

ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大正製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

大正製薬株式会社

ボルズィ錠 2.5mg

ボルズィ錠 5mg

ボルズィ錠 10mg

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大正製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2 開発の経緯.....	6
1.5.2.1 品質に関する試験.....	8
1.5.2.2 非臨床試験.....	8
1.5.2.3 臨床試験.....	10
1.5.3 本剤の有用性.....	13
1.5.4 まとめ.....	13
1.5.5 参考文献.....	14

表

表 1.5-1 臨床データパッケージ.....	10
-------------------------	----

図

図 1.5-1 開発の経緯図.....	7
---------------------	---

略号一覧

略号	略していない表現又は説明 (英語)	略していない表現又は説明 (日本語)
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	AUC extrapolated to infinity	無限大 (∞) 時間までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time 0 to time of the last quantifiable concentration	定量可能な最終時点までの AUC
BA	bioavailability	生物学的利用率
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DORA	dual orexin receptor antagonist	—
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神障害の診断・統計マニュアル
ICSD-3	The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition	睡眠障害国際分類第3版
ISI	Insomnia Severity Index	不眠重症度質問票
LPS	latency to persistent sleep	持続睡眠潜時
MATE	multidrug toxic compounds extrusion	—
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OX ₁	orexin type 1	オレキシン1型
OX ₂	orexin type 2	オレキシン2型
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PSG	polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RH	relative humidity	相対湿度
SDS	Sheehan Disability Scale	シーハン障害尺度
SF-12	Short-Form 12-item health survey	12 問短答式健康調査票
sSE	subjective sleep efficiency	主観的評価による睡眠効率
sSL	subjective sleep latency	主観的評価による睡眠潜時
sTST	subjective total sleep time	主観的評価による総睡眠時間
t _{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
WASO	wake time after sleep onset	中途覚醒時間

臨床試験略名一覧

試験略名	治験の標題 (治験実施計画書番号)
第 I 相単回投与試験 (101 試験)	TS-142 の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (単回投与) (TS142-101)
第 I 相反復投与試験 (102 試験)	TS-142 の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (反復投与) (TS142-102)
前期第 II 相試験 (201 試験)	TS-142 の不眠障害患者を対象とした前期第 II 相臨床試験 (TS142-201)
高齢者反復投与試験 (202 試験)	TS-142 の健康成人及び健康高齢者を対象とした臨床薬理試験 (反復投与) (TS142-202)
後期第 II 相試験 (203 試験)	TS-142 の不眠障害患者を対象とした後期第 II 相試験 (TS142-203)
イトラコナゾール併用試験 (205 試験)	TS-142 の健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (イトラコナゾール併用) (TS142-205-01)
マスバランス試験 (206 試験)	TS-142 の健康成人を対象としたマスバランス試験 (TS142-206)
運転技能評価試験 (207 試験)	TS-142 の健康成人及び健康高齢者を対象とした運転シミュレータによる自動車運転技能評価試験 (TS142-207)
呼吸機能障害患者試験 (208 試験)	TS-142 の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした臨床薬理試験 (TS142-208)
QT/QTc 評価試験 (209 試験)	TS-142 の健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (TS142-209)
第 III 相試験 (301 試験)	TS-142 の不眠障害患者を対象とした第 III 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (TS142-301)
長期投与試験 (302 試験)	TS-142 の不眠障害患者を対象とした多施設共同無作為化非盲検長期投与試験 (TS142-302)
肝機能障害患者試験 (303 試験)	TS-142 の肝機能障害患者を対象とした非盲検薬物動態試験 (TS142-303)
最終製剤薬物動態試験 (304 試験)	TS-142 の健康成人を対象とした最終製剤の食事の影響検討試験 (TS142-304)
持ち越し効果評価試験 (305 試験)	TS-142 の健康高齢者を対象とした持ち越し効果評価試験 (TS142-305)
外国単回反復投与試験 (US101 試験)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending and repeated dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of TS-142 administered orally to healthy male and female participants (TS142-US101)

用語の定義

用語	定義
M3	ボルノレキサントの主要代謝物 (活性を有する代謝物)
ボルノレキサント水和物	本剤の原薬名 濃度及び投与量は、ボルノレキサント (無水物) 換算量としている。
ボルノレキサント	原薬の無水物

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ボルノレキサント水和物は、大正製薬株式会社が新規に創製したオキサアジナン誘導体で、オレキシン受容体（OX₁及びOX₂受容体）に対して選択的に作用するアンタゴニスト（DORA）である。オレキシン作動性神経はオレキシン A 及びオレキシン B を神経伝達物質として放出し、下流の神経細胞に発現するオレキシン受容体を刺激し、覚醒を維持させる。ボルノレキサントはこの刺激を遮断することで、覚醒から睡眠への移行を促すことを期待して開発された。

不眠症とは、眠る機会や環境が適切であるにもかかわらず、睡眠の開始と持続、安定性あるいは質に持続的な障害が認められ、その結果、何らかの日中の障害をきたしている状態とされている¹。不眠症状には3つのタイプ（入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒）があり、患者の多くは複数のタイプの症状を重複して呈する。現在、臨床現場では主に ICSD-3 や DSM-5 などの診断基準が使用されており、これらの診断基準を満たす不眠症の有病率はそれぞれ 14.0%、7.9～10.8%と報告されている^{2,3,4}。

現在の不眠症治療の主流は薬物療法であり、国内では①ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤、②メラトニン受容体作動薬、③オレキシン受容体拮抗薬が主に使用されている。ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤は、不眠に対する有効性が示され⁵、国内の就労者を対象とした 2018～2019 年のデータでは、不眠に対する新規の睡眠薬の処方率はベンゾジアゼピン系が 32.1%、非ベンゾジアゼピン系が 40.2%と高率であった⁶。一方、これらの薬剤では睡眠関連異常行動（十分に覚醒していない状態での歩行や自動車運転などの行動惹起）⁷、健忘⁸、転倒⁹・骨折リスク¹⁰や自動車運転事故リスクの増加¹¹などが指摘されている。メラトニン受容体作動薬は、ベンゾジアゼピン系薬剤でみられる副作用が生じるリスクが小さいものの、効能又は効果が不眠症における入眠困難の改善に留まり¹²、睡眠維持の改善のために処方することができないこと、自動車運転技能評価試験ではプラセボ群と比較して有意なふらつきの増加がみられること¹³などの懸念点がある。オレキシン受容体拮抗薬は、2024 年 8 月現在、スボレキサント及びレンボレキサントが承認されており、いずれも入眠困難及び睡眠維持困難のどちらにも有効性を示すものの、消失半減期が一般的な睡眠時間と同程度かそれ以上に長く、投与翌日の傾眠の発現^{14,15}が懸念されている。

このように、既存の不眠症治療薬はそれぞれ安全性面での懸念があり、なかでも投与翌日の持ち越し効果による傾眠の発現や自動車運転事故リスクの増加などから、現在国内では、全ての不眠症治療薬で自動車運転などの危険を伴う機械の操作には従事しないよう添付文書で注意喚起されている。持ち越し効果は体内の薬物濃度が起床後にも一定以上の水準で維持されることにより発現すると考えられるため、持ち越し効果を生じるリスクが低いと考えられる消失半減期の短いオレキシン受容体アンタゴニストとして本剤を開発した。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示し、品質、非臨床試験及び臨床試験の主な成績を以下に示す。本剤の開発に際し実施した医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言の概要は、2.5.1.6 項に示すとおりである。なお、小児用医薬品の開発は予定していない。

試験項目		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	
品質	物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法											
	安定性											
薬理	効力を裏付ける試験											
	副次的薬理試験											
	安全性薬理試験											
薬物動態	吸収											
	分布											
	代謝											
	排泄											
	薬物相互作用											
毒性	単回投与毒性試験											
	反復投与毒性試験											
	遺伝毒性試験											
	がん原性試験											
	生殖発生毒性試験											
	その他											
臨床	第Ⅰ相試験											
	第Ⅱ相試験											
	第Ⅲ相試験											
	臨床薬理試験											

図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬であるボルノレキサント水和物について、化学構造の確認及び物理的・化学的性質の解明を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性の検討を行った。また、各含量の製剤において、製剤設計、製造工程、規格及び試験方法、安定性の検討を行った。原薬は、長期保存試験（25℃/60%RHで24箇月）及び加速試験（40℃/75%RHで6箇月）のいずれにおいても安定であった。製剤は、PTPシート/アルミニウム袋包装で、長期保存試験（25℃/60%RHで24箇月）及び加速試験（40℃/75%RHで6箇月）のいずれにおいても安定であった。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験として、*in vitro* では、ボルノレキサント水和物の OX₁ 及び OX₂ 受容体に対する結合親和性及び細胞機能性を評価した結果、ボルノレキサント水和物はヒトの OX₁ 及び OX₂ 受容体に結合し、ヒト及びラットの OX₁ 及び OX₂ 受容体に対してアンタゴニスト作用を示した。*in vivo* では、脳波及び筋電図測定を実施し、ボルノレキサント水和物はラットにおいて睡眠誘発作用を示した。

副次的薬理試験として、*in vitro* では、ボルノレキサント水和物の OX₁ 及び OX₂ 受容体に対する選択性を 90 種の標的分子に対する結合性により評価し、ボルノレキサント水和物が OX₁ 及び OX₂ 受容体に高い選択性を示すことを確認した。*in vivo* では、回転棒試験を実施し、ボルノレキサント水和物はラットの協調運動機能に影響を及ぼさなかった。

安全性薬理試験としてボルノレキサント水和物が中枢神経系、心血管系、呼吸系に及ぼす影響を検討した。ラットの中枢神経系の試験では姿勢異常、イヌの心血管系の試験では QT 間隔及び QTc の延長、心拍数の低下が認められたが、いずれもボルノレキサント水和物の薬理作用である睡眠行動に関連した二次的な変化と考えられた。ラットの呼吸系の試験においてボルノレキサント水和物は呼吸系に影響を及ぼさなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

ボルノレキサント水和物の経口吸収率はラット及びイヌにおいて 74.9～83.7%と良好であり、雄性ラット、雌性ラット及び雄性イヌにおける BA は、それぞれ 7.6、33.3 及び 58.0%であった。ラット及びイヌに経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与量の増加に伴い概ね増加した。ラットに [¹⁴C] で標識したボルノレキサント水和物を経口投与したときの放射能は、主に肝臓及び腎臓などに分布し、いずれの組織中放射能も経時的に減少し、残留性は認められなかった。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿蛋白結合率は、86.6～97.7%といずれの動物種においても高く、ヒト血液において血球へはほとんど移行しなかった。妊娠ラットに標識体を経口投与後、投与放射能の一部は胎盤を通過し胎児へ移行した。ボルノレキサントは、ラット、イヌ及びヒトにおいて、広範に代謝され数多くの代謝物が生成したが、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。ヒトマスバランス試験において、血漿中では未変化体が最も多く血漿中総放射能

の18.9%を占めた。次いでM3（オキサジナン環の脱水素化体）が多く総放射能の8.6%であり、総放射能に対して曝露量が10%以上の代謝物は認められなかった。ラット、イヌ及びヒトに標識体を経口投与後の放射能はほぼ完全に尿及び糞中に排泄された。尿及び糞中に未変化体は検出されなかったことから、ボルノレキサントの主な消失経路は代謝であると考えられた。また、授乳期ラットに標識体を経口投与後、放射能の乳汁移行が認められた。

ヒトにおけるボルノレキサントの代謝には主にCYP3A4が関与すると推定された。ボルノレキサントは強いCYP3A阻害薬、中程度のCYP3A阻害薬、弱いCYP3A阻害薬及び強いCYP3A誘導薬との併用によりDDIを受けると考えられた。ボルノレキサント及びM3は、*in vitro*試験においてCYP3Aをはじめとする複数のCYP分子種に対して阻害や誘導作用を示したが、最大臨床推奨用量（10 mg）において、本剤がCYP分子種の阻害や誘導によりDDIを引き起こす可能性は低いと考えられた。また、本剤は、最大臨床推奨用量（10 mg）において、トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-K）の阻害によりDDIを引き起こす可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

ボルノレキサント水和物の毒性を評価するために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、依存性試験、光安全性試験を実施した。

ラット及びイヌに単回経口投与した際の概略の致死量はそれぞれ雌雄ともに2000 mg/kgを超える量及び1000 mg/kgを超える量であった。ラット及びイヌに反復経口投与した結果、いずれも毒性学的意義のある変化は認められず、無毒性量は1000 mg/kg/日であった。

遺伝毒性試験はいずれも陰性であった。

がん原性試験では、ラットにおいて1500 mg/kg/日の雄で膵臓の膵島細胞腺腫の発生率の増加が認められたが、前がん病変である膵島細胞の過形成の増加を認めないこと、より高い血漿中未変化体曝露を示した100及び300mg/kg/日の雌では認められていないことなどから、ボルノレキサント水和物投与と関連しない変化と考えられた。Tg rasH2マウスにおいては、ボルノレキサント水和物投与による腫瘍性病変の増加は認められなかった。

生殖発生毒性試験では、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験並びにラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した結果、いずれも1000 mg/kg/日まで毒性学的意義のある変化は認められなかった。

ボルノレキサント水和物による強化効果の有無を評価するために、ラットの自己投与試験を実施した結果、ボルノレキサント水和物に薬物依存性のリスクはないと考えられた。また、光安全性試験の結果は陰性であり、ボルノレキサント水和物は光毒性を有さないと考えられた。

1.5.2.3 臨床試験

本剤の臨床試験は、「「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（平成23年12月13日、薬食審査発1213第1号）」に基づき計画し、国内では第Ⅰ相試験を2試験（101試験及び102試験）、第Ⅱ相試験を2試験（201試験及び203試験）、第Ⅲ相試験を2試験（検証的試験：301試験、長期投与試験：302試験）、臨床薬理試験を9試験実施した。また、海外で1試験を実施した。本剤の臨床データパッケージを表1.5-1に示す。なお、長期投与試験（302試験）は、申請時には各被験者の26週時点のカットオフデータを、申請後に52週時の試験成績を提出した。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

試験	試験の目的	試験デザイン	例数 ^{a)}	投与期間	用量
第Ⅰ相試験					
第Ⅰ相 単回投与試験 (101試験)	単回投与（朝投与）時の薬物動態、安全性、食事の影響	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	32	単回	1、3、10、30 mg、 プラセボ
第Ⅰ相 反復投与試験 (102試験)	反復投与（就寝前投与）時の薬物動態、安全性、薬力学	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	24	7日間	10、20、30 mg、プラセボ
第Ⅱ相試験					
前期第Ⅱ相試験 (201試験)	有効性、安全性（用量反応性）	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、 4期クロスオーバー	24	単回/期	5、10、30 mg、プラセボ
後期第Ⅱ相試験 (203試験)	有効性、安全性（用量反応性）	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	179	2週間	2.5、5、10 mg、プラセボ
第Ⅲ相試験					
第Ⅲ相試験 (301試験)	有効性、安全性（優越性の検証）	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	590	2週間	5、10 mg、プラセボ
長期投与試験 (302試験)	長期投与時の安全性、有効性	非盲検、無作為化	367	26週間 52週間	5、10 mg
臨床薬理試験（健康成人／健康高齢者）					
最終製剤 薬物動態試験 (304試験)	最終製剤での薬物動態、食事の影響	非盲検、無作為化、 2期クロスオーバー	12	単回/期	10 mg
マスバランス 試験 (206試験)	体内での物質収支の把握	非盲検	6 ^{b)}	単回	7.5 mg
高齢者反復投与 試験 (202試験)	健康成人及び健康高齢者での薬物動態、安全性、薬力学	step 1（健康成人）： 非盲検 step 2（健康高齢者）： 二重盲検、無作為化、 プラセボ対照	23 ^{b)}	7日間	step 1：20 mg step 2：20 mg、プラセボ
イトラコナゾール併用試験 (205試験)	併用時の薬物動態（DDI）、安全性	非盲検 1群2期固定順序	10 ^{b)}	単回/期	併用時：1 mg 非併用時：5 mg
運転技能評価 試験 (207試験)	投与翌朝の自動車運転技能への影響	二重盲検、無作為化、 プラセボ・陽性対照、 4期クロスオーバー	61	8日間/ 期	10、20 mg、プラセボ、 ゾピクロン 7.5 mg

表 1.5-1 臨床データパッケージ（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン	例数 ^{a)}	投与期間	用量
QT/QTc 評価試験 (209 試験)	QTc に与える影響	二重盲検、無作為化、 プラセボ・陽性対照、 4 期クロスオーバー	59	単回/期	10、30 mg、プラセボ、モ キシフロキサシン 400 mg
持ち越し効果 評価試験 (305 試験)	投与翌朝の持ち越し効果	二重盲検、無作為化、 プラセボ・陽性対照、 4 期クロスオーバー	16	単回/期	5、10 mg、プラセボ、 ゾピクロン 7.5 mg
臨床薬理試験（特別な患者集団）					
肝機能障害 患者試験 (303 試験)	軽度・中等度肝機能障害 患者での薬物動態、安全 性	非盲検	26 ^{b)}	単回	5 mg
呼吸機能障害 患者試験 (208 試験)	軽度閉塞性睡眠時無呼吸 低呼吸患者での呼吸機能 への影響	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、 2 期クロスオーバー	46	単回/期	10 mg、プラセボ
海外で実施した試験（参考資料）					
外国単回反復 投与試験 (US101 試験)	単回投与（朝投与）時及 び反復投与（就寝前投 与）時の薬物動態、安全 性	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	28	単回 7 日間	単回：10、30 mg、 プラセボ 反復：20 mg、プラセボ

a)：無作為化例数

b)：治験薬投与例数

1.5.2.3.1 第 I 相試験

2015 年に本剤の最初の臨床試験として、健康成人を対象とした単回投与試験（101 試験）を開始した。その後、健康成人を対象とした反復投与試験（102 試験）を実施し、本剤 30 mg までの安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。いずれの試験でも、本剤投与後の薬物動態は速やかな吸収と消失を示し、安全性に大きな問題はなかった。

1.5.2.3.2 第 II 相試験

第 I 相試験結果及び██████████相談での助言を踏まえ、不眠障害患者を対象とした前期第 II 相試験（201 試験）を実施し、不眠障害患者での有効性及び安全性を検討した。201 試験では、本剤 5、10 及び 30 mg を単回投与したときの有効性を終夜 PSG を用いて客観的に評価した結果、入眠困難の指標である LPS 及び睡眠維持困難の指標である WASO で、全ての本剤群でプラセボ群と比較して有意な短縮が認められた。

その後、██████████相談を実施し、助言を踏まえ後期第 II 相試験（203 試験）を計画した。201 試験の結果から 5 mg 以上の用量で本剤の有効性が示唆されたため、203 試験では最小有効用量を検討する目的で 2.5 mg を設定し、2.5、5 及び 10 mg の 3 群で用量反応性を探索的に検討した。203 試験では、本剤を 2 週間反復投与したときの有効性を睡眠日誌を用いて主観的に評価した結果、入眠困難の指標である sSL は用量に応じて短縮し、10 mg 群でプラセボ群と比較して有意に短縮した。睡眠維持困難の指標である sTST は、10 mg 群でプラセボ群と比較して有意に延長した。

1.5.2.3.3 第Ⅲ相試験

203 試験及び臨床薬理試験の結果を踏まえ、XXXXXXXXXX 相談を実施した上で、プラセボに対する本剤 5 及び 10 mg の優越性を検証する目的で第Ⅲ相試験（301 試験）を、本剤 5 及び 10 mg を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で長期投与試験（302 試験）を実施した。301 試験では機構の助言を踏まえ、当初設定していた主要評価項目である sSL に加え、睡眠維持困難の指標として sSE を重要な副次評価項目に設定し、不眠症状に対する有効性を評価した。その結果、5 及び 10 mg 群で sSL、sSE ともにプラセボに対する優越性が検証された。日中の機能に関しても、ISI、SDS 及び一部の SF-12 でプラセボ群に対して有意な改善が認められた。302 試験では、機構の助言を踏まえ、当初予定していた 10 mg 群に加え 5 mg 群を設定し、さらに 6 カ月投与に加え 12 カ月投与の成績も得られるよう、投与期間を設定した。その結果、5 及び 10 mg を長期投与したときの不眠症状及び日中の機能改善効果が認められ、安全性に大きな問題はなかった。また、非高齢者／高齢者及び原発性不眠症／二次性不眠症に関わらず、有効性が認められ、安全性に大きな問題はなかった。

1.5.2.3.4 臨床薬理試験

臨床薬理試験の結果概要を以下に示す。運転技能評価試験（207 試験）及び呼吸機能障害患者試験（208 試験）は、XXXXXXXXXX 相談及び XXXXXXXXXX 相談での助言を踏まえて計画したものである。

- ・健康成人を対象に、本剤 10 mg 投与時の食事の影響を検討したところ、絶食下及び食後のいずれも血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、その後、速やかに低下した。また、食事により C_{max} に大きな変化はなく、 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ はわずかに増加し、 t_{max} は 1 時間遅延した（304 試験）。
- ・健康成人を対象に、 $[^{14}C]$ TS-142 液剤（ボルノレキサントとして 7.5 mg 相当）を投与し、体内の物質収支を検討したところ、ボルノレキサント関連物質の主要排泄経路は尿中排泄であることが確認された（206 試験）。
- ・健康成人及び健康高齢者を対象に、本剤 20 mg 投与時の薬物動態を検討したところ、健康成人及び健康高齢者の薬物動態に大きな違いは認められなかった（202 試験）。
- ・健康成人を対象に、本剤と強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールを併用した際の本剤の薬物動態を検討したところ、併用投与時の曝露量は本剤単独投与時に比べて大きく増加した（205 試験）。
- ・健康成人及び健康高齢者を対象に、投与翌朝の運転技能への影響を運転シミュレータを用いて検討したところ、本剤 10 及び 20 mg 群で臨床的に意義のある自動車運転技能への影響は認められなかった（207 試験）。
- ・健康成人を対象に、本剤 10 及び 30 mg 投与時の QTc に与える影響を検討したところ、臨床的に意義のある QTc 間隔への影響は認められなかった（209 試験）。

- ・健康高齢者を対象に、投与翌朝の持ち越し効果の影響を重心動揺計を用いて検討したところ、本剤 5 及び 10 mg 群で投与翌朝の平衡機能への影響は認められなかった（305 試験）。
- ・軽度及び中等度の肝機能障害患者を対象に、本剤 5 mg 投与時の薬物動態を検討したところ、正常肝機能被験者と比べて軽度肝機能障害患者では薬物動態に大きな違いは認められず、中等度肝機能障害患者では曝露量が増加した（303 試験）。
- ・軽度閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象に、本剤 10 mg 投与時の呼吸機能への影響を検討したところ、臨床的に意義のある呼吸機能への影響は認められなかった（208 試験）。

1.5.3 本剤の有用性

不眠症の薬物治療では、入眠困難及び睡眠維持困難などの不眠症状やこれらの症状により低下した日中の機能を改善し、さらには、既存薬で懸念される投与翌日の持ち越し効果等の副作用を回避した薬剤が求められている。

有効性に関して、本剤は入眠困難及び睡眠維持困難の改善、日中の機能の改善効果を示した。これらの効果は投与開始後早期から認められ、長期投与時でも持続した。安全性では、本剤投与により傾眠の発現が認められたが、発現した傾眠は 1 例を除いて全て軽度であり、安全性に大きな問題はなかった。既存の不眠症治療薬で懸念される持ち越し効果を投与翌朝の運転技能及び平衡機能等への影響で評価した結果、臨床上問題となる持ち越し効果は認められなかった。本剤は類薬と比較して消失半減期が短いことから、持ち越し効果を生じるリスクが低い薬剤であると考えられた。また、運転技能への影響に関しては、臨床推奨用量を上回る本剤 20 mg でも臨床的に意義のある影響が認められなかったことから、実臨床で本剤の曝露が高くなる可能性のある特別な患者集団に投与した場合でも、持ち越し効果を生じるリスクが低いことが示唆された。

以上より、本剤は不眠症治療薬としての有効性が認められ、安全性に関しても臨床上大きな問題は認められず、さらにこれらの有効性及び安全性は、性別、非高齢者／高齢者及び原発性不眠症／二次性不眠症にかかわらず同様であったことから、幅広い不眠症患者にとって有益であると考えられる。また、投与翌日の持ち越し効果については、本剤は臨床推奨用量を上回る 20 mg でも臨床的に意義のある自動車運転への影響は認められなかったことから、本剤は不眠症の薬物治療において新たな選択肢を与えるものになると考える。

1.5.4 まとめ

以上より、不眠症治療薬としての本剤の有効性及び安全性が認められたことから、以下の内容で医薬品製造販売承認申請することとした。

効能又は効果	不眠症
用法及び用量	通常、成人にはボルノレキサントとして 1 日 1 回 5 mg 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 10 mg を超えないこととする。

1.5.5 参考文献

- 1 American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- 2 de Entrambasaguas M, Romero O, Guevara JAC, de Larrinaga AÁR, Cañellas F, Salud JP, et al. The prevalence of insomnia in Spain: A stepwise addition of ICSD-3 diagnostic criteria and notes. *Sleep Epidemiology*. 2023;3:100053.
- 3 Uhlig BL, Sand T, Odegård SS, Hagen K. Prevalence and associated factors of DSM-V insomnia in Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 3). *Sleep Med*. 2014;15(6):708-713.
- 4 Chung KF, Yeung WF, Ho FYY, Yung KP, Yu YM, Kwok CW. Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: the Diagnostic and Statistical Manual (DSM), International Classification of Diseases (ICD) and International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med*. 2015;16(4):477-82.
- 5 Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-49.
- 6 Okuda S, Qureshi ZP, Yanagida Y, Ito C, Homma Y, Tokita S. Hypnotic prescription trends and patterns for the treatment of insomnia in Japan: analysis of a nationwide Japanese claims database. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):278.
- 7 FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines. [internet]. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; c2019 [cited 2019 Apr 30].
- 8 Borchert JS, Wang B, Ramzanali M, Stein AB, Malaiyandi LM, Dineley KE. Adverse Events Due to Insomnia Drugs Reported in a Regulatory Database and Online Patient Reviews: Comparative Study. *J Med Internet Res*. 2019;21(11):e13371.
- 9 Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, van der Velde N; EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371.e11-371.e17.
- 10 Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2007;30(2):171-84.
- 11 Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet*. 1998;352(9137):1331-6.
- 12 ロゼレム錠8mg 添付文書, 武田薬品工業株式会社, 2023年11月改訂 (第2版) .
- 13 Mets MA, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance,

memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. *Sleep*. 2011;34(10):1327-34.

- ¹⁴ Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Suvorexant for Primary Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136910.
- ¹⁵ McElroy H, O'Leary B, Adena M, Campbell R, Monfared AAT, Meier G. Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(9):1296-308.

ボルズィ錠 2.5mg

ボルズィ錠 5mg

ボルズィ錠 10mg

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大正製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国での許可及び使用状況.....	3
1.6.2 外国での開発状況.....	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

本剤は、外国において承認申請されていない。

1.6.2 外国での開発状況

本剤は、外国において開発されていない。

ボルズィ錠 2.5mg

ボルズィ錠 5mg

ボルズィ錠 10mg

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

大正製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....3

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表.....3

1.7 同種同効品一覧表

本剤の効能又は効果は「不眠症」である。同様の効能・効果を有する国内既承認のオレキシン受容体拮抗薬を表 1.7-1 としてまとめた（2024 年 8 月 31 日現在）。また、当該品目の最新の添付文書を添付した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

	申請品目	同種同効品(1)	同種同効品(2)
販売名	ボルズィ錠 2.5 mg ボルズィ錠 5 mg ボルズィ錠 10 mg	デエビゴ錠 2.5 mg デエビゴ錠 5 mg デエビゴ錠 10 mg	ベルソムラ錠 10 mg ベルソムラ錠 15 mg ベルソムラ錠 20 mg
一般名	ボルノレキサント水和物	レンボレキサント	スボレキサント
会社名	大正製薬株式会社	エーザイ株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	不眠症	不眠症	不眠症
添付文書改訂日	—	2024 年 2 月改訂 (第 2 版)	2023 年 8 月改訂 (第 2 版)

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 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	LEM	LEM	
	裏	2.5	5	10
	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、本剤の食事と同時に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-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	

	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
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薬剤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_(0-24h)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⁾。

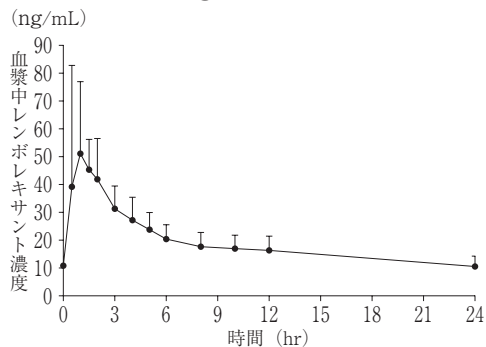


図1 健康成人に本剤10mgを反復投与したときの投与後14日目の血漿中濃度推移(平均値+標準偏差)

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 _(0-24h) (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-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-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¹⁴C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/1.73m²) 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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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_(0-24h)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_(0-24h)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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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_(0-72h)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_(0-72h)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**	-	0.781	0.752
[95%信頼区間]	-	[0.725, 0.842]	[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**	-	0.810	0.770
[95%信頼区間]	-	[0.735, 0.893]	[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**	-	0.732	0.701
[95%信頼区間]	-	[0.636, 0.843]	[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*（%）	-	4.299	5.793
[95%信頼区間]	-	[2.638, 5.961]	[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*（%）	-	2.227	3.615
[95%信頼区間]	-	[0.307, 4.146]	[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*（%）	-	4.549	4.667
[95%信頼区間]	-	[2.236, 6.861]	[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）	-	-14.328	-16.720
[95%信頼区間]	-	[-21.411, -7.245]	[-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）	-	-5.514	-7.005
[95%信頼区間]	-	[-13.568, 2.540]	[-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）	-	-17.474	-12.671
[95%信頼区間]	-	[-27.306, -7.643]	[-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が増加が、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25mg²⁰⁾を投与したとき、睡眠時SpO₂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、20²¹⁾又は30mg²¹⁾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（FEV₁%）≤70%かつ30%≤対標準1秒率（%FEV₁）<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SpO₂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

レンボレキサンのヒトオレキシン1（OX₁）及びオレキシン2（OX₂）受容体に対するカルシウム流入試験のK_i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OX₁及びOX₂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（Lemborexant）

化学名：(1R,2S)-2-[[[2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

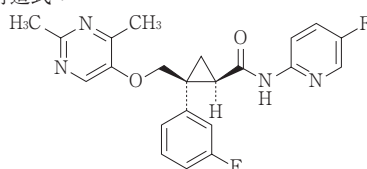
分子式：C₂₂H₂₀F₂N₄O₂

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

- 社内資料：外国003試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.4) [DVG-0001]
- 社内資料：外国008試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.10) [DVG-0002]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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, CTD2.7.2.2.1.3) [DVG-0008]
- 社内資料：外国002試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.3) [DVG-0009]
- 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]
- 社内資料：外国104試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.7) [DVG-0011]
- 社内資料：外国105試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.8) [DVG-0012]
- 社内資料：外国004試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.9) [DVG-0013]
- 社内資料：外国012試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.12) [DVG-0014]
- 社内資料：外国009試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.11) [DVG-0015]
- Kärppä M. et al. : Sleep, 2020 ; 43 (9) : 1-11 [DVG-0088]
- Vermeeren A. et al. : Sleep, 2019 ; 42 (4) : Article Number ZSY260 [DVG-0017]
- Murphy P. et al. : J. Clin. Sleep Med., 2020 ; 16 (5) : 765-773 [DVG-0078]
- Rosenberg R. et al. : JAMA Network Open, 2019 ; 2, 12 e1918254 [DVG-0019]
- Cheng J. Y. et al. : J. Sleep Res., 2020 ; 29 (4) : e13021. <https://doi.org/10.1111/jsr.13021> [DVG-0083]
- 社内資料：外国103試験 (2020年1月23日承認, CTD2.7.6.14) [DVG-0021]
- 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]
- 社内資料：代謝物のヒトOX₁R及びOX₂Rに対する結合性 (2020年1月23日承認, CTD2.6.2.2.1.4) [DVG-0023]
- 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

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

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

Belsomra[®] Tablets 10mg, 15mg, 20mg



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、ポリコナゾール、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	コポリドン、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、黄色三酸化鉄、青色1号アルミニウムレーキ		

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			

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、妊娠中に臨床曝露量の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

スポ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 ポリコナゾール： 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。	スポレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、スポ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、ペラパミル、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。	スポレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを中等度に阻害し、スポ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。	スポレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く誘導し、スポ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。	スポレキサントは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。スポ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、スポ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、スポ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ポ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ポレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

AUC _{0-∞} [†] (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、スポ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ポレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} [†] (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、スポレキサント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パーセントイル: 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ポレキサントの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ポレキサントの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

スポレキサントの平均分布容積は約49Lであった。スポ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。スポレキサントは、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

スポ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。血漿中には主にスポ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

スポ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¹⁴C標識スポレキサントの約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。スポ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ポ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、定常状態でのスポレキサントの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、定常状態でのスポレキサントの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ポ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/1.73m²以下) に本剤20mgを単回投与した後のスポレキサントの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ポレキサントの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ポレキサントのC_{9hr}は、低体重患者 (BMI: 18.5kg/m²未満、6例) で0.171μM、標準BMI (18.5kg/m²以上、25kg/m²未満、139例) の患者で0.323μM、前肥満患者 (BMI: 25kg/m²以上、30kg/m²未満、94例) で0.384μM及び肥満患者 (BMI: 30kg/m²以上、42例) で0.353μMであった (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 スポ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、スポレキサントの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、スポレキサントの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、スポレキサントの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ポレキサントの影響

(1) *In vitro*代謝試験

スポレキサントは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。スポ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。スポ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
		本剤群	248	63.6±37.3	-14.5±28.4	(-10.2, -1.1)
	1ヵ月時	プラセボ群	365	65.7±39.4	-12.8±41.2	-5.4
		本剤群	244	62.7±36.7	-16.4±31.5	(-10.9, 0.0)
	3ヵ月時	プラセボ群	339	66.6±39.9	-18.9±39.3	-5.2
		本剤群	228	60.5±34.7	-20.4±27.5	(-10.2, -0.3)
LPS	第1日夜	プラセボ群	290	66.2±44.1	-21.6±45.2	-9.6
		本剤群	193	68.9±49.7	-33.4±48.0	(-14.9, -4.3)
	1ヵ月時	プラセボ群	272	66.2±44.0	-24.4±51.4	-10.3
		本剤群	185	67.7±46.7	-36.0±45.5	(-16.0, -4.6)
	3ヵ月時	プラセボ群	251	65.7±43.9	-27.1±52.0	-8.1
		本剤群	172	65.5±43.7	-35.2±42.4	(-13.8, -2.3)

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
		本剤群	248	322.4±57.3	27.2±40.8	(6.9, 20.3)
	1ヵ月時	プラセボ群	365	317.7±65.3	23.4±52.0	16.3
		本剤群	244	322.7±57.7	38.7±50.5	(7.9, 24.8)
	3ヵ月時	プラセボ群	339	316.7±64.5	42.1±56.4	10.7
		本剤群	228	325.4±56.7	50.3±55.2	(1.9, 19.5)
WASO	第1日夜	プラセボ群	287	115.1±45.9	-19.1±47.5	-32.5
		本剤群	192	119.5±46.4	-54.3±44.7	(-39.3, -25.7)
	1ヵ月時	プラセボ群	272	113.6±45.0	-17.9±55.3	-26.4
		本剤群	185	119.1±46.0	-47.0±45.4	(-34.3, -18.4)
	3ヵ月時	プラセボ群	251	115.3±46.0	-25.3±50.7	-16.6
		本剤群	172	118.2±46.7	-42.7±50.5	(-24.8, -8.3)

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で翌朝の身体ふる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ふる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

スポレキサントはオレキシン受容体を選択性が高く可逆的な拮抗薬で、ヒトオレキシン1（OX₁）受容体及びオレキシン2（OX₂）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⁾。

スポレキサントは、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OX₁及びOX₂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。スポレキサントは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

スポ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：スポレキサント（Suvorexant）

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

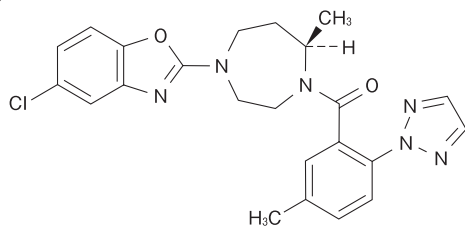
分子式：C₂₃H₂₃ClN₆O₂

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

ボルズィ錠 2.5mg

ボルズィ錠 5mg

ボルズィ錠 10mg

CTD 第 1 部

1.8.1 添付文書（案）

大正製薬株式会社

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示す。

20XX年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87119

貯法：室温保存

有効期間：36 箇月

	錠 2.5 mg	錠 5 mg	錠 10 mg
承認番号			
販売開始			

習慣性医薬品 注1
処方箋医薬品 注2

オレキシン受容体拮抗薬
不眠症治療薬

ボルノレキサント水和物製剤

ボルズィ®錠 2.5 mg

ボルズィ®錠 5 mg

ボルズィ®錠 10 mg




Vorzzz® tablets 2.5 mg / Vorzzz® tablets 5 mg / Vorzzz® tablets 10 mg

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（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1、16.6.1 参照]
- 2.3 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、リトナビル含有製剤、エンシトレルビル フマル酸、コビススタット含有製剤、セリチニブを投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]







販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
ボルズィ錠 10 mg	T3	微黄色素錠			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約7	約3.3	約140

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ボルズィ錠 2.5 mg	ボルノレキサント水和物 1錠中ボルノレキサント として2.5 mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
ボルズィ錠 5 mg	ボルノレキサント水和物 1錠中ボルノレキサント として5 mg	
ボルズィ錠 10 mg	ボルノレキサント水和物 1錠中ボルノレキサント として10 mg	

3.2 製剤の性状

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
ボルズィ錠 2.5 mg	T1	白色素錠			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約5.5	約2.7	約70
ボルズィ錠 5 mg	T2	白色割線入素錠			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約7	約3.3	約140

4. 効能又は効果

不眠症

6. 用法及び用量

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5 mg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10 mg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 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、本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.4 中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、ボルノ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するおそれがあるため、1日1回2.5 mg とすること。[10.2、16.7.2 参照]
- 7.5 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）では、ボルノ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するおそれがあるため、1日1回2.5 mg とすること。[9.3.2、16.6.1 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降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指

導すること。[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 脳に器質的障害のある患者
本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.3 呼吸機能障害のある患者（軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を除く）
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。
[17.3.3 参照]

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）のある患者
投与しないこと。ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.2 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び B）のある患者
ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
[7.5、16.6.1 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。

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。

10. 相互作用

ボルノレキサントは主に CYP3A4 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) ボサコナゾール (ノクサフィル) ポリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス) (クラリシッド) リトナビル含有製剤 (ノービア) (カレトラ) (バキロビッド) エンシトレルビル フマル酸 (ゾコーバ) コピシスタット含有製剤 (ゲンボイヤ) (シムツーザ) (プレジコピックス) セリチニブ (ジカディア) [2.3、16.7.1 参照]	本剤の作用を著しく増強させるおそれがある。	これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇するおそれがある。

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
中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル塩酸塩等 [7.4、16.7.2 参照]	本剤の作用を増強させるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
グレープフルーツジュース	本剤の作用を増強させるおそれがある。	グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A 誘導作用を有する薬剤 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。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがある。
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。
アルコール（飲酒）	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。	本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。

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
一般・全身障害および投与部位の状態			倦怠感
臨床検査			血中乳酸脱水素酵素増加
神経系障害	傾眠		浮動性めまい 睡眠時麻痺
精神障害		悪夢	

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

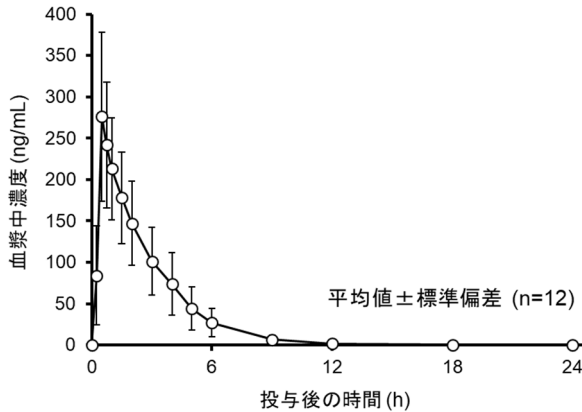
15.2.1 ラット 2 年間がん原性試験において臨床曝露量の 33 倍に相当する用量を投与した雄で脾臓細胞腫の増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤 10 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中ボルノレキサント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¹⁾。



単回投与時の血漿中ボルノレキサント濃度推移

単回投与時の血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータ

用量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10 mg (12 例)	279 ± 96.7	0.500 (0.500, 3.00)	720 ± 237	2.13 ± 0.185

平均値±標準偏差

a): 中央値 (最小値, 最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人男性に本剤 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中ボルノレキサント濃度の薬物動態パラメータは下記のとおりであった²⁾。

反復投与時の血漿中ボルノレキサントの薬物動態パラメータ

用量 (例数)	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10 mg (6 例)	1 日目	256 ± 63.2	1.50 (1.50, 2.00)	1210 ± 420	2.04 ± 0.395
	7 日目	265 ± 73.5	1.75 (0.750, 2.00)	1340 ± 632	2.03 ± 0.398

平均値±標準偏差

a): 中央値 (最小値, 最大値)

b): 投与 1 日目は AUC_{0-∞}、投与 7 日目は AUC_{0-24h}

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 (12 例) に本剤 10 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、ボルノレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均の比 (食後/空腹時) とその 90% 信頼区間は、0.96 [0.76, 1.21] 及び 1.17 [1.05, 1.31] であった。t_{max} (中央値) は食事により 1 時間遅延した¹⁾。[7.3 参照]

16.3 分布

ヒト血漿におけるボルノレキサントの蛋白結合率は 94.5 ~ 96.3% であった (*in vitro*、平衡透析法、評価濃度 0.05 ~ 2 µg/mL)³⁾。

16.4 代謝

ボルノ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 CYP3A4 が関与していた⁴⁾。経口投与後の血漿中には未変化体が主に認められた。また、代謝物としてオキサジナン環の脱水素化代謝物 (M3) が認められたが、曝露量は薬物関連総曝露量の 10% 未満であった⁵⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性 (6 例) に ¹⁴C 標識ボルノレキサント 7.5 mg を単回経口投与したとき、投与した放射能の総回収率は 104.2% であり、尿中に 82.4%、糞中に 21.8% が排泄された。尿及び糞中からは代謝物のみ検出された⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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) 各 8 例に本剤 5 mg を単回経口投与したとき、ボルノレキサントの血漿蛋白結合率は健康成人と比較して中等度でやや低下がみられた。非結合型ボルノレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均の比とその 90% 信頼区間は、軽度/健康成人で 1.07 [0.88, 1.30] 及び 1.37 [1.06, 1.77]、中等度/健康成人で 1.42 [1.05, 1.93] 及び 3.06 [1.89, 4.96] であった。ボルノレキサントの消失半減期 (平均値) は、健康成人で 1.90 ~ 2.33 時間に対し、軽度及び中等度では 3.07 時間及び 4.92 時間であった⁶⁾。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, 7.5, 9.3 参照]

16.6.2 高齢者

高齢者を含む健康成人 (非高齢者 12 例、高齢者 8 例) に本剤 20 mg⁷⁾ を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、7 日目の血漿中ボルノレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値±標準偏差) は非高齢者でそれぞれ 396 ± 147 ng/mL 及び 1980 ± 873 ng·h/mL、高齢者で 332 ± 124 ng/mL 及び 1860 ± 866 ng·h/mL であり、非高齢者と比べて高齢者で高い傾向はなかった⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはボルノレキサントとして 1 日 1 回 5 mg 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 10 mg を超えないこととする。」である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人 (10 例) に本剤を 1 日目に 5 mg を空腹時に単回経口投与し、6 日後に本剤 1 mg⁸⁾ を単回経口投与、イトラコナゾールを 3 日目に 1 回 200 mg を 1 日 2 回、4 ~ 7 日目に 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。用量補正した血漿中ボルノレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均の比 (イトラコナゾール併用/単独) とその 90% 信頼区間は、2.24 [2.05, 2.45] 及び 12.2 [11.2, 13.4] であった。単独投与時と比較して併用時では、C_{max} は約 2 倍に上昇し、AUC_{0-∞} は約 12 倍に増加した⁸⁾。[2.3, 10.1 参照]

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはボルノレキサントとして 1 日 1 回 5 mg 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 10 mg を超えないこととする。」である。

16.7.2 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

本剤 5 mg 単独投与時に対する中程度 CYP3A 阻害薬を併用投与したときのボルノレキサントの薬物動態パラメータの幾何平均の比 (併用/単独) は、フルコナゾール (200 mg、1 日 1 回投与) では、C_{max} 及び AUC_{0-∞} でそれぞれ 1.75 及び 3.04、エリスロマイシン (300 mg、1 日 4 回投与) では、1.76 及び 3.53、ベラパミル (80 mg、1 日 3 回投与) では、1.85 及び 4.00 と推定された。ボルノレキサント 5 mg 単独投与時に対する CYP3A 誘導薬であるリファンピシン (600 mg、1 日 1 回投与) を併用投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均の比 (併用/単独) は、0.314 及び 0.181 と推定された⁹⁾。[7.4, 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（プラセボ対照二重盲検比較試験）

不眠症患者 590 例を対象に、本剤 5、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝前に 14 日間投与した結果、睡眠日誌による主観的睡眠潜時は以下のとおりであった。

睡眠日誌による主観的睡眠潜時（単位：分）

	プラセボ群	5 mg 群	10 mg 群
ベースライン ^{a)}	58.9±28.8 (196 例)	57.0±26.4 (196 例)	58.6±28.0 (197 例)
投与 2 週時 ^{a)}	50.2±27.0 (194 例)	38.4±19.4 (196 例)	39.7±20.6 (197 例)
ベースラインからの変化量 ^{b)}	-8.6 [-11.1, -6.0]	-19.2 [-21.7, -16.6]	-18.7 [-21.3, -16.2]
プラセボとの差 ^{b,c)} p 値 ^{d)}	-	-10.6 [-14.2, -7.0] p<0.001	-10.1 [-13.8, -6.5] p<0.001

a)：平均値±標準偏差

b)：最小二乗平均値 [95%信頼区間]

c)：投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインを共変量とし、共分散構造を UN、自由度調整を Kenward-Roger 法により行った MMRM により算出された。

d)：有意水準両側 5%。検定の多重性はプラセボ群と本剤 10 mg 群の比較で有意差が認められた場合のみプラセボ群と本剤 5 mg 群との比較を行う固定順序法により調整された。

副作用発現割合は、5 mg 群 5.1% (10/196 例)、10 mg 群 6.6% (13/197 例) であった。主な副作用は傾眠で、5 mg 群 3.1% (6/196 例)、10 mg 群 3.6% (7/197 例) であった¹⁰⁾。

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（計 61 例）を対象に本剤 10、20 mg^{注)} を 1 日 1 回 8 日間就寝前に投与し、1 日目及び 8 日目の投与 9 時間後（それぞれ 2 日目及び 9 日目の朝）に、自動車運転能力に対する影響を検討した。自動車運転シミュレータを用いて道路のセンターラインから車体右端までの距離を測定し、その標準偏差 (SDLP) を算出した。本剤の 20 mg の単回投与で 60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差の 90%信頼区間の下限は 0 を上回っていたが、本剤 10、20 mg の単回及び反復投与で、いずれも 60 分間累積 SDLP のプラセボ群との差の 90%信頼区間の上限が、事前に設定した閾値 (9.229 cm) 未満であり、臨床的に意義のある運転能力に対する影響は認められなかった¹¹⁾。[8.1 参照]

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはボルノレキサントとして 1 日 1 回 5 mg 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 10 mg を超えないこととする。」である。

17.3.2 平衡機能、認知機能及び記憶力に対する影響

健康高齢者 (16 例) を対象に、本剤 5、10 mg を就寝前に投与したとき、プラセボと比較して翌朝の平衡機能 (投与 8 時間後)、認知機能及び記憶力 (投与 9 時間後) の低下は認められなかった¹²⁾。

17.3.3 呼吸機能への影響

軽度閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者 (46 例) を対象に、本剤 10 mg を就寝前に投与したとき、臨床的に意義のある呼吸機能に対する影響は認められず、また、無呼吸低呼吸指数はプラセボと同程度であった¹³⁾。[9.1.3 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボルノレキサントはオレキシン 1 (OX₁) 及びオレキシン 2 (OX₂) 受容体に対する拮抗薬で、ヒトの OX₁ 及び OX₂ 受容体に対する結合親和性 (K_i 値) はそれぞれ 0.460 及び

0.374 nmol/L であった¹⁴⁾。

ボルノレキサントは、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 OX₁ 及び OX₂ 受容体への結合を阻害することにより、覚醒から睡眠へ移行させると考えられる。

18.2 睡眠に対する作用

ボルノレキサントの投与により、ラットにおいて入眠潜時の短縮並びにレム睡眠及びノンレム睡眠の増加が認められた¹⁵⁾。

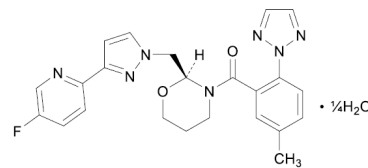
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボルノレキサント水和物

Vormorexant Hydrate

化学名：[(2S)-2-{{3-(5-Fluoropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl}methyl}-1,3-oxazinan-3-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone 1/4hydrate

化学構造式：



分子式：C₂₃H₂₂FN₇O₂ · 1/4H₂O

分子量：451.97

性状：白色の粉末である。エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：143.2°C

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

〈ボルズイ錠 2.5 mg〉

PTP 100 錠 [10 錠×10]

〈ボルズイ錠 5 mg〉

PTP 100 錠 [10 錠×10]

〈ボルズイ錠 10 mg〉

PTP 100 錠 [10 錠×10]

23. 主要文献

- 社内資料：最終製剤薬物動態試験 (304 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.1) [文献請求番号]
- 社内資料：第 I 相反復投与試験 (102 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.3) [文献請求番号]
- 社内資料：in vitro 蛋白結合 (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.4.4.2) [文献請求番号]
- 社内資料：CYP 分子種推定 (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.4.5.3) [文献請求番号]
- 社内資料：マスバランス試験 (206 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.4) [文献請求番号]
- 社内資料：肝機能障害患者試験 (303 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.7) [文献請求番号]
- 社内資料：高齢者反復投与試験 (202 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.6) [文献請求番号]
- 社内資料：イトラコナゾール併用試験 (205 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.8) [文献請求番号]
- 社内資料：PBPk モデル解析 (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.2.6) [文献請求番号]
- 社内資料：第Ⅲ相試験 (301 試験) (20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.15) [文献請求番号]

- 11) 社内資料：運転技能評価試験（207試験）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.9）[文献請求番号]
- 12) 社内資料：持ち越し効果評価試験（305試験）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.11）[文献請求番号]
- 13) 社内資料：呼吸機能障害患者試験（208試験）（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.12）[文献請求番号]
- 14) 社内資料：結合親和性（20XX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1.1）[文献請求番号]
- 15) 社内資料：ラット睡眠誘発作用（20XX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.2.1）[文献請求番号]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒170-8633 東京都豊島区高田 3-24-1

電話 0120-591-818

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売



ボルズィ錠 2.5mg

ボルズィ錠 5mg

ボルズィ錠 10mg

CTD 第 1 部

1.8.2 設定根拠

大正製薬株式会社

目次

1.8.2	設定根拠.....	4
1.8.2.1	効能又は効果（案）及び設定根拠.....	4
1.8.2.2	用法及び用量（案）及び設定根拠.....	5
1.8.2.3	使用上の注意（案）及び設定根拠.....	8

表

表 1.8.2-1	有効性評価項目の結果（FAS）（301 試験）	7
-----------	-------------------------------	---

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _(unbound)	AUC _{0-∞} adjusted by unbound fraction	非結合型AUC _{0-∞}
AUC _{0-∞}	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までのAUC
BMI	body mass index	体格指数 [体重(kg)/身長(m) ²]
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max (unbound)}	C _{max} adjusted by unbound fraction	非結合型C _{max}
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
DORA	dual orexin receptor antagonist	—
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神障害の診断・統計マニュアル
DSST	Digit Symbol Substitution Test	数文字号置換検査
ISI	Insomnia Severity Index	不眠重症度質問票
LPS	latency to persistent sleep	持続睡眠潜時
MMRM	mixed-effects model for repeated measures	反復測定による混合効果モデル
OX ₁	Orexin type 1	オレキシン1型
OX ₂	Orexin type 2	オレキシン2型
PSG	polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
PTP	press through pack	—
PVT	psychomotor vigilance task	—
QOL	quality of life	生活の質
SDS	Sheehan Disability Scale	シーハン障害尺度
SF-12	Short-Form 12-item health survey	12問短答式健康調査票
sSE	subjective sleep efficiency	主観的評価による睡眠効率
sSL	subjective sleep latency	主観的評価による睡眠潜時
sTST	subjective total sleep time	主観的評価による総睡眠時間
sWASO	subjective wake time after sleep onset	主観的評価による中途覚醒時間
t _{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TST	total sleep time	総睡眠時間
WASO	wake time after sleep onset	中途覚醒時間

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果
不眠症

1.8.2.1.2 設定根拠

本剤は、オレキシン受容体（OX₁及びOX₂受容体）に対して選択的に作用するアンタゴニスト（DORA）である。2024年8月現在、国内で承認されているオレキシン受容体拮抗薬はスボレキサント及びレンボレキサントであり、いずれも効能又は効果は「不眠症」である。

本剤の効能又は効果（案）は、客観的評価指標（終夜PSG）を用いて評価した前期第Ⅱ相試験（201試験）、主観的評価指標（睡眠日誌）を用いた検証的試験である第Ⅲ相試験（301試験）及び長期投与試験（302試験）の結果をもとに設定した。

1.8.2.1.2.1 入眠困難及び睡眠維持困難の改善

201試験では、本剤5、10及び30mgを単回投与し、客観的評価指標（終夜PSG）を用いて不眠症状に対する効果を評価した結果、入眠困難の指標であるLPS、睡眠維持困難の指標であるTST及びWASOに対する有効性が認められた。また、301試験では、5及び10mgを2週間投与し、主観的評価指標（睡眠日誌）を用いて評価した結果、入眠困難の指標であるsSL及び睡眠維持困難の指標であるsSEに対する有効性が検証され、不眠症状に対する効果は客観的及び主観的評価の両方で確認された。これらの改善効果は投与開始後早期から認められ、201試験では単回投与後に、301試験では初回の評価時点である1週時から認められた。

302試験では、本剤5及び10mgを長期投与し、主観的評価指標（睡眠日誌）を用いて評価した結果、sSL及びsSEが初回の評価時点である1週時から改善し、52週時まで効果が持続した。

以上から、本剤は不眠症の症状である入眠困難及び睡眠維持困難を改善することが示された。

1.8.2.1.2.2 日中の機能の改善

DSM-5の診断基準では、不眠の症状に加え日中の機能障害が引き起こされている場合に「不眠障害」と診断される。したがって、不眠症治療薬としては不眠により低下した日中の機能を改善させることが重要となる。

301試験及び302試験では、以下の自己評価尺度を用いて日中の機能改善を評価した。その結果、301試験では自身の不眠症に対する認識の尺度であるISI、仕事、社会、家族との生活の障害尺度であるSDSにおいて、本剤5及び10mgでプラセボに対して有意に改善した。また、健康関連QOL尺度であるSF-12の項目である日常役割機能（身体）及び日常役割機能（精神）についてもいずれの群でもプラセボに対して有意に改善した。302試験では、ISI及びSDSは初回の評価時点である2週時から改善し、52週時まで効果が持続した。SF-12でも一部の項目を除き、初回の評価時点である2週時から改善し、52週時まで効果が持続した。

以上から、本剤は日中の機能を改善することが示された。

1.8.2.1.2.3 原発性不眠症及び二次性不眠症に対する効果

DSM-IV 以前は不眠症を原発性不眠と他疾患などに関連した不眠（二次性）に分類していたが、DSM-5 ではこの大分類が廃止され、insomnia disorder（不眠障害）とする包括的な診断単位となった。したがって、効能又は効果を「不眠症」とするためには、いわゆる原発性不眠症のみならず二次性不眠症でも有効であることが望まれる。

301 試験では、いわゆる原発性不眠症患者を対象として試験を実施し、効果が認められた（1.8.2.1.2.1、1.8.2.1.2.2 項）。

302 試験では、原発性不眠症患者に加えいわゆる二次性不眠症患者として、不眠の原因となり得る疾患（精神疾患を含む）を併存する患者も組み入れて有効性及び安全性を検討した結果、二次性不眠症患者でも原発性不眠症患者と同様に不眠症状の改善傾向が認められた。安全性に関しても、原発性不眠症患者と二次性不眠症患者で大きな違いはなく、本剤は不眠の原因となり得る疾患（精神疾患を含む）を併存する患者、いわゆる二次性不眠症患者でも有用であることが示唆された。

以上から、本剤は原発性不眠症及び二次性不眠症患者を対象とした臨床試験で不眠症状及び日中の機能の改善が認められたことから、効能又は効果（案）を「不眠症」とした。

1.8.2.2 用法及び用量（案）及び設定根拠

1.8.2.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

通常、成人にはボルノレキサントとして1日1回5 mg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10 mgを超えないこととする。

1.8.2.2.2 設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は、主に有効性及び安全性を検討した検証的試験である第Ⅲ相試験（301試験）の結果に基づき設定した。

1.8.2.2.2.1 第Ⅲ相試験の用量の設定根拠

301試験の用量は、不眠障害患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（201試験）及び後期第Ⅱ相試験（203試験）、健康被験者を対象とし自動車運転技能への影響を検討した運転技能評価試験（207試験）、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とし呼吸機能への影響を検討した呼吸機能障害患者試験（208試験）の結果に基づき設定した。

201試験では、不眠障害患者を対象に本剤5、10、30 mg又はプラセボをクロスオーバー二重盲検下で単回経口投与したときの有効性及び安全性を終夜PSGにより検討した。その結果、主要評価項目である終夜PSGによるLPS及びWASOはいずれの用量群でもプラセボ群に対して有意に短縮した。また、副次評価項目として設定した睡眠の質問票によるsSL、sTST及びsWASOでは、5 mg以上の用量で同程度の有効性を示した。有害事象の発現割合はプラセボ群4.3%（1/23例）、5 mg

群8.7% (2/23例)、10 mg群17.4% (4/23例)、30 mg群37.5% (9/24例) であり、用量に応じて増加した。

203試験では、不眠障害患者を対象に本剤2.5、5、10 mg又はプラセボを二重盲検下で1日1回2週間投与したときの有効性及び安全性を睡眠日誌を用いて検討した。その結果、主要評価項目であるsSL及び副次評価項目であるsTSTは、2.5 mg群から用量に応じて改善し、10 mg群ではいずれもプラセボ群に対して有意に改善した。有害事象の発現割合はプラセボ群17.8% (8/45例)、2.5 mg群11.4% (5/44例)、5 mg群24.4% (11/45例) 及び10 mg群27.3% (12/44例) であった。傾眠の発現割合はプラセボ群2.2% (1/45例)、2.5 mg群0%、5 mg群8.9% (4/45例)、10 mg群11.4% (5/44例) であった。全ての群で安全性に大きな問題はなかった。

207試験では、健康成人及び健康高齢者を対象に本剤10、20 mg、プラセボ又は陽性対照薬をクロスオーバー二重盲検下で1日1回8日間投与したときの、翌朝の自動車運転技能への影響をドライビングシミュレータを用いて検討した。その結果、本剤10及び20 mgの単回及び反復投与は、臨床的に意義のある自動車運転技能への影響を与えなかった。

208試験では、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象に本剤10 mg又はプラセボをクロスオーバー二重盲検下で単回投与したときの、呼吸機能への影響を検討した。その結果、本剤10 mgの単回投与は、臨床的に意義のある呼吸機能への影響を与えなかった。

以上より、入眠困難及び睡眠維持困難のいずれも改善し、安全性に大きな問題がなく、運転技能及び呼吸機能への臨床的に意義のある影響が認められない5及び10 mgを第Ⅲ相試験の用量として設定した。

1.8.2.2.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

301 試験は、不眠障害患者を対象に本剤 5、10 mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回 2 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した検証的試験である。入眠困難の指標である sSL を主要評価項目、睡眠維持困難の指標である sSE を重要な副次評価項目に設定し、本剤の不眠症状への影響を評価した結果、sSL 及び sSE は本剤 5 及び 10 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して有意に改善し、プラセボに対する優越性が検証された (表 1.8.2-1)。また、日中の機能に関しても ISI、SDS 及び一部の SF-12 の項目で、本剤 5 及び 10 mg 群でプラセボ群と比較して有意に改善した。これらの不眠症状及び日中の機能の改善効果は、本剤 5 及び 10 mg 群で同程度であった。安全性について、死亡及び他の重篤な有害事象の発現はなかった。また、中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例に発現した発熱のみであった。有害事象の発現割合は、プラセボ群 12.8% (25/196 例)、5 mg 群 14.8% (29/196 例)、10 mg 群 16.2% (32/197 例) であり、重症度は 5 mg 群の白血球数減少及び痛風、10 mg 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (いずれも中等度、各 1 例) を除き、いずれも軽度だった。主な有害事象 (いずれかの群で 3%以上) は傾眠及び上咽頭炎であり、発現割合は傾眠でプラセボ群 1.5% (3/196 例)、5 mg 群 3.1% (6/196 例)、10 mg 群 3.6% (7/197 例)、上咽頭炎でプラセボ群 1.5% (3/196 例)、5 mg 群 0.5% (1/196 例)、10 mg 群 3.0% (6/197 例) であり、5 mg 群と 10 mg 群で安全性に大きな違いはなかった。

表 1.8.2-1 有効性評価項目の結果 (FAS) (301 試験)

評価項目	評価時期	群	例数	平均値±SD	ベースラインからの変化量	プラセボとの差	
					点推定値 (95%CI)	点推定値 (95%CI)	p 値
sSL (分)	ベースライン	プラセボ	196	58.9 ± 28.8	-	-	-
		5 mg	196	57.0 ± 26.4	-	-	-
		10 mg	197	58.6 ± 28.0	-	-	-
	2 週時	プラセボ	194	50.2 ± 27.0	-8.6 (-11.1, -6.0)	-	-
		5 mg	196	38.4 ± 19.4	-19.2 (-21.7, -16.6)	-10.6 (-14.2, -7.0)	p<0.001*
		10 mg	197	39.7 ± 20.6	-18.7 (-21.3, -16.2)	-10.1 (-13.8, -6.5)	p<0.001*
sSE (%)	ベースライン	プラセボ	196	72.98 ± 11.09	-	-	-
		5 mg	196	74.19 ± 9.18	-	-	-
		10 mg	197	73.30 ± 9.77	-	-	-
	2 週時	プラセボ	194	77.11 ± 11.73	4.13 (3.04, 5.23)	-	-
		5 mg	196	81.58 ± 9.49	7.55 (6.46, 8.64)	3.41 (1.87, 4.96)	p<0.001*
		10 mg	197	80.41 ± 11.32	7.07 (5.99, 8.16)	2.94 (1.40, 4.48)	p<0.001*

検定：ベースラインを共変量、薬剤群、評価時期及び薬剤群と評価時期の交互作用を固定効果とし、分散共分散行列に Unstructured を仮定した MMRM 解析、*：p<0.05

点推定値：最小二乗平均

(引用元：2.7.3 項 表 2.7.3-13、表 2.7.3-17)

302試験では、不眠障害患者を対象に本剤5及び10 mgを非盲検下で1日1回長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。その結果、不眠症状及び日中の機能の改善効果は初回の評価時点である1週時又は2週時から発現し、長期に持続した。不眠症状及び日中の機能の改善効果は、5 mg群に比べ10 mg群で大きかった。安全性は、いずれの群も大きな問題はなかった。

また、301試験及び302試験で年齢区分（非高齢者／高齢者）、性別及びBMIでの部分集団解析を実施した結果、いずれの集団でも有効性及び安全性に大きな違いはなかった。

以上のように、本剤は5及び10 mg群で同様の有効性を示し、安全性に関してはいずれの用量も大きな問題はなかったことを踏まえ、通常用量は低用量の5 mgとした。また、301試験のレスポナー解析ではsSL及びsTSTで5 mg群に比べ10 mg群でレスポナーの割合が大きかった（表2.7.3-14及び表2.7.3-21）ことや、302試験では不眠症状及び日中の機能改善効果が5 mg群に比べ10 mg群で大きかったことから、個々の患者の症状や反応性に応じて最大10 mgまで増量可能とし、症状により適宜増減できることとした。さらに、年齢や性別、BMIによる部分集団でも有効性及び安全性に大きな違いはなかったことから、年齢や性別、BMIでの用量調節は不要と考えた。

用法用量については、本剤は投与後速やかに吸収され効果の発現が早いと考えられること、一般的に不眠症治療薬は1日1回就寝直前投与であり、本剤でも他の不眠症治療薬と同様の用法で臨床試験を実施し有効性及び安全性が確認できたことから、1日1回就寝直前とした。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）は令和3年6月11日付け薬生発0611第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」、平成29年6月8日付け薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」及び既承認の不眠症治療薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [9.3.1、16.6.1参照]</p> <p>2.3 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル含有製剤、エンシトレルビル フマル酸、コビシスタット含有製剤、セリチニブを投与中の患者 [10.1、16.7.1参照]</p>	<p>2.1 本剤の臨床試験で過敏症の副作用は認められていないが、過敏症が発現する可能性を考慮して、一般的留意事項として設定した。</p> <p>2.2 重度の肝機能障害患者での薬物動態は検討していないが、ボルノレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため設定した。</p> <p>2.3 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（205試験）で、ボルノレキサントのC_{max}及びAUCが顕著に上昇したため設定した。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 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。</p> <p>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。</p>	<p>7.1 患者の症状に応じて10 mgに増量可能としたが、安全性を考慮し、患者の状態を観察し改善がみられる場合には、減量が望ましいため設定した。</p> <p>7.2 ボルノレキサントはt_{max}が短く、投与後速やかに吸収され効果の発現が早いと考えられることから、就寝直前に服用させることとした。また、101試験でボルノレキサントを朝に投与したときの認知機能（DSST）及び注意の持続力（PVT）を投与後1及び4時間に評価した結果、t_{max}付近である投与後1時間ではボルノレキサントの薬力学的効果が認められ、投与後4時間ではその効果は小さくなる傾向はあるものの、持続していると考え</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>7.3 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。 [16.2.1参照]</p> <p>7.4 中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、ボルノ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するおそれがあるため、1日1回2.5 mgとすること。 [10.2、16.7.2参照]</p> <p>7.5 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）では、ボルノ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するおそれがあるため、1日1回 2.5 mg とすること。 [9.3.2、16.6.1 参照]</p> <p>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。</p>	<p>られたことから、本剤を就寝前に投与後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動をする場合には、安全性を考慮して服用させないこととした。</p> <p>7.3 食後投与によりt_{max}が遅延した（304試験）ことから、食事と同時又は食直後の投与では本剤の効果の発現が遅延する可能性があるため設定した。</p> <p>7.4 生理学的薬物速度論モデルによる予測で、フルコナゾール併用によりボルノレキサントのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$（以下、同順）が単回投与時と比較してそれぞれ1.75及び3.04倍、エリスロマイシン併用では1.76及び3.53倍、ベラパミル併用では1.85及び4.00倍となったことから、中程度のCYP3A阻害薬と併用する際の本剤の用量は2.5 mgとした。また、302試験では中程度のCYP3A阻害薬を併用する際にはボルノレキサント2.5 mgを投与することとし、その結果、安全性に大きな問題はなかった。</p> <p>7.5 中等度の肝機能障害患者にボルノレキサントを単回投与したとき、正常肝機能被験者と比較して$C_{max(unbound)}$及び$AUC_{(unbound)}$がそれぞれ1.42及び3.06倍となった（303試験）ことから、中等度肝機能障害患者に本剤を投与する際は、本剤の用量を2.5 mgとした。</p> <p>7.6 他の不眠症治療薬と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。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤の影響が服用の翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操</p>	<p>8.1 自動車運転技能評価試験（207試験）で、ボルノレキサント10又は20 mgを8日間反復投与したとき、単回及び反復投与のいずれでも投与後9時間では臨床的に意義のある運転技能への影響は認められなかった。一方で、第Ⅲ相試験（301試験）及び長期投与試験（302</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>作に従事しないよう、患者に指導すること。 [17.3.1参照]</p> <p>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。</p>	<p>試験)において傾眠等が報告されていること等を踏まえ、翌朝以後に自動車運転等危険を伴う機械を操作する際には、本剤投与後の経過時間にかかわらず、十分留意するよう注意喚起することが必要であるため設定した。また、医師等は本剤の投与により眠気等があらわれる可能性がある旨を患者に伝え、眠気等があらわれた場合には自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう患者に指導することが適切であるため設定した。</p> <p>8.2 漫然と継続投与されることを避けるため設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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。</p> <p>9.1.2 脳に器質的障害のある患者 本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。</p> <p>9.1.3 呼吸機能障害のある患者（軽度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を除く） これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [17.3.3参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 投与しないこと。ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがあり、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [2.2参照]</p>	<p>9.1.1 本剤の作用機序を考慮すると、ナルコレプシー又はカタプレキシーの症状を悪化させる可能性を否定できないことから設定した。</p> <p>9.1.2 中枢神経系の機能低下により、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。</p> <p>9.1.3 軽度の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者にボルノレキサントを単回投与したとき（208試験）、臨床的に意義のある呼吸機能への影響は認められなかったが、中等度及び重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者及び他の呼吸機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害患者での薬物動態は検討していないが、ボルノレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び B）のある患者 ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 [7.5、16.6.1参照]</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者にボルノレキサントを単回投与したとき（303試験）、中等度の肝機能障害患者では正常肝機能被験者と比較して曝露量の増加が認められたため設定した。</p> <p>9.5 遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）ではいずれも毒性は認められなかったが、妊娠ラットに¹⁴Cボルノレキサント水和物を投与したとき、放射能の一部が胎児へ移行したため設定した。なお、妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.6 生殖発生毒性試験（ラット）で毒性は認められなかったが、授乳ラットに¹⁴Cボルノレキサント水和物を投与したとき、放射能の一部が乳汁へ移行したため設定した。なお、授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.7 本剤は小児等を対象とした臨床試験を実施していないため設定した。</p>						
<p>10. 相互作用 ボルノレキサントは主にCYP3A4によって代謝される。 [16.4参照]</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="217 1424 807 2000"> <thead> <tr> <th data-bbox="217 1424 475 1491">薬剤名等</th> <th data-bbox="475 1424 627 1491">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="627 1424 807 1491">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="217 1491 475 2000"> イトラコナゾール（イトリゾール） ボサコナゾール（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（クラリス）（クラリシッド） リトナビル含有製剤（ノービア）（カレトラ）（パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） </td> <td data-bbox="475 1491 627 2000"> 本剤の作用を著しく増強させるおそれがある。 </td> <td data-bbox="627 1491 807 2000"> これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇するおそれがある。 </td> </tr> </tbody> </table>	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） ボサコナゾール（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（クラリス）（クラリシッド） リトナビル含有製剤（ノービア）（カレトラ）（パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ）	本剤の作用を著しく増強させるおそれがある。	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇するおそれがある。	<p>10.1 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（205試験）で、ボルノレキサントのC_{max}及びAUCが顕著に上昇したため設定した。</p>
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） ボサコナゾール（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（クラリス）（クラリシッド） リトナビル含有製剤（ノービア）（カレトラ）（パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ）	本剤の作用を著しく増強させるおそれがある。	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇するおそれがある。					

使用上の注意（案）	設定根拠																		
<p>コピシタット含有製剤 (ゲンボイヤ) (シムツーザ) (プレジコビックス) セリチニブ (ジカディア) [2.3、16.7.1 参照]</p>																			
<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p>	<p>10.2</p>																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="220 586 459 645">薬剤名等</th> <th data-bbox="466 586 635 645">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="641 586 810 645">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="220 654 459 913"> <p>中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル塩酸塩 等 [7.4、16.7.2 参照]</p> </td> <td data-bbox="466 654 635 913"> <p>本剤の作用を増強させるおそれがある。</p> </td> <td data-bbox="641 654 810 913"> <p>これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="220 922 459 1182"> <p>グレープフルーツジュース</p> </td> <td data-bbox="466 922 635 1182"> <p>本剤の作用を増強させるおそれがある。</p> </td> <td data-bbox="641 922 810 1182"> <p>グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="220 1191 459 1451"> <p>CYP3A 誘導作用を有する薬剤 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]</p> </td> <td data-bbox="466 1191 635 1451"> <p>本剤の作用を減弱させるおそれがある。</p> </td> <td data-bbox="641 1191 810 1451"> <p>これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="220 1460 459 1653"> <p>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</p> </td> <td data-bbox="466 1460 635 1653"> <p>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。</p> </td> <td data-bbox="641 1460 810 1653"> <p>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。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="220 1662 459 1877"> <p>アルコール（飲酒）</p> </td> <td data-bbox="466 1662 635 1877"> <p>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。</p> </td> <td data-bbox="641 1662 810 1877"> <p>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。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル塩酸塩 等 [7.4、16.7.2 参照]</p>	<p>本剤の作用を増強させるおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>グレープフルーツジュース</p>	<p>本剤の作用を増強させるおそれがある。</p>	<p>グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>CYP3A 誘導作用を有する薬剤 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]</p>	<p>本剤の作用を減弱させるおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがある。</p>	<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p>アルコール（飲酒）</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p><中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤> CYP3A阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。 <グレープフルーツジュース> グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。 <CYP3Aを誘導する作用を有する薬剤> CYP3A誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがあるため設定した。 <中枢神経抑制剤> 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ため設定した。 <アルコール（飲酒）> 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ため設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
<p>中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール エリスロマイシン ベラパミル塩酸塩 等 [7.4、16.7.2 参照]</p>	<p>本剤の作用を増強させるおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤の CYP3A 阻害作用により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。</p>																	
<p>グレープフルーツジュース</p>	<p>本剤の作用を増強させるおそれがある。</p>	<p>グレープフルーツジュースの成分により、ボルノレキサントの代謝が阻害され、ボルノレキサントの血漿中濃度が上昇するおそれがある。</p>																	
<p>CYP3A 誘導作用を有する薬剤 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]</p>	<p>本剤の作用を減弱させるおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、ボルノレキサントの代謝が促進され、ボルノレキサントの血漿中濃度が低下するおそれがある。</p>																	
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>																	
<p>アルコール（飲酒）</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>																	
<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観</p>																			

使用上の注意（案）	設定根拠																				
<p>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。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="217 421 805 808"> <thead> <tr> <th></th> <th>3%以上</th> <th>1~3%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td></td> <td>倦怠感</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td></td> <td>血中乳酸脱水素酵素増加</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>傾眠</td> <td></td> <td>浮動性めまい 睡眠時麻痺</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td></td> <td>悪夢</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		3%以上	1~3%未満	1%未満	一般・全身障害および投与部位の状態			倦怠感	臨床検査			血中乳酸脱水素酵素増加	神経系障害	傾眠		浮動性めまい 睡眠時麻痺	精神障害		悪夢		<p>11.2 不眠障害患者を対象とした301試験及び302試験を統合し、本剤群において3例（0.4%）以上で認められた副作用を記載した。</p>
	3%以上	1~3%未満	1%未満																		
一般・全身障害および投与部位の状態			倦怠感																		
臨床検査			血中乳酸脱水素酵素増加																		
神経系障害	傾眠		浮動性めまい 睡眠時麻痺																		
精神障害		悪夢																			
<p>14.適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p>	<p>14.1 「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」(平成31年1月17日、日薬連発第54号) No. 44 に基づき設定した。</p>																				
<p>15.その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 ラット2年間がん原性試験において臨床曝露量の33倍に相当する用量を投与した雄で睪島細胞腫の増加が認められた。</p>	<p>15.2.1 ラットがん原性試験の結果に基づき設定した。</p>																				

ボルズィ錠 2.5mg

ボルズィ錠 5mg

ボルズィ錠 10mg

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

大正製薬株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1 一般的名称 (JAN)	3
1.9.2 国際一般名 (INN)	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称 (JAN)

本薬の一般的名称は、薬生薬審発 0428 第 7 号通知（令和 5 年 4 月 28 日）において、下記のとおり決定している。

日本名：ボルノレキサント水和物

英名：Vornorexant Hydrate

1.9.2 国際一般名 (INN)

本薬の国際一般名は、r-INN List 87（WHO Drug Information、Vol.36、No.1、2022）において、下記のとおり決定している。

INN：vornorexant

ボルズィ錠 2.5mg

ボルズィ錠 5mg

ボルズィ錠 10mg

CTD 第 1 部

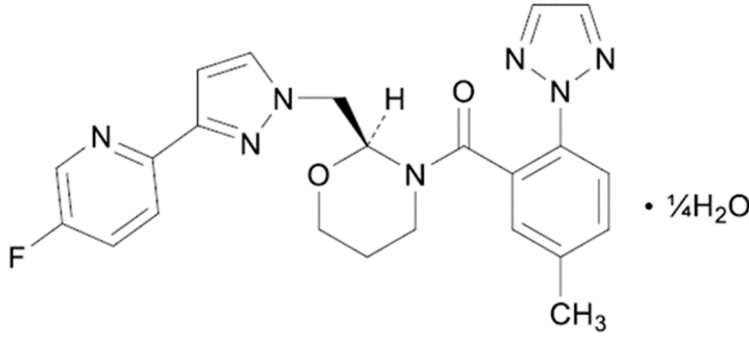
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大正製薬株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	[(2 <i>S</i>)-2-{{3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル}メチル}-1,3-オキサジナン-3-イル][5-メチル-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタン (別名：ボルノレキサント) 及びその製剤
構造式	
効能・効果	不眠症
用法・用量	通常、成人にはボルノレキサントとして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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	有効成分：ボルノレキサント水和物 製剤：ボルズィ錠 2.5 mg (1錠中ボルノレキサントとして2.5 mg含有) ボルズィ錠 5 mg (1錠中ボルノレキサントとして5 mg含有) ボルズィ錠 10 mg (1錠中ボルノレキサントとして10 mg含有)

毒性	単回投与毒性					
	動物種	投与経路		概略の致死量 (mg/kg)		
	ラット	経口		雌雄：>2000		
	イヌ	経口		雌雄：>1000		
	ラットについては単回投与毒性試験及び小核試験、イヌについては1カ月間反復投与毒性試験の初回投与結果から評価した。					
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	1カ月間	経口	100、300、1000	1000 (雌雄)	毒性所見なし
		26週間	経口	100、300、1000	1000 (雌雄)	毒性所見なし
	イヌ	1カ月間	経口	60、300、1000	1000 (雌雄)	≥60 mg/kg/日：傾眠 1000 mg/kg/日：白色物を含む正常便
13週間		経口	60、300、1000	1000 (雌雄)	≥60 mg/kg/日：傾眠 ≥300 mg/kg/日：白色物を含む正常便	
39週間		経口	60、300、1000	1000 (雌雄)	≥60 mg/kg/日：傾眠 ≥300 mg/kg/日：白色物を含む正常便	

副作用	不眠障害患者を対象とした長期投与試験（52 週）の副作用を示す。		
	副作用発現割合（臨床検査に関する副作用を含む）は、5 mg 群 10.3%（19/184 例）、10 mg 群 18.0%（33/183 例）であった。		
	群	5 mg	10 mg
	副作用の種類	例数 (発現割合)	例数 (発現割合)
	傾眠	7 (3.8%)	21 (11.5%)
	悪夢	2 (1.1%)	6 (3.3%)
	倦怠感	4 (2.2%)	2 (1.1%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.6%)	2 (1.1%)
	睡眠時麻痺	2 (1.1%)	1 (0.5%)
	浮動性めまい	2 (1.1%)	
	入眠時幻覚	1 (0.5%)	1 (0.5%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.5%)
	異常感		1 (0.5%)
	異常な夢		1 (0.5%)
	悪心		1 (0.5%)
	回転性めまい		1 (0.5%)
	期外収縮		1 (0.5%)
	頭痛		1 (0.5%)
	動悸		1 (0.5%)
	爆発頭部症候群		1 (0.5%)
便秘		1 (0.5%)	
睡眠の質低下	1 (0.5%)		
頭部不快感	1 (0.5%)		
味覚障害	1 (0.5%)		
会社	大正製薬株式会社		

ボルズィ錠 2.5 mg

ボルズィ錠 5 mg

ボルズィ錠 10 mg

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

大正製薬株式会社

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	S14202	ORN0829水和物の構造表記法および化学名の決定	20■年■月 ~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.1.1-2	S14287	開発レポート ORN0829水和物の名称	~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	-	【3.2.S.3.1-1、-2、-3参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	-	【3.2.S.3.1-4、-5参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	S14297	開発レポート ORN0829水和物の製造業者	~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	S142A1	開発レポート ORN0829水和物の製造方法及びプロセス・コントロール	~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.2.2-2	-	【3.2.S.2.4-1、3.2.S.2.6-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	S14294	開発レポート ORN0829水和物 出発物質の選定及び管理	~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	S14295	開発レポート ORN0829水和物 原材料の管理	~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	-	【3.2.S.3.2-1参照】	-	-	-	-	-

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	S14296	開発レポート ORN0829水和物 重要工程及び重要中間体の管理	~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	S14299	開発レポート ORN0829水和物 製造工程の開発の経緯	~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	S14201	ORN0829水和物の構造決定(IND)	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3.1-2	■■■■0046	ORN0829水和物の構造決定(信頼性基準対応試験)	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3.1-3	S14285	ORN0829水和物の構造決定(絶対立体配置)	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3.1-4	R00257	ORN0829水和物の結晶多形に関する検討	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3.1-5	R00258	ORN0829水和物の物理的・化学的性質	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	S14298	開発レポート ORN0829水和物の有機不純物	~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3.2-2	R00161	ORN0829水和物の強制分解試験	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.3.2-3	R00196	ORN0829水和物の分解物の構造推定	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	-	【3.2.S.4.5-1、-2、-3参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)							
3.2.S.4.2-1	R00255	類縁物質A*の規格及び試験方法の確立	20■■年■月～20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	■■■■0283	ORN0829水和物の確認試験(赤外吸収スペクトル測定法)の分析法バリデーション	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	■■■■0284	ORN0829水和物の純度試験(類縁物質)の分析法バリデーション	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	■■■■0285	ORN0829水和物の純度試験(類縁物質B*)の分析法バリデーション	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	■■■■0287	ORN0829水和物の水分の分析法バリデーション	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	■■■■0288	ORN0829水和物の定量法の分析法バリデーション	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1	R00263	ORN0829水和物のロット分析	20■■年■月～20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	R00232	ORN0829水和物の規格及び試験方法の設定	20■■年■月～20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.5-2	R00256	ORN0829水和物の元素不純物量測定	20■■年■月～20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.5-3	R00259	ORN0829水和物の粒子径の実測値測定	20■■年■月～20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.5-4	■■■■0286	ORN0829水和物の純度試験(残留溶媒)の分析法バリデーション	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.4.5-5	■■■■0289	ORN0829水和物の微生物限度の分析法バリデーション	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価

* 新薬承認情報提供時に置き換え

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	S142A0	開発レポート ORN0829水和物標準物質の精製法	~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.5-2	R00241	ORN0829水和物標準物質の試験方法の確立	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.5-3	R00245	ORN0829水和物標準物質の規格及び試験方法の設定	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	S14264	ORN0829水和物の容器及び施栓系	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	-	【3.2.S.7.3-1、-2、-3参照】	-	-	-	-	-
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	1069	ORN0829水和物の苛酷試験	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	1071	ORN0829水和物の加速試験	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	1070	ORN0829水和物の長期保存試験	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	-	【3.2.P.2.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1-1	F00385	総括報告書 TS-142 錠の製剤設計	~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	-	【3.2.P.2.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	F00386	総括報告書 TS-142 錠の製造工程の開発の経緯	~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	-	【3.2.P.2.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	-	【3.2.P.2.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	F00387	総括報告書 TS-142錠のプロセスバリデーション	~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	-	【3.2.P.2.3-1、3.2.P.3.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	-	【3.2.P.2.3-1、3.2.P.3.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	-	【3.2.P.2.3-1参照】	-	-	-	-	-

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	-	【3.2.P.3.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	R00274	TS-142錠の添加剤の管理	20■年■月 ~ 20■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)							
3.2.P.4.2-1	-	【3.2.P.4.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	-	【3.2.P.4.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	-	【3.2.P.4.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	-	【3.2.P.4.1-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	-	【3.2.P.5.6-1参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)							
3.2.P.5.2-1	-	【3.2.P.5.6-1参照】	-	-	-	-	-

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	1541	TS-142錠の溶出性の分析法バリデーション	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	1542	TS-142錠の確認試験, 定量法の分析法バリデーション	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	R00264	TS-142錠のロット分析	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	0355-1	TS-142錠の元素不純物測定	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	R00251	TS-142錠の規格及び試験方法の設定	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	1538	TS-142錠の純度試験(類縁物質)の分析法バリデーション	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.6-3	1539	TS-142錠の純度試験(類縁物質B*)の分析法バリデーション	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.6-4	1540	TS-142錠の水分の分析法バリデーション	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.6-5	1543	TS-142錠の微生物限度試験法バリデーション	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	-	【3.2.P.2.1-1参照】	-	-	-	-	-

* 新薬承認情報提供時に置き換え

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	-	【3.2.P.8.3-1、-2、-3、-4参照】	-	-	-	-	-
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	0513	TS-142錠の長期保存試験	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	0514	TS-142錠の加速試験	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	0512	TS-142錠の苛酷試験	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	R00254	TS-142錠の苛酷試験(錠剤硬度)	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.A その他							
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	-	【3.2.P.4.1-1参照】	-	-	-	-	-

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	著者・標題・掲載誌
3.3 参考文献	
3.3-1	日本薬局方溶出規格の設定方針について、平成20年7月3日、日本薬局方収載品目の溶出規格設定に関する説明会資料
3.3-2	医療用医薬品再評価 No. 15 ―品質に係る再評価― 総合版、第4部 Q&A、品質に係る再評価に関する質疑応答、試験全般について Q4)~6)、平成13年8月、日本製薬団体連合会薬効委員会

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	PA00133	Affinity of ORN0829, M1 * and M3 * for human OX1 receptor and human OX2 receptor	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-2	PA00134	ORN0829水和物、M1 * 及び M3 * のヒトOX1受容体及びヒトOX2受容体に対するアゴニスト作用	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-3	PA00083	ORN0829水和物のヒトオレキシン受容体安定発現細胞における拮抗作用	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-4	PA00086	ORN0829水和物のラットオレキシン受容体に対する拮抗活性	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-5	8466	ORN0829 * のラット暗期の脳波に及ぼす影響	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-6	PA00090	ORN0829 () 水和物のラット暗期の脳波に及ぼす影響—投与後2時間におけるデータ再解析—	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-7	PA00096	M1 * のヒトオレキシン受容体に対する拮抗作用	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-8	PA00097	M1 * のラットオレキシン受容体に対する拮抗作用	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-9	PA00129	M3 * のヒトOX1及びヒトOX2受容体に対する拮抗作用	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-10	PA00131	Antagonist activity of M3 * for rat OX1 receptor and rat OX2 receptor	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-11	10798	Effect of M3 * on EEG during the dark period in rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価

* 新薬承認情報提供時に置き換え

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	6145	Binding of ORN0829 hydrate to various receptors	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.2-2	PA00098	ORN0829のヒトNK1受容体に対する結合性の検討	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.2-3	7146	Binding of M3* to various receptors	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.2-4	PA00078	ラット協調運動機能に対するORN0829水和物の作用	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.2-5	PA00087	ORN0829水和物とethanolのラット協調運動機能に対する相互作用の検討	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	112	ORN0829 hydrate: A safety pharmacology study on the central nervous system in rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.3-2	105	ORN0829 hydrate: Safety pharmacology study for effects on the hERG current in hERG expressing HEK293 cells	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.3-3	110	ORN0829 hydrate: A safety pharmacology study on the cardiovascular system in conscious dogs	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.3-4	111	ORN0829 hydrate: A safety pharmacology study on the respiratory system in rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価

* 新薬承認情報提供時に置き換え

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	8369	Tissue distribution of radioactivity in pigmented rats after a single oral administration of [pyrazol ring- ¹⁴ C] ORN0829 hydrate or [carbonyl- ¹⁴ C] ORN0829 hydrate	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.3-2	7656	Plasma protein binding of ORN0829 in mice, rats, rabbits, dogs, and humans, and distribution to blood cells of ORN0829 in humans	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.3-3	7655	Plasma protein binding of M3 * in mice, rats, rabbits, dogs, and humans	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.3-4	8952	Penetration of M3 * into brain and cerebrospinal fluid after a single oral administration of M3 * to rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.3-5	8599	Feto-placental transfer and excretion in milk of [carbonyl- ¹⁴ C] ORN0829 in rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	K01739	Metabolism of ORN0829 in male rats	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.4-2	K01910	Metabolism of ORN0829 in male rats - Search for metabolites M29, M30, and M34 -	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.4-3	K01959	Metabolism of ORN0829 in male rats - Recalculation of the proportion of metabolites in the rat plasma, urine, feces, and bile samples -	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.4-4	8631	Metabolism of ORN0829 in male dogs	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.4-5	K01849	<i>in vitro</i> metabolism of ORN0829 and M3 * in cryopreserved hepatocytes	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.4-6	8635	Identification of human CYP isoforms involved in metabolism of [¹⁴ C] ORN0829	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.4-7	8636	Identification of human CYP isoforms involved in metabolism of M3 *	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価

* 新薬承認情報提供時に置き換え

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)							
4.2.2.6-1	8370	Inhibitory effects of ORN0829 and M3* on human cytochrome P450 isoforms	20年 月 ~ 20年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.6-2	0541	Induction potential of ORN0829 and M3* on cytochrome P450 in cryopreserved human hepatocytes	20年 月 ~ 20年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.6-3	0358	Determination of induction parameters of ORN0829 and rifampicin on CYP3A4 in cryopreserved human hepatocytes	20年 月 ~ 20年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.6-4	K01766	Evaluation of ORN0829 as a substrate for human drug transporters	20年 月 ~ 20年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.6-5	1831	Evaluation of M3* as a substrate of human drug transporters	20年 月 ~ 20年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.6-6	K01765	Evaluation of ORN0829 and M3* as inhibitors for human drug transporters	20年 月 ~ 20年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.6-7	1732	Evaluation of ORN0829 and M3* as inhibitors of OAT1 and OAT3	20年 月 ~ 20年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.2.6-8	K01950	Evaluation of the risk on drug interactions of vornorexant and the metabolite M3	20年 月 ~ 20年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価

* 新薬承認情報提供時に置き換え

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	T10075	ORN0829:ラットにおけるMTD試験	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.1-2	T30132	ORN0829:イヌにおけるMTD試験	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	T20181	ORN0829:ラットにおける7日間反復経口投与毒性試験	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.2-2	■■■■108	ORN0829 hydrate: One-month oral toxicity study in rats with a 1-month recovery period	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-3	■■8534	ORN0829 hydrate: 26-week oral toxicity study in rats with a recovery period of 4 weeks	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-4	■■■■146	ORN0829: Seven-day oral toxicity study in dogs	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.2-5	■■■■109	ORN0829 hydrate: One-month oral toxicity study in dogs with 1-month recovery period	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-6	■■8535	ORN0829 hydrate: 13-week oral toxicity study in dogs with a recovery period of 4 weeks	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-7	■■8751	ORN0829 hydrate: 39-week oral toxicity study in dogs with a recovery period of 4 weeks	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 <i>in vitro</i> 試験							
4.2.3.3.1-1	■■■■0444	ORN0829 hydrate: Bacterial reverse mutation study	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	■■■■0445	ORN0829 hydrate: <i>in vitro</i> micronucleus assay using cultured mammalian cells	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.3.2 <i>in vivo</i> 試験							
4.2.3.3.2-1	■■■■113	ORN0829 hydrate: Micronucleus test in rats	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	8815	ORN0829 hydrate: Twenty-four-month oral carcinogenicity study in rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期がん原性試験							
4.2.3.4.2-1	T20198	ORN0829水和物:マウスにおける7日間反復経口投与探索毒性試験	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.4.2-2	8634	ORN0829 hydrate: 4-week range-finding oral toxicity study in Tg rasH2 mice	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	参考
4.2.3.4.2-3	8816	ORN0829 hydrate: Twenty-six-week oral carcinogenicity study in Tg rasH2 mice	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	1259	ORN0829 hydrate: Study for effects on fertility and early embryonic development to implantation by oral administration in rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	T40064	ORN0829 hydrate: Preliminary study for effects on embryo-fetal development by oral administration in rats	20 年 月 ~ 20 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	1258	ORN0829 hydrate: Study for effects on embryo-fetal development by oral administration in rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	555	ORN0829 hydrate: Dose range-finding study for embryo-fetal development by oral dose in non-pregnant rabbits	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	556	ORN0829 hydrate: Preliminary study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral administration	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	154	ORN0829 hydrate: Study for effects on embryo-fetal development by oral administration in rabbits	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生及びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	1290	ORN0829 hydrate: Study for effects on pre- and post-natal development, including maternal function by oral administration in rats	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.4-1	■■■■127	ORN0829 hydrate: Preliminary intravenous self-administration study in rats (dose range-finding)	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	参考
4.2.3.7.4-2	■■■■128	ORN0829 hydrate : Intravenous self-administration study in rats	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	T60263	不純物A * の微生物を用いる変異原性試験	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	参考
4.2.3.7.6-2	■■■■0042	不純物B * の微生物を用いる変異原性試験	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	参考
4.2.3.7.6-3	■■■■0043	不純物C * の微生物を用いる変異原性試験	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	参考
4.2.3.7.6-4	■■■■0044	不純物D * の微生物を用いる変異原性試験	20■■年■月 ~ 20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	大正 社内資料	参考
4.2.3.7.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.7-1	T72210	ORN0829水和物: 化学的試験法を用いた光反応性試験 (ROS assay)	20■■年■月 ~ 20■■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価

* 新薬承認情報提供時に置き換え

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
4.3 参考文献	
4.3-1	岩田聖, 前川昭彦, 土谷稔, 原田孝則. 第2章 ラットの背景病変. In: 日本毒性病理学会, editors. 新毒性病理組織学. 初版. 東京都: 西村書店; 2017年. p.705-724.
4.3-2	Imazawa T, Nishikawa A, Shibutani M, Ogasawara H, Furukawa F, Ikeda T, et al. Induction of pancreatic islet cell tumors in rats by repeated intravenous administration of 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide. <i>Toxicol Pathol.</i> 2001; 29(3): 320-327.
4.3-3	Zwicker GM, Eyster RC. Chronic effects of corticosteroid oral treatment in rats on blood glucose and serum insulin levels, pancreatic islet morphology, and immunostaining characteristics. <i>Toxicol Pathol.</i> 1993; 21(5): 502-508.
4.3-4	Bettica P, Squassante L, Groeger JA, Gennery B, Winsky-Sommerer R, Dijk DJ. Differential effects of a dual orexin receptor antagonist (SB-649868) and zolpidem on sleep initiation and consolidation, SWS, REM sleep, and EEG power spectra in a model of situational insomnia. <i>Neuropsychopharmacology.</i> 2012;37(5):1224-33.
4.3-5	Beuckmann CT, Ueno T, Nakagawa M, Suzuki M, Akasofu S. Preclinical in vivo characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist for sleep/wake regulation. <i>Sleep.</i> 2019;42(6):1-14.
4.3-6	Miyazaki H, Tagawa M. Rate-correction technique for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagle dogs. <i>Exp Anim.</i> 2002; 51(5): 465-75.
4.3-7	Dillberger JE. Age-related pancreatic islet changes in Sprague-Dawley rats. <i>Toxicol Pathol.</i> 1994; 22(1): 48-55.
4.3-8	Kulkarni RN, Mizrahi EB, Ocana AG, Stewart AF. Human β -cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map. <i>Diabetes.</i> 2012; 61(9): 2205-13.
4.3-9	Linnemann AK, Baan M, Davis DB. Pancreatic β -cell proliferation in obesity. <i>Adv Nutr.</i> 2014; 5(3): 278-88.
4.3-10	Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. <i>Chin J Cancer.</i> 2013; 32(6): 312-24.
4.3-11	Rosol TJ, Brändli-Baiocco A, Hoenerhoff MJ, Vahle JL. Endocrine system. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, editors. <i>HASCHEK AND ROUSSEAU'S HANDBOOK OF TOXICOLOGIC PATHOLOGY Volume IV: Toxicologic Pathology of Organ Systems.</i> 4th ed. MA, United States: Academic Press; 2024. p. 596-606.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考	申請時電子 データ提出
5.2 全臨床試験一覧表								
-	-	5.2 全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 パイオアペイラピリティ(BA)試験報告書								
5.3.1.1-1	TS142-304	TS-142 の健康成人を対象とした最終製剤の食事の影響検討試験	2023年2月 ~ 2023年3月	1施設 (日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	051217	Validation of an analytical method for the determination of ORN0829 and M1 * in human plasma	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価	-
5.3.1.4-2	0404	Validadtion of an analytical method for the determination of ORN0829 and its metabolites (M1 * and M3 *) in human plasma	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価	-
5.3.1.4-3	051218	Validation of an analytical method for the determination of ORN0829 and M1 * in human urine	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	大正 社内資料	評価	-
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	TS142-101	TS-142の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験(単回投与)	2015年10月 ~ 2016年2月	1施設 (日本)	国内	大正 社内資料	評価	-
5.3.3.1-2	TS142-102	TS-142の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験(反復投与)	2016年7月 ~ 2016年10月	1施設 (日本)	国内	大正 社内資料	評価	-
5.3.3.1-3	TS142-206	TS-142の健康成人を対象としたマスバランス試験	2021年4月 ~ 2021年5月	1施設 (日本)	国内	大正 社内資料	評価	-
5.3.3.1-4	TS142-US101	A randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending and repeated dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of TS-142 administered orally to healthy male and female participants	2020年10月 ~ 2021年1月	1施設 (米国)	海外	大正 社内資料	参考	-

* 新薬承認情報提供時に置き換え

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考	申請時電子 データ提出
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-1	TS142-202	TS-142の健康成人及び健康高齢者を対象とした臨床薬理試験(反復投与)	2019年9月 ~ 2019年11月	1施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.3.3-2	TS142-303	TS-142の肝機能障害患者を対象とした非盲検薬物動態試験	2022年12月 ~ 2023年12月	9施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-1	TS142-205-01	TS-142の健康成人を対象とした薬物相互作用試験(イトラコナゾール併用)	2020年10月 ~ 2020年11月	1施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告								
5.3.3.5-1	TS142-PPK02	TS-142の第I相及び第II相臨床試験結果を用いた母集団薬物動態解析	-	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価	-
5.3.3.5-2	TS142-PPK03	TS-142母集団薬物動態解析/曝露-反応解析	-	██████████	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.3.5-3	TS142-PBPK02	TS-142の健康成人における生理学的薬物速度論モデルを用いた薬物相互作用シミュレーション	-	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.3.5-4	TS142-PBPK03	TS-142の健康成人における生理学的薬物速度論モデルを用いた薬物相互作用シミュレーション2	-	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価	提出

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考	申請時電子 データ提出
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	TS142-207	TS-142の健康成人及び健康高齢者を対象とした運転シミュレータによる自動車運転技能評価試験	2021年1月 ~ 2022年1月	1施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.4.1-2	TS142-209	TS-142の健康成人を対象としたQT/QTc評価試験	2021年6月 ~ 2021年9月	1施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.4.1-3	TS142-305	TS-142の健康高齢者を対象とした持ち越し効果評価試験	2023年5月 ~ 2023年8月	1施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2-1	TS142-208	TS-142の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸患者を対象とした臨床薬理試験	2021年2月 ~ 2021年10月	4施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	TS142-201	TS-142の不眠障害患者を対象とした前期第II相臨床試験	2017年7月 ~ 2019年2月	15施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.5.1-2	TS142-203	TS-142の不眠障害患者を対象とした後期第II相試験	2020年9月 ~ 2021年11月	24施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.5.1-3	TS142-301	TS-142の不眠障害患者を対象とした第III相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	2022年8月 ~ 2023年12月	68施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	TS142-302	TS-142の不眠障害患者を対象とした多施設共同無作為化非盲検長期投与試験	2022年10月 ~ 2024年1月 (治療期1を対象とした中間解析)	57施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.5.2-2	TS142-302	TS-142の不眠障害患者を対象とした多施設共同無作為化非盲検長期投与試験	2022年10月 ~ 2024年3月	57施設(日本)	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	-	TS-142の申請時における統合解析(安全性)①中間	-	大正製薬	-	大正 社内資料	参考	-
5.3.5.3-2	-	TS-142の申請時における統合解析(安全性)①最終	-	大正製薬	-	大正 社内資料	参考	-

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考	申請時電子 データ提出
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.2 有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.2-1	-	有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.3-1	-	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表								
5.3.7.4-1	-	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
5.4 参考文献	
5.4-1	American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5.4-2	Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023;32(6):e14035.
5.4-3	de Entrambasaguas M, Romero O, Guevara JAC, de Larrinaga AÁR, Cañellas F, Salud JP, et al. The prevalence of insomnia in Spain: A stepwise addition of ICSD-3 diagnostic criteria and notes. Sleep Epidemiology. 2023;3:100053.
5.4-4	Uhlrig BL, Sand T, Odegård SS, Hagen K. Prevalence and associated factors of DSM-V insomnia in Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 3). Sleep Med. 2014;15(6):708-713.
5.4-5	Chung KF, Yeung WF, Ho FYY, Yung KP, Yu YM, Kwok CW. Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: the Diagnostic and Statistical Manual (DSM), International Classification of Diseases (ICD) and International Classification of Sleep Disorders (ICSD). Sleep Med. 2015;16(4):477-82.
5.4-6	北村尚人, 中谷淳子, 中田光紀. 睡眠問題と主観的健康感の関連—勤労者を対象とした大規模疫学調査—. 産業医科大学雑誌. 2014;36(4):295-300.
5.4-7	Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169(5):447-53.
5.4-8	Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, Mérette C, LeBlanc M, Savard J. Incidence, Persistence, and Remission Rates of Insomnia Over 5 Years. JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2018782.
5.4-9	Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, Skene N, Bryois J, Hammerschlag AR, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. Nat Genet. 2019;51(3):394-403.
5.4-10	Lind MJ, Aggen SH, Kirkpatrick RM, Kendler KS, Amstadter AB. A Longitudinal Twin Study of Insomnia Symptoms in Adults. Sleep. 2015;38(9):1423-30.
5.4-11	Klink ME, Quan SF, Kaltenborn WT, Lebowitz MD. Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. Arch Intern Med. 1992;152(8):1634-7.
5.4-12	Utsugi M, Saijo Y, Yoshioka E, Horikawa N, Sato T, Gong Y, et al. Relationships of Occupational Stress to Insomnia and Short Sleep in Japanese Workers. Sleep. 2005;28(6):728-735.
5.4-13	長尾賢太郎, 栗山健一. 成人不眠症の背景にある心理行動学的要因. 精神医学. 2018;60(9):973-981.
5.4-14	三島和夫, 阿部又一郎. 不眠症の病理・病態生理. 日本臨牀. 2009;67(8):1483-1487.
5.4-15	Dressle RJ, Feige B, Spiegelhalter K, Schmucker C, Benz F, Mey NC, et al. HPA axis activity in patients with chronic insomnia: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Sleep Med Rev. 2022;62:101588.
5.4-16	Spiegelhalter K, Fuchs L, Ladwig J, Kyle SD, Nissen C, Voderholzer U, et al. Heart rate and heart rate variability in subjectively reported insomnia. J Sleep Res. 2011;20(1 Pt 2):137-145.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
5.4-17	Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. <i>Am J Psychiatry</i> . 2004;161(11):2126-8.
5.4-18	Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D, Roth T. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. <i>Sleep</i> . 1988;11(1):54-60.
5.4-19	Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. <i>Science</i> . 1999. 284(5423):2177-2181.
5.4-20	Wright H, Lack L, Bootzin R. Relationship between dim light melatonin onset and the timing of sleep in sleep onset insomniacs. <i>Sleep and Biological Rhythms</i> . 2006;4:78-80.
5.4-21	Lack LC, Micic G, Lovato N. Circadian aspects in the aetiology and pathophysiology of insomnia. <i>J Sleep Res</i> . 2023;32(6):e13976.
5.4-22	Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Hypertension Research</i> . 2013;36(11):985-995.
5.4-23	Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. <i>Diabetes Care</i> . 2009;32(11):1980-5.
5.4-24	Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>BMC Psychiatry</i> . 2016;16(1):375.
5.4-25	Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. <i>J Affect Disord</i> . 2011;135(1-3):10-9.
5.4-26	Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. <i>Sleep</i> . 2007;30(7):873-80.
5.4-27	Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. <i>Sleep Med Rev</i> . 2018;40:4-16.
5.4-28	Ballesio A, Aquino MRJV, Kyle SD, Ferlazzo F, Lombardo C. Executive Functions in Insomnia Disorder: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. <i>Front Psychol</i> . 2019;10:101.
5.4-29	Garbarino S, Magnavita N, Guglielmi O, Maestri M, Dini G, Bersi FM, et al. Insomnia is associated with road accidents. Further evidence from a study on truck drivers. <i>PLoS One</i> . 2017;12(10):e0187256.
5.4-30	Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, Fitzgerald T, Hajak G, Roth T, et al. Insomnia, comorbidity, and risk of injury among insured Americans: results from the America Insomnia Survey. <i>Sleep</i> . 2012;35(6):825-34.
5.4-31	武村真治, 大井田隆, 兼板佳孝, 内山真. 睡眠障害の経済的評価. <i>老年医学</i> . 2007;45(6):679-85.
5.4-32	厚生労働科学研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ. 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン. 2013.
5.4-33	Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> . 2015;163(3):191-204.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
5.4-34	Turner AD, Ong JC, Jones AL, Tu A, Salanitro M, Crawford MR. Neurocognitive functioning in comorbid insomnia and sleep apnea patients is better after positive airway pressure therapy, but worse after cognitive behavioral therapy for insomnia: exploratory analysis of cognitive outcomes from the Multidisciplinary Approach to the Treatment of Insomnia and Comorbid Sleep Apnea Study. Sleep. 2023;46(8):zsad128.
5.4-35	Kyle SD, Miller CB, Rogers Z, Siriwardena AN, Macmahon KM, Espie CA. Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: implications for the clinical management of insomnia disorder. Sleep. 2014;37(2):229-37.
5.4-36	Ong JC, Kuo TF, Manber R. Who is at risk for dropout from group cognitive-behavior therapy for insomnia? J Psychosom Res. 2008;64(4):419-25.
5.4-37	Watanabe Y, Kuroki T, Ichikawa D, Ozone M, Uchimura N, Ueno T. Effect of smartphone-based cognitive behavioral therapy app on insomnia: a randomized, double-blind study. Sleep. 2023;46(3):zsac270.
5.4-38	Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307-49.
5.4-39	Okuda S, Qureshi ZP, Yanagida Y, Ito C, Homma Y, Tokita S. Hypnotic prescription trends and patterns for the treatment of insomnia in Japan: analysis of a nationwide Japanese claims database. BMC Psychiatry. 2023;23(1):278.
5.4-40	FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines. [internet]. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; c2019 [cited 2019 Apr 30].
5.4-41	Borchert JS, Wang B, Ramzanali M, Stein AB, Malaiyandi LM, Dineley KE. Adverse Events Due to Insomnia Drugs Reported in a Regulatory Database and Online Patient Reviews: Comparative Study. J Med Internet Res. 2019;21(11):e13371.
5.4-42	Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, van der Velde N; EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. II. Psychotropics. J Am Med Dir Assoc. 2018;19(4):371.e11-371.e17.
5.4-43	Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. Drug Saf. 2007;30(2):171-84.
5.4-44	Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet. 1998;352(9137):1331-6.
5.4-45	日本老年医学会, 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班.
5.4-46	日本神経学会, 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院. 第3章 治療, p.54-117.
5.4-47	Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. N Engl J Med. 2017;376(12):1147-57.
5.4-48	Takeshima N, Ogawa Y, Hayasaka Y, Furukawa TA. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. Psychiatry Res. 2016;237:201-7.
5.4-49	ロゼレム錠8mg 添付文書, 武田薬品工業株式会社, 2023年11月改訂(第2版).

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
5.4-50	Mets MAJ, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. <i>Sleep</i> . 2011;34(10):1327-34.
5.4-51	Cox CD, Breslin MJ, Whitman DB, Schreier JD, McGaughey GB, Bogusky MJ, et al. Discovery of the dual orexin receptor antagonist [(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone (MK-4305) for the treatment of insomnia. <i>J Med Chem</i> . 2010;53(14):5320-32.
5.4-52	Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In Vitro and In Silico Characterization of Lemborexant (E2006), a Novel Dual Orexin Receptor Antagonist. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2017;362(2):287-95.
5.4-53	ベルソムラ錠10mg, 同錠15mg, 同錠20mg 添付文書, MSD株式会社, 2023年8月改訂(第2版).
5.4-54	デエビゴ錠2.5mg, 同錠5mg, 同錠10mg 添付文書, エーザイ株式会社, 2024年2月改訂(第2版).
5.4-55	Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Suvorexant for Primary Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. <i>PLoS One</i> . 2015;10(8):e0136910.
5.4-56	McElroy H, O' Leary B, Adena M, Campbell R, Monfared AAT, Meier G. Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network meta-analysis. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2021;27(9):1296-308.
5.4-57	Hagiya H, Koyama T, Zamami Y, Tatebe Y, Funahashi T, Shinomiya K, et al. Fall-related mortality trends in older Japanese adults aged ≥65 years: a nationwide observational study. <i>BMJ Open</i> . 2019;9(12):e033462.
5.4-58	奥田 貴久, 山田 敏弘. 交通死亡事故. <i>日本大学医学雑誌</i> . 2021;80(2):97-9.
5.4-59	Yu NW, Chen PJ, Tsai HJ, Huang CW, Chiu YW, Tsay WI, et al. Association of benzodiazepine and Z-drug use with the risk of hospitalisation for fall-related injuries among older people: a nationwide nested case-control study in Taiwan. <i>BMC Geriatr</i> . 2017;17(1):140.
5.4-60	桜井武, オレキシンによる覚醒と睡眠の制御, 蛋白質核酸酵素. 2007;52(14):1840-8
5.4-61	Futamura A, Suzuki R, Tamura Y, Kawamoto H, Ohmichi M, Hino N, et al. Discovery of ORN0829, a potent dual orexin 1/2 receptor antagonist for the treatment of insomnia. <i>Bioorg Med Chem</i> . 2020;28(13):115489.
5.4-62	Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle, Guidance for Industry, DRAFT GUIDANCE. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2015.
5.4-63	Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), November 2017.
5.4-64	Iwata M, Iwamoto K, Kitajima I, Nogi T, Onishi K, Kajiyama Y, et al. Validity and reliability of a driving simulator for evaluating the influence of medicinal drugs on driving performance. <i>Psychopharmacology</i> . 2021;238(3):775-86.
5.4-65	Iwamoto K, Iwata M, Kambe D, Imadera Y, Tachibana N, Kajiyama Y, et al. Residual effects of zopiclone on driving performance using a standardized driving simulator among healthy volunteers. <i>Psychopharmacology</i> . 2022;239(3):841-50.
5.4-66	栗原雅直, 神保真也, 広瀬徹也, 朝野潤二, 遠藤俊一, 藤谷豊, 他. 二重盲検法によるID-540(Fludiazepam), Diazepam およびPlacebo の神経症に対する薬効の比較ならびに依存性調査表試案について. <i>臨床評価</i> . 1977;5(2):341-68.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
5.4-67	Pan B, Ge L, Lai H, Hou L, Tian C, Wang Q, et al. The Comparative Effectiveness and Safety of Insomnia Drugs: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 153 Randomized Trials. <i>Drugs</i> . 2023;83(7):587-619.
5.4-68	健康づくりのための睡眠指針の改訂に関する検討会. 健康づくりのための睡眠ガイド2023. https://www.mhlw.go.jp/content/001254003.pdf .
5.4-69	厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. https://www.mhlw.go.jp/content/001066903.pdf
5.4-70	American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th edition. 2013. Arlington, VA. (高橋三郎, 大野裕監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014. 12章 睡眠-覚醒障害群, p.355-414)
5.4-71	堀玲子, 田中春仁, 塩見利明. DSM-5改訂における睡眠覚醒障害について. <i>Progress in Medicine</i> . 2013;33(12):2629-34.
5.4-72	Fitzgerald T, Vietri J. Residual Effects of Sleep Medications Are Commonly Reported and Associated with Impaired Patient-Reported Outcomes among Insomnia Patients in the United States. <i>Sleep Disord</i> . 2015;2015:607148.
5.4-73	Hamilton RA, Garnett WR, Kline BJ. Determination of mean valproic acid serum level by assay of a single pooled sample. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 1981;29(3):408-13.
5.4-74	野田明子, 古池保雄. 終夜睡眠ポリグラフィ. <i>生体医工学</i> . 2008; 46(2): 134-43.
5.4-75	Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. <i>Sleep Medicine</i> . 2001; 2: 297-307.
5.4-76	Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 1996;11 Suppl 3:89-95.
5.4-77	Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: Results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. <i>Neurology</i> . 1995;45:1956-61.
5.4-78	Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. <i>Medical Care</i> . 1996; 34(3): 220-33.
5.4-79	Hindmarch I. A 1,4-benzodiazepine, temazepam (K 3917), its effect on some psychological parameters of sleep and behaviour. <i>Arzneimittelforschung</i> . 1975;25(11):1836-9.
5.4-80	McCrae CS, Lichstein KL. Secondary insomnia: diagnostic challenges and intervention opportunities. <i>Sleep Medicine Reviews</i> . 2001; 5(1): 47-61.
5.4-81	Buysse DJ, Reynolds GF 3rd, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, et al. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the international classification of sleep disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. <i>Sleep</i> . 1994; 17(7): 630-7.
5.4-82	Takeuchi Y, Sano H, Asai Y, Miyazaki M, Iwakura M, Maeda Y. Real-world evidence of the safety and efficacy profile of suvorexant in elderly patients with insomnia: a sub-analysis of the post-marketing drug-use results survey in Japan. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2020; 36(3): 465-71.
5.4-83	de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1998;95(1):322-7.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
5.4-84	Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92(4):573-85.
5.4-85	Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattmam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(19):10911-6.
5.4-86	Akanmu MA, Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. Brain Res. 2005;1048(1-2):138-45.

添付しない資料一覧

第3部(モジュール3):品質に関する文書

3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション / プロセス評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器 / 用具との適合性
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.3	新規添加剤

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.5	排泄
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7.1	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表
5.3.7.5	臨床検査値の変動図