

デエビゴ錠 2.5 mg
デエビゴ錠 5 mg
デエビゴ錠 10 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任
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

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

レンボレキサント（本薬）は、エーザイ株式会社が新規に創製した低分子化合物で、オレキシン受容体の 2 種のサブタイプ（OX1R, OX2R）に対しオレキシンと競合的に拮抗するアンタゴニスト（Dual orexin receptor antagonist : DORA）である。オレキシン作動性神経は、覚醒維持にかかわる神経系に広く投射しており、睡眠・覚醒リズムの調節機能を果たしている。本薬は、OX1R 及び OX2R を阻害することで、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してきた。また、本薬は、アルツハイマー型認知症（AD-D）患者における概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）（ISWRD）治療薬としても開発中である。

本薬の非臨床試験として、薬効薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を実施した。本薬の臨床試験として、臨床第 1 相試験で本薬の薬物動態プロファイルを検討し、臨床薬理試験で、呼吸機能安全性、薬物乱用傾向、特別な患者集団での薬物動態、反復睡眠潜時検査（翌日の持ち越し効果）、夜間及び翌朝の機能（姿勢安定性、認知機能、聴覚覚醒）及び自動車運転技能を評価した。臨床第 2 相試験で、本薬の不眠症に対する至適用量を確認した。臨床第 3 相試験では、本薬の不眠症患者に対する有効性及び安全性を確認した。また、ISWRD を伴う AD-D 患者を対象とした臨床第 2 相試験から、AD-D 患者における本薬の安全性データを取得した。

1.5.1.2 不眠症の現状及び薬物治療

1.5.1.2.1 不眠症の診断

不眠症とは、1) 夜間の不眠の症状（入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒）のうち一つ以上が、2) 適切な睡眠環境があるにも関わらず現れ、その結果、3) 日中の苦痛や機能障害を引き起こしている状態である。精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）及び睡眠障害国際分類第 3 版（ICSD-3）では、旧版からの改訂に伴い、不眠を比較的恒久的に低下している状態を意味する「障害」として捉え、「不眠障害（insomnia disorder）」と呼ぶようになった。また、DSM-5、ICSD-3 では、従来は区別していた「原発性不眠症」と「二次性不眠症（不眠と併存する疾患に関連した睡眠障害）」を区別することなく、「不眠障害」と診断する。本 CTD では、疾患名として一般的な「不眠症」を用いることとした。

不眠の病態生理は完全には明らかにされていないが、覚醒機構と睡眠機構に基づく仮説では、覚醒中枢の活性が睡眠中枢の活性を上回るため、不眠の症状が現れると考えられる。脳幹と前脳の睡眠系の活動低下及びセロトニン神経系の活動低下により睡眠系が分断され、また、脳幹網様体賦活系の賦活及びドーパミン神経の活動亢進により覚醒系が賦活されることにより、睡眠開始の困難や睡眠維持の障害をもたらすとされている（[粥川裕平, ほか, 2009](#)）。不眠症患者では、脳波の速波の増加、ホルモンの分泌異常、全身及び脳代謝活動の亢進、睡眠中の心拍数上昇及び交感神経系活動の亢進が認められ、慢性的に昼夜を問わず、過剰に覚醒状態にあることが報告されている（[Bonnet and Arand, 2010](#)）。

1.5.1.2.2 不眠症の疫学

不眠症は罹患頻度の高い代表的な睡眠障害の 1 つである。日本における不眠症の有病率は、夜間睡眠困難の症状で 20%前後、睡眠困難の症状と日中の生活の質低下を伴う臨床的な不眠症で 13%と推定されている（厚生労働省, 2014）。2015 年国民健康・栄養調査によると、約 2 割の人に不眠の症状を認め、約 4 割の人が日中に眠気を感じており、睡眠の質に不満がない人は約 3 割にとどまった（厚生労働省, 2017 [平成 27 年版]）。2017 年の調査では、1 日の平均睡眠時間が 6 時間未満の者の割合は、男性 36%、女性 42%であり、性・年齢階級別にみると、男女ともに 40 歳代で最も高く、それぞれ 48%、52%であった。また、ここ 1 ヶ月間、睡眠で休養が十分に取れていない者の割合は 20%であり、2009 年からの推移でみると、有意に増加していた（厚生労働省, 2018 [平成 29 年版]）。入眠困難は年齢層を問わず 20%弱の成人にみられ、中高年齢層では、睡眠維持困難が 3 割前後の成人にみられる（Kaneita, et al., 2005）。

1.5.1.2.3 不眠症の治療の現状

不眠症治療の主流は睡眠薬を用いた薬物療法である（三島和夫, 2014）。現在国内で使用されている代表的な薬物療法は、作用機序による分類で、ベンゾジアゼピン（BZD）系、非 BZD 系、メラトニン受容体作動薬及びデュアルオレキシン受容体アンタゴニスト（DORA）に大別される。

現行の薬物療法は、一定の有用性があるものの、有効性及び安全性の両面で改善の余地がある。

(1)BZD 系、非 BZD 系

有効性

- ・催眠作用に加え、抗不安作用を有する薬剤もあり、不眠に関連した不安が強い患者にも有効である（三島和夫, 2014）。
- ・入眠困難に対する効果は大きいですが、特に高齢者で問題となる睡眠維持困難には必ずしも有効ではない（Rosenberg, 2006）。

安全性

- ・非 BZD 系は、 ω_1 受容体への高い選択性から筋弛緩作用が少なく、メタ解析でも安全性において BZD 系に優れることが示唆されており（Buscemi, et al., 2007）、また、耐性・身体依存が形成されにくい（Roth, et al., 2005; Roehrs et al., 2012）。
- ・BZD 系は、鎮静催眠作用を担う ω_1 受容体に加え、筋弛緩作用に関与する ω_2 受容体にも親和性があるため、反跳性不眠、失調、健忘などのリスクが高い（Sullivan, 2010）。
- ・BZD 系、非 BZD 系は、いずれにおいても、同程度にふらつきが認められ（Nakamura, et al., 2005）、転倒骨折のリスクを高めるため高齢者には推奨されない（三島和夫, 2014）。
- ・BZD 系は、承認用量の範囲内でも長期服用するうちに身体依存が形成され、また効果が減弱（耐性が形成）するため、エビデンスがないまま高用量かつ多剤処方につながっており、さらにこれが身体依存のリスクを高める（PMDA, 2017）。

(2)メラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）

有効性

- ・リズム異常を有する不眠症に対する第一選択薬とされる（三島和夫，2014）。
- ・睡眠維持障害型の不眠症には適応がなく，入眠困難型にも BZD 系等の他の不眠症治療薬の前治療歴のある患者には有効性及び安全性は確立していない（ロゼレム錠添付文書）。

安全性

- ・長期投与による耐性が生じず，副作用発現頻度がプラセボと同程度（三島和夫，2014）。

(3)DORA（スボレキサント）

有効性

- ・睡眠維持障害型の不眠症に推奨されるが，临床上，入眠に対する効果は十分とはいえない（Sateia, et al., 2017）。

安全性

- ・BZD 系及び非 BZD 系と比較すると長期投与による耐性・依存の形成は临床上問題となる程度ではない（Bennett, et al., 2014）。

(4)全ての不眠症治療薬

- ・自動車運転技能に支障をきたす結果が報告されている（Vermeeren, 2004; Mets, et al., 2011; Dassanayake, et al., 2011；ベルソムラ錠添付文書）。
- ・認知症患者における安全性が確立している睡眠薬はなく，処方する場合には，転倒や認知症の症状の悪化などに十分な注意が必要である（三島和夫，2014）。

1.5.2 開発の経緯

本薬の非臨床試験として，薬効薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験を実施した。本薬は，in vitro 試験において，ヒト OX1R 及び OX2R 両方に対し競合的拮抗作用を示し，速やかに結合及び解離することが明らかにされている。本薬は，in vivo 試験において，マウス及びラットで総睡眠時間に対するレム睡眠時間の割合を変化させずに総睡眠時間を増加させたことから，生理的な睡眠を増加させることが期待される。プレプロオレキシン遺伝子（*Hcrt*）欠損マウス及びオレキシン神経欠損マウス（*orexin/ataxin-3 Tg/+*）では，睡眠時間は増加しなかった。本薬を連投したラットで，耐性や休薬による反跳性不眠は観察されず，覚醒状態から直接レム睡眠へ移行するようなナルコレプシー様症状も観察されなかった。本薬は，マウスにおいて，強い陽性情動刺激下でカタプレキシー様症状を惹き起こしたが，臨床試験結果より（2.5.5.4.5 項），臨床でこのような症状が起こる可能性は低いと考えられる。

本薬の臨床開発は，■■■■ 年より米国で開始された。臨床第 1 相試験及び臨床薬理試験を米国等で実施し，本薬の単回及び反復投与時の薬物動態プロファイルが年齢や民族により影響を受けないことを明らかにした。また，薬物相互作用，食事の効果，特別な患者集団における薬物動態プロファイル，呼吸機能，薬物乱用傾向，夜間及び投与翌日の機能，自動車運転技能に及ぼす影響を確認した。臨床第 2 相試験を米国で実施し，本薬の不眠症患者における至適用量を決定した。臨床第 3 相試験を 2 試験実施し，本薬の不眠症患者に対する有効性及び安全性を確認した。2 つの臨床第 3 相試験のうち，外国で実施された臨床第 3 相試験において，本薬の短期間の有効性について終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）による客観的指標を用いて評価し，不眠の

症状である入眠困難及び睡眠維持困難のいずれにも有効であることを確認した。また、日本を含む国際共同で実施された臨床第 3 相試験において、本薬の長期間の有効性について睡眠日誌による主観的指標を用いて評価し、入眠困難及び睡眠維持困難のいずれにも有効であること、長期投与による耐性は形成されないこと、並びに、投与終了後に反跳性不眠及び離脱症状を生じないことを確認した。また、ISWRD を伴う AD-D 患者を対象とした臨床第 2 相試験成績より、本薬の AD-D 患者における安全性を確認した。これらの試験成績に基づき、2018 年 12 月に不眠症治療薬の適応症で米国 FDA に承認申請した。

日本では、[REDACTED] 年より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言を実施し、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] を合意した（1.5.2.1 項）。

開発の経緯図を [図 1.5-1](#) に示す。

デエビゴ錠 2.5 mg, 同錠 5 mg 及び同錠 10 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

品質	
構造決定，物性並びに規格及び試験方法	
安定性 原薬 製剤	
非臨床試験	
薬理 効力を裏付ける試験，副次的薬理試験 安全性薬理	
薬物動態	
毒性 単回/反復 遺伝 がん原性 生殖発生 その他	
対面助言	
臨床試験（評価資料）	
第1相	003 試験
第2相	201 試験
第3相	303 試験 304 試験
臨床薬理	106 試験

106 試験：自動車運転技能評価試験

図 1.5-1 開発の経緯図

開発計画の立案にあたっては、機構と第 2 相試験終了後相談（P3430）、医薬品対面助言後相談（後 65）及び医薬品追加相談（P4637）を実施した。また、治験デザインに関しては、この他にも事後相談等にて相談を行い、合意した。

[illegible]

初回対面助言（P3430）後、米国 FDA との議論結果を踏まえ、[redacted] [redacted]を確認した。
[redacted] [redacted]において、[redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]を合意した。

初回対面助言（P3430）以降、[redacted] [redacted]を実施し、[redacted]
[redacted] [redacted]を確認した。さらに、初回
対面助言（P3430）における機構の助言に従い、[redacted] [redacted]を実
施し、また、[redacted] [redacted]
[redacted]以上から、[redacted] [redacted]
[redacted]と考えた。また、外国において、[redacted]
[redacted] [redacted]を実施し、[redacted]
[redacted]計画とした。これに伴
い、[redacted] [redacted] [redacted]ことと
した。これらは[redacted]を行った。対面
助言を踏まえ、申請データパッケージの変更について合意した。

エーザイ株式会社

デエビゴ錠 2.5 mg, 同錠 5 mg 及び同錠 10 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-1 本承認申請における臨床データパッケージ

	試験名	概要	日本人の参加
評価資料	外国 003 試験	反復投与試験（日本人及び白人健康成人対象）	○
	外国 106 試験	自動車運転技能評価試験	○
	外国 201 試験	PSG による客観的評価試験（用量反応試験）	－
	国際共同 303 試験	睡眠日誌による主観的評価試験	○
	外国 304 試験	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	－
参考資料	外国 001 試験	単回投与試験	－
	外国 002 試験	反復投与試験	－
	外国 004 試験	薬物相互作用試験（強い CYP3A 誘導剤, 強い CYP3A 阻害剤, CYP3A の基質, CYP2B6 の基質）	－
	外国 005 試験	バイオアベイラビリティ検討試験	－
	外国 007 試験	薬物動態試験（マスバランス試験）	－
	外国 008 試験	薬物動態試験（食事の影響試験）	－
	外国 009 試験	薬物相互作用試験（アルコールとの相互作用試験）	－
	外国 012 試験	薬物相互作用試験（中程度の CYP3A 阻害剤, 経口避妊薬, H ₂ 受容体拮抗薬）	－
	外国 102 試験	呼吸機能安全性評価試験（健康成人及び閉塞性睡眠時無呼吸患者対象）	－
	外国 103 試験	薬物乱用傾向試験	－
	外国 104 試験	薬物動態試験（肝機能障害患者対象）	－
	外国 105 試験	薬物動態試験（腎機能障害患者対象）	－
	外国 107 試験	反復睡眠潜時検査試験（翌日の持ち越し効果評価試験）	－
	外国 108 試験	姿勢安定性, 認知機能, 聴覚覚醒評価試験	－
	国際共同 202 試験	概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠-覚醒型）を伴う軽度, 中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした試験	○

CYP：チトクローム P450, PSG：終夜睡眠ポリグラフ検査

1.5.2.2 試験の要約

1.5.2.2.1 品質に関する試験

原薬（レンボレキサント）の化学構造の決定、物性、製造方法並びに規格及び試験方法に関する検討は、エーザイ株式会社及び Eisai Inc.（米国）において実施した。安定性試験は、エーザイ株式会社において実施中である。長期保存試験は 12 箇月までの予定で試験を継続中であり、申請時には 12 箇月までの結果を得ている。

製剤（デエビゴ錠 2.5 mg, デエビゴ錠 5 mg, デエビゴ錠 10 mg）の処方、製造方法並びに規格及び試験方法に関する検討は、エーザイ株式会社及び Eisai Manufacturing Ltd.（英国）において実施した。安定性試験は、エーザイ株式会社において実施中である。長期保存試験は 12 箇月までの予定で試験を継続中であり、申請時には 12 箇月までの結果を得ている。

1.5.2.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.2.1 薬理

本薬の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は 2017 年 1 月から 2018 年 12 月に実施した。本薬は、in vitro 試験において、ヒト OX1R 及び OX2R に対し 50%阻害濃度（IC₅₀）6.1 及び 2.6 nmol/L の高い親和性を示した。細胞を用いた機能性試験（レポーターアッセイ）において、ヒト OX1R 及び OX2R, マウス OX1R 及び OX2R に対して作動性は示さず、それぞれの阻害定数（K_i）14.1, 0.391, 16.3 及び 0.366 nmol/L の競合的拮抗剤として作用した。細胞を用いた機能性試験（カルシウム動員試験）における、ヒト OX1R 及び OX2R, マウス OX1R 及び OX2R, ラット OX1R 及び OX2R に対する K_i 値は、それぞれ 8.1, 0.48, 23, 0.44, 23 及び 0.68 nmol/L であった。本薬のオレキシン受容体選択性は高く、オレキシン受容体以外の 88 種の標的分子に対し、1 µmol/L で 50%以上の結合阻害を示すものはなかった。本薬の in vivo 試験では、マウスにおいて、1 mg/kg（経口）以上で総睡眠時間を増加させた。ラットにおける総睡眠時間増加の 50%有効用量（ED₅₀）は 4.4 mg/kg（経口）であった。ウサギ及びサルにおいて、10 mg/kg（経口）から睡眠誘発様作用（部分閉眼、傾眠）が見られた。プレプロオレキシン遺伝子欠損マウス及びオレキシン神経欠損マウスにおいて睡眠時間を増加しなかったことから、本薬の睡眠時間増加作用はオレキシン受容体シグナル伝達を介すると考えられた。ラットにおいて、3 週間連投による耐性は認められず、休薬による反跳性不眠も観察されなかった。また、ナルコレプシー様症状も観察されなかった。チョコレート投与による陽性情動刺激誘発カタプレキシーマウスモデルにおいて、10 mg/kg（経口）以上でカタプレキシー様症状を示した。

本薬の安全性薬理試験は 2017 年 1 月から 2018 年 12 月に実施した。心血管系については、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）末尾電流を IC₅₀ 値 6.1 µmol/L で阻害した。チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた遅延整流カリウム電流の遅い成分（IKs）を 10 µmol/L で 24.3%抑制した。また、ヒト胚性幹（hES）細胞由来心筋細胞の細胞外電位持続時間（FPD）を濃度依存的に延長し、10 µmol/L の濃度で約 10%延長した。覚醒サルを用いた試験では、30 及び 100 mg/kg の日中投与により心拍数で補正した QT 間隔（QTc）をそれぞれ 6.3%及び 4.2%延長した。100 mg/kg の消灯時間前投与では、QTc 間隔を 11.0%延長した。麻酔イヌ及び覚醒イヌを用いた探索的試験では、QTc 間隔に影響は認められなかった。ラットを用いた中枢神経系及び呼吸系の試験では、1000 mg/kg まで影響は認められなかった。

1.5.2.2.2.2 薬物動態

本薬の薬物動態試験は 20 年 月から 20 年 月に実施した。

本薬の薬物動態試験は、薬理試験及び毒性試験で用いられている動物種（系統）であるラット（SD）及びサル（カニクイ）を用いて実施した。反復投与時の薬物動態は、マウス（CB6F1-nonTg rasH2）、ラット（SD）及びサル（カニクイ）での毒性試験時のトキシコキネティクスの結果を利用した。白色ラット（SD）、有色ラット（Brown Norway）及びサル（カニクイ）の吸収、分布、代謝及び排泄は、 ^{14}C 標識-本薬（ ^{14}C 本薬）を用いて評価した。また、妊娠ラットにおける胎児移行性及び授乳中ラットにおける乳汁中排泄についても ^{14}C 本薬を用いて評価した。血漿タンパク結合率及び血球移行性は、in vitro で評価した。代謝については、肝細胞、遺伝子組換えヒトチトクローム P450（rCYP）、肝ミクロソーム又は他の細胞内画分（S9）を用いた in vitro 試験系により評価した。チトクローム P450（CYP）誘導及び阻害作用は、それぞれヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用は、トランスポーター発現細胞又は膜小胞を用いて評価した。

1.5.2.2.2.3 毒性

本薬の毒性試験は 20 年 月から 20 年 月に実施した。本薬の毒性試験では薬理活性に関連した一般症状の変化（部分閉眼や嗜眠等、睡眠を示唆する所見）が予想されたが、夜行性のげっ歯類については、昼間の一般症状の観察で薬理活性に関連した変化は確認できなかった。しかし、脳波図（EEG）測定を用いた薬理試験において、マウスは 1 mg/kg 以上、ラットは ED₅₀ 値 4.4 mg/kg で睡眠時間増加が確認されている。一方、昼行性の行動を示すウサギ及びサルにおいては薬理活性に関連した上記の一般症状の変化が本薬 10 mg/kg 以上の投与後に見られた。

単回投与毒性試験では、ラット及びサルにおいて 1000 mg/kg まで忍容性は良好であった。反復投与毒性試験では、多くの動物種で共通して赤血球パラメータの軽度の減少や肝薬物代謝酵素誘導に伴う肝肥大がみられ、ラットではさらに、フッ素の蓄積に起因する骨及び切歯の変化、サルでは薬効に起因した活動性の低下や傾眠がみられた。In vitro 遺伝毒性試験として、復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ Tk 試験、in vivo 遺伝毒性試験としてラット小核試験を実施したが、本薬はいずれの試験においても陰性であった。がん原性試験では、Tg rasH2 マウス、ラットいずれにおいてもがん原性を示唆する所見はみられなかった。胚・胎児発生試験では、ラットにおいて顕著な母動物毒性がみられた 600 mg/kg で外表及び内臓異常（臍帯ヘルニア、口蓋裂）、及び骨格変異の増加等がみられたが、ウサギにおいて催奇形性は認められなかった。雌の受胎能・初期胚発生試験では、1000 mg/kg で体重及び摂餌量の減少、黄体数、着床数、及び生存胎児数の減少等が観察され、100 mg/kg 以上で性周期の不規則化と受胎率の低下がみられたが、雄の受胎能及び初期胚胎児発生では異常はみられなかった。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、300 mg/kg の母動物で摂餌量の低下を伴う体重増加抑制がみられ、300 mg/kg の出生児では体重の低値に関連すると考えられる聴覚性驚愕反応の低下と最大反応振幅までの潜時の延長傾向がみられた。身体及び精神依存性についてそれぞれラット及びサルを用いて評価した結果、いずれも陰性であったことから、本薬の薬物乱用リスクはないものと考えられた。光安全性試験では、3T3 細胞を用いた in vitro 試験で陰性であった。ラットの反復毒性試験でみられた骨や歯の変化に関する毒性機序の検討では、本薬が CYP により代謝され

る過程で生じたフッ化物イオンが、骨や歯に蓄積した結果生じたフッ素症によるものであることが示された。なお、脱フッ素代謝過程には種差があり、フッ素による変化は動物、とくにげっ歯類に顕著な変化であると考えられた。

1.5.2.2.3 臨床試験

1.5.2.2.3.1 第 1 相試験

臨床第 1 相試験では、健康成人、健康高齢者、不眠症患者及び特別な患者集団を対象に、本薬の薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学特性を評価した。外国人健康成人及び高齢者に本薬 2.5～75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際、血漿中レンボレキサント濃度は、投与後は 2 相性の消失を示し、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 2 時間、Day 14 の最終消失半減期は平均で約 55 時間であった。なお、累積に関しては、最終消失半減期からの予測よりも低く、累積に基づく有効半減期は、5 mg 及び 10 mg でそれぞれ、17 時間及び 19 時間であった。25 mg 投与時における健康高齢者と健康成人の薬物動態を比較すると、健康成人に比べて、健康高齢者では、Day 1 の最高血漿中濃度 (C_{max}) は 14% 低く、Day 14 の C_{max} は 20% 高かったものの、健康成人と高齢者の暴露量に臨床的に意義のある違いはないことが確認された。日本人及び白人健康成人に本薬 2.5, 10 及び 25 mg (白人健康成人は 10 mg のみ) を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際、日本人のレンボレキサントの暴露量は用量に比例して増加した。また、本薬 10 mg 投与時の日本人健康成人と白人健康成人の C_{max} と血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の幾何平均値は類似しており、薬物動態に違いは認められなかった。食事の影響試験において高脂肪・高カロリー食の摂取後に本薬を単回投与した結果、レンボレキサントの C_{max} はやや低下し、 $AUC_{(0-t)}$ は変化せず、 t_{max} は 2 時間遅延した。軽度及び中等度の肝機能障害患者に本薬を単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ は、健康成人と比べてやや増加した。重度の腎機能障害患者に本薬を単回投与したとき、レンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$ は、健康成人と比べてやや増加した。薬物相互作用試験の結果から、中程度及び強い CYP3A 阻害剤によりレンボレキサントの血漿中濃度が上昇し、強い CYP3A 誘導剤によりレンボレキサントの血漿中濃度が顕著に低下することが示された。また、本薬は CYP2B6 活性に対する弱い誘導効果があること、CYP3A 活性に対しては阻害、誘導ともに作用を示さないことが示された。アルコールとの相互作用により精神運動機能の相加的な低下が示された。

QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響に関しては、ICH-E14 ガイドラインに基づき、外国 002 試験及び外国 003 試験のデータを統合した血漿中レンボレキサント濃度-QT 関係についてモデル解析を実施し、臨床最高用量である 10 mg の 7.5 倍まで、10 ms を越える QT 延長はみられなかった。本結果を踏まえ、TQT 試験の要否について機構と対面助言を行い、TQT 試験は実施不要であることが確認されている。

1.5.2.2.3.2 第 2 相試験

外国 201 試験は、プラセボを対照とした用量反応試験であり、本薬の 1, 2.5, 5, 10, 15 及び 25 mg の有効性及び安全性を評価した。不眠症患者を対象とし、有効性がみられ、かつ臨床的に問題となる翌日の持ち越し効果がみられない用量を決定することを主目的とした。有効性は PSG により客観的に評価した睡眠効率 (SE)、睡眠潜時 (LPS)、中途覚醒時間 (WASO) を用い

て評価し、翌日の持ち越し効果は Karolinska Sleepiness Scale (KSS) を用いて評価した。SE 及び LPS では、本薬 2.5 mg 以上の用量でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められた。WASO では、本薬 10 mg 以上の用量でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められた。WASO に対するレスポonder解析の結果、本薬 5 mg 以上の用量でレスポonderの割合がノンレスポonderの割合を上回った。KSS では、一部の評価時点で本薬 15 mg 以上の用量でプラセボ群に比べて統計学的に有意な影響がみられた。以上より、本試験の結果からは、KSS により評価した眠気に影響を及ぼさず、かつ LPS 及び SE の両方に有効な用量は、本薬 2.5 mg から 10 mg の範囲であり、LPS, SE に加え WASO にも有効な用量は、本薬 5 mg 及び 10 mg であると考えた。一方で、傾眠が用量依存的に増加したことから、本薬 10 mg までの用量が臨床推奨用量として問題ないことを確認する目的で、反復睡眠潜時検査試験（外国 107 試験）及び自動車運転技能評価試験（外国 106 試験）を実施し、これらの試験成績も踏まえて、臨床第 3 相試験で用いる用量を最終決定することとした。

1.5.2.2.3.3 臨床薬理試験

一般に、不眠症治療薬の投与に関連して、持ち越し効果による日中の眠気とそれに伴う自動車運転事故、並びに薬物乱用が社会的問題となることがある。また、一般に、高齢者では、非高齢者に比べて、不眠症治療薬に対する感受性自体が亢進しているといわれており、翌日への持ち越し効果や認知機能障害の副作用が発現しやすくなる。さらに、最近ではほとんど使用されなくなったバルビツール酸系睡眠薬は、大量服用により呼吸抑制をもたらす致死的となるリスクがある。そこで、本薬投与による、これらのリスクを評価するため、5 つの臨床薬理試験を実施した。

- 55 歳以上の健康成人を対象に、本薬 5 mg 及び 10 mg を就寝前に単回投与し、アラームによる夜間起床時及び翌朝起床後の姿勢安定性、認知機能を評価したところ、本薬は、いずれの用量においても、翌朝起床時の姿勢安定性、並びに翌朝起床時の認知機能に支障をきたさなかった（外国 108 試験）。
- 健康成人の薬物乱用経験者を対象として、本薬 10 mg, 20 mg 及び 30 mg を単回投与し、薬物乱用傾向を評価したところ、いずれの用量においても、本薬の薬物乱用傾向はプラセボよりも高く、ゾルピデム及びスボレキサントと同程度であった（外国 103 試験）。
- 健康成人及び軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象に、本薬 10 mg 及び 25 mg を単回投与し、安全性試験を実施したところ、本薬は、いずれの用量においても、臨床的に意味のある呼吸機能抑制作用は示さなかった（外国 102 試験）。
- 不眠症患者を対象に、本薬 5 mg, 10 mg を単回投与し、翌日の持ち越し効果を PSG で測定する改訂反復睡眠潜時検査により評価したところ、本薬は、いずれの用量においても、投与翌朝の睡眠潜時の平均値において臨床的に意義のある低下を示さなかった（外国 107 試験）。
- 自動車運転技能評価試験において、健康高齢者及び健康成人を対象に、本薬 2.5 mg, 5 mg, 10 mg を単回投与した翌日又は反復投与した翌日に路上にて運転技能試験を実施したところ、本薬は、いずれの用量においても、投与翌日の運転技能に支障をきたさず、年齢区分に基づく部分集団においても、運転技能に対する影響を示さなかった（外国 106 試験）。

1.5.2.2.3.4 第 3 相試験

外国 107 試験及び外国 106 試験の結果、本薬 10 mg までの用量が臨床推奨用量として問題ないことが確認できたため、臨床第 3 相試験で用いる用量は、外国 201 試験の結果に基づき、入眠困難及び睡眠維持困難の両方に対する有効性がより期待できる用量として、本薬 5 mg 及び 10 mg とすることが適切であると考えた。

国際共同 303 試験は、18 歳以上の不眠症患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、本薬 5 mg 及び 10 mg の長期有効性及び安全性を確認した。本試験の主要評価項目は、主観的評価による睡眠潜時 (sSOL)、副次評価項目は、主観的評価による睡眠効率 (sSE) 及び主観的評価による中途覚醒時間 (sWASO) とした。探索的評価項目として、不眠症重症度質問票 (ISI) の下位項目 (Item 4-7) 及び疲労重症度スケール (FSS) を用いて、不眠症に関連する日中の機能を評価した。本試験の結果、本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボ群に対して、主要評価時点 (6 ヶ月時) における sSOL, sSE 及び sWASO を統計学的に有意に改善した。また、本薬 5 mg 及び 10 mg による sSOL, sSE 及び sWASO の改善は、投与 12 ヶ月時まで減弱することなく持続した。さらに、本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボと比較して、投与 6 ヶ月時の ISI (Item 4-7) 及び FSS を統計学的に有意に改善した。

外国 304 試験は、55 歳以上の不眠症患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間試験であり、本薬 5 mg 及び 10 mg の有効性及び安全性を確認した。実薬対照はゾルピデム酒石酸塩除放性製剤 6.25 mg (ゾルピデム ER) とした。本試験の主要評価項目は、客観的評価による睡眠潜時 (LPS)、副次評価項目は、客観的評価による睡眠効率 (SE) 及び客観的評価による中途覚醒時間 (WASO) とした。さらに本試験では、sSOL, sSE, sWASO 及び夜間後半部分の中途覚醒時間 (WASO2H) も副次的に評価した。探索的評価項目として、ISI (Item 4-7) 及び FSS を用いて、不眠症に関連する日中の機能を評価した。本試験の結果、本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボ群に対して、主要評価時点 (1 ヶ月時) における LPS, sSOL, SE, sSE, WASO, sWASO 及び WASO2H を統計学的に有意に改善した。また、本薬の 5 mg 及び 10 mg は、ゾルピデム ER 群に対して、主要評価時点 (1 ヶ月時) における LPS, sSOL, SE, WASO 及び WASO2H を統計学的に有意に改善した。さらに本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボと比較して、投与 1 ヶ月時の ISI (Item 4-7) を統計学的に有意に改善した。

2 つの臨床第 3 相試験から、以下の結果が一貫して示された。

有効性

- 本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボと比較して、入眠困難及び睡眠維持困難の両方を統計学的に有意に改善した。
- 本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボと比較して、統計学的に有意に日中の機能を改善した。

安全性

- 有害事象、高度な有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、プラセボ、本薬各群の間に顕著な差はなく、本薬 5 mg 及び 10 mg はいずれも忍容性は良好であった。
- 主な有害事象は傾眠であり、傾眠は、用量依存的に増加した。

1.5.3 まとめ

以上より、本薬は不眠症を適応とする承認申請に必要な試験成績が十分に得られていると判断し、以下の効能・効果及び用法・用量にて新薬承認申請を行うこととした。

効能・効果：不眠症

用法・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。

1.5.4 参考文献

Bennett T, Bray D, Neville MW. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. *P and T*. 2014;39:264-6.

Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: State of the science. *Sleep Medicine Reviews*. 2010;14:9-15.

Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22:1335-50.

Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: A systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Safety*. 2011;34:125-56.

Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, et al. Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2005;15:1-8.

Mets MAJ, De Vries JM, De Senerpont Domis LM, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. *Sleep*. 2011;34:1327-34.

MSD 株式会社. 添付文書 ベルソムラ錠 10mg・15mg・20mg. 2018 年 11 月改定 (第 6 版)

Nakamura M, Ishii M, Niwa Y, Yamazaki M, Ito H. Temporal changes in postural sway caused by ultrashort-acting hypnotics: Triazolam and zolpidem. *ORL*. 2005;67:106-12.

Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to rebound insomnia or withdrawal symptoms: A prospective placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26:1088-95.

Rosenberg R. Sleep maintenance insomnia: Strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies.

デエビゴ錠 2.5 mg, 同錠 5 mg 及び同錠 10 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Annals of Clinical Psychiatry. 2006;18:49-56.

Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. Sleep Medicine. 2005;6:487-95.

Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017;13:307-49.

Sullivan SS. Insomnia Pharmacology. Medical Clinics of North America. 2010;94:563-80.

Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: Epidemiology and clinical implications. CNS Drugs. 2004;18:297-328.

医薬品医療機器総合機構 [Internet]. 「医薬品医療機器総合機構 PMDA からの医薬品適正使用のお願い」 [published 2017 Mar]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000217046.pdf>

粥川裕平, 北島剛司, 富田悟江, 岡田保. 不眠症の臨床的分類と概念 原発性不眠症. 日本臨床 2009;67(8):1494-500.

厚生労働省 [Internet]. 「平成 27 年 国民健康・栄養調査報告」 [published 2017 Mar]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h27-houkoku.pdf>

厚生労働省 [Internet]. 「平成 29 年 国民健康・栄養調査報告」 [published 2018 Dec]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>

厚生労働省健康局 [Internet]. 「健康づくりのための睡眠指針 2014」 [published 2014 Mar]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf>

武田薬品工業株式会社. 添付文書 ロゼレム錠 8mg. 2018 年 7 月改定 (第 8 版)

三島和夫, 編集. 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. 東京: 株式会社じほう; 2014.

デエビゴ錠 2.5 mg, 同錠 5 mg 及び同錠 10 mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

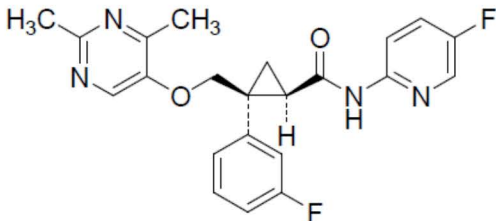
1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

2019 年 3 月現在、レンボレキサントはいずれの国でも承認されていない。レンボレキサントの不眠症適応について、2018 年 12 月、米国にて承認申請を行った。

1.6.2 外国における添付文書

2019 年 3 月現在、レンボレキサントはいずれの国でも承認されていないため、外国における添付文書はない。参考として米国申請時の添付文書の和訳（概要）を、国内の添付文書等を参考にして下表に記載した。また、米国申請時の添付文書を添付した。

国名	米国
引用添付文書作成年月	2018 年 12 月
禁忌	デエビゴは、他のオレキシン受容体拮抗剤と同様、ナルコレプシー患者に対して禁忌である。
組成・性状 有効成分に関する理化学的知見	デエビゴの有効成分であるレンボレキサントは、OX1R 及び OX2R 両方に対するデュアルオレキシン受容体拮抗剤であり、OX2R により強い親和性を有する。レンボレキサントの化学名は(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-[[2,4-dimethylpyrimidin-5-yl]oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)-<i>N</i>-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide である。分子式は C₂₂H₂₀F₂N₄O₂ であり分子量は 410.42 である。  構造式 レンボレキサントは白色～オフホワイトの粉末であり水にほとんど溶けない。 5 mg 及び 10 mg フィルムコート錠はそれぞれ、5 mg, 10 mg のレンボレキサント及び以下の添加剤を含有する。乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム。 これに加えフィルムコーティングは以下の添加剤を含有する。ヒプロメロース 2910, タルク, ポリエチレングリコール 8000, 酸化チタン, (a) 黄色三二酸化鉄 (5 mg 錠) 又は (b) 黄色三二酸化鉄, 三二酸化鉄 (10 mg 錠) 5 mg 錠：淡黄色，円形で表裏が凸状のフィルムコート錠である。表裏面にそれぞれ”5”及び”LEM”の刻印がある。 10 mg 錠：橙色，円形で表裏が凸状のフィルムコート錠である。表裏面にそれぞれ”10”及び”LEM”の刻印がある。
効能・効果	デエビゴは、日常機能障害の随伴の有無にかかわらず、入眠困難及び／又は睡眠維持困難を特徴とする不眠症の治療を適応とする。

国名	米国
用法・用量 用法・用量に関連する使用上の注意	用法及び用量 推奨用量 患者に対する最小有効量を使用すること。 デエビゴの推奨用量は 5 mg であり、毎晩、起床予定時間までに 7 時間以上ある状態で、就寝前数分以内に 1 回だけ服用する。5 mg の用量で忍容性は良好であるが効果が不十分である場合、用量を 10 mg 1 日 1 回まで増量することができる。デエビゴの最大推奨用量は 10 mg 1 日 1 回である。 CYP3A 阻害薬並びに CYP3A 誘導薬との併用 デエビゴは、中程度又は強い CYP3A 阻害薬との併用は推奨されない。弱い CYP3A 阻害薬との併用時のデエビゴの推奨用量は 5 mg である〔薬物相互作用、薬物動態参照〕。 デエビゴと CYP3A 誘導薬の併用は、有効性が低下する可能性があるため推奨されない〔薬物相互作用、薬物動態参照〕。 アルコールとの併用 患者にデエビゴとともにアルコールを摂取しないよう助言するべきである〔薬物相互作用、薬物動態参照〕。 食事の影響 食事中又は食直後に服用した場合、入眠までの時間が遅くなる可能性がある〔薬物動態参照〕。
使用上の注意	警告及び使用上の注意 日中の障害 デエビゴは他の睡眠薬と同様、処方通り使用しても日中の覚醒状態を障害する可能性がある。処方者は傾眠の可能性について患者に助言するべきである。起床予定時間までの残り睡眠時間が一晩分を切った状態でデエビゴを服用した場合、又は推奨用量よりも多い用量を服用した場合、日中の障害のリスクが上昇する〔用法及び用量参照〕。デエビゴと他の不眠症治療薬との併用は推奨されない。 併存疾患の診断についての評価の必要性 睡眠障害は内科的疾患及び／又は精神障害の徴候を示している可能性があるため、不眠症の治療は患者の評価を慎重に行った上でのみ開始すべきである。治療の 7～10 日後に不眠症が寛解しない場合、評価すべき精神的及び／又は内科的な原疾患の存在を示している可能性がある。不眠症の増悪又は新たな認知若しくは行動異常の発現は、未確認の精神的又は内科的な原疾患の結果である可能性があり、デエビゴ等の睡眠薬による治療経過中に生じることがある。 腎機能障害 腎機能障害患者における用量調整は必要ない〔薬物動態参照〕。 肝機能障害 軽度又は中等度の肝機能障害患者における用量調整は必要ない。重度の肝機能障害患者を対象としたデエビゴの試験は行われていないため、用量の推奨はできない〔薬物動態参照〕。

国名	米国
	呼吸機能が低下している患者 軽度の閉塞性睡眠時無呼吸（無呼吸低呼吸指数：睡眠 1 時間あたり 15 回未満）患者を対象とした試験において、デエビゴによって無呼吸イベントの頻度は上昇せず、酸素飽和度低下も起こらなかった。中等度～重度の睡眠時無呼吸患者又は慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたデエビゴの試験は行われていない。 薬物乱用及び薬物依存 規制物質（薬物） デエビゴは、規制薬物（スケジュール V）であるレンボレキサントを含む。 乱用 薬物乱用は、一般用医薬品又は医療用医薬品を、その心理学的又は生理学的な報酬効果によって 1 回でも企図的かつ非治療的に使用することである。薬物嗜癖は、医療用医薬品又は一般用医薬品の乱用を繰り返した後に発現する可能性のある行動的、認知的及び生理的現象の群発のことであり、以下を含む：薬物を服用したいという強い欲求、薬物使用の調節困難、有害な結果にもかかわらず薬物使用を継続、他の活動及び義務よりも薬物使用に高い優先順位を置く、及び耐性の発現又は身体依存の発現の可能性（離脱症候群に見られるような）。薬物乱用及び薬物嗜癖は、身体依存及び耐性とは別の異なるものである（例えば、乱用又は嗜癖は、必ずしも耐性又は身体依存を伴うわけではない）。 健康成人の薬物乱用経験者（n=39）を対象として実施した乱用傾向に関する試験において、レンボレキサント（10、20 及び 30 mg）は「薬物嗜好性（drug liking）」の主観的評価尺度及び主観的な薬物作用に関する他の尺度に対して、ゾルピデム（30 mg）及びスボレキサント（40 mg）と同様の作用をもたらした。アルコール又は他の薬物に対する乱用歴又は嗜癖歴を有する患者は、デエビゴの乱用及び嗜癖のリスクが増大する可能性があるため、慎重に経過を観察すること。 依存 身体依存は、薬物の反復使用に対する生理的適応の結果として生じる状態である。身体依存は、急に投与を中止した後又は薬物を著しく減量した後に薬剤クラスに特有の離脱症状が現れる。完了したデエビゴの臨床試験において、デエビゴの長期使用に伴う身体依存のエビデンスはなかった。デエビゴの投与中止後に離脱症状は報告されなかった。 心臓電気生理学 ヒトを対象に最大で 1 日用量 75 mg を投与した反復投与試験において、高精度分析を用いて QTc 間隔に対するレンボレキサントの影響を測定した。線形混合効果モデルを用いて濃度－反応関係を分析した。最高測定濃度でのモデルで予測された QTc への影響は 1.1 msec（90% CI：-3.49～5.78）であり、最大推奨用量の 7.5 倍の用量で 10 msec 超の QTc 延長作用の可能性が低いことが示されている。したがって、レンボレキサントは臨床的に妥当な用量で QTc 間隔を延長しない。

国名	米国	
相互作用	薬物相互作用	
	デエビゴとの臨床的に重要な相互作用がある薬剤	
	表 2 デエビゴとの臨床的に重要な薬物相互作用	
	弱い, 中程度及び強い CYP3A 阻害薬	
	臨床的影響:	生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いて, 弱い CYP3A 阻害薬 (例: フルオキセチン) をデエビゴと併用した際の弱い影響が予測されている。中程度の CYP3A 阻害薬 (例: フルコナゾール) 又は強い CYP3A 阻害薬 (例: イトラコナゾール) とデエビゴの併用によって, デエビゴの暴露量 (AUC) が約 4 倍, C_{max} が 1.6 倍に増加する。他の中程度及び強い CYP3A 阻害薬についても, デエビゴの血漿中濃度に対する同様の影響が予想される [薬物動態参照]。
	治療介入:	弱い CYP3A 阻害薬 (例: フルオキセチン) との併用時のデエビゴの推奨用量は 5 mg である [用法及び用量参照]。 デエビゴは, 中程度 CYP3A 阻害薬 (例: フルコナゾール) 又は強い CYP3A 阻害薬 (例: イトラコナゾール) との併用は推奨されない [用法及び用量参照]。
	例:	イトラコナゾール, フルコナゾール, フルオキセチン
	CYP3A 誘導薬	
	臨床的影響:	CYP3A 誘導薬を併用すると, デエビゴの全身暴露量が 97%減少する。これによって, 有効性が低下する可能性がある [薬物動態参照]。
	治療介入:	デエビゴと CYP3A 誘導薬 (例: リファンピン, カルバマゼピン, St. John's wort) の併用は推奨されない [用法及び用量参照]。
	例:	リファンピン, カルバマゼピン, St. John's wort
	アルコール	
	臨床的影響:	デエビゴをアルコールと併用した際, 姿勢安定性を損なう相加作用のエビデンスは認められなかった (重心動揺検査により立証)。デエビゴは, 単独投与時に姿勢安定性に影響を与えなかった。デエビゴ 10 mg をアルコール (女性に対して 0.6 g/kg, 男性に対して 0.7 g/kg を単回投与) と併用したところ, 投与後最長 6 時間にわたり認知機能に対するマイナスの相加作用が認められた [薬物動態参照]。
	治療介入:	デエビゴとともにアルコールを摂取しないようにすべきである [用法及び用量参照]。

国名	米国																								
副作用	●副作用 以下の臨床的に重大な副作用については、添付文書の他の項で詳しく述べる： ・傾眠〔警告及び使用上の注意参照〕 臨床試験成績 臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験において認められた副作用発現率は、他の薬剤の臨床試験において認められた発現率と直接比較することはできず、実際に認められる発現率を反映していない可能性がある。 有効性比較試験（試験 1 及び試験 2）において、1417 例がデエビゴに暴露した。試験 1 において、286 例が 1 年間デエビゴによる治療を受けた。 <u>治療中止に至った副作用</u> デエビゴ 5 mg 又は 10 mg による治療を受けた患者について、副作用による中止の発生率は、プラセボの 3%と比較して、5 mg では 4%、10 mg では 6%であった。 最もよく見られた、治療中止に至った副作用は傾眠であった（デエビゴ 5 mg：1%、デエビゴ 10 mg：2%、プラセボ：1%）。 <u>最もよく見られた副作用</u> 不眠症患者にデエビゴ 5 mg 又は 10 mg による治療を行った臨床試験において、最もよく見られた副作用（デエビゴによる治療を受けた患者の 5%以上であり、プラセボよりも高頻度で報告）は傾眠であった（デエビゴ 5 mg：7%、デエビゴ 10 mg：10%、プラセボ：2%）。傾眠の副作用の大部分は軽度であった。 試験 1 及び 2 において、治療を受けた高齢（65 歳以上）患者（N = 491）におけるデエビゴ の副作用プロファイルは成人患者（N = 926）と一致した。 表 1 に、6 ヶ月間のプラセボ対照の二重盲検期（試験 1）及び 1 ヶ月間の有効性比較試験（試験 2）からの（基本語の発現頻度の高い順）併合データに基づく、副作用発現患者の割合を示す。本データでは、デエビゴ 10 mg 群における発現率はプラセボ群よりも高かった。 表 1：基本語別頻度順の副作用発現患者の割合 試験 1 及び試験 2 によると、不眠症患者のデエビゴ治療群のいずれにおいても発現率は 2%以上であり、デエビゴ 10 mg 群における発現率はプラセボ群よりも高かった <table><tr><td></td><td>プラセボ</td><td colspan="2">デエビゴ</td></tr><tr><td></td><td>(n=528) n (%)</td><td>5 mg (n=712) n (%)</td><td>10 mg (n=705) n (%)</td></tr><tr><td>MedDRA 基本語</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>傾眠</td><td>9 (2.0)</td><td>38 (7.0)</td><td>60 (10.0)</td></tr><tr><td>尿路感染</td><td>9 (2.0)</td><td>7 (1.0)</td><td>18 (3.0)</td></tr><tr><td>疲労</td><td>1 (0.2)</td><td>14 (2.0)</td><td>14 (2.0)</td></tr></table> <u>その他の副作用</u> 睡眠時麻痺		プラセボ	デエビゴ			(n=528) n (%)	5 mg (n=712) n (%)	10 mg (n=705) n (%)	MedDRA 基本語				傾眠	9 (2.0)	38 (7.0)	60 (10.0)	尿路感染	9 (2.0)	7 (1.0)	18 (3.0)	疲労	1 (0.2)	14 (2.0)	14 (2.0)
	プラセボ	デエビゴ																							
	(n=528) n (%)	5 mg (n=712) n (%)	10 mg (n=705) n (%)																						
MedDRA 基本語																									
傾眠	9 (2.0)	38 (7.0)	60 (10.0)																						
尿路感染	9 (2.0)	7 (1.0)	18 (3.0)																						
疲労	1 (0.2)	14 (2.0)	14 (2.0)																						

国名	米国
	デエビゴの使用に伴い睡眠時麻痺（睡眠－覚醒移行時に最長数分間にわたり動くこと又は話すことが不可能となる状態）が起こる可能性がある。デエビゴの臨床試験では睡眠時麻痺が報告された（プラセボでは報告されなかったのに対し、デエビゴ 5 mg : 1.1%, デエビゴ 10 mg : 1.6%）。
高齢者への投与	高齢者への投与 第 3 相比較対照試験でデエビゴによる治療を受けた患者総数（n=1417）のうち、491 例が 65 歳以上であり、87 例が 75 歳以上であった。推奨用量において、高齢患者（65 歳以上）と成人患者との間に安全性又は有効性における臨床的に意義のある差は認められなかった〔薬物動態参照〕。高齢患者における用量調整は必要ない。
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊娠 リスクの概要 妊婦におけるレンボレキサントの臨床データはない。妊婦に投与した際にレンボレキサントが胎児に対して有害な影響を及ぼすか否かは不明である。 動物の生殖試験において、最高臨床推奨用量（MRHD, 10 mg）における暴露量（AUC）の約 388 倍の母体暴露量となるレンボレキサント用量をラットに経口投与した結果、成長遅延、胎児毒性及び奇形が生じた。器官形成期に最高臨床推奨用量（MRHD, 10 mg）における暴露量（AUC）約 139 倍の母体暴露量となるレンボレキサント用量を経口投与したウサギにおいて、骨格変形の発現率が高かったが、胎児毒性又は奇形は認められなかった（データ参照）。 対象の患者集団に関する主要な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは不明であるが、アメリカ合衆国の一般集団において、主要な先天性欠損の背景リスクは臨床的に認識された妊娠の 2%～4%、自然流産の背景リスクは臨床的に認識された妊娠の 15%～20%である。 データ 動物データ 2 本の別々の試験において、妊娠ラットの器官形成期にレンボレキサント 60, 200 及び 600 mg/kg/日又は 20, 60 及び 200 mg/kg/日を経口投与した結果、AUC に基づく MRHD での暴露量の約 388 倍の母体血漿中暴露量となる 600 mg/kg/日で平均胎児体重が減少した。600 mg/kg/日では、母体毒性存在下に、死亡胎児並びに骨格、外表及び内臓の奇形（臍帯ヘルニア、口蓋裂及び膜性心室中隔欠損症）の数が増加した。無毒性量（NOAEL）（200 mg/kg）での母体暴露量は、AUC に基づく MRHD での暴露量の約 143 倍であった。 妊娠ウサギの器官形成期にレンボレキサント 10, 30 及び 100 mg/kg/日を連日経口投与した結果、AUC に基づく MRHD での暴露量の約 139 倍の母体暴露量となる 100 mg/kg/日で骨格変異の発現率が上昇した。器官形成期にこれらの用量でレンボレキサントを投与したウサギに胎児毒性又は奇形は認められなかった。NOAEL（30 mg/kg/日）での暴露量は、AUC に基づく MRHD での暴露量の 23 倍であつ

国名	米国
	た。 妊娠ラットの妊娠及び授乳期にレンボレキサント（30, 100 及び 300 mg/kg/日）を経口投与した結果、出生児に体重、大腿骨長及び聴覚驚愕反応の低下が見られた。NOAEL（100 mg/kg）での暴露量は、AUC に基づく MRHD での暴露量の 93 倍であった。 授乳 リスクの概要 ヒト母乳中のレンボレキサントの存在、母乳栄養児に対する影響又は乳汁分泌に対する影響を評価するための授乳に関する試験は実施していない。しかし、レンボレキサント及びその代謝物は、母体血漿中よりも高い濃度でラットの母乳中に排泄される。母乳栄養の発達上及び健康上の利益を、母親のレンボレキサントに対する臨床ニーズ及びレンボレキサント又は母親の基礎疾患による母乳栄養児に対する潜在的有害作用と合わせて検討すべきである。 データ 動物データ 授乳中のスプラグ・ドゥリー系ラットに放射性同位体で標識されたレンボレキサントを投与した後、レンボレキサント関連の放射能は母体血漿と比較して母乳が約 3 倍高かった（AUC に基づく）。 生殖能力のある男性及び女性 不妊症 ヒトの生殖能に対するレンボレキサントの影響は確立されていない。女性生殖能に対する影響は、ラットにおいて 100 及び 1000 mg/kg/日の経口投与で認められた。NOAEL（30 mg/kg）での暴露量は、MRHD での暴露量の 12 倍であった（AUC に基づく）。男性生殖能に対する影響は、ラットにおいて MRHD での暴露量の最大 138 倍の暴露量（AUC に基づく）で認められなかった。
小児等への投与	小児への投与 小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。小児患者にデエビゴは推奨されない〔薬物動態参照〕。
過量投与	過量投与 デエビゴの過量投与の臨床経験は限られている。臨床薬理試験において、最大 75 mg のデエビゴを反復投与した健康被験者は傾眠の頻度が用量依存的に増加した。 デエビゴの過量投与に対する利用可能な特異的な解毒薬はない。過量投与が発生した場合、過量投与の管理に関する標準的な診療を行うべきである。最新のガイダンスについて公認の中毒管理センターに問い合わせるべきである。
薬物動態	薬物動態 <u>吸収</u>

国名	米国
	健康な患者においてレンボレキサントを 200 mg まで単回投与、75 mg までを 1 日 1 回 14 日間連続投与した時の薬物動態プロファイルは以下のとおりであった。レンボレキサントは速やかに吸収され t_{max} は約 1～3 時間であった。レンボレキサントの血漿中濃度は、投与後は 2 相性の消失を示し、線形の薬物動態を示した。5 mg と 10 mg の有効半減期はそれぞれ 17 時間、19 時間であった。また、投与後 9 時間における血漿中濃度は C_{max} の約 10%～13%であった。 レンボレキサントを高脂肪食と摂取した時、C_{max} は 23%低下、t_{max} は 2 時間遅延、AUC が 18%低下し、吸収は若干低下した。レンボレキサントは食前、食後の服用が可能であるが、食直後の服用により入眠時間が遅延するおそれがある。 分布 レンボレキサント及びその主代謝物（M10（レンボレキサント N-oxide））の血漿中蛋白結合率（in vitro, ヒト血漿）はそれぞれ 87.4～88.7%及び 91.5～92.0%であった（濃度 100～1000 ng/mL）。この濃度でレンボレキサントは主にヒト血清アルブミン、低密度リポタンパク質、高密度リポタンパク質に結合した。ヒトにおけるレンボレキサント及び M10 の血液／血漿中濃度比はそれぞれ 0.616～0.656 及び 0.562～0.616 であった（濃度 100～1000 ng/mL）。 代謝 レンボレキサントは主に CYP3A により代謝される。血中主代謝物は M10（親化合物の 12%）であった。M10 のレンボレキサントの薬理学的活性に与える影響は最小限である。 排泄 主な排泄経路は糞中排泄であり、投与放射能の 57.4%が糞中、29.1%が尿中に排泄された。レンボレキサント未変化体の尿中排泄は無視できる量（＜1% 投与量）である。レンボレキサント 5 mg, 同 10 mg の有効半減期はそれぞれ 17 時間、19 時間である。 特別な患者集団 性別、民族及び BMI 性別及び民族の影響は認められなかった。レンボレキサント 5 又は 10 mg を 1 日 1 回投与した患者の母集団薬物動態解析によると、見かけのクリアランスに対するボディマス指数（BMI）の影響はわずかであり、臨床的に重要ではないとみなされた。 高齢患者 レンボレキサント 5 又は 10 mg を 1 日 1 回投与した患者の母集団薬物動態解析によると、高齢患者（65 歳以上）において見かけのクリアランスが 26%低かった。しかし、この影響は臨床的に重要ではなかった。 小児患者 小児患者を対象としたレンボレキサントの薬物動態を検討する試験は実施していない [小児への投与参照]。 腎機能障害患者

国名	米国
	重度の腎機能障害（urinary creatinine clearance ≤ 30 mL/min/1.73m²）により、レンボレキサント暴露量（AUC）が 1.5 倍に増加したが、C_{max} に対する影響は認められなかった。腎機能障害患者において用量調整は必要ない〔警告及び使用上の注意参照〕。 <u>肝機能障害患者</u> 軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害により、レンボレキサントの AUC 及び C_{max} が 1.5 倍に増加した。これらの結果と肝機能との間に関連性は認められなかった。軽度又は中等度の肝機能障害患者における用量調整は必要ない〔警告及び使用上の注意参照〕。 <u>薬物相互作用試験</u> レンボレキサントに対する他の薬剤の影響 レンボレキサントの薬物動態に対する他の薬剤の影響を、レンボレキサント単独投与に対する相対変化（試験群/参照群）として図 1 に示す。生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いると、弱い CYP3A 阻害薬（例：フルオキセチン）をレンボレキサントと併用した際に、弱い影響が予想される。中程度（例：フルコナゾール）又は強い（例：イトラコナゾール）CYP3A 阻害薬の併用によって、レンボレキサントの暴露量が有意に増加した。CYP3A 誘導薬（例：リファンピン）によって、レンボレキサントの暴露量が有意に低下した〔薬物相互作用参照〕。 レンボレキサントとアルコールの併用時に姿勢安定性が損なわれる相加作用のエビデンスは認められなかった（重心動揺検査により立証）。レンボレキサントは、単剤投与時に姿勢安定性に影響を与えなかった。レンボレキサント 10 mg をアルコール（女性に対して 0.6 g/kg, 男性に対して 0.7 g/kg を単回投与）と併用したところ、投与後最長 6 時間にわたり認知機能に対するマイナスの相加作用が認められた。アルコールとの併用時、レンボレキサントの C_{max} は 35%, AUC は 70%増加した。レンボレキサントはアルコール濃度に影響を及ぼさなかった〔薬物相互作用参照〕。 レンボレキサントと H₂ ブロッカー（ファモチジン）の併用によって、C_{max} は 27%減少し、t_{max} は 0.5 時間遅延したが、全体のレンボレキサント暴露量（AUC）に対して統計学的に有意な影響は認められなかった。第 1～3 相試験データの母集団薬物動態解析において、レンボレキサントの見かけのクリアランスに対するプロトンポンプ阻害薬（PPI）の影響も認められなかった。胃食道逆流性疾患（GERD）の病歴を有する患者又は PPI 若しくは H₂ ブロッカーを服用している患者を対象に行った統合解析において、睡眠潜時又は安全性パラメータに対する影響は認められなかった。したがって、レンボレキサントは胃酸抑制剤（PPI 又は H₂ ブロッカー）と併用可能である。 レンボレキサントとノルエチンドロン（NE）及びエチニルエストラジオール（EE）を含有する経口避妊薬の併用によって、レンボレキサントの薬物動態に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。

国名	米国																					
	図 1. 併用薬がレンボレキサントの薬物動態に与える影響 <table><thead><tr><th>Interacting Drug</th><th>Mean Effect and 90% CI</th><th>Dosing Recommendation</th></tr></thead><tbody><tr><td>Strong CYP3A Inducer Rifampin (600 mg)</td><td></td><td>Not Recommended</td></tr><tr><td>Strong CYP3A Inhibitor Itraconazole (200 mg)</td><td></td><td>Not Recommended</td></tr><tr><td>Moderate CYP3A Inhibitor Fluconazole (200 mg)</td><td></td><td>Not Recommended</td></tr><tr><td>Alcohol (Female: 0.6 g/kg Male: 0.7 g/kg)</td><td></td><td>Not Recommended</td></tr><tr><td>Gastric pH Modifier Famotidine (40 mg)</td><td></td><td>No Adjustment</td></tr><tr><td>Oral Contraceptive Ethinyl Estradiol (0.030 mg) + Norethindrone (1.5 mg)</td><td></td><td>No Adjustment</td></tr></tbody></table> Note: For some parameters, the 90% CIs are narrow and not visible △ Cmax ■ AUC Change Relative to Reference (without interacting drug)	Interacting Drug	Mean Effect and 90% CI	Dosing Recommendation	Strong CYP3A Inducer Rifampin (600 mg)		Not Recommended	Strong CYP3A Inhibitor Itraconazole (200 mg)		Not Recommended	Moderate CYP3A Inhibitor Fluconazole (200 mg)		Not Recommended	Alcohol (Female: 0.6 g/kg Male: 0.7 g/kg)		Not Recommended	Gastric pH Modifier Famotidine (40 mg)		No Adjustment	Oral Contraceptive Ethinyl Estradiol (0.030 mg) + Norethindrone (1.5 mg)		No Adjustment
Interacting Drug	Mean Effect and 90% CI	Dosing Recommendation																				
Strong CYP3A Inducer Rifampin (600 mg)		Not Recommended																				
Strong CYP3A Inhibitor Itraconazole (200 mg)		Not Recommended																				
Moderate CYP3A Inhibitor Fluconazole (200 mg)		Not Recommended																				
Alcohol (Female: 0.6 g/kg Male: 0.7 g/kg)		Not Recommended																				
Gastric pH Modifier Famotidine (40 mg)		No Adjustment																				
Oral Contraceptive Ethinyl Estradiol (0.030 mg) + Norethindrone (1.5 mg)		No Adjustment																				
	他剤に対するレンボレキサントの影響 in vitro 代謝試験において、レンボレキサント及び M10 は CYP3A を誘導する可能性が示され、CYP3A を阻害し CYP2B6 を誘導する可能性がわずかに示された。レンボレキサント及び M10 が他の CYP アイソフォーム又はトランスポーター（P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1 及び MATE2-K）を阻害する可能性はない。レンボレキサントは P-gp の弱い基質であるが、M10 は P-gp の基質である。レンボレキサント及び M10 は BCRP, OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではない。 ブプロピオン、経口避妊薬及びミダゾラムの薬物動態に対するレンボレキサントの in vivo における特異的な影響を、相互作用薬の単独投与に対する相対変化（試験群/参照群）として図 2 に示す。 レンボレキサントとノルエチンドロン（NE）及びエチニルエストラジオール（EE）を含有する経口避妊薬の併用は、NE の C_{max} 及び AUC 又は EE の C_{max} に影響を及ぼさず、EE の AUC を 13%増加させた。この後者のわずかな変化は臨床的に重要ではないとみなされる。 CYP3A 又は CYP2B6 の基質の臨床試験：in vitro 所見にもかかわらず、レンボレキサントは CYP3A4 を誘導又は阻害しない。レンボレキサントは CYP2B6 をわずかに誘導する（例：ブプロピオンは CYP2B6 基質である）。CYP3A 及び CYP2B6 の基質はレンボレキサントと併用可能である。																					

国名	米国																													
	図 2： レンボレキサントが併用薬の薬物動態に与える影響 <table><thead><tr><th>Interacting Drug</th><th>Mean Effect and 90% CI</th><th>Dosing Recommendation</th></tr></thead><tbody><tr><td>CYP2B6 Substrate</td><td></td><td></td></tr><tr><td>S-Bupropion</td><td></td><td rowspan="3">No Adjustment</td></tr><tr><td>Bupropion (75 mg)</td><td></td></tr><tr><td>[S,S]-Hydroxylated Bupropion</td><td></td></tr><tr><td>CYP3A Substrate</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Midazolam (2 mg)</td><td></td><td rowspan="2">No Adjustment</td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td>Oral Contraceptive</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Ethinyl Estradiol (0.030 mg)</td><td></td><td rowspan="2">No Adjustment</td></tr><tr><td>Norethindrone (1.5 mg)</td><td></td></tr></tbody></table>	Interacting Drug	Mean Effect and 90% CI	Dosing Recommendation	CYP2B6 Substrate			S-Bupropion		No Adjustment	Bupropion (75 mg)		[S,S]-Hydroxylated Bupropion		CYP3A Substrate			Midazolam (2 mg)		No Adjustment			Oral Contraceptive			Ethinyl Estradiol (0.030 mg)		No Adjustment	Norethindrone (1.5 mg)	
Interacting Drug	Mean Effect and 90% CI	Dosing Recommendation																												
CYP2B6 Substrate																														
S-Bupropion		No Adjustment																												
Bupropion (75 mg)																														
[S,S]-Hydroxylated Bupropion																														
CYP3A Substrate																														
Midazolam (2 mg)		No Adjustment																												
Oral Contraceptive																														
Ethinyl Estradiol (0.030 mg)		No Adjustment																												
Norethindrone (1.5 mg)																														
臨床成績	臨床試験 比較臨床試験 入眠困難及び／又は睡眠維持困難を伴う不眠症患者を対象とする 2 つの臨床試験（各 900 例超）において、デエビゴの有効性及び安全性を評価した。 試験 1（睡眠日誌を用いた 6 ヶ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験，その後さらに 6 ヶ月間の盲検実薬治療期間に全患者にデエビゴを投与）において、デエビゴの有効性及び安全性を評価した。試験 2 は，1 ヶ月間にわたる終夜睡眠ポリグラフ（PSG）及び睡眠日誌を用いたプラセボ及びゾルピデム ER を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。両試験において，成人患者（平均年齢 51.8 歳，女性 713 例，男性 213 例）にデエビゴ 5 mg（n=582）又は 10 mg（n=584）を投与した。高齢患者（65 歳以上，平均年齢 70.4 歳，女性 342 例，男性 149 例）にデエビゴ 5 mg（n=205）又は 10 mg（n=208）を投与した。 試験 1 及び試験 2 において，主観的及び／又は客観的な方法で測定した結果，デエビゴは，プラセボと比較して入眠に要した時間と入眠後の夜間中途覚醒時間の両方を有意に減少（改善）させ，プラセボと比較して睡眠効率（睡眠時間／就床時間）を有意に上昇させた。またこれらの効果は 6 ヶ月間持続した（表 3，4 及び 5）。 試験 2 において，PSG によって客観的に評価したところ，デエビゴ 5 mg 及び 10 mg はプラセボと比較して，入眠（入眠潜時 [LPS]）及び総睡眠時間及び夜間後半の中途覚醒時間（WASO）を有意に減少させた。デエビゴはプラセボと比較して，睡眠効率（SE）を有意に上昇させた（表 5）。PSG によって測定したところ，デエビゴ 5 mg 及び 10 mg はゾルピデム ER と比較して，入眠潜時（LPS），夜間全体の WASO 及び夜間後半の WASO を有意に減少させた。																													

国名	米国				
	治療開始から 7 夜目以降の患者が報告した（主観的な）入眠及び睡眠維持（sWASO 及び sSE）に対するデエビゴの統計学的に有意な改善は、6 ヶ月間、プラセボと比較して統計学的に有意に維持されていた（試験 1）。 デエビゴの有効性は、女性と男性、成人と高齢者、及び白人と非白人の間で類似していた。				
	表 3：試験 1 及び試験 2 における睡眠日誌による睡眠パラメータの評価				
		Placebo n=527	DAYVIGO 5 mg n=582	DAYVIGO 10 mg n=584	Difference between DAYVIGO and Placebo DAYVIGO 5 mg DAYVIGO 10 mg
	Sleep Onset (sSOL), minutes				
	Baseline (median)	54	56	55	
	First 7 Days				
	Median Change from Baseline ^a	-3	-13	-14	-10
	LSGM Ratio	0.871	0.692	0.653	0.794***
	Month 1				
	Median Change from Baseline ^a	-5	-16	-18	-11
	LSGM Ratio	0.776	0.611	0.571	0.788***
	Sleep Maintenance (sSE), %				
	Baseline (mean)	59	60	59	
	First 7 Days				
	LSM Change from Baseline	5	9	11	4***
	Month 1				
	LSM Change from Baseline	8	11	12	3***
	Sleep Maintenance (sWASO), minutes				
	Baseline (mean)	147	148	155	
	First 7 Days				
	LSM Change from Baseline	-17	-30	-38	-13***
	Month 1				
	LSM Change from Baseline	-28	-36	-41	-8*
	LSGM: Least squares geometric mean; LSM: Least squares mean a: arithmetic Mean Change from Baseline * <i>P</i> <0.05 ** <i>P</i> <0.01 *** <i>P</i> <0.001				
	表 4：試験 1（6 ヶ月月時）における睡眠日誌による睡眠パラメータの評価				
		Placebo n=318	DAYVIGO 5 mg n=316	DAYVIGO 10 mg n=315	Difference between DAYVIGO and Placebo DAYVIGO 5 mg DAYVIGO 10 mg
	Sleep Onset (sSOL), minutes				
	Baseline (median)	56	54	56	
	Month 3				
	Median Change from Baseline ^a	-11	-21	-26	-10
	LSGM Ratio	0.673	0.524	0.518	0.778***
	Month 6				
	Median Change from Baseline ^a	-11	-22	-28	-11
	LSGM Ratio	0.618	0.453	0.433	0.732***
	Sleep Maintenance (sSE), %				
	Baseline (mean)	61	63	62	
	Month 3				
	LSM Change from Baseline	9	13	13	4***
	Month 6				
	LSM Change from Baseline	10	14	14	5***
	Sleep Maintenance (sWASO), minutes				
	Baseline (mean)	133	133	137	
	Month 3				
	LSM Change from Baseline	-27	-40	-37	-13**
	Month 6				
	LSM Change from Baseline	-29	-47	-42	-17***
	LSGM: Least squares geometric mean; LSM: Least squares mean a: arithmetic Mean Change from Baseline * <i>P</i> <0.05 ** <i>P</i> <0.01 *** <i>P</i> <0.001				

国名	米国							
表 5: 試験 2 における終夜睡眠ポリグラフによる睡眠パラメータの評価								
	Placebo n=208	DAYVIGO 5 mg n=266	DAYVIGO 10 mg n=269	Difference between DAYVIGO and Placebo		ZOL ER n=262	Difference between DAYVIGO and ZOL ER	
				DAYVIGO 5 mg	DAYVIGO 10 mg		DAYVIGO 5 mg	DAYVIGO 10 mg
Sleep Onset (LPS), minutes								
Baseline (median)	44	45	45			45		
Days 1/2 Median Change from Baseline ^a	-6	-17	-19	-11	-13	-13	-4	-6
LSGM Ratio	0.763	0.649	0.607	0.850**	0.795***	0.742	0.874*	0.818***
Month 1 Median Change from Baseline ^a	-8	-20	-21	-12	-13	-8	-12	-13
LSGM Ratio	0.699	0.541	0.506	0.773***	0.723***	0.852	0.634***	0.594***
Sleep Maintenance (SE), %								
Baseline (mean)	69	68	68			68		
Days 1/2 LSM Change from Baseline	5	14	17	9***	12***	12	2**	5***
Month 1 LSM Change from Baseline	6	13	14	7***	8***	10	4***	5***
Sleep Maintenance (WASO), minutes								
Baseline (mean)	112	113	115			114		
Days 1/2 LSM Change from Baseline	-18	-51	-60	-33***	-42***	-45	-6*	-15***
Month 1 LSM Change from Baseline	-21	-45	-47	-24***	-25***	-38	-8**	-9**
Sleep Maintenance (WASO2H), minutes								
Baseline (mean)	74	77	77			7		
Days 1/2 LSM Change from Baseline	-9	-30	-37	-22***	-28***	-24	-6**	-13***
Month 1 LSM Change from Baseline	-11	-27	-29	-16***	-18***	-21	-7**	-8***
LSGM: Least squares geometric mean; LSM: Least squares mean; ZOL ER: zolpidem extended-release a: arithmetic Mean Change from Baseline *P <0.05 **P <0.01 ***P <0.001								
特別な安全性試験								
自動車運転能力に対する影響								
無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照 4 期クロスオーバー試験において、健康高齢者 24 例（65 歳以上、年齢中央値 67 歳、男性 14 例、女性 10 例）及び健康成人 24 例（年齢中央値 49 歳、男性 12 例、女性 12 例）を対象として、デエビゴを夜間投与し、投与約 9 時間後の翌朝の運転能力に対する影響を評価した。運転能力の主要評価項目は、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的偏差（Standard Deviation of Lane Position [SDLP]）の変化とした。検査はデエビゴを一晩投与した（単回投与）後と 8 夜連続で投与した（反復投与）後に実施した。デエビゴ 5 mg 又は 10 mg の投与を受けた成人及び高齢被験者において、プラセボと比較して統計学的に有意又は臨床的に意義のある運転能力障害は認められなかった。対称解析の結果はこの主要評価項目の所見を裏付けている。								
翌日の姿勢安定性及び認知能力に対する影響								
翌日の姿勢安定性及び認知能力（注意力及び記憶の検査）に対する、プラセボと比較したデエビゴの影響を、2 つの無作為化プラセボ対照臨床試験において評価し								

特別な安全性試験

自動車運転能力に対する影響

無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照 4 期クロスオーバー試験において、健康高齢者 24 例（65 歳以上、年齢中央値 67 歳、男性 14 例、女性 10 例）及び健康成人 24 例（年齢中央値 49 歳、男性 12 例、女性 12 例）を対象として、デエビゴを夜間投与し、投与約 9 時間後の翌朝の運転能力に対する影響を評価した。運転能力の主要評価項目は、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的偏差（Standard Deviation of Lane Position [SDLP]）の変化とした。検査はデエビゴを一晩投与した（単回投与）後と 8 夜連続で投与した（反復投与）後に実施した。デエビゴ 5 mg 又は 10 mg の投与を受けた成人及び高齢被験者において、プラセボと比較して統計学的に有意又は臨床的に意義のある運転能力障害は認められなかった。対称解析の結果はこの主要評価項目の所見を裏付けている。

翌日の姿勢安定性及び認知能力に対する影響

翌日の姿勢安定性及び認知能力（注意力及び記憶の検査）に対する、プラセボと比較したデエビゴの影響を、2 つの無作為化プラセボ対照臨床試験において評価し

国名	米国
	た。デエビゴでは、プラセボと比較して、姿勢安定性に対する有意な影響は認められなかった。記憶の検査においてプラセボとの差は認められなかった。 <u>健康高齢者（55 歳以上）における夜間起床時の安全性</u> 無作為化プラセボ及び実薬対照試験において、8 時間の総就床時間のうち、入眠開始 4 時間後に被験者を計画的に起床させ、デエビゴの影響を評価した。夜間起床後に、姿勢安定性、聴覚覚醒能力、注意力及び記憶力を検査した。本試験の対照薬であるゾルピデム ER は、デエビゴ及びプラセボの両方と比較して、姿勢安定性に統計学的に有意な低下（身体の動揺の増加）が認められた。聴覚覚醒能力について、デエビゴとプラセボとの間に統計学的な差は認められなかった。注意力及び記憶力の尺度についてデエビゴ 5 mg とプラセボとの間に統計学的有意差は認められなかった。 <u>反跳性不眠</u> デエビゴ 5 mg 又は 10 mg を最長 12 ヶ月間（試験 1）又は 1 ヶ月間（試験 2）投与した後の試験 1 及び試験 2 のフォローアップ期間中にデエビゴの投与を中止した際、反跳不眠症を認めなかった。 <u>離脱症状</u> 12 ヶ月間及び 1 ヶ月間の安全性及び有効性に関する比較対照試験（それぞれ試験 1 及び試験 2）において、デエビゴ 5 mg 又は 10 mg の投与を受けた成人及び高齢患者を対象に治験薬中止後の離脱症状をベンゾジアゼピン退薬症候質問票を用いて評価した。本解析で、プラセボと比較してデエビゴ投与中止時に離脱症状は認められなかった。 <u>呼吸機能への影響</u> 健康成人及び健康高齢者を対象とした試験において、睡眠中の酸素飽和度に関してプラセボとデエビゴ 10 mg 及び 25 mg との間に差は認められなかった。軽度の睡眠時無呼吸患者を対象とした試験において、単回投与及び反復投与後にプラセボと比較して、デエビゴの無呼吸低呼吸指数に対する影響は認められなかった [警告及び使用上の注意参照]。 <u>日中の機能</u> 試験 1 及び試験 2 において、日中の機能に対するデエビゴの影響を不眠重症度質問票（ISI）のスコアによって評価した。デエビゴの投与を受けた患者について、ISI スコアがプラセボと比較して有意に低下しており、デエビゴの投与を受けた患者は機能障害が改善したことが示された。 <u>睡眠構築</u> 試験 2 において、デエビゴの投与を受けた患者の睡眠期を終夜睡眠ポリグラフによって評価した。デエビゴにより、プラセボ及びゾルピデム ER と比較して、急速眼球運動（REM）睡眠の有意な増加が示された。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DAYVIGO safely and effectively. See full prescribing information for DAYVIGO.

DAYVIGO™ (lemborexant) tablets for oral use, CV
Initial U.S. Approval: [year]

INDICATIONS AND USAGE

DAYVIGO is an orexin receptor antagonist indicated for the treatment of insomnia, characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance, with or without associated impairment in daily functioning. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Use the lowest effective dose for the patient. (2.1)
- Recommended dose is 5 mg taken no more than once per night and within a few minutes before going to bed, with at least 7 hours remaining before the planned time of awakening. If the 5 mg dose is well-tolerated but greater effect is needed, the dose can be increased to 10 mg once daily. (2.1)
- The maximum recommended dose is 10 mg once daily. (2.1)
- Time to sleep onset may be delayed if taken with or soon after a meal. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 5 mg, 10 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

DAYVIGO, like other orexin receptor antagonists, is contraindicated in patients with narcolepsy. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Daytime somnolence: Risk of impaired alertness. (5.1)
- Need to evaluate for co-morbid diagnoses: Reevaluate if insomnia persists after 7 to 10 days of treatment. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reaction (reported in 5% or more of patients treated with DAYVIGO and at a higher rate than placebo) with DAYVIGO was somnolence. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eisai Inc. at 1-888-274-2378 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A inhibitors: Recommended dose is 5 mg when used with weak CYP3A inhibitors. Not recommend for use in patients taking moderate or strong CYP3A inhibitors. (7.1)
- CYP3A inducers: Not recommended for use in patients taking CYP3A inducers. (7.1)
- Alcohol: Should not be consumed with DAYVIGO. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Patients with severe hepatic impairment: No dose recommendation can be made. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: [m/year]

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - 2.1 Recommended Dose
 - 2.2 Use with CYP3A Inhibitors and Inducers
 - 2.3 Use with Alcohol
 - 2.4 Food Effect
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - 5.1 Daytime Impairment
 - 5.2 Need to Evaluate for Co-Morbid Diagnoses
- 6 ADVERSE REACTIONS
 - 6.1 Clinical Trials Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS
 - 7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with DAYVIGO
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Renal Impairment
 - 8.7 Hepatic Impairment
 - 8.8 Patients with Compromised Respiratory Function

- 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
 - 9.1 Controlled Substance
 - 9.2 Abuse
 - 9.3 Dependence
- 10 OVERDOSAGE
- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
 - 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
- 14 CLINICAL STUDIES
 - 14.1 Controlled Clinical Studies
 - 14.2 Special Safety Studies
 - 14.3 Daily Functioning
 - 14.4 Sleep Stages
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
 - 16.1 How Supplied
 - 16.2 Storage and Handling
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

DAYVIGO is indicated for the treatment of insomnia, characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance, with or without associated impairment in daily functioning.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

Use the lowest effective dose for the patient.

The recommended dose of DAYVIGO is 5 mg, taken no more than once per night and within a few minutes before going to bed, with at least 7 hours remaining before the planned time of awakening. If the 5 mg dose is well-tolerated but greater effect is needed, the dose can be increased to 10 mg once daily. The maximum recommended dose of DAYVIGO is 10 mg once daily.

2.2 Use with CYP3A Inhibitors and Inducers

DAYVIGO is not recommended when co-administered with moderate or strong CYP3A inhibitors. The recommended dose of DAYVIGO is 5 mg when co-administered with weak CYP3A inhibitors [see *Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

Co-administration of DAYVIGO with CYP3A inducers is not recommended due to the potential for a decrease in efficacy [see *Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.3 Use with Alcohol

Patients should be advised not to consume alcohol in combination with DAYVIGO [see *Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Food Effect

Time to sleep onset may be delayed if taken with or soon after a meal [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

DAYVIGO (lemborexant) tablets are available in two strengths.

- 5 mg tablets: pale yellow, round, biconvex, film-coated tablets, and debossed with "5" on one side and "LCM" on the other side.
- 10 mg tablets: orange, round, biconvex, film-coated tablets, and debossed with "10" on one side and "LCM" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

DAYVIGO, like other orexin receptor antagonists, is contraindicated in patients with narcolepsy.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Daytime Impairment

DAYVIGO, like other sleep-promoting drugs, may impair daytime wakefulness even when used as prescribed. Prescribers should advise patients about the potential for somnolence. The risk of daytime impairment is increased if DAYVIGO is taken with less than a full night of sleep remaining, or if a higher than recommended dose is taken [see *Dosage and Administration (2.1)*]. The use of DAYVIGO with other drugs to treat insomnia is not recommended.

5.2 Need to Evaluate for Co-Morbid Diagnoses

Because sleep disturbances may be the presenting manifestation of a medical and/or psychiatric disorder, treatment of insomnia should be initiated only after careful evaluation of the patient. The failure of insomnia to

remit after 7 to 10 days of treatment may indicate the presence of a primary psychiatric and/or medical illness that should be evaluated. Worsening of insomnia or the emergence of new cognitive or behavioral abnormalities may be the result of an unrecognized underlying psychiatric or medical disorder, and can emerge during the course of treatment with sleep-promoting drugs such as DAYVIGO.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reaction is discussed in detail in other sections of the labeling:

- Somnolence [*see Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In controlled efficacy trials (Study 1 and Study 2), 1417 patients were exposed to DAYVIGO. In Study 1, 286 patients were treated with DAYVIGO for one year.

Adverse Reactions Resulting in Discontinuation of Treatment

The incidence of discontinuation due to adverse reactions for patients treated with 5 mg or 10 mg of DAYVIGO was 4% for 5 mg and 6% for 10 mg compared to 3% for placebo.

The most common adverse reaction leading to discontinuation was somnolence (DAYVIGO 5 mg 1%, DAYVIGO 10 mg 2%, and placebo 1%).

Most Common Adverse Reactions

In clinical trials of patients with insomnia treated with DAYVIGO 5 mg or 10 mg, the most common adverse reaction (reported in 5% or more of patients treated with DAYVIGO and at a higher rate than placebo) was somnolence (DAYVIGO 5 mg 7%, DAYVIGO 10 mg 10%, placebo 2%). The majority of the adverse reactions of somnolence were mild in severity.

In Study 1 and 2, the adverse reaction profile of DAYVIGO in treated elderly (≥ 65 years) patients (n=491) was consistent with adult patients (n= 926).

Table 1 shows the percentage of patients with adverse reactions based on the pooled data (by preferred term and decreasing frequency) from the 6-month controlled treatment period (Study 1) and the 1-month controlled efficacy study (Study 2) where the incidence in the DAYVIGO 10 mg group was more than placebo.

Table 1: Percentage of Patients with Adverse Reactions by Preferred Term and Decreasing Frequency – Incidence $\geq 2\%$ in Any DAYVIGO Treatment Group in Patients with Insomnia and Where the Incidence in the DAYVIGO 10 mg Group Was More than Placebo from Study 1 and Study 2

MedDRA Preferred Term	Placebo	DAYVIGO	
	(n=528) n (%)	5 mg (n=712) n (%)	10 mg (n=705) n (%)
Somnolence	9 (2.0)	38 (7.0)	60 (10.0)
Urinary tract infection	9 (2.0)	7 (1.0)	18 (3.0)
Fatigue	1 (0.2%)	14 (2.0)	14 (2.0)

Other Adverse Reactions

Sleep Paralysis

Sleep paralysis, an inability to move or speak for up to several minutes during sleep-wake transitions, can occur with the use of DAYVIGO. In clinical trials of DAYVIGO, sleep paralysis was reported: DAYVIGO 5 mg 1.1% or DAYVIGO 10 mg 1.6% compared to no reports for placebo.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with DAYVIGO

Table 2: Clinically Important Drug Interactions with DAYVIGO

Weak, Moderate, and Strong CYP3A Inhibitors	
<i>Clinical Impact:</i>	Using a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, a weak effect is predicted when weak CYP3A inhibitors (e.g., fluoxetine) are co-administered with DAYVIGO. Co-administration of DAYVIGO with moderate CYP3A inhibitors (e.g., fluconazole) or strong CYP3A inhibitors (e.g., itraconazole) increased the exposure (AUC) of DAYVIGO by approximately 4-fold and C_{max} by 1.6-fold. Other moderate and strong inhibitors of CYP3A would be expected to have similar effects on plasma levels of DAYVIGO [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Intervention:</i>	The recommended dose of DAYVIGO is 5 mg when co-administered with weak CYP3A inhibitors (e.g., fluoxetine) [see <i>Dosage and Administration</i> (2.2)]. DAYVIGO is not recommended when co-administered with moderate CYP3A inhibitors (e.g., fluconazole) or strong CYP3A inhibitors (e.g., itraconazole) [see <i>Dosage and Administration</i> (2.2)].
<i>Examples:</i>	itraconazole, fluconazole, fluoxetine
CYP3A Inducers	
<i>Clinical Impact:</i>	Co-administration of a CYP3A inducer resulted in a 97% reduction in DAYVIGO systemic exposure. This may result in a decrease in efficacy [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
<i>Intervention:</i>	Co-administration of DAYVIGO with a CYP3A inducer (e.g., rifampin, carbamazepine, St. John's wort) is not recommended [see <i>Dosage and Administration</i> (2.2)].
<i>Examples:</i>	rifampin, carbamazepine, St. John's wort

Alcohol	
<i>Clinical Impact:</i>	There was no evidence of an additive effect on impairing postural stability (as evidenced by body sway) when DAYVIGO was co-administered with alcohol; DAYVIGO did not impact postural stability when dosed alone. An additive negative effect on cognitive performance was observed up to 6 hours post dose when DAYVIGO 10 mg was co-administered with a single dose of alcohol (0.6 g/kg for females and 0.7 g/kg for males) [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].
<i>Intervention:</i>	Alcohol should not be consumed with DAYVIGO [see <i>Dosage and Administration (2.3)</i>].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no clinical data with lemborexant in pregnant women. Whether lemborexant can cause fetal harm when administered to a pregnant woman is not known.

In animal reproduction studies, oral administration of lemborexant at doses that provided maternal exposures in rats approximately 388 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC resulted in growth delays, embryotoxicity and malformations. A higher incidence of skeletal variations, but no embryotoxicity, or malformations were observed in rabbits administered lemborexant orally at doses which provided maternal exposures approximately 139 times the exposure at the MRHD (based on AUC) during organogenesis (*See Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

Administration of lemborexant to pregnant rats during organogenesis in 2 separate studies at oral doses of 60, 200, and 600 mg/kg/day or 20, 60, and 200 mg/kg/day resulted in decreases in mean fetal body weight at the dose of 600 mg/kg/day, which provided maternal plasma exposures approximately 388 times the exposure at the MRHD based on AUC. An increase in the number of dead fetuses and skeletal, external and visceral malformations (omphalocele, cleft palate, and membranous ventricular septal defect) was observed at 600 mg/kg/day in the presence of maternal toxicity. The maternal exposure at the no observed adverse effect level (NOAEL) (200 mg/kg) was approximately 143 times the exposure at the MRHD based on AUC.

Daily oral administration of lemborexant to pregnant rabbits during organogenesis at doses of 10, 30, and 100 mg/kg/day resulted in a higher incidence of skeletal variations at 100 mg/kg/day, which provided maternal exposures approximately 139 times the exposure at the MRHD based on AUC. No embryotoxicity or malformations were observed in rabbits administered lemborexant at these doses during organogenesis. The exposure at the NOAEL (30 mg/kg/day) was 23 times the exposure at the MRHD based on AUC.

Oral administration of lemborexant (30, 100, and 300 mg/kg/day) to pregnant rats during gestation and lactation resulted in decreased body weights, femur length, and acoustic startle responses in offspring. The exposure at the NOAEL (100 mg/kg) was 93 times the exposure at the MRHD based on AUC.

8.2 Lactation

Risk Summary

Lactation studies have not been conducted to assess the presence of lemborexant in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, lemborexant and its metabolites are excreted in rat milk at concentrations higher than in maternal plasma. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for lemborexant and any potential adverse effects on the breastfed child from lemborexant or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

Following the administration of radiolabeled lemborexant to lactating Sprague Dawley rats, lemborexant-related radioactivity was approximately 3 times higher (based on AUC) in milk compared to maternal plasma.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

The effect of lemborexant on human fertility has not been established. Effects on female fertility were observed in rats at oral doses of 100 and 1000 mg/kg/day. The exposure at the NOAEL (30 mg/kg) was 12 times the exposure at the MRHD (based on AUC). No effect on male fertility was observed in rats at exposures up to 138 times the exposures at the MRHD (based on AUC) [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. DAYVIGO is not recommended in pediatric patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients treated with DAYVIGO (n=1417) in controlled Phase 3 studies, 491 patients were 65 years and over, and 87 patients were 75 years and over. There were no clinically meaningful differences in safety or effectiveness observed between elderly patients (≥ 65 years) and adult patients at the recommended doses [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. No dose adjustment is required in geriatric patients.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. DAYVIGO has not been studied in patients with severe hepatic impairment; therefore no dose recommendation can be made [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.8 Patients with Compromised Respiratory Function

In a study of patients with mild obstructive sleep apnea (apnea-hypopnea index <15 events per hour of sleep) DAYVIGO did not increase the frequency of apneic events or cause oxygen desaturation. DAYVIGO has not been studied in patients with moderate to severe sleep apnea or in chronic obstructive pulmonary disease.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

DAYVIGO contains lemborexant, a controlled substance (Schedule V).

9.2 Abuse

Drug abuse is the intentional non-therapeutic use of an over-the-counter or prescription drug, even once, for its rewarding psychological or physiological effects. Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and

physiological phenomena that may develop after repeated abuse of a prescription or over-the-counter drug, including: a strong desire to take the drug, difficulties in controlling drug use, persisting in drug use despite harmful consequences, a higher priority given to drug use than to other activities and obligations, as well as the possibility of the development of tolerance or development of physical dependence (as manifest by a withdrawal syndrome). Drug abuse and drug addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance (for example, abuse or addiction are not always accompanied by tolerance or physical dependence).

In an abuse liability study conducted in recreational sedative abusers (n=39), lemborexant (10, 20 and 30 mg) produced similar effects as zolpidem (30 mg) and suvorexant (40 mg) on subjective ratings of "drug liking" and other measures of subjective drug effects. Because individuals with a history of abuse or addiction to alcohol or other drugs may be at increased risk for abuse and addiction to DAYVIGO, follow such patients carefully.

9.3 Dependence

Physical dependence is a state that develops as a result of physiological adaptation in response to repeated drug use. Physical dependence manifests by drug class-specific withdrawal symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug. In completed clinical trials with DAYVIGO, there was no evidence for physical dependence with the prolonged use of DAYVIGO. There were no reported withdrawal symptoms after discontinuation of DAYVIGO.

10 OVERDOSAGE

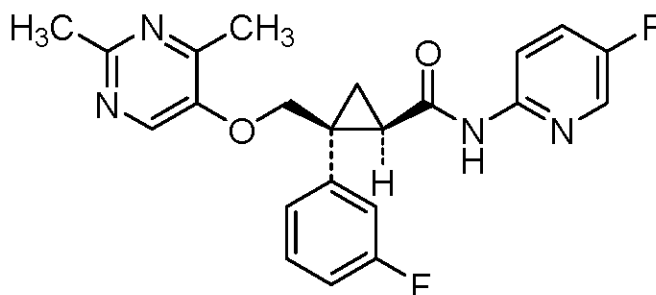
There is limited clinical experience with DAYVIGO overdose. In clinical pharmacology studies, healthy patients who were administered multiple doses of up to 75 mg of DAYVIGO showed dose-dependent increases in the frequency of somnolence.

There is no available specific antidote to an overdose of DAYVIGO. In the event of overdose, standard medical practice for the management of any overdose should be used. A certified poison control center should be contacted for up-to-date guidance.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in DAYVIGO is lemborexant, a competitive dual antagonist of orexin receptors OX1R and OX2R, with a higher affinity for OX2R. The chemical name of lemborexant is (1*R*,2*S*)-2-[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide. It has the molecular formula C₂₂H₂₀F₂N₄O₂. The molecular weight is 410.42.

The structural formula is:



Lemborexant is a white to off-white powder that is practically insoluble in water.

Each film coated tablet contains 5 mg or 10 mg of lemborexant and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and magnesium stearate.

In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: hypromellose 2910, talc, polyethylene glycol 8000, titanium dioxide, and either (a) ferric oxide yellow for the 5 mg tablet; or, (b) both ferric oxide yellow and ferric oxide red for the 10 mg tablet.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lemborexant is a competitive antagonist of both orexin receptors, OX1R and OX2R, with a higher affinity for OX2R. It belongs to the pharmacologic class of orexin receptor antagonists. The orexin neuropeptide signaling system is a central promoter of wakefulness. Blocking the binding of wake-promoting neuropeptides orexin A and orexin B to receptors OX1R and OX2R is thought to suppress wake drive.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of lemborexant on the QTc interval using a high precision analysis was measured in multiple dose studies in human patients administered daily doses up to 75 mg. The concentration-response relationship was analyzed using a linear mixed-effects model. The model-predicted QTc effect at the highest observed concentration was 1.1 msec (90% CI: -3.49 to 5.78), indicating that a QTc prolongation effect >10 msec could be excluded at a dose 7.5-times the maximum recommended dose. Thus, lemborexant does not prolong the QTc interval at clinically relevant doses.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

In healthy patients, the pharmacokinetic profile of lemborexant was examined after single doses of up to 200 mg and after once-daily administration of up to 75 mg for 14 days. Lemborexant is rapidly absorbed, with a time to peak concentration (t_{max}) of approximately 1 to 3 hours. Lemborexant exhibits linear pharmacokinetics with multi-exponential decline in plasma concentrations. The extent of accumulation of lemborexant at steady-state is 1.5- to 2-fold across the dose range. The effective half-life for 5 mg and 10 mg is 17 and 19 hours respectively. The plasma concentration at 9 hours is approximately 10% to 13% of the C_{max} .

Ingestion of lemborexant with a high-fat meal resulted in a slight decrease in the rate of absorption as demonstrated by 23% decrease in C_{max} and delay in t_{max} of 2 hours and 18% increase in total exposure AUC. Lemborexant may be taken with or without food, however, time to sleep onset may be delayed if taken with or soon after a meal.

Distribution

In vitro binding of lemborexant and its major circulating metabolite, M10 (the *N*-oxide of lemborexant) to human plasma proteins ranged from 87.4% to 88.7% and 91.5% to 92.0%, respectively, at concentrations of 100 to 1000 ng/mL. At these concentrations *in vitro*, lemborexant was bound primarily to human serum albumin, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein. *In vitro* blood to plasma concentration ratios of lemborexant and M10 in humans were 0.610 to 0.656 and 0.562 to 0.616, respectively, at concentrations of 100 to 1000 ng/mL.

Elimination

Metabolism

Lemborexant is primarily eliminated through metabolism, primarily mediated by CYP3A4. M10 is the only major circulating metabolite (12% of parent). The contribution of this metabolite to the pharmacologic activity of lemborexant is minimal.

Excretion

The primary route of elimination is through the feces, with 57.4% of radiolabeled dose recovered in the feces and 29.1% in the urine. The percent of lemborexant excreted unchanged in the urine is negligible (<1% dose). The effective half-life for lemborexant 5 mg and 10 mg is 17 and 19 hours respectively.

Special Populations

Sex, Race, and BMI

No effect of sex or racial groups was noted. Based on a population pharmacokinetic analysis of patients receiving 5 or 10 mg lemborexant once daily, the BMI effect on apparent clearance was minor and was not considered clinically relevant.

Geriatric Patients

Based on a population pharmacokinetic analysis of patients receiving 5 or 10 mg lemborexant once daily, apparent clearance was 26% lower in elderly (>65 years of age). However, this effect was not clinically relevant.

Pediatric Patients

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of lemborexant in pediatric patients [*see Use in Specific Populations (8.4)*].

Patients with Renal Impairment

Severe renal impairment (urinary creatinine clearance ≤ 30 mL/min/1.73m²) increased lemborexant exposure (AUC) 1.5-fold but had no effect on C_{max}. No dose adjustment is required in patients with renal impairment [*see Use in Specific Populations (8.6)*].

Patients with Hepatic Impairment

Mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic insufficiency increased lemborexant AUC and C_{max} by 1.5-fold. No relationship between these findings and hepatic function was observed. No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment [*see Use in Specific Populations (8.7)*].

Drug Interaction Studies

Effects of Other Drugs on Lemborexant

The effects of other drugs on the pharmacokinetics of lemborexant are presented in Figure 1 as change relative to lemborexant administered alone (test/reference). Using a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, a weak effect is predicted when weak CYP3A inhibitors (e.g., fluoxetine) are co-administered with lemborexant. Co-administration of moderate (e.g., fluconazole) or strong (e.g., itraconazole) CYP3A inhibitors significantly increased lemborexant exposure. CYP3A inducers (e.g., rifampin) significantly decreased lemborexant exposure [*see Drug Interactions (7.1)*].

There was no evidence of an additive effect on impairing postural stability (as evidenced by body sway) when lemborexant was co-administered with alcohol; lemborexant did not impact postural stability when dosed alone. An additive negative effect on cognitive performance was observed up to 6 hours post dose when lemborexant 10 mg was co-administered with a single dose of alcohol (0.6 g/kg for females and 0.7 g/kg for males). Lemborexant C_{max} and AUC increased by 35% and 70%, respectively, when co-administered with alcohol. Lemborexant did not affect alcohol concentrations [*see Drug Interactions (7.1)*].

Co-administration of an H₂ blocker (famotidine) with lemborexant decreased C_{max} by 27% and delayed t_{max} by 0.5 hours, but had no statistically significant effect on overall lemborexant exposure (AUC). A population analysis of Phase 1-3 data also showed no effect of proton pump inhibitors (PPIs) on apparent clearance of