

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

不眠症治療薬

デ"エビ"ゴ"®錠 2.5mg

デ"エビ"ゴ"®錠 5mg

デ"エビ"ゴ"®錠 10mg

〈レンボレキサント製剤〉

DAYVIGO®

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠2.5mg：1錠中レンボレキサントとして2.5mg含有 錠5mg：1錠中レンボレキサントとして5mg含有 錠10mg：1錠中レンボレキサントとして10mg含有
一般名	和名：レンボレキサント 洋名：Lemborexant
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2020年1月23日 薬価基準収載年月日：2020年4月22日 発売年月日：2020年7月6日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2021年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IFの様式〕

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IFの作成〕

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IFの発行〕

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
 - (1) 和名……………2
 - (2) 洋名……………2
 - (3) 名称の由来……………2
2. 一般名……………2
 - (1) 和名(命名法)……………2
 - (2) 洋名(命名法)……………2
 - (3) ステム……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名(命名法)……………2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3
7. CAS登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
 - (1) 外観・性状……………4
 - (2) 溶解性……………4
 - (3) 吸湿性……………4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点……………4
 - (5) 酸塩基解離定数……………4
 - (6) 分配係数……………4
 - (7) その他の主な示性値……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………5
4. 有効成分の定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状……………6
 - (2) 製剤の物性……………6
 - (3) 識別コード……………6
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等……………6
2. 製剤の組成……………6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量……………6
 - (2) 添加物……………6
 - (3) その他……………7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………7
4. 製剤の各種条件下における安定性……………7

5. 調製法及び溶解後の安定性……………7
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)……………7
7. 溶出性……………7
8. 生物学的試験法……………8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
10. 製剤中の有効成分の定量法……………8
11. 力価……………8
12. 混入する可能性のある夾雑物……………8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………8
14. その他……………8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 用法及び用量……………9
3. 臨床成績……………11
 - (1) 臨床データパッケージ……………11
 - (2) 臨床効果……………13
 - (3) 臨床薬理試験……………16
 - (4) 探索的試験……………25
 - (5) 検証的試験……………25
 - 1) 無作為化並行用量反応試験……………25
 - 2) 比較試験……………29
 - 3) 安全性試験……………44
 - 4) 患者・病態別試験……………44
 - (6) 治療的使用……………44
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)……………44
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要……………44

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………45
2. 薬理作用……………45
 - (1) 作用部位・作用機序……………45
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績……………46
 - (3) 作用発現時間・持続時間……………51

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………52
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………52
 - (2) 最高血中濃度到達時間……………52
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度……………52
 - (4) 中毒域……………55

(5) 食事・併用薬の影響	56
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	58
2. 薬物速度論的パラメータ	59
(1) 解析方法	59
(2) 吸収速度定数	59
(3) バイオアベイラビリティ	59
(4) 消失速度定数	59
(5) クリアランス	59
(6) 分布容積	59
(7) 血漿蛋白結合率	59
3. 吸収	60
4. 分布	60
(1) 血液-脳関門通過性	60
(2) 血液-胎盤関門通過性	60
(3) 乳汁への移行性	61
(4) 髄液への移行性	61
(5) その他の組織への移行性	61
5. 代謝	62
(1) 代謝部位及び代謝経路	62
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	62
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	63
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	63
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	63
6. 排泄	63
(1) 排泄部位及び経路	63
(2) 排泄率	64
(3) 排泄速度	64
7. トランスポーターに関する情報	64
8. 透析等による除去率	64

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	65
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	65
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	65
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	65
5. 慎重投与内容とその理由	65
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	66
7. 相互作用	66
(1) 併用禁忌とその理由	66
(2) 併用注意とその理由	67

8. 副作用	68
(1) 副作用の概要	68
(2) 重大な副作用と初期症状	68
(3) その他の副作用	68
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	69
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	70
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	71
9. 高齢者への投与	72
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	72
11. 小児等への投与	72
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	72
13. 過量投与	73
14. 適用上の注意	73
15. その他の注意	73
16. その他	73

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	74
(1) 薬効薬理試験	74
(2) 副次的薬理試験	74
(3) 安全性薬理試験	74
(4) その他の薬理試験	74
2. 毒性試験	75
(1) 単回投与毒性試験	75
(2) 反復投与毒性試験	75
(3) 生殖発生毒性試験	75
(4) その他の特殊毒性	76

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	77
2. 有効期間又は使用期限	77
3. 貯法・保存条件	77
4. 薬剤取扱い上の注意点	77
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	77
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	77
(3) 調剤時の留意点について	77
5. 承認条件等	77
6. 包装	77
7. 容器の材質	77
8. 同一成分・同効薬	78

9. 国際誕生年月日	78
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	78
11. 薬価基準収載年月日	78
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	78
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	78
14. 再審査期間	78
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	78
16. 各種コード	78
17. 保険給付上の注意	78

XI. 文献

1. 引用文献	79
2. その他の参考文献	80

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	81
2. 海外における臨床支援情報	81

XIII. 備考

その他の関連資料	83
----------	----

睡眠に関する評価項目の定義

客観的評価：PSGによる評価

主観的評価：睡眠日誌による評価

評価項目		定義
入眠効果	客観的睡眠潜時 (LPS)	消灯から20エポック (30秒1エポック) 連続した非覚醒状態の最初のエポックまでの時間 (分)
	主観的睡眠潜時 (sSOL)	就床時刻 (就寝を意図して寝床に入った時刻) から入眠までの推定時間 (分)
睡眠維持効果	客観的睡眠効率 (SE)	総就床時間に対する総睡眠時間 (割合) TSTを消灯から点灯までの時間で割って算出
	主観的睡眠効率 (sSE)	主観的評価による総就床時間 (sTIB) からsSOLとsWASOを引いて求めた主観的総睡眠時間に対するsTIBの割合
	客観的中途覚醒時間 (WASO)	睡眠開始から点灯までの覚醒時間 (分)
	主観的中途覚醒時間 (sWASO)	初回入眠後から起床時刻 (翌朝に寝床から出た時刻) までの間の覚醒時間の合計推定時間 (分)
夜間後半の睡眠維持効果	夜間後半の客観的中途覚醒時間 (WASO2H)	消灯240分後から点灯までの覚醒時間 (分)
客観的評価による総睡眠時間 (TST)		睡眠開始から最終覚醒までの睡眠時間 (分)
主観的評価による総睡眠時間 (sTST)		入眠から起床時刻までの間から算出される睡眠時間 (分)

LPS : latency to persistent sleep

sSOL: subjective sleep onset latency

SE : sleep efficiency

sSE : subjective sleep efficiency

sTIB : subjective time in bed

WASO : wake after sleep onset

sWASO : subjective wake after sleep onset

WASO2H: wake after sleep onset in the second half of the night

TST : total sleep time

sTST : subjective total sleep time

日中の機能改善に関する評価項目

カロリンスカ眠気尺度 (KSS : Karolinska Sleepiness Scale) [KSSスコア]

眠気に関する9段階の評価尺度。奇数項目は、1: 非常にはっきり目覚めている、3: 目覚めている、5: どちらでもない、7: 眠い、9: ととても眠い (眠気と戦っている)、2、4、6、8の偶数項目は、前後の奇数項目の間の意味である。

不眠症重症度質問票 (ISI : Insomnia Severity Index)

7項目の質問から構成される自己評価質問票であり、5ポイントのリッカート尺度 (0: 問題なし、4: 非常に問題あり) を用いて評価する。合計スコアは0~28となり、低値ほど改善傾向を示す。患者は以下の7項目の質問に対し、5段階で自己評価を記入する。

- 不眠症の重症度 (入眠) / ●不眠症の重症度 (睡眠維持) / ●不眠症の重症度 (早朝覚醒) /
- 睡眠の不足感 / ●睡眠困難による日中の活動機能に及ぼす影響* /
- 生活の質への支障の度合い (他人から見たとき) / ●睡眠困難がもたらす苦痛の度合い

* : 疲労感、仕事などの能力、集中力、記憶、気分など

疲労重症度スケール (FSS : Fatigue Severity Scale)

疲労に関する9項目の質問から構成される自己報告式尺度であり、患者は1~7の数字 (1: 全くそう思わない、7: 非常にそう思う) から選択する。合計スコアは9~63となり、低値ほど改善傾向を示す。

眠気/覚醒レベルの評価

眠気/覚醒の程度に関する9段階の評価尺度。睡眠日誌を用いて「今朝のあなたの眠気/覚醒はどの程度でしょうか?」の質問に対し、患者は1~9の数字 (1: 非常に眠く、目覚めが悪い、9: 非常に目覚めが良い) から選択する。

平衡機能の評価

平衡機能は、Cognitive Drug Research (CDR) 姿勢評価装置を用いた身体動揺値 (身体のふらつき/姿勢安定性) により測定する。

認知機能の評価

認知機能は、認知機能スコア (cognitive performance assessment battery (PAB) 検査) により評価する。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デエビゴ錠（一般名：レンボレキサント）は、エーザイ株式会社が創製した新規化合物であり、オレキシン受容体の2種のサブタイプ（オレキシン1受容体 [OX1R]、オレキシン2受容体 [OX2R]）に対してオレキシンと競合的に拮抗するアンタゴニスト（dual orexin receptor antagonist：DORA）である。

オレキシン作動性神経は、覚醒維持にかかわる神経系に広く投射しており(①)、睡眠・覚醒の主要な調節因子と考えられるオレキシンがオレキシン受容体と結合することにより活性化すると考えられる(②)。オレキシン受容体にはOX1RとOX2Rの2種のサブタイプが存在し(②)、近年の基礎研究では、OX2Rの方が睡眠・覚醒リズムの調節や覚醒からREM睡眠、non-REM睡眠への移行に、より重要な役割を担っていることが示唆されているが、生理的には両方の受容体が睡眠・覚醒の制御に関与しているとされている(③～⑥)。本剤は、OX1R及びOX2Rの両者への結合を競合的かつ可逆的に阻害することで、不眠症患者の覚醒を抑制し正常な睡眠を促すものと期待され、不眠症治療薬として開発された。

本剤の臨床開発は、不眠症患者を対象とした海外第Ⅱ相プラセボ対照比較試験（用量反応試験）[外国201試験]及び2つの海外第Ⅲ相試験（国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 [国際共同303試験]、海外第Ⅲ相プラセボ/ゾルピデムER対照比較試験 [外国304試験]）の成績に基づき有効性及び安全性が検討された。

これらの試験成績に基づき、本剤は2020年1月に「不眠症」を効能又は効果として、デエビゴ錠2.5mg、5mg、10mgの製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 2種のオレキシン受容体サブタイプ（OX1R及びOX2R）の両者に対し、競合的かつ可逆的拮抗作用を有するオレキシン受容体拮抗剤である。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

OX1R：オレキシン1受容体、OX2R：オレキシン2受容体

(2) OX1R及びOX2Rの両者に親和性を示し、結合及び解離を示した（*in vitro*）。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(3) 不眠症患者に対するレンボレキサント投与により、主観的評価及び客観的評価による睡眠潜時及び中途覚醒時間の短縮が認められた。（「Ⅴ. 治療に関する項目」参照）

国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 [国際共同303試験]

海外第Ⅲ相プラセボ/ゾルピデムER対照比較試験 [外国304試験]

(4) 不眠症患者に対するレンボレキサント投与により、客観的評価による夜間後半部分の中途覚醒時間の短縮が認められた。（「Ⅴ. 治療に関する項目」参照）

海外第Ⅲ相プラセボ/ゾルピデムER対照比較試験 [外国304試験]

(5) 不眠症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された884例（日本人155例を含む）中249例（28.2%）に副作用が認められた。

主な副作用は、傾眠95例（10.7%）、頭痛37例（4.2%）、倦怠感27例（3.1%）等であった。（承認時）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デエビゴ錠 2.5mg
デエビゴ錠 5mg
デエビゴ錠 10mg

(2) 洋名

Dayvigo Tablets 2.5mg
Dayvigo Tablets 5mg
Dayvigo Tablets 10mg

(3) 名称の由来

Day (日中) + Vigor (活力) + Go (ready to go) が名称の由来である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レンボレキサント (JAN)

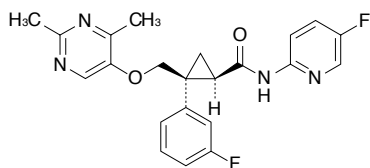
(2) 洋名 (命名法)

Lemborexant (JAN)
lemborexant (INN)

(3) ステム

オレキシン受容体拮抗薬：-orexant

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₀F₂N₄O₂

分子量：410.42

5. 化学名 (命名法)

(1*R*,2*S*)-2-[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl-2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E2006

7. CAS登録番号

1369764-02-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はベンジルアルコールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

0.1mol/L塩酸に溶けにくく、pH2～7のBritton-Robinson緩衝液にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度0～95%の範囲において、重量変化は0.1%未満であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：177℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.5未満

(6) 分配係数

log P=3.7 (1-オクタノール/水系、pH7)

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{20}$ ：-129° (0.25g、メタノール、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	30℃/65%RH	36ヵ月	ポリエチレン袋 (二重)	性状 確認試験 純度試験 水分 含量 微生物限度 ^c	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	6ヵ月	ポリエチレン袋 (二重)		変化なし
苛酷試験	光 20000 lx・ 30℃/65%RH	総照度 140万 lx・h 及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	石英製容器 ^{a,b}		変化なし
	温度 60℃	1ヵ月	ポリエチレン袋 (二重)		変化なし
	湿度 30℃/75%RH	1ヵ月	遮光ガラス瓶 (開栓/密栓)	変化なし	

a：サンプルは、3mm以下の厚さになるように石英製容器に広げた。

b：暗対照は、石英製容器をアルミニウム箱で覆って遮光した。

c：長期保存試験のみ実施した。

(2) 苛酷試験による主な反応生成物

苛酷試験の全ての試験項目において変化は認められなかった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル

液体クロマトグラフィー



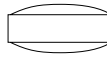


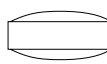

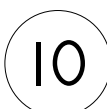

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
デエビゴ錠 2.5mg	フィルム コーティング錠				淡赤色
	LEM 2.5	直径 (mm) 7.1	質量 (mg) 127	厚さ (mm) 3.3	
デエビゴ錠 5mg	フィルム コーティング錠				微黄色
	LEM 5	直径 (mm) 7.1	質量 (mg) 127	厚さ (mm) 3.3	
デエビゴ錠 10mg	フィルム コーティング錠				橙色
	LEM 10	直径 (mm) 7.1	質量 (mg) 127	厚さ (mm) 3.3	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

デエビゴ錠2.5mg：LEM 2.5

デエビゴ錠5mg：LEM 5

デエビゴ錠10mg：LEM 10

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

デエビゴ錠2.5mg：1錠中レンボレキサントを2.5mg含有

デエビゴ錠5mg：1錠中レンボレキサントを5mg含有

デエビゴ錠10mg：1錠中レンボレキサントを10mg含有

(2) 添加物

デエビゴ錠2.5mg：

酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000

デエビゴ錠5mg：

黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000

IV. 製剤に関する項目

デエビゴ錠 10mg :

黄色三二酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

デエビゴ錠 2.5mg、5mg、10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	30℃ /65%RH	PTP	36ヵ月	性状 類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
加速	40℃ /75%RH	PTP	6ヵ月	性状 類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
無包装	温度・湿度	40℃ /75% RH	ポリエチレン容器 (開放)	12ヵ月	外観 類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	総照度 120万 lx・hr 以上 + 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上*	シャーレ (開放)	—		

※：キセノンランプ照射

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する (本品の15分間の溶出率は80% (Q値) 以上である)。

パドル回転数：50 rpm、試験液：0.1 mol/L 塩酸 (900 mL)

IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の製造中に増加する不純物はない。また、製剤の長期保存試験及び加速試験の結果、分解生成物は認められていない（「IV.-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 承認を受けた効能又は効果

不眠症

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

該当しない

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

1) 効果不十分により、やむを得ず通常用量を超えて増量する場合には、1日1回10mgまでとすること。なお、通常用量を超えて増量する場合には、傾眠等の副作用が増加することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することとし、症状の改善に伴って減量に努めること。

(解説)

患者の症状に応じて、10mgに増量可能としたが、安全性を考慮し、患者の状態を観察し改善がみられる場合には、減量に努めることとした。

2) 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。

(解説)

本剤は t_{max} が短く効果発現が早いと考えられるため、服薬後の安全性に配慮し、第Ⅲ相臨床試験と同様、就寝直前に服用させることとした。また、55歳以上の健康成人及び健康高齢者を対象とした臨床薬理試験（外国108試験）において、就寝前に本剤を投与し、投与約4時間後にアラームにより被験者を覚醒させた後、平衡機能、注意力及び記憶力の検査を行ったところ、プラセボ群と比較し、本剤5mg群は平衡機能に、本剤10mg群は平衡機能、注意力及び記憶力に統計学的に有意な影響を与えた。以上より、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこととした。（「V.-3.-(3)-2) 平衡機能、聴覚覚醒及び認知機能に及ぼす影響（55歳以上の健康成人）[外国108試験]（外国人データ）」の項参照）

3) 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のレンボレキサントの血漿中濃度が低下することがある（「VII.-1.-(5) 食事・併用薬の影響」の項参照）。〕

(解説)

食後投与により t_{max} が遅延し、 C_{max} が低下することから、食後投与では本剤の効果発現が遅延し、効果が減弱する可能性があると考えられたため設定した。

V. 治療に関する項目

4) CYP3Aを阻害する薬剤との併用により、レンボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強されるおそれがある。CYP3Aを中程度又は強力に阻害する薬剤（フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、併用する場合は1日1回2.5mgとすること。〔「Ⅷ.1.- (5) 食事・併用薬の影響」の項参照〕

(解説)

本剤と中程度又は強いCYP3A阻害剤（フルコナゾール又はイトラコナゾール）との薬物相互作用試験において、単独投与時と比較してレンボレキサントの C_{max} はそれぞれ62%又は36%上昇し、AUCはそれぞれ317%又は270%増加した。この結果を踏まえ、中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際の本剤の用量は2.5mgとした。本剤とCYP3A阻害剤を併用した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は存在しないことから、患者の状態を慎重に観察することとした。

5) 中等度肝機能障害患者では、レンボレキサントの血漿中濃度が上昇するため、1日1回5mgを超えないこととし、慎重に投与すること。〔「Ⅷ.5. 慎重投与内容とその理由」及び「Ⅷ.1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照〕

(解説)

中等度の肝機能障害患者に本剤を単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} は、健康成人と比べて22%上昇し、 $AUC_{(0-inf)}$ は54%増加した。この結果を踏まえ、中等度の肝機能障害患者に本剤を投与する際、本剤は増量せず用量の上限を5mgとした。

6) 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

(解説)

本剤と他の不眠症治療薬を併用した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は存在しないこと、及び本剤と他の不眠症治療薬との併用に関する安全性及び有効性については明らかになっていないことから、設定した。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の製造販売承認申請における臨床データパッケージ

試験の相	試験番号 (国際共同/外国)	試験の目的	対象 (選択基準)	試験デザイン	用法及び用量	評価/ 参考
I	003試験 (外国)	日本人及び白人の安全性及び忍容性、薬物動態、薬力学	健康成人 (20～55歳)	単施設、多段階反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	パートA(日本人健康成人)：本剤(2.5 ^{*1} 、10、25 ^{*1} mg)又はプラセボを反復経口投与(14日間) パートB(白人健康成人)：本剤10mg又はプラセボを反復経口投与(14日間)	評価
I	106試験 (外国)	自動車運転能力への影響の検討、安全性及び忍容性	健康成人 (21歳以上)	単施設、単回及び反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、4期クロスオーバー試験	本剤(2.5 ^{*1} 、5、10mg)又はプラセボを8日間反復経口投与、ゾピクロン7.5mgを1、8日目に2回経口投与	評価
II	201試験 (外国)	有効性、安全性及び忍容性、用量反応	不眠症患者 (18～80歳)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	本剤(1 ^{*1} 、2.5 ^{*1} 、5、10、15 ^{*1} 、25 ^{*1} mg)又はプラセボを反復経口投与(15日間)	評価
III	303試験 (国際共同)	有効性、安全性及び忍容性、薬物動態	不眠症患者 (18歳以上)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	本剤(5、10mg)又はプラセボを反復経口投与(6ヵ月+6ヵ月 ^{*2} 間)	評価
III	304試験 (外国)	有効性、安全性及び忍容性、薬物動態	不眠症患者 (65歳以上の男性又は55歳以上の女性)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験	本剤(5、10mg)、ゾルピデムER 6.25mg ^{*3} 又はプラセボを反復経口投与(1ヵ月間)	評価
I	001試験 (外国)	安全性及び忍容性、用量反応、薬物動態	健康成人 (パートA) 及び不眠症患者 (パートB) (18～64歳)	2施設、2パート、多段階単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験	パートA：本剤(1 ^{*1} 、2.5 ^{*1} 、5、10、25 ^{*1} 、50 ^{*1} 、100 ^{*1} 、200 ^{*1} mg)又はプラセボを単回経口投与 パートB：本剤(2.5 ^{*1} 、10、25 ^{*1} mg)、ゾルピデム10mg又はプラセボを単回経口投与	参考
I	002試験 (外国)	安全性及び忍容性、薬物動態	健康成人 (パートA：18～55歳、パートB：65～80歳)	単施設、多段階反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	パートA：本剤(2.5 ^{*1} 、5、10、25 ^{*1} 、50 ^{*1} 、75 ^{*1} mg)又はプラセボを反復経口投与(14日間) パートB：本剤25mg ^{*1} 又はプラセボを反復経口投与(14日間)	参考
I	004試験 (外国)	安全性及び忍容性、薬物動態	健康成人 (18～55歳)	単施設、2パート、オープン、薬物相互作用試験	パートA：イトラコナゾール200mg又はリファンピシン600mgを20日間反復経口投与し、8日目に本剤10mgを併用単回経口投与 パートB：本剤10mgを13日間投与し、10日目にミダゾラム ^{*4} 2mg及びプロピオン ^{*5} 75mgを併用単回経口投与	参考
I	005試験 (外国)	バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性	健康成人 (18～55歳)	単施設、単回投与、オープン、2期クロスオーバー試験	本剤(2.5 ^{*1} 、10、25 ^{*1} mg)を単回経口投与	参考
I	007試験 (外国)	マスバランス、安全性及び忍容性	健康成人 (18～55歳の男性)	単施設、単回投与、オープン試験	[¹⁴ C]レンボレキサント10mg(約100 μ Ciの放射活性)を単回経口投与	参考
I	008試験 (外国)	食事の影響、安全性及び忍容性	健康成人 (18～55歳)	単施設、オープン、単回投与、無作為化、クロスオーバー試験	本剤10mgを食後又は空腹時に単回経口投与	参考

V. 治療に関する項目

試験の相	試験番号 (国際共同/外国)	試験の目的	対象 (選択基準)	試験デザイン	用法及び用量	評価／ 参考
I	009 試験 (外国)	アルコールとの相互作用、安全性及び忍容性	健康成人 (19～55歳)	単施設、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4期クロスオーバー試験	8時間以上の睡眠後、起床時刻の約120分後に本剤10mg及び／又はアルコール、あるいはプラセボを単回経口投与	参考
I	012 試験 (外国)	経口避妊薬、H ₂ 受容体拮抗薬、CYP3A阻害剤との相互作用、安全性及び忍容性	健康成人 (パート1: 18～44歳の女性、パート2、3: 18～55歳)	単施設、3パート、オープン、薬物相互作用試験	パート1: 本剤10mgを14日間反復経口投与し、11日目に経口避妊薬 ^{*6} を併用単回経口投与 パート2: ファモチジン40mgを単回経口投与約2時間後に本剤10mgを単回経口投与 パート3: フルコナゾール200mg(初日のみ400mg)を16日間反復経口投与し、5日目に本剤10mgを併用単回経口投与	参考
I	102 試験 (外国)	呼吸機能に対する影響、安全性及び忍容性	健康成人、健康高齢者及び閉塞性睡眠時無呼吸 ^{*7} 患者 (18～90歳)	多施設共同、単回／反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3期／2期クロスオーバー試験	健康被験者: 本剤(10、25 ^{*1} mg)又はプラセボを単回経口投与、閉塞性睡眠時無呼吸 ^{*7} 患者: 本剤10mg又はプラセボを反復経口投与(8日間)	参考
I	103 試験 (外国)	薬物乱用傾向の検討、安全性及び忍容性	健康成人薬物乱用経験者(依存性なし、18～55歳)	単施設、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、6期クロスオーバー試験	本剤(10、20 ^{*1} 、30 ^{*1} mg)ゾルピデム30mg ^{*8} 、スボレキサント40mg ^{*8} 又はプラセボを単回経口投与	参考
I	104 試験 (外国)	肝機能障害患者での薬物動態、安全性及び忍容性	正常、軽度及び中等度肝機能障害患者 (18～79歳)	多施設共同、単回投与、オープン、並行群間比較試験	本剤10mgを単回経口投与	参考
I	105 試験 (外国)	腎機能障害患者での薬物動態、安全性及び忍容性	正常及び重度腎機能障害患者 (18～79歳)	多施設共同、単回投与、オープン、並行群間比較試験	本剤10mgを単回経口投与	参考
I	107 試験 (外国)	持ち越し効果の検討、安全性及び忍容性	不眠症患者 (18歳以上)	2施設、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ又は実薬対照、3期クロスオーバー試験	本剤(5、10mg)、フルラゼパム30mg又はプラセボを単回経口投与	参考
I	108 試験 (外国)	平衡機能、聴覚覚醒、認知機能、夜間覚醒後の再入眠時における睡眠潜時の評価、安全性及び忍容性	健康成人 (65歳以上の男性又は55歳以上の女性)	多施設共同、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、4期クロスオーバー試験	本剤(5、10mg)、ゾルピデムER6.25mg ^{*3} 又はプラセボを単回経口投与	参考
II	202 試験 (国際共同)	有効性、安全性及び忍容性、用量反応、薬物動態、薬力学	概日リズム睡眠-覚醒障害群(不規則睡眠-覚醒型)を伴うアルツハイマー型認知症 ^{*7} 患者	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	Core Study: 本剤(2.5 ^{*1} 、5、10、15 ^{*1} mg)又はプラセボを反復経口投与(4週間) 継続期: 本剤10mg(5mgへの減量又は15mg ^{*1} への増量可)を反復経口投与(最長30ヵ月間)	参考

※1: 承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※2: 1回目の無作為化では、投与期間6ヵ月間(投与第1期)の投与群として本剤5、10mg又はプラセボのいずれかに割り付けた。6ヵ月後、投与第2期では本剤を服用した被験者は継続して6ヵ月間、同じ用量で本剤を服用した。投与第1期でプラセボを服用した被験者は、2回目の無作為化を実施し、投与期間6ヵ月間の投与群として本剤5mg又は10mgのいずれかに割り付けた。

※3: ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤(国内未承認薬)

※4: 経口製剤は国内未承認薬

※5: 国内未承認薬

※6: 国内未承認の配合製剤

※7: 承認効能又は効果は「不眠症」である。

※8: 国内未承認用量

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1) 第Ⅲ相臨床試験 (国際共同303試験)

国際共同303試験は、不眠症患者(949例、うち日本人161例。成人[18～64歳]687例、高齢者[65歳以上]262例)を対象とした、無作為化、二重盲検、並行群間試験であり、プラセボを対照とした6ヵ月間の投与第1期、その後のすべての被験者が本剤を服薬する6ヵ月間の投与第2期から構成された。投与第1期において、睡眠日誌を用いて主観的に評価した睡眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒時間は、それぞれ、表1、表2及び表3の通りであり、本剤5mg及び10mg投与時ではプラセボ投与時と比較して、投与6ヵ月時(主要評価時点)において統計学的な有意差が認められた。

表1 主観的評価による睡眠潜時 (国際共同303試験)

評価時期	プラセボ群 (n=318)	レンボレキサント 5mg群 (n=316)	レンボレキサント 10mg群 (n=315)
ベースライン			
中央値(分)	55.86	53.57	55.71
最初の7日(夜) ベースラインからの変化			
中央値(分)	- 3.00	- 11.00	- 12.21
最小二乗幾何平均値の比*	0.931	0.728	0.701
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.781 [0.725, 0.842]	0.752 [0.698, 0.811]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化			
中央値(分)	- 7.14	- 13.71	- 19.86
最小二乗幾何平均値の比*	0.786	0.637	0.605
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.810 [0.735, 0.893]	0.770 [0.698, 0.848]
投与3ヵ月時 ベースラインからの変化			
中央値(分)	- 11.29	- 20.71	- 25.71
最小二乗幾何平均値の比*	0.673	0.524	0.518
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.778 [0.690, 0.878]	0.770 [0.681, 0.869]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化			
中央値(分)	- 11.43	- 21.81	- 28.21
最小二乗幾何平均値の比*	0.618	0.453	0.433
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.732 [0.636, 0.843]	0.701 [0.607, 0.810]

対数変換による睡眠潜時は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。

* 評価時期/ベースライン

** 最小二乗幾何平均値の比(レンボレキサント/プラセボ)

V. 治療に関する項目

表2 主観的評価による睡眠効率 (国際共同303試験)

評価時期	プラセボ群 (n=318)	レンボレキサント 5mg群 (n=316)	レンボレキサント 10mg群 (n=315)
ベースライン			
平均値 (%)	61.34	63.14	62.03
最初の7日(夜) ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	2.097	6.396	7.889
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	4.299 [2.638, 5.961]	5.793 [4.133, 7.452]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	5.536	7.763	9.151
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	2.227 [0.307, 4.146]	3.615 [1.635, 5.595]
投与3ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	8.578	12.801	12.939
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	4.222 [2.068, 6.377]	4.361 [2.220, 6.501]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	9.640	14.189	14.307
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	4.549 [2.236, 6.861]	4.667 [2.373, 6.960]

睡眠効率は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。

*最小二乗平均値の差 (レンボレキサント-プラセボ)

表3 主観的評価による中途覚醒時間 (国際共同303試験)

評価時期	プラセボ群 (n=318)	レンボレキサント 5mg群 (n=316)	レンボレキサント 10mg群 (n=315)
ベースライン			
平均値 (分)	132.49	132.77	136.83
最初の7日(夜) ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	-4.770	-19.098	-21.489
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	-14.328 [-21.411, -7.245]	-16.720 [-23.813, -9.626]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	-17.178	-22.692	-24.183
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	-5.514 [-13.568, 2.540]	-7.005 [-15.098, 1.088]
投与3ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	-26.828	-40.253	-36.907
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	-13.424 [-22.218, -4.631]	-10.079 [-19.053, -1.104]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	-29.276	-46.750	-41.947
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	-17.474 [-27.306, -7.643]	-12.671 [-22.378, -2.964]

中途覚醒時間は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。

*最小二乗平均値の差 (レンボレキサント-プラセボ)

(7)

V. 治療に関する項目

2) 第Ⅲ相臨床試験 (外国304試験)

外国304試験は、55歳以上の不眠症患者(1,006例、男性65歳以上、女性55歳以上)を対象とした、無作為化、二重盲検、並行群間試験であり、プラセボ及びゾルピデム ER^{※1}6.25mgを対照とし、投与期間を30日間とした。終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)を用いて客観的に評価した睡眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒時間は、それぞれ、表4、表5及び表6の通りであり、本剤5mg及び10mg投与時ではプラセボ投与時及びゾルピデム ER投与時と比較して、Day 29/30(主要評価時点)において統計学的な有意差が認められた。

※1：ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤(国内未承認薬)

表4 客観的評価による睡眠潜時(外国304試験)

評価時期	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデム ER群 (n=263)	レンボレキサント 5mg群 (n=266)	レンボレキサント 10mg群 (n=269)
ベースライン				
平均値(分)	43.89	44.52	44.86	44.61
中央値(分)	33.63	31.50	33.13	38.50
Day 1/2 ベースラインからの変化				
平均値(分)	- 6.45	- 12.56	- 16.59	- 19.48
中央値(分)	- 6.25	- 5.63	- 10.00	- 10.50
最小二乗幾何平均値の比*	0.763	0.742	0.649	0.607
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.972 [0.860, 1.099]	0.850 [0.752, 0.961]	0.795 [0.704, 0.899]
ゾルピデム ERとの比*** [95%信頼区間]	—	—	0.874 [0.780, 0.981]	0.818 [0.729, 0.917]
Day 29/30 ベースラインからの変化				
平均値(分)	- 7.93	- 7.51	- 19.53	- 21.46
中央値(分)	- 6.63	- 2.88	- 12.00	- 16.25
最小二乗幾何平均値の比*	0.699	0.852	0.541	0.506
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	1.218 [1.057, 1.403]	0.773 [0.672, 0.889]	0.723 [0.628, 0.832]
ゾルピデム ERとの比*** [95%信頼区間]	—	—	0.634 [0.556, 0.724]	0.594 [0.521, 0.677]

対数変換による睡眠潜時は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。

*評価時期/ベースライン

**最小二乗幾何平均値の比(ゾルピデム ER/プラセボ又はレンボレキサント/プラセボ)

***最小二乗幾何平均値の比(レンボレキサント/ゾルピデム ER)

V. 治療に関する項目

表5 客観的評価による睡眠効率 (外国304試験)

評価時期	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデム ER群 (n=263)	レンボレキサント 5mg群 (n=266)	レンボレキサント 10mg群 (n=269)
ベースライン				
平均値 (%)	68.89	68.13	68.36	67.85
Day 1/2 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値 (%)	5.16	12.12	14.16	16.76
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	6.96 [5.65, 8.27]	9.01 [7.70, 10.31]	11.60 [10.30, 12.90]
ゾルピデム ERとの差** (%) [95%信頼区間]	—	—	2.05 [0.82, 3.27]	4.64 [3.42, 5.87]
Day 29/30 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値 (%)	6.34	9.50	13.42	14.37
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	3.15 [1.67, 4.63]	7.07 [5.61, 8.54]	8.03 [6.57, 9.49]
ゾルピデム ERとの差** (%) [95%信頼区間]	—	—	3.92 [2.54, 5.30]	4.88 [3.50, 6.25]

睡眠効率は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。

* 最小二乗平均値の差 (ゾルピデム ER - プラセボ又はレンボレキサント - プラセボ)

** 最小二乗平均値の差 (レンボレキサント - ゾルピデム ER)

表6 客観的評価による中途覚醒時間 (外国304試験)

評価時期	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデム ER群 (n=263)	レンボレキサント 5mg群 (n=266)	レンボレキサント 10mg群 (n=269)
ベースライン				
平均値 (分)	111.75	114.31	113.44	114.83
Day 1/2 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値 (分)	- 18.03	- 45.27	- 51.43	- 60.30
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	- 27.24 [- 32.57, - 21.91]	- 33.40 [- 38.71, - 28.09]	- 42.27 [- 47.57, - 36.97]
ゾルピデム ERとの差** (分) [95%信頼区間]	—	—	- 6.16 [- 11.15, - 1.17]	- 15.03 [- 20.01, - 10.05]
Day 29/30 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値 (分)	- 21.43	- 37.68	- 45.40	- 46.78
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	- 16.25 [- 22.31, - 10.18]	- 23.96 [- 29.98, - 17.95]	- 25.35 [- 31.36, - 19.34]
ゾルピデム ERとの差** (分) [95%信頼区間]	—	—	- 7.72 [- 13.36, - 2.08]	- 9.10 [- 14.75, - 3.45]

中途覚醒時間は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。

* 最小二乗平均値の差 (ゾルピデム ER - プラセボ又はレンボレキサント - プラセボ)

** 最小二乗平均値の差 (レンボレキサント - ゾルピデム ER)

(8)

(3) 臨床薬理試験

1) 投与翌朝の自動車運転能力に及ぼす影響 (日本人を含む健康成人及び健康高齢者) [外国106試験] (日本人及び外国人データ)

目的	レンボレキサントを就寝前に単回及び反復経口投与した翌朝の Standard Deviation of Lateral Position (SDLP) をプラセボと比較し、自動車運転能力に支障をきたさないことを確認する。
試験デザイン	単施設、単回及び反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、4期クロスオーバー試験

V. 治療に関する項目

対象	健康成人24例(日本人1例を含む。年齢中央値49歳、男性12例、女性12例)及び健康高齢者24例(65歳以上、年齢中央値67歳、男性14例、女性10例)
試験方法	レンボレキサント2.5mg ^{※1} 、5mg、10mg、ゾピクロン7.5mg (Day 1及びDay 8の2回)又はプラセボを12の投与順序のいずれかに無作為に割り付け、就寝時(夜間の就寝時刻5分前)に単回及び8日間反復経口投与した。各投与期の間は、14日以上ウォッシュアウト期間を設けた。
評価項目	薬力学評価項目： <主要解析> 投与翌朝 (Day 2及びDay 9) の自動車運転能力 (SDLP) (時速95kmで100kmにわたって側線に沿って運転したときの車体の側線からの距離の標準偏差) <副次解析> 投与翌朝 (Day 2及びDay 9) のはみ出し走行の数 (走行車線の特定の位置から8秒以上かつ100cm以上のずれ) 安全性評価項目： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12誘導心電図、自殺の危険性 (C-SSRS ^{※2})、身体所見
解析方法	主要解析については、SDLPの最小二乗平均値のプラセボ群との差及びその95%信頼区間を算出し、レンボレキサント各用量群又はゾピクロン群とプラセボ群を比較した。投与期、投与順序、治療方法(治験薬)、年齢群、治療方法(治験薬)と投与期の交互作用を固定効果として含めた共分散分析モデルを用いた。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※2：C-SSRS：Columbia-Suicide Severity Rating Scale (コロンビア自殺評価スケール)

薬力学評価項目：

投与翌朝 (Day 2及びDay 9) の自動車運転能力 (SDLP)

健康成人及び健康高齢者を対象に、レンボレキサント2.5mg^{※1}、5mg、10mgを就寝前に単回及び8日間反復投与した翌朝 (Day 2及びDay 9) に自動車の路上運転能力試験を行った結果、車体の側線からの距離の標準偏差 (SDLP) の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、単回投与後 (Day 2) ではレンボレキサント2.5mg群、5mg群、10mg群でそれぞれ0.016cm、0.227cm、0.732cmであり、8回の反復投与後 (Day 9) では2.5mg群、5mg群、10mg群でそれぞれ0.480cm、0.362cm、0.741cmであった。プラセボ群との差の95%信頼区間の上限値は、Day 2、Day 9ともいずれの用量群においても2.4cm未満^{※3}であり、有意差は認められなかった。

ゾピクロン群におけるSDLPの最小二乗平均値のプラセボ群との差は、Day 2、Day 9それぞれで2.041cm、1.883cmであり、プラセボ群との差の95%信頼区間の上限値はDay 2、Day 9ともに2.4cmを超えていた。

SDLPの最小二乗平均値のプラセボ群との差が2.4cmよりも大きかった(悪化した)被験者の割合と、-2.4cmよりも小さかった(改善した)被験者の割合を比較して対称性を検討したところ、レンボレキサントを投与した被験者では、Day 2、Day 9ともに有意差は認められなかった。このことから、レンボレキサントとプラセボを比較した際に、レンボレキサント投与後の運転能力が比較的悪化する傾向と、比較的改善する傾向に有意な違いはみられなかったことが示唆された。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※3：SDLPのプラセボ群との差2.4cmは、アルコールの血中濃度0.05%に相当するため、臨床的意義のあるずれ幅とされる(⑨)。

V. 治療に関する項目

投与翌朝 (Day 2 及び Day 9) の自動車運転能力 (はみ出し走行の数)

投与翌朝 (Day 2 及び Day 9) に自動車運転時のはみ出し走行を評価した結果、プラセボ群、ゾピクロン群、レンボレキサントのいずれの用量群の被験者においても検出されなかった。

安全性評価項目：

有害事象発現率は、プラセボ群 39.6% (19/48 例)、ゾピクロン群 37.5% (18/48 例)、レンボレキサント 2.5mg 群 37.5% (12/32 例)、5mg 群 25.0% (8/32 例)、10mg 群 53.1% (17/32 例) であった。主な有害事象は、プラセボ群では頭痛 16.7% (8/48 例)、傾眠 6.3% (3/48 例)、ゾピクロン群では傾眠 16.7% (8/48 例)、味覚異常 14.6% (7/48 例)、レンボレキサント 2.5mg 群では頭痛 12.5% (4/32 例)、傾眠、口内乾燥がそれぞれ 9.4% (3/32 例)、5mg 群では傾眠、頭痛がそれぞれ 9.4% (3/32 例)、10mg 群では傾眠 31.3% (10/32 例)、口内乾燥 9.4% (3/32 例) であった。

試験期間中、重篤な有害事象、死亡例、投与中止に至った有害事象はなかった。

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

(10)

2) 平衡機能、聴覚覚醒及び認知機能に及ぼす影響 (55 歳以上の健康成人) [外国 108 試験] (外国人データ)

目的	夜間起床時 ^{*1} の平衡機能について、レンボレキサント (5mg、10mg) のゾルピデム ER ^{*2} に対する優越性をベースラインからの変化量を指標に検証する。
試験デザイン	多施設共同、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、4 期クロスオーバー試験
対象	健康成人 (65 歳以上の男性又は 55 歳以上の女性) 63 例
試験方法	レンボレキサント 5mg、10mg、ゾルピデム ER 6.25mg 又はプラセボを 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付け、就床直前 (5 分以内) に単回経口投与した。各投与期の間は、14 日以上ウォッシュアウト期間を設けた。
評価項目	<p>薬力学評価項目：</p> <p><主要解析> 夜間起床時における身体動揺値のベースラインからの変化量 (ゾルピデム ER 群との比較)</p> <p><副次解析> 以下のベースラインからの変化量 翌朝起床時^{*3}における身体動揺値 (ゾルピデム ER 群との比較) 夜間起床時及び翌朝起床時における身体動揺値 (プラセボ群との比較) 夜間睡眠時における聴覚覚醒閾値 (AAT^{*4}) (ゾルピデム ER 群及びプラセボ群との比較) 夜間起床時及び翌朝起床時における認知機能スコア (ゾルピデム ER 群及びプラセボ群との比較)</p> <p><探索的解析> 夜間覚醒後 (治験薬投与後約 4 時間の夜間評価実施後) の再入眠時における睡眠潜時 (RSL) のベースラインからの変化量 (ゾルピデム ER 群及びプラセボ群との比較) 等</p> <p>安全性評価項目： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、身体所見</p>

V. 治療に関する項目

解析方法	<p>主要解析及び副次解析 (AATを除く) の検定には、投与、投与順序、投与期、ベースライン値、時点 (投与後4時間及び8時間)、投与と時点の交互作用、ベースライン値と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした経時測定クロスオーバー型混合効果モデルを用いた。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値、最小二乗平均値の投与群間の差及びその95%信頼区間、並びにp値を算出した。主要解析及び副次解析の検定は閉手順にて行い、レンボレキサントの低用量 (5mg) 群とゾルピデム ER群間で検定を行い、その結果、当該変化量がレンボレキサント5mg群に比べてゾルピデム ER群で有意に大きい場合にのみ、レンボレキサントの高用量 (10mg) 群とゾルピデム ER群間で検定を行うこととした。</p> <p>なお、AAT (副次解析) は夜間起床時のみの測定項目であるため、検定には、投与、投与順序、投与期、ベースライン値を固定効果、被験者を変量効果としたモデルを用いた。また、RSL (探索的解析) の解析には、副次解析である夜間起床時におけるAATのベースラインからの変化量の解析と同一のモデルを用いた。</p>
------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

※1：治験薬投与後約4時間

※2：ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤 (国内未承認薬)

※3：治験薬投与後約8時間

※4：夜間睡眠中の覚醒に要した外部刺激 (アラーム音) の最小音量

薬力学評価項目：

夜間起床時、翌朝起床時における身体動揺値のベースラインからの変化量 (ゾルピデム ER群及びプラセボ群との比較)

健康成人 (55歳以上) を対象に、レンボレキサント5mg、10mg、ゾルピデム ER 6.25mg^{※2}を就寝直前に単回投与し、夜間起床時における平衡機能 (身体のみふらつき) を検討した結果、身体動揺値のベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群-1.1U、ゾルピデム ER群20.4U、レンボレキサント5mg群5.8U、10mg群8.1Uであり、ゾルピデム ER群及びレンボレキサント10mg群では臨床的意義があると考えられる変化量 (増加量) の閾値 (7U)^{※5}を超えていた。

レンボレキサント各用量群におけるゾルピデム ER群との変化量の差 (最小二乗平均値) は、5mg群では14.6U ($p < 0.0001$)、10mg群では12.1U ($p < 0.0001$) であり、レンボレキサント5mg群、10mg群とゾルピデム ER群との間に有意差が認められた。また、レンボレキサント各用量群におけるプラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値) は、5mg群では6.8U ($p=0.0171$)、10mg群では9.3U ($p=0.0011$) であり、プラセボ群との間に有意差が認められた。

翌朝起床時には、プラセボ群と比較してゾルピデム ER群では有意差 ($p < 0.05$) が認められ、レンボレキサント各用量群では有意差はなく、いずれの変化量とも閾値 (7U) には至らなかった。

※2：ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤 (国内未承認薬)

※5：閾値 (7U) は、アルコールの血中濃度0.05%に相当するため、臨床的意義のある値とされる (⑪⑫)。

夜間睡眠時における聴覚覚醒閾値 (AAT) (ゾルピデム ER群及びプラセボ群との比較)

夜間睡眠時の聴覚覚醒に及ぼす影響を検討するため、聴覚覚醒閾値 (AAT) のベースラインからの変化量を検討した結果、レンボレキサント各用量群とゾルピデム ER群との変化量の差 (最小二乗平均値) は、5mg群-0.2dB、10mg群4.0dBであり、いずれも有意差は認められなかった。また、レンボレキサント各用量群とプラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値) は、5mg群2.1dB、10mg群-2.0dBであり、いずれも有意差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

夜間起床時及び翌朝起床時における認知機能スコア（ゾルピデム ER群及びプラセボ群との比較）
認知機能スコア検査（PAB検査）により、夜間起床時及び翌朝起床時の認知機能（注意反応力、注意持続力、記憶の質、記憶再生の速さ）に及ぼす影響を検討した。

認知機能スコア（注意反応力）

夜間起床時における認知機能スコア（注意反応力）のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群50.9ms、ゾルピデム ER群135.5ms、レンボレキサント5mg群127.9ms、10mg群252.5msであり、いずれも臨床的意義があると考えられる変化量（延長時間）の閾値（48.8ms）を超えていた。

レンボレキサント5mg群ではゾルピデム ER群に対する有意差は認められなかったが、レンボレキサント10mg群とゾルピデム ER群との変化量の差（最小二乗平均値）は-119.7msであり、有意差が認められた（ $p=0.0210$ ）。当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較では、レンボレキサント5mg群及びゾルピデム ER群についてはプラセボ群に対する有意差は認められなかったが、レンボレキサント10mg群とプラセボ群との変化量の差（最小二乗平均値）は202.2msであり、有意差が認められた（ $p=0.0001$ ）。

翌朝起床時においては、レンボレキサント各用量群のいずれもプラセボ群、ゾルピデム ER群と比較して有意差は認められなかった。

認知機能スコア（注意持続力）

夜間起床時における認知機能スコア（注意持続力）のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群-0.30U、ゾルピデム ER群-3.86U、レンボレキサント5mg群-1.50U、10mg群-3.21Uであった。

レンボレキサント5mg群では、ゾルピデム ER群との変化量の差（最小二乗平均値）は-2.38Uであり、有意差が認められたが（ $p=0.0009$ ）、レンボレキサント10mg群ではゾルピデム ER群に対する有意差は認められなかった。当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較では、レンボレキサント5mg群についてはプラセボ群に対する有意差は認められなかったが、レンボレキサント10mg群とプラセボ群との変化量の差（最小二乗平均値）は-2.92Uであり、有意差が認められた（ $p<0.0001$ ）。また、ゾルピデム ER群とプラセボ群との間にも有意差が認められ（ $p<0.0001$ ）、その差は-3.51Uであった。

翌朝起床時においては、レンボレキサント各用量群のいずれもプラセボ群、ゾルピデム ER群と比較して有意差は認められなかった。

認知機能スコア（記憶の質）

夜間起床時における認知機能スコア（記憶の質）のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群6.71U、ゾルピデム ER群-35.01U、レンボレキサント5mg群-6.01U、10mg群-27.85Uであった。

レンボレキサント5mg群では、ゾルピデム ER群との変化量の差（最小二乗平均値）は-29.22Uであり、有意差が認められたが（ $p=0.0014$ ）、レンボレキサント10mg群ではゾルピデム ER群に対する有意差は認められなかった。当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較では、レンボレキサント5mg群についてはプラセボ群に対する有意差は認められなかったが、レンボレキサント10mg群とプラセボ群との変化量の差（最小二乗平均値）は-34.57Uであり、有意差が認められた（ $p=0.0001$ ）。また、ゾルピデム ER群とプラセボ群との間にも有意差が認められ（ $p<0.0001$ ）、その差は-41.87Uであった。

翌朝起床時においては、レンボレキサント各用量群のいずれもプラセボ群、ゾルピデム ER群と比較して有意差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

認知機能スコア（記憶再生の速さ）

夜間起床時における認知機能スコア（記憶再生の速さ）のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群 - 344.3ms、ゾルピデム ER群 233.6ms、レンボレキサント 5mg群 - 132.9ms、10mg群 - 31.9msであった。

レンボレキサント 5mg群、10mg群では、ゾルピデム ER群との変化量の差（最小二乗平均値）はそれぞれ 377.4ms、285.4msであり、有意差が認められた（それぞれ $p=0.0008$ 、 $p=0.0108$ ）。当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較では、レンボレキサント 5mg群についてはプラセボ群に対する有意差は認められなかったが、レンボレキサント 10mg群とプラセボ群との変化量の差（最小二乗平均値）は 305.8msであり、有意差が認められた（ $p=0.0061$ ）。また、ゾルピデム ER群とプラセボ群との間にも有意差が認められ（ $p < 0.0001$ ）、その差は 591.2msであった。

翌朝起床時においては、レンボレキサント各用量群のいずれもプラセボ群、ゾルピデム ER群と比較して有意差は認められなかった。

夜間覚醒後の再入眠時における睡眠潜時（RSL）

RSLは、夜間覚醒後（治験薬投与後約4時間の夜間評価実施後）の再入眠時における睡眠潜時である。

RSLのベースラインからの変化量（中央値）は、プラセボ群 0.5分、ゾルピデム ER群 - 13.0分、レンボレキサント 5mg群 - 18.0分、10mg群 - 25.0分であった。

レンボレキサント 5mg群ではゾルピデム ER群に対する有意差は認められなかったが、レンボレキサント 10mg群では、ゾルピデム ER群との変化量の差（最小二乗平均値）は 7.7分であり、有意差が認められた（ $p=0.0158$ ）。当該最小二乗平均値のプラセボ群と実薬各群との比較では、いずれの実薬群ともプラセボ群との間に有意差が認められ（いずれも $p < 0.0001$ ）、その差はそれぞれ - 21.0分、- 22.5分、- 28.7分であった。

安全性評価項目：

副作用発現率は、プラセボ群 1.8%（1/57例）、ゾルピデム ER群 1.7%（1/58例）、レンボレキサント 5mg群 3.4%（2/59例）、10mg群 1.7%（1/58例）であった。

有害事象は、プラセボ群では鼻咽頭炎 5.3%（3/57例）、頭痛、悪夢がそれぞれ 1.8%（1/57例）、ゾルピデム ER群では倦怠感、四肢損傷、うつ病、咳嗽がそれぞれ 1.7%（1/58例）、レンボレキサント 5mg群ではヘモグロビン異常、筋痙縮、頭痛、睡眠時麻痺、覚醒時幻覚、悪夢がそれぞれ 1.7%（1/59例）、10mg群では眼脂、陰膿瘍、挫傷、転倒、頭痛、歯科インプラント埋込みがそれぞれ 1.7%（1/58例）であった。

試験期間中、重篤な有害事象、死亡例はなかった。投与中止に至った副作用は、レンボレキサント 5mg群の 1例（睡眠時麻痺・覚醒時幻覚、同一患者）に認められた。

(13)

V. 治療に関する項目

3) 呼吸機能に及ぼす影響（健康成人、健康高齢者、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）^{*1}患者） [外国102試験]（外国人データ）

目的	<p>〈健康被験者コホート〉 健康成人及び健康高齢者にレンボレキサントを単回経口投与した後に、総睡眠時間（TST）中の平均末梢血中酸素飽和度（SpO₂）が低下するか否かについて、プラセボを対照に評価する。</p> <p>〈閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者コホート〉 軽度OSA患者（成人及び高齢者）にレンボレキサントを反復経口投与した後に、終夜睡眠ポリグラフ（PSG）を用いて算出する無呼吸・低呼吸指数（AHI^{*2}）が増加するか否かについて、プラセボを対照に評価する。</p>
試験デザイン	<p>〈健康被験者コホート〉 多施設共同、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3期クロスオーバー試験</p> <p>〈OSA患者コホート〉 多施設共同、反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験</p>
対象	健康成人及び健康高齢者17例（65歳未満10例、65歳以上7例） 軽度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者39例（65歳未満26例、65歳以上13例） （睡眠障害国際分類第3版（ICSD-3）に基づきOSAと診断され、スクリーニング期のAHIが5以上15未満）
試験方法	<p>〈健康被験者コホート〉 レンボレキサント10mg群、25mg群^{*3}又はプラセボ群を3つの投与順序のいずれかに無作為に割り付け、就寝直前（消灯時間前5分以内）に単回経口投与した。各投与期の間は、14日以上ウォッシュアウト期間を設けた。</p> <p>〈OSA患者コホート〉 レンボレキサント10mg群又はプラセボ群を2つの投与順序のいずれかに無作為に割り付け、就寝直前（5分以内）に8日間反復経口投与した。各投与期の間は、14日以上ウォッシュアウト期間を設けた。</p>
評価項目	<p>薬力学評価項目： 〈健康被験者コホート〉 〈主要解析〉単回投与後のTST中の平均SpO₂ 〈副次解析〉単回投与後のPSGによるAHI 等</p> <p>〈OSA患者コホート〉 〈主要解析〉8日間反復投与後のPSGによるAHI 〈副次解析〉8日間反復投与後のTST中の平均SpO₂ 等</p> <p>安全性評価項目： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12誘導心電図、身体所見、自殺の危険性（C-SSRS^{*4}）</p>
解析方法	投与順序、投与期、投与を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いてプラセボ群と比較した。

※1：承認効能又は効果は「不眠症」である。

※2：総睡眠時間（TST）中における1時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数

※3：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※4：C-SSRS：Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）

薬力学評価項目：

健康成人及び健康高齢者を対象に、レンボレキサント10mg、25mg^{*3}を単回投与し、TST中の平均SpO₂を検討した結果、いずれの用量群においてもプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。AHIについても、プラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

軽度閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者（成人及び高齢者）を対象に、レンボレキサント10mgを8日間反復投与し、AHIを検討した結果、プラセボ群と比較して有意差は認められなかった。TST中の平均SpO₂についても、プラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

※3：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

V. 治療に関する項目

安全性評価項目：

＜健康被験者コホート＞

副作用発現率は、レンボレキサント25mg群の11.8% (2/17例)であり、プラセボ群、レンボレキサント10mg群では認められなかった。

有害事象は、プラセボ群ではアレルギー性鼻炎6.3% (1/16例)、レンボレキサント10mg群では傾眠が6.3% (1/16例)、25mg群では光視症、季節性アレルギー、関節痛、筋力低下、浮動性めまい、傾眠がそれぞれ5.9% (1/17例)であった。

＜OSA患者コホート＞

副作用発現率は、プラセボ群2.6%(1/38例)、レンボレキサント10mg群5.3%(2/38例)であった。有害事象は、プラセボ群では上腹部痛、上咽頭炎、浮動性めまい、頭痛、高血圧がそれぞれ2.6% (1/38例)、レンボレキサント10mg群では傾眠5.3% (2/38例)、痔核、無力症、膣感染、筋肉痛、子宮内膜症がそれぞれ2.6% (1/38例)であった。

いずれのコホートにおいても、試験期間中、重篤な有害事象、死亡例、投与中止に至った有害事象はなかった。

(14)

4) 薬物乱用に及ぼす影響 (健康成人) [外国103試験] (外国人データ)

目的	健康成人薬物乱用経験者 (依存性なし) を対象に、レンボレキサントを単回経口投与後の薬物乱用傾向をDrug Liking VASの最大効果 (E _{max}) を指標としてプラセボを対照に評価する。
試験デザイン	単施設、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、6期クロスオーバー試験
対象	健康成人 (18～50歳) の薬物乱用経験者 (依存性なし) 39例
試験方法	適格性確認期に、陽性対照 (ゾルピデム酒石酸塩及びスボレキサント) 及びプラセボを被験者が区別できることを確認した。投与期に、レンボレキサント10mg群、20mg群 ^{*1} 、30mg群 ^{*1} 、ゾルピデム30mg群 ^{*2} 、スボレキサント40mg群 ^{*3} 又はプラセボ群を6つの投与順序のいずれかに無作為に割り付け、一晚 (8時間以上) 絶食後に単回経口投与し、各投与期の治験薬投与前日 (Day - 1) から投与後72時間 (Day 4) までの間に複数回にわたり評価を行った。各投与期の間は、14日以上ウォッシュアウト期間を設けた。
評価項目	薬力学評価項目： ＜主要解析＞ Drug Liking VASの最大効果 (E _{max}) 安全性評価項目： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見
解析方法	経時測定クロスオーバー型混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、投与、時点、投与順序及び1次の持ち越し効果 (該当する場合) を固定効果、ベースライン値 (投与前値) を共変量 (該当する場合)、被験者を変量効果に含めた。ただし、持ち越し効果が $\alpha=0.25$ の条件下で有意でなかった場合、モデルに含めないこととした。各モデルに基づき、投与と投与の差異に関する最小二乗平均値、標準誤差、95%信頼区間及びp値を算出した。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※2：ゾルピデム酒石酸塩の用法及び用量

通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5～10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。

※3：スボレキサントの用法及び用量

通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。

V. 治療に関する項目

薬力学評価項目：

健康成人の薬物乱用経験者（依存性なし）を対象に、プラセボ、レンボレキサント10mg、20mg^{*1}、30mg^{*1}、陽性対照（ゾルピデム30mg^{*2}又はスボレキサント40mg^{*3}）を単回投与し、Drug Liking VASについてレンボレキサント投与後のE_{max}（平均値）をプラセボ又は陽性対照と比較した。レンボレキサント各用量群のE_{max}（平均値）はそれぞれ78.4、80.5、83.6であり、プラセボ群57.8と比較して有意差が認められた（p=0.995、p=0.999、p=1.000）^{*4}。一方、レンボレキサント各用量群とゾルピデム群及びスボレキサント群のいずれの比較においても有意差は認められなかった。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※2：ゾルピデム酒石酸塩の用法及び用量

通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5～10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。

※3：スボレキサントの用法及び用量

通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。

※4：H₀：μレンボレキサントの各用量 - μプラセボ ≥ 11、H_a：μレンボレキサントの各用量 - μプラセボ < 11

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

安全性評価項目：

有害事象発現率は、プラセボ群38.9%（14/36例）、ゾルピデム群97.1%（34/35例）、スボレキサント群91.2%（31/34例）、レンボレキサント10mg群94.6%（35/37例）、20mg群97.1%（33/34例）、30mg群97.1%（34/35例）であった。

主な有害事象は、プラセボ群では傾眠16.7%（6/36例）、頭痛8.3%（3/36例）、ゾルピデム群では傾眠85.7%（30/35例）、複視28.6%（10/35例）、スボレキサント群では傾眠85.3%（29/34例）、頭痛8.8%（3/34例）、レンボレキサント各群（以下、10mg、20mg、30mgの順）では傾眠（91.9% [34/37例]、88.2% [30/34例]、97.1% [34/35例]）、頭痛（16.2% [6/37例]、17.6% [6/34例]、8.6% [3/35例]）であった。

試験期間中、重篤な有害事象、死亡例、投与中止に至った有害事象はなかった。

(15)

5) QT間隔に及ぼす影響（健康成人及び健康高齢者）[外国002試験、外国003試験] （日本人及び外国人データ）

薬力学評価項目：

ホルター心電図検査に基づく highprecision QT analyses (HPQT) 解析

健康成人（65歳以上7例を含む55例）を対象とした反復投与試験（外国002試験）並びに日本人及び白人健康成人（日本人24例を含む32例）を対象とした反復投与試験（外国003試験）において、レンボレキサント2.5^{*1}、5、10、25^{*1}、50^{*1}及び75^{*1}mgの1日1回14日間反復投与時のQT間隔に及ぼす影響を検討した。統合したデータを用いた血漿中濃度-反応モデルから予測した75mg投与時のΔΔQTcI^{*2}及び90%信頼区間は、1.14 [-3.49、5.78] msであった。本剤の臨床最高用量である10mgよりも7.5倍高い75mgまでの結果を用いた血漿中レンボレキサント濃度とQTcの関係性をモデル化した際のΔΔQTcIの90%信頼区間の上限は10msより低かった。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※2：被験者ごとに各時点のQTcI測定値からベースラインの値を引いてΔQTcIを算出し、プラセボ群の被験者から得られたΔQTcIで補正した値

(16)(17)

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

1. 海外第Ⅱ相プラセボ対照比較試験（用量反応試験）[外国201試験]（外国人データ）

目的	不眠症患者を対象として、レンボレキサントの至適用量を終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を用いた客観的評価による睡眠効率 (SE) 及び翌日の眠気 (Karolinska Sleepiness Scale ; KSS) に基づき決定する。また、レンボレキサントの翌日の持ち越し効果を投与後期における KSS への影響に基づき確認する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施施設	米国、22施設
対象	不眠症患者 291例 (FAS、薬力学解析対象集団、安全性解析対象集団) (プラセボ群、レンボレキサント1mg群 ^{*1} 、2.5mg群 ^{*1} 、5mg群、10mg群、15mg群 ^{*1} 、25mg群 ^{*1} でそれぞれ56例、32例、27例、38例、32例、56例、50例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上80歳以下 ・ 以下のDSM-5の不眠障害の診断基準に合致する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 夜間睡眠の不满に関する訴えが、入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒の症状のうち1つ (又はそれ以上) を伴っている 2) その睡眠困難は、少なくとも1週間に3夜で起こる 3) その睡眠困難は、少なくとも3ヵ月間持続する 4) その睡眠困難は、日中の機能障害を引き起こしている ・ 初回のスクリーニング時/ベースライン時PSG前の7日間の睡眠日誌において不眠症の主観的評価が以下の基準に合致する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 主観的評価による睡眠潜時 (sSOL) が30分以上である夜が1週間に3夜以上 2) 主観的評価による中途覚醒時間 (sWASO) が60分以上である夜が1週間に3夜以上 ・ スクリーニング時/ベースライン時の2連夜のPSGにおいて不眠症の客観的評価が以下の基準に合致する患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 客観的評価による睡眠潜時 (LPS) の平均が30分以上、かつLPSがいずれも15分以上 2) 客観的評価による中途覚醒時間 (WASO) の平均が30分以上、かつWASOがいずれも20分以上 3) 客観的評価によるSEの平均が85%以下、かつSEがいずれも87.5%以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 不眠症以外の睡眠時無呼吸又は睡眠障害を有する患者 ・ 初回スクリーニング時/ベースライン時の2週間以内に、不眠症の治療目的で睡眠薬又は他の併用薬を使用した患者 ・ カフェイン摂取、アルコール摂取、又は娯楽用薬物の使用に関する規定に同意できない患者 ・ 450msを超えるQTcが繰り返し認められる患者 ・ うつ病、精神的疾患又は薬物依存と診断されている患者、又は治療を受けている患者
試験方法	レンボレキサント1mg群、2.5mg群、5mg群、10mg群、15mg群、25mg群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、1日1回、毎晩の就寝時刻の30分以内に15日間経口投与した。二重盲検下で15日間投与した後 (投与期)、単盲検下でプラセボを1日1回2日間経口投与した (反跳性不眠の評価期)。
投与期間	投与期として15日間

V. 治療に関する項目

評価項目	<p>有効性評価項目： <主要評価項目> PGSを用いた客観的評価によるSE^{*2} / 主観的評価によるKSSスコア <副次評価項目> PGSを用いた客観的評価によるSE^{*2}、LPS、WASO、反跳性不眠（投与終了後のSEにより評価） Day - 9からDay - 3の間に2日間、PSG測定を行い、連続する2夜の平均値を算出した。 投与初期（Day 1及びDay 2）並びに投与後期（Day 14及びDay 15）の各2日間にPSG測定を行い、それぞれ連続する2夜の平均値を算出した。 KSSスコアの主な評価はDay 2及びDay 3、Day 15及びDay 16の起床後に行い、それぞれ2日間の平均値を算出した。</p> <p>安全性評価項目： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図、身体所見、自殺の危険性（C-SSRS^{*3}）</p>
解析方法	<p>主要評価項目については、以下のとおり解析した。 投与初期のSE / KSSスコア：(a) ベースライン時から投与初期（Day 1及びDay 2）までの平均SE変化量、(b) ベースライン時の起床1時間後から投与初期（Day 2及びDay 3）の起床1時間後の平均KSSスコア変化量を併合して評価した。これらの比較は感度分析とは別に実施した。 投与後期のKSSスコア：ベースライン時の起床1時間後から投与後（Day 15及びDay 16）の起床1時間後の平均KSSスコア変化量 副次評価項目については、ベースラインからの平均変化量を測定した。</p>

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※2：SEについては、主要評価項目（用量反応性）としてDay 1/2を、副次評価項目（有効性）としてDay 1/2、Day 14/15を評価した。

※3：C-SSRS：Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）

有効性

<主要・副次評価項目>

SEのベースライン^{*4}からの変化量（Day 1/2、Day 14/15）[PSGによる客観的評価]

投与2週時（Day 14及びDay 15の2日間の平均値）のSEは、プラセボ群と比較してレンボレキサント2.5mg以上の用量群で統計学的に有意差が認められた。

Day 14/15におけるSEのベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群、レンボレキサント1mg群^{*1}、2.5mg群^{*1}、5mg群、10mg群、15mg群^{*1}、25mg群^{*1}でそれぞれ12.3%、17.5%、20.7%、21.0%、21.7%、21.2%、21.4%であり、プラセボ群と比較してレンボレキサント2.5mg以上の用量群で有意差が認められた（ベースラインからの変化量のプラセボ群との差（最小二乗平均値）：2.5mg群p=0.0380、5mg群p=0.0008、10mg群p<0.0001、15mg群p<0.0001、25mg群p<0.0001、共分散分析^{*5}）。

Day 1/2においては、プラセボ群と比較してレンボレキサントを投与した各用量群で有意差が認められた（ベースラインからの変化量のプラセボ群との差（最小二乗平均値）：1mg群p=0.0083、2.5mg群p=0.0151、5mg群p=0.0005、10mg群p<0.0001、15mg群p<0.0001、25mg群p<0.0001、共分散分析^{*5}）。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※4：Day - 9からDay - 3のうちの2日間の平均値

※5：共変量：ベースライン値

プラセボ群、レンボレキサント1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値（平均値、単位：%）は、それぞれ66.6、61.7、61.3、63.1、65.1、65.1、66.6であった。

V. 治療に関する項目

客観的評価による睡眠効率 (FAS) (外国201試験)

評価時期	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1mg群 (n=32)	2.5mg群 (n=27)	5mg群 (n=38)	10mg群 (n=32)	15mg群 (n=56)	25mg群 (n=50)
ベースライン (Day - 9からDay - 3のうちの2日間の平均値)							
平均値	66.6	61.7	61.3	63.1	65.1	65.1	66.6
ベースラインから投与後 (Day 1/2) の変化量							
平均値	12.6	21.1	21.3	21.2	21.9	23.8	22.7
最小二乗平均値の差 ^a	—	4.57	4.44	5.74	8.09	10.06	10.13
p値 ^a	—	0.0083 *	0.0151 *	0.0005 *	<0.0001 *	<0.0001 *	<0.0001 *
ベースラインから投与後 (Day 14/15) の変化量							
平均値	12.3	17.5	20.7	21.0	21.7	21.2	21.4
最小二乗平均値の差 ^a	—	0.34	3.94	5.76	7.78	7.89	8.87
p値 ^a	—	0.8505	0.0380 *	0.0008 *	<0.0001 *	<0.0001 *	<0.0001 *

睡眠効率は%で示した。

a: ベースライン値を共変量として含んだ共分散分析による最小二乗平均値の差 (レンボレキサント投与群-プラセボ群)。プラセボ群との比較で $p < 0.05$ は*で示した。
 プラセボ群、レンボレキサント1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値 (平均値、単位: %) は、それぞれ66.6、61.7、61.3、63.1、65.1、65.1、66.6であった。

KSSスコアによる翌日の眠気のベースライン^{*7}からの変化量 (Day 2/3、Day 15/16^{*8})

[主観的評価]

KSSスコアのベースラインからの変化量 (平均値) において、レンボレキサント2.5mg、5mg、10mgの用量群では有意差は認められなかった^{*6}。プラセボ群と比較して有意差が認められた用量群は、Day 2/3及びDay 15/16起床1時間後の25mg群 (主要評価項目) (それぞれ $p=0.0393$ 、 $p=0.0063$ 、共分散分析^{*6})、Day 2/3起床2時間後の15mg群、25mg群とDay 15/16起床2時間後の25mg群 (探索的評価項目) (それぞれ $p=0.0140$ 、 $p=0.0016$ 、 $p=0.0173$ 、共分散分析^{*6}) であった。

※6: 共変量: ベースライン値

プラセボ群、レンボレキサント1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値 (平均値) は、起床1時間後 (Day 1) ではそれぞれ3.96、4.03、4.00、4.29、3.81、4.14、3.72、起床2時間後 (Day 1) ではそれぞれ3.42、3.63、3.59、3.63、3.31、3.52、3.08であった。

※7: Day 1の起床1時間後

※8: Day 2/3、Day 15/16の起床1時間後

KSSスコアによる翌日の眠気の評価 (薬力学解析対象集団) (外国201試験)

評価時期	プラセボ群 (n=56)	レンボレキサント投与群					
		1mg群 (n=32)	2.5mg群 (n=27)	5mg群 (n=38)	10mg群 (n=32)	15mg群 (n=56)	25mg群 (n=50)
ベースライン (Day 1の起床1時間後)							
平均値	3.96	4.03	4.00	4.29	3.81	4.14	3.72
ベースラインから投与後 (Day 2/3の起床1時間後の平均値) の変化量							
平均値	-0.20	-0.20	-0.28	-0.13	0.02	0.05	0.37
最小二乗平均値の差 ^a	—	0.02	-0.06	0.20	0.16	0.32	0.47
p値 ^a	—	0.9290	0.8177	0.4304	0.5485	0.1474	0.0393 *
ベースラインから投与後 (Day 15/16の起床1時間後の平均値) の変化量							
平均値	-0.22	0.27	-0.09	0.07	-0.15	0.09	0.58
最小二乗平均値の差 ^a	—	0.51	0.13	0.43	0.01	0.38	0.68
p値 ^a	—	0.0651	0.6490	0.1059	0.9818	0.1071	0.0063 *

a: ベースライン値を共変量として含んだ共分散分析による最小二乗平均値の差 (レンボレキサント投与群-プラセボ群)。プラセボ群との比較で $p < 0.05$ は*で示した。
 プラセボ群、レンボレキサント1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値 (平均値) は、起床1時間後 (Day 1) ではそれぞれ3.96、4.03、4.00、4.29、3.81、4.14、3.72であった。

V. 治療に関する項目

<副次評価項目>

LPSのベースラインからの変化量 (Day 1/2、Day 14/15) [PSGによる客観的評価]

LPSは、プラセボ群と比較してレンボレキサント2.5mg以上の用量群で有意差が認められた。Day 14/15におけるLPSのベースラインからの変化量(中央値)は、プラセボ群、レンボレキサント1mg群、2.5mg群、5mg群、10mg群、15mg群、25mg群でそれぞれ-23.88分、-34.25分、-48.50分、-47.25分、-39.50分、-51.63分、-41.63分であり、プラセボ群と比較してレンボレキサント2.5mg以上の用量群で有意差が認められた(ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値); 2.5mg群 $p=0.0010$ 、5mg群 $p=0.0001$ 、10mg群 $p<0.0001$ 、15mg群 $p<0.0001$ 、25mg群 $p<0.0001$ 、共分散分析^{*9)}。

Day 1/2において、プラセボ群と比較してレンボレキサント2.5mg以上の用量群で有意差が認められた(ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値); 2.5mg群 $p=0.0018$ 、5mg群 $p=0.0025$ 、10mg群 $p=0.0006$ 、15mg群 $p<0.0001$ 、25mg群 $p<0.0001$ 、共分散分析^{*9)}。

※9: 共変量: 対数変換したベースライン値

プラセボ群、レンボレキサント1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値(中央値、単位:分)は、それぞれ55.75、68.63、68.50、61.38、52.25、68.88、52.13であった。

WASOのベースラインからの変化量 (Day 1/2、Day 14/15) [PSGによる客観的評価]

Day 14/15におけるWASOのベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群、レンボレキサント1mg群、2.5mg群、5mg群、10mg群、15mg群、25mg群でそれぞれ-38.2分、-43.6分、-48.9分、-52.2分、-48.5分、-53.4分、-53.9分であり、プラセボ群と比較してレンボレキサント2.5mg、5mg、10mgの用量群で有意差は認められなかった^{*10)}。

Day 1/2においては、プラセボ群と比較してレンボレキサント2.5mg、5mgの用量群では有意差はなく、10mg群で有意差が認められた(ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値); $p=0.0038$ 、共分散分析^{*10)}。

また、WASOに対するレスポンス^{*11)}解析の結果、レンボレキサント5mg以上の用量群でレスポンスの割合がノンレスポンスの割合を上回った。

※10: 共変量: ベースライン値

プラセボ群、レンボレキサント1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値(平均値、単位:分)は、それぞれ108.9、121.2、119.8、113.7、103.5、103.3、103.0であった。

※11: Day 14/15の平均WASOが60分以下であり、ベースラインと比べて10分を超える低下と定義した。

以上より、本試験の結果からは、KSSスコアによる翌日の眠気に影響を及ぼさず、かつLPS及びSEの両方に有効な用量は、レンボレキサント2.5mgから10mgの範囲であり、LPS、SEに加えWASOにも有効な用量は、レンボレキサント5mg及び10mgであると考えた。

安全性

副作用発現率は、プラセボ群19.6%(11/56例)、レンボレキサント1mg群25.0%(8/32例)、2.5mg群33.3%(9/27例)、5mg群31.6%(12/38例)、10mg群46.9%(15/32例)、15mg群42.9%(24/56例)、25mg群48.0%(24/50例)であった。

主な副作用は、プラセボ群では頭痛、レム睡眠異常がそれぞれ3.6%(2/56例)、レンボレキサント1mg群では頭痛、異常な夢がそれぞれ6.3%(2/32例)、2.5mg群では頭痛、レム睡眠異常がそれぞれ7.4%(2/27例)、5mg群では傾眠、筋肉痛がそれぞれ5.3%(2/38例)、10mg群では傾眠、睡眠時麻痺、悪夢がそれぞれ9.4%(3/32例)、15mg群では傾眠16.1%(9/56例)、睡眠時麻痺、悪夢がそれぞれ7.1%(4/56例)、25mg群では傾眠22.0%(11/50例)、頭痛6.0%(3/50例)であった。

V. 治療に関する項目

重篤な副作用は、レンボレキサント25mg群の1例（大発作痙攣）に認められた。

試験期間中、死亡例はなかった。

投与中止に至った副作用は、レンボレキサント25mg群の1例（大発作痙攣）であった（重篤な副作用を発現した患者と同一）。

(18)

2) 比較試験

1. 国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 [国際共同303試験] (日本人及び外国人データ)

目的	不眠症患者を対象として、2用量のレンボレキサントを6ヵ月間投与したときの睡眠日誌を用いた主観的評価による有効性の優越性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施施設	米国、カナダ、メキシコ、フィンランド、ドイツ、イタリア、ポーランド、ルーマニア、スペイン、ニュージーランド、日本、韓国、119施設
対象	不眠症患者949例 (FAS)、947例 (安全性解析対象集団) (プラセボ群：318例、レンボレキサント5mg群：316例、レンボレキサント10mg群：315例) 日本人161例 (プラセボ群：54例、レンボレキサント5mg群：53例、レンボレキサント10mg群：54例)を含む
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の患者 ・ 主観的評価による睡眠潜時 (sSOL) が30分以上である夜が週に3夜以上、かつ／又は主観的評価による中途覚醒時間 (sWASO) が60分以上である夜が週に3夜以上あることが、スクリーニング前4週間、導入期前及びベースライン前に確認された患者 ・ 通常の総就床時間が7～9時間、通常の就床時刻が21時～1時の間、通常の起床時刻が5時～10時の間であることが、スクリーニング期に確認された患者 ・ スクリーニング時及びベースライン時に不眠症重症度質問票 (ISI) スコアが15以上である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 不眠症以外の睡眠障害が診断されている患者、ナルコレプシーや睡眠時随伴症が疑われる患者 ・ 1年以内に診断目的の終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を実施し、下記に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> – 18歳～64歳：無呼吸・低呼吸指数 (AHI) が10以上又は周期性四肢運動指数 (PLMAI) が10以上 – 65歳以上：AHIが15を超える又はPLMAIが15を超える ・ スクリーニング時の Beck Depression Inventory (BDI) IIの合計スコアが19を超える患者 ・ スクリーニング時の Beck Anxiety Inventory (BAI) の合計スコアが15を超える患者
試験方法	<p>投与第1期 (1～6ヵ月時) においては、レンボレキサント5mg群、10mg群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、1日1回、毎晩の就床時刻 (眠ろうとする時刻) の直前 (5分以内) に経口投与した。投与第2期 (7～12ヵ月時) においては、プラセボ群については2回目の無作為化を実施し、レンボレキサント5mg群又は10mg群のいずれかに無作為に割り付けた。投与第1期にレンボレキサントを投与していた患者については、継続して6ヵ月間、同じ用量で本剤を経口投与した。</p> <p>不眠症治療薬の使用歴がある患者では、治験薬初回投与前に1週間以上 (又は半減期の5倍のいずれか長い方) のウォッシュアウトを行った上で組み入れた。</p>
投与期間	6ヵ月 (投与第1期) + 6ヵ月 (投与第2期)

V. 治療に関する項目

評価項目	<p>有効性評価項目： <主要評価項目> sSOLのベースラインからの変化量（投与6ヵ月時）（検証的評価項目） <重要な副次評価項目> 主観的評価による睡眠効率（sSE）、sWASOのベースラインからの変化量（投与6ヵ月時） <その他の副次評価項目> sSOL、sSE、sWASOのベースラインからの変化量（各評価時点^{*1}） 主観的評価によるISI下位項目（Item 4～7）スコア、疲労重症度スケール（FSS）スコアのベースラインからの変化量（各評価時点^{*2}） 効果の持続（sSOL、sSE、sWASOの投与1ヵ月時と比較したベースラインからの変化量）（各評価時点^{*3}）等 患者は毎朝、起床後1時間以内に睡眠日誌のすべての項目を入力した。適格性判定や有効性評価に用いる睡眠に関する複数の自己申告評価は、睡眠日誌に含めた。</p> <p>安全性評価項目： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図、身体所見、自殺の危険性（eC-SSRS^{*4}）、ベンゾジアゼピン退薬症候質問票（T-BWSQ）</p>
解析方法	<p>主要評価項目の帰無仮説は「投与6ヵ月時におけるレンボレキサント10mg群及び5mg群のsSOLのベースラインからの変化量が、プラセボ群と比較して差が認められない」、対立仮説は「投与6ヵ月時におけるレンボレキサント10mg群及び5mg群のsSOLのベースラインからの変化量が、プラセボ群と比較して差が認められる」とした。投与6ヵ月時におけるsSOLのベースラインからの変化量は、FASを対象に繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した^{*5}。本モデルは観察されたすべてのデータを対象とし、対応するベースライン、地域、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、投与群、時点（初回投与後7日〔夜〕、投与1、2、3、4、5、6ヵ月）、投与群と時点の交互作用を因子に含めた。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント／プラセボ）とその95%信頼区間を算出した。副次評価項目（sSE、sWASO）は、主要評価項目と同じ方法で解析した^{*5}。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗平均値の群間差（レンボレキサント－プラセボ）とその95%信頼区間を算出した。効果の持続の解析（通期）は、投与3、6、9、12ヵ月時のsSOL、sSE、sWASOを投与1ヵ月時と比較した。評価に際しては、sSEの投与3ヵ月時（又は投与6、9、12ヵ月時）のベースラインからの平均変化量が投与1ヵ月時の95%信頼区間の下限値を下回る場合、又はsSOL及びsWASOの投与3ヵ月時（又は投与6、9、12ヵ月時）のベースラインからの平均変化量が投与1ヵ月時の95%信頼区間の上限値を超える場合、効果の減弱があると定義した。</p>

※1：投与開始後7日間（投与第1期における初回投与後7日〔夜〕の平均値）、投与1、3ヵ月時

※2：投与1、3、6ヵ月時

※3：投与3、6、9、12ヵ月時

※4：eC-SSRS：electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケールの電子版）

※5：欠測値の補完については、欠測値がmissing not at random（MNAR）であると想定し、多重代入法（MI）を用いたpattern mixtureモデル（PMM）により行った。各時点における欠測値は、中止後に観測されたデータも含め、入手したすべての値を用いて補完した。

有効性

<主要評価項目>

sSOL^{*6}のベースラインからの変化量（投与6ヵ月時）

投与6ヵ月時（投与第1期の最終評価時）におけるsSOLのベースラインからの変化量（中央値）は、プラセボ群－11.43分、レンボレキサント5mg群－21.81分、10mg群－28.21分であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との比（最小二乗幾何平均値）とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では0.732 [0.636, 0.843]、10mg群では0.701 [0.607, 0.810]であり、プラセボ群と比較して有意な短縮が認められ、優越性が検証された。

※6：sSOLは正規分布しないことから、解析では対数変換を用いた。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗幾何平均値の比（レンボレキサント／プラセボ）とその95%信頼区間を算出した。

V. 治療に関する項目

<重要な副次評価項目>

sSEのベースラインからの変化量 (投与6ヵ月時)

投与6ヵ月時におけるsSEのベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群10.36%、レンボレキサント5mg群15.34%、10mg群15.55%であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では4.549% [2.236, 6.861]、10mg群では4.667% [2.373, 6.960]であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

sWASOのベースラインからの変化量 (投与6ヵ月時)

投与6ヵ月時におけるsWASOのベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群-32.14分、レンボレキサント5mg群-51.45分、10mg群-48.12分であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では-17.474分 [-27.306, -7.643]、10mg群では-12.671分 [-22.378, -2.964]であり、プラセボ群と比較して有意な短縮が認められた。

<その他の副次評価項目>

sSOLのベースラインからの変化量 (各評価時点*¹)

sSOLの短縮は、投与開始後7日間、投与1、3ヵ月時においてプラセボ群と比較して有意差が認められ、ベースラインからの変化量のプラセボ群との比(最小二乗幾何平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群、10mg群において、投与開始後7日間では0.781 [0.725, 0.842]、0.752 [0.698, 0.811]、投与1ヵ月時では0.810 [0.735, 0.893]、0.770 [0.698, 0.848]、投与3ヵ月時では0.778 [0.690, 0.878]、0.770 [0.681, 0.869]であった。

※1：投与開始後7日間 (投与第1期における初回投与後7日 [夜] の平均値)、投与1、3ヵ月時

主観的評価による睡眠潜時 (FAS) (国際共同303試験)

評価時期	プラセボ群 (n=318)	レンボレキサント 5mg群 (n=316)	レンボレキサント 10mg群 (n=315)
ベースライン			
中央値 (分)	55.86	53.57	55.71
最初の7日 (夜) ベースラインからの変化			
中央値 (分)	- 3.00	- 11.00	- 12.21
最小二乗幾何平均値の比*	0.931	0.728	0.701
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.781 [0.725, 0.842]	0.752 [0.698, 0.811]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化			
中央値 (分)	- 7.14	- 13.71	- 19.86
最小二乗幾何平均値の比*	0.786	0.637	0.605
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.810 [0.735, 0.893]	0.770 [0.698, 0.848]
投与3ヵ月時 ベースラインからの変化			
中央値 (分)	- 11.29	- 20.71	- 25.71
最小二乗幾何平均値の比*	0.673	0.524	0.518
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.778 [0.690, 0.878]	0.770 [0.681, 0.869]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化			
中央値 (分)	- 11.43	- 21.81	- 28.21
最小二乗幾何平均値の比*	0.618	0.453	0.433
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.732 [0.636, 0.843]	0.701 [0.607, 0.810]

対数変換による睡眠潜時は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。

* 評価時期 / ベースライン

** 最小二乗幾何平均値の比 (レンボレキサント / プラセボ)

V. 治療に関する項目

sSEのベースラインからの変化量 (各評価時点^{*1})

sSEの改善は、投与開始後7日間、投与1、3ヵ月時においてプラセボ群と比較して有意差が認められ、ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群、10mg群において、投与開始後7日間では4.299% [2.638, 5.961]、5.793% [4.133, 7.452]、投与1ヵ月時では2.227% [0.307, 4.146]、3.615% [1.635, 5.595]、投与3ヵ月時では4.222% [2.068, 6.377]、4.361% [2.220, 6.501]であった。

*1: 投与開始後7日間 (投与第1期における初回投与後7日 [夜] の平均値)、投与1、3ヵ月時

主観的評価による睡眠効率 (FAS) (国際共同303試験)

評価時期	プラセボ群 (n=318)	レンボレキサント 5mg群 (n=316)	レンボレキサント 10mg群 (n=315)
ベースライン			
平均値 (%)	61.34	63.14	62.03
最初の7日 (夜) ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	2.097	6.396	7.889
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	4.299 [2.638, 5.961]	5.793 [4.133, 7.452]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	5.536	7.763	9.151
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	2.227 [0.307, 4.146]	3.615 [1.635, 5.595]
投与3ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	8.578	12.801	12.939
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	4.222 [2.068, 6.377]	4.361 [2.220, 6.501]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (%)	9.640	14.189	14.307
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	4.549 [2.236, 6.861]	4.667 [2.373, 6.960]

睡眠効率は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。

*最小二乗平均値の差 (レンボレキサント-プラセボ)

sWASOのベースラインからの変化量 (各評価時点^{*1})

sWASOの短縮は、投与開始後7日間、投与3ヵ月時においてプラセボ群と比較して有意差が認められ、ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群、10mg群において、投与開始後7日間では-14.328分 [-21.411, -7.245]、-16.720分 [-23.813, -9.626]、投与3ヵ月時では-13.424分 [-22.218, -4.631]、-10.079分 [-19.053, -1.104]であった。投与1ヵ月時においてはプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

*1: 投与開始後7日間 (投与第1期における初回投与後7日 [夜] の平均値)、投与1、3ヵ月時

V. 治療に関する項目

主観的評価による中途覚醒時間 (FAS) (国際共同303試験)

評価時期	プラセボ群 (n=318)	レンボレキサント 5mg群 (n=316)	レンボレキサント 10mg群 (n=315)
ベースライン			
平均値 (分)	132.49	132.77	136.83
最初の7日 (夜) ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	- 4.770	- 19.098	- 21.489
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	- 14.328 [- 21.411, - 7.245]	- 16.720 [- 23.813, - 9.626]
投与1ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	- 17.178	- 22.692	- 24.183
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	- 5.514 [- 13.568, 2.540]	- 7.005 [- 15.098, 1.088]
投与3ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	- 26.828	- 40.253	- 36.907
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	- 13.424 [- 22.218, - 4.631]	- 10.079 [- 19.053, - 1.104]
投与6ヵ月時 ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値 (分)	- 29.276	- 46.750	- 41.947
プラセボとの差* (分) [95%信頼区間]	—	- 17.474 [- 27.306, - 7.643]	- 12.671 [- 22.378, - 2.964]

中途覚醒時間は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。

*最小二乗平均値の差 (レンボレキサント-プラセボ)

ISI下位項目 (Item 4～7) スコア、FSSスコアのベースラインからの変化量 (各評価時点^{※2})

[主観的評価]

レンボレキサント投与における日中の機能に及ぼす影響を主観的評価により検討した。

ISI (Item 4～7) スコア

投与6ヵ月時におけるISI (Item 4～7) スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群-4.3、レンボレキサント5mg群-6.0、10mg群-5.7であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (最小二乗平均値) とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では-1.30 [-1.90, -0.71]、10mg群では-1.32 [-1.92, -0.71]であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

レンボレキサント投与によるISI (Item 4～7) スコアの低下は、プラセボ群と比較して投与1、3ヵ月時において有意差が認められ、ベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (最小二乗平均値) とその95%信頼区間は、投与1ヵ月時では5mg群-0.71 [-1.27, -0.15]、10mg群-0.94 [-1.51, -0.38]、投与3ヵ月時では5mg群-1.16 [-1.75, -0.57]、10mg群-1.36 [-1.96, -0.76]であった。

FSS合計スコア

投与6ヵ月時におけるFSS合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群-6.3、レンボレキサント5mg群-10.1、10mg群-8.9であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (最小二乗平均値) とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では-2.50 [-4.48, -0.52]、10mg群では-2.56 [-4.57, -0.54]であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

※2: 投与1、3、6ヵ月時

V. 治療に関する項目

効果の持続 (sSOL、sSE、sWASOの投与1ヵ月時と比較したベースラインからの変化量) (各評価時点^{*3})

レンボレキサント投与開始後の効果の持続性を評価するため、各評価時点のsSOL、sSE、sWASOを投与1ヵ月時と比較した。評価に際しては、sSEの投与3ヵ月時(又は投与6、9、12ヵ月時)のベースラインからの平均変化量が投与1ヵ月時の95%信頼区間の下限値を下回る場合、又はsSOL及びsWASOの投与3ヵ月時(又は投与6、9、12ヵ月時)のベースラインからの平均変化量が投与1ヵ月時の95%信頼区間の上限値を超える場合、効果の減弱があると定義した。

その結果、投与3、6、9、12ヵ月時において、レンボレキサント5mg、10mgの両群でsSOL、sSE、sWASOの効果の減弱は認められなかった。

※3：投与3、6、9、12ヵ月時

安全性

投与第1期

副作用発現率は、プラセボ群13.8% (44/319例)、レンボレキサント5mg群24.8% (78/314例)、10mg群29.0% (91/314例)であった。

主な副作用は、プラセボ群では頭痛3.4% (11/319例)、異常な夢1.6% (5/319例)、傾眠1.3% (4/319例)、レンボレキサント5mg群では傾眠8.6% (27/314例)、頭痛3.8% (12/314例)、疲労3.2% (10/314例)、10mg群では傾眠12.7% (40/314例)、頭痛3.8% (12/314例)、疲労2.5% (8/314例)であった。

重篤な副作用は、レンボレキサント10mg群の1例(高度の注意力障害)であった。

試験期間中、死亡例はなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群12例、レンボレキサント5mg群13例、10mg群26例に認められ、主な有害事象は、プラセボ群では頭痛、傾眠が各2例、企図的過量投与、食欲亢進、筋痙縮、記憶障害、異常な夢、不安、不眠症、脱毛症、蕁麻疹が各1例、レンボレキサント5mg群では傾眠が3例、回転性めまい、上腹部痛、疲労、全身健康状態低下、転倒、下肢骨折、心電図PR延長、筋骨格硬直、頸部痛、変形性関節症、浮動性めまい、頭痛、不眠症、悪夢が各1例、10mg群では傾眠9例、悪夢4例、動悸2例であった。

投与第1期及び第2期(レンボレキサント投与例の通算)

副作用発現率は、レンボレキサント5mg群26.6% (119/447例)、10mg群29.7% (130/437例)であった。

主な副作用は、レンボレキサント5mg群では傾眠8.3% (37/447例)、頭痛4.5% (20/447例)、疲労2.7% (12/447例)、10mg群では傾眠13.3% (58/437例)、頭痛3.7% (16/437例)、疲労3.2% (14/437例)であった。

重篤な副作用は、投与第1期で発現したレンボレキサント10mg群の1例(高度の注意力障害)であった。

試験期間中、死亡例はなかった。

投与中止に至った有害事象は、レンボレキサント5mg群23例、10mg群41例に認められ、主な有害事象は、レンボレキサント5mg群では傾眠7例、浮動性めまい、頭痛が各3例、10mg群では傾眠16例、悪夢4例、動悸、転倒、浮動性めまいが各2例であった。

反跳性不眠の評価(フォローアップ期におけるsSOLの評価)

レンボレキサント投与終了後における反跳性不眠を評価するため、フォローアップ期におけるsSOLを検討した結果、反跳性不眠を示唆する結果は認められなかった。

V. 治療に関する項目

sSOL (最小二乗平均値) は、スクリーニング期ではレンボレキサント5mg群72.488分、10mg群73.923分であったのに対し、投与終了後1日目ではレンボレキサント5mg群45.811分、10mg群46.351分であった。

反跳性不眠：sSOLの最初の3日間(夜)の95%信頼区間の下限値及びフォローアップ期の各週の平均値の95%信頼区間の下限値が各投与群のスクリーニング期における値の95%信頼区間の上限値を超える場合、反跳性不眠であることが強く示される。また、反跳性不眠とは、退薬時に治療以前よりも強度の不眠症状が惹起される現象である(三島和夫編：睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン、株式会社じほう、2014年3月初版発行)。したがって、フォローアップ期のsSOL(最小二乗平均値)が、スクリーニング期と比べてすべて低値である場合、反跳性不眠は認められないことが示唆される。

投与終了後の退薬症候に対する影響

各症例の最終評価時(投与第2期の最終投与から約2週間後)においてベンゾジアゼピン退薬症候質問票(T-BWSQ)^{*7}を用いて退薬症候を主観的に評価したところ、T-BWSQ合計スコア(平均値)はレンボレキサント5mg群1.5点、10mg群1.3点であった。

※7：T-BWSQの合計スコアは0～40点となり、高値ほど退薬症候の重症度が高いことを示す。

(7)

2. 海外第Ⅲ相プラセボ/ゾルピデムER対照比較試験 [外国304試験] (外国人データ)

目的	55歳以上の不眠症患者を対象として、2用量のレンボレキサントを1ヵ月間投与したときの終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)を用いた客観的評価による有効性の優越性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬(ゾルピデムER ^{*1})対照、並行群間比較試験
実施施設	米国、カナダ、英国、ドイツ、スペイン、イタリア、67施設
対象	不眠症患者1,006例(FAS、安全性解析対象集団) (プラセボ群：208例、レンボレキサント5mg群：266例、レンボレキサント10mg群：269例、ゾルピデムER6.25mg群：263例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・男性65歳以上、女性55歳以上 ・主観的評価による中途覚醒時間(sWASO)が60分以上である夜が週に3夜以上あることが、スクリーニング前4週間、導入期前及びベースライン前に確認され、かつ客観的評価による中途覚醒時間(WASO)が60分以上であることが、ベースライン前に確認された患者 ・通常の総就床時間が7～9時間、通常の就床時刻が21時～0時の間、通常の起床時刻が5時～9時の間であることが、スクリーニング時に確認された患者 ・スクリーニング時及び導入期に不眠症重症度質問票(ISI)スコアが13以上である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・不眠症以外の睡眠障害が診断されている患者、ナルコレプシーや睡眠時随伴症が疑われる患者 ・スクリーニング時のPSGで無呼吸・低呼吸指数(AHI)が15を超える又は周期性四肢運動指数(PLMAI)が15を超える患者 ・スクリーニング時のBeck Depression Inventory(BDI) IIの合計スコアが19を超える患者 ・スクリーニング時のBeck Anxiety Inventory(BAI)の合計スコアが15を超える患者
試験方法	レンボレキサント5mg群、10mg群、ゾルピデムER6.25mg群又はプラセボ群のいずれかに5:5:5:4の比率で無作為に割り付け、1日1回、毎晩の就床時刻(眠ろうとする時刻)の直前に30日間経口投与した。 不眠症治療薬の使用歴がある患者では、治験薬初回投与前に1週間以上(又は半減期の5倍のいずれか長い方)のウォッシュアウトを行った上で組み入れた。
投与期間	30日間

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>有効性評価項目： <主要評価項目> PSGを用いた客観的評価による睡眠潜時 (LPS) のベースラインからの変化量 (Day 29/30、プラセボ群との比較) (検証的評価項目) <重要な副次評価項目> PSGを用いた客観的評価による睡眠効率 (SE)、WASOのベースラインからの変化量 (Day 29/30、プラセボ群との比較) <その他の副次評価項目> LPSのベースラインからの変化量 (Day 29/30、ゾルピデムER群との比較) LPSのベースラインからの変化量 (Day 1/2、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較) 睡眠日誌を用いた主観的評価による睡眠潜時 (sSOL) のベースラインからの変化量 (投与開始後7日間、投与期終了前7日間、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較) SE、WASOのベースラインからの変化量 (Day 29/30、ゾルピデムER群との比較) SE、WASOのベースラインからの変化量 (Day 1/2、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較) PSGを用いた客観的評価による夜間後半部分の中途覚醒時間 (WASO2H) ^{*2} のベースラインからの変化量 (Day 1/2、Day 29/30、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較) 等 Day 1及びDay 2、Day 29及びDay 30の各2日間にPSG測定を行い、それぞれ連続する2夜 (最初の2夜、最後の2夜) の平均値を算出した。 患者は毎朝、起床後1時間以内に睡眠日誌のすべての項目を入力した。適格性判定や有効性評価に用いる睡眠に関する複数の自己申告評価は、睡眠日誌に含めた。 <探索的評価項目> 投与翌朝の眠気/覚醒レベルに及ぼす影響 [睡眠日誌による主観的評価] (投与開始後7日間、投与期終了前7日間) 投与翌朝の平衡機能に及ぼす影響 (Day 2/3、Day 30/31) 投与翌朝の認知機能に及ぼす影響 (Day 2/3、Day 30/31) 等 安全性評価項目： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図、身体所見、自殺の危険性 (eC-SSRS^{*3})、ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (T-BWSQ)</p>
<p>解析方法</p>	<p>主要評価項目の帰無仮説は「Day 29/30におけるレンボレキサント10mg (又は5mg) 群のLPSのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して差が認められない」、対立仮説は「Day 29/30におけるレンボレキサント10mg (又は5mg) 群のLPSのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して差が認められる」とした。LPSのベースラインからの変化量 (Day 1/2、Day 29/30) は、FASを対象に繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した^{*4}。本モデルは観察されたすべてのデータを対象とし、対応するベースライン (導入期における2回のPSGの平均値)、地域、年齢区分 (55 ~ 65歳未満、65歳以上)、投与群、時点 (Day 1/2、Day 29/30)、投与群と時点の交互作用を因子に含めた。LPSは正規分布しないことから、解析では対数変換を用いた。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗幾何平均値の比 (レンボレキサント/プラセボ) とその95%信頼区間を算出した。副次評価項目は、missing at random (MAR) であると想定したMMRMにより解析した^{*4}。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗平均値の群間差 (レンボレキサント-プラセボ) とその95%信頼区間を算出した。探索的評価項目 (認知機能) はPABタスクにより収集し、MARであると想定したMMRMにより解析した。</p>

※1：ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤 (国内未承認薬)

レンボレキサントの不眠症治療薬としての臨床的位置付けを明確にする目的で、本治験における実薬対照としてゾルピデムER (米国にて承認取得) が用いられた。米国FDAによるゾルピデムERの推奨用量は、男性非高齢者12.5mg/日、男性高齢者及び女性6.25mg/日であることから、本治験の対象患者は65歳以上の男性及び55歳以上の女性とし、ゾルピデムERの用量は6.25mg/日とした。

※2：WASO2Hのレンボレキサント各用量群とゾルピデムER群との比較については、探索的評価項目とした。

※3：eC-SSRS：electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (コロンビア自殺評価スケールの電子版)

※4：欠測値の補完は、主要評価項目、副次評価項目 (Day 29/30におけるSE、WASO、プラセボ群との比較) については欠測値がmissing not at random (MNAR) であると想定し、多重代入法 (MI) を用いたpattern mixtureモデル (PMM) により行った。各時点における欠測値は、中止後に観測されたデータを含め、入手したすべての値を用いて補完した。

V. 治療に関する項目

有効性

<主要評価項目>

LPS^{*5}のベースラインからの変化量 [PSGによる客観的評価]

(Day 29/30、プラセボ群との比較)

Day 29/30におけるLPSのベースラインからの変化量(平均値)はプラセボ群-7.93分、レンボレキサント5mg群-19.53分、10mg群-21.46分、ベースラインからの変化量(中央値)はプラセボ群-6.63分、レンボレキサント5mg群-12.00分、10mg群-16.25分であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との比(最小二乗幾何平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では0.773 [0.672, 0.889]、10mg群では0.723 [0.628, 0.832]であり、プラセボ群と比較して有意な短縮が認められ、優越性が検証された。

※5: LPSは正規分布しないことから、解析では対数変換を用いた。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗幾何平均値の比(レンボレキサント/プラセボ、ゾルピデムER/プラセボ又はレンボレキサント/ゾルピデムER)とその95%信頼区間を算出した。

<重要な副次評価項目>

SEのベースラインからの変化量 [PSGによる客観的評価]

(Day 29/30、プラセボ群との比較)

Day 29/30におけるSEのベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群5.35%、レンボレキサント5mg群12.93%、10mg群14.09%であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では7.07% [5.61, 8.54]、10mg群では8.03% [6.57, 9.49]であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

WASOのベースラインからの変化量 [PSGによる客観的評価]

(Day 29/30、プラセボ群との比較)

Day 29/30におけるWASOのベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群-18.58分、レンボレキサント5mg群-43.89分、10mg群-46.43分であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では-23.96分 [-29.98, -17.95]、10mg群では-25.35分 [-31.36, -19.34]であり、プラセボ群と比較して有意な短縮が認められた。

V. 治療に関する項目

<その他の副次評価項目>

LPSのベースラインからの変化量

(Day 29/30、ゾルピデムER^{*1}群との比較)

(Day 1/2、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較)

Day 29/30におけるLPSのベースラインからの変化量(平均値)はゾルピデムER群-7.51分、レンボレキサント5mg群-19.53分、10mg群-21.46分、ベースラインからの変化量(中央値)はゾルピデムER群-2.88分、レンボレキサント5mg群-12.00分、10mg群-16.25分であった。ベースラインからの変化量のゾルピデムER群との比(最小二乗幾何平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では0.634 [0.556, 0.724]、10mg群では0.594 [0.521, 0.677]であり、ゾルピデムER群と比較して有意な短縮が認められた。

LPSの短縮は、プラセボ群、ゾルピデムER群と比較してDay 1/2において有意に認められ、プラセボ群、ゾルピデムER群に対するベースラインからの変化量の比(最小二乗幾何平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群ではそれぞれ0.850 [0.752, 0.961]、0.874 [0.780, 0.981]、10mg群ではそれぞれ0.795 [0.704, 0.899]、0.818 [0.729, 0.917]であった。

*1: ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤(国内未承認薬)

客観的評価による睡眠潜時(FAS)(外国304試験)

評価時期	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデムER群 (n=263)	レンボレキサント 5mg群(n=266)	レンボレキサント 10mg群(n=269)
ベースライン				
平均値(分)	43.89	44.52	44.86	44.61
中央値(分)	33.63	31.50	33.13	38.50
Day 1/2 ベースラインからの変化				
平均値(分)	-6.45	-12.56	-16.59	-19.48
中央値(分)	-6.25	-5.63	-10.00	-10.50
最小二乗幾何平均値の比*	0.763	0.742	0.649	0.607
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	0.972 [0.860, 1.099]	0.850 [0.752, 0.961]	0.795 [0.704, 0.899]
ゾルピデムERとの比*** [95%信頼区間]	—	—	0.874 [0.780, 0.981]	0.818 [0.729, 0.917]
Day 29/30 ベースラインからの変化				
平均値(分)	-7.93	-7.51	-19.53	-21.46
中央値(分)	-6.63	-2.88	-12.00	-16.25
最小二乗幾何平均値の比*	0.699	0.852	0.541	0.506
プラセボとの比** [95%信頼区間]	—	1.218 [1.057, 1.403]	0.773 [0.672, 0.889]	0.723 [0.628, 0.832]
ゾルピデムERとの比*** [95%信頼区間]	—	—	0.634 [0.556, 0.724]	0.594 [0.521, 0.677]

対数変換による睡眠潜時は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。

*評価時期/ベースライン

**最小二乗幾何平均値の比(ゾルピデムER/プラセボ又はレンボレキサント/プラセボ)

***最小二乗幾何平均値の比(レンボレキサント/ゾルピデムER)

V. 治療に関する項目

sSOL^{*6}のベースラインからの変化量 [睡眠日誌による主観的評価]

(投与開始後7日間、投与期終了前7日間、プラセボ群及びゾルピデム ER群との比較)

睡眠潜時について主観的評価により検討した結果、投与期終了前7日間におけるsSOLのベースラインからの変化量(平均値)はプラセボ群-8.10分、ゾルピデム ER群-17.04分、レンボレキサント5mg群-25.20分、10mg群-24.79分、ベースラインからの変化量(中央値)はプラセボ群-4.00分、ゾルピデム ER群-10.71分、レンボレキサント5mg群-18.54分、10mg群-17.14分であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群、ゾルピデム ER群との比(最小二乗幾何平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群ではそれぞれ0.750 [0.671, 0.837]、0.882 [0.796, 0.978]、10mg群ではそれぞれ0.689 [0.618, 0.769]、0.811 [0.732, 0.899]であり、プラセボ群、ゾルピデム ER群と比較して有意な短縮が認められた。

sSOLの短縮は、プラセボ群、ゾルピデム ER群と比較して投与開始後7日間において有意に認められ、プラセボ群、ゾルピデム ER群に対するベースラインからの変化量の比(最小二乗幾何平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群ではそれぞれ0.815 [0.745, 0.891]、0.898 [0.825, 0.977]、10mg群ではそれぞれ0.753 [0.689, 0.823]、0.830 [0.763, 0.902]であった。

※6：sSOLは正規分布しないことから、解析では対数変換を用いた。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗幾何平均値の比(レンボレキサント/プラセボ、ゾルピデム ER/プラセボ又はレンボレキサント/ゾルピデム ER)とその95%信頼区間を算出した。

主観的評価による睡眠潜時 (FAS) (外国304試験)

評価時期	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデム ER群 (n=263)	レンボレキサント 5mg群 (n=266)	レンボレキサント 10mg群 (n=269)
ベースライン				
平均値 (分)	55.90	60.54	65.79	60.88
中央値 (分)	49.29	53.21	58.57	53.57
最初の7日(夜) ベースラインからの変化				
平均値 (分)	-6.83	-16.23	-22.54	-21.88
中央値 (分)	-2.86	-10.00	-14.86	-15.00
プラセボとの比* [95%信頼区間]	—	0.907 [0.829, 0.993]	0.815 [0.745, 0.891]	0.753 [0.689, 0.823]
ゾルピデム ERとの比** [95%信頼区間]	—	—	0.898 [0.825, 0.977]	0.830 [0.763, 0.902]
最後の7日(夜) ベースラインからの変化				
平均値 (分)	-8.10	-17.04	-25.20	-24.79
中央値 (分)	-4.00	-10.71	-18.54	-17.14
プラセボとの比* [95%信頼区間]	—	0.850 [0.761, 0.949]	0.750 [0.671, 0.837]	0.689 [0.618, 0.769]
ゾルピデム ERとの比** [95%信頼区間]	—	—	0.882 [0.796, 0.978]	0.811 [0.732, 0.899]

対数変換による睡眠潜時は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。

* 最小二乗幾何平均値の比 (ゾルピデム ER / プラセボ又はレンボレキサント / プラセボ)

** 最小二乗幾何平均値の比 (レンボレキサント / ゾルピデム ER)

V. 治療に関する項目

SEのベースラインからの変化量

(Day 29/30、ゾルピデムER群との比較)

(Day 1/2、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較)

Day 29/30におけるSEのベースラインからの変化量(平均値)は、ゾルピデムER群9.06%、レンボレキサント5mg群12.93%、10mg群14.09%であった。

ベースラインからの変化量のゾルピデムER群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では3.92% [2.54, 5.30]、10mg群では4.88% [3.50, 6.25] であり、ゾルピデムER群と比較して有意な改善が認められた。

SEの改善は、プラセボ群、ゾルピデムER群と比較してDay 1/2において有意に認められ、プラセボ群、ゾルピデムER群に対するベースラインからの変化量の差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群ではそれぞれ9.01% [7.70, 10.31]、2.05% [0.82, 3.27]、10mg群ではそれぞれ11.60% [10.30, 12.90]、4.64% [3.42, 5.87] であった。

客観的評価による睡眠効率 (FAS) (外国 304 試験)

評価時期	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデムER群 (n=263)	レンボレキサント 5mg群 (n=266)	レンボレキサント 10mg群 (n=269)
ベースライン				
平均値 (%)	68.89	68.13	68.36	67.85
Day 1/2 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値 (%)	5.16	12.12	14.16	16.76
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	6.96 [5.65, 8.27]	9.01 [7.70, 10.31]	11.60 [10.30, 12.90]
ゾルピデムERとの差** (%) [95%信頼区間]	—	—	2.05 [0.82, 3.27]	4.64 [3.42, 5.87]
Day 29/30 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値 (%)	6.34	9.50	13.42	14.37
プラセボとの差* (%) [95%信頼区間]	—	3.15 [1.67, 4.63]	7.07 [5.61, 8.54]	8.03 [6.57, 9.49]
ゾルピデムERとの差** (%) [95%信頼区間]	—	—	3.92 [2.54, 5.30]	4.88 [3.50, 6.25]

睡眠効率は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。

*最小二乗平均値の差(ゾルピデムER-プラセボ又はレンボレキサント-プラセボ)

**最小二乗平均値の差(レンボレキサント-ゾルピデムER)

V. 治療に関する項目

WASOのベースラインからの変化量

(Day 29/30、ゾルピデムER群との比較)

(Day 1/2、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較)

Day 29/30におけるWASOのベースラインからの変化量(平均値)は、ゾルピデムER群-36.50分、レンボレキサント5mg群-43.89分、10mg群-46.43分であった。

ベースラインからの変化量のゾルピデムER群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群では-7.72分[-13.36、-2.08]、10mg群では-9.10分[-14.75、-3.45]であり、ゾルピデムER群と比較して有意な短縮が認められた。

WASOの短縮は、プラセボ群、ゾルピデムER群と比較してDay 1/2において有意に認められ、プラセボ群、ゾルピデムER群に対するベースラインからの変化量の差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群ではそれぞれ-33.40分[-38.71、-28.09]、-6.16分[-11.15、-1.17]、10mg群ではそれぞれ-42.27分[-47.57、-36.97]、-15.03分[-20.01、-10.05]であった。

客観的評価による中途覚醒時間(FAS)(外国304試験)

評価時期	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデムER群 (n=263)	レンボレキサント 5mg群(n=266)	レンボレキサント 10mg群(n=269)
ベースライン				
平均値(分)	111.75	114.31	113.44	114.83
Day 1/2 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値(分)	-18.03	-45.27	-51.43	-60.30
プラセボとの差*(分) [95%信頼区間]	—	-27.24 [-32.57, -21.91]	-33.40 [-38.71, -28.09]	-42.27 [-47.57, -36.97]
ゾルピデムERとの差**(分) [95%信頼区間]	—	—	-6.16 [-11.15, -1.17]	-15.03 [-20.01, -10.05]
Day 29/30 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値(分)	-21.43	-37.68	-45.40	-46.78
プラセボとの差*(分) [95%信頼区間]	—	-16.25 [-22.31, -10.18]	-23.96 [-29.98, -17.95]	-25.35 [-31.36, -19.34]
ゾルピデムERとの差**(分) [95%信頼区間]	—	—	-7.72 [-13.36, -2.08]	-9.10 [-14.75, -3.45]

中途覚醒時間は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。

*最小二乗平均値の差(ゾルピデムER-プラセボ又はレンボレキサント-プラセボ)

**最小二乗平均値の差(レンボレキサント-ゾルピデムER)

V. 治療に関する項目

WASO2H^{**2}のベースラインからの変化量 [PSGによる客観的評価]

(Day 1/2、Day 29/30、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較)

探索的評価項目であるDay 29/30におけるWASO2Hのベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群-8.92分、ゾルピデムER群-21.42分、レンボレキサント5mg群-27.19分、10mg群-28.84分であった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群、ゾルピデムER群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群ではそれぞれ-16.41分[-21.23、-11.60]、-6.65分[-11.15、-2.15]、10mg群ではそれぞれ-17.76分[-22.57、-12.96]、-8.00分[-12.53、-3.47]であり、プラセボ群、ゾルピデムER群と比較して有意な短縮が認められた。

WASO2Hの短縮は、プラセボ群、ゾルピデムER群と比較してDay 1/2において有意に認められ、プラセボ群、ゾルピデムER群に対するベースラインからの変化量の差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間は、レンボレキサント5mg群ではそれぞれ-21.66分[-26.01、-17.30]、-6.46分[-10.55、-2.36]、10mg群ではそれぞれ-28.33分[-32.68、-23.98]、-13.13分[-17.21、-9.04]であった。

※2: WASO2Hのレンボレキサント各用量群とゾルピデムER群との比較については、探索的評価項目とした。

客観的評価による夜間後半部分の中途覚醒時間(FAS) (外国304試験)

評価時期	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデムER群 (n=263)	レンボレキサント 5mg群 (n=266)	レンボレキサント 10mg群 (n=269)
ベースライン				
平均値(分)	74.44	78.04	76.60	76.88
Day 1/2 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値(分)	-8.83	-24.03	-30.48	-37.15
プラセボとの差*(分) [95%信頼区間]	—	-15.20 [-19.57, -10.83]	-21.66 [-26.01, -17.30]	-28.33 [-32.68, -23.98]
ゾルピデムERとの差**(分) [95%信頼区間]	—	—	-6.46 [-10.55, -2.36]	-13.13 [-17.21, -9.04]
Day 29/30 ベースラインからの変化量				
最小二乗平均値(分)	-10.98	-20.74	-27.39	-28.74
プラセボとの差*(分) [95%信頼区間]	—	-9.76 [-14.60, -4.93]	-16.41 [-21.23, -11.60]	-17.76 [-22.57, -12.96]
ゾルピデムERとの差**(分) [95%信頼区間]	—	—	-6.65 [-11.15, -2.15]	-8.00 [-12.53, -3.47]

夜間後半部分の中途覚醒時間は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。

*最小二乗平均値の差(ゾルピデムER-プラセボ又はレンボレキサント-プラセボ)

**最小二乗平均値の差(レンボレキサント-ゾルピデムER)

<探索的評価項目>

投与翌朝の眠気/覚醒レベルに及ぼす影響 [睡眠日誌による主観的評価]

(投与開始後7日間、投与期終了前7日間)

投与期終了前7日間(起床時)における眠気/覚醒レベルのベースラインからの変化量を検討した結果、レンボレキサント5mg群、10mg群においてプラセボ群と比較して有意な増加が認められた(ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間; 5mg群0.39 [0.13, 0.64]、10mg群0.30 [0.05, 0.56])。

眠気/覚醒レベルの増加は、投与開始後7日間(起床時)においてプラセボ群と比較して有意に認められた(ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)とその95%信頼区間; 5mg群0.27 [0.05, 0.48]、10mg群0.25 [0.04, 0.47])。

V. 治療に関する項目

投与翌朝の平衡機能に及ぼす影響 (Day 2/3, Day 30/31)

Day 30/31における身体動揺値のベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群1.68U、レンボレキサント5mg群-0.85U、10mg群0.48Uであった。

ベースラインからの変化量のプラセボ群との差(最小二乗平均値)は、レンボレキサント5mg群では-0.71U、10mg群では-0.58Uであり、臨床的意義があると考えられる変化量(増加量)の閾値(7U)^{*7}には至らず、プラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

Day 2/3においても有意差は認められなかった。

※7: 閾値(7U)は、アルコールの血中濃度0.05%に相当するため、臨床的意義のある値とされる(⑪⑫)。

投与翌朝の認知機能に及ぼす影響 (Day 2/3, Day 30/31)

注意反応力

Day 2/3における認知機能スコア(注意反応力)のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群-22.53ms、レンボレキサント5mg群8.24ms、10mg群17.14msであり、レンボレキサントの各用量群においてプラセボ群と比較して有意な増加が認められた(レンボレキサント5mg群 $p=0.0141$ 、10mg群 $p=0.0016$)。

Day 30/31におけるベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群-5.97ms、レンボレキサント5mg群37.29ms、10mg群31.22msであり、レンボレキサントの各用量群においてプラセボ群と比較して有意な増加が認められた(5mg群 $p=0.0086$ 、10mg群 $p=0.0244$)。

注意持続力

Day 2/3における認知機能スコア(注意持続力)のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群-0.09U、レンボレキサント5mg群0.26U、10mg群-0.53Uであり、プラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

Day 30/31においても有意差は認められなかった。

記憶の質

Day 2/3における認知機能スコア(記憶の質)のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群5.11U、レンボレキサント5mg群5.08U、10mg群-0.74Uであり、プラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

Day 30/31においても有意差は認められなかった。

記憶再生の速さ

Day 2/3における認知機能スコア(記憶再生の速さ)のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群-232.04ms、レンボレキサント5mg群-203.24ms、10mg群-181.21msであり、プラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

Day 30/31においても有意差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

安全性

副作用発現率は、プラセボ群7.7% (16/209例)、ゾルピデム ER群15.2% (40/263例)、レンボレキサント5mg群11.3% (30/266例)、10mg群14.6% (39/268例)であった。

主な副作用は、プラセボ群では頭痛1.9%(4/209例)、浮動性めまい、傾眠がそれぞれ1.4%(3/209例)、ゾルピデム ER群では浮動性めまい2.7%(7/263例)、頭痛2.3%(6/263例)、傾眠1.5%(4/263例)、レンボレキサント5mg群では傾眠3.8% (10/266例)、頭痛3.4% (9/266例)、浮動性めまい0.8% (2/266例)、10mg群では傾眠6.3% (17/268例)、頭痛3.0% (8/268例)、下痢、浮動性めまいがそれぞれ0.4% (1/268例)であった。

試験期間中、重篤な副作用及び死亡例はなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2例、ゾルピデム ER群7例、レンボレキサント5mg群2例、10mg群3例に認められ、有害事象は、プラセボ群では口腔腫脹、舌不快感、浮動性めまい、傾眠、寝汗が各1例、ゾルピデム ER群では冠動脈疾患、過敏症、肺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、背部痛、傾眠、不安、頻呼吸、末梢血管障害が各1例、レンボレキサント5mg群では認知障害、頭痛、傾眠、悪夢が各1例、10mg群では γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、頭痛、嗜眠、坐骨神経痛が各1例であった。

(8)

3) 安全性試験

「V.-3.- (5) -2) -1. 国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 [国際共同303試験] (日本人及び外国人データ)」の項参照

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント）

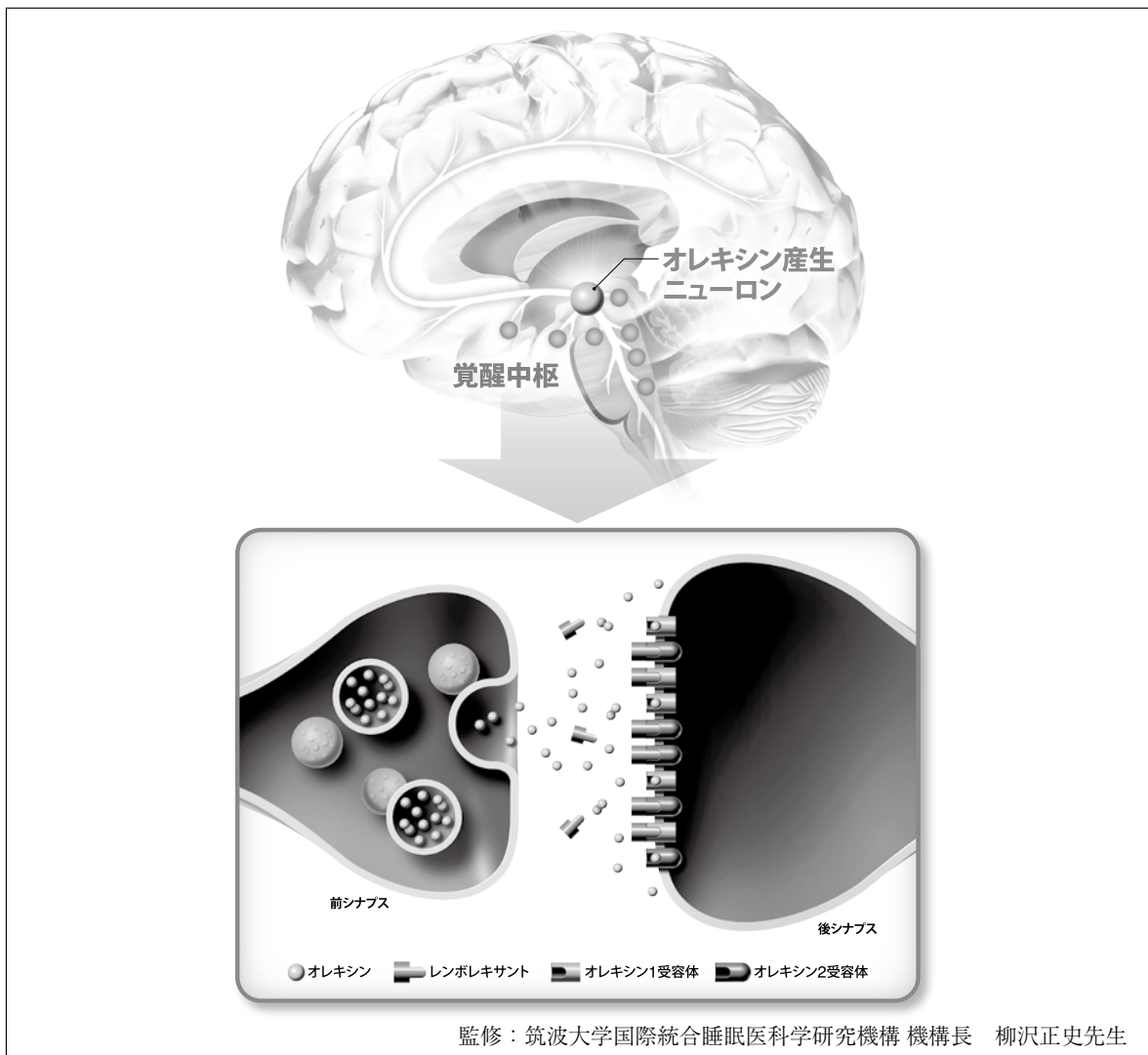
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

神経ペプチドであるオレキシンは、オレキシン受容体（OX1R、OX2R）を介して覚醒の安定化及び睡眠の抑制を行っている。レンボレキサントは、OX1R及びOX2Rの両者に対し競合的かつ可逆的拮抗作用を有するオレキシン受容体拮抗剤である(⑱)。レンボレキサントのヒトOX1R及びOX2Rに対するカルシウム流入試験の K_i 値は、それぞれ8.1nmol/L及び0.48nmol/Lであった(*in vitro*) (⑳)。レンボレキサントは、覚醒を促進するオレキシンA及びBのOX1R及びOX2Rへの結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられる。OX1RとOX2Rのどちらがより覚醒／睡眠に寄与しているかは、未だ十分に解明されていないが、OX2Rの方が覚醒／睡眠の調整により重要な役割を担っていることが示唆されている(③～⑥)。さらに、デュアルオレキシン受容体拮抗剤は、どちらか片方のオレキシン受容体拮抗剤より強い睡眠促進作用があると考えられている(㉑)。

OX1R：オレキシン1受容体、OX2R：オレキシン2受容体

レンボレキサントの作用機序



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトオレキシン1受容体 (OX1R) 及びオレキシン2受容体 (OX2R) に対する結合性 (*in vitro*)

ヒト OX1R 及び OX2R 発現細胞への ^{125}I -オレキシン A の結合に対する阻害作用を検討したところ、レンボレキサントはヒト OX1R 及び OX2R の両方に対する拮抗剤であることが確認され、両受容体への ^{125}I -オレキシン A の結合をそれぞれ IC₅₀ 値 6.1 nmol/L (95% 信頼区間: 1.9 ~ 20 nmol/L) 及び 2.6 nmol/L (95% 信頼区間: 1.9 ~ 3.6 nmol/L) で阻害した。スポレキサントのヒト OX1R 及び OX2R に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 8.8 nmol/L 及び 12.0 nmol/L であった。 (19)

^{125}I -オレキシン A の結合に対するレンボレキサントの阻害作用

オレキシン受容体	IC ₅₀ (nmol/L)	
	レンボレキサント	スポレキサント
hOX1R	6.1 ± 1.4	8.8 ± 2.5
hOX2R	2.6 ± 0.4	12.0 ± 2.8

平均値 ± SE

hOX1R=ヒト OX1R、hOX2R=ヒト OX2R

方法: ヒト OX1R 又は OX2R 発現チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の膜画分にレンボレキサント (0.6 ~ 200 nmol/L) 又はスポレキサント (0.2 ~ 60 nmol/L) 並びに ^{125}I -オレキシン A (0.2 nmol/L) を加え、室温で 30 分間インキュベートし、IC₅₀ 値を算出した。

2) ヒト OX1R 及び OX2R に対する結合反応速度 (*in vitro*)

ヒト OX1R 及び OX2R 発現細胞にそれぞれ ^{125}I -オレキシン A 及び [^3H] EMPA* をトレーサーとした結合反応速度解析において、ヒト OX1R に対する結合速度定数 (k_{on}) 及び解離速度定数 (k_{off}) はそれぞれ $0.0262 \text{ L}\cdot\text{nmol}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 及び 0.244 min^{-1} であり、ヒト OX2R に対する k_{on} 及び k_{off} はそれぞれ $0.0496 \text{ L}\cdot\text{nmol}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 及び 0.0626 min^{-1} であった。レンボレキサントはヒト OX1R 及び OX2R に対し、結合及び解離を示すことが確認された。 (19)

*: 国内未承認薬 (OX2R に対して速い結合及び解離を示す選択的な OX2R 拮抗剤)

[^3H]EMPA: [^3H]N-ethyl-2-[(6-methoxy-3-pyridinyl)](2-methylphenyl)sulfonyl amino]-N-(3-pyridinylmethyl)-acetamide

レンボレキサントの反応速度定数

パラメータ	hOX1R	hOX2R	
	レンボレキサント	レンボレキサント	スポレキサント
結合速度定数 k_{on} ($\text{L}\cdot\text{nmol}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	0.0262 ^a (0.0175 – 0.0350)	0.0496 ^a (0.0463 – 0.0528)	0.0052 ^b
解離速度定数 k_{off} (min^{-1})	0.244 ^a (0.171 – 0.317)	0.0626 ^a (0.0582 – 0.0671)	0.0164 ^b

それぞれの値は、3重測定の実験の独立した3回の実験の平均値である。() 内数値は 95% 信頼区間を示す。

a: 調和平均を示す。

b: 3重測定の実験の値である。

hOX1R=ヒト OX1R、hOX2R=ヒト OX2R

方法: ヒト OX1R 発現 CHO 細胞の膜画分にレンボレキサント (7, 14, 28 nmol/L) 及び ^{125}I -オレキシン A を、ヒト OX2R 発現 CHO 細胞の膜画分にレンボレキサント又はスポレキサント (1, 3, 10 nmol/L) 及び [^3H] EMPA をそれぞれ加えて室温でインキュベートし、拮抗作用の時間的経過を測定した。

3) ヒト又はマウス OX1R、OX2R 発現細胞を用いたレポーターアッセイ (*in vitro*)

ヒト又はマウス組換え OX1R 及び OX2R 発現細胞を用いた機能性試験 (レポーターアッセイ) において、オレキシン A におけるレンボレキサントの阻害定数 (K_i 値) は、ヒト OX1R 及び OX2R、マウス OX1R 及び OX2R に対してそれぞれ 14.1 及び 0.391、16.3 及び 0.366 nmol/L と両受容体に対する拮抗作用を示した。また、シルドプロットの傾きはすべて約 1 であることから、レンボレキサントはこれらすべての受容体に対し競合的な拮抗剤であると考えられた。

VI. 薬効薬理に関する項目

レンボレキサントは評価したすべての受容体に対して作動性は示さなかった。なお、レンボレキサントは、最高濃度の1,000nmol/Lまで細胞毒性を示さなかった。(19)

レンボレキサントのK_i値及びシルドプロットの傾き

アゴニスト	mOX1R	hOX1R	mOX2R	hOX2R
阻害定数 K _i (nmol/L)				
オレキシンA	16.3 (10.5 – 25.2)	14.1 (9.55 – 20.9)	0.366 (0.253 – 0.527)	0.391 (0.268 – 0.569)
オレキシンB	—	—	0.280 (0.173 – 0.453)	0.585 (0.389 – 0.880)
[Ala ¹¹ , D-Leu ¹⁵]-orexin-B	—	—	0.489 (0.401 – 0.597)	0.421 (0.341 – 0.521)
シルドプロットの傾き				
オレキシンA	0.951 (0.847 – 1.05)	1.08 (0.976 – 1.19)	0.997 (0.945 – 1.05)	0.998 (0.951 – 1.05)
オレキシンB	—	—	0.990 (0.928 – 1.05)	0.928 (0.880 – 0.976)
[Ala ¹¹ , D-Leu ¹⁵]-orexin-B	—	—	1.03 (0.994 – 1.07)	1.01 (0.983 – 1.04)

それぞれの値は、4重測定の実験の値を示す。()内数値は95%信頼区間を示す。

hOX1R=ヒトOX1R、hOX2R=ヒトOX2R、mOX1R=マウスOX1R、mOX2R=マウスOX2R、—=該当なし

方法：ヒト又はマウス組換えOX1R又はOX2Rを発現させたHEK-293ヒト胎児腎臓由来細胞にレンボレキサント(1~1,000nmol/L)を加えてインキュベート後、0.01~1,000nmol/LのオレキシンA、オレキシンB(ヒト又はマウス)又は[Ala¹¹, D-Leu¹⁵]オレキシンBを加えて37°Cで20時間インキュベートし、化学発光レポートアッセイにより細胞内カルシウム濃度上昇を測定した。また、同時にalamarBlue™を用いてレンボレキサント(100、300、1,000nmol/L)の細胞障害性も評価した。

4) ヒト、マウス又はラットOX1R、OX2R発現細胞を用いたカルシウム流入試験 (*in vitro*)

ヒト、マウス又はラット組換えOX1R及びOX2R発現細胞を用いた機能的試験(カルシウム流入試験)において、レンボレキサントはいずれの受容体に対しても作動性を示さず、拮抗作用を示した。レンボレキサントはOX1R及びOX2Rの両方に対するオレキシン受容体拮抗剤であることが確認された。(20)

アンタゴニスト試験におけるK_i値 (nmol/L)

	hOX1R	hOX2R	rOX1R	rOX2R	mOX1R	mOX2R
レンボレキサント	8.1 (5.9 – 11)	0.48 (0.18 – 1.3)	23 (3.2 – 170)	0.68 (0.39, 1.2) ^a	23 (9.1 – 59)	0.44 (0.14 – 1.3)

それぞれの値は、4重測定の独立した3回の実験の平均値である。()内数値は95%信頼区間を示す。

a: 4重測定の独立した2回の実験の平均値を示す。()内数値は個々の値を示す。

hOX1R=ヒトOX1R、hOX2R=ヒトOX2R、rOX1R=ラットOX1R、rOX2R=ラットOX2R、mOX1R=マウスOX1R、mOX2R=マウスOX2R

アゴニスト試験におけるEC₅₀値(nmol/L)

	hOX1R	hOX2R	rOX1R	rOX2R	mOX1R	mOX2R
レンボレキサント	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
オレキシンA	1.5 (1.1 – 1.9)	0.50 (0.42 – 0.61)	0.27 (0.16 – 0.45)	0.21 (0.12 – 0.36)	0.54 (0.44 – 0.67)	0.56 (0.44 – 0.71)

それぞれの値は、4重測定の2~3回の実験の平均値である。()内数値は95%信頼区間を示す。

n.c. = not calculated (極めて低値のため算出不可)

方法：ヒト、マウス又はラット組換えOX1R及びOX2Rを発現させたHEK-293細胞を用いて、レンボレキサントの阻害作用をFLIPR®カルシウムアッセイキットにより検討した。アゴニスト試験ではレンボレキサント(0.051~13,280nmol/L)を加え、アンタゴニスト試験ではレンボレキサント(0.038~9,960nmol/L)を加えて約40分間インキュベート後にオレキシンAを加え、それぞれ蛍光強度を測定した。

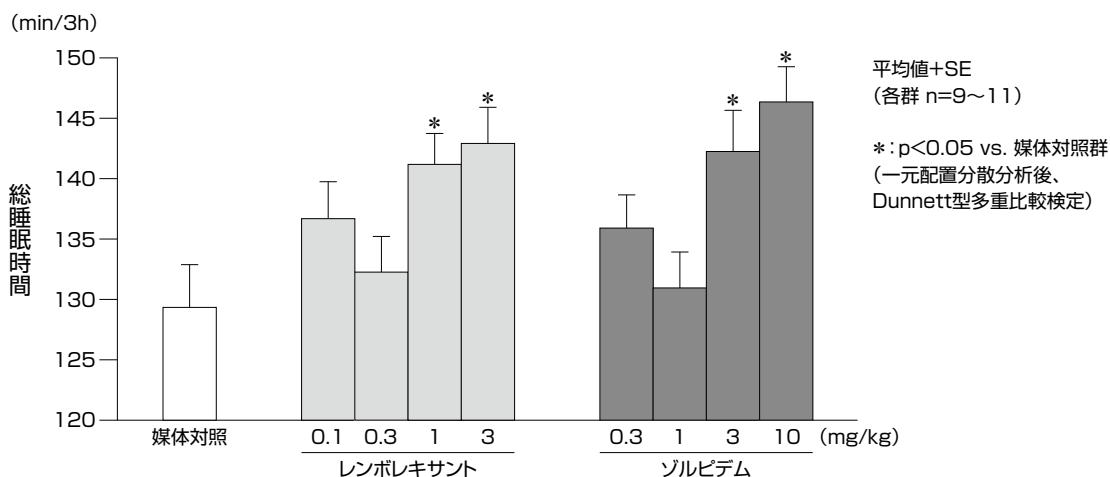
VI. 薬効薬理に関する項目

5) 睡眠に対する作用 (マウス)

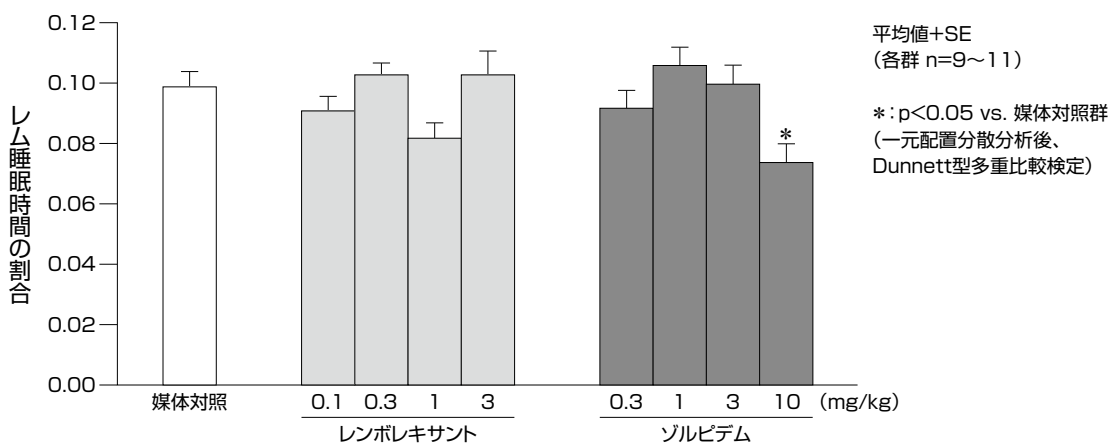
マウスにレンボレキサント又はゾルピデムを1週間に1回の間隔で4週間経口投与したところ、総睡眠時間はレンボレキサント (1、3mg/kg) 及びゾルピデム (3、10mg/kg) において、媒体対照群に対して有意差が認められた ($p < 0.05^{*1}$)。また、レム睡眠時間の割合^{*2}は、ゾルピデム (10mg/kg) では媒体対照群に対して有意差が認められた ($p < 0.05^{*1}$)。レンボレキサントでは媒体対照群に対して有意差が認められなかった^{*1}。 (22)

※1：一元配置分散分析後、Dunnnett型多重比較検定

※2：レム睡眠時間の割合：総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合



C57BL/6 マウスにおける総睡眠時間に対する作用



C57BL/6 マウスにおけるレム睡眠時間の割合^{*3}に対する作用

※3：レム睡眠時間／総睡眠時間の比を示す。

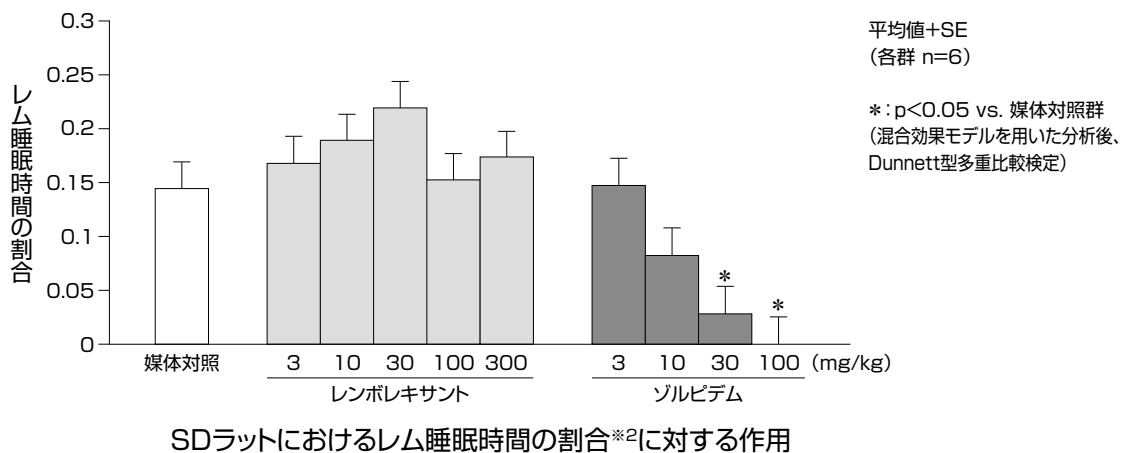
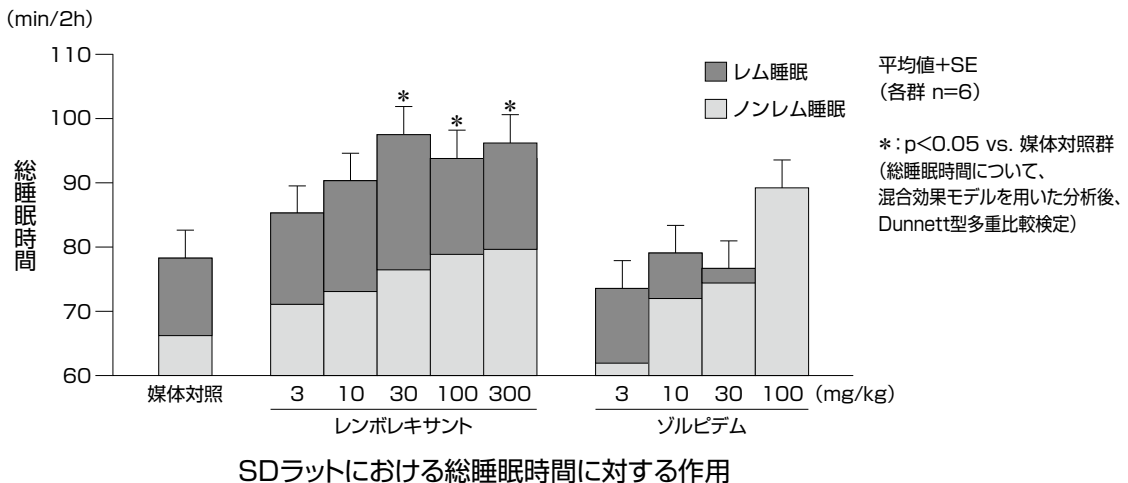
方法：雄性C57BL/6マウス (14～17週齢) (各群n=9～11) に1週間に1回の間隔でレンボレキサント (0.1、0.3、1、3mg/kg)、ゾルピデム (0.3、1、3、10mg/kg) 又は媒体 (0.5% [w/v] メチルセルロース [MC]) をクロスオーバー法により4週間経口投与し、投与開始から3時間の脳波図及び筋電図を測定し、げっ歯類の覚醒状態の基準 (23) により睡眠に及ぼす影響を検討した。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 総睡眠時間及びレム睡眠時間の割合に対する作用 (ラット)

ラットにレンボレキサント又はゾルピデムを経口投与したところ、レンボレキサントは媒体対照群に対して30mg/kg以上の用量群で総睡眠時間を有意に増加させた ($p < 0.05^{*1}$)。総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合は媒体対照群に対してレンボレキサント (3、10、30、100、300mg/kg) では有意差はなく^{*1}、ゾルピデム (30、100mg/kg) では有意差が認められた (いずれも $p < 0.05^{*1}$)。また、レンボレキサントではナルコレプシー様症状である SOREM は観察されなかった。 (24)

※1：混合効果モデルを用いた分析後、Dunnnett型多重比較検定



※2：レム睡眠時間／総睡眠時間の比を示す。

方法：雄性SDラット (9週齢) (各群 n=6) にレンボレキサント (3、10、30、100、300mg/kg)、ゾルピデム (3、10、30、100mg/kg) 又は媒体 (0.5% MC) を経口投与し、投与開始から2時間の脳波図及び筋電図を測定し、げっ歯類の覚醒状態の基準 (23) により睡眠に及ぼす影響を検討した。さらに、ナルコレプシー様症状を惹き起こす可能性を調べるため、SOREM (覚醒状態からノンレム睡眠を経ずに直接レム睡眠へ移行する入眠時レム睡眠) の有無を検討した。

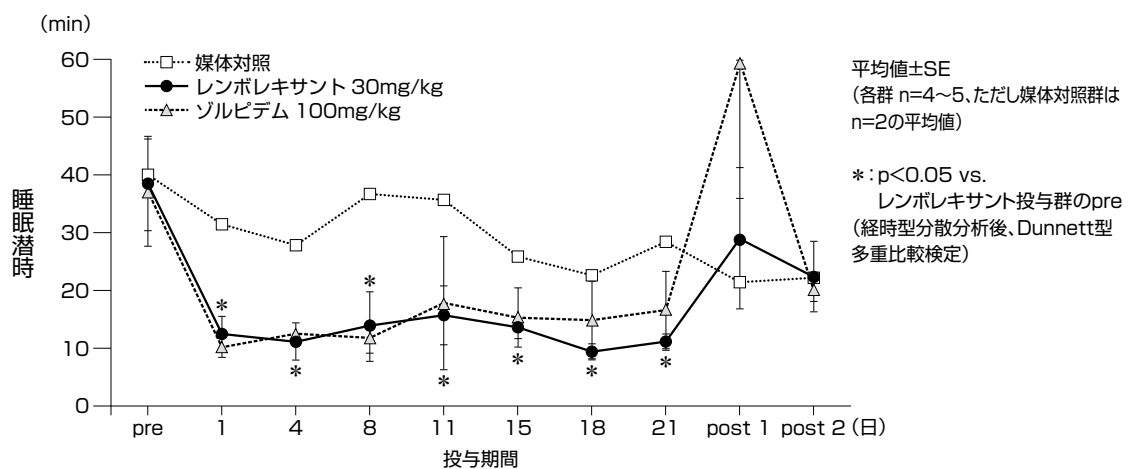
VI. 薬効薬理に関する項目

7) レンボレキサント反復投与時の耐性及び反跳性不眠の検討 (ラット)

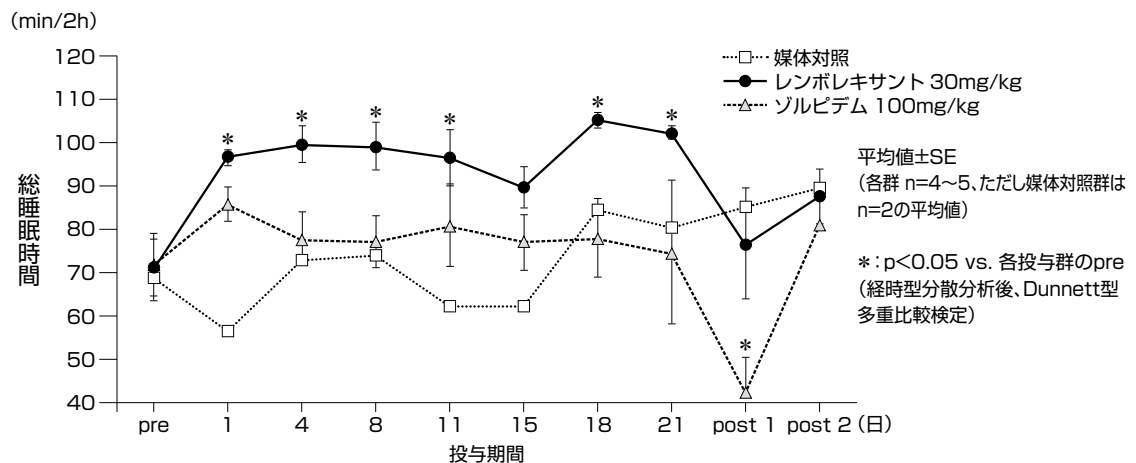
ラットにレンボレキサント又はゾルピデムを21日間経口投与したところ、レンボレキサントでは投与期間中の睡眠潜時(投与後から最初の1分以上続く睡眠までの時間)が投与前に比べて有意な短縮を示し($p < 0.05^*$)、投与15日目を除いた投与期間中の総睡眠時間は投与前に比べて有意な増加を示した($p < 0.05^*$)。総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合は、投与期間中、投与前に比べて有意な変化は示さなかった^{*}。21日間の投与期間中の効果に耐性は認められず、2日間の休薬(post 1, post 2)によりレンボレキサント投与群の睡眠時間はベースライン値に近づき、反跳性不眠は観察されなかった。

一方、ゾルピデムでは投与前に比べて睡眠潜時に有意差はなく^{*}、レム睡眠時間の割合は投与1、4、8、11、15日目に有意な減少を示し(いずれも $p < 0.05^*$)、その後、投与18、21日目には有意差が認められなかった。(25)

※：経時型分散分析後、Dunnett型多重比較検定



SDラットにおける睡眠潜時に対する作用
pre = 薬物投与の3日前と2日前の平均、post = 休薬



SDラットにおける総睡眠時間に対する作用
pre = 薬物投与の3日前と2日前の平均、post = 休薬

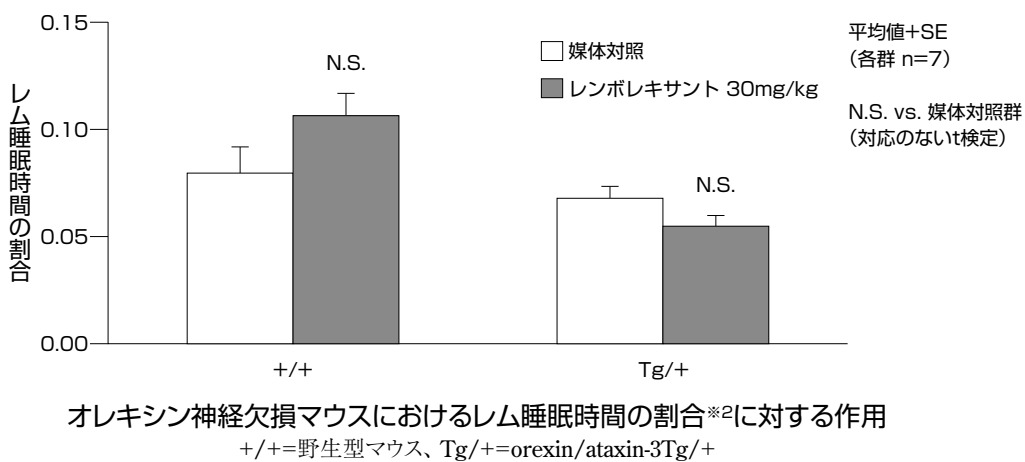
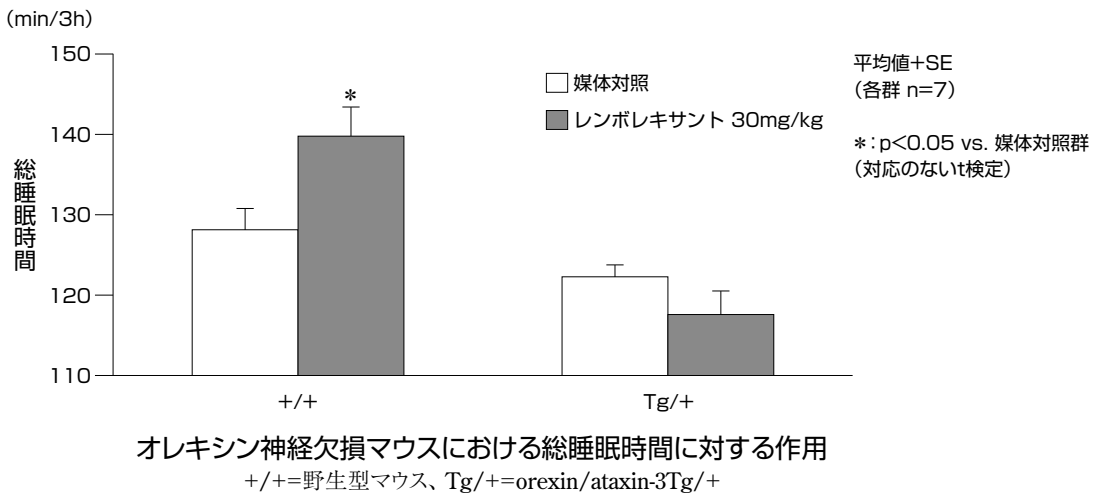
方法：雄性SDラット(11週齢)(各群n=4~5、ただし媒体対照群はn=2)にレンボレキサント(30mg/kg)、ゾルピデム(100mg/kg)又は媒体(0.5% MC)を1日1回21日間経口投与し、3~4日ごとに投与開始から2時間の脳波図及び筋電図を測定し、げっ歯類の覚醒状態の基準(23)により睡眠に及ぼす影響を検討した。さらに、薬剤を21日間投与後に2日間休薬(post 1, post 2)し、脳波図及び筋電図を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

8) オレキシン神経欠損マウスにおける睡眠に対する作用 (マウス)

オレキシン神経欠損マウス (orexin/ataxin-3 Tg/+), 野生型 (WT) マウスにレンボレキサントを経口投与したところ、WTマウスでは媒体対照群に対して総睡眠時間が増加したが ($p < 0.05^{*1}$)、オレキシン神経欠損マウスでは総睡眠時間の増加は認められなかった^{*1}ことから、レンボレキサントの睡眠時間増加作用はオレキシン受容体シグナル伝達を介すると考えられた。総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合は、いずれのマウスにも影響を及ぼさなかった。 (26)

※1: 対応のないt検定



※2: レム睡眠時間/総睡眠時間の比を示す。

方法: C57BL/6を遺伝的背景とするオレキシン神経欠損マウス (orexin/ataxin-3 Tg/+) とオレキシン神経を有する同腹仔の野生型 (WT) マウス (いずれも雄性、23 ~ 24週齢) (各群 n=7) にレンボレキサント (30mg/kg) 又は媒体 (0.5% MC) を単回経口投与し、投与開始から3時間の脳波図及び筋電図を測定し、げっ歯類の覚醒状態の基準 (23) により睡眠に及ぼす影響を検討した。レンボレキサント 30mg/kgはC57BL/6マウスにおける最小有効用量 (MED) より30倍高い用量である。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII.-1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

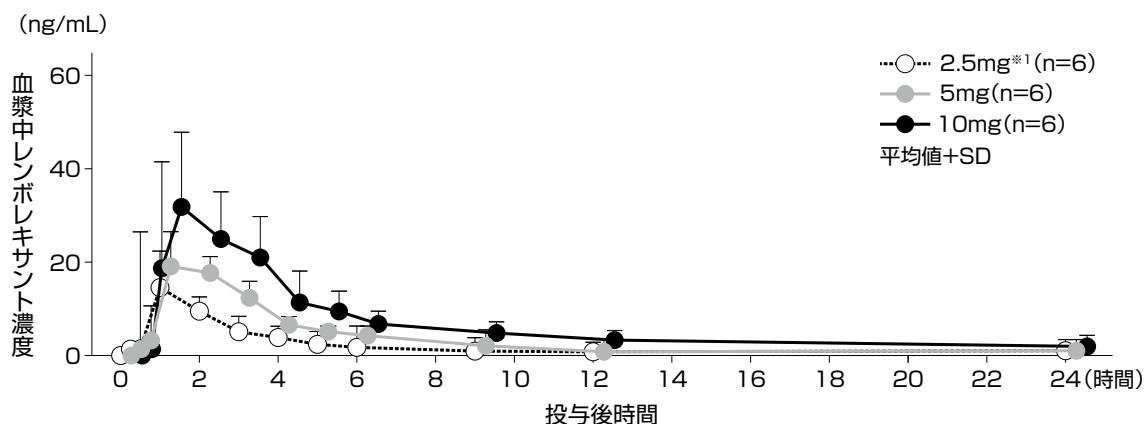
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

測定法：血漿中未変化体及び代謝物濃度はLC-MS/MSを用いて測定した。

1) 健康成人 (単回投与、外国人データ) [外国001試験]

健康成人64例にレンボレキサント1mg^{*1}、2.5mg^{*1}、5mg、10mg、25mg^{*1}、50mg^{*1}、100mg^{*1}及び200mg^{*1}を絶食下单回経口投与したとき、血漿中レンボレキサント濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。(27)

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。



健康成人に単回経口投与したときの血漿中レンボレキサント濃度推移
(薬物動態解析対象集団)

健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

薬物動態パラメータ	1mg ^{*1} n=6	2.5mg ^{*1} n=6	5mg n=6	10mg n=6	25mg ^{*1} n=6	50mg ^{*1} n=6	100mg ^{*1} n=6	200mg ^{*1} n=6
C _{max} (ng/mL)	5.29 (1.25)	15.9 (5.73)	22.7 (4.39)	36.0 (18.7)	108 (22.0)	168 (48.7)	264 (128)	431 (51.1)
AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	17.2 (3.06)	56.8 (21.1)	94.6 (18.8)	159 (61.9)	654 (97.6)	1,110 (321)	1,930 (588)	4,080 (1,040)
AUC _(0-t) (ng·h/mL)	19.1 (6.18)	80.2 (32.2)	128 (26.5)	284 (80.7)	1,450 (455)	2,080 (775)	4,490 (1,300)	9,840 (3,510)
AUC _(0-inf) (ng·h/mL)	19.8 (4.01) ^a	79.7 (42.0) ^b	149 (34.3) ^a	311 (90.1)	1,540 (518)	2,150 (834)	4,740 (1,420)	10,500 (3,690)
t _{max} (h)	1.00 (1.00-1.08)	1.01 (1.00-3.00)	1.55 (0.92-3.00)	1.00 (0.57-2.00)	2.01 (1.00-3.00)	2.53 (1.00-3.08)	3.00 (3.00-5.00)	3.00 (1.00-9.00)
t _{1/2} (h)	12.70	30.10	31.35	56.15	65.50	51.85	59.75	65.20

値は算術平均値 (SD) を示す。ただし、t_{max}は中央値 (最小値-最大値)、t_{1/2}は中央値を示す。

a : n=5、b : n=4

対象：外国人健康成人64例

方法：レンボレキサント1、2.5、5、10、25、50、100及び200mgを絶食下单回経口投与後、血漿中レンボレキサント濃度を測定した。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

注) レンボレキサント含有カプセル剤を使用

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

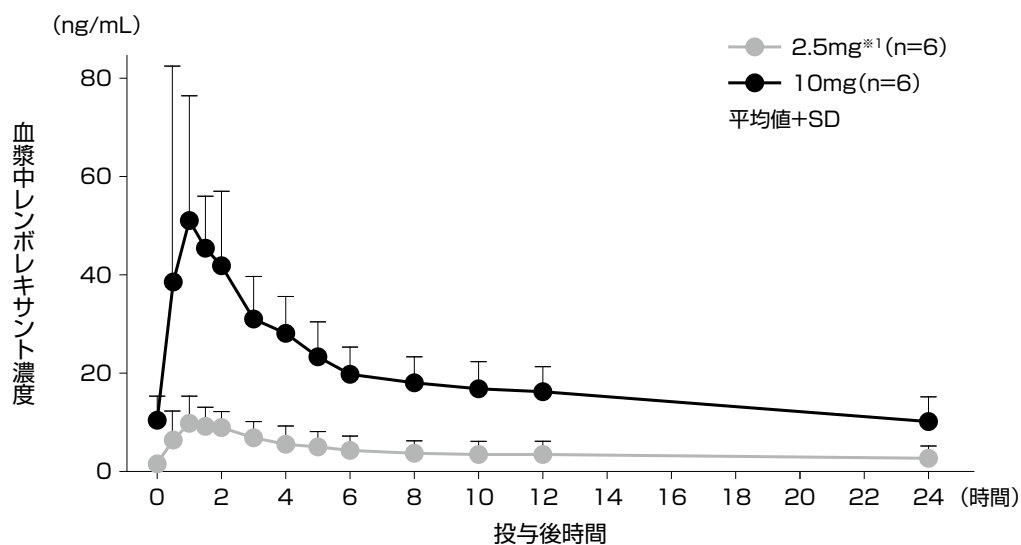
2) 健康成人 (反復投与、日本人及び外国人データ) [外国003試験]

日本人健康成人24例及び白人健康成人8例にレンボレキサント2.5mg^{*1}、10mg及び25mg^{*1} (白人健康成人は10mgのみ) を1日1回14日間反復経口投与したとき、日本人健康成人におけるDay 14の血漿中レンボレキサント濃度推移並びに日本人及び白人健康成人におけるDay 1及びDay 14のレンボレキサント及び主要代謝物であるM10の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

レンボレキサントを反復経口投与したときのDay 14におけるC_{max}の平均値は2.5mg、10mgの各投与時で13.2ng/mL、70.2ng/mL、AUC_(0-24h)の平均値は2.5mg、10mgの各投与時で95.6ng・h/mL、459ng・h/mLであった。また、日本人健康成人にレンボレキサント10mg投与時のDay 14におけるC_{max}の平均値は70.2ng/mLであり、投与後3時間及び8時間の血漿中レンボレキサント濃度はそれぞれ31.4ng/mL (44.7%^{*2}) 及び17.9ng/mL (25.5%^{*2}) であった。 (17)

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

※2：Day 14のC_{max} (平均値) に対する比率



日本人健康成人に1日1回14日間反復経口投与したときの
血漿中レンボレキサント濃度推移 (Day 14) (薬物動態解析対象集団)

日本人及び白人健康成人に1日1回14日間反復経口投与したときの
血漿中レンボレキサントの薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Day	薬物動態パラメータ	日本人			白人
		2.5mg ^{*1} n=6	10mg n=6	25mg ^{*1} n=6	10mg n=6
1	C _{max} (ng/mL)	10.0 (1.36)	46.5 (25.8)	148 (56.5)	47.3 (28.1)
	AUC _(0-24h) (ng・h/mL)	54.8 (13.1)	231 (40.2)	750 (154)	208 (83.4)
	t _{max} (h)	1.54 (1.00 - 4.00)	1.00 (0.50 - 6.00)	2.50 (1.00 - 4.00)	1.04 (1.00 - 3.00)
14	C _{max} (ng/mL)	13.2 (3.40)	70.2 (30.2)	213 (66.3)	59.4 (26.1)
	AUC _(0-24h) (ng・h/mL)	95.6 (21.4)	459 (110)	1,560 (559)	431 (226)
	t _{max} (h)	1.25 (0.50 - 2.00)	1.50 (0.50 - 2.00)	1.00 (1.00 - 1.50)	1.25 (1.00 - 3.00)
	t _{1/2} (h)	50.6 (11.4)	47.4 (13.9)	47.1 (9.17)	43.8 (11.0)
	t _{1/2, eff} (h)	20.5 (8.72)	23.9 (8.84)	25.0 (8.44)	24.0 (6.26)
	R _{ac} (C _{max})	1.33 (0.385)	1.63 (0.420)	1.57 (0.648)	1.42 (0.682)
	R _{ac} (AUC)	1.81 (0.495)	2.01 (0.502)	2.07 (0.483)	2.01 (0.360)

値は算術平均値 (SD) を示す。ただし、t_{max} は中央値 (最小値-最大値) を示す。

t_{1/2, eff}=AUC_(0-24h) の累積係数に基づいて算出した半減期

VII. 薬物動態に関する項目

日本人及び白人健康成人に1日1回14日間反復経口投与したときの 血漿中M10の薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Day	薬物動態パラメータ	日本人			白人
		2.5mg ^{*1} n=6	10mg n=6	25mg ^{*1} n=6	10mg n=6
1	C _{max} (ng/mL)	1.25 (0.490)	6.26 (1.15)	14.0 (5.11)	6.45 (0.480)
	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	21.8 (7.99)	107 (21.6)	247 (81.8)	113 (19.3)
	t _{max} (h)	9.00 (2.00 – 12.00)	3.50 (2.00 – 12.00)	11.00 (4.00 – 12.00)	4.50 (2.00 – 10.00)
	MR (C _{max})	0.122 (0.030)	0.180 (0.102)	0.103 (0.044)	0.165 (0.060)
	MR (AUC _(0-24h))	0.422 (0.202)	0.467 (0.090)	0.339 (0.115)	0.591 (0.162)
14	C _{max} (ng/mL)	3.12 (0.535)	14.5 (3.66)	43.0 (15.9)	13.3 (4.31)
	AUC _(0-τ) (ng·h/mL)	60.5 (9.70)	285 (75.4)	881 (334)	259 (110)
	t _{max} (h)	3.00 (2.00 – 5.00)	3.50 (2.00 – 12.00)	11.00 (1.50 – 12.00)	3.00 (2.00 – 12.00)
	t _{1/2} (h)	46.4 (13.2)	40.3 (19.0)	45.2 (16.5)	38.1 (12.9)
	t _{1/2, eff} (h)	41.4 (15.8)	36.9 (16.0)	57.6 (42.2)	27.7 (9.77)
	R _{ac} (C _{max})	2.70 (0.712)	2.43 (0.904)	3.55 (2.41)	2.04 (0.533)
	R _{ac} (AUC)	3.03 (0.932)	2.76 (0.943)	4.00 (2.52)	2.22 (0.570)
	MR (C _{max})	0.250 (0.065)	0.250 (0.134)	0.221 (0.118)	0.246 (0.077)
MR (AUC _(0-τ))	0.658 (0.173)	0.620 (0.033)	0.568 (0.122)	0.635 (0.116)	

値は算術平均値 (SD) を示す。ただし、t_{max}は中央値 (最小値–最大値) を示す。

MR = metabolite ratio (代謝物比 = 代謝物 / 未変化体)

t_{1/2, eff} = AUC_(0-24h) の累積係数に基づいて算出した半減期

対象：日本人健康成人24例、白人健康成人8例

方法：レンボレキサント2.5、10及び25mg (白人健康成人は10mgのみ) を1日1回14日間反復経口投与し、Day 1及びDay 14の血漿中レンボレキサント濃度を測定した。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

3) 高齢者 (外国人データ) [外国002試験、母集団薬物動態解析]

健康高齢者5例 (66～76歳) にレンボレキサント25mg^{*1}を1日1回14日間反復経口投与したとき、健康成人6例に比べて健康高齢者ではDay 14のC_{max}の幾何平均値は18% [幾何平均値の比の90%信頼区間：0.770、1.79] 上昇し、AUC_(0-24h)の幾何平均値は12% [0.762、1.64] 増加した。最終消失半減期の平均値は、健康高齢者が60.1時間、健康成人が49.6時間であった。t_{max}の中央値は、Day 1では健康高齢者が3時間、健康成人が1.5時間、Day 14では健康高齢者が2時間、健康成人が3時間であった。 (16)

また、第I～III相臨床試験の健康成人及び不眠症患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、レンボレキサントのみかけのクリアランス (CL/F) は健康及び不眠症の高齢者 (65歳以上) において26%低値を示した。 (28)

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

注) レンボレキサント含有カプセル剤を使用

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4) 肝機能障害患者 (外国人データ) [外国104試験]

軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 5～6)、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 7～9) 及び正常肝機能被験者の各8例にレンボレキサント10mgを単回経口投与したとき、レンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値は、正常肝機能被験者と比べて軽度肝機能障害患者では58% [幾何平均値の比の90%信頼区間：1.18、2.11] 上昇及び25% [0.880、1.78] 増加し、中等度肝機能障害患者では22% [0.915、1.63] 上昇及び54% [1.06、2.22] 増加した。レンボレキサントの最終消失半減期の平均値は、健康成人、軽度及び中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ69.0時間、78.7時間及び108時間であった。また、CL/Fの幾何平均値は肝機能障害の程度に依存して減少し、中等度肝機能障害患者では14.4L/h、軽度肝機能障害患者では17.6L/h、正常肝機能被験者では22.1L/hであり、肝機能障害患者で低い値を示した。軽度及び中等度肝機能障害患者におけるレンボレキサントの非結合型分率 (f_u) の幾何平均値はそれぞれ6.3%及び6.5%であり、正常肝機能被験者は6.0%であった。

また、主代謝物であるM10の C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値の比 (肝機能障害患者/健康成人) とその90%信頼区間は、 C_{max} はそれぞれ0.947 [0.684、1.31] 及び0.766 [0.552、1.06]、 $AUC_{(0-inf)}$ は0.950 [0.703、1.28] 及び1.04 [0.754、1.42] であり、健康成人と比較して軽度及び中等度の肝機能障害患者では C_{max} は低い値を示したが、 $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値は肝機能障害の程度による一貫した変化はみられなかった。M10の最終消失半減期の平均値は、健康成人、軽度及び中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ64.3時間、66.6時間及び91.2時間であった。

重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 10～15) での薬物動態は検討していない。 (29)

(「Ⅷ.-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」及び「Ⅷ.-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)

5) 腎機能障害患者 (外国人データ) [外国105試験]

重度腎機能障害患者 (MDRD式に基づく推算糸球体濾過量 [eGFR]：15～29mL/min/1.73m²) 及び正常腎機能被験者の各8例にレンボレキサント10mgを単回経口投与したとき、レンボレキサントの C_{max} の幾何平均値は正常腎機能被験者と比べて重度腎機能障害患者では5% [幾何平均値の比の90%信頼区間：0.774、1.42] 上昇し、 $AUC_{(0-inf)}$ は50% [1.13、1.99] 増加した。レンボレキサントの最終消失半減期の平均値は、健康成人及び重度の腎機能障害患者ではそれぞれ70.0時間及び74.8時間であった。また、CL/Fの幾何平均値は重度腎機能障害患者では14.9L/h、正常腎機能被験者では22.3L/hであり、重度腎機能障害患者で低い値を示した。なお、 f_u の幾何平均値は、正常腎機能被験者と重度腎機能障害患者のいずれも7% (7.1%、6.7%) であった。

また、主代謝物であるM10の C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値の比 (腎機能障害患者/健康成人) とその90%信頼区間は、0.725 [0.481、1.09] 及び1.36 [0.982、1.90] であり、健康成人と比較して重度の腎機能障害患者では C_{max} は28%低下し、 $AUC_{(0-inf)}$ は36%増加した。M10の最終消失半減期の平均値は、健康成人及び重度の腎機能障害患者ではそれぞれ64.0時間及び64.7時間であった。 (30)

(「Ⅷ.-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)

(4) 中毒域

該当資料なし

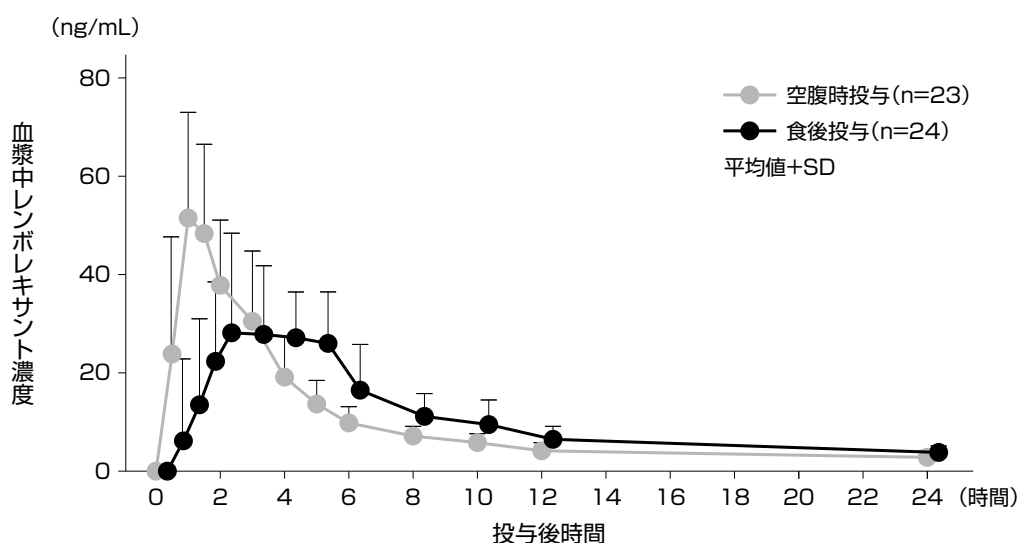
VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ) [外国008試験]

健康成人24例に、空腹時又は食後にレンボレキサント10mgを単回経口投与したとき、食後投与時の血漿中レンボレキサントの C_{max} の最小二乗幾何平均値は23%低下し、 t_{max} の中央値は1時間から3時間に遅延し、 $AUC_{(0-t)}$ 及び $AUC_{(0-inf)}$ の最小二乗幾何平均値は18%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期の平均値は、空腹時及び食後ではそれぞれ50.8時間及び53.8時間であった。空腹時投与に対する食後投与時の $AUC_{(0-t)}$ 及び $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値の比の90%信頼区間の上限はそれぞれ128%及び127%であった。(31)

(「VIII.-7. 相互作用」の項参照)



健康成人に空腹時又は食後に単回経口投与したときの
血漿中レンボレキサント濃度推移 (薬物動態解析対象集団)

健康成人に空腹時又は食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ
(薬物動態解析対象集団)

薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値		最小二乗幾何平均値の比 (%)
	食後 (n=24)	空腹時 (n=23)	食後/空腹時 [90%信頼区間]
C_{max} (ng/mL)	44.1	57.2	77.1 [68.7, 86.6]
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	460	389 ^b	118 [109, 128]
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	472 ^a	401 ^b	118 [109, 127]

a: n=23、b: n=22

薬物動態パラメータ	食後 (n=24)	空腹時 (n=23)
t_{max} (h)	3.00 (0.50-5.03)	1.00 (0.50-3.00)
$t_{1/2}$ (h)	53.8 (22.9) ^a	50.8 (19.2) ^b

値は幾何平均値 (変動係数 [%]) を示す。ただし、 t_{max} は中央値 (最小値-最大値)、 $t_{1/2}$ は平均値 (SD) を示す。

a: n=23、b: n=22

対象：外国人健康成人24例

方法：レンボレキサント10mgをクロスオーバー法により空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの血漿中レンボレキサント濃度を経時的に測定した。

注) <用法及び用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

3. 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時に又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のレンボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。〕

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響

<レンボレキサントが他剤の薬物動態に及ぼす影響>

(a) ププロピオン^{*} (外国人データ) [外国004試験]

健康成人28例に、レンボレキサント10mgを1日1回反復経口投与時にププロピオン^{*}75mg (CYP2B6の基質)を単回経口投与したとき、ププロピオン単独投与時と比較してS-ププロピオンのC_{max}及びAUC_(0-inf)の幾何平均値を49.9% [幾何平均値の比の90%信頼区間: 0.454、0.552] 低下及び45.5% [0.501、0.592] 減少させたことから、CYP2B6を介した代謝に関して誘導作用を持つと考えられた。 (32)

※: 国内未承認薬

注) 外国004試験において、ププロピオンとミダゾラムはカクテル投与により評価した。

(b) ミダゾラム^{*} (外国人データ) [外国004試験]

健康成人28例に、レンボレキサント10mgを1日1回反復経口投与時にミダゾラム^{*}2mg (典型的なCYP3A基質)を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較してミダゾラムのC_{max}の幾何平均値は13% [幾何平均値の比の90%信頼区間: 1.03、1.24] 上昇し、AUC_(0-inf)の幾何平均値は13% [1.02、1.25] 増加した。ミダゾラムの最終消失半減期の平均値は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ4.00時間及び4.21時間であった。 (32)

※: 経口製剤は国内未承認薬

注) 外国004試験において、ププロピオンとミダゾラムはカクテル投与により評価した。

(c) 経口避妊薬^{*} (外国人データ) [外国012試験]

健康成人女性20例に、レンボレキサント10mgを1日1回反復経口投与時に経口避妊薬 (酢酸ノルエチンドロン1.5mg及びエチニルエストラジオール30μgの合剤)^{*}を単回経口投与したとき、経口避妊薬の単独投与時と比較してエチニルエストラジオールのC_{max}の幾何平均値は1% [幾何平均値の比の90%信頼区間: 88.92、113.71] 上昇し、AUC_(0-t)の幾何平均値は13% [0.97、1.31] 増加した。一方、経口避妊薬の単独投与時と比較してノルエチンドロンのC_{max}の幾何平均値は3% [88.43、119.86] 上昇し、AUC_(0-t)の幾何平均値は5% [85.98、105.15] 増加した。 (33)

※: 国内未承認の配合製剤

<他剤がレンボレキサントの薬物動態に及ぼす影響>

(a) リファンピシン (外国人データ) [外国004試験]

健康成人15例に、リファンピシン600mg (強いCYP3A誘導剤)を1日1回反復経口投与時にレンボレキサント10mgを単回経口投与したとき、レンボレキサント単独投与時と比較してレンボレキサントのC_{max}の幾何平均値は92% [幾何平均値の比の90%信頼区間: 0.067、0.107] 低下し、AUC_(0-inf)の幾何平均値は97% [0.026、0.045] 減少した。レンボレキサントの最終消失半減期の平均値は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ45.6時間及び10.8時間であった。また、M10のC_{max}及びAUC_(0-inf)の幾何平均値の比 (併用時/単独投与時) とその90%信頼区間は、1.00 [0.884、1.13] 及び0.127 [0.112、0.145] であった。M10の最終消失半減期の平均値は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ39.4時間及び4.07時間であった。以上より、本剤とCYP3A誘導剤との併用は「併用注意」として設定した。 (32)

(「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照)

(b) イトラコナゾール (外国人データ) [外国004試験]

健康成人15例に、イトラコナゾール200mg (強いCYP3A阻害剤)を1日1回反復経口投与時にレンボレキサント10mgを単回経口投与したとき、レンボレキサント単独投与時と比較し

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

てレンボレキサントの C_{max} の幾何平均値は36% [幾何平均値の比の90%信頼区間:1.18、1.57] 上昇し、 $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値は270% [3.18、4.31] 増加した。レンボレキサントの最終消失半減期の平均値は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ54.4時間及び118時間であった。また、M10の C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値の比(併用時/単独投与時)とその90%信頼区間は、0.130 [0.107、0.158] 及び0.626 [0.465、0.844] であった。M10の最終消失半減期(平均値)は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ48.1時間及び150時間であった。以上より、本剤とCYP3A阻害剤との併用は「併用注意」として設定した。(32) (「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照)

(c) フルコナゾール(外国人データ)[外国012試験]

健康成人14例に、フルコナゾール200mg(中程度のCYP3A阻害剤)を1日1回反復経口投与時にレンボレキサント10mgを単回経口投与したとき、レンボレキサント単独投与時と比較してレンボレキサントの C_{max} の幾何平均値は62% [幾何平均値の比の90%信頼区間:1.34、1.97] 上昇し、 $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値は317% [3.83、4.55] 増加した。レンボレキサントの最終消失半減期の平均値は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ55.4時間及び99.5時間であった。また、M10の C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値の比(併用時/単独投与時)とその90%信頼区間は、0.580 [0.513、0.657] 及び2.33 [1.73、3.14] であった。M10の最終消失半減期の平均値は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ45.5時間及び78.6時間であった。以上より、本剤とCYP3A阻害剤との併用は「併用注意」として設定した。(33) (「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照)

(d) アルコール(外国人データ)[外国009試験]

健康成人21例に、レンボレキサント10mgを単回経口投与時にアルコール(女性0.6g/kg、男性0.7g/kg)を併用したとき、相加的な認知機能低下がみられた。また、アルコール非併用時と比較してレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0-72h)}$ の幾何平均値はそれぞれ35% [幾何平均値の比の90%信頼区間:1.14、1.60] 上昇及び70% [1.54、1.89] 増加した。レンボレキサントの最終消失半減期の平均値は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ33.9時間及び29.9時間であった。以上より、本剤とアルコールとの併用は「併用注意」として設定した。(34) (「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照)

(e) ファモチジン(外国人データ)[外国012試験]

健康成人16例に、レンボレキサント10mgを単回経口投与時にファモチジン40mg(H_2 受容体拮抗薬)を併用単回経口投与したとき、レンボレキサント単独投与時と比較してレンボレキサントの C_{max} の幾何平均値は27% [幾何平均値の比の90%信頼区間:0.64、0.84] 低下し、 $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値は0.1% [91.71、108.81] 減少した。 t_{max} の中央値(最小値-最大値)は、レンボレキサント単独投与時では1.00(0.50-4.00)、ファモチジン併用投与時では1.50(1.00-4.00)であった。(33)

注) <用法及び用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

4. CYP3Aを阻害する薬剤との併用により、レンボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強されるおそれがある。CYP3Aを中程度又は強力に阻害する薬剤(フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、併用する場合は1日1回2.5mgとすること。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

第I相臨床試験9試験、第II相臨床試験1試験(外国201試験)及び第III相臨床試験2試験(国際共同303試験、外国304試験)の計12試験の年齢が18歳以上88歳以下の健康成人及び不眠症患者を対象に、血漿中レンボレキサント濃度データ(1,892例の被験者の12,230点)を統合して母集団薬物動態解析を実施した。

VII. 薬物動態に関する項目

レンボレキサントの薬物動態は、1次及び0次速度の吸収並びに中心コンパートメントから線形の消失を示す3-コンパートメントモデルにより記述された。

レンボレキサントのCL/Fは、高齢者（65歳以上）において26%低値を示した。しかし、この影響はCL/Fの個体間変動の範囲内であり、臨床的に意義のある変動ではなかった。また、レンボレキサントのCL/Fは、BMIの増加とともに減少し、ALPの上昇に伴い、わずかに減少した。しかし、いずれの影響もCL/Fの個体間変動の範囲内であり、臨床的意義のない程度であった。さらに、レンボレキサントのCL/Fは投与量に依存せず、民族、性別、体重、クレアチニンクリアランス、肝酵素（ALPのわずかな影響を除く）、PPI併用の影響を受けなかった。 (28)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

個々の臨床薬理試験におけるレンボレキサントの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析により算出した。また、母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータは、3-コンパートメントモデルにより算出した。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析により算出した吸収速度定数の母集団平均値は、以下のとおりであった。 (28)

絶食下錠剤投与時：0.596 (1/h)

摂食下錠剤投与時：0.414 (1/h)

(3) バイオアベイラビリティ

ヒトにおける本剤の絶対的バイオアベイラビリティは検討しなかった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

外国人データ [外国001試験]

CL/F (平均値±SD) 34.4 ± 5.72L/h (健康成人、レンボレキサント5mg単回経口投与時) (27)

(6) 分布容積

外国人データ [外国001試験]

V_z/F (平均値±SD) 1,650 ± 389L (健康成人、レンボレキサント5mg単回経口投与時) (27)

(7) 血漿蛋白結合率

レンボレキサントのヒト血漿蛋白結合率は87.4～88.7%であった（検討濃度：100～1,000ng/mL）（*in vitro*）。また、レンボレキサントの各蛋白への結合率（検討濃度：100～1,000ng/mL）は、ヒト血清アルブミン（HSA）73.2～74.0%、低密度リポ蛋白質（LDL）77.9～78.9%、高密度リポ蛋白質（HDL）70.3～70.6%、 α 1-酸性糖蛋白（ α 1-AGP）9.3～13.1%、ヒト γ -グロブリン（HG）6.0～9.4%であり、レンボレキサントは主にHSA、LDL及びHDLに結合することが示唆された。(35)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

健康成人に $[^{14}\text{C}]$ レンボレキサント 10mg を単回経口投与したヒトマスバランス試験 (外国人データ、外国007試験) から得られた試料を使用した代謝分析の結果、 $[^{14}\text{C}]$ レンボレキサントは尿中に検出されず、投与量の13%が未変化体として糞中に排泄された。したがって、投与された $[^{14}\text{C}]$ レンボレキサントのうち、最大87%が吸収されたと考えられる。なお、放射能の尿中の平均回収率が29.1%であったことから、少なくとも約30%が吸収された。(36)

健康成人にレンボレキサント 1～200mg^{*1} を単回経口投与したところ (外国人データ、外国001試験)、レンボレキサントの t_{max} の中央値は1～3時間であった。(27)

健康成人に高脂肪・高カロリー食の摂食下でレンボレキサント 10mg を単回経口投与したところ (外国人データ、外国008試験)、レンボレキサントの C_{max} の最小二乗幾何平均値は空腹時と比較して約23%低下し、 t_{max} の中央値が2時間遅延した。一方、 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 及び $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ の最小二乗幾何平均値は空腹時と比較して18%増加した。以上の結果から、食事によりレンボレキサントの吸収速度が遅延し、 C_{max} は低下するが、 AUC への影響は小さいと考えられた。(31)

(「Ⅶ.-1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「Ⅶ.-1.- (5) 食事・併用薬の影響」及び「Ⅶ.-6. 排泄」の項参照)

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

<用法及び用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

3. 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時に又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のレンボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。〕

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考：ラット、サル>

ラット (n=4) にレンボレキサント (100mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後2～8時間における脳脊髄液 (CSF) / 血漿中非結合型薬物濃度比の平均値は0.513～0.558であった。

ラット (n=3) に $[^{14}\text{C}]$ レンボレキサント (10mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後1時間における小脳及び大脳の放射能濃度の平均値は、血漿中放射能濃度の平均値の約0.3倍であった。

サル (n=4) にレンボレキサント (10mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後8時間におけるCSF / 血漿中非結合型薬物濃度比の平均値は1.08であった。(37)

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：ラット>

妊娠13及び18日のラット (n=3) に $[^{14}\text{C}]$ レンボレキサント (10mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後24時間までのラット母体血漿中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比の平均値は、妊娠13日で0.19～0.34、妊娠18日で0.36～0.60であった。また、妊娠13及び18日における各胎児への分布放射能は、投与放射能に対して0.01%以下であった。なお、胎児 (全身) 及び胎児血漿 (妊娠18日に投与されたラットのみ) における主な放射性成分は、レンボレキサント及びM3とM9の共溶出であり、レンボレキサント、M3及びM9の胎児への移行が示唆された。(38)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

〈参考：ラット〉

授乳期のラット (n=3) に [¹⁴C] レンボレキサント (10mg/kg) を単回経口投与したとき、放射能の乳汁への排泄が認められ、乳汁中放射能濃度はAUC_(0-inf) 比として血漿中放射能濃度の3.06倍であった。なお、母乳における主な放射性成分は、レンボレキサント及びM3とM9の共溶出であり、レンボレキサント、M3及びM9の乳汁中への移行が示唆された。 (39)

(4) 髄液への移行性

脳脊髄液への移行性

〈参考：ラット、サル〉

ラット (n=4) にレンボレキサント (100mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後2～8時間における脳脊髄液 (CSF) /血漿中非結合型薬物濃度比の平均値は0.513～0.558であった。

サル (n=4) にレンボレキサント (10mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後8時間におけるCSF /血漿中非結合型薬物濃度比の平均値は1.08であった。 (40)

(5) その他の組織への移行性

メラニン含有組織 (皮膚及び眼球) への移行性

〈参考：ラット〉

有色ラット (n=3) に [¹⁴C] レンボレキサント (10mg/kg) を単回経口投与したとき、メラニン含有組織 (皮膚及び眼球) への顕著な放射能の残留は認められなかった (最終消失半減期:皮膚77.1時間、眼球108時間)。 (41)

血球への移行性

〈参考：in vitro〉

ヒトにおけるレンボレキサントの血液/血漿中濃度比 (R_B) (検討濃度：100、300及び1,000ng/mL、n=3の平均値) は0.610～0.656であった。 (42)

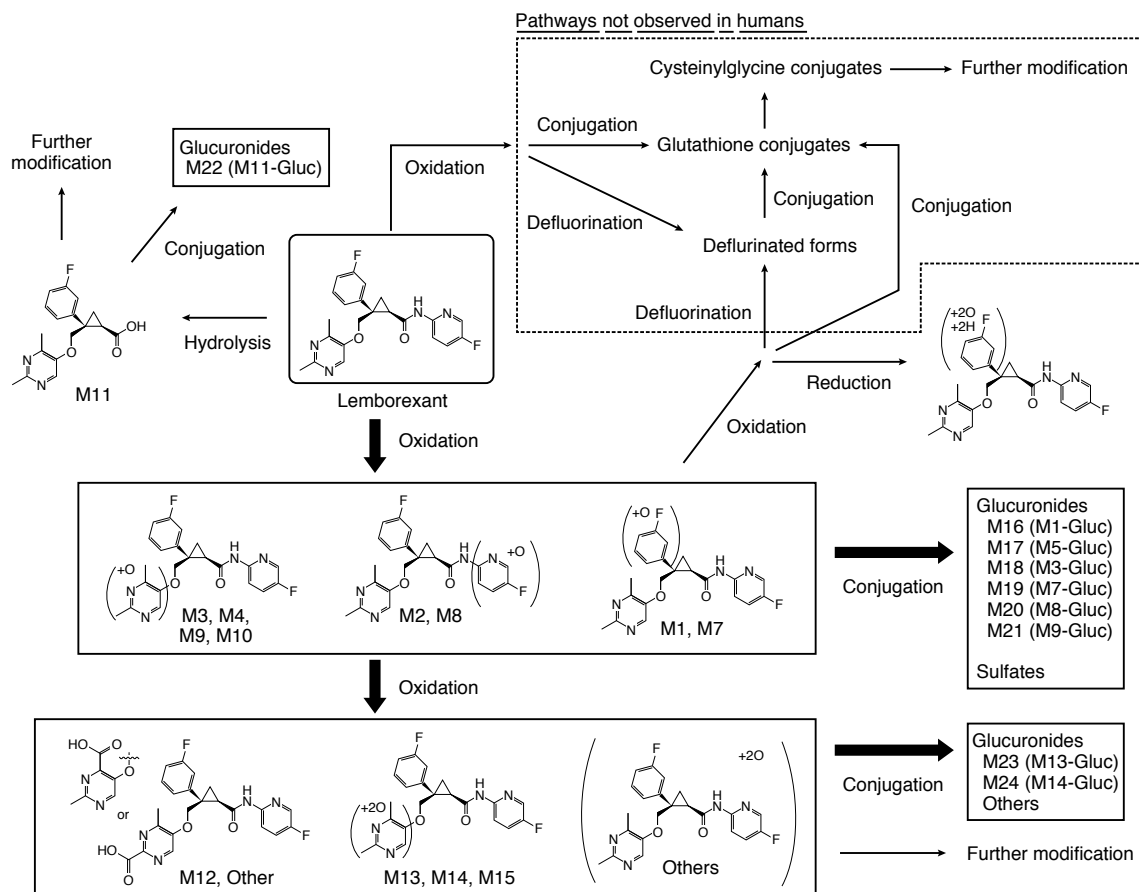
VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおけるレンボレキサントの主要代謝経路は、ジメチルピリミジン部位の酸化代謝であり、その後、さらなる酸化代謝、グルクロン酸抱合又はその両方を受けると考えられた。

レンボレキサントは主として代謝により消失し、M10 (N-オキシド体) のみが薬物総関連曝露量の10%を超える (13%) 代謝物であった。レンボレキサント、M10の血漿中非結合型曝露量及びオレキシン2受容体 (OX2R) に対する *in vitro* 結合親和性を基に、ヒトにおける睡眠誘発作用への寄与について算出したところ、 C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ ベースでの寄与率はレンボレキサントでそれぞれ62.3%及び46.7%、M10でそれぞれ9.0%及び18.2%であった。 (43)(44)



ヒト、ラット及びサル (*in vivo*) で認められた代謝物に基づくレンボレキサントの推定代謝経路

M番号は *in vitro* 又は *in vitro* 代謝試験で同定された代謝物の番号を示す。

太い矢印はヒトの主要代謝経路を示す。

Gluc = glucuronide

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

ヒトCYP発現系ミクロソームを用いて検討した結果 (*in vitro*)、レンボレキサントの代謝には主にCYP3Aが関与していることが示された。また、代謝物 (M10) はCYP3Aを介した酸化代謝によって、レンボレキサントから生成することが示された。一方、検討したその他のCYP分子種ではレンボレキサントの代謝は認められず、また、非CYP酵素はレンボレキサントの代謝に関与しないことが示された。 (45)(46)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ヒト OX1R 及び OX2R 発現細胞への ¹²⁵I-オレキシン A の結合に対するレンボレキサントの代謝物の阻害作用を下表に示す (*in vitro*)。12 種の代謝物のうち 9 種の代謝物 (M3、M4、M7、M8、M9、M10、M13、M14 及び M15) にレンボレキサントと同程度の結合性が確認された (別試験回におけるレンボレキサントのヒト OX1R 及び OX2R に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 6.1 nmol/L 及び 2.6 nmol/L (「Ⅶ.-2.- (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照))。 (47)

代謝物	IC ₅₀ (nmol/L)	
	hOX1R	hOX2R
M2	> 600 (—)	410 (75 - 2200)
M3	160 (69 - 380)	5.2 (0.57 - 48)
M4	12 (1.8 - 74)	3.8 (2.4 - 6.1)
M7	31 (2.6 - 370)	4.5 (1.0 - 20)
M8	240 (31 - 1800)	6.3 (4.0 - 10)
M9	19 (7.9 - 44)	4.7 (1.0 - 21)
M10	4.2 (1.9 - 9.2)	2.9 (0.63 - 13)
M11	> 600 (—)	> 600 (—)
M12	> 600 (—)	460 (150 - 1400)
M13	380 (120 - 1200)	12 (2.5 - 53)
M14	16 (2.2 - 120)	4.5 (1.7 - 12)
M15	16 (3.3 - 79)	6.9 (1.7 - 29)

それぞれの値は、3 重測定 of 独立した 3 回の実験の平均値である。() 内数値は 95% 信頼区間を示す。
hOX1R = ヒト OX1R、hOX2R = ヒト OX2R、IC₅₀ = 50% 阻害濃度、— = 該当せず

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ.-1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ヒトマスバランス試験 (外国人データ、外国 007 試験) において健康成人男性 8 例に [¹⁴C] レンボレキサント 10mg を単回経口投与したとき、投与した放射能の総回収率は 86.5% であり、糞中の回収率は 57.4%、尿中の回収率は 29.1% であったことから、主要な排泄経路は糞中であることが示唆された (36)。また、健康成人 64 例にレンボレキサント 1 ~ 200mg^{*1} を単回経口投与したとき (外国人データ、外国 001 試験)、投与量の 1% 未満が未変化体として尿中に排泄された (27)。
(「Ⅶ.-1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

〈参考：ラット、胆汁排泄〉

胆管カニューレ処置ラット (n=3) に [¹⁴C] レンボレキサント (10mg/kg) を単回経口投与後 48 時間までの放射能の胆汁、尿及び糞中への累積排泄率は 100.0%、1.1%、1.2% であり、ラットにおいては胆汁排泄を介した排泄経路であることが示された。 (48)

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして 1 日 1 回 5mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 10mg を超えないこととする。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

「Ⅶ.-6.-(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

*In vitro*でレンボレキサントの各種トランスポーターに対する基質性並びに阻害作用を検討した結果、レンボレキサントはP糖蛋白 (P-gp) に対して弱い基質性を示したが、乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質ではなかった。また、レンボレキサントは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1又はOATP1B3の基質ではなかった。レンボレキサントは有機アニオントランスポーター (OAT) 1に対して阻害作用を示さなかったが、P-gp、BCRP、胆汁酸移送ポンプ (BSEP)、多剤・毒性化合物排出 (MATE) 1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 1及びOCT2に対して弱い阻害作用を示し、IC₅₀値は7.4～32.2 μ mol/Lであった。なお、ヒトにおける最高臨床推奨用量 (10mg) での血漿中濃度を考慮すると、レンボレキサントが、これらのトランスポーターの阻害作用に基づく薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。(49)

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

過敏症が発現する可能性があると考えられるため設定した。

2. 重度の肝機能障害のある患者

（解説）

軽度及び中等度の肝機能障害患者に本剤を単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} は、健康成人と比べてそれぞれ58%及び22%上昇し、 $AUC_{(0-inf)}$ は25%及び54%増加した。重度の肝機能障害患者での薬物動態は検討していないが、レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させ本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため設定した。

〔Ⅶ.1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔Ⅴ. 治療に関する項目〕を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) ナルコレプシー又はカタプレキシ－のある患者

（解説）

本剤の作用機序を考慮するとナルコレプシー又はカタプレキシ－の症状を悪化させるおそれがあるため設定した。

(2) 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者

（解説）

軽度及び中等度の肝機能障害患者に本剤を単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} は、健康成人と比べてそれぞれ58%及び22%上昇し、 $AUC_{(0-inf)}$ は、25%及び54%増加した。軽度及び中等度の肝機能障害患者では、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。

〔Ⅶ.1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 重度の腎機能障害のある患者

(解説)

重度の腎機能障害患者に本剤を単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} は、健康成人と比べて5%上昇し、 $AUC_{(0-inf)}$ は50%増加した。重度の腎機能障害のある患者では、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。

(「VII.-1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(4) 脳に器質的障害のある患者

(解説)

中枢神経系の機能低下により、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。

(5) 中等度及び重度の呼吸機能障害を有する患者

(解説)

軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者で呼吸器系に対する安全性試験を実施した結果、無呼吸低呼吸指数に影響はなかったが、呼吸機能に障害のある患者での臨床経験は限られているため、注意して投与することが必要であることから設定した。

(「V.-3.- (3)-3 呼吸機能に及ぼす影響（健康成人、健康高齢者、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 患者）[外国102試験]（外国人データ）」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

(解説)

自動車運転能力に対する影響について検討した結果、本剤5mg又は10mgの単回投与及び8日間反復投与において健康成人及び健康高齢者いずれにおいても、統計学的に有意な運転能力に対する影響は認められなかったが、本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気等が起こる可能性があるため類薬と同様の記載とした。

(「V.-3.- (3)-1 投与翌朝の自動車運転能力に及ぼす影響（日本人を含む健康成人及び健康高齢者）[外国106試験]（日本人及び外国人データ）」の項参照)

(2) 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

(解説)

漫然と継続投与されることを避けるため設定した。

7. 相互作用

レンボレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝される。〔「VII.-5.代謝」の項参照〕

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等	本剤の作用を増強させるおそれがある。	レンボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを阻害し、レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「VII.-1.-(5) 食事・併用薬の影響」の項参照〕
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン等	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	レンボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを誘導し、レンボレキサントの血漿中濃度を低下させるおそれがある。リファンピシンとの併用により、レンボレキサントのC _{max} 及びAUC _(0-inf) はそれぞれ92%及び97%減少した。〔「VII.-1.-(5) 食事・併用薬の影響」の項参照〕
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
アルコール (飲酒)	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。	アルコールとの併用によりレンボレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。〔「VII.-1.-(5) 食事・併用薬の影響」の項参照〕

(解説)

< CYP3Aを阻害する薬剤 >

中程度又は強いCYP3A阻害剤（フルコナゾール又はイトラコナゾール）との併用試験において、単独投与時と比較してレンボレキサントのC_{max}はそれぞれ62%又は36%上昇し、AUCはそれぞれ、317%又は270%増加した。本剤を中程度又は強いCYP3A阻害剤と併用した場合、本剤の作用を著しく増強させ、傾眠等の副作用が増強されるおそれがあるため設定した。

〔「V.-2.-(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「VII.-1.-(5) 食事・併用薬の影響」の項参照〕

< CYP3Aを誘導する薬剤 >

強力なCYP3A誘導剤（リファンピシン）との併用試験において、単独投与時と比較してレンボレキサントのC_{max}及びAUC_(0-inf)はそれぞれ92%及び97%減少した。なお、CYP3Aの弱い及び中程度の誘導剤との併用試験は実施していない。CYP3Aを誘導する薬剤と本剤との併用により、本剤の作用を著しく減弱させるおそれがあるため設定した。

〔「VII.-1.-(5) 食事・併用薬の影響」の項参照〕

< 中枢神経抑制剤 >

本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがあることから設定した。

< アルコール（飲酒） >

健康成人21例に本剤10mgを単回投与時にアルコールを併用したとき、レンボレキサントのC_{max}及びAUCはそれぞれ35%及び70%増加し、相加的な認知機能の低下がみられたことから設定した。

〔「VII.-1.-(5) 食事・併用薬の影響」の項参照〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

不眠症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された884例（日本人155例を含む）中249例（28.2%）に副作用が認められた。

主な副作用は、傾眠95例（10.7%）、頭痛37例（4.2%）、倦怠感27例（3.1%）等であった。（承認時）

（解説）

不眠症患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（国際共同303試験）での、主な副作用及び発現頻度を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	傾眠、頭痛	浮動性めまい、睡眠時麻痺	注意力障害	
精神障害		異常な夢、悪夢	幻覚、錯乱状態	
循環器			動悸	
消化器		悪心	口内乾燥、腹痛	
肝臓			ALT (GPT) 上昇	
感覚器			回転性めまい、耳鳴	眼痛 ^{注)}
その他	倦怠感	体重増加	食欲亢進、多汗症、血中トリグリセリド上昇、異常感、転倒、筋肉痛	

注) 海外臨床試験でみられた副作用

（解説）

不眠症患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験等に基づき設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相試験（国際共同 303 試験 [投与第 1 期及び第 2 期]）における副作用発現頻度

症例数	884		
副作用の発現症例数	249		
副作用の発現率 (%)	28.2		
副作用の種類	発現症例数 (発現率%)	副作用の種類	発現症例数 (発現率%)
血液およびリンパ系障害		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.1)
白血球減少症	1(0.1)	血中非抱合ビリルビン増加	1(0.1)
血小板減少症	1(0.1)	血中コレステロール増加	2(0.2)
心臓障害		血中カリウム増加	1(0.1)
不整脈	1(0.1)	血中トリグリセリド増加	4(0.5)
動悸	4(0.5)	心電図 P R 延長	1(0.1)
耳および迷路障害		肝機能検査値上昇	2(0.2)
耳鳴	3(0.3)	好中球数減少	1(0.1)
回転性めまい	4(0.5)	体重増加	14(1.6)
眼障害		代謝および栄養障害	
眼のアレルギー	1(0.1)	食欲減退	1(0.1)
眼そう痒症	1(0.1)	食物渴望	1(0.1)
胃腸障害		高脂血症	1(0.1)
上腹部痛	3(0.3)	高尿酸血症	1(0.1)
便秘	1(0.1)	食欲亢進	6(0.7)
下痢	2(0.2)	体重減少不良	1(0.1)
口内乾燥	7(0.8)	筋骨格系および結合組織障害	
消化不良	1(0.1)	筋痙縮	1(0.1)
悪心	9(1.0)	筋力低下	2(0.2)
流涎過多	1(0.1)	筋骨格硬直	1(0.1)
嘔吐	1(0.1)	筋肉痛	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		頸部痛	1(0.1)
無力症	1(0.1)	変形性関節症	1(0.1)
不快感	1(0.1)	四肢痛	1(0.1)
疲労	26(2.9)	神経系障害	
異常感	3(0.3)	平衡障害	2(0.2)
酩酊感	1(0.1)	カタプレキシー	1(0.1)
倦怠感	1(0.1)	注意力障害	3(0.3)
口渇	2(0.2)	浮動性めまい	14(1.6)
感染症および寄生虫症		構語障害	1(0.1)
上咽頭炎	1(0.1)	味覚異常	2(0.2)
咽頭炎	1(0.1)	頭部不快感	2(0.2)
上気道感染	1(0.1)	頭部動揺	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症		頭痛	36(4.1)
挫傷	1(0.1)	過眠症	1(0.1)
転倒	3(0.3)	感覚鈍麻	1(0.1)
手骨折	1(0.1)	嗜眠	2(0.2)
処置による疼痛	1(0.1)	片頭痛	1(0.1)
臨床検査		錯感覚	1(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(0.5)	鎮静	1(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数 (発現率%)	副作用の種類	発現症例数 (発現率%)
睡眠時麻痺	14(1.6)	睡眠時随伴症	1(0.1)
傾眠	95(10.7)	夢遊症	1(0.1)
失神	1(0.1)	腎および尿路障害	
緊張性頭痛	1(0.1)	尿意切迫	1(0.1)
精神障害		呼吸器、胸郭および縦隔障害	
異常な夢	16(1.8)	過換気	1(0.1)
不安	1(0.1)	咳払い	1(0.1)
自己像幻視	1(0.1)	皮膚および皮下組織障害	
錯乱状態	3(0.3)	皮膚乾燥	2(0.2)
抑うつ気分	1(0.1)	湿疹	2(0.2)
情動障害	1(0.1)	多汗症	4(0.5)
爆発頭部症候群	1(0.1)	血管障害	
入眠時幻覚	6(0.7)	高血圧	1(0.1)
不眠症	1(0.1)	低血圧	1(0.1)
悪夢	12(1.4)		

MedDRA version 21.0

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

国際共同303試験の投与第1期の安全性解析対象集団並びに国際共同303試験全体（投与第1期及び第2期）の本剤投与例を対象とし、併存疾患の合併・既往の有無別に有害事象の部分集団解析を行った。さらに、国際共同303試験の投与第1期の安全性解析対象集団を対象とし、うつ病、不安障害等の各併存疾患の有無別に有害事象の部分集団解析を行った。

併存疾患の有無別の有害事象概要（安全性解析対象集団、国際共同303試験 [投与第1期]）

	併存疾患あり			併存疾患なし		
	プラセボ群 (n=147)	5mg群 (n=144)	10mg群 (n=175)	プラセボ群 (n=172)	5mg群 (n=170)	10mg群 (n=139)
有害事象	98 (66.7)	103 (71.5)	111 (63.4)	102 (59.3)	89 (52.4)	76 (54.7)
副作用	26 (17.7)	36 (25.0)	53 (30.3)	18 (10.5)	42 (24.7)	38 (27.3)
重篤な有害事象	4 (2.7)	4 (2.8)	8 (4.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.7)
死亡	0	0	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	8 (5.4)	9 (6.3)	19 (10.9)	10 (5.8)	16 (9.4)	14 (10.1)
投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	6 (4.2)	14 (8.0)	8 (4.7)	7 (4.1)	12 (8.6)
投与中断に至った有害事象	4 (2.7)	3 (2.1)	6 (3.4)	3 (1.7)	10 (5.9)	2 (1.4)

発現例数（発現率%）

併存疾患の有無別の有害事象概要（本剤投与例、国際共同303試験 [投与第1期及び第2期]）

	併存疾患あり		併存疾患なし	
	5mg投与例 (n=207)	10mg投与例 (n=234)	5mg投与例 (n=240)	10mg投与例 (n=203)
有害事象	158 (76.3)	164 (70.1)	141 (58.8)	125 (61.6)
副作用	59 (28.5)	71 (30.3)	60 (25.0)	59 (29.1)
重篤な有害事象	12 (5.8)	14 (6.0)	6 (2.5)	2 (1.0)
死亡	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	18 (8.7)	36 (15.4)	28 (11.7)	21 (10.3)
投与中止に至った有害事象	10 (4.8)	26 (11.1)	13 (5.4)	15 (7.4)
投与中断に至った有害事象	8 (3.9)	14 (6.0)	16 (6.7)	6 (3.0)

発現例数（発現率%）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

うつ病の有無別の有害事象概要（安全性解析対象集団、国際共同303試験 [投与第1期]）

	うつ病の併発あり			うつ病の併発なし		
	プラセボ群 (n=35)	5mg群 (n=39)	10mg群 (n=39)	プラセボ群 (n=284)	5mg群 (n=275)	10mg群 (n=275)
有害事象	28 (80.0)	28 (71.8)	26 (66.7)	172 (60.6)	164 (59.6)	161 (58.5)
副作用	5 (14.3)	8 (20.5)	12 (30.8)	39 (13.7)	70 (25.5)	79 (28.7)
重篤な有害事象	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (5.1)	4 (1.4)	6 (2.2)	7 (2.5)
死亡	0	0	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	2 (5.7)	2 (5.1)	5 (12.8)	16 (5.6)	23 (8.4)	28 (10.2)
投与中止に至った有害事象	1 (2.9)	1 (2.6)	4 (10.3)	11 (3.9)	12 (4.4)	22 (8.0)
投与中断に至った有害事象	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (5.1)	6 (2.1)	12 (4.4)	6 (2.2)
「うつ病」に関連する有害事象 MedDRA version 21.0 器官別大分類及び基本語						
精神障害	1 (2.9)	3 (7.7)	2 (5.1)	13 (4.6)	19 (6.9)	19 (6.9)
うつ病	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (0.4)
大うつ病	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現率%）

不安障害の有無別の有害事象概要（安全性解析対象集団、国際共同303試験 [投与第1期]）

	不安障害の併発あり			不安障害の併発なし		
	プラセボ群 (n=14)	5mg群 (n=17)	10mg群 (n=20)	プラセボ群 (n=305)	5mg群 (n=297)	10mg群 (n=294)
有害事象	9 (64.3)	14 (82.4)	10 (50.0)	191 (62.6)	178 (59.9)	177 (60.2)
副作用	2 (14.3)	1 (5.9)	4 (20.0)	42 (13.8)	77 (25.9)	87 (29.6)
重篤な有害事象	1 (7.1)	0	0	4 (1.3)	7 (2.4)	9 (3.1)
死亡	0	0	0	0	0	0
用量調節に至った有害事象	0	0	2 (10.0)	18 (5.9)	25 (8.4)	31 (10.5)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (5.0)	12 (3.9)	13 (4.4)	25 (8.5)
投与中断に至った有害事象	0	0	1 (5.0)	7 (2.3)	13 (4.4)	7 (2.4)
「不安障害」に関連する有害事象 MedDRA version 21.0 器官別大分類及び基本語						
精神障害	2 (14.3)	3 (17.6)	2 (10.0)	12 (3.9)	19 (6.4)	19 (6.5)
不安	0	1 (5.9)	1 (5.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	0
不安障害	0	0	0	0	0	0
全般性不安障害	1 (7.1)	0	0	0	1 (0.3)	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現率%）

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（解説）

外国人健康高齢者5例に本剤25mg^{※1}を1日1回14日間反復投与した試験において、健康成人に比べて、健康高齢者では、Day1のC_{max}は14%低く、Day14のC_{max}は20%高かった。また、AUC_(0-24h)は、Day1及びDay14ともに健康高齢者が健康成人よりも約10%高かったこと、及び第I～III相臨床試験の健康成人及び不眠症患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、レンボレキサントのみかけのクリアランスが高齢者（65歳以上）において26%低値を示したことから設定した。

（「Ⅶ.1.-（3）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（解説）

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

非臨床（ラット及びウサギ）の試験において、臨床曝露量と比べて極めて高い曝露量で妊婦、胎児並びに出生児に対する毒性が認められた。ラットにおいては、母動物に著しい毒性が認められる極めて高い用量（臨床曝露量の388倍、ラット投与量として600mg/kg）で催奇形性も認められたが、別施設で実施した同様の試験では再現性は認められず、さらにウサギにおいては催奇形性は認められなかった。いずれも極めて高用量でのみ認められた所見であるが、本剤投与による潜在的リスクを完全に否定することは困難であることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとした。

（2）授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

（解説）

授乳ラットに投与したとき、レンボレキサント及びその代謝物は乳汁中へ移行することが報告されていることから設定した。

11. 小児等への投与

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤は小児等に対する臨床試験は実施していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

(1) 徴候、症状

本剤の過量投与に関する情報は少ない。健康成人に本剤75mgまでを投与した海外臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率が増加した。なお、10mgを超えて投与した臨床試験においては、筋緊張低下、光視症、低酸素症、初期不眠症、冷感等が認められた。

(解説)

本剤75mg^{*1}までを投与した海外臨床試験の結果に基づき記載した。また、事象名については、10mgを超えて投与した臨床試験の結果に基づき記載した。

※1：承認用法及び用量は「通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

(2) 処置

本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。(過量投与時の処置には、一般的な対症療法を行う。)

(解説)

本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はないため、過量投与時の処置には、一般的な対症療法を行う旨を記載した。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」(平成8年3月27日付)及び日薬連発第178号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて(その1)」(平成30年3月14日付)に基づいて設定した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 副次的薬理試験

1) レンボレキサントの受容体結合性

生理的意義の高い88種の標的分子(受容体、神経伝達物質トランスポーター及びイオンチャンネル)に対するレンボレキサントの1及び10 μ mol/Lの結合性を放射性リガンド結合性試験により検討した。その結果、1 μ mol/Lでは50%以上の阻害を示す標的分子はなかった。10 μ mol/LではメラトニンMT1受容体のみ、74%の結合阻害を示した。(50)

2) 代謝物の受容体結合性

生理的意義の高い86種の標的分子(受容体、神経伝達物質トランスポーター及びイオンチャンネル)に対する代謝物(M4、M9、M10)の1及び10 μ mol/Lの結合性を放射性リガンド結合性試験により検討した。その結果、1 μ mol/Lでは50%以上の阻害を示す標的分子はなかった。10 μ mol/LではメラトニンMT1受容体のみ、M4、M9及びM10でそれぞれ51%、55%及び71%の結合阻害を示した。(50)

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす作用

hERGチャンネル遺伝子を安定的に導入したCHO細胞を用いて、レンボレキサント(0、1、3及び10 μ mol/L)のhERGカリウム電流に及ぼす影響を評価した結果、レンボレキサントは濃度依存的にhERGカリウム電流を阻害し、IC₅₀値は6.1 μ mol/Lであった。

覚醒カニクイザル(雄4例)にレンボレキサントの0、10、30及び100mg/kgを単回経口投与し、心拍数、血圧及びECGに及ぼす影響を評価した。レンボレキサントは全動物において100mg/kgまで血圧、心拍数、PR間隔及びQRS時間に影響を及ぼさなかった。10mg/kgではQT及びQTc(Bazett式補正)間隔に影響を及ぼさなかった。30及び100mg/kgで、統計学的に有意なQTc間隔の最大延長が投与後2及び4時間に認められた。その変化は、投与前値に対して30mg/kgで6.3%、100mg/kgで4.2%であり、用量依存性はなかった。QTc間隔は投与後8時間まで持続した。(51)

2) 中枢神経系に及ぼす影響

SDラット(雄6例/群)にレンボレキサントの0、100、300及び1,000mg/kgを経口投与し、中枢神経系に及ぼす影響をラットにおける拡張型単回投与毒性試験の中で評価した。中枢神経系の項目(ホームケージ、ハンドリング時及びオープンフィールドでの観察、後肢着地開足幅、前肢及び後肢握力、直腸温度)はFOB法で実施した。1,000mg/kgまで中枢神経系に影響を及ぼさなかった。(51)

3) 呼吸系に及ぼす影響

SDラット(雄6例/群)にレンボレキサントの0、100、300及び1,000mg/kgを経口投与し、呼吸系(呼吸数、1回換気量及び分時換気量)に及ぼす影響をラットにおける拡張型単回投与毒性試験の中で評価した。1,000mg/kgまで呼吸系に影響を及ぼさなかった。(51)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット (2試験) 及びカニクイザル (1試験) を用いて実施したレンボレキサントの単回経口投与による毒性試験において、いずれの動物種においても、1,000mg/kgまで忍容性は良好であった。

ラットにおける拡張型単回投与毒性試験では、300mg/kg以上の雌と1,000mg/kgの雄で、軽度な肝重量の増加が認められたが、いずれも投与後2週間で回復性がみられた。

サルにおける拡張型単回投与毒性試験では、1,000mg/kgで投与に起因した嘔吐、軟便、半眼及び血清クロールの低下がみられた。300mg/kg以下では、毒性学的に意義のある所見はみられなかった。(52)

(2) 反復投与毒性試験

マウス (4週まで)、ラット (26週まで) 及びカニクイザル (39週まで) を用いて実施したレンボレキサントの反復投与毒性試験において、これらの動物種で共通にみられた所見は、高用量での赤血球系パラメータの軽度減少、肝薬物代謝酵素誘導に伴う変化、及び動物特異的な代謝に関連したフッ素症であった。

マウスでは、雄の1,000mg/kg及び雌の300mg/kg以上で軽度の体重増加と、軽度のalanine aminotransferase (ALT) 上昇を伴う肝重量の増加がみられた。投与に起因した病理組織学的所見は、1,000mg/kgの雌雄でみられた肝細胞肥大のみで、数例では限局性の肝細胞の変性・壊死を伴っていた。肝細胞の変性・壊死は被膜下に限局しており、肝肥大に伴う腹部内圧上昇による二次的な変化と考えられた。(53)

ラットでは、最高用量 (1,000mg/kg) で軽度かつ散発的な摂餌量の減少を伴う体重の増加抑制がみられた。100mg/kg以上では、赤血球数とヘモグロビン濃度の軽度減少及び網状赤血球数の反応性増加を含む、赤血球系パラメータの軽度な変化がみられた。高用量では、肝重量の増加、肝細胞肥大 (肝薬物代謝酵素誘導に伴う小葉中心性の肥大)、総蛋白及び総コレステロールの増加もみられた。13及び26週間反復投与毒性試験では、100mg/kg以上の雌と1,000mg/kgの雄で、骨 (組織学的な構造変化、骨密度減少及び骨折) 及び歯 (白色化及びエナメル芽細胞の病理学的変化) の変化が観察された。複数の機序検討試験によって、これらの変化は動物特異的なレンボレキサントの代謝過程で生じるフッ化物イオンを原因とするフッ素症であることが示された。なお、脱フッ素代謝物はヒトでは検出されていない。

サルでは、100mg/kg以上で投与に起因した嘔吐と異常便が観察された。赤血球系パラメータの軽度減少や、網状赤血球数の代償性の増加もみられた。39週間反復投与毒性試験では、肝細胞肥大がみられた。用量依存的に軽度の尿中フッ素排泄の増加がみられたが、骨の器質的な変化は認められなかった。また、13週試験では、1,000mg/kgの雄1例でマリア症が認められたが、他のいずれの毒性試験においても、投与に起因する免疫機能の変化あるいは免疫抑制を示唆する毒性所見はみられていない。長期毒性試験における無毒性量 (NOAEL) は、雄ラットで100mg/kg、雌ラットで30mg/kg、サルで10mg/kgと考えられた。(54)

(3) 生殖発生毒性試験

雄ラットの受胎能及び初期胚の発生に関する試験では、1,000mg/kgまで毒性学的に意義のある所見はみられなかった。雌ラットの受胎能及び初期胚の発生に関する試験では、1,000mg/kgにおいて投与期間中に体重減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。レンボレキサントの薬理作用 (オレキシン受容体拮抗作用) に基づく変化として、1,000mg/kgで黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、100mg/kg以上で性周期の不規則化と受胎率の低下がみられた。(55)(56)(57)(58) 雌ラットの一般状態及び初期胚の発生に関する無毒性量は100mg/kg、受胎能に関しては30mg/kgであった。

レンボレキサントは、ラットの600mg/kgで催奇形性を示し、臍帯ヘルニア及び口蓋裂を含む胎児の外表異常並びに膜性部心室中隔欠損が観察された。この用量では、母動物に活動性の低下、摂餌

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

量の減少及び体重減少がみられたことから、母動物の毒性用量と考えられた。なお、別途実施した追加試験において催奇形性は再現しなかった。これらの結果から、ラットの胚・胎児発生の無毒性量は200mg/kgと考えられた。レンボレキサントは、ウサギにおいては催奇形性を示さなかった。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、300mg/kgで母動物に体重減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。300mg/kgでは、第一世代(F1)出生児に体重の低値、大腿骨長の低値、聴覚性驚愕反応の低下及び最大反応振幅までの潜時の延長傾向がみられた。聴覚性驚愕反応の低下は、体重の低値に関連すると考えられた。(59)(60) 母動物の一般毒性及びF1出生児の成長に関する無毒性量は100mg/kg、母動物の生殖能及びF1出生児のその他の測定項目の無毒性量は300mg/kgであった。(61)

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

レンボレキサントは、標準的な*in vitro* バッテリー試験(いずれも代謝活性化の存在下・非存在下で実施した復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ*Tk*試験)及び*in vivo* 試験(ラット小核試験)で陰性であった。(62)

2) がん原性試験

レンボレキサントは、ラットを用いた2年間の経口投与によるがん原性試験及びTg rasH2マウスを用いた26週間のがん原性試験のいずれにおいてもがん原性を示さなかった。これらの試験における投与量は、それぞれラットにおける13及び26週間の経口反復投与毒性試験の毒性学的エンドポイントと、non-Tgマウスにおける4週間経口反復投与毒性試験の最大耐量(MTD)に基づき決定した。なお、投与量は雄ラットが30、100及び300mg/kg、雌ラットが10、30及び100mg/kg、雌雄マウスが50、150及び500mg/kgであった。マウス及びラットでみられた主な非腫瘍性病変は、肝薬物代謝酵素誘導に伴う小葉中心性肝細胞肥大及びレンボレキサントの代謝過程で生じたフッ化物イオンに起因すると考えられる大腿骨の色素沈着及び歯の白色化であった。これらの試験の高用量における(AUCに基づく)全身曝露量は、MRHDにおけるヒトAUC(10mg、AUC = 441 ng·h/mL)と比較して25倍以上高かった(雄ラットは82倍、雌ラット109倍及びマウス47倍以上)。(63)

3) 依存性試験

レンボレキサントに関連した薬物乱用の可能性を確認するため、ラットを用いた身体依存性及び薬物弁別試験、並びにアカゲザルを用いた自己投与試験を実施した結果、ラット又はアカゲザルにおいて身体依存性又は強化効果はみられなかった。さらにレンボレキサントは、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデムで訓練を行ったラットを用いた薬物弁別試験において、ゾルピデムと般化しなかった。(64)

4) 代謝物の毒性試験

ヒトにおける唯一の主要な血中代謝物はM10であり、ヒト特異的な血中代謝物は同定されていない。M10が非臨床安全性試験で適切に評価されているかを確認するために、マウス、ラット及びカニクイザルにおいて、M10の血漿中濃度の測定及び全身曝露量(AUC)を算出した。これらの試験において、定常状態におけるM10の全身曝露はMRHDにおける曝露量よりも高い値を示した。したがって、これまで実施された毒性試験で、代謝物の毒性評価は適切に行われていると考えられた。(65)

5) 光安全性試験

レンボレキサントは、3T3細胞を用いた*in vitro* 光毒性試験で陰性であった。(66)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：デエビゴ錠 2.5mg・錠 5mg・錠 10mg
習慣性医薬品（注意－習慣性あり）
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：レンボレキサント 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限
錠2.5mg：3年
錠5mg：3年
錠10mg：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取扱い上の留意点について
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
「Ⅷ.-14.適用上の注意」の項参照
患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等

- (1) 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 使用の制限について
該当しない

6. 包装

デエビゴ錠 2.5mg：100錠（PTP10T×10）
デエビゴ錠 5mg：100錠（PTP10T×10）・500錠（PTP10T×50）
デエビゴ錠 10mg：100錠（PTP10T×10）

7. 容器の材質

PTP包装（片面ポリ塩化ビニル、片面アルミニウム）

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：スボレキサント

一般名	商品名	会社名
スボレキサント	ベルソムラ錠 10mg・錠 15mg・錠 20mg	MSD

9. 国際誕生年月日

2019年12月20日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2020年1月23日

承認番号：デエビゴ錠 2.5mg：30200AMX00017000

デエビゴ錠 5mg：30200AMX00018000

デエビゴ錠 10mg：30200AMX00019000

11. 薬価基準収載年月日

2020年4月22日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

2020年1月23日～2028年1月22日（8年間）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
デエビゴ錠 2.5mg	127031001	1190027F1022	622703101
デエビゴ錠 5mg	127032701	1190027F2029	622703201
デエビゴ錠 10mg	127033401	1190027F3025	622703301

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| ① Nambu T. et al.: Brain Res. 827(1-2), 243-260, 1999 | DVG-0025 |
| ② Sakurai T. et al.: Cell. 92(4), 573-585, 1998 | DVG-0026 |
| ③ Akanmu MA. et al.: Brain Res. 1048(1-2), 138-145, 2005 | DVG-0027 |
| ④ Dugovic C. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 330(1), 142-151, 2009 | DVG-0028 |
| ⑤ Hondo M. et al.: Acta Physiol. 198(3), 287-294, 2010 | DVG-0029 |
| ⑥ Willie JT. et al.: Neuron. 38(5), 715-730, 2003 | DVG-0030 |
| ⑦ Kärppä, M. et al. : Sleep. 2020 ; 43(9): 1-11 | DVG-0088 |
| ⑧ Rosenberg R. et al.: JAMA Netw Open. 2(12), e1918254, 2019 | DVG-0019 |
| ⑨ Verster J. et al.: Int J Gen Med. 4, 359-371, 2011 | DVG-0031 |
| ⑩ Vermeeren A. et al.: Sleep. 42(4), 1-9, 2019. Article Number ZSY260 | DVG-0017 |
| ⑪ McClelland GR.: Hum Psychopharmacol. 4(1), 3-14, 1989 | DVG-0032 |
| ⑫ Jongen S. et al.: Psychopharmacology. 231(12), 2435-2447, 2014 | DVG-0033 |
| ⑬ Murphy, P. et al. : J. Clin Sleep Med. 2020 ; 16(5):765-773 | DVG-0078 |
| ⑭ Cheng, J. Y. et al. : J. Sleep Res. 2020 ; 29(4): e13021.
https://doi.org/10.1111/jsr.13021 | DVG-0083 |
| ⑮ 社内資料：外国103試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.14) | DVG-0021 |
| ⑯ 社内資料：外国002試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.3) | DVG-0009 |
| ⑰ 社内資料：外国003試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.4) | DVG-0001 |
| ⑱ Murphy P. et al.: J Clin Sleep Med. 13(11), 1289-1299, 2017 | DVG-0036 |
| ⑲ Beuckmann CT. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 362(2), 287-295, 2017 | DVG-0037 |
| ⑳ 社内資料：カルシウム動員試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.2.2.1.3.2) | DVG-0022 |
| ㉑ Morairty SR. et al.: PLoS One. 7(7), e39131, 2012 | DVG-0038 |
| ㉒ 社内資料：マウスにおける睡眠に対する効果(2020年1月23日承認, CTD2.6.2.2.2.1) | DVG-0039 |
| ㉓ Radulovacki M. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 228(2), 268-274, 1984 | DVG-0040 |
| ㉔ 社内資料：ラットにおける睡眠時間及びレム睡眠の割合に対する効果(2020年1月23日承認, CTD2.6.2.2.2.4) | DVG-0041 |
| ㉕ 社内資料：ラットにおけるレンボレキサント連投による耐性及び反跳性不眠の検討(2020年1月23日承認, CTD2.6.2.2.2.5) | DVG-0042 |
| ㉖ 社内資料：オレキシン神経欠損マウスにおける睡眠時間、睡眠潜時及びレム睡眠の割合に対する効果(2020年1月23日承認, 2.6.2.2.2.2) | DVG-0043 |
| ㉗ 社内資料：外国001試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.2) | DVG-0044 |
| ㉘ 社内資料：薬物動態に及ぼす内因性要因の影響(2020年1月23日承認, CTD2.7.2.3.4) | DVG-0010 |
| ㉙ 社内資料：外国104試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.7) | DVG-0011 |
| ㉚ 社内資料：外国105試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.8) | DVG-0012 |
| ㉛ 社内資料：外国008試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.10) | DVG-0002 |
| ㉜ 社内資料：外国004試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.9) | DVG-0013 |
| ㉝ 社内資料：外国012試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.12) | DVG-0014 |
| ㉞ 社内資料：外国009試験(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.11) | DVG-0015 |
| ㉟ 社内資料： <i>In vitro</i> 血漿タンパク結合率(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.4.3) | DVG-0003 |
| ㊱ 社内資料：マスバランス試験(外国007試験)(2020年1月23日承認, CTD2.7.6.5) | DVG-0008 |
| ㊲ 社内資料：ラット、サル単回投与時の脳関門通過性(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.4.1, 2.6.4.4.2) | DVG-0045 |
| ㊳ 社内資料：ラット単回投与時の胎盤関門通過性(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.4.5) | DVG-0046 |
| ㊴ 社内資料：ラット単回投与時の乳汁中放射能濃度(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.6.3) | DVG-0047 |

XI. 文献

	文献請求番号
④⑩ 社内資料: ラット、サル単回投与時の脳脊髄液への移行性(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.4.2)	DVG-0048
④⑪ 社内資料: ラット単回投与時の放射能の組織分布(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.4.2.1)	DVG-0049
④⑫ 社内資料: <i>in vitro</i> 血球移行(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.4.4)	DVG-0050
④⑬ 社内資料: 代謝物の分析(<i>in vivo</i>)(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.5.1.2)	DVG-0004
④⑭ 社内資料: 代謝物の薬理作用の寄与(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.9)	DVG-0005
④⑮ 社内資料: 代謝に関与するCYPの同定(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.5.4)	DVG-0006
④⑯ 社内資料: 推定代謝経路(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.5.2)	DVG-0007
④⑰ 社内資料: 代謝物のヒトOX1R及びOX2Rに対する結合性(2020年1月23日承認, CTD2.6.2.2.1.4)	DVG-0023
④⑱ 社内資料: ラット単回投与時の胆汁排泄(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.6.2)	DVG-0051
④⑲ 社内資料: <i>in vitro</i> トランスポーターの基質性及び阻害作用の検討試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.4.8)	DVG-0052
⑤⑰ 社内資料: 副次的薬理試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.2.3.1)	DVG-0053
⑤⑱ 社内資料: 安全性薬理試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.2)	DVG-0054
⑤⑲ 社内資料: 単回投与毒性試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.6.2)	DVG-0055
⑤⑳ Parker GA. et al.: Toxicol Pathol. 23(4), 507-512, 1995	DVG-0056
⑤㉑ 社内資料: 反復投与毒性試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.6.3)	DVG-0057
⑤㉒ Porkka-Heiskanen T. et al.: Eur J Endocrinol. 150(5), 737-742, 2004	DVG-0058
⑤㉓ Kohsaka A. et al.: Brain Res. 898(1), 166-170, 2001	DVG-0059
⑤㉔ Silveyra P. et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab. 293(4), E977-E985, 2007	DVG-0060
⑤㉕ Small CJ. et al.: Endocrinology. 144(7), 3225-3236, 2003	DVG-0061
⑤㉖ Blaszczyk J. et al.: Acta Neurobiol Exp. 56(4), 919-925, 1996	DVG-0062
⑤㉗ Hamilton LW. et al.: Bull Psychon Soc. 14(6), 427-430, 1979	DVG-0063
⑥⑰ 社内資料: 生殖発生毒性試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.6.6)	DVG-0064
⑥⑱ 社内資料: 遺伝毒性試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.6.4)	DVG-0065
⑥⑲ 社内資料: がん原性試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.6.5)	DVG-0066
⑥⑳ 社内資料: 依存性試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.6.8.2)	DVG-0067
⑥㉑ 社内資料: 代謝物の毒性試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.6.8.3)	DVG-0068
⑥㉒ 社内資料: 光毒性試験(2020年1月23日承認, CTD2.6.6.8.5)	DVG-0069

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レンボレキサント製剤は2020年7月現在、米国で発売されている。

	米国
販売名	DAYVIGO™
会社名	Eisai Inc.
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE DAYVIGO is indicated for the treatment of adult patients with insomnia, characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosing Information The recommended dosage of DAYVIGO is 5 mg taken no more than once per night, immediately before going to bed, with at least 7 hours remaining before the planned time of awakening. The dose may be increased to the maximum recommended dose of 10 mg based on clinical response and tolerability. Time to sleep onset may be delayed if taken with or soon after a meal. 2.2 Dosage Recommendations for Concomitant Use with CYP3A Inhibitors or CYP3A Inducers <u>Co-administration with Strong or Moderate CYP3A Inhibitors</u> Avoid concomitant use of DAYVIGO with strong or moderate CYP3A inhibitors. <u>Co-administration with Weak CYP3A Inhibitors</u> The maximum recommended dosage of DAYVIGO is 5 mg no more than once per night when co-administered with weak CYP3A inhibitors. <u>Co-administration with Strong or Moderate CYP3A Inducers</u> Avoid concomitant use of DAYVIGO with strong or moderate CYP3A inducers. 2.3 Dosage Recommendations for Patients with Hepatic Impairment The maximum recommended dose of DAYVIGO is 5 mg no more than once per night in patients with moderate hepatic impairment. DAYVIGO is not recommended in patients with severe hepatic impairment.

なお、国内の効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。

	効能又は効果	用法及び用量
デエビゴ錠 2.5mg デエビゴ錠 5mg デエビゴ錠 10mg	不眠症	通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

出典	記載内容 (抜粋)
米国のDAYVIGO添付文書(2020年4月)	8.1 Pregnancy Risk Summary There are no available data on DAYVIGO use in pregnant women to evaluate for drug-associated risks of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of lemborexant to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused toxicities only at high multiples of the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC. The no observed adverse effect levels (NOAEL) are approximately >100 and 23 times the MRHD based on AUC in rats and rabbits,

XII. 参考資料

	<p>respectively. Similarly, oral administration of lemborexant to pregnant and lactating rats caused toxicities only at high multiples of the human exposure at the MRHD based on AUC. The NOAEL is 93 times the MRHD based on AUC.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>
	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of lemborexant in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Lemborexant and its metabolites are present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Infants exposed to DAYVIGO through breastmilk should be monitored for excessive sedation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DAYVIGO and any potential adverse effects on the breastfed infant from DAYVIGO or from the underlying maternal condition.</p>

なお、本邦における【使用上の注意】の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は、以下のとおりである。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
〔授乳ラットに投与したとき、レンボレキサント及びその代謝物は乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(2) 小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国のDAYVIGO添付文書(2020年4月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of DAYVIGO have not been established in pediatric patients.

なお、本邦における【使用上の注意】の「小児等への投与」の項の記載は、以下のとおりである。

7. 小児等への投与

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

