

デエビゴ錠2.5 mg

デエビゴ錠5 mg

デエビゴ錠10 mg

に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はエーザイ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

デエビゴ錠 2.5 mg/5 mg/10 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	デエビゴ錠 2.5 mg デエビゴ錠 5 mg デエビゴ錠 10 mg	有効成分	レンボレキサント
製造販売業者	エーザイ株式会社	薬効分類	87119
提出年月		令和3年6月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
睡眠時麻痺	3	ナルコレプシー症状	5	該当なし	8
傾眠	3	乱用の可能性	5		
		自殺念慮及び自殺行動	6		
		睡眠時随伴症	7		
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
該当せず					9

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	10
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当せず	11

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	12
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	12
患者向け資材の作成, 改訂, 提供	12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年6月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都文京区小石川四丁目6番10号

氏 名：エーザイ株式会社

代表執行役 CEO 内藤 晴夫

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2020年1月23日	薬効分類	87119
再審査期間	8年	承認番号	①30200AMX00017000 ②30200AMX00018000 ③30200AMX00019000
国際誕生日	2019年12月20日		
販売名	①デエビゴ錠 2.5mg ②デエビゴ錠 5mg ③デエビゴ錠 10mg		
有効成分	レンボレキサント		
含量及び剤型	①1錠中にレンボレキサント 2.5 mg を含有する淡赤色のフィルムコーティング錠 ②1錠中にレンボレキサント 5 mg を含有する微黄色のフィルムコーティング錠 ③1錠中にレンボレキサント 10 mg を含有する橙色のフィルムコーティング錠		
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5 mg 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10 mg を超えないこととする。		
効能又は効果	不眠症		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

2020年9月15日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」において「市販直後調査（不眠症）」を削除
2. 「5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」において「市販直後調査（不眠症）」の実施状況を変更
3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂（表紙の修正）

変更理由：

1～3：市販直後調査が終了したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
睡眠時麻痺	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 日本を含む国際共同第3相試験（303試験 投与第1期）において、「睡眠時麻痺」関連の有害事象として「睡眠時麻痺」が認められ、その発現はプラセボ群 0%（0/319例）に対し、本剤 5 mg 群 0%（0/314例）、10 mg 群 1.6%（5/314例）であり、10 mg 群で高かった。 「睡眠時麻痺」は、発現した場合、睡眠・覚醒の移行期に数分間に及んで、動くことも話すこともできないおそれがあることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による「睡眠時麻痺」の発現状況は臨床試験において把握できており、本剤 5 mg 群では発現していないため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供 (2)患者向け資材の作成、改訂、提供 【選択理由】 臨床試験における「睡眠時麻痺」の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を促進するため。</p>
傾眠	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 日本を含む国際共同第3相試験（303試験 投与第1期）において、「傾眠」の発現はプラセボ群 1.6%（5/319例）に対し、本剤 5mg 群 8.6%（27/314例）、10mg 群 13.1%（41/314例）であり、10mg 群で高かった。 「傾眠」が発現した場合、自動車の運転や機械操作に影響するリスクの増大など、重大な事故や傷害につながるおそれがあることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 (1)一般使用成績調査 【選択理由】 本剤による「傾眠」の発現状況は臨床試験において把握できているものの、本剤の傾眠</p>

の発現に影響を与える要因を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施し情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供
 - (2)患者向け資材の作成，改訂，提供

【選択理由】

臨床試験における「傾眠」の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用を促進するため。

重要な潜在的リスク	
ナルコレプシー症状	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤はオレキシン受容体拮抗剤であり、オレキシン受容体（OX1R, OX2R）を介したオレキシン（神経ペプチド）による覚醒の安定化及び睡眠抑制を拮抗する。オレキシン受容体欠損マウスではナルコレプシー症状を呈することが示されている。</p> <p>本剤は、マウスにおいて、高用量で陽性情動刺激によりカタプレキシー様症状を誘発した。</p> <p>日本を含む国際共同第3相試験（国際共同303試験 投与第1期）において、「ナルコレプシー症状」関連の有害事象として「入眠時幻覚」、「覚醒時幻覚」、「カタプレキシー」が認められた。その関連の有害事象の発現はプラセボ群0%（0/319例）に対し、本剤5mg群0.3%（1/314例）、10mg群1.3%（4/314例）であり、10mg群で高かった。「カタプレキシー」の有害事象は1例のみであった。</p> <p>「ナルコレプシー症状」は臨床試験での発現状況から本剤との因果関係を特定するには至らないものの、作用機序から発現する可能性が示唆されるため、重要な潜在的リスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1)一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤によるナルコレプシー症状の発現状況に関する情報収集を行うため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として添付文書の「慎重投与」及び「副作用」の項に記載して注意喚起する。（「副作用」の項へは「幻覚」として記載） • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供 (2)患者向け資材の作成，改訂，提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における「ナルコレプシー症状」の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を促進するため。</p>
乱用の可能性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験（103試験）において、薬物乱用に対する影響を検討した。娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人39例に本剤10, 20又は30mg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、ゾルピデム30mg及びスボレキサント40mgと同程度であった。</p> <p>本剤による「乱用の可能性」を否定できないことから、重要な潜在的リスクとして設</p>

	<p>定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本事象の発現はまれと考えられることから、通常の安全性監視活動による情報収集に努め、発現症例の情報を入手した場合は詳細な情報を収集し、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供 【選択理由】 製造販売後に得られた情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を促進するため。</p>												
<p>自殺念慮及び自殺行動</p>													
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 日本を含む国際共同第3相試験（303試験 投与第1期）において、「自殺念慮及び自殺行動」関連の有害事象として「企図的過量投与」が認められ、その発現はプラセボ群0.3%（1/319例）に対し、本剤5mg群0.6%（2/314例）、10mg群0%（0/314例）であった。また、同試験における自殺念慮についてコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて評価した結果、何らかの自殺傾向を示した症例の割合は以下の通りであった。</p> <table border="1" data-bbox="309 1178 1385 1294"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤5mg群</th> <th>本剤10mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>0.9%（3/319例）</td> <td>1.0%（3/314例）</td> <td>1.3%（4/314例）</td> </tr> <tr> <td>投与終了時</td> <td>0.3%（1/318例）</td> <td>0.3%（1/313例）</td> <td>0.6%（2/312例）</td> </tr> </tbody> </table> <p>以上より、各投与群で自殺念慮及び自殺行動の発現状況に差はなかったが、一般的に不眠症治療薬服用時には自殺のリスクが上昇すること及び本剤の作用機序を有する薬剤の臨床での使用経験は限られることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p>		プラセボ群	本剤5mg群	本剤10mg群	ベースライン	0.9%（3/319例）	1.0%（3/314例）	1.3%（4/314例）	投与終了時	0.3%（1/318例）	0.3%（1/313例）	0.6%（2/312例）
	プラセボ群	本剤5mg群	本剤10mg群										
ベースライン	0.9%（3/319例）	1.0%（3/314例）	1.3%（4/314例）										
投与終了時	0.3%（1/318例）	0.3%（1/313例）	0.6%（2/312例）										
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 (1)一般使用成績調査 【選択理由】 本剤による自殺念慮及び自殺行動の発現状況に関する情報収集を行うため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>												
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供 【選択理由】</p>												

	<p>臨床試験における「自殺念慮及び自殺行動」の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を促進するため。</p>
<p>睡眠時随伴症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 日本を含む国際共同第3相試験（303試験 投与第1期）において、「睡眠時随伴症」関連の有害事象として「悪夢」、「異常な夢」、「爆発頭部症候群」が認められた。その関連の有害事象の発現はプラセボ群 2.2%（7/319例）に対し、本剤 5 mg 群 3.2%（10/314例）、10 mg 群 3.5%（11/314例）であった。 プラセボ群と比較して明らかな差異はないものの、睡眠時随伴症は不眠症治療薬の使用に関連して報告されている事象であり、発現した場合に外傷・事故等の重大なリスクが引き起こされるおそれがあることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1)一般使用成績調査 【選択理由】 本剤による睡眠時随伴症の発現状況に関する情報収集を行うため、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1)医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供 (2)患者向け資材の作成，改訂，提供 【選択理由】 臨床試験における「睡眠時随伴症」の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を促進するため。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当せず

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p>
追加の医薬品安全性監視活動
<p>一般使用成績調査</p> <p>【安全性検討事項】 傾眠，睡眠時随伴症，ナルコレプシー症状，自殺念慮及び自殺行動</p> <p>【目的】 日常診療下における本剤投与後の傾眠，睡眠時随伴症，ナルコレプシー症状や自殺念慮及び自殺行動の発現状況を調査することを目的とする。さらに傾眠の発現状況に影響を与える因子について探索的な検討をする。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2020年10月から2022年4月 登録期間：2020年10月から2021年9月 目標症例数：300例 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の臨床試験において傾眠は最も発現率の高い副作用であり，日常診療下でも発現することが想定される。傾眠の発現は追加の治療を要するものではないが，患者の生活に影響を与えるため，傾眠の発現に影響を与える因子を検討することは意義がある。また本剤の作用機序等から睡眠時随伴症，ナルコレプシー様症状や自殺念慮及び自殺企図の日常診療下での発現リスクも否定できない。そこでこれらの事象の臨床試験における副作用発現率を参考に，いずれの事象も検出できる例数として300例を設定し，一般使用成績調査を実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書作成時：登録された全症例を対象に最終解析を行う。 ・安全性定期報告作成時；安全性情報について包括的な検討を行う。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当せず

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
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	
	<p>【安全性検討事項】 睡眠時麻痺，傾眠，ナルコレプシー症状，乱用の可能性，自殺念慮及び自殺行動，睡眠時随伴症</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び「睡眠の質」の向上のため，適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
患者向け資材の作成，改訂，提供	
	<p>【安全性検討事項】 睡眠時麻痺，傾眠，ナルコレプシー症状，睡眠時随伴症</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起のため，本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（不眠症）	該当せず	販売開始後6ヵ月	終了	作成済み <u>（2021年3月提出）</u>
一般使用成績調査	300例	・最終報告書作成時 ・安全性定期報告作成時	2020年10月より実施予定	調査終了1年後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（不眠症）	販売開始後 6 ヶ月	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成，改訂，提供	安全性定期報告時	実施中