例えば、睡眠障害スクリーニングバッテリー）に基づき評価を受け、対象が適格と見なされた場合、対象は、どのように睡眠日誌をつけ、本明細書で考察される睡眠パラメーターの測定値を報告すればよいかについて指導を受けた。次に、対象は、導入期間に進んだ。

30

【 0 4 3 8 】

導入期間

導入期間は、適格対象がプラセボ錠剤を毎晩就寝直前に少なくとも 1 3 夜にわたって投与されたときに開始された。導入期間中、対象は毎晩少なくとも 7 時間就床し続け、及び規則正しい就寝時刻を維持する必要があった。

【 0 4 3 9 】

ベースライン期間

導入期間中のプラセボによる治療後、対象は評価を受け（例えば、不眠重症度指数、臨床血液及び尿検査、バイタルサイン、体重及び心電図）、なおも適格であれば、無作為化段階に進んだ。

40

【 0 4 4 0 】

無作為化段階

無作為化段階は、2 つの期間：治療期間 1 と治療期間 2 とからなった。無作為化段階は 1 2 ヶ月にわたって続いた。

【 0 4 4 1 】

対象は二重盲検方式で無作為化され、プラセボ、5 m g のレンボレキサント又は 1 0 m g のレンボレキサントのいずれかの投与を受けた（約 1 : 1 : 1 無作為化）。全ての対象が、研究中、治療中に発生した有害事象の評価、1 2 誘導心電図、バイタルサイン、体重

50

並びに臨床血液学及び血液化学検査を含めたルーチンの安全性モニタリングを受けた。e C - S S R Sを用いて自殺傾向が評価された。

【0442】

治療期間 1

治療期間 1 は、無作為化された試験薬物療法（プラセボ、5 m g のレンボレキサント又は 10 m g のレンボレキサント）の初回投与から開始となった。対象は毎朝、起床時刻から 1 時間以内に睡眠日誌を記入した。対象は、治療期間 1 の開始から 1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後及び 6 ヶ月後に臨床医の評価を受けた。以下の評価が行われた。

【0443】

1 ヶ月目評価：対象に関する標準的な安全性評価が実施された。血液試料を採取してレンボレキサント及びその代謝産物の血漿濃度が決定され、I S I、F S S、P G I - 不眠症、E Q - 5 D - 3 L 及び e C - S S R が記入された。

10

【0444】

2 ヶ月目評価：対象に関する標準的な安全性評価が実施された。

【0445】

3 ヶ月目評価：1 ヶ月目評価で行った全ての評価が繰り返された。

【0446】

6 ヶ月目評価：1 ヶ月目評価で行った全ての評価が繰り返され、対象が W P A I - G H を記入した。

【0447】

20

6 ヶ月目評価の完了後、治療期間 1 が終了し、治療期間 2 が開始された。

【0448】

治療期間 2

治療期間 1 の 2 ヶ月目評価の終了時（治療期間 2 ベースライン）、治療期間 1 でプラセボを投与された対象が 2 回目の無作為化を受け、5 m g 又は 10 m g のいずれかのレンボレキサントを投与されることになった。治療期間 1 中にレンボレキサントを投与された対象は、引き続き同じ用量のレンボレキサントの投与を受けた。

【0449】

治療期間 2 中、対象は、治療期間 1 中と同様に、引き続き睡眠日誌を記入した。対象は、9 ヶ月目及び 12 ヶ月目評価中に評価した。7、8、10 及び 11 ヶ月目には、臨床医が治療について電話で協議した（例えば、睡眠日誌、併用薬物療法、有害事象）。

30

【0450】

9 及び 12 ヶ月目評価中、レンボレキサントの安全性及び忍容性が評価され、e c - S S R が記入され、尿薬物検査が行われ、対象は、I S I、F S S、E Q - 5 D - 3 L、P G I - 不眠症及び W P A I - G H も記入した。血液試料（薬物動態分析用）も採取された。

【0451】

早期薬物中断

無作為化段階の開始後いずれかの時点で試験薬を早期に中断した対象は、中断から 7 日以内に臨床医の元に再来院するよう求められた。こうした対象は、睡眠日誌を含め、全ての研究評価（血液試料の採取を除く）を記入し続けるよう励まされた。

40

【0452】

フォローアップ期間

フォローアップ期間は治療期間 2 の終了時に開始となった。対象は試験薬の服用を中止したが、しかしながら、毎朝のその睡眠日誌への記入は、研究終了来院まで続けた。

【0453】

研究終了来院

治療期間 2 の完了から 14 ~ 18 日後、対象が評価された。標準的な安全性評価及び e C - S S R S の記入に加えて尿薬物検査が行われ、T - B W S Q が施行され、及び睡眠日誌が回収された。

50

【 0 4 5 4 】

対象集団

組入れ基準

対象は、以下の組入れ基準を全て満たす場合、本研究への参加に適格であった：

- ・インフォームドコンセントの提出時点で18歳以上の男女。

- ・Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第5版(DSM 5)の不眠障害に関する判定基準を満たした：

- i . 寝付くことが困難であり、眠り続けることが困難であり、且つ / 又は眠る機会が十分にあるにも関わらず、望むよりも朝早く目が覚めるという形で夜間睡眠に不満を訴える；

- i i . 訴えの頻度が週3回以上である；

- i i i . 訴えの期間が3ヵ月以上である；

- i v . 日中機能障害の訴えを伴う。

- ・スクリーニング時：直近4週間の中で週に少なくとも3夜、30分以上のs S O Lを経験し、且つ / 又は直近4週間の中で週に少なくとも3夜、60分以上のs W A S Oを経験した。

- ・スクリーニング時：7～9時間の規則正しい就床時間（眠っていたか、それとも眠ろうと試みていたかは問わない）を報告した。

- ・初回スクリーニング来院時（ビジット1）及び2回目のスクリーニング来院（ビジット2 a）：21：00～01：00の規則正しい就寝時刻（対象が眠ろうと試みる時刻として定義される）及び05：00～10：00の規則正しい起床時刻（対象がその日に離床した時刻として定義される）を報告した。

- ・スクリーニング時及び研究ベースライン時のI S Iスコアが15以上。

- ・2回目のスクリーニング来院時（ビジット2 a）：少なくとも7日間連続の朝（適格性には7日間のうちの最低5日間の朝）に記入された睡眠日誌上の回答から判定したとき、7夜のうちの少なくとも3夜にs S O Lが30分以上であった、及び / 又は7夜のうちの少なくとも3夜にs W A S Oが60分以上であったなど、その時点で不眠症状があることの確認。

- ・2回目のスクリーニング来院時（ビジット2 a）：スクリーニング来院の初回と2回目との間に最低7日間連続して朝に記入された睡眠日誌上の回答から判定したとき、対象が7～10時間の規則正しい就床時間（眠っていたか、それとも眠ろうと試みていたかは問わない）を有したなど、規則正しい就寝時刻及び起床時刻の確認。

- ・2回目のスクリーニング来院時（ビジット2 a）：スクリーニング来院の初回と2回目との間の7日間の朝に記入された睡眠日誌上の回答から判定したとき、就床継続時間が7時間未満である又は10時間より長い夜が2夜以下であったなど、就床継続時間が十分であることの確認。

- ・ベースライン時（ビジット3 a）：導入期間の最後の7夜について睡眠日誌上の回答から判定したとき、7夜のうちの少なくとも3夜にs S O Lが30分以上である、及び / 又は7夜のうちの少なくとも3夜にs W A S Oが60分以上であるなど、不眠症状の再確認。

- ・ベースライン時（ビジット3 a）：導入期間の最後の7夜について、対象が7～10時間の規則正しい就床時間（眠っていたか、それとも眠ろうと試みていたかは問わない）を有したなど、規則正しい就寝時刻及び起床時刻の確認。

- ・ベースライン時（ビジット3 a）：導入期間の最後の7夜について、21：00～01：00の規則正しい就寝時刻（対象が眠ろうと試みた時刻として定義される）及び05：00～10：00の規則正しい起床時刻（対象がその日に離床した時刻として定義される）の再確認。

- ・毎晩少なくとも7時間の就床を含め、プロトコルの全ての局面に従う意思及び能力がある。

・対象が本研究に参加している間、行動療法又は他の不眠症に対する治療プログラムを開始する意思がない。

【 0 4 5 5 】

除外基準

対象は、以下の除外基準のいずれかを満たす場合、本研究への参加に適格でなかった：

・その時点で、閉塞性睡眠時無呼吸（持続的気道陽圧（C P A P）治療を伴う又は伴わない）を含めた睡眠関連呼吸障害、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、概日リズム睡眠障害若しくはナルコレプシーの診断又は以下のとおりのS D S Bの除外スコア：

- i . 5 以上のS T O P B a n g スコア；
- i i . 1 6 以上のI R L S スコア；及び
- i i i . 1 5 より高いE S S スコア

10

を有した。

・治験責任医師の臨床的見解では、ナルコレプシーがあるかどうかについて診断的評価のため専門機関紹介が必要と指示された、ナルコレプシーに関連する可能性のある症状を報告した。

・睡眠関連の暴力的行動若しくは夢遊運転病又は任意の他の複合関連行動、例えば睡眠状態で電話をかけるか若しくは食事の支度をして食べたりする行動があったことを報告した。

・インフォームドコンセント前の1年以内に診断的睡眠ポリグラフ分析を受けた対象について：

20

i . 年齢18～64歳：無呼吸低呼吸指数が10より高いか、又は覚醒を伴う周期性四肢運動指数が10以上である。

i i . 65歳以上：無呼吸低呼吸指数が15より高いか、又は覚醒を伴う周期性四肢運動指数が15より高い。

・スクリーニング時のベック鬱病評価尺度 - I I （B D I - I I）スコアが19より高い。

・スクリーニング時のベック不安評価尺度（B A I）スコアが15より高い。

・習慣的にうたた寝することが週3回より多かった。

・スクリーニング時又は研究ベースライン時に授乳中又は妊娠中の女性（血清 ヒト絨毛性ゴナドトロピン [- h C G] 陽性によって文書で確認されたとおり）。試験薬の初回投与の72時間以上前に妊娠スクリーニング検査で陰性結果が得られていた場合、別途ベースライン評価が必要であった。

30

・妊娠の可能性のある女性であって、

i . 研究登録前30日以内に無防備性交を有した者又は全研究期間を通じて若しくは試験薬中止後28日間にわたって極めて有効な避妊方法（例えば、全禁欲、子宮内避妊器具、避妊用インプラント、注射用避妊薬、経口避妊薬又は無精子が確認されている精管切除済みのパートナーを有する）を用いることに同意しなかった者。周期的禁欲法（例えば、カレンダー法、排卵法、症候体温法、排卵後法）及び膈外射精は、許容されない避妊方法である。

i i . その時点で禁欲中であり、研究期間中及び試験薬中止後28日間に極めて有効な方法（上記に記載されたとおり）を用いること又は性的行為を控えることに同意しなかった者。

40

i i i . ホルモン避妊薬を使用中だが、安定した用量の同じホルモン避妊薬製品を投与前少なくとも4週間にわたって続けていない者並びに研究中及び試験薬中止後28日間にわたって同じ避妊薬を用いることに同意しなかった者。

i v . 注記：女性は全て、閉経後（少なくとも12ヵ月連続で無月経であり、適切な年齢層であり、他の既知の又は疑わしい原因なしに閉経後であった者として定義される）又は避妊手術済み（即ち両側卵管結紮術、子宮全摘出術又は両側卵巢摘出術、全て投与の少なくとも1ヵ月前の手術とする）でない限り、妊娠可能と見なされた。

・治験責任医師の見解では、対象の不眠の一因である過剰カフェイン使用又は18：0

50

0 以降のカフェイン含有飲料の習慣的摂取及び自らの研究への参加期間中に 18 : 00 以降のカフェインを止める意思がなかった。直近 3 ヶ月のうちに、高用量の (250 mg を著しく超過する) カフェインの摂取及び以下の症状 : 不穏、神経過敏症、興奮、不眠、顔面紅潮、利尿、胃腸障害、筋攣縮、とりとめのない思考及び発話の流れ、頻脈若しくは心不整脈、精力が高い期間又は精神運動性激越の 5 つ以上を含めた、カフェイン中毒に関する DSM - 5 判定基準を満たしたであろう症状があった場合、対象は除外された。社会的、職業的及び他の形態の機能における窮迫又は障害を引き起こした、且つ他の物質、精神障害又は内科的病態に関連付けられなかった症状は、除外となる。

- ・過去約 2 年以内の薬物又はアルコール依存歴又は乱用歴。

- ・週に 14 アルコール含有ドリンク超 (女性) 又は週に 21 アルコール含有ドリンク超 (男性) の習慣的摂取を報告したか、又は自らの研究への参加期間中にアルコール摂取を 1 日 2 ドリンク以下に制限する若しくは就寝時刻前 3 時間以内の飲酒を止める意思がなかった。

- ・ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性であることが分かっていた

- ・スクリーニング時に陽性血清により実証されたとおりの活動性ウイルス性肝炎 (B 型又は C 型) 。

- ・スクリーニング時の繰り返し ECG によって実証されたとおりの (初回 ECG が QTcF 間隔 > 450 ミリ秒を示した場合に限り繰り返し) 、フリデリシアの式によって補正した QT / QT 間隔 (QTcF) 間隔の延長 (QTcF > 450 ミリ秒) 。

- ・その時点で、臨床的に重大な疾患 (例えば、心疾患 ; 慢性閉塞性肺疾患、急性及び / 又は重症呼吸抑制を含めた呼吸器疾患 ; 重症肝不全 ; 胃腸疾患 ; 重症腎機能障害を含めた腎疾患 ; 神経疾患 [能力を欠く対象及び / 又はその認知低下から人物 / 場所 / 時間及び / 又は状況に対する失見当識が指示される対象を含む] 又は精神疾患又は過去 5 年以内の悪性腫瘍 [適切に治療された基底細胞癌を除く]) のエビデンス又は治験責任医師の見解では、対象の安全性に影響を及ぼす若しくは研究評価の妨げとなる恐れのある慢性痛を有していた。対象の職業又は活動に起因した安全上の理由から鎮静薬が禁忌となったであろう対象も除外された。

- ・夜間にトイレに行くために頻繁に離床する必要が生じる併発夜間多尿。

- ・治験責任医師の見解では、対象の安全性に影響を及ぼした又は研究評価を妨げた可能性のある医学的又は精神医学的病態の任意の既往歴。

- ・スクリーニング若しくは研究ベースライン時又は研究ベースラインから 6 ヶ月以内の計画を伴う又は伴わない意図を持った任意の自殺念慮 (即ち e C - S S R S の自殺念慮セクションの質問 4 番又は 5 番に「はい」と回答する) 。

- ・過去 10 年の任意の自殺行動 (e C S S R S の自殺行動セクションによる) 。

- ・研究中に大手術の予定があった。

- ・試験薬の初回投与前 1 週間又は 5 半減期のいずれか長い方 (導入期間) の間、何らかの禁止されている処方薬又は市販薬による併用薬物療法を使用した。

- ・試験薬の初回投与前 1 週間又は 5 半減期のいずれか長い方 (導入期間) の間、認知行動療法又はマリファナを含めた何らかのモダリティの不眠症治療を使用した。

- ・治験責任医師の見解では、適切な用量及び十分な継続期間の治療後のスポレキサントによる治療の失敗 (有効性又は安全性) 。

- ・スクリーニング前 2 週間における又はスクリーニングからベースラインまでの間の、3 つより多いタイムゾーンをまたぐ子午線越えの移動。

- ・スクリーニング時、導入時若しくはベースライン時に薬物検査が陽性であったか、又は研究中にレクリエーションドラッグの使用を断つ意思がなかった。

- ・試験薬又はいずれかの賦形剤に対する過敏症。

- ・その時点で別の臨床試験に登録されていたか、又はインフォームドコンセントに先立つ 30 日若しくは半減期の 5 倍のいずれか長い方の間、何らかの治療薬若しくは治験装置を使用した。

- ・過去に任意のレンボレキサント臨床試験に参加した。

10

20

30

40

50

【 0 4 5 6 】

試験薬

対象には、5 mg レンボレキサント錠剤、10 mg レンボレキサント錠剤又はレンボレキサント対応プラセボ錠剤を投与した。

【 0 4 5 7 】

【表 1】

表 1. 研究対象の人口統計学的特性 (フル・アナリシス・セット)。

区分	プラセボ (N = 318)	レンボレキサント		総計 (N = 949)
		5 mg (N=316)	10 mg (N=315)	
年齢				
平均値 (SD)	54.5 (14.01)	54.2 (13.74)	54.8 (13.68)	54.5 (13.80)
中央値	56.0	55.0	55.0	55.0
最小値, 最大値	18, 83	20, 85	18, 88	18, 88
65 歳未満 (%)	229 (72)	229 (72.5)	229 (72.7)	687 (72.4)
65 歳以上 75 歳未満 (%)	69 (21.7)	76 (24.1)	65 (20.6)	210 (22.1)
75 歳以上 (%)	20 (6.3)	11 (3.5)	21 (6.7)	52 (5.5)
性別				
男性 (%)	102 (32.1)	107 (33.9)	92 (29.5)	302 (31.8)
女性 (%)	216 (67.9)	209 (66.1)	222 (70.5)	647 (68.2)

10

20

【 0 4 5 8 】

研究エンドポイント

30

主要エンドポイント

主要エンドポイントは、6 ヶ月目時点における主観的入眠潜時の研究ベースラインからの変化平均値であった。

【 0 4 5 9 】

重要な副次的エンドポイント

本研究には、重要な副次的エンドポイントが2つあった。1つ目の重要な副次的エンドポイントは、6 ヶ月目時点における主観的睡眠効率の研究ベースラインからの変化平均値であった。2つ目の重要な副次的エンドポイントは、6 ヶ月目時点における主観的中途覚醒の研究ベースラインからの変化平均値であった。

【 0 4 6 0 】

追加の副次的エンドポイント

40

前述の研究エンドポイントに加えて、本研究には、幾つかの追加の副次的エンドポイントが含まれた：

- ・治療開始時（期間 1 における初回投与後 7 夜の平均値）、1 ヶ月目及び 3 ヶ月目における主観的入眠潜時、主観的睡眠効率、主観的中途覚醒及び主観的全睡眠時間の研究ベースラインからの変化平均値。

- ・6 ヶ月目における主観的全睡眠時間の研究ベースラインからの変化平均値。

- ・1、3 及び 6 ヶ月目における、不眠重症度指数で日中機能に関する 4 項目の合計スコアとして評価した日中機能の研究ベースラインからの変化。

【 0 4 6 1 】

50

安全性エンドポイント

本研究の安全性エンドポイントには、(1) プラセボと比較した(治療期間1中)、及び(2) 3、6、9及び12ヵ月にわたってレンボレキサントに曝露した対象における、レンボレキサントの安全性及び忍容性が含まれた。

【0462】

結果

【0463】

【表2】

表2. 主観的入眠潜時に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析(フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 318)	レンボレキサント 5 mg (N = 316)	レンボレキサント 10 mg (N = 315)
研究ベースライン			
n	316	314	312
平均値 (SD)	64.03 (45.209)	62.19 (45.674)	64.97 (44.020)
幾何平均値	44.99	42.97	45.05
中央値	55.86	53.57	55.71
最初の7夜			
n	315	312	313
平均値 (SD)	59.94 (45.813)	45.69 (38.455)	45.94 (34.354)
幾何平均値	40.94	30.99	30.77
中央値	50.71	36.58	35.71
7夜後の研究ベースラインからの変化			
n	314	310	310
平均値 (SD)	-4.11 (27.671)	-16.86 (27.784)	-18.89 (31.003)
中央値	-3.00	-11.00	-12.21
1ヵ月目			
n	301	300	300
平均値 (SD)	52.90 (42.955)	41.89 (36.537)	41.93 (33.521)
幾何平均値	34.61	26.98	27.14
中央値	42.86	32.50	31.79
1ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	299	298	297
平均値 (SD)	-11.48 (32.726)	-19.41 (32.221)	-24.06 (35.234)
中央値	-7.14	-13.71	-19.86
3ヵ月目			
n	281	270	266
平均値 (SD)	50.29 (50.260)	34.31 (32.407)	36.13 (34.327)
幾何平均値	29.62	21.72	22.71
中央値	37.14	24.79	26.42
最小値, 最大値	0.0, 394.3	0.0, 231.4	1.0, 289.4
3ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	279	268	264
平均値 (SD)	-13.84 (35.277)	-25.08 (34.081)	-27.94 (39.192)
中央値	-11.29	-20.71	-25.71
最小値, 最大値	-135.0, 205.7	-220.0, 125.0	-231.4, 260.3
6ヵ月目			
n	251	247	230
平均値 (SD)	46.47 (45.010)	29.49 (26.685)	33.09 (32.167)
幾何平均値	27.42	18.62	19.35
中央値	34.29	22.29	23.57
最小値, 最大値	0.00, 334.3	0.0, 170.0	0.0, 240.0

【0464】

【表 3】

6ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	249	245	229
平均値 (SD)	-16.57 (35.313)	-29.39 (33.261)	-32.49 (35.962)
中央値	-11.43	-21.81	-28.21
最小値, 最大値	-170.0, 171.4	-212.1, 82.9	-214.3, 74.3
<ul style="list-style-type: none"> ・ SE = 標準誤差。 ・ LSM = 最小二乗平均。 ・ 主観的入眠潜時は分単位で測定される。 			

10

【0465】

主要有効性エンドポイントは、主観的入眠潜時（対象が眠ろうと試みた時点から入眠までの分数推定値）の平均値の研究ベースラインからの変化であった。表2に示されるとおり、全ての治療群の主観的入眠平均値が研究ベースラインよりも短く、レンボレキサントで治療した対象では、プラセボで治療した対象よりも等価な時点における主観的入眠潜時

20

【0466】

30

40

50

【表 4】

表 3. 主観的睡眠効率に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 318)	レンボレキサント 5 mg (N = 316)	レンボレキサント 10 mg (N = 315)
研究ベースライン			
n	307	302	299
平均値 (SD)	61.34 (17.836)	63.14 (18.231)	62.03 (17.248)
中央値	63.47	67.00	65.05
最小値, 最大値	14.6, 92.1	0.0, 93.5	9.2, 94.2
最初の 7 夜			
n	309	304	306
平均値 (SD)	63.88 (18.852)	69.97 (18.312)	69.96 (17.425)
中央値	67.13	74.62	71.85
最小値, 最大値	8.3, 95.6	2.3, 97.4	16.8, 96.2
7 夜後の研究ベースラインからの変化			
n	303	295	296
平均値 (SD)	2.68 (10.765)	6.61 (10.386)	8.27 (10.566)
中央値	2.02	5.45	7.17
最小値, 最大値	-41.5, 39.0	-27.7, 40.6	-20.1, 54.1
LSM 治療差: レンボレキサント-プラセボ (SE)	--	4.299 (0.848)	5.793 (0.846)
P 値	--	<0.0001	<0.0001
1 ヶ月目			
n	296	294	294
平均値 (SD)	67.53 (18.248)	71.56 (18.300)	71.04 (17.551)
中央値	70.23	76.35	74.70
最小値, 最大値	9.3, 96.2	3.1, 100.0	18.0, 96.9
1 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			
n	291	284	282
平均値 (SD)	6.11 (12.876)	7.87 (12.263)	9.92 (12.922)
中央値	4.74	6.75	9.00
最小値, 最大値	-23.3, 75.1	-43.2, 61.7	-29.5, 67.2
LSM 治療差: レンボレキサント-プラセボ (SE)	--	2.227 (0.979)	3.615 (1.010)
P 値	--	0.0230	0.0003
3 ヶ月目			
n	276	264	261
平均値 (SD)	70.58 (18.542)	77.29 (15.259)	75.15 (17.206)
中央値	74.84	81.32	78.30
最小値, 最大値	6.0, 99.6	19.7, 100.0	14.1, 98.9
3 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			
n	269	256	251
平均値 (SD)	9.16 (13.644)	13.03 (13.522)	13.61 (14.035)
中央値	7.90	11.63	12.62

【 0 4 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 5】

最小値, 最大値	-33.9, 65.6	-18.7, 70.5	-25.3, 72.1
LSM 治療差: レンボレキサント-プラセボ (SE)	--	4.222 (1.099)	4.361 (1.092)
P 値	--	<0.0001	<0.0001
6 ヶ月目			
n	247	245	228
平均値 (SD)	71.40 (18.314)	78.55 (16.244)	76.53 (17.987)
中央値	74.77	82.02	80.22
最小値, 最大値	6.3, 100.0	8.9, 98.9	16.1, 100.0
6 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			
n	242	235	220
平均値 (SD)	10.36 (13.799)	15.34 (14.613)	15.55 (15.617)
中央値	8.97	13.33	13.91
最小値, 最大値	-38.0, 56.1	-20.9, 64.5	-20.6, 75.0
LSM 治療差: レンボレキサント-プラセボ (SE)	--	4.549 (1.179)	4.667 (1.170)
P 値	--	<0.0001	<0.0001
<ul style="list-style-type: none"> ・ SE = 標準誤差。 ・ LSM = 最小二乗平均。 ・ 主観的睡眠効率は%単位で示される。 			

10

20

【0468】

表 3 に示されるとおり、全ての治療群の主観的睡眠効率平均値が研究ベースラインに対して増加し、レンボレキサントで治療した対象では、プラセボで治療した対象よりも等価な時点における主観的睡眠効率が大幅に増加した。図 3 及び図 4 も参照されたい。

30

【0469】

40

50

【表 6】

表 4. 主観的中途覚醒に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 318)	レンボレキサント 5 mg (N = 316)	レンボレキサント 10 mg (N = 315)
研究ベースライン			
n	314	313	311
平均値 (SD)	132.49 (80.198)	132.77 (82.518)	136.83 (87.391)
中央値	120.0	114.71	120.57
最小値, 最大値	1.4, 420.0	0.0, 430.0	0.7, 460.0
最初の 7 夜			
n	315	311	313
平均値 (SD)	127.79 (86.974)	113.53 (85.724)	113.77 (83.536)
中央値	111.67	87.86	92.29
最小値, 最大値	0.0, 462.9	0.0, 497.5	0.0, 415.9
7 夜後の研究ベースラインからの変化			
n	312	308	309
平均値 (SD)	-6.12 (45.893)	-20.21 (46.015)	-23.30 (47.700)
中央値	-6.92	-16.01	-20.71
最小値, 最大値	-180.7, 261.0	-233.1, 188.6	-238.6, 153.0
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-14.328 (3.614)	-16.720 (3.619)
P 値	--	<0.0001	<0.0001
1 ヶ月目			
n	300	299	297
平均値 (SD)	114.17 (81.341)	107.07 (80.639)	109.42 (79.993)
中央値	95.57	85.29	95.00
最小値, 最大値	0.0, 455.0	0.0, 426.7	0.0, 414.1
1 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			
n	297	297	293
平均値 (SD)	-19.01 (50.279)	-23.42 (56.251)	-26.82 (56.989)
中央値	-9.86	-19.29	-22.29
最小値, 最大値	-240.0, 110.7	-293.6, 191.4	-208.9, 178.0
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-5.514 (4.109)	-7.005 (4.129)
P 値	--	0.1796	0.0898
3 ヶ月目			
n	281	270	265
平均値 (SD)	104.87 (83.462)	89.48 (79.256)	95.66 (85.018)
中央値	83.86	66.43	70.00
最小値, 最大値	0.0, 445.7	0.0, 501.8	0.0, 491.4
3 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			

【 0 4 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 7】

n	278	267	262
平均値 (SD)	-27.08 (54.408)	-42.98 (60.064)	-39.42 (62.783)
中央値	-21.82	-34.57	-36.07
最小値, 最大値	-244.3, 167.5	-337.5, 122.7	-232.9, 255.1
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-13.424 (4.486)	-10.079 (4.578)
P 値	--	0.0028	0.0277
6ヵ月目			
n	251	247	229
平均値 (SD)	103.15 (82.294)	81.79 (76.803)	86.38 (77.793)
中央値	88.57	60.00	62.14
最小値, 最大値	0.0, 446.0	0.0, 443.5	0.0, 390.7
6ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	248	244	227
平均値 (SD)	-32.14 (55.279)	-51.45 (67.295)	-48.12 (68.550)
中央値	-29.21	-44.02	-47.43
最小値, 最大値	-221.9, 141.1	-346.4, 190.7	-318.7, 137.9
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-17.474 (5.014)	-12.671 (4.951)
P 値	--	0.0005	0.0105
<ul style="list-style-type: none"> • SE = 標準誤差。 • LSM = 最小二乗平均。 • 主観的中途覚醒は分単位で測定される。 			

10

20

30

【0471】

表 4 に示されるとおり、全ての治療群の主観的中途覚醒平均値が研究ベースラインに対して減少し、レンボレキサントで治療した対象では、プラセボで治療した対象よりも等価な時点における主観的中途覚醒平均値が大幅に減少した。図 5 及び図 6 も参照されたい。

【0472】

40

50

【表 8】

表 5. 主観的全睡眠時間に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 318)	レンボレキサント 5 mg (N = 316)	レンボレキサント 10 mg (N = 315)
研究ベースライン			
n	307	302	299
平均値 (SD)	304.25 (91.459)	315.52 (93.498)	306.89 (88.031)
中央値	314.71	332.14	315.33
最小値, 最大値	70.0, 487.9	0.0, 531.2	38.6, 495.6
最初の 7 夜			
n	309	304	306
平均値 (SD)	318.51 (96.298)	350.80 (95.999)	351.43 (91.645)
中央値	332.57	366.0	365.11
最小値, 最大値	40.0, 495.7	11.0, 520.7	85.0, 532.7
7 夜後の研究ベースラインからの変化			
n	303	295	296
平均値 (SD)	14.78 (54.995)	34.29 (54.142)	46.01 (55.110)
中央値	13.43	30.71	42.31
最小値, 最大値	-198.5, 196.1	-186.1, 217.7	-98.0, 292.4
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	22.034 (4.354)	31.796 (4.350)
P 値	--	<0.0001	<0.0001
1 ヶ月目			
n	296	294	294
平均値 (SD)	335.83 (95.378)	357.14 (93.503)	355.96 (92.725)
中央値	344.57	374.64	369.23
最小値, 最大値	45.0, 620.7	15.0, 540.3	94.3, 570.8
1 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			
n	291	284	282
平均値 (SD)	30.74 (70.687)	39.32 (63.548)	53.22 (67.910)
中央値	22.14	36.33	47.77
最小値, 最大値	-116.7, 519.0	-205.0, 323.7	-171.5, 286.6
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	11.760 (5.269)	22.131 (5.286)
P 値	--	0.0259	<0.0001
3 ヶ月目			
n	276	264	261
平均値 (SD)	353.84 (98.698)	386.42 (82.554)	374.99 (91.602)
中央値	367.71	397.86	391.43

【 0 4 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 9】

最小値, 最大値	27.3, 639.8	97.5, 577.6	85.0, 537.5
3ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	269	256	251
平均値 (SD)	48.16 (75.859)	65.82 (71.331)	70.95 (70.913)
中央値	36.43	60.71	64.52
最小値, 最大値	-158.9, 386.2	-97.0, 398.0	-127.4, 355.0
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	17.374 (5.906)	21.686 (5.946)
P 値	--	0.0034	0.0003
6ヵ月目			
n	247	245	228
平均値 (SD)	356.03 (95.371)	392.08 (86.951)	379.25 (95.384)
中央値	362.00	403.43	398.57
最小値, 最大値	30.0, 582.9	45.0, 589.0	77.1, 543.9
6ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	242	235	220
平均値 (SD)	53.53 (74.539)	76.21 (77.714)	78.32 (80.741)
中央値	45.50	70.71	72.93
最小値, 最大値	-179.3, 329.3	-110.4, 365.5	-121.6, 405.0
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	18.555 (6.324)	22.686 (6.392)
P 値	--	0.0034	0.0004
<ul style="list-style-type: none"> SE = 標準誤差。 LSM = 最小二乗平均。 主観的全睡眠時間は分単位で測定される。 			

10

20

30

【0474】

表 5 に示されるとおり、全ての治療群の主観的全睡眠時間平均値が研究ベースラインに対して増加し、レンボレキサントで治療した対象では、プラセボで治療した対象よりも等価な時点における主観的全睡眠時間が大幅に増加した。

【0475】

40

50

【表 10】

表 6. 不眠重症度指数日中機能に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (項目 4~7; フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 318)	レンボレキサント 5 mg (N = 316)	レンボレキサント 10 mg (N = 315)
研究ベースライン			
n	318	316	315
平均値 (SD)	11.0 (2.10)	11.4 (2.02)	11.0 (2.15)
中央値	11.0	11.0	11.0
最小値, 最大値	1, 16	6, 16	2, 16
1ヵ月目			
n	296	300	286
平均値 (SD)	7.8 (3.32)	7.2 (3.78)	7.0 (3.69)
中央値	8.0	7.0	7.0
最小値, 最大値	0, 16	0, 16	0, 16
1ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	296	300	286
平均値 (SD)	-3.1 (3.41)	-4.1 (3.66)	-4.2 (4.01)
中央値	-3.0	-3.0	-4.0
最小値, 最大値	-14, 8	-15, 3	-15, 6
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-0.71 (0.287)	-0.94 (0.289)
P 値	--	0.0137	0.0011
3ヵ月目			
n	283	274	259
平均値 (SD)	7.2 (3.51)	6.2 (3.82)	6.0 (3.67)
中央値	8.0	6.0	5.0
最小値, 最大値	0, 16	0, 16	0, 16
3ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	283	274	259
平均値 (SD)	-3.7 (3.55)	-5.2 (3.88)	-5.2 (4.05)
中央値	-3.0	-5.0	-5.0
最小値, 最大値	-14, 8	-15, 3	-16, 8
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-1.16 (0.302)	-1.36 (0.305)
P 値	--	0.0001	<0.0001
6ヵ月目			
n	257	258	234
平均値 (SD)	6.6 (3.45)	5.4 (3.58)	5.4 (3.54)
中央値	7.0	5.0	5.0
最小値, 最大値	0, 16	0, 15	0, 15
6ヵ月後の研究ベースラインからの変化			
n	257	258	234
平均値 (SD)	-4.3 (3.66)	-6.0 (3.76)	-5.7 (4.00)
中央値	-4.0	-6.0	-6.0

【0476】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

最小値, 最大値	-14, 4	-15, 3	-16, 7
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-1.30 (0.302)	-1.32 (0.307)
P 値	--	<0.0001	<0.0001
・ SE = 標準誤差。 ・ LSM = 最小二乗平均。			

10

【 0 4 7 7】

20

30

40

50

【表 1 2】

表 7. 不眠症重症度合計スコアに関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (項目 1~7; フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 318)	レンボレキサント 5 mg (N = 316)	レンボレキサント 10 mg (N = 315)
研究ベースライン			
n	318	316	315
平均値 (SD)	19.0 (3.08)	19.6 (3.28)	19.0 (3.39)
中央値	19.0	19.0	19.0
最小値, 最大値	4, 27	11, 28	5, 28
1 ヶ月目			
n	296	300	286
平均値 (SD)	13.8 (5.24)	12.6 (6.04)	12.0 (5.89)
中央値	14.0	12.0	12.0
最小値, 最大値	0, 28	0, 28	0, 28
1 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			
n	296	300	286
平均値 (SD)	-5.2 (5.23)	-7.1 (5.91)	-7.2 (6.42)
中央値	-4.0	-6.0	-6.0
最小値, 最大値	-22, 10	-27, 4	-26, 9
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-1.47 (0.457)	-1.87 (0.461)
P 値	--	0.0013	<0.0001
3 ヶ月目			
n	283	274	259
平均値 (SD)	12.8 (5.66)	10.8 (6.07)	10.2 (5.78)
中央値	14.0	10.0	10.0
最小値, 最大値	0, 28	0, 28	0, 28
3 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			
n	283	274	259
平均値 (SD)	-6.1 (5.55)	-8.6 (6.28)	-8.9 (6.38)
中央値	-5.0	-8.0	-9.0
最小値, 最大値	-21, 10	-27, 5	-27, 11
LSM 治療差: レンボレキサント/プラセボ (SE)	--	-2.02 (0.481)	-2.57 (0.486)
P 値	--	<0.0001	<0.0001
6 ヶ月目			
n	257	258	234
平均値 (SD)	11.8 (5.60)	9.6 (5.70)	9.4 (5.72)
中央値	12.0	9.0	9.0
最小値, 最大値	0, 26	0, 27	0, 26
6 ヶ月後の研究ベースラインからの変化			
n	257	258	234
平均値 (SD)	-7.2 (5.75)	-9.9 (6.07)	-9.8 (6.61)
中央値	-7.0	-10.0	-9.5

【 0 4 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

最小値, 最大値	-22, 6	-26, 3	-26, 8
LSM 治療差: レンボレキサン ト/プラセボ (SE)	--	-2.10 (0.487)	-2.35 (0.495)
P 値	--	<0.0001	<0.0001
<ul style="list-style-type: none"> SE = 標準誤差。 LSM = 最小二乗平均。 			

10

【0 4 7 9】

表 6 及び表 7 に示されるとおり、全ての治療群の不眠重症度指数スコア平均値が研究ベースラインに対して減少し、レンボレキサンで治療した対象では、プラセボで治療した対象よりも等価な時点における不眠重症度指数スコアが大幅に減少した。

【0 4 8 0】

【表 1 4】

表 8. 睡眠の質及び朝の眠気スコア平均値。

		プラセボ (N = 318)	レンボレキサン 5 mg(N = 316)	レンボレキサン 10 mg (N = 315)
睡眠の質				
ベースライン	平均値 (SD)	3.8 (1.4)	4.0 (1.3)	4.0 (1.4)
6 ヶ月目における ベースライン からの変化	LSM (SE)	0.89 (0.09)	1.17 (0.09)	1.21 (0.09)
	治療差	--	0.28	0.32
	P 値	--	0.0244	0.0103
朝の眠気				
ベースライン	平均値 (SD)	3.94 (1.56)	3.93 (1.35)	3.93 (1.32)
6 ヶ月目における ベースライン からの変化	LSM (SE)	0.78 (0.09)	0.93 (0.09)	1.04 (0.09)
	治療差	--	0.15	0.26
	P 値	--	0.2248	0.0298

20

30

【0 4 8 1】

表 8 に示されるとおり、睡眠の質及び朝の眠気に関連する項目（不眠重症度指数）の平均値は、6 ヶ月時点においてプラセボで治療した対象と比較してレンボレキサンで治療した対象において有意に改善した。

40

【0 4 8 2】

50

【表 15】

表 9. レンボレキサント(5 mg 用量)及びレンボレキサント代謝産物の血漿濃度の概要 (安全性解析対象集団)

統計量	血漿濃度 (ng/mL)			
	レンボレキサント	代謝産物		
		M4	M9	M10
1ヵ月目				
n	296	296	296	296
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	31 (10.5)	34 (11.5)	35 (11.8)	32 (10.8)
平均値 (SD)	9.0 (7.35)	2.8 (1.87)	1.6 (1.07)	5.1 (3.49)
中央値	7.6	2.7	1.5	4.8
最小値, 最大値	0.0, 47.1	0.0, 11.0	0.0, 6.2	0.0, 17.0
3ヵ月目				
n	269	269	269	269
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	34 (12.6)	36 (13.4)	38 (14.1)	34 (12.6)
平均値 (SD)	8.4 (6.04)	2.7 (1.77)	1.5 (1.00)	4.9 (3.24)
中央値	7.7	2.8	1.5	4.9
最小値, 最大値	0.0, 31.9	0.0, 8.8	0.0, 4.6	0.0, 15.8
6ヵ月目				
n	247	247	247	247
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	45 (18.2)	48 (19.4)	50 (20.2)	45 (18.2)
平均値 (SD)	7.9 (6.62)	2.5 (1.91)	1.4 (1.07)	4.6 (3.57)
中央値	6.9	2.4	1.5	4.6
最小値, 最大値	0.0, 37.8	0.0, 9.6	0.0, 5.8	0.0, 19.1
・ レンボレキサント及びその代謝産物の定量下限: 0.0500 ng/mL。 ・ BLQ = 定量限界未満。				

10

20

30

【0483】

40

50

【表 16】

表 10. レンボレキサント(10 mg 用量)及びレンボレキサント代謝産物の血漿濃度の概要 (安全性解析対象集団)

統計量	血漿濃度 (ng/mL)			
	レンボレキサント	代謝産物		
		M4	M9	M10
1ヵ月目				
n	285	285	285	285
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	21 (7.4)	24 (8.4)	25 (8.8)	22 (7.7)
平均値 (SD)	16.3 (11.50)	5.3 (3.36)	3.0 (1.82)	9.9 (6.47)
中央値	15.1	5.3	3.0	9.8
最小値, 最大値	0.0, 63.4	0.0, 19.8	0.0, 10.6	0.0, 35.8
3ヵ月目				
n	258	258	258	258
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	29 (11.2)	38 (14.7)	38 (14.7)	30 (11.6)
平均値 (SD)	15.6 (11.33)	5.1 (3.49)	2.9 (1.92)	9.4 (6.63)
中央値	15.1	5.2	3.0	10.1
最小値, 最大値	0.0, 48.4	0.0, 15.9	0.0, 8.9	0.0, 37.0
6ヵ月目				
n	226	226	226	226
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	33 (14.6)	34 (15.0)	37 (16.4)	34 (15.0)
平均値 (SD)	15.2 (13.14)	5.0 (3.73)	2.8 (2.10)	9.3 (7.48)
中央値	14.5	5.1	2.8	9.2
最小値, 最大値	0.0, 105.0	0.0, 17.7	0.0, 11.9	0.0, 35.6
・ レンボレキサント及びその代謝産物の定量下限: 0.0500 ng/mL。				
・ BLQ = 定量限界未満。				

【0484】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

表 11. 治療中に発生した有害事象の概要 (安全性解析対象集団)。

区分	プラセボ (N = 319) n (%)	レンボレキサント 5 mg (N = 314) n (%)	レンボレキサント 10 mg (N = 314) n (%)
TEAE	200 (62.7)	192 (61.1)	187 (59.6)
治療関連 TEAE	44 (13.8)	78 (24.8)	91 (29.0)
重症 TEAE	10 (3.1)	13 (4.1)	8 (2.5)
重篤 TEAE	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
死亡	0	0	0
他の SAE	5 (1.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
生命を脅かすものである	0	0	0
入院又は既存の入院の延長が必要である	5 (1.6)	6 (1.9)	9 (2.9)
持続性の又は重大な身体障害又は無能力	0	0	0
先天異常/出生時欠損	0	0	0
重要な医学的事象	0	1 (0.3)	0
試験薬用量調整につながる TEAE	18 (5.6)	25 (8.0)	33 (10.5)
試験薬中止につながる TEAE	12 (3.8)	13 (4.1)	26 (8.3)
試験薬減量につながる TEAE	0	0	0
試験薬中断につながる TEAE	7 (2.2)	13 (4.1)	8 (2.5)
・ TEAE = 治療中に発生した有害事象 ・ SAE = 重篤有害事象			

【0 4 8 5】

表 1 1 は、有害事象発生率の低さが示すとおり、レンボレキサントが安全で良好に忍容される薬物であることを示している。本研究中、死亡の報告はなかった。

【0 4 8 6】

実施例 2 . 不眠障害を有する対象の治療

年齢 5 5 歳以上の男女両方の対象を、治療に適格かどうかスクリーニングした。1 0 0 6 例の対象が治療に無作為化された。対象集団の人口統計学的情報を表 1 2 に示す。

【0 4 8 7】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 12. 研究対象の人口統計学的特性 (フル・アナリシス・セット)。

区分	プラセボ (N=208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N=263)	レンボレキサント		総計 (N = 1006)
			5 mg (N=266)	10 mg (N=269)	
年齢					
平均値 (SD)	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
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 (%)	92 (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)

10

20

【0488】

本研究は、無作為化前段階と無作為化段階とからなった。

【0489】

無作為化前段階

30

無作為化前段階は、3つの期間：スクリーニング期間、導入期間及びベースライン期間からなった。

【0490】

スクリーニング期間

スクリーニング期間は、対象の無作為化前35日以内に開始された。インフォームドコンセントが得られたところで、医学的既往歴、精神医学的既往歴及び睡眠歴の問診を行い、この問診には、対象が不眠障害の診断基準を満たし、且つ対象が睡眠維持の困難又は早朝覚醒又は両方を訴えていることの確認が含まれた。行われたスクリーニング評価は、不眠症睡眠指数 (ISI)、エプワース眠気尺度 (ESS)、STOPBang睡眠時無呼吸質問票、国際下肢静止不能尺度 (IRLS) 及びミュンヘン睡眠時随伴症尺度 (MUPSS) であった。これらの評価は、まとめて、睡眠障害スクリーニングバッテリーと称される。

40

【0491】

対象に睡眠日誌が配布され、項目の記録の方法が指導された。対象が睡眠日誌を7日間連続で毎朝記入した後、対象がなおも本研究への参加に適格であったならば、対象は無作為化段階の10～17日前の2回目の臨床ミーティングに出席した。次に、対象は、睡眠ポリグラフを装着し、姿勢安定性評価及び認知能力評価バッテリーの記入の方法について指導を受けた。次に、対象は、8時間睡眠ポリグラフ記録を受けた。覚醒から5分以内に、対象に関して姿勢安定性評価及び認知評価バッテリーが実施された。

【0492】

50

対象がなおも参加に適格であった場合、対象にプラセボ錠剤が分配され、導入期間が開始された。

【0493】

導入期間

導入期間は、適格対象にプラセボ錠剤が分配された時点で開始となり、ベースライン期間1日目まで続いた。導入期間中、対象は毎晩、就寝時刻前5分以内にプラセボを服用し、対象は少なくとも7時間就床し続けた。

【0494】

対象がこの期間中、少なくとも朝連続で睡眠日誌項目の記入を終えたところで、対象の適格性が再び審査された。適格であれば、対象は、終夜睡眠ポリグラフィ検査が実施されることになる2夜のうちの最初の夜を過ごすために再来院した。不眠重症度指数、FSS及びEQ-5D-3Lも評価された。次に、対象に対して、その予定就寝時刻から5分以内に試験薬が投与された。次に、対象は、8時間睡眠ポリグラフを受けた。覚醒後、姿勢及び認知バッテリー評価が実施され、睡眠日誌が記入された。次に、対象は、その日は自由に外出することができ、後に再来院してもう1夜繰り返した。

10

【0495】

次に、対象は、帰宅を許され、クリニックの手順に合わせて試験薬を服用した。最低でも2夜後、導入期間は、終了した。

【0496】

ベースライン期間

ベースライン期間の1日目、対象はクリニックに入院し、ISI、FSS及びEQ-5D-3Lが施行された。ルーチンの安全性評価のため、血液及び尿試料が採取され、ECGが実施され、バイタルサイン及び体重が評価された。eC-SSRSが施行された。ベースライン期間を完了し、且つ引き続き適格性判定基準を満たした対象が無作為化され、無作為化段階が開始された。

20

【0497】

無作為化段階

無作為化段階は、治療期間とフォローアップ期間とからなった。

【0498】

治療期間

治療期間は31日間にわたって続いた。対象は二重盲検方式で無作為化され、プラセボ、5mgのレンボレキサントを含有する錠剤、10mgのレンボレキサントを含有する錠剤又は6.25mgのゾルピデムERを含有する錠剤の投与を受けた。

30

【0499】

対象の平均習慣的就寝時刻から5分以内に試験薬が投与され、終夜睡眠ポリグラフ記録が開始された。翌朝(2日目)、記録の完了時に、姿勢安定性及び認知能力が評価された。2日目の晩に対象が再来院し、試験薬の投与前に血液試料が採取され、次に対象の平均習慣的就寝時刻から5分以内に試験薬が投与された。再び、睡眠ポリグラフ記録が開始された。翌朝(3日目)、姿勢安定性及び認知能力が評価された。血液試料も採取された。

【0500】

次に、対象が自らの睡眠日誌を記入した。eC-SSRSが施行された。目覚めてから1.5時間以内に、対象はその朝の眠気レベルに点数を付けた。臨床医が対象は退院しても安全と見なせば、対象は退院することが許された。

40

【0501】

帰宅後、対象は毎晩、就寝時刻前に試験薬を服用し、起床時刻から1時間以内にその睡眠日誌を記入した。

【0502】

29日目、対象は再来院した。対象の平均習慣的就寝時刻から5分以内に試験薬が投与され、睡眠ポリグラフ記録が実施された。翌朝(30日目)、姿勢安定性及び認知能力が評価された。起床時刻から1.5時間後、対象がその朝の眠気レベルに点数を付けた。

50

【 0 5 0 3 】

30日目の晩に対象は再来院した。投与前血液試料が採取され、対象の平均習慣的就寝時刻から5分以内に再び試験薬が投与された。睡眠ポリグラフ記録が開始された。翌朝(31日目)、姿勢安定性及び認知能力が評価され、血液試料が採取された。ISI、FSS、EQ-5D-3L及びPGI-不眠症が施行された。ルーチンの安全性評価のため、血液及び尿試料が採取された。心電図が実施され、バイタルサイン及び体重が評価された。次に、対象にeC-SSRSが施行された。起床時刻から1.5時間後の時点で、対象がその朝の眠気レベルに点数を付けた。

【 0 5 0 4 】

フォローアップ期間

フォローアップ期間は、治療期間の終了時に対象が退院したとき開始となった。対象は試験薬の服用を止めたが、毎朝のその睡眠日誌の記入は、研究来院の終了まで継続した。

【 0 5 0 5 】

治療期間完了から14～18日後、対象は研究来院終了のため再来院した。T-BWSQ及びeC-SSRSが施行され、ルーチンの安全性評価が実施された。

【 0 5 0 6 】

研究の中断

試験薬の服用を早期に中断した対象は、試験薬の中断後に実行可能になり次第、直ちに再来院すべきであった。有害事象が理由で対象が中断した場合、その有害事象は、消散するまでか又は2週間経つかのいずれか先に起こる時点まで追跡されていた必要がある。加えて、早期に中断した対象は尿薬物検査を受けた。

【 0 5 0 7 】

試験薬

対象が無作為化された治療群に従い、対象に毎日2錠が投与された：

- ・5mg レンボレキサント治療群：ゾルピデムER対応プラセボ錠剤1錠及びレンボレキサント5mg錠剤1錠。
- ・10mg レンボレキサント治療群：ゾルピデムER対応プラセボ錠剤1錠及びレンボレキサント10mg錠剤1錠。
- ・ゾルピデムER6.25mg：ゾルピデムER6.25mg錠剤1錠及びレンボレキサント対応プラセボ錠剤1錠。
- ・プラセボ：ゾルピデムER対応プラセボ錠剤1錠及びレンボレキサント対応プラセボ錠剤1錠。

【 0 5 0 8 】

研究エンドポイント

本研究には、主要エンドポイント、幾つかの重要な副次的エンドポイント及び幾つもの追加の副次的エンドポイントがあった。

【 0 5 0 9 】

主要エンドポイント

主要エンドポイントは、プラセボと比較した5mg又は10mg レンボレキサントの29日目及び30日目における持続睡眠潜時平均値について、ベースラインからの変化を決定することであった。

【 0 5 1 0 】

重要な副次的エンドポイント

1つの重要な副次的エンドポイントは、プラセボと比較した、5mg又は10mgのレンボレキサントの投与後29及び30日目における睡眠効率平均値について、ベースラインからの変化を決定することであった。

【 0 5 1 1 】

もう1つの重要な副次的エンドポイントは、プラセボと比較した、5mg又は10mgのレンボレキサントの投与後29及び30日目における中途覚醒平均値について、ベースラインからの変化を決定することであった。

10

20

30

40

50

【 0 5 1 2 】

もう1つの重要な副次的エンドポイントは、6 . 2 5 m g のゾルピデム E R の投与と比較した5 m g 又は1 0 m g のレンボレキサントの投与後2 9 及び3 0 日目における夜間後半部分の中途覚醒平均値について、ベースラインからの変化を決定することであった。

【 0 5 1 3 】

例示的な追加の副次的エンドポイントは、ゾルピデムと比較した5 m g 又は1 0 m g のレンボレキサントの投与後2 及び3 日目における姿勢安定性検査での身体動揺単位平均値のベースラインからの変化である。

【 0 5 1 4 】

組入れ基準

10

対象は、以下の組入れ基準を全て満たす場合、本研究への参加に適格であった：

- ・インフォームドコンセント時点で6 5 歳以上の男性又は5 5 歳以上の女性。
- ・Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第5 版の不眠障害に関する判定基準を満たした：
 - i . 眠り続けることが困難であり、且つ / 又は眠る機会が十分にあるにも関わらず、望むよりも朝早く目が覚めるという形で夜間睡眠に不満を訴える。

- i i . 訴えの頻度が週3 回以上である。

- i i i . 訴えの期間が3 ヶ月以上である。

- i v . 日中機能障害の訴えを伴う。

- ・スクリーニング時：直近4 週間の中で週に少なくとも3 夜、典型的には6 0 分以上の s W A S O を経験した。 20

- ・スクリーニング時：7 ~ 9 時間の規則正しい就床時間（眠っていたか、それとも眠ろうと試みていたかは問わない）を報告した。

- ・スクリーニング時：2 1 : 0 0 ~ 2 4 : 0 0 の習慣的就寝時刻（対象が眠ろうと試みた時刻として定義される）及び0 5 : 0 0 ~ 0 9 : 0 0 の習慣的起床時刻を報告した。

- ・スクリーニング時及び導入期間中の初回睡眠ポリグラフ前の入院手続き時：I S I スコアが1 3 以上。

- ・2 回目のスクリーニング来院直前7 日間の朝（適格性には7 日間のうちの最低5 日間の朝）の睡眠日誌上の回答から判定したとき、7 夜のうちの少なくとも3 夜に s W A S O が6 0 分以上であったなど、その時点で不眠症状があることの確認。 30

- ・2 回目のスクリーニング来院直前7 日間の朝の睡眠日誌上の回答から判定したとき、就寝時刻（対象が眠ろうと試みた時刻として定義される）又は起床時刻（対象がその日に離床した時刻として定義される）のいずれについても、スクリーニング時睡眠日誌項目から計算した、それぞれ習慣的就寝時刻平均値又は習慣的起床時刻中央値から1 時間より大きくずれることが2 夜以下であったなど、規則正しい就寝時刻及び起床時刻の確認。

- ・2 回目のスクリーニング来院直前7 日間の朝の睡眠日誌上の回答から判定したとき、就床継続時間が7 時間未満である又は1 0 時間より長い夜が2 夜以下であったなど、就床継続時間が十分であることの確認。

- ・導入期間中：導入期間中の初回睡眠ポリグラフ直前7 日間の朝の睡眠日誌上の回答から判定したとき、7 夜のうちの少なくとも3 夜に s W A S O が6 0 分以上であったなど、不眠症状の再確認。 40

- ・導入期間中：上記に定義するとおりの、規則正しい就寝時刻及び起床時刻の再確認。

- ・導入期間中：上記に定義するとおりの、就床継続時間が十分であることの再確認。

- ・導入期間中：以下のとおりの睡眠ポリグラフによる不眠症の客観的エビデンス：2 回連続した睡眠ポリグラフ上でのW A S O 平均値が6 0 分以上であって、いずれの夜も4 5 分未満でない。

- ・毎晩少なくとも7 時間の就床を含め、プロトコルの全ての局面に従う意思及び能力がある。

- ・対象が本研究に参加している間、行動療法又は他の不眠症に対する治療プログラムを開始する意思がない。

50

【 0 5 1 5 】

除外基準

対象は、以下の除外基準のいずれかを満たす場合、本研究への参加に適格でなかった：

・その時点で、睡眠関連呼吸障害（持続的気道陽圧治療を伴う又は伴わない閉塞性睡眠時無呼吸を含む）、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、概日リズム睡眠障害若しくはナルコレプシーの診断又は以下のとおりの不眠症以外のある種の睡眠障害の症状を有する者を除外するスクリーニングインストルメント上での除外スコア：

i . 5 以上の S T O P B a n g 睡眠時無呼吸質問票スコア

i i . 1 6 以上の I R L S スコア

i i i . 1 5 より高い E S S スコア（スコア 1 1 ~ 1 5 は、対象の病歴に記録される日中の過剰な眠気が必要）を有した。 10

・治験責任医師の臨床的見解では、ナルコレプシーがあるかどうかについて診断的評価のため専門機関紹介が必要と指示された、ナルコレプシーに関連する可能性のある症状を報告した。

・ M U P S 上、夢遊食事病の既往歴に対応する項目が是認されたか、又は睡眠関連の暴力的行動、夢遊運転病又は治験責任医師の見解上、対象が研究に不適となる別の睡眠時随伴症の症状の既往歴が報告された。

・ 2 回目のスクリーニング来院時に P S G で測定したとき、無呼吸低呼吸指数が 1 5 より高いか、又は覚醒を伴う周期性四肢運動指数が 1 5 より高い。 20

・スクリーニング時のベック鬱病評価尺度 - I I (B D I - I I) スコアが 1 9 より高い。

・スクリーニング時のベック不安評価尺度 (B A I) スコアが 1 5 より高い。

・習慣的に日中にうたた寝することが週 3 回より多かった。

・妊娠可能性のある女性であった。（注記：女性は全て、閉経後（少なくとも 1 2 ヶ月連続で無月経であり、適切な年齢層であり、及び他の既知の又は疑わしい原因なしに閉経後であった者として定義される）又は避妊手術済み（即ち両側卵管結紮術、子宮全摘出術又は両側卵巢摘出術、全て投与の少なくとも 1 ヶ月前の手術とする）でない限り、妊娠可能と見なされた。

・治験責任医師の見解では、対象の不眠の一因である過剰カフェイン使用又は 1 8 : 0 0 以降のカフェイン含有飲料の習慣的摂取及び自らの研究への参加期間中に 1 8 : 0 0 以降のカフェインを止める意思がなかった。 30

・過去約 2 年以内の薬物又はアルコール依存歴又は乱用歴。

・週に 1 4 アルコール含有ドリンク超（女性）又は週に 2 1 アルコール含有ドリンク超（男性）の習慣的摂取を報告したか、又は就寝時刻前 3 時間以内にアルコールを習慣的に摂取しており、自らの研究への参加期間中にアルコール摂取を 1 日 2 ドリンク以下に制限する又は就寝時刻前 3 時間以内の飲酒を止める意思がなかった。

・ヒト免疫不全ウイルス陽性であることが分かっていた。

・スクリーニング時に陽性血清により実証されたとおりの活動性ウイルス性肝炎（B 型又は C 型）。 40

・スクリーニング時の繰り返し E C G によって実証されたとおりの（初回 E C G が Q T C F 間隔 > 4 5 0 ミリ秒を示した場合に限り繰り返し続けた）、フリデリシアの式によって心拍数を補正した Q T / Q T 間隔（Q T c F）間隔の延長（Q T c f > 4 5 0 ミリ秒）。

・その時点で、臨床的に重大な疾患（例えば、心疾患；慢性閉塞性肺疾患、急性及び／又は重症呼吸抑制を含めた呼吸器疾患；重症肝機能障害を含めた胃腸疾患；重症腎機能障害を含めた腎疾患；重症筋無力症を含めた神経疾患；精神疾患；適切に治療された基底細胞癌以外の過去 5 年以内の悪性腫瘍）のエビデンス又は治験責任医師の見解では、対象の安全性に影響を及ぼすか、又は認知 P A B に関する課題を遂行する能力を含め、研究評価を妨げることになった恐れのある慢性痛を有した。対象の職業又は活動に起因した安全上の理由から鎮静薬が禁忌となったであろう対象も除外された。 50

- ・夜間にトイレに行くために頻繁に離床する必要が生じる併発夜間多尿。
- ・治験責任医師の見解では、対象の安全性に影響を及ぼすか、又は P A B を遂行する能力を含め、研究評価を妨げることになった恐れのある医学的又は精神医学的病態の任意の既往歴。

- ・無作為化前段階における e C - S S R S 施行時点又は施行前 6 ヶ月以内における計画を伴う又は伴わない意図を持った任意の自殺念慮（即ち e C - S S R S の自殺念慮セクションの質問 4 番又は 5 番に「はい」と回答する）。

- ・過去 10 年の任意の自殺行動（e C - S S R S の自殺行動セクションによる）。

- ・研究中大手術の予定があった。

- ・試験薬の初回投与前 1 週間又は 5 半減期のいずれか長い方（導入期間）の間、何らかの禁止されている処方薬又は市販薬による併用薬物療法を使用した。 10

- ・試験薬の初回投与前 1 週間又は 5 半減期のいずれか長い方（導入期間）の間、認知行動療法又はマリファナを含めた何らかのモダリティの不眠症治療を使用した。

- ・治験責任医師の見解では、適切な用量及び十分な継続期間の治療後のスボレキサントによる治療の失敗（有効性又は安全性）。

- ・スクリーニング前 2 週間における又はスクリーニングからベースラインまでの間の、3 つより多いタイムゾーンをまたぐ子午線越えの移動又は研究中における 3 つより多いタイムゾーンをまたぐ移動の計画。

- ・スクリーニング時、導入時又はベースライン時に薬物検査が陽性であったか、又は研究中にレクリエーションナルドラッグの使用を断つ意思がなかった。 20

- ・試験薬（レンボレキサント又はゾルピデム）又はその賦形剤に対する過敏症。

- ・その時点で別の臨床試験に登録されていたか、又はインフォームドコンセントに先立つ 30 日若しくは半減期の 5 倍のいずれか長い方の間、何らかの治験薬若しくは治験装置を使用した。

- ・過去に任意のレンボレキサント臨床試験に参加した。

【 0 5 1 6 】

結果

【 0 5 1 7 】

30

40

50

【表 19】

表 13. 持続睡眠潜時に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	43.89 (33.596)	44.52 (38.349)	44.86 (36.528)	44.61 (32.986)
中央値	33.63	31.50	33.13	38.50
最小値, 最大値	2.5, 267.0	0.5, 205.0	2.3, 264.0	2.0, 193.8
1/2 日目				
n	208	263	266	269
平均値 (SD)	37.44 (32.464)	31.87 (23.715)	28.27 (24.410)	25.13 (16.666)
中央値	27.25	27.00	21.63	21.75
最小値, 最大値	1.5, 159.8	1.0, 144.0	0.0, 208.8	1.0, 91.8
1/2 日目における研究ベースラインからの変化				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	-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
最小値, 最大値	-114.3, 116.5	-172.5, 93.3	-147.0, 63.5	-174.3, 64.8
LSM 治療比: 実薬/ プラセボ	--	0.972	0.850	0.795
P 値	--	0.6550	0.0092	0.0002
LSM 治療比: レンボ レキサント/ゾルピデ ム	--	--	0.874	0.818
P 値	--	--	0.0218	0.0006
29/30 日目				
n	200	251	260	259
平均値 (SD)	36.04 (32.090)	37.11 (28.397)	25.84 (24.253)	22.75 (17.460)
中央値	25.75	28.50	18.75	19.25
最小値, 最大値	0.0, 215.3	1.8, 148.8	0.0, 216.5	0.3, 122.0
29/30 日目における研究ベースラインからの変化				
n	200	250	260	260
平均値 (SD)	-7.93 (31.946)	-7.51 (35.065)	-19.53 (33.054)	-21.46 (32.436)
中央値	-6.63	-2.88	-12.00	-16.25
最小値, 最大値	-165.0, 109.3	-165.0, 74.3	-209.3, 75.0	-176.8, 86.0
LSM 治療比: 実薬/ プラセボ	--	1.218	0.773	0.723
P 値	--	0.0063	0.0003	<0.0001

【 0 5 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

LSM 治療比: レンボ レキサント/ゾルピデ ム	--	--	0.634	0.594
P 値	--	--	<0.0001	<0.0001
<ul style="list-style-type: none"> ・ ER = 徐放錠。 ・ LSM = 最小二乗平均。 				

10

【0 5 1 9】

表 1 3 に示されるとおり、持続睡眠潜時平均値は、全てのレンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ群及びゾルピデム群に対して減少した。

【0 5 2 0】

20

30

40

50

【表 2 1】

表 14. 睡眠効率に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 208)	ソルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	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
最小値, 最大値	34.6, 85.4	20.1, 86.8	23.4, 86.3	34.0, 85.8
1/2 日目				
n	208	263	266	269
平均値 (SD)	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
最小値, 最大値	41.0, 93.5	32.1, 97.1	39.4, 96.1	51.1, 96.8
1/2 日目における研究ベースラインからの変化				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	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
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	6.96 (0.669)	9.01 (0.666)	11.60 (0.664)
P 値	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001
LSM 治療差: レンボ レキサント-ソルピデム (SE)	--	--	2.05 (0.625)	4.64 (0.624)
P 値	--	--	0.0011	<0.0001
29/30 日目				
n	200	251	260	260
平均値 (SD)	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
最小値, 最大値	43.4, 96.4	34.0, 95.6	38.4, 94.8	32.1, 97.8
29/30 日目における研究ベースラインからの変化				
n	200	250	260	260
平均値 (SD)	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, 51.5
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	3.15 (0.754)	7.07 (0.746)	8.03 (0.746)
P 値	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001
LSM 治療差: レンボ レキサント-ソルピデ ム	--	--	3.92 (0.705)	4.88 (0.702)
P 値	--	--	<0.0001	<0.0001

【 0 5 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">・ ER = 徐放錠。・ LSM = 最小二乗平均。・ SE = 標準誤差 |
|---|

10

【0 5 2 2】

表 1 4 に示されるとおり、睡眠効率平均値は、全てのレンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して増加した。

【0 5 2 3】

20

30

40

50

【表 2 3】

表 15. 中途覚醒に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	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
最小値, 最大値	60.0, 280.0	43.5, 286.8	60.3, 251.0	37.3, 249.5
1/2 日目				
n	208	263	266	269
平均値 (SD)	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
最小値, 最大値	23.3, 259.0	10.3, 224.3	8.5, 245.0	11.8, 204.5
1/2 日目における研究ベースラインからの変化				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	-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
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	-27.24 (2.719)	-33.40 (2.711)	-42.27 (2.705)
P 値	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001
LSM 治療差: レンボ レキサント-ゾルピデ ム (SE)	--	--	-6.16 (2.544)	-15.03 (2.542)
P 値	--	--	0.0154	<0.0001
29/30 日目				
n	200	251	260	260
平均値 (SD)	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
最小値, 最大値	12.8, 264.5	14.5, 266.8	13.8, 242.3	8.3, 187.3
29/30 日目における研究ベースラインからの変化				
n	200	250	260	260
平均値 (SD)	-18.58 (41.931)	-36.50 (43.406)	-43.89 (39.264)	-46.43 (36.595)
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
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	-16.25 (3.094)	-23.96 (3.068)	-25.35 (3.067)
P 値	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001

【 0 5 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

LSM 治療差: レンボ レキサント-ゾルピデ ム	--	--	-7.72 (2.876)	-9.10 (2.883)
P 値	--	--	0.0073	0.0016
<ul style="list-style-type: none"> ・ ER = 徐放錠。 ・ LSM = 最小二乗平均。 ・ SE = 標準誤差。 				

10

【0 5 2 5】

表 1 5 に示されるとおり、中途覚醒平均値は、全てのレンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して減少した。

【0 5 2 6】

20

30

40

50

【表 2 5】

表 16. 夜間後半部分の中途覚醒に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	74.44 (30.109)	78.04 (33.849)	76.60 (32.903)	76.88 (32.126)
中央値	67.13	70.00	71.00	74.50
最小値, 最大値	25.3, 183.3	15.5, 208.8	24.3, 205.3	8.8, 179.5
1/2 日目				
n	208	263	266	269
平均値 (SD)	67.38 (32.892)	53.30 (27.706)	46.32 (25.600)	39.78 (23.709)
中央値	63.00	49.25	40.88	34.00
最小値, 最大値	7.3, 231.5	7.0, 156.8	5.0, 148.0	6.5, 141.8
1/2 日目における研究ベースラインからの変化				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	-7.06 (31.097)	-24.64 (33.347)	-30.28 (32.056)	-37.10 (30.815)
中央値	-7.50	-24.13	-27.63	-32.00
最小値, 最大値	-96.5, 119.5	-169.8, 75.5	-137.5, 59.8	-131.5, 32.5
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	-15.20 (2.232)	-21.66 (2.221)	-28.33 (2.219)
P 値	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001
LSM 治療差: レンボ レキサント-ゾルピデ ム (SE)	--	--	-6.46 (2.087)	-13.13 (2.084)
P 値	--	--	0.0020	<0.0001
29/30 日目				
n	200	251	260	260
平均値 (SD)	64.37 (32.445)	56.74 (31.112)	49.11 (28.179)	48.15 (27.844)
中央値	59.88	51.25	42.13	41.75
最小値, 最大値	3.3, 214.5	5.5, 172.0	9.8, 168.8	3.5, 139.8
29/30 日目における研究ベースラインからの変化				
n	200	250	260	260
平均値 (SD)	-8.92 (31.909)	-21.42 (36.257)	-27.19 (33.047)	28.84 (33.138)
中央値	-9.25	-19.13	-25.63	-27.25
最小値, 最大値	-86.5, 105.8	-134.8, 100.3	-153.3, 80.5	-129.0, 61.5
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	-9.76 (2.467)	-16.41 (2.457)	-17.76 (2.451)
P 値	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001

【 0 5 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

LSM 治療差: レンボ レキサント-ゾルピデ ム	--	--	-6.65 (2.298)	-8.00 (2.309)
P 値	--	--	0.0038	0.0005
<ul style="list-style-type: none"> • ER = 徐放錠。 • LSM = 最小二乗平均。 • SE = 標準誤差。 				

10

【0 5 2 8】

表 1 6 に示されるとおり、夜間後半部分の中途覚醒平均値は、全てのレンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して減少した。

【0 5 2 9】

20

30

40

50

【表 2 7】

表 17. 全睡眠時間に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	330.67 (46.268)	326.99 (54.852)	328.00 (54.224)	325.07 (52.819)
中央値	338.13	335.00	337.88	330.50
最小値, 最大値	166.0, 410.0	96.5, 416.5	112.5, 414.3	160.5, 412.0
1/2 日目				
n	208	263	266	269
平均値 (SD)	350.11 (52.239)	382.42 (41.528)	393.22 (40.346)	404.65 (36.593)
中央値	361.75	387.25	400.63	411.50
最小値, 最大値	197.0, 448.8	154.3, 466.0	185.8, 461.3	245.3, 464.8
1/2 日目における研究ベースラインからの変化				
n	208	262	266	269
平均値 (SD)	19.44 (43.348)	55.31 (48.138)	65.22 (46.695)	79.58 (47.350)
中央値	18.38	52.00	59.50	74.25
最小値, 最大値	-128.5, 142.5	-146.0, 251.5	-131.8, 215.3	-51.8, 277.8
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	33.80 (3.302)	44.05 (3.291)	56.90 (3.284)
P 値	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001
LSM 治療差: レンボ レキサント-ゾルピデム (SE)	--	--	10.25 (3.094)	23.10 (3.085)
P 値	--	--	0.0010	<0.0001
29/30 日目				
n	200	251	260	260
平均値 (SD)	357.48 (47.333)	370.25 (48.855)	389.97 (42.437)	393.16 (42.827)
中央値	362.50	377.75	399.63	400.88
最小値, 最大値	207.8, 462.5	163.0, 458.8	184.5, 455.0	154.0, 469.3
29/30 日目における研究ベースラインからの変化				
n	200	250	260	260
平均値 (SD)	25.65 (47.587)	43.34 (54.012)	61.99 (46.817)	67.86 (52.117)
中央値	25.50	39.63	56.50	65.13
最小値, 最大値	-142.3, 216.8	-149.8, 197.8	-74.5, 234.8	-110.8, 253.3
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	14.75 (3.701)	34.16 (3.673)	38.85 (3.672)
P 値	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001

【 0 5 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

LSM 治療差: レンボ レキサント-ゾルピデ ム	--	--	19.41 (3.457)	24.10 (3.456)
P 値	--	--	<0.0001	<0.0001
<ul style="list-style-type: none"> • ER = 徐放錠。 • LSM = 最小二乗平均。 • SE = 標準誤差。 				

10

【0 5 3 1】

表 1 7 に示されるとおり、全睡眠時間平均値は、全てのレンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して増加した。

【0 5 3 2】

20

30

40

50

【表 29】

表 18. 主観的入眠潜時に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット; データハンドリングルール適用)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	206	258	263	269
平均値 (SD)	55.90 (37.389)	60.54 (36.350)	65.79 (43.530)	60.88 (42.514)
中央値	49.29	53.21	58.57	53.57
治療の最初の 7 夜				
n	203	256	261	266
平均値 (SD)	48.91 (31.641)	44.61 (27.566)	42.39 (28.075)	38.64 (32.092)
中央値	38.10	34.29	29.64	411.50
最小値, 最大値	197.0, 448.8	154.3, 466.0	185.8, 461.3	245.3, 464.8
研究ベースラインからの変化: 治療の最初の 7 夜				
n	202	251	259	266
平均値 (SD)	-6.83 (23.040)	-16.23 (29.531)	-22.54 (32.812)	-21.88 (29.269)
中央値	-2.86	-10.00	-14.86	-15.00
プラセボとの統計比較 (P 値)	--	0.0347	<0.0001	<0.0001
ゾルピデムとの統計比較 (P 値)	--	--	0.0122	<0.0001
治療の最後の 7 夜				
n	197	251	254	258
平均値 (SD)	47.60 (32.765)	43.64 (30.649)	38.80 (28.028)	36.51 (31.059)
中央値	38.57	37.50	30.36	27.50
研究ベースラインからの変化: 治療の最後の 7 夜				
n	196	246	252	258
平均値 (SD)	-8.10 (27.447)	-17.04 (30.683)	-25.20 (34.854)	-24.79 (34.068)
中央値	-4.00	-10.71	-18.54	-17.14
プラセボとの統計比較 (P 値)	--	0.0039	<0.0001	<0.0001
ゾルピデムとの統計比較 (P 値)	--	--	0.0176	<0.0001
<ul style="list-style-type: none"> ER = 徐放錠。 SD = 標準偏差。 				

10

20

30

40

【0533】

表 18 に示されるとおり、平均主観的入眠潜時は、全てのレンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して減少した。

【0534】

50

【表 3 0】

表 19. 主観的睡眠効率に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット; データハンドリングルール適用)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	201	247	253	258
平均値 (SD)	56.08 (17.343)	55.49 (15.802)	56.05 (17.094)	54.31 (18.318)
治療の最初の 7 夜				
n	201	254	260	263
平均値 (SD)	62.45 (17.575)	66.45 (16.419)	65.96 (18.203)	68.10 (18.356)
研究ベースラインからの変化: 治療の最初の 7 夜				
n	197	240	251	254
平均値 (SD)	6.73 (10.930)	11.96 (12.526)	10.56 (12.296)	13.97 (14.188)
モデル調整後のベースラインからの変化	6.97	12.11	10.74	13.81
プラセボとの統計比較 (P 値)	--	<0.0001	0.0008	<0.0001
ゾルピデムとの統計比較 (P 値)	--	--	0.1963	0.1093
治療の最後の 7 夜				
n	195	250	254	252
平均値 (SD)	63.96 (19.249)	69.45 (16.925)	68.19 (19.251)	69.92 (19.098)
研究ベースラインからの変化: 治療の最後の 7 夜				
n	190	235	245	244
平均値 (SD)	8.35 (13.273)	14.83 (15.011)	12.92 (13.884)	16.12 (16.3000)
モデル調整後のベースラインからの変化	8.69	14.82	13.29	15.87
プラセボとの統計比較 (P 値)	--	<0.0001	0.0005	<0.0001
ゾルピデムとの統計比較 (P 値)	--	--	0.2196	0.4013
・ ER = 徐放錠。 ・ SD = 標準偏差。				

【0 5 3 5】

表 19 に示されるとおり、主観的睡眠効率平均値は、10 mg レンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して増加した。

【0 5 3 6】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表 20. 主観的中途覚醒に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット; データハンドリングルール適用)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	206	259	264	266
平均値 (SD)	170.89 (80.676)	173.06 (77.212)	166.76 (82.047)	175.35 (83.453)
治療の最初の 7 夜				
n	203	257	262	264
平均値 (SD)	143.53 (80.566)	124.83 (75.279)	127.37 (78.303)	119.78 (74.825)
研究ベースラインからの変化: 治療の最初の 7 夜				
n	202	253	261	262
平均値 (SD)	-27.92 (45.201)	-48.91 (51.761)	-39.33 (55.022)	-55.06 (66.696)
モデル調整後のベースラインからの変化	-27.56	-48.09	-39.97	-53.90
プラセボとの統計比較 (P 値)	--	<0.0001	0.0093	<0.0001
ゾルピデムとの統計比較 (P 値)	--	--	0.0706	0.1949
治療の最後の 7 夜				
n	197	251	254	255
平均値 (SD)	135.85 (85.009)	109.63 (72.583)	119.30 (81.645)	117.08 (83.753)
研究ベースラインからの変化: 治療の最後の 7 夜				
n	196	247	253	253
平均値 (SD)	-36.01 (57.584)	-63.52 (64.161)	-44.51 (58.090)	-57.96 (72.791)
モデル調整後のベースラインからの変化	-36.06	-62.00	-47.55	-56.64
プラセボとの統計比較 (P 値)	--	<0.0001	0.0396	0.0002
ゾルピデムとの統計比較 (P 値)	--	--	0.0059	0.3064
・ ER = 徐放錠。 ・ SD = 標準偏差。				

【0537】

表 20 に示されるとおり、主観的中途覚醒平均値は、10 mg レンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して減少した。

【0538】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 21. 主観的全睡眠時間に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット; データハンドリングルール適用)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	201	247	253	258
平均値 (SD)	276.23 (87.649)	273.07 (81.207)	275.74 (83.650)	266.10 (92.164)
治療の最初の 7 夜				
n	201	254	260	263
平均値 (SD)	305.35 (89.780)	325.64 (81.845)	322.66 (89.706)	332.92 (91.538)
研究ベースラインからの変化: 治療の最初の 7 夜				
n	197	240	251	254
平均値 (SD)	30.86 (57.437)	56.99 (62.880)	50.30 (60.065)	67.80 (71.134)
モデル調整後のベースラインからの変化	32.09	57.71	51.14	66.59
プラセボとの統計比較 (P 値)	--	<0.0001	0.0007	<0.0001
ゾルピデムとの統計比較 (P 値)	--	--	0.2174	0.0949
治療の最後の 7 夜				
n	195	250	254	252
平均値 (SD)	312.53 (95.869)	340.20 (83.582)	334.22 (94.339)	343.68 (95.785)
研究ベースラインからの変化: 治療の最後の 7 夜				
n	190	235	245	244
平均値 (SD)	38.98 (66.174)	71.01 (76.574)	62.41 (68.555)	79.95 (81.211)
モデル調整後のベースラインからの変化	40.65	71.04	64.22	78.47
プラセボとの統計比較 (P 値)	--	<0.0001	0.0003	<0.0001
ゾルピデムとの統計比較 (P 値)	--	--	0.2718	0.2317
・ ER = 徐放錠。 ・ SD = 標準偏差。				

【0539】

表 21 に示されるとおり、主観的全覚醒時間平均値は、10 mg レンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して増加した。

【0540】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 22. 不眠症重症度合計スコアに関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (項目 1~7; フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	208	263	266	269
平均値 (SD)	19.38 (3.587)	19.22 (3.519)	18.91 (3.494)	18.98 (3.262)
中央値	19.00	19.00	19.00	19.00
最小値, 最大値	9.0, 28.0	9.0, 28.0	10.0, 28.0	10.0, 28.0
31 日目				
n	198	244	257	253
平均値 (SD)	13.31 (5.419)	10.98 (5.452)	11.24 (5.387)	11.11 (5.639)
中央値	14.00	11.00	11.00	11.00
最小値, 最大値	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 26.0	0.0, 28.0
31 日目における研究ベースラインからの変化				
n	198	244	257	253
平均値 (SD)	-6.08 (5.547)	-8.26 (6.013)	-7.75 (5.474)	-7.92 (5.894)
中央値	-5.50	-8.00	-7.00	-7.00
最小値, 最大値	-27.0, 6.0	-25.0, 15.0	-23.0, 6.0	-23.0, 4.0
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	-2.30 (0.509)	-1.94 (0.503)	-2.08 (0.505)
P 値	--	<0.0001	0.0001	<0.0001
LSM 治療差: レンボ レキサント-ゾルピデム (SE)	--	--	0.36 (0.475)	0.22 (0.477)
P 値	--	--	0.4466	0.6412
・ SE = 標準誤差。 ・ LSM = 最小二乗平均。				

10

20

30

【0 5 4 1】

表 2 2 に示されるとおり、不眠重症度指数合計スコア平均値は、レンボレキサント治療群について、ベースライン及びプラセボ治療群に対して減少した。

40

【0 5 4 2】

50

【表 3 4】

表 23. 不眠症重症度日中機能に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (項目 4~7; フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 208)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 269)
研究ベースライン				
n	208	263	266	269
平均値 (SD)	11.21 (2.436)	11.06 (2.508)	10.91 (2.419)	10.84 (2.334)
中央値	11.00	11.00	11.00	11.00
最小値, 最大値	4.0, 16.0	4.0, 16.0	4.0, 16.0	4.0, 16.0
31 日目				
n	198	244	257	253
平均値 (SD)	7.30 (3.557)	5.87 (3.417)	6.12 (3.488)	6.10 (3.617)
中央値	8.00	6.00	6.00	6.00
最小値, 最大値	0.0, 16.0	0.0, 16.0	0.0, 16.0	0.0, 16.0
31 日目における研究ベースラインからの変化				
n	198	244	257	253
平均値 (SD)	-3.88 (3.559)	-5.24 (3.764)	-4.83 (3.593)	-4.77 (3.735)
中央値	-4.00	-5.00	-4.00	-4.00
最小値, 最大値	-16.0, 3.0	-16.0, 3.0	-15.0, 4.0	-14.0, 4.0
LSM 治療差: レンボ レキサント-プラセボ (SE)	--	-1.42 (0.322)	-1.10 (0.319)	-1.08 (0.320)
P 値	--	<0.0001	0.0006	0.0007
LSM 治療差: 実薬- ゾルピデム (SE)	--	--	0.32 (0.301)	0.33 (0.303)
P 値	--	--	0.2951	0.2744
<ul style="list-style-type: none"> SD = 標準偏差。 SE = 標準誤差。 LSM = 最小二乗平均。 				

10

20

30

【0 5 4 3】

表 2 3 に示されるとおり、不眠重症度指数日中スコア平均値は、レンボレキサント治療群について、ベースライン及びプラセボ治療群に対して減少した。

40

【0 5 4 4】

【表 3 5】

表 24. 朝目覚めたときの身体動揺に関する研究ベースラインからの変化の概要及び分析 (極端な値は除いた; フル・アナリシス・セット)。

	プラセボ (N = 208)	ソルピデム ER 6.25 mg (N = 262)	レンボレキサント 5 mg (N = 266)	レンボレキサント 10 mg (N = 268)
研究ベースライン				
n	199	238	245	242
平均値 (SD)	23.08 (17.506)	26.01 (22.130)	26.40 (20.781)	23.69 (19.515)
中央値	19.00	22.00	21.50	19.00
最小値, 最大値	0.0, 110.5	1.0, 173.0	1.0, 142.5	1.0, 128.0
2/3 日目				
n	192	237	240	237
平均値 (SD)	20.81 (14.587)	29.86 (25.252)	25.73 (23.424)	24.36 (20.105)
中央値	18.00	25.00	21.00	20.00
最小値, 最大値	0.0, 77.0	0.0, 189.5	0.0, 199.5	0.5, 119.0
2/3 日目における研究ベースラインからの変化				
n	190	233	237	233
平均値 (SD)	-2.02 (13.660)	4.07 (18.919)	-0.82 (20.383)	0.56 (17.081)
中央値	-0.25	2.50	-0.50	0.50
最小値, 最大値	-79.5, 35.0	-107.0, 99.0	-90.5, 144.5	-80.5, 78.5
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	7.20 (1.629)	2.49 (1.624)	2.91 (1.627)
P 値	--	<0.0001	0.1258	0.0741
LSM 治療差: 実薬- ソルピデム (SE)	--	--	-4.71 (1.536)	-4.29 (1.544)
P 値	--	--	0.0022	0.0055
30/31 日目				
n	160	195	210	204
平均値 (SD)	22.19 (18.143)	27.65 (21.849)	25.10 (19.635)	22.76 (20.054)
中央値	17.25	22.50	20.50	18.00
最小値, 最大値	0.0, 114.5	1.0, 143.5	0.5, 144.5	0.5, 154.5
30/31 日目におけるベースラインからの変化				
n	160	192	208	201
平均値 (SD)	1.68 (16.577)	2.12 (18.359)	-0.85 (16.202)	0.48 (14.853)
中央値	0.50	2.50	-0.50	0.50
最小値, 最大値	-61.0, 107.0	-126.5, 53.0	-102.5, 57.0	-88.0, 45.0
LSM 治療差: 実薬- プラセボ (SE)	--	1.99 (1.601)	-0.72 (1.576)	-0.58 (1.583)
P 値	--	0.2136	0.6528	0.7161

【0 5 4 5】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

LSM 治療差: 実薬- ゾルピデム (SE)	--	--	-2.70 (1.496)	-2.57 (1.509)
P 値	--	--	0.0716	0.0890
<ul style="list-style-type: none"> ・ SD = 標準偏差。 ・ SE = 標準誤差。 ・ LSM = 最小二乗平均。 ・ 身体動揺は、弧度の 3 分の 1 単位で報告される。 				

10

【0 5 4 6】

表 2 4 に示されるとおり、身体動揺は、全てのレンボレキサント治療群について、ベースライン、プラセボ治療群及びゾルピデム治療群に対して減少した。レンボレキサントは、プラセボと比較すると、姿勢安定性に何ら有意な効果を及ぼさなかった。

【0 5 4 7】

20

30

40

50

【表 3 7】

表 25. レンボレキサント (5 mg 用量) 及びレンボレキサント代謝産物の血漿濃度の概要 (安全性解析対象集団, N = 257)。

統計量	血漿濃度 (ng/mL)			
	レンボレキサント	代謝産物		
		M4	M9	M10
2 日目投与前				
n	257	257	257	257
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	10 (3.9)	10 (3.9)	10 (3.9)	10 (3.9)
平均値 (SD)	2.1 (1.48)	1.0 (0.62)	0.5 (0.29)	1.3 (0.65)
中央値	1.8	0.9	0.5	1.2
最小値, 最大値	0.0, 12.8	0.0, 4.0	0.0, 1.9	0.0, 5.6
2 日目投与後				
n	256	256	256	256
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	6 (2.3)	6 (2.3)	6 (2.3)	6 (2.3)
平均値 (SD)	5.3 (2.55)	2.7 (0.97)	1.3 (0.54)	2.8 (1.08)
中央値	5.0	2.6	1.3	2.9
最小値, 最大値	0.0, 15.9	0.0, 6.0	0.0, 4.2	0.0, 6.6
29 日目投与前				
n	254	254	254	254
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	8 (3.1)	8 (3.1)	8 (3.1)	8 (3.1)
平均値 (SD)	7.3 (5.60)	2.2 (1.32)	1.4 (0.79)	4.5 (2.60)
中央値	6.1	1.9	1.3	3.9
最小値, 最大値	0.0, 56.3	0.0, 8.0	0.0, 4.8	0.0, 13.7
29 日目投与後				
n	254	254	254	254
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	6 (2.4)	6 (2.4)	6 (2.4)	6 (2.4)
平均値 (SD)	10.7 (6.66)	3.8 (1.52)	2.1 (0.96)	5.9 (2.91)
中央値	9.1	3.6	1.9	5.5
最小値, 最大値	0.0, 64.0	0.0, 8.7	0.0, 6.5	0.0, 15.8
・ レンボレキサント及びその代謝産物の定量下限: 0.0500 ng/mL。 ・ BLO = 定量限界未満。				

【 0 5 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 26. レンボレキサント (10 mg 用量) 及びレンボレキサント代謝産物の血漿濃度の概要 (安全性解析対象集団, N = 258)。

統計量	血漿濃度 (ng/mL)			
	レンボレキサント	代謝産物		
		M4	M9	M10
2 日目投与前				
n	258	258	258	258
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	15 (5.8)	15 (5.8)	15 (5.8)	15 (5.8)
平均値 (SD)	4.4 (3.00)	2.0 (1.21)	1.0 (0.56)	2.6 (1.38)
中央値	3.7	1.8	0.9	2.5
最小値, 最大値	0.0, 21.6	0.0, 6.7	0.0, 3.7	0.0, 13.4
2 日目投与後				
n	252	252	252	252
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	5 (2.0)	5 (2.0)	5 (2.0)	5 (2.0)
平均値 (SD)	11.5 (5.76)	5.4 (1.90)	2.6 (1.11)	5.6 (2.11)
中央値	10.4	5.6	2.5	5.5
最小値, 最大値	0.0, 37.9	0.0, 10.5	0.0, 6.8	0.0, 14.9
29 日目投与前				
n	247	247	247	247
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	6 (2.4)	8 (3.2)	8 (3.2)	6 (2.4)
平均値 (SD)	15.1 (9.23)	4.7 (2.60)	2.8 (1.52)	9.3 (5.08)
中央値	13.7	4.2	2.6	8.9
最小値, 最大値	0.0, 64.8	0.0, 15.9	0.0, 8.1	0.0, 30.2
29 日目投与後				
n	253	253	253	253
BLQ (<0.0500 ng/mL), n (%)	6 (2.4)	8 (3.2)	8 (3.2)	6 (2.4)
平均値 (SD)	21.1 (10.81)	7.8 (3.09)	4.3 (1.88)	12.3 (5.62)
中央値	19.6	7.6	4.1	11.8
最小値, 最大値	0.0, 73.2	0.0, 20.0	0.0, 10.3	0.0, 34.4
・ レンボレキサント及びその代謝産物の定量下限: 0.0500 ng/mL。 ・ BLQ = 定量限界未満。				

【 0 5 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

表 27. 聴覚覚醒閾値治療差の概要。

	n ^a	平均値 (SD)	中央値	LSM (SE)	LSM – 差 対 プラセボ	P 値 対 プラセボ	P 値 対 ゾルピデム ER
プラセボ	42	50.0 (26.0)	45.0	49.9 (4.2)	-	-	-
ゾルピデム 6.25 mg	50	58.4 (28.9)	55.0	57.1 (3.9)	7.2	NS	-
レンボレキ サント 5 mg	47	51.8 (23.7)	50.0	51.6 (3.3)	1.7	NS	NS
レンボレキ サント 10 mg	50	51.7 (24.4)	52.5	49.0 (3.7)	-0.9	NS	NS
<ul style="list-style-type: none"> ・ LSM = 最小二乗平均 ・ NS = 有意差なし ・ SD = 標準偏差 ・ SE = 標準誤差 ・ ^a = 対象数のばらつきは、対象が既に目覚めていたこと、又は技術的な問題のいずれかに起因する。 							

10

20

【0 5 5 0】

表 2 7 に示されるとおり、レンボレキサントの投与は、対象が外部刺激によって覚醒する能力を妨げなかった。

【0 5 5 1】

30

40

50

【表 4 0】

表 28. 再入眠潜時の概要。

	n	ベースライン	投与後	平均値 (SD) ベース ライン からの 変化	LSM – 差 対 プラセボ	P 値 対 プラセボ	P 値 対 ゾルピデム ER
プラセボ	51	40.9 (28.9)	40.9 (34.8)	0.0 (25.9)	-	-	-
ゾルピデム 6.25 mg	51		19.6 (19.0)	-21.2 (24.7)	-21.0	****	-
レンボレキ サント 5 mg	51		18.1 (22.8)	-22.8 (26.5)	-22.5	****	NS
レンボレキ サント 10 mg	51		12.1 (17.2)	-28.7 (30.9)	-28.7	****	-
<ul style="list-style-type: none">・ 再入眠潜時は分単位で測定された。・ LSM = 最小二乗平均・ NS = 有意差なし・ SD = 標準偏差							

10

20

【0 5 5 2】

表 2 8 に示されるとおり、レンボレキサントで治療すると（両方の用量）、プラセボ及びゾルピデムによる治療よりも再入眠潜時が大幅に減少した。

30

【0 5 5 3】

40

50

【表 4 1】

表 29. 治療中に発生した有害事象の概要 (安全性解析対象集団)。

区分	プラセボ (N = 209) n (%)	ゾルピデム ER 6.25 mg (N = 263) n (%)	レンボレキサント 5 mg (N = 266) n (%)	レンボレキサント 10 mg (N = 268) n (%)
TEAE	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)
治療関連 TEAE	16 (7.7)	40 (15.2)	30 (11.3)	39 (14.6)
重症 TEAE	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
重篤 TEAE	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
死亡	0	0	0	0
他の SAE	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
生命を脅かすものである	0	0	0	0
入院又は既存の入院の延長が必要である	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
持続性の又は重大な身体障害又は無能力	0	0	0	0
先天異常/出生時欠損	0	0	0	0
重要な医学的事象	0		1 (0.3)	0
試験薬用量調整につながる TEAE	2 (1.0)	8 (3.0)	3 (1.1)	3 (1.1)
試験薬中止につながる TEAE	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
試験薬用量減量につながる TEAE	0	0	0	0
試験薬中断につながる TEAE	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
・ TEAE = 治療中に発生した有害事象。 ・ SAE = 重篤有害事象				

10

20

30

【0554】

表 29 は、有害事象発生率の低さが示すとおり、レンボレキサントが安全で良好に忍容される薬物であることを示している。本研究中、死亡の報告はなかった。

40

【0555】

図 11A ~ 図 11D は、最初の 2 夜の治療後、ゾルピデム ER による治療では、プラセボ及び 5 mg の治療よりも認知能力評価バッテリー (Cognitive Performance Assessment Battery) の 4 ドメイン中 3 ドメインの成績が、及び 10 mg レンボレキサントに対して 4 ドメイン中 2 ドメインに関して、有意に悪化したことを示している。対照的に、レンボレキサントは、いずれの用量も、認知検査に関していずれの時点でもプラセボと差がなかった。

【0556】

図 12 は、レンボレキサントで治療すると (両方の用量)、プラセボと比べた長期覚醒

50

状態の長さがゾルピデム E R による治療よりも大幅に減少したことを示している。

【 0 5 5 7 】

図 1 5 は、レンボレキサントで治療すると（両方の用量）、プラセボ及びゾルピデム E R による治療と比較して、ノンレム睡眠が大幅に増加したことを示している。

【 0 5 5 8 】

図 1 6 は、レンボレキサントで治療すると（両方の用量）、プラセボ及びゾルピデム E R による治療と比較してレム潜時平均値が大幅に減少したことを示している。

【 0 5 5 9 】

実施例 3 . 不眠障害を有する対象の治療のレスポンス分析

実施例 1 及び実施例 2 に記載される研究で収集されたデータをプールし、各対象の反応を分析した。 10

【 0 5 6 0 】

主観的入眠潜時

【 0 5 6 1 】

20

30

40

50

【表 4 2】

表 30. データハンドリングルールを用いた主観的入眠潜時レスポonderの比率の概要及び分析
(フル・アナリシス・セット, 実施例 1 及び 2)

統計量	プラセボ (N = 527)	レンボレキサント 5 mg (N = 582)	レンボレキサント 10 mg (N = 584)
最初の 7 日			
レスポonder, n (%)			
n ^a	405	461	443
レスポonder	19 (4.7)	57 (12.4)	56 (12.6)
ノンレスポonder	382 (94.3)	398 (86.3)	382 (86.2)
欠測値 ^b	4 (1.0)	6 (1.3)	5 (1.1)
レスポonder比率の 95% CI	(2.6, 6.8)	(9.4, 15.4)	(9.5, 15.7)
プラセボに対する比率の差 (95% CI) CMH 検定による P 値		7.80 (4.14, 11.46) <0.0001	7.80 (4.11, 11.50) <0.0001
1 ヶ月目			
レスポonder, n (%)			
n ^a	405	461	443
レスポonder	41 (10.1)	85 (18.4)	93 (21.0)
ノンレスポonder	341 (84.2)	354 (76.8)	336 (75.8)
欠測値 ^b	23 (5.7)	22 (4.8)	14 (3.2)
レスポonder比率の 95% CI	(7.2, 13.1)	(14.9, 22.0)	(17.2, 24.8)
プラセボに対する比率の差 (95% CI) CMH 検定による P 値		8.28 (3.66, 12.89) 0.0006	11.14 (6.33, 15.96) <0.0001
<ul style="list-style-type: none"> ・ CI = 信頼区間 ・ CMH = コクラン-マンテル-ヘンツェル ・ ^a=ベースライン時の sSOL が 30 分を超える対象の数 ・ P 値は、研究、地域、及び年齢群別に層別化したコクラン-マンテル-ヘンツェル検定に基づく。 ・ ^b=早期離脱又は他の理由に起因する欠測値情報のある対象は、本研究ではノンレスポonderと見なされる。 			

10

20

30

【0 5 6 2】

40

表 30 に示されるとおり、治療開始時（最初の 7 日）及び 1 ヶ月目の終了時、レスポonder（sSOL が 20 分以下の対象と定義され、但し、そのベースライン sSOL が少なくとも 30 分であったものとする）の比率は、両方のレンボレキサント用量について、プラセボでの治療と比較して統計的に有意に優れていた。

【0 5 6 3】

50

【表 4 3】

表 31. データハンドリングルールを用いた主観的中途覚醒レスポンドの比率の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット, 実施例 1 及び 2)

統計量	プラセボ (N = 527)	レンボレキサント 5 mg (N = 582)	レンボレキサント 10 mg (N = 584)
最初の 7 日			
レスポンド, n (%)			
n ^a	447	518	517
レスポンド	51 (11.4)	91 (17.6)	100 (19.3)
ノンレスポンド	390 (87.2)	420 (81.1)	411 (79.5)
欠測値 ^b	6 (1.3)	7 (1.4)	6 (1.2)
レスポンド比率の 95% CI	(8.5, 14.4)	(14.3, 20.8)	(15.9, 22.7)
プラセボに対する比率の差 (95% CI) CMH 検定による P 値		6.15 (1.73, 10.57) 0.0072	7.84 (3.33, 12.35) 0.0009
1 ヶ月目			
レスポンド, n (%)			
n ^a	447	518	517
Yes	79 (17.7)	121 (23.4)	122 (23.6)
No	345 (77.2)	372 (71.8)	368 (71.2)
欠測値 ^b	23 (5.1)	25 (4.8)	27 (5.2)
レスポンド比率の 95% CI	(14.1, 21.2)	(19.7, 27.0)	(19.9, 27.3)
プラセボに対する比率の差 (95% CI) CMH 検定による P 値		5.61 (0.51, 10.71) 0.0325	5.96 (0.85, 11.07) 0.0238
<ul style="list-style-type: none"> ・ CI = 信頼区間 ・ CMH = コクラン-マンテル-ヘンツェル ・ ^a=ベースライン時の sWASO が 30 分を超える対象の数 ・ ^b=早期離脱又は他の理由に起因する欠測値情報のある対象は、本研究ではノンレスポンドと見なされる。 ・ P 値は、研究、地域、及び年齢群別に層別化したコクラン-マンテル-ヘンツェル検定に基づく。 			

10

20

30

【0 5 6 4】

40

表 3 1 に示されるとおり、治療開始時（最初の 7 日）及び 1 ヶ月目の終了時、レスポンド（sWASO が 60 分以下で、ベースラインから少なくとも 10 分の減少があった者として定義され、但し、ベースライン sWASO が 60 分より大きかったものとする）の比率は、両方のレンボレキサント用量での治療について、プラセボによる治療と比較して統計的に有意に優れていた。

【0 5 6 5】

不眠重症度指数

【0 5 6 6】

50

【表 4 4】

表 32. 全不眠重症度指数スコアがベースラインから 1 ヶ月目までに 7 ポイント以上低下した対象の比率の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット, 実施例 1 及び 2)

統計量	プラセボ (N = 527)	レンボレキサント 5 mg (N = 582)	レンボレキサント 10 mg (N = 584)
レスポnder, n (%)			
n ^a	527	582	584
レスポnder	177 (33.6)	275 (47.3)	279 (47.8)
ノンレスポnder	317 (60.2)	283 (48.6)	261 (44.7)
欠測値 ^b	33 (6.3)	24 (4.1)	44 (7.5)
レスポnder比率の 95% CI	(29.6, 37.6)	(43.2, 51.3)	(43.7, 51.8)
プラセボに対する比率の差 (95% CI) CMH 検定による P 値		13.12 (7.39, 18.84) <0.0001	13.61 (7.92, 19.30) <0.0001
<ul style="list-style-type: none"> CI = 信頼区間 CMH = コクラン-マンテル-ヘンツェル ^a=ベースライン時の sSOL が 30 分を超える対象の数 ^b=早期離脱又は他の理由に起因する欠測値情報のある対象は、本研究ではノンレスポnderと見なされる。 P 値は、研究、地域、及び年齢群別に層別化したコクラン-マンテル-ヘンツェル検定に基づく。 			

10

20

【0 5 6 7】

【表 4 5】

表 33. 不眠重症度指数合計スコアがベースラインから 1 ヶ月目までに低下し、10 未満であった対象の比率の概要及び分析 (フル・アナリシス・セット, 実施例 1 及び 2)

統計量	プラセボ (N = 527)	レンボレキサント 5 mg (N = 582)	レンボレキサント 10 mg (N = 584)
レスポnder, n (%)			
n ^a	527	582	584
レスポnder	107 (20.3)	192 (33.0)	195 (33.4)
ノンレスポnder	387 (73.4)	366 (62.9)	345 (59.1)
欠測値 ^b	33 (6.3)	24 (4.1)	44 (7.5)
レスポnder比率の 95% CI	(16.9, 23.7)	(29.2, 36.8)	(29.6, 37.2)
プラセボに対する比率の差 (95% CI) CMH 検定による P 値		12.44 (7.29, 17.59) <0.0001	12.71 (7.58, 17.84) <0.0001
<ul style="list-style-type: none"> CI = 信頼区間 CMH = コクラン-マンテル-ヘンツェル ^a=ベースライン時の sSOL が 30 分を超える対象の数 ^b=早期離脱又は他の理由に起因する欠測値情報のある対象は、本研究でノンレスポnderと見なされる。 P 値は、研究、地域、及び年齢群別に層別化したコクラン-マンテル-ヘンツェル検定に基づく。 			

30

40

【0 5 6 8】

表 3 2 は、合計 ISI スコアが 1 ヶ月目の終了時にベースラインと比較して 7 ポイント

50

以上低下した対象として定義されるレスポnderの概要及び分析を提供する。表 3 3 は、I S I 合計スコアがベースラインと比較して低下し、1 ヶ月目に 1 0 未満であった対象として定義されるレスポnderの概要及び分析を提供する。レンボレキサントの両方の用量について、レンボレキサント群とプラセボ群とのレスポnder比率の差は統計的に有意であった。

【 0 5 6 9 】

表 3 2 に示されるとおり、1 ヶ月目の終了時、I S I 合計スコアが 7 ポイント以上低下した対象の比率はプラセボ群で 3 3 . 6 % であったのに対し、5 m g レンボレキサント治療群では 4 7 . 3 % 及び 1 0 m g レンボレキサント治療群では 4 7 . 8 % であった。

【 0 5 7 0 】

表 3 3 に示されるとおり、1 ヶ月目の終了時、I S I 合計スコアが 1 ヶ月目時点で低下し、1 0 未満であった対象の比率は、プラセボ治療群で 2 0 . 3 % であるのに対し、5 m g レンボレキサント治療群では 3 3 . 0 % 及び 1 0 m g レンボレキサント治療群では 3 3 . 4 % であった。

【 図 面 】

【 図 1 】

【 図 2 】

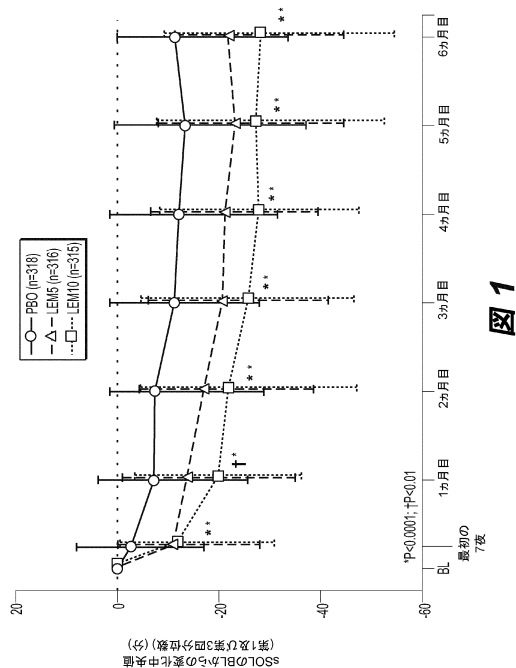


図 1

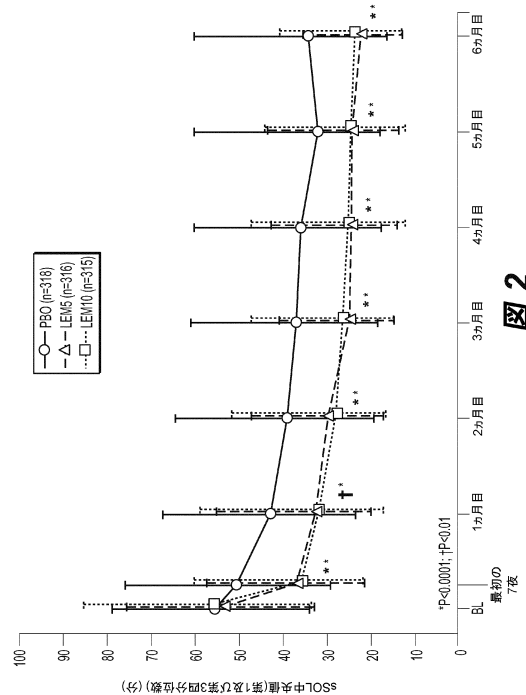


図 2

10

20

30

40

50

【 図 3 】

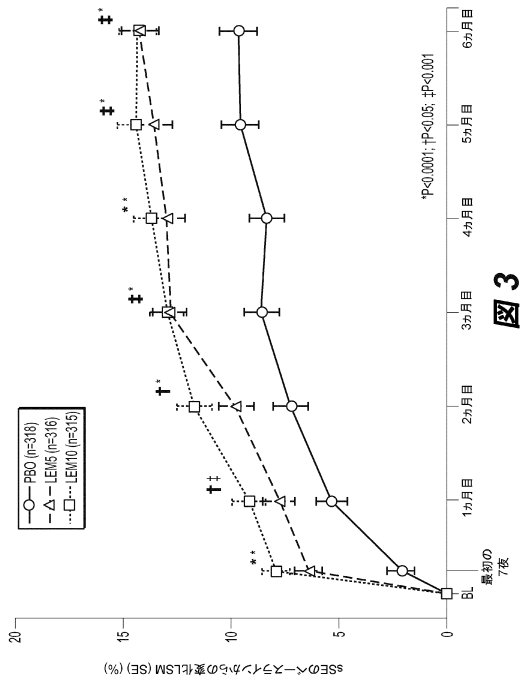


図 3

【 図 4 】

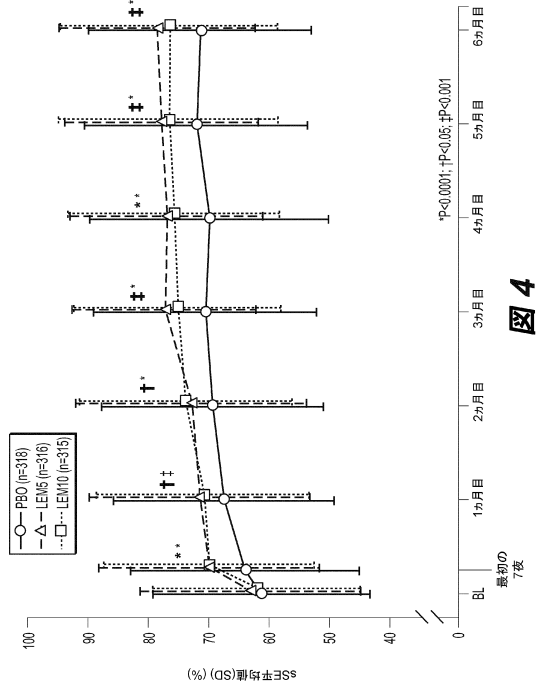


図 4

【 図 5 】

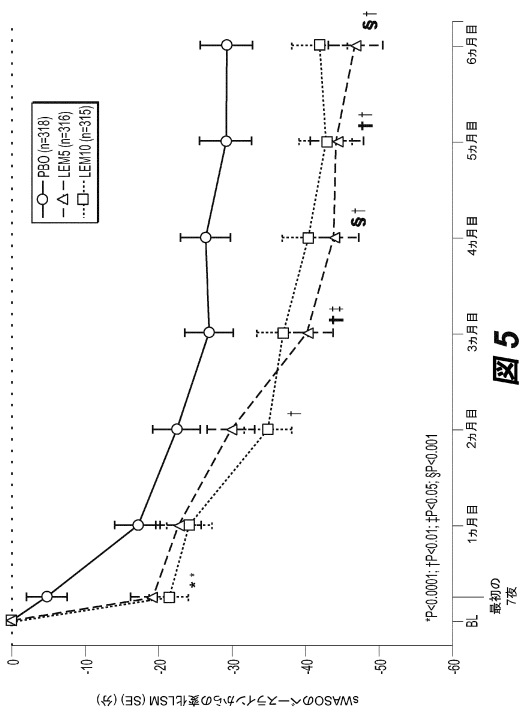


図 5

【 図 6 】

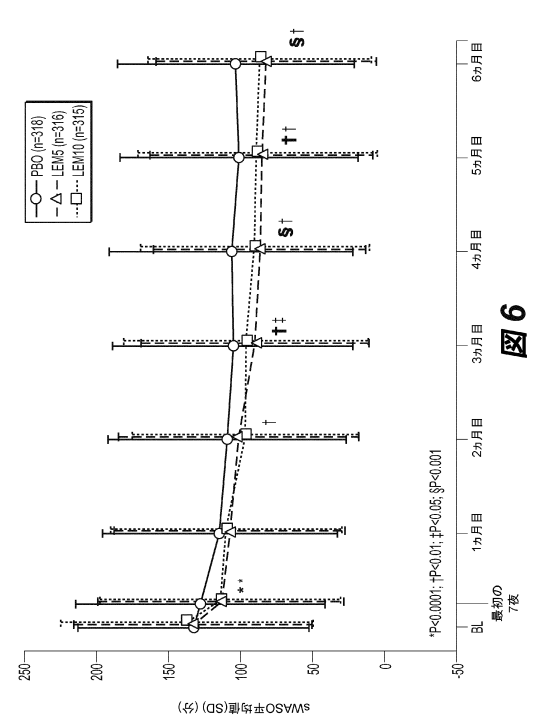


図 6

10

20

30

40

50

【 図 7 】

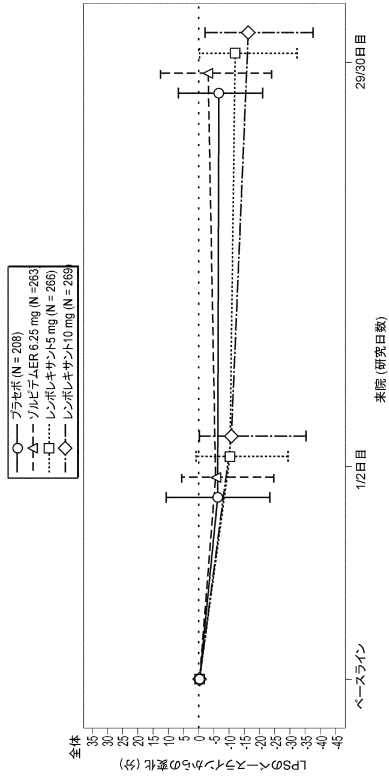


図 7

【 図 8 】

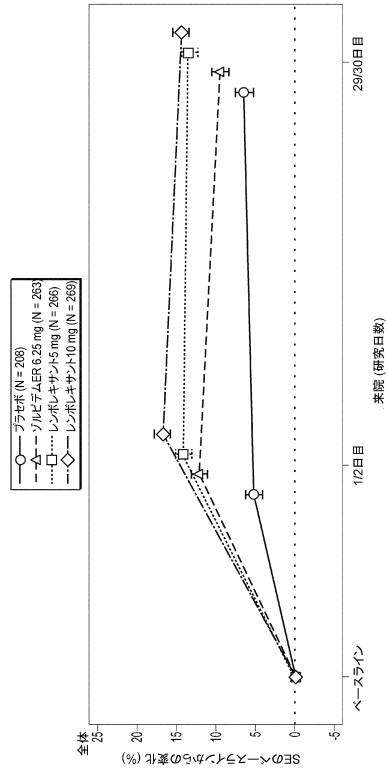


図 8

【 図 9 】

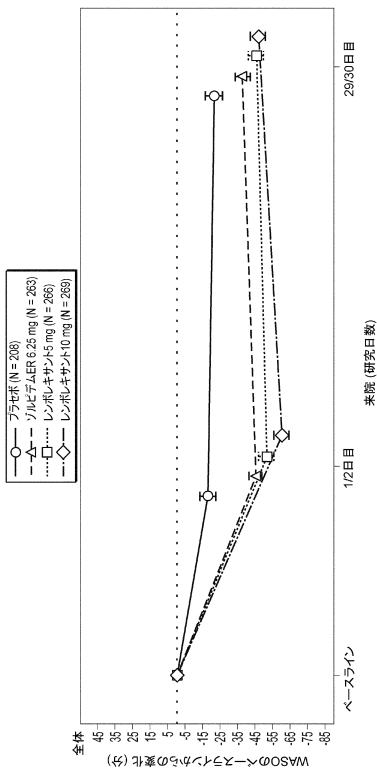


図 9

【 図 10 】

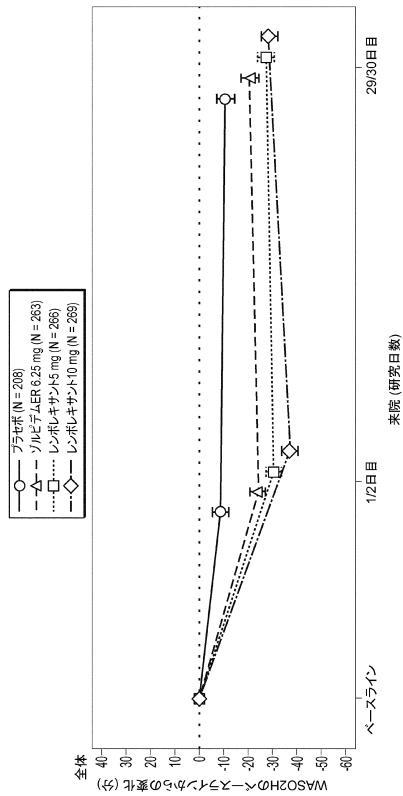


図 10

10

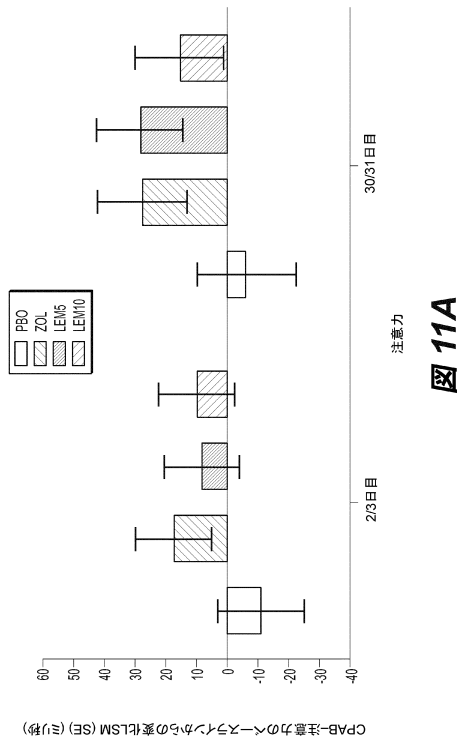
20

30

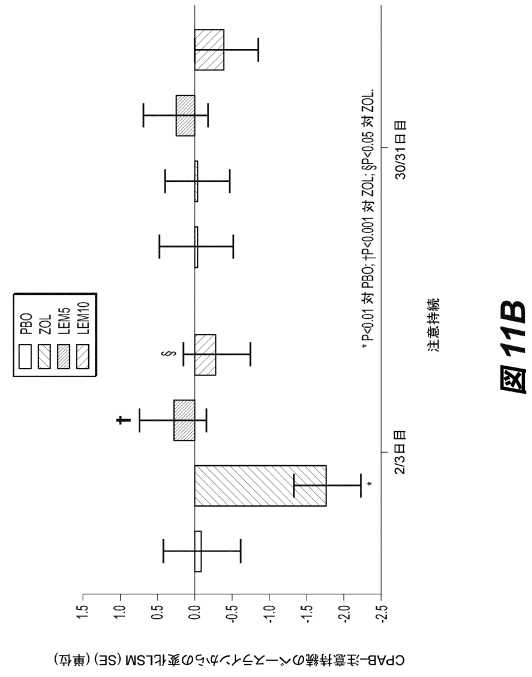
40

50

【図 1 1 A】



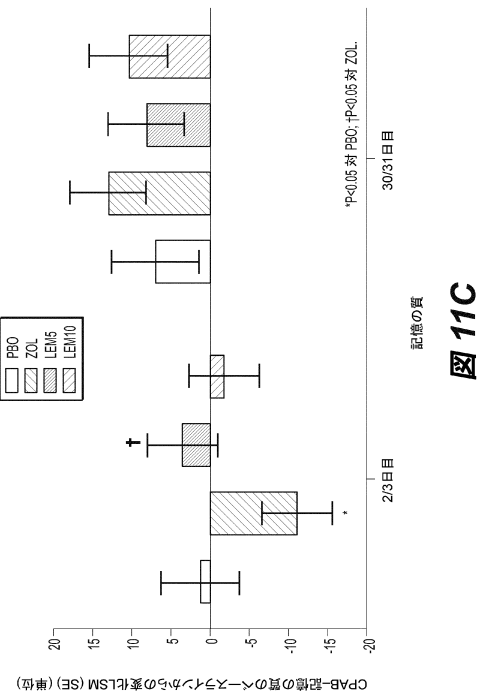
【図 1 1 B】



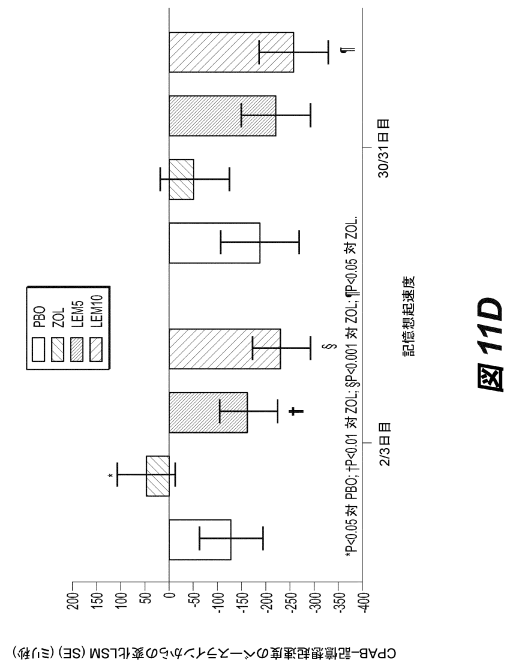
10

20

【図 1 1 C】



【図 1 1 D】



30

40

50

【図 1 2】

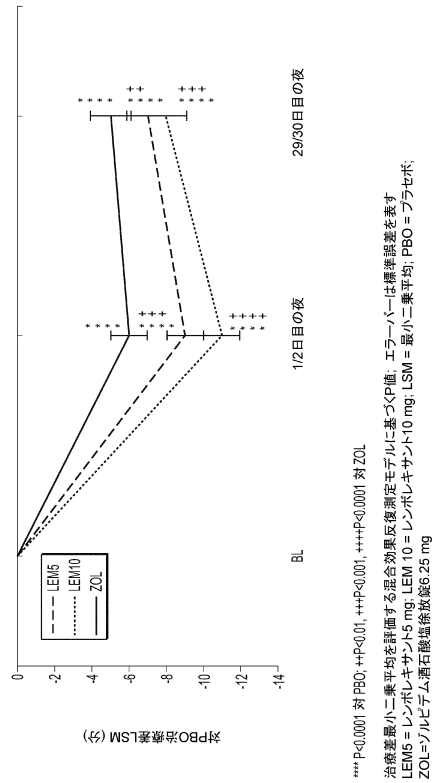


図 12

【図 1 3 A】

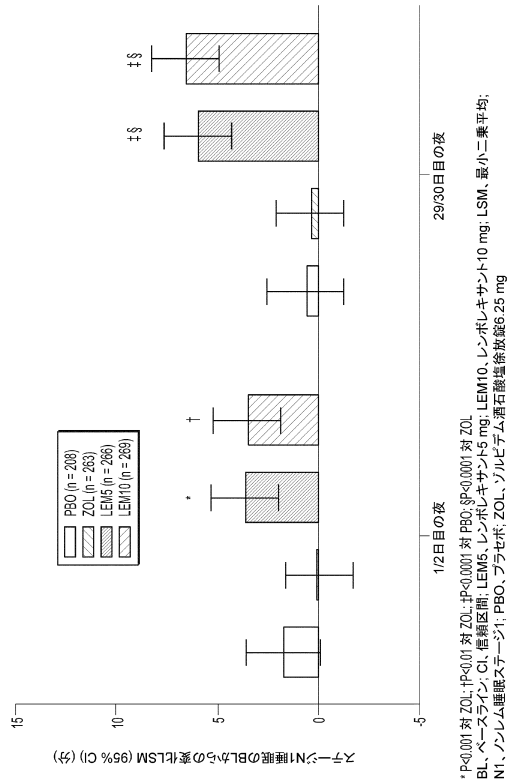


図 13A

【図 1 3 B】

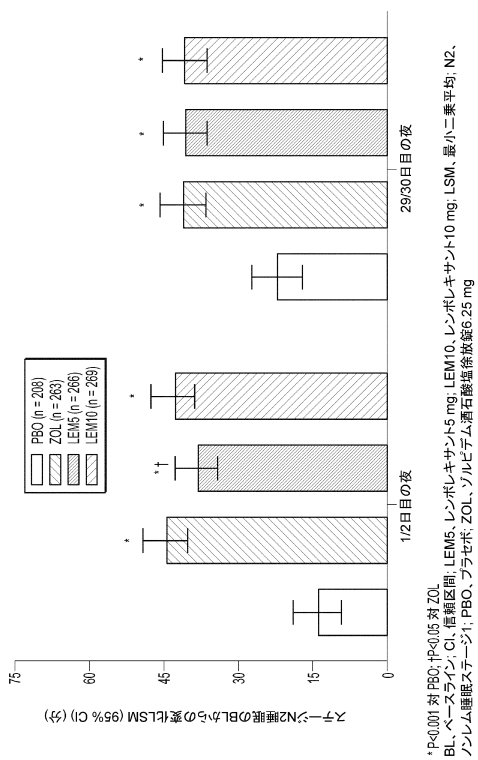


図 13B

【図 1 3 C】

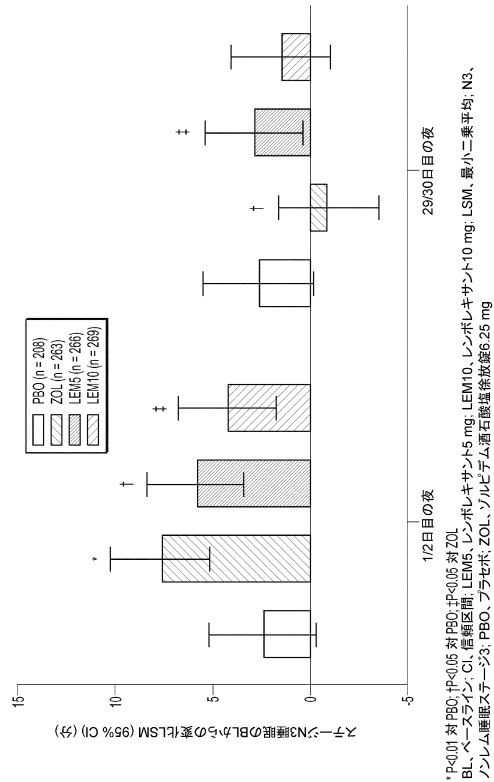


図 13C

【 図 1 4 】

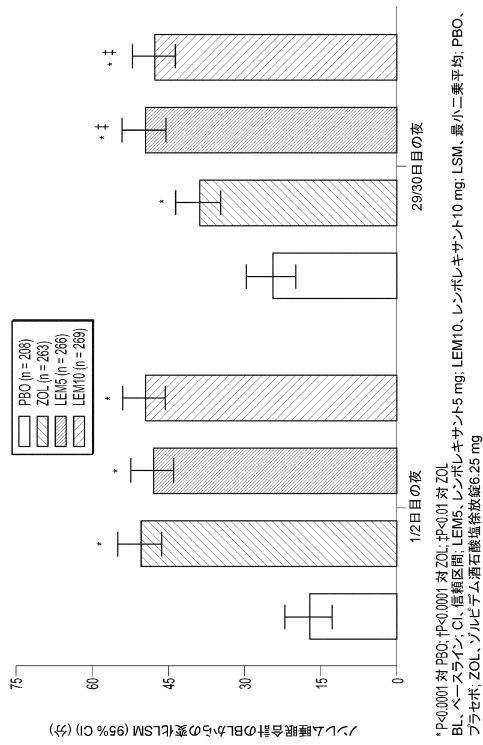


図 14

【 図 1 5 】

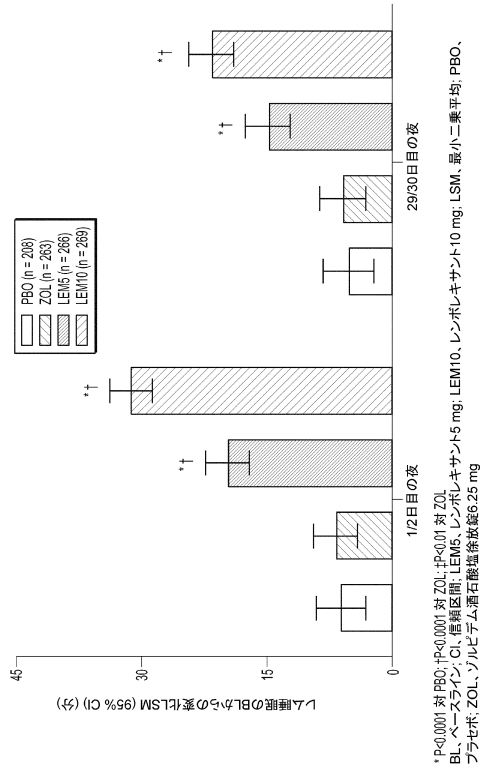


図 15

【 図 1 6 】

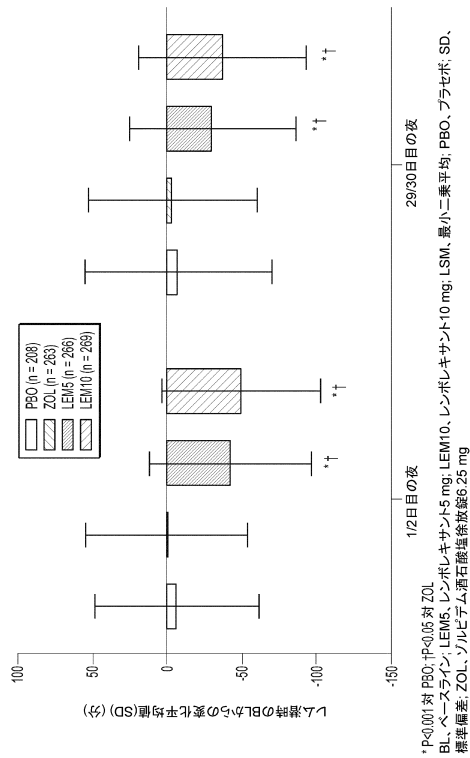


図 16

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/39674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/519; A61K 45/06 (2020.01)

CPC - A61K 31/519; A61K 45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History documentElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/0252342 A1 (Eisai R & D Management Co., Ltd) 07 September 2017 (07.09.2017), entire document esp abstract, para [0002]-[0009], [0227]	1-64
A	US 2012/0095031 A1 (Terauchi et al) 19 April 2012 (19.04.2012), entire document	1-64
A	US 2011/0040266 A1 (Blondino et al) 17 February 2011 (17.02.2011), entire document	1-64
A/P	US 2020/0179382 A1 (Eisai R & D Management Co., Ltd.) 11 June 2020 (11.06.2020), entire document	1-64

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 September 2020

Date of mailing of the international search report

30 SEP 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,
MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,
RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
アメリカ合衆国 , ニュージャージー州 , ウッドクリフ レイク , タイス ブールバード 1 0 0

(72)発明者 ダーダ , ショプハ

アメリカ合衆国 , ニュージャージー州 , ウッドクリフ レイク , タイス ブールバード 1 0 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC70 GA07 GA09 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA05