

貯 法：室温保存
有効期間：錠2.5mg：5年
* * 錠5mg：4年
* * 錠10mg：4年

不眠症治療薬
レンボレキサント製剤

	錠2.5mg	錠5mg	錠10mg
承認番号	30200AMX00017000	30200AMX00018000	30200AMX00019000
販売開始	2020年7月		

習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

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

注1) 注意—習慣性あり

注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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	フィルムコートイング錠	フィルムコートイング錠	フィルムコートイング錠
識別コード	LEM 2.5	LEM 5	LEM 10
外形	表 	表 	表 
	裏 	裏 	裏 
	側面 	側面 	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增量する場合には、1日1回10mgまでとすること。なお、通常用量を超えて增量する場合には、傾眠等の副作用が増加することがある

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れること。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すること。

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、ペラパミル、イトラコナゾール、クラリソロマイシン等）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]

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

妊娠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。

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 ペラバミル等 [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。

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（42%）	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		恶心	口内乾燥、腹痛	
肝臓			ALT上昇	AST上昇
感覚器			回転性めまい、耳鳴	眼痛

**

	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
その他	倦怠感（31%）	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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人男性に本剤2.5、10、25mg^{注1)}を1日1回14日間反復投与したときの本剤10mg投与時の投与後14日目の血漿中濃度推移を図1に、承認用量の範囲における初回投与時及び投与後14日目の薬物動態パラメータを表1に示した。レンボレキサントのC_{max}及びAUC_(0-24h)は投与量の増加に伴い増加した。本剤10mg投与時の投与後14日目におけるC_{max}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31.4及び17.9ng/mLであった¹⁾。

(ng/mL)

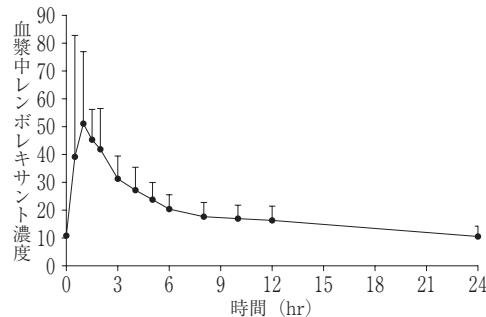


図1 健康成人に本剤10mgを反復投与したときの投与後14日目の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表1 本剤を反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
2.5	1日目	10.0 (1.36)	1.5 (1.0-4.0)	54.8 (13.1)	-
	14日目	13.2 (3.40)	1.3 (0.5-2.0)	95.6 (21.4)	50.6 (11.4)
10	1日目	46.5 (25.8)	1.0 (0.5-6.0)	231 (40.2)	-
	14日目	70.2 (30.2)	1.5 (0.5-2.0)	459 (110)	47.4 (13.9)

平均値（標準偏差）、ただし t_{max}は中央値（最小値-最大値）

2.5mg及び10mg : n=6

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人24例に本剤10mgを単回投与したときのレンボレキサントのC_{max}及びAUC_(0-t)の幾何平均値の比（摂食下/絶食下）とその90%信頼区間は、0.771 [0.687, 0.866] 及び1.18 [1.09, 1.28] であり、絶食下と比較して摂食下では、C_{max}は23%低下し、AUC_(0-t)は18%増加した。また、t_{max}（中央値）は2時間遅延した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、絶食下及び摂食下ではそれぞれ50.8時間及び53.8時間であった²⁾（外国人データ）。[7.3 参照]

16.3 分布

血漿蛋白結合率 (*in vitro*、ヒト血漿) は87.4～88.7% (検討濃度: 100～1000ng/mL) であった³⁾。

16.4 代謝

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。レンボレキサントと比較してM10の薬理作用の寄与は小さかった^{4), 5)}。

*In vitro*代謝実験により、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、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^{6), 7)}。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性8例に¹⁴C標識-レンボレキサント10mgを単回投与したとき、投与した放射能の総回収率は86.5%であり、57.4%が糞中、29.1%が尿中に排泄された⁸⁾ (外国人データ)。

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]

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]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人15例にイトラコナゾール200mgを1日1回反復投与時に本剤10mgを単回投与したときのレンボレキサントの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、1.36 [1.18, 1.57] 及び3.70 [3.18, 4.31] で

あり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は36%上昇し、AUC_(0-inf)は270%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期 (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¹³⁾ (外国人データ)。[7.4, 10.2 参照]

16.7.2 フルコナゾール

健康成人14例にフルコナゾール200mgを1日1回反復投与時に本剤10mgを単回投与したときのレンボレキサントの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、1.62 [1.34, 1.97] 及び4.17 [3.83, 4.55] であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は62%上昇し、AUC_(0-inf)は317%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期 (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 (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¹⁴⁾ (外国人データ)。[7.4, 10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人15例にリファンピシン600mgを1日1回反復投与時に本剤10mgを単回投与したときのレンボレキサントの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、0.085 [0.067, 0.107] 及び0.034 [0.026, 0.045] であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は92%低下し、AUC_(0-inf)は97%減少した。レンボレキサントの最終消失半減期 (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 (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¹³⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 ミダゾラム

健康成人28例に本剤10mgを1日1回反復投与時にミダゾラム2mgを単回投与したときのミダゾラムの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、1.13 [1.03, 1.24] 及び1.13 [1.02, 1.25] であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は13%上昇し、AUC_(0-inf)は13%増加した。ミダゾラムの最終消失半減期 (平均値) は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ4.00時間及び4.21時間であった¹³⁾ (外国人データ)。

16.7.5 アルコール

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、相加的な認知機能低下がみられた。また、アルコール併用によりレンボレキサントのC_{max}及びAUC_(0-72h)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、1.35 [1.14, 1.60] 及び1.70 [1.54, 1.89] であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は35%上昇し、AUC_(0-72h)は70%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期 (平均値) は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ33.9時間及び29.9時間であった¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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、その後の全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2、表3及び表4の通りであり、本剤5mg及び10mg投与時ではプラセボ投与時と比較して、投与6ヵ月時 (主要評価時点) において統計学的な有意差が認められた¹⁶⁾。

安全性解析対象症例のうち、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。

表2 主観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 318例	本剤5mg群 316例	本剤10mg群 315例
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**	-	0.781	0.752
[95%信頼区間]	[0.725, 0.842]	[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
最小二乗幾何平均値の比**	-	0.810	0.770
[95%信頼区間]	[0.735, 0.893]	[0.698, 0.848]	
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
最小二乗幾何平均値の比**	-	0.732	0.701
[95%信頼区間]	[0.636, 0.843]	[0.607, 0.810]	

*評価時期/ベースライン

**最小二乗幾何平均値の比（本剤/プラセボ）

表3 主観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 318例	本剤5mg群 316例	本剤10mg群 315例
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*（%）	-	4.299	5.793
[95%信頼区間]	[2.638, 5.961]	[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*（%）	-	2.227	3.615
[95%信頼区間]	[0.307, 4.146]	[1.635, 5.595]	
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*（%）	-	4.549	4.667
[95%信頼区間]	[2.236, 6.861]	[2.373, 6.960]	

*最小二乗平均値の差（本剤-プラセボ）

表4 主観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 318例	本剤5mg群 316例	本剤10mg群 315例
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）	-	-14.328	-16.720
[95%信頼区間]	[21.411, -7.245]	[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）	-	-5.514	-7.005
[95%信頼区間]	[23.568, 2.540]	[21.098, 1.088]	
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）	-	-17.474	-12.671
[95%信頼区間]	[27.306, -7.643]	[22.378, -2.964]	

*最小二乗平均値の差（本剤-プラセボ）

17.1.2 臨床薬理試験

(1) 自動車運転能力に対する影響（106試験）

健康成人男女24例（うち、日本人1例。年齢中央値49歳）及び健康高齢者男女24例（年齢中央値67歳）を対象に、本剤5又は10mgを就寝前に投与し、翌朝（投与約9時間後）の自動車運転能力に対する影響について検討した。本剤5又は10mgの単回投与及び8日間反復投与において、10mg投与時では5mg投与時より運転能力の軽微な低下が認められたものの、健康成人及び健

康高齢者いずれにおいても、プラセボと比較して本剤で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¹⁷⁾。

(2) 夜間及び翌朝の平衡機能及び認知機能等に対する影響（108試験）（304試験）

健康被験者（55歳以上）に本剤5又は10mgを就寝前に投与し、夜間起床時（本剤投与約4時間後）及び翌朝起床時（本剤投与約8時間後）における平衡機能及び認知機能（注意力、記憶力）等に対する影響を検討した。投与4時間後には、本剤5及び10mgでプラセボと比較してふらつきの増加が、10mgでプラセボと比較して注意力及び記憶力の低下が認められた。また、不眠症患者（55歳以上）に本剤5又は10mgを就寝前に投与したとき、翌朝起床時（本剤投与約8時間後）に、本剤5及び10mgでプラセボと比較して注意力の低下が認められた^{18), 19)}（外国人データ）。

(3) 呼吸機能への影響（102試験）

健康成人及び健康高齢者に本剤10又は25mg^{注)}を投与したとき、睡眠時SpO₂に対する影響はプラセボと同程度であった。軽度閉塞性睡眠時無呼吸患者に本剤10mgを単回及び反復投与したとき、無呼吸低呼吸指数はプラセボと同程度であった²⁰⁾（外国人データ）。[9.1.3 参照]

(4) 薬物乱用に対する影響（103試験）

健康成人の薬物乱用経験者（39例）に本剤10、20^{注)}又は30mg^{注)}を投与したとき、本剤の薬物嗜好性及びその他の乱用傾向に関する主観的評価は、プラセボより高く、ゾルピデム30mg及びスボレキサント40mgと同程度であった²¹⁾（外国人データ）。

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。

17.3 その他

17.3.1 呼吸機能への影響（米国製造販売後臨床試験）

中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者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²²⁾。また、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²³⁾（外国人データ）。[9.1.4 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レンボレキサントのヒトオレキシン1（OX₁）及びオレキシン2（OX₂）受容体に対するカルシウム流入試験のKi値はそれぞれ8.1及び0.48nmol/Lであった²⁴⁾。また、ヒト血漿中の代謝物（M10）のオレキシン受容体への結合は、未変化体と同程度であった²⁵⁾。

レンボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシンA及びBのOX₁及びOX₂受容体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。

18.2 睡眠に対する作用

ラットにおいて、入眠潜時の短縮及び総睡眠時間の増加が認められた。また、総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合に影響は認められなかった²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

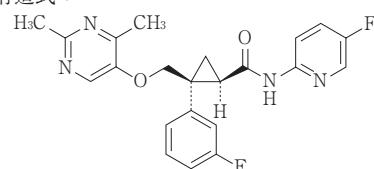
分子式：C₂₂H₂₀F₂N₄O₂

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、水にはほとんど溶けない。

構造式：



融 点: 177°C
分配係数: logP = 3.7 (1-オクタノール/水系)

21. 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。

22. 包装

* <デビゴ錠2.5mg>

100錠 [10錠 (PTP) × 10]、100錠 [ボトル、バラ]

<デビゴ錠5mg>

100錠 [10錠 (PTP) × 10]、100錠 [ボトル、バラ]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

<デビゴ錠10mg>

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 社内資料: 外国003試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.4)
[DVG-0001]
- 2) 社内資料: 外国008試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.10)
[DVG-0002]
- 3) 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]
- 4) 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]
- 5) 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]
- 6) 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]
- 7) 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]
- 8) 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, CTD2.7.2.2.2.1.3)
[DVG-0008]
- 9) 社内資料: 外国002試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.3)
[DVG-0009]
- 10) 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]
- 11) 社内資料: 外国104試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.7)
[DVG-0011]
- 12) 社内資料: 外国105試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.8)
[DVG-0012]
- 13) 社内資料: 外国004試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.9)
[DVG-0013]
- 14) 社内資料: 外国012試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.12)
[DVG-0014]
- 15) 社内資料: 外国009試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.11)
[DVG-0015]
- 16) Kärppä M. et al.: Sleep, 2020; 43 (9) : 1-11
[DVG-0088]
- 17) Vermeeren A. et al.: Sleep, 2019; 42 (4) : Article Number ZSY260
[DVG-0017]
- 18) Murphy P. et al.: J. Clin. Sleep Med., 2020; 16 (5) : 765-773
[DVG-0078]
- 19) Rosenberg R. et al.: JAMA Network Open, 2019; 2, 12
e1918254
[DVG-0019]
- 20) Cheng J. Y. et al.: J. Sleep Res., 2020; 29 (4) : e13021.
<https://doi.org/10.1111/jsr.13021>
[DVG-0083]
- 21) 社内資料: 外国103試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.14)
[DVG-0021]
- 22) Cheng J. Y. et al.: J. Clin. Sleep Med., 2024; 20 (1) : 57-65
[DVG-0258]
- 23) Cheng J. Y. et al.: J. Sleep Res., 2024; Sep 12 : e14334
<https://doi.org/10.1111/jsr.14334>
[DVG-0286]
- 24) 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]
- 25) 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]
- 26) Beuckmann C. T. et al.: Sleep, 2019; 42 (6) : Article Number ZSZ076
[DVG-0024]

24. 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
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 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

