(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7573015号
(P7573015)

(45)発行日　令和6年10月24日(2024.10.24)

(24)登録日　令和6年10月16日(2024.10.16)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/506(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/506
Ａ６１Ｐ　25/20　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/20
Ａ６１Ｋ　31/4196(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/4196
Ａ６１Ｋ　31/7048(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/7048
Ａ６１Ｋ　31/277(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/277

ＦＩ

請求項の数　3　（全16頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-505314(P2022-505314)
(86)(22)出願日　令和2年8月19日(2020.8.19)
(65)公表番号　特表2022-547388(P2022-547388A)
(43)公表日　令和4年11月14日(2022.11.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/046894
(87)国際公開番号　WO2021/050219
(87)国際公開日　令和3年3月18日(2021.3.18)
審査請求日　令和5年6月22日(2023.6.22)
(31)優先権主張番号　PCT/US2019/051141
(32)優先日　令和1年9月13日(2019.9.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
特許法第３０条第２項適用　発行日　令和１年８月１９日
刊行物　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｉ
最終頁に続く

(73)特許権者　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川 芳樹
(74)代理人　100128381
弁理士　清水 義憲
(74)代理人　100126653
弁理士　木元 克輔
(74)代理人　100135242
弁理士　江守 英太
(72)発明者　サバント ランドリー イシャニ
アメリカ合衆国　ニュージャージー州バーナーズヴィル １１１ ハイビュー ア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　不眠症治療用医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する不眠症治療用経口医薬組成物であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与され、該ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤が、フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル、イトラコナゾール又はクラリスロマイシンである、医薬組成物。

【請求項２】

前記医薬組成物が、３０８～５３３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記医薬組成物が、１７．０～２６．９ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、請求項１又は２に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、不眠症治療用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

脳視床下部に局在するニューロンで発現している２種の脳内神経ペプチド、オレキシン－Ａ（ＯＸ－Ａ、３３個のアミノ酸からなるペプチド）及びオレキシン－Ｂ（ＯＸ－Ｂ、２８個のアミノ酸からなるペプチド）は、主として脳内に存在するＧタンパク質共役型受容体、即ちオレキシン受容体（特許文献１～４）の内在性リガンドとして発見された（特許文献５、非特許文献１）。オレキシン受容体には、２種のサブタイプ、１型サブタイプであるＯＸ１受容体（ＯＸ１）及び２型サブタイプであるＯＸ２受容体（ＯＸ２）が存在することが知られている。ＯＸ１はＯＸ－ＢよりＯＸ－Ａに選択的に結合し、ＯＸ２はＯＸ－Ｂと同様にＯＸ－Ａにも結合する。オレキシンは、ラットの食物消費を刺激することが見出されており、摂食行動を調節する中枢フィードバック機構における、これらペプチドのメディエーターとしての生理学的役割が示唆されている（非特許文献１）。一方、また、オレキシンが睡眠覚醒状態を調節することが観察され、従って、オレキシンは不眠症や他の睡眠障害と同様に、ナルコレプシーのための新たな治療法につながると考えられている（非特許文献２）。さらに、麻薬依存症及びニコチン依存症に関連している、神経可塑性における腹側被蓋領域でのオレキシンシグナルが、生体内で重要な役割を果たしていることが示唆されている（非特許文献３、非特許文献４）。また、ラットを用いた実験において、ＯＸ２を選択的に阻害するとエタノール依存症を軽減することが報告されている（非特許文献５）。さらに、ラットにおいて鬱病と不安症に関係のある副腎皮質刺激ホルモン放出因子（ＣＲＦ）がオレキシン誘発性行動に関与しており、オレキシンはストレス反応において重要な役割を果たしている可能性があることが報告されている（非特許文献６）。

【０００３】

一方、オレキシン受容体拮抗作用を有し、不眠症などの睡眠障害の治療剤としての利用可能性を有する化合物として、レンボレキサント（化合物名：（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（（２，４－ジメチルピリミジン－５－イル）オキシ）メチル）－２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド）が知られている（特許文献６）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００４】

【文献】国際公開第１９９６／３４８７７号
【文献】特開平１０－３２７８８８号公報
【文献】特開平１０－３２７８８９号公報
【文献】特開平１１－１７８５８８号公報
【文献】特開平１０－２２９８８７号公報
【文献】国際公開第２０１６／０６３９９５号

【非特許文献】

【０００５】

【文献】Ｓａｋｕｒａｉ Ｔ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１９９８，９２，５７３－５８５
【文献】Ｃｈｅｍｅｌｌｉ Ｒ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１９９９，９８，４３７－４５１
【文献】Ｓ．Ｌ．Ｂｏｒｇｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｎ，２００６，４９，５８９－６０１
【文献】Ｃ．Ｊ．Ｗｉｎｒｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２０１０，５８，１８５－１９４
【文献】Ｊ．Ｒ．Ｓｈｏｂｌｏｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２０１０，２１５：１９１－２０３
【文献】Ｔ．Ｉｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，２０００，２７０，３１８－３２３

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
本発明者らは、後述の実施例に記載されているとおり、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する医薬組成物とＣＹＰ３Ａを阻害する薬剤を併用投与すると、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という新規な課題を見出した。本発明は、レンボレキサントをＣＹＰ３Ａを阻害する薬剤と併用した場合であっても、有効かつ安全な不眠症治療用医薬組成物を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明は以下の［１］から［３２］に関する。
［１］レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する不眠症治療用経口医薬組成物であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇである、医薬組成物。
［２］前記医薬組成物が、約１１３～約５３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、［１］に記載の医薬組成物。
［３］前記医薬組成物が、約１６．５～約５６．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、［１］又は［２］に記載の医薬組成物。
［４］レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する不眠症治療用経口医薬組成物であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される、医薬組成物。
［５］前記医薬組成物が、約３０８～約５３３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、［４］に記載の医薬組成物。
［６］前記医薬組成物が、約１７．０～約２６．９ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、［４］又は［５］に記載の医薬組成物。
［７］レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する不眠症治療用経口医薬組成物であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇである、医薬組成物。
［８］前記医薬組成物が、約１１３～約５３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、［７］に記載の医薬組成物。
［９］前記医薬組成物が、約１６．５～約５６．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、［７］又は［８］に記載の医薬組成物。
［１０］レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する不眠症治療用経口医薬組成物であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される、医薬組成物。
［１１］前記医薬組成物が、約３０９～約３３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、［１０］に記載の医薬組成物。
［１２］前記医薬組成物が、約１６．５～約１７．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、［１０］又は［１１］に記載の医薬組成物。
［１３］レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する不眠症治療用経口医薬組成物であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤

とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇである、医薬組成物。
［１４］レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する不眠症治療用経口医薬組成物であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５ｍｇであり、症状により一日当たり１０ｍｇに増量してもよく、ただし、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇである、医薬組成物。
［１５］前記ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤が、フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル、イトラコナゾール又はクラリスロマイシンである、［１］～［６］、［１３］及び［１４］のいずれかに記載の医薬組成物。
［１６］前記ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤が、シロスタゾールである、［７］～［１４］のいずれかに記載の医薬組成物。
［１７］不眠症を治療する方法であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する医薬組成物を経口的に患者に投与することを含み、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇである、方法。
［１８］前記医薬組成物が、約１１３～約５３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、［１７］に記載の方法。
［１９］前記医薬組成物が、約１６．５～約５６．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、［１７］又は［１８］に記載の方法。
［２０］不眠症を治療する方法であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する医薬組成物を経口的に患者に投与することを含み、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される、方法。
［２１］前記医薬組成物が、約３０８～約５３３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、［２０］に記載の方法。
［２２］前記医薬組成物が、約１７．０～約２６．９ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、［２０］又は［２１］に記載の方法。
［２３］不眠症を治療する方法であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する医薬組成物を経口的に患者に投与することを含み、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇである、方法。
［２４］前記医薬組成物が、約１１３～約５３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、［２３］に記載の方法。
［２５］前記医薬組成物が、約１６．５～約５６．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、［２３］又は［２４］に記載の方法。
［２６］不眠症を治療する方法であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する医薬組成物を経口的に患者に投与することを含み、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される、方法。
［２７］前記医薬組成物が、約３０９～約３３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する、［２６］に記載の方法。
［２８］前記医薬組成物が、約１６．５～約１７．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する、［２６］又は［２７］に記載の方法。

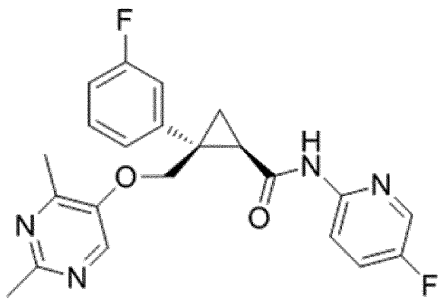
［２９］不眠症を治療する方法であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する医薬組成物を経口的に患者に投与することを含み、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇである、方法。
［３０］不眠症を治療する方法であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する医薬組成物を経口的に患者に投与することを含み、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５ｍｇであり、症状により一日当たり１０ｍｇに増量してもよく、ただし、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇである、方法。
［３１］前記ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤が、フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル、イトラコナゾール又はクラリスロマイシンである、［１７］～［２２］、［２９］及び［３０］のいずれかに記載の方法。
［３２］前記ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤が、シロスタゾールである、［２３］～［３０］のいずれかに記載の方法。

【発明の効果】
【０００８】
本発明によれば、レンボレキサントをＣＹＰ３Ａを阻害する薬剤と併用した場合であっても、有効かつ安全な不眠症治療用医薬組成物を提供することができる。

【図面の簡単な説明】
【０００９】
【図１】（ａ）は、試験例３において、健康成人にレンボレキサント１、２．５、５、１０、２５、５０、１００及び２００ｍｇを単回投与したときの、０～２４０時間までの平均血漿中レンボレキサントの濃度推移を示す。（ｂ）は、試験例３において、健康成人にレンボレキサント１、２．５、５、１０、２５、５０、１００及び２００ｍｇを単回投与したときの、０～２４時間までの平均血漿中レンボレキサントの濃度推移を示すグラフである。なお、グラフ中の各ポイントは平均値＋標準偏差を示す。

【発明を実施するための形態】
【００１０】
以下、本発明の内容について詳細に説明する。
【００１１】
本明細書において「レンボレキサント」とは、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（（２，４－ジメチルピリミジン－５－イル）オキシ）メチル）－２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミドを意味する。その構造式を以下に示す。

【化１】



【００１２】
本明細書において「薬剤学的に許容される塩」とは、レンボレキサントと塩を形成されるものであれば特に限定されず、具体的には例えば、無機酸塩、有機酸又は酸性アミノ酸塩等の酸付加塩が挙げられる。
【００１３】
無機酸との塩の一態様としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の一態様としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。本明細書において、レンボレキサントの薬剤学的に許容される塩の用量はその遊離形に基づいて計算することができる。
【００１４】
レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩は、例えば、国際公開第２０１２／０３９３７１号、国際公開第２０１３／１２３２４０号に記載された方法により製造することができる。
【００１５】
本明細書において「不眠症」とは、入眠障害、睡眠維持障害、早朝覚醒、熟眠障害などの症状によって特徴付けられる睡眠障害を意味する。また、本明細書における「不眠症」は、一過性不眠症、短期不眠症、長期（慢性）不眠症を含む。
【００１６】
本実施形態に係るレンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩を含有する不眠症治療用経口医薬組成物（以下、「本実施形態に係る医薬組成物」とも言う。）は、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩と薬剤学的に許容される添加物とを混和することにより製造することができる。本実施形態に係る医薬組成物は、例えば、第十六改正日本薬局方の製剤総則に記載の方法など既知の方法に従って製造することができる。
【００１７】
本実施形態に係る医薬組成物は、経口的に不眠症の患者に投与され、その通常用量は成人一日当たり５～１０ｍｇである。なお、本実施形態に係る医薬組成物の通常用量を成人一日当たり５ｍｇとし、症状により一日当たり１０ｍｇに増量することもできる。
【００１８】
本明細書において「Ｃｍａｘ」とは、最大血漿中濃度を意味する。Ｃｍａｘを算出することにより、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の有効性、特に入眠作用を評価することができる。
【００１９】
本明細書において「ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）」とは、薬剤投与直後（０時間）から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積を意味する。ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を算出することにより、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の有効性及び安全性を評価することができる。
【００２０】
本明細書において「約」とは、±５％の範囲内の数値を示す。
【００２１】
ＣＹＰ３Ａは、薬物代謝酵素の１種であり、「シトクロムＰ４５０、ファミリー３、サブファミリーＡ」と同義である。
【００２２】
本明細書において「ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤」とは、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）のガイダンス「Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ：Ｔａｂｌｅ ｏｆ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅｓ，Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｎｄｕｃｅｒｓ（２０１７年１１月１４日））」のＴａｂｌｅ ３－２及び「ＦＤＡ Ｇｕｉｄａｎｃｅ ｆｏｒ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ．Ｄｒｕｇ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ Ｓｔｕｄｉｅｓ－Ｓｔｕｄｙ Ｄｅｓｉｇｎ，Ｄａｔａ Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｉｍｐ

ｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ Ｄｏｓｉｎｇ， ａｎｄ ｌａｂｅｌｉｎｇ Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ．Ｄｒａｆｔ Ｇｕｉｄａｎｃｅ．Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２０１２」のＴａｂｌｅ ３に記載されているＣＹＰ３Ａ阻害作用の分類に従い、ＣＹＰ３Ａの基質の代謝におけるＡＵＣを２倍以上５倍未満増加させるか（ＣＹＰ３Ａを中程度阻害）又はＡＵＣを５倍以上増加させる（ＣＹＰ３Ａを強力に阻害）薬剤を意味する。ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤としては、例えば、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が挙げられる。

【００２３】

本明細書において「ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤」とは、上記ＦＤＡのガイダンスに従い、ＣＹＰ３Ａの基質の代謝におけるＡＵＣを１．２５倍以上２倍未満増加させる薬剤を意味する。ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤としては、例えば、シロスタゾールが挙げられる。

【００２４】

本実施形態に係る医薬組成物は、ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇである。レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩をこの用量とすることにより、本実施形態に係る医薬組成物の有効性と安全性を両立させることが可能となる。

【００２５】

本実施形態に係る医薬組成物において、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、当該医薬組成物は、ある態様では約１１３～約５３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する。

【００２６】

本実施形態に係る医薬組成物において、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであり、当該医薬組成物は、ある態様では約１６．５～約５６．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する。

【００２７】

本実施形態に係る医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであるとき、当該医薬組成物は、ある態様では約３０８～約５３３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成し、ある態様では約３０８～約４４５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成し、ある態様では約３７４～約５３３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する。平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）が上記範囲内にあると、ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤と併用する場合における本実施形態に係る医薬組成物の有効性及び安全性が確保されうる。ここで、「平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）」とは、ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の幾何平均を意味する。

【００２８】

本実施形態に係る医薬組成物がＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤とともに患者に投与される場合であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり２．５ｍｇであるとき、当該医薬組成物は、約１７．０～約２６．９ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成し、ある態様では約１７．０～約２１．１ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成し、ある態様では約１８．１～約２６．９ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する。平均Ｃｍａｘが上記範囲内にあると、ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤と併用する場合における本実施形態に係る医薬組成物の有効性（特に、入眠作用）が確保されうる。ここで、「平均Ｃｍａｘ」とは、Ｃｍａｘの幾何平均を意味する。

【００２９】

本実施形態に係る医薬組成物は、ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇである。レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩をこの用量とすることにより、本実施形態に係る医薬組成物の有効性と安全性を両立させることが可能となる。

【００３０】

本実施形態に係る医薬組成物において、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇであり、当該医薬組成物は、ある態様では約１１３～約５３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する。

【００３１】

本実施形態に係る医薬組成物において、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の通常用量が一日当たり５～１０ｍｇであり、該医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合には、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇであり、当該医薬組成物は、ある態様では約１６．５～約５６．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する。

【００３２】

本実施形態に係る医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇであるとき、当該医薬組成物は、ある態様では約３０９～約３３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を達成する。平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）が上記範囲内にあると、ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤と併用する場合における本実施形態に係る医薬組成物の有効性及び安全性が確保されうる。

【００３３】

本実施形態に係る医薬組成物がＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤とともに患者に投与される場合であって、レンボレキサント又はその薬剤学的に許容される塩の用量が一日当たり５ｍｇであるとき、当該医薬組成物は、ある態様では約１６．５～約１７．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成する。平均Ｃｍａｘが上記範囲内にあると、ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤と併用する場合における本実施形態に係る医薬組成物の有効性（特に、入眠作用）が確保されうる。

【実施例】

【００３４】

以下の試験例は本発明の種々の側面を説明するが、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【００３５】

［試験例１］健康成人におけるレンボレキサントの薬物動態に及ぼす、ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤の影響

（１－１：レンボレキサントとフルコナゾール（ＣＹＰ３Ａを中程度阻害する薬剤）との併用投与）

１４名の健康成人（男女、１８～５５歳）に、レンボレキサント１０ｍｇを単回投与し（レンボレキサントの単独投与）、当該レンボレキサントの単回投与を１日目として、１１日目から２６日目までフルコナゾール２００ｍｇを１日１回（１１日目のみ一日２回）投与し、１５日目にレンボレキサント１０ｍｇを単回投与した（レンボレキサントとフルコナゾールの併用投与）。レンボレキサントの単独投与時、及びレンボレキサントとフルコナゾールの併用投与時におけるレンボレキサントの血漿中濃度を高速液体クロマトグラフ／タンデム質量分析（以下、「ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ」と称する）にて以下の条件で測定し、ＣｍａｘとＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の幾何平均値を算出した。結果を表１に示す。

（使用装置）

ＨＰＬＣ（ポンプ：ＬＣ－１０ＡＤｖｐ又はＬＣ－２０ＡＤ、オートサンプラーＳＩＬ－２０ＡＣＨＴ、島津製作所）

質量分析装置（ＡＰＩ５０００又はＡＰＩ５５００、ＡＢ　Ｓｃｉｅｘ）
（前処理）
　ヒト血漿１００μＬに１０μＬの内標準物質溶液（重水素標識したレンボレキサント）を加え、１０μＬのアンモニア水で塩基性条件下にした後、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）で液液抽出した。撹拌（約１０分間）及び遠心分離（約１４０００ｒｐｍ、約１０分間）を行った後、その上層を３０℃かつ窒素気流下で蒸発乾固させ、２００μＬの０．１％ギ酸含有アセトニトリル／水混液（５０／５０、ｖ／ｖ）で再溶解し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳのサンプルとした。
（測定条件）
　移動相Ａ：０．１％ギ酸水溶液
　移動相Ｂ：アセトニトリル
　分析カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｘ　ＸＢ－Ｃ１８（５μｍ、４．６×２５０ｍｍ）
　測定時間：１７．５分
　グラジエント条件：移動相Ｂについて、０から２分は３５％、２分から５分で３８％までリニアに増加、５分から１１．５分は３８％で維持、１１．５分から１２．１分で５５％までリニアに増加、１２．１分から１４．５分は５５％で維持、１４．６分で３５％に減少、１７．５分まで維持。
　流速：０分から７分は１．２ｍＬ／ｍｉｎ、７分から８分で０．７ｍＬ／ｍｉｎまで減速、８分から１１．６分まで０．７ｍＬ／ｍｉｎで維持、１１．６分から１２分にかけて１．２ｍＬ／ｍｉｎまで加速、１７．５分まで１．２ｍＬ／ｍｉｎで維持。
　測定はエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）法のポジティブ検出によりＭＲＭモードで行った。レンボレキサントのＭＲＭトランジション（前駆イオンとプロダクトイオンとの組み合わせ）はｍ／ｚ　４１１＞２８７（ＣＥ３０）を用いた。内標準物質には重水素標識したレンボレキサントを用いｍ／ｚ　４１４＞２９０（ＣＥ１８）を用いた。使用したＡＰＩ５５００／５５００Ｑｔｒａｐの各種パラメータを以下に示す。
　Ｉｏｎ　ｓｐｒａｙ　Ｖｏｌｔａｇｅ：５５００ｖ、Ｃｕｒｔａｉｎ　Ｇａｓ　４０、ＣＡＤ　８、Ｇａｓ１　７０、Ｇａｓ２　７０、ＤＰ１００、Ｄｗｅｌｌ　ｔｉｍｅ　２５０（パラメータはこの限りではない）
　血漿中レンボレキサントの濃度は、レンボレキサントと内標準物質のピーク面積の比から作成した最小二乗法により逆回帰して作成した内標準検量線を用いて算出した。
【００３６】
（１－２：レンボレキサントとイトラコナゾール（ＣＹＰ３Ａを強力に阻害する薬剤）との併用投与）
　１５名の健康成人（男女、２１～５５歳）に、レンボレキサント１０ｍｇを単回投与し（レンボレキサントの単独投与）、当該レンボレキサントの単回投与を１日目として、１５日目から３４日目までイトラコナゾール２００ｍｇを１日１回投与し、２２日目にレンボレキサント１０ｍｇを単回投与した（レンボレキサントとイトラコナゾールの併用投与）。レンボレキサントの単独投与時、及びレンボレキサントとイトラコナゾールの併用投与時におけるレンボレキサントの血漿中濃度をＬＣ－ＭＳ／ＭＳにて試験例１の（１－１）と同様の条件で測定し、ＣｍａｘとＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の幾何平均値を算出した。結果を表２に示す。
【００３７】
【表１】

	レンボレキサントの単独投与(a)	レンボレキサントとフルコナゾールの併用投与(b)	(a)に対する(b)の比
Cmax (ng/mL)	54.4	88.3	1.62
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	374	1480	4.17

【００３８】
【表２】

	レンボレキサントの単独投与(c)	レンボレキサントとイトラコナゾールの併用投与(d)	(c)に対する(d)の比
Cmax (ng/mL)	54.3	73.9	1.36
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	433	1580	3.70

【００３９】
表１より、レンボレキサントとフルコナゾールを併用投与すると、レンボレキサントを単独投与したときと比較して、レンボレキサントの平均Ｃｍａｘが６２％、平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）が３１７％それぞれ増加した。また、表２より、レンボレキサントとイトラコナゾールを併用投与すると、レンボレキサントを単独投与したときと比較して、レンボレキサントの平均Ｃｍａｘが３６％、平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）が２７０％それぞれ増加した。これより、レンボレキサントとＣＹＰ３Ａを阻害する薬剤を併用投与すると、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ことが示唆された。
【００４０】
（１－３）レンボレキサントとＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤の併用投与時における、レンボレキサントの薬物動態の予測
レンボレキサントのＣｍａｘ及びＡＵＣ（０－ｉｎｆ）はレンボレキサントの用量に比例することから、上記（１－１）及び（１－２）にて得られた、レンボレキサント１０ｍｇとフルコナゾールとの併用投与時及びレンボレキサント１０ｍｇとイトラコナゾールとの併用投与時におけるレンボレキサントの平均Ｃｍａｘと平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）を基に、レンボレキサント２．５ｍｇとフルコナゾールとの併用投与時及びレンボレキサント２．５ｍｇとイトラコナゾールとの併用投与時におけるレンボレキサントの平均Ｃｍａｘと平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の予測値（いずれも幾何平均値）を算出した。結果を、上記（１－１）及び（１－２）におけるレンボレキサント１０ｍｇの単独投与時の実測値と併せて表３及び表４に示す。
【００４１】
【表３】

レンボレキサント(10mg)の単独投与		レンボレキサント(2.5mg)とフルコナゾールの併用投与	
Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng*hr/mL)
54.4 (46.7, 63.3)	374 (314, 446)	22.1 (18.1, 26.9)	370 (308, 445)

※括弧内は95%信頼区間の下限値及び上限値を示す。

【００４２】
【表４】

レンボレキサント(10mg)の単独投与		レンボレキサント(2.5mg)とイトラコナゾールの併用投与	
Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng*hr/mL)
54.3 (47.4, 62.3)	433 (349, 537)	18.9 (17.0, 21.1)	447 (374, 533)

※括弧内は95%信頼区間の下限値及び上限値を示す。

【００４３】

レンボレキサント２．５ｍｇとフルコナゾールを併用投与したときのレンボレキサントの平均Ｃｍａｘ及び平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の予測値は、レンボレキサント１０ｍｇを単独投与したときのレンボレキサントの平均Ｃｍａｘ及び平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）と比較して、それぞれ５９．４％及び１．１％低い値となることが確認された。また、レンボレキサント２．５ｍｇとイトラコナゾールを併用投与したときのレンボレキサントの平均Ｃｍａｘ及び平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の予測値は、レンボレキサント１０ｍｇを単独投与したときのレンボレキサントの平均Ｃｍａｘ及び平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）と比較して、平均Ｃｍａｘは６５．２％低い値となり、平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）は３．２％高い値となることが確認された。なお、レンボレキサント２．５ｍｇとイトラコナゾールを併用投与したときのレンボレキサントの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の予測値の９５％信頼区間の上限値は、レンボレキサント１０ｍｇを単独投与したときのレンボレキサントの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の９５％信頼区間の上限値を下回った。

【００４４】

したがって、レンボレキサント２．５ｍｇとＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤を併用したときのレンボレキサントの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の予測値は、レンボレキサント１０ｍｇを単独投与したときのレンボレキサントの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）と近似していた。したがって、レンボレキサント２．５ｍｇとＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤を併用したときの有効性及び安全性は、レンボレキサント１０ｍｇを単独投与したときと同等であると考えられる。

【００４５】

また、レンボレキサント２．５ｍｇとＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤を併用したときのレンボレキサントの平均Ｃｍａｘの予測値は、レンボレキサント１０ｍｇを単独投与したときのレンボレキサントの平均Ｃｍａｘよりも低い値であったが、レンボレキサント５ｍｇを６名の健康成人（男女、３２～５３歳）に単独投与したときのレンボレキサントの平均Ｃｍａｘ（２２．３ｎｇ／ｍＬ）と近似していた。したがって、レンボレキサント２．５ｍｇとＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤を併用したときの有効性（特に、入眠作用）は、レンボレキサント５ｍｇを単独投与したときと同等であると考えられる。

【００４６】

以上より、ＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤と併用する際のレンボレキサントの用量は、一日当たり２．５ｍｇとすることが推奨される。また、上記表３及び４より、レンボレキサント２．５ｍｇとＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤を併用すると、レンボレキサントは約３０８～約５３３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）（フルコナゾール併用時の９５％信頼区間の下限値～イトラコナゾール併用時の９５％信頼区間の上限値）、約３０８～約４４５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）（フルコナゾール併用時の９５％信頼区間の下限値～フルコナゾール併用時の９５％信頼区間の上限値）又は約３７４～約５３３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）（イトラコナゾール併用時の９５％信頼区間の下限値～イトラコナゾール併用時の９５％信頼区間の上限値）を達成することが確認された。さらに、上記表３及び４より、レンボレキサント２．５ｍｇとＣＹＰ３Ａを中程度又は強力に阻害する薬剤を併用すると、レンボレキサントは約１７．０～約２６．９ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘ（イトラコナゾール併用時の９５％信頼区間の下限値～フルコナゾール併用時の９５％信頼区間の上限値）、約１７．０～約２１．１ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘ（イトラコナゾール併用時の９５％信頼区間の下限値～イトラコナゾール併用時の９５％信頼区間の上限値）又は約１８．１～約２６．９ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘ（フルコナゾール併用時の９５％信頼区間の下限値～フルコナゾール併用時の９５％信頼区間の上限値）を達成することが確認された。

【００４７】

［試験例２］生理学的薬物速度論（ＰＢＰＫ）モデルを用いたレンボレキサントの薬物動態に及ぼす、ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤の影響

Ｓｉｍｃｙｐ（登録商標）シミュレーター（Ｊａｍｅｉ，２００９）を用いて、レンボ

レキサントのＰＢＰＫモデルを構築し、レンボレキサントとフルオキセチン（ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤）を併用投与したときの薬物相互作用を予測した。具体的には、薬物相互作用の予測に際して以下の条件を設定し、Ｓｉｍｃｙｐ（登録商標）にてレンボレキサント１０ｍｇを単独投与した時のＡＵＣ（０－ｉｎｆ）及びＣｍａｘを予測し、次いで、レンボレキサントのＡＵＣ（０－ｉｎｆ）及びＣｍａｘがレンボレキサントの用量に比例することを考慮して、レンボレキサント５ｍｇを単独投与した時のＡＵＣ（０－ｉｎｆ）及びＣｍａｘを算出した（表５）。さらに、上記算出した値をもとに、レンボレキサントの単独投与時に対する、レンボレキサントとフルオキセチンの併用投与時のレンボレキサントのＡＵＣ比及びＣｍａｘ比（いずれも幾何平均値）を算出した。また、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）の薬物相互作用ガイダンスに基づいて、予測される薬物相互作用の影響を評価した。結果を表６に示す。

（レンボレキサントとフルオキセチンとの併用投与における設定条件）

投与対象：Ｓｉｍ－Ｈｅａｌｔｈｙ　Ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ１００名（男女、２０～５０歳）

レンボレキサント：試験開始２５日目に１０ｍｇを単回投与

フルオキセチン：試験開始１日目から３９日目まで４０ｍｇを１日１回投与

【００４８】

上記と同様の方法で、レンボレキサントとエリスロマイシン、ベラパミル又はフルボキサミン（いずれも、ＣＹＰ３Ａを中程度阻害する薬剤）を併用投与したときの薬物相互作用を予測した。結果を表６に示す。

（レンボレキサントとエリスロマイシン、ベラパミル又はフルボキサミンとの併用投与における設定条件）

投与対象：Ｓｉｍ－Ｈｅａｌｔｈｙ　Ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ１００名（男女、２０～５０歳）

レンボレキサント：試験開始８日目に１０ｍｇを単回投与

エリスロマイシン：試験開始１日目から２０日目まで５００ｍｇを６時間毎に投与

ベラパミル：試験開始１日目から２０日目まで８０ｍｇを１日３回投与

フルボキサミン：試験開始１日目から２０日目まで５０ｍｇを１日１回投与

【００４９】

【表５】

レンボレキサント10mg 単独投与時	幾何平均値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
Cmax (ng/mL)	27.68	26.17	29.29
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	366.04	335.61	399.23
レンボレキサント5mg 単独投与時	幾何平均値		
Cmax (ng/mL)	13.84		
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	183.02		

【００５０】

【表６】

併用薬	併用薬のCYP3A阻害作用の分類	AUC比	Cmax比	予測される薬物相互作用の影響
フルオキセチン	弱い	1.77 (1.69-1.84)	1.21 (1.19-1.23)	弱い
エリスロマイシン	中程度	4.33 (4.03-4.66)	1.46 (1.42-1.50)	中程度
ベラパミル	中程度	3.87 (3.59-4.17)	1.43 (1.40-1.46)	中程度
フルボキサミン	中程度	1.09 (1.08-1.09)	1.06 (1.06-1.07)	影響なし

※括弧内は90%信頼区間を示す。

【００５１】

表６より、レンボレキサントに対して、フルオキセチンは弱い影響を与え、エリスロマ

イシン及びベラパミルは中程度の影響を与え、フルボキサミンは影響を与えないことが示唆され、併用薬のＣＹＰ３Ａ阻害作用の分類と予測される相互作用の影響は類似していることが確認された。すなわち、レンボレキサントの薬物動態はフルオキセチンとの併用により弱い影響を受けることが推測された。

【００５２】

以上より、ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤と併用する際のレンボレキサントの用量は、一日当たり５ｍｇとすることが推奨される。なお、レンボレキサント５ｍｇを単独投与した時のＡＵＣ（０－ｉｎｆ）（上記表５）に、ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤（フルオキセチン）についてのＡＵＣ比の９０％信頼区間の下限値及び上限値（上記表６）をそれぞれ乗じることで、平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）が約３０９～約３３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬと算出され、レンボレキサント５ｍｇを単独投与した時のＣｍａｘ（上記表５）に、ＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤（フルオキセチン）についてのＣｍａｘ比の９０％信頼区間の下限値及び上限値（上記表６）をそれぞれ乗じることで、平均Ｃｍａｘが約１６．５～約１７．０ｎｇ／ｍＬと算出される。したがって、レンボレキサント５ｍｇとＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤を併用すると、レンボレキサントは約３０９～約３３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）及び約１６．５～約１７．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘを達成することが確認された。

【００５３】

［試験例３］健康成人及び原発性不眠症を対象とした単回投与試験（外国００１試験パートＡ）

健康成人６４例を対象としてレンボレキサント１、２．５、５、１０、２５、５０、１００及び２００ｍｇを絶食下単回投与した際の薬物動態について、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多段階単回投与試験により検討した。各群においてレンボレキサントを６例、プラセボを２例の被験者に投与した。

健康成人にレンボレキサント１、２．５、５、１０、２５、５０、１００及び２００ｍｇを単回投与したときの平均血漿中レンボレキサントの濃度推移を図１に示した。また、レンボレキサント５ｍｇ及び１０ｍｇを単回投与したときの薬物動態パラメータを表７に示した。

血漿中レンボレキサント濃度は、投与後は二相性の消失を示した。レンボレキサント１、２．５、５及び１０ｍｇ投与後のｔｍａｘの中央値は１～１．５５時間であり、２５ｍｇ以上の投与量においては投与後のｔｍａｘの中央値は２～３時間であった。レンボレキサントのＣｍａｘの幾何平均値は、用量の増加に伴い上昇したが、１０ｍｇ以上の用量に関しては、用量比よりもやや低い割合で上昇した。ＡＵＣ（０－２４ｈ）の平均値は、検討した用量範囲で概ね用量比例性を示した。全ての投与群で、不眠症の治療に関連する薬理作用を反映すると考えられる投与後９時間までの暴露量は、平均して投与後２４時間までの暴露量の約７５％であり、ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）の約４５％であった。また、レンボレキサント２．５～１０ｍｇを単回投与したときの投与後９時間の血漿中レンボレキサント濃度は、Ｃｍａｘの約１０～１３％であった。

血漿中レンボレキサント濃度と薬力学評価項目（数字符号置換検査（ＤＳＳＴ）、精神運動覚醒検査（ＰＶＴ）及びカロリンスカ眠気尺度（ＫＳＳ））の関係を検討した結果、５ｍｇの用量までは相関がほとんどみられなかったが、１０ｍｇ以上の用量においては血漿中レンボレキサント濃度とＤＳＳＴ、ＰＶＴ及びＰＶＴに相関がみられた。

【００５４】

【表７】

		レンボレキサント5mgの単回投与	レンボレキサント10mgの単回投与
Cmax (ng/mL)	例数	6	6
	平均(SD)	22.7(4.39)	36.0(18.7)
	中央値	21.9	31.4
	最小値、最大値	17.2, 30.0	16.9, 62.1
	幾何平均値（%CV）	22.3(19.1)	32.0(57.3)
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	例数	5	6
	平均(SD)	149(34.3)	311(90.1)
	中央値	139	314
	最小値、最大値	123, 209	188, 409
	幾何平均値（%CV）	146(20.9)	299(31.7)

【００５５】

なお、レンボレキサント５ｍｇ又は１０ｍｇを単回投与したときのＣｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）の９５％信頼区間の下限値及び上限値は下記表８のとおりであった。

【００５６】

【表８】

投与量	下限値	上限値
5mg	18.3	27.3
10mg	18.3	56.0

【００５７】

また、レンボレキサント５ｍｇ又は１０ｍｇを単回投与したときのＡＵＣ（０－ｉｎｆ）（ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ）の９５％信頼区間の下限値及び上限値は下記表９のとおりであった。

【００５８】

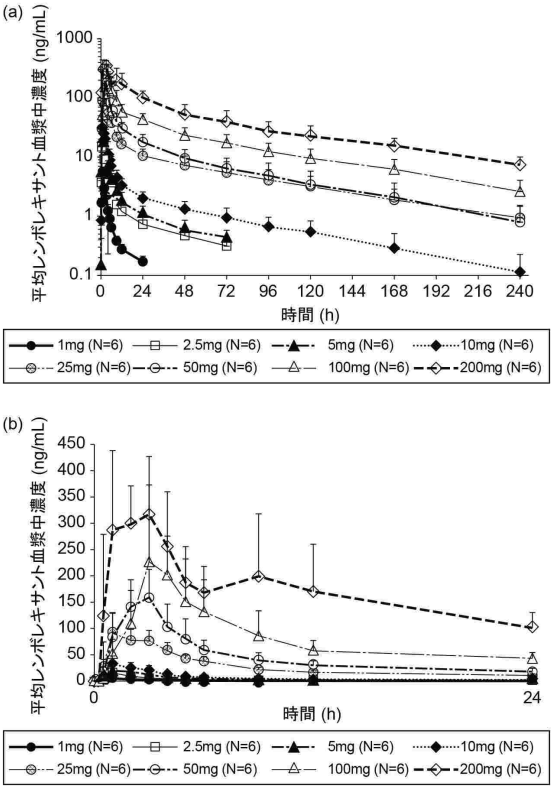
【表９】

投与量	下限値	上限値
5mg	113	189
10mg	216	414

【００５９】

以上より、レンボレキサントの用量が５～１０ｍｇであるとき、レンボレキサントは、約１１３～約５３７ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの平均ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）（表９におけるレンボレキサント５ｍｇ単回投与時の９５％信頼区間の下限値～表４におけるレンボレキサント１０ｍｇ単回投与時の９５％信頼区間の上限値）を達成することが確認された。また、レンボレキサントの用量が５～１０ｍｇであるとき、レンボレキサントは、約１６．５～約５６．０ｎｇ／ｍＬの平均Ｃｍａｘ（レンボレキサント５ｍｇとＣＹＰ３Ａを弱く阻害する薬剤を併用したときの下限値～表８におけるレンボレキサント１０ｍｇ単回投与時の９５％信頼区間の上限値）を達成することが確認された。

【図面】
【図１】


(a)
平均レンボレキサント血漿中濃度 (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0
24
48
72
96
120
144
168
192
216
240
時間 (h)
1mg (N=6)
2.5mg (N=6)
5mg (N=6)
10mg (N=6)
25mg (N=6)
50mg (N=6)
100mg (N=6)
200mg (N=6)
(b)
平均レンボレキサント血漿中濃度 (ng/mL)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
24
時間 (h)
1mg (N=6)
2.5mg (N=6)
5mg (N=6)
10mg (N=6)
25mg (N=6)
50mg (N=6)
100mg (N=6)
200mg (N=6)

フロントページの続き

(51)国際特許分類
A61P 43/00 (2006.01)

FI
A61P 43/00 111
A61P 43/00 121

n Drug Development, 8S(1), 2019, p6-7, Poster Number:010
特許法第30条第2項適用 発行日 令和1年8月19日 刊行物 Clinical Pharmacology in Drug Development, 8S(1), 2019, p6, Poster Number:009

ヴェニュー
(72)発明者 仲井 健也
東京都文京区小石川四丁目6番10号 エーザイ株式会社内
(72)発明者 宮嶋 之子
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 中谷 陽介
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 上野 孝哉
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
(72)発明者 シャック エドガー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州パーシッパニー 26 フィリップ ドライブ

審査官 川合 理恵
(56)参考文献 特表2017-531683(JP, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K
A61P
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)