第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

1. 外国における使用状況 3

1. 外国における使用状況

本剤は、欧米において承認申請を行い、米国では 2022 年 1 月、EU では 2022 年 4 月にそれぞれ承認されている。その後英国、スイス、カナダ、北アイルランド、香港でも承認されている。米国及び EU における承認状況を表 1 に示す。また、企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）、米国添付文書、及び EU 添付文書の原文を添付した。

表 1. 米国及び EU における承認状況（2024 年 5 月現在）

国名	販売名	申請年月/承認年月	効能・効果及び用法・用量
米国	QUVIVIQ tablets 25 mg, QUVIVIQ tablets 50 mg	2021 年 1 月/2022 年 1 月	効能・効果 QUVIVIQ is an orexin receptor antagonist indicated for the treatment of adult patients with insomnia, characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance. 用法・用量 ・The recommended dosage is 25 mg to 50 mg once per night, taken orally within 30 minutes before going to bed, with at least 7 hours remaining prior to planned awakening. ・Time to sleep onset may be delayed if taken with or soon after a meal. ・Hepatic impairment: Moderate hepatic impairment: Maximum recommended dosage is 25 mg no more than once per night. Severe hepatic impairment: Not recommended.
EU	QUVIVIQ 25 mg film-coated tablets, QUVIVIQ 50 mg film-coated tablets	2021 年 3 月/2022 年 4 月	効能・効果 QUVIVIQ is indicated for the treatment of adult patients with insomnia characterized by symptoms present for at least 3 months and considerable impact on daytime functioning. 用法・用量 <u>Posology</u> The recommended dose for adults is one tablet of 50 mg once per night, taken orally in the evening within 30 minutes before going to bed. Based on clinical judgement, some patients may be treated with 25 mg once per night.

国名	販売名	申請年月/承認年月	効能・効果及び用法・用量
			The maximum daily dose is 50 mg. The treatment duration should be as short as possible. The appropriateness of continued treatment should be assessed within 3 months and periodically thereafter. Clinical data are available for up to 12 months of continuous treatment. Treatment can be stopped without down-titration. *Missed dose*: If a patient forgets to take QUVIVIQ at bedtime, that dose should not be taken during the night. *Hepatic impairment*: In patients with mild hepatic impairment, no dose adjustment is required. In patients with moderate hepatic impairment, the recommended dose is one tablet of 25 mg once per night. In patients with severe hepatic impairment, daridorexant has not been studied and is not recommended. *Renal impairment*: In patients with renal impairment (including severe), no dose adjustment is required. *Co-administration with moderate CYP3A4 inhibitors*: The recommended dose when used with moderate CYP3A4 inhibitors is one tablet of 25 mg once per night. The consumption of grapefruit juice in the evening should be avoided. *Co-administration with central nervous system (CNS) depressants*: In the case of co-administration with CNS-depressant medicinal products, dose adjustments of QUVIVIQ and/or the other medicinal products may be required, based on clinical evaluation, due to potentially additive effects. *Elderly*: No dose adjustment is required in elderly patients (> 65 years). Limited data are available in patients older than 75 years. No data are available in patients older than 85 years. *Paediatric population*: The safety and efficacy of daridorexant in paediatric patients have not yet been established. No data are available. <u>Method of administration</u> For oral use.

国名	販売名	申請年月/承認年月	効能・効果及び用法・用量
			QUVIVIQ can be taken with or without food. However, taking QUVIVIQ soon after a large meal may reduce the effect on sleep onset.

企業中核データシート（COMPANY CORADATASHEET）

idorsia

COMPANY CORE DATA SHEET

DARIDOREXANT [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Property of Idorsia Pharmaceuticals Ltd

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

以降のCCDSの34ページ分は削除

米国添付文書の原文

QUVIVIQ- daridorexant tablet, film coated
Idorsia Pharmaceuticals Ltd

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use QUVIVIQ safely and effectively. See full prescribing information for QUVIVIQ.

QUVIVIQ (daridorexant) tablets, for oral use, CIV
Initial U.S. Approval: 2022

RECENT MAJOR CHANGES

Contraindications (4)	10/2023

INDICATIONS AND USAGE

QUVIVIQ is an orexin receptor antagonist indicated for the treatment of adult patients with insomnia, characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dosage is 25 mg to 50 mg once per night, taken orally within 30 minutes before going to bed, with at least 7 hours remaining prior to planned awakening. (2.1)
- Time to sleep onset may be delayed if taken with or soon after a meal. (2.1)
- Hepatic Impairment: (2.3)
  - Moderate hepatic impairment: Maximum recommended dosage is 25 mg no more than once per night.
  - Severe hepatic impairment: Not recommended.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 25 mg, 50 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Narcolepsy. (4)
- Known hypersensitivity to daridorexant or other components of QUVIVIQ. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- CNS-Depressant Effects and Daytime Impairment: Impairs alertness and motor coordination including morning impairment. Risk increases when used with other central nervous system (CNS) depressants. For patients taking QUVIVIQ, caution against next-day driving and other activities requiring complete mental alertness. (5.1)
- Worsening of Depression/Suicidal Ideation: Worsening of depression or suicidal thinking may occur. (5.2)
- Sleep Paralysis, Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations, and Cataplexy-like Symptoms: May occur with use of QUVIVIQ. (5.3)
- Complex Sleep Behaviors: Behaviors including sleepwalking, sleep driving, and engaging in other activities while not fully awake may occur. Discontinue immediately if complex sleep behavior occurs. (5.4)
- Compromised Respiratory Function: Effect on respiratory function should be considered. (5.5, 8.7)
- Need to Evaluate for Co-morbid Diagnoses: Reevaluate if insomnia persists after 7 to 10 days. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (reported in ≥ 5% of patients treated with QUVIVIQ and at an incidence ≥ than placebo) were headache and somnolence or fatigue. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Idorsia Pharmaceuticals Ltd at toll-free phone 1-833-400-9611 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP3A4 inhibitors: Avoid concomitant use. (2.2, 7.1)
- Moderate CYP3A4 inhibitors: Maximum recommended dose is 25 mg. (2.2, 7.1)
- Moderate or Strong CYP3A4 inducers: Avoid concomitant use. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Recommendations for Concomitant Use with CYP3A4 Inhibitors or CYP3A4 Inducers
2.3 Dosage Recommendations for Patients with Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 CNS-Depressant Effects and Daytime Impairment
5.2 Worsening of Depression/Suicidal Ideation
5.3 Sleep Paralysis, Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations, and Cataplexy-like Symptoms
5.4 Complex Sleep Behaviors
5.5 Patients with Compromised Respiratory Function
5.6 Need to Evaluate for Co-morbid Diagnoses
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Post-Marketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on QUVIVIQ
7.2 Effects of QUVIVIQ on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Patients with Compromised Respiratory Function
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
14.1 Controlled Clinical Studies
14.2 Special Safety Studies
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

QUVIVIQ is indicated for the treatment of adult patients with insomnia, characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance *[see Clinical Studies (14.1)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage range is 25 mg to 50 mg of QUVIVIQ taken orally no more than once per night within 30 minutes of going to bed (with at least 7 hours remaining prior to planned awakening).

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

2.2 Dosage Recommendations for Concomitant Use with CYP3A4 Inhibitors or CYP3A4 Inducers

Co-administration with Strong CYP3A4 Inhibitors

Avoid concomitant use of QUVIVIQ with strong inhibitors of CYP3A4 *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Co-administration with Moderate CYP3A4 Inhibitors

The recommended dosage of QUVIVIQ is 25 mg no more than once per night when used with moderate inhibitors of CYP3A4 *[see Drug Interactions (7.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Co-administration with Strong or Moderate CYP3A4 Inducers

Avoid concomitant use of QUVIVIQ with strong or moderate CYP3A4 inducers *[see Drug Interactions (7.1)]*.

2.3 Dosage Recommendations for Patients with Hepatic Impairment

The maximum recommended dosage in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7–9) is 25 mg of QUVIVIQ no more than once per night *[see Use in*

Specific Populations (8.6), *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

QUVIVIQ is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 10) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

QUVIVIQ (daridorexant) tablets are available as:

25 mg: light purple, arc-triangle shaped, film-coated tablet debossed with "25" on one side and "i" (Idorsia logo) on the other side, containing 25 mg daridorexant.

50 mg: light orange, arc-triangle shaped, film-coated tablet debossed with "50" on one side and "i" (Idorsia logo) on the other side, containing 50 mg daridorexant.

4 CONTRAINDICATIONS

QUVIVIQ is contraindicated:

- in patients with narcolepsy.
- in patients with a history of hypersensitivity to daridorexant or any components of QUVIVIQ. Angioedema with pharyngeal involvement has been reported *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 CNS-Depressant Effects and Daytime Impairment

QUVIVIQ is a central nervous system (CNS) depressant that can impair daytime wakefulness even when used as prescribed. CNS-depressant effects may persist in some patients for up to several days after discontinuing QUVIVIQ. Prescribers should advise patients about the potential for next-day somnolence.

Driving ability was impaired in some subjects taking QUVIVIQ 50 mg *[see Clinical Studies (14.2)]*. The risk of daytime impairment is increased if QUVIVIQ is taken with less than a full night of sleep remaining or if a higher than recommended dose is taken *[see Dosage and Administration (2.1)]*. If QUVIVIQ is taken in these circumstances, caution patients against driving and other activities requiring complete mental alertness.

Co-administration with other CNS depressants (e.g., benzodiazepines, opioids, tricyclic antidepressants, alcohol) increases the risk of CNS depression, which can cause daytime impairment. Dosage adjustments of QUVIVIQ and of concomitant CNS depressants may be necessary when administered together because of potentially additive effects. The use of QUVIVIQ with other drugs to treat insomnia is not recommended. Advise patients not to consume alcohol in combination with QUVIVIQ because co-administration of QUVIVIQ with alcohol resulted in additive effects on psychomotor performance *[see Drug Interactions (7.1)].*

Because QUVIVIQ can cause drowsiness, patients, particularly the elderly, are at a higher risk of falls.

5.2 Worsening of Depression/Suicidal Ideation

Patients with psychiatric disorders, including insomnia, are at increased risk of suicide. In primarily depressed patients treated with hypnotics, worsening of depression and suicidal thoughts and actions (including completed suicides) have been reported. As with other hypnotics, QUVIVIQ should be administered with caution in patients exhibiting symptoms of depression. Monitoring of suicide risk and protective measures may be required.

5.3 Sleep Paralysis, Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations, and Cataplexy-like Symptoms

Sleep paralysis, an inability to move or speak for up to several minutes during sleep-wake transitions, and hypnagogic/hypnopompic hallucinations, including vivid and disturbing perceptions, can occur with the use of QUVIVIQ *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Prescribers should explain the nature of these events to patients when prescribing QUVIVIQ.

Symptoms similar to mild cataplexy have been reported with orexin receptor antagonists. Such symptoms can include periods of leg weakness lasting from seconds to a few minutes, can occur either at night or during the day, and may not be associated with an identified triggering event (e.g., laughter or surprise)

5.4 Complex Sleep Behaviors

Complex sleep behaviors, including sleepwalking, sleep driving, and engaging in other activities while not fully awake (e.g., preparing and eating food, making phone calls, having sex), have been reported to occur with the use of hypnotics, including orexin receptor antagonists such as QUVIVIQ. These events can occur in hypnotic-naïve as well as in hypnotic-experienced persons. Patients usually do not remember these events. Complex sleep behaviors may occur following the first or any subsequent use of hypnotics, such as QUVIVIQ, with or without the concomitant use of alcohol and other CNS depressants *[see Drug Interactions (7.1)].* Discontinue QUVIVIQ immediately if a patient experiences a complex sleep behavior.

5.5 Patients with Compromised Respiratory Function

The effects of QUVIVIQ on respiratory function should be considered if prescribed to patients with compromised respiratory function. QUVIVIQ has not been studied in patients with moderate OSA requiring CPAP or severe OSA. QUVIVIQ has not been studied in patients with severe COPD *[see Use in Specific Populations (8.7)].*

5.6 Need to Evaluate for Co-morbid Diagnoses

Because sleep disturbances may be the presenting manifestation of a medical and/or psychiatric disorder, treatment of insomnia should be initiated only after careful evaluation of the patient. The failure of insomnia to remit after 7 to 10 days of treatment may indicate the presence of a primary psychiatric and/or medical illness that should be evaluated. Worsening of insomnia or the emergence of new cognitive or behavioral abnormalities may be the result of an unrecognized underlying psychiatric or medical disorder and can emerge during the course of treatment with sleep-promoting drugs such as QUVIVIQ.

6 ADVERSE REACTIONS

The following are discussed in detail in other sections of the labeling:

- CNS-Depressant Effects and Daytime Impairment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Worsening of Depression/Suicidal Ideation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Sleep Paralysis, Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations, and Cataplexy-like Symptoms *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Complex Sleep Behaviors *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Patients with Compromised Respiratory Function *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety of QUVIVIQ was evaluated in three placebo-controlled clinical studies (two 3-month studies of identical design [Study 1 and Study 2], and a 9-month extension study [Study 3]). Study 1 evaluated 50 mg and 25 mg doses of QUVIVIQ, while Study 2 evaluated a 25 mg dose and a 10 mg dose of QUVIVIQ. The 10 mg dose is not an approved dose. A total of 1232 patients (including approximately 40% elderly patients [≥ 65 years old]), received QUVIVIQ 50 mg (N = 308); 25 mg (N = 618); or 10 mg (an unapproved dose) (N = 306). A total of 576 patients were treated with QUVIVIQ for at least 6 months and 331 for at least 12 months.

Most Common Adverse Reactions

The most common reported adverse reaction (in at least 5% of patients and greater than placebo) during double-blind treatment in Study 1 was headache.

Table 1 shows adverse reactions that occurred in at least 2% of patients treated with QUVIVIQ and more frequently than in patients who received placebo in Study 1.

Table 1 Adverse Reactions Reported in ≥ 2% of QUVIVIQ-treated Patients and Greater than in Placebo-treated Patients in a 3-Month Placebo-Controlled Study (Study 1)

	QUVIVIQ 25 mg (N=310) %	**QUVIVIQ 50 mg (N=308) %**	**Placebo (N=309) %**
Nervous System Disorders			
Headache*	6	7	5
Somnolence or fatigue*	6	5	4
Dizziness*	2	3	2
Gastro-intestinal disorders			
Nausea*	0	3	2

* The following terms were combined:
Headache includes: headache, tension headache, migraine, migraine with

aura, head discomfort
Somnolence or fatigue includes: somnolence, sedation, fatigue, hypersomnia, lethargy
Dizziness includes: dizziness, vertigo, labyrinthitis
Nausea includes: nausea, vomiting, procedural nausea

Other Adverse Reactions Observed During Clinical Trials (Study 1 and Study 2)

Other adverse reactions of < 2% frequency but greater than placebo are shown below. The following do not include adverse reactions 1) for which a drug cause was remote, 2) that were so general as to be uninformative, or 3) that were not considered to have clinically significant implications.

- Sleep paralysis was reported in 0.5% and 0.3% of patients receiving QUVIVIQ 25 mg and 50 mg, respectively, compared to no reports for placebo.
- Hypnagogic and hypnopompic hallucinations were reported in 0.6% of patients receiving QUVIVIQ 25 mg compared to no cases with QUVIVIQ 50 mg or placebo.

6.2 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of QUVIVIQ. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Psychiatric disorders: Nightmares or abnormal dreams

Immune system disorders: Hypersensitivity (including angioedema, rash, urticaria)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on QUVIVIQ

Table 2 describes clinically significant drug interactions where the concomitant use of other drugs affects QUVIVIQ.

Table 2 Effects of Other Drugs on QUVIVIQ

Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors	
Clinical Implications:	Concomitant use with a strong or moderate CYP3A4 inhibitor increases exposure to daridorexant *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of QUVIVIQ adverse reactions.
Prevention or Management:	The recommended dose of QUVIVIQ is 25 mg when used with a moderate CYP3A4 inhibitor *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Concomitant use of QUVIVIQ with a strong inhibitor of CYP3A4 is not recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
Strong and Moderate CYP3A4 Inducers	
Clinical	Concomitant use with a strong or moderate CYP3A4 inducer decreases exposure to daridorexant *[see Clinical*

Implications:	*Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of QUVIVIQ.
Prevention or Management:	Concomitant use of QUVIVIQ with a strong or moderate inducer of CYP3A4 is not recommended *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
Alcohol and Other CNS Depressants	
Clinical Implications:	Concomitant use of alcohol or other CNS depressants with QUVIVIQ may lead to additive impairment of psychomotor performance and risk of CNS depression *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.
Prevention or Management:	Avoid alcohol consumption with QUVIVIQ *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Use with caution in patients receiving CNS depressants. Consider dose adjustment of QUVIVIQ and/or the CNS depressant(s) if used concomitantly *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

7.2 Effects of QUVIVIQ on Other Drugs

Table 3 describes clinically significant drug interactions where the concomitant use of QUVIVIQ affects other drugs.

Table 3 Effects of QUVIVIQ on Other Drugs

CYP3A4 Substrates	
Clinical Implications:	Concomitant use of QUVIVIQ with CYP3A4 substrates increases the exposure to CYP3A4 substrate *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Prevention or Management:	Use with caution in patients receiving CYP3A4 substrates with narrow therapeutic index.
P-gp Substrates	
Clinical Implications:	Concomitant use of QUVIVIQ with P-gp substrates increases the exposure to P-gp substrate *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Prevention or Management:	Use with caution in patients receiving P-gp substrates with a narrow therapeutic index.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There will be a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to QUVIVIQ during pregnancy. Pregnant women exposed to QUVIVIQ and healthcare providers are encouraged to call Idorsia Pharmaceuticals Ltd at 1-833-400-9611.

Risk Summary

There are no available data on QUVIVIQ use in pregnant women to evaluate for drug-associated risks of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of daridorexant to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis did not cause fetal toxicity or malformation at doses up to 8 and 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 50 mg, respectively, based on AUC. Oral administration of daridorexant to pregnant and lactating rats did not cause any maternal or developmental toxicity at doses up to 9 times the MRHD, based on AUC *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Daridorexant was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at doses of 30, 100, and 300 mg/kg/day, which are approximately 1, 3, and 8 times the MRHD of 50 mg, respectively, based on AUC. Daridorexant did not cause any maternal or embryofetal toxicities or fetal malformation at doses up to 300 mg/kg/day. The NOAEL for maternal and fetal toxicity is 300 mg/kg/day, which is approximately 8 times the MRHD of 50 mg, based on AUC.

Daridorexant was administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis at doses of 30, 60, and 120 mg/kg/day, which are approximately 3, 4, and 10 times the MRHD of 50 mg, respectively, based on AUC. Daridorexant did not cause any fetal toxicity or malformation at doses up to 120 mg/kg/day. Daridorexant caused maternal toxicities of decreased weight gain and food consumption at the dose of 120 mg/kg/day. The NOAELs for maternal and fetal toxicity are 60 and 120 mg/kg/day, respectively, which are approximately 4 and 10 times the MRHD of 50 mg, respectively, based on AUC.

Daridorexant was administered orally to pregnant rats during gestation and lactation at doses of 50, 100, and 300 mg/kg/day, which are approximately 1, 3, and 9 times the MRHD of 50 mg, respectively, based on AUC. Daridorexant did not cause any maternal or developmental toxicities at doses up to 300 mg/kg/day. The NOAEL for maternal and developmental toxicity is 300 mg/kg/day, which is approximately 9 times the MRHD of 50 mg, based on AUC.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of daridorexant in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Daridorexant and its metabolites were present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.

Infants exposed to QUVIVIQ through breastmilk should be monitored for excessive sedation. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for QUVIVIQ and any potential adverse effects on

the breastfed infant from QUVIVIQ or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of QUVIVIQ have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

No dose adjustment is required in patients over the age of 65 years.

Of the total number of subjects in the clinical studies of QUVIVIQ with insomnia (N = 1854), approximately 39% (N = 727) were ≥ 65 years and 5.9% (N = 110) were ≥ 75 years. The likelihood of somnolence and fatigue increased with patient age.

Because QUVIVIQ can increase somnolence and drowsiness, patients, particularly the elderly, are at higher risk of falls *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

8.6 Hepatic Impairment

QUVIVIQ has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 10). Use in this population is not recommended *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Reduce the dose of QUVIVIQ in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7–9) *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Moderate hepatic impairment may increase daridorexant systemic exposure to a clinically relevant extent *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the frequency or severity of adverse reactions.

8.7 Patients with Compromised Respiratory Function

Obstructive sleep apnea

The respiratory depressant effect of QUVIVIQ was evaluated after one night and after five consecutive nights of treatment in a randomized, placebo-controlled, two-period crossover study in 25 patients with mild to moderate OSA (apnea-hypopnea index [AHI] 5 to 30 events per hour) not requiring CPAP. Following once-daily dosing of 50 mg, the mean treatment difference (daridorexant – placebo) on Day 5 for AHI was 0.74 (90% CI, -1.43 to 2.92).

Due to study limitations, including the short duration of the study, clinically meaningful respiratory effects of QUVIVIQ in OSA cannot be excluded, including for long-term treatment.

QUVIVIQ has not been studied in patients with severe OSA (AHI ≥ 30) or those requiring CPAP *[see Warnings and Precautions (5.5)].*

Chronic obstructive pulmonary disease

The respiratory depressant effect of QUVIVIQ was evaluated after one night and after five consecutive nights of treatment in a randomized, placebo-controlled, two-period crossover study in 25 patients with moderate COPD (FEV1/FVC ratio ≤ 70% and 40% ≤ FEV1 < 80% of predicted). Following once-daily dosing of 50 mg, the mean SpO2 treatment difference (daridorexant – placebo) on Day 5 was 0.18% (90% CI, -0.21 to 0.57).

QUVIVIQ has not been studied in patients with severe COPD (FEV1 < 40% of predicted).

Clinically meaningful respiratory effects of QUVIVIQ in patients with compromised respiratory function cannot be excluded *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

QUVIVIQ contains daridorexant, a Schedule IV controlled substance.

9.2 Abuse

Drug abuse is the intentional, non-therapeutic use of a drug, even once, for its desirable psychological or physiological effects. The abuse potential of daridorexant was evaluated in preclinical models, recreational sedative drug users, and insomnia subjects.

In a human abuse potential study conducted in 63 recreational sedative drug users, the effect of single-dose administration of QUVIVIQ [50 mg, 100 mg (two times the maximum recommended dose), and 150 mg (three times the maximum recommended dose)], zolpidem (30 mg), suvorexant (150 mg), and placebo on subjective rating of "drug liking" was evaluated. At the dose of 50 mg, QUVIVIQ showed significantly lower "drug liking" ratings than zolpidem (30 mg) and suvorexant (150 mg), but significantly higher than placebo. At doses of 100 mg (two times the maximum recommended dose) and 150 mg (three times the maximum recommended dose), QUVIVIQ showed similar "drug liking" ratings to zolpidem (30 mg) and suvorexant (150 mg).

In placebo-controlled Phase 3 clinical studies in which 1232 subjects with insomnia were treated with QUVIVIQ for up to 12 months, there were no reports indicative of abuse liability. Because individuals with a history of abuse of or addiction to alcohol or other drugs may be at increased risk for abuse of or addiction to QUVIVIQ, follow such patients carefully.

9.3 Dependence

Physical dependence is a state that develops as a result of physiological adaptation in response to repeated drug use, manifested by withdrawal signs and symptoms upon abrupt treatment discontinuation or a significant dose reduction of a drug.

In animal studies and clinical trials evaluating physical dependence, chronic administration of daridorexant did not produce withdrawal signs or symptoms upon drug discontinuation. This suggests that daridorexant does not produce physical dependence.

10 OVERDOSAGE

There is limited clinical experience with QUVIVIQ overdose. In clinical pharmacology studies, healthy subjects were administered single doses of up to 200 mg (4 times the maximum recommended dose) of QUVIVIQ. The following adverse reactions were observed: somnolence, muscle weakness, cataplexy-like symptoms, sleep paralysis, disturbance in attention, fatigue, headache, and constipation.

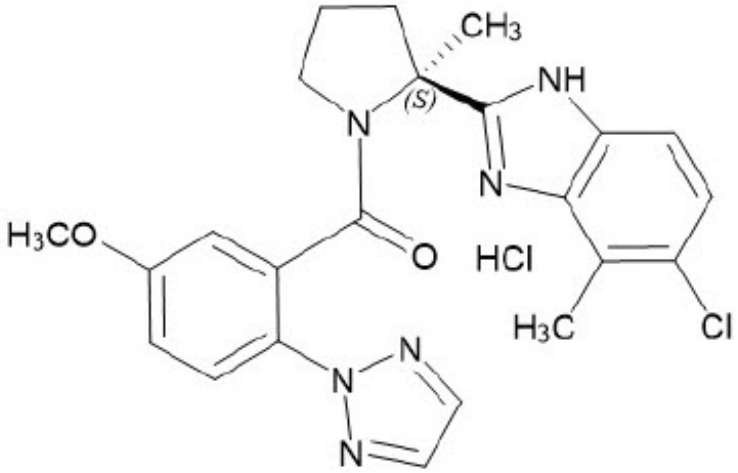
There is no specific antidote to an overdosage of QUVIVIQ. In the event of an overdose,

general symptomatic and supportive medical care, along with immediate gastric lavage where appropriate, should be provided and patients should be carefully monitored. Dialysis is unlikely to be effective as daridorexant is highly protein bound. Consult a Certified Poison Control Center for the most up to date information on the management of overdosage (1-800-222-1222 or www.poison.org).

11 DESCRIPTION

QUVIVIQ contains daridorexant, an orexin receptor antagonist, present as daridorexant hydrochloride salt. The chemical name of daridorexant hydrochloride is (S)-(2-(5-chloro-4-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl)(5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)methanone hydrochloride. The molecular formula is $C_{23}H_{23}N_6O_2Cl$ * HCl. The molecular weight is 487.38 g/mol.

The structural formula is:



Daridorexant hydrochloride is a white to light yellowish powder that is very slightly soluble in water.

QUVIVIQ tablets are intended for oral administration. Each film-coated tablet contains daridorexant 25 mg or 50 mg, equivalent to 27 mg or 54 mg of daridorexant hydrochloride, respectively. The inactive ingredients are croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone, and silicon dioxide.

In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: glycerin, hypromellose, iron oxide black, iron oxide red, microcrystalline cellulose, talc, titanium dioxide, and, in the 50 mg tablet only, iron oxide yellow.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of daridorexant in the treatment of insomnia is presumed to be through antagonism of orexin receptors. The orexin neuropeptide signaling system plays a role in wakefulness. Blocking the binding of wake-promoting neuropeptides orexin A and orexin B to receptors OX1R and OX2R is thought to suppress wake drive.

12.2 Pharmacodynamics

Daridorexant binds to and inhibits the orexin receptors OX1R and OX2R (Ki = 0.47 and 0.93 nM, respectively).

Cardiac Electrophysiology

At a dose 4 times the maximum recommended dose, QUVIVIQ does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

Alcohol

Co-administration of a single 50 mg dose of QUVIVIQ with alcohol at a blood level of 0.6 g/L led to additive effects on impairment of psychomotor performance (postural stability and alertness). Daridorexant did not affect alcohol concentrations and alcohol did not affect daridorexant concentrations *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.4), Drug Interactions (7.1)].*

Citalopram

No clinically significant effect on psychomotor performance was observed when 50 mg QUVIVIQ was co-administered with 20 mg citalopram in healthy subjects at steady state.

12.3 Pharmacokinetics

Daridorexant plasma exposure is dose proportional from 25 mg to 50 mg. The daridorexant pharmacokinetic profile is similar following multiple-dose and single-dose administration with no accumulation.

Absorption

Daridorexant reaches peak plasma concentrations within 1–2 hours (T_{max}). Daridorexant has an absolute bioavailability of 62%.

Effect of food

In healthy subjects, a high-fat and high-calorie meal delayed the T_{max} by 1.3 hours and decreased the C_{max} by 16%, but did not affect the total exposure (AUC).

Distribution

Daridorexant has a volume of distribution of 31 L. Daridorexant is 99.7% bound to plasma proteins. The blood to plasma ratio is 0.64.

Elimination

The terminal half-life of daridorexant is approximately 8 hours.

Metabolism

Daridorexant undergoes extensive metabolism and is primarily metabolized by CYP3A4 (89%). Other CYP enzymes individually contribute to less than 3% of metabolic clearance of daridorexant.

Excretion

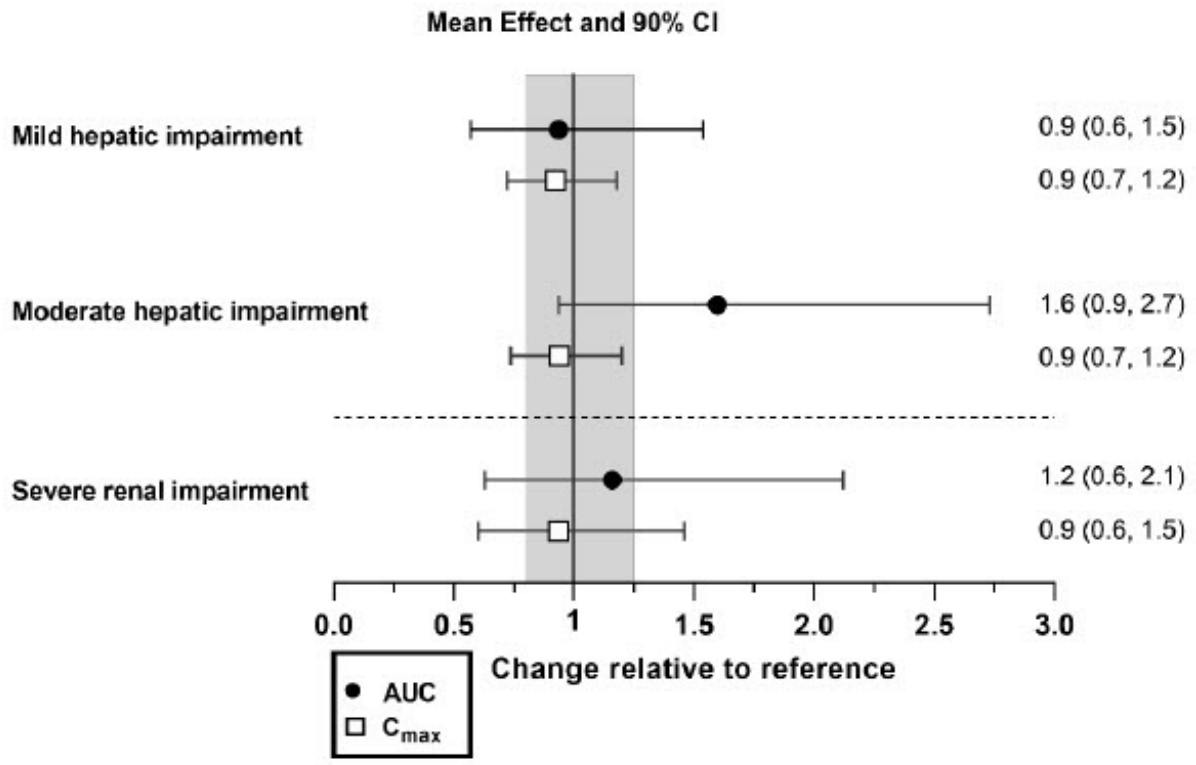
The primary route of daridorexant excretion is via feces (approximately 57%), followed by urine (approximately 28%), primarily as metabolites. Trace amounts of parent drug were found in feces and urine.

Specific Populations

Age, sex, race (White, Black, Asian), body size, and mild to severe renal impairment (Cockcroft-Gault < 30 mL/min, not on dialysis) did not have a clinically significant effect on the pharmacokinetics of daridorexant. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 10) on the pharmacokinetics of daridorexant has not been studied.

Effects of hepatic impairment and renal impairment on the exposure to daridorexant are summarized in Figure 1.

Figure 1 Effects of hepatic impairment and renal impairment on daridorexant PK



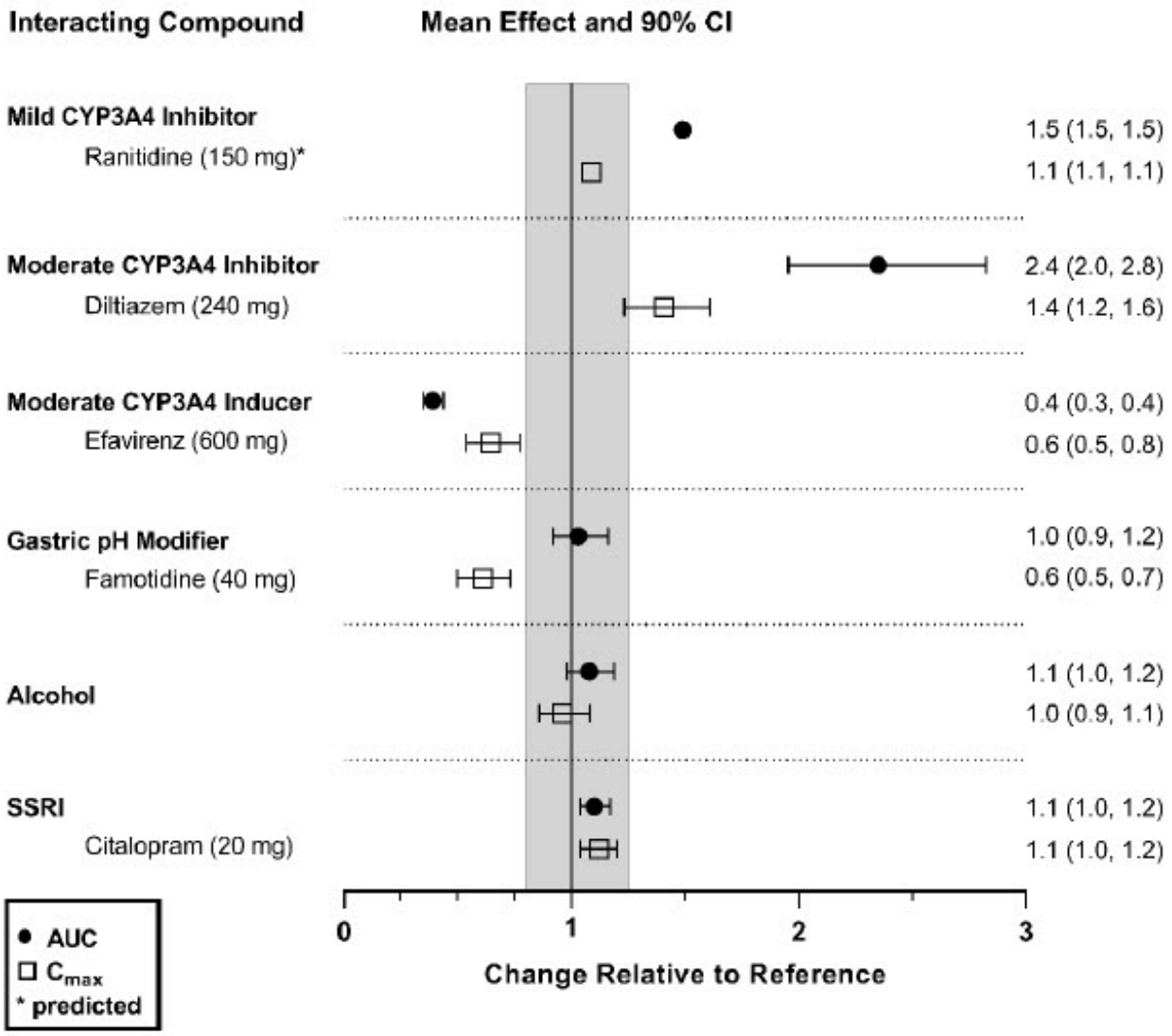
Daridorexant dose: 25 mg. Data are GMRs and 90% CIs. Hepatic impairment PK variables are based on the unbound fraction of daridorexant. Reference = matched healthy subjects. AUC = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; PK = pharmacokinetics.

Drug Interaction Studies

The effects of other compounds on the exposure to daridorexant are summarized in Figure 2. The effects of daridorexant on the exposure to other compounds are summarized in Figure 3.

Effect of Other Compounds on QUVIVIQ

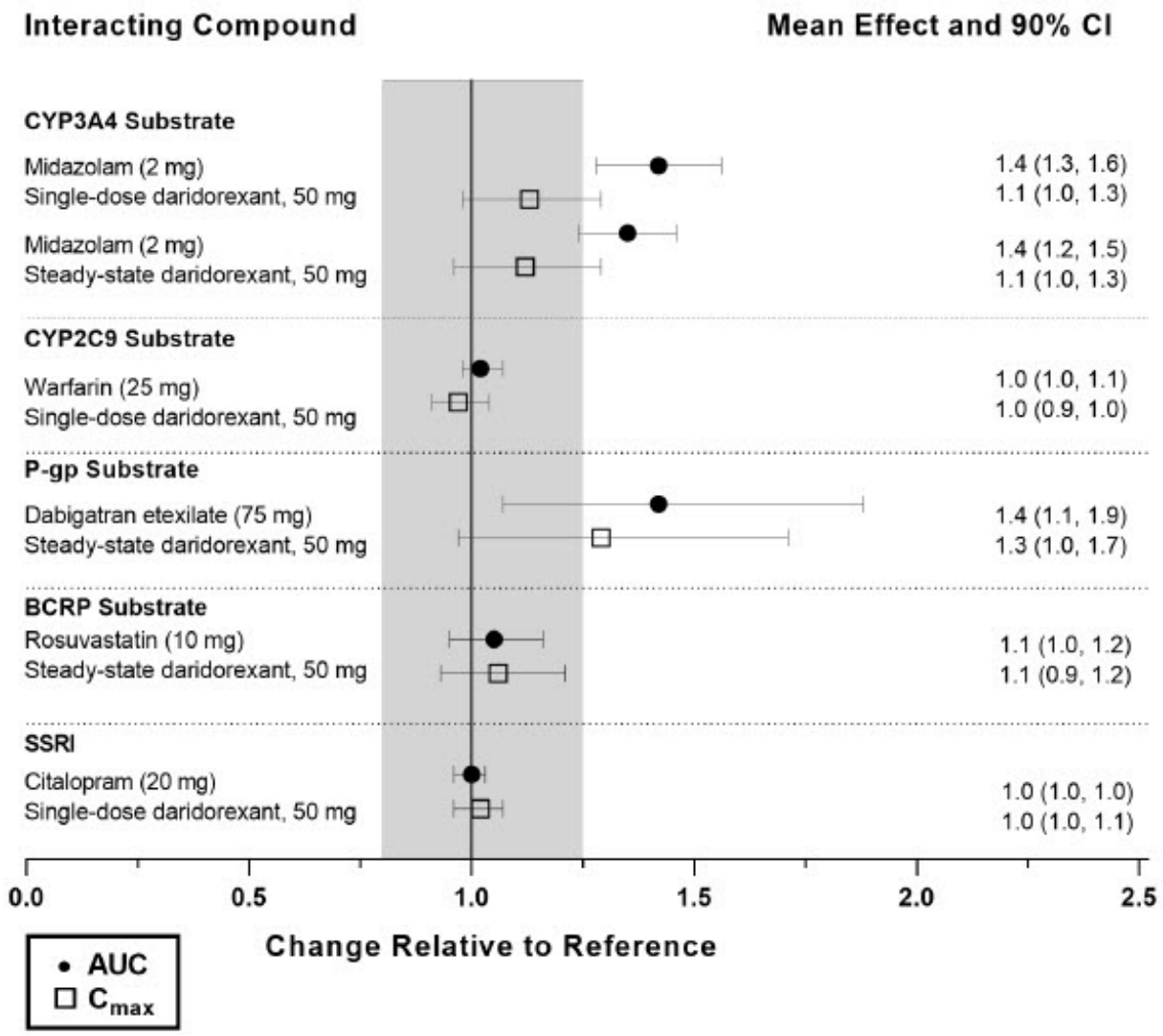
Figure 2 Effect of co-administered compounds on the PK of daridorexant



Daridorexant 50 mg was administered with interacting drugs, except with diltiazem (25 mg daridorexant). Interacting drugs were administered in multiple-dose fashion, except famotidine (single dose) and alcohol (5 h infusion at 0.6 g/L). Based on PBPK analysis: Concomitant use of itraconazole (a strong CYP3A4 inhibitor) increased daridorexant AUC by more than 400%. Concomitant use of rifampin (a strong CYP3A4 inducer) decreased daridorexant AUC by more than 50%. Data are GMRs and 90% CIs. Some 90% CIs are too narrow to be shown. AUC = area under the plasma concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

Effect of QUVIVIQ on Other Compounds

Figure 3 Effect of daridorexant on the PK of other compounds



AUC = area under the plasma concentration-time curve; BCRP = breast cancer resistance protein; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CP = cytochrome P450 enzyme; P-gp = P-glycoprotein; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Daridorexant did not increase the incidence of tumors in rats treated for 2 years at oral doses of 15, 50, and 150 mg/kg/day. The high dose of 150 mg/kg/day is approximately 4 times the MRHD of 50 mg, based on AUC. Daridorexant did not increase the incidence of tumors in Tg.rasH2 mice treated for 26 weeks at oral doses of 100, 300, and 1000 mg/kg/day in males or 100, 200, and 1000 mg/kg/day in females.

Mutagenesis

Daridorexant was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay or in the *in vitro* mammalian chromosome aberration assay in human lymphocytes and was not clastogenic in the *in vivo* rat micronucleus assay.

Impairment of Fertility

Daridorexant was orally administered to female rats at doses of 30, 100, and 300 mg/kg/day prior to and throughout mating and continuing to gestation Day 6. These doses are approximately 0.5, 3, and 9 times the MRHD of 50 mg, based on AUC. Daridorexant increased pre-implantation loss and decreased implantation sites without affecting mating or fertility at 300 mg/kg/day. The NOAEL for female fertility is 100 mg/kg/day, which is approximately 3 times the MRHD of 50 mg, based on AUC.

Daridorexant did not affect fertility when orally administered to male rats at doses of 50, 150, and 450 mg/kg/day prior to and throughout mating. These doses are approximately 1, 3, and 7 times the MRHD of 50 mg, based on AUC.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In dogs, daily oral administration of daridorexant at ≥ 30 mg/kg/day resulted in behavior characteristic of cataplexy when presented with positive stimulation. The no-observed-effect level (NOEL) for cataplexy is 20 mg/kg/day, which is approximately 3 times the MRHD of 50 mg, based on C_{max} and AUC.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Controlled Clinical Studies

The efficacy of QUVIVIQ was evaluated in two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies, Study 1 (NCT03545191) and Study 2 (NCT03575104).

A total of 1854 patients with Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5®) insomnia were randomized to receive QUVIVIQ or placebo once daily, in the evening, for 3 months. Study 1 randomized 930 subjects to QUVIVIQ 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310) or placebo (N = 310). Study 2 randomized 924 subjects to QUVIVIQ 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307), or placebo (N = 308). The 10 mg dose is not an approved dose.

At the end of the 3-month treatment period, both studies included a 7-day placebo run-out period, after which patients could enter a 9-month, double-blind, placebo-controlled extension study (Study 3, NCT03679884).

In Study 1, patients had a mean age of 55.4 years (range 18 to 88 years), with 39.1% of subjects ≥ 65 years of age, including 5.8% ≥ 75 years of age. Patients were identified as female or male and by US census-based racial and ethnic categories. The percentages of patients in the respective categories were: female sex (67.1%), White (90%), Black or African American (8%), Asian (1.0%), or Other race (< 1%).

In Study 2, patients had a mean age of 56.7 years (range 19 to 85 years), with 39.3% of subjects ≥ 65 years of age, including 6.1% ≥ 75 years of age. Patients were identified as female or male and by US census-based racial and ethnic categories. The percentages of patients in the respective categories were: female sex (69.0%), White (88%), Black or African American (8%), Asian (4%), or Other race (< 1%).

Primary efficacy endpoints for both studies were the change from baseline to Month 1 and Month 3 in Latency to Persistent Sleep (LPS) and Wake After Sleep Onset (WASO),

measured objectively by polysomnography in a sleep laboratory. LPS is a measure of sleep induction and WASO is a measure of sleep maintenance.

Secondary endpoint included in the statistical testing hierarchy with Type 1 error control was patient-reported Total Sleep Time (sTST), evaluated every morning at home using a validated Sleep Diary Questionnaire (SDQ).

In Study 1, doses of 25 and 50 mg QUVIVIQ showed a statistically significant improvement vs placebo on polysomnography (LPS, WASO) and self-reported total sleep (sTST), at Month 1 and Month 3 (Table 4).

In Study 2, QUVIVIQ 25 mg showed a statistically significant improvement vs placebo on WASO and sTST at Month 1 and Month 3 (Table 5). QUVIVIQ 10 mg did not show a statistically significant improvement on LPS, WASO, or sTST at Month 1 or Month 3.

The efficacy of QUVIVIQ was similar across subgroups based on age, sex, race, and region.

Table 4 Primary and Secondary Efficacy Results for Change from Baseline in Sleep Onset, Sleep Maintenance, and Subjective Total Sleep Time at Month 1 and Month 3 in Patients with Insomnia (Study 1)

Treatment group/dose (N)	Baseline	Month 1			Month 3		
	mean (SD)	mean (SD)	Change from baseline LSM (95%CL)	Difference to placebo LSM (95%CL)	mean (SD)	Change from baseline LSM (95%CL)	Difference to placebo LSM (95%CL)
WASO (wake after sleep onset, min): sleep maintenance, assessed by PSG							
50 mg (310)	95 (38)	65 (35)	-29 [-33, -25]	-23* [-28, -18]	65 (39)	-29 [-33, -25]	-18* [-24, -13]
25 mg (310)	98 (39)	77 (42)	-18 [-22, -15]	-12* [-17, -7]	73 (40)	-23 [-27, -19]	-12* [-17, -6]
placebo (310)	103 (41)	92 (42)	-6 [-10, -2]		87 (43)	-11 [-15, -7]	
LPS (latency to persistent sleep, min): sleep onset, assessed by PSG							
50 mg (310)	64 (37)	34 (27)	-31 [-35, -28]	-11* [-16, -7]	30 (23)	-35 [-38, -31]	-12* [-16, -7]
25 mg (310)	67 (39)	38 (32)	-28 [-32, -25]	-8* [-13, -4]	36 (34)	-31 [-34, -27]	-8* [-12, -3]
placebo (310)	67 (40)	46 (36)	-20 [-23, -17]		43 (34)	-23 [-26, -20]	
sTST (subjective total sleep time, min): patient-reported							
50 mg (310)	313 (58)	358 (74)	44 [38, 49]	22* [14, 30]	372 (79)	58 [51, 64]	20* [11, 29]
25 mg (310)	310 (60)	345 (66)	34 [29, 40]	13* [5, 20]	358 (72)	48 [41, 54]	10* [1, 19]
placebo (316)		338	22		354	38	

(310)	316 (53)	(65)	[16, 27]		(73)	[31, 44]	

CL = confidence limit; LPS = latency to persistent sleep; LSM = least squares mean; PSG = polysomnography; SD = standard deviation; sTST = subjective total sleep time; WASO = wake after sleep onset.

* doses that were statistically significantly superior ($p < 0.05$) to placebo after controlling for multiple comparisons.

Table 5 Primary and Secondary Efficacy Results for Change from Baseline in Sleep Onset, Sleep Maintenance, and Subjective Total Sleep Time at Month 1 and Month 3 in Patients with Insomnia (Study 2)

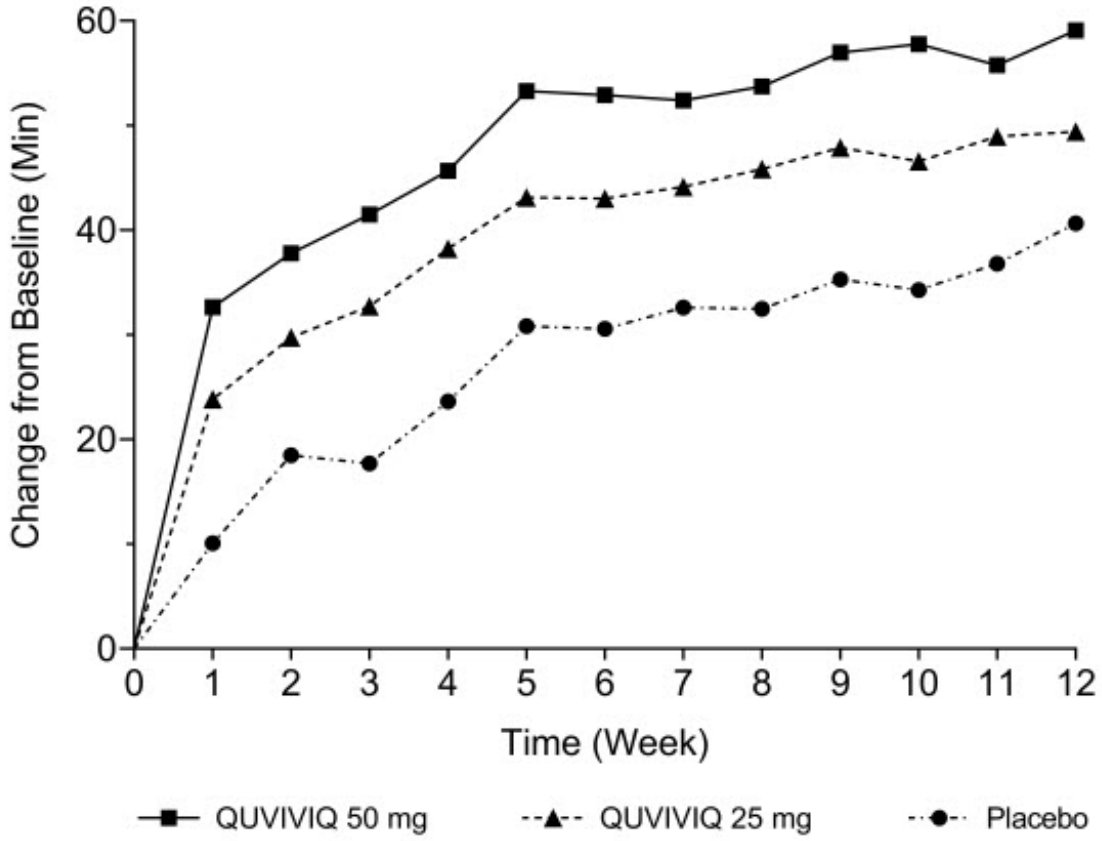
Treatment group/dose (N)	Baseline	Month 1			Month 3		
	mean (SD)	mean (SD)	Change from baseline LSM (95%CL)	Difference to placebo LSM (95%CL)	mean (SD)	Change from baseline LSM (95%CL)	Difference to placebo LSM (95%CL)
WASO (wake after sleep onset, min): sleep maintenance, assessed by PSG							
25 mg (309)	106 (49)	80 (44)	-24 [-28, -20]	-12* [-18, -6]	80 (49)	-24 [-29, -19]	-10* [-17, -4]
placebo (308)	108 (49)	93 (50)	-13 [-17, -8]		91 (47)	-14 [-19, -9]	
LPS (latency to persistent sleep, min): sleep onset, assessed by PSG							
25 mg (309)	69 (41)	42 (39)	-26 [-31, -22]	-6 [-12, -1]	39 (37)	-29 [-33, -24]	-9 [-15, -3]
placebo (308)	72 (46)	50 (40)	-20 [-24, -16]		49 (46)	-20 [-24, -15]	
sTST (subjective total sleep time, min): patient-reported							
25 mg (309)	308 (53)	353 (67)	44 [38, 49]	16* [8, 24]	365 (70)	56 [50, 63]	19* [10, 28]
placebo (308)	308 (52)	336 (63)	28 [22, 33]		347 (65)	37 [31, 43]	

CL = confidence limit; LPS = latency to persistent sleep; LSM = least squares mean; PSG = polysomnography; SD = standard deviation; sTST = subjective total sleep time; WASO = wake after sleep onset.

* doses that were statistically significantly superior ($p < 0.05$) to placebo after controlling for multiple comparisons.

The effects of QUVIVIQ on LPS, WASO, and sTST were observed at Month 1 and were maintained through Month 3. The change from baseline of sTST by week in Study 1 is presented in Figure 4.

Figure 4 Change from Baseline of sTST by Week (Study 1)



14.2 Special Safety Studies

Effects on Driving

A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, four-way crossover study evaluated the effects of nighttime administration of QUVIVIQ on next-morning driving performance, using a driving simulator, 9 hours after dosing in 30 healthy elderly subjects (65–79 years, median age 70 years; 15 men, 15 women) and 30 healthy adult subjects (50–64 years, median age 58 years; 15 men, 15 women). The primary driving performance outcome measure was change in Standard Deviation of Lateral Position (SDLP). Testing was conducted after one night (initial dosing) and after four consecutive nights of treatment with QUVIVIQ 50 mg and 100 mg (two times the maximum recommended daily dose). Zopiclone 7.5 mg was used as an active comparator. For both doses, QUVIVIQ caused a statistically significant impairment in next-morning driving performance in adult or elderly subjects (compared with placebo) after the first dose. Although the mean effect on driving performance was not statistically significant (compared to placebo) after 4 consecutive nights of treatment with either dose of QUVIVIQ, driving ability was impaired in some subjects taking QUVIVIQ.

Patients should be cautioned about the potential for next-morning driving impairment because there is individual variation in sensitivity to QUVIVIQ.

Withdrawal of Therapy

Withdrawal Symptoms

In controlled efficacy and safety studies, withdrawal effects were assessed by the Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire following discontinuation of QUVIVIQ, and by adverse event reporting during a single-blind placebo run-out period.

No evidence of withdrawal symptoms was observed upon treatment discontinuation.

Loss of Treatment Effect After Discontinuation

The loss of effect from stopping treatment with QUVIVIQ was assessed during the placebo run-out period after 3 months of treatment with QUVIVIQ in Study 1 and Study 2.

After treatment discontinuation, in Study 1, patients previously treated with QUVIVIQ 50 mg experienced mean increases of 25 minutes in WASO, 16 minutes in LPS during the next night of sleep, and a mean decrease in sTST of 14 minutes per night over the next week, as compared to the last assessment on treatment. Following QUVIVIQ 25 mg discontinuation, a similar pattern was observed with mean increases in WASO of 19 minutes, 15 minutes in LPS, and a mean decrease in sTST of 7 minutes. Similar changes were observed with the 25 mg dose in Study 2. In both studies, patients who were on placebo and continued on placebo in the run-out period experienced minimal changes in WASO, LPS, or sTST.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

QUVIVIQ tablets are available as:

- 25 mg, light purple, arc-triangle shaped film-coated tablets debossed with "25" on one side, and "i" on the other side.
  NDC 80491-7825-3, bottle of 30 with child-resistant closure
- 50 mg: light orange, arc-triangle shaped film-coated tablets debossed with "50" on one side, and "i" on the other side.
  NDC 80491-7850-3, bottle of 30 with child-resistant closure

16.2 Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Administration Instructions

Advise patients to take QUVIVIQ only in the evening within 30 minutes before going to bed and only if they can stay in bed for a full night (at least 7 hours) before being active again *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Advise patients that the effect of QUVIVIQ may be delayed if taken with or soon after a meal *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

CNS-Depressant Effects and Daytime Impairment

Advise patients that QUVIVIQ can impair daytime wakefulness even when used as prescribed. The risk of daytime impairment is increased if QUVIVIQ is taken with less than a full night of sleep remaining or if a higher than recommended dose is taken. If

QUVIVIQ is taken in these circumstances, caution patients against driving and other activities requiring complete mental alertness. Advise patients that increased drowsiness may increase the risk of falls in some patients *[see Warnings and Precautions (5.1), Clinical Studies (14.2)]*.

Worsening of Depression/Suicidal Ideation

Tell patients to report any worsening of depression or suicidal thoughts immediately *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Sleep Paralysis, Hypnagogic/Hypnopompic Hallucinations, and Cataplexy-Like Symptoms

Advise patients and their families that QUVIVIQ may cause sleep paralysis, which is an inability to move or speak for several minutes during sleep-wake transitions and hypnagogic/hypnopompic hallucinations, including vivid and disturbing perceptions. Symptoms similar to mild cataplexy have occurred with orexin receptor antagonists *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Complex Sleep Behaviors

Instruct patients and their families that hypnotics may cause complex sleep behaviors, including sleep-walking, sleep driving, preparing and eating food, making phone calls, or having sex while not being fully awake. Tell patients to discontinue QUVIVIQ and notify their healthcare provider immediately if they develop any of these symptoms *[see Warnings and Precautions (5.4)].*

Concomitant Medications

Ask patients about alcohol consumption, medicines they are taking, and drugs they may be taking without a prescription. Advise patients to avoid consuming alcohol with QUVIVIQ *[see Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Pregnancy

Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to QUVIVIQ during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)].*

Tolerance, Abuse, and Dependence

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

Distributed by:

Idorsia Pharmaceuticals US Inc.
One Radnor Corporate Center, Suite 101
100 Matsonford Rd
Radnor, PA 19087

IDRS10162023

Patent: www.idorsia.com/patents

EU 添付文書の原文

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

QUVIVIQ 25 mg film-coated tablets
QUVIVIQ 50 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

QUVIVIQ 25 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains daridorexant hydrochloride equivalent to 25 mg of daridorexant.

QUVIVIQ 50 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains daridorexant hydrochloride equivalent to 50 mg of daridorexant.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

QUVIVIQ 25 mg film-coated tablets

Light purple arc-triangle shaped film-coated tablets, debossed with ‘25’ on one side, and ‘i’ on the other side.

QUVIVIQ 50 mg film-coated tablets

Light orange arc-triangle shaped film-coated tablets, debossed with ‘50’ on one side, and ‘i’ on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

QUVIVIQ is indicated for the treatment of adult patients with insomnia characterised by symptoms present for at least 3 months and considerable impact on daytime functioning.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose for adults is one tablet of 50 mg once per night, taken orally in the evening within 30 minutes before going to bed. Based on clinical judgement, some patients may be treated with 25 mg once per night (see sections 4.4 and 4.5).

The maximum daily dose is 50 mg.

The treatment duration should be as short as possible. The appropriateness of continued treatment should be assessed within 3 months and periodically thereafter. Clinical data are available for up to 12 months of continuous treatment.

Treatment can be stopped without down-titration.

Missed dose
If a patient forgets to take QUVIVIQ at bedtime, that dose should not be taken during the night.

Hepatic impairment
In patients with mild hepatic impairment, no dose adjustment is required. In patients with moderate hepatic impairment, the recommended dose is one tablet of 25 mg once per night (see section 5.2). In patients with severe hepatic impairment, daridorexant has not been studied and is not recommended (see section 4.4).

Renal impairment
In patients with renal impairment (including severe), no dose adjustment is required (see section 5.2).

Co-administration with moderate CYP3A4 inhibitors
The recommended dose when used with moderate CYP3A4 inhibitors is one tablet of 25 mg once per night (see section 4.5).

The consumption of grapefruit or grapefruit juice in the evening should be avoided.

Co-administration with central nervous system (CNS) depressants
In the case of co-administration with CNS-depressant medicinal products, dose adjustments of QUVIVIQ and/or the other medicinal products may be required, based on clinical evaluation, due to potentially additive effects (see sections 4.4 and 4.5).

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients (> 65 years). Limited data are available in patients older than 75 years. No data are available in patients older than 85 years.

Paediatric population
The safety and efficacy of daridorexant in paediatric patients have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

QUVIVIQ can be taken with or without food. However, taking QUVIVIQ soon after a large meal may reduce the effect on sleep onset (see section 5.2).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Narcolepsy.
- Concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Elderly

Because of the general risk of falls in the elderly, daridorexant should be used with caution in this population, although clinical studies did not show an increase in the incidence of falls on daridorexant compared to placebo.

QUVIVIQ should be administered with caution in patients older than 75 years since efficacy and safety data in this population are limited.

CNS-depressant effects

Because daridorexant acts by reducing wakefulness, patients should be cautioned about engaging in potentially hazardous activities, driving, or operating heavy machinery unless they feel fully alert, especially in the first few days of treatment (see section 4.7).

Caution should be exercised when prescribing QUVIVIQ concomitantly with CNS-depressant medicinal products due to potentially additive effects, and a dose adjustment of either QUVIVIQ or the concomitant CNS depressants should be considered.

Patients should be cautioned about drinking alcohol during treatment with QUVIVIQ (see section 4.5).

Sleep paralysis, hallucinations, and cataplexy-like symptoms

Sleep paralysis, an inability to move or speak for up to several minutes during sleep-wake transitions, and hypnagogic/hypnopompic hallucinations, including vivid and disturbing perceptions, can occur with daridorexant, mainly during the first weeks of treatment (see section 4.8).

Symptoms similar to mild cataplexy have been reported with dual orexin receptor antagonists.

Prescribers should explain the nature of these events to patients when prescribing QUVIVIQ. Should such events occur, patients need to be further evaluated and, depending on the nature and severity of the events, discontinuation of treatment should be considered.

Worsening of depression and suicidal ideation

In primarily depressed patients treated with hypnotics, worsening of depression and suicidal thoughts and actions have been reported. As with other hypnotics, QUVIVIQ should be administered with caution in patients exhibiting symptoms of depression.

Isolated cases of suicidal ideation have been reported in Phase 3 clinical studies, in subjects with pre-existing psychiatric conditions and/or stressful living conditions, across all treatment groups, including placebo. Suicidal tendencies may be present in patients with depression and protective measures may be required.

Patients with psychiatric co-morbidities

QUVIVIQ should be administered with caution in patients with psychiatric co-morbidities since efficacy and safety data in this patient population are limited.

Patients with compromised respiratory function

Daridorexant did not increase the frequency of apnoea/hypopnoea events or cause oxygen desaturation in patients with mild or moderate obstructive sleep apnoea (OSA), nor did it cause oxygen

desaturation in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Daridorexant has not been studied in patients with severe OSA (apnoea-hypopnoea index ≥ 30 events per hour) or with severe COPD (FEV_1 < 40% of predicted).

Caution should be exercised when prescribing QUVIVIQ to patients with severe OSA and severe COPD.

Potential for abuse and dependence

There was no evidence of abuse or withdrawal symptoms indicative of physical dependence upon treatment discontinuation in clinical studies with daridorexant in subjects with insomnia.

In an abuse liability study of daridorexant (50, 100 and 150 mg) conducted in non-insomniac recreational drug users (n = 72), daridorexant (100 and 150 mg) produced similar "drug liking" ratings as zolpidem (30 mg). Because individuals with a history of abuse or addiction to alcohol or other substances may be at increased risk for abuse of QUVIVIQ, these patients should be followed carefully.

Hepatic impairment

Use is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Excipients

Sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of daridorexant

CYP3A4 inhibitors
In healthy subjects, co-administration of daridorexant 25 mg with the moderate CYP3A4 inhibitor diltiazem (240 mg once daily) increased daridorexant exposure parameters AUC and C_{max} by 2.4 times and 1.4 times, respectively. In patients taking moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., erythromycin, ciprofloxacin, cyclosporine), the recommended dose of QUVIVIQ is 25 mg.

No clinical study was conducted with a strong CYP3A4 inhibitor. Concomitant use of QUVIVIQ with strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., itraconazole, clarithromycin, ritonavir) is contraindicated (see section 4.3).

The consumption of grapefruit or grapefruit juice in the evening should be avoided.

CYP3A4 inducers
In healthy subjects, co-administration with efavirenz (600 mg once daily), a moderate CYP3A4 inducer, decreased daridorexant exposure parameters AUC and C_{max} by 61% and 35%, respectively.

Based on these results, concomitant use with a moderate or strong CYP3A4 inducer substantially decreases exposure to daridorexant, which may reduce efficacy.

Gastric pH-modifiers
The solubility of daridorexant is pH-dependent. In healthy subjects, co-administration with famotidine (40 mg), an inhibitor of gastric acid secretion, decreased daridorexant C_{max} by 39% while AUC remained unchanged.

No dose adjustment is required when QUVIVIQ is used concomitantly with treatments that reduce gastric acidity.

Citalopram
In healthy subjects, co-administration of 20 mg citalopram, a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI), did not have any clinically relevant effect on the PK of 50 mg daridorexant.

Effect of daridorexant on the pharmacokinetics of other medicinal products

Substrates of CYP3A4
In a clinical study conducted in healthy subjects receiving daridorexant and midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate, daridorexant at a dose of 25 mg did not affect the PK of midazolam, indicating an absence of CYP3A4 induction or inhibition at this dose. In a clinical study conducted in healthy subjects receiving 50 mg daridorexant and midazolam, exposure (AUC) to midazolam increased by 42%, indicating a mild CYP3A4 inhibition. Simultaneous administration of 50 mg QUVIVIQ with sensitive CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g., high-dose simvastatin, tacrolimus) should be handled with caution. In the same study, daridorexant 50 mg administered for 7 days did not induce CYP3A4, therefore contraceptives can be co-administered with QUVIVIQ.

Substrates of CYP2C9
In a clinical study conducted in healthy subjects receiving daridorexant and warfarin, a sensitive CYP2C9 substrate, daridorexant at a dose of 50 mg did not affect the PK and PD of warfarin, indicating an absence of effect on CYP2C9. CYP2C9 substrates can be administered with QUVIVIQ without dose adjustment.

Substrates of BCRP or P-gp transporters
In clinical studies conducted in healthy subjects receiving 25 mg and 50 mg daridorexant and rosuvastatin, a BCRP substrate, daridorexant did not affect the PK of rosuvastatin, indicating an absence of inhibition of BCRP. BCRP substrates can be administered with QUVIVIQ without dose adjustment.

In a clinical study conducted in healthy subjects receiving daridorexant 50 mg and dabigatran etexilate, a sensitive P-gp substrate, dabigatran AUC and C_{max} increased by 42% and 29%, respectively, indicating a mild P-gp inhibition. Simultaneous administration of QUVIVIQ with P-gp substrates with a narrow therapeutic index (e.g., digoxin) should be handled with caution.

Alcohol
In healthy subjects, concomitant intake with alcohol led to a prolonged absorption of daridorexant (t_{max} increased by 1.25 h). Daridorexant exposure (C_{max} and AUC) and $t_{½}$ were unchanged.

Citalopram
In healthy subjects, the PK of citalopram at steady state was not affected by co-administration of 50 mg daridorexant.

Pharmacodynamic interactions

Alcohol
Co-administration of 50 mg daridorexant with alcohol led to additive effects on psychomotor performance.

Citalopram
No relevant interaction on psychomotor performance was observed when 50 mg daridorexant was co-administered with 20 mg citalopram in healthy subjects at steady state.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of daridorexant in pregnant women. Animal studies did not indicate harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Consequently, QUVIVIQ should be used during pregnancy only if the clinical condition of the pregnant woman requires treatment with daridorexant.

Breast-feeding

It is unknown whether daridorexant or its metabolites are excreted in human milk. Available data in animals have shown excretion of daridorexant and its metabolites in milk (see section 5.3).

A risk of excessive somnolence to the breastfed infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from QUVIVIQ therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data concerning the effect of exposure to daridorexant on human fertility. Animal studies indicate no impact on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Hypnotics have a major influence on the ability to drive and use machines.

A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, cross-over study evaluated the effects of nighttime administration of daridorexant on next-morning driving performance, using a driving simulator, 9 hours after dosing in non-insomniac, healthy subjects aged from 50 to 79 years. Testing was conducted after 1 night (initial dosing) and after 4 consecutive nights of treatment with daridorexant 50 mg. Zopiclone 7.5 mg was used as an active comparator.

In the morning after first-dose administration, daridorexant impaired simulated driving performance as measured by the Standard Deviation of the Lateral Position (SDLP). No effect on driving performance was detected after 4 consecutive nights of administration. Zopiclone significantly impaired simulated driving performance at both time points.

Patients should be cautioned about engaging in potentially hazardous activities, driving, or operating heavy machinery unless they feel fully alert, especially in the first few days of treatment (see section 4.4). In order to minimise this risk, a period of approximately 9 hours is recommended between taking QUVIVIQ and driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most frequently reported adverse reactions were headache and somnolence.

The majority of adverse reactions were mild to moderate in intensity. No evidence of a dose-relationship for the frequency or severity of adverse reactions was observed. The adverse reaction profile in elderly subjects was consistent with younger subjects.

Tabulated list of adverse reactions

Table 1 shows adverse reactions that occurred in Study 1 and Study 2.

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

The safety of daridorexant was evaluated in three placebo-controlled Phase 3 clinical studies. A total of 1847 subjects (including approximately 40% elderly subjects [≥ 65 years old]) received daridorexant 50 mg (N = 308); 25 mg (N = 618); or 10 mg (N = 306), or placebo (N = 615). A total of 576 subjects were treated with daridorexant for at least 6 months and 331 for at least 12 months.

Table 1: Adverse reactions

System organ class	**Adverse reaction**	**Frequency**
Psychiatric disorders	Hallucination	Uncommon
Nervous system disorders	Headache	Common
	Somnolence	Common
	Dizziness	Common
	Sleep paralysis	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea	Common
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Common

Description of selected adverse reactions

Somnolence
Somnolence was reported in 3% and 2% of subjects treated with daridorexant 25 mg and 50 mg, respectively, compared to 2% of subjects on placebo.

Sleep paralysis and hallucinations
Sleep paralysis was reported in 0.5% and 0.3% subjects receiving daridorexant 25 mg and 50 mg, respectively, compared to no reports for placebo. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations were reported in 0.6% subjects receiving daridorexant 25 mg compared to no cases with daridorexant 50 mg or placebo. Sleep paralysis and hallucinations occur mainly during the first weeks of treatment.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical pharmacology studies, healthy subjects were administered single doses of up to 200 mg daridorexant (4 times the recommended dose). At supra-therapeutic doses, adverse reactions of somnolence, muscular weakness, disturbance in attention, fatigue, headache, and constipation were observed.

There is no specific antidote to an overdose of daridorexant. In the event of an overdose, general symptomatic and supportive medical care should be provided and patients should be carefully monitored. Dialysis is unlikely to be effective as daridorexant is highly protein-bound.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: not yet assigned, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Daridorexant is a dual orexin receptor antagonist, acting on both orexin 1 and orexin 2 receptors and equipotent on both. The orexin neuropeptides (orexin A and orexin B) act on orexin receptors to promote wakefulness. Daridorexant antagonises the activation of orexin receptors by the orexin neuropeptides and consequently decreases the wake drive, allowing sleep to occur, without altering the proportion of sleep stages (as assessed by electroencephalographic recording in rodents or polysomnography in patients with insomnia).

Clinical efficacy and safety

The efficacy of daridorexant was evaluated in two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, Phase 3 studies, Study 1 and Study 2, which were identical in design.

A total of 1854 subjects with insomnia disorder (dissatisfaction with sleep quantity or quality, for at least 3 months, with clinically significant distress or impairment in daytime functioning) were randomised to receive daridorexant or placebo once daily, in the evening, for 3 months. Study 1 randomised 930 subjects to daridorexant 50 mg (N = 310), 25 mg (N = 310), or placebo (N = 310). Study 2 randomised 924 subjects to daridorexant 25 mg (N = 309), 10 mg (N = 307), or placebo (N = 308). At baseline, the proportion of subjects with an Insomnia Severity Index (ISI) score between 8–14, 15–21, and 22–28, was 12%, 58%, and 30%, respectively.

At the end of the 3-month treatment period, both confirmatory studies included a 7-day placebo run-out period, after which subjects could enter a 9-month double-blind, placebo-controlled extension study (Study 3). A total of 576 subjects were treated with daridorexant for at least 6 months of cumulative treatment, including 331 treated for at least 12 months.

In Study 1, subjects had a mean age of 55.4 years (range 18 to 88 years), with 39.1% of subjects ≥ 65 years of age, including 5.8% ≥ 75 years of age. The majority were female (67.1%).

In Study 2, subjects had a mean age of 56.7 years (range 19 to 85 years), with 39.3% of subjects ≥ 65 years of age, including 6.1% ≥ 75 years of age. The majority were female (69.0%).

Primary efficacy endpoints for both studies were the change from baseline to Month 1 and Month 3 in Latency to Persistent Sleep (LPS) and Wake After Sleep Onset (WASO), measured objectively by polysomnography in a sleep laboratory. LPS is a measure of sleep induction and WASO is a measure of sleep maintenance.

Secondary endpoints included in the statistical testing hierarchy with Type 1 error control were patient-reported Total Sleep Time (sTST), evaluated every morning at home using a Sleep Diary Questionnaire (SDQ), and patient-reported daytime functioning, assessed using the sleepiness domain of the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ), every evening at home. The IDSIQ total score, Alert/cognition, and Mood domain scores were also evaluated to complete the assessment of daytime functioning.

Effect of daridorexant on sleep and daytime functioning
Across the two studies, the efficacy of daridorexant increased with increasing dose on objective (LPS, WASO) and subjective (sTST) sleep variables as well as on daytime functioning as assessed by IDSIQ scores, both at Month 1 and Month 3.

In Study 1, the 50 mg dose showed statistically significant ($p < 0.001$) improvements compared to placebo on all primary and secondary endpoints. For the 25 mg dose, statistical significance was consistently achieved on WASO and sTST across both studies, and on LPS in Study 1. The 10 mg dose was not effective.

The efficacy of daridorexant was similar across subgroups based on age, sex, race and region.

Table 2: Efficacy on sleep variables and daytime functioning – Study 1

		50 mg N = 310	**25 mg N = 310**	**Placebo N = 310**
WASO (wake after sleep onset, min): sleep maintenance, assessed objectively by PSG				
Baseline	Mean (SD)	95 (38)	98 (39)	103 (41)
Month 1	Mean (SD)	65 (35)	77 (42)	92 (42)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-29 [-33, -25]	-18 [-22, -15]	-6 [-10, -2]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-23 [-28, -18]	-12 [-17, -7]	
Month 3	Mean (SD)	65 (39)	73 (40)	87 (43)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-29 [-33, -25]	-23 [-27, -19]	-11 [-15, -7]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-18 [-24, -13]	-12 [-17, -6]	
LPS (latency to persistent sleep, min): sleep onset, assessed objectively by PSG				
Baseline	Mean (SD)	64 (37)	67 (39)	67 (40)
Month 1	Mean (SD)	34 (27)	38 (32)	46 (36)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-31 [-35, -28]	-28 [-32, -25]	-20 [-23, -17]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-11 [-16, -7]	-8 [-13, -4]	
Month 3	Mean (SD)	30 (23)	36 (34)	43 (34)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-35 [-38, -31]	-31 [-34, -27]	-23 [-26, -20]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-12 [-16, -7]	-8 [-12, -3]	
sTST (subjective total sleep time, min): patient-reported				
Baseline	Mean (SD)	313 (58)	310 (60)	316 (53)
Month 1	Mean (SD)	358 (74)	345 (66)	338 (65)
	Change from baseline LSM (95% CL)	44 [38, 49]	34 [29, 40]	22 [16, 27]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	22 [14, 30]	13 [5, 20]	
Month 3	Mean (SD)	372 (79)	358 (72)	354 (73)
	Change from baseline LSM (95% CL)	58 [51, 64]	48 [41, 54]	38 [31, 44]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	20 [11, 29]	10 [1, 19]	

IDSIQ sleepiness domain score (daytime functioning): patient-reported				
Baseline	Mean (SD)	22.5 (7.2)	22.1 (6.9)	22.3 (6.9)
Month 1	Mean (SD)	18.6 (7.8)	19.4 (7.1)	20.3 (6.9)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-3.8 [-4.3, -3.2]	-2.8 [-3.3, -2.2]	-2.0 [-2.6, -1.5]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-1.8 [-2.5, -1.0]	-0.8 [-1.5, 0.0]	
Month 3	Mean (SD)	16.5 (8.1)	17.3 (7.6)	18.5 (7.8)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-5.7 [-6.4, -5.0]	-4.8 [-5.5, -4.1]	-3.8 [-4.5, -3.1]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-1.9 [-2.9, -0.9]	-1.0 [-2.0, 0.0]	

CL = confidence limits; IDSIQ = Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; LSM = least squares mean; PSG = polysomnography; SD = standard deviation.

Table 3: Efficacy on sleep variables and daytime functioning – Study 2

		25 mg N = 309	**Placebo N = 308**
WASO (wake after sleep onset, min): sleep maintenance, assessed objectively by PSG			
Baseline	Mean (SD)	106 (49)	108 (49)
Month 1	Mean (SD)	80 (44)	93 (50)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-24 [-28, -20]	-13 [-17, -8]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-12 [-18, -6]	
Month 3	Mean (SD)	80 (49)	91 (47)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-24 [-29, -19]	-14 [-19, -9]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-10 [-17, -4]	
LPS (latency to persistent sleep, min): sleep onset, assessed objectively by PSG			
Baseline	Mean (SD)	69 (41)	72 (46)
Month 1	Mean (SD)	42 (39)	50 (40)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-26 [-31, -22]	-20 [-24, -16]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-6 [-12, -1]	
Month 3	Mean (SD)	39 (37)	49 (46)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-29 [-33, -24]	-20 [-24, -15]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-9 [-15, -3]	
sTST (subjective total sleep time, min): patient-reported			
Baseline	Mean (SD)	308 (53)	308 (52)
Month 1	Mean (SD)	353 (67)	336 (63)
	Change from baseline LSM (95% CL)	44 [38, 49]	28 [22, 33]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	16 [8, 24]	
Month 3	Mean (SD)	365 (70)	347 (65)
	Change from baseline LSM (95% CL)	56 [50, 63]	37 [31, 43]

	Difference to placebo LSM (95% CL)	19 [10, 28]	
IDSIQ sleepiness domain score (daytime functioning): patient-reported			
Baseline	Mean (SD)	22.2 (6.2)	22.6 (5.8)
Month 1	Mean (SD)	18.7 (6.5)	19.8 (6.3)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-3,5 [-4.1, -2.9]	-2.8 [-3.3, -2.2]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-0.8 [-1,6, 0.1]	
Month 3	Mean (SD)	17.0 (7.0)	18.4 (6.6)
	Change from baseline LSM (95% CL)	-5.3 [-6.0, -4.6]	-4.0 [-4.7, -3.3]
	Difference to placebo LSM (95% CL)	-1.3 [-2.2, -0.3]	

CL = confidence limits; IDSIQ = Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; LSM = least squares mean; PSG = polysomnography; SD = standard deviation.

Rebound insomnia

The potential for rebound insomnia was assessed during the placebo run-out period after 3 months of treatment with daridorexant in Study 1 and Study 2, looking at the change from baseline to the run-out period in LPS, WASO and sTST. At the recommended dose of 50 mg, for all three endpoints, the mean values at run-out were improved compared to baseline (–15, –3 and 43 min for LPS, WASO and sTST, respectively), indicating that no sign of rebound insomnia was observed upon treatment discontinuation.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with daridorexant in one or more subsets of the paediatric population in insomnia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Daridorexant is rapidly absorbed following oral administration and reaches peak plasma concentrations within 1–2 h. At an oral dose of 100 mg, daridorexant has an absolute bioavailability of 62%.

Daridorexant plasma exposure is dose proportional between 25 and 50 mg.

Effect of food
In healthy subjects, food did not affect total exposure. The t_{max} of 50 mg daridorexant was delayed by 1.3 h and C_{max} decreased by 16% following administration of a high-fat and high-calorie meal.

Distribution

Daridorexant has a volume of distribution of 31 L. Daridorexant is extensively bound (99.7%) to plasma proteins, mostly to albumin and to a lower extent to α-acid glycoprotein. The blood to plasma ratio is 0.64.

Biotransformation

Daridorexant undergoes extensive metabolism and is primarily metabolised by CYP3A4 (89%). Other CYP enzymes are not of clinical relevance and individually contribute to less than 3% of metabolic clearance. None of the major human metabolites (M1, M3, and M10) contribute to the pharmacological effect of the medicinal product.

Daridorexant inhibits several CYP enzymes *in vitro*. The strongest inhibition was seen on CYP3A4 with a K_i of 4.6–4.8 µM (see section 4.5). Inhibition of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 was less pronounced, with IC_{50} values in the range of 8.2–19 µM. Daridorexant induces CYP3A4 mRNA expression in human hepatocytes with an EC_{50} of 2.3 µM and, to a lesser extent, CYP2C9 and CYP2B6. Up-regulation of all CYP enzymes is mediated via activation of the PXR receptor with an EC_{50} of 3 µM. Daridorexant does not induce CYP1A2.

Daridorexant inhibits various transporters *in vitro* and had the strongest inhibitory effect on BCRP with an IC_{50} of 3.0 µM (see section 4.5). Inhibition of other transporters including OATP, OAT3, OCT1, MATE-2K, MATE1, and P-gp/MDR1 was less pronounced, with IC_{50} values ranging from 8.4–71 µM.

Elimination

The primary route of excretion is via faeces (approximately 57%), followed by urine (approximately 28%). Only traces of parent compound were found in urine and faeces.

The terminal half-life of daridorexant is approximately 8 hours.

The PK profile of daridorexant following multiple-dose administration showed similar PK parameters to those observed after single-dose administration. No accumulation was observed.

Pharmacokinetics in special populations

No clinically significant differences in the PK of daridorexant were detected based on age, sex, race, or body size. Limited PK data are available in patients older than 75 years.

Hepatic impairment
Following administration of a single dose of 25 mg daridorexant, subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5–6) had a similar exposure to unbound daridorexant compared to healthy subjects. In subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7–9), exposure to unbound daridorexant (AUC) and half-life increased by 1.6 times and 2.1 times, respectively, compared to healthy subjects.

Based on these results, a dose adjustment is recommended in patients with moderate hepatic impairment (see section 4.2).

In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 10), daridorexant has not been studied and is not recommended.

Renal impairment
Following administration of a single dose of 25 mg, the PK parameters of daridorexant were similar in subjects with severe renal impairment compared to healthy subjects.

Based on these results, daridorexant can be administered to patients with any degree of renal function impairment without the need for dose adjustment.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. Daridorexant also showed no signs indicative of abuse potential or physical dependence.

No adverse effects were observed in repeat-dose toxicity studies in rats and dogs at exposures that are 72 times and 14 times, respectively, the human exposure at the maximum recommended dose of 50 mg/day.

In dogs under positive stimulation at play, episodes of sudden muscle weakness, reminiscent of cataplexy, were observed as exaggerated pharmacological effects of daridorexant from Week 7 onwards and did not occur after treatment cessation. An overall no-observed-effect level was established at exposures that are 45 times (females) and 78 times (males) the human exposure at 50 mg/day for the free fraction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Povidone
Croscarmellose sodium
Silicon dioxide
Magnesium stearate

Film coat

Hypromellose (E464)
Microcrystalline cellulose (E460)
Glycerol
Talc (E553)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172; 50 mg tablets)
Iron oxide red (E172; 25 mg and 50 mg tablets)
Iron oxide black (E172; 25 mg and 50 mg tablets)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 months.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polyvinyl chloride (PVC) coated with polyvinylidene chloride (PVdC) and laminated with PVC film blister sealed with an aluminium foil blister, packed in a carton box.

Pack size of 10, 20 or 30 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1638/001
EU/1/22/1638/002
EU/1/22/1638/003
EU/1/22/1638/004
EU/1/22/1638/005
EU/1/22/1638/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 April 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること。

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

1. 同種同効品一覧表 3
2. 同種同効品の添付文書 5

表の目次

表 1. 同種同効品一覧表 4

1. 同種同効品一覧表

本剤と類似の効能・効果を有するスボレキサント、及びレンボレキサントを同種同効品として選定し、それらの代表的な品目（先発品）の概略を**表 1** に示す。

表 1. 同種同効品一覧表

販売名	クービビック錠 25 mg, 同錠 50 mg	ベルソムラ錠 10 mg, 同錠 15 mg, 同錠 20 mg	デエビゴ錠 2.5 mg, 同錠 5 mg, 同錠 10 mg
一般名	ダリドレキサント塩酸塩	スボレキサント	レンボレキサント
製造販売	ネクセラファーマジャパン株式会社	ＭＳＤ株式会社	エーザイ株式会社
効能・効果	不眠症	不眠症	不眠症
添付文書作成・改訂日	－	2023 年 8 月改訂（第 2 版）	2024 年 2 月改訂（第 2 版）

2. 同種同効品の添付文書

以下に表 1 に掲げた同種同効品の添付文書を添付する。

＊2023年 8 月改訂（第 2 版）
2023年 6 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87119

貯法：室温保存
有効期間：3年

オレキシン受容体拮抗薬
―不眠症治療薬―

	10mg	15mg	20mg
承認番号	22800AMX00671000	22600AMX01302000	22600AMX01303000
販売開始	2016年12月	2014年11月	

スボレキサント錠

ベルソムラ®錠10mg
ベルソムラ®錠15mg
ベルソムラ®錠20mg

Belsomra® Tablets 10mg, 15mg, 20mg

習慣性医薬品：注意―習慣性あり
処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

MSD

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＊2.2 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ボノプラザン・アモキシシリン・クラリスロマイシン、ラベプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン、リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビルを投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベルソムラ®錠10mg	ベルソムラ®錠15mg	ベルソムラ®錠20mg
有効成分	スボレキサント		
分量	10mg	15mg	20mg
添加剤	コポビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色1号アルミニウムレーキ	コポビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン	

3.2 製剤の性状

販売名		ベルソムラ®錠10mg	ベルソムラ®錠15mg	ベルソムラ®錠20mg
剤形・色調		フィルムコーティング錠		
		円形・ごくうすい緑色	楕円形・白色	円形・白色
外形	表面	 直径：6.4mm	 長径：10.3mm、短径：5.6mm	 直径：7.9mm
	裏面			
	側面	 厚さ：4.1mm	 厚さ：4.0mm	 厚さ：4.9mm
識別コード		33	325	335

4. 効能又は効果

不眠症

5. 効能又は効果に関連する注意

二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。［17.1.1、17.3.1 参照］

7.2 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のスボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。［16.2.1 参照］

7.3 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

＊7.4 CYP3Aを中等度に阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）との併用により、スボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤を併用する場合は1日1回10mgへの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。［10.2、16.7.2 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。［17.3.1 参照］

8.2 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者
症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 重度の呼吸機能障害を有する患者
重度の呼吸機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。［17.3.1 参照］

9.1.3 脳に器質的障害のある患者
作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
スボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。［16.6.3 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の70倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠期に臨床曝露量の86倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の49倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）でスボレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。[16.6.1 参照]

10. 相互作用

スボレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝される。また、弱いP糖蛋白（腸管）への阻害作用を有する。[16.4 参照]

＊10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール： 　イトリゾール ポサコナゾール： 　ノクサフィル ボリコナゾール： 　ブイフェンド クラリスロマイシン： 　クラリシッド ボノプラザン・アモキシシリン・クラリスロマイシン： 　ボノサップ ラベプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン： 　ラベキュア リトナビル： 　ノービア ニルマトレルビル・リトナビル： 　パキロビッド エンシトレルビル： 　ゾコーバ [2.2、16.7.2 参照]	本剤の作用を著しく増強させるおそれがある。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。

＊10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒） [16.7.1 参照]	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。	本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等）	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
＊CYP3Aを中等度に阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等） [7.4、16.7.2 参照]	傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強するおそれがあるため、併用する際には1日1回10mgへの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを中等度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。
CYP3Aを強く誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等） [16.7.2 参照]	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。
ジゴキシン [16.7.3 参照]	ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。	スボレキサントはP糖蛋白阻害作用を有する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害			動悸
胃腸障害			悪心、嘔吐
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		
神経系障害	傾眠、頭痛、浮動性めまい	睡眠時麻痺	
精神障害	悪夢	異常な夢、入眠時幻覚	睡眠時随伴症[注)]、夢遊症[注)]、傾眠時幻覚[注)]、不安、激越
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症

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

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

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

13.2 処置

血液透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である。スボレキサントは蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる。多剤服用の可能性を考慮する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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

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

n=12
†幾何平均（95%信頼区間）、‡中央値（最小値、最大値）
§調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

16.1.2 単回投与

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

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

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

n=16
†幾何平均（95%信頼区間）、‡中央値（最小値、最大値）
§調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

16.1.3 反復投与

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

16.2 吸収

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

16.2.1 食事の影響

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

本剤40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスボレキサントのC_{max}は9%増加したが、AUCは変化しなかった。T_{max}は1.5時間延長した（外国人データ）。[7.2 参照]

16.3 分布

スボレキサントの平均分布容積は約49Lであった。

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 年齢

健康成人に、本剤40mgを1日1回14日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントのAUC_{0-24hr}、C_{max}及び$t_{1/2}$の平均値は、それぞれ、10.64μM・hr、1.080μM及び9.4時間であった。健康高齢者に、本剤40mgを1日1回7日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントのAUC_{0-24hr}、C_{max}及び$t_{1/2}$の平均値は、それぞれ、17.88μM・hr、1.336μM及び18.4時間であり、健康成人と比べて、AUC_{0-24hr}及びC_{max}は高値を示し、$t_{1/2}$の延長がみられた。高齢不眠症患者及び非高齢不眠症患者に、本剤15mg及び20mgをそれぞれ1日1回反復投与した際の定常状態でのスボレキサントの投与後9時間の血漿中濃度（C_{9hr}）は、それぞれ0.362μM及び0.321μMで同程度であった（外国人データ）。[9.8 参照]

16.6.2 腎機能障害

重度腎機能障害患者（CL_{cr}：30mL/min/1.73m^{2}以下）に本剤20mgを単回投与した後のスボレキサントのC_{max}及びAUCは、健康成人と比較して15%及び22%高かった（外国人データ）。

16.6.3 肝機能障害

中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）に本剤20mgを単回投与した後のスボレキサントのC_{max}は、健康成人と比較して6%低く、AUCは3%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pughスコア10～15）での薬物動態は検討していない（外国人データ）。[9.3.1 参照]

16.6.4 BMI

本剤20mgを不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスボレキサントのC_{9hr}は、低体重患者（BMI：18.5kg/m^{2}未満、6例）で0.171μM、標準BMI（18.5kg/m^{2}以上、25kg/m^{2}未満、139例）の患者で0.323μM、前肥満患者（BMI：25kg/m^{2}以上、30kg/m^{2}未満、94例）で0.384μM及び肥満患者（BMI：30kg/m^{2}以上、42例）で0.353μMであった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 アルコール

健康成人30例に本剤40mg及びアルコール0.70g/kgを併用単回投与した際、精神運動機能の相加的な低下がみられた[1)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 スボレキサントの薬物動態に対する併用薬の影響

(1) ケトコナゾール

本剤（4mg単回）とCYP3Aを強く阻害するケトコナゾール（400mg 1日1回経口反復）を併用した際、スボレキサントのC_{max}及びAUCは23%及び179%増加した（外国人データ）。[2.2、10.1 参照]

(2) ジルチアゼム

本剤（20mg単回）とジルチアゼム（240mg 1日1回反復）を併用した際、スボレキサントのC_{max}及びAUCは22%及び105%増加した（外国人データ）。[7.4、10.2 参照]

(3) リファンピシン

本剤（40mg単回）とリファンピシン（600mg 1日1回反復）を併用した際、スボレキサントのC_{max}及びAUCは64%及び88%減少した（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.3 併用薬の薬物動態に対するスボレキサントの影響

(1) *In vitro*代謝試験

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

(2) ジゴキシン（P糖蛋白基質）

本剤（40mg 1日1回反復）とジゴキシン（0.5mg単回）を併用した際、ジゴキシンのC_{max}及びAUCは21%及び27%増加した。スボレキサント投与時のジゴキシン濃度は最初の6時間以内に増加した（外国人データ）。[10.2 参照]

注）本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験

プラセボ対照試験において、日本人155例を含む原発性不眠症患者638例［成人（20～64歳）370例、高齢者（65歳以上）268例］に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）又はプラセボを3ヵ月間投与したとき、患者日誌を用いた主観的評価及びポリソムノグラフィを用いた客観的評価により入眠効果及び睡眠維持効果を評価した結果はそれぞれ表1及び表2のとおりであった[2)]。

表1　入眠効果（単位：分）

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

平均値±標準偏差
sTSOm：主観的睡眠潜時（毎日の測定値の週平均）
LPS：客観的持続睡眠潜時
†最小二乗平均値（95%信頼区間）

表2　睡眠維持効果（単位：分）

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

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

この試験の6ヵ月間における副作用は20.9%（53/254例）に認められ、主な副作用は傾眠4.7%、頭痛3.9%、疲労2.4%であった。[7.1 参照]

17.3 その他

17.3.1 臨床薬理試験（外国人データ）

(1) 自動車運転能力に対する影響

健康成人28例に、本剤20mg又は40mgを就寝前投与し、翌朝（投与後9時間）に自動車走行検査を実施したとき、20mgの単回投与、40mgの単回及び8日間反復投与において、一部の被験者に運転能力に対する本剤の影響が認められた。なお、2例が40mg投与時に、1例が20mg投与時に、1例が40mg及び20mg投与時に、傾眠の発現のため自動車走行検査を中止した[3]。[7.1、8.1 参照]

(2) 呼吸機能への影響

軽度から中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者25例又は軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者26例に、本剤（成人：40mg、高齢者：30mg）を4日間反復投与したとき、明らかな呼吸抑制作用はみられなかった。なお、重度のCOPD及びOSA患者では検討されていない[4)、5)]。[9.1.2 参照]

(3) 記憶、精神運動機能及び平衡機能に対する影響

健康成人28例に本剤20又は40mgを就寝前単回投与したとき、40mgで翌朝の単語再生能力及び精神運動機能の低下が、20及び40mgで翌朝の身体のふらつきの増加がみられた。

健康高齢者12例に本剤30mgを就寝前単回投与し、投与1.5、4及び8時間後に覚醒させたとき、1.5時間後において身体のふらつきの増加及び精神運動機能の低下がみられた。[7.1、8.1 参照]

(4) 薬物乱用に対する影響

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

注）本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

スボレキサントはオレキシン受容体に選択性が高く可逆的な拮抗薬で、ヒトオレキシン1（OX_1）受容体及びオレキシン2（OX_2）受容体に対する親和性（K_i値）はそれぞれ0.55及び0.35nMであった[6)]。

スボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシンA及びB のOX_1及びOX_2受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられる。

スボレキサントはγ-アミノ酪酸（GABA）、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、メラトニン、ヒスタミン、アセチルコリン及びオピオイド受容体に対して親和性を示さなかった（K_i＞10μM）。

18.2 睡眠に対する作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：スボレキサント（Suvorexant）

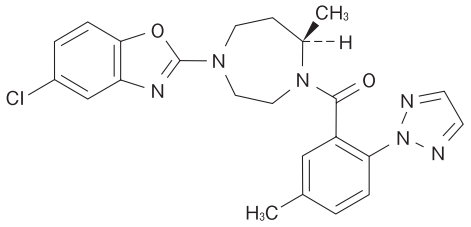
化学名：[(7*R*)-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone

分子式：$C_{23}H_{23}ClN_6O_2$

分子量：450.92

性　状：白色の粉末である。
メタノールにやや溶けやすく、ヘプタンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



20. 取扱い上の注意

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

22. 包装

〈ベルソムラ®錠10mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］

〈ベルソムラ®錠15mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］

〈ベルソムラ®錠20mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］

23. 主要文献

1）Sun H, et al. J Psychopharmacol. 2015；29：1159-69.
2）Herring WJ, et al. Biol Psychiatry. 2016；79：136-48.
3）Vermeeren A, et al. Sleep. 2015；38：1803-13.
4）Sun H, et al. Respir Med. 2015；109：416-26.
5）Sun H, et al. J Clin Sleep Med. 2016；12：9-17.
6）Winrow CJ, et al. J Neurogenetics. 2011；25：52-61.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

＊＊2024年２月改訂（第２版）
＊2023年10月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
87119

貯　　法：室温保存
有効期間：錠2.5mg：5年
　　錠５mg：3年
　　錠10mg：3年

不眠症治療薬
レンボレキサント製剤

	錠2.5mg	錠5mg	錠10mg
承認番号	30200AMX00017000	30200AMX00018000	30200AMX00019000
販売開始	2020年７月		

習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]

デエビゴ®錠2.5mg
デエビゴ®錠5mg
デエビゴ®錠10mg

Dayvigo® Tablets

注1）注意―習慣性あり
注2）注意―医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害のある患者
［レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。］［9.3.1、16.6.2 参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	デエビゴ錠2.5mg	デエビゴ錠5mg	デエビゴ錠10mg
有効成分	1錠中 レンボレキサント 2.5mg	1錠中 レンボレキサント 5mg	1錠中 レンボレキサント 10mg
添加剤	酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000	黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000	黄色三二酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000

3.2 製剤の性状

販売名		デエビゴ錠 2.5mg	デエビゴ錠 5mg	デエビゴ錠 10mg
剤形		フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
識別コード		LEM 2.5	LEM 5	LEM 10
外形	表			
	裏			
	側面			
直径（mm）		7.1	7.1	7.1
質量（mg）		127	127	127
厚さ（mm）		3.3	3.3	3.3
色		淡赤色	微黄色	橙色

4．効能又は効果
不眠症

6．用法及び用量
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、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 効果不十分により、やむを得ず通常用量を超えて増量する場合には、1日1回10mgまでとすること。なお、通常用量を超えて増量する場合には、傾眠等の副作用が増加することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することとし、症状の改善に伴って減量に努めること。
7.2 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。
7.3 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。
食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のレンボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。［16.2.1 参照］
7.4 CYP3Aを阻害する薬剤との併用により、レンボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強されるおそれがある。CYP3Aを中程度又は強力に阻害する薬剤（フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、併用する場合は1日1回2.5mgとすること。［10.2、16.7.1、16.7.2 参照］
7.5 中等度肝機能障害患者では、レンボレキサントの血漿中濃度が上昇するため、1日1回5mgを超えないこととし、慎重に投与すること。［9.3.2、16.6.2 参照］
7.6 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

8．重要な基本的注意
8.1 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
8.2 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者
症状を悪化させるおそれがある。
9.1.2 脳に器質的障害のある患者
作用が強くあらわれるおそれがある。
＊＊9.1.3 中等度及び重度の呼吸機能障害を有する患者（閉塞性睡眠時無呼吸および慢性閉塞性肺疾患患者を除く）
これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。［17.1.2 参照］
＊＊9.1.4 中等度及び重度の閉塞性睡眠時無呼吸および慢性閉塞性肺疾患患者
長期投与におけるこれらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。［17.3.1 参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。［16.6.1 参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
投与しないこと。レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。［2.2、16.6.2 参照］
9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者
レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。［7.5、16.6.2 参照］

9.5 妊婦

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

＊9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。健康成人に10mgを経口投与した時に母乳中へ移行することが認められており、相対的乳児投与量（RID）は2%未満であった。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。

また、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。［16.6.3 参照］

10. 相互作用

レンボレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝される。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等 ［7.4、16.7.1、16.7.2 参照］	本剤の作用を増強させるおそれがある。	レンボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを阻害し、レンボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン フェニトイン等 ［16.7.3 参照］	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	レンボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを誘導し、レンボレキサントの血漿中濃度を低下させるおそれがある。リファンピシンとの併用により、レンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}inf)}$ はそれぞれ92%及び97%減少した。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
アルコール （飲酒） ［16.7.5 参照］	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤服用時には、飲酒を避けさせること。	アルコールとの併用によりレンボレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	傾眠（10.7%）、頭痛（4.2%）	浮動性めまい、睡眠時麻痺	注意力障害	
精神障害		異常な夢、悪夢	幻覚、錯乱状態	睡眠時随伴症
循環器			動悸	
消化器		悪心	口内乾燥、腹痛	
肝臓			ALT上昇	
感覚器			回転性めまい、耳鳴	眼痛
その他	倦怠感（3.1%）	体重増加	食欲亢進、多汗症、血中トリグリセリド上昇、異常感、転倒、筋肉痛	

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与に関する情報は少ない。健康成人に本剤75mgまでを投与した海外臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率が増加した。なお、10mgを超えて投与した臨床試験においては、筋緊張低下、光視症、低酸素症、初期不眠症、冷感等が認められた。

13.2 処置

本剤の過量投与に対する特異的解毒剤はない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人男性に本剤2.5、10、25mg[注)] を1日1回14日間反復投与したときの本剤10mg投与時の投与後14日目の血漿中濃度推移を図1に、承認用量の範囲における初回投与時及び投与後14日目の薬物動態パラメータを表1に示した。レンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}24h)}$ は投与量の増加に伴い増加した。本剤10mg投与時の投与後14日目におけるC_{max}は70.2ng/mLであり、投与後3時間及び8時間の血漿中レンボレキサント濃度はそれぞれ31.4及び17.9ng/mLであった[1)]。

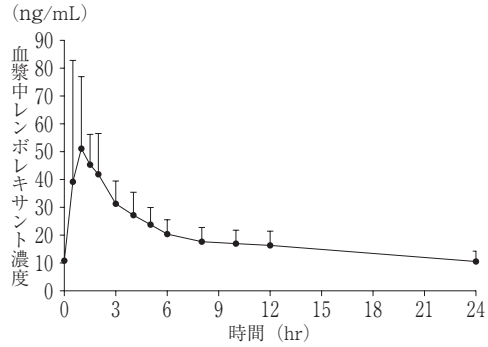


図1　健康成人に本剤10mgを反復投与したときの投与後14日目の血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

表1　本剤を反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	投与時期	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC $_{(0\text{-}24h)}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
2.5	1日目	10.0（1.36）	1.5（1.0-4.0）	54.8（13.1）	-
	14日目	13.2（3.40）	1.3（0.5-2.0）	95.6（21.4）	50.6（11.4）
10	1日目	46.5（25.8）	1.0（0.5-6.0）	231（40.2）	-
	14日目	70.2（30.2）	1.5（0.5-2.0）	459（110）	47.4（13.9）

平均値（標準偏差）、ただしt_{max}は中央値（最小値-最大値）
2.5mg及び10mg：n=6

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人24例に本剤10mgを単回投与したときのレンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-}t)}$ の幾何平均値の比（摂食下/絶食下）とその90%信頼区間は、0.771［0.687，0.866］及び1.18［1.09，1.28］であり、絶食下と比較して摂食下では、C_{max}は23%低下し、AUC $_{(0\text{-}t)}$ は18%増加した。また、t_{max}（中央値）は2時間遅延した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、絶食下及び摂食下ではそれぞれ50.8時間及び53.8時間であった[2)]（外国人データ）。［7.3 参照］

16.3 分布

血漿蛋白結合率（*in vitro*、ヒト血漿）は87.4～88.7%（検討濃度：100～1000ng/mL）であった[3]。

16.4 代謝

レンボレキサントは主として代謝により消失し、M10（N-オキシド体）のみが薬物総関連曝露量の10%を超える（13%）代謝物であった。レンボレキサントと比較してM10の薬理作用の寄与は小さかった[4),5)]。

*In vitro*代謝実験により、レンボレキサントの代謝には主にCYP3Aが関与していることが示された。また、M10はCYP3Aを介した酸化代謝によって、レンボレキサントから生成することが示された[6),7)]。［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人男性8例に^{14}C標識-レンボレキサント10mgを単回投与したとき、投与した放射能の総回収率は86.5%であり、57.4%が糞中、29.1%が尿中に排泄された[8)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎障害患者（MDRD式に基づく推算糸球体濾過量［eGFR］が15～29mL/min/1.73m^2）8例に本剤10mgを単回投与したとき、レンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（腎障害患者/健康成人）とその90%信頼区間は、1.05［0.774，1.42］及び1.50［1.13，1.99］であり、健康成人と比較して重度の腎障害患者では、C_{max}は5%上昇し、AUC $_{(0\text{-inf})}$は50%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、健康成人及び重度の腎障害患者ではそれぞれ70.0時間及び74.8時間であった。また、主代謝物であるM10のC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（腎障害患者/健康成人）とその90%信頼区間は、0.725［0.481，1.09］及び1.36［0.982，1.90］であり、健康成人と比較して重度の腎障害患者では、C_{max}は28%低下し、AUC $_{(0\text{-inf})}$は36%増加した。M10の最終消失半減期（平均値）は、健康成人及び重度の腎障害患者ではそれぞれ64.0時間及び64.7時間であった[12)]（外国人データ）。［9.2.1 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝障害患者（Child-Pughスコア5～6及び7～9）それぞれ8例に本剤10mgを単回投与したとき、レンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（肝障害患者/健康成人）とその90%信頼区間は、C_{max}は、それぞれ1.58［1.18，2.11］及び1.22［0.915，1.63］、AUC $_{(0\text{-inf})}$は、1.25［0.880，1.78］及び1.54［1.06，2.22］であり、健康成人と比較して軽度及び中等度の肝障害患者では、C_{max}は、それぞれ58%及び22%上昇し、AUC $_{(0\text{-inf})}$は、25%及び54%増加した。

レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、健康成人、軽度及び中等度の肝障害患者ではそれぞれ69.0時間、78.7時間及び108時間であった。また、主代謝物であるM10のC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（肝障害患者/健康成人）とその90%信頼区間は、C_{max}はそれぞれ0.947［0.684，1.31］及び0.766［0.552，1.06］、AUC $_{(0\text{-inf})}$は0.950［0.703，1.28］及び1.04［0.754，1.42］であり、健康成人と比較して軽度及び中等度の肝障害患者では、C_{max}はやや低い値を示したが、AUC $_{(0\text{-inf})}$は類似していた。M10の最終消失半減期（平均値）は、健康成人、軽度及び中等度の肝障害患者ではそれぞれ64.3時間、66.6時間及び91.2時間であった。重度肝障害患者（Child-Pughスコア10～15）での薬物動態は検討していない[11)]（外国人データ）。［2.2、7.5、9.3.1、9.3.2 参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢者5例（66～76歳）に本剤25mg[注)]を1日1回14日間反復投与したときのDay14のレンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-24h})}$の幾何平均値の比（健康高齢者/健康成人）とその90%信頼区間は、1.18［0.770，1.79］及び1.12［0.762，1.64］であり、健康成人と比較して高齢者では、C_{max}は18%上昇し、AUC $_{(0\text{-24h})}$は12%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、健康成人及び健康高齢者ではそれぞれ49.6時間及び60.1時間であった[9)]（外国人データ）。

また、臨床第Ⅰ～Ⅲ相試験の健康成人及び不眠症患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、レンボレキサントのみかけのクリアランスは高齢者（65歳以上）において26%低値を示した[10)]（外国人データ）。［9.8 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人15例にイトラコナゾール200mgを1日1回反復投与時に本剤10mgを単回投与したときのレンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間は、1.36［1.18，1.57］及び3.70［3.18，4.31］であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は36%上昇し、AUC $_{(0\text{-inf})}$は270%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ54.4時間及び118時間であった。また、M10のC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間は、0.130［0.107，0.158］及び0.626［0.465，0.844］であった。M10の最終消失半減期（平均値）は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ48.1時間及び150時間であった[13)]（外国人データ）。［7.4、10.2 参照］

16.7.2 フルコナゾール

健康成人14例にフルコナゾール200mgを1日1回反復投与時に本剤10mgを単回投与したときのレンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間は、1.62［1.34，1.97］及び4.17［3.83，4.55］であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は62%上昇し、AUC $_{(0\text{-inf})}$は317%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ55.4時間及び99.5時間であった。また、M10のC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間は、0.580［0.513，0.657］及び2.33［1.73，3.14］であった。M10の最終消失半減期（平均値）は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ45.5時間及び78.6時間であった[14)]（外国人データ）。［7.4、10.2 参照］

16.7.3 リファンピシン

健康成人15例にリファンピシン600mgを1日1回反復投与時に本剤10mgを単回投与したときのレンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間は、0.085［0.067，0.107］及び0.034［0.026，0.045］であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は92%低下し、AUC $_{(0\text{-inf})}$は97%減少した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ45.6時間及び10.8時間であった。また、M10のC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間は、1.00［0.884，1.13］及び0.127［0.112，0.145］であった。M10の最終消失半減期（平均値）は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ39.4時間及び4.07時間であった[13)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 ミダゾラム

健康成人28例に本剤10mgを1日1回反復投与時にミダゾラム2mgを単回投与したときのミダゾラムのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間は、1.13［1.03，1.24］及び1.13［1.02，1.25］であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は13%上昇し、AUC $_{(0\text{-inf})}$は13%増加した。ミダゾラムの最終消失半減期（平均値）は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ4.00時間及び4.21時間であった[13)]（外国人データ）。

16.7.5 アルコール

健康成人21例に本剤10mgを単回投与時にアルコールを併用したとき、相加的な認知機能低下がみられた。また、アルコール併用によりレンボレキサントのC_{max}及びAUC $_{(0\text{-72h})}$の幾何平均値の比（併用時/単独投与時）とその90%信頼区間は、1.35［1.14，1.60］及び1.70［1.54，1.89］であり、単独投与時と比較して併用時では、C_{max}は35%上昇し、AUC $_{(0\text{-72h})}$は70%増加した。レンボレキサントの最終消失半減期（平均値）は、単独投与時及び併用時ではそれぞれ33.9時間及び29.9時間であった[15)]（外国人データ）。［10.2 参照］

注）本剤の承認された用法及び用量は「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、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相臨床試験（国際共同303試験）

国際共同303試験は、不眠症患者（949例、うち日本人161例。成人［18～64歳］687例、高齢者［65歳以上］262例）を対象とした、無作為化、二重盲検、並行群間試験であり、プラセボを対照とした6ヵ月間の投与第1期、その後の全ての被験者が本剤を服薬する6ヵ月間の投与第2期から構成された。投与第1期において、睡眠日誌を用いて主観的に評価した睡眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒時間は、それぞれ、表2、表3及び表4の通りであり、本剤5mg及び10mg投与時ではプラセボ投与時と比較して、投与6ヵ月時（主要評価時点）において統計学的な有意差が認められた[16)]。

安全性解析対象症例のうち、本剤が投与された884例（日本人155例を含む）中249例（28.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠95例（10.7%）、頭痛37例（4.2%）、倦怠感27例（3.1%）等であった。

表2　主観評価による睡眠潜時（国際共同303試験）

評価時期	プラセボ群 318例	本剤5mg群 316例	本剤10mg群 315例
ベースライン			
中央値（分）	55.86	53.57	55.71
最初の7日（夜）ベースラインからの変化			
中央値（分）	−3.00	−11.00	−12.21
最小二乗幾何平均値の比*	0.931	0.728	0.701
プラセボとの比** [95%信頼区間]	−	0.781 [0.725, 0.842]	0.752 [0.698, 0.811]
投与1ヵ月時　ベースラインからの変化			
中央値（分）	−7.14	−13.71	−19.86
最小二乗幾何平均値の比*	0.786	0.637	0.605
最小二乗幾何平均値の比** [95%信頼区間]	−	0.810 [0.735, 0.893]	0.770 [0.698, 0.848]
投与6ヵ月時　ベースラインからの変化			
中央値（分）	−11.43	−21.81	−28.21
最小二乗幾何平均値の比*	0.618	0.453	0.433
最小二乗幾何平均値の比** [95%信頼区間]	−	0.732 [0.636, 0.843]	0.701 [0.607, 0.810]

*評価時期/ベースライン
**最小二乗幾何平均値の比（本剤/プラセボ）

表3　主観評価による睡眠効率（国際共同303試験）

評価時期	プラセボ群 318例	本剤5mg群 316例	本剤10mg群 315例
ベースライン			
平均値（%）	61.34	63.14	62.03
最初の7日（夜）ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値（%）	2.097	6.396	7.889
プラセボとの差*（%） [95%信頼区間]	−	4.299 [2.638, 5.961]	5.793 [4.133, 7.452]
投与1ヵ月時　ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値（%）	5.536	7.763	9.151
プラセボとの差*（%） [95%信頼区間]	−	2.227 [0.307, 4.146]	3.615 [1.635, 5.595]
投与6ヵ月時　ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値（%）	9.640	14.189	14.307
プラセボとの差*（%） [95%信頼区間]	−	4.549 [2.236, 6.861]	4.667 [2.373, 6.960]

*最小二乗平均値の差（本剤−プラセボ）

表4　主観評価による中途覚醒時間（国際共同303試験）

評価時期	プラセボ群 318例	本剤5mg群 316例	本剤10mg群 315例
ベースライン			
平均値（分）	132.49	132.77	136.83
最初の7日（夜）ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値（分）	−4.770	−19.098	−21.489
プラセボとの差*（分） [95%信頼区間]	−	−14.328 [−21.411, −7.245]	−16.720 [−23.813, −9.626]
投与1ヵ月時　ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値（分）	−17.178	−22.692	−24.183
プラセボとの差*（分） [95%信頼区間]	−	−5.514 [−13.568, 2.540]	−7.005 [−15.098, 1.088]
投与6ヵ月時　ベースラインからの変化量			
最小二乗平均値（分）	−29.276	−46.750	−41.947
プラセボとの差*（分） [95%信頼区間]	−	−17.474 [−27.306, −7.643]	−12.671 [−22.378, −2.964]

*最小二乗平均値の差（本剤−プラセボ）

17.1.2 臨床薬理試験

(1) 自動車運転能力に対する影響（106試験）

健康成人男女24例（うち、日本人1例。年齢中央値49歳）及び健康高齢者男女24例（年齢中央値67歳）を対象に、本剤5又は10mgを就寝前に投与し、翌朝（投与約9時間後）の自動車運転能力に対する影響について検討した。本剤5又は10mgの単回投与及び8日間反復投与において、10mg投与時では5mg投与時より運転能力の軽微な低下が認められたものの、健康成人及び健康高齢者いずれにおいても、プラセボと比較して本剤で統計学的に有意な運転能力に対する影響は認められなかった[17]。

(2) 夜間及び翌朝の平衡機能及び認知機能等に対する影響（108試験）（304試験）

健康被験者（55歳以上）に本剤5又は10mgを就寝前に投与し、夜間起床時（本剤投与約4時間後）及び翌朝起床時（本剤投与約8時間後）における平衡機能及び認知機能（注意力、記憶力）等に対する影響を検討した。投与4時間後には、本剤5及び10mgでプラセボと比較してふらつきの増加が、10mgでプラセボと比較して注意力及び記憶力の低下が認められた。また、不眠症患者（55歳以上）に本剤5又は10mgを就寝前に投与したとき、翌朝起床時（本剤投与約8時間後）に、本剤5及び10mgでプラセボと比較して注意力の低下が認められた[18),19)]（外国人データ）。

(3) 呼吸機能への影響（102試験）

健康成人及び健康高齢者に本剤10又は25mg[注)]を投与したとき、睡眠時SpO_2に対する影響はプラセボと同程度であった。軽度閉塞性睡眠時無呼吸患者に本剤10mgを単回及び反復投与したとき、無呼吸低呼吸指数はプラセボと同程度であった[20)]（外国人データ）。[9.1.3 参照]

(4) 薬物乱用に対する影響（103試験）

健康成人の薬物乱用経験者（39例）に本剤10、20[注)]又は30mg[注)]を投与したとき、本剤の薬物嗜好性及びその他の乱用傾向に関する主観的評価は、プラセボより高く、ゾルピデム30mg及びスボレキサント40mgと同程度であった[21)]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は「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、症状により適宜増減するが、1日1回10mgを超えないこととする。」である。

17.3 その他

＊＊17.3.1 呼吸機能への影響（米国製造販売後臨床試験）

中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者33例を対象に本剤10mgを8日間連続投与したとき、8日目における夜間睡眠時の無呼吸低呼吸指数はプラセボと比較して同程度であった。また、中等度から重度（1秒率（FEV_1%）≦70%かつ30%≦対標準1秒量（%FEV_1）＜80%）の慢性閉塞性肺疾患患者30例を対象に本剤10mgを8日間連続投与したとき、プラセボと比較して8日目における睡眠中のSpO_2低下は認められなかった（外国人データ）。[9.1.4 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レンボレキサントのヒトオレキシン1（OX_1）及びオレキシン2（OX_2）受容体に対するカルシウム流入試験のKi値はそれぞれ8.1及び0.48nmol/Lであった[22)]。また、ヒト血漿中の代謝物（M10）のオレキシン受容体への結合は、未変化体と同程度であった[23)]。

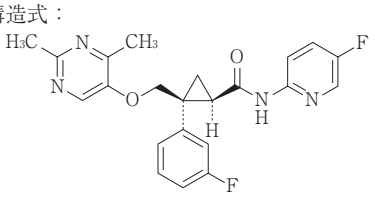
レンボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシンA及びBのOX_1及びOX_2受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられる。

18.2 睡眠に対する作用

ラットにおいて、入眠潜時の短縮及び総睡眠時間の増加が認められた。また、総睡眠時間におけるレム睡眠時間の割合に影響は認められなかった[24)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レンボレキサント（Lemborexant）
化学名：(1*R*,2*S*)-2-{[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide
分子式：$C_{22}H_{20}F_2N_4O_2$
分子量：410.42
性　状：白色の粉末である。
メタノール又はベンジルアルコールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
構造式：



融　点：177℃
分配係数：logP＝3.7（1-オクタノール/水系）

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈デエビゴ錠2.5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

＊〈デエビゴ錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］、100錠［ボトル、バラ］
500錠［10錠（PTP）×50］

〈デエビゴ錠10mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

23．主要文献

1）社内資料：外国003試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.4）［DVG-0001］
2）社内資料：外国008試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.10）［DVG-0002］
3）社内資料：*In vitro* 血漿タンパク結合率（2020年1月23日承認，CTD2.6.4.4.3）［DVG-0003］
4）社内資料：代謝物の分析（*in vivo*）（2020年1月23日承認，CTD2.6.4.5.1.2）［DVG-0004］
5）社内資料：代謝物の薬理作用の寄与（2020年1月23日承認，CTD2.6.4.9）［DVG-0005］
6）社内資料：代謝に関与するCYPの同定（2020年1月23日承認，CTD2.6.4.5.4）［DVG-0006］
7）社内資料：推定代謝経路（2020年1月23日承認，CTD2.6.4.5.2）［DVG-0007］
8）社内資料：マスバランス試験（外国007試験）（2020年1月23日承認，CTD2.7.2.2.2.1.3）［DVG-0008］
9）社内資料：外国002試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.3）［DVG-0009］
10）社内資料：薬物動態に及ぼす内因性要因の影響（2020年1月23日承認，CTD2.7.2.3.4）［DVG-0010］
11）社内資料：外国104試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.7）［DVG-0011］
12）社内資料：外国105試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.8）［DVG-0012］
13）社内資料：外国004試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.9）［DVG-0013］
14）社内資料：外国012試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.12）［DVG-0014］
15）社内資料：外国009試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.11）［DVG-0015］
16）Kärppä M. et al.：Sleep, 2020；43（9）：1-11　［DVG-0088］
17）Vermeeren A. et al.：Sleep, 2019；42（4）：Article Number ZSY260　［DVG-0017］
18）Murphy P. et al.：J. Clin. Sleep Med., 2020；16（5）：765-773　［DVG-0078］
19）Rosenberg R. et al.：JAMA Network Open, 2019；2, 12 e1918254　［DVG-0019］
20）Cheng J. Y. et al.：J. Sleep Res., 2020；29（4）：e13021. https://doi.org/10.1111/jsr.13021　［DVG-0083］
21）社内資料：外国103試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.6.14）［DVG-0021］
22）社内資料：カルシウム動員試験（2020年1月23日承認，CTD2.6.2.2.1.3.2）［DVG-0022］
23）社内資料：代謝物のヒトOX_1R及びOX_2Rに対する結合性（2020年1月23日承認，CTD2.6.2.2.1.4）［DVG-0023］
24）Beuckmann C. T. et al.：Sleep, 2019；42（6）：Article Number ZSZ076　［DVG-0024］

24．文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

略語一覧 3
1. 添付文書（案） 5
2. 禁忌（案）及びその設定根拠 18
2.1 禁忌（案） 18
2.2 禁忌（案）の設定根拠 18
3. 効能又は効果（案）及びその設定根拠 18
3.1 効能又は効果（案） 18
3.2 効能又は効果（案）の設定根拠 18
4. 用法及び用量（案）及びその設定根拠 19
4.1 用法及び用量（案） 19
4.2 用法及び用量（案）の設定根拠 19
5. 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 20
6. 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠 21
7. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠 22
8. 併用禁忌（併用しないこと）（案）とその設定根拠 23
9. 併用注意（併用に注意すること）（案）とその設定根拠 23
10. 副作用（案）とその設定根拠 24
11. 過量投与（案）とその設定根拠 24
12. 適用上の注意（案）とその設定根拠 25

略語一覧

AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to last sampling point	0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_u/F	Apparent total body clearance of unbound compound	見かけの遊離型薬物の全身クリアランス
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CYP3A4	Cytochrome P450 isozyme 3A4	チトクローム P450 アイソザイム 3A4
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
ISB	Independent Safety Board	独立安全性委員会
LPS	Latency to persistent sleep	持続入眠潜時
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
OX1R	Orexin receptor type 1	オレキシン受容体タイプ 1
OX2R	Orexin-receptor type 2	オレキシン受容体タイプ 2
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PBPK	Physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
PTP	Press Through Pack	プレススルーパック
SDLP	Standard deviation of the lateral position	横方向位置の標準偏差
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
TST	Total sleep time	総睡眠時間
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間

sLSO	Subjective latency to sleep onset	主観的睡眠潜時
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake after sleep onset	主観的中途覚醒時間
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相消失半減期

1. 添付文書（案）

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

習慣性医薬品[注 1)]
処方箋医薬品[注 2)]

注 1) 注意－習慣性あり
注 2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

オレキシン受容体拮抗薬
－不眠症治療薬－

ダリドレキサント塩酸塩製剤

クービビック®錠 25 mg
クービビック®錠 50 mg
QUVIVIQ® Tablets 25, 50 mg

日本標準商品分類番号
87119

承認番号	
販売開始	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、16.6.3 参照］
2.3 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者 ［10.1、16.7.5 参照］

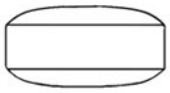
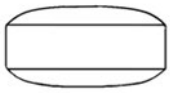
3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	クービビック®錠 25 mg	クービビック®錠 50 mg
有効成分	1 錠中 ダリドレキサント塩酸塩 27.02 mg （ダリドレキサントとして 25 mg）	1 錠中 ダリドレキサント塩酸塩 54.04 mg （ダリドレキサントとして 50 mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、グリセリン、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	
	－	黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		クービビック®錠 25 mg	クービビック®錠 50 mg
剤形・色調		フィルムコーティング錠	
		淡紫～紫色	淡橙～橙色
外形	表面		

	裏面	 高さ：7 mm	 高さ：7 mm
	側面	 厚さ：4 mm	 厚さ：4 mm
質量		0.155 g	0.155 g
識別コード		表面：25、裏面：i	表面：50、裏面：i

4. 効能又は効果

不眠症

6. 用法及び用量

通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50 mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。

7.2 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。
食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後の本剤の血漿中濃度が低下することがある。［16.2.1 参照］

7.3 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するため、1 日 1 回 25 mg とし、慎重に投与すること。［9.3.2、16.6.3 参照］

7.4 中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本剤の血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、投与する場合は、1 日 1 回 25 mg とし、慎重に投与すること。［10.2、16.7.2 参照］

7.5 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。［17.3.1 参照］

8.2 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 中等度及び重度の呼吸機能障害（閉塞性睡眠時無呼吸及び中等度以下の慢性閉塞性肺疾患患者を除く）を有する患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。［17.3.2 参照］

9.1.3 閉塞性睡眠時無呼吸及び慢性閉塞性肺疾患患者

長期投与におけるこれらの患者に対する使用経験はない。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者

本剤を投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者への投与経験はない。［2.2、16.6.3 参照］

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者

本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。［7.3、16.6.3 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[1]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に本剤が移行することが確認されている[2]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

ダリドレキサントは主に薬物代謝酵素 CYP3A によって代謝される。［16.4 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール（イトリゾール） クラリスロマイシン（クラリス、ク	本剤の副作用を増強させるおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A を強く阻害し、本剤の血漿中濃度を

ラリシッド） ボリコナゾール（ブイフェンド） ポサコナゾール（ノクサフィル） リトナビル含有製剤（カレトラ、ノービア、パキロビット） コビシスタット含有製剤（シムツーザ、ゲンボイヤ、プレジコビックス） セリチニブ（ジカディア） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） ［2.3、16.7.5 参照］		上昇させる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体 等	中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、本剤又は併用薬の投与量の減量の必要性を検討したうえで慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
アルコール（飲酒） ［16.7.10 参照］	本剤投与中の患者の飲酒に注意する必要がある。	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強させる。
中程度の CYP3A 阻害剤 ジルチアゼム、 ベラパミル、 エリスロマイシン、 フルコナゾール 等 ［7.4、16.7.2 参照］	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A を中程度に阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン、 フェニトイン、 エファビレンツ、 カルバマゼピン 等 ［16.7.3 参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A を誘導し、本剤の血漿中濃度を減少させる。
CYP3A 基質 ミダゾラム、 シンバスタチン、 タクロリムス 等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害し、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
治療域の狭い P-gp 基質 ジゴキシン 等 ［16.7.7 参照］	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害し、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	3 %以上	1～3 %未満	1 %未満	頻度不明
神経系障害	傾眠	頭痛・頭部不快感	浮動性めまい、睡眠時麻痺	
一般・全身障害		倦怠感・疲労		
精神障害		悪夢		幻覚、異常な夢、睡眠時随伴症（夢遊症、ねごと等）
胃腸障害			悪心	
免疫系障害				過敏症（発疹、蕁麻疹等）

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与に関する情報は少ない。臨床薬理試験において健康被験者に最大で本剤 200 mg を単回投与した。

50 mg を超える用量では、傾眠、筋力低下、睡眠時麻痺、注意力障害、疲労、頭痛及び便秘の副作用が観察された（外国人データ）。

13.2 処置

本剤に特異的な解毒剤はない。ダリドレキサントの血漿タンパク結合率は高いため、血液透析では除去できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

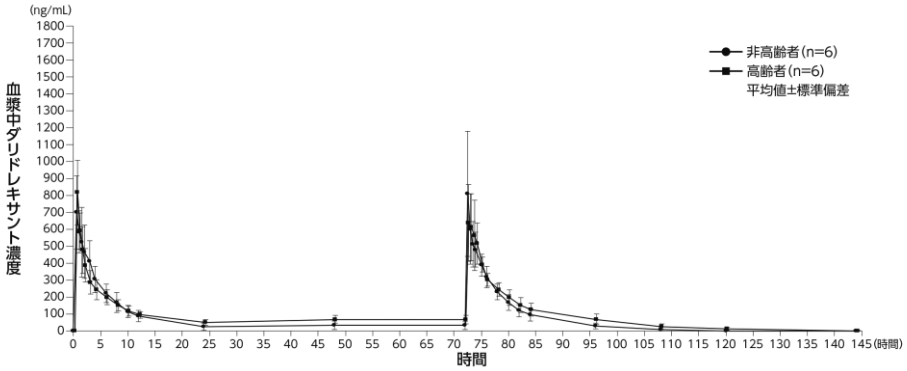
16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

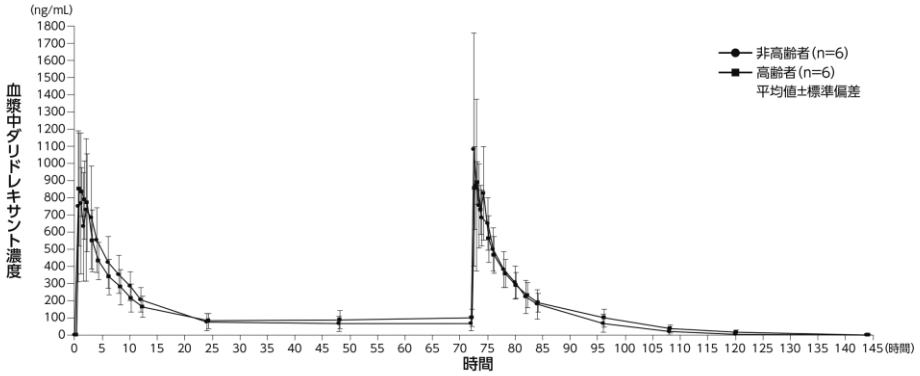
日本人健康非高齢者及び高齢者男女にダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を 1 日 1 回 4 日間投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった[3]。

1 日 1 回投与時の 1 日目及び 4 日目の血漿中ダリドレキサント濃度推移（平均値±標準偏差）

(25 mg)



(50 mg)



投与 2 日目及び 3 日目は投与直前（トラフ）の血漿中濃度のみ測定した。

ダリドレキサント薬物動態パラメータ（非高齢者）

	25 mg		50 mg	
	投与 1 日目 (N=6)	投与 4 日目 (N=6)	投与 1 日目 (N=6)	投与 4 日目 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	735 (567, 904)	868 (597, 1138)	944 (532, 1354)	1262 (675, 1849)
T_{max} (h)	1.00 (–0.05, 2.05)	0.75 (0.11, 1.39)	1.42 (0.11, 2.72)	1.00 (–0.05, 2.05)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	3927 (2804, 5050)	4114 (3185, 5043)	7185 (4446, 9924)	6804 (4606, 9003)
$t_{1/2}$ (h)	6.16 (4.24, 8.08)	6.42 (5.18, 7.65)	6.92 (5.30, 8.53)	6.60 (4.48, 8.71)

平均値（95 %信頼区間）

ダリドレキサント薬物動態パラメータ（高齢者）

	25 mg		50 mg	
	投与 1 日目 (N=6)	投与 4 日目 (N=5)	投与 1 日目 (N=6)	投与 4 日目 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	824 (636, 1013)	692 (384, 1001)	1059 (871, 1247)	1034 (849, 1219)
T_{max} (h)	0.58 (0.37, 0.80)	1.10 (0.29, 1.91)	1.00 (0.34, 1.66)	1.25 (0.61, 1.89)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	3819 (3020, 4617)	4677 (3441, 5914)	6357 (4367, 8348)	6860 (5141, 8579)
$t_{1/2}$ (h)	11.66 (8.47, 14.85)	9.80 (7.06, 12.55)	9.73 (7.60, 11.86)	8.87 (7.05, 10.69)

平均値（95 %信頼区間）

投与 1 日目の 25 mg の $AUC_{0\text{-}24}$ のみ N=5

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 20 名にダリドレキサント 50 mg を単回投与（20 名の被験者を 2 つのグループに分け、2 期のクロスオーバー試験）した際の中止例を除いた 19 名の T_{max}、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 及びこれらの摂食時／絶食時の幾何平均比は以下のとおりである。T_{max} が 1.28 時間延長し、C_{max} は 15.6 %減少した（外国人データ）[4]。［7.2 参照］

摂食時及び絶食時のダリドレキサント薬物動態パラメータ（50 mg 投与）

	摂食時 (N=19)	絶食時 (N=19)	幾何平均比 摂食時／絶食時 (N=19)
C_{max} (ng/mL)	800 (673, 951)	947 (806, 1112)	0.84 (0.73, 0.98)
T_{max} (h)	4.0 (1.0, 8.0)	2.0 (0.5, 5.0)	1.28 (0.50, 2.31)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	6858 (5649, 8327)	7556 (6358, 8981)	0.91 (0.83, 1.00)

幾何平均値（95 %信頼区間）及び幾何平均比（90 %信頼区間）。ただし T_{max} は中央値（最小値, 最大値）及び摂食時と絶食時の差（90 %信頼区間）

16.3 分布

ダリドレキサントの血漿タンパク結合率は 99.7～99.9 %であり、アルブミン及び α1-酸性糖蛋白のいずれにも結合した[5]。

16.4 代謝

ダリドレキサントのヒトでの代謝は肝ミクロソームにおいて CYP3A4 が主要な酵素であり、*in vitro* 代謝クリアランスの 89 %を占めた。CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 も一部関与することが示されたが、いずれも 3 %未満であった。ヒト血漿中には 3 種類の主要代謝物が認められたが、オレキシン受容体タイプ 1（OX1R）及び受容体タイプ 2（OX2R）の阻害活性はダリドレキサントに比べ極めて弱かった[6]。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人男性 6 名に ^{14}C-ダリドレキサント 50 mg を単回投与したとき、投与終了後 168 時間までの放射能の尿中及び糞便中の累積回収率の算術平均（95 %信頼区間）はそれぞれ 27.9 %（23.4～32.4）及び 56.6 %（49.6～63.5）であり、糞便中が主な排泄経路であった。尿中及び糞便中から回収された未変化体は微量であった（投与量の 0.3 %）（外国人データ）[7]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

日本人健康高齢者 18 名（65～78 歳）にダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg（各 6 名）を 1 日 1 回 4 日間反復投与したときの 4 日目のダリドレキサントの C_{max} の幾何平均比（健康高齢者／健康成人）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.79（0.53～1.15）及び 0.88（0.62～1.25）であった。一方 $AUC_{0\text{-}24}$ では 1.14（0.90～1.45）及び 1.03（0.77～1.38）であった。$t_{1/2}$ は 1.52（1.21～1.90）及び 1.38（1.03～1.83）であった[3]。

16.6.2 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式による CCr で重度の腎機能障害［30 mL／分未満］）8 名にダリドレキサント 25 mg を単回投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（腎機能障害患者／

健康成人）及びその 90 %信頼区間は、0.94（0.60～1.46）及び 1.16（0.63～2.12）であり、健康成人と重度の腎機能障害患者の違いはなかった。一方 $t_{1/2}$ でも幾何平均比は 0.99（0.66～1.48）であり両者に違いはなかった（外国人データ）[8]。

16.6.3 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）それぞれ 8 名にダリドレキサント 25 mg を単回投与したとき、血漿タンパク非結合型ダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（肝機能障害患者／健康成人）及びその 90 %信頼区間は、C_{max} が軽度及び中等度でそれぞれ 0.92（0.72～1.18）及び 0.94（0.74～1.20）、$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 0.94（0.57～1.54）及び 1.60（0.93～2.73）であり、健康成人と比較して軽度肝機能障害患者では違いはなかったものの、中等度肝機能障害患者では $AUC_{0-\infty}$が 60 %増加した。一方、$t_{1/2}$ の幾何平均比及びその 90 %信頼区間は軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ 0.97（0.62～1.53）及び 2.09（0.32～3.30）であり、中等度肝機能障害患者では延長した（外国人データ）[9]。
重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）での薬物動態は検討していない。［2.2、7.3、9.3.1、9.3.2 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

In vitro において、ダリドレキサントは CYP3A4 を最も強く阻害し、その阻害定数は約 5 μM であった[10]。

16.7.2 ジルチアゼム（中程度の CYP3A4 阻害剤）

健康成人男性 14 名にジルチアゼム 240 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与中の 4 日目にダリドレキサント 25 mg を単回投与した際のダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.41（1.23～1.61）及び 2.35（1.96～2.83）であり、ジルチアゼムとの併用においてそれぞれ 41 %及び 135 %増加した。一方 $t_{1/2}$ の幾何平均比及びその 90 %信頼区間は 1.76（1.63～1.91）であり、ジルチアゼムとの併用において延長が認められた（外国人データ）[11]。［7.4、10.2 参照］

16.7.3 エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）

健康成人男性 22 名にエファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回夜間に 12 日間反復投与中の 11 日目にダリドレキサント 50 mg を単回投与した際のダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.65（0.54～0.78）及び 0.39（0.35～0.44）であり、エファビレンツとの併用においてそれぞれ 35 %及び 61 %減少した。一方 $t_{1/2}$ の幾何平均比及びその 90 %信頼区間は 0.65（0.58～0.72）であり、エファビレンツとの併用において短縮した（外国人データ）[12]。［10.2 参照］

16.7.4 ミダゾラム（CYP3A4 の基質）

健康成人男性 20 名にダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回 5 日間投与の 5 日目にミダゾラム 2 mg を単回投与した際のミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.94（0.83～1.05）、0.98（0.91～1.05）及び 0.88（0.78～0.98）であった（外国人データ）[13]。
健康成人男性 18 名にダリドレキサント 50 mg を 8 日間反復投与後の定常状態においてミダゾラム 2 mg を併用したときのミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.12（0.96～1.29）、1.35（1.23～1.47）及び 1.14（1.05～1.23）であった（外国人データ）[14]。［10.2 参照］

16.7.5 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション（イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤））

イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与中の、4 日目に本剤 25 mg を単回投与した際のダリドレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90%信頼区間はそれぞれ 1.43（1.42～1.44）及び 5.90（5.78～6.01）、50 mg を単回投与した際はそれぞれ 1.47（1.46～1.48）及び 5.82（5.71～5.94）と推定された[15]。［2.3、10.1 参照］

16.7.6 ワルファリン（CYP2C9 の基質）

健康成人男性 18 名にダリドレキサント 50 mg を単回投与し 1 時間後にワルファリン 25 mg を単回投与した際のワルファリンの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.97（0.91～1.04）、1.00（0.96～1.04）及び 1.15（1.09～1.22）であった（外国人データ）[14]。

16.7.7 ダビガトランエテキシラート（P-gp の基質）

健康成人男性 24 名にダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与中の 3 日目にダビガトランエテキシラート 75 mg を単回投与した際のダビガトランの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.29（0.97～1.71）、1.42（1.07～1.88）及び 1.09（1.03～1.16）であり、ダビガトランエテキシラートの曝露量が 42 %増加した（外国人データ）[16]。［10.2 参照］

16.7.8 ロスバスタチン（BCRP の基質）

健康成人男性 20 名にダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与中の 4 日目にロスバスタチン 10 mg を単回投与した際のロスバスタチンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.93（0.82～1.04）、0.94（0.85～1.04）及び 1.09（0.92～1.29）であり、健康成人男性 24 名にダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与中の 5 日目の定常状態においてロスバスタチン 10 mg を単回投与した際のロスバスタチンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.06（0.93～1.21）、1.00（0.92～1.10）及び 1.13（0.97～1.32）であった（外国人データ）[16][17]。

16.7.9 ファモチジン（胃内 pH 調節剤）

健康成人男性 24 名にファモチジン 40 mg を単回投与し 3 時間後にダリドレキサント 50 mg を単回投与した際のダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.61（0.50～0.73）及び 1.03（0.92～1.16）であり、ファモチジンとの併用により C_{max} は 39 %減少したが、$AUC_{0-\infty}$ に変化はなかった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均比及びその 90 %信頼区間は 1.27（1.13～1.42）でありファモチジンとの併用において大きな変化はなかった（外国人データ）[18]。

16.7.10 アルコール

健康成人被験者 19 名にアルコールクランプ法を用いて血漿中濃度 0.6 g/L に設定したエタノールを 5 時間静脈内投与し、ダリドレキサント 50 mg と併用した際のダリドレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.96（0.86～1.08）及び 1.04（0.96～1.14）であり、アルコールとの併用による影響はなかった。一方、$t_{1/2}$ の幾何平均比（併用／非併用）及びその 90 %信頼区間は 1.09（1.01～1.18）であり影響はなかった（外国人データ）[19]。［10.2 参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験[20]

精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）の基準により不眠症患者と診断された成人患者（20～83 歳）488 名（うち 65 歳以上の高齢者を 30.1 %［147/488 名］含む）を対象にダリドレキサント又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 4 週間投与した。

主要評価項目は二つ設定した。一つ目の主要評価項目は睡眠日誌を用いて調査したダリドレキサント 50 mg 群の主観的総睡眠時間（sTST）のベースラインから 4 週間後への変化であった。sTST（平均値±標準偏差）はプラセボ群では 19.69± 36.99 分延長したのに対し、ダリドレキサント 50 mg 群では 41.01± 49.19 分延長し、ダリドレキサント 50 mg 群において統計学的に有意な延長を認めた（プラセボ群 vs.ダリドレキサント 50 mg 群の差（最小二乗平均値、95%信頼区間）は 20.30（11.39～29.20）：$p<0.001$）。

主観的総睡眠時間

評価時期	項目	プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群
ベースライン	平均値（分）	317.82	314.37	314.86
4 週	平均値（分）	337.31	344.32	355.07
	ベースラインからの変化（分）	19.69	29.27	41.01
	プラセボとの差（分）*	–	9.23	20.30

*：最小二乗平均値

もう一つの主要評価項目は、睡眠日誌を用いて調査したダリドレキサント 50 mg 群の主観的睡眠潜時（sLSO）のベースラインから 4 週間後への変化であり、sLSO（平均値±標準偏差）はプラセボ群では 5.56± 26.22 分短縮したのに対し、ダリドレキサント 50 mg 群では 16.81± 28.38 分短縮し、ダリドレキサント 50 mg 群において統計学的に有意な短縮を認めた（プラセボ群 vs.ダリドレキサント 50 mg 群の差（最小二乗平均値、95%信頼区間）は–10.66（–15.78～–5.54）：p<0.001）。

主観的睡眠潜時

評価時期	項目	プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群
ベースライン	平均値（分）	53.35	53.05	54.03
4 週	平均値（分）	47.59	40.83	37.89
	ベースラインからの変化（分）	–5.56	–12.95	–16.81
	プラセボとの差（分）*	–	–7.16	–10.66

*：最小二乗平均値

副作用の発現頻度は、プラセボ群が 8.5 %（14/164 名）及びダリドレキサント 25 mg 群が 7.4 %（12/163 名）、ダリドレキサント 50 mg 群が 11.1 %（18/162 名）であった。ダリドレキサント投与群の 1 %以上の患者で発現した副作用は、傾眠がプラセボ群で 1.8 %（3/164 名）、ダリドレキサント 25 mg 群で 3.7 %（6/163 名）及びダリドレキサント 50 mg 群で 6.8 %（11/162 名）、浮動性めまいがプラセボ群で 0.6 %（1/164 名）、ダリドレキサント 25 mg 群で 0 %（0/163 名）及びダリドレキサント 50 mg 群で 1.9 %（3/162 名）であった。

17.3 その他

17.3.1 自動車運転能力に対する影響

高齢者を含む健康成人男女 60 名にダリドレキサント 50 mg 又は 100 mg [注)]を 1 日 1 回 4 日間就寝前に投与し、1 日目及び 4 日目の投与 9 時間後（それぞれ 2 日目及び 5 日目の朝）に、自動車運転シミュレーターを用いて自動車の横方向位置の中心からのずれを連続測定し、その標準偏差（SDLP）を算出した。SDLP のプラセボ群との差の平均値（97.5 %信頼区間）は 2 日目において 50 mg 群が 2.19 (0.46～3.93) cm 及び 100 mg 群が 4.43 (2.72～6.15) cm であり、両群とも信頼区間の上限は閾値[†]として設定した 2.6 cm を超えた。一方、5 日目において 50 mg 群が 0.26 (–1.08～1.59) cm 及び 100 mg 群が 0.94 (–0.40～2.27) cm であり、いずれも信頼区間の上限は閾値[†]を下回った（外国人データ）[21]。［8.1 参照］

[†]：閾値：血中アルコール濃度が 0.05 %の際に得られる SDLP の値[21]

注) 本剤の承認用量は 50 mg までである。

17.3.2 呼吸機能への影響

中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者男女 28 名にダリドレキサント 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜間に 5 日間反復投与中の 5 日目の就寝中に測定した酸素飽和度（SpO_2）の平均値（95 %信頼区間）はプラセボ群が 91.55（90.86～92.25）に対しダリドレキサント 50 mg 群が 91.77（91.03～92.51）であり、ダリドレキサントによる影響はなかった（外国人データ）[22]。

軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者 28 名にダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回 5 日間夜間に投与した際の 5 日目の就寝中に測定した無呼吸／低呼吸指数（AHI）[†]の平均値（95 %信頼区間）はプラセボ群

が 14.23（11.06～17.40）に対しダリドレキサント 50 mg 群が 15.11（11.97～18.24）であり、ダリドレキサントによる影響はなかった（外国人データ）[23]。
重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者男女 16 名にダリドレキサント 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜間に 5 日間反復投与中の 5 日目の就寝中の無呼吸／低呼吸指数（AHI）†の平均値（95 %信頼区間）はプラセボ群が 47.90（40.92～54.89）回／時間に対しダリドレキサント 50 mg 群が 44.16（37.41～50.92）回／時間であり、ダリドレキサントによる影響はなかった（外国人データ）[24]。［9.1.2 参照］
†：無呼吸／低呼吸指数：就寝中の無呼吸又は低呼吸の回数を総睡眠時間（分）で除して 60 を乗じた値

17.3.3 薬物乱用の可能性

レクリエーションドラッグを使用している健康成人男女 71 名にダリドレキサント 50 mg、100 mg 及び 150 mg 注)を単回投与した際の薬物嗜好度の視覚的アナログスケールを用いた評価では、陽性対照のスボレキサント 150 mg 及びゾルピデム 30 mg でのスコア±標準誤差がそれぞれ 80.7 ± 1.88 及び 79.9 ± 1.81 であったのに対し、ダリドレキサントの 50 mg、100 mg 及び 150 mg ではそれぞれ 73.2 ± 2.11、79.1 ± 2.07 及び 81.3 ± 1.79 であり、50 mg では陽性対照に比べ有意に低かった（外国人データ）[25]。
注) 本剤の承認用量は 50 mg までである。

17.3.4 夜間の安全性

健康成人 36 名にそれぞれプラセボ、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を就寝前に単回投与し、投与 4 時間後の夜中に姿勢安定性†を評価した（クロスオーバー試験）。重心動揺はダリドレキサント 25 及び 50 mg 群ではプラセボ群に比べて用量依存的な増加が見られた（外国人データ）[26]。
†：姿勢安定性：重心動揺計を用いて被験者の重心の揺れを 2 分間測定し、積分した値（mm）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダリドレキサントは、オレキシン神経ペプチドによるオレキシン受容体タイプ 1（OX1R）及びオレキシン受容体タイプ 2（OX2R）の両方の活性を抑制する、デュアルオレキシン受容体拮抗薬である。*In vitro* におけるダリドレキサントのヒト OX1R 及びヒト OX2R に対する見かけの平衡解離定数は、それぞれ 0.47 nM 及び 0.93 nM であった[27]。

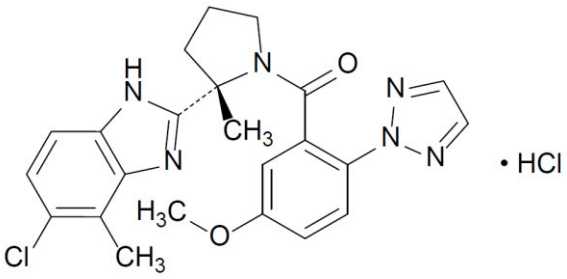
18.2 睡眠障害に対する作用

ダリドレキサントは、ラット及びイヌにおいてノンレム睡眠及びレム睡眠時間をともに増加することで、全体の睡眠時間を増加させた。
また、ダリドレキサントは、ラットにおいて睡眠構造を変えることなく、用量依存的に持続入眠潜時を短縮した[28]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一　般　名：ダリドレキサント塩酸塩（Daridorexant Hydrochloride）
化　学　名：[(2*S*)-2-(5-Chloro-4-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl]
[5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone monohydrochloride
分　子　式：$C_{23}H_{23}ClN_6O_2 \cdot HCl$
分　子　量：487.38
性　　状：白色～淡黄色の粉末である。
ギ酸にやや溶けやすく、エタノールに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

承認時に記載

22. 包装

〈クービビック®錠 25 mg〉100 錠（10 錠 PTP×10）
〈クービビック®錠 50 mg〉100 錠（10 錠 PTP×10）

23. 主要文献

[1] 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.6.6.2）
[2] 社内資料:授乳中健康女性を対象とした乳汁移行を検討した試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.25）
[3] 社内資料：日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.16）
[4] 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.13）
[5] 社内資料：血漿タンパク結合及び血球移行（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.4.2）
[6] 社内資料：代謝酵素（20XX 年 XX 月 XX 日承認 20、CTD 2.6.4.5.5）
[7] 社内資料：健康成人を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス及び代謝を検討した試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.1）
[8] 社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.15）
[9] 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.12）
[10] 社内資料：ダリドレキサントの相互作用薬としての可能性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.7.2）
[11] 社内資料：ジルチアゼムとの相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.3）
[12] 社内資料：エファビレンツとの相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.18）
[13] 社内資料：ミダゾラムとの相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.4）
[14] 社内資料：ミダゾラム及びワルファリンとの相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.21）
[15] 社内資料:生理学的薬物速度論モデルを用いた薬物相互作用の予測（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.7.3）
[16] 社内資料:ダビガトラン及びロスバスタチンとの相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.20）
[17] 社内資料：ロスバスタチンとの相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.6）
[18] 社内資料：ファモチジンとの相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.18）
[19] 社内資料：アルコールとの相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.11）
[20] 社内資料：日本人不眠症患者を対象とした第 3 相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.2.7）

[21] 社内資料：健康成人を対象とした自動車運転影響試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.8）
[22] 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした呼吸器への影響を検討した臨床薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.9）
[23] 社内資料：閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象とした呼吸器への影響を検討した臨床薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.10）
[24] 社内資料：閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象とした呼吸器への影響を検討した臨床薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.24）
[25] 社内資料：レクリエーションドラッグ使用経験者を対象とした薬物乱用への影響を検討した臨床薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.7）
[26] 社内資料：夜間の安全性試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.23）
[27] 社内資料：オレキシン受容体におけるダリドレキサントの阻害の効力、持続性及び滞留時間（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
[28] 社内資料：*In vivo* 薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ネクセラファーマジャパン株式会社　DI センター
〒107-0052 東京都港区赤坂 9 丁目 7 番 2 号
Tel：0120-664-553（フリーダイヤル）

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
Tel：0120-956-734
Fax：06-6202-1541
https://med.shionogi.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ネクセラファーマジャパン株式会社
東京都港区赤坂 9 丁目 7 番 2 号

26.2 発売元・プロモーション提携

持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地

26.3 販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

2. 禁忌（案）及びその設定根拠

2.1 禁忌（案）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者
イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者

2.2 禁忌（案）の設定根拠

過去に過敏症を発現した場合、一般的には同一成分の再投与により更に重篤な過敏症状を発現する可能性があることから、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者を設定した。

重度の肝機能障害により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあり、重度の肝機能障害患者への投与経験はないため設定した。

これらの薬剤は、本剤の代謝酵素である CYP3A を強く阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させることにより、副作用を増強させるおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

3.1 効能又は効果（案）

不眠症

3.2 効能又は効果（案）の設定根拠

国内で行われた第 3 相試験（ID-078A304）ではダリドレキサントの 50 mg 投与 4 週後の主観的総睡眠時間（sTST）及び主観的睡眠潜時（sLSO）が主要評価項目と設定され階層型閉検定手順で検定が行われた。sTST はプラセボに対する延長が認められたため（$p<0.001$）、続いて sLSO の検定を行ったところプラセボに対する短縮が確認され（$p<0.001$）、本試験の目的は達成された。また、25 mg 群でも投与 4 週後の sTST 及び sLSO はそれぞれプラセボに比べ高い効果が認められた（それぞれ $p=0.042$ 及び $p=0.0006$）。また、海外で行われた第 3 相検証試験である ID-078A301 及び ID-078A302 試験でも同様に sTST 及び sLSO はプラセボに比べ高い効果が認められた（モジュール 2.5 第 4.7.1 項及びモジュール 2.5 第 4.7.2 項）。

精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）において不眠障害とは入眠困難、睡眠維持障害などへの不満を訴える患者として定義されている（モジュール 2.5 第 1.1.2 項）。ダリドレキサントでは sTST や sLSO といった睡眠維持障害や入眠困難を評価するパラメータで以って改善を示しており、効能又は効果として「不眠症」を設定することは妥当と考える。

4. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

4.1 用法及び用量（案）

通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50 mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25 mg を投与することができる。

4.2 用法及び用量（案）の設定根拠

(1) 用量選択

日本人と白人を比較した第 1 相試験である AC-078-105 試験の結果日本人と白人で薬物動態（PK）及び薬力学（PD）は類似していると考えられたことから、日本人を対象とした第 2 相用量反応試験である ID-078A206 試験の用量は海外第 2 相試験（ID-078A201）の成績を踏まえ 10 mg、25 mg 及び 50 mg を選択した（モジュール 2.7.3 第 4.2 項）。

ID-078A206 試験では睡眠ポリグラフ（PSG）による客観的睡眠パラメータ［中途覚醒時間（WASO）、持続入眠潜時（LPS）及び総睡眠時間（TST）］及び睡眠日誌による主観的パラメータ［主観的中途覚醒時間（sWASO）、sLSO 及び sTST］のすべてのパラメータでベースラインから Day 1/2（投与 1 日目及び 2 日目の値の平均値）までの変化においてダリドレキサントは用量反応性を示した。一方、プラセボとの比較においては客観的睡眠パラメータ（WASO、LPS 及び TST）では 10 mg、25 mg 及び 50 mg のいずれの投与量も有意な改善を示し、50 mg は主観的パラメータ（sWASO、sLSO 及び sTST）でも有意な改善を示した。また、クロスオーバーの最終第 4 期に続いて同じ用量を自宅にて 12 日間投与（第 4 期とあわせて 14 日間）したところ、ダリドレキサント 50 mg はプラセボに対する sTST の有意な延長を示した（モジュール 2.7.3 第 4.2 項）。

安全性では最高用量の 50 mg を含むすべての投与量で忍容性が確認されたことを踏まえ、より高い有効性を示した 50 mg 及び 25 mg を日本での第 3 相試験での投与量として選択した（モジュール 2.7.3 第 4.3 項）。

(2) ダリドレキサントの有効性

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の成績より、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg はいずれも不眠症治療において有効な用量と考えられた（モジュール 2.5 第 4.9.1 項）。

また、日本人を対象とした第 3 相検証試験である ID-078A304 試験における sTST の評価では、投与 2 週後でダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg ともプラセボに対する有意な延長を示した。投与 2 週後では 25 mg と 50 mg の両群の sTST の延長に大きな違いはなかったが、4 週後では 50 mg が 25 mg を大きく上回る延長を示した（モジュール 2.7.3 第 4.3 項）。これは、ダリドレキサント 25 mg で治療開始後に 50 mg に増量することで更に高い有効性が得られることを示唆している。

(3) ダリドレキサントの安全性

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の成績より、ダリドレキサント 25 mg を含む 50 mg までの安全性及び忍容性が確認された。したがって、不眠症患者に対しダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を投与することに安全性上の懸念は認められない（モジュール 2.5 第 5.7 項）。

日本人を対象とした ID-078A304 及び ID-078A305 試験において最もよく見られた治療下で発現した有害事象（TEAE）は傾眠であり、ID-078A304 試験において傾眠はダリドレキサントの用量に依存して発現頻度が増加した。また、二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg ではプラセボと同様の頻度であったが、50 mg ではこれらよりやや高い頻度となっていた。すなわち、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれもその忍容性は確認されているが、ダリドレキサント 25 mg は 50 mg と比較しより安全な投与が可能であると考えられた（モジュール 2.5 第 4.9.2 項）。

このようにダリドレキサント 50 mg は高い有効性が期待でき、かつ忍容性が確認されたことから、成人における通常用量は 1 日 1 回 50 mg とした。また、ダリドレキサント 25 mg はより安全な投与量であり、有効性が確認されていることから、患者の状態により 25 mg から治療を開始することが望ましいこともあると考えられた。したがって、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25 mg を投与することができるとし、治療開始時にはダリドレキサント 50 mg に加えて、25 mg を選択できるよう設定した。

5. 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

(1) 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。

ダリドレキサントは、不眠症の治療を目的とし、投与後速やかにその効果を発現するため設定した。

(2) 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。
食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のダリドレキサントの血漿中濃度が低下することがある。

ID-078-113 試験において、ダリドレキサント 50 mg 投与時の高脂肪・高カロリー食摂取の影響を検討した結果、$t_{1/2}$ 及び AUC には影響はないが、T_{max} が 1.3 時間遅延し、C_{max} が 16 % 減少した。したがって、食事の直後に服用した場合入眠が遅延する可能性がある（モジュール 2.5 第 3.4 項）。

(3) 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するため、1 日 1 回 25 mg とし、慎重に投与すること。

ID-078-112 試験では、軽度及び中等度の肝機能障害患者を対象としてダリドレキサント

25 mg 投与時の薬物動態を検討した。軽度及び中等度の肝機能障害患者において、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が減少（それぞれ 26～49 %及び 50～58 %）し、T_{max} は 0.50～1.00 時間（中央値）とわずかに遅延した。ダリドレキサントの $t_{1/2}$ は中等度の肝機能障害患者では 2.1 倍に延長したが、軽度の肝機能障害患者では変化はなかった。非結合型ダリドレキサントの薬物動態をみると、軽度肝機能障害患者では C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び遊離型薬物の全身クリアランス（CL_u/F）は健康被験者と同程度であった一方、中等度の肝機能障害患者では、C_{max} は同程度であったが、$AUC_{0-\infty}$は 1.6 倍に増加し CL_u/F は 37 %減少した。非結合型ダリドレキサントの $t_{1/2}$ は、健康被験者と比較し、軽度の肝機能障害患者では同程度であったが、中等度の肝機能障害患者では 2.1 倍に延長した。

したがって、中等度の肝機能障害患者では曝露量が増加する可能性があるため、ダリドレキサント 25 mg を最大用量とし、慎重に投与することとした。

（モジュール 2.5 第 3.3 項）。

(4) 中程度 の CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本剤の血漿中濃度 が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、投与する場合は、1 日 1 回 25 mg とし、慎重に投与すること。

AC-078-103 試験において、ダリドレキサント 25 mg と中程度のチトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）阻害剤のジルチアゼム（240 mg、定常状態）と併用投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.4 倍及び 2.4 倍に上昇した。したがって、中程度の CYP3A4 阻害剤と併用する場合、ダリドレキサント 25 mg を投与することとした。なお、CYP3A4 を強く阻害する薬剤と併用した場合、生理学的薬物速度論（PBPK）によると AUC_{0-t} が 5.9 倍に増加することが予測されたため、ダリドレキサントと CYP3A4 を強く阻害する薬剤の併用は推奨されない（モジュール 2.5 第 3.4 項）。

(5) 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

ダリドレキサントとほかの不眠症治療薬を併用した際の、有効性及び安全性は検討されていないことから設定した。

6. 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠

(1) 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

ID-078-108 試験では、自動車運転シミュレーターを用いてダリドレキサントの投与翌朝（前夜の投与から 9 時間後）の自動車運転への影響を検討した。ダリドレキサント 50 mg 又は 100 mg を 1 回投与（Day 1）の翌朝（Day 2）の SDLP のプラセボとの差の最小二乗平均値の 97.5 %CI の上限は両投与群とも閾値である 2.6 cm を上回った（この閾値は、同一の自動車運転シミュレーターを用いて血中アルコール濃度 0.05 %の状態で 30 分間運転した場合の SDLP に相当）。一方、4 日間の反復投与後の Day 5 の朝では、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg

の 97.5 %CI はいずれも閾値 2.6 cm を下回り、自動車運転能力低下は認められなかった（モジュール 2.5 第 5.4.2 項）。

なお、臨床試験の結果より、ダリドレキサントの投与による翌朝の持ち越し効果を示す傾向は見られていない（モジュール 2.5 第 5.4.1 項）。

以上の臨床試験成績に加え、ほかの不眠症治療薬での注意喚起を考慮し、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意することとした。

(2) 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

漫然と継続投与されることを避けるため、類薬と同様の記載とした。

7. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠

(1) ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者
症状を悪化させるおそれがある。

ダリドレキサントの薬理作用を考慮して設定した。

(2) 中等度及び重度の呼吸機能障害（閉塞性睡眠時無呼吸及び　中等度以下の慢性閉塞性肺疾患患者を除く）を有する患者
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

ID-078-110 及び ID-078-121 試験において軽度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸を有する患者において、また ID-078-109 試験において中等度の慢性閉塞性肺疾患を有する患者においてダリドレキサントは呼吸器に対する影響はなかったが、それ以外の中等度及び重度の呼吸機能障害を有する患者への投与経験はないため設定した。

(3) 閉塞性睡眠時無呼吸及び慢性閉塞性肺疾患患者
長期投与におけるこれらの患者に対する使用経験はない。

これらの患者への長期投与経験はないため設定した。

(4) 脳に器質的障害のある患者
作用が強くあらわれるおそれがある。

中枢神経系の機能低下により、本薬の作用が強くあらわれるおそれがあるため、類薬と同様の記載とした。

(5) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者
本剤を投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者への投与経験はない。

重度肝機能障害患者への投与経験はないことから設定した。

(6) 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者
本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。
5.(4)項を参照

(7) 妊婦
妊娠又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
生殖発生毒性試験において有害な作用は認められていないが、妊娠中の女性に対する投与経験は少ないため設定した。

(8) 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に本剤が移行することが確認されている。
授乳婦を対象に母乳への薬剤の移行を検討した ID-078-122 試験においてダリドレキサントがわずかに移行することが確認された（服用した用量の 0.02%）ため設定した。

(9) 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

(10)高齢者
患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。
高齢者に対する一般的な注意を記載した。

8. 併用禁忌（併用しないこと）（案）とその設定根拠

2. 禁忌（案）及びその設定根拠を参照

9. 併用注意（併用に注意すること）（案）とその設定根拠

(1) 中枢神経抑制剤
ダリドレキサントは中枢神経系への作用を有し、中枢神経抑制剤による中枢神経系抑制作用を増強させるおそれがあるため設定した。

(2) アルコール（飲酒）
ID-078-111 試験では、ダリドレキサントの薬物動態はアルコールによる影響を受けず、ダリドレキサントはアルコールの薬物動態に影響しなかったが、薬力学評価項目において相加作用が見られたため設定した（モジュール 2.5 第 3.5 項）。

(3) 中程度の CYP3A 阻害剤
ジルチアゼム、ベラパミル、エリスロマイシン、フルコナゾール 等
5.(4)項を参照

(4) 強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
リファンピシン、フェニトイン、エファビレンツ、カルバマゼピン 等
ダリドレキサントは、主に CYP3A4 による代謝を受けることから設定した。ID-078-120 試験において、ダリドレキサント 50 mg と中程度の CYP3A 誘導剤エファビレンツを併用したところ、ダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 35 %及び 61 %低下した。

(5) CYP3A 基質
ミダゾラム、シンバスタチン、タクロリムス 等
ダリドレキサントは、CYP3A4 に対して弱い阻害作用を有することから設定した。ID-078-126 試験において、ダリドレキサント 50 mg と CYP3A4 の基質であるミダゾラムと併用したところ、ミダゾラムの曝露（AUC_{0-24}）は 42 %増加した。なお、ダリドレキサント 25 mg とミダゾラムの併用時にミダゾラムの薬物動態に影響は見られなかった。

(6) 治療域の狭い P-gp 基質
ジゴキシン 等
ダリドレキサントは、P-糖タンパク質（P-gp）に対して弱い阻害作用を有することから設定した。ID-078-125 試験において、ダリドレキサント 50 mg と P-gp 基質ダビガトランエテキシラートを併用したところ、ダビガトランエテキシラートの曝露（AUC_{0-t}）は 42 %増加した。

10. 副作用（案）とその設定根拠

(1) その他の副作用
本剤の国内第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A305）において報告された合計の発現割合が 3 名（0.6 %）以上の副作用及び企業中核データシート（CCDS）に記載されている副作用に基づいて設定した。

11. 過量投与（案）とその設定根拠

(1) 症状
本剤の過量投与に関する情報は少ない。臨床薬理試験において健康被験者に最大 200 mg のダリドレキサントを単回投与した。
50 mg を超える用量では、傾眠、筋力低下、睡眠時麻痺、注意力障害、疲労、頭痛及び便秘の副作用が観察された（外国人データ）。
ダリドレキサントの臨床試験では、単回投与で 200 mg、反復投与で 100 mg までの投与経

験がある。過量投与が行われた場合、副作用発現の可能性があることから、臨床試験の成績に基づき設定した。

(2) 処置

本剤に特異的な解毒剤はない。ダリドレキサントの血漿タンパク結合率は高いため、血液透析では除去できない。

ダリドレキサントに特異的な解毒剤はないことから記載した。

12. 適用上の注意（案）とその設定根拠

(1) 薬剤交付時の注意

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

一般的な、プレススルーパック（PTP）包装の薬剤の取扱いにおける注意事項を記載した。

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

1. 医薬品一般的名称（Japanese Accepted Name, JAN） 3
2. 国際一般名（International Nonproprietary Name, INN） 3

1. 医薬品一般的名称（Japanese Accepted Name, JAN）

本薬の医薬品一般的名称は、次のとおりである。（令和 3 年 5 月 11 日付薬生薬審発第 0511 第 1 号審査管理課長通知）

（日本名）：ダリドレキサント塩酸塩

（英　名）：Daridorexant Hydrochloride

2. 国際一般名（International Nonproprietary Name, INN）

本薬の国際一般名は次のとおりである。（WHO Drug Information, Vol. 33, No. 3, 2019, List 82, p.625）

daridorexant

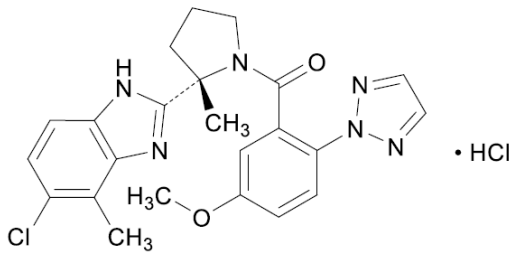
第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬指定審査資料のまとめ

ネクセラファーマジャパン株式会社

様式

毒薬・劇薬指定審査資料のまとめ

化学名・別名	[(2*S*)-2-(5-クロロ-4-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル] [5-メトキシ-2-(2*H*-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタノン　一塩酸塩
構造式	
効能・効果	不眠症
用法・用量	通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50 mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25mg を投与することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	クービビック錠 25 mg, 同錠 50 mg 1 錠中にダリドレキサント塩酸塩として 25 mg 又は 50 mg を含有する。
毒性	＜急性毒性試験＞ 実施していない。マウス及びラットを用いた反復経口投与毒性試験の初回投与、並びにイヌを用いた経口投与による最大耐量検討試験の結果から、マウス、ラット及びイヌにおける概略の致死量は 1000 mg/kg を超える量と推察された。 ＜亜急性及び慢性毒性試験＞

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
マウス CByB6F1	4 週	経口	100, 300, 1500 mg/kg/日	300 mg/kg/日	肝肥大, 限局性及び単細胞性肝細胞壊死, 鼻腔内滲出性炎症：1500 mg/kg/日
ラット (Wistar)	4 週	経口	100, 300, 1000 mg/kg/日	300 mg/kg/日	死亡（雌 6 例）, 自発運動量低下, 腹部膨満, 立毛, ヘモグロビン及び血中血球容積の軽度減少, 平均赤血球数の軽度増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性及び ALT の軽度増加, 小葉中心性肝細胞肥

					大, 雄下垂体前葉遠位部細胞肥大, 胸骨骨髄脂肪細胞増加（死亡例 4 例）: 1000 mg/kg/日
	ラット (Wistar)	13 週	経口	50, 150, 450 mg/kg/日	450 mg/kg/日	投与による二次的な変化のみで重篤な毒性所見なし
	ラット (Wistar)	26 週	経口	50, 150, 450 mg/kg/日	450 mg/kg/日	投与による二次的な変化あるいはラットのみで見られる変化であり重篤な所見なし
	イヌ (Beagle)	4 週	経口	30, 100, 300/200 mg/kg/日（投与 6 日に投与中止し 12 日以降 200 mg/kg/日に減量）	100 mg/kg/日	嘔吐, 摂餌量減少, 体重減少, 活動性低下, 動作緩慢, 断続的な振戦：300 mg/kg/日 嘔吐, 唾液分泌低下, 間欠的な振戦および/または頭部振戦：200 mg/kg/日
	イヌ (Beagle)	13 週	経口	20, 50, 150 mg/kg/日	20 mg/kg/日 (無作用量)	嘔吐, カタプレキシー様症状［筋力低下（横臥, 平衡感覚喪失, 不安定歩行)］: 150 mg/kg/日（雌雄)、50 mg/kg/日（雌）
	イヌ (Beagle)	39 週	経口	10, 30, 100 mg/kg/日	10 mg/kg/日 (無作用量)	カタプレキシー様症状［突発的な筋力低下（横臥, 腹臥, 平衡感覚喪失, 不安定歩行, ぎこちない動作, 起立不能, 不動)］: 100 mg/kg/日 陽性情動下での不安定歩行及び横臥（8 例中 3 例）: 30 mg/kg/日

副作用

不眠症患者を対象とした、国内第 3 相試験及び国内長期投与試験において、本剤が投与された 479 例中、65 例（13.6%）において副作用が見られた。主な副作用は、傾眠 37 例（7.7%)、倦怠感 7 例（1.7%)、頭痛 5 例（1.0%)、悪夢 5 例（1.0%）であった。

その他の副作用

	3 %以上	1～3 %未満	1 %未満	頻度不明
神経系障害	傾眠	頭痛・頭部不快感	浮動性めまい、睡眠時麻痺	
一般・全身障害		倦怠感・疲労		
精神障害		悪夢		幻覚、異常な夢、睡眠随伴症状（夢遊症、ねごと等)
胃腸障害			悪心	
免疫系障害				過敏症（発疹、蕁麻疹等)

会社	ネクセラファーマジャパン株式会社　　製剤：輸入