Proposed International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 107
Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 107
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 107
(WHO Drug Information, Vol. 26, No. 2, 2012)

p 159 **actoxumabum #**

actoxumab *replace the description and the structure by the following ones*
actoxumab *remplacer la description et la structure par les suivantes*
actoxumab *sustitúyase las descripción y la estructura por las siguientes*

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxin A], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (CH1 (123-220), hinge (221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (231-231":234-234")-bisdisulfide

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxine A], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (CH1 (123-220), charnière (221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Clostridium difficile* toxina A], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.15] (1-122) -IGHG1*03 (CH1 (123-220), bisagra (221-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (123-452)], (225-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFSFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAL  50
IWYDGSNEDY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARWG 100
MVRGVIDVFD IWGQGTVVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
GK                                                      452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQHKP GKAPKLLIYA  50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPWTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	149-205	266-326	372-430
	22"-96"	149"-205"	266"-326"	372"-430"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23"'-88"'	134"'-194"'		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	225-214'	225"-214"'		
Inter-H-H (h 11, h 14)	231-231"	234-234"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84 4:
302, 302"

p 169 **crisantaspasum #**
crisantaspase *replace the description and the structure by the following ones*
crisantaspase *remplacer la description et la structure par les suivantes*
crisantaspasa *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi (Dickeya dadantii, Pectobacterium chrysanthemi)* tetramer α_4

L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi* (*Dickeya dadantii*, *Pectobacterium chrysanthemi*), tétramère α_4

L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) *de Erwinia chrysanthemi (Dickeya dadantii, Pectobacterium chrysanthemi),* tetrámero α_4

Monomer / Monomère / Monómero

```
ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA  50
NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEL LARDDVDGVV ITHGTDTVEE 100
SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATAISAD GPMNLLEAVR VAGDKQSRGR 150
GVMVVLNDRI GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYYQNRID 200
KLHTTRSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAAIQH GVKGIVYAGM 250
GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVVIRSTRTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300
AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY                         327
```

p 190 **nivolumabum #**
nivolumab *replace the description by the following*
nivolumab *remplacer la description par la suivante*
nivolumab *sustitúyase la descripción por la siguiente*

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 hinge S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (219-219'':222-222'')-bisdisulfide dimer

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 charnière S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (219-219'':222-222'')-bisdisulfure

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[PDCD1 de *Homo sapiens* (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma4 (1-440) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.6] (1-113) -IGHG4*01 bisagra S10>P (221) (114-440)], (127-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (219-219'':222-222'')-bisdisulfuro

p. 201	*delete/supprimer/suprimáse*	*insert/insérer/insertese*
	saridegibum	**patidegibum**
	saridegib	patidegib
	saridégib	patidégib
	saridegib	patidegib

Proposed International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 108
Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 108
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 108
(WHO Drug Information, Vol. 26, No. 4, 2012)

p 419 **filgotinibum**

filgotin b *replace the chemical name by the following*
filgotin b *remplacer le nom chimique par le suivant*
filgotin b *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

N-(5-{4-[(1,1-dioxo-λ^{6}-thiomorpholin-4-yl)methy]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

N-(5-{4-[(1,1-dioxo-λ^{6}-thiomorpholin-4-yl)méthy]phényl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

N-(5-{4-[(1,1-dioxo-λ^{6}-tiomorfolin-4-il)metil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

Proposed International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 109
Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 109
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 109
(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, 2013)

p. 143	*delete/supprimer/suprimáse*	*insert/insérer/insertese*
	avarofloxacinum	**acorafloxacinum**
	avarofloxacin	acorafloxacin
	avarofloxacine	acorafloxacine
	avarofloxacino	acorafloxacino

p. 162-163	*delete/supprimer/suprimáse*	*insert/insérer/insertese*
	langlenatidum	**efpeglenatidum**
	langlenatide	efpeglenatide
	langlénatide	efpèglénatide
	langlenatida	efpeglenatida

and replace the description and the structure by the following ones
et remplacer la description et la structure par les suivantes
y sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

exenatide derivative and human IgG4 Fc dimer linked together with polyethylene glycol derivative:
$N^{6.27}$,$N^{1.9'}$-[ω-(oxypropane-1,3-diyl)-α-(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] [1-(imidazol-4-ylacetic acid)]exendin-4 *Heloderma suspectum* (Gila monster), human immunoglobulin G4 Fc fragment-(9'-229')-peptide dimer (11'-11")-disulfide

dérivé de l'exénatide et du dimère de l'IgG4 Fc liés par un pont dérivé du polyéthylèneglycol :
$N^{6.27}$,$N^{1.9'}$-[ω-(oxypropane-1,3-diyl)-α-(propane-1,3-diyl)poly(oxyéthylène)] [1-acide (imidazol-4-yl)acétique]exendine-4 *Heloderma suspectum* (monstre de Gila), fragment Fc de l'immunoglobuline G4 humaine-(9'-229')-peptide (11'-11")-disulfure du dimère

derivado de la exenatida y del dímero de la IgG4 Fc unidos por un puente derivado del polietilenglicol :
$N^{6.27}$,$N^{1.9'}$-[ω-(oxipropano-1,3-diil)-α-(propano-1,3-diil)poli(oxitileno)] [1-ácido (imidazol-4-il)acético]exendina−4 *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila), fragmento Fc de la inmunoglobulina G4 humana-(9'-229')-péptido (11'-11")-disulfuro del dímero

Modified exendin-4 / Exendine-4 modifiée / Exendina-4 modificada

```
HGEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS              39
```

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4

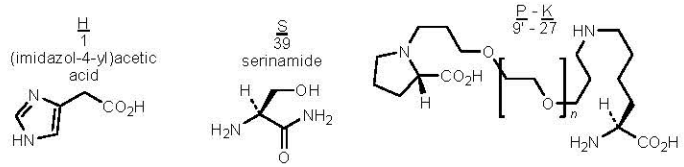
```
      PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ 50'
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE 100'
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK   229'
```

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4

```
      PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ 50''
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE 100''
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150''
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200''
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK   229''
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
11'-11" 43'-103' 43"-103" 149'-207' 149"-207"

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



p 167 **mavatrepum**

mavatrep *replace the chemical name by the following*
mavatrep *remplacer le nom chimique par le suivant*
mavatrep *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

2-[2-(2-{(1*E*)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethenyl}-1*H*-benzimidazol-5-yl)phenyl]propan-2-ol

2-[2-(2-{(1*E*)-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthényl}-1*H*-benzimidazol-5-yl)phényl]propan-2-ol

2-[2-(2-{(1*E*)-2-[4-(trifluorometil)feni]etenil}-1*H*-benzoimidazol-5-il)fenil]propan-2-ol

p 180 **roniciclibum**

roniciclib *replace the chemical name by the following*
roniciclib *remplacer le nom chimique par le suivant*
roniciclib *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

(*R*)-cyclopropyl(4-{[4-{[(2*R*,3*R*)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-y]amino}phenyl)imino-λ^6-sulfanone

(*R*)-cyclopropyl(4-{[4-{[(2*R*,3*R*)-3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-y]amino}phényl)imino-λ^6-sulfanone

(*R*)-ciclopropil(4-{[4-{[(2*R*,3*R*)-3-hidroxibutan-2-il]oxi}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}fenil)imino-λ^6-sulfanona

p 185 **topsalysinum #**

topsalysin *replace the description by the following*
topsalysine *remplacer la description par la suivante*
topsalisina *sustitúyase la descripción por la siguiente*

recombinant DNA derived proaerolysin, pore-forming protein, from *Aeromonas hydrophila,* with the furin site substituted with a prostate specific antigen (PSA) cleavage site, fusion protein with 6 histidines, produced in *Escherichia coli* (nonglycosylated):
[427-L-histidine(K>H),428-L-serine(V>S),429-L-serine(R>S),430-L-lysine(R>K),431-L-leucine(A>L),432-L-glutamine(R>Q)]proaerolysin *Aeromonas hydrophila* fusion protein with hexa-L-histidine

proaérolysine, protéine formant des pores, d'*Aeromonas hydrophila* dont le site furine est substitué par le site de clivage reconnu par l'antigène prostatique spécifique (APS), protéine de fusion avec 6 histidines, produite par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant (non glycosylée) :
[427-L-histidine(K>H),428-L-sérine(V>S),429-L-sérine(R>S),430-L-lysine(R>K),431-L-leucine(A>L),432-L-glutamine(R>Q)]proaérolysine d'*Aeromonas hydrophila* protéine de fusion avec l'hexa-L-histidine

proaerolisina, proteína formadora de poros, d'*Aeromonas hydrophila* cuyo sitio furina está substituido por el sitio de clivaje reconocido por el antígeno prostático específico, proteína de fusión con 6 histidinas, producida por *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante (no glicosilada) :
[427-L-histidina(K>H),428-L-serina(V>S),429-L-serina (R>S),430-L-lisina(R>K),431-L-leucina(A>L),432-L-glutamina(R>Q)]proaerolisina d'*Aeromonas hydrophila* proteina de fusión con hexa-L-histidina

Proposed International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 110
Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 110
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 110
(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 4, 2013)

p 413 **elbasvirum**

elbasvir *replace the chemical name by the following*
elbasvir *remplacer le nom chimique par le suivant*
elbasvir *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

dimethyl *N,N'*-([(6*S*)-6-phenyl-6*H*-indolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl[(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})biscarbamate

N,N'-([(6*S*)-6-phényl-6*H*-indolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl[(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})biscarbamate de diméthyle

N,N'-([(6*S*)-6-fenil-6*H*-indolo[1,2-*c*][1,3]benzoxazina-3,10-diil]bis{1*H*-imidazole-5,2-diil-(2*S*)-pirrolidina-2,1-diyl[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

p 418-419 **grazoprevirum**
grazoprevir
grazoprévir
grazoprevir

replace the chemical name by the following
remplacer le nom chimique par le suivant
sustitúyase el nombre químico por el siguiente

(1a*R*,5*S*,8*S*,10*R*,22a*R*)-5-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoy]-2-ethenylcyclopropyl}-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8*H*-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

(1a*R*,5*S*,8*S*,10*R*,22a*R*)-5-*tert*-butyl-*N*-{(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropylsulfonyl)carbamoyl]-2-éthénylcyclopropyl}-14-méthoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tétradécahydro-8*H*-7,10-méthanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadécino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide

(1a*R*,5*S*,8*S*,10*R*,22a*R*)-5-*terc*-butil-*N*-{(1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoi]-2-etenilciclopropil}-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8*H*-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclononadecino[11,12-*b*]quinoxalina-8-carboxamida

p. 435-436

delete/supprimer/suprimáse	*insert/insérer/insertese*
veruprevirum	**paritaprevirum**
veruprevir	paritaprevir
véruprévir	paritaprévir
veruprevir	paritaprevir

ANNEX 1

PROCEDURE FOR THE SELECTION OF RECOMMENDED INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES FOR PHARMACEUTICAL SUBSTANCES[1]

The following procedure shall be followed by the World Health Organization (hereinafter also referred to as "WHO") in the selection of recommended international nonproprietary names for pharmaceutical substances, in accordance with resolution WHA3.11 of the World Health Assembly, and in the substitution of such names.

Article 1 - Proposals for recommended international nonproprietary names and proposals for substitution of such names shall be submitted to WHO on the form provided therefore. The consideration of such proposals shall be subject to the payment of an administrative fee designed only to cover the corresponding costs of the Secretariat of WHO ("the Secretariat"). The amount of this fee shall be determined by the Secretariat and may, from time to time, be adjusted.

Article 2 - Such proposals shall be submitted by the Secretariat to the members of the Expert Advisory Panel on the International Pharmacopoeia and Pharmaceutical Preparations designated for this purpose, such designated members hereinafter referred to as "the INN Expert Group", for consideration in accordance with the "General principles for guidance in devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances", annexed to this procedure[2]. The name used by the person discovering or first developing and marketing a pharmaceutical substance shall be accepted, unless there are compelling reasons to the contrary.

Article 3 - Subsequent to the examination provided for in article 2, the Secretariat shall give notice that a proposed international nonproprietary name is being considered.

a) Such notice shall be given by publication in *WHO Drug Information*[3] and by letter to Member States and to national and regional pharmacopoeia commissions or other bodies designated by Member States.

i) Notice shall also be sent to the person who submitted the proposal ("the original applicant") and other persons known to be concerned with a name under consideration.

b) Such notice shall:

i) set forth the name under consideration;

ii) identify the person who submitted the proposal for naming the substance, if so requested by such person;

iii) identify the substance for which a name is being considered;

iv) set forth the time within which comments and objections will be received and the person and place to whom they should be directed;

v) state the authority under which WHO is acting and refer to these rules of procedure.

c) In forwarding the notice, the Secretariat shall request that Member States take such steps as are necessary to prevent the acquisition of proprietary rights in the proposed name during the period it is under consideration by WHO.

Article 4 - Comments on the proposed name may be forwarded by any person to WHO within four months of the date of publication, under article 3, of the name in *WHO Drug Information*.

[1] See Annex 1 in WHO Technical Report Series, No. 581, 1975. The original text was adopted by the Executive Board in resolution EB15 R7 and amended in resolutions EB43 R9 and EB115 R4.

[2] See Annex 2.

[3] Before 1987, lists of international nonproprietary names were published in the *Chronicle of the World Health Organization*.

Article 5 - A formal objection to a proposed name may be filed by any interested person within four months of the date of publication, under article 3, of the name in *WHO Drug Information*.

Such objection shall:

i) identify the person objecting;

ii) state his or her interest in the name;

iii) set forth the reasons for his or her objection to the name proposed.

Article 6 - Where there is a formal objection under article 5, WHO may either reconsider the proposed name or use its good offices to attempt to obtain withdrawal of the objection. Without prejudice to the consideration by WHO of a substitute name or names, a name shall not be selected by WHO as a recommended international nonproprietary name while there exists a formal objection thereto filed under article 5 which has not been withdrawn.

Article 7 - Where no objection has been filed under article 5, or all objections previously filed have been withdrawn, the Secretariat shall give notice in accordance with subsection (a) of article 3 that the name has been selected by WHO as a recommended international nonproprietary name.

Article 8 - In forwarding a recommended international nonproprietary name to Member States under article 7, the Secretariat shall:

a) request that it be recognized as the nonproprietary name for the substance; and

b) request that Member States take such steps as are necessary to prevent the acquisition of proprietary rights in the name and to proh bit registration of the name as a trademark or trade name.

Article 9
a) In the extraordinary circumstance that a previously recommended international nonproprietary name gives rise to errors in medication, prescription or distribution, or a demonstrable risk thereof, because of similarity with another name in pharmaceutical and/or prescription practices, and it appears that such errors or potential errors cannot readily be resolved through other interventions than a possible substitution of a previously recommended international nonproprietary name, or in the event that a previously recommended international nonproprietary name differs substantially from the nonproprietary name approved in a significant number of Member States, or in other such extraordinary circumstances that justify a substitution of a recommended international nonproprietary name, proposals to that effect may be filed by any interested person. Such proposals shall be submitted on the form provided therefore and shall:

i) identify the person making the proposal;

ii) state his or her interest in the proposed substitution; and

iii) set forth the reasons for the proposal; and

iv) describe, and provide documentary evidence regarding the other interventions undertaken in an effort to resolve the situation, and the reasons why these other interventions were inadequate.

Such proposals may include a proposal for a new substitute international nonproprietary name, devised in accordance with the General principles, which takes into account the pharmaceutical substance for which the new substitute international nonproprietary name is being proposed.

The Secretariat shall forward a copy of the proposal, for consideration in accordance with the procedure described in subsection (b) below, to the INN Expert Group and the original applicant or its successor (if different from the person bringing the proposal for substitution and provided that the original applicant or its successor is known or can be found through diligent effort, including contacts with industry associations).

In addition, the Secretariat shall request comments on the proposal from:

i) Member States and national and regional pharmacopoeia commissions or other bodies designated by Member States (by including a notice to that effect in the letter referred to in article 3(a), and

ii) any other persons known to be concerned by the proposed substitution.

The request for comments shall:

i) state the recommended international nonproprietary name that is being proposed for substitution (and the proposed substitute name, if provided);

ii) identify the person who submitted the proposal for substitution (if so requested by such person);

iii) identify the substance to which the proposed substitution relates and reasons put forward for substitution;

iv) set forth the time within which comments will be received and the person and place to whom they should be directed; and

v) state the authority under which WHO is acting and refer to these rules of procedure.

Comments on the proposed substitution may be forwarded by any person to WHO within four months of the date of the request for comments.

b) After the time period for comments referred to above has elapsed, the Secretariat shall forward any comments received to the INN Expert Group, the original applicant or its successor and the person bringing the proposal for substitution. If, after consideration of the proposal for substitution and the comments received, the INN Expert Group, the person bringing the proposal for substitution and the original applicant or its successor all agree that there is a need to substitute the previously recommended international nonproprietary name, the Secretariat shall submit the proposal for substitution to the INN Expert Group for further processing.
Notwithstanding the foregoing, the original applicant or its successor shall not be entitled to withhold agreement to a proposal for substitution in the event the original applicant or its successor has no demonstrable continuing interest in the recommended international nonproprietary name proposed for substitution.

In the event that a proposal for substitution shall be submitted to the INN Expert Group for further processing, the INN Expert Group will select a new international nonproprietary name in accordance with the General principles referred to in article 2 and the procedure set forth in articles 3 to 8 inclusive. The notices to be given by the Secretariat under article 3 and article 7, respectively, including to the original applicant or its successor (if not the same as the person proposing the substitution, and provided that the original applicant or its successor is known or can be found through diligent effort, including contacts with industry associations), shall in such event indicate that the new name is a substitute for a previously recommended international nonproprietary name and that Member States may wish to make transitional arrangements in order to accommodate existing products that use the previously recommended international nonproprietary name on their label in accordance with national legislation.

If, after consideration of the proposal for substitution and the comments received in accordance with the procedure described above, the INN Expert Group, the original applicant or its successor and the person bringing the proposal for substitution do not agree that there are compelling reasons for substitution of a previously recommended international nonproprietary name, this name shall be retained (provided always that the original applicant or its successor shall not be entitled to withhold agreement to a proposal for substitution in the event that the original applicant or its successor has no demonstrable continuing interest in the recommended international nonproprietary name proposed to be substituted). In such an event, the Secretariat shall advise the person having proposed the substitution, as well as the original applicant or its successor (if not the same as the person proposing the substitution, and provided that the original applicant or its successor is known or can be found through diligent effort, including contacts with industry associations), Member States, national and regional pharmacopoeia commissions, other bodies designated by Member States, and any other persons known to be concerned by the proposed substitution that, despite a proposal for substitution, it has been decided to retain the previously recommended international nonproprietary name (with a description of the reason(s) why the proposal for substitution was not considered sufficiently compelling).

ANNEX 2

GENERAL PRINCIPLES FOR GUIDANCE IN DEVISING INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES FOR PHARMACEUTICAL SUBSTANCES[1]

1. International Nonproprietary Names (INN) should be distinctive in sound and spelling. They should not be inconveniently long and should not be liable to confusion with names in common use.

2. The INN for a substance belonging to a group of pharmacologically related substances should, where appropriate, show this relationship. Names that are likely to convey to a patient an anatomical, physiological, pathological or therapeutic suggestion should be avoided.

These primary principles are to be implemented by using the following secondary principles:

3. In devising the INN of the first substance in a new pharmacological group, consideration should be given to the possibility of devising suitable INN for related substances, belonging to the new group.

4. In devising INN for acids, one-word names are preferred; their salts should be named without modifying the acid name, e.g. “oxacillin” and “oxacillin sodium”, “ bufenac” and “ibufenac sodium”.

5. INN for substances which are used as salts should in general apply to the active base or the active acid. Names for different salts or esters of the same active substance should differ only in respect of the name of the inactive acid or the inactive base.
For quaternary ammonium substances, the cation and anion should be named appropriately as separate components of a quaternary substance and not in the amine-salt style.

6. The use of an isolated letter or number should be avoided; hyphenated construction is also undesirable.

7. To facilitate the translation and pronunciation of INN, “f” should be used instead of “ph”, “t” instead of “th”, “e” instead of “ae” or “oe”, and “i” instead of “y”; the use of the letters “h” and “k” should be avoided.

8. Provided that the names suggested are in accordance with these principles, names proposed by the person discovering or first developing and marketing a pharmaceutical preparation, or names already officially in use in any country, should receive preferential consideration.

9. Group relationship in INN (see General principle 2) should if possible be shown by using a common stem. The following list contains examples of stems for groups of substances, particularly for new groups. There are many other stems in active use.[2] Where a stem is shown without any hyphens it may be used anywhere in the name.

Latin	***English***	
-acum	*-ac*	anti-inflammatory agents, ibufenac derivatives
-adolum	*-adol }*	analgesics
-adol-	*-adol-}*	
-astum	*-ast*	antiasthmatic, antiallergic substances not acting primarily as antihistaminics
-astinum	*-astine*	antihistaminics
-azepamum	*-azepam*	diazepam derivatives
bol	*bol*	steroids, anabolic
-cain-	*-cain-*	class I antiarrhythmics, procainamide and lidocaine derivatives
-cainum	*-caine*	local anaesthetics

[1] In its Twentieth report (WHO Technical Report Series, No. 581, 1975), the WHO Expert committee on Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances reviewed the general principles for devising, and the procedures for selecting, NN in the light of developments in pharmaceutical compounds in recent years. The most significant change has been the extension to the naming of synthetic chemical substances of the practice previously used for substances originating in or derived from natural products. This practice involves the use of a characteristic "stem" indicative of a common property of the members of a group. The reason for, and the implications of, the change are fully discussed.
The guiding principles were updated during the 13th consultation on nonproprietary names for pharmaceutical substances (Geneva, 27-29 April 1983) (PHARM S/NOM 928 13 May 1983, revised 18 August 1983).

[2] A more extensive listing of stems is contained in the working document WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1 which is regularly updated and can be requested from the INN Programme, WHO, Geneva.

cef-	*cef-*	antibiotics, cefalosporanic acid derivatives
-cillinum	*-cillin*	antibiotics, 6-aminopenicillanic acid derivatives
-conazolum	*-conazole*	systemic antifungal agents, miconazole derivatives
cort	*cort*	corticosteroids, except prednisolone derivatives
-coxibum	*-coxib*	selective cyclo-oxygenase inh bitors
-entanum	*-entan*	endothelin receptor antagonists
gab	*gab*	gabamimetic agents
gado-	*gado-*	diagnostic agents, gadolinium derivatives
-gatranum	*-gatran*	thrombin inh bitors, antithrombotic agents
gest	*gest*	steroids, progestogens
gli	*gli*	antihyperglycaemics
io-	*io-*	iodine-containing contrast media
-metacinum	*-metacin*	anti-inflammatory, indometacin derivatives
-mycinum	*-mycin*	antibiotics, produced by *Streptomyces* strains
-nidazolum	*-nidazole*	antiprotozoal substances, metronidazole derivatives
-ololum	*-olol*	β-adrenoreceptor antagonists
-oxacinum	*-oxacin*	antibacterial agents, nalidixic acid derivatives
-platinum	*-platin*	antineoplastic agents, platinum derivatives
-poetinum	*-poetin*	erythropoietin type blood factors
-pril(at)um	*-pril(at)*	angiotensin-converting enzyme inhibitors
-profenum	*-profen*	anti-inflammatory substances, ibuprofen derivatives
prost	*prost*	prostaglandins
-relinum	*-relin*	pituitary hormone release-stimulating peptides
-sartanum	*-sartan*	angiotensin II receptor antagonists, antihypertensive (non-peptidic)
-vaptanum	*-vaptan*	vasopressin receptor antagonists
vin-	*vin- }*	vinca-type a kaloids
-vin-	*-vin-}*	

ANNEXE 1

PROCEDURE A SUIVRE EN VUE DU CHOIX DE DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES RECOMMANDEES POUR LES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES[1]

L'Organisation mondiale de la Santé (également désignée ci-après sous l'appellation « OMS ») observe la procédure exposée ci-dessous pour l'attribution de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques, conformément à la résolution WHA3.11 de l'Assemblée mondiale de la Santé, et pour le remplacement de telles dénominations.

Article 1 - Les propositions de dénominations communes internationales recommandées et les propositions de remplacement de telles dénominations sont soumises à l'OMS sur la formule prévue à cet effet. L'examen de telles propositions est soumis au paiement d'une taxe administrative destinée uniquement à couvrir les coûts correspondants assumés par le Secrétariat de l'OMS (« le Secrétariat »). Le montant de cette taxe est déterminé par le Secrétariat et peut être modifié de temps à autre.

Article 2 - Ces propositions sont soumises par le Secrétariat aux experts désignés à cette fin parmi les personnalités inscrites au Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques, ci-après désignés sous l'appellation « le Groupe d'experts des DCI » ; elles sont examinées par les experts conformément aux « Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales pour les substances pharmaceutiques » reproduites ci-après[2]. La dénomination acceptée est la dénomination employée par la personne qui découvre ou qui, la première, fabrique et lance sur le marché une substance pharmaceutique, à moins que des raisons majeures n'obligent à s'écarter de cette règle.

[1] Voir annexe 1 dans OMS, Série de Rapports techniques, N° 581, 1975. Le texte original a été adopté par le Conseil exécutif dans sa résolution EB15.R7 et amendé dans ses résolutions EB43.R9 et EB115.R4.

[2] Voir annexe 2.

Article 3 - Après l'examen prévu à l'article 2, le Secrétariat notifie qu'un projet de dénomination commune internationale est à l'étude.

a) Cette notification est faite par une insertion dans *WHO Drug Information*[1] et par l'envoi d'une lettre aux Etats Membres et aux commissions nationales et régionales de pharmacopée ou autres organismes désignés par les Etats Membres.

i) Notification est également faite à la personne qui a soumis la proposition (« le demandeur initial ») et à d'autres personnes portant à la dénomination mise à l'étude un intérêt notoire.

b) Cette notification contient les indications suivantes :

i) dénomination mise à l'étude;

ii) nom de l'auteur de la proposition tendant à attribuer une dénomination à la substance, si cette personne le demande ;

iii) définition de la substance dont la dénomination est mise à l'étude ;

iv) délai pendant lequel seront reçues les observations et les objections à l'égard de cette dénomination ; nom et adresse de la personne habilitée à recevoir ces observations et objections ;

v) mention des pouvoirs en vertu desquels agit l'OMS et référence au présent règlement.

c) En envoyant cette notification, le Secrétariat demande aux Etats Membres de prendre les mesures nécessaires pour prévenir l'acquisition de droits de propriété sur la dénomination proposée pendant la période au cours de laquelle cette dénomination est mise à l'étude par l'OMS.

Article 4 - Des observations sur la dénomination proposée peuvent être adressées à l'OMS par toute personne, dans les quatre mois qui suivent la date de publication de la dénomination dans *WHO Drug Information* (voir l'article 3).

Article 5 - Toute personne intéressée peut formuler une objection formelle contre la dénomination proposée dans les quatre mois qui suivent la date de publication de la dénomination dans *WHO Drug Information* (voir l'article 3).

Cette objection doit s'accompagner des indications suivantes :

i) nom de l'auteur de l'objection ;

ii) intérêt qu'il ou elle porte à la dénomination en cause ;

iii) raisons motivant l'objection contre la dénomination proposée.

Article 6 - Lorsqu'une objection formelle est formulée en vertu de l'article 5, l'OMS peut soit soumettre la dénomination proposée à un nouvel examen, soit intervenir pour tenter d'obtenir le retrait de l'objection. Sans préjudice de l'examen par l'OMS d'une ou de plusieurs appellations de remplacement, l'OMS n'adopte pas d'appellation comme dénomination commune internationale recommandée tant qu'une objection formelle présentée conformément à l'article 5 n'est pas levée.

Article 7 - Lorsqu'il n'est formulé aucune objection en vertu de l'article 5, ou que toutes les objections présentées ont été levées, le Secrétariat fait une notification conformément aux dispositions du paragraphe a) de l'article 3, en indiquant que la dénomination a été choisie par l'OMS en tant que dénomination commune internationale recommandée.

Article 8 - En communiquant aux Etats Membres, conformément à l'article 7, une dénomination commune internationale recommandée, le Secrétariat :
a) demande que cette dénomination soit reconnue comme dénomination commune de la substance considérée ; et
b) demande aux Etats Membres de prendre les mesures nécessaires pour prévenir l'acquisition de droits de propriété sur cette dénomination et interdire le dépôt de cette dénomination comme marque ou appellation commerciale.

[1] Avant 1987, les listes de dénominations communes internationales étaient publiées dans la *Chronique de l'Organisation mondiale de la Santé*.

Article 9 -
a) Dans le cas exceptionnel où une dénomination commune internationale déjà recommandée donne lieu à des erreurs de médication, de prescription ou de distribution ou en comporte un risque démontrable, en raison d'une similitude avec une autre appellation dans la pratique pharmaceutique et/ou de prescription, et où il apparaît que ces erreurs ou ces risques d'erreur ne peuvent être facilement évités par d'autres interventions que le remplacement éventuel d'une dénomination commune internationale déjà recommandée, ou dans le cas où une dénomination commune internationale déjà recommandée diffère sensiblement de la dénomination commune approuvée dans un nombre important d'Etats Membres, ou dans d'autres circonstances exceptionnelles qui justifient le remplacement d'une dénomination commune internationale recommandée, toute personne intéressée peut formuler une proposition dans ce sens. Cette proposition est présentée sur la formule prévue à cet effet et doit s'accompagner des indications suivantes :

i) nom de l'auteur de la proposition ;

ii) intérêt qu'il ou elle porte au remplacement proposé ;

iii) raisons motivant la proposition ; et

iv) description, faits à l'appui, des autres interventions entreprises pour tenter de régler le problème et exposé des raisons pour lesquelles ces interventions ont échoué.

Les propositions peuvent comprendre une proposition de nouvelle dénomination commune internationale de remplacement, établie conformément aux Directives générales, compte tenu de la substance pharmaceutique pour laquelle la nouvelle dénomination commune internationale de remplacement est proposée.

Le Secrétariat transmet une copie de la proposition pour examen, conformément à la procédure exposée plus loin au paragraphe b), au Groupe d'experts des DCI et au demandeur initial ou à son successeur (s'il s'agit d'une personne différente de celle qui a formulé la proposition de remplacement et pour autant que le demandeur initial ou son successeur soit connu ou puisse être retrouvé moyennant des efforts diligents, notamment des contacts avec les associations industrielles).

De plus, le Secrétariat demande aux entités et personnes ci-après de formuler des observations sur la proposition :

i) les Etats Membres et les commissions nationales et régionales de pharmacopée ou d'autres organismes désignés par les Etats Membres (en insérant une note à cet effet dans la lettre mentionnée à l'article 3.a), et

ii) toutes autres personnes portant au remplacement proposé un intérêt notoire.

La demande d'observations contient les indications suivantes :

i) dénomination commune internationale recommandée pour laquelle un remplacement est proposé (et la dénomination de remplacement proposée, si elle est fournie) ;

ii) nom de l'auteur de la proposition de remplacement (si cette personne le demande) ;

iii) définition de la substance faisant l'objet du remplacement proposé et raisons avancées pour le remplacement ;

iv) délai pendant lequel seront reçus les commentaires et nom et adresse de la personne habilitée à recevoir ces commentaires ; et

v) mention des pouvoirs en vertu desquels agit l'OMS et référence au présent règlement.

Des observations sur la proposition de remplacement peuvent être communiquées par toute personne à l'OMS dans les quatre mois qui suivent la date de la demande d'observations.

b) Une fois échu le délai prévu ci-dessus pour la communication d'observations, le Secrétariat transmet les observations reçues au Groupe d'experts des DCI, au demandeur initial ou à son successeur et à l'auteur de la proposition de remplacement. Si, après avoir examiné la proposition de remplacement et les observations reçues, le Groupe d'experts des DCI, l'auteur de la proposition de remplacement et le demandeur initial ou son successeur reconnaissent tous qu'il est nécessaire de remplacer la dénomination commune internationale déjà recommandée, le Secrétariat soumet la proposition de remplacement au Groupe d'experts des DCI pour qu'il y donne suite.

Nonobstant ce qui précède, le demandeur initial ou son successeur n'est pas habilité à refuser son accord à une proposition de remplacement au cas où il ne peut être démontré qu'il porte un intérêt durable à la dénomination commune internationale recommandée qu'il est proposé de remplacer.

Dans le cas où une proposition de remplacement est soumise au Groupe d'experts des DCI pour qu'il y donne suite, le Groupe choisit une nouvelle dénomination commune internationale conformément aux Directives générales mentionnées à l'article 2 et selon la procédure décrite dans les articles 3 à 8 inclus. La notification faite par le Secrétariat en vertu de l'article 3 et de l'article 7, respectivement, y compris au demandeur initial ou à son successeur (si ce n'est pas la même personne que celle qui a proposé le remplacement et pour autant que le demandeur initial ou son successeur soit connu ou puisse être retrouvé moyennant des efforts diligents, notamment des contacts avec les associations industrielles), doit dans un tel cas indiquer que la nouvelle dénomination remplace une dénomination commune internationale déjà recommandée et que les Etats Membres peuvent souhaiter prendre des mesures transitoires pour les produits existants qui utilisent la dénomination commune internationale déjà recommandée sur leur étiquette conformément à la législation nationale.

Si, après examen de la proposition de remplacement et des observations communiquées conformément à la procédure exposée plus haut, le Groupe d'experts des DCI, le demandeur initial ou son successeur et l'auteur de la proposition de remplacement ne s'accordent pas sur le fait qu'il y a des raisons impératives de remplacer une dénomination commune internationale déjà recommandée, cette dernière est conservée (étant entendu toujours que le demandeur initial ou son successeur n'est pas habilité à refuser son accord à une proposition de remplacement au cas où il ne peut être démontré qu'il porte un intérêt durable à la dénomination commune internationale recommandée qu'il est proposé de remplacer). Dans un tel cas, le Secrétariat informe l'auteur de la proposition de remplacement, ainsi que le demandeur initial ou son successeur (s'il s'agit d'une personne différente de celle qui a formulé la proposition de remplacement et pour autant que le demandeur initial ou son successeur soit connu ou puisse être retrouvé moyennant des efforts diligents, notamment des contacts avec les associations industrielles), les Etats Membres, les commissions nationales et régionales de pharmacopée, les autres organismes désignés par les Etats Membres et toutes autres personnes portant un intérêt notoire au remplacement proposé que, malgré une proposition de remplacement, il a été décidé de conserver la dénomination commune internationale déjà recommandée (avec une brève description de la ou des raisons pour lesquelles la proposition de remplacement n'a pas été jugée suffisamment impérative).

ANNEXE 2

DIRECTIVES GENERALES POUR LA FORMATION DE DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES APPLICABLES AUX SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES[1]

1. Les dénominations communes internationales (DCI) devront se distinguer les unes des autres par leur consonance et leur orthographe. Elles ne devront pas être d'une longueur excessive, ni prêter à confusion avec des appellations déjà couramment employées.

2. La DCI de chaque substance devra, si possible, indiquer sa parenté pharmacologique. Les dénominations susceptibles d'évoquer pour les malades des considérations anatomiques, physiologiques, pathologiques ou thérapeutiques devront être évitées dans la mesure du possible.

Outre ces deux principes fondamentaux, on respectera les principes secondaires suivants :

1. Lorsqu'on formera la DCI de la première substance d'un nouveau groupe pharmacologique, on tiendra compte de la possibilité de former ultérieurement d'autres DCI appropriées pour les substances apparentées du même groupe.

[1] Dans son vingtième rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 581, 1975), le Comité OMS d'experts des Dénominations communes pour les Substances pharmaceutiques a examiné les directives générales pour la formation des dénominations communes internationales et la procédure à suivre en vue de leur choix, compte tenu de l'évolution du secteur pharmaceutique au cours des dernières années. La modification la plus importante a été l'extension aux substances de synthèse de la pratique normalement suivie pour désigner les substances tirées ou dérivées de produits naturels. Cette pratique consiste à employer des syllabes communes ou groupes de syllabes communes (segments-clés) qui sont caractéristiques et indiquent une propriété commune aux membres du groupe des substances pour lequel ces segments-clés ont été retenus. Les raisons et les conséquences de cette modification ont fait l'objet de discussions approfondies. Les directives ont été mises à jour lors de la treizième consultation sur les dénominations communes pour les substances pharmaceutiques (Genève, 27-29 avril 1983) (PHARM S/NOM 928, 13 mai 1983, révision en date du 18 août 1983).

4. Pour former des DCI des acides, on utilisera de préférence un seul mot. Leurs sels devront être désignés par un terme qui ne modifie pas le nom de l'acide d'origine : par exemple «oxacilline» et «oxacilline sodique», « bufénac» et «ibufénac sodique».

5. Les DCI pour les substances utilisées sous forme de sels devront en général s'appliquer à la base active (ou à l'acide actif). Les dénominations pour différents sels ou esters d'une même substance active ne différeront que par le nom de l'acide inactif (ou de la base inactive).
En ce qui concerne les substances à base d'ammonium quaternaire, la dénomination s'appliquera de façon appropriée au cation et à l'anion en tant qu'éléments distincts d'une substance quaternaire. On évitera de choisir une désignation évoquant un sel aminé.

6. On évitera d'ajouter une lettre ou un chiffre isolé ; en outre, on renoncera de préférence au trait d'union.

7. Pour simplifier la traduction et la prononciation des DCI, la lettre « f » sera utilisée à la place de « ph », « t » à la place de « th », « e » à la place de « ae » ou « oe », et « i » à la place de « y » ; l'usage des lettres « h » et « k » sera aussi évité.

8. On retiendra de préférence, pour autant qu'elles respectent les principes énoncés ici, les dénominations proposées par les personnes qui ont découvert ou qui, les premières, ont fabriqué et lancé sur le marché les préparations pharmaceutiques considérées, ou les dénominations déjà officiellement adoptées par un pays.

9. La parenté entre substances d'un même groupe (voir Directive générale 2) sera si possible indiquée dans les DCI par l'emploi de segments-clés communs. La liste ci-après contient des exemples de segments-clés pour des groupes de substances, surtout pour des groupes récents. Il y a beaucoup d'autres segments-clés en utilisation active. [1] Les segments-clés indiqués sans trait d'union pourront être insérés n'importe où dans une dénomination.

Latin	**Français**	
-acum	*-ac*	substances anti-inflammatoires du groupe de l'ibufénac
-adolum	*-adol* }	analgésiques
-adol-	*-adol-* }	
-astum	*-ast*	antiasthmatiques, antiallergiques n'agissant pas principalement en tant qu'antihistaminiques
-astinum	*-astine*	antihistaminiques
-azepamum	*-azépam*	substances du groupe du diazépam
bol	*bol*	stéroïdes anabolisants
-cain-	*-caïn-*	antiarythmiques de classe I, dérivés du procaïnamide et de la lidocaïne
-cainum	*-caïne*	anesthésiques locaux
cef-	*céf-*	ant biotiques, dérivés de l'acide céphalosporanique
-cillinum	*-cilline*	ant biotiques, dérivés de l'acide 6-aminopénicillanique
-conazolum	*-conazole*	agents antifongiques systémiques du groupe du miconazole
cort	*cort*	corticostéroïdes, autres que les dérivés de la prednisolone
-coxibum	*-coxib*	inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase
-entanum	*-entan*	antagonistes du récepteur de l'endothéline
gab	*gab*	gabamimétiques
gado-	*gado-*	agents diagnostiques, dérivés du gadolinium
-gatranum	*-gatran*	antithrombines, antithrombotiques
gest	*gest*	stéroïdes progestogènes
gli	*gli*	antihyperglycémiants
io-	*io-*	produits de contraste iodés
-metacinum	*-métacine*	substances anti-inflammatoires du groupe de l'indométacine
-mycinum	*-mycine*	ant biotiques produits par des souches de *Streptomyces*
-nidazolum	*-nidazole*	substances antiprotozoaires du groupe du métronidazole
-ololum	*-olol*	antagonistes des récepteurs β-adrénergiques
-oxacinum	*-oxacine*	substances antibactériennes du groupe de l'acide nalidixique
-platinum	*-platine*	antinéoplasiques, dérivés du platine
-poetinum	*-poétine*	facteurs sanguins de type érythropoïétine
-pril(at)um	*-pril(ate)*	inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
-profenum	*-profène*	substances anti-inflammatoires du groupe de l'ibuprofène
prost	*prost*	prostaglandines

[1] Une liste plus complète de segments-clés est contenue dans le document de travail WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1 qui est régulièrement mis à jour et qui peut être demandé auprès du programme des DCI, OMS, Genève.

-relinum	*-réline*	peptides stimulant la libération d'hormones hypophysaires
-sartanum	*-sartan*	antagonistes d'un récepteur de l'angiotensine II, antihypertenseurs (non peptidiques)
-vaptanum	*-vaptan*	antagonistes du récepteur de la vasopressine
vin-	*vin-* }	alcaloïdes du type vinca
-vin-	*-vin-* }	

ANEXO 1

PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN DE DENOMINACIONES COMUNES INTERNACIONALES RECOMENDADAS PARA SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS[1]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) seguirá el procedimiento que se expone a continuación tanto para seleccionar denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas, de conformidad con lo dispuesto en la resolución WHA3.11, como para sustituir esas denominaciones.

Artículo 1 - Las propuestas de denominaciones comunes internacionales recomendadas y las propuestas de sustitución de esas denominaciones se presentarán a la OMS en los formularios que se proporcionen a estos efectos. El estudio de estas propuestas estará sujeto al pago de una tasa destinada a sufragar los costos de administración que ello suponga para la Secretaría de la OMS («la Secretaría»). La Secretaría establecerá la cuantía de esa tasa y podrá ajustarla periódicamente.

Artículo 2 - Estas propuestas serán sometidas por la Secretaría a los miembros del Cuadro de Expertos en Farmacopea Internacional y Preparaciones Farmacéuticas encargados de su estudio, en adelante designados como «el Grupo de Expertos en DCI», para que las examinen de conformidad con los «Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas», anexos a este procedimiento.[2] A menos que haya poderosas razones en contra, la denominación aceptada será la empleada por la persona que haya descubierto o fabricado y comercializado por primera vez esa sustancia farmacéutica.

Artículo 3 - Tras el examen al que se refiere el artículo 2, la Secretaría notificará que está en estudio un proyecto de denominación internacional.

a) Esa notificación se hará mediante una publicación en *Información Farmacéutica OMS*[3] y el envío de una carta a los Estados Miembros y a las comisiones nacionales y regionales de las farmacopeas u otros organismos designados por los Estados Miembros.

i) La notificación será enviada también a la persona que haya presentado la propuesta («el solicitante inicial») y a otras personas que tengan un interés especial en una denominación objeto de estudio.

b) En esa notificación se incluirán los siguientes datos:

i) la denominación sometida a estudio;

ii) la identidad de la persona que ha presentado la propuesta de denominación de la sustancia, si lo pide esa persona;

iii) la identidad de la sustancia cuya denominación está en estudio;

iv) el plazo fjado para recibir observaciones y objeciones, así como el nombre y la dirección de la persona a quien deban dirigirse; y

v) los poderes conferidos para el caso a la OMS y una referencia al presente procedimiento.

[1] Véase el anexo 1 en OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 581, 1975. El texto vigente fue adoptado por el Consejo Ejecutivo en su resolución EB15.R7 y modificado en las resoluciónes EB43.R9 y EB115.R4..

[2] Véase el anexo 2.

[3] Hasta 1987 las listas de DCI se publicaban en la *Crónica de la Organización Mundial de la Salud*.

c) Al enviar esa notificación, la Secretaría solicitará de los Estados Miembros la adopción de todas las medidas necesarias para impedir la adquisición de derechos de patente sobre la denominación propuesta, durante el periodo en que la OMS la tenga en estudio.

Artículo 4 - Toda persona puede formular a la OMS observaciones sobre la denominación propuesta dentro de los cuatro meses siguientes a su publicación en *Información Farmacéutica OMS*, conforme a lo dispuesto en el artículo 3.

Artículo 5 - Toda persona interesada puede presentar una objeción formal a una denominación propuesta dentro de los cuatro meses siguientes a su publicación en *Información Farmacéutica OMS*, conforme a lo dispuesto en el artículo 3. Esa objeción deberá acompañarse de los siguientes datos:

i) la identidad de la persona que formula la objeción;

ii) las causas que motivan su interés por la denominación; y

iii) las causas que motivan su objeción a la denominación propuesta.

Artículo 6 - Cuando se haya presentado una objeción formal en la forma prevista en el artículo 5, la OMS podrá reconsiderar el nombre propuesto o utilizar sus buenos oficios para intentar lograr que se retire la objeción. La OMS no seleccionará como denominación común internacional una denominación a la que se haya hecho una objeción formal, presentada según lo previsto en el artículo 5, que no haya sido retirada, todo ello sin perjuicio de que la Organización examine otra denominación o denominaciones sustitutivas.

Artículo 7 - Cuando no se haya formulado ninguna objeción en la forma prevista en el artículo 5, o cuando todas las objeciones presentadas hayan sido retiradas, la Secretaría notificará, conforme a lo dispuesto en el párrafo *a*) del artículo 3, que la denominación ha sido seleccionada por la OMS como denominación común internacional recomendada.

Artículo 8 - Al comunicar a los Estados Miembros una denominación común internacional, conforme a lo previsto en el artículo 7, la Secretaría:

a) solicitará que esta denominación sea reconocida como denominación común para la sustancia de que se trate; y

b) solicitará a los Estados Miembros que adopten todas las medidas necesarias para impedir la adquisición de derechos de patente sobre la denominación, y prohíban que sea registrada como marca de fábrica o como nombre comercial.

Artículo 9
a) En el caso excepcional de que, debido a su semejanza con otra denominación utilizada en las prácticas farmacéuticas y/o de prescripción, una denominación común internacional recomendada anteriormente ocasione errores de medicación, prescripción o distribución, o suponga un riesgo manifiesto de que esto ocurra, y parezca que tales errores o potenciales errores no sean fácilmente subsanables con otras medidas que no sean la pos ble sustitución de esa denominación común internacional recomendada anteriormente; en el caso de que una denominación común internacional recomendada anteriormente difiera considerablemente de la denominación común aprobada en un número importante de Estados Miembros, o en otras circunstancias excepcionales que justifiquen el cambio de una denominación común internacional recomendada, cualquier persona interesada puede presentar propuestas en este sentido. Esas propuestas se presentarán en los formularios que se proporcionen a estos efectos e incluirán los siguientes datos:

i) la identidad de la persona que presenta la propuesta;

ii) las causas que motivan su interés en la sustitución propuesta;

iii) las causas que motivan la propuesta; y

iv) una descripción, acompañada de pruebas documentales, de las otras medidas que se hayan adoptado con el fin de resolver la situación y de los motivos por los cuales dichas medidas no han sido suficientes.

Entre esas propuestas podrá figurar una relativa a una nueva denominación común internacional sustitutiva, formulada con arreglo a los Principios generales y que tenga en cuenta la sustancia farmacéutica para la que se proponga la nueva denominación común internacional sustitutiva.

La Secretaría enviará al Grupo de Expertos en DCI y al solicitante inicial o a su sucesor (en el caso de que sea una persona diferente de la que ha presentado la propuesta de sustitución y siempre que el solicitante inicial o su sucesor sean conocidos o puedan ser encontrados mediante esfuerzos diligentes, como el contacto con las asociaciones

industriales) una copia de la propuesta, para que sea examinada de conformidad con el procedimiento descrito en el párrafo *b*) *infra*.
Además, la Secretaría solicitará observaciones sobre la propuesta:

i) a los Estados Miembros y a las comisiones nacionales y regionales de las farmacopeas u otros organismos designados por los Estados Miembros (ello se hará incluyendo una notificación a tal efecto en la carta a la que se refiere el párrafo *a*) del artículo 3), y

ii) a cualquier persona que tenga un interés especial en la sustitución propuesta.

Al solicitar que se formulen estas observaciones se facilitarán los siguientes datos:

i) la denominación común internacional recomendada que se propone sustituir (y la denominación sustitutiva propuesta, si se ha facilitado);

ii) la identidad de la persona que ha presentado la propuesta de sustitución (si lo pide esa persona);

iii) la identidad de la sustancia a la que se refiere la sustitución propuesta y las razones para presentar la propuesta de sustitución;

iv) el plazo f jado para recibir observaciones, así como el nombre y la dirección de la persona a quien deban dirigirse; y

v) los poderes conferidos para el caso a la OMS y una referencia al presente procedimiento.

Toda persona puede formular a la OMS observaciones sobre la sustitución propuesta dentro de los cuatro meses siguientes a la fecha en que se realizó la solicitud de observaciones.

b) Una vez agotado el mencionado plazo para la formulación de observaciones, la Secretaría enviará todos los comentarios recibidos al Grupo de Expertos en DCI, al solicitante inicial o a su sucesor, y a la persona que haya presentado la propuesta de sustitución. Si después de examinar la propuesta de sustitución y las observaciones rec bidas, el Grupo de Expertos en DCI, la persona que haya presentado la propuesta de sustitución y el solicitante inicial, o su sucesor, están de acuerdo en la necesidad de sustituir la denominación común internacional recomendada anteriormente, la Secretaría remitirá la propuesta de sustitución al Grupo de Expertos en DCI para que la tramite.
No obstante lo anterior, el solicitante inicial o su sucesor no tendrán derecho a impedir el acuerdo sobre una propuesta de sustitución en el caso de que hayan dejado de tener un interés demostrable en la denominación común internacional cuya sustitución se propone.

En caso de que la propuesta de sustitución sea presentada al Grupo de Expertos en DCI para que la tramite, este grupo seleccionará una nueva denominación común internacional de conformidad con los Principios generales a los que se refiere el artículo 2 y al procedimiento establecido en los artículos 3 a 8 inclusive. En ese caso, en las notificaciones que la Secretaría ha de enviar con arreglo a los artículos 3 y 7, respectivamente, incluida la notificación al solicitante inicial o a su sucesor (en el caso de que no sea la misma persona que propuso la sustitución y siempre que el solicitante inicial o su sucesor sean conocidos o puedan ser encontrados mediante esfuerzos diligentes, como el contacto con las asociaciones industriales), se indicará que la nueva denominación sustituye a una denominación común internacional recomendada anteriormente y que los Estados Miembros podrán, si lo estiman oportuno, adoptar disposiciones transitorias aplicables a los productos existentes en cuya etiqueta se utilice, con arreglo a la legislación nacional, la denominación común internacional recomendada anteriormente que se haya sustituido.

En caso de que, después de haber estudiado la propuesta de sustitución y los comentarios rec bidos de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente, el Grupo de Expertos en DCI, el solicitante inicial o su sucesor y la persona que haya presentado la propuesta de sustitución no lleguen a un acuerdo sobre la existencia de razones poderosas para sustituir una denominación común internacional recomendada anteriormente, esta denominación se mantendrá (siempre en el entendimiento de que el solicitante inicial o su sucesor no tendrán derecho a impedir el acuerdo sobre una propuesta de sustitución en el caso de que hayan dejado de tener un interés demostrable en la denominación común internacional cuya sustitución se propone). En ese caso, la Secretaría comunicará a la persona que haya propuesto la sustitución, así como al solicitante inicial o a su sucesor (en el caso de que no sea la misma persona que propuso la sustitución y siempre que el solicitante inicial o su sucesor sean conocidos o puedan ser encontrados mediante esfuerzos diligentes, como el contacto con las asociaciones industriales), a los Estados Miembros, a las comisiones nacionales y regionales de las farmacopeas o a otros organismos designados por los Estados Miembros y a cualquier otra persona que tenga interés en la sustitución

propuesta, que, pese a la presentación de una propuesta de sustitución, se ha decidido mantener la denominación común internacional recomendada anteriormente (con una descripción de la o las razones por las que se ha considerado que la propuesta de sustitución no estaba respaldada por razones suficientemente poderosas).

ANEXO 2

PRINCIPIOS GENERALES DE ORIENTACIÓN PARA FORMAR DENOMINACIONES COMUNES INTERNACIONALES PARA SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS[1]

1. Las denominaciones comunes internacionales (DCI) deberán diferenciarse tanto fonética como ortográficamente. No deberán ser incómodamente largas, ni dar lugar a confusión con denominaciones de uso común.

2. La DCI de una sustancia que pertenezca a un grupo de sustancias farmacológicamente emparentadas deberá mostrar apropiadamente este parentesco. Deberán evitarse las denominaciones que puedan tener connotaciones anatómicas, fisiológicas, patológicas o terapéuticas para el paciente.

Estos principios primarios se pondrán en práctica utilizando los siguientes principios secundarios:

3. Al idear la DCI de la primera sustancia de un nuevo grupo farmacológico, deberá tenerse en cuenta la pos bilidad de poder formar DCI convenientes para las sustancias emparentadas que se agreguen al nuevo grupo.

4. Al idear DCI para ácidos, se preferirán las de una sola palabra; sus sales deberán denominarse sin modificar el nombre del ácido: p. ej. «oxacilina» y «oxacilina sódica», «ibufenaco» y «ibufenaco sódico».

5. Las DCI para las sustancias que se usan en forma de sal deberán en general aplicarse a la base activa o al ácido activo. Las denominaciones para diferentes sales o esteres de la misma sustancia activa solamente deberán diferir en el nombre del ácido o de la base inactivos.
En los compuestos de amonio cuaternario, el catión y el anión deberán denominarse adecuadamente por separado, como componentes independientes de una sustancia cuaternaria y no como sales de una amina.

6. Deberá evitarse el empleo de letras o números aislados; también es indeseable el empleo de guiones.

7. Para facilitar la traducción y la pronunciación, se emplearán de preferencia las letras «f» en lugar de «ph», «t» en lugar de «th», «e» en lugar de «ae» u «oe», e «i» en lugar de «y»; se deberá evitar el empleo de las letras «h» y «k».

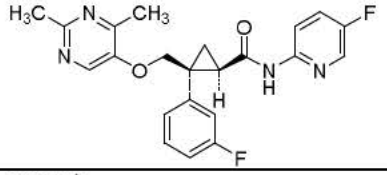
8. Siempre que las denominaciones propuestas estén de acuerdo con estos principios, recibirán una consideración preferente las denominaciones propuestas por la persona que haya descubierto las sustancias, o que fabrique y comercialice por primera vez una sustancia farmacéutica, así como las denominaciones ya adoptadas oficialmente en cualquier país.

9. El parentesco entre sustancias del mismo grupo se pondrá de manifiesto en las DCI (véase el Principio 2) utilizando una partícula común. En la lista que figura a continuación se indican ejemplos de partículas para grupos de sustancias, en particular para grupos nuevos. Existen muchas otras partículas que se usan habitualmente.[2] Cuando una partícula aparece sin guión alguno, puede utilizarse en cualquier lugar de la palabra.

[1] En su 20º informe (OMS, Serie de Informes Técnicos, Nº 581, 1975), el Comité de Expertos de la OMS en Denominaciones Comunes para las Sustancias Farmacéuticas revisó los Principios generales para formar denominaciones comunes internacionales (DCI), y su procedimiento de selección, a la luz de las novedades registradas en los últimos años en materia de compuestos farmacéuticos. El cambio más importante había consistido en hacer extensivo a la denominación de sustancias químicas sintéticas el método utilizado hasta entonces para las sustancias originadas en productos naturales o derivadas de éstos. Dicho método conlleva la utilización de una «partícula» característica que indica una propiedad común a los miembros de un grupo. En el citado informe se examinan en detalle las razones y consecuencias de este cambio.
Los Principios generales de orientación se actualizaron durante la 13ª consulta sobre denominaciones comunes para sustancias farmacéuticas (Ginebra, 27 a 29 de abril de 1983) (PHARM S/NOM 928, 13 de mayo de 1983, revisado el 18 de agosto de 1983).
[2] En el documento de trabajo WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1, que se actualiza periódicamente y puede solicitarse al Programa sobre Denominaciones Comunes Internacionales, OMS, Ginebra, figura una lista más amplia de partículas.

Latin	Español	
-acum	*-aco*	antiinflamatorios derivados del ibufenaco
-adolum	*-adol*)	analgésicos
-adol-	*-adol-*)	
-astum	*-ast*	antiasmáticos, sustancias antialérgicas cuya acción principal no es la antihistamínica
-astinum	*-astina*	antihistamínicos
-azepamum	*-azepam*	derivados del diazepam
bol	*bol*	esteroides anabolizantes
-cain-	*-caína-*	antiarrítmicos de clase I, derivados de procainamida y lidocaína
-cainum	*-caína-*	anestésicos locales
cef-	*cef-*	antibióticos, derivados del ácido cefalosporánico
-cillinum	*- cilina*	antibióticos derivados del ácido 6-aminopenicilánico
-conazolum	*-conazol*	antifúngicos sistémicos derivados del miconazol
cort	*cort*	corticosteroides, excepto derivados de prednisolona
-coxibum	*-coxib*	inhibidores selectivos de ciclooxigenasa
-entanum	*-entán*	antagonistas del receptor de endotelina
gab	*gab*	gabamiméticos
gado-	*gado-*	agentes para diagnóstico derivados de gadolinio
-gartranum	*-gatrán*	inhibidores de la trombina antitrombóticos
gest	*gest*	esteroides progestágenos
gli	*gli*	hipoglucemiantes, antihiperglucémicos
io-	*io-*	medios de contraste iodados
-metacinum	*-metacina*	antiinflamatorios derivados de indometacina
-mycinum	*-micina*	antibióticos producidos por cepas de *Streptomyces*
-nidazolum	*-nidazol*	antiprotozoarios derivados de metronidazol
-ololum	*-olol*	antagonistas de receptores β-adrenérgicos
-oxacinum	*-oxacino*	antibacterianos derivados del ácido nalidíxico
-platinum	*-platino*	antineoplásicos derivados del platino
-poetinum	*-poetina*	factores sanguíneos similares a la eritropoyetina
-pril(at)um	*-pril(at)*	inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
-profenum	*-profeno*	antiinflamatorios derivados del ibuprofeno
prost	*prost*	prostaglandinas
-relinum	*-relina*	péptidos estimulantes de la liberación de hormonas hipofisarias
-sartanum	*-sartán*	antihipertensivos (no peptídicos) antagonistas del receptorde angiotensina II
-vaptanum	*-vaptán*	antagonistas del receptor de vasopresina
vin-	*vin-*)	alcaloides de la vinca
-vin-	*-vin-*)	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1*R*,2*S*)-2-{[(2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)オキシ]メチル}-2-(3-フルオロフェニル)-*N*-(5-フルオロピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド（別名レンボレキサント）及びその製剤
構造式	
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 5mg を就寝直前に経口投与する。なお，症状により 1 日 1 回 10mg に増量できる。その後，適宜増減するが，1 日 1 回 10mg を超えないこととする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：レンボレキサント 製剤：デエビゴ錠 2.5 mg（1 錠中レンボレキサント 2.5 mg 含有） デエビゴ錠 5 mg（1 錠中レンボレキサント 5 mg 含有） デエビゴ錠 10 mg（1 錠中レンボレキサント 10 mg 含有）

毒性

(1)急性

動物種	概略の致死量（経口）
ラット♂♀	>1000 mg/kg
サル♂♀	>1000 mg/kg

(2)亜急性・慢性

動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見等
マウス	1	経口	300, 1000, 1500	該当せず	300：特になし 1000：特になし 1500：体重減少，摂餌量低下，活動性の低下，肝肥大
	4	経口	100, 300, 1000	該当せず	100：特になし 300：特になし（雄），体重の増加，肝重量の増加及び ALT の上昇（雌） 1000：肝重量の増加及び ALT の上昇，小葉中心性肝細胞肥大
ラット	1	経口	100, 300, 1000	該当せず	100：特になし 300：特になし 1000：特になし（雄），摂餌量の軽度な減少，血清総コレステロールの軽度な上昇，肝重量の軽度な増加（雌）
	4	経口	30, 100, 1000	雄：1000 雌：100	30：特になし 100：無毒性量（雌） 1000：無毒性量（雄），体重増加抑制，摂餌量の減少，網状赤血球の減少，総コレステロール，総タンパク及び尿素窒素の増加，肝重量の増加，軽度の小葉中心性肝細胞肥大，

						骨髄の造血細胞の減少，胸腺のリンパ球減少（雌），大腿骨の軽度の色素沈着（雌雄，フッ素蓄積に起因）
		13/26	経口	30, 100, 1000	雄：100 雌：30	30：無毒性量（雌），切歯の白色化（雄），骨の色素沈着 100：無毒性量（雄），赤血球系パラメータの軽度減少（雄），血清カルシウムの上昇，血清鉄の減少（雌），肝重量の増加，副腎重量の減少（雌），切歯の白色化（雌），骨密度の減少（雌），骨の色素沈着 1000：安楽殺（雄 1 例と雌 2 例，骨折のため），体重増加抑制，摂餌量減少，赤血球系パラメータの軽度減少（雌），尿素窒素の増加，白血球数の増加（雌），血清カリウムの増加（雌），血清鉄の減少（雌），活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（雄），大腿骨及び脛骨の骨梁及び成熟層板骨の減少
	サル	4	経口	30, 100, 1000	30	30：特になし（雌），側臥位（雄，薬理作用に起因） 100：流涎（雄），嘔吐 1000：流涎（雌），鎮静（雄，薬理作用に起因），赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値の減少，網状赤血球数の増加
		13	経口	20, 100, 1000	20	20：特になし 100：流涎，嘔吐，赤血球系パラメータの変化（赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値の減少，網状赤血球の増加），末梢血にハウエル・ジョリー小体を有した赤血球又は赤芽球の検出，脾，肝及び骨髄の色素着色 1000：鎮静，血清中性脂肪の上昇，肝重量の増加
		39	経口	10, 100, 1000	10	10：無毒性量，活動性の低下，傾眠（薬理作用に起因） 100：赤血球系パラメータの変化（赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値の減少，網状赤血球数の増加），血清中性脂肪，リンの増加，鉄代謝の変化（総鉄結合能及び不飽和鉄結合能の増加），尿中フッ素排泄の増加，脾臓のヘモジデリン沈着増加，骨髄の造血亢進，肝細胞肥大，肝重量の増加 1000：大腿骨の色素沈着（フッ素由来）
副作用	不眠症を対象にした国際共同第Ⅲ相試験において，本剤が投与された 883 例（日本人 155 例を含む）中 243 例（27.5%）に副作用が認められた。 主な副作用は，傾眠 93 例（10.5%），頭痛 37 例（4.2%），倦怠感 26 例					

<table>
<tr><td></td><td>（2.9%）等であった。（承認時）

その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>3%以上</th><th>1～3%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>傾眠，頭痛</td><td>浮動性めまい，睡眠時麻痺</td><td>注意力障害</td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>異常な夢，悪夢</td><td>幻覚，錯乱状態</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心</td><td>口内乾燥，腹痛</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>ALT（GPT）増加</td><td></td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td></td><td>回転性めまい，耳鳴</td><td>眼痛注)</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感，体重増加</td><td>食欲亢進，多汗症，血中トリグリセリド増加，異常感，転倒，筋肉痛</td><td></td></tr>
</table>
注）海外臨床試験でみられた副作用</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>エーザイ株式会社</td></tr>
</table>

第3部　品質に関する文書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	3.2.S.1.1	Nomenclature 名称	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	通知	評価資料
2	3.2.S.1.2	Structure 構造	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	通知	評価資料
3	3.2.S.1.3	General Properties 一般特性	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
4	3.2.S.2.1	Manufacturer(s) 製造業者	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
5	3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造方法及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
6	3.2.S.2.3	Control of Materials 原材料の管理	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
7	3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
8	3.2.S.2.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
9	3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/Eisai Inc.（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
10	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics 構造その他の特性の解明	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
11	3.2.S.3.2	Impurities 不純物	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
12	3.2.S.4.1	Specification 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
13	3.2.S.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
14	3.2.S.4.2.1	Description (Appearance) 性状（外観）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
15	3.2.S.4.2.2	Identification (IR) 確認試験（IR）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
16	3.2.S.4.2.3	Assay, Related Substances, and Identification (HPLC) 定量法，類縁物質及び確認試験（HPLC）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
17	3.2.S.4.2.4	Residual Solvents 残留溶媒	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
18	3.2.S.4.2.5	Residue on Ignition 強熱残分	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
19	3.2.S.4.2.6	Water Content 水分	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
20	3.2.S.4.2.7	[redacted]	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
21	3.2.S.4.2.8	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
22	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
23	3.2.S.4.3.1	Identification (IR) 確認試験　(IR)	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
24	3.2.S.4.3.2	Identification and Related Substances (HPLC) 確認試験及び類縁物質（HPLC）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
25	3.2.S.4.3.3	Residual Solvents 残留溶媒	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
26	3.2.S.4.3.4	Water Content 水分	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
27	3.2.S.4.3.5	[redacted]	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
28	3.2.S.4.3.6	Assay (HPLC) 定量法（HPLC）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
29	3.2.S.4.3.7	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
30	3.2.S.4.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/Eisai Inc.（米国）	国内／外国	社内報	評価資料
31	3.2.S.4.5	Justification of Specification 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
32	3.2.S.5	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
33	3.2.S.6	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
34	3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	20[redacted]- （実施中）	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
35	3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
36	3.2.S.7.3	Stability Data 安定性データ	エーザイ株式会社	20[redacted]- （実施中）	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
37	3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product 製剤及び処方	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社/Eisai Manufacturing Ltd.（英国）	国内／外国	社内報	評価資料
38	3.2.P.2.1	Components of the Drug Product 製剤成分	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
39	3.2.P.2.2	Drug Product 製剤	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/Eisai Manufacturing Ltd.（英国）	国内／外国	社内報	評価資料
40	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/Eisai Manufacturing Ltd.（英国）	国内／外国	社内報	評価資料
41	3.2.P.2.4	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
42	3.2.P.2.5	Microbiological Attributes 微生物学的観点からみた特徴	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
43	3.2.P.2.6	Compatibility 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
44	3.2.P.3.1	Manufacturer(s) 製造者	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
45	3.2.P.3.2	Batch Formula 製造処方	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
46	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造工程及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/Eisai Manufacturing Ltd.（英国）	国内／外国	社内報	評価資料
47	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/Eisai Manufacturing Ltd.（英国）	国内／外国	社内報	評価資料
48	3.2.P.3.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社/Eisai Manufacturing Ltd.（英国）	国内／外国	社内報	評価資料
49	3.2.P.4.1	Specifications 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
50	3.2.P.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
51	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
52	3.2.P.4.4	Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
53	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin ヒト又は動物起源の添加剤	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
54	3.2.P.4.6	Novel Excipients 新規添加剤	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
55	3.2.P.5.1	Specification(s) 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
56	3.2.P.5.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
57	3.2.P.5.2.1	Description 性状	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
58	3.2.P.5.2.2	Identification by UV Spectrophotometry 確認試験（UV）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
59	3.2.P.5.2.3	Identification by HPLC (Retention Time) 確認試験（HPLC）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
60	3.2.P.5.2.4	Identification by HPLC-PDA 確認試験（HPLC-PDA）	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
61	3.2.P.5.2.5	Related Substances 類縁物質	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
62	3.2.P.5.2.6	Assay 定量法	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
63	3.2.P.5.2.7	Dissolution 溶出性	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
64	3.2.P.5.2.8	Content Uniformity 含量均一性	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
65	3.2.P.5.2.9	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
66	3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
67	3.2.P.5.3.1	Identification by UV Spectrophotometry 確認試験（UV）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
68	3.2.P.5.3.2	Identification by HPLC (Retention Time) and HPLC-PDA 確認試験（HPLC）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
69	3.2.P.5.3.3	Related Substances 類縁物質	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
70	3.2.P.5.3.4	Assay 定量法	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
71	3.2.P.5.3.5	Dissolution 溶出性	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
72	3.2.P.5.3.6	Content Uniformity 含量均一性	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
73	3.2.P.5.3.7	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
74	3.2.P.5.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社/Eisai Inc.（米国）/Eisai Manufacturing Ltd.（英国）	国内	社内報	評価資料
75	3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities 不純物の特性	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
76	3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
77	3.2.P.6	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
78	3.2.P.7	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
79	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion 安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	20[redacted]- （実施中）	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
80	3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
81	3.2.P.8.3	Stability Data 安定性データ	エーザイ株式会社	20[redacted]- （実施中）	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.1.1.1	Binding affinity of E2006 to human orexin-1 and orexin-2 receptors (M10032)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
2	4.2.1.1.2	Determination of the association & dissociation rate constants and dissociation half-life time of lemborexant on the human OX_1 receptor (100026610)	[redacted]	20[redacted] （報告書作成年月）	[redacted]	海外	社内報	評価資料
3	4.2.1.1.3	Binding kinetics of E2006 on human orexin-2 receptor (M14007)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
4	4.2.1.1.4	In vitro activity and inhibition mode of E2006 on human and mouse orexin-1 receptor and orexin-2 receptor as determined by cell-based functional assay (W-20110320)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
5	4.2.1.1.5	Evaluation of agonist and antagonist effects of E2006 on human, rat, and murine orexin-1 receptor and orexin-2 receptor (M16023)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
6	4.2.1.1.6	Binding affinity of E2006 metabolites to human orexin-1 and orexin-2 receptors (M13009)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
7	4.2.1.1.7	Effects of E2006 on sleep time, sleep latency, and REM sleep ratio in mice (W-20100965)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
8	4.2.1.1.8	Effects of E2006 on sleep time, sleep latency, and REM sleep ratio in orexin neuron-deficient mice (M12001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
9	4.2.1.1.9	Evaluation of E2006 in a mouse model of emotion-induced cataplexy (W-20140712)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内報	評価資料
10	4.2.1.1.10	Effects of E2006 on sleep time and REM sleep ratio in rats (M10037)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
11	4.2.1.1.11	Chronic treatment sleep study of E2006 in rats to assess tolerance and rebound (M10038)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
12	4.2.1.1.12	Inhibitory effect of E2006 on adrenocorticotropic hormone increase induced by orexin-2 receptor agonist in rats (W-20110223)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
13	4.2.1.2.1	In vitro pharmacology - study of ER-562007-00 (929062)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成年月）	[redacted]	海外	社内報	評価資料
14	4.2.1.2.2	In vitro pharmacology study of ER-571789-00, ER-577483-00 and ER-571792-00 (100023762)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成年月）	[redacted]	海外	社内報	評価資料
15	4.2.1.2.3	In vitro effect of E2006 on human melatonin 1 receptor in a cell-based functional assay (M11009)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
16	4.2.1.2.4	In vitro functional effect of E2006 on human γ-aminobutyric acid A receptor (W-20110355)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
17	4.2.1.2.5	Influence on motor coordination and balance in mice (W-20110154)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
18	4.2.1.2.6	Influence on duration of ethanol-induced anesthesia in mice (W-20110180)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
19	4.2.1.3.1	E2006: Effects on hERG potassium currents in CHO cells expressing hERG channels (SBL038-047)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
20	4.2.1.3.2	Effects of ER-571789-00, ER-577483-00, and ER-571792-00 on hERG potassium currents in CHO cells stably expressing hERG channels (exploratory study) (W-20140611)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
21	4.2.1.3.3	Effects of E2006 on IKs current in CHO cells expressing KCNQ1/KCNE1 channels (T11038)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
22	4.2.1.3.4	Effects of E2006 on field potential duration in human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes (T11031)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
23	4.2.1.3.5	E2006: An exploratory study to assess effects on heart rate, aortic pressure and electrocardiographic parameters by intravenous administration in anesthetized dogs (W-20110322)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
24	4.2.1.3.6	E2006: An exploratory study to assess effects on heart rate, blood pressure, and the electrocardiogram by oral administration in conscious dogs (W-20110279)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成年月）	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
25	4.2.1.3.7	E2006: Effects on heart rate, blood pressure, and the electrocardiogram by oral administration in conscious monkeys (S10117)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
26	4.2.1.3.8	E2006: Effects on heart rate, blood pressure, and the electrocardiogram by oral administration before habitual sleeping time in conscious monkeys (T11037)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

4.2.2　薬物動態試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.2.1.1	Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of E2006 and its Metabolites Concentrations in Biological Samples and PBS (16-558)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
2	4.2.2.1.2	Validation of the Bioanalytical Method for the Measurement of E2006 in Rat Plasma (S10111)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
3	4.2.2.1.3	Validation of the Bioanalytical Method for the Measurement of E2006 in Rat Plasma (Part 2) (T12019)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
4	4.2.2.1.4	Validation of the Bioanalytical Method for the Measurement of E2006 in Monkey Plasma (S10112)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
5	4.2.2.1.5	Validation of the Bioanalytical Method for the Measurement of E2006 in Monkey Plasma (Part 2) (T12020)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
6	4.2.2.1.6	Validation of the Bioanalytical Method for the Measurement of E2006 in Rhesus Monkey Plasma (T13011)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
7	4.2.2.1.7	Validation of the Bioanalytical Method for the Measurement of E2006 in Mouse Plasma (T14046)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
8	4.2.2.1.8	Validation of the Bioanalytical Method for the Measurement of E2006 in Rabbit Plasma (T12024)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
9	4.2.2.1.9	Synthesis of [fluorophenyl-^{14}C]E2006 (13-143-a)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (韓国)	海外	社内報	参考資料
10	4.2.2.1.10	Measurement of purity of [fluorophenyl-^{14}C]E2006 (13-143-b)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
11	4.2.2.1.11	Purification and Purity Measurement of [^{14}C]E2006 (16-563)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
12	4.2.2.2.1	Pharmacokinetic Profiles of E2006 and Its Metabolites After Single Intravenous and Oral Administration of E2006 in Rats (16-561)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
13	4.2.2.2.2	Pharmacokinetic Profiles of E2006 and Its Metabolites After Single Intravenous and Oral Administration of E2006 in Monkeys (16-562)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
14	4.2.2.3.1	Absorption, Distribution, and Excretion of Radioactivity After a Single Oral Administration of [^{14}C]E2006 to Rats (14-074)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
15	4.2.2.3.2	Absorption, Distribution, and Excretion of Radioactivity After a Single Oral Administration of [^{14}C]E2006 to Monkeys (14-075)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
16	4.2.2.3.3	Absorption and Distribution of Radioactivity After a Single Oral Administration of [^{14}C]E2006 to Pigmented Rats (14-188)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
17	4.2.2.3.4	Placental Transfer and Excretion in Milk of Radioactivity After a Single Oral Administration of [^{14}C]E2006 to Rats (AE-7524-G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
18	4.2.2.4.1	Metabolism in Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]E2006 (AE-7077-G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
19	4.2.2.4.2	Metabolism in Monkeys After a Single Oral Administration of [^{14}C]E2006 (AE-7078-G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
20	4.2.2.4.3	E2006: Metabolite Analysis of E2006 in Rat Activated Liver S9 (DMPKT2011-014)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

4.2.3　毒性試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.3.1.1	E2006: Single Oral Dose Range Toxicity Study in Rats (S10042)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
2	4.2.3.1.2	E2006: An Extended Single Dose Oral Toxicity Study in Rats (S10120)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
3	4.2.3.1.3	E2006: An Extended Single Dose Oral Toxicity Study in Monkeys (S10118)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
4	4.2.3.2.1	E2006: A 7-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in Mice (K12075)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
5	4.2.3.2.2	E2006: A 4-week Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in CB6F1-nonTg rasH2 Mice (K14036)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
6	4.2.3.2.3	E2006: A 4-Week Oral Toxicokinetics Study in CB6F1-nonTg rasH2 Mice (K14035)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
7	4.2.3.2.4	E2006: A 7-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Rats (S10043)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
8	4.2.3.2.5	E2006: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats (K11004)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
9	4.2.3.2.6	E2006: An Immunohistochemical Analysis of Cytochrome P450 in Rat Livers (K12012)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成年月)	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
10	4.2.3.2.7	E2006: Reevaluation of Histopathology on Bone Tissue Obtained in the Study Entitled “E2006: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats” (Study No. K11004) (K13044)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
11	4.2.3.2.8	E2006: 13-Week and 26-Week Oral Toxicity Study in Rats (K12033)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
12	4.2.3.2.9	E2006: A 4-Week Oral Toxicity Study in Monkeys (SBL038-055)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
13	4.2.3.2.10	E2006: A 13-Week Oral Toxicity Study in Monkeys (SBL038-067)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
14	4.2.3.2.11	E2006: A 39-Week Oral Toxicity Study in Monkeys (6700074)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内報	評価資料
15	4.2.3.3.1.1	E2006: Reverse Mutation Assay in Bacteria (S11002)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
16	4.2.3.3.1.2	E2006: Mouse Lymphoma *tk* Assay (K11008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
17	4.2.3.3.2.1	E2006: Micronucleus Assay in Rats after Oral Administration (K11011)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
18	4.2.3.4.1.1	E2006: An Oral Carcinogenicity Study in Rats (K13092)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
19	4.2.3.4.2.1	E2006: A 26-Week Oral Carcinogenicity Study in CB6F1-Tg rasH2 Mice (K15016)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
20	4.2.3.5.1.1	E2006: An Oral Fertility and Early Embryonic Development Study in Male Rats (K13078)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
21	4.2.3.5.1.2	E2006: An Oral Fertility and Early Embryonic Development Study in Female Rats (K13063)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
22	4.2.3.5.2.1	E2006: An Oral Dose Range Toxicity Study in Pregnant Rats (K12001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
23	4.2.3.5.2.2	E2006: An Oral Embryo-Fetal Development Study in Rats (K12010)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
24	4.2.3.5.2.3	E2006: An Oral Embryo-Fetal Development Study in Rats (Additional Study) (K12080)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
25	4.2.3.5.2.4	E2006: An Oral Study in Pregnant Rats for Reversibility of Fetal Membranous Ventricular Septal Defect (mVSD) (20060758)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内報	評価資料
26	4.2.3.5.2.5	E2006: An Oral Dose Range Toxicity Study in Pregnant Rabbits (K12002)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
27	4.2.3.5.2.6	E2006: An Oral Embryo-Fetal Development Study in Rabbits (K12011)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
28	4.2.3.5.3.1	E2006: An Oral Dose Range Toxicity Study of Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats (20060759)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内報	参考資料
29	4.2.3.5.3.2	E2006: An Oral Toxicity Study of Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats (20060760)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内報	評価資料
30	4.2.3.7.3.1	E2006: A 14-Week Oral Toxicity Study in Female Rat with 12-Week Recovery Period (6700122)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内報	評価資料
31	4.2.3.7.3.2	E2006: A 4-Week Fluoride Measurement Study in Female Rats (K14010)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
32	4.2.3.7.3.3	E2006: A Single-Dose Fluoride Measurement Study in Rats with CYP Inhibitor (K14014)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sunplanet Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
33	4.2.3.7.4.1	E2006: Physical Dependence Study in Rats Following Oral Administration (ES13070)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
34	4.2.3.7.4.2	E2006: A Preliminary Single Dose Study for an Intravenous Self-Administration Study in Rhesus Monkeys (ES13261)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
35	4.2.3.7.4.3	E2006: Study on the Reinforcing Effect by Intravenous Self-Administration in Rhesus Monkeys (ES13262)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
36	4.2.3.7.4.4	E2006: Drug Discrimination Study in Female Rats (463-058)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内報	評価資料
37	4.2.3.7.5.1	Determination of Plasma Concentration of M10 After Multiple Oral Administrations of E2006 in Mice (DMPKT2014-007)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
38	4.2.3.7.5.2	E2006: A 4-Week Oral Toxicokinetics Study in Rats (ES15364)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
39	4.2.3.7.5.3	E2006: A 4-Week Oral Toxicokinetics Study in Monkeys (ES15365)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
40	4.2.3.7.6.1	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (14K5368G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
41	4.2.3.7.6.2	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (14K5358G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
42	4.2.3.7.6.3	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (15K2008G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
43	4.2.3.7.6.4	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (15K1998G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
44	4.2.3.7.6.5	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (15K2018G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
45	4.2.3.7.6.6	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (14K5348G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
46	4.2.3.7.6.7	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (16K8568G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
47	4.2.3.7.6.8	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (14K3348G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
48	4.2.3.7.6.9	[redacted]: Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* (964018)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	海外	社内報	評価資料
49	4.2.3.7.6.10	[redacted]: Reverse Mutation Assay in Bacteria (15K1538G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
50	4.2.3.7.7.1	E2006: Exploratory In Vitro Phototoxicity Test (T14019)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料
51	4.2.3.7.7.2	E2006: Phototoxicity Test in Balb/c 3T3 cells (T17022)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料
52	4.2.3.7.7.3	E2006: An Investigative Study to Evaluate the Effect on In Vitro Culture of *Plasmodium falciparum* with Human Erythrocytes (W-20140891)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料

4.3 参考文献

番号	タイトル
1	Akanmu MA, Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. Brain Res. 2005;1048:138–45.
2	Asahi S, Egashira SI, Matsuda M, Iwaasa H, Kanatani A, Ohkubo M, et al. Development of an orexin-2 receptor selective agonist, [Ala^{11}, D-Leu^{15}]orexin-B. Bioorg Med Chem Lett. 2003;13:111–3.
3	Baylink DJ and Bernstein DS. The effects of fluoride therapy on metabolic bone disease. A histologic study. Clin Orthop Relat Res. 1967 Nov-Dec;55:51-85
4	Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In vitro and in silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2017;362(2):287–95.
5	Blaszczyk J, Tajchert K. Sex and strain differences of acoustic startle reaction development in adolescent albino Wistar and hooded rats. Acta Neurobiologiae experimentalis. 1996;56:919-25.
6	Bolge S, Doan J, Kannan H, Baran R. Association of insomnia with quality of life, work productivity, and activity impairment. Qual Life Res. 2009; 18:415–22.
7	Born S, Gauvin DV, Mukherjee S, Briscoe R. Preclinical assessment of the abuse potential of the orexin receptor antagonist, suvorexant. Regulat Toxicol Pharmacol, 2017;86:181–192.
8	Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, Hoever P, Aissaoui H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med. 2007;13:150–5.
9	Chang H, Saito T, Ohiwa N, Tateoka M, Deocaris CC, Fujikawa T, et al. Inhibitory effects of an orexin-2 receptor antagonist on orexin A- and stress-induced ACTH responses in conscious rats. Neurosci Res. 2007;57:462–6.
10	Connor KM, Mahoney E, Jackson S, Hutzelmann J, Zhao X, Snyder E, et al. A Phase II dose-ranging study evaluating the efficacy and safety of the orexin receptor antagonist filorexant (MK-6096) in patients with primary insomnia. Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19:1–10.
11	DailyMed [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2014-2016. Belsomra-suvorexant tablet, film [cited 2018 May 16]; [about 35 pages]. Available from: https://dailymed nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e5b72731-1acb-45b7-9c13-290ad12d3951.
12	Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy—clinical aspects, pathophysiology and management strategy. Nat Rev Neurol. 2014;10(7):386–95.
13	De Boer P, Drevets WC, Roael H, van der Ark P, Kent JM, Kezic I, et al. A randomized Phase 2 study to evaluate the orexin-2 receptor antagonist seltorexant in individuals with insomnia without psychiatric comorbidity. J Psychopharmacol. 2018;32:668–77.
14	DiBonaventura M, Richard L, Kumar M, Forsythe A, Flores NM, Moline M. The association between insomnia and insomnia treatment side effects on health status, work productivity, and healthcare resource use. 2015;PLoS ONE 10(10): e0137117.
15	Dimitrov EL, DeJoseph MR, Brownfield MS, Urban JH. Involvement of neuropeptide Y Y1 receptors in the regulation of neuroendocrine corticotropin-releasing hormone neuronal activity. Endocrinol. 2007;148(8):3666–73.

番号	タイトル
16	Dugovic C, Shelton JE, Aluisio LE, Fraser IC, Jiang X, Sutton SW, et al. Blockade of orexin-1 receptors attenuates orexin-2 receptor antagonism-induced sleep promotion in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330:142–51.
17	Ebert B, Anderson NJ, Cremers TI, Rasmussen S, Vogel V, Fahey JM, et al. Gaboxadol – a different hypnotic profile with no tolerance to sleep EEG and sedative effects after repeated daily dosing. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90:113–22.
18	Fleeman TL, Cappon GD, Hurtt ME. Postnatal closure of membranous ventricular septal defects in Sprague-Dawley rat pups after maternal exposure with trimethadione. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2004;71:185-90.
19	Hamilton LW,Timmons CR. Maturation of startle reflex habituation in rats. Bulletin of the Psychonomic Society. 1979;14(6):427-30.
20	Hamilton RA, Garnett WR, Kline BJ. Determination of mean valproic acid serum level by assay of a single pooled sample. Clin Pharmacol Ther. 1981;29(3):408-13.
21	Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. Neuron. 2001;30(2):345–54.
22	Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavely D, Liu K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. Neurology. 2012;79:2265–74.
23	Hoever P, Dorffner G, Beneš H, Penzel T, Danker-Hopfe H, Barbanoj MJ, et al. Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. Clin. Pharmacol. Ther. 2012;91(6):975–85.
24	Hondo M, Nagai K, Ohno K, Kisanuki Y, Willie JT, Watanabe T, et al. Histamine-1 receptor is not required as a downstream effector of orexin-2 receptor in maintenance of basal sleep/wake states. Acta Physiol. 2010;198:287–94.
25	Jászberényi M, Bujdosó E, Pataki I, Telegdy G. Effects of orexins on the hypothalamic-pituitary-adrenal system. J Neuroendocrinol. 2000;12:1174–8.
26	Kenakin T. Allosteric modulators: the new generation of receptor antagonists. Mol Interv. 2004;4(4):222-9.
27	Kohsaka A, Watanobe H, Kakizaki Y, Suda T, Schiöth HB. A significant participation of orexin-A, a potent orexigenic peptide, in the preovulatory luteinizing hormone and prolactin surges in the rat. Brain Res. 2001;898:166-70.
28	Lindemann G, Nylen MU. Calcium fluoride containing granules produced in vitro in rat bones. Scand J Dent Res. 1979;87:381-9.
29	Lindemann G. A lipid material in bone and teeth in experimental chronic fluorosis. Nature. 1957;180:926.
30	Lindemann G. Calcium fluoride in demineralized bones from rats with experimental chronic fluorosis. Scand. J. Dent. Res. 1975:83:75-87.
31	Maurer JK, Cheng MC, Boysen BG, Anderson RL. Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. J Natl Cancer Inst. 1990;82:1118-26.

番号	タイトル
32	Mets MAJ, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. Sleep Med Rev. 2010;14:259–67.
33	Morairty SR, Revel FG, Malherbe P, Moreau JL, Valladao D, Wettstein JG, et al. Dual hypocretin receptor antagonism is more effective for sleep promotion than antagonism of either receptor alone. PLoS One. 2012;7(7):e39131.
34	Murphy P, Moline M, Mayleben D, Rosenberg R, Zammit G, Pinner K, et al. Lemborexant, a dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a Bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Sleep Med. 2017;13:1289–99.
35	Murphy PJ, Yasuda S, Nakai K, Yoshinaga T, Hall N, Zhou M, et al. Concentration-response modeling of ECG data from early-phase clinical studies as an alternative clinical and regulatory approach to assessing QT risk – experience from the development program of lemborexant. J Clin Pharmacol. 2017;57(1):96–104.
36	Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) Survey on Background Control Data of Developmental and Reproductive Toxicity Studies in Rats, Rabbits and Mice. Congenital Anomalies. 1997;37:47-138.
37	Noritake, K. Background Data for Embryo-Fetal Development Study in Sprague Dawley Rats [Crl:CD(SD)], DJSOT, RDT (K13048), 2014.
38	Noritake, K. Sodium fluoride: A 26-Week Oral Toxicity Study in Female Rats (K13084), 2014.
39	Nurmio M, Tena-Sempere M, and Toppari J. Orexins and the regulation of the hypothalamic‐pituitary-testicular axis. Acta Physiol. 2010;198(3):349–54.
40	Oishi Y, Williams RH, Agostinelli L, Arrigoni E, Fuller PM, Mochizuki T, et al. Role of the medial prefrontal cortex in cataplexy. J Neurosci. 2013;33(23):9743–51.
41	Parker GA, Gibson WB. Liver lesions in rats associated with wrapping of the torso. Toxicol Pathol. 1995;23(4):507-12.
42	Perumal E, Paul V, Govindarajan V, Panneerselvam L. A brief review on experimental fluorosis. Toxicol Lett. 2013 Nov 25;223(2):236-51.
43	Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk A, Alanko L, Huhtaniemi I, Stenberg D. Orexin A and B levels in the hypothalamus of female rats: the effects of the estrous cycle and age. Eur J Endocrinol. 2004;150:737-42.
44	Radulovacki M, Virus RM, Djuricic-Nedelson M, Green RD. Adenosine analogs and sleep in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1984;228(2):268–74.
45	Renger JJ, Dunn SL, Motzel SL, Johnson C, Koblan KS. Sub-chronic administration of zolpidem affects modifications to rat sleep architecture. Brain Res. 2004;1010(1–2):45–54.
46	Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. J Clin Sleep Med. 2007;3:S7–10.
47	Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92:573–85.

番号	タイトル
48	Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, et al. Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. Neuron. 2005;46:297–308.
49	Satomoto K, Kuroiwa Y, Masubuchi Y, Uemura H, Oshima Y, Okazaki S. Spontaneous convulsions in Sprague-Dawley rats in carcinogenicity studies. J Toxicol Sci. 2012;37(3):645–7.
50	Silveyra P, Cataldi NI, Lux-Lantos VA, Libertun C, Role of orexins in the hypothalamic pituitary-ovarian relationship, Acta Physiol. 2010;198:355-60.
51	Silveyra P, Lux-Lantos V, Libertun C. Both orexin receptors are expressed in rat ovaries and fluctuate with the estrous cycle: effects of orexin receptor antagonists on gonadotropins and ovulation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 293, E977-85,
52	Small CJ, Goubillon ML, Murray JF, Siddiqui A, Grimshaw SE, Young H, et al. Central orexin A has site-specific effects on Luteinizing hormone release in female rats. Endocrinol. 2003;144(7):3225-36.
53	Solomon HM, Wier PJ, Fish CJ, Hart TK, Johnson CM, Posobiec LM, et al. Spontaneous and induced alterations in the cardiac membranous ventricular septum of fetal, weanling, and adult rats. Teratology. 1997;55(3):185-94.
54	Spinazzi R, Andreis PG, Rossi GP, Nussdorfer GG. Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Pharm Rev. 2006;58(1): 46-57.
55	Takaoka M, Sehata S, Maejima T, Imai T, Torii M, Satoh H, et al. Interlaboratory comparison of short-term carcinogenicity studies using CB6F1-rasH2 transgenic mice. Toxicol Pathol. 2003;31(2):191–199.
56	Walburn JT. ER-000571794-000: Single oral pharmacokinetic study in female rats, Study No. 463-059, 2016.
57	Yin J, Babaoglu K, Brautigam CA, Clark L, Shao Z, Scheuermann TH, et al. Structure and ligand-binding mechanism of the human OX_1 and OX_2 orexin receptors. Nat Struct Mol Biol. 2016;23(4):293–9.
58	Yin J, Mobarec JC, Kolb P, Rosenbaum DM. Crystal structure of the human OX_2 orexin receptor bound to the insomnia drug suvorexant. Nature. 2015;519(7542):247–50.

第5部　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.1.2.1	A Single-center, Open-label, Randomized, Multi-cohort, Crossover Study of Relative Bioavailability of Tablet Versus Capsule Formulation of E2006 in Healthy Adult Subjects (E2006-A001-005)	Eisai Inc.	2012.8-2012.10	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
2	5.3.1.4.1	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of E2006 in Human Plasma (RPT11281)	[redacted]	20[redacted] Amendment 1: 20[redacted] (報告書作成日)	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
3	5.3.1.4.2	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of E2006 in Human Urine (RPT11282)	[redacted]	20[redacted] Amendment 1: 20[redacted] (報告書作成日)	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
4	5.3.1.4.3	Quantitation of E2006 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (AGWD2)	[redacted]	20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] Addendum 2: 20[redacted] (報告書作成日)	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
5	5.3.1.4.4	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of E2006 and its Three Metabolites M4, M9 and M10 Concentrations in Human Sodium Heparin Plasma (RPT14206)	[redacted]	20[redacted] Amendment 1: 20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] Addendum 2: 20[redacted] Addendum 3: 20[redacted] Addendum 4: 20[redacted] (報告書作成日)	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
6	5.3.1.4.5	Quantitation of E2006, M4, M9, and M10 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (AHTR2)	[redacted]	20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] Addendum 2: 20[redacted] (報告書作成日)	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
7	5.3.1.4.6	Quantitation of S-Bupropion and S,S-Hydroxybupropion in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (AHSX2)	[redacted]	20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
8	5.3.1.4.7	Quantitation of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (AFPZ2)	[redacted]	20[redacted] Addendum1: 20[redacted] Addendum 2: 20[redacted] Addendum 3: 20[redacted] Addendum 4: 20[redacted] Addendum 5: 20[redacted] Addendum 6: 20[redacted] Addendum 7: 20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
9	5.3.1.4.8	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of (S)-Zopiclone Concentrations in Human Sodium Heparin Plasma (RPT15932)	[redacted]	20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
10	5.3.1.4.9	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Determination of Ethinyl Estradiol and Norethindrone in Human Plasma (RPT17901)	[redacted]	20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
11	5.3.1.4.10	A More Sensitive Assay Method Validation Study for the Determination of E2006, M4, M9, and M10 in Phosphate Buffered Saline (19-384)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
12	5.3.1.4.11	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Famotidine Concentrations in Human Plasma (Sodium Heparin) (RPT17906)	[redacted]	20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
13	5.3.1.4.12	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Determination of Fluconazole in Human Sodium Heparin Plasma (RPT17923)	[redacted]	20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
14	5.3.1.4.13	Validation of an LC-MS/MS Method the Determination of Suvorexant Concentrations in Human K_2EDTA Plasma (RPT14913)	[redacted]	20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
15	5.3.1.4.14	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Zolpidem Concentrations in Human Sodium Heparin Plasma (RPT15939)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
16	5.3.1.4.15	Partial Validation of a GC-MS Method for the Quantitative Determination of Ethanol in Human Sodium Heparin Plasma (RPT18904)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
17	5.3.1.4.16	Partial Validation of a GC-MS Method for the Quantitative Determination of Ethanol in Whole Human Blood (RPT18905)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
18	5.3.1.4.17	Quantitation of Donepezil and Memantine in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (AHOF2)	[redacted]	20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] Amendment 1: 20[redacted] Addendum 2: 20[redacted] Addendum 3: 20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
19	5.3.1.4.18	Quantitation of Galantamine in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (AJTV2)	[redacted]	20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] Addendum 2: 20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
20	5.3.1.4.19	Cross Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of Lemborexant (E2006) and its Metabolites M4, M9 and M10 in Human Plasma (RPT 18315)	[redacted]	20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
21	5.3.1.4.20	Quantitation of E2006, M4, M9, and M10 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (AKNM)	[redacted]	20[redacted] Addendum 1: 20[redacted] （報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
22	5.3.1.4.21	Cross Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of Lemborexant (E2006) and its Metabolites M4, M9 and M10 Human Plasma (RPT18367)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
23	5.3.1.4.22	Determination of E2006 Concentrations in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006-A001-001 (RPT11295)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
24	5.3.1.4.23	Determination of E2006 Concentrations in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006-A001-002 (RPT12250)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
25	5.3.1.4.24	Determination of E2006, M4, M9 and M10 Concentrations in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006-A001-003 (RPT14207)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
26	5.3.1.4.25	Quantitation of E2006, M4, M9, and M10 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-A001-004) (AHTB)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
27	5.3.1.4.26	Quantitation of S-Bupropion and S,S-Hydroxybupropion in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-A001-004) (AHTC)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
28	5.3.1.4.27	Quantitation of Midazolam in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-A001-004) (AHTD)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
29	5.3.1.4.28	Quantitation of E2006 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-A001-005) (AGWE)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
30	5.3.1.4.29	Quantitation of E2006, M4, M9, and M10 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-A001-007) (AHUC)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
31	5.3.1.4.30	Radioanalysis in Support of Clinical Protocol No. E2006-A001-007 (8292974)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
32	5.3.1.4.31	Quantitation of E2006 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-A001-008) (AHQE)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
33	5.3.1.4.32	Sample Analysis of E2006 and its Metabolites M4, M9 and M10 in Human Plasma Samples From Eisai Inc. Clinical Study E2006-A001-009 (RPT18262)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
34	5.3.1.4.33	Sample Analysis of E2006 and its Three Metabolites M4, M9 and M10 in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006 A001-012 (RPT18226)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
35	5.3.1.4.34	Sample Analysis of E2006 and its Metabolites M4, M9 and M10 in Human Plasma Samples From Eisai Inc. Clinical Study E2006-A001-102 (RPT18222)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
36	5.3.1.4.35	Sample Analysis of E2006, M4, M9, M10, Suvorexant and Zolpidem in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006-A001-103 (RPT17268)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
37	5.3.1.4.36	Sample Analysis of E2006 and its Three Metabolites M4, M9 and M10 in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006 A001-104 (RPT18224)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
38	5.3.1.4.37	Plasma Protein Binding of E2006 and its Three Metabolites in Subjects With Hepatic Impairment in Support of a Clinical Study (E2006-A001-104) (19-381)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料	無
39	5.3.1.4.38	Sample Analysis of E2006 and its Three Metabolites M4, M9 and M10 in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006 A001-105 (RPT18225)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
40	5.3.1.4.39	Plasma Protein Binding of E2006 and its Three Metabolites in Subjects With Renal Impairment in Support of a Clinical Study (E2006-A001-105) (19-375)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料	無
41	5.3.1.4.40	Determination of E2006, M4, M9, M10 and (S)-Zopiclone Concentrations in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006-E044-106 (RPT16223)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
42	5.3.1.4.41	Determination of E2006 and M10 Concentrations in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006-A001-107 (RPT14282)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
43	5.3.1.4.42	Sample Analysis of E2006 and its Three Metabolites M4, M9 and M10 in Human Plasma Samples From Eisai Clinical Study E2006 A001-108 (RPT16311)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
44	5.3.1.4.43	Quantitation of E2006 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-G000-201) (AHRF)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
45	5.3.1.4.44	Determination of Melatonin in Human Saliva Samples From the Study Titled, "A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Bayesian Adaptive Randomization Design, Dose Response Study of the Efficacy of E2006 in Adults and Elderly Subjects With Chronic Insomnia. Phase 2" (E2006-G000-201)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
46	5.3.1.4.45	Quantitation of E2006, M4, M9, and M10 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-G000-202) (AJSE)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
47	5.3.1.4.46	Quantitation of Galanthamine in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-G000-202) (AJSH)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
48	5.3.1.4.47	Quantitation of Donepezil and Memantine in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-G000-202) (AKSJ)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料	無
49	5.3.1.4.48	Quantitation of E2006, M4, M9, and M10 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-G000-303) (AJSC)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無
50	5.3.1.4.49	Quantitation of E2006, M4, M9, and M10 in Human Plasma via HPLC With MS/MS Detection (E2006-G000-304) (AJER)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.2.1.1	E2006: Plasma Protein Binding of E2006 in Mouse, Rat, Monkey and Human (12-304)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
2	5.3.2.1.2	Plasma Protein Binding of E2006 Metabolites in Mice, Rats, Monkeys, and Humans (16-559)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
3	5.3.2.1.3	Binding of E2006 to Human Plasma Proteins (DMPKT2017-003)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
4	5.3.2.2.1	E2006: Structural Analysis of E2006 Metabolites Produced by Mouse, Rat, Monkey and Human Liver Microsomes and Recombinant Human Cytochrome P450 3A (C12062)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
5	5.3.2.2.2	E2006: Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in E2006 Metabolism (DMPKT2012-005)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
6	5.3.2.2.3	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in E2006 Metabolites Metabolism (DMPKT2013-011)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
7	5.3.2.2.4	Identification of Metabolic Enzymes Involved With E2006 Metabolism in Cryopreserved Human Hepatocytes (DMPKT2017-002)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
8	5.3.2.2.5	Analysis of E2006 Metabolites in Human Plasma and Urine Collected in E2006-A001-001 Study (DMPKT2012-008)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
9	5.3.2.2.6	Comparison of Plasma Exposure of E2006 Metabolites Between Humans and Animals (DMPKT2013-005)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
10	5.3.2.2.7	Simultaneous Determination of E2006 Metabolites' Concentrations in Human Plasma Samples From the Clinical Study "E2006-A001-002" Using Validated Bioanalytical Method (DMPKT2013-009)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
11	5.3.2.2.8	E2006: Investigation of Potential Inhibition of E2006 on Human CYP Isoforms in Human Liver Microsomes (DMPKT2012-001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
12	5.3.2.2.9	In Vitro Evaluation of E2006 Metabolites as Inhibitors of Human CYP Isoforms (B130772)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
13	5.3.2.2.10	In Vitro Induction of Cytochrome P450 Isoforms by E2006 and its Metabolites Using Cryopreserved Human Hepatocytes (15-131)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
14	5.3.2.2.11	Metabolism in Humans After a Single Oral Administration of [^{14}C]E2006 (AE-7433-G)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
15	5.3.2.3.1	In Vitro Blood Cell Distribution of E2006 and its Metabolites (16-560)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
16	5.3.2.3.2	Assessment of Susceptibility and Inhibitory Effects of E2006 and its Metabolites to P-gp and BCRP by Transcellular Transport System (DMPKT2013-010)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	評価資料	無
17	5.3.2.3.3	In Vitro Assessment on the Inhibitory Effect of E2006 and its Metabolites With Human BSEP Efflux Transporter, and With Human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, and MATE2-K Uptake Transporters (KAC36-02-130827)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（ハンガリー）	外国	社内報	評価資料	無
18	5.3.2.3.4	In vitro Assessment on the Substrate Susceptibility of E2006 and its Metabolites With Human OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters (KAC37-03-130827)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（ハンガリー）	外国	社内報	評価資料	無

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.3.1.1	A 2-Part, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Single Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of E2006 in Healthy Subjects and Otherwise Healthy Subjects with Primary Insomnia (E2006-A001-001)	Eisai Inc.	2011.10-2012.8	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
2	5.3.3.1.2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of E2006 in Healthy Adult and Elderly Subjects (E2006-A001-002)	Eisai Inc.	2012.8-2013.5	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
3	5.3.3.1.3	A Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of E2006 in Healthy Japanese and White Subjects (E2006-A001-003)	Eisai Co., Ltd.	2013.12-2014.5	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料	有
4	5.3.3.1.4	An Open-Label, Single-Dose Study to Determine the Metabolism and Excretion of [^{14}C]E2006 in Healthy Male Subjects (E2006-A001-007)	Eisai Inc.	2014.2-2014.4	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
5	5.3.3.3.1	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Respiratory Safety of Lemborexant in Adult and Elderly Healthy Subjects and Adult and Elderly Subjects with Mild Obstructive Sleep Apnea (E2006-A001-102)	Eisai Inc.	2018.2-2018.8	8施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
6	5.3.3.3.2	An Open-label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Lemborexant (E2006) and its Metabolites in Subjects with Mild and Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects (E2006-A001-104)	Eisai Inc.	2018.1-2018.4	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
7	5.3.3.3.3	An Open-label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Lemborexant and Its Metabolites in Subjects with Normal Renal Function or with Severe Renal Impairment (E2006-A001-105)	Eisai Inc.	2018.2-2018.8	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
8	5.3.3.4.1	A 2-Part, Open-Label Study to Assess Potential Metabolism-Based Drug-Drug Interactions of E2006 When Coadministered With Itraconazole (CYP3A inhibitor), Rifampin (CYP3A inducer), Midazolam (CYP3A substrate), or Bupropion (CYP2B6 substrate) (E2006-A001-004)	Eisai Inc.	2014.3-2014.4	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
9	5.3.3.4.2	An Open-Label, Single-Dose, Randomized Crossover Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Rate and Extent of E2006 Absorption in Healthy Subjects (E2006-A001-008)	Eisai Inc.	2014.2-2014.5	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
10	5.3.3.4.3	Single-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose, 4-Period Crossover, Drug-Alcohol Interaction Study in Lemborexant in Healthy Subjects (E2006-A001-009)	Eisai Inc.	2018.3-2018.9	1施設 (カナダ)	外国	社内報	参考資料	無
11	5.3.3.4.4	A 3-Part, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions of Lemborexant When Coadministered with an Oral Contraceptive, Famotidine, or Fluconazole in Healthy Subjects (E2006-A001-012)	Eisai Inc.	2018.2-2018.3	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
12	5.3.3.5.1	Concentration Effect Analysis of Combined Data from Study: E2006-A001-002 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of E2006 in Healthy Adult and Elderly Subjects and Study: E2006-A001-003 A 2-Part, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of E2006 in Healthy Japanese and White Subjects (tqt-002-003)	ERT	2018.11 (報告書作成年月)	ERT	外国	社内報	参考資料	有
13	5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic Analysis of E2006 in Healthy and Insomnia Subjects and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Efficacy and Safety in Adult and Elderly Subjects with Insomnia Disorder (Study E2006-G000-201) (CPMS-E2006-001R)	Eisai Ltd.	2014.11 (報告書作成年月)	Eisai Ltd.	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
14	5.3.3.5.3	Evaluation of the Relationship between Exposure to Lemborexant and Selected Outcome Variables Following Single and Multiple Dose Administration (Study E2006-E044-106) (CPMS-E2006-003R)	Eisai Ltd.	2017.5 (報告書作成年月)	Eisai Ltd.	外国	社内報	参考資料	無
15	5.3.3.5.4	Population Pharmacokinetic Analysis of Lemborexant and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Postural Stability, Auditory Awakening Threshold, and Cognitive Performance in Healthy Subjects 55 Years and Older Following Single Dose Lemborexant Administration (Study E2006-A001-108) (CPMS-E2006-005R)	Eisai Ltd.	2018.8 (報告書作成年月)	Eisai Ltd.	外国	社内報	参考資料	無
16	5.3.3.5.5	Population Pharmacokinetics of Lemborexant in Healthy Subjects and Subjects with Primary Insomnia and Exposure-Response Analyses of Efficacy and Safety in Subjects with Primary Insomnia (Study E2006-G000-303, E2006-G000-304) (CPMS-E2006-004R)	Eisai Ltd.	2018.12 (報告書作成年月)	Eisai Ltd.	外国	社内報	参考資料	無
17	5.3.3.5.6	Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model for Lemborexant and Simulations of Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interactions (CPMS-E2006-PBPK)	Eisai Co., Ltd.	2018.11 (報告書作成年月)	Eisai Co., Ltd.	国内	社内報	参考資料	無

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.4.1.1	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Active-Comparator, 4-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of Lemborexant versus Placebo and Zolpidem on Postural Stability, Auditory Awakening Threshold, and Cognitive Performance in Healthy Subjects 55 Years and Older (E2006-A001-108)	Eisai Inc.	2016.11-2017.10	4施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
2	5.3.4.1.2	A Randomized, Double-Blind, 6-Way Crossover Study to Determine the Abuse Potential of Single Oral Doses of Lemborexant Compared to Zolpidem, Suvorexant and Placebo in Healthy, Non-Dependent, Recreational Sedative Users (E2006-A001-103)	Eisai Inc.	2017.4-2018.6	1施設 (カナダ)	外国	社内報	参考資料	無
3	5.3.4.1.3	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, 4-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of Lemborexant versus Placebo on Driving Performance in Healthy Adult and Elderly Subjects (E2006-E044-106)	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2015.11-2017.1	1施設 (オランダ)	外国	社内報	評価資料	有
4	5.3.4.2.1	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of 2 Dosage Strengths of E2006 on a Multiple Sleep Latency Test in Subjects with Insomnia Disorder (E2006-A001-107)	Eisai Inc.	2014.12-2015.4	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料	無
5	5.3.4.2.2	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Bayesian Adaptive Randomization Design, Dose-Response Study of the Efficacy of E2006 in Adults and Elderly Subjects with Chronic Insomnia (E2006-G000-201)	Eisai Inc.	2013.11-2014.4	22施設 (米国)	外国	社内報	評価資料	有

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.1.1	A Long-Term Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of Lemborexant in Subjects With Insomnia Disorder (E2006-G000-303) (Core clinical study report)	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2018.5	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料	有
2	5.3.5.1.2	A Long-Term Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of Lemborexant in Subjects With Insomnia Disorder (E2006-G000-303) (Synoptic clinical study report)	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2019.01	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料	有
3	5.3.5.1.3	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Active Comparator, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Lemborexant in Subjects 55 Years and Older with Insomnia Disorder (E2006-G000-304)	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2016.5-2018.1	67施設 （米国等）	外国	社内報	評価資料	有
4	5.3.5.4.1	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study with Open-Label Extension Phase of the Efficacy and Safety of Lemborexant in Subjects with Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder and Mild to Moderate Alzheimer's Disease Dementia (E2006-G000-202) (Clinical Study Report [Core Study])	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.12-2018.7	57施設 （米国，日本等）	外国	社内報	参考資料	無
5	5.3.5.4.2	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study with Open-Label Extension Phase of the Efficacy and Safety of Lemborexant in Subjects with Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder and Mild to Moderate Alzheimer's Disease Dementia (E2006-G000-202) (Synoptic Clinical Study Report [Interim Report for Open-Label Extension Phase])	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2017.2- 実施中（データカットオフ日：2019.1.11）	14施設 （米国，日本）	外国	社内報	参考資料	無

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety	Eisai Inc.	—	—	外国	社内報	評価資料	無
2	5.3.5.3.2	レンボレキサントの安全性に関する追加解析	Eisai Co., Ltd.	—	—	国内	社内報	評価資料	無
3	5.3.5.3.3	レンボレキサントの有効性に関する追加解析	Eisai Co., Ltd.	—	—	国内	社内報	評価資料	無

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.7.1	症例一覧表 （E2006-A001-003試験）	Eisai Co., Ltd.	2013.12-2014.5	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
2	5.3.7.2	症例一覧表 （E2006-E044-106試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2015.11-2017.1	1施設 （オランダ）	外国	社内報	評価資料
3	5.3.7.3	症例一覧表 （E2006-G000-201試験）	Eisai Inc.	2013.11-2014.4	22施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
4	5.3.7.4	症例一覧表 （E2006-G000-303試験［Core clinical study report］）	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2018.5	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料
5	5.3.7.5	症例一覧表 （E2006-G000-303試験［Synoptic clinical study report］）	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2019.01	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料
6	5.3.7.6	症例一覧表 （E2006-G000-304試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2016.5-2018.1	67施設 （米国等）	外国	社内報	評価資料
7	5.3.7.7	有害事象一覧表 （E2006-A001-003試験）	Eisai Co., Ltd.	2013.12-2014.5	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
8	5.3.7.8	有害事象一覧表 （E2006-E044-106試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2015.11-2017.1	1施設 （オランダ）	外国	社内報	評価資料
9	5.3.7.9	有害事象一覧表 （E2006-G000-201試験）	Eisai Inc.	2013.11-2014.4	22施設 （米国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
10	5.3.7.10	有害事象一覧表 （E2006-G000-303試験［Core clinical study report］）	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2018.5	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料
11	5.3.7.11	有害事象一覧表 （E2006-G000-303試験［Synoptic clinical study report］）	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2019.01	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料
12	5.3.7.12	有害事象一覧表 （E2006-G000-304試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2016.5-2018.1	67施設 （米国等）	外国	社内報	評価資料
13	5.3.7.13	重篤な有害事象一覧表 （E2006-G000-201試験）	Eisai Inc.	2013.11-2014.4	22施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
14	5.3.7.14	重篤な有害事象一覧表 （E2006-G000-303試験［Core clinical study report］）	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2018.5	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料
15	5.3.7.15	重篤な有害事象一覧表 （E2006-G000-303試験［Synoptic clinical study report］）	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2019.01	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料
16	5.3.7.16	重篤な有害事象一覧表（E2006-G000-304試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2016.5-2018.1	67施設 （米国等）	外国	社内報	評価資料
17	5.3.7.17	臨床検査異常値一覧表（E2006-A001-003試験）	Eisai Co., Ltd.	2013.12-2014.5	1施設 （米国）	外国	社内報	評価資料
18	5.3.7.18	臨床検査異常値一覧表 （E2006-E044-106試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2015.11-2017.1	1施設 （オランダ）	外国	社内報	評価資料
19	5.3.7.19	臨床検査異常値一覧表（E2006-G000-201試験）	Eisai Inc.	2013.11-2014.4	22施設 （米国）	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
20	5.3.7.20	臨床検査異常値一覧表（E2006-G000-303試験［Core clinical study report］）	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2018.5	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料
21	5.3.7.21	臨床検査異常値一覧表（E2006-G000-303試験［Synoptic clinical study report］）	Eisai Inc. Eisai Ltd. Eisai Co., Ltd.	2016.11～2019.01	119施設 （米国，日本等）	外国	社内報	評価資料
22	5.3.7.22	臨床検査異常値一覧表（E2006-G000-304試験）	Eisai Inc. Eisai Ltd.	2016.5-2018.1	67施設 （米国等）	外国	社内報	評価資料

5.4　参考文献

番号	添付資料番号	タイトル
1	5.4.1	Abe T, Komada Y, Nishida Y, Hayashida K, Inoue Y.Short sleep duration and long spells of driving are associated with the occurrence of Japanese drivers' rear-end collisions and single-car accidents. J Sleep Res 2010;19:310-6.
2	5.4.2	Akanmu MA, Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. Brain Res. 2005;1048:138–45.
3	5.4.3	Åkerstedt T, Billiard M, Bonnet M, Ficca G, Garma L, Mariotti M, et al. Awakening from sleep. Sleep Medicine Reviews. 2002;6:267-86.
4	5.4.4	Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001;2(4):297–307.
5	5.4.5	Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP, Russo MB, Balkin TJ. ecl10494: a sleep dose-response study. J Sleep Res 2003;12:1-12.
6	5.4.6	Bennett T, Bray D, Neville MW. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. P and T. 2014;39:264-6.
7	5.4.7	Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In vitro and in silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2017;362:287–95.
8	5.4.8	Bixler EO, Kales A, Jacoby JA. Nocturnal sleep and wakefulness: Effects of age and sex in normal sleepers. International Journal of Neuroscience. 1984;23:33-42.
9	5.4.9	Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: State of the science. Sleep Medicine Reviews. 2010;14:9-15.
10	5.4.10	Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, Hoever P, Aissaoui H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nature Medicine. 2007;13:150-5.
11	5.4.11	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.
12	5.4.12	Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. Soc Sci Med 2010;71:1027-36.
13	5.4.13	Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2010;33:414-20.
14	5.4.14	Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. Am J Epidemiol. 1997;146:105-14.
15	5.4.15	Connor KM, Mahoney E, Jackson S, Hutzelmann J, Zhao X, Snyder E, et al. A dual orexin receptor antagonist, MK-6096, in patients with primary insomnia: Randomized, controlled, crossover polysomnography study. Sleep and Biological Rhythms. 2011;9:332.

番号	添付資料番号	タイトル
16	5.4.16	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.
17	5.4.17	Dugovic C, Shelton JE, Aluisio LE, Fraser IC, Jiang X, Sutton SW, et al. Blockade of orexin-1 receptors attenuates orexin-2 receptor antagonism-induced sleep promotion in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330:142–51.
18	5.4.18	Fernie GR, Gryfe CI, Holliday PJ, Llewellyn A. The relationship of postural sway in standing to the incidence of falls in geriatric subjects. Age Ageing. 1982;11:11–6.
19	5.4.19	Floyd JA, Medler SM, Ager JW, Janisse JJ. Age-related changes in initiation and maintenance of sleep: a meta-analysis. Research in nursing & health. 2000;23:106-17.
20	5.4.20	Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavely D, Liu K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: A randomized clinical trial of suvorexant. Neurology. 2012;79:2265-74.
21	5.4.21	Hoever P, Dorffner G, Beneš H, Penzel T, Danker-Hopfe H, Barbanoj MJ, et al. Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: A proof-of-concept clinical trial. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2012;91:975-85.
22	5.4.22	Hondo M, Nagai K, Ohno K, Kisanuki Y, Willie JT, Watanabe T, et al. Histamine-1 receptor is not required as a downstream effector of orexin-2 receptor in maintenance of basal sleep/wake states. Acta Physiol. 2010;198:287–94.
23	5.4.23	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.
24	5.4.24	Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Fujita T. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. J Clin Psychiatry 2006;67:196–203.
25	5.4.25	Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. Sleep. 2008;31:645-52.
26	5.4.26	Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989;46(10):1121–3.
27	5.4.27	Kryger M, Wang-Weigand S, Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2007;11:159–64.
28	5.4.28	Lee YJ, Kim JW, Lee Y-JG, Jeong DU. Sleep EEG characteristics in young and elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome. Psychiatry Investig. 2016;13(2):217–21.
29	5.4.29	Maia Q, Grandner MA, Findley J, Gurubhagavatula I. Short and long sleep duration and risk of drowsy driving and the role of subjective sleep insufficiency. Accid Anal Prev 2013;59:618-22.
30	5.4.30	McCall WV, D'Agostino Jr R, Dunn A. A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials. Sleep Medicine. 2003;4(1):57–62.
31	5.4.31	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.
32	5.4.32	Mitterling T, Högl B, Schönwald SV, Hackner H, Gabelia D, Biermayr M, et al. Sleep and respiration in 100 healthy caucasian sleepers—A polysomnographic study according to American Academy of Sleep Medicine Standards. Sleep. 2015;38(6):867–75.

番号	添付資料番号	タイトル
33	5.4.33	MSD株式会社．添付文書　ベルソムラ錠10mg・15mg・20mg．2018年11月改訂（第6版）
34	5.4.34	Muir SW, Berg K, Chesworth B, Klar N, Speechley M. Quantifying the magnitude of risk for balance impairment on falls in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2010;63(4):389–406.
35	5.4.35	Murphy P, Moline M, Mayleben D, Rosenberg R, Zammit G, Pinner K, et al. Lemborexant, a dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a Bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Sleep Med. 2017;13:1289–99.
36	5.4.36	Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, Kaneko A, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S, Ohida T. Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. Sleep Med 2008;9:745-52.
37	5.4.37	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.
38	5.4.38	Nofzinger EA, Boysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kopfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. American Journal of Psychiatry. 2004;161:2126-9.
39	5.4.39	Overstall PW, Exton-Smith AN, Imms FJ, Johnson AL. Falls in the elderly related to postural imbalance. Br Med J. 1977;1:261–4.
40	5.4.40	Pillai V, Roth T, Drake CL. The nature of stable insomnia phenotypes. Sleep. 2015;38:127-38.
41	5.4.41	Ramaekers JG, Conen S, de Kam PJ, Braat S, Peeters P, Theunissen EL, et al. Residual effects of esmirtazapine on actual driving performance: overall findings and an exploratory analysis into the role of CYP2D6 phenotype. Psychopharmacology (Berl). 2011;215(2):321–32.
42	5.4.42	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.
43	5.4.43	Rosenberg R. Sleep maintenance insomnia: Strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. Annals of Clinical Psychiatry. 2006;18:49-56.
44	5.4.44	Roth T, Soubrane C, Titeux L, Walsh JK. Efficacy and safety of zolpidem-MR: A double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. Sleep Med. 2006;7:397–406.
45	5.4.45	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.
46	5.4.46	Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92:573-85.
47	5.4.47	Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. Sleep Medicine Reviews. 2005;9:231-41.
48	5.4.48	Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005;437:1257-63.
49	5.4.49	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.

番号	添付資料番号	タイトル
50	5.4.50	Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4(5):487-504.
51	5.4.51	Sullivan SS. Insomnia Pharmacology. Medical Clinics of North America. 2010;94:563-80.
52	5.4.52	Sun H, Palcza J, Card D, Gipson A, Rosenberg R, Kryger M, et al. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on respiration during sleep in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2016;12(1):9–17.
53	5.4.53	Sun P. Using SAS Proc Power to perform model-based power analysis for clinical pharmacology studies. 2010. Available from: http://www.pharmasug.org/cd/papers/SP/SP05.pdf
54	5.4.54	Tang S, Huang W, Lu S, Lu L, Li G, Chen X, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms. Peptides. 2017;88:55-61.
55	5.4.55	Uemura N, McCrea J, Sun H, Donikyan M, Zammit G, Liu R, et al. Effects of the orexin receptor antagonist suvorexant on respiration during sleep in healthy subjects. J Clin Pharm. 2015;55(10):1093–100.
56	5.4.56	Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: Epidemiology and clinical implications. CNS Drugs. 2004;18:297-328.
57	5.4.57	Verster JC, Roth T. Standard operation procedures for conducting the on-the-road driving test, and measurement of the standard deviation of lateral position (SDLP). Int J Gen Med. 2011;4:359–71.
58	5.4.58	Walsh JK, Soubrane C, Roth T. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16(1):44–57.
59	5.4.59	Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Tokita S, Williams SC, Kisanuki YY, et al. Distinct narcolepsy syndromes in orexin receptor-2 and orexin null mice: Molecular genetic dissection of non-REM and REM sleep regulatory processes. Neuron. 2003;38:715-30.
60	5.4.60	Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. Annual Review of Neuroscience. 2001;24:429-58.
61	5.4.61	Yokoyama E, Kaneita Y, Saito Y, Uchiyama M, Matsuzaki Y, Tamaki T, Munezawa T, Ohida T. Association between Depression and Insomnia Subtypes: A Longitudinal Study on the Elderly in Japan. Sleep 2010;33:1693-702.
62	5.4.62	Yoshida K, McCormack S, España RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. Journal of Comparative Neurology. 2006;494:845-61.
63	5.4.63	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
64	5.4.64	粥川裕平, 北島剛司, 冨田悟江, 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.
65	5.4.65	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/eiyou/dl/h27-houkoku.pdf
66	5.4.66	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

番号	添付資料番号	タイトル
67	5.4.67	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
68	5.4.68	桜井武．ナルコレプシーの分子機構とオレキシンの機能．日本臨床．2008;66:96-106.
69	5.4.69	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成23年12月13日付薬食審査発1213第1号）
70	5.4.70	武田薬品工業株式会社．添付文書　ロゼレム錠8mg．2018年7月改訂（第8版）
71	5.4.71	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.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

第5部　臨床試験報告書

5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書