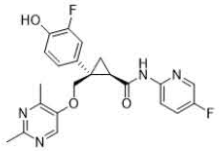
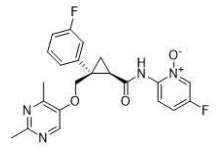
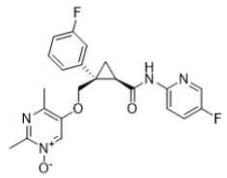
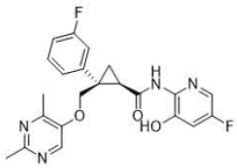
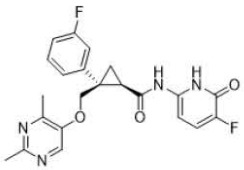
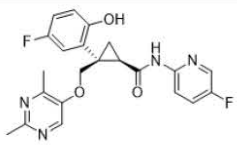
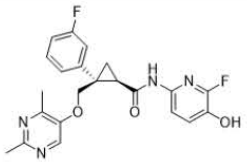
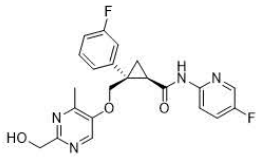
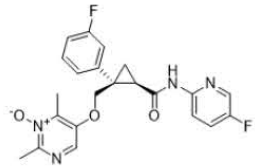
表 2.6.4-22 マウス，ラット，サル及びヒト肝ミクロソーム又は rCYP3A で生成したレンボレキサントの代謝物

M-No.	Metabolite in Microsomes or rCYP						$[M+H]^+$ (*m/z*)	Metabolites
	Mouse	Rat	Monkey	Human	rCYP3A4	rCYP3A5		
M1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 Hydroxylated (ER-571796)
M2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 *N*-oxidated (ER-571788)
M3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 Hydroxylated (ER-571795)
M4	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 *N*-oxidated (ER-571789)
M5	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 Hydroxylated (ER-571797)
M6	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 Oxidized (ER-583148)
M7	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 Hydroxylated (ER-583149)

（次ページに続く）

表 2.6.4-22 マウス，ラット，サル及びヒト肝ミクロソーム又は rCYP3A で生成した
レンボレキサントの代謝物（続き）

M-No.	Metabolite in Microsomes or rCYP						$[M+H]^+$ (*m/z*)	Metabolites
	Mouse	Rat	Monkey	Human	rCYP3A4	rCYP3A5		
M8	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 Hydroxylated (ER-583153)
M9	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 Hydroxylated (ER-577483)
M10	Y	Y	Y	Y	Y	Y	427	 *N*-oxidated (ER-571792)

The M-numbers signify metabolites identified in in vitro or in vivo metabolism studies. The ER-number in parenthesis indicates the original sample number. If a metabolite is detected in the sample, it is indicated by "Y".
rCYP = recombinant human cytochrome P450, $[M+H]^+$ = mass-to-charge ratio of protonated molecular ion.
出典：添付資料 5.3.2.2.1 (C12062)

（添付資料 4.2.2.4.3［試験番号 DMPKT2011-014］）

本試験（4.2.2.4.3）は，試験番号 S11002（4.2.3.3.1.1）の Ames 試験実施時において，ヒト肝ミクロソーム中で認められた代謝物 M2 がラット肝ミクロソーム中で検出されておらず，Ames 試験（4.2.3.3.1.1）で使用されたラット誘導処理ホモジネート 9000×g 上清（S9 画分）において M2 が生成するか否か確認するよう FDA から要望があったため，実施した。

レンボレキサント（100 µg/mL）を，Cofactor-I 存在下 37 °C で 20 分間，フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで誘導されたラット肝臓から調製された S9（ラット誘導処理肝 S9）とともにインキュベートし，反応生成物を LC-MS(MS^n)で分析した。

得られた結果より，ラット誘導処理肝 S9 で M2 が生成することが示され，Ames 試験（4.2.3.3.1.1）においてラット肝臓 S9 を使用することの正当化が実証された。なお，上記に示したように，試験番号 C12062（5.3.2.2.1）において，ヒト肝ミクロソーム中で認められた 10 種の代謝物は，マウス，ラット，サル，いずれの肝ミクロソーム中でも全て検出されていることを本試験（4.2.2.4.3）実施後に確認している。

2.6.4.5.1.2 代謝物の分析（in vivo）

（添付資料 4.2.2.4.1［試験番号 AE-7077-G］）

ラットにおけるレンボレキサントの代謝プロファイルを評価するため，雄 SD ラットに[^{14}C]レンボレキサント（10 mg/kg）を投与した後，血漿，血球，大脳，肝臓，腎臓，胆汁，尿及び糞を採取し，これら生体試料中の代謝物について，LC-MS(MS^n)で分析を行った（4.2.2.4.1）。なお本試験では，ラットの代謝物通し番号として，番号の前に"mR"をつけた番号付けをした。構造が同定された代謝物には M 番号も付与し，それらの構造式を表 2.6.4-22，図 2.6.4-3 及び図 2.6.4-4 に示した。

ラットにおける代謝プロファイルの結果を 2.6.5.9 項（試験番号 AE-7077-G）に示す。投与後 1 及び 8 時間の血漿，投与後 1 及び 24 時間の大脳，投与後 1 時間の肝臓，及び投与後 1 及び 8 時間の腎臓中に含まれる放射能の大部分（>87%）は，メタノール抽出によって回収された。生体試料中に含まれる放射能のうち，メタノール抽出によって回収された放射能は，投与後 4 及び 24 時間における血漿では 78.6%及び 69.9%，投与後 1，4，8 及び 24 時間における血球では 77.2%，67.3%，62.3%及び 65.6%，投与後 8 及び 24 時間における肝臓では 62.7%及び 18.2%，投与後 24 時間における腎臓では 77.2%，投与後 24 時間までの糞では 77.2%であった。メタノール抽出後，残存した生体試料中の放射能は，さらなる抽出処理によってほぼ完全に回収された。

血漿及び血球中の放射能のうち，レンボレキサント（mR72a）が占める割合は 5%以下であり，mR66-2（M9）が主な代謝物であった。投与後 1 時間の大脳では，レンボレキサント（mR72a）及び mR66-2（M9）が多かった。投与後 1 時間の肝臓中では，レンボレキサントのカルボン酸体（mR65a［M12］）が最も多く，次いで **mR69**（M8）及び mR66-2（M9）が主な代謝物であった。投与後 1 時間の腎臓中では，mR66-2（M9）及びカルボン酸体（mR65a［M12］）が主な代謝物であった。

胆汁中では，カルボン酸体（mR65a［M12］），レンボレキサント水付加代謝物のシステイニルグリシン抱合体（**mR16a**），レンボレキサント水付加代謝物のグルタチオン抱合体（mR16b），レンボレキサントの酸化体にグルクロン酸抱合及び脱フッ素代謝を受けた代謝物（mR21）及び M1 のグルクロン酸抱合体（mR33a［M16］）が主な代謝物として検出された。尿中では，主な代謝物として，グルクロン酸抱合体（mR14，mR26b 及び mR31b），硫酸抱合体（**mR31a**）及びジヒドロジオール体（mR26a）が認められた。糞中では，mR58（M1），カルボン酸体 mR65a（M12）及び mR64 などが主な代謝物であった。また，胆汁，尿及び糞中に，未変化体は認められなかったことから，ラットにおいて未変化体は尿及び胆汁中に排泄されず，代謝が主な消失経路であることが示された。

ラットにおけるレンボレキサントの主な代謝経路はジメチルピリミジン又はフルオロフェニル部分の酸化代謝であり，更なる酸化代謝，グルタチオン抱合あるいはその両方を受けた代謝物が認められた。なお，いくつかの脱フッ素代謝物が肝臓，尿，糞及び胆汁中に検出され，ラットにおけるレンボレキサントの代謝経路の 1 つとして，酸化的脱フッ素化が認められた。

（添付資料 4.2.2.4.2［試験番号 AE-7078-G］）

サルにおけるレンボレキサントの代謝プロファイルを評価するため，[^{14}C]レンボレキサントを 3 mg/kg で投与した雄カニクイザルから血漿，血球，尿及び糞試料を採取し，生体試料中の代

謝物について LC-MS(MS^n)で分析を行った（4.2.2.4.2）。なお本試験では，サルの代謝物通し番号として，番号の前に"mM"をつけた番号付けをした。構造が同定された代謝物には M 番号も付与し，それらの構造式を表 2.6.4-22，図 2.6.4-3 及び図 2.6.4-4 に示した。

サルにおける代謝プロファイルの結果を 2.6.5.9 項（試験番号 AE-7078-G）に示す。投与後 1，4 及び 6 時間の血漿及び投与後 1 時間の血球中に含まれる放射能の大部分（>89%）は，メタノール抽出によって回収された。生体試料中に含まれる放射能のうち，メタノール抽出によって回収された放射能は，投与後 24 時間における血漿では 69.4%，投与後 4，6 及び 24 時間における血球では 22.3%から 63.5%，投与後 96 時間までの糞では 64.9%であった。メタノール抽出後，残存した生体試料中の放射能は，さらなる抽出処理によってほぼ完全に回収された。

投与後 1，4 及び 6 時間の血漿及び血球において，レンボレキサント（mM53），mM45b-1（M4），レンボレキサントの二酸化体（mM34a［M13］及び mM40c［M14］），M1 のグルクロン酸抱合体（mM19a［M16］）が多かった。尿中では，二酸化体（mM34a［M13］），三酸化体（mM19c），3 種の酸化体のグルクロン酸抱合体（mM19a［M16］，mM27 ［M18］及び mM35［M20］）及び 2 種の二酸化体のグルクロン酸抱合体（mM19b-1 及び mM19b-2）が主な代謝物として検出された。糞中では，カルボン酸体（mM45a［M12］），mM46-2（M9）及び酸化体の硫酸抱合体（mM37a）が主な代謝物であった。尿及び糞中に，未変化体は認められなかったことから，サルにおいても未変化体は，尿及び糞中に排泄されず，代謝が主な消失経路であることが示された。

サルにおけるレンボレキサントの主な代謝経路はジメチルピリミジン又はフルオロフェニル部分の酸化代謝であり，それがさらに硫酸抱合及びグルクロン酸抱合された代謝物が検出された。なお，いくつかの脱フッ素代謝物が排泄物中に検出され，ラットと同様に，サルにおいてもレンボレキサントの代謝経路の 1 つとして，酸化的脱フッ素化が認められた。

（添付資料 5.3.2.2.11［試験番号 AE-7433-G］）

外国 007 試験（マスバランス試験［5.3.3.1.4］）で健康成人に 10 mg の用量で[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与した後の血漿，尿及び糞中の代謝物を分析した（5.3.2.2.11）。

排泄物中に回収された総放射能量は，投与放射能の 86.5%であり，糞中に 57.4%，尿中に 29.1%回収された。[^{14}C]レンボレキサント関連物質は，ヒトにおいて主に糞中に排泄されることが示唆された（2.7.2.2.2.1.3 項参照）。

レンボレキサントは尿中では検出されず，糞中では投与放射能量の最大 13.0%を占める主要放射性成分として検出されたが，これらは未吸収の[^{14}C]レンボレキサントに由来するものと考えられた。ラットやサルと同様，ヒトにおいても未変化体の排泄はマイナーであり，主な消失経路は代謝であることが示された。本マスバランス試験の代謝プロファイルから，ヒトにおけるレンボレキサントの主要代謝経路はジメチルピリミジン部位の酸化代謝であり，さらに酸化代謝，グルクロン酸抱合あるいはその両方を受けた代謝物が認められた。

尿糞中では，M12 及び M18（M3 のグルクロン酸抱合体）が主に検出された。表 2.6.4-23 に示すように，血漿中では未変化体が最も多く，総放射能暴露の 26.5%を占めた。血漿中の代謝物では，M10，M9，M4 及び M18（M3 のグルクロン酸抱合体）が主な代謝物として検出され，それぞれ総放射能暴露の 12.5%，6.6%，6.3%及び 6.0%であった。したがって，M10 のみが薬剤関

連物質の総暴露量の 10%を超える代謝物であった。ラット及びサルの代謝試験で認められた脱フッ素代謝を受けた代謝物はヒトでは認められなかった。また，本マスバランス試験において，検出された血漿中代謝物は，ラットあるいはサルにおいても認められ，ヒト特異的な血漿中代謝物は検出されなかった。

表 2.6.4-23 ヒトに[^{14}C]レンボレキサント 10 mg を単回経口投与したときの血漿中代謝物の相対的存在割合

Analyte	**$[M+H]^+$ (*m/z*)**	**Percentage of Total Drug-Related Exposure (%)**
mH1	–	1.1
mH2	–	1.2
mH4	–	1.6
mH8	445	2.8
mH12	–	3.2
mH13	–	2.2
mH17b-1	619	2.0
mH19 (M18)	603	6.0
mH24b (M13)	443	1.6
mH25 (M20)	603	1.5
mH26	–	1.4
mH30[a] (M11 + M14)	317, 443	3.0
mH32 (M15)	443	2.6
mH36a (M12)	441	3.1
mH36b (M4)	427	6.3
mH38-2 (M9)	427	6.6
mH40 (M10)	427	12.5
mH46a (Lemborexant)	411	26.5
Others	–	6.2

The metabolites were assigned serial numbers with the prefix “mH”. The M-numbers mean metabolites identified in in vitro or in vivo metabolism studies. Each value represents percentage of total drug-related exposure which was determined using a single zero time to 96 hours AUC pooled plasma. Data were obtained from the pooled sample of 8 subjects. –: Not available.
a: mH30 was a mixture of mH30a (M11) and mH30b (M14).
出典：添付資料 5.3.2.2.11 (AE-7433-G)

（添付資料 5.3.2.2.5［試験番号 DMPKT2012-008］）

ヒト血漿及び尿中のレンボレキサントの代謝物を明らかにするため，外国 001 試験（5.3.3.1.1）（2.7.2.2.2.1.1 項参照）でレンボレキサントを健康成人に 200 mg の用量（臨床試験での最高用量）で単回投与後に採取した血漿及び尿試料を用いて，LC-MS/MS による代謝分析試験を行った（5.3.2.2.5）。

上述のマスバランス試験（外国 007 試験）の代謝分析（[^{14}C]レンボレキサント 10 mg 投与）（5.3.2.2.11）で検出できなかった代謝物が，当該試験では高投与量投与であるため検出された。ヒト血漿及び尿において，それぞれ 18 種類及び 36 種類，計 39 種類の代謝物が検出された。ヒト血漿及び尿中にレンボレキサントのエナンチオマー及びジアステレオマーが認められず，レンボレキサントの立体異性体への変換はヒトではほとんどおこらないことが示唆された。

（添付資料 5.3.2.2.7［試験番号 DMPKT2013-009］）

外国 002 試験（5.3.3.1.2）（2.7.2.2.2.2.1 項参照）で健康成人に 25 mg の用量でレンボレキサントを 14 日間反復投与した後の 12 種の代謝物（M2，M3，M4，M7，M8，M9，M10，M11，M12，M13，M14 及び M15）の血漿中濃度を測定し，これらの PK プロファイルを評価した（5.3.2.2.7）。表 2.6.4-24 にレンボレキサント及び代謝物の PK パラメータを記す。

レンボレキサントが最も高い血漿中暴露量を示した。12 種の代謝物のなかでは，M10 が最も高い C_{max}（31.8 ng/mL）を示し，次いで M4（24.8 ng/mL）及び M9（18.0 ng/mL）が高かった。他の代謝物の暴露量は低く，これらの結果は，上述のマスバランス試験の代謝分析（5.3.2.2.11）で得られた結果と一致した。M4，M9 及び M10 の血漿中濃度は，それぞれ投与 4，4 及び 8 時間後に最も高い値を示した。M4，M9 及び M10 の $t_{1/2}$ は 39.3，41.6 及び 41.8 時間であり，レンボレキサント（50.6 時間）と同程度であった。

表 2.6.4-24 臨床試験 E2006-A001-002（外国 002 試験）で採取された血漿試料中の 12 個の代謝物及びレンボレキサントの薬物動態パラメータ

Analyte	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
M2	3.25±2.12	0.718±0.154	4.00 (2.00 – 8.00)	NC
M3	33.8±18.7	2.90±1.65	4.00 (1.50 – 8.00)	NC
M4	351±75.2	24.8±2.33	4.00 (2.00 – 8.00)	39.3±20.7 (3 – 7)
M7	8.84±3.03	1.64±0.320	3.00 (1.50 – 5.00)	2.40±0.417 (3 – 4)
M8	NC	NC	NC	NC
M9	219±66.5	18.0±5.22	4.00 (2.00 – 8.00)	41.6±19.7 (3 – 6)
M10	632±142	31.8±4.66	8.00 (5.00 – 10.00)	41.8±15.3 (3 – 12)
M11	4.68±2.99	0.919±0.202	3.00 (1.50 – 8.00)	NC
M12	53.4±19.5	5.06±0.961	4.00 (2.00 – 8.00)	NC
M13	44.4±12.5	3.50±1.57	5.00 (2.00 – 8.00)	11.5±5.68 (3 – 7)
M14	119±10.4	7.17±0.989	6.00 (2.00 – 10.00)	25.7±12.0 (5 – 13)
M15	124±28.6	6.15±1.44	8.00 (6.00 – 12.00)	40.0±15.0 (3 – 6)
Lemborexant[a]	1100±387	107±38.9	3.00 (1.50 – 5.00)	50.6±10.7

Each parameter except for t_{max} represents mean ±SD of 3 to 5 subjects. t_{max} is shown as the median and range of 3 to 5 subjects. Terminal elimination phase half-life was calculated from the time points shown in parentheses.
$AUC_{(0-24)}$ = AUC from zero time to 24 hours, NC = not calculated, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.
a: Cited from the clinical study report (Study E2006-A001-002).
出典：添付資料 5.3.2.2.7 (DMPKT2013-009)

（添付資料 5.3.2.2.6［試験番号 DMPKT2013-005］）

レンボレキサントを反復経口投与後の血漿中における代謝物の暴露量をヒトと動物で比較した（5.3.2.2.6）。検討した 18 代謝物は，7 種類の一酸化体（M2，M3，M4，M7，M8，M9 及び M10），3 種類の二酸化体（M13，M14 及び M15），カルボン酸体（M12），アミド加水分解体（M11），6 種類の一酸化体のグルクロン酸抱合体（M16，M17，M18，M19，M20 及び M21）であった。また，ヒトの試料には，外国 002 試験（5.3.3.1.2）（2.7.2.2.2.2.1 項参照）でレンボレキサントを 25 mg で 1 日 1 回 14 日間投与したときの血漿試料を用い，動物の試料には，ラット 13 及び 26 週反復毒性試験（投与量：30，100 及び 1000 mg/kg，4.2.3.2.8［試験番号 K12033］）の

71 日目及びサル 13 週反復毒性試験（投与量：20，100 及び 1000 mg/kg，4.2.3.2.10［試験番号 SBL038-067］）の 91 日目で得られた血漿試料を用いた。各代謝物のヒトに対する動物の暴露量比は，LC-MS/MS 分析における代謝物のピーク面積に基に，血漿プール法を用いて算出した。結果を 2.6.5.9 項（試験番号 DMPKT2013-005）に示した。

本試験では，8 種の代謝物（M4，M9，M10，M14，M15，M16，M18 及び M20）が，25 mg 反復投与後のヒト血漿中で検出された。これら 8 種の代謝物の血漿中暴露量は，サル又はラットのどちらか，若しくは両方の動物種で，最低評価用量（サル：20 mg/kg，ラット：30 mg/kg）においても，ヒト（25 mg 投与）での血漿中暴露量より高かった。その他の 10 種の代謝物は，25 mg 反復投与後のヒト血漿中では検出されなかったが，サル又はラットのどちらか，若しくは両方の動物種の血漿中では検出された。したがって，25 mg 反復投与後のヒト血漿中における 18 種の代謝物の暴露量は，反復毒性試験におけるサル及びラットの血漿中暴露量よりも低いことが示唆された。

上述の 5.3.2.2.11［試験番号 AE-7433-G］で述べたように，外国 007 試験（マスバランス試験）で健康成人に 10 mg の用量で[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与した後の血漿中において，M10 のみが薬剤関連物質の総暴露量の 10%を超えた代謝物であったため，マウス，ラット，サル及びヒトの定常状態における M10 の血漿中暴露量を比較した。これらの結果を 2.6.6.9 項，表 2.6.6-25 に示した。この比較検討により，動物の毒性試験における定常状態での M10 の暴露量が，ヒトにおける MRHD（10 mg）での M10 の暴露量よりも大きいことが示された。

2.6.4.5.2 推定代謝経路

In vitro 及び in vivo 代謝試験の結果から推定されたレンボレキサントの代謝経路をそれぞれ図 2.6.4-3 及び図 2.6.4-4 に示した。

肝ミクロソームにおいて，レンボレキサントの主な代謝経路は酸化代謝であった。マウス，ラット，サル及びヒトの肝ミクロソーム試料から 10 種類の代謝物が検出され，ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。M1，M3，M5，M7，M8 及び M9 は水酸化体，M2，M4 及び M10 は *N*-オキシド体，M6 は酸化体であった。10 種類の代謝物は全て rCYP3A4 及び rCYP3A5 によって，レンボレキサントから生成することが確認された。（図 2.6.4-3）

ラットの in vivo における主な代謝経路はレンボレキサントのジメチルピリミジン又はフルオロフェニル部分の酸化代謝であり，更なる酸化代謝，グルタチオン抱合あるいはその両方を受けた代謝物が認められた。なお，授乳中又は妊娠中のラットにおけるレンボレキサントの代謝経路は，雄 SD ラットの代謝経路と同様であった。サルの in vivo における主な代謝経路はレンボレキサントのジメチルピリミジン又はフルオロフェニル部分の酸化代謝であり，それがさらに硫酸抱合及びグルクロン酸抱合された代謝物が検出された。ヒトの in vivo における主な代謝経路は酸化代謝であり，さらに酸化代謝，グルクロン酸抱合あるいはその両方を受けた代謝物が認められた。（図 2.6.4-4）

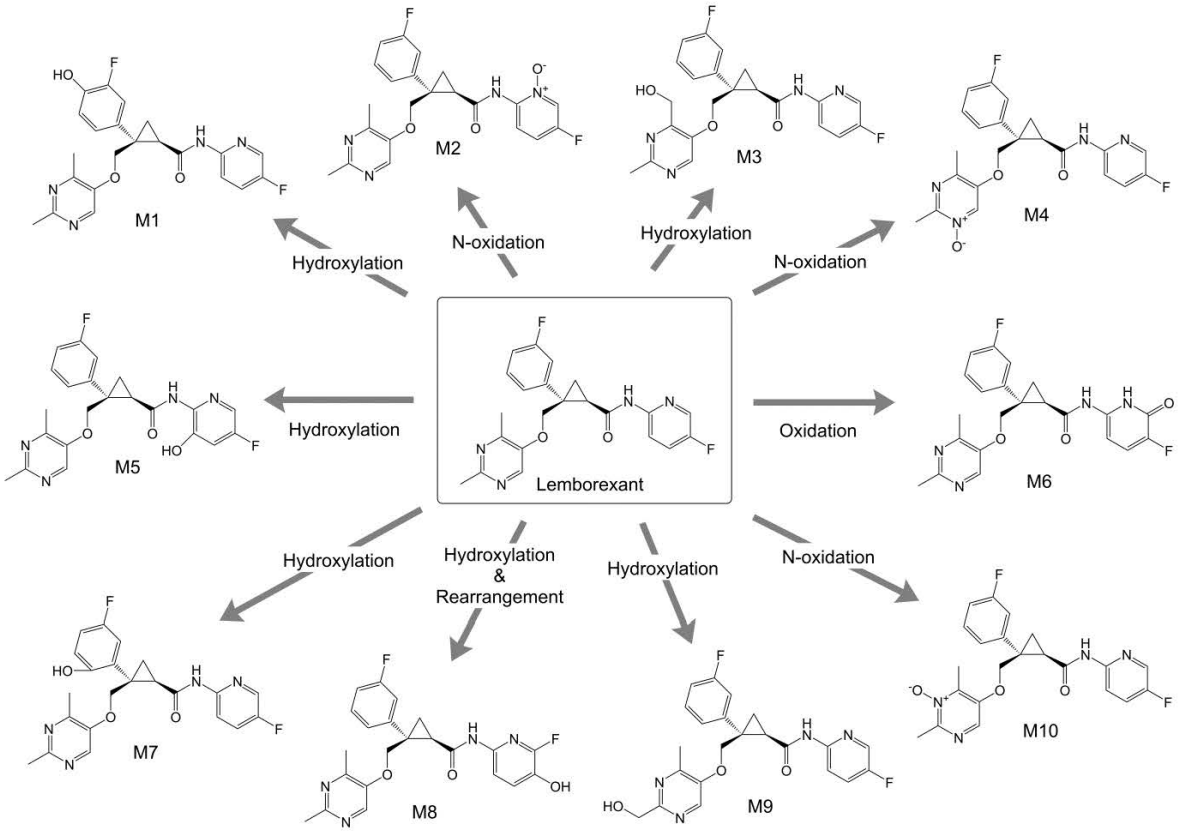


図 2.6.4-3 In vitro で同定された代謝物に基づくレンボレキサントの推定代謝経路

The proposed metabolic pathways for lemborexant are shown based on the 10 metabolites identified in vitro.　The M-numbers signify metabolites identified in in vitro or in vivo metabolism studies.

出典：添付資料 5.3.2.2.1 (C12062)

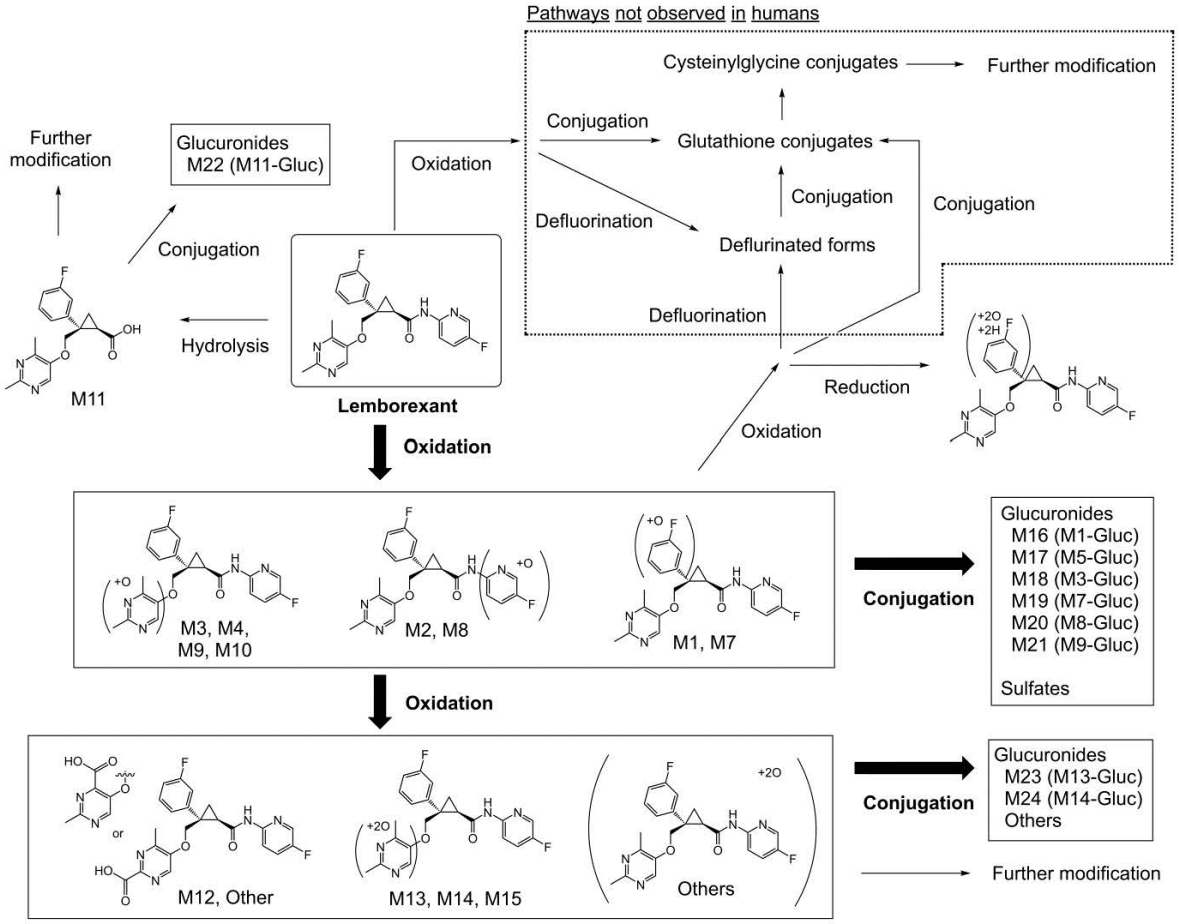


図 2.6.4-4 ラット，サル及びヒト（in vivo）で観察された代謝物に基づく
レンボレキサントの推定代謝経路

The M-numbers signify metabolites identified or elucidated in in vitro or in vivo metabolism studies. Bold arrows represent major metabolic pathways in humans. Gluc = glucuronide.
出典：添付資料 4.2.2.4.1 (AE-7077-G)，4.2.2.4.2 (AE-7078-G)，5.3.2.2.11 (AE-7433-G) 及び 5.3.2.2.5 (DMPKT2012-008)

2.6.4.5.3 全身循環系に移行する前の代謝（消化管／肝 初回通過効果）

肝ミクロソーム及び rCYP3A を用いた in vitro 代謝を評価し，2.6.4.5.1.1 項に示した。ラットの肝臓サンプルを用いた in vivo 代謝については，2.6.4.5.1.2 項で論じた。

2.6.4.5.4 ヒト in vitro 代謝に関与する CYP の同定

（添付資料 5.3.2.2.2［試験番号 DMPKT2012-005］，添付資料 5.3.2.2.4［試験番号 DMPKT2017-002］，添付資料 5.3.2.2.3［試験番号 DMPKT2013-011］）

レンボレキサントの代謝に関与するヒト CYP 分子種について rCYP 各分子種を用いて検討した（5.3.2.2.2）。レンボレキサント（100 ng/mL）及び各 rCYP（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，

CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP2J2，CYP3A4，CYP3A5 又は CYP4F12［30 pmol/mL］）を NADPH 生成系の有無の両条件下において 37°C で 0 及び 20 分間インキュベートした。反応停止後のサンプルを LC-MS/MS で分析し，反応開始 20 分後におけるレンボレキサントの残存率を算出した。

各 CYP 分子種におけるレンボレキサントの残存率を表 2.6.4-25 に示す。レンボレキサントは CYP3A4 によって最も代謝され，残存率は 30.2%であった。CYP3A5 によっても代謝され，残存率は 80.9%であった。検討したその他の CYP 分子種では，レンボレキサントの代謝は認められなかった。これらの結果より，M4，M9 及び M10 の CYP による代謝には，主に CYP3A4 が関与し，これらの結果から，レンボレキサントの CYP による代謝には，主に CYP3A4 が関与することが示され，また程度は小さいが，一部 CYP3A5 が関与することが示唆された。

表 2.6.4-25 各 CYP 分子種におけるレンボレキサントの代謝活性（残存率）

rCYP Isoform	Residual Ratio (%)	
	Incubation Sample With NADPH Generating System	Incubation Sample Without NADPH Generating System
CYP1A2	97.9	98.8
CYP2A6	103.7	102.0
CYP2B6	100.6	97.3
CYP2C8	100.8	98.4
CYP2C9	98.5	99.8
CYP2C19	96.2	100.6
CYP2D6	94.8	98.1
CYP2E1	99.2	100.2
CYP2J2	100.5	102.5
CYP3A4	30.2	101.5
CYP3A5	80.9	98.5
CYP4F12	98.4	100.9

Microsomal protein content and rCYP content were 0.75 mg/mL and 30 pmol rCYP/mL, respectively.
Incubation for all rCYP isoforms tested was conducted at 37 °C for 20 minutes.
Residual ratio (%) =
(mean peak area ratio after 20-minute incubation) / (mean peak area ratio at 0 minute) × 100.
CYP = cytochrome P450, NADPH = reduced form of β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, rCYP = recombinant human cytochrome P450.
出典：添付資料 5.3.2.2.2 (DMPKT2012-005)

レンボレキサントの代謝に関与する代謝酵素を明らかにするため，ヒト凍結肝細胞を用いてレンボレキサントの消失に対する CYP 阻害剤（非選択的 CYP 阻害剤［1-アミノベンゾトリアゾール］及び CYP3A 阻害剤［トロレアンドマイシン及びケトコナゾール］）の影響を評価した（5.3.2.2.4）。

結果を 2.6.5.10 項（試験番号：DMPKT2017-002）に示した。阻害剤非存在下において，レンボレキサントの時間依存的な消失が認められた。また，このレンボレキサントの消失は，CYP 阻害剤 1-アミノベンゾトリアゾール，トロレアンドマイシン及びケトコナゾールによってほぼ完全に阻害された。これらの結果から，レンボレキサントが主に CYP3A によって代謝され，非 CYP 酵素がレンボレキサントの代謝に関与しないことが示された。

レンボレキサントの代謝物である M4，M9 及び M10 の代謝に関与するヒト CYP 分子種を評

価するため，rCYP 各分子種を用いて，M4，M9 及び M10 の in vitro 代謝実験を実施した（5.3.2.2.3）。NADPH 生成系存在下及び非存在下において，M4，M9 又は M10（100 ng/mL）と各 rCYP（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4，CYP3A5，CYP2J2 及び CYP4F12）を 37°C で 30 分間反応させ，代謝活性を評価した。

各 CYP 分子種における代謝物（M4，M9 及び M10）の残存率を表 2.6.4-26 に示す。NADPH 生成系存在下において，CYP3A4 及び CYP3A5 における M4，M9 及び M10 の残存率は，それぞれ 21.9%及び 48.1%，37.1%及び 89.3%，45.8%及び 74.1%であった。その他の検討した分子種において，M4，M9 及び M10 に対する代謝活性は確認されなかった。これらの結果より，M4，M9 及び M10 の CYP による代謝には，主に CYP3A4 が関与し，M4 及び M10 の代謝には CYP3A5 も関与することが示唆された。

表 2.6.4-26 各 CYP 分子種における代謝物（M4，M9 及び M10）の代謝活性（残存率）

rCYP Isoform	Residual Ratio (%)					
	M4		M9		M10	
	NADPH (+)	NADPH (–)	NADPH (+)	NADPH (–)	NADPH (+)	NADPH (–)
CYP1A2	96.3	98.2	99.9	101.4	98.3	100.9
CYP2A6	96.5	98.8	97.0	95.4	99.0	99.8
CYP2B6	99.9	100.9	93.3	94.8	99.2	100.8
CYP2C8	97.6	98.1	96.6	99.7	100.6	100.1
CYP2C9	100.6	99.1	99.2	99.8	98.8	99.3
CYP2C19	97.3	99.8	96.5	98.7	94.3	99.3
CYP2D6	107.8	98.4	94.3	94.0	100.0	97.4
CYP2E1	99.7	98.1	97.9	95.8	98.2	98.0
CYP3A4	21.9	98.8	37.1	99.8	45.8	98.0
CYP3A5	48.1	99.4	89.3	98.4	74.1	99.2
CYP2J2	96.9	97.6	96.8	97.3	101.4	100.0
CYP4F12	99.9	100.0	97.0	96.1	99.0	100.8

Microsomal protein concentration and rCYP concentration were 1.05 mg/mL and 75 pmol rCYP/mL, respectively. The concentration of each lemborexant metabolite was 100 ng/mL. Incubation for all rCYP isoforms tested was conducted at 37 °C for 30 minutes.
Residual ratio (%) =
(mean peak area ratio after 30-minute incubation) / (mean peak area ratio at 0 minute) × 100.
NADPH (+): Incubation sample with NADPH-generating system.
NADPH (–): Incubation sample without NADPH-generating system.
CYP = cytochrome P450, NADPH = reduced form of β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, rCYP = recombinant human cytochrome P450.
出典：添付資料 5.3.2.2.3 (DMPKT2013-011)

2.6.4.5.5 酵素誘導及び阻害

2.6.4.5.5.1 CYP 阻害

（添付資料 5.3.2.2.8［試験番号 DMPKT2012-001］，添付資料 5.3.2.2.9［試験番号 B130772］）

CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A に対するレンボレキサントの可逆的及び時間依存的阻害作用（TDI）について，各 CYP 分子種に選択的な基質及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した（5.3.2.2.8）。

表 2.6.4-27 に可逆的阻害作用の結果を示した。レンボレキサントは CYP2A6 と CYP2C19 に対して可逆的阻害作用を示し，IC_{50} はそれぞれ 7.8 μmol/L 及び 24.6 μmol/L と算出された。

CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP3A に対する可逆的阻害の IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。一方，レンボレキサントは 10 分間のインキュベーションで CYP2E1 活性に対する亢進作用を示し，3，10 及び 30 μmol/L の濃度において，溶媒対照に比べてそれぞれ 125.1%，156.5%及び 212.6%となった（2.6.5.12 項，試験番号 DMPKT2012-001）。レンボレキサントは CYP3A に対する TDI を示し，最大不活化速度定数（k_{inact}）は 0.0503 min^{-1}，最大不活化速度定数下での 50%阻害濃度（K_I）は 25.2 μmol/L であった。他の CYP 分子種に対する TDI は認められなかった（2.6.5.12 項，試験番号 DMPKT2012-001）。

表 2.6.4-27 ヒト肝ミクロソーム中でのレンボレキサントによる CYP 阻害

Percentage Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A Activity by Lemborexant at 30 μmol/L		
CYP Isoform	**Probe Substrate**	**Inhibition (%)[a] at 30 μmol/L**
CYP1A2	Phenacetin	5.7
CYP2B6	Bupropion	14.9
CYP2C8	Paclitaxel	39.3
CYP2C9	Tolbutamide	39.7
CYP2D6	Bufurarol	7.1
CYP3A	Midazolam	48.2
CYP3A	Nifedipine	9.6
CYP3A	Testosterone	38.6
IC_{50} Values of Lemborexant on CYP2A6 and CYP2C19 Activity		
CYP Isoforms	**Probe Substrate**	**IC_{50}[b] (μmol/L)**
CYP2A6	Coumarin	7.8
CYP2C19	(*S*)-mephenytoin	24.6

CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration.
a: Inhibition (%) = $(C_{control} - C_{inhibitor}) / C_{control} \times 100$.
$C_{control}$: Mean concentration of the marker metabolite in the control sample.
$C_{inhibitor}$: Mean concentration of the marker metabolite in the inhibition sample.
b: IC_{50} (μmol/L) = (50% – High%) / (High% – Low%) × (High conc. – Low conc.) + (High conc.).
Low%: The highest inhibition (%) less than 50%. High%: The lowest inhibition (%) more than 50%.
Low conc.: Lemborexant concentration showing Low%. High conc.: Lemborexant concentration showing High%.
出典：添付資料 5.3.2.2.8 (DMPKT2012-001)

レンボレキサントの代謝物 M4，M9 及び M10 の CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A に対する可逆的及び時間依存的阻害作用について，各 CYP 分子種に選択的な基質及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した（5.3.2.2.9）。

表 2.6.4-28 に可逆的阻害作用の結果を示した。M4，M9 及び M10 は，CYP2E1 以外の CYP 分子種について，阻害しないか，弱い可逆的阻害作用を示し，IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。CYP2E1 については，M4，M9 及び M10 いずれも活性を亢進させ，30 μmol/L の濃度において，溶媒対照に比べてそれぞれ 193.5%，151.0%及び 157.7%となった（2.6.5.12 項，試験番号 B130772）。M4，M9 及び M10 は，CYP3A に対する弱い TDI を示し，その阻害強度は，30 μmol/L の濃度において 40%未満の活性低下であった。他の CYP 分子種に対する TDI は認められなかった（2.6.5.12 項，試験番号 B130772）。

表 2.6.4-28 ヒト肝ミクロソーム中での代謝物（M4，M9 及び M10）による CYP 阻害

Percentage Inhibition of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A Activity by M4, M9, and M10 at 30 µmol/L			
CYP Isoforms (Substrate)	**Inhibition (%)[a] at 30 µmol/L**		
	M4	**M9**	**M10**
CYP1A2 (Phenacetin)	–3.2	2.9	0.9
CYP2A6 (Coumarin)	7.3	21.3	35.8
CYP2B6 (Bupropion)	11.8	15.4	11.8
CYP2C8 (Paclitaxel)	12.7	18.2	12.7
CYP2C9 (Diclofenac)	38.4	37.9	36.8
CYP2C19 ((*S*)-Mephenytoin)	38.8	39.9	36.4
CYP2D6 (Bufurarol)	12.6	11.7	18.7
CYP2E1 (Chlorzoxazone)	–93.5	–51.0	–57.7
CYP3A (Midazolam)	27.1	11.5	35.3
CYP3A (Testosterone)	19.4	18.3	27.6
CYP3A (Nifedipine)	17.2	0.6	26.8

CYP = cytochrome P450.

a: The remaining activity and inhibition (%) of each CYP isoform were calculated in the reversible inhibition assay.
Remaining activity (%) = As / Ac × 100.
As: Metabolic activity of test substance samples. Ac: Metabolic activity of the respective vehicle control.
Inhibition (%) = 100 – Remaining activity (%).

出典：添付資料 5.3.2.2.9 (B130772)

2.6.4.5.5.2 CYP 誘導

（添付資料 5.3.2.2.10［試験番号 15-131］）

レンボレキサント及びその代謝物 M4，M9 及び M10 の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用について，各化合物を 3 日間処理したヒト凍結肝細胞（3 ドナー）における mRNA 発現量を測定することで評価した（5.3.2.2.10）。レンボレキサントは 0.3～80 µmol/L，M4，M9 及び M10 は 1，3 及び 10 µmol/L の濃度で評価した。結果を表 2.6.4-29 及び表 2.6.4-30 に示した。

レンボレキサントは 3 µmol/L 以上の濃度で CYP1A2 に対してわずかに誘導作用を示した。溶媒対照に対して，最大 3.29 から 5.28 倍に CYP1A2 の mRNA を誘導し，陽性対照である 50 µmol/L オメプラゾールの 7.6%から 13.9%であった。レンボレキサントは，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して濃度依存的な誘導作用を示し，溶媒対照に対して，CYP2B6 では最大 4.74 から 6.49 倍，CYP3A4 では最大 14.15 から 43.30 倍に mRNA を誘導した。陽性対照に対しては，CYP2B6 では 49.9%～84.4%（陽性対照は 1000 µmol/L フェノバルビタール），CYP3A4 では 29.6%～79.3%（陽性対照は 20 µmol/L リファンピシン）であった。レンボレキサントの CYP3A4 誘導作用における最大誘導作用（E_{max}）及び 50%効果濃度（EC_{50}）は，それぞれ 14.90 から 43.10 倍及び 7.44 から 9.91 µmol/L であった。

M4，M9 及び M10 は，CYP1A2 に対してほとんど誘導作用は示さず，10 µmol/L の濃度において，2.42 倍以下の mRNA 誘導作用であり，陽性対照である 50 µmol/L オメプラゾールの 8%未満であった。一方，M4，M9 及び M10 は，CYP2B6 並びに CYP3A4 に対して濃度依存的な誘導作用を示し，10 µmol/L の濃度で，CYP2B6 ではそれぞれ 2.65 から 2.94 倍，2.05 から 2.44 倍及び 2.56 から 3.84 倍の mRNA 誘導作用を，CYP3A4 ではそれぞれ 4.15 から 12.75 倍，5.49 から

14.13 倍及び 12.69 から 19.47 倍の mRNA 誘導作用を示した。CYP2B6 及び CYP3A4 ともに，M4，M9 及び M10 の誘導作用は，レンボレキサントと同程度以下であった。

表 2.6.4-29 ヒト凍結肝細胞中でのレンボレキサントによる CYP 誘導

Fold Induction on CYP1A2 mRNA After Treatment With Omeprazole and Lemborexant			
Test Article or Positive Control Inducer (concentration)	**Lot No. IPH**	**Lot No. ONO**	**Lot No. QOQ**
Omeprazole (50 µmol/L)	31.68	31.09	20.52
Lemborexant (0.3 µmol/L)	1.78	1.41	1.64
Lemborexant (1 µmol/L)	1.77	1.69	1.60
Lemborexant (3 µmol/L)	2.06	1.73	1.74
Lemborexant (10 µmol/L)	2.46	2.08	2.11
Lemborexant (30 µmol/L)	3.65	2.68	3.36
Lemborexant (80 µmol/L)	5.28	3.29	3.28
Fold Induction on CYP2B6 mRNA After Treatment With Phenobarbital and Lemborexant			
Test Article or Positive Control Inducer (concentration)	**Lot No. IPH**	**Lot No. ONO**	**Lot No. QOQ**
Phenobarbital (1000 µmol/L)	7.51	8.49	7.39
Lemborexant (0.3 µmol/L)	2.20	1.95	2.25
Lemborexant (1 µmol/L)	1.89	1.80	1.87
Lemborexant (3 µmol/L)	2.24	2.34	2.41
Lemborexant (10 µmol/L)	3.83	3.07	3.12
Lemborexant (30 µmol/L)	5.87	4.64	5.02
Lemborexant (80 µmol/L)	6.49	4.74	4.02
Fold Induction on CYP3A4 mRNA After Treatment With Rifampicin and Lemborexant			
Test Article or Positive Control Inducer (concentration)	**Lot No. IPH**	**Lot No. ONO**	**Lot No. QOQ**
Rifampicin (20 µmol/L)	30.25	115.83	45.40
Lemborexant (0.3 µmol/L)	1.70	1.84	1.91
Lemborexant (1 µmol/L)	2.42	3.69	2.49
Lemborexant (3 µmol/L)	5.40	9.95	4.35
Lemborexant (10 µmol/L)	13.73	23.32	8.52
Lemborexant (30 µmol/L)	20.61	43.30	14.15
Lemborexant (80 µmol/L)	24.20	38.96	13.44

（次ページに続く）

表 2.6.4-29 ヒト凍結肝細胞中でのレンボレキサントによる CYP 誘導（続き）

Percentage of Positive Control on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA After Treatment With Lemborexant				
CYP Isoform	**Lemborexant Concentration (μmol/L)**	**Lot No. IPH**	**Lot No. ONO**	**Lot No. QOQ**
CYP1A2	0.3	2.5	1.4	3.3
	1	2.5	2.3	3.1
	3	3.5	2.4	3.8
	10	4.8	3.6	5.7
	30	8.6	5.6	12.1
	80	13.9	7.6	11.7
CYP2B6	0.3	18.5	12.7	19.6
	1	13.7	10.7	13.7
	3	19.1	17.9	22.0
	10	43.5	27.6	33.2
	30	74.8	48.5	62.9
	80	84.4	49.9	47.3
CYP3A4	0.3	2.4	0.7	2.1
	1	4.9	2.3	3.3
	3	15.0	7.8	7.5
	10	43.5	19.4	16.9
	30	67.0	36.8	29.6
	80	79.3	33.1	28.0

Induction Parameters of Lemborexant on CYP3A4		
Lot No.	**E_{max} (fold)**	**EC_{50} (μmol/L)**
IPH	25.86	9.91
ONO	43.10	7.88
QOQ	14.90	7.44

Fold induction and response as a percentage of positive control in each lot represents the mean value (n=3).
Omeprazole, phenobarbital, and rifampicin were used as positive control inducers for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively.
CYP = cytochrome P450, EC_{50} = concentration causing half the maximal effect, E_{max} = maximum induction effect, mRNA = messenger RNA.
出典：添付資料 5.3.2.2.10 (15-131)

表 2.6.4-30 ヒト凍結肝細胞中での代謝物（M4，M9 及び M10）による CYP 誘導

Test Article or Positive Control Inducer (concentration)	Fold Induction on CYP1A2 mRNA After Treatment With Omeprazole and Lemborexant Metabolites			Percentage of Positive Control on CYP1A2 mRNA After Treatment With Lemborexant Metabolites		
	Lot No. IPH	Lot No. ONO	Lot No. QOQ	Lot No. IPH	Lot No. ONO	Lot No. QOQ
Omeprazole (50 µmol/L)	38.79	19.37	22.93	NA	NA	NA
M4 (1 µmol/L)	1.82	1.60	1.53	2.2	3.2	2.4
M4 (3 µmol/L)	1.55	1.67	1.70	1.5	3.6	3.2
M4 (10 µmol/L)	1.93	1.73	1.85	2.5	4.0	3.9
M9 (1 µmol/L)	1.52	1.49	1.41	1.4	2.7	1.9
M9 (3 µmol/L)	1.58	1.63	1.37	1.5	3.4	1.7
M9 (10 µmol/L)	1.17	1.64	1.34	0.5	3.5	1.5
M10 (1 µmol/L)	1.78	1.74	1.54	2.1	4.0	2.5
M10 (3 µmol/L)	2.03	1.89	1.79	2.7	4.8	3.6
M10 (10 µmol/L)	2.17	2.42	2.25	3.1	7.7	5.7
Test Article or Positive Control Inducer (concentration)	**Fold Induction on CYP2B6 mRNA After Treatment With Phenobarbital and Lemborexant Metabolites**			**Percentage of Positive Control on CYP2B6 mRNA After Treatment With Lemborexant Metabolites**		
	Lot No. IPH	**Lot No. ONO**	**Lot No. QOQ**	**Lot No. IPH**	**Lot No. ONO**	**Lot No. QOQ**
Phenobarbital (1000 µmol/L)	15.65	7.79	8.79	NA	NA	NA
M4 (1 µmol/L)	1.33	1.87	1.86	2.3	12.8	11.0
M4 (3 µmol/L)	2.09	2.39	2.15	7.5	20.5	14.7
M4 (10 µmol/L)	2.94	2.92	2.65	13.2	28.3	21.2
M9 (1 µmol/L)	1.46	1.40	1.50	3.1	5.9	6.5
M9 (3 µmol/L)	1.76	1.70	1.25	5.2	10.3	3.2
M9 (10 µmol/L)	2.44	2.39	2.05	9.8	20.5	13.5
M10 (1 µmol/L)	1.28	1.96	1.65	1.9	14.1	8.4
M10 (3 µmol/L)	2.06	2.23	2.32	7.3	18.2	16.9
M10 (10 µmol/L)	2.56	3.84	3.65	10.6	41.8	34.1
Test Article or Positive Control Inducer (concentration)	**Fold Induction on CYP3A4 mRNA After Treatment With Rifampicin and Lemborexant Metabolites**			**Percentage of Positive Control on CYP3A4 mRNA After Treatment With Lemborexant Metabolites**		
	Lot No. IPH	**Lot No. ONO**	**Lot No. QOQ**	**Lot No. IPH**	**Lot No. ONO**	**Lot No. QOQ**
Rifampicin (20 µmol/L)	37.37	131.16	46.08	NA	NA	NA
M4 (1 µmol/L)	2.89	2.05	1.81	5.2	0.8	1.8
M4 (3 µmol/L)	3.98	4.14	2.75	8.2	2.4	3.9
M4 (10 µmol/L)	12.17	12.75	4.15	30.7	9.0	7.0
M9 (1 µmol/L)	2.02	2.02	2.06	2.8	0.8	2.3
M9 (3 µmol/L)	3.23	3.76	2.50	6.1	2.1	3.3
M9 (10 µmol/L)	9.12	14.13	5.49	22.3	10.1	10.0
M10 (1 µmol/L)	2.62	2.21	1.67	4.5	0.9	1.5
M10 (3 µmol/L)	7.26	4.44	3.39	17.2	2.6	5.3
M10 (10 µmol/L)	19.47	15.65	12.69	50.8	11.3	25.9

Fold induction and response as a percentage of positive control in each lot represents the mean value (n=3).
Omeprazole, phenobarbital, and rifampicin were used as positive control inducers for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4, respectively.
CYP = cytochrome P450, mRNA = messenger RNA, NA = not applicable.
出典：添付資料 5.3.2.2.10 (15-131)

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラット及びサルに単回経口投与したときの放射能の尿糞中排泄

（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 14-074］，添付資料 4.2.2.3.2［試験番号 14-075］

雄 SD ラットに[^{14}C]レンボレキサント（10 mg/kg）を単回経口投与後の 168 時間までの放射能の尿及び糞中排泄について検討した（4.2.2.3.1）。排泄物中の放射能濃度は LSC により測定した。

ラットの放射能の排泄を表 2.6.4-31 に示す。投与した放射能の排泄は速やかで，投与後 48 時間以内に投与放射能量の 96.1%が排泄物中に回収された（2.6.5.13 項，試験番号 14-074）。投与後 168 時間までの尿中及び糞中の放射能の累積排泄率は，それぞれ投与放射能量の 5.9%及び 90.6%であり，総排泄率は投与放射能量の 96.5%であった。

雄カニクイザルに[^{14}C]レンボレキサント（3 mg/kg）を単回経口投与後の 336 時間までの放射能の尿及び糞中排泄について検討した（4.2.2.3.2）。排泄物中の放射能濃度は LSC により測定した。

サルの放射能の排泄を表 2.6.4-31 に示す。サルに投与した放射能は，投与後 192 時間以内にほぼ完全に尿及び糞中に排泄された（2.6.5.13 項，試験番号 14-075）。投与後 336 時間までの尿中及び糞中の放射能の累積排泄率はそれぞれ投与放射能量の 22.5%及び 75.1%であり，排泄物中への総排泄率は投与放射能量の 97.5%であった。

2.6.4.6.2 ラットに単回経口投与したときの放射能の胆汁排泄

（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 14-074］）

胆管カニューレ処置ラット（SD，雄）に[^{14}C]レンボレキサント（10 mg/kg）を単回経口投与後の 48 時間までの放射能の胆汁，尿及び糞中排泄について検討した（4.2.2.3.1）。排泄物中の放射能濃度は LSC により測定した。

胆管カニューレ処置ラットの放射能の排泄を表 2.6.4-31 に示す。胆管カニューレを施したラットにおいて，投与後 48 時間までの胆汁，尿及び糞中に回収された放射能の累積排泄率は，それぞれ投与放射能量の 100.0%，1.1%及び 1.2%であった。消化管内容物及びカルカスに残存した放射能は，投与 48 時間後にそれぞれ投与放射能量の 0.0%及び 0.9%であった（2.6.5.14 項，試験番号 14-074）。これらの結果より，ラットに経口投与した[^{14}C]レンボレキサントは体内にほぼ完全に吸収され，放射能は主に胆汁中に排泄されることが示唆された。

表 2.6.4-31 雄ラット及び雄サルに[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与したときの放射能の排泄

Data Source	Species Dose	Cumulative Excretion		
4.2.2.3.1 (14-074)	Sprague Dawley Rat 10 mg/kg	Cumulative Excretion of Radioactivity up to 168 Hours (% of dose)		
		Urine	Feces	Total
		5.9	90.6	96.5
4.2.2.3.2 (14-075)	Cynomolgus Monkey 3 mg/kg	Cumulative Excretion of Radioactivity up to 336 Hours (% of dose)		
		Urine	Feces	Total
		22.5	75.1	97.5
4.2.2.3.1 (14-074)	Sprague Dawley Rat[a] 10 mg/kg	Cumulative Excretion of Radioactivity up to 48 Hours (% of dose)		
		Bile	Urine	Feces
		100.0	1.1	1.2

Values represent the mean values of 3 animals.
a: Bile duct-cannulated rat.

2.6.4.6.3 ラットに単回経口投与したときの放射能の乳汁中排泄（ラット）（添付資料 4.2.2.3.4［試験番号 AE-7524-G］）

授乳期の SD ラットに[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与（10 mg/kg）した際の放射能の乳汁への排泄を検討した（4.2.2.3.4）。結果のサマリーを 2.6.5.7 項（試験番号 AE-7524-G）に示した。

乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高く，$AUC_{(0\text{-inf})}$比として 3.06 倍高い放射能が検出された。乳汁中放射能濃度の消失半減期は 17.3 時間であり，血漿中放射能濃度の消失半減期（16.9 時間）と同程度であり，乳汁中に放射能が長期間滞留しないことが示唆された。乳汁試料の代謝物分析の結果，乳汁中の放射能においてレンボレキサント及び M3 と M9 の共溶出が主な成分であり，レンボレキサント，M3 及び M9 の乳汁中への排泄が示唆された。

2.6.4.6.4 腸肝循環

レンボレキサントの腸肝循環を直接に評価する試験は行われていない。

動物での in vivo 代謝物分析において，レンボレキサント未変化体及び未変化体が直接グルクロン酸抱合された代謝物が尿，糞及び胆汁中に検出されなかったことから，動物において，レンボレキサントは尿及び胆汁中に排泄されず，レンボレキサントの主な消失経路は代謝であると考えられた。したがって，レンボレキサントは動物において腸肝循環を受けないと考えられる。ヒトの in vivo 代謝物分析（5.3.2.2.11）において，尿中にレンボレキサントは検出されなかったが，糞中では投与用量の 13%が検出された。これは，経口投与後の未吸収画分に由来すると考えられる。また，ヒト尿又は糞中で未変化体にグルクロン酸が直接結合したグルクロン酸抱合体は観察されなかったこと，さらに，腸肝循環を受ける化合物で認められる典型的な複数のピークが，動物及びヒトにおけるレンボレキサントの血漿中濃度推移には認められないことから，レンボレキサントがヒトにおいて著しい腸肝循環を受ける可能性は低いと考えられる。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 薬物代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的薬物相互作用

レンボレキサントの薬物間相互作用を評価するための非臨床 in vivo 試験は行われていない。

レンボレキサントによる薬物代謝酵素の阻害又は誘導作用は，ヒト由来試料を用いて評価した（2.6.4.5.5 及び 2.7.2.1.1 項参照）。また，レンボレキサントのヒトトランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用についても評価を行い，2.6.4.8 及び 2.7.2.1.1 項にその結果を示した。

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（2018 年）」に基づいて，代謝酵素の阻害剤及び誘導剤，トランスポーターの阻害剤として，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）が薬物相互作用を引き起こす可能性について評価を行った。評価に用いたレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）のパラメータを表 2.6.4-32 に示した。計算において，MRHD は 10 mg とし，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の C_{max} 値は，外国 003 試験（E2006-A001-003，5.3.3.1.3）で 1 日 1 回 10 mg レンボレキサントを反復投与した後 14 日目の白人における値を用いた。In vitro CYP 阻害試験において，典型基質の評価濃度は，ミカエリス定数（K_m）と同程度であったため，阻害定数（K_i）には，競合阻害を仮定し，IC_{50} 値を半分にした値（$IC_{50}/2$）を用いた。In vitro トランスポーター阻害試験においては，使用した基質の評価濃度が K_m 値よりも十分低かったため，算出した IC_{50} 値を K_i 値として用いた。最大評価濃度において 50%以上の阻害作用が認められなかった場合は，IC_{50} 値が算出できなかったため，最大評価濃度を IC_{50} 値として用いた（例えば，IC_{50} 値が>30 µmol/L の場合は，IC_{50} 値を 30 µmol/L とした）。

表 2.6.4-32 薬物相互作用のリスク評価に用いたレンボレキサント及びその代謝物のパラメータ

Compound	MW	Dose (mg)	I_{gut}[a] (µmol/L)	$C_{max,ss}$[b]		$f_{u,p}$[c]	$I_{max,u}$[d] (µmol/L)	$I_{in,max}$[e] (µmol/L)
				(ng/mL)	(µmol/L)			
Lemborexant	410.42	10	97.6	59.4	0.145	0.113	0.016	2.49
M4	426.42	–	–	13.9	0.033	0.257	0.008	–
M9	426.42	–	–	9.65	0.023	0.143	0.003	–
M10	426.42	–	–	13.3	0.031	0.085	0.003	–

$C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration of compounds at steady state, F_a = fraction absorbed, F_g = intestinal availability, $f_{u,p}$ = unbound fraction of compounds in plasma, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug, $I_{in,max}$ = estimated maximum plasma concentration of the interacting drug at the inlet to the liver, $I_{max,u}$ = maximum unbound plasma concentration of the interacting drug, k_a = absorption rate constant, MW = molecular weight, Q_h = hepatic blood flow rate, R_B = blood to plasma concentration ratio.

a: I_{gut} = maximum anticipated dose (10 mg [24.4 µmol]) / 250 mL.

b: Mean C_{max} at 10 mg on Day 14 in white subjects in 5.3.3.1.3 (Study E2006-A001-003).

c: Values spiked at 100 ng/mL were used (5.3.2.1.1 [Study No. 12-304] and 5.3.2.1.2 [Study No. 16-559]).

d: $I_{max,u} = C_{max,ss} \times f_{u,p}$.

e: $I_{in,max} = C_{max,ss} + (F_aF_g \times k_a \times \text{Dose}) / Q_h / R_B$. For a worst-case estimate, $F_aF_g = 1$ and $k_a = 0.1$ (min^{-1}) were used. Q_h = 97 L/h. R_B = 0.643 (100 ng/mL, 5.3.2.3.1 [Study No.16-560]).

–: not applicable.

出典：添付資料 5.3.2.1.1 (12-304)，5.3.2.1.2 (16-559)，5.3.2.3.1 (16-560) 及び 5.3.3.1.3 (E2006-A001-003)

2.6.4.7.1.1 CYP 阻害剤としての薬物相互作用のリスク評価

レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の肝臓における CYP の可逆的阻害作用に対する R 値を，表 2.6.4-33 に示した。いずれの CYP 分子種に対しても R 値は 1.00 と算出され，カットオフ基準（1.02）よりも低い値であった。したがって，レンボレキサント，M4，M9 及び M10 は，MRHD（10 mg）において，肝臓における可逆的 CYP 阻害を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-33 肝臓における CYP 可逆的阻害剤としてのレンボレキサント及びその代謝物のリスク評価

CYP Isoform	Lemborexant		M4		M9		M10	
	IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R
CYP1A2	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP2A6	7.8	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP2B6	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP2C8	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP2C9	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP2C19	24.6	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP2D6	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP3A (Midazolam)	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP3A (Nifedipine)	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00
CYP3A (Testosterone)	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00	>30	1.00

$R = 1 + (I_{max,u} / K_i)$.
R is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inhibitor for basic models of reversible inhibition.
K_i value was assumed to be $IC_{50}/2$. When IC_{50} value was not determined, the highest concentration tested was used as IC_{50} value.
CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, K_i = inhibition constant determined in vitro.
出典：添付資料 5.3.2.2.8 (DMPKT2012-001) 及び 5.3.2.2.9 (B130772)

レンボレキサントの消化管における CYP3A の可逆的阻害作用に対する R 値を表 2.6.4-34 に示した。R 値は 7.51 と算出され，カットオフ基準（11）よりも低い値であった。したがって，レンボレキサントは，MRHD（10 mg）において，消化管における CYP3A の可逆的阻害を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-34 消化管における CYP3A 可逆的阻害剤としてのレンボレキサントのリスク評価

Compound	Dose (mg)	I_{gut} (μmol/L)	CYP3A (Midazolam)		CYP3A (Nifedipine)		CYP3A (Testosterone)	
			IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R
Lemborexant	10	97.6	>30	7.51	>30	7.51	>30	7.51

$R = 1 + (I_{gut} / K_i)$.
R is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inhibitor for basic models of reversible inhibition.
K_i value was assumed to be $IC_{50}/2$. When IC_{50} value was not determined, the highest concentration tested was used as IC_{50} value.
CYP = cytochrome P450, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as the dose/250 mL, K_i = inhibition constant determined in vitro.
出典：添付資料 5.3.2.2.8 (DMPKT2012-001)

2.6.4.5.5.1 項に記載したように，レンボレキサント，M4，M9 及び M10 は，CYP3A に対して弱い TDI を示すことから，レンボレキサントの肝臓及び消化管における CYP3A の TDI に対する R 値を算出した（表 2.6.4-35 参照）。R 値は，5.82（肝臓）及び 29.1（消化管）と算出され，カットオフ基準（1.25）よりも大きい値であったことから，レンボレキサントは，MRHD（10 mg）において，CYP3A の時間的依存阻害作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられた。

表 2.6.4-35 肝臓及び消化管における CYP3A 時間依存的阻害剤としてのレンボレキサントのリスク評価

Compound	$I_{max,u}$ (μmol/L)	I_{gut} (μmol/L)	K_I (μmol/L)	k_{inact} (h^{-1})	k_{obs} (h^{-1})		R	
					Liver	Gut	Liver	Gut
Lemborexant	0.016	97.6	25.2	3.02	0.093	0.843	5.82	29.1

$R = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$. $k_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times I_{max,u}) / (K_I + 50 \times I_{max,u})$ for liver, $k_{obs} = (k_{inact} \times 0.1 \times I_{gut}) / (K_I + 0.1 \times I_{gut})$ for gut.
R is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inhibitor for basic models of enzyme time-dependent inhibition.
k_{deg} = 0.0193 and 0.03 h^{-1} were used for liver and gut, respectively.
CYP = cytochrome P450, I_{gut} = intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as the dose/250 mL, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, k_{deg} = apparent first-order degradation rate constant of the affected enzyme, K_I = inhibitor concentration causing half-maximal inactivation, k_{inact} = maximal inactivation rate constant, k_{obs} = observed (apparent first order) inactivation rate constant of the affected enzyme.
出典：添付資料 5.3.2.2.8 (DMPKT2012-001)

2.6.4.7.1.2 CYP 誘導剤としての薬物相互作用のリスク評価

レンボレキサントの CYP3A4 の誘導作用に対する R 値を表 2.6.4-36 に示した。R 値は 0.54 と算出され，カットオフ基準（0.80）よりも低い値であった。このことから，レンボレキサントは，MRHD（10 mg）において，CYP3A4 の誘導作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられた。また，2.6.4.5.5.2 項に示したように，レンボレキサントの代謝物 M4，M9 及び M10 も弱い CYP3A4 誘導作用を示すことが in vitro 試験で確認されている。

表 2.6.4-36 肝臓における CYP3A4 誘導剤としてのレンボレキサントのリスク評価

Compound	$I_{max,u}$ (μmol/L)	E_{max}	EC_{50} (μmol/L)	R
Lemborexant	0.016	43.1	7.88	0.54

$R = 1 / [1 + (d \times E_{max} \times 10 \times I_{max,u}) / (EC_{50} + (10 \times I_{max,u}))]$.
R is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inducer for basic models of enzyme induction.
d is the scaling factor and assumed to be 1.
CYP = cytochrome P450, EC_{50} = concentration causing half-maximal effect determined in vitro, E_{max} = maximum induction effect determined in vitro, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug.
出典：添付資料 5.3.2.2.10 (15-131)

レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）による CYP3A の阻害又は誘導作用を精査するため，臨床薬物相互作用試験（外国 004 試験［E2006-A001-004，5.3.3.4.1］，2.7.2.2.2.4.1 項参照）において，レンボレキサント（10 mg）と CYP3A の典型基質であるミダゾラム（2 mg）の同時投与を行った。その結果，レンボレキサント（10 mg）反復投与後の定常状態においても，ミダゾラムの暴露量に影響は認められなかった。したがって，MRHD（10 mg）において，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）は，CYP3A を阻害も誘導もしないと考えられる。

In vitro 試験において，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）は，弱い CYP2B6 誘導作用を示したことから，臨床薬物相互作用試験（外国 004 試験［E2006-A001-004］，2.7.2.2.2.4.1 項参照）で，レンボレキサント（10 mg）と CYP2B6 の基質であるブプロピオン（75 mg）の同時投与を行うことで，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の CYP2B6 誘導作用を精査した。この臨床試験において，レンボレキサント（10 mg）反復投与によって，*S*-ブプロピオンの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ 49.9%及び 45.5%減少し，[*S,S*]-水酸化ブプロピオン（*S*-ブプロピオンから CYP2B6 によって生成される代謝物）と *S*-ブプロピオンの投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}t)}$）の比は，88.7%から 124%に増加した。このことから，レンボレキサント（10 mg）反復投与によって，CYP2B6 の弱い誘導作用が引き起こされたと考えられ，MRHD（10 mg）において，レンボレキサントは，軽度の CYP2B6 誘導剤であると考えられる。

In vitro 試験において，レンボレキサントの代謝物 M4，M9 及び M10 は CYP1A2 に対してほとんど誘導作用を示さなかった。一方，レンボレキサントはわずかに濃度依存的な CYP1A2 誘導作用を示した。しかしながら，レンボレキサントによる CYP1A2 誘導作用は，80 μmol/L の評価濃度においても，溶媒対照の mRNA レベルの 3.28 から 5.28 倍であり，陽性対照（50 μmol/L オメプラゾール）による誘導作用の 13.9%以下の作用であった。また，MRHD（10 mg）投与後，定常状態におけるレンボレキサントの非結合型 C_{max} は 0.016 μmol/L であり，in vitro において CYP1A2 誘導作用が認められる濃度（3 μmol/L 以上）と比べると十分低いことから，MRHD（10 mg）において，レンボレキサントが CYP1A2 誘導作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.7.1.3 トランスポーター阻害剤としての薬物相互作用のリスク評価

レンボレキサントの消化管における P-gp 及び BCRP の阻害リスクを評価するため，I_{gut}/IC_{50} 値

を算出した（表 2.6.4-37 参照）。I_{gut}/IC_{50} 値は，P-gp に対して 4.76，BCRP に対して 4.07 と算出され，カットオフ基準（10）よりも低い値であった。このことから，MRHD（10 mg）において，レンボレキサントが P-gp 又は BCRP の阻害作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-37 消化管における P-gp 及び BCRP 阻害剤としてのレンボレキサントのリスク評価

Compound	Dose (mg)	I_{gut} (μmol/L)	P-gp		BCRP	
			IC_{50} (μmol/L)	I_{gut}/IC_{50}	IC_{50} (μmol/L)	I_{gut}/IC_{50}
Lemborexant	10	97.6	20.5	4.76	24.0	4.07

BCRP = breast cancer resistance protein, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, I_{gut} = intestinal luminal concentration estimated as dose/250 mL, P-gp = P-glycoprotein.
出典：添付資料 5.3.2.3.2 (DMPKT2013-010)

レンボレキサントによる OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害リスクを評価するため，R 値を算出した（表 2.6.4-38 参照）。R 値は，OATP1B1 に対して 1.03，OATP1B3 に対して 1.02 と算出され，カットオフ基準（1.1）よりも低い値であった。したがって，MRHD（10 mg）において，レンボレキサントが OATP1B1 又は OATP1B3 の阻害作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。代謝物である M4，M9 及び M10 には，レンボレキサントの $I_{in,max}$ に該当するパラメータが得られないことから，R 値は計算しなかった。しかしながら，MRHD（10 mg）投与後，定常状態における M4，M9 及び M10 の非結合型 C_{max} は 0.003～0.008 μmol/L であり，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} 値（17.3 μmol/L 以上）に比べると十分低いことから，M4，M9 及び M10 もレンボレキサントと同様に，OATP1B1 又は OATP1B3 の阻害作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-38 OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤としてのレンボレキサントのリスク評価

Compound	Dose (mg)	$I_{in,max}$ (μmol/L)	$f_{u,p}$	OATP1B1		OATP1B3	
				IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R
Lemborexant	10	2.49	0.113	11.1	1.03	14.5	1.02

$R = 1 + (f_{u,p} \times I_{in,max}) / IC_{50}$).
R is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of the investigational drug as the inhibitor.
$f_{u,p}$ = unbound fraction in plasma, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{in,max}$ = estimated maximum plasma inhibitor concentration at the inlet to the liver, OATP = organic anion transporting polypeptide.
出典：添付資料 5.3.2.3.3 (KAC36-02-130827) 及び 5.3.2.1.1 (12-304)

レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）による MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3 及び OCT2 の阻害リスクを評価するため，R 値を算出した（表 2.6.4-39 参照）。いずれのトランスポーターに対しても R 値は，カットオフ基準（MATE1 及び MATE2-K：1.02；OAT1，OAT3 及び OCT2：1.1）よりも低い値であった。したがって，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）が MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3 又は OCT2 の阻害作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-39 MATEs，OATs 及び OCT2 阻害剤としてのレンボレキサント及びその代謝物のリスク評価

Transporter	Lemborexant		M4		M9		M10	
	IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R	IC_{50} (μmol/L)	R
MATE1	13.2	1.0012	>40	1.0002	32.8	1.0001	27.6	1.0001
MATE2-K	12.8	1.0013	36.9	1.0002	28.8	1.0001	>40	1.0001
OAT1	>40	1.0004	>40	1.0002	>40	1.0001	>40	1.0001
OAT3	32.2	1.0005	>40	1.0002	>40	1.0001	>40	1.0001
OCT2	18.5	1.0009	20.8	1.0004	10.1	1.0003	27.9	1.0001

$R = 1 + I_{max,u} / IC_{50}$.
R is the predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of the investigational drug as the inhibitor.
When IC_{50} value was not determined, the highest concentration tested was used as IC_{50} value.
$I_{max,u}$ = 0.016, 0.008, 0.003, and 0.003 μmol/L were used for lemborexant, M4, M9, and M10, respectively.
IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug, MATE = multidrug and toxin extrusion, OAT = organic anion transporter, OCT = organic cation transporter.
出典：添付資料 5.3.2.3.3 (KAC36-02-130827)

2.6.4.7.1.4 CYP3A 基質としての薬物相互作用のリスク

In vitro 試験において，レンボレキサントは主に CYP3A によって代謝されること，及び CYP 以外の代謝酵素がレンボレキサントの代謝に関与しないことが示されている。また，レンボレキサントは弱い P-gp 基質性を示すが，BCRP，OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないことが示されている。これらの結果から，レンボレキサントの PK プロファイルは CYP3A の阻害剤及び誘導剤による影響を受ける可能性が考えられたため，臨床薬物相互作用試験（外国 004 試験［E2006-A001-004，5.3.3.4.1］及び外国 012 試験［E2006-A001-012，5.3.3.4.4］）において，CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール及びフルコナゾール）又は誘導剤（リファンピシン）によるレンボレキサントの PK への影響を評価した。結果を 2.7.2.2.2.4 項に示す。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

既知のヒトトランスポーター（P-gp，BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）に対するレンボレキサント及びその代謝物の基質認識性及び阻害活性を評価するための一連の in vitro 試験を実施した。

2.6.4.8.1 In vitro における P-gp 及び BCRP に対する基質認識性及び阻害能の評価（添付資料 5.3.2.3.2［試験番号 DMPKT2013-010］）

P-gp を発現する LLC-PK1 細胞及び BCRP を発現する MDCK II 細胞を用いて，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9，M10，M13，M14 及び M15）の P-gp 及び BCRP を介した細胞膜輸送に対する基質認識性について評価した（5.3.2.3.2）。

P-gp 基質認識性検討結果を表 2.6.4-40 に示す。P-gp の Corrected flux ratio（CFR：対照細胞における輸送比［刷子縁膜から基底膜への輸送に対する基底膜から刷子縁膜への輸送比率］で補正したトランスポーター発現細胞での輸送比）(1) は，レンボレキサント，M4，M9，M10，M13，M14 及び M15 で，それぞれ 1.47，16.26，2.86，4.41，17.82，16.10 及び 11.41 であり，

P-gp の阻害剤であるベラパミルによってこれらの値は低下した。したがって，レンボレキサントは P-gp に対して弱い基質性を示し，M4，M9，M10，M13，M14 及び M15 は P-gp の基質であることが示された。

表 2.6.4-40 P-gp 発現細胞及び対照細胞単層膜におけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9，M10，M13，M14 及び M15）の経細胞輸送

Compound	Concentration (μmol/L)	Verapamil (30 μmol/L)	Flux Ratio		CFR (1)
			LLC-MDR1	LLC-PK1	
Lemborexant	3	−	1.31	0.89	1.47
		+	0.99	0.85	1.16
M4	3	−	15.93	0.98	16.26
		+	2.25	0.97	2.32
M9	3	−	3.38	1.18	2.86
		+	1.29	1.08	1.19
M10	3	−	3.97	0.90	4.41
		+	1.05	0.86	1.22
M13	3	−	30.48	1.71	17.82
		+	5.51	0.99	5.57
M14	3	−	26.08	1.62	16.10
		+	4.58	1.12	4.09
M15	3	−	11.64	1.02	11.41
		+	2.15	0.96	2.24

Verapamil (30 μmol/L): typical P-gp inhibitor, LLC-MDR1: P-gp expressing cell, LLC-PK1: control cell.
Flux ratio (FR) = $P_{app\ B\ to\ A}$ / $P_{app\ A\ to\ B}$.
CFR (1) = FR in LLC-MDR1 / FR in LLC-PK1.
$P_{app\ A\ to\ B}$ = P_{app} value from the apical to the basal side ($\times 10^{-6}$ cm/sec). (Section 2.6.5.16)
$P_{app\ B\ to\ A}$ = P_{app} value from the basal to the apical side ($\times 10^{-6}$ cm/sec). (Section 2.6.5.16)
CFR = corrected flux ratio, FR = flux ratio, P_{app} = apparent permeability, P-gp = P-glycoprotein.
出典：添付資料 5.3.2.3.2 (DMPKT2013-010)

BCRP 基質認識性検討結果を表 2.6.4-41 に示す。BCRP の CFR (1)は，レンボレキサント，M4，M9，M10，M13，M14 及び M15 で，それぞれ 1.28，1.42，1.04，0.94，1.06，0.85 及び 0.79 であり，BCRP の阻害剤である Ko143 によってこれらの値に変化が無かったことから，レンボレキサント，M4，M9，M10，M13，M14 及び M15 は BCRP の基質では無いことが示された。

表 2.6.4-41 BCRP 発現細胞及び対照細胞単層膜におけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9，M10，M13，M14 及び M15）の経細胞輸送

Compound	Concentration (μmol/L)	Ko143 (0.05 μmol/L)	Flux Ratio		CFR (1)
			MDCK II-BCRP	MDCK II	
Lemborexant	3	−	1.28	1.00	1.28
		+	1.14	0.94	1.21
M4	3	−	3.66	2.58	1.42
		+	3.06	2.52	1.21
M9	3	−	1.32	1.27	1.04
		+	1.36	1.19	1.14
M10	3	−	1.08	1.15	0.94
		+	1.20	1.21	0.99
M13	3	−	7.59	7.18	1.06
		+	6.67	5.34	1.25
M14	3	−	5.35	6.30	0.85
		+	4.55	5.81	0.78
M15	3	−	2.33	2.95	0.79
		+	2.21	2.61	0.85

Ko143 (0.05 μmol/L): typical BCRP inhibitor, MDCK II-BCRP: BCRP expressing cell, MDCK II: control cell.
Flux ratio (FR) = $P_{app\ B\ to\ A}$ / $P_{app\ A\ to\ B}$.
CFR (1) = FR in MDCK II-BCRP / FR in MDCK II.
$P_{app\ A\ to\ B}$ = P_{app} value from the apical to the basal side ($\times 10^{-6}$ cm/sec). (Section 2.6.5.16)
$P_{app\ B\ to\ A}$ = P_{app} value from the basal to the apical side ($\times 10^{-6}$ cm/sec). (Section 2.6.5.16)
BCRP = breast cancer resistant protein, CFR = corrected flux ratio, FR = flux ratio, P_{app} = apparent permeability.
出典：添付資料 5.3.2.3.2 (DMPKT2013-010)

P-gp を発現する LLC-PK1 細胞及び BCRP を発現する MDCK II 細胞を用いて，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の P-gp 及び BCRP 阻害作用について評価した（5.3.2.3.2）。

P-gp に対する阻害作用の結果を表 2.6.4-42 に示す。レンボレキサントは，P-gp を介した[^{3}H]ジゴキシンの輸送に対して，濃度依存的な阻害作用（2～50 μmol/L）を示し（2.6.5.16［試験番号 DMPKT2013-010］），IC_{50} は 20.5 μmol/L であった。一方，M4，M9 及び M10 は，20 μmol/L において，ほとんど阻害作用は認められない，又は弱い阻害作用であり，IC_{50} は 20 μmol/L 以上であった。

BCRP に対する阻害作用の結果を表 2.6.4-43 に示す。レンボレキサントは，BCRP を介した[^{3}H]プラゾシンの輸送に対して，濃度依存的な阻害作用（2～50 μmol/L）を示し（2.6.5.16［試験番号 DMPKT2013-010］），IC_{50} は 24.0 μmol/L であった。一方，M4，M9 及び M10 は，20 μmol/L において弱い阻害作用を示し，IC_{50} は 20 μmol/L 以上であった。

表 2.6.4-42 In vitro におけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の P-gp を介した[^{3}H]ジゴキシンの輸送に対する阻害作用

Test Compound	IC_{50} (μmol/L)	Percentage of Control at 20 μmol/L[a]	Percentage of Control of Verapamil[b]
Lemborexant	20.5	51.9	33.5
M4	>20	97.4	23.1
M9	>20	88.1	
M10	>20	75.9	

Verapamil (30 μmol/L): typical P-gp inhibitor.
CFR (2) = FR in LLC-MDR1 – FR in LLC-PK1. (Section 2.6.5.16)
$P_{app\ A\ to\ B}$ = P_{app} value from the apical to the basal side ($\times 10^{-6}$ cm/sec). (Section 2.6.5.16)
$P_{app\ B\ to\ A}$ = P_{app} value from the basal to the apical side ($\times 10^{-6}$ cm/sec). (Section 2.6.5.16)
FR = $P_{app\ B\ to\ A}$ / $P_{app\ A\ to\ B}$. (Section 2.6.5.16)
LLC-MDR1: P-gp expressing cell, LLC-PK1: control cell.
CFR = corrected flux ratio, FR = flux ratio, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, P_{app} = apparent permeability, P-gp = P-glycoprotein.
a: % of control = [CFR (2) in the presence of inhibitor / CFR (2) in the absence of inhibitor] × 100.
b: % of control = [IC_{50} / (IC_{50} + I] × 100, I = concentration of inhibitor.
出典：添付資料 5.3.2.3.2 (DMPKT2013-010)

表 2.6.4-43 In vitro におけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の BCRP を介した[^{3}H]プラゾシンの輸送に対する阻害作用

Test Compound	IC_{50} (μmol/L)	Percentage of Control at 20 μmol/L[a]	Percentage of Control of Ko143[b]
Lemborexant	24.0	55.4	18.7
M4	>20	83.9	12.8
M9	>20	76.0	
M10	>20	77.7	

Ko143 (0.05 μmol/L): typical BCRP inhibitor.
CFR (2) = FR in MDCK II-BCRP – FR in MDCK II. (Section 2.6.5.16)
$P_{app\ A\ to\ B}$ = P_{app} value from the apical to the basal side ($\times 10^{-6}$ cm/sec). (Section 2.6.5.16)
$P_{app\ B\ to\ A}$ = P_{app} value from the basal to the apical side ($\times 10^{-6}$ cm/sec). (Section 2.6.5.16)
FR = $P_{app\ B\ to\ A}$ / $P_{app\ A\ to\ B}$. (Section 2.6.5.16)
MDCK II-BCRP: BCRP expressing cell, MDCK II: control cell.
BCRP = breast cancer resistant protein, CFR = corrected flux ratio, FR = flux ratio, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, P_{app} = apparent permeability.
a: % of control = [CFR (2) in the presence of inhibitor / CFR (2) in the absence of inhibitor] × 100.
b: % of control = [IC_{50} / (IC_{50} + I] × 100, I = concentration of inhibitor.
出典：添付資料 5.3.2.3.2 (DMPKT2013-010)

2.6.4.8.2 In vitro における BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害能の評価

（添付資料 5.3.2.3.3［試験番号 KAC36-02-130827］）

BSEP，MATE1，MATE2-K，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1 及び OCT2 に対するレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の阻害作用について，各トランスポーター発現膜ベシクル又は発現細胞を用いて評価した。（5.3.2.3.3）

各トランスポーターに対する阻害作用を表 2.6.4-44 に示す。レンボレキサントは，OAT1 に対して阻害作用を示さなかったが，BSEP，MATE1，MATE2-K，OATP1B1，OATP1B3，OAT3，

OCT1 及び OCT2 を阻害し，IC_{50} は 7.4～32.2 μmol/L であった。M4，M9 及び M10 も，レンボレキサントと同様に OAT1 に対して阻害作用を示さなかった。その他のトランスポーターに対する M4，M9 及び M10 の阻害作用は，OCT2 において M9 がレンボレキサントよりもわずかに強い阻害作用を示したことを除き，レンボレキサントよりも弱い阻害作用であった。

表 2.6.4-44 In vitro におけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用

Transporter	IC_{50}（μmol/L）			
	Lemborexant	M4	M9	M10
BSEP	15.8	>40	>40	>40
MATE1	13.2	>40	32.8	27.6
MATE2-K	12.8	36.9	28.8	>40
OATP1B1	11.1	18.2	17.9	17.3
OATP1B3	14.5	>40	30.5	20.2
OAT1	NIO	NIO	NIO	NIO
OAT3	32.2	>40	>40	>40
OCT1	7.4	9.1	15.0	19.8
OCT2	18.5	20.8	10.1	27.9

NIO:　No interaction observed up to 40 μmol/L in a concentration-dependent manner.
BSEP = bile salt export pump, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, MATE = multidrug and toxic extrusion, NIO = no interaction observed, OAT = organic anion transporter, OATP = organic anion transporting polypeptide, OCT = organic cation transporter.
出典：添付資料 5.3.2.3.3 (KAC36-02-130827)

2.6.4.8.3 In vitro における OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質認識性の評価（添付資料 5.3.2.3.4［試験番号 KAC37-03-130827］）

OATP1B1 及び OATP1B3 に対するレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の基質認識性について，各トランスポーター発現細胞を用いて評価した（5.3.2.3.4）。

OATP1B1 基質評価性の結果を表 2.6.4-45 に示し，OATP1B3 基質評価性の結果を表 2.6.4-46 に示した。いずれの化合物においても，OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞への顕著な取り込みは認められず，対照細胞とほぼ同程度であった。したがって，レンボレキサント，M4，M9 及び M10 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

表 2.6.4-45 OATP1B1 発現系におけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の取り込み

Test Article	Concentration (µmol/L)	Incubation Time (min)	Fold Accumulation	
			Without Rifampicin	With Rifampicin
Lemborexant	0.5	2	1.07	0.90
	0.5	20	1.10	0.99
	5	2	1.05	0.87
	5	20	1.30	1.16
M4	0.5	2	1.30	1.01
	0.5	20	1.29	0.64
	5	2	1.20	0.51
	5	20	1.18	0.88
M9	0.5	2	1.24	1.10
	0.5	20	1.17	1.06
	5	2	1.12	0.95
	5	20	1.18	0.78
M10	0.5	2	1.25	0.97
	0.5	20	1.05	1.68
	5	2	1.34	1.64
	5	20	0.82	1.07

Uptake experiments were performed using HEK293 cells stably expressing the OATP1B1. OATP1B1 mock-transfected HEK293 cells were used as negative control. Rifampicin (50 µmol/L) was used as reference inhibitor.
The fold accumulation value was defined as the ratio of uptake of test article into transfected and control cells:
Fold accumulation = UPT_{TRP} / $UPT_{Control}$.
Where:
UPT_{TRP}: accumulated amount of test article in OATP1B1transfected cells normalized by protein content (pmol/mg protein).
$UPT_{Control}$: accumulated amount of test article in control cells normalized by protein content (pmol/mg protein).
OATP = organic anion transporting polypeptide.
出典：添付資料 5.3.2.3.4 (KAC37-03-130827)

表 2.6.4-46 OATP1B3 発現系におけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の取り込み

Test Article	Concentration (μmol/L)	Incubation Time (min)	Fold Accumulation	
			Without Fluvastatin	With Fluvastatin
Lemborexant	0.5	2	1.46	0.82
	0.5	20	1.10	NA
	5	2	1.05	0.93
	5	20	1.31	0.57
M4	0.5	2	0.92	1.27
	0.5	20	1.36	1.50
	5	2	1.46	1.13
	5	20	1.35	1.14
M9	0.5	2	1.22	0.83
	0.5	20	1.62	1.16
	5	2	1.34	1.02
	5	20	1.52	1.26
M10	0.5	2	1.02	0.64
	0.5	20	1.16	0.77
	5	2	0.85	0.70
	5	20	1.37	0.95

Uptake experiments were performed using CHO cells stably expressing OATP1B3. Parental cell lines were used as negative control. Fluvastatin (30 μmol/L) was used as reference inhibitor.
The fold accumulation value was defined as the ratio of uptake of test article into transfected and control cells:
Fold accumulation = UPT_{TRP} / $UPT_{Control}$.
Where:
UPT_{TRP}: accumulated amount of test article in OATP1B3 transfected cells normalized by protein content (pmol/mg protein).
$UPT_{Control}$: accumulated amount of test article in control cells normalized by protein content (pmol/mg protein).
NA = not applicable, OATP = organic anion transporting polypeptide.
出典：添付資料 5.3.2.3.4 (KAC37-03-130827)

2.6.4.9 考察及び結論

種々の実験動物及び in vitro 試験系により，レンボレキサントの吸収，分布，代謝及び排泄の薬物動態特性を評価した。これらの試験から得られた結果は，動物におけるレンボレキサントの薬物動態特性，代謝の動物種差並びにヒトにおける薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用のリスクを評価する上で適切であり，十分なものであると考える。

雄 SD ラット及び雄カニクイザルに単回静脈内投与後のレンボレキサントの PK プロファイルは，どちらの動物種も CL が中程度から高い値（ラット：2730～2870 mL/h/kg，サル：1190～1210 mL/h/kg）であり，V_{ss} は中程度の値（ラット：3.40～4.21 L/kg，サル：3.31～4.73 L/kg）であった。ラットに単回経口投与した（10，30 及び 100 mg/kg）後の PK プロファイルは非線形性を示し，C_{max} は 10～30 mg/kg において用量比を上回って増加し，30～100 mg/kg において用量比を下回る増加を示した。$AUC_{(0\text{-}inf)}$は 10～100 mg/kg において用量比を上回る増加を示した。ラットにおける絶対的バイオアベイラビリティは，2.5%から 22.6%であった。サルに単回経口投与した（1，3 及び 10 mg/kg）後の PK プロファイルは線形性を示し，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は概ね用量に比例して増加した。サルにおける絶対的バイオアベイラビリティは，投与量が 1 から