

DAYVIGO®

適正使用ガイド

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

薬価基準収載

デ"エビ"ゴ"® 錠 2.5mg
錠 5mg
錠 10mg

〈レンボレキサント製剤〉

DAYVIGO®

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]

目次

1 デエビゴを投与する際の注意事項	2
処方に際してのご注意.....	2
効能又は効果.....	2
用法及び用量.....	3
禁忌.....	5
重要な基本的注意.....	6
特定の背景を有する患者に関する注意.....	7
2 他剤との相互作用に関する注意	11
併用注意（併用に注意すること）.....	11
3 注意が必要な副作用	14
傾眠.....	14
睡眠時麻痺.....	15
ナルコレプシー症状.....	15
自殺念慮及び自殺行動.....	16
睡眠時随伴症.....	16
4 デエビゴの臨床成績	17
国際共同303試験.....	17
外国304試験.....	21
外国106試験（自動車運転能力に対する影響）.....	24
5 他剤からの切り替えに関する注意	27

1 デエビゴを投与する際の注意事項

処方の際のご注意

- 本剤は習慣性医薬品に指定されています。依存性が発現する可能性がありますので、注意してお使いください。

なお、国際共同303試験の投与第1期（6ヵ月間）において、薬物乱用に関連する副作用は発現していません。しかしながら、薬物乱用に対する影響を検討した試験において、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と同程度でした。

本剤による乱用の可能性が否定できないことから、医薬品リスク管理計画書（以下、RMP）において、「乱用の可能性」を重要な潜在的リスク^{注)}として設定しています。

- 本剤はオレキシン受容体を阻害して睡眠を誘発します。その作用機序から、ナルコレプシー症状がRMPにおいて潜在的リスク^{注)}として挙げられており、本剤の副作用としてナルコレプシー患者でもみられる日中の過剰な眠気、睡眠時麻痺、入眠時幻覚が報告されています。これらのことにご留意頂き、必要に応じて専門医と連携した診療をお願いします。

→14P 「注意が必要な副作用」の項参照

- 本剤の10mgへの増量は、効果不十分により止むを得ない場合のみ行ってください。また、増量する際は傾眠等の副作用が増加することがあるので、患者様の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。なお、症状の改善に伴って減量して頂くようお願いします。

注) 医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの

効能又は効果

不眠症

臨床試験の結果より、本剤は不眠症の診断基準に定められる入眠困難及び睡眠維持困難の両方、並びに日中の機能の改善が認められたことから、効能又は効果を「不眠症」と設定しました。

→17P 「デエビゴの臨床成績」の項参照

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。

患者様の症状に応じて10mgに増量可能としましたが、臨床試験では10mg群で傾眠等の副作用発現の増加が認められたこと、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群と5mg群との間に顕著な差は無く10mg群で最も高い発現率だったことから、安全性を考慮し、患者様の状態を観察しながら慎重に投与してください。また、10mgに増量した場合でも、症状が改善した場合には減量または投与中止を考慮してください。

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。

本剤は t_{max} が早く効果発現が早いと考えられるため、服薬後の安全性に配慮し、就寝直前に服用させるようにしてください。また、55歳以上の健康成人及び高齢者を対象とした臨床薬理試験において、本剤服用約4時間後に被験者を覚醒させたところ、本剤5mg群は姿勢安定性、10mg群は姿勢安定性、注意力及び記憶力の低下が認められました。そのため、睡眠途中で一時的に起床して活動する可能性がある時は服用させないでください。

参 考

国際共同303試験及び外国304試験では、被験者は本剤5mg又は10mg又はプラセボを毎晩の就床時刻（眠ろうとする時刻）の直前（5分以内）に服用することとしていました。

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]

食事の影響を検討した試験において、食後投与により t_{max} が遅延し（中央値として2時間）、 C_{max} は23%低下しました。食後投与で本剤の効果発現が遅延し、効果が減弱するおそれがあるため、本剤は食事と同時又は食後には服用させないでください。

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]

本剤と中程度又は強いCYP3A阻害剤（フルコナゾール又はイトラコナゾール）との薬物相互作用試験において、単独投与時と比較してレンボレキサントの C_{max} は62%又は36%上昇し、AUCは317%又は270%増加しました。そのため、中程度又は強いCYP3A阻害剤との併用は患者様の状態を慎重に観察した上でご判断頂き、併用する際は本剤2.5mgを投与してください。

なお、本剤とCYP3A阻害剤を併用した際の安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施していないため、患者様の状態を慎重に観察してください。

→11P 「他剤との相互作用に関する注意」の項参照

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]

中等度の肝障害患者（Child-Pughスコア7～9）に本剤10mgを単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} は、健康成人と比べて22%上昇し、AUC_(0-inf)は54%増加しました。そのため、中等度の肝障害患者様に本剤を投与する際は1日1回5mgを超えないようにしてください。

なお、重度の肝障害患者（Child-Pughスコア10～15）での薬物動態は検討していません。

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。

本剤の他の不眠症治療薬と併用した臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確認されておりません。

禁 忌

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

過敏症が発現する可能性があると考えられるため、一般的留意事項として設定しました。

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]

軽度及び中等度の肝機能障害患者に本剤を単回投与した際、レンボレキサントの C_{max} は58%及び22%上昇し、AUCは25%及び54%増加しました。重度の肝機能障害患者を対象とした薬物動態は検討していませんが、本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため設定しました。

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。

自動車運転能力に対する影響について検討した結果、本剤2.5mg、5mg及び10mgの単回投与及び8日間反復投与において、健康成人及び健康高齢者いずれにおいても、統計学的有意な運転能力に対する影響は認められませんでした。しかしながら、本剤の副作用として傾眠が用量依存的に認められています。以上より、本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気が起こる可能性があるため設定しました。

なお、2.5mgは本剤と中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際に用いる用量です。本剤2.5mgとCYP3A阻害剤を併用した際の自動車運転能力への影響を検討した試験は実施していません。

参考 自動車運転技能試験 (外国106試験) の概要

本剤2.5mg、5mg及び10mgを8日間反復投与したうちの2日目と9日目に、時速95kmで100kmにわたって側線に沿って自動車を運転し、車体と側線の距離の標準偏差 (SDLP) により運転への影響を評価しました。SDLPのプラセボとの差 (2.4cm) は、アルコールの血中濃度0.05%に相当し、臨床的に意味のあるずれ幅とされていますが、本剤とプラセボとの差の95%信頼区間の上限値はいずれの用量においても2.4cm未満でした。

→24P 「外国106試験 (自動車運転能力に対する影響)」の項参照

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。

不眠症治療薬は必要な期間に限定して投与されることが原則であることから、設定しました。

特定の背景を有する患者に関する注意

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。

ナルコレプシーはオレキシン欠乏により発現すると考えられており、本剤のオレキシン受容体を阻害するという作用機序を考慮すると、ナルコレプシー又はカタプレキシーの症状を悪化させる可能性を否定できないため、設定しました。

参 考

ナルコレプシー

ナルコレプシーの症候学的な基本的特徴は3つある。第一に耐え難い眠気あるいは居眠り発作が反復する状態が3ヵ月以上慢性的に持続していることである。思春期に多く発症するにもかかわらず確定診断まで数年要することが多く、患者のQOLは多大に障害される。第二には、強い情動的な刺激が加わった際に、がくんと力が抜ける発作＝情動脱力発作が出現することである。第三には、眠りから目覚め、あるいは目覚めから眠りの変わり目にレム睡眠が先行して繰り返し出現することである。

カタプレキシー（情動脱力発作）

もっともナルコレプシーに特徴的な症状であり、怒った時、大笑いした時、びっくりした時、怒った時などの強い感情の動きによって誘発される。重積状態の場合を除くと、大体において持続はほんの一瞬（数秒、長くても1～2分程度）である。抗重力筋の脱力であり、部位は、膝、下肢全体ないし腰（崩れ落ちる）、上肢、顔面（口元に生じて呂律が回らなくなったり、開眼できないこともある）などで、複数部位にわたることもあるし、全身の強い脱力のためにその場で倒れこんでしまう程の患者も存在する。回復後には、通常すぐに日常行動に戻れるが、時に情動脱力発作から睡眠へ移行してしまうことがある。

日本睡眠学会. ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン. より改変 (<http://www.jssr.jp/data/pdf/narcolepsy.pdf>)

参 考 ナルコレプシーの診断基準 (ICSD-3)

ナルコレプシータイプ1

基準AとBを満たす

A. 耐えがたい睡眠要求や日中に眠り込んでしまうことが毎日、少なくとも3カ月間続く^{注1)}。

B. 以下のうち、最低1つが存在する。

1. 情動脱力発作があり、標準的な方法に従って実施された反復睡眠潜時検査 (MSLT) において、平均睡眠潜時が8分以下、かつ2回以上の睡眠開始時レム睡眠期 (入眠時レム睡眠期、SOREMP) が認められる。前夜の睡眠ポリグラフ記録でSOREMP (入眠から15分以内) があれば、MSLTにおける1回のSOREMPの代替としてよい^{注2)}。
2. 免疫反応性によって測定される脳脊髄液 (CSR) 中のオレキシンA (ヒポクレチン-1) 濃度が110pg/mL以下であるか、あるいは同一の標準化された測定によって得られる健常群の平均値の1/3未満である。

注1) 幼児においては、ナルコレプシーの症状が夜間睡眠が非常に長くなること、あるいはすでにやめていた日中の昼寝習慣が再開することとして現れる場合がある。

注2) ナルコレプシータイプ1が臨床的に強く疑われるが、診断基準B1のMSLT基準を満たさない場合、取り得る方策はMSLTの再検査をすることである。

ナルコレプシータイプ2

基準A-Eを満たす

A. 耐えがたい睡眠要求や日中に眠り込んでしまうことが毎日、少なくとも3カ月間続く。

B. 標準的な方法に従って実施された反復睡眠潜時検査 (MSLT) において、平均睡眠潜時が8分以下、かつ2回以上の睡眠開始時レム睡眠期 (入眠時レム睡眠期、SOREMP) が認められる。前夜の睡眠ポリグラフ記録でSOREMP (入眠から15分以内) があれば、MSLTにおける1回分のSOREMPの代替としてよい。

C. 情動脱力発作が存在しない^{注1)}。

D. 脳脊髄液 (CSF) 中のオレキシンA (ヒポクレチン-1) 濃度が測定されていない、あるいは免疫反応性によって測定されるCSFオレキシンA濃度が110pg/mLを超える、または健常群について同一の標準化された測定によって得られる平均値の1/3を超える^{注2)}。

E. 他の原因、例えば睡眠不足症候群、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)、睡眠・覚醒相後退障害 (DSWPD)、あるいは薬物または物質やその離脱での影響では、過眠症状やMSLT所見をよく説明できない。

注1) 情動脱力発作が後から現れた場合、その疾患はナルコレプシータイプ1と再分類すべきである。

注2) CSFオレキシンAが後の時期に検査され、その濃度が110pg/mL以下、または健常群について同一の標準化された測定によって得られる平均値の1/3未満である場合、ナルコレプシータイプ1と再分類すべきである。

睡眠障害国際分類 第3版

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。

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

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]

軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者で呼吸器系に対する安全性試験を実施した結果、無呼吸低呼吸指数に影響はありませんでした。また、本剤を8日間連続投与した安全性試験において、中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者での8日目における無呼吸低呼吸指数に影響はなく、中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患患者の8日目における睡眠中のSpO₂低下に影響はありませんでした。しかしながら、呼吸機能に障害のある患者ならびに長期投与での臨床経験は限られているため、注意して投与することが必要と考え設定しました。

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]

重度の腎機能障害のある患者に本剤を単回投与した際、健康成人と比較してレンボレキサントのC_{max}は5%上昇し、AUCは50%増加しました。重度の腎機能障害のある患者では本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため、設定しました。

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]

軽度及び中等度の肝機能障害患者に本剤を単回投与した際、レンボレキサントのC_{max}は58%及び22%上昇し、AUCは25%及び54%増加しました。軽度又は中等度の肝機能障害患者では本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため、設定しました。また、重度の肝機能障害患者を対象とした薬物動態は検討しておりませんが、本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため設定しました。

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。

非臨床（ラット及びウサギ）の試験において、臨床曝露量と比べて極めて高い曝露量で妊婦、胎児並びに出生児に対する毒性が認められました。ラットにおいては、母動物に著しい毒性が認められる極めて高い用量（臨床曝露量の388倍、ラット投与量として600mg/kg）で催奇形性も認められましたが、別施設で実施した同様の試験では再現性は認められず、さらにウサギにおいては催奇形性は認められませんでした。いずれも極めて高用量でのみ認められた所見ですが、本剤投与による潜在的リスクを完全に否定することは困難であることから設定しました。

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。

授乳への影響を評価するための臨床試験において、ヒト母乳中へのレンボレキサントの移行性について検討した結果、本剤10mg単回投与後から10日目までに回収した母乳中のレンボレキサントの平均累積分泌量は0.0174mgであり、投与量の0.2%以下でした。また、乳児の標準体重を6kgとした場合のRIDは1.96%と算出されました。なお、実際に母乳で育てられた乳児に対する本剤の影響、本剤の母乳産生への影響、または母親に連続投与した場合の乳児の曝露に関するデータはありません。

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。

本剤は小児等に対する臨床試験は実施していないことから設定しました。

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]

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

2 他剤との相互作用に関する注意

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル 等 [7.4、16.7.1、16.7.2参照]	本剤の作用を増強させるおそれがある。	レンボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを阻害し、レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン 等 [16.7.3参照]	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	レンボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを誘導し、レンボレキサントの血漿中濃度を低下させるおそれがある。リファンピシンとの併用により、レンボレキサントのC _{max} 及びAUC _(0-inf) はそれぞれ92%及び97%減少した。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
アルコール(飲酒) [16.7.5参照]	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。	アルコールとの併用によりレンボレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。

デエビゴ錠 電子添文2024年2月改訂(第2版)より引用

CYP3Aを阻害する薬剤

本剤と中程度又は強いCYP3A阻害剤（フルコナゾール又はイトラコナゾール）との薬物相互作用試験において、単独投与時と比較してレンボレキサントのC_{max}は62%又は36%上昇し、AUCは317%又は270%増加しました。そのため、中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際は本剤2.5mgを投与してください。なお、本剤はCYP3Aを弱く阻害する薬剤との併用試験は実施していませんが、PBPK（生理学的薬物速度論）モデルを用いて本剤と弱いCYP3A阻害剤との薬物相互作用を予測した結果、本剤は弱いCYP3A阻害剤（フルオキセチン）の併用によりレンボレキサントのC_{max}が21%上昇し、AUCは77%増加することが推測されました。弱いCYP3A阻害剤と本剤を併用する場合、本剤の作用が増強し傾眠等の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤5mgを投与してください。

なお、本剤とCYP3A阻害剤を併用した際の安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施していないため、併用する場合は患者様の状態を慎重に観察してください。

参 考

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成30年7月23日版）」において、CYP3Aの*in vivo*阻害薬（指標薬）の代表例として以下の薬剤が挙げられています。

強い阻害薬：クラリスロマイシン、イトラコナゾール

中程度の阻害薬：エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル

参 考

中程度又は強いCYP3A阻害剤の例（国内販売品のみ記載）

強い阻害剤 ^{a)}		中程度の阻害剤 ^{b)}	
● コピシスタット	● ロピナビル ^{c)}	● アブレピタント	● フルコナゾール
● エルビテグラビル ^{c)}	● ポサコナゾール	● シプロフロキサシン	● フルボキサミン
● グレープフルーツジュース	● リトナビル	● クリゾチニブ	● イマチニブ
● イトラコナゾール	● ポリコナゾール	● シクロスポリン	● トフィソパム
● ケトコナゾール	● クラリスロマイシン	● ジルチアゼム	● ベラパミル
		● エリスロマイシン	

FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Table 3-2 より改変
(<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>)（参照 2020年8月1日）

a) 強い阻害剤：相互作用を受けやすい基質薬のAUCを5倍以上に増加させる薬剤

b) 中程度の阻害剤：相互作用を受けやすい基質薬のAUCを2倍以上5倍未満に増加させる薬剤

c) 通常、強いCYP3A阻害剤であるリトナビルと併用されるため記載している

加えて、表中には未記載ですが、以下も該当すると考えられます。

- ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（中程度の阻害剤）

CYP3Aを誘導する薬剤

本剤とCYP3A誘導剤（リファンピシン）との併用試験において、単独投与時と比較してレンボレキサントの C_{max} は92%低下し、AUCは97%減少しました。CYP3Aを誘導する薬剤と本剤との併用により本剤の作用を著しく減弱させるおそれがあるため、併用には注意してください。

参 考

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成30年7月23日版）」において、CYP3Aの*in vivo*誘導薬（指標薬）の代表例として以下の薬剤が挙げられています。
強い誘導薬：フェニトイン、リファンピシン

参 考

CYP3A誘導剤の例（国内販売品のみ記載）

強い誘導剤 ^{a)}	中程度の誘導剤 ^{b)}	弱い誘導剤 ^{c)}
<ul style="list-style-type: none">● アパルタミド● カルバマゼピン● エンザルタミド● ミトタン● フェニトイン● リファンピシン● セントジョーンズワート	<ul style="list-style-type: none">● ボセンタン● エファビレンツ● エトラピリン● フェノバルビタール● プリミドン	<ul style="list-style-type: none">● モダフィニル● ルフィナミド

FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Table 3-3 より改変
(<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>)（参照 2020年8月1日）

a) 強い誘導剤：相互作用を受けやすい基質薬のAUCを80%以上減少させる薬剤

b) 中程度の誘導剤：相互作用を受けやすい基質薬のAUCを50%以上80%未満減少させる薬剤

c) 弱い誘導剤：相互作用を受けやすい基質薬のAUCを20%以上50%未満減少させる薬剤

中枢神経系抑制剤

本剤とフェノチアジン誘導体やバルビツール誘導体等の中枢神経抑制剤を併用した際の安全性を評価した試験は実施していません。しかしながら、類薬の添付文書において併用注意とされていることから同様に作用を増強させるおそれがあるため、併用には注意してください。

アルコール(飲酒)

健康成人21例に本剤10mgを単回投与時にアルコールを併用した際、レンボレキサントの C_{max} は35%上昇し、AUCは70%増加しました。また、相加的な認知機能の低下がみられたため設定しました。アルコールと本剤の併用により本剤の作用が増強し、傾眠等の副作用が増強されるおそれがあるため、本剤服用時には飲酒を避けるようにしてください。

3 注意が必要な副作用

以下の副作用は、RMPにおいて、重要な特定されたリスク^{注1)} 及び重要な潜在的リスク^{注2)} に設定している副作用です。本剤を処方頂くにあたり、これらの事象の発現に特にご注意くださいようお願いいたします。

注1) 医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの

注2) 医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの

傾 眠

国際共同303試験の投与第1期（6ヵ月間）において、傾眠の副作用発現状況は以下の通りでした。

国際共同303試験（投与第1期）における傾眠関連の副作用

	プラセボ群 (319例)	5mg群 (314例)	10mg群 (314例)
傾眠	4(1.3)	27(8.6)	40(12.7)

例 (%)

本剤を服用した翌日に眠気が起こる可能性があり、発現した場合に自動車の運転や機械の操作において重大な事故や傷害につながるおそれがあることから、重要な特定されたリスクに設定しました。自動車の運転など危険を伴う機械を操作する際には十分注意するよう、患者様へお伝えください。また、眠気があらわれた場合には、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ご注意ください。

なお、傾眠は本剤5mgと比べて10mgで多く発現する傾向がみられました。本剤を増量する際には、傾眠の発現状況に十分注意するとともに、症状の改善に伴って減量に努めていただくようお願いいたします。

睡眠時麻痺

国際共同303試験の投与第1期（6ヵ月間）において、睡眠時麻痺の副作用発現状況は以下の通りでした。

国際共同303試験（投与第1期）における睡眠時麻痺関連の副作用

	プラセボ群 (319例)	5mg群 (314例)	10mg群 (314例)
睡眠時麻痺	0	0	4(1.3)

例 (%)

本剤はオレキシン神経伝達を阻害することから、睡眠時麻痺を誘発する可能性があり、臨床試験で発現が認められています。睡眠時麻痺が発現した場合には睡眠・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、重要な特定されたリスクに設定しました。

参考 睡眠時麻痺とは

入眠時、通常入眠時幻覚による不安・幻覚体験に一致して、全身の脱力状態が起ることをいいます。患者は恐怖から助けを求めて起上がろうとしますが、全身が金縛り状態となって身動き出来ず、声もほとんど出すことが出来ません。

本多 裕 . 睡眠障害の基礎知識 . 日本睡眠学会 (<http://jssr.jp/kiso/syogai/syogai.html>)

ナルコレプシー症状

国際共同303試験の投与第1期（6ヵ月間）において、ナルコレプシー症状の副作用発現状況は以下の通りでした。

国際共同303試験（投与第1期）におけるナルコレプシー症状関連の副作用

	プラセボ群 (319例)	5mg群 (314例)	10mg群 (314例)
入眠時幻覚	0	1(0.3)	2(0.6)
カタプレキシー	0	0	1(0.3)

例 (%)

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の抑制阻害に拮抗します。一方、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知られており、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ました。臨床試験での発現例数は少なく、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、重要な潜在的风险に設定しました。

また、臨床試験においてはカタプレキシーを含むナルコレプシー症状を有する患者は除外していたことから、ナルコレプシーを有する患者における本剤の安全性は確立されていません。

(ナルコレプシー及びカタプレキシーの概要・診断基準については、
→7P「特定の背景を有する患者に関する注意」の項をご参照ください。)

自殺念慮及び自殺行動

国際共同303試験の投与第1期（6ヵ月間）において、自殺念慮及び自殺行動の副作用は発現していません。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、投与期間または本剤用量の増加に伴って自殺傾向の増加は認められませんでした。

しかしながら、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に設定しました。

睡眠時随伴症

国際共同303試験の投与第1期（6ヵ月間）において、睡眠時随伴症の副作用発現状況は以下の通りでした。

国際共同303試験（投与第1期）における睡眠時随伴症関連の副作用

	プラセボ群 (319例)	5mg群 (314例)	10mg群 (314例)
悪夢	1 (0.3)	3 (1.0)	7 (2.2)
異常な夢	5 (1.6)	7 (2.2)	4 (1.3)
爆発頭部症候群	0	0	1 (0.3)

例 (%)

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に設定しました。

参 考 睡眠時随伴症とは

睡眠の経過中に起こる心身機能の異常を総称します。覚醒の障害としては錯乱性覚醒、睡眠時遊行症、夜驚症が、睡眠・覚醒移行障害としては律動性運動障害、睡眠時ひきつけ、寝言、夜間下肢こむらがりなどが、通常レム睡眠に随伴する睡眠時随伴症としては、悪夢、睡眠麻痺、睡眠関連陰茎勃起障害、レム睡眠行動障害などがあります。

本多 裕・睡眠障害の基礎知識・日本睡眠学会 (<http://jssr.jp/kiso/syogai/syogai.html>)

4 デエビゴの臨床成績

国際共同303試験

(1) 試験概要

目的 不眠症患者を対象にレンボレキサント5mg及び10mgを長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。

対象 不眠症患者949例

	プラセボ群 (n=318)	5mg群 (n=316)	10mg群 (n=315)
日本人	54例	53例	54例
65歳未満	229例	229例	229例
65歳以上75歳未満	69例	76例	65例
75歳以上	20例	11例	21例

方法 被験者をレンボレキサント5mg、10mg又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれの治験薬を毎晩の就床時刻（眠ろうとする時刻）の直前（5分以内）に服用した。
 図1の通り、投与第1期（6ヵ月間）終了後は全ての被験者がレンボレキサント5mg又は10mgを服用した。

評価項目 主要評価項目：主観評価による睡眠潜時の投与6ヵ月時におけるベースラインからの変化量
 副次評価項目：主観評価による睡眠効率の投与6ヵ月時におけるベースラインからの変化量
 主観評価による中途覚醒時間の投与6ヵ月時におけるベースラインからの変化量 他

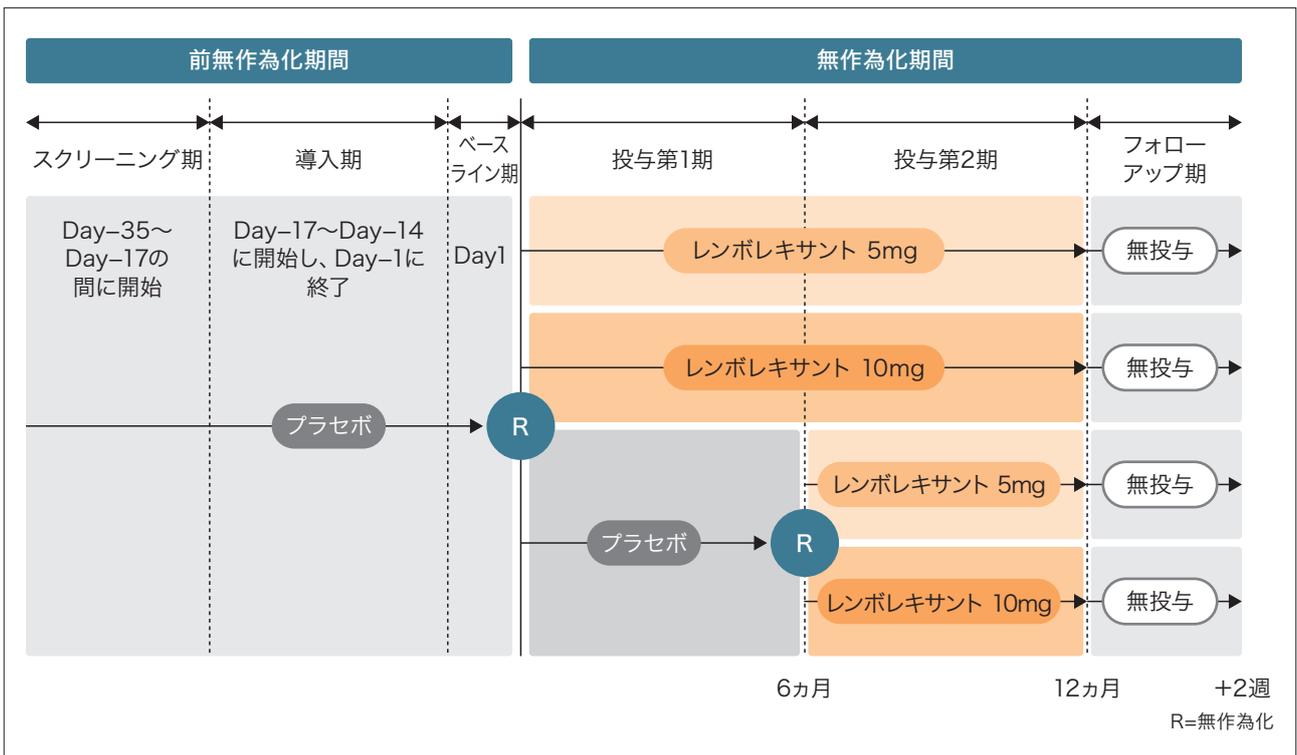


図1 治験デザイン(国際共同303試験)

(2)有効性

レンボレキサント5mg群及び10mg群は、プラセボ群と比較して主観評価による睡眠潜時・睡眠効率・中途覚醒時間を有意に改善しました。

主な有効性評価項目の結果

評価項目(6ヵ月時)		プラセボ群 (n=318)	5mg群 (n=316)	10mg群 (n=315)
主要評価項目	睡眠潜時(分)			
	中央値	34.29	22.29	23.57
	ベースラインからの変化量 (中央値)	-11.43	-21.81	-28.21
	最小二乗幾何平均値の比 (レンボレキサント/プラセボ) (95%信頼区間) ^a	—	0.732(0.636, 0.843)	0.701(0.607, 0.810)
	P値(vs.プラセボ群) ^a	—	<0.0001	<0.0001
副次評価項目	睡眠効率(%)			
	平均値	71.40	78.55	76.53
	ベースラインからの変化量 (平均値)	10.36	15.34	15.55
	最小二乗平均値の差 (レンボレキサント-プラセボ) (標準誤差)(95%信頼区間) ^a	—	4.549(1.179) (2.236, 6.861)	4.667(1.170) (2.373, 6.960)
	P値(vs.プラセボ群) ^a	—	0.0001	<0.0001
	中途覚醒時間(分)			
	平均値	103.15	81.79	86.38
	ベースラインからの変化量 (平均値)	-32.14	-51.45	-48.12
	最小二乗平均値の差 (レンボレキサント-プラセボ) (標準誤差)(95%信頼区間) ^a	—	-17.474(5.014) (-27.306, -7.643)	-12.671(4.951) (-22.378, -2.964)
	P値(vs.プラセボ群) ^a	—	0.0005	0.0105

a: プラセボ群との比較は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし、年齢区分、地域、ベースライン、投与群、評価時点(最初の7日[夜]、投与1、2、3、4、5、6ヵ月時)、投与群と時点の交互作用で調整した。

(3)安全性

投与第1期における副作用の発現率は、プラセボ群13.8% (44例/319例)、5mg群24.8% (78例/314例)、10mg群29.0% (91例/314例) でした。重篤な副作用は10mg群において注意力障害が1例報告されました。

また、投与中止に至った副作用はプラセボ群3.4% (11例/319例)、5mg群3.2% (10例/314例)、10mg群6.4% (20例/314例) に認められ、レンボレキサント群のいずれかで発現率が2%以上の投与中止に至った有害事象は傾眠 (5mg群1.0% [3例/314例]、10mg群2.9% [9例/314例]) でした。

主な副作用(いずれかの群で発現率が1%以上の副作用[投与第1期])

	プラセボ群 (n=319)	5mg群 (n=314)	10mg群 (n=314)
副作用	44(13.8)	78(24.8)	91(29.0)
傾眠	4(1.3)	27(8.6)	40(12.7)
頭痛	11(3.4)	12(3.8)	12(3.8)
疲労	1(0.3)	10(3.2)	8(2.5)
悪夢	1(0.3)	3(1.0)	7(2.2)
異常な夢	5(1.6)	7(2.2)	4(1.3)
体重増加	3(0.9)	3(1.0)	4(1.3)
睡眠時麻痺	0	0	4(1.3)
食欲亢進	1(0.3)	3(1.0)	3(1.0)
浮動性めまい	1(0.3)	3(1.0)	3(1.0)
口内乾燥	1(0.3)	2(0.6)	3(1.0)
耳鳴	0	0	3(1.0)
悪心	0	4(1.3)	1(0.3)
血中トリグリセリド増加	1(0.3)	3(1.0)	0
異常感	0	3(1.0)	0

例(%)

投与中止に至った主な副作用(いずれかの群で2例以上発現した副作用(投与第1期))

	プラセボ群 (n=319)	5mg群 (n=314)	10mg群 (n=314)
副作用	11 (3.4)	10 (3.2)	20 (6.4)
傾眠	2 (0.6)	3 (1.0)	9 (2.9)
悪夢	0	1 (0.3)	4 (1.3)
動悸	0	0	2 (0.6)
頭痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0

例 (%)

外国304試験

(1)試験概要

目的	55歳以上の不眠症患者を対象にレンボレキサント5mg及び10mgの投与1ヵ月後の安全性及び有効性を検討する。			
対象	不眠症患者1,006例			
	プラセボ群 (n=208)	ゾルピデムER群 ^a (n=263)	5mg群 (n=266)	10mg群 (n=269)
55歳以上65歳未満	115例	143例	148例	147例
65歳以上75歳未満	83例	91例	103例	98例
75歳以上	10例	29例	15例	24例

a: ゾルピデムERは国内未承認

方法	被験者をレンボレキサント5mg、10mg、ゾルピデムER 6.25mg又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれの治験薬を毎晩の就床時刻（眠ろうとする時刻）の直前に服用した。
評価項目	<p>主要評価項目：Day 29及びDay 30の平均LPS（客観評価による睡眠潜時）のベースラインからの変化量</p> <p>副次評価項目：Day 29及びDay 30の平均SE（客観評価による睡眠効率）のベースラインからの変化量</p> <p>Day 29及びDay 30の平均WASO（客観評価による中途覚醒時間）のベースラインからの変化量 他</p>

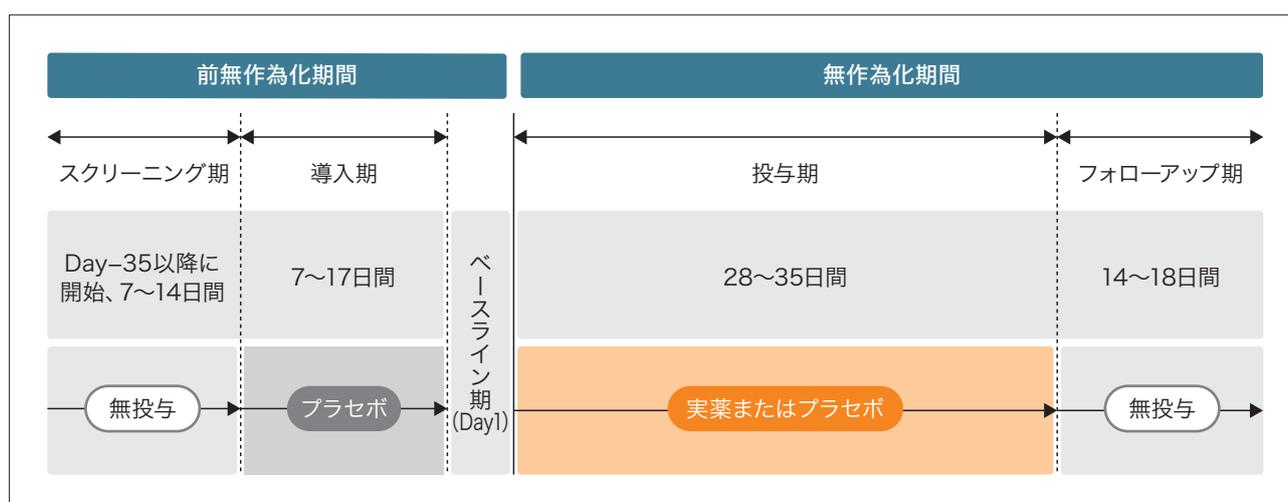


図2 治験デザイン(外国304試験)

(2)有効性

レンボレキサント5mg群及び10mg群は、プラセボ群と比較してPSGによる睡眠潜時・睡眠効率・中途覚醒時間を有意に改善しました。

主な有効性評価項目の結果

評価項目(1ヵ月時 ^a)	プラセボ群 (n=208)	5mg群 (n=266)	10mg群 (n=269)
睡眠潜時(分)			
中央値	25.75	18.75	19.25
ベースラインからの変化量 (中央値)	-6.63	-12.00	-16.25
最小二乗幾何平均値の比 (レンボレキサント/プラセボ) (95%信頼区間) ^b	—	0.773 (0.672, 0.889)	0.723 (0.628, 0.832)
P値(vs.プラセボ群) ^b	—	0.0003	<0.0001
睡眠効率(%)			
平均値	74.49	81.29	81.99
ベースラインからの変化量 (平均値)	5.35	12.93	14.09
最小二乗平均値の差 (レンボレキサント-プラセボ) (標準偏差)(95%信頼区間) ^b	—	7.07(0.746) (5.61, 8.54)	8.03(0.746) (6.57, 9.49)
P値(vs.プラセボ群) ^b	—	<0.0001	<0.0001
中途覚醒(分)			
平均値	92.09	69.10	68.60
ベースラインからの変化量 (平均値)	-18.58	-43.89	-46.43
最小二乗平均値の差 (レンボレキサント-プラセボ) (標準偏差)(95%信頼区間) ^b	—	-23.96(3.068) (-29.98, -17.95)	-25.35(3.067) (-31.36, -19.34)
P値(vs.プラセボ群) ^b	—	<0.0001	<0.0001

a: Day 29及び30の2日間の平均値を用いて評価した。

b: プラセボ群との比較は、繰り返し測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析した。本モデルは観察された全てのデータを対象とし、年齢区分、地域、ベースライン、投与群、評価時点、投与群と時点の交互作用で調整した。

(3)安全性

副作用の発現率は、プラセボ群7.7% (16例/209例)、5mg群11.3% (30例/266例)、10mg群14.6% (39例/268例) でした。重篤な副作用はいずれの投与群においても報告されませんでした。

また、投与中止に至った副作用はプラセボ群1.0% (2例/209例)、5mg群0.8% (2例/266例)、10mg群0.4% (1例/268例) に認められ、投与中止に至った副作用の発現率は、投与群間で一定の傾向はみられませんでした。なお、いずれの事象も各投与群で1例のみの発現でした。

主な副作用(いずれかの群で発現率が1%以上の副作用)

	プラセボ群 (n=209)	5mg群 (n=266)	10mg群 (n=268)
副作用	16(7.7)	30(11.3)	39(14.6)
傾眠	3(1.4)	10(3.8)	17(6.3)
頭痛	4(1.9)	9(3.4)	8(3.0)
睡眠時麻痺	0	1(0.4)	3(1.1)
異常な夢	1(0.5)	0	3(1.1)
浮動性めまい	3(1.4)	2(0.8)	1(0.4)
悪心	0	0	1(0.4)
不安	0	1(0.4)	0

例 (%)

外国106試験 (自動車運転能力に対する影響)

(1) 試験概要

- 目的** 健康成人を対象にレンボレキサント2.5mg、5mg及び10mgの投与翌朝の自動車運転技能への影響を検討する。
- 対象** 健康成人48例
- 方法** 被験者は以下の12の投与順序のいずれかに割り付けられ、図3の治験デザインに従ってレンボレキサント3用量 (2.5mg、5mg、10mg) のうち2用量、プラセボ (それぞれ1日1回8日間) 並びにゾピクロン7.5mg (Day1及びDay8の2回) を夜間の就寝時刻5分前に服用した。Day2及びDay9に、運転技能試験を行った。

投与順序	投与期			
	投与期 1	投与期 2	投与期 3	投与期 4
1	プラセボ	ゾピクロン7.5mg	レンボレキサント5mg	レンボレキサント2.5mg
2	ゾピクロン7.5mg	レンボレキサント2.5mg	プラセボ	レンボレキサント5mg
3	レンボレキサント2.5mg	レンボレキサント5mg	ゾピクロン7.5mg	プラセボ
4	レンボレキサント5mg	プラセボ	レンボレキサント2.5mg	ゾピクロン7.5mg
5	プラセボ	ゾピクロン7.5mg	レンボレキサント10mg	レンボレキサント2.5mg
6	ゾピクロン7.5mg	レンボレキサント2.5mg	プラセボ	レンボレキサント10mg
7	レンボレキサント2.5mg	レンボレキサント10mg	ゾピクロン7.5mg	プラセボ
8	レンボレキサント10mg	プラセボ	レンボレキサント2.5mg	ゾピクロン7.5mg
9	プラセボ	ゾピクロン7.5mg	レンボレキサント5mg	レンボレキサント10mg
10	ゾピクロン7.5mg	レンボレキサント10mg	プラセボ	レンボレキサント5mg
11	レンボレキサント10mg	レンボレキサント5mg	ゾピクロン7.5mg	プラセボ
12	レンボレキサント5mg	プラセボ	レンボレキサント10mg	ゾピクロン7.5mg

評価項目 主要評価項目: Day2及びDay9におけるstandard deviation of lateral position (SDLP)^a

副次評価項目: Day2及びDay9におけるはみ出し走行の数^b、薬物動態、安全性

a: 時速95kmで100kmにわたって側線に沿って運転した時の車体の側線からの距離の標準偏差

b: 走行車線の特定の位置から8秒以上かつ100cm以上のずれ

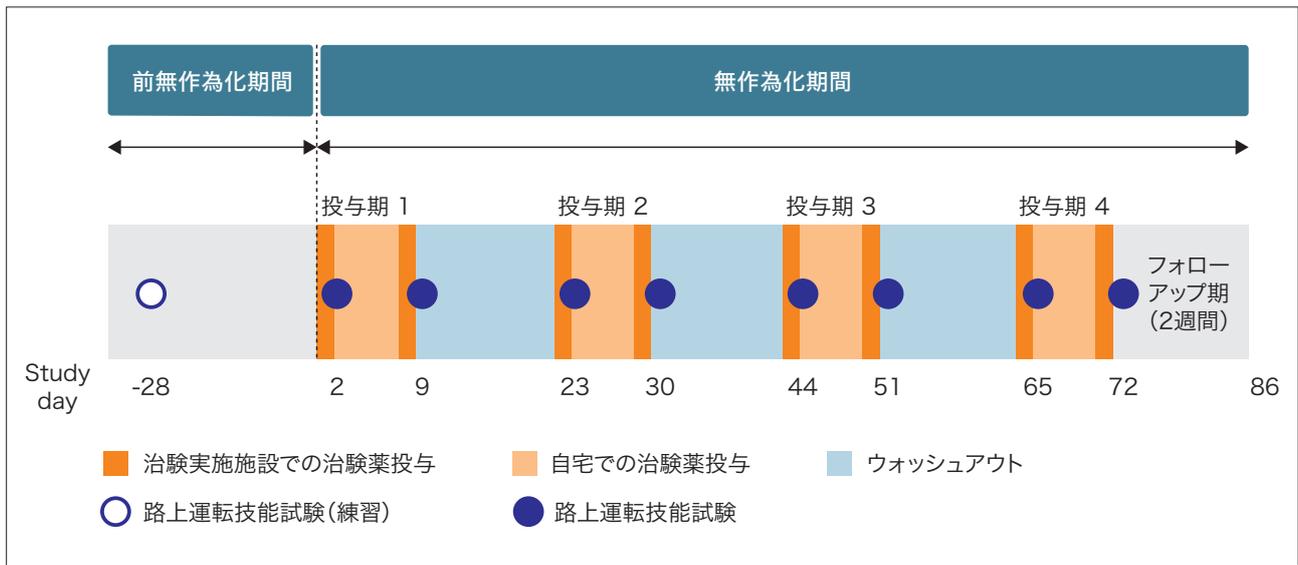


図3 治験デザイン(外国106試験)

(2)結果

SDLP

レンボレキサントとプラセボとのSDLPの最小二乗平均値の差により、レンボレキサントの運転技能への影響を評価しました。SDLPのプラセボとの差の95%信頼区間の上限が2.4cm以上の場合、臨床的に意味のあるずれ幅とされています（アルコールの血中濃度0.05%に該当）。プラセボと比較したSDLPの最小二乗平均値の差の95%信頼区間上限値は、Day 2及びDay 9でいずれの用量においても2.4cm未満であり、レンボレキサントの服用により翌朝の運転技能に支障をきたさないことが示されました。

SDLPのプラセボとの最小二乗平均値の差

	ゾピクロン群 (n=48)	レンボレキサント		
		2.5mg群 (n=32)	5mg群 (n=32)	10mg群 (n=32)
Day 2				
最小二乗平均値の プラセボとの差 (95%信頼区間)	2.041 (0.767, 3.316)	0.016 (-1.444, 1.477)	0.227 (-1.234, 1.688)	0.732 (-0.729, 2.193)
P値 ^a	0.0019	0.9824	0.7594	0.3240
Day 9				
最小二乗平均値の プラセボとの差 (95%信頼区間)	1.883 (0.644, 3.121)	0.480 (-0.941, 1.902)	0.362 (-1.059, 1.784)	0.741 (-0.681, 2.163)
P値 ^a	0.0031	0.5056	0.6155	0.3051

投与期、投与順序、治療方法（治験薬）、年齢群、治療方法（治験薬）と投与期の交互作用を固定効果として含めた共分散分析モデルを用いてレンボレキサント又はゾピクロンとプラセボを比較した。

a: P値はレンボレキサント又はゾピクロンとプラセボ群との比較

はみ出し走行の数

はみ出し走行は、レンボレキサント2.5mg、5mg、10mg、ゾピクロン及びプラセボにおいて、Day 2、Day 9ともに全ての被験者で検出されませんでした。

5 他剤からの切り替えに関する注意

- 他剤から本剤へ切り替えを行った臨床試験データはありません。
- 前薬を中止して本剤に切り替えた場合、前薬の反跳性不眠や退薬症候が生じる可能性があるため、十分な注意が必要です。
- 睡眠薬を使用中の患者様においては、休薬期間を設け、前薬の反跳性不眠や退薬症候がないことを確認した上で本剤を使用することが望ましいと考えられます。

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）