

整や覚醒から non-REM 睡眠への移行により重要な役割を担っている OX2R からの解離が速いため、翌朝に脳内のオレキシン濃度が高まる時に、レンボレキサントはオレキシンにより置換されやすく、覚醒しやすいことが考えられる。

2.5.5.6.8.3 夜間覚醒時の安全性

夜間起床時の安全性は外国 108 試験で評価した。

- 本薬 5 mg 及び 10 mg 投与は夜間起床時の聴覚覚醒閾値に影響を与えなかった。
- 本薬 5 mg 及び 10 mg 投与群の夜間起床時の身体のふらつきの程度は、プラセボ群と比べて統計学的に高かったが、ゾルピデム ER 群を統計学的有意に下回った。
- 本薬 5 mg 投与後の夜間起床時の注意力及び記憶力は、プラセボと比較して、統計学的に有意な影響は認められなかった。一方、本薬 10 mg 投与後及びゾルピデム ER 投与後の夜間起床時の注意力及び記憶力は、プラセボと比較して、統計学的有意に低下した。
- 以上の結果は、年齢区分（高齢者 [65 歳以上] / 非高齢者 [55 歳以上 64 歳以下]）に関わらず、一貫していた。

外国 108 試験の結果の詳細は 2.7.4.5.9 項に示した。

2.5.5.6.9 自殺念慮及び自殺行動

自殺傾向は、コロンビア自殺重症度評価尺度を用いて評価した。国際共同 303 試験及び外国 304 試験において、自殺行為、自傷行動については認められなかった。また、自殺念慮については認められたものの、投与期間又は本薬の投与量の増加に伴って発現率が高くなることはなかった。

自殺念慮及び自殺行動の詳細は 2.7.4.4.4 項に示した。

2.5.5.7 市販後データ

2019 年 3 月時点で本薬はいかなる国でも市販されていない。

2.5.5.8 安全性の結論

臨床試験を 20 試験実施し、幅広い患者集団を組み入れ、DSM-5 の診断基準に合致する不眠症患者（併存疾患を伴う不眠症患者、併存疾患を伴わない不眠患者の両方）、ISWRD を伴う AD-D 患者、軽度 OSA 患者、重度腎機能障害患者、並びに軽度及び中等度肝機能障害患者における本薬の安全性を評価した。その結果、本薬の良好な安全性及び忍容性が示され、2 つの臨床第 3 相試験（国際共同 303 試験及び外国 304 試験）では、本薬の短期及び長期投与時の安全性及び忍容性が示された。また、既存の不眠症治療薬は高齢者において有害事象のリスクを高めることがあるが、本薬については、高齢者と非高齢者における本薬の安全性プロファイルは同様であった。

有害事象の発現率はプラセボ及び本薬各群の間に顕著な違いはなかった。有害事象の重症度の多くは、軽度又は中等度であった。主な有害事象は傾眠であった。有害事象の発現率、発現傾向及び重症度において、年齢、性別、BMI 等の内因性要因に基づく顕著な違いはなかった。

重篤な有害事象の発現率は低く、死亡は報告されなかった。本薬各群の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群よりは高かったが、本薬 5 mg 及び 10 mg の間に顕著な違いはなか

った。投与中止に至った有害事象の発現率は低かった。本薬は、臨床上問題となる日中の持ち越し効果を認めず、また、反跳性不眠、身体依存を生じにくい安全性を有することが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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

不眠症は罹患頻度の高い代表的な睡眠障害の 1 つである。日本における不眠症の有病率は、夜間睡眠困難の症状で 20%前後、睡眠困難の症状と日中の生活の質低下を伴う臨床的な不眠症で 13%と推定されている（厚生労働省, 2014）（2.5.1.2 項）。不眠は、事故、生活習慣病、精神疾患の危険性を高め、仕事の生産性を低下させることがわかってきた。このため、本邦では、「健康づくりのための睡眠指針 2014」により、国民が良い睡眠をとることで、日中の活動性向上や心身の健康増進を目指している。（厚生労働省, 2014）（2.5.1.2 ）。

2.5.6.1.2 現行の治療

不眠症治療の主流は睡眠薬を用いた薬物療法である（三島和夫, 2014）。現在国内で使用されている代表的な薬物療法は、作用機序による分類で、BZD 系（プロチゾラム等）、非 BZD 系（ゾルピデム等）、メラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）及びデュアルオレキシン受容体アンタゴニスト（DORA）（スボレキサント）に大別される。

現行の薬物療法は、一定の有用性があるものの、有効性及び安全性の両面で改善の余地がある（2.5.1.3 項）。有効性の面では入眠困難と中途覚醒障害の両方に対して、臨床上意義のある改善をもたらす、耐性を生じにくく、かつ日中の機能を改善する新しい不眠症治療薬が求められている。さらに、安全性の面では日中の持ち越し効果の程度は臨床上問題とならず、認知症患者を含む高齢者の転倒及び認知機能悪化のリスクを増大せず、反跳性不眠、身体依存を生じにくい特性も求められている。

2.5.6.2 ベネフィット

本薬のベネフィットは、有効性の面では、入眠困難と中途覚醒障害の両方に対して、臨床上意義のある改善をもたらす、耐性を生じにくく、かつ日中の機能を改善することである。安全性の面では、日中の持ち越し効果の程度は臨床上問題とならず、認知症患者を含む高齢者の転倒及び認知機能悪化のリスクを増大せず、反跳性不眠、身体依存を生じにくいことである。

2.5.6.2.1 入眠困難と睡眠維持困難の両方に対して、臨床上意義のある、かつ既存薬を上回る改善をもたらす

BZD 系、非 BZD 系は、入眠困難に対する効果は大きいですが、睡眠維持困難には必ずしも有効ではない。ラメルテオンは、睡眠維持障害型の不眠症には適応がない。スボレキサントは、睡眠維持障害型の不眠症に推奨されるが、臨床上、入眠に対する効果は十分とはいえない。

本薬について、不眠症患者を対象とした臨床第 3 相試験において、入眠困難の指標として主観的睡眠潜時 (sSOL) 及び客観的睡眠潜時 (LPS) を評価し、睡眠維持困難の指標として主観的睡眠効率 (sSE)、客観的睡眠効率 (SE)、主観的中途覚醒時間 (sWASO)、客観的中途覚醒時間 (WASO) 及び夜間後半部分の客観的中途覚醒時間 (WASO2H) を評価した。55 歳以上の健康成人を対象とした外国 108 試験では、夜間覚醒後の再入眠までの時間 (RSL) を評価した。

3 つの臨床試験の成績から、本薬 5 mg 及び 10 mg は、入眠困難と睡眠維持の両方を改善することが示された。

- ・プラセボを対照薬とした国際共同 303 試験の結果、不眠症患者において、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群は、プラセボ群に対して、sSOL、sSE 及び sWASO を統計学的に有意に改善した。
- ・プラセボ及びゾルピデム酒石酸塩徐放性製剤 (ゾルピデム ER) を対照薬とした、外国 304 試験の結果、不眠症患者において、本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボに対して、LPS、sSOL、SE、sSE、WASO、sWASO、WASO2H を統計学的有意に改善した。日本で入眠剤として承認され、広く使用されているゾルピデム即放性製剤 (ゾルピデム IR) は、入眠困難を改善することが知られているが、睡眠維持困難に対する効果が認められない。ゾルピデム ER は、ゾルピデム IR を改良し、睡眠維持困難に対する効果を高めることを目的に開発された製剤であり、当該ゾルピデム ER に対して、本薬 5 mg 及び 10 mg は、LPS、sSOL、SE、WASO 及び WASO2H を統計学的に有意に改善した。
- ・プラセボ及びゾルピデム ER を対照薬とした、外国 108 試験の結果、55 歳以上の健康成人において、本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボに対して、RSL を統計学的に有意に短縮し、本薬 10 mg は、ゾルピデム ER に対して、RSL を統計学的に有意に短縮した。

外国 304 試験の成績から、本薬 5 mg 及び 10 mg の入眠効果及び睡眠維持効果の大きさは、アメリカ睡眠学会が提唱する「臨床的に意義のある値」を上回った。

- ・主要評価時点 (Day 29 及び Day 30) における LPS の本薬 5 mg 及び本薬 10 mg とプラセボの最小二乗平均の差は、それぞれ、10.5 分、13.2 分であり、臨床的に意義のある値 (10 分) を上回った。
- ・主要評価時点 (Day 29 及び Day 30) における SE の本薬 5 mg 及び 10 mg とプラセボの最小二乗平均の差は、それぞれ、7.1%、8.0%であり、臨床的意義のある値 (5%) を上回った。主要評価時点 (Day 29 及び Day 30) における WASO の本薬 5 mg 及び 10 mg とプラセボの最小二乗平均の差は、それぞれ、24.0 分、25.4 分であり、臨床的意義のある値 (20 分) を上回った。

本薬の入眠効果は、エスゾピクロン、ゾルピデム IR、トリアゾラム、ラメルテオンと同程度であり、スボレキサントよりも大きいと考えられた (2.5.4.8.2 項)。本薬の睡眠維持効果は、エスゾピクロン、ゾルピデム IR、スボレキサントと同程度であり、トリアゾラム及びラメルテオンよりも大きいと考えられた (2.5.4.8.2 項)。

なお、レンボレキサント及びスボレキサントは、OX1R 及び OX2R の両方に対し競合的拮抗を示す DORA であり、どちらの薬剤とも速やかに吸収されるが、本薬では臨床的に意義のある入眠効果が認められたのに対し、スボレキサントでは認められなかった。この違いが生じた理由を明確にすることはできないものの、OX2R への親和性の違いが考えられる。OX1R 及び OX2R への親和性について、スボレキサントが OX1R と OX2R を同程度に拮抗するのにに対し、レンボレキサントは、覚醒／睡眠の調整や覚醒から non-REM 睡眠への移行により重要な役割を担っている OX2R により強い親和性を示し、さらに、OX2R への親和性は、スボレキサントよりレンボレキサントの方が強かった。また、レンボレキサントの OX2R に対する結合はスボレキサントより速かった (2.5.1.4.2 項)。

2.5.6.2.2 入眠効果、睡眠維持効果は、治療開始後速やかに発現し、減弱することなく長期にわたって持続する

国際共同 303 試験及び外国 304 試験の成績から、本薬の入眠効果及び睡眠維持効果は治療開始後速やかに発現することが示された。

- ・国際共同 303 試験及び外国 304 試験の結果、本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボに対して、投与 1 週時の sSOL, sSE 及び sWASO を統計学的に有意に改善した。
- ・外国 304 試験の結果、本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボ群に対して、初回服薬日及びその翌日の夜の LPS, SE, WASO を統計学的に有意に改善した。

BZD 系は、長期服用するうちに効果が減弱（耐性が形成）する。一方、本薬は、国際共同 303 試験の結果の成績から、入眠効果及び睡眠維持効果は減弱することなく、1 年間持続することが示された。

- ・本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボ群に対して、投与 6 ヶ月時の sSOL, sSE 及び sWASO を統計学的に有意に改善した。
- ・本薬 5 mg 及び本薬 10 mg で確認された投与 1 ヶ月時における sSOL, sSE 及び sWASO のベースラインからの改善は、投与 12 ヶ月時まで減弱することなく持続した。

2.5.6.2.3 投与終了後の離脱症状、反跳性不眠は生じず、段階的な減薬を必要としない

BZD 系は、承認用量の範囲内でも長期服用するうちに身体依存が形成される。

本薬について、国際共同 303 試験、外国 304 試験及び外国 201 試験において、投与終了後の離脱症状をベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (T-BWSQ) により主観的に評価した。身体依存は長期服用後に形成されることがあるため、国際共同 303 試験では長期投与後（投与第 1 期及び第 2 期終了時）に T-BWSQ を評価した。投与第 1 期及び第 2 期の暴露期間の平均値は本薬 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 260.5 日及び 245.2 日であり、本薬長期服用後の離脱症状の評価として十分な暴露期間であった。反跳性不眠は国際共同 303 試験にお

いて評価した。国際共同 303 試験, 外国 304 試験及び外国 201 試験の成績から, 本薬の短期及び長期投与終了後に離脱症状は認められず, 長期投与後の反跳性不眠は認められないことが示された。したがって, 本薬を休薬する際には, 段階的な減薬を必要としない。

- ・国際共同 303 試験において T-BWSQ を評価した投与第 2 期終了時では, 全ての被験者が本薬 (5 mg 又は 10 mg) の投与を受けた。T-BWSQ 合計スコアの平均値は本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれも低く, 投与群間で顕著な違いは認められなかった。
- ・外国 304 試験の結果, プラセボ群, ギルピデム ER 群, 本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の T-BWSQ 合計スコアの平均値はいずれも低く, 投与群間で明らかな違いは認められなかった。
- ・外国 201 試験の結果, プラセボ群, 本薬 1 mg 群, 2.5 mg 群, 5 mg 群, 10 mg 群, 15 mg 群及び 25 mg 群の T-BWSQ 合計スコアの平均値はいずれも低く, 投与群間で明らかな違いは認められなかった。
- ・国際共同 303 試験の結果, 治験薬投与終了後 (フォローアップ期) の sSOL 又は sWASO を, 治験薬投与前 (スクリーニング時) と比較し, 本薬投与群とプラセボ群の反跳性不眠を評価したところ, 本薬群に反跳性不眠は認められなかった。また, スクリーニングと比較してほとんどの被験者の sSOL 又は sWASO は 5 分以上増加することはない。

2.5.6.2.4 不眠症治療において重要な日中の機能を改善する

不眠症治療の目的の一つは, 日中の機能を改善することにある。

不眠症に関連する日中の機能は, 不眠症重症度質問票 (ISI) の下位項目 (Item 4-7) 及び疲労重症度スケール (FSS) で評価した。国際共同 303 試験及び外国 304 試験の成績から, 本薬 5 mg 及び 10 mg は, 日中の機能を改善することが示された。

- ・国際共同 303 試験の結果, 本薬 5 mg 及び 10 mg は, プラセボと比較して, 投与 6 ヶ月時の ISI (Item 4-7) を統計学的に有意に改善した。
- ・外国 304 試験の結果, 本薬 5 mg 及び 10 mg は, プラセボと比較して, 投与 1 ヶ月時の ISI (Item 4-7) を統計学的に有意に改善した。
- ・国際共同 303 試験の結果, 本薬 5 mg 及び 10 mg は, プラセボ群に対して, 投与 6 ヶ月時の FSS を統計学的有意に改善した。

2.5.6.2.5 高齢者／非高齢者, 不眠症に併存する疾患の有無に関わらず有効性が期待できる

BZD 系, 非 BZD 系は, 特に高齢者で問題となる睡眠維持困難には必ずしも有効ではない。また, 一般に, 高齢者では生理機能が低下していることを考慮し, 不眠症治療薬についても, 高齢者に対しては慎重な投与が求められている。

本薬について, 国際共同 303 試験及び外国 304 試験において, 年齢別 (高齢者／非高齢者) の有効性を検討した結果, 高齢者及び非高齢者において本薬の有効性は同様であった。また, 各部分集団における本薬の安全性は同様であった。

ギルピデムは, 臨床試験の結果から統合失調症又は躁うつ病に伴う不眠症には有効性が期待できないとして, 当該不眠症は効能・効果から除外されている。ラメルテオンは, 精神疾患 (統合失調症, うつ病等) の既往又は合併のある患者における有効性及び安全性は

確立していない。また、スボレキサントは、DSM-IV の診断基準における「原発性不眠症患者」を対象として主要な臨床試験を実施しており、「二次性不眠症」に対する有効性及び安全性は確立していない。

本薬について、国際共同 303 試験において、うつ病、不安障害、片頭痛、糖尿病、胃食道逆流症の有無別部分集団解析を行った結果、有効性において、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群のベースラインと比較した投与 6 ヶ月時における sSOL の最小二乗幾何平均値の比、sSE の最小二乗平均値の差及び sWASO の最小二乗平均値の差は、併存疾患の有無に関わらず、点推定値はプラセボ群を上回り、95%信頼区間は重複した。また、各部分集団における本薬の安全性は同様であった。

2.5.6.2.6 臨床上問題となる日中の持ち越し効果は認められない

BZD 系は、失調、健忘、転倒のリスクが高く、非 BZD 系も BZD 系と同程度にふらつきが認められる。また、不眠症治療薬全般的に、自動車運転技能に支障をきたす結果が報告されている。

本薬について、日中の持ち越し効果を様々な方法で評価したところ、本薬 5 mg 及び 10 mg は臨床上問題となる持ち越し効果を認めなかった。

- ・本薬は、単回投与及び反復投与後のいずれにおいても、自動車運転技能に支障をきたさなかった（外国 106 試験）。
- ・本薬は、投与翌朝起床時の姿勢安定性に支障をきたさなかった（外国 108 試験及び外国 304 試験）。
- ・本薬は、被験者が睡眠日誌で主観的に評価した翌朝の眠気／覚醒のレベルの評価において、プラセボと比較して、統計学的有意に朝の覚醒度を改善した（国際共同 303 試験及び外国 304 試験）。
- ・本薬は、投与翌朝起床時の記憶力に支障をきたさなかった（外国 304 試験、外国 108 試験）。
- ・本薬は、投与翌日の日中の反応時間に支障をきたさなかった（外国 304 試験、外国 201 試験）。

なお、外国 002 試験における $AUC_{(0-24h)}$ の累積係数に基づいて算出した半減期は、本薬 5 mg 及び 10 mg でそれぞれ、17 時間及び 19 時間であった（外国 002 試験）（2.5.3.1.5 項）。一方、外国 106 試験において投与後約 9 時間に評価した自動車運転技能試験で、本薬各群の単回及び反復投与により翌朝の運転技能に支障をきたさなかった。外国 001 試験において、本薬 2.5～10 mg を単回投与したときの投与後 9 時間の血漿中レンボレキサント濃度は C_{max} の約 10%～13%まで低下していたことから（2.5.3.1.5 項）、外国 106 試験においても、覚醒していることが求められる日中投与後約 9 時間以降の時間においては、レンボレキサント血中濃度が十分に低かったことが考えられる。

2.5.6.2.7 高齢者の転倒のリスクを増加させない

BZD 系、非 BZD 系いずれにおいても、同程度にふらつきが認められ、転倒骨折のリスクを高めるため高齢者には推奨されない。一方、本薬は、国際共同 303 試験において、年齢

別（高齢者／非高齢者）の転倒の発現率は、高齢者（プラセボ群 3.4%, 本薬 5 mg 群 1.2%, 10 mg 群 1.2%）と非高齢者（プラセボ群 3.0%, 本薬 5 mg 群 1.8%, 本薬 10 mg 群 1.7%）で顕著な違いはなく、本薬群ではプラセボ群と比べて発現率が低かった（2.7.4.5.1.1 項）。

2.5.6.2.8 認知症患者の認知機能を悪化させない

認知症の不眠症に対する睡眠薬の有効性は確認されていない。処方する場合には転倒や認知症状の悪化などの副作用の発現に絶えず留意が必要である。

国際共同 202 試験の結果、概日リズム睡眠-覚醒障害群（不規則睡眠 覚醒型）を伴うアルツハイマー型認知症患者における本薬の安全性及び忍容性は良好であった。また、認知機能を MMSE 及び ADAS-cog で評価した結果、本薬 5 mg 及び 10 mg は、プラセボと比較して、認知機能を悪化させなかった。国際共同 202 試験は少数例を対象とした探索的試験であり、結果の解釈には注意が必要であるものの、本薬は認知症患者の認知機能を悪化させないことが示唆された。

2.5.6.3 リスク

本薬の投与により注意すべきリスクは、傾眠、睡眠時麻痺、ナルコレプシー様症状、薬物乱用の可能性、自殺念慮及び自殺行動並びに睡眠時随伴症である。

2.5.6.3.1 傾眠

本薬の臨床試験プログラムにおいて、臨床上問題となる日中の持ち越し効果は認められなかった。本薬 5 mg 及び 10 mg は、日中の機能を改善し（2.5.6.2.4 項）、かつ主観的及び客観的に評価した日中の持ち越し効果は、臨床上問題とならない程度であることが示されている（2.5.6.2.6 項）。一方で、国際共同試験 303 試験投与第 1 期において、傾眠は、用量依存的に増加する傾向を示した（プラセボ群 1.6%, 本薬 5 mg 群 8.6%, 10 mg 群 13.1%）。傾眠及び投与中止に至った傾眠の発現率は、本薬 5 mg 群と比較して、10 mg 群で高かったが、本薬 5 mg の忍容性は良好であった。そこで、本薬 5 mg から投与し、患者の忍容性をみながら必要に応じて本薬 10 mg を投与することで、傾眠のリスクを軽減できると考えた。このため、通常用量は本薬 5 mg にするとともに、通常用量を超えて 10 mg に増量する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行い、症状の改善に伴って減量に努めるべきと考えた。また、本薬 5 mg 及び本薬 10 mg は、外国 106 試験の結果、健康成人及び健康高齢者において、自動車運転技能に支障をきたさなかったものの（2.5.6.2.6 項）、実臨床においては、よくコントロールされた臨床試験の対象集団とは異なり、多様な背景をもった患者が多様な状況下で自動車を運転することを考慮する必要があると考えた。そこで、医師等は、本薬の投与により眠気があらわれることを患者に伝え、患者は、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意すべきであり、さらに医師等は、眠気があらわれた場合には自動車運転又は危険を伴う機械操作に従事させないように注意すべきと考えた。

以上を踏まえ、医薬品リスク管理計画書において傾眠を重要な特定されたリスクに設定した。また、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」にて注意喚起する。

2.5.6.3.2 睡眠時麻痺

本薬の臨床試験プログラムにおいて、睡眠時麻痺の発現率は 2%を下回ったものの、本薬の作用機序に関連して発現する可能性がある。国際共同 303 試験投与第 1 期において、睡眠時麻痺はプラセボ群及び本薬 5 mg 群では認められず、10 mg 群で 1.6% (5/314 例) に認められた。このうち、日本人集団の睡眠時麻痺は、本薬 10 mg 群で 3.7% (2/54 例) に認められた。睡眠時麻痺の発現率は、全体集団と比較して、日本人集団の方がやや高い傾向が示唆されたが、総じて、睡眠時麻痺の発現率は低かった。

以上を踏まえ、医薬品リスク管理計画書において睡眠時麻痺を重要な特定されたリスクに設定した。また、添付文書の「副作用」に記載し、注意喚起する。

2.5.6.3.3 ナルコレプシー様症状

国際共同 303 試験の投与第 1 期において、カタプレキシーは 10 mg 群の 0.3% (1/314 例) に認められた (2.7.4.2.1.1.5.1 項)。カタプレキシー関連事象はプラセボ群 3.1%, 本薬 5 mg 群 2.9%, 10 mg 群 3.2%に認められ、各投与群で発現率は同程度であった。カタプレキシー関連事象のうち各投与群で最も発現率が高かったのは転倒であり、プラセボ群 3.1%, 本薬 5 mg 群 1.6%, 10 mg 群 1.6%に認められた。このほか、本薬群で複数の被験者に認められた事象は失神 (5 mg 群 2 例, 10 mg 群 1 例) 及び筋力低下 (5 mg 群 1 例, 10 mg 群 1 例) であり、これらの事象はプラセボ群では認められなかった (2.7.4.2.1.1.5.1 項)。なお、いずれも、独立判定委員会により、カタプレキシーには該当しないと判定された。本薬は、オレキシン神経伝達を阻害することにより、理論上、カタプレキシーを含むナルコレプシー様症状を誘発する可能性がある。本薬の臨床試験プログラムではカタプレキシーを含むナルコレプシー様症状を有する患者は除外していたことから、本薬のナルコレプシーを有する患者における安全性は確立していない。

以上を踏まえ、医薬品リスク管理計画書においてナルコレプシー様症状を重要な潜在的リスクに設定した。また、添付文書の「慎重投与」に記載し、注意喚起する。

2.5.6.3.4 薬物乱用の可能性

健康成人の薬物乱用経験者 (依存性なし) を対象とした外国 103 試験の結果から、本薬の薬物乱用傾向は、ゾルピデム IR 及びスボレキサントと同程度であることが示された。臨床第 3 相試験の統合データにおいて、本薬群の傾眠の有害事象の発現率はプラセボ群よりも高く、これにより本薬群の乱用関連事象の発現率がプラセボ群よりも高くなった。また、国際共同 303 試験では薬物乱用に関連した MedDRA SMQ「薬物乱用、依存及び離脱」に含まれる事象の発現率は低く、プラセボ群と本薬群とで発現率の明らかな違いは認められなかった (2.7.4.5.6 項)。したがって、本薬は、乱用により公衆衛生上の重大なリスクとなる可能性は低いと考えられたものの、実臨床においては、潜在的に、乱用歴を有する患者、アルコールその他の薬剤の依存症を有する患者が本薬を服用することを考慮すべきと考えた。

以上を踏まえ、医薬品リスク管理計画書において薬物乱用の可能性を重要な潜在的リスクに設定した。また、添付文書に外国 103 試験の結果を記載する。

2.5.6.3.5 自殺念慮及び自殺行為

国際共同 303 試験投与第 1 期において、「自殺念慮及び自殺行動」関連の有害事象として「企図の過量投与」が認められ、その発現はプラセボ群 0.3% (1/319 例) に対し、本薬 5 mg 群 0.6% (2/314 例)、10 mg 群 0% (0/314 例) であった。また、同試験における自殺念慮についてコロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS) を用いて評価した結果、何らかの自殺傾向を示した症例の割合は表 2.5.6-1 のとおりであった。

表 2.5.6-1 コロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS) の結果 (安全性解析対象集団, 国際共同 303 試験 [投与第 1 期])

	プラセボ群	本薬 5 mg 群	本薬 10 mg 群
ベースライン	0.9% (3/319 例)	1.0% (3/314 例)	1.3% (4/314 例)
投与終了時	0.3% (1/318 例)	0.3% (1/313 例)	0.6% (2/312 例)

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.4.7.1 を引用)

以上より、各投与群で自殺念慮及び自殺行動の発現状況に差はなかったが、一般的に不眠症治療薬服用時には自殺のリスクが上昇すること及び本薬の作用機序を有する薬剤の臨床での使用経験は限られることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

2.5.6.3.6 睡眠時随伴症

国際共同 303 試験投与第 1 期において、「睡眠時随伴症」関連の有害事象として「悪夢」、「異常な夢」、「爆発頭部症候群」が認められた。その関連の有害事象の発現はプラセボ群 2.2% (7/319 例) に対し、本薬 5 mg 群 3.2% (10/314 例)、10 mg 群 3.5% (11/314 例) であった。

プラセボ群と比較して明らかな差異はないものの、睡眠時随伴症は不眠症治療薬の使用に関連して報告されている事象であり、発現した場合に外傷・事故等の重大なリスクが引き起こされるおそれがあることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本薬のベネフィットは、以下の 8 項目であり、既存の治療薬では満たされない医療上のニーズを満たすことができると考えた。

- ・入眠困難と睡眠維持困難の両方に対して、臨床上意義のある、かつ既存薬を上回る改善をもたらす
- ・入眠効果、睡眠維持効果は、治療開始後速やかに発現し、減弱することなく長期にわたって持続する
- ・投与終了後の離脱症状、反跳性不眠は生じず、段階的な減薬を必要としない
- ・不眠症治療において重要な日中の機能を改善する
- ・高齢者／非高齢者、不眠症に併存する疾患の有無に関わらず有効性が期待できる
- ・臨床問題となる日中の持ち越し効果は認められない
- ・高齢者の転倒のリスクを増加させない
- ・認知症患者の認知機能を悪化させない

本薬のリスクは以下の 6 項目である。これらのリスクは、添付文書に記載するとともに、通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査及び製造販売後調査を行うことにより、最小化できると考えた。

重要な特定されたリスク

- ・ 傾眠
- ・ 睡眠時麻痺

重要な潜在的リスク

- ・ ナルコレプシー様症状
- ・ 薬物乱用
- ・ 自殺念慮及び自殺行為
- ・ 睡眠時随伴症

レンボレキサントは、不眠症患者に対するベネフィットを提供できる上、リスクは医薬品リスク管理計画の実施や添付文書等で注意喚起することにより最小化できると考えられることから、本薬のベネフィットはリスクを上回っており、本薬を不眠症治療の選択肢の 1 つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考ええる。

2.5.7 補遺

該当せず

2.5.8 参考文献

- 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.
- Akanmu MA, Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. *Brain Res*. 2005;1048:138-45.
- Åkerstedt T, Billiard M, Bonnet M, Ficca G, Garma L, Mariotti M, et al. Awakening from sleep. *Sleep Medicine Reviews*. 2002;6:267-86.
- Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP, Russo MB, Balkin TJ. eel10494: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 2003;12:1-12.
- Bennett T, Bray D, Neville MW. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. *P and T*. 2014;39:264-6.
- 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.
- 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.
- Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: State of the science. *Sleep Medicine Reviews*. 2010;14:9-15.
- Brisbare-Roch C, Dingemans 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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.

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.

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.

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.

Hoeber 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.

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.

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.

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.

Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep*. 2008;31:645-52.

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.

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.

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

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

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.

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.

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.

Nofzinger EA, Boyssse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kopfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:2126-9.

Pillai V, Roth T, Drake CL. The nature of stable insomnia phenotypes. *Sleep*. 2015;38:127-38.

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

Rosenberg R. Sleep maintenance insomnia: Strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2006;18:49-56.

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.

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.

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.

Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*. 2005;9:231-41.

Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437:1257-63.

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.

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.

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

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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

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

厚生労働省 [Internet]. 「平成 27 年 国民健康・栄養調査報告」 [published 2017 Mar]. Available

from: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h27-houkoku.pdf>

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

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

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.

「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)

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

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