

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

不眠症治療薬
レンボレキサント製剤

デエビゴ[®]錠 2.5mg
デエビゴ[®]錠 5mg
デエビゴ[®]錠 10mg

Dayvigo[®] Tablets

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 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日:2020年7月6日
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 FAX03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2024年2月改訂(第2版)の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7

- (2) 電解質等の濃度…………… 8
- (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 13
 - (3) 用量反応探索試験…………… 21
 - (4) 検証的試験…………… 25
 - 1) 有効性検証試験…………… 25
 - 2) 安全性試験…………… 43
 - (5) 患者・病態別試験…………… 43
 - (6) 治療的使用…………… 43
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 43
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 43
 - (7) その他…………… 43

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…………… 44
2. 薬理作用…………… 44
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 44

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………45
- (3) 作用発現時間・持続時間……………50

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………51
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………51
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………51
 - (3) 中毒域……………54
 - (4) 食事・併用薬の影響……………55
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………57
 - (1) 解析方法……………57
 - (2) 吸収速度定数……………58
 - (3) 消失速度定数……………58
 - (4) クリアランス……………58
 - (5) 分布容積……………58
 - (6) その他……………58
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………58
 - (1) 解析方法……………58
 - (2) パラメータ変動要因……………58
- 4. 吸収……………59
- 5. 分布……………59
 - (1) 血液－脳関門通過性……………59
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………59
 - (3) 乳汁への移行性……………60
 - (4) 髄液への移行性……………60
 - (5) その他の組織への移行性……………60
 - (6) 血漿蛋白結合率……………60
- 6. 代謝……………61
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………61
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………61
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………61
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………62
- 7. 排泄……………62
- 8. トランスポーターに関する情報……………63
- 9. 透析等による除去率……………63
- 10. 特定の背景を有する患者……………63
- 11. その他……………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……………65
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………65
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………65
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………65

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………66
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………66
 - (2) 腎機能障害患者……………66
 - (3) 肝機能障害患者……………67
 - (4) 生殖能を有する者……………67
 - (5) 妊婦……………67
 - (6) 授乳婦……………67
 - (7) 小児等……………68
 - (8) 高齢者……………68
- 7. 相互作用……………68
 - (1) 併用禁忌とその理由……………68
 - (2) 併用注意とその理由……………69
- 8. 副作用……………70
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………70
 - (2) その他の副作用……………70
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………73
- 10. 過量投与……………74
- 11. 適用上の注意……………74
- 12. その他の注意……………74
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………74
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………74

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………75
 - (1) 薬効薬理試験……………75
 - (2) 安全性薬理試験……………75
 - (3) その他の薬理試験……………75
- 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……………76
 - (3) 遺伝毒性試験……………76
 - (4) がん原性試験……………76
 - (5) 生殖発生毒性試験……………77
 - (6) 局所刺激性試験……………77
 - (7) その他の特殊毒性……………77

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………78
- 2. 有効期間……………78
- 3. 包装状態での貯法……………78
- 4. 取扱い上の注意……………78
- 5. 患者向け資材……………78
- 6. 同一成分・同効薬……………78
- 7. 国際誕生年月日……………78
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………78

-
9. 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
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………79
 11. 再審査期間……………79
 12. 投薬期間制限に関する情報……………79
 13. 各種コード……………79
 14. 保険給付上の注意……………79

XI. 文献

1. 引用文献……………80
2. その他の参考文献……………81

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………82
2. 海外における臨床支援情報……………83

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報……………84
 - (1) 粉碎……………84
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………84
2. その他の関連資料……………84

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 (就寝を意図して寢床に入った時刻) 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 (翌朝に寢床から出た時刻) 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）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資材	有	・医療従事者向け資材：デエビゴ®適正使用ガイド ・患者向け資材：デエビゴ錠を服用される患者さんへ (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年2月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
睡眠時麻痺	ナルコレプシー症状	該当なし
傾眠	乱用の可能性	
	自殺念慮及び自殺行動	
	睡眠時随伴症	
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画		リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査		追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、 改訂、提供 ・患者向け資材の作成、改訂、提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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)

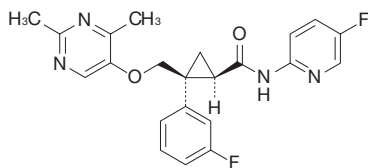
Lemborexant (JAN)

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 : $C_{22}H_{20}F_2N_4O_2$

分子量 : 410.42

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(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

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

苛酷試験のすべ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、定量法

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

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		デエビゴ錠 2.5mg	デエビゴ錠 5mg	デエビゴ錠 10mg
識別コード		LEM 2.5	LEM 5	LEM 10
外形	表			
	裏			
	側面			
直径 (mm)		7.1	7.1	7.1
質量 (mg)		127	127	127
厚さ (mm)		3.3	3.3	3.3
色		淡赤色	微黄色	橙色

(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) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	デエビゴ錠 2.5mg	デエビゴ錠 5mg	デエビゴ錠 10mg
有効成分	1錠中 レンボレキサント 2.5mg	1錠中 レンボレキサント 5mg	1錠中 レンボレキサント 10mg
添加剤	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	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	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

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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.-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）。

6. 製剤の各種条件下における安定性

デエビゴ錠 2.5mg

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	60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

デエビゴ錠 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

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 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：50rpm、試験液：0.1mol/L塩酸（900mL）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈デエビゴ錠 2.5mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

〈デエビゴ錠 5mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]、100錠 [ボトル、バラ]

500錠 [10錠(PTP)×50]

〈デエビゴ錠 10mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

不眠症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.-5.-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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。[16.2.1 参照]

7.4 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。[10.2、16.7.1、16.7.2 参照]

7.5 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。[9.3.2、16.6.2 参照]

7.6 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)

7.1 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。

7.2 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こと

V. 治療に関する項目

きは服用させないこととした。(「V.-5.-(2)-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)

- 7.3 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。
- 7.4 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。
- 7.5 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。
- 7.6 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。

5. 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

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	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)	マシバランス、 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 100µCi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
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

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	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 ER 6.25mg ^{*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

(2) 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 日以上の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 ともに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⁾。

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。

V. 治療に関する項目

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 日以上の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>
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

V. 治療に関する項目

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^{11), 12)}。

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。

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。

V. 治療に関する項目

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。

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。

V. 治療に関する項目

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、腔膿瘍、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⁾。

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>

V. 治療に関する項目

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 〈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。

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⁾。

V. 治療に関する項目

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。

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： $\mu_{\text{レンボレキサントの各用量}} - \mu_{\text{プラセボ}} \geq 11$ 、H_a： $\mu_{\text{レンボレキサントの各用量}} - \mu_{\text{プラセボ}} < 11$

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。

V. 治療に関する項目

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 $\Delta \Delta \text{QTcI}^{\text{*2}}$ 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 の関係をモデル化した際の $\Delta \Delta \text{QTcI}$ の 90% 信頼区間の上限は 10ms より低かった^{16)、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：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

(3) 用量反応探索試験

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 ヶ月間持続する 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

V. 治療に関する項目

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
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）</p> <p>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}）。

V. 治療に関する項目

※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。

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*

V. 治療に関する項目

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。

<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。

V. 治療に関する項目

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。

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⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・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 のとおりであり、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⁷⁾。

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]

V. 治療に関する項目

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)
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)

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]

V. 治療に関する項目

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)
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)

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 のとおりであり、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⁸⁾。

※ 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)

V. 治療に関する項目

・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)
評価項目	<p>有効性評価項目：</p> <p><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)</p> <p><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)</p> <p><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</p> <p>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>

V. 治療に関する項目

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。

<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。

V. 治療に関する項目

<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）

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

V. 治療に関する項目

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

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]

V. 治療に関する項目

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)
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

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

V. 治療に関する項目

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。

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。

V. 治療に関する項目

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⁾。

※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。

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
評価項目	<p>有効性評価項目：</p> <p><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)</p> <p><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）</p> <p><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。</p>

V. 治療に関する項目

評価項目	<p><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</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^{*3})、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「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。

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。

V. 治療に関する項目

<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。

<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]

V. 治療に関する項目

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)
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)

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]

V. 治療に関する項目

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)
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)

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)

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。

V. 治療に関する項目

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]）。

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^{11)、12)}。

V. 治療に関する項目

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。

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⁾。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

「V. -5. -(4)-1)- ・ 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)」の項参照

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

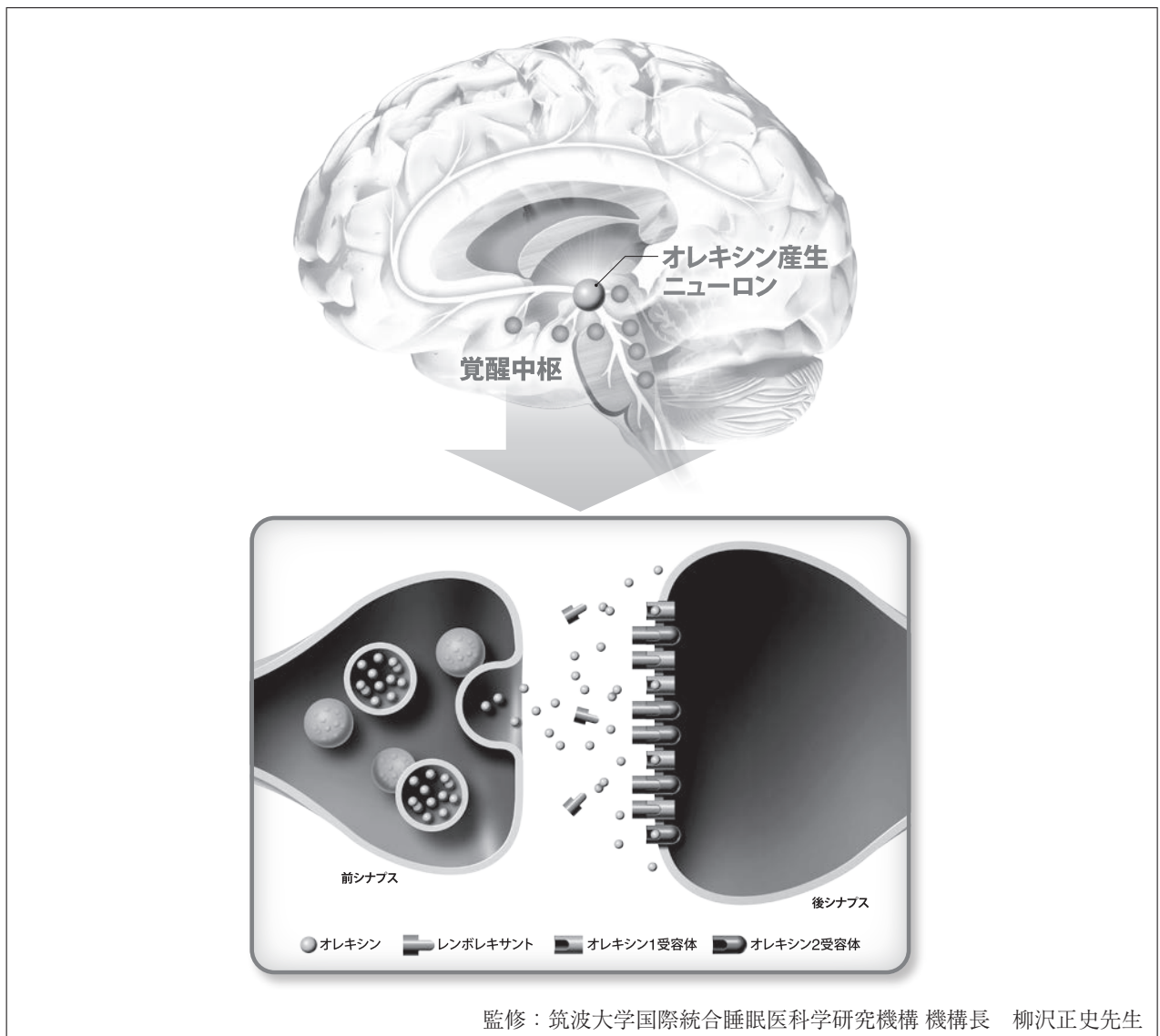
神経ペプチドであるオレキシンは、オレキシン受容体（OX1R、OX2R）を介して覚醒の安定化及び睡眠の抑制を行っている。レンボレキサントは、OX1R及びOX2Rの両者に対し競合的かつ可逆的拮抗作用を有するオレキシン受容体拮抗剤である¹⁹⁾。レンボレキサントのヒトOX1R及びOX2Rに対するカルシウム流入試験の K_i 値は、それぞれ8.1nmol/L及び0.48nmol/Lであった（*in vitro*）²⁰⁾。

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 ¹²⁵I-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 ¹²⁵I-オレキシン A の結合をそれぞれ IC₅₀ 値 6.1nmol/L (95%信頼区間: 1.9~20nmol/L) 及び 2.6nmol/L (95%信頼区間: 1.9~3.6nmol/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 8.8nmol/L 及び 12.0nmol/L であった¹⁹⁾。

¹²⁵I-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 (0.6~200nmol/L) 又はスポレキサント (0.2~60nmol/L) 並びに ¹²⁵I-オレキシン A (0.2nmol/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 ¹²⁵I-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 0.0262L·nmol⁻¹·min⁻¹ 及び 0.244min⁻¹ であり、ヒト OX2R に対する k_{on} 及び k_{off} はそれぞれ 0.0496L·nmol⁻¹·min⁻¹ 及び 0.0626min⁻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} (L·nmol ⁻¹ ·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 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 1 回の実験の値である。

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, 28nmol/L) 及び ¹²⁵I-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, 10nmol/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 0.366nmol/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 of 1回の実験の値を示す。()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のオレキシシンA、オレキシシンB(ヒト又はマウス)又は[Ala¹¹, D-Leu¹⁵]オレキシシンBを加えて37℃で20時間インキュベートし、化学発光レポーター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。

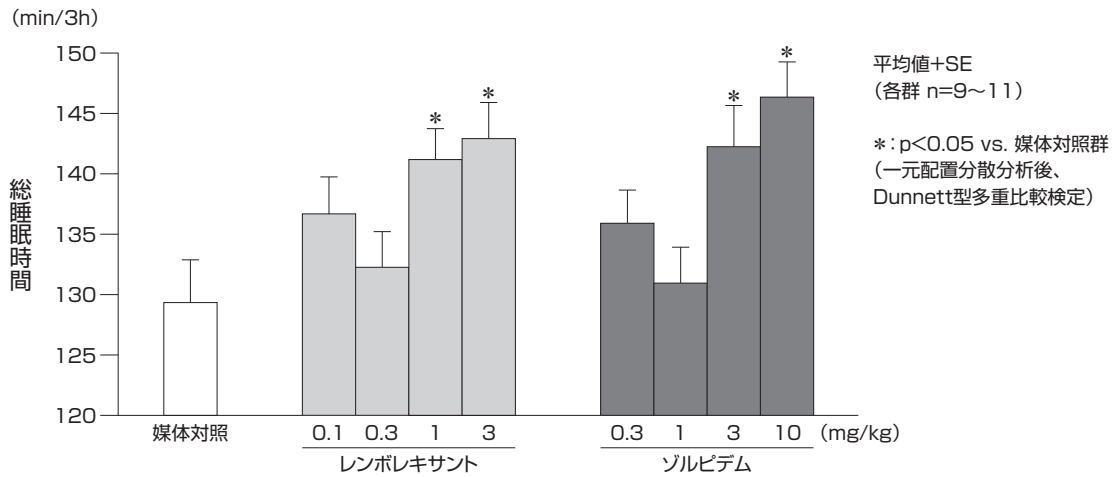
VI. 薬効薬理に関する項目

5) 睡眠に対する作用 (マウス)

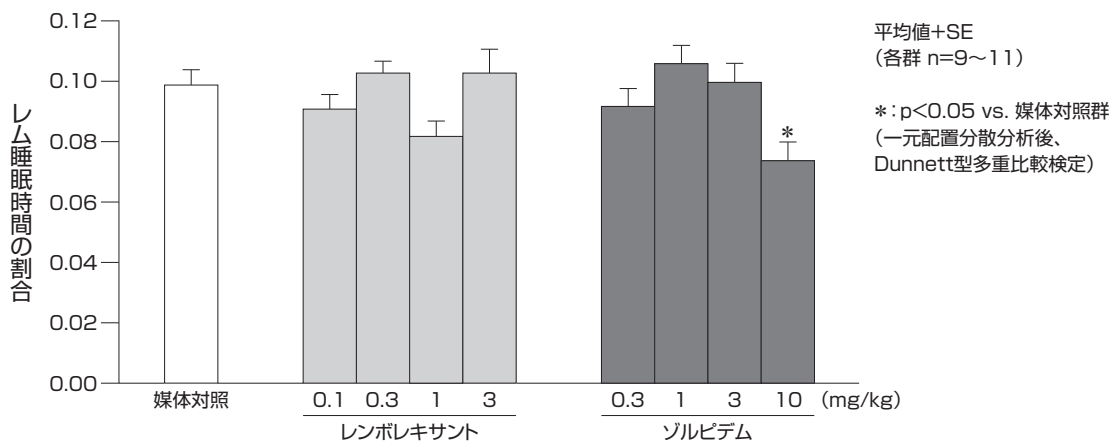
マウスにレンボレキサント又はゾルピデムを1週間に1回の間隔で4週間経口投与したところ、総睡眠時間はレンボレキサント (1、3mg/kg) 及びゾルピデム (3、10mg/kg) において、媒体対照群に対して有意差が認められた ($p < 0.05^{*1}$)。また、レム睡眠時間の割合^{*2}は、ゾルピデム (10mg/kg) では媒体対照群に対して有意差が認められた ($p < 0.05^{*1}$)。レンボレキサントでは媒体対照群に対して有意差が認められなかった^{*122)}。

※1：一元配置分散分析後、Dunnett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。

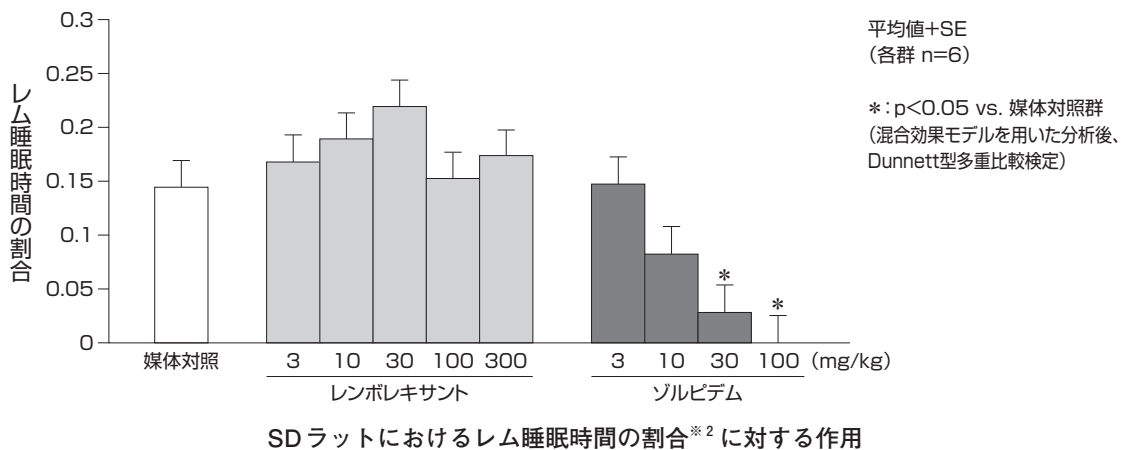
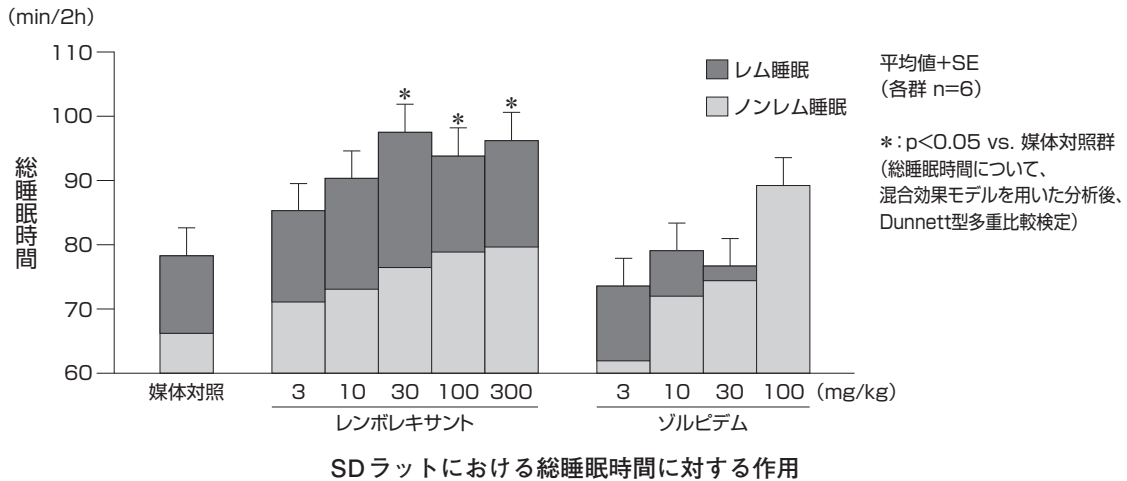
方法：雄性C57BL/6 マウス (14~17 週齢) (各群 n=9~11) に1週間に1回の間隔でレンボレキサント (0.1、0.3、1、3mg/kg)、ゾルピデム (0.3、1、3、10mg/kg) 又は媒体 (0.5% [w/v] メチルセルロース [MC]) をクロスオーバー法により4週間経口投与し、投与開始から3時間の脳波図及び筋電図を測定し、げっ歯類の覚醒状態の基準²³⁾により睡眠に及ぼす影響を検討した。

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、Dunnett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引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。

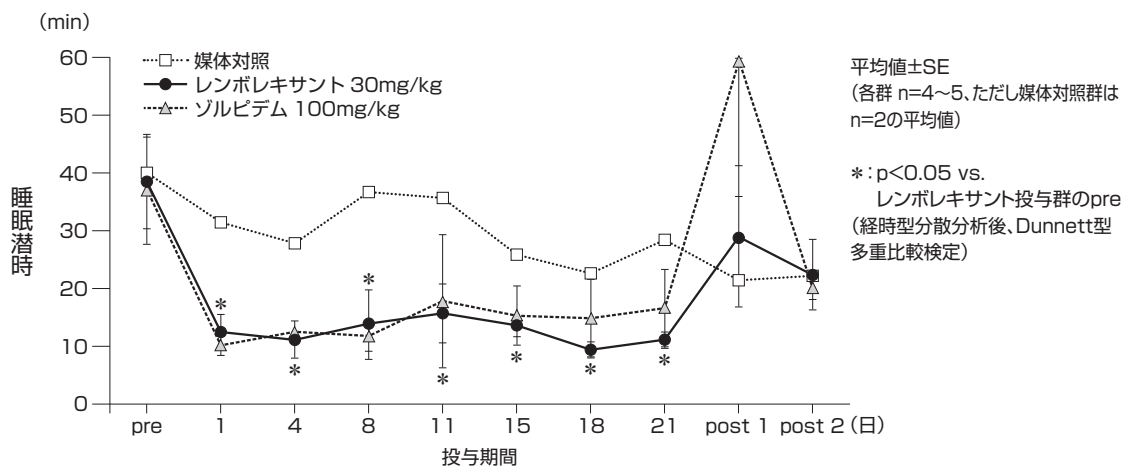
VI. 薬効薬理に関する項目

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)

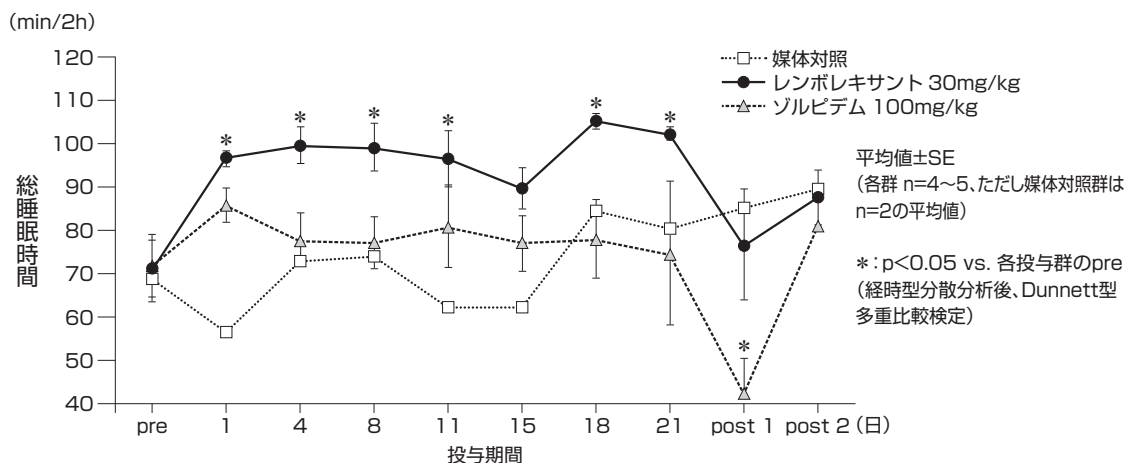
ラットにレンボレキサント又はゾルピデムを21日間経口投与したところ、レンボレキサントでは投与期間中の睡眠潜時(投与後から最初の1分以上続く睡眠までの時間)が投与前に比べて有意な短縮を示し($p < 0.05^*$)、投与15日目を除いた投与期間中の総睡眠時間は投与前に比べて有意な増加を示した($p < 0.05^*$)。総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合は、投与期間中、投与前に比べて有意な変化は示さなかった * 。21日間の投与期間中の効果に耐性は認められず、2日間の休薬(post 1、post 2)によりレンボレキサント投与群の睡眠時間はベースライン値に近づき、反跳性不眠は観察されなかった。

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

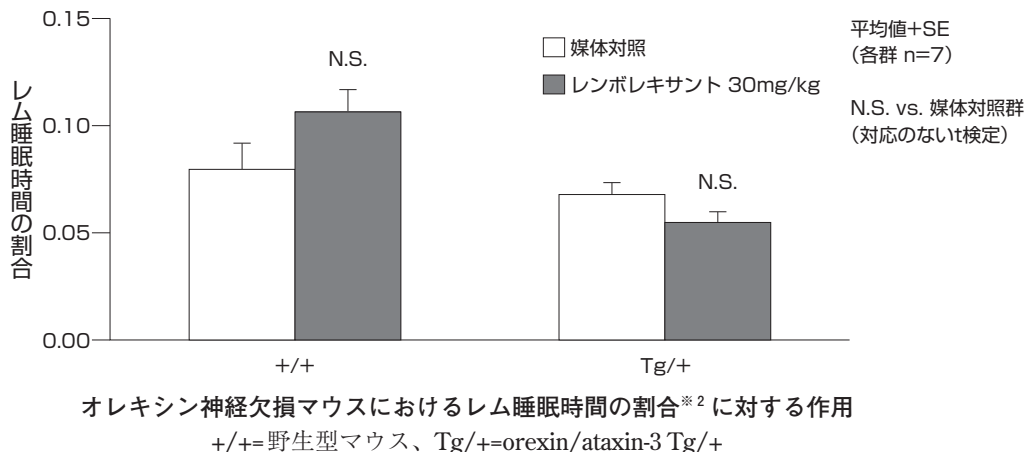
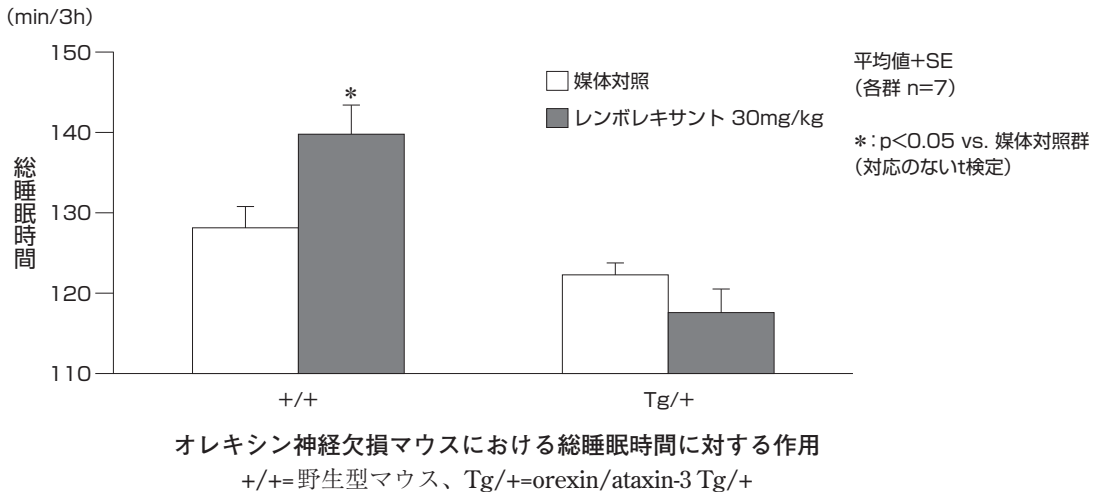
方法：雄性SDラット(11週齢)(各群 n=4~5、ただし媒体対照群は n=2)にレンボレキサント(30mg/kg)、ゾルピデム(100mg/kg)又は媒体(0.5% MC)を1日1回21日間経口投与し、3~4日ごとに投与開始から2時間の脳波図及び筋電図を測定し、げっ歯類の覚醒状態の基準 $^{23)}$ により睡眠に及ぼす影響を検討した。さらに、薬剤を21日間投与後に2日間休薬(post 1、post 2)し、脳波図及び筋電図を測定した。

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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

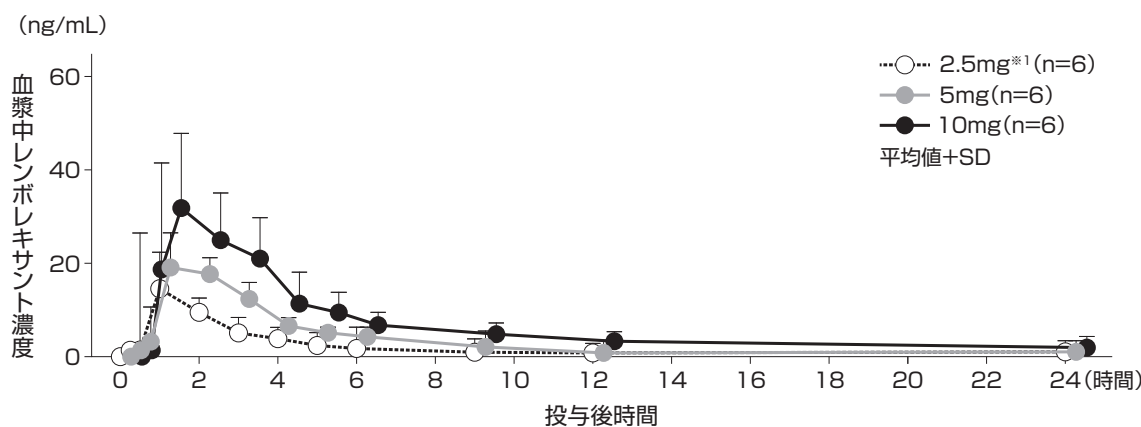
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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

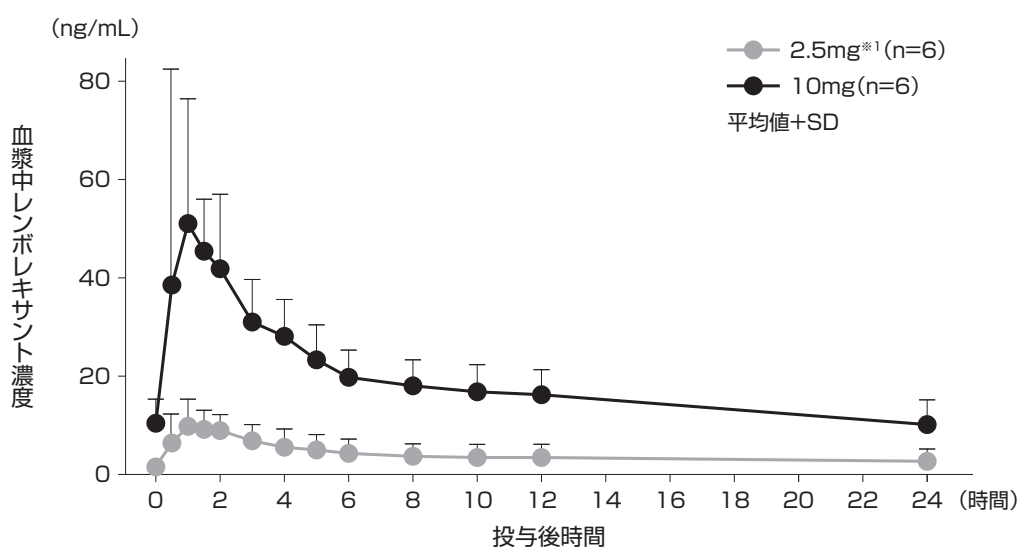
2) 健康成人（反復投与、日本人及び外国人データ）[外国 003 試験]

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」及び「VIII. -6. -(3) 肝機能障害患者」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. -6. -(2) 腎機能障害患者」の項参照）

(3) 中毒域

該当資料なし

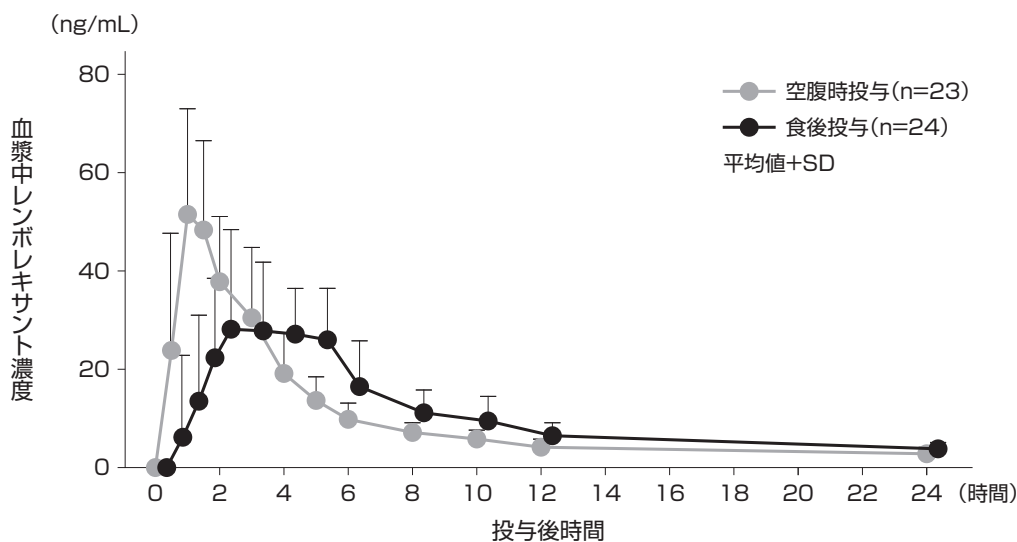
VII. 薬物動態に関する項目

(4) 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) 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.3 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ロピオン^{*} 75mg (CYP2B6 の基質) を単回経口投与したとき、プロピオン単独投与時と比較して S-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 30 μ g 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て

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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) 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.4 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。

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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⁾

(5) 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⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

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。

(2) パラメータ変動要因

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⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

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。

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 $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ 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.-（2）臨床試験で確認された血中濃度」及び「Ⅶ.-1.-（4）食事・併用薬の影響」及び「Ⅶ.-7. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.3 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。

5. 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⁾。

(6) 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%、α1-酸性糖蛋白 (α1-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⁾。

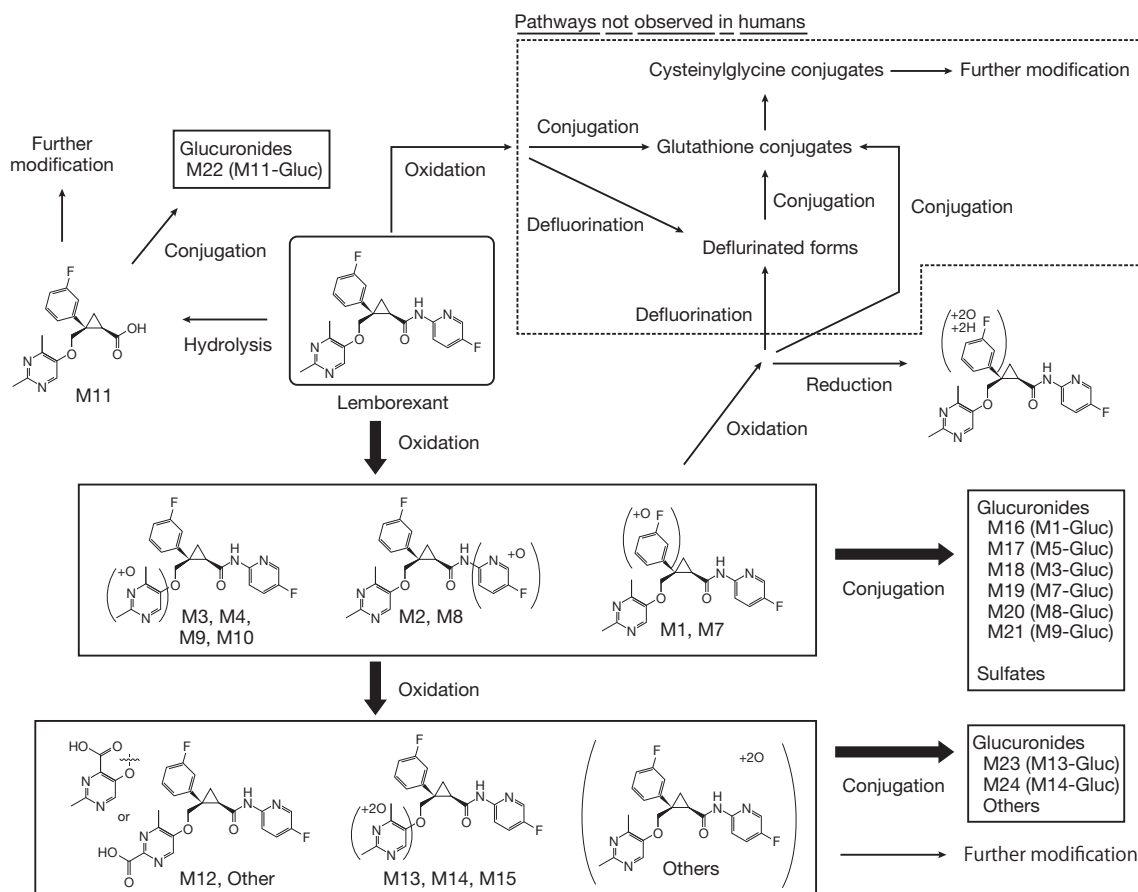
VII. 薬物動態に関する項目

6. 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 vivo* 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 (CYP等) の分子種、寄与率

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)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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 IC_{50} 値は、それぞれ 6.1nmol/L 及び 2.6nmol/L (「VI.-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、 IC_{50} =50% 阻害濃度、— = 該当せず

7. 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 [^{14}C] 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.-(2) 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 [^{14}C] 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。

(2) 排泄率

「VII.-7.-(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

8. 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 μmol/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⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎障害患者 (MDRD 式に基づく推算糸球体濾過量 [eGFR] が 15~29mL/min/1.73m²) 8 例に本剤 10mg を単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} 及び AUC_(0-inf) の幾何平均値の比 (腎障害患者/健康成人) とその 90% 信頼区間は、1.05 [0.774, 1.42] 及び 1.50 [1.13, 1.99] であり、健康成人と比較して重度の腎障害患者では、C_{max} は 5% 上昇し、AUC_(0-inf) は 50% 増加した。レンボレキサントの最終消失半減期 (平均値) は、健康成人及び重度の腎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、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 (平均値) は、健康成人及び重度の腎障害患者ではそれぞれ 64.0 時間及び 64.7 時間であった¹²⁾ (外国人データ)。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝障害患者 (Child-Pugh スコア 5~6 及び 7~9) それぞれ 8 例に本剤 10mg を単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} 及び AUC_(0-inf) の幾何平均値の比 (肝障害患者/健康成人) とその 90% 信頼区間は、C_{max} は、それぞれ 1.58 [1.18, 2.11] 及び 1.22 [0.915, 1.63]、AUC_(0-inf) は、1.25 [0.880, 1.78] 及び 1.54 [1.06, 2.22] であり、健康成人と比較して軽度及び中等度の肝障害患者では、C_{max} は、それぞれ 58% 及び 22% 上昇し、AUC_(0-inf) は、25% 及び 54% 増加した。レンボレキサントの最終消失半減期 (平均値) は、健康成人、軽度及び中等度の肝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、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障害患者では、C_{max} はやや低い値を示したが、AUC_(0-inf) は類似していた。M10 の最終消失半減期 (平均値) は、健康成人、軽度及び中等度の肝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。重度肝障害患者 (Child-Pugh スコア 10~15) での薬物動態は検討していない¹¹⁾ (外国人データ)。[2.2、7.5、9.3.1、9.3.2 参照]

VII. 薬物動態に関する項目

16.6.3 高齢者

健康高齢者 5 例（66～76 歳）に本剤 25mg^注を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの Day14 のレンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$ の幾何平均値の比（健康高齢者／健康成人）とその 90% 信頼区間は、1.18 [0.770, 1.79] 及び 1.12 [0.762, 1.64] であり、健康成人と比較して高齢者では、 C_{max} は 18% 上昇し、 $AUC_{(0-24h)}$ は 12% 増加した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、健康成人及び健康高齢者ではそれぞれ 49.6 時間及び 60.1 時間であった⁹⁾ (外国人データ)。

また、臨床第 I～III 相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は高齢者（65 歳以上）において 26% 低値を示した¹⁰⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重度の肝機能障害のある患者

[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。][9.3.1、16.6.2 参照]

(解説)

2.1 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。

2.2 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.-(2) 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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)

8.1 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.-5.-(2)-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)

8.2 漫然と継続投与されることを避けるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.3 中等度及び重度の呼吸機能障害を有する患者（閉塞性睡眠時無呼吸および慢性閉塞性肺疾患患者を除く）

これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。[17.1.2 参照]

9.1.4 中等度及び重度の閉塞性睡眠時無呼吸および慢性閉塞性肺疾患患者

長期投与におけるこれらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。[17.3.1 参照]

(解説)

9.1.1 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ーの症状を悪化させるおそれがあるため設定した。

9.1.2 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。

9.1.3 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. -5. -(2)-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)

9.1.4 中等度から重度の呼吸機能障害を有する患者への影響を検討した米国製造販売後臨床試験において、中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者 33 例を対象に本剤 10mg を 8 日間連続投与したとき、8 日目における夜間睡眠時の無呼吸低呼吸指数はプラセボと比較して同程度であった。中等度から重度（1 秒率（FEV₁%）≤70%かつ 30%≤対標準 1 秒量（%FEV₁）<80%）の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 30 例を対象に本剤 10mg を 8 日間連続投与したとき、プラセボと比較して 8 日目における睡眠中の SpO₂ 低下は認められなかった。しかし、本剤の投与期間が 8 日間という試験限界があるため、これらの患者への長期投与における安全性は確立していないことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

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。[16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 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. -(2) 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) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。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。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者

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。[7.5、16.6.2 参照]

(解説)

9.3.2 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. -(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。健康成人に 10mg を経口投与した時に母乳中へ移行することが認められており、相対的乳児投与量（RID）は 2% 未満であった。

(解説)

米国にて PMR（Post Marketing Requirement；市販後要求事項）として、授乳への影響を評価するための臨床試験を実施し、ヒト母乳中へのレンボレキサントの移行性について検討した。

試験は、8 人の健康な授乳中の成人女性を対象に、本剤の母乳中への移行量および相対的乳児投与量（relative infant dose: RID）を推定することを主要評価項目として実施した。本剤 10mg 単回投与後から 10 日目までに回収した母乳中のレンボレキサントの平均累積分泌量は 0.0174mg であり、投与量の 0.2% 以下であった。また、乳児の標準体重を 6kg とした場合の RID は 1.96% と算出された。

なお、実際に母乳で育てられた乳児に対するレンボレキサントの影響、レンボレキサントの母乳産生への影響、又は母親に連続投与した場合の乳児の曝露に関するデータはない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【参考】相対的乳児投与量（relative infant dose: RID）

薬剤の母乳中への移行性を評価する指標の1種である。

RIDは乳児が母乳を介して摂取する薬剤の用量と、その薬剤の母親の摂取量を比較した指標であり、乳児の薬剤摂取量（体重当たり）が母親への薬剤投与量（体重当たり）の何%に相当するかを示した計算値である。

$$RID = \frac{\text{母乳を介した乳児の摂取量 (mg/kg/day)}}{\text{母親への投与量 (mg/kg/day)}} \times 100$$

RIDは上記の式で計算され、体重換算された値であるため、母親に投与された薬物が哺乳児にどの程度摂取されるかについて感覚的に把握しうることから、薬物と母乳に関する論文で広く利用されてきている指標である。

授乳期の母親への投薬に関する参考書として活用されている『Medications and Mothers' Milk』では、RIDが10%未満の薬物ではおおむね安全であるとの評価ができることが紹介されている。

参考資料 林昌洋：Organ Biology, 2011；18(3)：279-286

(7) 小児等

9.7 小児等

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。また、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]

(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、Day 1のC_{max}は14%低く、Day 14のC_{max}は20%高かった。また、AUC_(0-24h)は、Day 1及びDay 14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. -(2) 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。

7. 相互作用

10. 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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

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

10.2 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 [7.4、16.7.1、16.7.2 参照]	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。
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン等 [16.7.3 参照]	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。
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) [16.7.5 参照]	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤服用時には、飲酒を避けさせること。	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。

(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. -4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII. -1. -(4) 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. -(4) 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. -(4) 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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 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(10.7%)、頭痛(4.2%)	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	睡眠時随伴症
循環器			動悸	
消化器		悪心	口内乾燥、腹痛	
肝臓			ALT上昇	
感覚器			回転性めまい、耳鳴	眼痛
その他	倦怠感(3.1%)	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	

(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

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%)
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	1 (0.1)
血小板減少症	1 (0.1)
心臓障害	
不整脈	1 (0.1)
動悸	4 (0.5)
耳および迷路障害	
耳鳴	3 (0.3)
回転性めまい	4 (0.5)
眼障害	
眼のアレルギー	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)
胃腸障害	
上腹部痛	3 (0.3)
便秘	1 (0.1)
下痢	2 (0.2)
口内乾燥	7 (0.8)
消化不良	1 (0.1)
悪心	9 (1.0)
流涎過多	1 (0.1)
嘔吐	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)
疲労	26 (2.9)
異常感	3 (0.3)
酩酊感	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
口渇	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	
上咽頭炎	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.1)
上気道感染	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	1 (0.1)
転倒	3 (0.3)
手骨折	1 (0.1)
処置による疼痛	1 (0.1)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)

副作用の種類	発現症例数 (発現率%)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)
血中コレステロール増加	2 (0.2)
血中カリウム増加	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	4 (0.5)
心電図 P R 延長	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	2 (0.2)
好中球数減少	1 (0.1)
体重増加	14 (1.6)
代謝および栄養障害	
食欲減退	1 (0.1)
食物渴望	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)
高尿酸血症	1 (0.1)
食欲亢進	6 (0.7)
体重減少不良	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	
筋痙縮	1 (0.1)
筋力低下	2 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)
頸部痛	1 (0.1)
変形性関節症	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)
神経系障害	
平衡障害	2 (0.2)
カタプレキシー	1 (0.1)
注意力障害	3 (0.3)
浮動性めまい	14 (1.6)
構語障害	1 (0.1)
味覚異常	2 (0.2)
頭部不快感	2 (0.2)
頭部動揺	1 (0.1)
頭痛	36 (4.1)
過眠症	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
嗜眠	2 (0.2)
片頭痛	1 (0.1)
錯感覚	1 (0.1)
鎮静	1 (0.1)
睡眠時麻痺	14 (1.6)
傾眠	95 (10.7)

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

MedDRA version 21.0

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%）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。

(解説)

13.1 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。

13.2 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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 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) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす作用

hERG チャ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 $\mu\text{mol/L}$) 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、 IC_{50} 値は 6.1 $\mu\text{mol/L}$ 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⁾。

(3) その他の薬理試験

1) 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ネル) に対するレンボレキサントの 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ では 50% 以上の阻害を示す標的分子はなかった。10 $\mu\text{mol/L}$ 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ネル) に対する代謝物 (M4、M9、M10) の 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ では 50% 以上の阻害を示す標的分子はなかった。10 $\mu\text{mol/L}$ 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⁾。

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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例でマラ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) 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⁾。

(4) 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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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=441ng・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⁾。

(5) 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)~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⁾。

(6) 局所刺激性試験

(7) その他の特殊毒性

1) 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⁾。

2) 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⁾。

3) 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

錠 2.5mg：5年
錠 5mg：3年
錠 10mg：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり

6. 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
スボレキサント	ベルソムラ錠 10mg・錠 15mg・錠 20mg

7. 国際誕生年月日

2019年12月20日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
デエビゴ錠 2.5mg	2020年1月23日	30200AMX00017000	2020年4月22日	2020年7月6日
デエビゴ錠 5mg		30200AMX00018000		
デエビゴ錠 10mg		30200AMX00019000		

9. 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

X. 管理的事項に関する項目

10. 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

11. 再審査期間

2020年1月23日～2028年1月22日（8年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
デエビゴ錠 2.5mg	1190027F1022	1190027F1022	127031001	622703101
デエビゴ錠 5mg	1190027F2029	1190027F2029	127032701	622703201
デエビゴ錠 10mg	1190027F3025	1190027F3025	127033401	622703301

14. 保険給付上の注意

該当しない

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：In vitro 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

XI. 文献

- 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 社内資料：*in vitro*血球移行（2020年1月23日承認, CTD2.6.4.4.4） DVG-0050
- 43) 社内資料：代謝物の分析（*in vivo*）（2020年1月23日承認, CTD2.6.4.5.1.2） DVG-0004
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 社内資料：*in vitro*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
- 50) 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
- 51) 社内資料：安全性薬理試験（2020年1月23日承認, CTD2.6.2） DVG-0054
- 52) 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
- 53) Parker GA. et al.: Toxicol Pathol. 23 (4), 507-512, 1995 DVG-0056
- 54) 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
- 55) Porkka-Heiskanen T. et al.: Eur J Endocrinol. 150 (5), 737-742, 2004 DVG-0058
- 56) Kohsaka A. et al.: Brain Res. 898 (1), 166-170, 2001 DVG-0059
- 57) Silveyra P. et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab. 293 (4), E977-E985, 2007 DVG-0060
- 58) Small CJ. et al.: Endocrinology. 144 (7), 3225-3236, 2003 DVG-0061
- 59) Blaszczyk J. et al.: Acta Neurobiol Exp. 56 (4), 919-925, 1996 DVG-0062
- 60) Hamilton LW. et al.: Bull Psychon Soc. 14 (6), 427-430, 1979 DVG-0063
- 61) 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
- 62) 社内資料：遺伝毒性試験（2020年1月23日承認, CTD2.6.6.4） DVG-0065
- 63) 社内資料：がん原性試験（2020年1月23日承認, CTD2.6.6.5） DVG-0066
- 64) 社内資料：依存性試験（2020年1月23日承認, CTD2.6.6.8.2） DVG-0067
- 65) 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
- 66) 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2023年10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、本邦における「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

不眠症

6. 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。

XII. 参考資料

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 (2023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, 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. 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.
	8.2 Lactation Risk Summary Available data from a lactation study in 8 women indicates that lemborexant is transferred into the breastmilk of nursing mothers, and the results have established a mean daily infant dose of 0.0029 mg/kg/day and a relative infant dose of less than 2% of the maternal dose. These data support that transfer of lemborexant into breastmilk is low (see Data). There are no data on the effects of lemborexant on the breastfed infant, or the effects on milk production. 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.

なお、本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦等」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。健康成人に10mgを経口投与した時に母乳中へ移行することが認められており、相対的乳児投与量（RID）は2%未満であった。

(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 (2023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「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

