

医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 87119

DAYVIGO®

## 総合製品情報概要

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

不眠症治療薬  
レンボレキサント製剤

薬価基準収載

**デ"エビ"ゴ"®**  
錠 2.5mg  
錠 5mg  
錠 10mg

Dayvigo® Tablets

### 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]

# CONTENTS

開発の経緯	1
特性	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
臨床成績	8
1. 臨床データパッケージ	8
2. 主な有効性評価項目	9
3. 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](海外データ)	10
4. 国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験[国際共同303試験](海外データを含む)	14
5. 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](海外データ)	24
薬物動態	32
1. 血中濃度	32
2. 分布	36
3. 代謝	37
4. 排泄	37
5. QT間隔に及ぼす影響	37
6. 薬物相互作用	38
薬効薬理	40
1. 薬効薬理	40
安全性薬理試験及び毒性試験	43
1. 安全性薬理試験	43
2. 毒性試験	44
有効成分に関する理化学的知見	47
製剤学的事項	47
取扱い上の注意	48
包装	48
関連情報	48
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	48
主要文献	49

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)です。

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<sup>1)</sup>、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ます<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>、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ますが、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ます<sup>3~6)</sup>。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ました。

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ました。

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ました。

## 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す。

OX1R：オレキシン1受容体、OX2R：オレキシン2受容体

(40ページ)

## 2 OX1R及びOX2Rの両者に親和性を示し、結合及び解離を示しました(*in vitro*)。

(40～42ページ)

## 3 不眠症患者を対象とした臨床成績

- 国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験[国際共同303試験]において、主要評価項目(検証的評価項目)である投与6ヵ月時における睡眠潜時のベースラインからの変化量(主観的評価)は、プラセボ群と比較してデエビゴ5mg群及び10mg群で有意な短縮が認められ、優越性が検証されました。

投与6ヵ月時における睡眠潜時のベースラインからの変化量(主観的評価)の  
プラセボ群との比(最小二乗幾何平均値)：

デエビゴ5mg群 0.732( $p<0.0001$ )

デエビゴ10mg群 0.701( $p<0.0001$ )

いずれもMMRM解析

(18ページ)

一部、用法及び用量外の内容を含みますが、承認時評価資料のため紹介します。

- 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]において、主要評価項目(検証的評価項目)であるDay 29/30における睡眠潜時のベースラインからの変化量(客観的評価、プラセボ群との比較)は、プラセボ群と比較してデエビゴ5mg群及びデエビゴ10mg群で有意な短縮が認められ、優越性が検証されました。

Day 29/30における睡眠潜時のベースラインからの変化量(客観的評価)の  
プラセボ群との比(最小二乗幾何平均値)：

デエビゴ5mg群 0.773( $p=0.0003$ )

デエビゴ10mg群 0.723( $p<0.0001$ )

いずれもMMRM解析

(26ページ)

一部、用法及び用量外の内容を含みますが、承認時評価資料のため紹介します。

### 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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

- 国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験[国際共同303試験]において、副次評価項目である投与6ヵ月時における中途覚醒時間のベースラインからの変化量(主観的評価)は、プラセボ群と比較してデエビゴ5mg群及びデエビゴ10mg群で有意な短縮が認められました。

投与6ヵ月時における中途覚醒時間のベースラインからの変化量(主観的評価)の  
プラセボ群との差(最小二乗平均値)：  
デエビゴ5mg群 -17.474分(p=0.0005)  
デエビゴ10mg群 -12.671分(p=0.0105)  
いずれもMMRM解析

(19ページ)

一部、用法及び用量外の内容を含みますが、承認時評価資料のため紹介します。

- 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]において、副次評価項目である投与期終了前7日間における睡眠潜時のベースラインからの変化量(主観的評価)は、プラセボ群と比較してデエビゴ5mg群及び10mg群で有意な短縮が認められました。

投与期終了前7日間における睡眠潜時のベースラインからの変化量(主観的評価)の  
プラセボ群との比(最小二乗幾何平均値)：  
デエビゴ5mg群 0.750(p<0.0001)  
デエビゴ10mg群 0.689(p<0.0001)  
いずれもMMRM解析

(27ページ)

一部、用法及び用量外の内容を含みますが、承認時評価資料のため紹介します。

- 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]において、副次評価項目であるDay 29/30における中途覚醒時間のベースラインからの変化量(客観的評価)は、プラセボ群と比較してデエビゴ5mg群及びデエビゴ10mg群で有意な短縮が認められました。

Day 29/30における中途覚醒時間のベースラインからの変化量(客観的評価)の  
プラセボ群との差(最小二乗平均値)：  
デエビゴ5mg群 -23.96分(p<0.0001)  
デエビゴ10mg群 -25.35分(p<0.0001)  
いずれもMMRM解析

(28ページ)

一部、用法及び用量外の内容を含みますが、承認時評価資料のため紹介します。

- ## 4
- 主な副作用として、傾眠(10.7%)、頭痛(4.2%)、倦怠感(3.1%)、浮動性めまい、睡眠時麻痺、異常な夢、悪夢、悪心、体重増加(いずれも1~3%未満)が報告されています。

詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

(6ページ)

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

デエビゴ<sup>®</sup>錠電子添文2024年2月改訂(第2版)に基づき作成

## 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

### 3.2 製剤の性状

販売名		デエビゴ錠2.5mg	デエビゴ錠5mg	デエビゴ錠10mg
剤形		フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
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

## 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。

## 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。

## 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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]

### 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]

### 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]

### 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。

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 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。

## 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。

## 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]

## 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]

### 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 <sub>max</sub> 及びAUC <sub>(0-inf)</sub> 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。

## 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。

### 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	



	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
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	

## 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。

## 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。

## 1. 臨床データパッケージ

本剤の臨床薬理評価は、健康成人、健康高齢者（65歳以上）、肝機能障害又は腎機能障害患者、成人不眠症患者及び高齢不眠症患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験16試験を基に実施した。また、第Ⅱ相臨床試験2試験及び第Ⅲ相臨床試験2試験を実施した。このうち主要な試験を以下に示す。

承認時評価資料  
参考資料

	試験名		概要
臨床薬理	外国003試験	第Ⅰ相	反復投与試験(日本人 <sup>*</sup> 及び白人健康成人対象) ※：日本人12例
	外国002試験	第Ⅰ相	反復投与試験(健康成人及び高齢者対象)
	外国104試験	第Ⅰ相	薬物動態試験(肝機能障害患者対象)
	外国105試験	第Ⅰ相	薬物動態試験(腎機能障害患者対象)
	外国106試験	第Ⅰ相	自動車運転能力評価試験(健康成人及び健康高齢者対象 <sup>*</sup> ) ※：日本人1例を含む
	外国108試験	第Ⅰ相	平衡機能、認知機能、聴覚覚醒評価試験(65歳以上の男性又は55歳以上の女性、健康成人対象)
	外国102試験	第Ⅰ相	呼吸機能に対する影響、安全性評価試験(健康成人、健康高齢者及び閉塞性睡眠時無呼吸患者対象)
	外国103試験	第Ⅰ相	薬物乱用傾向試験(健康成人薬物乱用経験者対象)
	外国107試験	第Ⅰ相	反復睡眠潜時検査試験(翌日の持ち越し効果評価試験)(不眠症患者対象)
用量反応性	外国201試験	第Ⅱ相	PSGによる客観的評価試験(用量反応試験)(不眠症患者対象)
有効性・安全性	国際共同303試験	第Ⅲ相	睡眠日誌による主観的評価試験(不眠症患者対象 <sup>*</sup> ) ※：日本人161例を含む
	外国304試験	第Ⅲ相	PSGによる客観的評価及び睡眠日誌による主観的評価試験(不眠症患者対象)

CYP：チトクロームP450

PSG：終夜睡眠ポリグラフ検査(polysomnography)

## 2. 主な有効性評価項目

### 睡眠に関する評価項目の定義

客観的評価：PSGによる評価

主観的評価：睡眠日誌による評価

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

LPS : latency to persistent sleep

sSOL : subjective sleep onset latency

SE : sleep efficiency

sSE : subjective sleep efficiency

sTIB : subjective time in bed

WASO : wake after sleep onset

sWASO : subjective wake after sleep onset

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

TST : total sleep time

sTST : subjective total sleep time

### 日中の機能改善に関する評価項目

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

眠気に関する9段階の評価尺度。奇数項目は、1 : 非常にはっきり目覚めている、3 : 目覚めている、5 : どちらでもない、7 : 眠い、9 : とても眠い(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。

(詳細については20ページをご参照ください。)

#### 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。

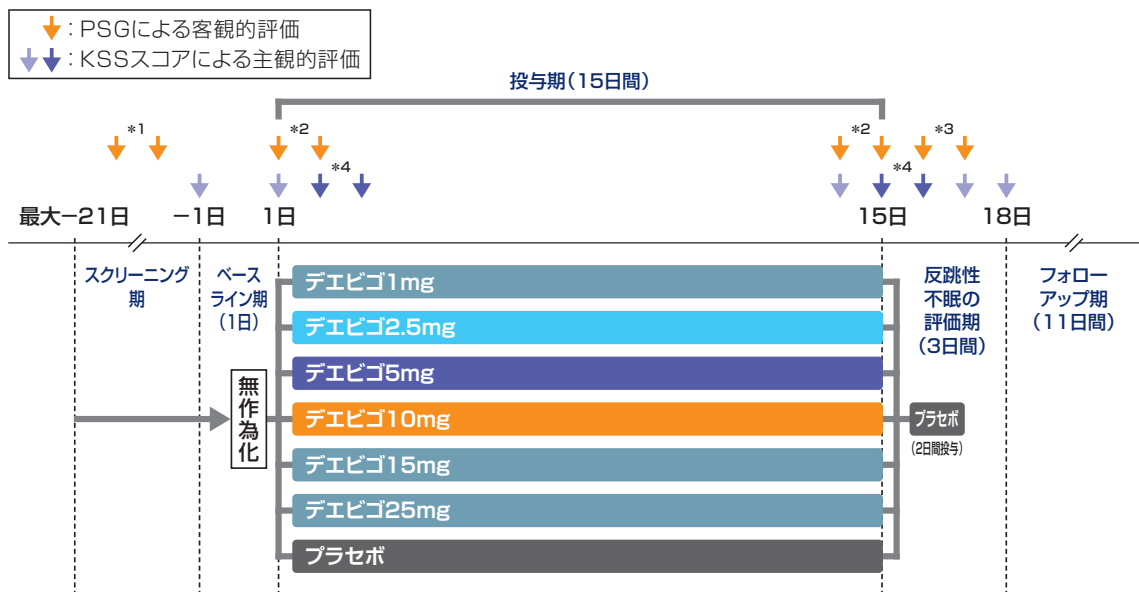
#### 認知機能の評価

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。

### 3. 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] (海外データ)<sup>7)</sup>

7) 外国201試験(承認時評価資料) (DVG-0036)

目的	不眠症患者を対象として、デエビゴ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 <sup>*1)</sup> )に基づき決定する。また、デエビゴ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
対象	不眠症患者 291例 (プラセボ群、デエビゴ1mg群、2.5mg群、5mg群、10mg群、15mg群、25mg群でそれぞれ56例、32例、27例、38例、32例、56例、50例) <主な組み入れ基準> ・18歳以上80歳以下 ・DSM-5の不眠障害の診断基準に合致する患者 ・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 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 1) 客観的評価による睡眠潜時(LPS)の平均が30分以上、かつ睡眠潜時がいずれも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、かつ中途覚醒時間がいずれも20分以上 3) 客観的評価による睡眠効率の平均が85%以下、かつ睡眠効率がいずれも87.5%以下
方法	デエビゴ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)。



- \*1: 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。  
スクリーニング期におけるPSGの記録は、適格性の判定、PSG各パラメータのベースライン値の算出に用いた。
- \*2: 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。
- \*3: 反跳性不眠の評価のため、Day 16及びDay 17の2日間にPSG測定を行い、連続する2夜の平均値を算出した。
- \*4: 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。

有効性評価項目	<b>主要評価項目:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■客観的評価による睡眠効率のベースラインからの変化量(Day 1/2)<sup>*2</sup></li> <li>■主観的評価によるKSSスコアを用いた翌日の眠気のベースライン<sup>*3</sup>からの変化量(Day 2/3、Day 15/16)<sup>*4</sup></li> </ul> <b>副次評価項目:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■睡眠効率のベースラインからの変化量(Day 1/2、Day 14/15)<sup>*2</sup></li> </ul> <b>[客観的評価]</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■睡眠潜時のベースラインからの変化量(Day 1/2、Day 14/15)</li> <li>■中途覚醒時間のベースラインからの変化量(Day 1/2、Day 14/15) 等</li> </ul> <b>探索的評価項目:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■主観的評価によるKSSスコアを用いた翌日の眠気のベースライン<sup>*5</sup>からの変化量(Day 2/3、Day 15/16)<sup>*6</sup></li> </ul>
---------	--

**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<sup>※7</sup>)

**解析計画** 主要評価項目については、以下のとおり解析した。

投与初期の睡眠効率/KSSスコア：(a)ベースライン時から投与初期(Day 1及びDay 2)までの平均睡眠効率変化量、(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。

睡眠潜時は投与群を固定効果、対数変換したベースライン値を共変量として幾何平均値のプラセボ群との比について共分散分析を行った。それ以外の評価項目では投与群を固定効果、ベースライン値を共変量として最小二乗平均値のプラセボ群との差について共分散分析を行った。

※1：カロリンスカ眠気尺度(KSS) (詳細については9ページをご参照ください。)

※2：睡眠効率については、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：Day 1の起床1時間後

※4：Day 2/3、Day 15/16の起床1時間後

※5：Day 1の起床2時間後

※6：Day 2/3、Day 15/16の起床2時間後

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

## 本試験における安全性

副作用発現率は、プラセボ群19.6%(11/56例)、デエビゴ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)、デエビゴ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、デエビゴ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、デエビゴ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)。

	プラセボ群 (n=56)	デエビゴ					
		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)
全副作用	11(19.6%)	8(25.0%)	9(33.3%)	12(31.6%)	15(46.9%)	24(42.9%)	24(48.0%)
主な副作用(器官別大分類/基本語)							
神経系障害							
傾眠	—	1(3.1%)	1(3.7%)	2(5.3%)	3(9.4%)	9(16.1%)	11(22.0%)
頭痛	2(3.6%)	2(6.3%)	2(7.4%)	1(2.6%)	2(6.3%)	3(5.4%)	3(6.0%)
睡眠時麻痺	—	—	—	1(2.6%)	3(9.4%)	4(7.1%)	2(4.0%)
精神障害							
レム睡眠異常	2(3.6%)	—	2(7.4%)	1(2.6%)	1(3.1%)	3(5.4%)	2(4.0%)
悪夢	—	—	—	1(2.6%)	3(9.4%)	4(7.1%)	—
異常な夢	—	2(6.3%)	—	1(2.6%)	2(6.3%)	—	—
筋骨格系及び結合組織障害							
筋肉痛	—	—	—	2(5.3%)	—	1(1.8%)	—

MedDRA version 16.1

例数(%)

## 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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

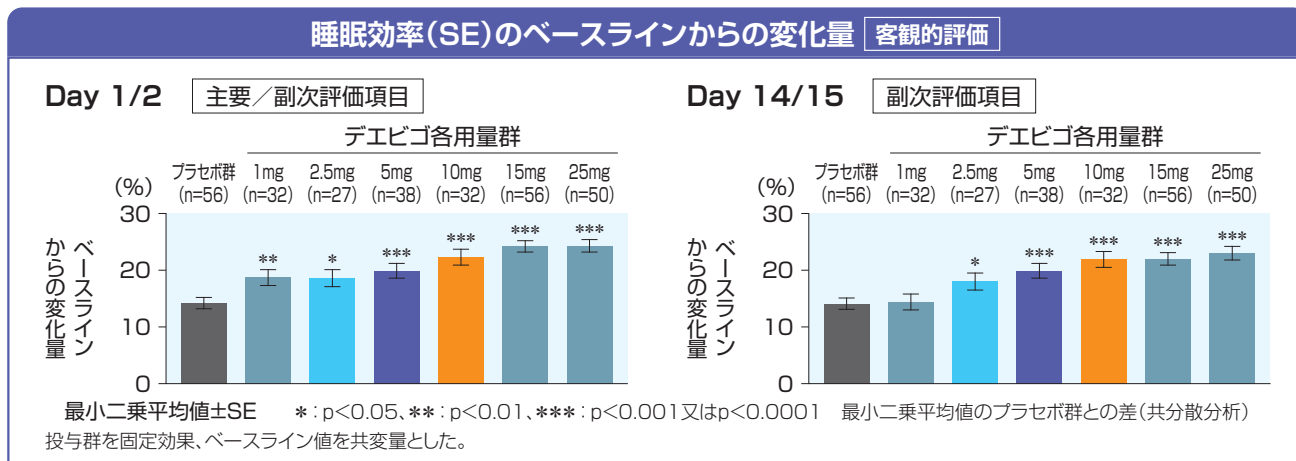
## 終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)による客観的評価及び翌日の持ち越し効果

### 1 睡眠効率(SE)のベースラインからの変化量(Day 1/2) [主要/副次評価項目] ※<sup>1</sup> 睡眠効率(SE)のベースラインからの変化量(Day 14/15) [副次評価項目]

※<sup>1</sup>: 睡眠効率については、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。

Day 1/2(Day 1及びDay 2の2日間の平均値)における睡眠効率のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデエビゴ2.5mg、5mg、10mgの用量群で有意差が認められた。

Day 14/15では、プラセボ群と比較してデエビゴ2.5mg、5mg、10mgの用量群で有意差が認められた。

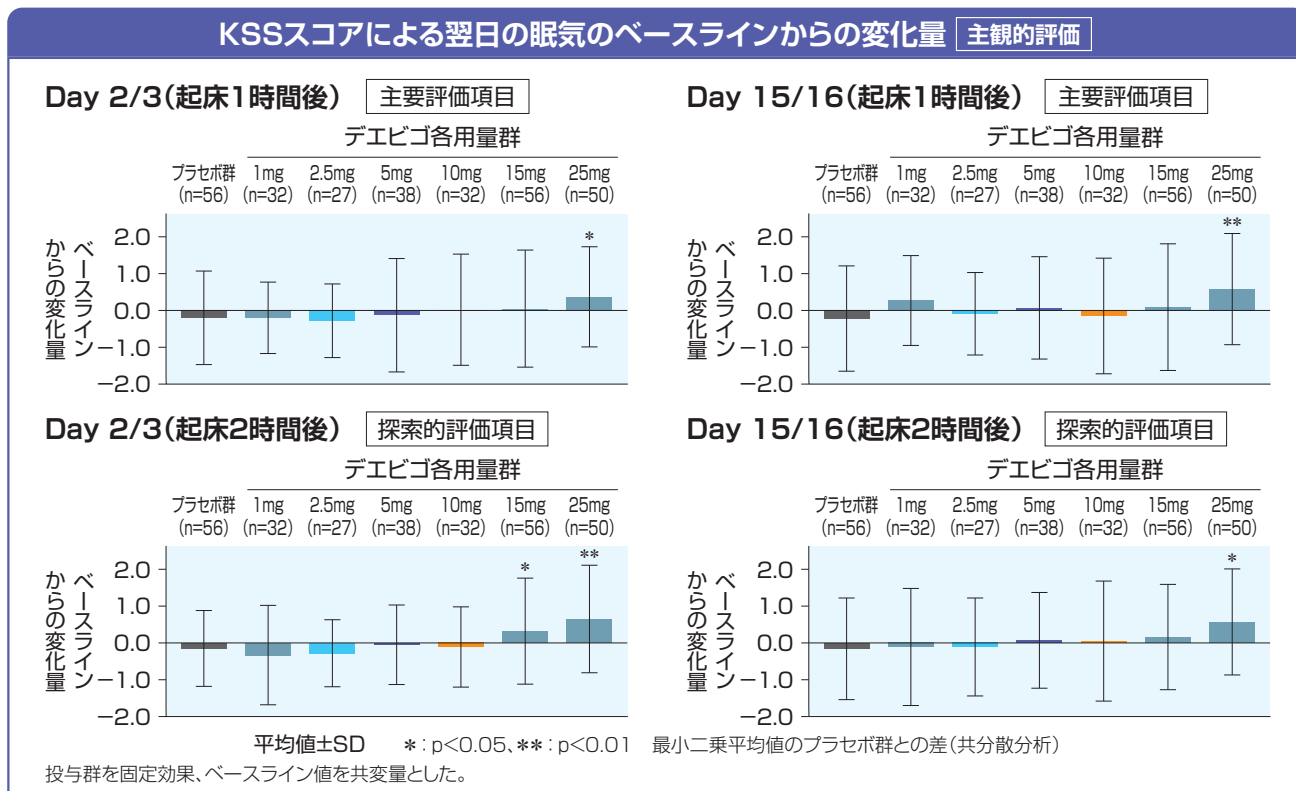


ベースライン値 プラセボ群、デエビゴ1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値(平均値、単位: %)は、それぞれ66.6、61.7、61.3、63.1、65.1、65.1、66.6であった。

### 2 KSSスコアによる翌日の眠気のベースライン※<sup>2</sup>からの変化量(Day 2/3、Day 15/16) [主要評価項目/探索的評価項目] ※<sup>3</sup>

※<sup>2</sup>: Day 1の起床1、2時間後 ※<sup>3</sup>: 主要評価項目: 起床1時間後、探索的評価項目: 起床2時間後

KSSスコアのベースラインからの変化量において、デエビゴ2.5mg、5mg、10mgの用量群では有意差は認められなかった。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)、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)であった。

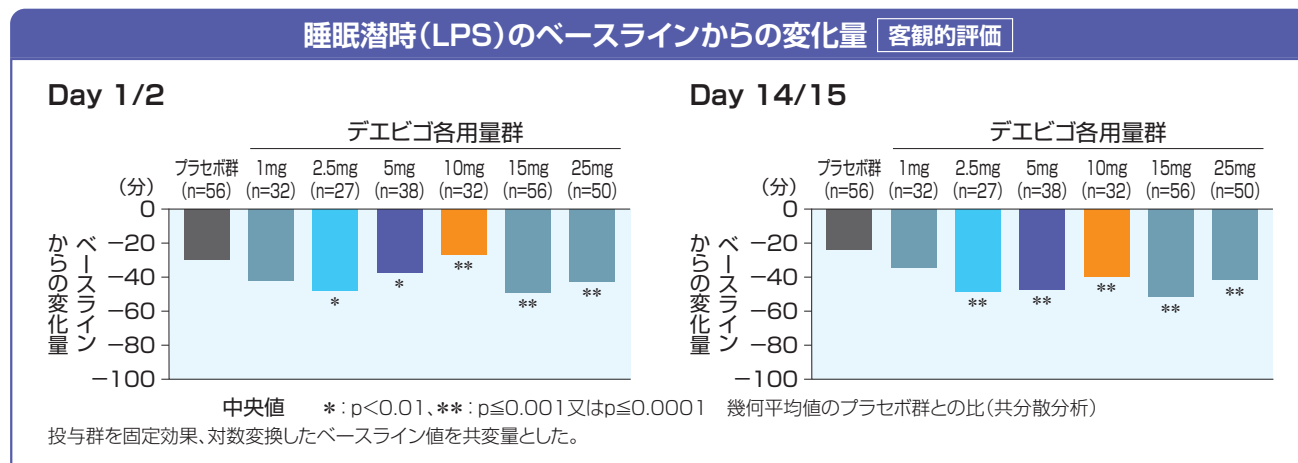


ベースライン値 プラセボ群、デエビゴ1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値(平均値)は、起床1時間後(Day 1)ではそれぞれ3.96、4.03、4.00、4.29、3.81、4.14、3.72、起床2時間後(Day 1)ではそれぞれ3.42、3.63、3.59、3.63、3.31、3.52、3.08であった。



### 3 睡眠潜時(LPS)のベースラインからの変化量 (Day 1/2、Day 14/15) [副次評価項目]

Day 1/2、Day 14/15における睡眠潜時のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデエビゴ2.5mg、5mg、10mgの用量群で有意差が認められた。

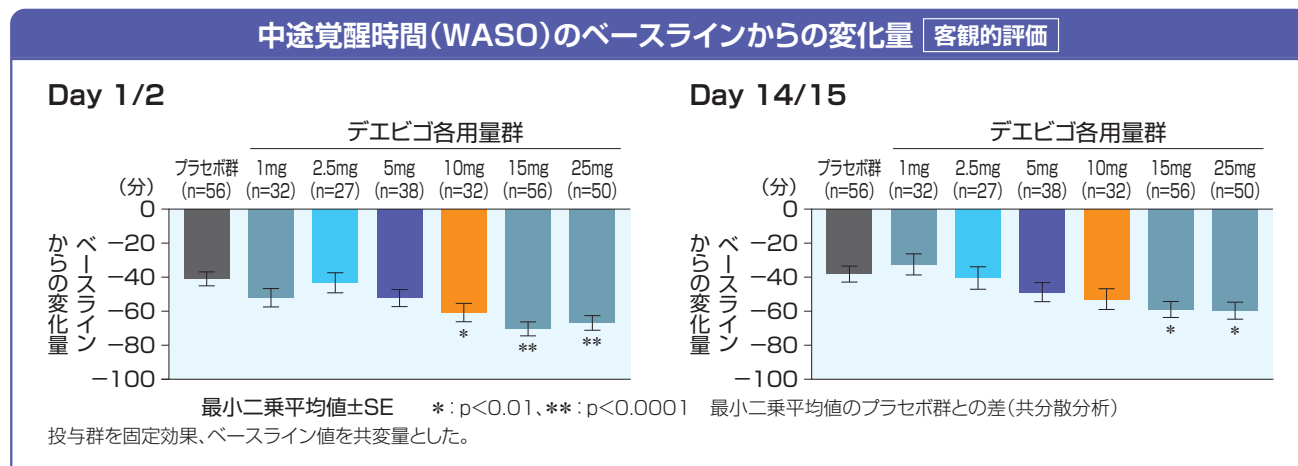


対数変換したベースライン値 プラセボ群、デエビゴ1、2.5、5、10、15、25mg群におけるベースライン値(中央値、単位：分)は、それぞれ55.75、68.63、68.50、61.38、52.25、68.88、52.13であった。

### 4 中途覚醒時間(WASO)のベースラインからの変化量 (Day 1/2、Day 14/15) [副次評価項目]

Day 1/2における中途覚醒時間のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデエビゴ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。

Day 14/15においては、プラセボ群と比較してデエビゴ2.5mg、5mg、10mgの用量群で有意差は認められなかった。



ベースライン値 プラセボ群、デエビゴ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。

#### 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

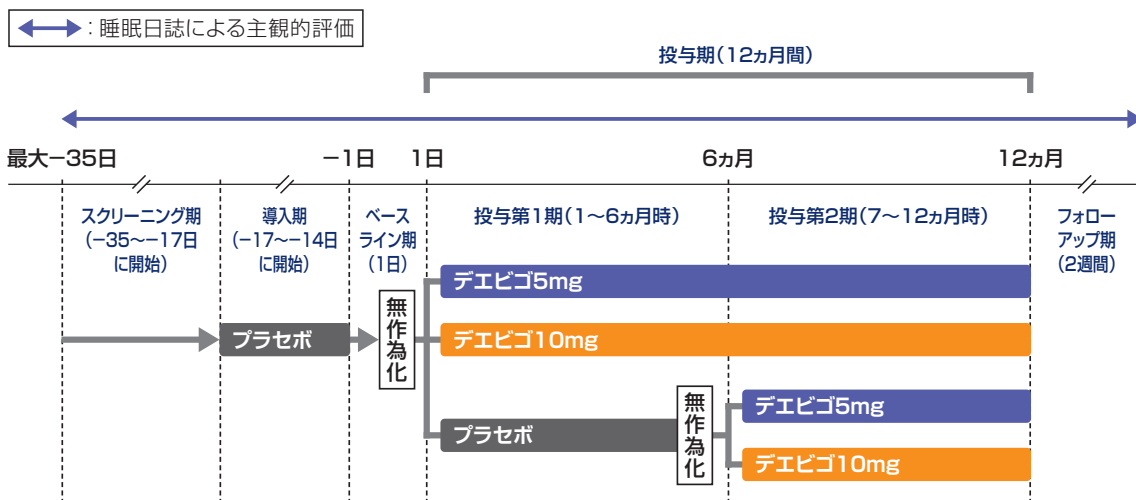
## 4. 国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 [国際共同303試験] (海外データを含む)<sup>8,9)</sup>

8) 国際共同303試験 (承認時評価資料) (DVG-0016)

9) Kärppä M. et al.: Sleep. 43(9), 1-11, 2020 (DVG-0088)

[利益相反: 本論文の著者のうち7名は、エーザイ(株)の社員である。著者にエーザイ(株)より資金提供を受領している者が含まれる。]

目的	不眠症患者を対象として、2用量のデエビゴを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
対象	不眠症患者949例(成人[18～64歳]: 687例、高齢者[65歳以上]: 262例) (プラセボ群: 318例、デエビゴ5mg群: 316例、デエビゴ10mg群: 315例) 日本人161例(プラセボ群: 54例、デエビゴ5mg群: 53例、デエビゴ10mg群: 54例)を含む <b>&lt;主な組み入れ基準&gt;</b> ・18歳以上 ・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、スクリーニング前に確認された患者 ・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
方法	投与第1期(1～6ヵ月時)においては、デエビゴ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、デエビゴ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期にデエビゴ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。



- 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。
- 患者は毎朝、起床後1時間以内に睡眠日誌(適格性の判定、有効性評価に用いる睡眠に関する複数の自己申告評価を含む)のすべての項目を入力した。スクリーニング期における睡眠日誌の記録は、適格性の判定、ベースライン値の算出に用いた。
- すべての患者は、導入期に単盲検で、デエビゴと識別不能なプラセボ錠1錠を就床時刻の直前(5分以内)に服用した。

**有効性評価項目** 主要評価項目：■睡眠潜時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)

[主観的評価]

副次評価項目：■睡眠潜時のベースラインからの変化量(各評価時点<sup>※1</sup>)

[主観的評価]

■中途覚醒時間、睡眠効率(sSE)のベースラインからの変化量(各評価時点<sup>※2</sup>)

■フォローアップ期(投与終了後1日目)における睡眠潜時の評価

■睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間の投与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<sup>※3</sup>)

■不眠症重症度質問票(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<sup>※4</sup>) 等

探索的評価項目：■睡眠潜時、中途覚醒時間、睡眠効率のベースラインからの変化量(各評価時点<sup>※5</sup>) 等

[主観的評価]

**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<sup>※6</sup>)、ベンゾジアゼピン退薬症候質問票(T-BWSQ)

#### 解析計画

主要評価項目の帰無仮説は「投与6ヵ月時におけるデエビゴ10mg群及び5mg群の睡眠潜時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ヵ月時におけるデエビゴ10mg群及び5mg群の睡眠潜時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ヵ月時における睡眠潜時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<sup>※7</sup>。本モデルは観察されたすべてのデータを対象とし、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固定効果、ベースライン値を共変量とした。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(デエビゴ/プラセボ)とその95%信頼区間を算出した<sup>※7</sup>。副次評価項目(中途覚醒時間、睡眠効率)は、主要評価項目と同じ方法で解析した<sup>※7</sup>。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(デエビゴ/プラセボ)とその95%信頼区間を算出した<sup>※7</sup>。効果の持続の解析(通期)は、投与3、6、9、12ヵ月時の睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間を投与1ヵ月時と比較した。評価に際しては、睡眠効率の投与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、又は睡眠潜時及び中途覚醒時間の投与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。副次評価項目(ISI、FSS)は、地域、年齢区分、投与群、時点(1、3、6ヵ月時)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としたMMRMを用いて解析した<sup>※8</sup>。群間比較は副次評価項目(中途覚醒時間、睡眠効率)と同様に行った<sup>※8</sup>。

※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、6ヵ月時

※3：投与3、6、9、12ヵ月時

※4：投与1、3、6ヵ月時

※5：投与2、4、5ヵ月時

※6：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)

※7：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。

※8：missing at random(MAR)であると想定し、欠測値に対する補完は行わなかった。

## 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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

### 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

#### 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]

## 本試験における安全性

### ■投与第1期

副作用発現率は、プラセボ群13.8%(44/319例)、デエビゴ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)、デエビゴ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、デエビゴ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、デエビゴ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、筋痙攣、記憶障害、異常な夢、不安、不眠症、脱毛症、蕁麻疹が各1例、デエビゴ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(デエビゴ投与例の通算)

副作用発現率は、デエビゴ5mg群26.6%(119/447例)、10mg群29.7%(130/437例)であった。

主な副作用は、デエビゴ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期で発現したデエビゴ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、デエビゴ5mg群23例、10mg群41例に認められ、主な有害事象は、デエビゴ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。

### ■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)<sup>\*9</sup>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)はデエビゴ5mg群1.5点、10mg群1.3点であった。

※9: 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。

#### 投与第1期

	プラセボ群 (n=319)	デエビゴ5mg群 (n=314)	デエビゴ10mg群 (n=314)
全副作用	44(13.8%)	78(24.8%)	91(29.0%)
重篤な副作用	—	—	1(0.3%)
投与中止に至った有害事象	12(3.8%)	13(4.1%)	26(8.3%)
主な副作用(器官別大分類/基本語)			
神経系障害			
傾眠	4(1.3%)	27(8.6%)	40(12.7%)
頭痛	11(3.4%)	12(3.8%)	12(3.8%)
一般・全身障害及び投与部位の状態			
疲労	1(0.3%)	10(3.2%)	8(2.5%)

MedDRA version 21.0

例数(%)

#### 投与第1期及び第2期(デエビゴ投与例の通算)

	デエビゴ5mg群 (n=447)	デエビゴ10mg群 (n=437)
全副作用	119(26.6%)	130(29.7%)
重篤な副作用	—	1(0.2%)
投与中止に至った有害事象	23(5.1%)	41(9.4%)
主な副作用(器官別大分類/基本語)		
神経系障害		
傾眠	37(8.3%)	58(13.3%)
頭痛	20(4.5%)	16(3.7%)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	12(2.7%)	14(3.2%)

MedDRA version 21.0

例数(%)

#### 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

#### 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

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。

## 副作用一覧

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）

### 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)

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 %)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
白血球減少症	1(0.1)
血小板減少症	1(0.1)
<b>心臓障害</b>	
不整脈	1(0.1)
動悸	4(0.5)
<b>耳および迷路障害</b>	
耳鳴	3(0.3)
回転性めまい	4(0.5)
<b>眼障害</b>	
眼のアレルギー	1(0.1)
眼そう痒症	1(0.1)
<b>胃腸障害</b>	
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)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	
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)
<b>感染症および寄生虫症</b>	
上咽頭炎	1(0.1)
咽頭炎	1(0.1)
上気道感染	1(0.1)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
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)

副作用の種類	発現症例数 (発現率 %)
<b>臨床検査</b>	
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)
血中非結合ビリルビン増加	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PR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)
<b>代謝および栄養障害</b>	
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)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
筋痙攣	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)
<b>神経系障害</b>	
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)

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

MedDRA version 21.0



## 睡眠日誌による主観的評価

### 1 睡眠潜時(sSOL)<sup>※1</sup>のベースラインからの変化量(投与6ヵ月時) [主要評価項目(検証的評価項目)] 睡眠潜時(sSOL)<sup>※1</sup>のベースラインからの変化量(各評価時点<sup>※2</sup>) [副次評価項目/探索的評価項目]

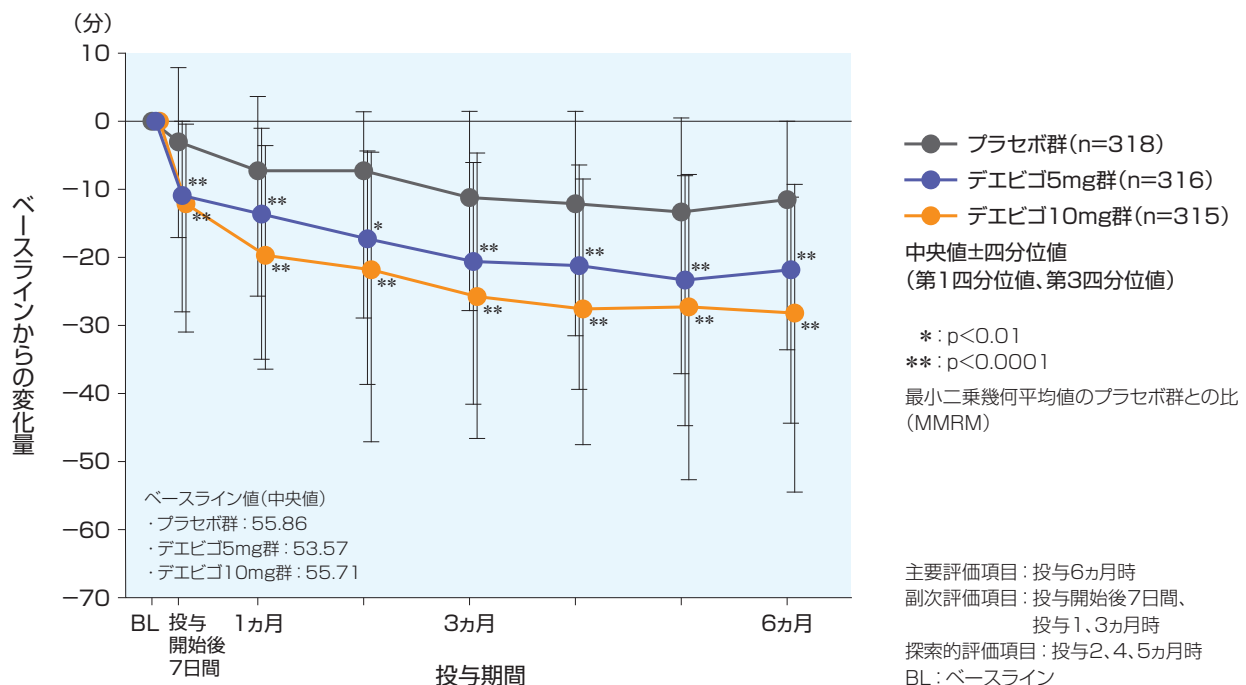
※1: sSOLは正規分布しないことから、解析では対数変換を用いた。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗幾何平均値の比(デエビゴ/プラセボ)とその95%信頼区間を算出した。

※2: 副次評価項目: 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  
探索的評価項目: 投与2、4、5ヵ月時

投与6ヵ月時(投与第1期の最終評価時)における睡眠潜時のベースラインからの変化量(中央値)は、デエビゴ5mg群では-21.81分、10mg群では-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)は、デエビゴ5mg群では0.732( $p<0.0001$ )、10mg群では0.701( $p<0.0001$ )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。

睡眠潜時の短縮は、プラセボ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、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)は、デエビゴ5mg群では0.781( $p<0.0001$ )、10mg群では0.752( $p<0.0001$ )であった。

### 睡眠潜時(sSOL)のベースラインからの変化量 主観的評価



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固定効果、ベースライン値を共変量とした。

#### 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

#### 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

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。



2

## 中途覚醒時間(sWASO)、睡眠効率(sSE)のベースラインからの変化量(各評価時点※)

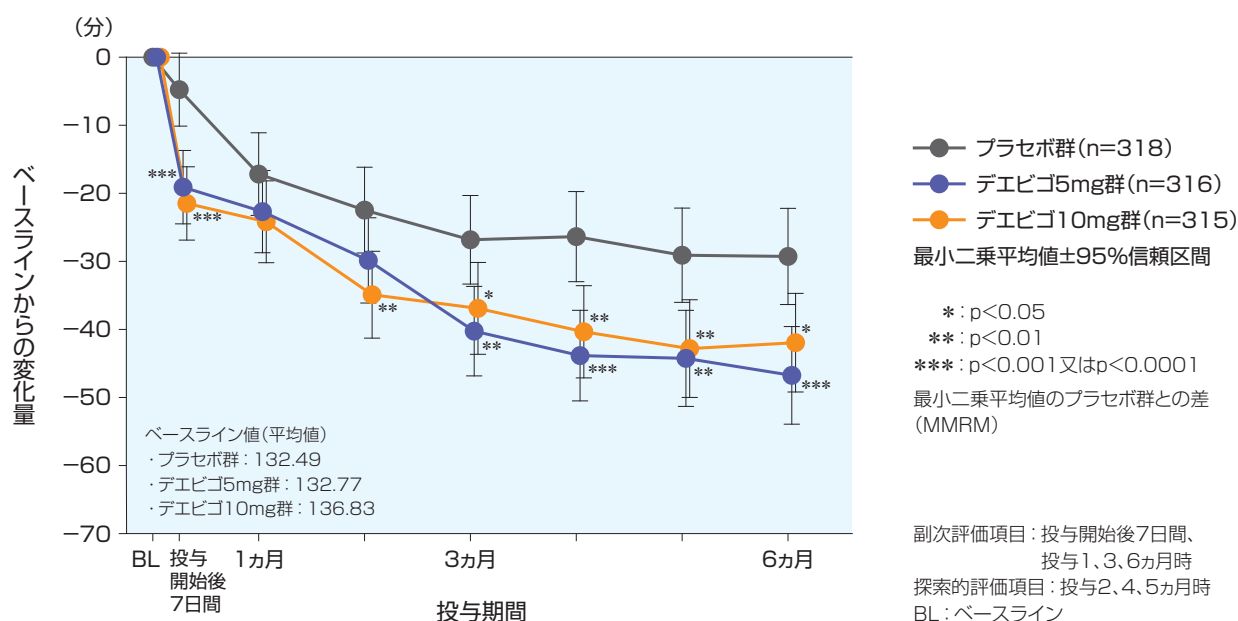
### [副次評価項目／探索的評価項目]

※：副次評価項目：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、6ヵ月時

探索的評価項目：投与2、4、5ヵ月時

投与6ヵ月時における中途覚醒時間のベースラインからの変化量(平均値)は、デエビゴ5mg群では-51.45分、10mg群では-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)は、デエビゴ5mg群では-17.474分( $p=0.0005$ )、10mg群では-12.671分( $p=0.0105$ )であり、プラセボ群と比較して有意な短縮が認められた。

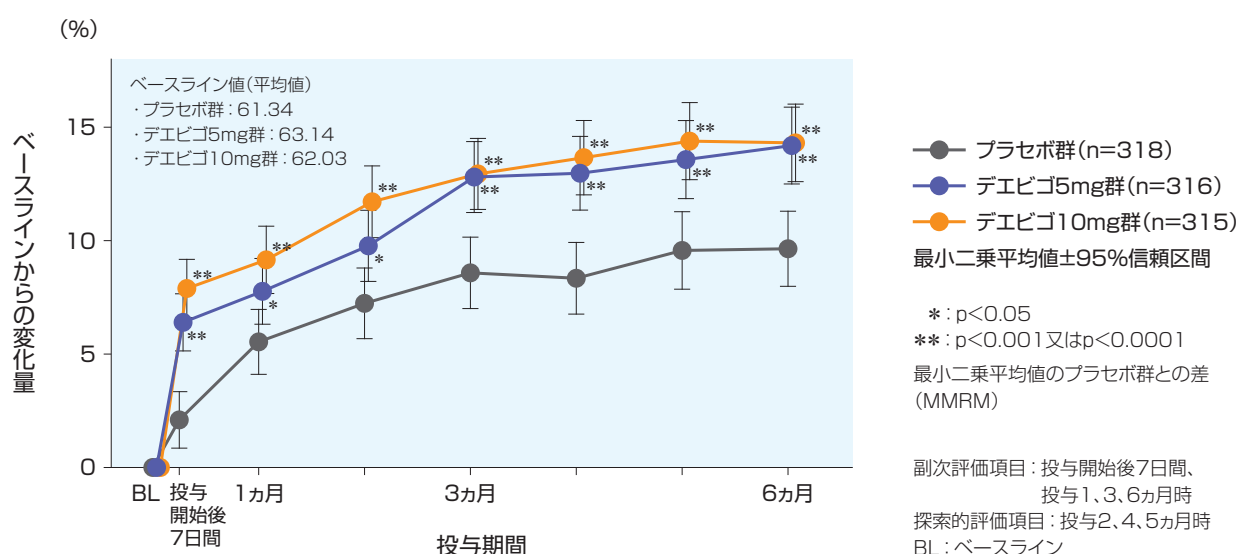
### 中途覚醒時間(sWASO)のベースラインからの変化量 主観的評価



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固定効果、ベースライン値を共変量とした。

投与6ヵ月時における睡眠効率のベースラインからの変化量(平均値)は、デエビゴ5mg群では15.34%、10mg群では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)は、デエビゴ5mg群では4.549%( $p=0.0001$ )、10mg群では4.667%( $p<0.0001$ )であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

### 睡眠効率(sSE)のベースラインからの変化量 主観的評価



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固定効果、ベースライン値を共変量とした。

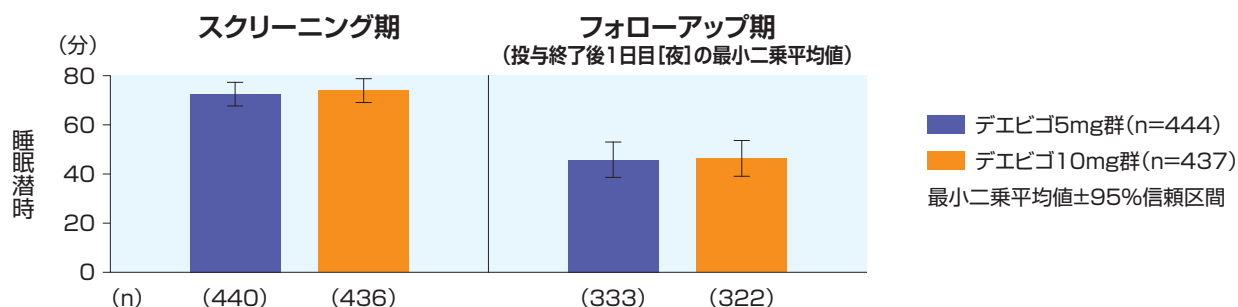
## 投与終了後における反跳性不眠の評価(睡眠日誌による主観的評価)

### 3 フォローアップ期(投与終了後1日目)における睡眠潜時(sSOL)の評価[副次評価項目]

睡眠潜時(最小二乗平均値)は、スクリーニング期ではデエビゴ5mg群72.488分、10mg群73.923分であったのに対し、投与終了後1日目ではデエビゴ5mg群45.811分、10mg群46.351分であった。

反跳性不眠：睡眠薬を連用してよく眠れるようになったときに服用を突然中断すると、強い不眠が出現する。  
長期大量服用の場合は治療開始前よりもさらに強い不眠となる<sup>12)</sup>。

#### フォローアップ期における睡眠潜時(sSOL) 主観的評価



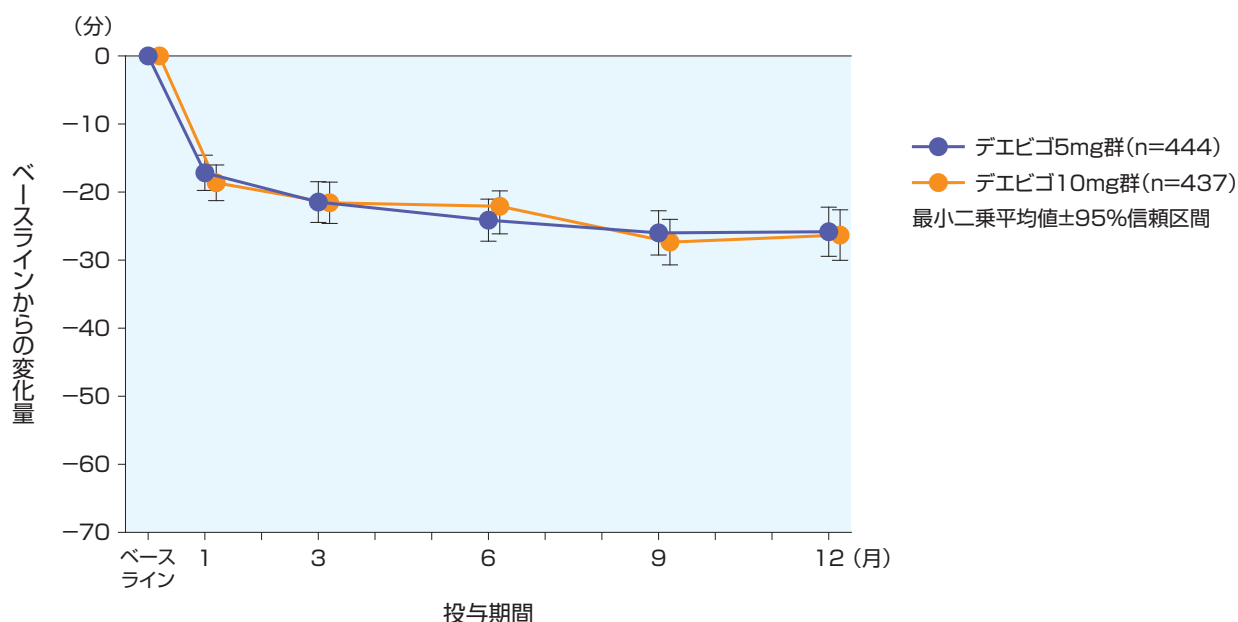
## 長期投与時における有効性(睡眠日誌による主観的評価)

### 4 睡眠潜時(sSOL)、睡眠効率(sSE)、中途覚醒時間(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\*)[副次評価項目]

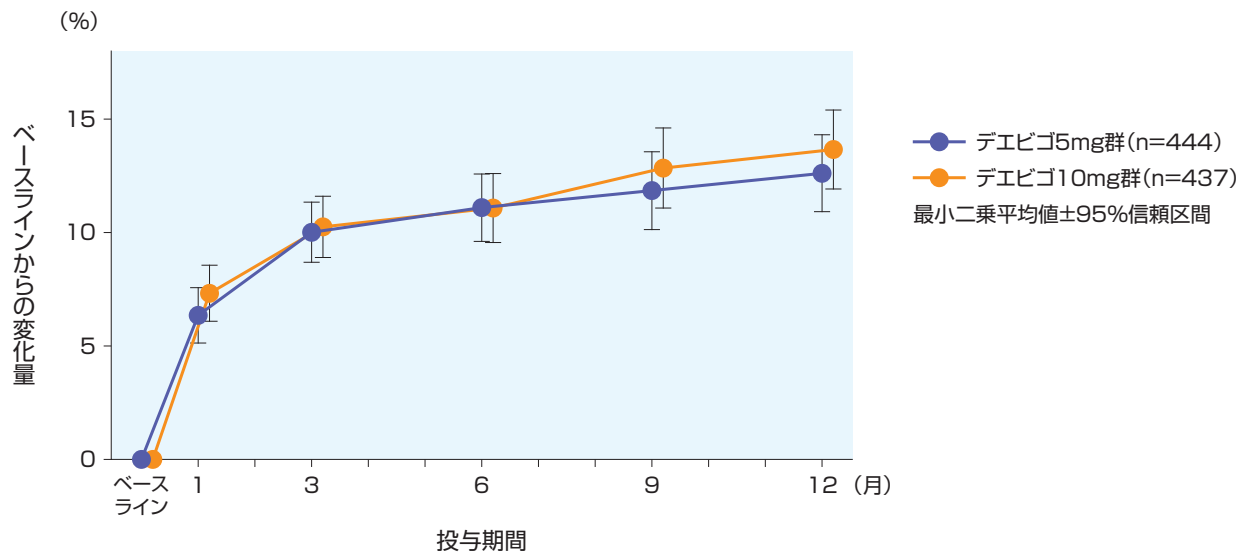
※：投与3、6、9、12ヵ月時

デエビゴ投与開始後の効果の持続性を評価するため、各評価時点の睡眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒時間を投与1ヵ月時と比較した。評価に際しては、睡眠効率の投与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、又は睡眠潜時及び中途覚醒時間の投与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、デエビゴ5mg、10mgの両群で睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間の効果の減弱は認められなかった。

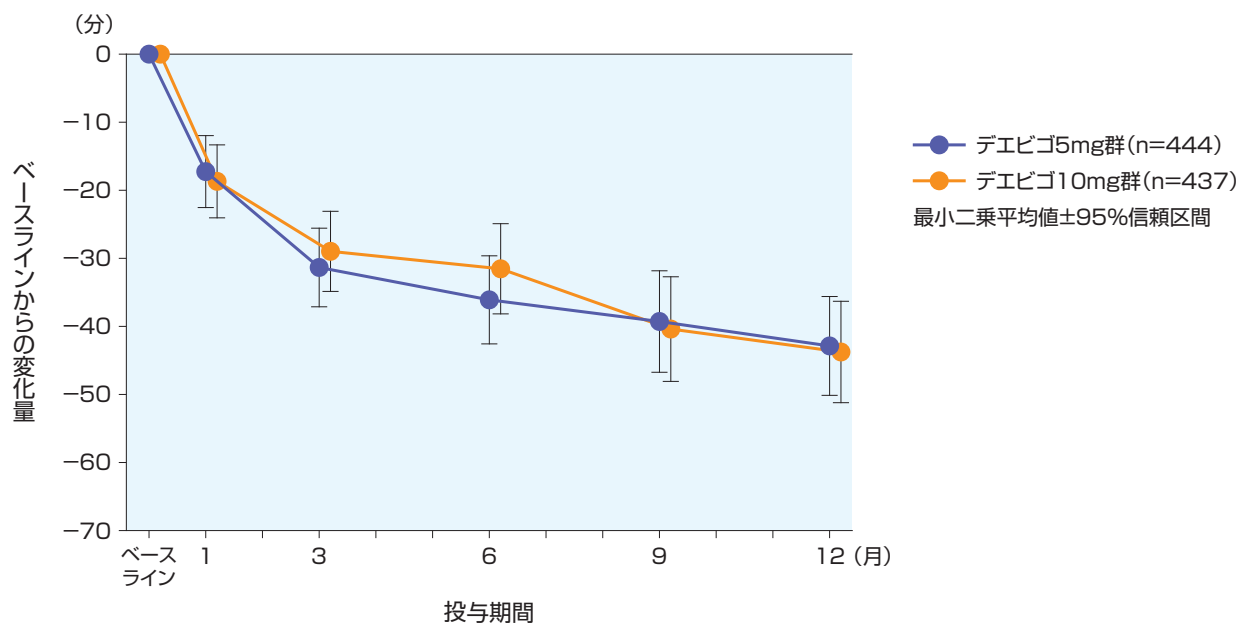
#### 睡眠潜時(sSOL)のベースラインからの変化量 主観的評価



## 睡眠効率(sSE)のベースラインからの変化量 主観的評価



## 中途覚醒時間(sWASO)のベースラインからの変化量 主観的評価



## 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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

## 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

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。

## 参考情報

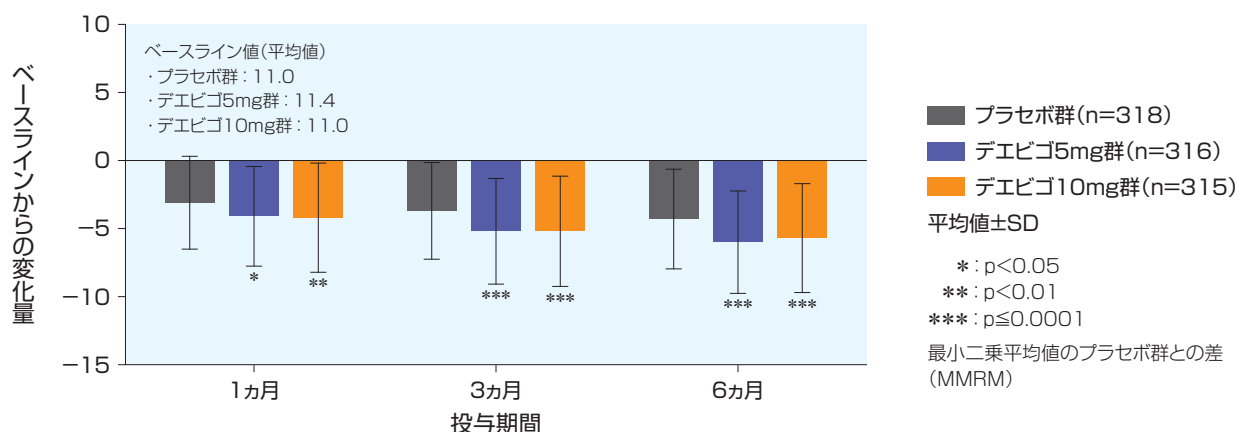
### 5 不眠症重症度質問票 (ISI)<sup>※1</sup>下位項目 (Item 4～7) スコア、 疲労重症度スケール (FSS)<sup>※2</sup> スコアのベースラインからの変化量 (各評価時点<sup>※3</sup>) [副次評価項目]

※3：投与1、3、6ヵ月時

投与6ヵ月時における不眠症重症度質問票 (ISI) 下位項目 (Item 4～7) スコアを検討した結果、ベースラインからの変化量 (平均値) は、デエビゴ5mg群では-6.0、10mg群では-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) は、デエビゴ5mg群では-1.30 ( $p<0.0001$ )、10mg群では-1.32 ( $p<0.0001$ ) であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

デエビゴ投与による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ヵ月後において有意差が認められた。

#### 不眠症重症度質問票 (ISI) 下位項目 (Item 4～7) スコアのベースラインからの変化量 主観的評価



地域、年齢区分 (65歳未満、65歳以上)、投与群、時点 (1、3、6ヵ月時)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした。

#### ※1：不眠症重症度質問票 (ISI: Insomnia Severity Index)<sup>10)</sup>

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

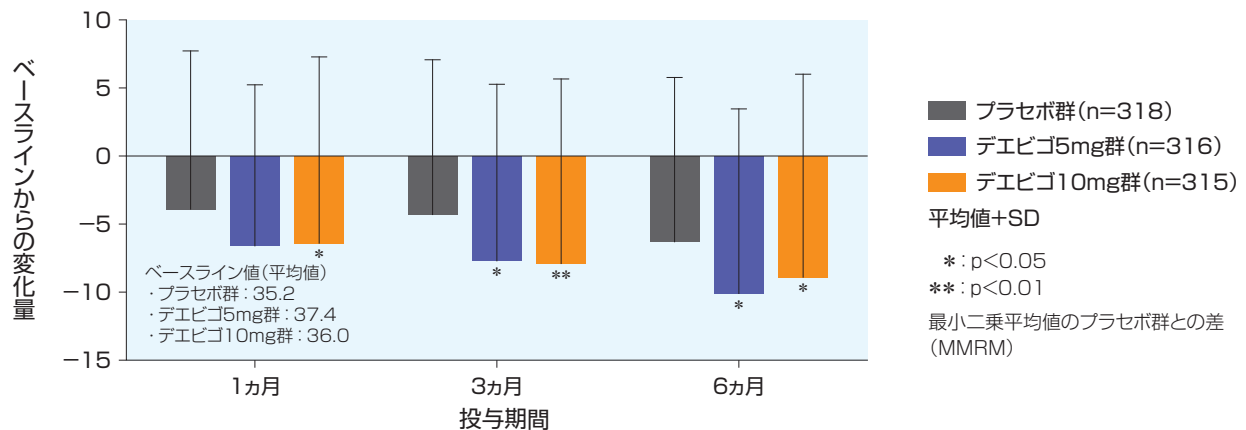
10) Morin CM. et al.: Sleep. 34(5), 601-608, 2011を元に作成

#### ※2：疲労重症度スケール (FSS: Fatigue Severity Scale)<sup>11)</sup>

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。

投与6ヵ月時における疲労重症度スケール(FSS)合計スコアを検討した結果、ベースラインからの変化量(平均値)は、デエビゴ5mg群では-10.1、10mg群では-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)は、デエビゴ5mg群では-2.50( $p=0.0134$ )、10mg群では-2.56( $p=0.0128$ )であり、プラセボ群と比較して有意な低下が認められた。

### 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 主観的評価



地域、年齢区分(65歳未満、65歳以上)、投与群、時点(1、3、6ヵ月時)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした。

#### 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

#### 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

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。

## 5. 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] (海外データ)<sup>13, 14)</sup>

13) 外国304試験 (承認時評価資料) (DVG-0019)

14) Murphy P. et al.: J Clin Sleep Med. 16(5), 765-773, 2020 (DVG-0078)

〔利益相反：本論文の著者のうち3名は、エーザイ (株) の社員である (過去の在籍者を含む)。著者にエーザイ (株) より資金提供を受領している者が含まれる。〕

**目的** 55歳以上の不眠症患者を対象として、2用量のデエビゴを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<sup>\*1</sup>) 対照、並行群間比較試験

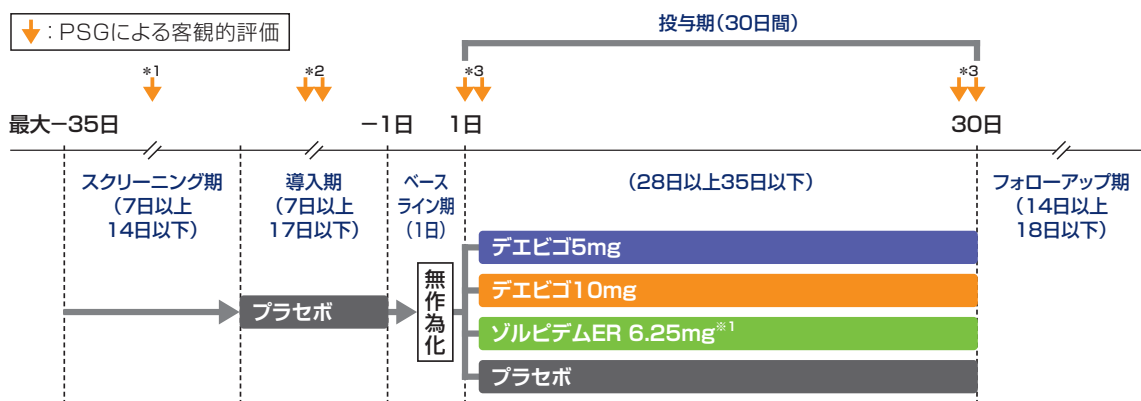
**対象** 不眠症患者 1,006例

(プラセボ群：208例、デエビゴ5mg群：266例、デエビゴ10mg群：269例、ゾルピデムER 6.25mg群：263例)

＜主な組み入れ基準＞

- ・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

**方法** デエビゴ5mg群、10mg群、ゾルピデムER 6.25mg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、試験薬初回投与前に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。

●患者は毎朝、起床後1時間以内に睡眠日誌 (適格性の判定、有効性評価に用いる睡眠に関する複数の自己申告評価を含む) のすべての項目を入力した。

●すべての患者は、導入期に単盲検で、デエビゴと識別不能なプラセボ錠1錠、ゾルピデムERと識別不能なプラセボ錠1錠を服用した。

\*1: Day-13にPSG測定を行った。スクリーニング期におけるPSGの記録は、適格性を評価するためのAHI (無呼吸・低呼吸指数) 及びPLMAI (周期性四肢運動指数) の算出のみに用いた。

\*2: Day-6及びDay-5の2日間にPSG測定を行い、連続する2夜の平均値を算出した。導入期におけるPSGの記録は、適格性の判定、PSG各パラメータのベースライン値の算出に用いた。

\*3: 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。

### 有効性評価項目

**主要評価項目**: ■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)

〔客観的評価〕 (検証的評価項目)

**副次評価項目**: 以下のベースラインからの変化量

〔客観的評価〕 ■睡眠潜時 (Day 29/30、ゾルピデムER群との比較)

■睡眠潜時 (Day 1/2、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較)

■中途覚醒時間、睡眠効率 (SE) (Day 1/2、Day 29/30、プラセボ群及びゾルピデムER群との比較)

■夜間後半部分の中途覚醒時間 (WASO2H) (Day 1/2、Day 29/30、プラセボ群との比較) 等

〔主観的評価〕 ■睡眠潜時 (sSOL) (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) 等

**探索的評価項目**: ■夜間後半部分の中途覚醒時間のベースラインからの変化量 [客観的評価]

(Day 1/2、Day 29/30、ゾルピデムER群との比較)

■投与翌朝の眠気/覚醒レベル<sup>\*2</sup>に及ぼす影響 [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<sup>\*3</sup>に及ぼす影響 (Day 2/3、Day 30/31)

■投与翌朝の認知機能<sup>\*4</sup>に及ぼす影響 (Day 2/3) 等

### 安全性評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図、身体所見、自殺の危険性 (eC-SSRS<sup>\*5</sup>)、ベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (T-BWSQ)



**解析計画** 主要評価項目の帰無仮説は「Day 29/30におけるデエビゴ10mg(又は5mg)群の睡眠潜時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におけるデエビゴ10mg(又は5mg)群の睡眠潜時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。睡眠潜時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<sup>\*6</sup>。本モデルは観察されたすべてのデータを対象とし、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固定効果、ベースライン値(導入期における2回のPSGの平均値)を共変量とした。睡眠潜時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(デエビゴ/プラセボ)とその95%信頼区間を算出した<sup>\*6</sup>。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<sup>\*6</sup>。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(デエビゴ-プラセボ)とその95%信頼区間を算出した<sup>\*6</sup>。探索的評価項目(投与翌朝の眠気/覚醒レベル、平衡機能、認知機能)は、地域、年齢区分(55~65歳未満、65歳以上)、投与群、時点(投与開始後7日間、投与期終了前7日間、あるいはDay 2/3、Day 30/31)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としたMMRMを用いて解析した<sup>\*6</sup>。群間比較は副次評価項目と同様に行った<sup>\*6</sup>。投与翌朝の認知機能はPABタスクにより収集し、MARであると想定して解析した。

※1：ゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤(国内未承認薬)

デエビゴ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、本試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、本試験の対象患者は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：眠気/覚醒レベルの詳細については、9ページをご参照ください。

※3：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)により測定した。Day 2及びDay 3、Day 30及びDay 31の各2日間の平均値を算出した。

※4：認知機能は、認知機能スコア(cognitive performance assessment battery(PAB)検査)により評価した。Day 2及びDay 3の2日間の平均値を算出した。

※5：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)

※6：欠測値の補完は、主要評価項目、副次評価項目(Day 29/30における睡眠効率、中途覚醒時間、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。

## 本試験における安全性

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)、デエビゴ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)、デエビゴ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、デエビゴ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、デエビゴ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。

	プラセボ群(n=209)	ゾルピデムER群(n=263)	デエビゴ5mg群(n=266)	デエビゴ10mg群(n=268)
全副作用	16(7.7%)	40(15.2%)	30(11.3%)	39(14.6%)
投与中止に至った有害事象	2(1.0%)	7(2.7%)	2(0.8%)	3(1.1%)
<b>主な副作用(器官別大分類/基本語)</b>				
<b>神経系障害</b>				
傾眠	3(1.4%)	4(1.5%)	10(3.8%)	17(6.3%)
頭痛	4(1.9%)	6(2.3%)	9(3.4%)	8(3.0%)
浮動性めまい	3(1.4%)	7(2.7%)	2(0.8%)	1(0.4%)
<b>胃腸障害</b>				
下痢	1(0.5%)	1(0.4%)	—	1(0.4%)

MedDRA version 20.1

例数(%)

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。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋) 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]

## 終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)による客観的評価及び睡眠日誌による主観的評価

- 1** 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) [主要評価項目(検証的評価項目)]  
 (Day 29/30 ソルピデムER群との比較、Day 1/2 プラセボ群及びソルピデムER群との比較) [副次評価項目]

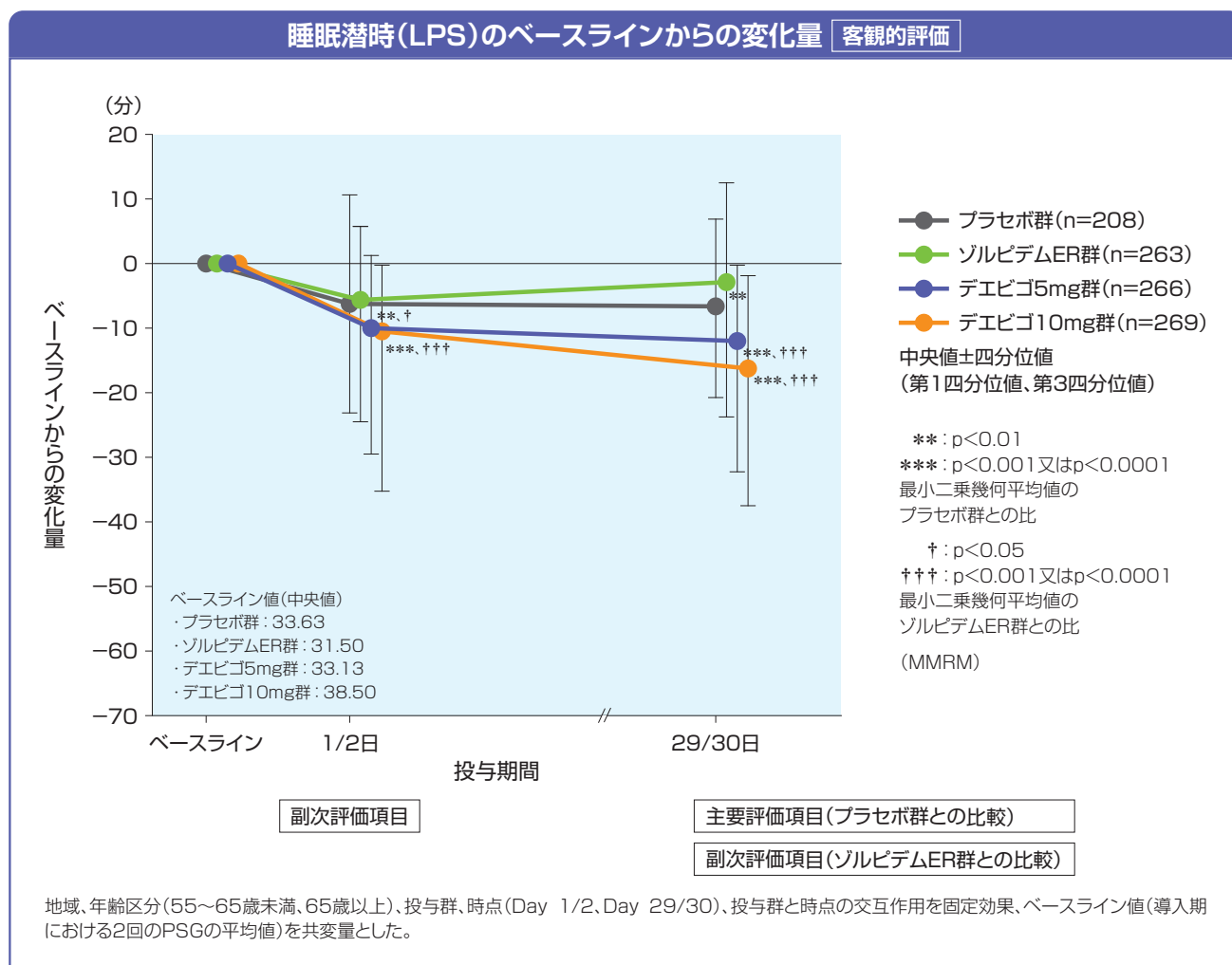
※: LPSは正規分布しないことから、解析では対数変換を用いた。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗幾何平均値の比(デエビゴ/プラセボ、ソルピデムER/プラセボ又はデエビゴ/ソルピデムER)とその95%信頼区間を算出した。

Day 29/30における睡眠潜時のベースラインからの変化量(中央値)は、デエビゴ5mg群では-12.00分、10mg群では-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)は、デエビゴ5mg群では0.773( $p=0.0003$ )、10mg群では0.723( $p<0.0001$ )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。

睡眠潜時の短縮は、プラセボ群と比較してDay 1/2において有意に認められ、プラセボ群に対する変化量の比(最小二乗幾何平均値)は、デエビゴ5mg群では0.850( $p=0.0092$ )、10mg群では0.795( $p=0.0002$ )であった。

ソルピデムER群との比較では、Day 29/30におけるベースラインからの変化量のソルピデムER群との比(最小二乗幾何平均値)は、デエビゴ5mg群では0.634( $p<0.0001$ )、10mg群では0.594( $p<0.0001$ )であり、ソルピデムER群と比較して有意な短縮が認められた。



## 2 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)【副次評価項目】

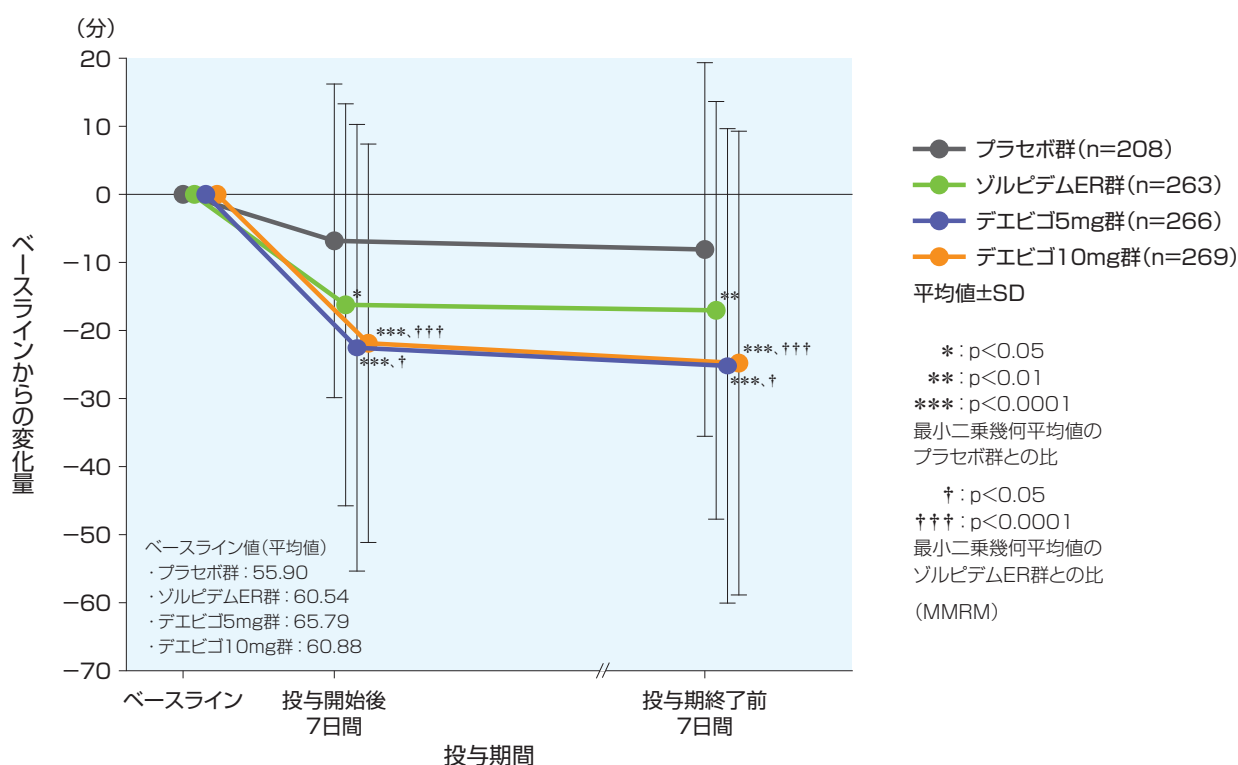
※：sSOLは正規分布しないことから、解析では対数変換を用いた。群間比較は対比に基づき行い、p値、最小二乗幾何平均値の比(デエビゴ/プラセボ、ゾルピデムER/プラセボ又はデエビゴ/ゾルピデムER)とその95%信頼区間を算出した。

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日間における睡眠潜時のベースラインからの変化量(平均値)は、デエビゴ5mg群では-25.20分、10mg群では-24.79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)は、デエビゴ5mg群ではそれぞれ0.750( $p<0.0001$ )、0.882( $p=0.0176$ )、10mg群ではそれぞれ0.689( $p<0.0001$ )、0.811( $p<0.0001$ )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。

睡眠潜時の短縮は、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群に対する変化量の比(最小二乗幾何平均値)は、デエビゴ5mg群ではそれぞれ0.815( $p<0.0001$ )、0.898( $p=0.0122$ )、10mg群ではそれぞれ0.753( $p<0.0001$ )、0.830( $p<0.0001$ )であった。

### 睡眠潜時(sSOL)のベースラインからの変化量 主観的評価



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固定効果、ベースライン値(導入期における2回のPSGの平均値)を共変量とした。

#### 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

3

## 中途覚醒時間(WASO)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) [副次評価項目<sup>※1</sup>]

夜間後半部分の中途覚醒時間(WASO2H)のベースラインからの変化量

(Day 1/2、Day 29/30 プラセボ群との比較) [副次評価項目<sup>※1</sup>]

(Day 1/2、Day 29/30 ゾルピデムER群との比較) [探索的評価項目<sup>※2</sup>]

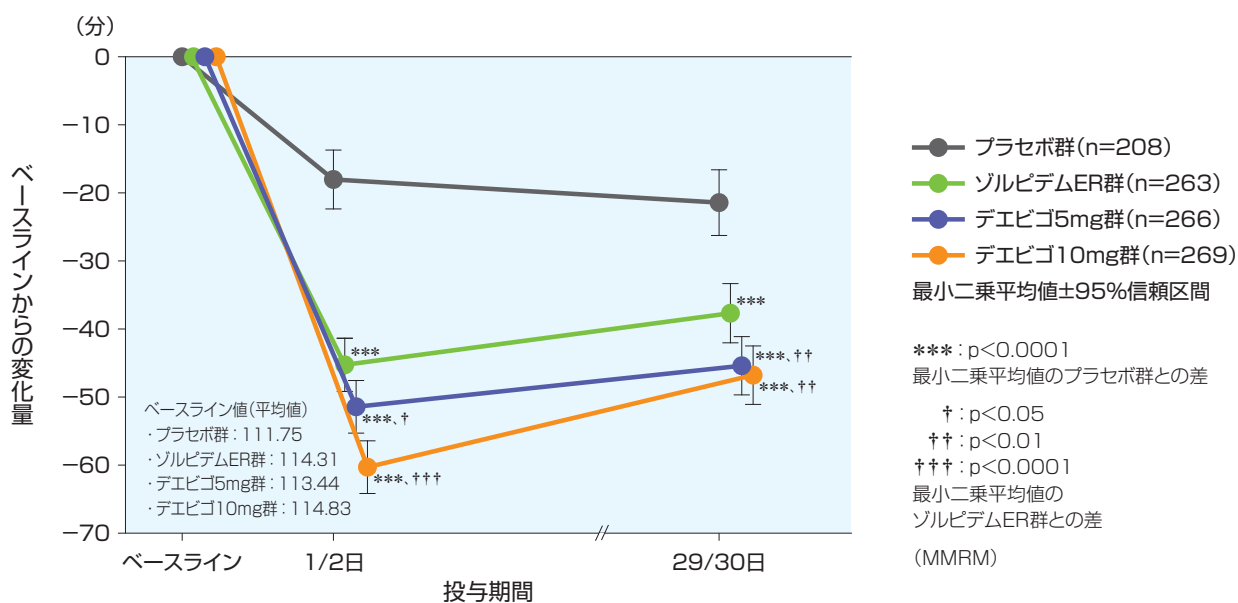
※1：副次評価項目は、WASOのデエビゴ各用量群とプラセボ群及びゾルピデムER群との比較、WASO2Hのデエビゴ各用量群とプラセボ群との比較である。

※2：探索的評価項目は、WASO2Hのデエビゴ各用量群とゾルピデムER群との比較である。

Day 29/30における中途覚醒時間の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)は、デエビゴ5mg群ではそれぞれ-23.96分( $p<0.0001$ )、-7.72分( $p=0.0073$ )、10mg群ではそれぞれ-25.35分( $p<0.0001$ )、-9.10分( $p=0.0016$ )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。

中途覚醒時間の短縮は、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群に対する変化量の差(最小二乗平均値)は、デエビゴ5mg群ではそれぞれ-33.40分( $p<0.0001$ )、-6.16分( $p=0.0154$ )、10mg群ではそれぞれ-42.27分( $p<0.0001$ )、-15.03分( $p<0.0001$ )であった。

### 中途覚醒時間(WASO)のベースラインからの変化量 客観的評価



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固定効果、ベースライン値(導入期における2回のPSGの平均値)を共変量とした。

## 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。

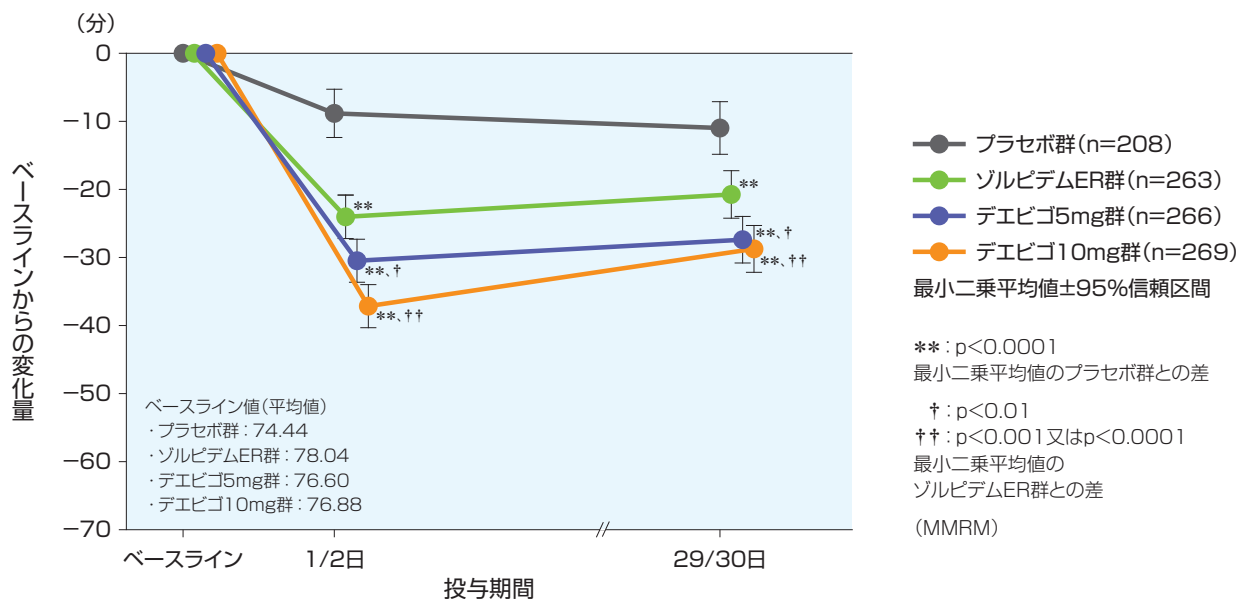
## 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

探索的評価項目であるDay 29/30における夜間後半部分の中途覚醒時間の検討では、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)は、デエビゴ5mg群ではそれぞれ-16.41分( $p<0.0001$ )、-6.65分( $p=0.0038$ )、10mg群ではそれぞれ-17.76分( $p<0.0001$ )、-8.00分( $p=0.0005$ )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。

夜間後半部分の中途覚醒時間の短縮は、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群に対する変化量の差(最小二乗平均値)は、デエビゴ5mg群ではそれぞれ-21.66分( $p<0.0001$ )、-6.46分( $p=0.0020$ )、10mg群ではそれぞれ-28.33分( $p<0.0001$ )、-13.13分( $p<0.0001$ )であった。

#### 夜間後半部分の中途覚醒時間(WASO2H)のベースラインからの変化量 客観的評価



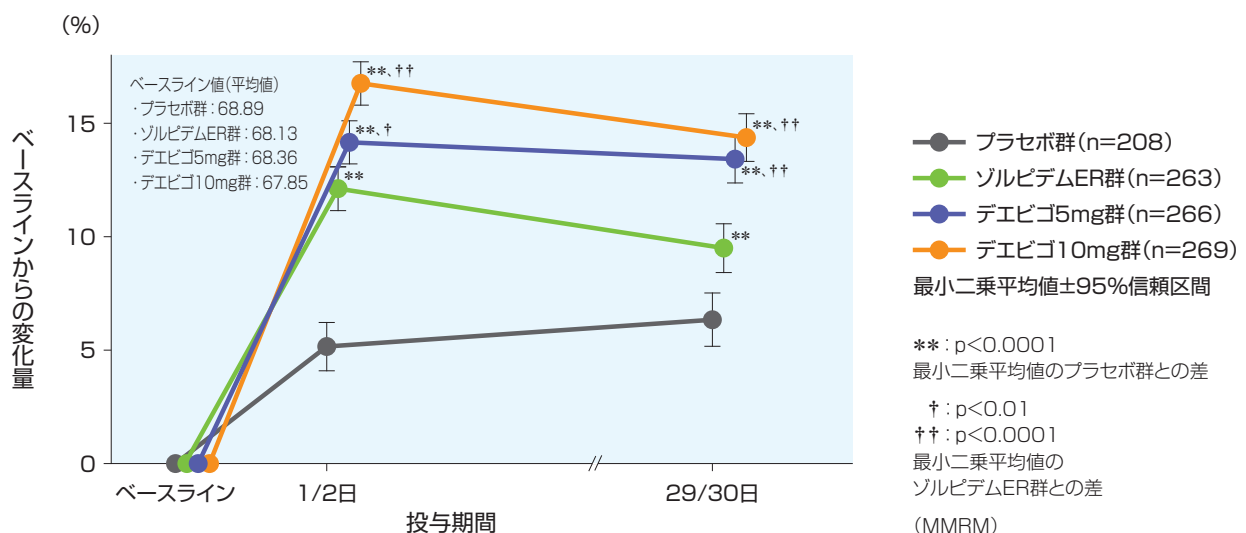
地域、年齢区分(55~65歳未満、65歳以上)、投与群、時点(Day 1/2、Day 29/30)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値(導入期における2回のPSGの平均値)を共変量とした。

#### 4 睡眠効率(SE)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) [副次評価項目]

Day 29/30における睡眠効率の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)は、デエビゴ5mg群ではそれぞれ7.07%( $p<0.0001$ )、3.92%( $p<0.0001$ )、10mg群ではそれぞれ8.03%( $p<0.0001$ )、4.88%( $p<0.0001$ )であり、プラセボ群、ゾルピデムER群と比較して有意な改善が認められた。

#### 睡眠効率(SE)のベースラインからの変化量 客観的評価



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固定効果、ベースライン値(導入期における2回のPSGの平均値)を共変量とした。



## その他の探索的評価項目

### 参考情報

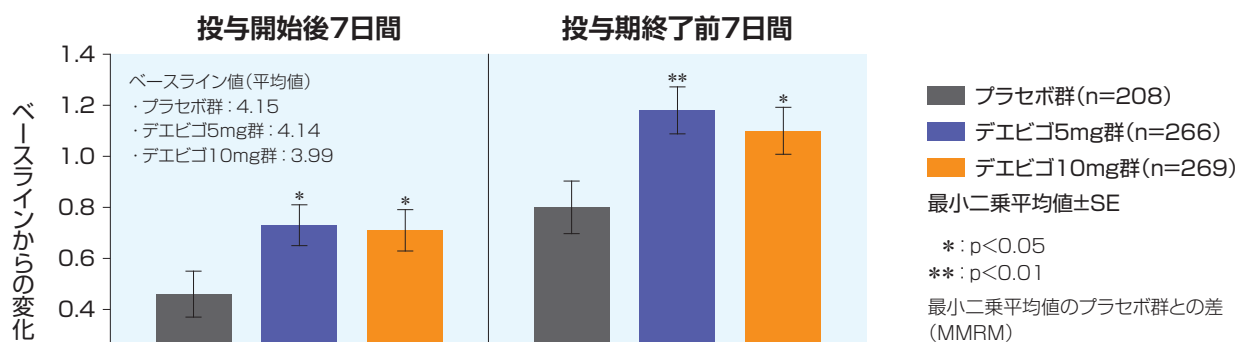
本データは参考情報のため、実薬対照群に関する試験結果は掲載していません。

### 5 投与翌朝の眠気／覚醒レベルに及ぼす影響(投与開始後7日間、投与期終了前7日間) (睡眠日誌による主観的評価) [探索的評価項目]

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、デエビゴ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)；5mg群0.39( $p=0.0027$ )、10mg群0.30( $p=0.0182$ ))。

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)；5mg群0.27( $p=0.0151$ )、10mg群0.25( $p=0.0217$ ))。

#### 投与翌朝の眠気／覚醒レベルのベースラインからの変化量 [主観的評価]



地域、年齢区分(55～65歳未満、65歳以上)、投与群、時点(投与開始後7日間、投与期終了前7日間)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした。

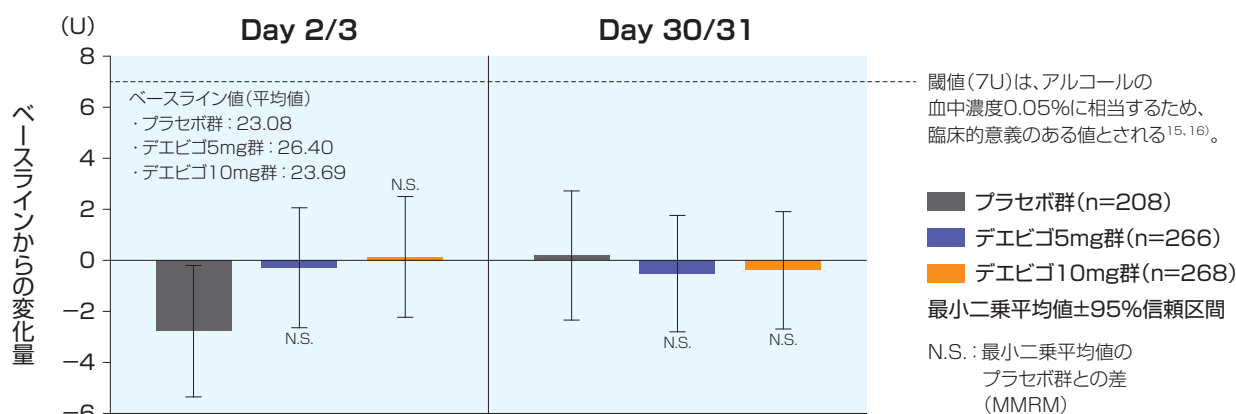
### 参考情報

本データは参考情報のため、実薬対照群に関する試験結果は掲載していません。

### 6 投与翌朝の平衡機能に及ぼす影響(Day 2/3、Day 30/31) [探索的評価項目]

Day 30/31における身体動揺値の変化量を検討した結果、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、デエビゴ5mg群では-0.71U、10mg群では-0.58Uであり、変化量は下図のとおりであった。

#### 投与翌朝の身体動揺値のベースラインからの変化量



地域、年齢区分(55～65歳未満、65歳以上)、投与群、時点(Day 2/3、Day 30/31)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした。



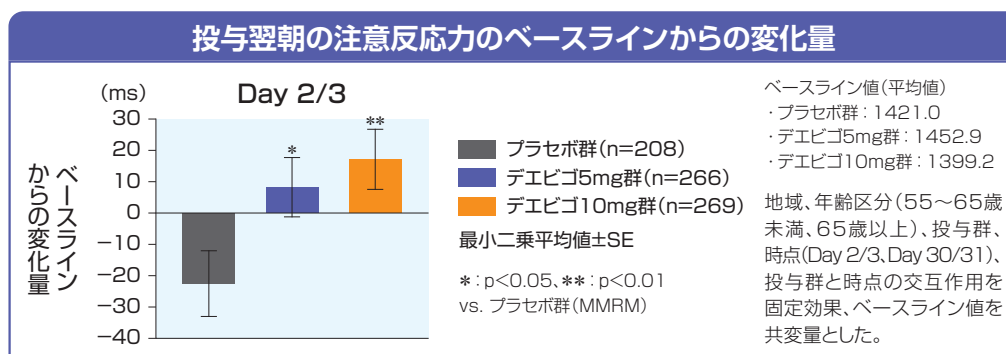
## 参考情報

本データは参考情報のため、実薬対照群に関する試験結果は掲載していません。

## 7 投与翌朝の認知機能に及ぼす影響 (Day 2/3) [探索的評価項目]

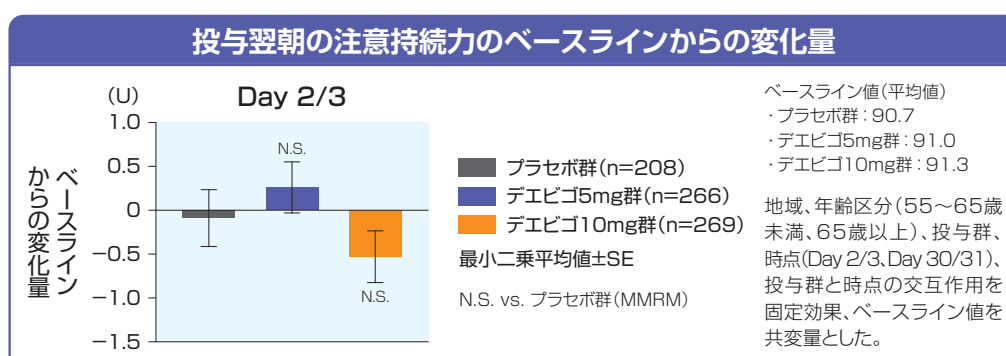
### 注意反応力

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、右図のとおりであった。



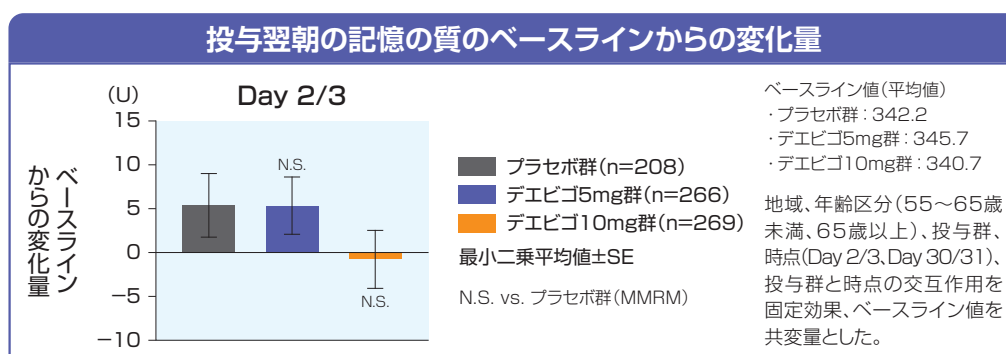
### 注意持続力

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、右図のとおりであった。



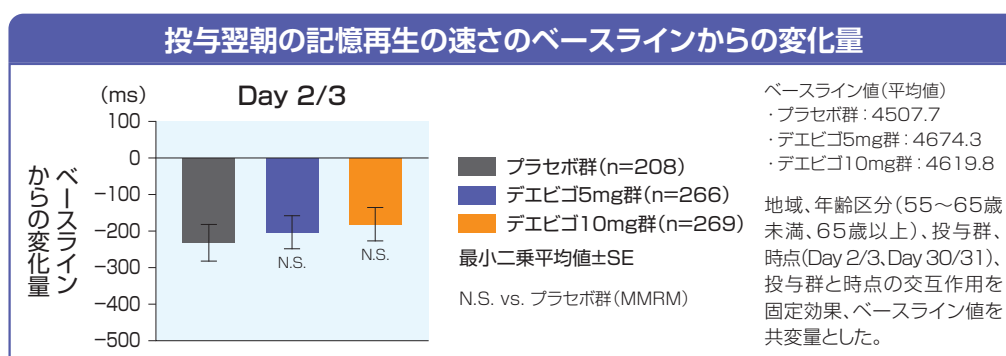
### 記憶の質

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、右図のとおりであった。



### 記憶再生の速さ

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、右図のとおりであった。



#### 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。

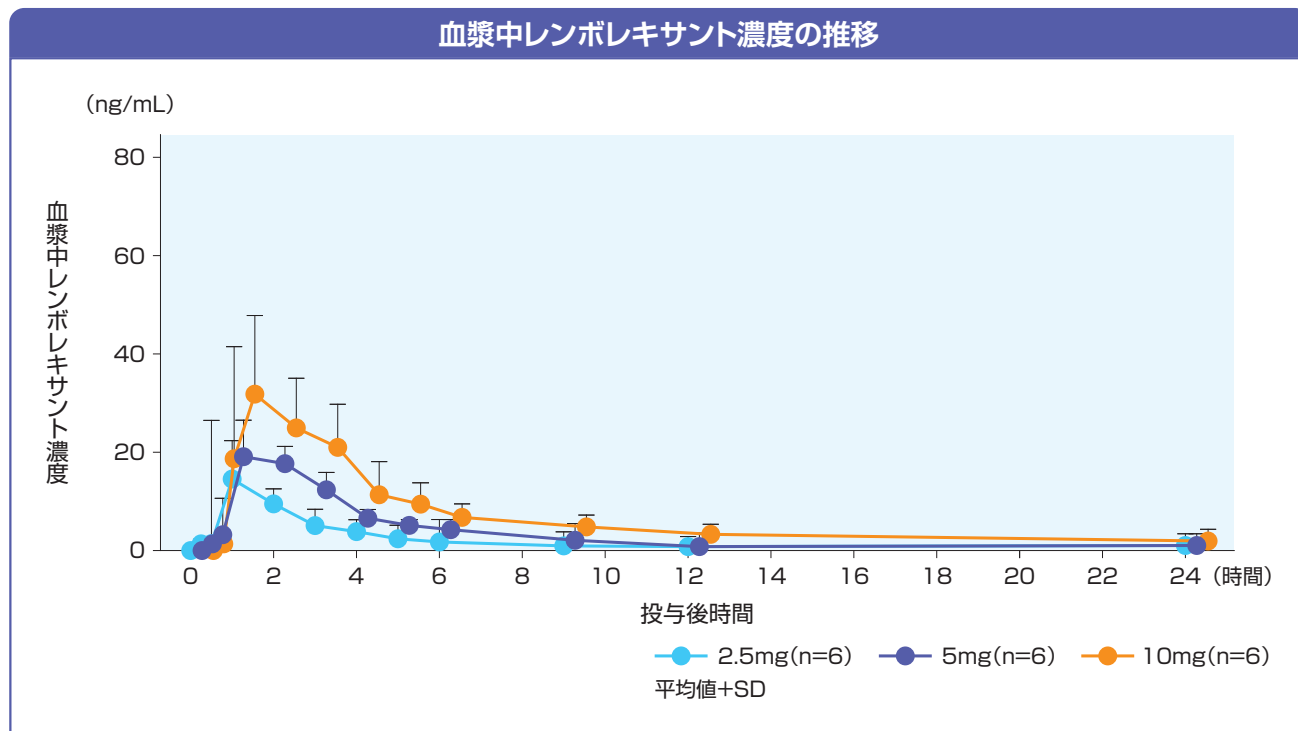
#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

## 1. 血中濃度

### 1 単回投与(健康成人、外国人データ)[外国001試験]<sup>17)</sup>

健康成人18例にレンボレキサント2.5mg、5mg及び10mg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。



### 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	2.5mg(n=6)	5mg(n=6)	10mg(n=6)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.9 (5.73)	22.7 (4.39)	36.0 (18.7)
AUC <sub>(0-24h)</sub> (ng・h/mL)	56.8 (21.1)	94.6 (18.8)	159 (61.9)
t <sub>max</sub> (h)	1.01 (1.00-3.00)	1.55 (0.92-3.00)	1.00 (0.57-2.00)
t <sub>1/2</sub> (h)	30.10	31.35	56.15

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

対象：外国人健康成人18例

方法：レンボレキサント2.5、5及び10mg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。

### 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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

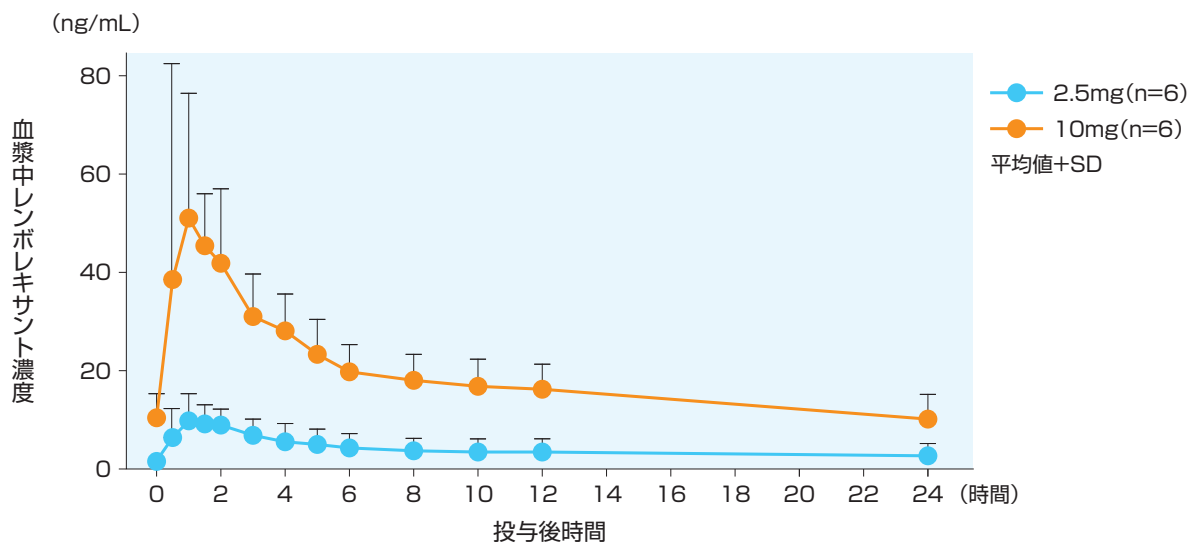
## 2 反復投与(日本人健康成人) [外国003試験<sup>※1)</sup>18)

日本人健康成人12例にレンボレキサント2.5mg及び10mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、Day 14の $C_{max}$ 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、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%<sup>※2)</sup>及び17.9ng/mL(25.5%<sup>※2)</sup>であった。

※1：日本人を含む海外臨床試験における日本人データのみを示す

※2：Day 14の $C_{max}$ (平均値)に対する比率

血漿中レンボレキサント濃度の推移(Day 14)



薬物動態パラメータ(Day 1及びDay 14)

Day	薬物動態パラメータ	2.5mg(n=6)	10mg(n=6)
1	$C_{max}$ (ng/mL)	10.0 (1.36)	46.5 (25.8)
	$AUC_{(0-24h)}$ (ng・h/mL)	54.8 (13.1)	231 (40.2)
	$t_{max}$ (h)	1.54 (1.00-4.00)	1.00 (0.50-6.00)
14	$C_{max}$ (ng/mL)	13.2 (3.40)	70.2 (30.2)
	$AUC_{(0-24h)}$ (ng・h/mL)	95.6 (21.4)	459 (110)
	$t_{max}$ (h)	1.25 (0.50-2.00)	1.50 (0.50-2.00)
	$t_{1/2}$ (h)	50.6 (11.4)	47.4 (13.9)

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。

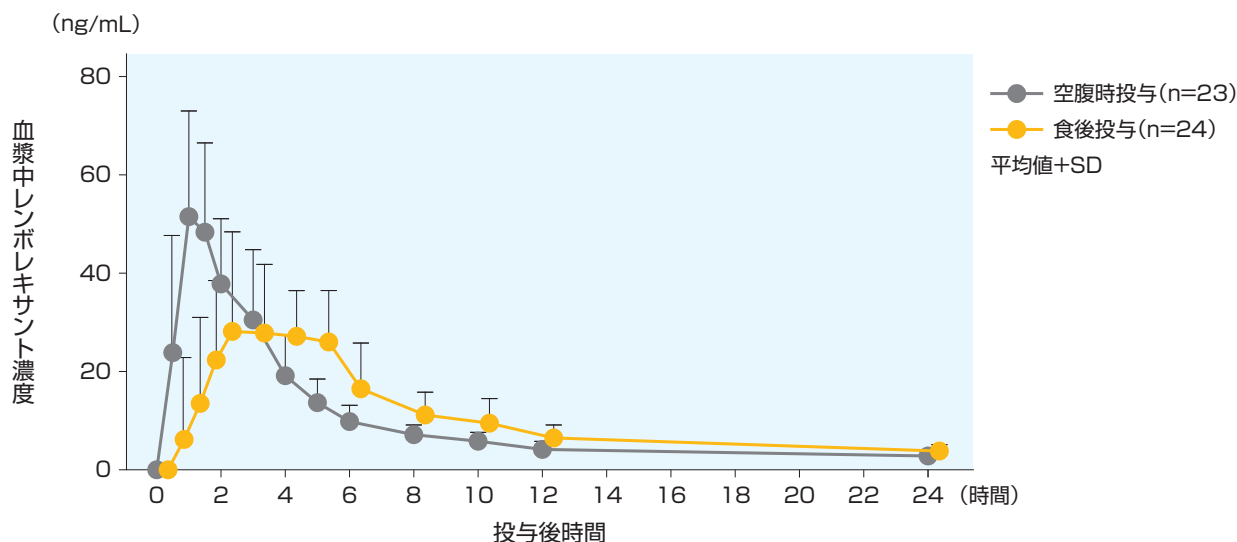
対象：日本人健康成人12例

方法：レンボレキサント2.5及び10mg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。

## 3 食事の影響(健康成人、外国人データ)[外国008試験]<sup>19)</sup>

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。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。

血漿中レンボレキサント濃度の推移



### 薬物動態パラメータ

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 <sup>b</sup>	118 [109, 128]
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	472 <sup>a</sup>	401 <sup>b</sup>	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) <sup>a</sup>	50.8 (19.2) <sup>b</sup>

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。

#### 4 高齢者における薬物動態(外国人データ)[外国002試験、母集団薬物動態解析]<sup>20, 21)</sup>

健康高齢者5例(66～76歳)にレンボレキサント25mg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<sub>max</sub>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<sub>(0-24h)</sub>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<sub>max</sub>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<sup>20)</sup>。

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<sup>21)</sup>。

#### 5 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)[外国104試験]<sup>22)</sup>

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>(0-inf)</sub>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。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<sub>u</sub>)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。

#### 6 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)[外国105試験]<sup>23)</sup>

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/1.73m<sup>2</sup>)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<sub>max</sub>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<sub>(0-inf)</sub>は50%[1.13、1.99]増加した。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<sub>u</sub>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。

#### 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

7.3 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]

7.5 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]

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

##### 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]

##### 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]

##### 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]

## 2. 分布

### 1 分布容積(外国人データ) [外国001試験]<sup>17)</sup>

健康成人6例にレンボレキサント5mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積( $V_z/F$ )は、 $1,650 \pm 389$ L (平均値 $\pm$ SD)であった。

### 2 血漿蛋白結合率(*in vitro*)<sup>24)</sup>

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)。

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%、 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白( $\alpha$ 1-AGP) 9.3~13.1%、ヒト $\gamma$ -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。

### 3 血液-脳関門通過性(ラット、サル)<sup>25)</sup>

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。

### 4 血液-胎盤関門通過性(ラット)<sup>26)</sup>

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。

### 5 乳汁への移行性(ラット)<sup>27)</sup>

授乳期のラット( $n=3$ )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、放射能の乳汁への排泄が認められ、乳汁中放射能濃度は $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 比として血漿中放射能濃度の3.06倍であった。

#### 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

##### 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。

#### 13. 過量投与(一部抜粋)

##### 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。



### 3. 代謝

#### 1 代謝部位及び代謝経路(ラット、サル、*in vitro*を含む)<sup>28, 29)</sup>

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

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

#### 2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種(*in vitro*)<sup>30, 31)</sup>

ヒトCYP発現系ミクロソームを用いて検討した結果、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。

### 4. 排泄

#### 1 排泄部位及び経路(外国人データ)<sup>17, 32)</sup>

ヒトマスバランス試験(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<sup>32)</sup>。また、健康成人64例にレンボレキサント1~200mgを単回経口投与したとき(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<sup>17)</sup>。

#### 2 胆汁排泄(ラット)<sup>33)</sup>

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。

### 5. QT間隔に及ぼす影響(健康成人及び健康高齢者、日本人及び外国人データ)<sup>18, 20)</sup>

健康成人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2.5~75mg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 $\Delta\Delta QTcI^*$ 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の関係モデル化した際の $\Delta\Delta QTcI$ の90%信頼区間の上限は10msより低かった。

※：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 $\Delta QTcI$ を算出し、プラセボ群の被験者から得られた $\Delta QTcI$ で補正した値

対象：[外国002試験]外国人健康成人48例(2.5、5、10、25、50及び75mg群)、外国人健康高齢者7例(25mg群)

[外国003試験]日本人健康成人24例(2.5、10、及び25mg群及びプラセボ群)、白人健康成人8例(10mg群)

方法：レンボレキサント2.5~75mg又はプラセボを1日1回14日間反復経口投与し、14日目にホルター心電図検査に基づくhighprecision QT analyses(HPQT)解析を行った。

## 6. 薬物相互作用

### 1 レンボレキサントが他剤の薬物動態に及ぼす影響(外国人データ)

#### 1) プロピオン[外国004試験]<sup>34)</sup>

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<sup>\*</sup>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。

※: 国内未承認薬

#### 2) ミダゾラム[外国004試験]<sup>34)</sup>

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<sup>\*</sup>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。

※: 経口製剤は国内未承認薬

#### 3) 経口避妊薬[外国012試験]<sup>35)</sup>

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 $\mu$ gの合剤)<sup>\*</sup>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。

※: 国内未承認の配合製剤

#### 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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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。

7.4 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]

## 2 他剤がレンボレキサントの薬物動態に及ぼす影響(外国人データ)

### 1) リファンピシン [外国004試験]<sup>34)</sup>

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]減少したことから、本剤とCYP3A誘導剤との併用は「併用注意」として設定した。

### 2) イトラコナゾール [外国004試験]<sup>34)</sup>

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]増加したことから、本剤とCYP3A阻害剤との併用は「併用注意」として設定した。

### 3) フルコナゾール [外国012試験]<sup>35)</sup>

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]増加したことから、本剤とCYP3A阻害剤との併用は「併用注意」として設定した。

### 4) アルコール [外国009試験]<sup>36)</sup>

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]増加したことから、本剤とアルコールとの併用は「併用注意」として設定した。

### 5) ファモチジン [外国012試験]<sup>35)</sup>

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。

## 1. 薬効薬理

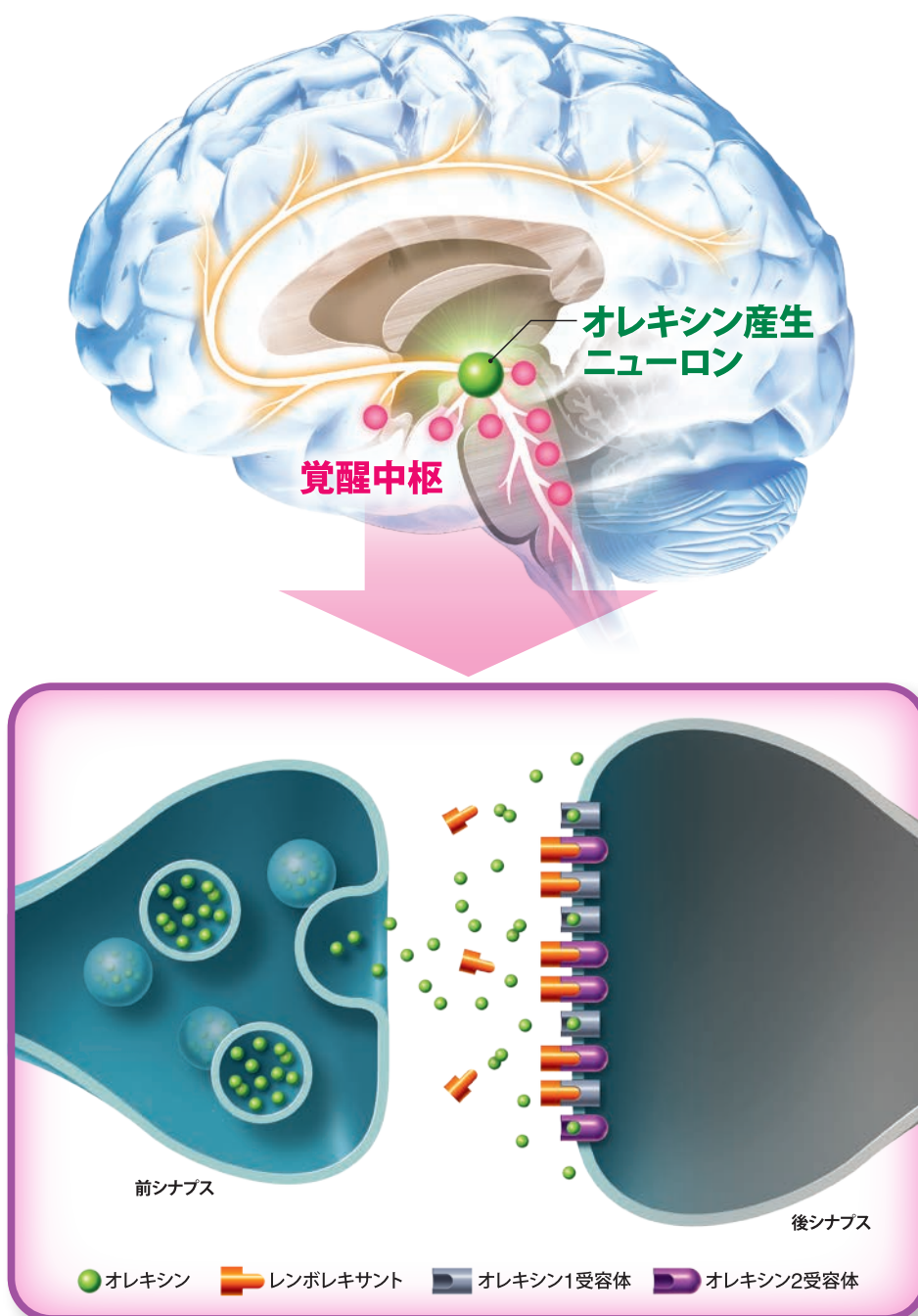
### 1 作用機序<sup>37,38)</sup>

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。デエビゴは、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り、OX1RとOX2Rに対し親和性を示す<sup>37)</sup>。デエビゴのヒトOX1R及びOX2Rに対するカルシウム流入試験のK<sub>i</sub>値は、それぞれ8.1nmol/L及び0.48nmol/Lであった(*in vitro*)<sup>38)</sup>。

デエビゴは、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：オレキシン1受容体、OX2R：オレキシン2受容体

### デエビゴの作用機序



筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 機構長 柳沢正史先生提供

## 2 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*)<sup>37)</sup>

ヒトOX1R及びOX2R発現細胞への<sup>125</sup>I-オレキシンAの結合に対する阻害作用を検討したところ、レンボレキサントはヒトOX1R及びOX2Rの両方に対する拮抗剤であることが確認され、両受容体への<sup>125</sup>I-オレキシンAの結合をそれぞれIC<sub>50</sub>値6.1 nmol/L (95%信頼区間：1.9～20 nmol/L) 及び2.6 nmol/L (95%信頼区間：1.9～3.6 nmol/L) で阻害した。スボレキサントのヒトOX1R及びOX2Rに対するIC<sub>50</sub>値は、それぞれ8.8 nmol/L 及び12.0 nmol/L であった。

### <sup>125</sup>I-オレキシンAの結合に対するレンボレキサントの阻害作用

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

平均値±SE

hOX1R：ヒトOX1R、hOX2R：ヒトOX2R

方法：ヒトOX1R又はOX2R発現チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞の膜画分にレンボレキサント(0.6～200 nmol/L)又はスボレキサント(0.2～60 nmol/L)並びに<sup>125</sup>I-オレキシンA(0.2 nmol/L)を加え、室温で30分間インキュベートし、IC<sub>50</sub>値を算出した。

## 3 ヒトOX1R及びOX2Rに対する結合反応速度(*in vitro*)<sup>37)</sup>

ヒトOX1R及びOX2R発現細胞にそれぞれ<sup>125</sup>I-オレキシンA及び[<sup>3</sup>H]EMPA\*をトレーサーとした結合反応速度解析において、ヒトOX1Rに対する結合速度定数( $k_{on}$ )及び解離速度定数( $k_{off}$ )はそれぞれ0.0262 L·nmol<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 及び0.244 min<sup>-1</sup> であり、ヒトOX2Rに対する $k_{on}$ 及び $k_{off}$ はそれぞれ0.0496 L·nmol<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 及び0.0626 min<sup>-1</sup> 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。

※：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)

[<sup>3</sup>H]EMPA：[<sup>3</sup>H]-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	スボレキサント
結合速度定数 $k_{on}$ (L·nmol <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	0.0262 <sup>a</sup> (0.0175-0.0350)	0.0496 <sup>a</sup> (0.0463-0.0528)	0.0052 <sup>b</sup>
解離速度定数 $k_{off}$ (min <sup>-1</sup> )	0.244 <sup>a</sup> (0.171-0.317)	0.0626 <sup>a</sup> (0.0582-0.0671)	0.0164 <sup>b</sup>

それぞれの値は、3重測定の実験の3回の平均値である。( )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回の値である。

hOX1R：ヒトOX1R、hOX2R：ヒトOX2R

方法：ヒトOX1R発現CHO細胞の膜画分にレンボレキサント(7、14、28 nmol/L)及び<sup>125</sup>I-オレキシンAを、ヒトOX2R発現CHO細胞の膜画分にレンボレキサント又はスボレキサント(1、3、10 nmol/L)及び[<sup>3</sup>H]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。



## 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*)<sup>38)</sup>

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性試験(カルシウム流入試験)において、レンボレキサントはいずれの受容体に対しても作動性を示さず、拮抗作用を示した。レンボレキサントはOX1R及びOX2Rの両方に対するオレキシン受容体拮抗剤であることが確認された。

### アンタゴニスト試験におけるK<sub>i</sub>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) <sup>a</sup>	23 (9.1-59)	0.44 (0.14-1.3)

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

a: 4重測定の実験の2回の平均値を示す。( )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EC<sub>50</sub>値(nmol/L)

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

それぞれの値は、4重測定の実験の2～3回の平均値である。( )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<sup>®</sup>カルシウムアッセイキットにより検討した。アゴニスト試験ではレンボレキサント(0.051～13,280nmol/L)を加え、アンタゴニスト試験ではレンボレキサント(0.038～9,960nmol/L)を加えて約40分間インキュベート後にオレキシンAを加え、それぞれ蛍光強度を測定した。

## 5 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)<sup>39, 40)</sup>

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( $p < 0.05^*$ )。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)では有意差はなかった。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。

※: 混合効果モデルを用いた分析後、Dunnett型多重比較検定

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<sup>40)</sup>により睡眠に及ぼす影響を検討した。さらに、ナルコレプシー様症状を惹き起こす可能性を調べるため、SOREM(覚醒状態からノンレム睡眠を経ずに直接レム睡眠へ移行する入眠時レム睡眠)の有無を検討した。

39) Beuckmann CT. et al.: Sleep. 42(6), 1-14, 2019(DVG-0024) (利益相反: 著者にエーザイ(株)の社員が含まれる。)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)  
 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。



## 1. 安全性薬理試験<sup>41)</sup>

試験項目		動物種	投与量、投与経路	結果
心血管系	hERGカリウム電流に及ぼす影響 ( <i>in vitro</i> )	hERGチャネル遺伝子を導入したCHO細胞 (n=5/群)	0、1、3、10 $\mu$ mol/L	濃度依存的にhERGカリウム電流を阻害し、IC <sub>50</sub> 値は6.1 $\mu$ mol/Lであった。
	心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響	雄覚醒カニクイザル (n=4/群)	0、10、30、100mg/kg 単回経口	30及び100mg/kgで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間隔延長は投与後8時間まで持続した。
中枢神経系	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、直腸温度に及ぼす影響 (FOB法)	雄SDラット (n=6/群)	0、100、300、1,000mg/kg 単回経口	1,000mg/kgまで中枢神経系に影響を及ぼさなかった。
呼吸系	呼吸数、1回換気量及び分時換気量に及ぼす影響	雄SDラット (n=6/群)	0、100、300、1,000mg/kg 単回経口	1,000mg/kgまで呼吸系に影響を及ぼさなかった。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 2. 毒性試験

### 1) 単回投与毒性試験<sup>42)</sup>

試験項目	動物種、投与量、投与経路	無毒性量	結果
単回投与毒性試験	雌雄SDラット 100、300、1,000mg/kg、経口 (n=3/性/群)	—	1,000mg/kgまで異常は認められなかった。
拡張型単回投与毒性試験	雌雄SDラット 0、100、300、1,000mg/kg、経口 (n=10~15/性/群)	1,000mg/kg	
拡張型単回投与毒性試験	雌雄カニクイザル 0、100、300、1,000mg/kg、経口 (n=3~5/性/群)	300mg/kg	300mg/kg：嘔吐(雄1例) 1,000mg/kg：半眼(雌雄各2例)

### 2) 反復投与毒性試験<sup>43、44)</sup>

動物種、投与量、投与期間、投与経路	無毒性量	結果
雌雄CB6F1-nonTg rasH2マウス 0、100、300、1,000mg/kg 4週間、経口 (n=10/性/群)	—	雌雄の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 <sup>44)</sup> 。
雌雄SDラット 0、30、100、1,000mg/kg 4週間、経口 (n=10/性/群)	雄：1,000mg/kg 雌：100mg/kg	雌の1,000mg/kgで摂餌量の減少を伴う体重の増加抑制がみられ、二次的な変化として、網状赤血球数の減少、腎前性の尿素窒素の増加、骨髄の造血細胞の減少及び胸腺のリンパ球数の減少がみられた。また、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。
雌雄SDラット 0、30、100、1,000mg/kg 13週間あるいは26週間、経口 (n=10~12/性/群)	雄：100mg/kg 雌：30mg/kg	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、これらの変化はげっ歯類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。
雌雄カニクイザル 0、30、100、1,000mg/kg 4週間、経口 (n=4/性/群)	雌雄：30mg/kg	1,000mg/kgで嘔吐及び赤血球パラメータの減少が、100mg/kgで嘔吐及び流涎がみられた。
雌雄カニクイザル 0、20、100、1,000mg/kg 13週間、経口 (n=4/性/群)	雌雄：20mg/kg	100mg/kg以上で嘔吐、流涎、軽度の赤血球パラメータの減少がみられた。1,000mg/kgの雄1例でマラリア原虫による貧血及び臨床症状がみられた。
雌雄カニクイザル 0、10、100、1,000mg/kg 39週間、経口 (n=4/性/群)	雌雄：10mg/kg	10mg/kg以上で薬理作用に起因する活動性の低下や傾眠が認められた。100mg/kg以上では、便の異常及び嘔吐が散発的に認められたが、動物の全身健康状態に影響はなかった。網状赤血球の増加と脾の病理組織学的変化を伴う赤血球系パラメータの低下、肝細胞肥大も認められた。また、用量依存的な尿中フッ素排泄量の増加が認められ、1,000mg/kgでのみ大腿骨にフッ素由来の色素沈着がみられたが、骨への影響を示すその他のパラメータや組織構造には影響はなかった。

3) 生殖発生毒性試験<sup>45~51)</sup>

試験の種類	動物種、投与量、投与経路	無毒性量及び結果
雄の受胎能・初期胚発生	雄SDラット 0、30、100、1,000mg/kg 反復経口 (n=20/群)	無毒性量(一般毒性及び生殖) : 1,000mg/kg
雌の受胎能・初期胚発生	雌SDラット 0、30、100、1,000mg/kg 反復経口 (n=20又は22/群)	無毒性量(一般毒性及び初期胚発生) : 100mg/kg 無毒性量(受胎能) : 30mg/kg 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 <sup>46~49)</sup> 。
胚・胎児発生	雌SDラット 0、60、200、600mg/kg 反復経口 (n=20又は22/群)  追加試験： 雌SDラット 0、20、60、200mg/kg 反復経口(n=20/群)	無毒性量(母動物) : 60mg/kg 無毒性量(胚・胎児発生) : 200mg/kg 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、母動物には活動性の低下、摂餌量の減少及び体重減少がみられた。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。
出生前後の発生・母体機能	雌SDラット 0、30、100、300mg/kg 反復経口 (n=22/群)	無毒性量(F0母動物の一般毒性及びF1出生児の発育) : 100mg/kg 無毒性量(F0母動物の生殖能及びF1出生児のその他の測定項目) : 300mg/kg 300mg/kgで母動物(F0)に体重減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、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 <sup>50、51)</sup> 。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 4) その他の特殊毒性<sup>52~56)</sup>

試験の種類		動物種、投与量、投与期間、投与経路	結果
52) 遺伝毒性試験	復帰突然変異試験	<i>in vitro</i> 0~5,000 $\mu$ g/plate	陰性であった。
	マウスリンフォーマTk試験	<i>in vitro</i> 0~200 $\mu$ g/mL	陰性であった。
	ラット小核試験	雄SDラット 0、500、1,000、2,000mg/kg 単回経口(n=5/群)	陰性であった。
がん原性試験 <sup>*53)</sup>		雌雄SDラット 雄：0、30、100、300mg/kg 雌：0、10、30、100mg/kg 104週間、反復経口(n=60/性/群)	がん原性を示さなかった。
		雌雄CB6F1-Tg rasH2マウス 0、50、150、500mg/kg 26週間、反復経口(n=25/性/群)	がん原性を示さなかった。
54) 依存性試験	身体依存性試験	雄SDラット 0、200、600mg/kg/日 28日間、反復経口(n=10/群)	身体依存性はみられなかった。
	薬物弁別試験	雌SDラット ゾルピデム0、0.32、0.56、1.0、1.8、 3、5.6mg/kg、 レンボレキサント0、10、30、100、 1,000mg/kg、単回経口(n=6/群)	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。
	自己投与試験	雌雄アカゲザル 0.3、0.1、0.03、0.01、0.003mg/ kg/infusion漸減 4~7日間/用量、静脈内(n=雄3、雌1)	陰性対照物質投与時と比較して、自己投与数の増加は認められず、強化効果はみられなかった。
代謝物の毒性試験 <sup>55)</sup>		雌雄CB6F1-nonTg rasH2マウス 100、300、1,000mg/kg 4週間、反復経口(n=4/時点/性/群)	主要代謝物であるM10の血漿中濃度の測定及び全身曝露量(AUC)を算出した結果、これらの試験において定常状態におけるM10の全身曝露はヒトにおける最高臨床推奨用量(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。
		雌雄SDラット 雄：30、100、1,000mg/kg 雌：10、100、1,000mg/kg 4週間、反復経口(n=4/性/群)	
		雌雄カニクイザル 10、100、1,000mg/kg 4週間、反復経口(n=3/性/群)	
光毒性試験 <sup>56)</sup>		BALB/c 3T3細胞 0.78~100 $\mu$ g/mL <i>in vitro</i>	陰性であった。

※：がん原性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週間の反復経口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週間反復経口投与毒性試験の最大耐量(MTD)に基づき決定した。

一般名：レンボレキサント(Lemborexant)

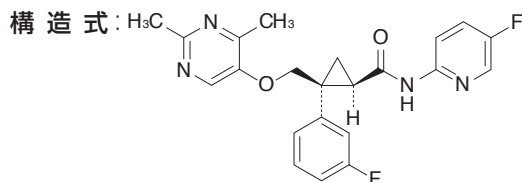
化学名：(1*R*,2*S*)-2-[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl-2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：410.42

性状：白色の粉末である。

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。



融点：177℃

分配係数：logP=3.7(1-オクタノール／水系)

## 製剤学的事項

### 製剤の各種条件下における安定性<sup>57)</sup>

デエビゴ錠2.5mg、5mg及び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	60ヵ月 (2.5mg) 36ヵ月 (5mg、10mg)	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 (2.5mg、5mg、10mg)	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 (2.5mg、5mg、10mg)	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 <sup>2</sup> 以上※	シャーレ (開放)	—		

※：キセノンランプ照射

## 取扱い上の注意

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）  
貯 法：室温保存  
有効期間：錠2.5mg：5年  
錠5mg：3年  
錠10mg：3年

## 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]

## 関連情報

承認番号：デエビゴ錠 2.5mg：30200AMX00017000  
デエビゴ錠 5mg：30200AMX00018000  
デエビゴ錠 10mg：30200AMX00019000  
承認年月：2020年1月  
薬価基準収載年月：2020年4月  
販売開始年月：2020年7月  
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。  
再審査期間満了年月：2028年1月(8年間)

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

### 製造販売元

エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

文献請求先及び問い合わせ先  
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 9～18時(土、日、祝日 9～17時)



- 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) 外国201試験(承認時評価資料) (DVG-0036)
- 8) 国際共同303試験(承認時評価資料) (DVG-0016)
- 9) Kärppä M. et al.: Sleep. 43(9), 1-11, 2020 (DVG-0088)  
[利益相反: 本論文の著者のうち7名は、エーザイ(株)の社員である。著者にエーザイ(株)より資金提供を受領している者が含まれる。]
- 10) Morin CM. et al.: Sleep. 34(5), 601-608, 2011
- 11) Krupp LB. et al.: Arch Neurol. 46(10), 1121-1123, 1989
- 12) 内山 真 編: 睡眠障害の対応と治療ガイドライン 第3版 105-115, 株式会社じほう, 2019年6月発行 (DVG-0070)
- 13) 外国304試験(承認時評価資料) (DVG-0019)
- 14) Murphy P. et al.: J Clin Sleep Med. 16(5), 765-773, 2020 (DVG-0078)  
[利益相反: 本論文の著者のうち3名は、エーザイ(株)の社員である(過去の在籍者を含む)。著者にエーザイ(株)より資金提供を受領している者が含まれる。]
- 15) McClelland GR.: Hum Psychopharmacol. 4(1), 3-14, 1989 (DVG-0032)
- 16) Jongen S. et al.: Psychopharmacology. 231(12), 2435-2447, 2014 (DVG-0033)
- 17) 社内資料: 外国001試験 (DVG-0044)
- 18) 社内資料: 外国003試験 (DVG-0001)
- 19) 社内資料: 外国008試験 (DVG-0002)
- 20) 社内資料: 外国002試験 (DVG-0009)
- 21) 社内資料: 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 (DVG-0010)
- 22) 社内資料: 外国104試験 (DVG-0011)
- 23) 社内資料: 外国105試験 (DVG-0012)
- 24) 社内資料: *In vitro* 血漿タンパク結合率 (DVG-0003)
- 25) 社内資料: ラット、サル単回投与時の脳関門通過性 (DVG-0045)
- 26) 社内資料: ラット単回投与時の胎盤関門通過性 (DVG-0046)
- 27) 社内資料: ラット単回投与時の乳汁中放射能濃度 (DVG-0047)
- 28) 社内資料: 代謝物の分析(*in vivo*) (DVG-0004)
- 29) 社内資料: 代謝物の薬理作用の寄与 (DVG-0005)
- 30) 社内資料: 代謝に関与するCYPの同定 (DVG-0006)
- 31) 社内資料: 推定代謝経路 (DVG-0007)
- 32) 社内資料: マスバランス試験(外国007試験) (DVG-0008)
- 33) 社内資料: ラット単回投与時の胆汁排泄 (DVG-0051)
- 34) 社内資料: 外国004試験 (DVG-0013)
- 35) 社内資料: 外国012試験 (DVG-0014)
- 36) 社内資料: 外国009試験 (DVG-0015)
- 37) Beuckmann CT. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 362 (2), 287-295, 2017 (DVG-0037)  
[利益相反: 著者にエーザイ(株)の社員が含まれる。]
- 38) 社内資料: カルシウム動員試験 (DVG-0022)
- 39) Beuckmann CT. et al.: Sleep. 42(6), 1-14, 2019 (DVG-0024) [利益相反: 著者にエーザイ(株)の社員が含まれる。]
- 40) Radulovacki M. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 228 (2), 268-274, 1984 (DVG-0040)
- 41) 社内資料: 安全性薬理試験 (DVG-0054)
- 42) 社内資料: 単回投与毒性試験 (DVG-0055)
- 43) 社内資料: 反復投与毒性試験 (DVG-0057)
- 44) Parker GA. et al.: Toxicol Pathol. 23 (4), 507-512, 1995 (DVG-0056)
- 45) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (DVG-0064)
- 46) Porkka-Heiskanen T. et al.: Eur J Endocrinol. 150 (5), 737-742, 2004 (DVG-0058)
- 47) Kohsaka A. et al.: Brain Res. 898 (1), 166-170, 2001 (DVG-0059)
- 48) Silveyra P. et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab. 293(4), E977-E985, 2007 (DVG-0060)
- 49) Small CJ. et al.: Endocrinology. 144 (7), 3225-3236, 2003 (DVG-0061)
- 50) Blaszczyk J. et al.: Acta Neurobiol Exp. 56 (4), 919-925, 1996 (DVG-0062)
- 51) Hamilton LW. et al.: Bull Psychon Soc. 14 (6), 427-430, 1979 (DVG-0063)
- 52) 社内資料: 遺伝毒性試験 (DVG-0065)
- 53) 社内資料: がん原性試験 (DVG-0066)
- 54) 社内資料: 依存性試験 (DVG-0067)
- 55) 社内資料: 代謝物の毒性試験 (DVG-0068)
- 56) 社内資料: 光毒性試験 (DVG-0069)
- 57) 社内資料: 安定性試験 (DVG-0072)

製造販売元

**エーザイ株式会社**

東京都文京区小石川4-6-10

<https://www.eisai.co.jp>

文献請求先及び問い合わせ先：hmcホットライン

フリーダイヤル 0120-419-497

9～18 時（土、日、祝日 9～17 時）