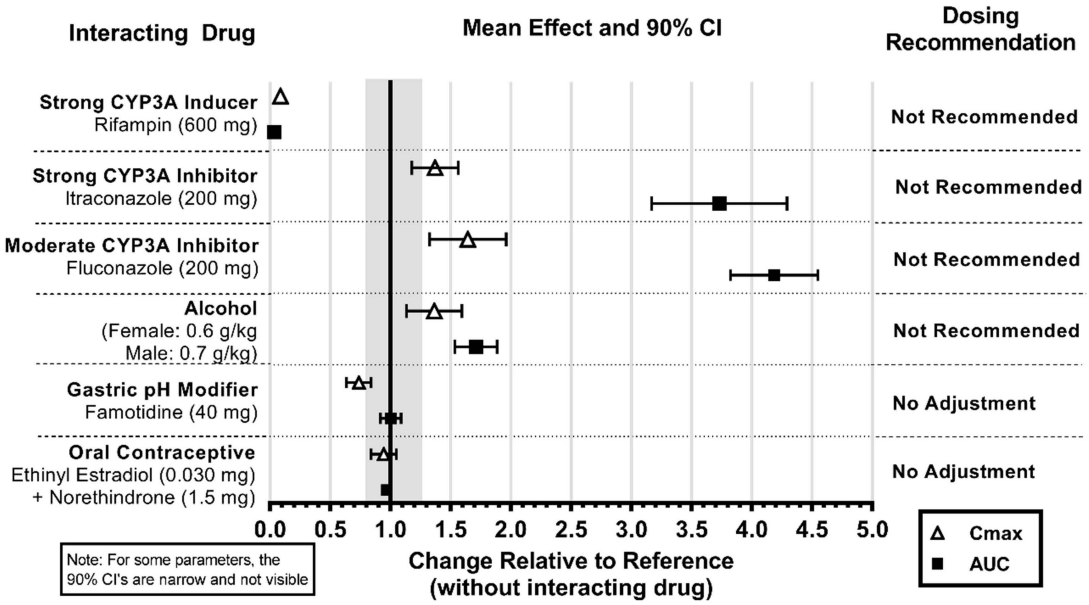
lemborexant. A pooled analysis conducted on patients with a medical history of gastroesophageal reflex disease (GERD) or taking PPIs or H2 blockers in Study 1 and 2 showed that there was no effect on sleep latency or on safety parameters. Thus lemborexant can be co-administered with gastric acid-reducing agents (PPIs or H2 blockers).

Co-administration of an oral contraceptive containing norethindrone (NE) and ethinyl estradiol (EE) with lemborexant had no statistically significant effect on lemborexant pharmacokinetics.

Figure 1. Effects of Co-administered Drugs on the Pharmacokinetics of Lemborexant



Effects of Lemborexant on Other Drugs

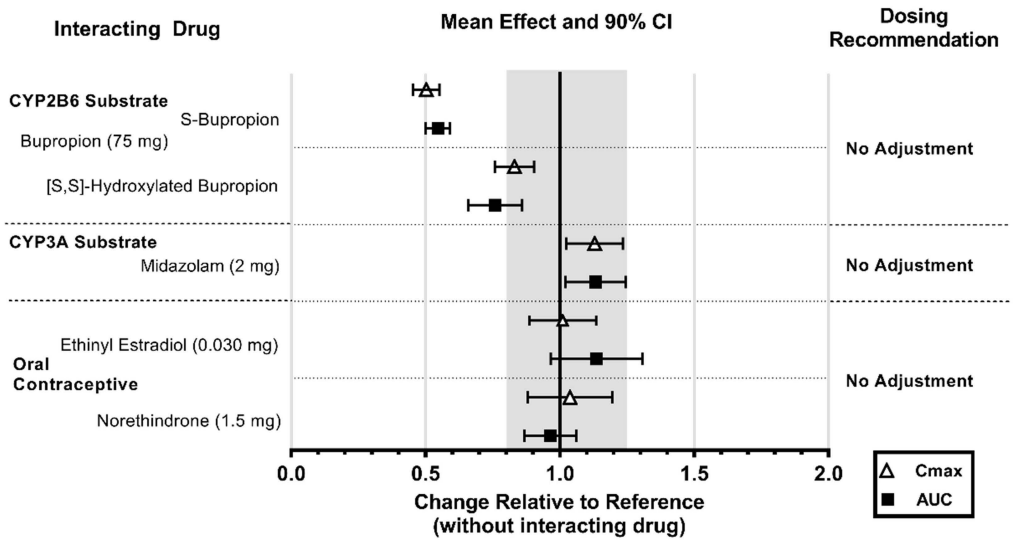
In vitro metabolism studies demonstrated that lemborexant and M10 have a potential to induce CYP3A and a weak potential to inhibit CYP3A and induce CYP2B6. Lemborexant and M10 do not have the potential to inhibit other CYP isoforms or transporters (P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, and MATE2-K). Lemborexant is a poor substrate of P-gp, but M10 is a substrate of P-gp. Lemborexant and M10 are not substrates of BCRP, OATP1B1, or OATP1B3.

Specific *in vivo* effects of lemborexant on the pharmacokinetics of bupropion, oral contraceptives, and midazolam are presented in Figure 2 as a change relative to the interacting drug administered alone (test/reference).

Co-administration of an oral contraceptive containing norethindrone (NE) and ethinyl estradiol (EE) with lemborexant did not affect the C_{max} and AUC of NE or the C_{max} of EE, and increased AUC of EE by 13%. This latter small change is not considered clinically relevant.

Clinical studies with substrates of CYP3A or CYP2B6: Despite the *in vitro* findings, lemborexant does not induce or inhibit CYP3A4. Lemborexant weakly induces CYP2B6 (e.g., bupropion is CYP2B6 substrate). CYP3A and CYP2B6 substrates can be co-administered with lemborexant.

Figure 2. Effects of Lemborexant on the Pharmacokinetics of Co-Administered Drugs



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

In a 26-week study in Tg ras H2 mice, there was no evidence of lemborexant-induced neoplasms at oral doses of 50, 150, and 500 mg/kg/day.

In a 2-year carcinogenicity study in rats (oral doses of 30, 100, and 300 mg/kg [males] and 10, 30, and 100 mg/kg/day [females]), there was no evidence of lemborexant-induced neoplasms at exposures ≥82 times the exposure at the MRHD based on AUC.

Mutagenesis

Lemborexant was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay. Lemborexant was not clastogenic in the *in vitro* mouse lymphoma thymidine kinase assay or in the *in vivo* rat micronucleus assay.

Impairment of Fertility

In female rats administered lemborexant (oral doses of 30, 100, or 1000 mg/kg/day) prior to and throughout mating and continuing to gestation Day 6, effects on female fertility were observed at doses of 100 and 1000 mg/kg/day (approximately 60 and 545 times the exposure at the MRHD based on AUC). Irregular estrous cycle and decreased pregnancy rate were observed at 100 and 1000 mg/kg/day and decreased numbers of corpora lutea, implantations, and live embryos were noted at 1000 mg/kg/day. The exposure at the NOAEL was 12 times the exposure at the MRHD based on AUC. In male rats administered lemborexant (oral doses of 30, 100, or 1000 mg/kg/day) prior to and throughout mating, no effect on male fertility was observed in rats at oral doses up to 1000 mg/kg/day (approximately 138 times the exposure at the MRHD based on AUC).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In mice, oral administration of 10 or 30 mg/kg lemborexant resulted in behavior characteristic of cataplexy when presented with chocolate, a strong emotional stimulus that has been demonstrated to increase cataplexy occurrences in narcoleptic mice.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Controlled Clinical Studies

DAYVIGO was evaluated for efficacy and safety in 2 clinical trials (each with >900 patients) in patients with insomnia characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance.

The efficacy and safety of DAYVIGO was evaluated in Study 1, a randomized, double-blind and placebo-controlled 6 month sleep diary study, followed by an additional 6 months of blinded active treatment period where all patients received DAYVIGO. Study 2 was a 1-month, randomized, double-blind, placebo- and zolpidem tartrate extended release-controlled, parallel-group polysomnography (PSG) and sleep diary study. In both studies, adult patients (mean age 51.8 years; 713 females, 213 males) were treated with DAYVIGO 5 mg (n=582) or 10 mg (n=584). Elderly patients (≥65 years; mean age 70.4 years, 342 females, 149 males) were treated with DAYVIGO 5 mg (n=205) or 10 mg (n=208).

In Study 1 and Study 2, as measured by subjective and/or objective methods, DAYVIGO led to significantly larger decreases (improvements) in both the time needed to fall asleep and the amount of time spent awake during the night after sleep onset compared to placebo, and significantly larger increases in sleep efficiency (time spent asleep/time spent in bed) compared to placebo, all of which were sustained through 6 months (Tables 3, 4 & 5).

In Study 2, DAYVIGO 5 mg and 10 mg led to significantly larger decreases in sleep onset (latency to persistent sleep [LPS]) and wake after sleep onset (WASO) during the full sleep period and during the second half of the sleep period) compared to placebo as assessed objectively by PSG. DAYVIGO led to significantly larger increases in sleep efficiency (SE) compared to placebo (Table 5). As measured by PSG, DAYVIGO 5 mg and 10 mg led to significantly larger decreases in sleep onset (LPS),WASO across the entire night, and WASO in the second half of the night compared with zolpidem tartrate extended release (ER).

The statistically significant effects of DAYVIGO on patient-reported (subjective) sleep onset and sleep maintenance (sWASO and sSE) after the first 7 nights of treatment remained statistically significant compared with placebo through 6 months (Study 2).

The efficacy of DAYVIGO was similar between women and men, adult and elderly, and between Caucasians and non-Caucasians.

Table 3: Sleep Diary Assessments of Sleep Parameters in Study 1 and 2

	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	-11
LSGM Ratio	0.871	0.692	0.653	0.794***	0.750***
Month 1 Median Change from Baseline[a]	-5	-16	-18	-11	-13
LSGM Ratio	0.776	0.611	0.571	0.788***	0.736***
Sleep Maintenance (sSE), %					
Baseline (mean)	59	60	59		
First 7 Days LSM Change from Baseline	5	9	11	4***	6***
Month 1 LSM Change from Baseline	8	11	12	3***	5***
Sleep Maintenance (sWASO), minutes					
Baseline (mean)	147	148	155		
First 7 Days LSM Change from Baseline	-17	-30	-38	-13***	-21***
Month 1 LSM Change from Baseline	-28	-36	-41	-8*	-13***

LSGM: Least squares geometric mean; LSM: Least squares mean
a: arithmetic Mean Change from Baseline
*P <0.05
**P <0.01
***P <0.001

Table 4: Sleep Diary Assessments of Sleep Parameters Through Month 6 in Study 1

	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	-15
LSGM Ratio	0.673	0.524	0.518	0.778***	0.770***
Month 6 Median Change from Baseline[a]	-11	-22	-28	-11	-17
LSGM Ratio	0.618	0.453	0.433	0.732***	0.701***
Sleep Maintenance (sSE), %					
Baseline (mean)	61	63	62		
Month 3 LSM Change from Baseline	9	13	13	4***	4***
Month 6 LSM Change from Baseline	10	14	14	5***	5***
Sleep Maintenance (sWASO), minutes					
Baseline (mean)	133	133	137		
Month 3 LSM Change from Baseline	-27	-40	-37	-13**	-10*
Month 6 LSM Change from Baseline	-29	-47	-42	-17***	-13*

LSGM: Least squares geometric mean; LSM: Least squares mean
a: arithmetic Mean Change from Baseline
*P <0.05
**P <0.01
***P <0.001

Table 5: Polysomnographic Assessments of Sleep Parameters in Study 2

	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*

14.2 Special Safety Studies

Effects on Driving

A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, four-period crossover study evaluated the effects of nighttime administration of DAYVIGO on next-morning driving performance approximately 9 hours after dosing in 24 healthy elderly patients (≥65 years old, median age 67 years; 14 men, 10 women) and 24 adult patients (median age 49 years; 12 men, 12 women). The primary driving performance outcome measure was change in Standard Deviation of Lane Position (SDLP). Testing was conducted after 1 night (a single dose) and after 8 consecutive nights (multiple doses) of treatment with DAYVIGO. There was no statistically significant or clinically meaningful impairment compared with placebo in driving performance in adult and elderly patients given DAYVIGO at either 5 mg or 10 mg. The results of a symmetry analysis support the findings from the primary outcome.

Effects on Next-day Postural Stability and Cognitive Performance

The effect of DAYVIGO on next-day postural stability and cognitive performance (tests of attention and memory) compared to placebo was evaluated in 2 randomized, placebo-controlled clinical studies. DAYVIGO had no significant effects on postural stability compared to placebo. There was no difference from placebo in tests of memory.

Middle of the Night Safety in Older Patients (age 55 years and older)

The effect of DAYVIGO was evaluated in a randomized, placebo- and active-controlled trial with a scheduled awakening 4 hours after the start of the 8-hour time in bed. Postural stability, the ability to awaken in response to a sound stimulus, and attention and memory were tested following the awakening. The comparator in the study, zolpidem tartrate ER, showed a statistically significant decrease in postural stability (increased body sway) compared to both DAYVIGO and placebo. There were no statistical differences between DAYVIGO and placebo on the ability to awaken in response to sound. There were no statistically significant differences between DAYVIGO 5 mg and placebo on measures of attention and memory.

Rebound Effects

DAYVIGO was not associated with rebound insomnia when DAYVIGO was discontinued during the follow-up periods of Study 1 and Study 2, following up to 12 months (Study 1) or 1 month (Study 2) of treatment with DAYVIGO 5 mg or 10 mg.

Withdrawal Effects

In a 12-month and 1-month controlled safety and efficacy trials (Study 1, Study 2, respectively), withdrawal effects were assessed by the Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire following discontinuation from study drug in adult and elderly patients who received DAYVIGO 5 mg or 10 mg. The analysis showed no withdrawal effects compared to placebo when DAYVIGO was discontinued.

Respiratory Safety

In a study of healthy adult and elderly patients, there were no differences between placebo and DAYVIGO 10 mg and 25 mg with respect to oxygen saturation during sleep. In a study of patients with mild sleep apnea, there was no effect of DAYVIGO on the apnea-hypopnea index when compared with placebo following single and multiple doses *[see Use in Specific Populations (8.8)]*.

14.3 Daily Functioning

In Study 1 and Study 2, the effect of DAYVIGO on daily functioning was assessed by scores on the Insomnia Severity Index (ISI). For patients treated with DAYVIGO, the ISI score decreased significantly compared to placebo, indicating that patients treated with DAYVIGO had improvement of functional impairment.

14.4 Sleep Stages

In Study 2, sleep stages for patients treated with DAYVIGO were assessed by polysomnography. DAYVIGO demonstrated a significant increase in rapid eye movement (REM) sleep compared to placebo and to zolpidem tartrate ER.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

DAYVIGO film-coated tablets are available as follows:

- 5 mg, pale yellow, round, biconvex, film-coated tablets, and debossed with "5" on one side and "LEM" on the other side.
  NDC 62856-405-30, bottle of 30

NDC 62856-405-90, bottle of 90

- 10 mg, orange, round, biconvex, film-coated tablets, and debossed with "10" on one side and "LCM" on the other side.
  NDC 62856-410-30, bottle of 30
  NDC 62856-410-90, bottle of 90

16.2 Storage and Handling

Store at 25 °C (77 °F), excursions permitted to 15 – 30 °C (59 – 86 °F) *[See USP Controlled Room Temperature]*.

Dispense in a tight container as defined in USP, with a child-resistant closure (as required).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Healthcare providers are advised to discuss with patients for whom they prescribe DAYVIGO all relevant safety information including, but not limited to, the following:

Administration Instructions
Advise patients to take DAYVIGO only when preparing for or getting into bed and only if they can stay in bed for a full night (at least 7 hours) before being active again *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Advise patients that the effect of DAYVIGO may be delayed if taken with or soon after a meal *[see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Daytime Impairment
Tell patients that DAYVIGO has the potential to cause daytime impairment, and that this risk is increased if dosing instructions are not carefully followed *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Patients should not drive or engage in other activities requiring full alertness if they are experiencing somnolence *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Alcohol and Other Drugs
Ask patients about alcohol consumption, medicines they are taking, and drugs they may be taking without a prescription. Patients should be advised not to consume alcohol in combination with DAYVIGO *[see Dosage and Administration (2.3), Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Tolerance, Abuse. And Dependence
Tell patients not to increase the dose of DAYVIGO on their own, and to inform you if they believe the drug "does not work" *[see Drug Abuse and Dependence (9)]*.

Manufactured and Marketed by:
Eisai Inc.
Woodcliff Lake, NJ 07677

Co-Marketed by:
Purdue Pharma L.P.
Stamford, CT 06901-3431

DAYVIGO™ is a registered trademark of Eisai R&D Management Co., Ltd. and is licensed to Eisai Inc.

© XXXX Eisai Inc.

MEDICATION GUIDE

DAYVIGO™ (daye-vi'-goe)

(lemborexant)

Tablets, for oral use, CV

What is the most important information I should know about DAYVIGO?

- Do not take more DAYVIGO than prescribed.
- Do not take DAYVIGO unless you are able to stay in bed for at least 7 hours before you must be active again.
- Take DAYVIGO within a few minutes before going to bed.

DAYVIGO may cause side effects that you may not know are happening to you. These side effects include:

- Sleepiness during the day.

What is DAYVIGO?

- DAYVIGO is a prescription medicine for adults who have trouble falling and/or staying asleep (insomnia).
- It is not known if DAYVIGO is safe and effective in children under the age of 18 years.

DAYVIGO is a federally controlled substance (C-V) because it can be abused. Keep DAYVIGO in a safe place to prevent misuse and abuse. Selling or giving away DAYVIGO may harm others and is against the law. Tell your doctor if you have ever abused or have been dependent on alcohol, prescription medicines or street drugs.

Who should not take DAYVIGO?

Do not take DAYVIGO if you fall asleep often at unexpected times (narcolepsy).

What should I tell my healthcare provider before taking DAYVIGO?

Before taking DAYVIGO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a history of drug or alcohol abuse or addiction.
- have a history of falling asleep often at unexpected times (narcolepsy) or daytime sleepiness.
- have lung problems or breathing problems.
- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if DAYVIGO can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if DAYVIGO passes into your breast milk.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements.

Medicines can interact with each other, sometimes causing serious side effects. **Do not take DAYVIGO with other medicines that can make you sleepy unless your healthcare provider tells you to.**

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your healthcare provider and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take DAYVIGO?

- Take DAYVIGO exactly as prescribed.
- Only take DAYVIGO 1 time each night, if needed, within a few minutes before going to bed.
- Only take DAYVIGO when you can get a full night of sleep (at least 7 hours).
- DAYVIGO may be taken with or without a meal. However, DAYVIGO may take longer to work if you take it with or soon after a meal.
- Call your healthcare provider if your insomnia (sleep problem) worsens or is not better within 7 to 10 days. This may mean that there is another condition causing your sleep problem.
- If you take too much DAYVIGO, call your healthcare provider right away or get emergency treatment.

What should I avoid while taking DAYVIGO?

- **Do not** drink alcohol in combination with DAYVIGO. It can increase your chances of getting side effects.
- You may still feel drowsy the next day after taking DAYVIGO. **Do not** drive, operate heavy machinery or do other dangerous activities until you feel fully awake.

What are the possible side effects of DAYVIGO?

- See **"What is the most important information I should know about DAYVIGO?"**
- **The most common side effect of DAYVIGO includes:** sleepiness.

These are not all the possible side effects of DAYVIGO. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store DAYVIGO?

- Store DAYVIGO at room temperature at 25 °C (77 °F).
- Keep DAYVIGO and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of DAYVIGO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use DAYVIGO for a condition for which it was not prescribed. Do not give DAYVIGO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about DAYVIGO. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about DAYVIGO that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in DAYVIGO?

Active ingredient: lemborexant

Inactive ingredients: 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.

Manufactured and Marketed by:
Eisai Inc.
Woodcliff Lake, NJ 07677

Co-Marketed by:
Purdue Pharma L.P.
Stamford, CT 06901-3431

DAYVIGO™ is a registered trademark of Eisai R&D Management Co., Ltd. and is licensed to Eisai Inc.

© XXXX Eisai Inc.

For more information, go to www.DAYVIGO.com or call 1-888-274-2378

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised X/XXX

Lemborexant:
Company Core Data Sheet (CCDS)

January 2019

[redacted]

1.7. 同種同効品一覧表

デエビゴ錠 2.5 mg，同錠 5 mg，同錠 10 mg

同種同効品一覧表

販売名	デエビゴ錠 2.5 mg，同錠 5 mg，同錠 10 mg	ベルソムラ錠 10mg，同錠 15 mg，同錠 20 mg	ルネスタ錠 1 mg，同錠 2 mg，同錠 3 mg	ロゼレム錠 8 mg	レンドルミン錠 0.25 mg，同 D 錠 0.25 mg	マイスリー錠 5 mg，同錠 10 mg
一般名	レンボレキサント	スボレキサント	エスゾピクロン	ラメルテオン	ブロチゾラム	ゾルピデム酒石酸塩
会社名	エーザイ株式会社	MSD 株式会社	エーザイ株式会社	武田薬品工業株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	アステラス製薬株式会社
効能・効果	不眠症	不眠症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。	不眠症	不眠症における入眠困難の改善 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者におけ	不眠症，麻酔前投薬	不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤の投与は，不眠症の原疾患を確定してから

販売名	デエビゴ錠 2.5 mg，同錠 5 mg，同錠 10 mg	ベルソムラ錠 10mg，同錠 15 mg，同錠 20 mg	ルネスタ錠 1 mg，同錠 2 mg，同錠 3 mg	ロゼレム錠 8 mg	レンドルミン錠 0.25 mg，同 D 錠 0.25 mg	マイスリー錠 5 mg，同錠 10 mg
				る本剤の有効性，並びに精神疾患（統合失調症，うつ病等）の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので，これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し，必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。（【臨床成績】の項参照）		行うこと。なお，統合失調症あるいは躁うつ病に伴う不眠症には本剤の有効性は期待できない。
添付文書改訂日	-	2018 年 11 月改訂（第 6 版）	2019 年 8 月改訂（第 8 版）	2019 年 10 月改訂（第 9 版）	レンドルミン錠 0.25 mg：2019 年 7 月改訂（第 14 版），同 D 錠 0.25 mg：2019 年 7 月改訂（第 12 版）	2019 年 7 月改訂（第 28 版）

※※2018年11月改訂（第６版）
※2016年11月改訂

日本標準商品分類番号
87119

オレキシン受容体拮抗薬
－不眠症治療薬－

		10mg	15mg	20mg
※	承認番号	22800AMX00671000	22600AMX01302000	22600AMX01303000
※	薬価収載	2016年11月	2014年11月	
※	販売開始	2016年12月	2014年11月	
	国際誕生	2014年８月		

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

ベルソムラ®錠10mg
ベルソムラ®錠15mg
ベルソムラ®錠20mg

貯法：室温保存
「取扱い上の注意」参照
使用期間：３年
使用期限：外箱に表示

Belsomra® Tablets 10mg, 15mg, 20mg
スボレキサント錠

MSD

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ボリコナゾール）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

※【組成・性状】

販売名		ベルソムラ®錠10mg	ベルソムラ®錠15mg	ベルソムラ®錠20mg
剤形・色調		フィルムコーティング錠		
		円形・ごくうすい緑色	楕円形・白色	円形・白色
有効成分の名称		スボレキサント		
含　量		10mg	15mg	20mg
添加物		コポリビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色1号アルミニウムレーキ	コポリビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン	
外形	表面	 直径：6.4mm	 長径：10.3mm、短径：5.6mm	 直径：7.9mm
	裏面			
	側面	 厚さ：4.1mm	 厚さ：4.0mm	 厚さ：4.9mm
識別コード		33	325	335

【効能・効果】
不眠症

‹効能・効果に関連する使用上の注意›
二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量】
通常、成人にはスボレキサントとして１日１回20mgを、高齢者には１日１回15mgを就寝直前に経口投与する。

‹用法・用量に関連する使用上の注意›
(1)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。〔「臨床成績」の項参照〕
(2)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、投与直後のスボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。（「薬物動態」の項参照）〕
(3)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。
※(4)CYP3Aを阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）との併用により、スボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤を併用する場合は１日１回10mgへの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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。〕
(2)高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の 7.(1)の項参照〕
(3)重度の肝機能障害のある患者〔スボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
(4)重度の呼吸機能障害を有する患者〔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。（「臨床成績」の項参照）〕
(5)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。〕
※2. 重要な基本的注意
(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。〔「臨床成績」の項参照〕
(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。

エーザイ株式会社

3. 相互作用

スボレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝される。また、弱いP糖蛋白（腸管）への阻害作用を有する。

〔併用禁忌〕（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール：イトリゾール クラリスロマイシン：クラリシッド リトナビル：ノービア サキナビル：インビラーゼ ネルフィナビル：ビラセプト インジナビル：クリキシバン テラプレビル：テラビック ボリコナゾール：ブイフェンド	本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、併用しないこと。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕

※〔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
アルコール（飲酒）	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。	本剤及びアルコール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。〔「薬物動態」の項参照〕
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。
CYP3Aを阻害する薬剤 （ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）	傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強するおそれがあるため、併用する際には1日1回10mgへの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを中等度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕
CYP3Aを強く誘導する薬剤 （リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等）	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。〔「薬物動態」の項参照〕
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。	スボレキサントはP糖蛋白阻害作用を有する。

4. 副作用

不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254例（日本人61例）に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）が投与された。この試験の6ヵ月間の副作用は53例（20.9%）に認められた。主な副作用は、傾眠（4.7%）、頭痛（3.9%）、疲労（2.4%）であった。

(1)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	種類／頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
※※	心臓障害			動悸[注1)]
	一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		
	神経系障害	傾眠、頭痛、浮動性めまい	睡眠時麻痺	
※※	精神障害	悪夢	異常な夢、入眠時幻覚	睡眠時随伴症[注2)]、夢遊症[注2)]、傾眠時幻覚[注2)]、不安[注1)]、激越[注1)]

※※注1）自発報告あるいは海外において認められている。

注2）海外臨床試験でみられた副作用。高用量（成人：40mg、高齢者：30mg）投与群を含む。

5. 高齢者への投与

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。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の7.(1)の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の70倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠期に臨床曝露量の86倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の49倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた。〕

(2)授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）でスボレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

(1)徴候、症状：本剤の過量投与に関する情報は少ない。〔外国人健康成人に本剤120～240mgを朝投与した臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられた。外国人健康成人に本剤240mgを朝投与した臨床試験では、胸痛及び呼吸抑制が報告された。〕

(2)処置：呼吸数、脈拍数、血圧及びその他の適切なバイタルサインのモニタリングを行う。必要に応じて、ただちに胃洗浄、輸液を行い、一般的な対症療法を行う。なお、血液透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である。〔スボレキサントは蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる。〕多剤服用の可能性を考慮する。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

(1)ラットの2年間がん原性試験では、臨床曝露量の36倍の投与により肝細胞腺腫及び臨床曝露量の11倍の投与により甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度が増加したが、これらの変化はげっ歯類に特異的な肝酵素誘導及び甲状腺ホルモン産生増加の二次的な変化と考えられた。一方、rasH2トランスジェニックマウスでは、臨床曝露量の105倍までの用量を6ヵ月間経口投与しても、がん原性を示唆する変化は認められなかった。

(2)ラットの2年間がん原性試験において、臨床曝露量の11倍（雄）及び18倍（雌）以上の用量で網膜萎縮の発現頻度が増加した。薬効量を大きく超えた用量のオレキシン受容体拮抗薬をラットに投与すると明期における覚醒時間が増加したこと、スボレキサントを投与した有色ラットの網膜萎縮の発現はアルビノラットよりも遅く、その発現率及び重症度も低かったことが報告されている。さらに、イヌに臨床曝露量の84倍を9ヵ月間投与しても網膜変化はみられていない。これらのことからラットがん原性試験でみられた網膜萎縮は、アルビノラットで自然発生的に生じることが知られている加齢及び光

誘発性の網膜萎縮の発現頻度が、スボレキサントの薬理作用を介した網膜への光照射の増加により増加したことを反映した、ラット特有の変化と考えられた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与（日本人データ）

日本人健康成人（12例）に、本剤40mgを空腹時単回経口投与した後のスボレキサントは速やかに吸収され、投与後1.5時間（1.0～3.0時間）で最高血漿中濃度（Cmax）に達し、平均半減期（$t_{1/2}$）は10.0時間であった（表1）。

表1　日本人健康成人に本剤40mgを空腹時に単回経口投与後のスボレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

$AUC_{0-\infty}$†（μM·hr）	Cmax†（μM）	Tmax‡（hr）	$t_{1/2}$§（hr）
12.15（10.97, 13.46）	1.007（0.858, 1.182）	1.5（1.0, 3.0）	10.0±1.0

n=12

† 幾何平均（95%信頼区間）、‡ 中央値（最小値、最大値）、§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

(2) 単回投与（外国人データ）

外国人健康成人（16例）に、本剤10～40mgを空腹時単回経口投与したところ、スボレキサントの曝露量は用量比例性を下回った（表2）。

表2　外国人健康成人に本剤10～40mgを空腹時に単回経口投与後のスボレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

	$AUC_{0-\infty}$†（μM·hr）	Cmax†（μM）	Tmax‡（hr）	$t_{1/2}$§（hr）
10mg	5.32（4.55, 6.23）	0.456（0.403, 0.516）	1.5（1.0, 4.0）	12.1±1.8
20mg	9.51（8.12, 11.14）	0.646（0.572, 0.731）	1.0（1.0, 4.0）	12.5±2.6
40mg	16.21（13.85, 18.98）	0.956（0.845, 1.082）	2.0（1.0, 4.0）	12.6±2.5

n=16

† 幾何平均（95%信頼区間）、‡ 中央値（最小値、最大値）、§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

(3) 反復投与（外国人データ）

外国人健康成人（30例）に、本剤10～100mgを1日1回14日間反復投与したとき、3日目までに定常状態に到達し、スボレキサント40mgの平均$t_{1/2}$（約12時間、95%信頼区間：12.0～13.1時間）から予想される値と一致した。AUC_{0-24hr}の累積係数は1.21～1.60で、いずれの用量でも類似していた。

2. 食事の影響

日本人データ：本剤40mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスボレキサントのCmaxは23%増加したが、AUCは変化しなかった。Tmaxは1時間延長した。

外国人データ：本剤40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスボレキサントのCmaxは9%増加したが、AUCは変化しなかった。Tmaxは1.5時間延長した。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3. 吸収

本剤20mgを投与した際の平均絶対バイオアベイラビリティは62%（5～95パーセンタイル：55～69%）であると推定された。

4. 分布

スボレキサントの平均分布容積は約49Lであった。

スボレキサントのヒト血漿蛋白結合率は高く（>99%）、赤血球に特異的に分布することはなかった。スボレキサントは、ヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白質のいずれにも結合した。

5. 代謝

スボレキサントは主として代謝により消失し、その代謝には主にCYP3Aが関与し、CYP2C19もわずかに関与していた。血漿中には主にスボレキサント及びその水酸化代謝物が認められた。この代謝物は脳内で薬理作用を示さないと考えられる。

6. 排泄

スボレキサントの主な排泄経路は糞便を介するものであり、経口投与した^{14}C標識スボレキサントの約66%が糞便中に排泄されるのに対し、尿中への排泄は23%であった。スボレキサントは主として代謝物として排泄され、糞便中及び尿中のスボレキサントは投与量の1%未満であった。

7. 特殊集団（外国人データ）

(1) 年齢

健康成人に、本剤40mgを1日1回14日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントのAUC_{0-24hr}、Cmax及び$t_{1/2}$の平均値は、それぞれ、10.64μM·hr、1.080μM及び9.4時間であった。健康高齢者に、本剤40mgを1日1回7日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントのAUC_{0-24hr}、Cmax及び$t_{1/2}$の平均値は、それぞれ、17.88μM·hr、1.336μM及び18.4時間であり、健康成人と比べて、AUC_{0-24hr}及びCmaxは高値を示し、$t_{1/2}$の延長がみられた。高齢不眠症患者及び非高齢不眠症患者に、本剤15mg及び20mgをそれぞれ1日1回反復投与した際の定常状態でのスボレキサントの投与後9時間の血漿中濃度（C_{9hr}）は、それぞれ0.362μM及び0.321μMで同程度であった。

(2) 腎機能障害

重度腎機能障害患者（CLcr：30mL／min／1.73m²以下）に本剤20mgを単回投与した後のスボレキサントのCmax及びAUCは、健康成人と比較して15%及び22%高かった。

(3) 肝機能障害

中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）に本剤20mgを単回投与した後のスボレキサントのCmaxは、健康成人と比較して6%低く、AUCは3%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pughスコア10～15）での薬物動態は検討していない。〔「慎重投与」の項参照〕

(4) BMI

本剤20mgを不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスボレキサントのC_{9hr}は、低体重患者（BMI：18.5kg／m²未満、6例）で0.171μM、標準BMI（18.5kg／m²以上、25kg／m²未満、139例）の患者で0.323μM、前肥満患者（BMI：25kg／m²以上、30kg／m²未満、94例）で0.384μM及び肥満患者（BMI：30kg／m²以上、42例）で0.353μMであった。

8. 薬物相互作用（外国人データ）

※(1) アルコール[1)]

健康成人30例に本剤40mg及びアルコール0.70g／kgを併用単回投与した際、精神運動機能の相加的な低下がみられた。〔「相互作用」の項参照〕

(2) スボレキサントの薬物動態に対する併用薬の影響

1) ケトコナゾール

本剤（4mg単回）とCYP3Aを強く阻害するケトコナゾール（400mg1日1回経口反復）を併用した際、スボレキサントのCmax及びAUCは23%及び179%増加した。〔「禁忌」及び「相互作用」の項参照〕

※2) ジルチアゼム

本剤（20mg単回）とジルチアゼム（240mg1日1回反復）を併用した際、スボレキサントのCmax及びAUCは22%及び105%増加した。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「相互作用」の項参照〕

3) リファンピシン

本剤（40mg単回）とリファンピシン（600mg1日1回反復）を併用した際、スボレキサントのCmax及びAUCは64%及び88%減少した。〔「相互作用」の項参照〕

(3) 併用薬の薬物動態に対するスボレキサントの影響

1) *In vitro*代謝試験

スボレキサントはCYP3A及び腸管のP糖蛋白を阻害する可能性があることが示されている。他のヒトCYP分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6）及びトランスポーター（OATP1B1、BCRP、OCT2）に対しては、臨床的に意味のある阻害を生じる可能性は低いと考えられる。スボレキサントを反復投与することによって、主にCYP分子種によって代謝される薬剤の代謝を誘導する可能性は低い。

2) ジゴキシン（P糖蛋白基質）

本剤（40mg1日1回反復）とジゴキシン（0.5mg単回）を併用した際、ジゴキシンのCmax及びAUCは21%及び27%増加した。スボレキサント投与時のジゴキシン濃度は最初の6時間以内に増加した。〔「相互作用」の項参照〕

（注）本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mgである。

【臨床成績】

※1. 第Ⅲ相臨床試験[2)]

国際共同プラセボ対照試験（日本人155例）において、原発性不眠症患者638例［成人（20～64歳）370例、高齢者（65歳以上）268例］に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）又はプラセボを3ヵ月間投与したとき、患者日誌を用いた主観的評価及びポリソムノグラフィを用いた客観的評価により入眠効果及び睡眠維持効果を評価した結果はそれぞれ表3及び表4のとおりであった。

表3　入眠効果（単位：分）

評価項目	評価時点	投与群	評価例数	ベースライン	変化量	プラセボとの差[a)]
sTSOm	第1週	プラセボ群	376	67.2±40.7	-10.1±33.9	-5.6 [-10.2, -1.1]
		本剤群	248	63.6±37.3	-14.5±28.4	
	1ヵ月時	プラセボ群	365	65.7±39.4	-12.8±41.2	-5.4 [-10.9, 0.0]
		本剤群	244	62.7±36.7	-16.4±31.5	
	3ヵ月時	プラセボ群	339	66.6±39.9	-18.9±39.3	-5.2 [-10.2, -0.3]
		本剤群	228	60.5±34.7	-20.4±27.5	
LPS	第1日夜	プラセボ群	290	66.2±44.1	-21.6±45.2	-9.6 [-14.9, -4.3]
		本剤群	193	68.9±49.7	-33.4±48.0	
	1ヵ月時	プラセボ群	272	66.2±44.0	-24.4±51.4	-10.3 [-16.0, -4.6]
		本剤群	185	67.7±46.7	-36.0±45.5	
	3ヵ月時	プラセボ群	251	65.7±43.9	-27.1±52.0	-8.1 [-13.8, -2.3]
		本剤群	172	65.5±43.7	-35.2±42.4	

平均値±標準偏差

sTSOm：主観的睡眠潜時（毎日の測定値の週平均）

LPS：客観的持続睡眠潜時

a) 最小二乗平均値［95%信頼区間］

表4　睡眠維持効果（単位：分）

評価項目	評価時点	投与群	評価例数	ベースライン	変化量	プラセボとの差a)
sTSTm	第1週	プラセボ群	376	315.2±65.2	15.3±42.9	13.6 [6.9, 20.3]
		本剤群	248	322.4±57.3	27.2±40.8	
	1ヵ月時	プラセボ群	365	317.7±65.3	23.4±52.0	16.3 [7.9, 24.8]
		本剤群	244	322.7±57.7	38.7±50.5	
	3ヵ月時	プラセボ群	339	316.7±64.5	42.1±56.4	10.7 [1.9, 19.5]
		本剤群	228	325.4±56.7	50.3±55.2	
WASO	第1日夜	プラセボ群	287	115.1±45.9	-19.1±47.5	-32.5 [-39.3, -25.7]
		本剤群	192	119.5±46.4	-54.3±44.7	
	1ヵ月時	プラセボ群	272	113.6±45.0	-17.9±55.3	-26.4 [-34.3, -18.4]
		本剤群	185	119.1±46.0	-47.0±45.4	
	3ヵ月時	プラセボ群	251	115.3±46.0	-25.3±50.7	-16.6 [-24.8, -8.3]
		本剤群	172	118.2±46.7	-42.7±50.5	

平均値±標準偏差
sTSTm：主観的総睡眠時間（毎日の測定値の週平均）
WASO：客観的中途覚醒時間
a）最小二乗平均値［95%信頼区間］

2. 臨床薬理試験（外国人データ）

※(1) 自動車運転能力に対する影響 [3]
健康成人28例に、本剤20mg又は40mgを就寝前投与し、翌朝（投与後9時間）に自動車走行検査を実施したとき、20mgの単回投与、40mgの単回及び8日間反復投与において、一部の被験者に運転能力に対する本剤の影響が認められた。なお、2例が40mg投与時に、1例が20mg投与時に、1例が40mg及び20mg投与時に、傾眠の発現のため自動車走行検査を中止した。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

※(2) 呼吸機能への影響 [4,5]
軽度から中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者25例又は軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者26例に、本剤（成人：40mg、高齢者：30mg）を4日間反復投与したとき、明らかな呼吸抑制作用はみられなかった。なお、重度のCOPD及びOSA患者では検討されていない。〔「慎重投与」の項参照〕

(3) 記憶、精神運動機能及び平衡機能に対する影響
健康成人28例に本剤20又は40mgを就寝前単回投与したとき、40mgで翌朝の単語再生能力及び精神運動機能の低下が、20及び40mgで翌朝の身体のふらつきの増加がみられた。
健康高齢者12例に本剤30mgを就寝前単回投与し、投与1.5、4及び8時間後に覚醒させたとき、1.5時間後において身体のふらつきの増加及び精神運動機能の低下がみられた。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(4) 薬物乱用に対する影響
娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人36例に本剤40～150mgを単回投与したとき、本剤の薬物嗜好性はプラセボより高く、ゾルピデム15及び30mgと同程度であった。

（注）本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mgである。

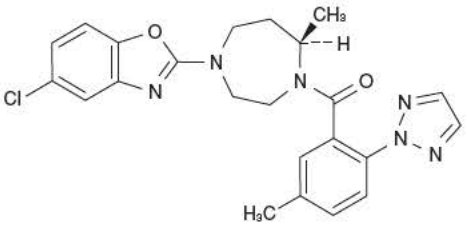
【薬効薬理】

1. 作用機序
スボレキサントはオレキシン受容体に選択性が高く可逆的な拮抗薬で、ヒトオレキシン1（OX_1）受容体及びオレキシン2（OX_2）受容体に対する親和性（K_i値）はそれぞれ0.55及び0.35nMであった。[6]
スボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシンA及びBのOX_1及びOX_2受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられる。
スボレキサントはγ-アミノ酪酸（GABA）、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、メラトニン、ヒスタミン、アセチルコリン及びオピオイド受容体に対して親和性を示さなかった（K_i>10 μM）。

2. 睡眠に対する作用
スボレキサントを通常の活動期にあるラット（10、30及び100mg／kg）、イヌ（1及び3mg／kg）、サル（10mg／kg）に経口投与すると、覚醒時間が減少し、ノンレム睡眠及びレム睡眠時間が増加した。[6]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：スボレキサント（Suvorexant）
化学名：[(7*R*)-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone
分子式：$C_{23}H_{23}ClN_6O_2$
分子量：450.92
性　状：白色の粉末である。
メタノールにやや溶けやすく、ヘプタンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
構造式：



【取扱い上の注意】

光及び湿気を避けるため、PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出すこと。

※【包　　装】

ベルソムラ®錠10mg：PTP 100錠（10錠×10）
ベルソムラ®錠15mg：PTP 100錠（10錠×10）
500錠（10錠×50）
ベルソムラ®錠20mg：PTP 100錠（10錠×10）
500錠（10錠×50）

※【主要文献】

1) Sun, H., et al.：J Psychopharmacol., 29：1159, 2015
2) Herring, W.J., et al.：Biol Psychiatry, 79：136, 2016
3) Vermeeren A., et al.：Sleep, 38：1803, 2015
4) Sun, H., et al.：Respir Med., 109：416, 2015
5) Sun, H., et al.：J Clin Sleep Med., 12：9, 2016
6) Winrow, C. J., et al.：J. Neurogenetics, 25：52, 2011

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ＭＳＤ株式会社　ＭＳＤカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7005675101

エーザイ株式会社

**2019年8月改訂（第8版）
*2017年3月改訂

習慣性医薬品[注1]、処方箋医薬品[注2]

1.7

日本標準商品分類番号
871129

不眠症治療薬

ルネスタ®錠1mg
ルネスタ®錠2mg
ルネスタ®錠3mg Lunesta®

〈エスゾピクロン製剤〉

	錠1mg	錠2mg	錠3mg
承認番号	22400AMX00027000	22400AMX00028000	22400AMX00029000
薬価収載	2012年4月		
販売開始	2012年4月		
国際誕生	2004年12月		

〔貯　　法〕 室温保存
PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後湿気を避けて保存すること。
〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

注1）注意－習慣性あり
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　　告】

本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）

1.本剤の成分又はゾピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者
2.重症筋無力症の患者
〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕
**3.急性閉塞隅角緑内障の患者
〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合
〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕

【組成・性状】

1.組成

錠　1mg：本剤は、1錠中にエスゾピクロン1mgを含有する白色のフィルムコーティング錠である。
添加物としてクロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール4000、無水リン酸水素カルシウムを含有する。

錠　2mg：本剤は、1錠中にエスゾピクロン2mgを含有する淡黄色の割線入りのフィルムコーティング錠である。
添加物として黄色三二酸化鉄、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール4000、無水リン酸水素カルシウムを含有する。

錠　3mg：本剤は、1錠中にエスゾピクロン3mgを含有する淡赤色のフィルムコーティング錠である。
添加物としてクロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール4000、無水リン酸水素カルシウムを含有する。

2.製剤の性状

販売名	剤形識別コード	外形 表	外形 裏	外形 側面	性状
ルネスタ錠1mg	フィルムコーティング錠	E 311	1		白色
	E311	直径(mm) 6.45	質量(mg) 104.5	厚さ(mm) 3.2	
ルネスタ錠2mg	フィルムコーティング錠	E 312	2		淡黄色 割線入り
	E312	直径(mm) 6.45	質量(mg) 104.5	厚さ(mm) 3.2	
ルネスタ錠3mg	フィルムコーティング錠	E 313	3		淡赤色
	E313	直径(mm) 6.45	質量(mg) 104.5	厚さ(mm) 3.2	

【効能・効果】

不眠症

【用法・用量】

通常、成人にはエスゾピクロンとして1回2mgを、高齢者には1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では1回3mg、高齢者では1回2mgを超えないこととする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1.通常用量を超えて増量する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。
2.本剤は就寝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。
3.高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害のある患者では、1回1mgを投与することとし、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお増量する場合には、1回2mgを超えないこと。
〔「慎重投与」「薬物動態」の項参照〕
4.本剤は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、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある（「薬物動態」の項参照）。〕

（裏面につづく）

エーザイ株式会社

**,*【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)衰弱者
〔薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。〕

(2)高齢者
〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕

(3)心障害のある患者
〔血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。〕

(4)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。〕

(5)肝機能障害又は腎機能障害のある患者
〔本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」の項参照）。〕

2.重要な基本的注意

*(1)連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること（「重大な副作用」の項参照）。

(2)本剤の影響が翌朝以降に及び、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注意すること。

3.相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

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
筋弛緩薬 スキサメトニウム塩化物水和物 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物 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	これらの作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	相加的に抗痙攣作用、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
アルコール（飲酒）	相互に作用を増強することがある。	飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。
麻酔時 チアミラールナトリウム チオペンタールナトリウム 等	呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。	本剤により呼吸抑制があらわれることがあり、麻酔により相加的に呼吸が抑制される可能性がある。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、効果の減弱を来すことがある。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させるおそれがある。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。

4.副 作 用

承認時までに国内並行群間比較試験でエスゾピクロンとして1mg、2mg又は3mgを投与された不眠症患者325例中、副作用が報告されたのは156例（48.0%）であり、主な副作用は、味覚異常（36.3%）、傾眠（3.7%）であった。また、外国並行群間比較試験でエスゾピクロンとして1mg、2mg又は3mgを投与された原発性不眠症患者1637例中、副作用が報告されたのは819例（50.0%）であり、主な副作用は、味覚異常（21.0%）、頭痛（10.7%）、傾眠（7.8%）、浮動性めまい（5.1%）であった。なお、以下の副作用において「頻度不明」は外国試験又は自発報告で認められたものである。

(1)重大な副作用

**1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明） ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*2)依存性（頻度不明） 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、異常な夢、悪心、胃不調、反跳性不眠等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

3)呼吸抑制（頻度不明） 呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行うこと。

4)肝機能障害 AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害（1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5)精神症状、意識障害 悪夢（異常な夢）、意識レベルの低下（1%未満）、興奮（激越）、錯乱（錯乱状態）、幻覚、夢遊症状、攻撃性、せん妄、異常行動（頻度不明）等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

6)一過性前向性健忘、もうろう状態（頻度不明）
一過性前向性健忘（中途覚醒時の出来事をおぼえていない等）、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。なお、ゾピクロン製剤において、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

(2)その他の副作用

	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠	頭痛、浮動性めまい	不安、注意力障害、異常な夢、うつ病	神経過敏、記憶障害、錯感覚、思考異常、感情不安定、錯乱状態
過敏症*				発疹、瘙痒症
消化器	味覚異常	口渇	口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、悪心	消化不良、嘔吐
肝臓			AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
その他			倦怠感、湿疹、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性	リビドー減退、筋肉痛、片頭痛、背部痛、高血圧、末梢性浮腫

注）このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5.高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められており、運動失調等の副作用が起こりやすいので1回1mgを投与することとし、増量する場合には2mgを超えないこと。

〔「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照〕

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれるおそれがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。〕

(2)授乳婦

授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

〔ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。〕

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(国内での使用経験がない。)

8.過量投与

(1)徴候、症状

本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、メトヘモグロビン血症、呼吸機能低下、昏睡等に至るおそれがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化するおそれがあり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。

(2)処置

呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。なお、血液透析による除去は有効ではない。

9.適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10.その他の注意

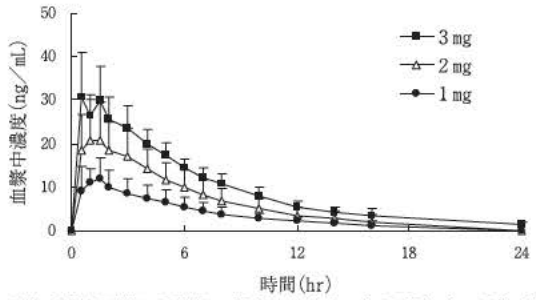
(1)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静、抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

(2)本剤は、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー（(S)-エナンチオマー）である。ゾピクロンでは臨床用量の約800倍（100mg／kg／日）をマウス、ラットに2年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中濃度

日本人健康成人男性を対象に、本剤1～3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの投与後1日目の平均血漿中濃度推移を図に示した。また、初回投与時及び投与後7日目の薬物動態パラメータを表に示した。エスゾピクロンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-last}}$は投与量の増加に伴い増加した。(①)



日本人健康成人男性に反復経口投与したときの初回投与時の平均血漿中濃度推移

(Mean+SD、1mg及び3mg：n＝8、2mg：n＝9)

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	投与時期	C_{max}(ng／mL)	t_{max}(hr)	$AUC_{0\ last}$(ng·hr／mL)	$t_{1/2}$(hr)
1	1日目	14.52±4.46	1.3 (0.5-1.5)	79.60±36.17	-
	7日目	14.71±3.97	1.0 (0.5-1.5)	88.71±36.33	4.83±0.89
2	1日目	25.40±7.40	1.0 (0.5-2.0)	147.89±57.47	-
	7日目	27.02±5.22	1.0 (0.5-2.0)	168.69±67.54	5.08±1.62
3	1日目	37.03±5.70	1.5 (0.5-2.0)	222.25±36.95	-
	7日目	37.59±5.54	0.8 (0.5-2.0)	252.63±59.17	5.16±0.85

Mean±SD、ただしt_{max}は中央値（最小値-最大値）

$AUC_{0\ last}$は投与時から定量が可能であった最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を示す。

1mg及び3mg：n＝8、2mg：n＝9

2.食事の影響

日本人健康成人男性を対象に、本剤3mgを単回経口投与したとき、絶食下と比較して摂食下ではエスゾピクロンのC_{max}は30％低下し、$AUC_{0\text{-}24}$は変化しなかった。またt_{max}の中央値は2.5時間遅延した。(②)

3.代謝

エスゾピクロンは経口投与後、様々な酸化的代謝を受け、血漿中の主代謝物は(S)-ゾピクロンN-オキシド及び(S)-N-脱メチルゾピクロンである。このうち、前者は受容体に対する結合能を示さず、後者は中枢ベンゾジアゼピン受容体に結合するものの、エスゾピクロンと比較して結合性は約21倍低かった。

*In vitro*代謝試験により、エスゾピクロンの代謝にはCYP3A4及びCYP2E1が関与していることが示された。

4.排泄

外国人健康成人男性に^{14}C標識-ゾピクロン7.5mgを単回経口投与したとき、投与後120時間までに、投与した放射能の74.8％が尿中に排泄され、そのうち約85％が投与後24時間までに排泄された。糞中には、15.8％が排泄された。(③)

5.高齢者

日本人高齢者（平均年齢69歳）を対象に、本剤3mg[注)]を7日間反復投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、健康成人と比べていずれも32％増加し、$t_{1/2}$は64％延長した。(④)

6.肝障害患者（外国人データ）

軽度、中等度及び高度の肝障害患者におけるエスゾピクロンのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ13％、29％及び25％低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$は軽度では4％減少し、中等度及び高度では5％及び80％増加した。また、$t_{1/2}$はそれぞれ2％、66％及び130％延長した。(⑤)

7.腎障害患者（外国人データ）

軽度、中等度及び高度の腎障害患者におけるエスゾピクロンのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ22%、8%及び25%上昇し、AUC_{0-inf}は40%、28%及び45%増加した。また、$t_{1/2}$はそれぞれ19%、24%及び33%延長した。(S)-脱メチルゾピクロンのAUC_{0-inf}はそれぞれ40%、88%及び127%増加した。（⑥）

8.薬物相互作用（外国人データ）

(1)ケトコナゾール

健康成人に本剤3mgとケトコナゾール400mgを1日1回5日間反復併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤のC_{max}は43%上昇し、$AUC_{0-\tau}$は125%増加した。また、ケトコナゾールのC_{max}は18%低下し、$AUC_{0-\tau}$は12%減少した。（⑦）

(2)アルコール

健康成人に本剤3.5mg[注]とアルコール0.7g／kgを単回併用投与したとき、投与後4時間までに相加的な精神運動機能の障害が認められた。（⑧）

(3)オランザピン

健康成人に本剤3mgとオランザピン10mgを単回併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤のC_{max}は変化せず、AUC_{0-last}は6.0%増加した。また、オランザピンのC_{max}は8.4%低下し、AUC_{0-last}は変化しなかった。

一方、精神運動機能の指標となる数字符号置換検査（Digit symbol substitution test、DSST）スコアが、2剤併用時に大きく減少（精神運動機能が悪化）した。（⑨）

(4)ロラゼパム

健康成人に本剤3mgとロラゼパム2mgを単回併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤のC_{max}は22.6%低下し、AUC_{0-last}は7.0%減少した。また、ロラゼパムのC_{max}は21.3%低下し、AUC_{0-last}は9.5%減少した。（⑩）

(5)パロキセチン

健康成人に本剤3mgとパロキセチン20mgを単回併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤のC_{max}は11.6%上昇し、AUC_{0-last}は9.3%増加した。また、パロキセチンのC_{max}は1.6%上昇し、AUC_{0-last}は3.5%減少した。（⑪）

(6)ジゴキシン

健康成人にジゴキシンを1日目に0.5mgを2回投与し、2～6日目に1日1回0.25mgを経口投与した後、7日目に本剤3mgとジゴキシン0.25mgを併用投与したとき、ジゴキシンのC_{max}は12.3%低下したが、$AUC_{0-\tau}$は変化しなかった。（⑫）

(7)(R,S)-ワルファリン

健康成人に本剤3mgを1日1回5日間反復投与し、5日目に(R,S)-ワルファリン25mgを併用投与したとき、(R)-ワルファリン及び(S)-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0-last}は変化しなかった。（⑬）

注）承認用法・用量は「通常、成人にはエスゾピクロンとして1回2mgを、高齢者には1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では1回3mg、高齢者では1回2mgを超えないこととする。」である。

【臨床成績】

1.国内試験

(1)第Ⅱ／Ⅲ相試験

原発性不眠症患者（成人）72例を対象とし、1日1回プラセボ、本剤1mg、2mg、3mg、ゾルピデム製剤10mgを2日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項目である終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）による睡眠潜時及び主観的睡眠潜時は下表のとおりであり、本剤2及び3mg投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた。（⑭）

	プラセボ	本剤		ゾルピデム
		2mg	3mg	
評価例数	71	69	68	70
PSGによる睡眠潜時	22.8 (0.8，194.5)	11.3 (0.3，132.3) p<0.001[a]	10.4 (0.0，59.3) p<0.001[a]	7.0 (0.0，146.5)
主観的睡眠潜時	45.0 (12.5，210.0)	25.0 (3.0，120.0) p<0.001[a]	20.0 (3.0，142.5) p<0.001[a]	22.5 (0.0，150.0)

中央値（分）（最小値，最大値）

a）測定値を対数変換した後の各期の平均値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果＜投与順にネスト＞とした混合効果モデル

(2)長期投与試験

成人及び高齢の不眠症患者325例（精神疾患（うつ病等）による不眠症を161例含む）を対象とし、本剤（成人には2又は3mg、高齢者には1又は2mg）を24週間投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、主観的睡眠潜時の推移は下表のとおりであった。（⑮）

	成人		高齢者	
	2mg群	3mg群	1mg群	2mg群
ベースライン	60.0 (15，240) 84例	60.0 (20，240) 77例	60.0 (30，180) 80例	60.0 (15，240) 83例
4週	30.0 (0，180) 81例	30.0 (2，120) 73例	30.0 (0，180) 75例	30.0 (2，90) 79例
8週	30.0 (5，90) 79例	20.0 (3，120) 72例	22.5 (5，150) 72例	30.0 (3，90) 75例
12週	30.0 (0，120) 75例	20.0 (5，150) 69例	20.0 (5，90) 70例	20.0 (5，90) 74例
16週	20.0 (0，120) 72例	20.0 (5，120) 67例	20.0 (5，90) 67例	25.0 (5，120) 73例
20週	25.0 (1，120) 70例	20.0 (0，300) 66例	20.0 (5，120) 69例	20.0 (5，90) 74例
24週	20.0 (0，120) 70例	20.0 (5，240) 65例	20.0 (5，180) 68例	20.0 (5，90) 72例
最終評価時	27.5 (0，240) 84例	20.0 (3，240) 75例	20.0 (5，180) 79例	20.0 (5，120) 83例

中央値（分）（最小値，最大値）

2.外国試験

(1)第Ⅱ相試験

原発性不眠症患者（成人）65例を対象とし、1日1回プラセボ、本剤1mg、2mg、2.5mg、3mg、ゾルピデム製剤10mgを2日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項目であるPSGによる睡眠潜時は下表のとおりであり、本剤2及び3mg投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた。（⑯）

	プラセボ	本剤		ゾルピデム
		2mg	3mg	
評価例数	63	63	64	64
PSGによる睡眠潜時	29.0 (1.5，143.5)	15.5 (1.8，99.5) p≤0.0001[a]	13.1 (0.5，91.3) p≤0.0001[a]	13.1 (1.0，81.0)

中央値（分）（最小値，最大値）

a）各時期で得られた2連夜の実測値の平均値を順位変換した値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果＜投与順にネスト＞とした混合効果モデル

(2)第Ⅲ相試験

原発性不眠症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験における主要評価項目の結果は下表のとおりであり、いずれの試験においても本剤のプラセボに対する統計学的な有意差が認められた。（⑰⑱⑲⑳㉑）

（裏面につづく）

成人				
		プラセボ	2 mg	3 mg
試験1（44日間、1、15及び29日目の平均値）	評価例数	99	104	105
	PSGによる睡眠潜時（分）	29.0 (1.0，131.9)	15.0 (0.8，164.0) p<0.0001[a)]	13.1 (0.8，85.3) p<0.0001[a)]
試験2（6ヵ月間、4～6ヵ月の平均値）	評価例数	172		543
	主観的睡眠潜時（分）	44.8 (4.1，330.0)		31.7 (2.1，565.0) p<0.0001[a)]
試験3（6ヵ月間、4～6ヵ月の平均値）	評価例数	226		504
	主観的睡眠潜時（分）	45.0 (4.0，315.0)		27.3 (3.4，196.7) p<0.0001[a)]
高齢者				
		プラセボ	1 mg	2 mg
試験4（14日間、1、2、13、14日目の平均値）	評価例数	128		136
	PSGによる睡眠潜時（分）	30.4 (4.1，173.1)		14.8 (2.0，102.1) p<0.0001[a)]
	睡眠効率（%）	74.6 (24.7，91.6)		80.4 (59.3，92.3) p<0.0001[a)]
試験5（14日間の平均値）	評価例数	79	70	79
	主観的睡眠潜時（分）	52.0 (4.7，540.0)	35.9 (0.0，348.0) p=0.0120[a)]	36.2 (5.4，410.0) p=0.0034[a)]

中央値（分）（最小値，最大値）
a）順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析モデル

【薬効薬理】

1.作用機序

本剤は、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー（(S)-エナンチオマー）であり、ゾピクロンの薬理活性の大部分を有する製剤である。

エスゾピクロンは中枢神経系のGABA$_A$受容体複合体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABAによる塩化物イオンの神経細胞内への流入を促進することにより、GABAの作用を増強するものと考えられる。（㉒㉓）

2.動物の脳波に対する作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びモルモットにおいて、ノンレム睡眠潜時を短縮させ、ノンレム睡眠時間を延長させた。レム睡眠には明確な影響はみられなかった。（㉔㉕㉖）

3.その他の中枢作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びサルにおいて、抗不安作用及び鎮静作用を示した。（㉗㉘㉙㉚㉛）

【有効成分に関する理化学的知見】

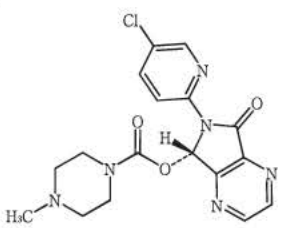
一 般 名：エスゾピクロン（Eszopiclone）

化 学 名：(5*S*)-6-(5-Chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl 4-methylpiperazine-1-carboxylate

分 子 式：$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$

分 子 量：388.81

構 造 式：



物理化学的性状：

エスゾピクロンは白色～淡黄色の粉末である。本品はアセトニトリル、*N*,*N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンにやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)、アセトン、2-ブタノン、酢酸エチル又はトルエンに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融　　点：約205℃

【包　　装】

ルネスタ錠1 mg……100錠（PTP・バラ）
140錠（PTP14T×10）
500錠（PTP）

ルネスタ錠2 mg……100錠（PTP）
140錠（PTP14T×10）
500錠（PTP・バラ）

ルネスタ錠3 mg……100錠（PTP）
140錠（PTP14T×10）
500錠（バラ）

【主要文献】

	文献請求番号
① 社内資料：日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験（外国試験）	LUN-0001
② 社内資料：日本人健康成人を対象とした含量の異なる製剤間の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験（国内試験）	LUN-0002
③ 社内資料：外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（外国試験）	LUN-0042
④ 社内資料：日本人健康高齢者を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験（国内試験）	LUN-0003
⑤ 社内資料：肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国試験）	LUN-0004
⑥ 社内資料：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国試験）	LUN-0005
⑦ 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験（外国試験）	LUN-0006
⑧ 社内資料：アルコールとの薬物相互作用試験（外国試験）	LUN-0007
⑨ 社内資料：オランザピンとの薬物間相互作用試験（外国試験）	LUN-0008
⑩ 社内資料：ロラゼパムとの薬物間相互作用試験（外国試験）	LUN-0009
⑪ 社内資料：パロキセチンとの薬物間相互作用試験（外国試験）	LUN-0010
⑫ 社内資料：ジゴキシンとの薬物間相互作用試験（外国試験）	LUN-0011
⑬ 社内資料：ワルファリンとの薬物間相互作用試験（外国試験）	LUN-0012
⑭ 社内資料：原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内試験）	LUN-0013
⑮ 社内資料：不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国内試験）	LUN-0014
⑯ 社内資料：原発性不眠症患者を対象とした用量反応試験（外国試験）	LUN-0015
⑰ Zammit, G. K. et al.：Curr. Med. Res. Opin., **20**，1979（2004）	LUN-0016
⑱ McCall, W. V. et al.：Curr. Med. Res. Opin., **22**，1633（2006）	LUN-0017
⑲ Scharf, M. et al.：Sleep, **28**，720（2005）	LUN-0018
⑳ 社内資料：原発性不眠症患者を対象とした長期投与試験（外国試験）	LUN-0019
㉑ Walsh, J. K. et al.：Sleep, **30**，959（2007）	LUN-0020
㉒ Hanson, S. M. et al.：J. Med. chem., **51**，7243（2008）	LUN-0024

㉓ 社内資料：GABA$_A$受容体サブタイプ発現細胞におけるGABA誘発電流増強作用　LUN-0025
㉔ 社内資料：マウスの脳波に対する作用　LUN-0026
㉕ 社内資料：ラットの脳波に対する作用　LUN-0027
㉖ Xi, M. et al.：Sleep, **31**, 1043（2008）　LUN-0028
㉗ 社内資料：マウスにおける鎮静作用　LUN-0029
㉘ 社内資料：マウスにおける抗不安作用（明暗箱試験）　LUN-0030
㉙ Carlson, J. N. et al.：Eur. J. Pharmacol., **415**, 181（2001）　LUN-0031
㉚ 社内資料：サルにおける抗不安作用（コンフリクト試験）　LUN-0032
㉛ 社内資料：サルにおける鎮静作用　LUN-0033

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

提携　Sunovion Pharmaceuticals Inc.

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

D35928-8　CODE DI-T-LUN108

**2019年10月改訂（第９版）
*2018年７月改訂

メラトニン受容体アゴニスト

処方箋医薬品注1)

日本標準商品分類番号　87119

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

ロゼレム®錠8mg
「タケダ」
Rozerem® Tablets 8mg.

ラメルテオン錠

承認番号	薬価収載	販売開始
22200AMX00295	2010年６月	2010年７月
	**再審査結果	2019年６月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
(2) 高度な肝機能障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。（**【薬物動態】**の項参照）］
(3) フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

１錠中の有効成分	ラメルテオン 8 mg
剤　　形	うすいだいだいみの黄色のフィルムコーティング錠
識別コード	△ 157
形　　状	上面： 下面： 側面：
直　径（mm）	7.1
厚　さ（mm）	3.6

添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、ヒプロメロース、コポリビドン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

【効能・効果】

不眠症における入眠困難の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患（統合失調症、うつ病等）の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。（**【臨床成績】**の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはラメルテオンとして１回８mgを就寝前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤の投与開始２週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。（「重要な基本的注意」及び**【臨床成績】**の項参照）
(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、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。
(3) 本剤は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、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。（**【薬物動態】**の項参照）］

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（**【禁忌】**及び**【薬物動態】**の項参照）］
(2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(3) 高度の睡眠時無呼吸症候群患者［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。（**【臨床成績】**の項参照）］
(4) 脳に器質的障害のある患者［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。］

2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の影響が翌朝以後に及び、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。
(2) 本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始２週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の要否を検討すること。（**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**及び**【臨床成績】**の項参照）
(3) 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用（**【薬物動態】**の項参照）
CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4もわずかに関与している。
(1) **併用禁忌**（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、デプロメール）	本剤の最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。	本剤の主な肝薬物代謝酵素であるCYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害作用の影響も考えられる。

(2) **併用注意**（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。	フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9阻害剤 フルコナゾール（アゾール系抗真菌薬）等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 フルコナゾールとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗菌薬等 ケトコナゾール（アゾール系抗真菌薬）等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 ケトコナゾール（経口：国内未発売）との併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	

注1）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP誘導剤 **リファンピシン（結核治療薬）等**	本剤の作用が減弱する可能性がある。リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが低下したとの報告がある。	CYP3A4等の肝薬物代謝酵素を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を減少させる可能性がある。
アルコール（飲酒）	注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	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。

4. 副作用

＊＊承認時までのわが国での臨床試験では１日１回ラメルテオンとして４mg、８mg、16mg又は32mgが投与された1,864例中の194例（10.4%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた（承認用量は８mgである）。主な副作用は傾眠（3.4%）、頭痛（1.0%）、倦怠感（0.5%）、浮動性めまい（0.5%）であった。

製造販売後の調査では１日１回ラメルテオンとして８mgが投与された3,223例中の109例（3.4%）に副作用が認められた。主な副作用は傾眠（1.2%）、浮動性めまい（0.7%）、倦怠感（0.3%）であった。うち、精神疾患の既往又は合併のある患者では727例中の40例（5.5%）に、精神疾患の既往及び合併のない患者では2,361例中の64例（2.7%）に副作用が認められた。精神疾患の既往又は合併のある患者での主な副作用は傾眠（2.2%）、浮動性めまい（1.1%）であり、精神疾患の既往及び合併のない患者での主な副作用は傾眠（0.9%）、浮動性めまい（0.4%）であった。

以下の本剤での副作用は上記の臨床試験あるいは外国での製造販売後データ等に基づくものである。

⑴**重大な副作用**

アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫等）（頻度不明[注2)]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2)外国での製造販売後の報告による

⑵**その他の副作用**

	0.1～5%未満	頻度不明
1)**精　神** **神経系**	めまい、頭痛、眠気	悪夢
2)**皮　膚**	発疹	
3)**消化器**	便秘、悪心	
4)**内分泌**		**プロラクチン上昇**[注3)]
5)**その他**	倦怠感	

注3)一部の外国臨床試験（慢性不眠症患者、プラセボ対照６ヵ月長期投与試験）では、本剤群でプラセボ群と比べて有意なプロラクチン値の上昇が認められ、副作用としての血中プロラクチン上昇も本剤群で多かった。一方、国内臨床試験では、内分泌機能検査を実施した一部の症例（慢性不眠症患者、６ヵ月間長期投与試験）でプロラクチン値の上昇が認められたものの、副作用としての血中プロラクチン上昇は認められず、国内での発現頻度は不明である。

5. 高齢者への投与

高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（**【薬物動態】**の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。［ラットによる生殖試験（150mg/kg/日以上）において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。］

⑵授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ラットでは乳汁中への移行が報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

⑴**徴候・症状**

薬物依存の既往がある健康成人を対象として、本剤を160mgまで単回投与した外国臨床試験において、眠気、倦怠感、めまい、腹痛、頭痛等の症状が認められている。

⑵**処置**

呼吸、脈拍、血圧を十分監視するとともに、全身症状があらわれた場合には、一般的な処置や対症療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄、輸液など適切な処置を行うこと。なお、血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。（**【薬物動態】**の項参照）

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

10. その他の注意

マウスに２年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100mg/kg/日以上及び雌マウスの300mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに２年間強制経口投与した試験では、雄ラットにおいて250mg/kg/日以上の群で肝腫瘍及び良性の精巣間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。

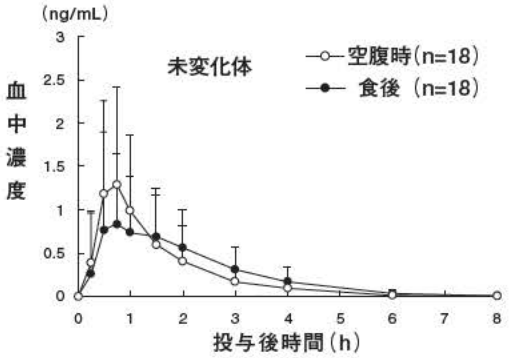
【薬物動態】

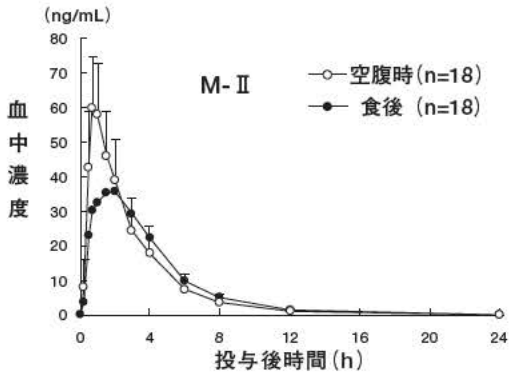
1. 血中濃度[1)]

健康成人（18例）に１回８mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時の未変化体及び主代謝物M-Ⅱの血中濃度の推移は図のとおりである。食後投与では空腹時投与に比べ未変化体のC_{max}は16%低下した。また、M-ⅡのC_{max}は26%低下、T_{max}は１時間の延長がみられた。

		$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	空腹時	2.04±1.80	1.41±1.21	0.75	0.94±0.18
	食後	2.16±1.65	1.19±1.11	0.88	1.14±0.39
M－Ⅱ	空腹時	184.97±69.01	63.04±14.63	0.75	1.94±0.53
	食後	179.18±56.38	46.96±13.05	1.75	2.02±0.45

平均値±標準偏差、※中央値





2. 尿中排泄

健康成人に１回８mgを朝絶食下に単回経口投与した時、尿中には未変化体及びM-Ⅱはほとんど検出されなかった。[1)] なお、外国健康成人男子に１回16mg※（標識体）を単回経口投与した時、グルクロン酸抱合体として84%が尿中に排泄された。[2)]

3. 反復投与時の薬物動態[3)]

健康成人（８例）に１回８mgを夕食３時間後に１日１回７日間経口投与した時、投与７日目の未変化体のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、投与１日目と比較してそれぞれ31及び16%増加し、投与７日目の

M-ⅡのCmax及びAUC0-24は、投与1日目と比較してそれぞれ9％増加及び3％減少したが、未変化体及びM-Ⅱともに血中濃度トラフ値は定量下限未満であった。

		AUC0-24 (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)
未変化体	1日目	2.34±1.01	1.39±1.05	1.31±0.84	1.08±0.23
	7日目	2.64±1.40	1.47±1.03	1.09±0.38	0.92±0.31
M－Ⅱ	1日目	234.79±62.20	54.18±21.20	1.53±0.80	2.26±0.42
	7日目	229.07±66.03	54.15±10.53	1.53±0.54	2.05±0.54

平均値±標準偏差

4. 代謝[4]

ラメルテオンは体内で酸化によりM-Ⅰ、M-Ⅱ、M-Ⅲ、M-Ⅳ、M-Ⅷ及びM-Ⅸに代謝され、M-Ⅷ及びM-Ⅸはさらにグルクロン酸抱合を受ける。未変化体からM-Ⅱへの代謝には主にCYP1A2が寄与し、M-Ⅱの消失にはCYP3A4が寄与していると考えられる。M-ⅡのヒトMT1及びMT2受容体に対する親和性は未変化体の約1/10及び約1/5であり、アゴニスト活性は約1/17及び約1/28である。

5. 高齢者における薬物動態(16mg※投与時のデータ)[5]

高齢者における未変化体のCmax、AUC0-inf及びt1/2は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.9倍及び1.7倍であった。M-ⅡのAUC0-inf及びt1/2は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.4倍、Cmaxはほぼ同様であった。

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人16mg※投与時のデータ)[6]

軽度、中等度の肝障害患者における未変化体のCmax、AUC0-τ及びt1/2は、健康成人と比べそれぞれ2.5倍、3.6倍及び1.4倍並びに8.4倍、10.7倍及び2.5倍であった。M-ⅡのCmax、AUC0-τ及びt1/2は、健康成人と比べそれぞれ0.9倍、1.3倍及び1.2倍並びに0.8倍、1.0倍及び1.7倍であった。なお、高度の肝障害患者における薬物動態は検討されていない。

7. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人16mg※投与時のデータ)[7]

軽度、中等度及び高度の腎障害患者、慢性的な血液透析患者における未変化体及びM-ⅡのCmax、AUC0-τは、健康成人と比べ差はみられていない。t1/2は高度の腎障害患者において未変化体、M-Ⅱいずれも健康成人と比べ1.5倍、慢性的な血液透析患者においてM-Ⅱで1.4倍であった。

8. 薬物相互作用(外国人データ)

(1)**フルボキサミン**

健康成人(23例)を対象に、ラメルテオン8 mgをフルボキサミン(CYP1A2阻害剤)1日1回200mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約2,700及び8,200％増加し、M-Ⅱでそれぞれ約66％減少、31％増加した。一方、フルボキサミンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(2)**フルコナゾール**

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン16mg※をフルコナゾール(CYP2C9阻害剤)4日間反復経口投与(1日目は400mg、その後1日1回200mg)の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約144及び152％、M-Ⅱでそれぞれ約55及び199％増加した。t1/2は未変化体及びM-Ⅱでそれぞれ33及び94％延長した。

(3)**ケトコナゾール**

健康成人(26例)を対象に、ラメルテオン16mg※をケトコナゾール(CYP3A4 阻害剤)1日2回200mgの4日間反復経口投与の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約36及び84％、M-Ⅱでそれぞれ約23及び93％増加した。t1/2は未変化体及びM-Ⅱでそれぞれ31及び52％延長した。

(4)**リファンピシン**

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン32mg※をリファンピシン(CYP誘導剤)1日1回600mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約82及び81％、M-Ⅱでそれぞれ約81及び89％減少した。

(5)**エタノール**

健康成人(21例)を対象に、ラメルテオン32mg※と同時にエタノール(ADH基質)0.6g/kgを経口投与し、その後10分毎にエタノール0.6g/kgを2回経口投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約43及び47％増加したが、M-Ⅱの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、エタノールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(6)**ドネペジル**

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン8 mgをドネペジル(CYP2D6基質、CYP3A4基質)1日1回5 mgの7日間反復経口投与後、1日1回10mgの16日間反復経口投与の計23日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約87及び100％増加したが、M-Ⅱの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、ドネペジルの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(7)**フルオキセチン**

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン16mg※をフルオキセチン(CYP2D6基質及び阻害剤)1日1回40mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約40及び50％、M-Ⅱでそれぞれ約17及び52％増加した。

(8)**テオフィリン**

健康成人(18例)を対象に、ラメルテオン32mg※とテオフィリン(CYP1A2基質)1日1回300mgを10日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-τは未変化体でそれぞれ約35及び40％、M-Ⅱでそれぞれ約1及び12％増加した。一方、テオフィリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(9)**ガバペンチン**

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8 mgをガバペンチン1回400mgを1日3回7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約27及び14％増加し、M-Ⅱでそれぞれ約22％減少、1％増加した。一方、ガバペンチンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(10)**ゾルピデム**

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8 mgをゾルピデム1日1回10mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約3及び9％増加し、M-Ⅱでそれぞれ約14％減少、0％増加した。一方、ゾルピデム1日1回10mgをラメルテオン8 mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、ゾルピデムのCmax及びAUC0-infはそれぞれ約16及び2％減少した。

(11)**デキストロメトルファン**

健康成人(34例)を対象に、ラメルテオン32mg※とデキストロメトルファン(CYP2D6基質)30mgを単回経口投与したとき、ラメルテオン及びデキストロメトルファンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(12)**セルトラリン**

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8 mgをセルトラリン(CYP2D6阻害剤)1日1回50mgの13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-infは未変化体でそれぞれ約43及び23％、M-Ⅱでそれぞれ約18及び2％減少した。一方、セルトラリン1日1回50mgをラメルテオン16mg※の13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、セルトラリンのCmax及びAUC0-infはそれぞれ約15及び11％増加した。

(13)**オメプラゾール**

健康成人(29例)を対象に、ラメルテオン16mg※とオメプラゾール(CYP1A誘導剤、CYP2C19基質)1日1回40mgを7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してCmax及びAUC0-τは未変化体でそれぞれ約27及び33％減少し、M-Ⅱでそれぞれ16及び29％増加した。一方、オメプラゾールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(14)**ジゴキシン**

健康成人(20例)を対象に、ラメルテオン16mg※をジゴキシン1日1回0.2mgと11日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してジゴキシンのCmax及びAUC0-τはそれぞれ約9及び3％減少した。

(15)**ワルファリン**

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン16mg※をワルファリン(CYP1A2基質、CYP2C9基質)1日1回1～15mg(至適用量)と7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してワルファリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

⑯ミダゾラム
健康成人(28例)を対象に、ミダゾラム(CYP3A4基質) 1日1回10mgをラメルテオン32mg※の10日間反復経口投与の10日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(※承認用量は1回8mgである。)

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相試験[8]
慢性不眠症患者65例(年齢：20～64歳、中央値42歳)を対象(ただし、精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とし、1日1回プラセボ、4mg、8mg、16mg、32mgを2日間投与した5剤5期クロスオーバー二重盲検比較試験の結果、「睡眠ポリグラフ検査による睡眠潜時」において、8mg群ではプラセボ群に比べ13.5分の短縮が認められている($p<0.05$)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では18.0分の短縮、前治療歴のない患者では12.7分の短縮が認められている。

2. 第Ⅱ/Ⅲ相試験[9]
慢性不眠症患者1,130例(年齢：20～84歳、中央値50歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠後調査票による自覚的睡眠潜時において、8mg群ではプラセボ群に比べ3.1分の短縮が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった($p=0.0905$)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では0.4分の延長、前治療歴のない患者では5.5分の短縮が認められている。

3. 第Ⅲ相試験[10]
慢性不眠症患者971例(年齢：20～80歳、中央値36歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時は本剤(8mg)群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少したが、投与2週後では有意差は認められなかった。

		プラセボ群	本剤群	プラセボ群との差[a]	p値[a]
観察期	評価例数	482	489	－	－
	睡眠潜時(分)	77.42±30.22	77.13±30.81		
投与1週目	評価例数	481	489	-4.54 [-7.23, -1.85]	0.0010
	睡眠潜時(分)	65.77±30.36	61.07±30.65		
投与2週目	評価例数	478	478	-2.36 [-5.25, 0.53]	0.1093
	睡眠潜時(分)	59.62±29.13	56.95±31.37		

平均値±標準偏差
a)ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

4. 長期投与試験[11]
慢性不眠症患者190例(年齢：21～81歳、中央値47歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした長期投与試験において、本剤8mgの投与により睡眠潜時の短縮は長期にわたり維持された。

評価時期	観察期	第1週	第4週	第12週	第24週
評価例数	74	74	70	66	60
睡眠潜時(分)	70.51±47.58	54.35±37.32	43.04±27.64	37.42±27.34	38.83±29.11

平均値±標準偏差

5. 臨床薬理試験(呼吸抑制に及ぼす影響)[12]
軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者(外国人)に対する16mg※単回投与において、睡眠中の無呼吸低呼吸指数への影響は認められていない。
(※承認用量は1回8mgである。)

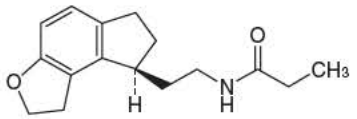
【薬効薬理】

1. 作用機序
ラメルテオンは、メラトニンMT_1及びMT_2受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニンMT_1及びMT_2受容体に対する親和性(Ki値)はそれぞれ14.0pmol/L及び112pmol/L、フォルスコリン誘発cAMP生成反応を指標にしたアゴニスト活性のIC_{50}値はそれぞれ21.2pmol/L及び53.4pmol/Lである。[13] ラメルテオンはGABA$_A$受容体をはじめとするGABA、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10μmol/Lの濃度で検出可能な親和性を示さない。[13]

2. 睡眠に対する作用
カニクイザルの夜間睡眠に対する作用ではラメルテオン0.03mg/kg経口投与で浅いNREM睡眠及び徐波睡眠の潜時を有意に短縮し、総睡眠量を有意に増加させる。[14]
ネコの睡眠覚醒に対する作用ではラメルテオン0.001mg/kg経口投与で覚醒時間を短縮し、徐波睡眠時間を有意に増加させる。[15]

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ラメルテオン(Ramelteon)〔JAN〕
化学名：*N*-{2-[(8*S*)-1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]-furan-8-yl]ethyl} propanamide
分子式：$C_{16}H_{21}NO_2$
分子量：259.34
融　点：115.9℃
性　状：ラメルテオンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5)及びベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

＊【包 装】

100錠(10錠×10)、500錠(バラ)

【主要文献】

1) 国内における薬物動態試験成績①(社内資料)
2) 外国における薬物動態試験成績①(社内資料)
3) 国内における薬物動態試験成績②(社内資料)
4) ラメルテオンの代謝に関する検討(社内資料)
5) 国内における薬物動態試験成績③(社内資料)
6) 外国における薬物動態試験成績②(社内資料)
7) 外国における薬物動態試験成績③(社内資料)
8) 国内における臨床試験成績①(社内資料)
9) 国内における臨床試験成績②(社内資料)
10) 国内における臨床試験成績③(社内資料)
11) 国内における臨床試験成績④(社内資料)
12) Kryger, M. et al.：Sleep Breathing, **11**：159, 2007.
13) Kato, K. et al.：Neuropharmacology, **48**：301, 2005.
14) Yukuhiro, N. et al.：Brain Res., **1027**：59, 2004.
15) Miyamoto, M. et al.：Sleep, **27**：1319, 2004.

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
000-K　　D1

＊＊2019年７月改訂（第14版）
＊2017年３月改訂

貯　　法	気密容器、遮光保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示

日本標準商品分類番号
871124

承認番号	21800AMX10836000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1988年９月
再審査結果	1996年３月

睡眠導入剤
向精神薬、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]
日本薬局方

ブロチゾラム錠
レンドルミン®錠0.25mg
Lendormin®Tablets 0.25mg

®=登録商標

Boehringer Ingelheim

注1）注意－習慣性あり
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
＊＊（1）急性閉塞隅角緑内障の患者
［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］
（2）重症筋無力症の患者
［重症筋無力症を悪化させるおそれがある。］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合
［炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがある。］
「重大な副作用」の項参照

【組成・性状】

販売名	レンドルミン錠0.25mg
成分・含量	１錠中ブロチゾラム　0.25mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、結晶セルロース、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム
剤形	白色の素錠(割線)
外形	
直径	8.0mm
厚さ	2.5mm
重さ	0.15g
識別コード	13A

【効能・効果】
不眠症、麻酔前投薬

【用法・用量】
本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減するが、一般に成人には次のように投与する。
・不眠症
１回ブロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。
・麻酔前投薬
手術前夜：１回ブロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。
麻酔前：１回ブロチゾラムとして0.5mgを経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

【使用上の注意】
１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）衰弱患者
（2）高齢者
「高齢者への投与」の項参照
（3）心障害、肝障害、腎障害のある患者
［心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延するおそれがある。］
（4）脳に器質的障害のある患者
［本剤の作用が増強するおそれがある。］

２．重要な基本的注意
＊（1）本剤の影響が翌朝以後に及び、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、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
＊（2）連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。
［「重大な副作用」の項参照］

３．相互作用
本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。
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
アルコール（飲酒）	鎮静作用、倦怠感等が増強されるおそれがあるので、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。	本剤とアルコールを併用するとクリアランスの低下及び排泄半減期の延長がみられている。
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	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール ミコナゾール シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用の増強及び作用時間の延長が起こるおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が、これらの薬剤で阻害される。
モノアミン酸化酵素阻害剤	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

４．副作用
臨床試験及び再審査終了時の調査症例6,548例中、副作用が報告されたのは256例（3.91％）であった。主な副作用は、残眠感・眠気144件（2.20％）、ふらつき66件（1.01％）、頭

エーザイ株式会社

重感50件(0.76％)、だるさ48件(0.73％)、めまい25件(0.38％)、頭痛８件(0.12％)、倦怠感７件(0.11％)等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

(1)**重大な副作用**

1)**肝機能障害、黄疸(頻度不明)**：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**一過性前向性健忘、もうろう状態(頻度不明)**：一過性前向性健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

＊3)**依存性(頻度不明)**：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不眠、不安等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(2)**重大な副作用(類薬)**

呼吸抑制(頻度不明)：ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。

(3)**その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～５％未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、めまい、頭痛	不穏(注1)、興奮(注1)、気分不快、立ちくらみ、いらいら感	せん妄、振戦、幻覚、悪夢
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇	
循環器		軽度の脈拍数増加	
消化器		嘔気、悪心、口渇、食欲不振	下痢
過敏症(注2)		発疹	紅斑
骨格筋	だるさ、倦怠感	下肢痙攣	
その他		発熱、貧血	尿失禁、味覚異常

＊注１)不穏及び興奮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

＊注２)発現した場合には、投与を中止すること。

５．高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

[高齢者では運動失調等の副作用が発現しやすい。]

６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。

[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]

1)妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。

2)ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

[授乳中の投与に関し、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]

1)動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。

2)ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されている。

７．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

８．過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

９．適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10．その他の注意

(1)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

(2)ラットの雄で臨床用量の約40,000倍(200mg/kg/日)を２年間投与した試験において、甲状腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。[1)]

【薬物動態】

１．吸収・代謝・排泄

健康成人に経口投与した場合、速やかに吸収され約1.5時間で最高血漿中濃度に達する。血漿中濃度消失半減期は約７時間である。[2)]

健康成人に経口投与した場合、本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され[3)]、主代謝産物はメチル基の水酸化体及びジアゼピン環の水酸化体であり、96時間までに尿中に64.9％、糞中に21.5％が排泄される。[4)]

[参考：4)は外国人でのデータ]

２．分布(参考)

経口投与した場合、速やかに全身に分布し、その濃度は消化管、肝臓、副腎、腎臓及び甲状腺で高い。血液－脳関門及び胎盤を通過する。乳汁中濃度は血漿中濃度にほぼ平行して推移する(ラット)。

【臨床成績】

不眠症及び麻酔前投薬(手術前夜あるいは麻酔前)を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。[5~10)]これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ191施設、総計1,723例について実施された臨床試験成績は次のとおりであった。

投与対象		有効例数/効果判定例数	有効率(有効以上)
不眠症		712/1,103	64.6%
麻酔前投薬	手術前夜	219/ 345	63.5%
	麻酔前	130/ 222	58.6%
計		1,061/1,670	63.5%

【薬効薬理】

ジアゼパム、ニトラゼパム等既存のベンゾジアゼピン系薬剤と共通した薬理活性スペクトラムを示すが、催眠、抗不安、抗痙攣作用は強く、筋弛緩作用は比較的弱い(マウス、ラット、ネコ[11~13)])。

１．催眠作用

低用量から催眠作用を示し、睡眠延長作用が認められる(ネコ[11)]、マウス[12)])。また、レム睡眠には影響を与えない(ネコ[11)])。

２．動物脳波に対する作用

脳波は傾眠パターンとなり、また中脳網様体あるいは視床下部後部刺激による脳波覚醒反応も抑制される(ウサギ[12)])。

3．作用機序

中枢神経系の代表的抑制性伝達物質であるGABAを介して情動をつかさどる視床下部や大脳辺縁系を抑制する（ラット[14]）。その結果、自律神経系その他の部位からの余剰刺激は遮断され、催眠、鎮静、抗不安等の中枢神経作用を示す。

4．臨床薬理

(1)効果発現・持続時間

健康成人に経口投与した場合、催眠作用は15～30分より発現し、7～8時間で消失する。[15]

(2)終夜睡眠脳波に対する作用

ア．健康成人に経口投与した場合、脳波上入眠時間の短縮と中途覚醒時間の減少が認められている。
睡眠の各段階において徐波睡眠及びレム睡眠にほとんど影響を与えない。[16, 17]

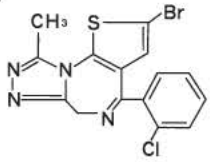
イ．神経症及び精神生理学的不眠症の患者に経口投与した場合、入眠を改善し、中途覚醒を減少させ、徐波睡眠を増加させることが認められている。[18]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブロチゾラム（JAN）
Brotizolam（JAN）

化学名：2-bromo-4-(*o*-chlorophenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3, 2-*f*]-*s*-triazolo[4, 3-*a*][1, 4]diazepine

化学構造式：



分子式：$C_{15}H_{10}BrClN_4S$

分子量：393.69

性　状：

・白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。

・酢酸(100)又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)、アセトン又は2-ブタノンに溶けにくく、無水ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融　点：208～212℃

分配係数：1.01×10^4(pH7.0、クロロホルム/水)

【包　　装】

レンドルミン錠0.25mg：100錠（10錠×10）PTP
1000錠（10錠×100）PTP

【主要文献】

1）Hewett C et al：Arzneimittelforschung **36**：592, 1986
2）河野恒文ほか：社内資料　生物学的利用率比較試験
3）Senda C et al：Xenobiotica **27**(9)：913, 1997
4）Bechtel W D：Br J Clin Pharmacol **16**(Suppl. 2)：279S, 1983
5）筒井末春ほか：医学のあゆみ **131**：412, 1984
6）村田忠良ほか：臨床精神医学 **14**：121, 1985
7）工藤義雄ほか：医学のあゆみ **134**：494, 1985
8）稲永和豊ほか：薬理と治療 **12**：5111, 1984
9）山村秀夫ほか：臨牀と研究 **62**：1924, 1985
10）吉武潤一ほか：Therapeutic Research **1**：829, 1984
11）Kuhn F J et al：Br J Clin Pharmacol **16**(Suppl. 2)：253S, 1983
12）Kimishima K et al：Jpn J Pharmacol **36**：461, 1984
13）Ueki S et al：Jpn J Pharmacol **35**：287, 1984
14）Takaori S et al：Neuropharmacology **22**：221, 1983
15）花岡一雄ほか：臨床薬理 **14**：365, 1983
16）中沢洋一ほか：臨床精神医学 **13**：749, 1984
17）Nicholson A N et al：Br J Clin Pharmacol **10**：75, 1980
18）金　英道ほか：臨床精神医学 **20**：55, 1991

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎２丁目１番１号
ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

12-18 ①

0882
エーザ　株式会社

010413-F
エーザイ株式会社

＊＊2019年７月改訂（第12版）
＊2017年３月改訂

貯法	気密容器、遮光保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示

日本標準商品分類番号
871124

承認番号	21400AMZ00353000
薬価収載	2002年７月
販売開始	2002年７月

睡眠導入剤（ブロチゾラム口腔内崩壊錠）

向精神薬、習慣性医薬品[注1]、処方箋医薬品[注2]

レンドルミン®D錠0.25mg

Lendormin® D Tablets 0.25mg

（ブロチゾラム製剤）

Ⓡ＝登録商標

Boehringer Ingelheim

注1）注意－習慣性あり
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

＊＊（1）急性閉塞隅角緑内障の患者
［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］
（2）重症筋無力症の患者
［重症筋無力症を悪化させるおそれがある。］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合
［炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがある。］
「重大な副作用」の項参照

【組成・性状】

販売名	レンドルミンD錠0.25mg
成分・含量	１錠中ブロチゾラム　0.25mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、フマル酸一ナトリウム、軽質無水ケイ酸、*l*-メントール、ステアリン酸マグネシウム
剤形	白色の口腔内崩壊錠（割線）
外形	
直径	8.0mm
厚さ	2.7mm
重さ	0.17g
識別コード	13C

【効能・効果】

不眠症、麻酔前投薬

【用法・用量】

本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減するが、一般に成人には次のように投与する。

・**不眠症**
１回ブロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

・**麻酔前投薬**
手術前夜：１回ブロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。
麻酔前：１回ブロチゾラムとして0.5mgを経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）衰弱患者
（2）高齢者
「高齢者への投与」の項参照
（3）心障害、肝障害、腎障害のある患者
［心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延するおそれがある。］
（4）脳に器質的障害のある患者
［本剤の作用が増強するおそれがある。］

2．重要な基本的注意
（1）本剤の影響が翌朝以後に及び、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、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
（2）本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。
＊（3）連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。
［「重大な副作用」の項参照］

3．相互作用
本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。
［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
アルコール（飲酒）	鎮静作用、倦怠感等が増強されるおそれがあるので、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。	本剤とアルコールを併用するとクリアランスの低下及び排泄半減期の延長がみられている。
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	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール ミコナゾール シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用の増強及び作用時間の延長が起こるおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が、これらの薬剤で阻害される。
モノアミン酸化酵素阻害剤	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

エーザイ株式会社

4．副作用

レンドルミン錠(普通錠)について、臨床試験及び再審査終了時の調査症例数6,548例中、副作用が報告されたのは256例(3.91％)であった。主な副作用は、残眠感・眠気144件(2.20％)、ふらつき66件(1.01％)、頭重感50件(0.76％)、だるさ48件(0.73％)、めまい25件(0.38％)、頭痛8件(0.12％)、倦怠感7件(0.11％)等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

(1)重大な副作用

1)肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)一過性前向性健忘、もうろう状態(頻度不明)：一過性前向性健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

＊3)依存性(頻度不明)：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不眠、不安等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(2)重大な副作用(類薬)

呼吸抑制(頻度不明)：ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
精神神経系	残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、めまい、頭痛	不穏[注1]、興奮[注1]、気分不快、立ちくらみ、いらいら感	せん妄、振戦、幻覚、悪夢
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇	
循環器		軽度の脈拍数増加	
消化器		嘔気、悪心、口渇、食欲不振	下痢
過敏症[注2]		発疹	紅斑
骨格筋	だるさ、倦怠感	下肢痙攣	
その他		発熱、貧血	尿失禁、味覚異常

＊注1)不穏及び興奮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

＊注2)発現した場合には、投与を中止すること。

5．高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

[高齢者では運動失調等の副作用が発現しやすい。]

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。

[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]

1)妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。

2)ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

[授乳中の投与に関し、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]

1)動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。

2)ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されている。

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8．過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

9．適用上の注意

(1)薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

(2)服用時

1)本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより、崩壊後唾液のみで服用可能である。

2)本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

10．その他の注意

(1)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

(2)ラットの雄で臨床用量の約40,000倍(200mg/kg/日)を2年間投与した試験において、甲状腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。[1]

【薬物動態】

1．吸収・代謝・排泄

健康成人に経口投与した場合、速やかに吸収され約1.0～1.5時間で最高血漿中濃度に達する。血漿中濃度消失半減期は約7時間である。[2]

健康成人に経口投与した場合、本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され[3]、主代謝産物はメチル基の水酸化体及びジアゼピン環の水酸化体であり、96時間までに尿中に64.9％、糞中に21.6％が排泄される。[4]

[参考：4)は外国人でのデータ]

2．分布(参考)

経口投与した場合、速やかに全身に分布し、その濃度は消化管、肝臓、副腎、腎臓及び甲状腺で高い。血液－脳関門及び胎盤を通過する。乳汁中濃度は血漿中濃度にほぼ平行して推移する(ラット)。

3．生物学的同等性

健康成人にレンドルミン錠(普通錠)又はレンドルミンD錠0.25mg(D錠)を経口投与(「①普通錠(水で服用)とD錠(水なしで服用)」[2]及び「②普通錠(水で服用)とD錠(水で服用)」[3])した場合のそれぞれの同等性試験において、いずれの場合も剤形間で血漿中濃度の推移は類似しており、CmaxおよびAUC$_{0\text{-}24hr}$の統計的評価において生物学的に同等であった。

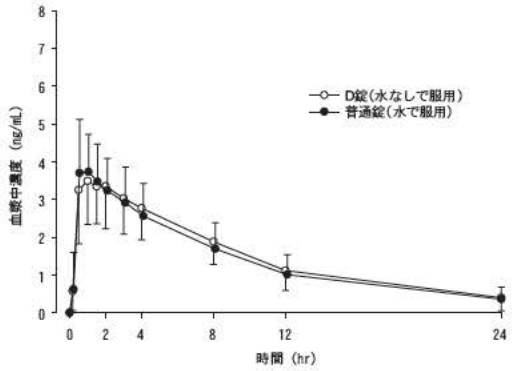


図1　普通錠(水で服用)とD錠(水なしで服用)

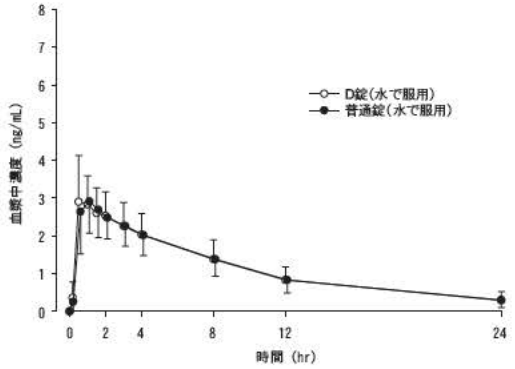


図2　普通錠(水で服用)とD錠(水で服用)

【臨床成績】

レンドルミン錠(普通錠)について、不眠症及び麻酔前投薬(手術前夜あるいは麻酔前)を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。[5~10]これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ191施設、総計1,723例について実施された臨床試験成績は次のとおりであった。

投与対象		有効例数/効果判定例数	有効率(有効以上)
不眠症		712/1,103	64.6%
麻酔前投薬	手術前夜	219/ 345	63.5%
	麻酔前	130/ 222	58.6%
計		1,061/1,670	63.5%

【薬効薬理】

ジアゼパム、ニトラゼパム等既存のベンゾジアゼピン系薬剤と共通した薬理活性スペクトラムを示すが、催眠、抗不安、抗痙攣作用は強く、筋弛緩作用は比較的弱い(マウス、ラット、ネコ[11~13])。

1．催眠作用

低用量から催眠作用を示し、睡眠延長作用が認められる(ネコ[11]、マウス[12])。また、レム睡眠には影響を与えない(ネコ[11])。

2．動物脳波に対する作用

脳波は傾眠パターンとなり、また中脳網様体あるいは視床下部後部刺激による脳波覚醒反応も抑制される(ウサギ[12])。

3．作用機序

中枢神経系の代表的抑制性伝達物質であるGABAを介して情動をつかさどる視床下部や大脳辺縁系を抑制する(ラット[14])。その結果、自律神経系その他の部位からの余剰刺激は遮断され、催眠、鎮静、抗不安等の中枢神経作用を示す。

4．臨床薬理

(1)効果発現・持続時間

健康成人に経口投与した場合、催眠作用は15～30分より発現し、7～8時間で消失する。[15]

(2)終夜睡眠脳波に対する作用

1)健康成人に経口投与した場合、脳波上入眠時間の短縮と中途覚醒時間の減少が認められている。

睡眠の各段階において徐波睡眠及びレム睡眠にほとんど影響を与えない。[16,17]

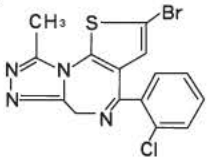
2)神経症及び精神生理学的不眠症の患者に経口投与した場合、入眠を改善し、中途覚醒を減少させ、徐波睡眠を増加させることが認められている。[18]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブロチゾラム(JAN)
Brotizolam(JAN)

化学名：2-bromo-4-(*o*-chlorophenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*]-*s*-triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine

化学構造式：



分子式：$C_{15}H_{10}BrClN_4S$

分子量：393.69

性　状

・白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。

・酢酸(100)又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)、アセトン又は2-ブタノンに溶けにくく、無水ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融　点：208～212℃

分配係数：1.01×10^4(pH7.0、クロロホルム/水)

【包　　装】

レンドルミンD錠0.25mg：100錠（10錠×10）PTP
1000錠（10錠×100）PTP

【主要文献】

1）Hewett C et al：Arzneimittelforschung **36**：592, 1986
2）関野久邦ほか：新薬と臨牀 **51**：480, 2002
3）Senda C et al：Xenobiotica **27**(9)：913, 1997
4）Bechtel W D：Br J Clin Pharmacol **16**(Suppl. 2)：279S, 1983
5）筒井末春ほか：医学のあゆみ **131**：412, 1984
6）村田忠良ほか：臨床精神医学 **14**：121, 1985
7）工藤義雄ほか：医学のあゆみ **134**：494, 1985
8）稲永和豊ほか：薬理と治療 **12**：5111, 1984
9）山村秀夫ほか：臨牀と研究 **62**：1924, 1985
10）吉武潤一ほか：Therapeutic Research **1**：829, 1984
11）Kuhn F J et al：Br J Clin Pharmacol **16**(Suppl. 2)：253S, 1983
12）Kimishima K et al：Jpn J Pharmacol **36**：461, 1984
13）Ueki S et al：Jpn J Pharmacol **35**：287, 1984
14）Takaori S et al：Neuropharmacology **22**：221, 1983
15）花岡一雄ほか：臨床薬理 **14**：365, 1983
16）中沢洋一ほか：臨床精神医学 **13**：749, 1984
17）Nicholson A N et al：Br J Clin Pharmacol **10**：75, 1980
18）金　英道ほか：臨床精神医学 **20**：55, 1991

【文献請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎２丁目１番１号
ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

19-88 ①

0719
エーザイ株式会社

010414-F
エーザイ株式会社

**2019年７月改訂（第28版）
*2018年10月改訂

日本標準商品分類番号
871129

入眠剤
日本薬局方

ゾルピデム酒石酸塩錠
マイスリー®錠5mg
マイスリー®錠10mg

Myslee® Tablets 5mg･10mg

向精神薬、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

	錠５mg	錠10mg
承認番号	21200AMZ00560	21200AMZ00561
薬価収載	2000年11月	
販売開始	2000年12月	
再審査結果	2016年３月	
国際誕生	1987年６月	

貯　　法：室温保存、ただし錠剤分割後は遮光保存
使用期限：ケース等に表示（製造後３年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

【警　告】
本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
⑴本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
⑵重篤な肝障害のある患者［代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］
⑶重症筋無力症の患者［筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。］
**⑷急性閉塞隅角緑内障の患者［眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している場合［呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。］

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分（１錠中）	添加物
マイスリー錠５mg	日局 ゾルピデム酒石酸塩 5 mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
マイスリー錠10mg	日局 ゾルピデム酒石酸塩 10mg	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
マイスリー錠５mg	フィルムコーティング錠（片面割線入）	淡いだいだい色				601
			直径	厚さ	重量	
			約6.6mm	約2.7mm	約93mg	
マイスリー錠10mg	フィルムコーティング錠（片面割線入）	淡いだいだい色	表	裏	側面	
						631
			直径	厚さ	重量	
			約8.6mm	約3.3mm	約185mg	

【効能・効果】

不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
本剤の投与は、不眠症の原疾患を確定してから行うこと。なお、統合失調症あるいは躁うつ病に伴う不眠症には本剤の有効性は期待できない。

【用法・用量】

通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として１回５～10 mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には１回５mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、１日10mgを超えないこととする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
⑴本剤に対する反応には個人差があり、また、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）は用量依存的にあらわれるので、本剤を投与する場合には少量（１回５mg）から投与を開始すること。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に投与すること。ただし、10mgを超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。
⑵本剤を投与する場合、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、患者が起床して活動を開始するまでに十分な睡眠時間がとれなかった場合、又は睡眠途中において一時的に起床して仕事等を行った場合などにおいて健忘があらわれたとの報告があるので、薬効が消失する前に活動を開始する可能性があるときは服用させないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
⑴衰弱患者［薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。］
⑵高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）
⑶心障害のある患者［血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。］
⑷肝障害のある患者（「禁忌」及び「薬物動態」の項参照）
⑸腎障害のある患者［排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］
⑹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。］

エーザイ株式会社