



オレキシン受容体拮抗薬-不眠症治療薬- 

ベルソムラ[®]錠 15mg
20mg

スボレキサント錠

Belsomra.

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)

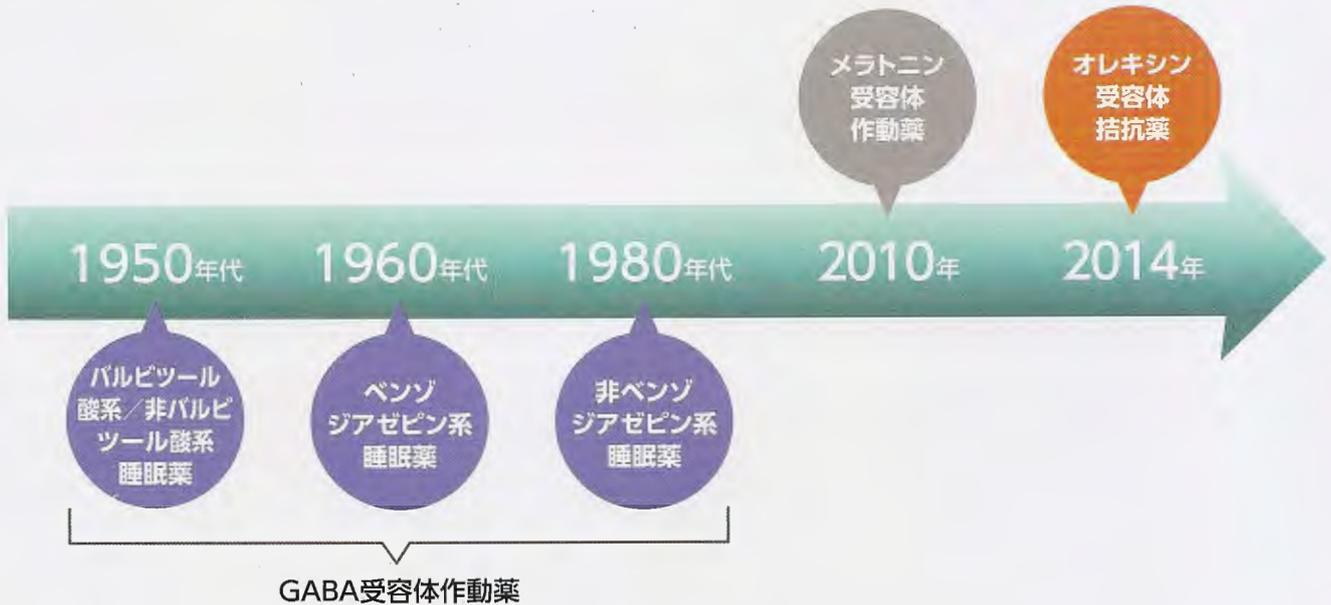
薬価基準収載



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) CYP3Aを強く阻害する薬剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ポリコナゾール)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

日本における不眠症治療薬の歴史

日本における不眠症治療薬開発の歴史において、これまでに様々なクラスが登場してきました。1950年代～1980年代にかけて発売されたのが、ベンゾジアゼピン睡眠薬、非ベンゾジアゼピン睡眠薬などの「GABA受容体作動薬」です。その後「メラトニン受容体作動薬」、そしてさらに2014年に「オレキシン受容体拮抗薬」が発売され、不眠症の薬物治療に新たな選択肢が加わりました。



GABAとオレキシン

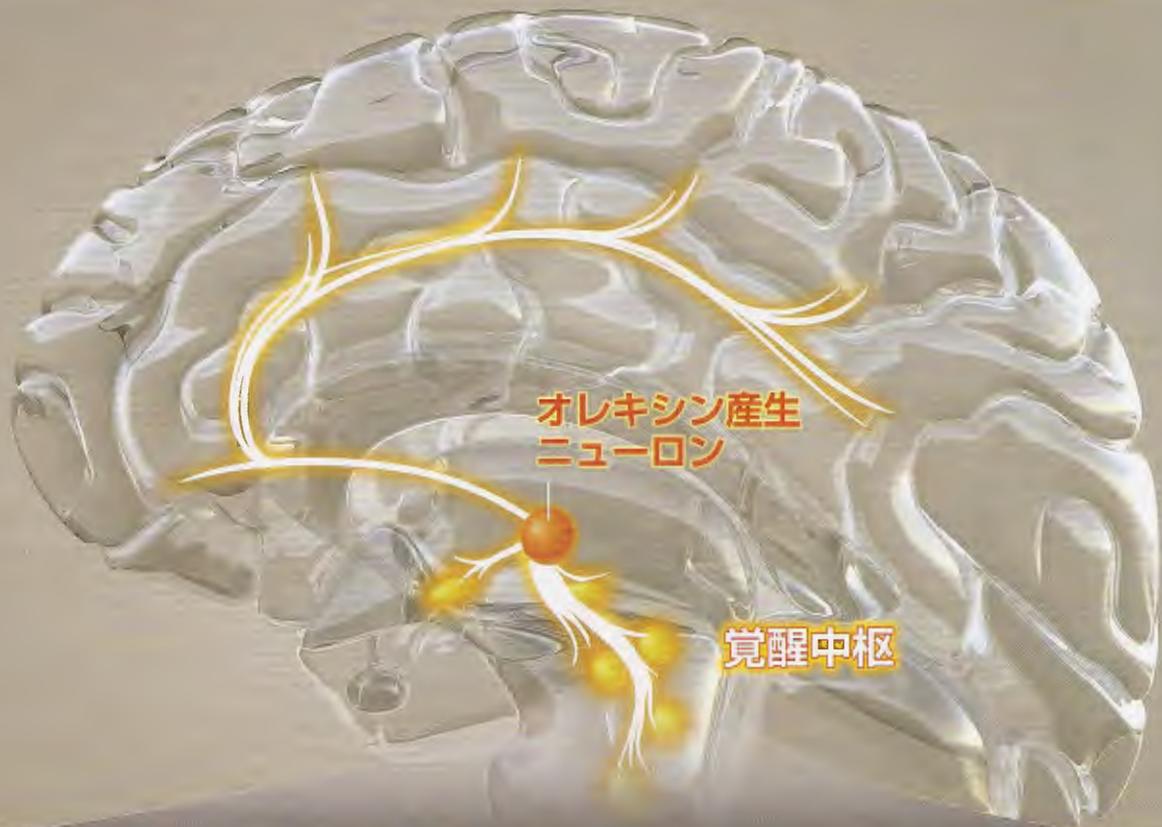
	GABA	オレキシン
中枢神経系における分布状況	<ul style="list-style-type: none"> 広範囲に分布 150億～200億ニューロン^{1),2)} 	<ul style="list-style-type: none"> 限局的に分布³⁾ 10万ニューロン以下^{4),5)} 
睡眠および覚醒に対する作用	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用⁶⁾ 抗不安作用⁶⁾ 筋弛緩作用⁶⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> 覚醒状態の維持作用⁷⁾ 覚醒状態の安定化作用⁷⁾

1) van Spronsen M et al. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10(3): 207-214. 2) Mignot E. *Science* 2013; 340(6128): 36-38. 3) Sakurai T. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(3): 171-181. 4) Thannickal TC et al. *Sleep* 2009; 32(8): 993-998. 5) Mieda M et al. *CNS Drugs* 2013; 27(2): 83-90. 6) Rudolph U et al. *Nature* 1999; 401(6755): 796-800. 7) Scammell TE and Winrow CJ. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51: 243-266.*

※ 本研究はMerck社の支援により行われました。

ベルソムラ®は、覚醒中枢に特異的に作用することによって、本来の眠りをもたらします。

オレキシンは、視床下部のニューロンから産生される神経ペプチドであり、覚醒の調節に重要な働きをしていることが最近の研究で明らかとなっています。

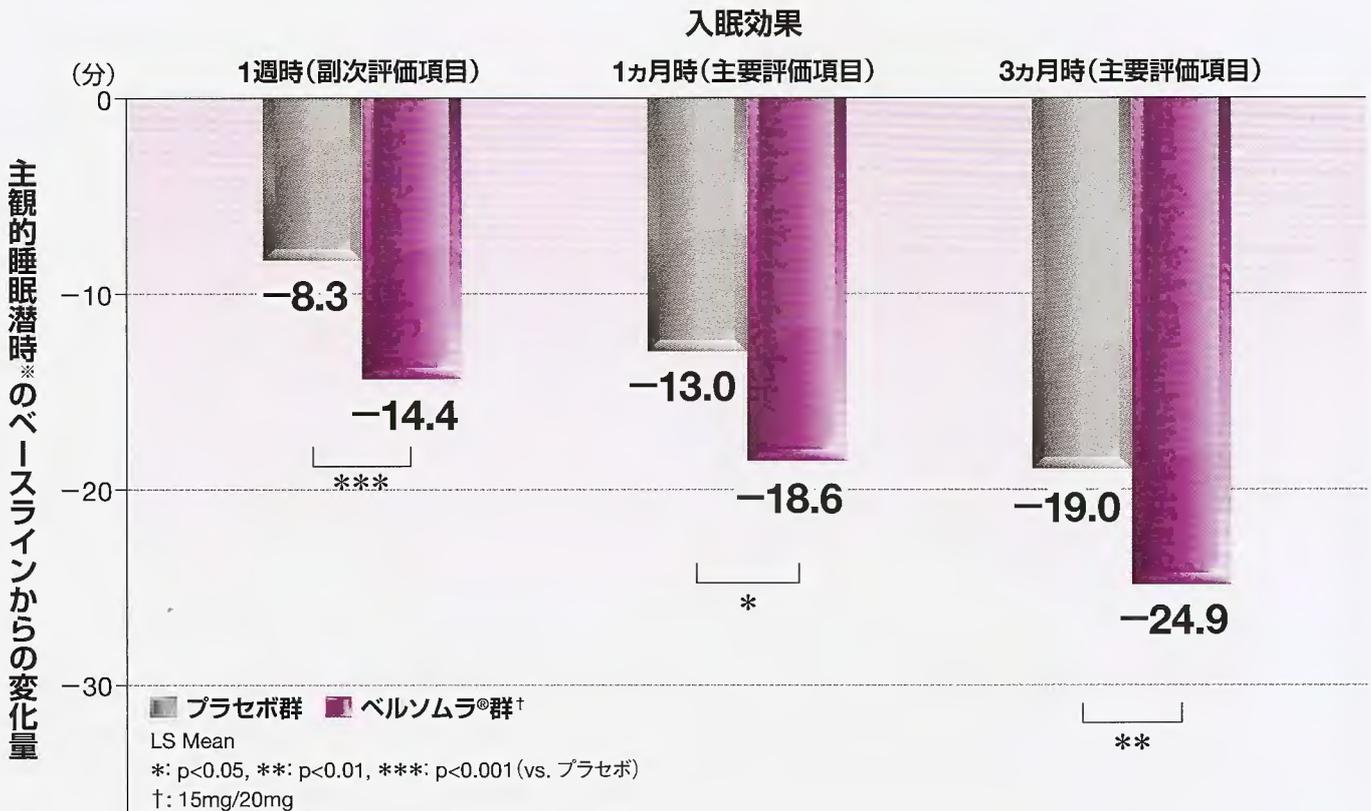


監修：金沢大学医薬保健研究域医学系 分子神経科学・統合生理学 教授 櫻井 武 先生

ベルソムラ®は、 優れた入眠効果を示しました。

国際共同試験 / 海外試験

主観的睡眠潜時*は、ベルソムラ®を投与した群において、1週時からプラセボ群に比べ有意な改善が認められ、3ヵ月時には投与前に比べ、ベルソムラ®群で24.9分短縮しました。



試験、ベースライン値、年齢区分(65歳未満、65歳以上)、地域(北米、EU、その他)、コホート(PQ、Q)、性別、投与群、時点および投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルを用いて解析

ベースライン(分)
1週時:ベルソムラ®群† 74.5(n=479)、プラセボ群 74.8(n=740)
1ヵ月時:ベルソムラ®群† 72.3(n=463)、プラセボ群 73.7(n=715)
3ヵ月時:ベルソムラ®群† 67.4(n=425)、プラセボ群 71.8(n=664)

※患者本人の申告による、就寝から入眠までの時間(毎日の測定値の週平均)

第Ⅲ相二重盲検比較試験(028、029試験における併合データ)

対象:原発性不眠症患者 2,030例(うち日本人 247例)

試験デザイン:ベルソムラ®通常用量(18歳以上65歳未満:20mg、65歳以上:15mg)、高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)、あるいはプラセボを3ヵ月間1日1回就寝前に投与した[治療期]の後、退薬期間を1週間設けた。また、028試験では治療期の後に任意の二重盲検延長期を3ヵ月間設けた。

主要評価項目:1ヵ月時および3ヵ月時の主観的総睡眠時間(sTSTm)および客観的中途覚醒時間(WASO)のベースラインからの変化量(睡眠維持効果)ならびに主観的睡眠潜時(sTSOm)および客観的持続睡眠潜時(LPS)のベースラインからの変化量(入眠効果)

副次評価項目:第1週時におけるsTSTmおよび第1日夜におけるWASOのベースラインからの変化量(睡眠維持効果)ならびに第1週時におけるsTSOmおよび第1日夜におけるLPSのベースラインからの変化量(入眠効果)

解析計画:主要または副次評価項目に関して各治療群とプラセボ群の差のより正確な推定値を算出するために、類似した試験デザインの第Ⅲ相有効性試験(028および029試験)の併合解析を実施した。また、選択されたベースライン因子(年齢、性別、人種など)に基づくサブグループで治療群間の差に一貫性があるかより正確な推定を行うことも目的とした。

安全性:028試験 治療期および延長期(0~6ヵ月)の副作用は、ベルソムラ®群†254例中53例(20.9%)、プラセボ群384例中57例(14.8%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)であった。

029試験 治療期の副作用は、ベルソムラ®群†239例中58例(24.3%)、プラセボ群383例中63例(16.4%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(7.9%)、頭痛(4.6%)、口内乾燥(2.5%)、異常な夢(2.5%)、疲労(2.1%)であった。

†: 15mg/20mg

申請時評価資料

ベルソムラ®高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)の有効性データは、本邦で承認外のため紹介していません。

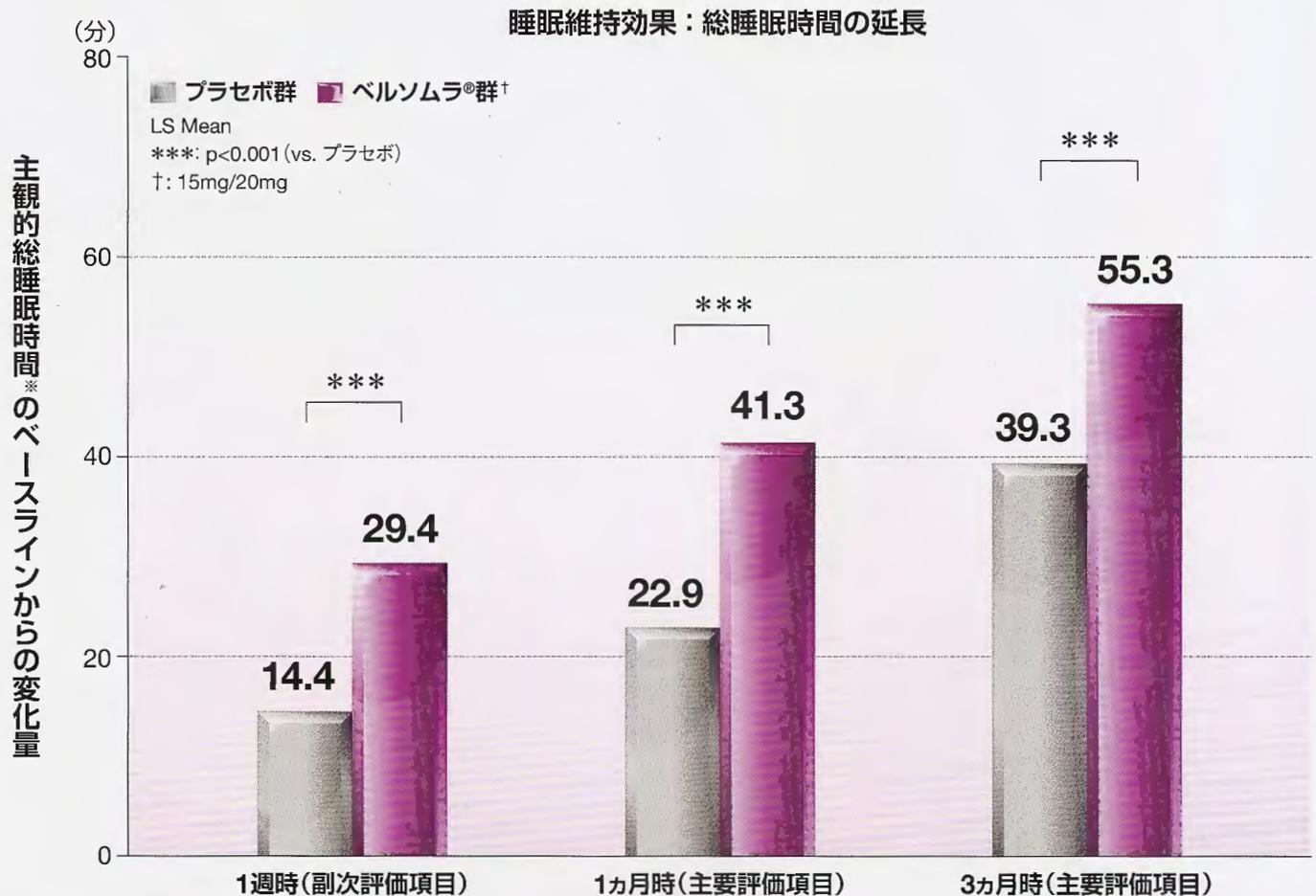
【用法・用量】通常、成人にはスロレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。

【禁忌を含む使用上の注意】はDI頁をご覧ください。

ベルソムラ®は、 優れた睡眠維持効果を示しました。

国際共同試験／海外試験

主観的総睡眠時間*は、ベルソムラ®を投与した群において、1週時からプラセボ群に比べ有意な改善が認められ、3ヵ月時には投与前に比べ、ベルソムラ®群で55.3分延長しました。



試験、ベースライン値、年齢区分(65歳未満、65歳以上)、地域(北米、EU、その他)、コホート(PQ、Q)、性別、投与群、時点および投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルを用いて解析

ベースライン(分)

1週時: ベルソムラ®群† 311.0(n=479)、プラセボ群 311.2(n=740)
1ヵ月時: ベルソムラ®群† 312.4(n=463)、プラセボ群 313.0(n=715)
3ヵ月時: ベルソムラ®群† 316.7(n=425)、プラセボ群 314.3(n=664)

*患者本人の申告による、起床までの睡眠時間の合計(毎日の測定値の週平均)

第Ⅲ相二重盲検比較試験(028、029試験における併合データ)

対象: 原発性不眠症患者 2,030例(うち日本人 247例)

試験デザイン: ベルソムラ®通常用量(18歳以上65歳未満:20mg、65歳以上:15mg)、高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)、あるいはプラセボを3ヵ月間1日1回就寝前に投与した[治療期]の後、退薬期間を1週間設けた。また、028試験では治療期の後に任意の二重盲検延長期を3ヵ月間設けた。

主要評価項目: 1ヵ月時および3ヵ月時の主観的総睡眠時間(sTSTm)および客観的中途覚醒時間(WASO)のベースラインからの変化量(睡眠維持効果)ならびに主観的睡眠潜時(sTSOm)および客観的持続睡眠潜時(LPS)のベースラインからの変化量(入眠効果)

副次評価項目: 第1週時におけるsTSTmおよび第1日夜におけるWASOのベースラインからの変化量(睡眠維持効果)ならびに第1週時におけるsTSOmおよび第1日夜におけるLPSのベースラインからの変化量(入眠効果)

解析計画: 主要または副次評価項目に関して各治療群とプラセボ群の差より正確な推定値を算出するために、類似した試験デザインの第Ⅲ相有効性試験(028および029試験)の併合解析を実施した。また、選択されたベースライン因子(年齢、性別、人種など)に基づくサブグループで治療群間の差に一貫性があるかより正確な推定を行うことも目的とした。

安全性: 028試験 治療期および延長期(0~6ヵ月)の副作用は、ベルソムラ®群†254例中53例(20.9%)、プラセボ群384例中57例(14.8%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)であった。

029試験 治療期の副作用は、ベルソムラ®群†239例中58例(24.3%)、プラセボ群383例中63例(16.4%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(7.9%)、頭痛(4.6%)、口内乾燥(2.5%)、異常な夢(2.5%)、疲労(2.1%)であった。

†: 15mg/20mg

申請時評価資料

ベルソムラ®高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)の有効性データは、本邦で承認外のため紹介していません。

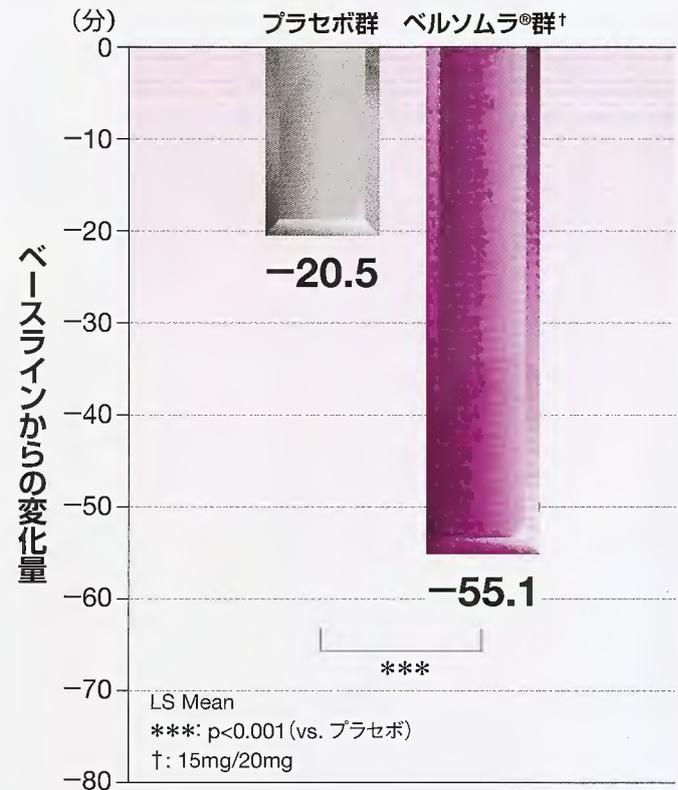
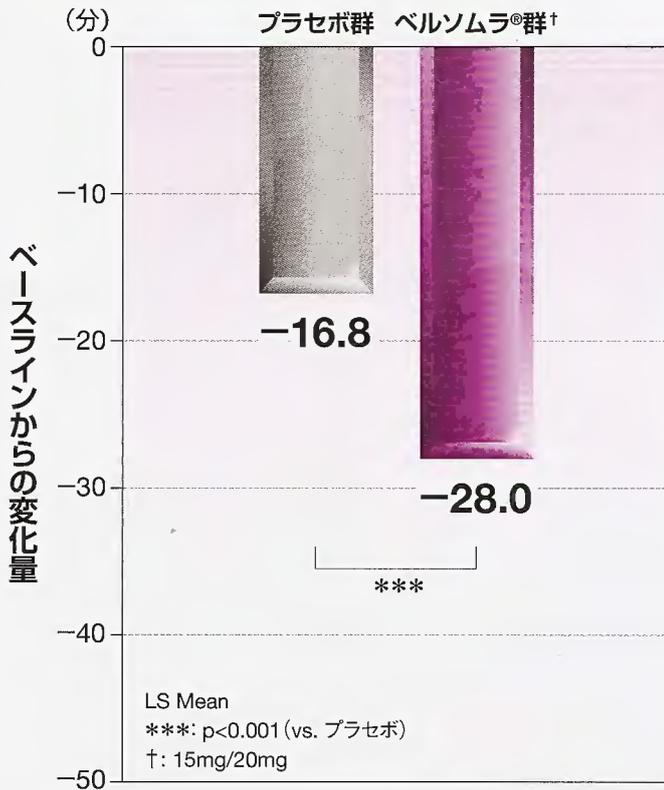
ベルソムラ®は、第1日夜から、入眠までの時間、中途覚醒時間を短縮させました。

国際共同試験／海外試験

ベルソムラ®は、第1日夜から入眠までの時間、中途覚醒時間を、プラセボ群に比べ有意に短縮させました。

入眠までの時間(LPS*) [副次評価項目]
(客観的評価項目)

中途覚醒時間(WASO**) [副次評価項目]
(客観的評価項目)



試験、ベースライン値、年齢区分(65歳未満、65歳以上)、地域(北米、EU、その他)、性別、投与群、時点および投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルを用いて解析

ベースライン(分)
第1日夜: ベルソムラ®群† 67.3(n=337)、プラセボ群 67.4(n=574)

ベースライン(分)
第1日夜: ベルソムラ®群† 119.4(n=336)、プラセボ群 116.7(n=570)

※LPS: 終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG: polysomnography)による客観的持続睡眠潜時

※※WASO: PSGによる客観的中途覚醒時間

第Ⅲ相二重盲検比較試験(028、029試験における併合データ)

対象: 原発性不眠症患者 2,030例(うち日本人 247例)

試験デザイン: ベルソムラ®通常用量(18歳以上65歳未満:20mg、65歳以上:15mg)、高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)、あるいはプラセボを3ヵ月間1日1回就寝前に投与した[治療期]の後、退薬期間を1週間設けた。また、028試験では治療期の後に任意の二重盲検延長期を3ヵ月間設けた。

主要評価項目: 1ヵ月時および3ヵ月時の主観的総睡眠時間(sTSTm)および客観的中途覚醒時間(WASO)のベースラインからの変化量(睡眠維持効果)ならびに主観的睡眠潜時(sTSOm)および客観的持続睡眠潜時(LPS)のベースラインからの変化量(入眠効果)

副次評価項目: 第1週時におけるsTSTmおよび第1日夜におけるWASOのベースラインからの変化量(睡眠維持効果)ならびに第1週時におけるsTSOmおよび第1日夜におけるLPSのベースラインからの変化量(入眠効果)

解析計画: 主要または副次評価項目に関して各治療群とプラセボ群の差より正確な推定値を算出するために、類似した試験デザインの第Ⅲ相有効性試験(028および029試験)の併合解析を実施した。また、選択されたベースライン因子(年齢、性別、人種など)に基づくサブグループで治療群間の差に一貫性があるかより正確な推定を行うことも目的とした。

安全性: 028試験 治療期および延長期(0~6ヵ月)の副作用は、ベルソムラ®群†254例中53例(20.9%)、プラセボ群384例中57例(14.8%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)であった。

029試験 治療期の副作用は、ベルソムラ®群†239例中58例(24.3%)、プラセボ群383例中63例(16.4%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(7.9%)、頭痛(4.6%)、口内乾燥(2.5%)、異常な夢(2.5%)、疲労(2.1%)であった。

†: 15mg/20mg

申請時評価資料

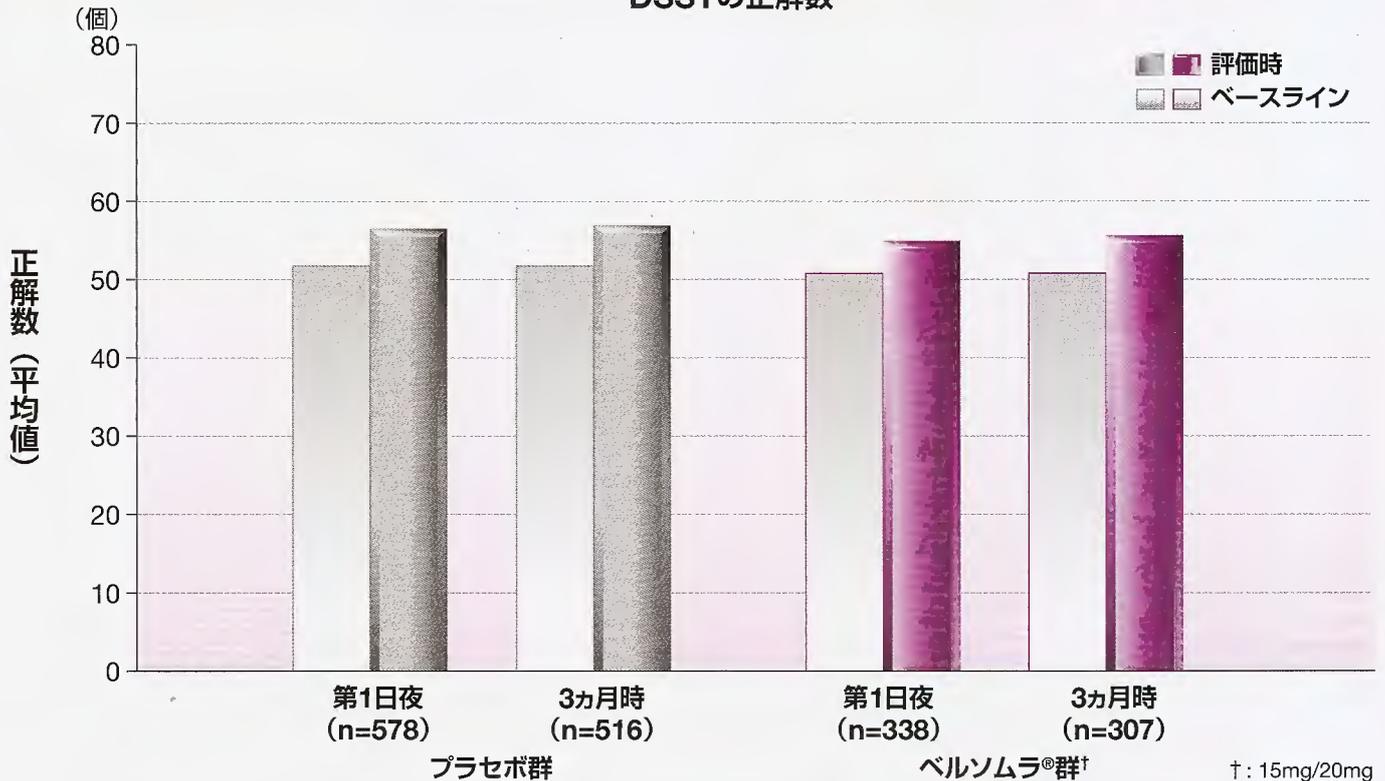
ベルソムラ®高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)の有効性データは、本邦で承認のため紹介していません。

【用法・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。

ベルソムラ®投与による、翌朝の認知機能テスト(DSST)への影響

国際共同試験 / 海外試験

DSSTの正解数



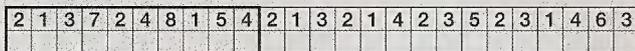
DSST: Digit Symbol Substitution Test

ベースライン値、年齢区分(65歳未満、65歳以上)、地域、性別、投与群、時点並びに投与群と時点の交互作用の項を共変量とした混合効果モデルを用いて解析

DSST: 9つの数字とそれに相応したシンボルが用意されていて、90秒でシンボルと数字をいくつ対応できるかを測定し、精神運動機能を評価する。



10 PRACTICE



社内資料

	プラセボ群		ベルソムラ®群†	
	第1日夜	3か月時	第1日夜	3か月時
ベースライン	51.7	51.7	50.8	50.8
評価時	54.1	54.7	52.7	53.5

第Ⅲ相二重盲検比較試験(028, 029試験における併合データ)

対象: 原発性不眠症患者 2,030例(うち日本人 247例)

試験デザイン: ベルソムラ®通常用量(18歳以上65歳未満:20mg、65歳以上:15mg)、高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)、あるいはプラセボを3か月間1日1回就寝前に投与した[治療期]の後、退薬期間を1週間設けた。また、028試験では治療期の後に任意の二重盲検延長期を3か月間設けた。

主要評価項目: ベルソムラ®による治療期12か月の安全性と忍容性

解析計画: 第Ⅲ相試験の3試験(028, 029および009試験)の患者集団を併合し、非高齢者および高齢者の3~12か月間の治療期での安全性を評価した。また、退薬期(1週間)で、3か月間以上投与後の最初の3日間の反跳性不眠および退薬症候を評価した(028および029試験)。持ち越し効果は、退薬期の第1日夜のDSSTにより評価した(028および029試験)。投与中止後の有害事象(特に注目すべき有害事象を含む)も評価した(028および029試験)。

安全性: 028試験 治療期および延長期(0~6か月)の副作用は、ベルソムラ®群†254例中53例(20.9%)、プラセボ群384例中57例(14.8%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)であった。

029試験 治療期の副作用は、ベルソムラ®群†239例中58例(24.3%)、プラセボ群383例中63例(16.4%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(7.9%)、頭痛(4.6%)、口内乾燥(2.5%)、異常な夢(2.5%)、疲労(2.1%)であった。

†: 15mg/20mg

申請時評価資料

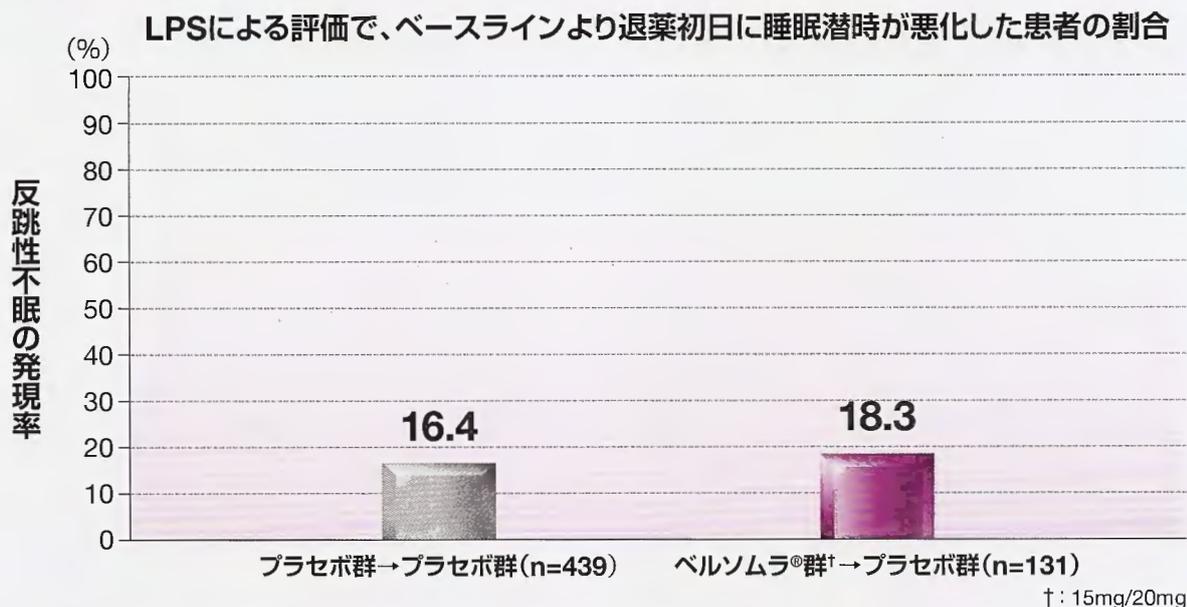
ベルソムラ®高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)の有効性データは、本邦で承認外のため紹介していません。

【使用上の注意】2. 重要な基本的注意(抜粋)

(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。【「臨床成績」の項参照】

ベルソムラ®投与中止による 反跳性不眠

国際共同試験／海外試験



第Ⅲ相二重盲検比較試験(028、029試験における併合データ)

対象: 原発性不眠症患者 2,030例(うち日本人 247例)

試験デザイン: ベルソムラ®通常用量(18歳以上65歳未満:20mg、65歳以上:15mg)、高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)、あるいはプラセボを3ヵ月間1日1回就寝前に投与した[治療期]の後、退薬期間を1週間設けた。また、028試験では治療期の後に任意の二重盲検延長期を3ヵ月間設けた。

主要評価項目: ベルソムラ®による治療期12ヵ月の安全性と忍容性

解析計画: 第Ⅲ相試験の3試験(028、029および009試験)の患者集団を併合し、非高齢者および高齢者の3~12ヵ月間の治療期での安全性を評価した。また、退薬期(1週間)で、3ヵ月間以上投与後の最初の3日間の反跳性不眠および退薬症候を評価した(028および029試験)。持ち越し効果は、退薬期の第1日夜のDSSTIにより評価した(028および029試験)。投与中止後の有害事象(特に注目すべき有害事象を含む)も評価した(028および029試験)。

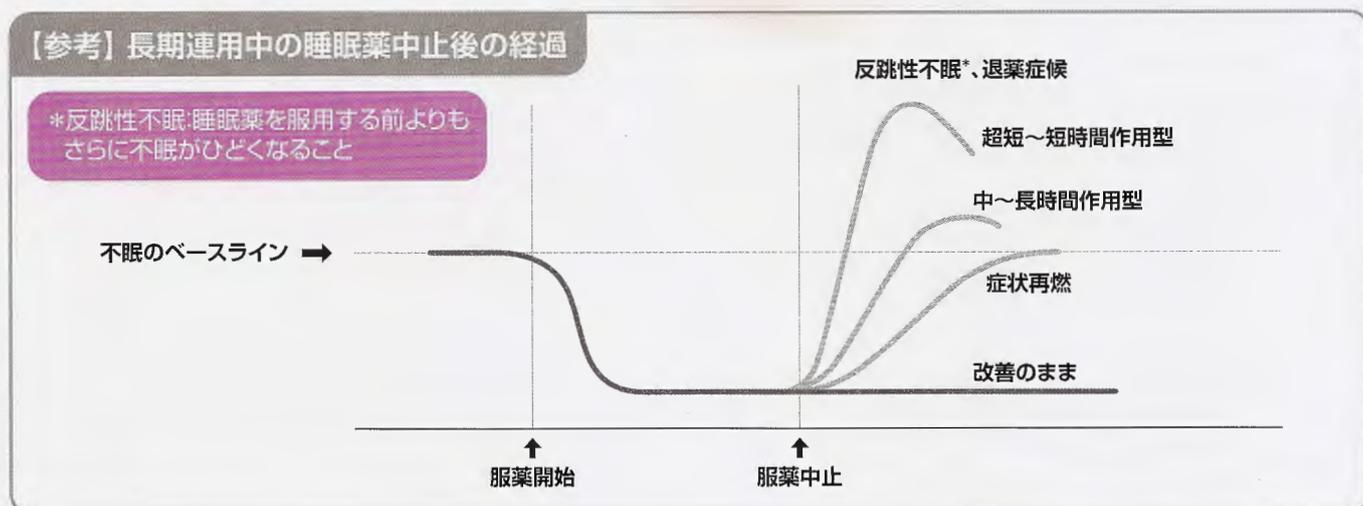
安全性: 028試験 治療期および延長期(0~6ヵ月)の副作用は、ベルソムラ®群†254例中53例(20.9%)、プラセボ群384例中57例(14.8%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)であった。

029試験 治療期の副作用は、ベルソムラ®群†239例中58例(24.3%)、プラセボ群383例中63例(16.4%)に認められた。ベルソムラ®群†の主な副作用は、傾眠(7.9%)、頭痛(4.6%)、口内乾燥(2.5%)、異常な夢(2.5%)、疲労(2.1%)であった。

†: 15mg/20mg

申請時評価資料

ベルソムラ®高用量(18歳以上65歳未満:40mg、65歳以上:30mg)の有効性データは、本邦で承認外のため紹介していません。



村崎 光邦. 医学と薬学 1997; 38(1): 63-73.

(内村 直尚: 睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版, 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 内山 真 編, p.118. じほう, 2012.)

【用法・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。

他の睡眠薬からベルソムラ®への切り替え時の注意点

ベルソムラ®は、覚醒を維持するオレキシンをブロックし、過剰な覚醒を抑えることで、自然な睡眠をもたらします。従来の薬剤と作用機序が異なるため、他の薬剤を服用した時と比べ、寝付くときの感覚が異なると感じられることがあります。

また、切り替え時に前薬を突然中止すると、反跳性不眠や退薬症候**が発現するリスクがあります。

この切り替えのリスクを軽減するためには、前薬を徐々に減量しながらベルソムラ®の投与を始める方法や、前薬減量後にベルソムラ®を開始する方法があります。

治療上、ベルソムラ®に切り替える必要がある場合には、前薬と寝付くときの感覚が異なる可能性があること、また、一時的に不眠症状が悪化する可能性があることを事前に患者に説明しておくことが重要です。

** 不安・焦燥、振戦、発汗、悪夢、せん妄、けいれんなど

ベルソムラ®への切り替え方法

前薬から直接切り替え※

前薬の減量と同時に、投与開始

前薬を減量後、投与開始

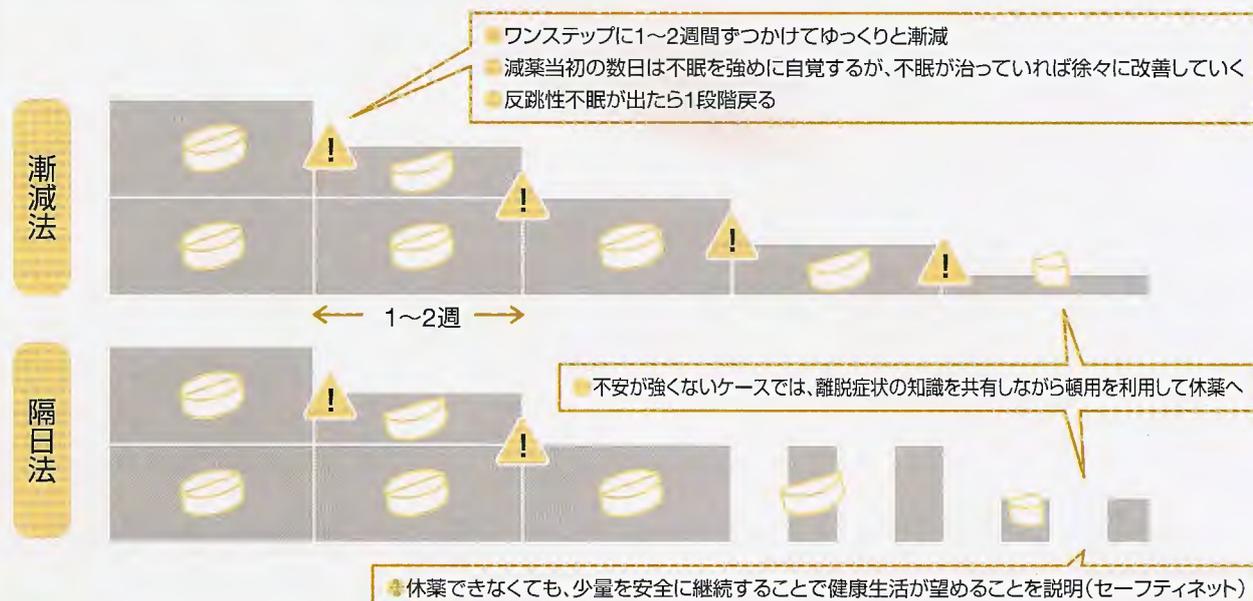
※ ただしリスクを伴う

監修：久留米大学医学部 神経精神医学講座 教授 内村 直尚 先生

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

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。

【参考】睡眠薬の減量法の例 <睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン>



三島和夫 編. 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン, p.167. じほう, 2014.

不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254例(日本人61例)に本剤(成人:20mg、高齢者:15mg)が投与されました。この試験の6ヵ月間の副作用は53例(20.9%)に認められ、主な副作用は、傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)でした。(承認時)

	ベルソムラ®投与群 (65歳未満 20mg、65歳以上 15mg) n=254	
	例数	%
副作用あり	53	20.9
胃腸障害	7	2.8
口内乾燥	2	0.8
消化不良	2	0.8
悪心	2	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	9	3.5
疲労	6	2.4
神経系障害	29	11.4
浮動性めまい	4	1.6
味覚異常	2	0.8
頭痛	10	3.9
傾眠	12	4.7
精神障害	9	3.5
異常な夢	2	0.8
悪夢	3	1.2
臨床検査	6	2.4
AST増加	2	0.8

*:発現が2例以上

申請時評価資料

また、1%未満であるが、睡眠時麻痺、入眠時幻覚が認められ、その他海外試験において、傾眠時幻覚(頻度不明)が認められました。

まとめ

1

ベルソムラ®は、覚醒中枢に特異的に作用する、世界初のオレキシン受容体拮抗薬です。

2

ベルソムラ®は、速やかな入眠効果と良好な睡眠維持の両方を達成します。

3

ベルソムラ®の副作用は254例中53例(20.9%)に認められ、主な副作用は傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)等でした。

ベルソムラ®の用法・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。

成人は20mg

ベルソムラ®錠20mg(実物大)



表面 裏面 側面

高齢者は15mg

ベルソムラ®錠15mg(実物大)



表面 裏面 側面

【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】はD1頁をご覧ください。

オレキシント受容体拮抗薬 - 不眠症治療薬 -

ベルソムラ錠 15mg 20mg

スボレキサント錠

Belsomra.

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)

薬価基準収載

販売名	和名	ベルソムラ®錠 15mg、ベルソムラ®錠 20mg
	洋名	Belsomra® Tablets 15mg, 20mg
一般名	和名	スボレキサント
	洋名	Suvorexant

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- CYP3Aを強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ボリコナゾール) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

組成・性状	販売名	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	
		楕円形・白色	円形・白色
	有効成分の名称	スボレキサント	
	含量	15mg	20mg
	添加物	コポリリドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメローサト륨、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	
外形	表面	Ⓢ 長径: 10.3mm 短径: 5.6mm	Ⓢ 直径: 7.9mm
	裏面	Ⓢ	○
	側面	厚さ: 4.0mm	厚さ: 4.9mm
	識別コード	Ⓢ 325	Ⓢ 335

効能・効果
不眠症
(効能・効果に関連する使用上の注意)
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。

用法・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。

(用法・用量に関連する使用上の注意)
(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。【臨床成績】の項参照
(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。【薬物動態】の項参照
(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。

使用上の注意
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
(1) ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者 (症状が悪化させるおそれがある。)
(2) 高齢者 (「高齢者への投与」, 「薬物動態」の7. (1) の項参照)
(3) 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。【薬物動態】の項参照)
(4) 重度の呼吸機能障害を有する患者 (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。【臨床成績】の項参照)
(5) 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。)
2. 重要な基本的注意
(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。【臨床成績】の項参照
(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。
(3) CYP3Aを阻害する薬剤 (シルチアゼム、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、併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。やむを得ず併用する際には患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。【相互作用】の項参照
3. 相互作用
スボレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3A1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。
(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
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール、イトリゾール、クラリスロマイシン、クラリスシット、リトナビル、ノービア、サキナビル、インヒラーゼ、ネルフィナビル、ピラセト、インジナビル、クリキシン、テラプレビル、テラピック、ボリコナゾール、ブイフェンド	本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、併用しないこと。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。【薬物動態】の項参照

日本標準商品分類番号	87119	薬価収載	15mg	2014年11月	
承認年月	2014年9月		20mg	2014年11月	
承認番号	15mg	22600AMX01302000	販売開始	15mg	2014年11月
	20mg	22600AMX01303000		20mg	2014年11月
国際誕生	2014年8月				

(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)	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。【薬物動態】の項参照
中枢神経抑制剤 (フェンチジン誘導体、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。
CYP3Aを阻害する薬剤 (シルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等)	傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを中濃度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。【薬物動態】の項参照
CYP3Aを強く誘導する薬剤 (リファンピンス、カルバマゼピン、フェニトイン等)	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。【薬物動態】の項参照
ジコキシシ	ジコキシシの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。【薬物動態】の項参照 本剤と併用する場合は、ジコキシシの血漿中濃度をモニタリングすること。	スボレキサントはP糖蛋白阻害作用を有する。

4. 副作用

不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254例 (日本人61例) に本剤 (成人: 20mg, 高齢者: 15mg) が投与された。この試験の6か月間の副作用は53例 (20.9%) に認められた。主な副作用は、傾眠 (4.7%)、頭痛 (3.9%)、疲労 (2.4%) であった。

(1) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類 / 頻度	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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 ¹⁾ 、夢遊症 ²⁾ 、睡眠時幻覚 ³⁾

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。

5. 高齢者への投与

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。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【薬物動態】の7. (1) の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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。【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。】
- 授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。【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。】

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。【使用経験がない。】

8. 過量投与

- 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、用量依存性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。】
- 処置: 呼吸数、脈拍数、血圧及びその他の適切なバイタルサインのモニタリングを行う。必要に応じて、ただちに胃洗浄、輸液を行い、一般的な対症療法を行う。なお、血漿透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である。【スボレキサントは蛋白結合能が高いため、血漿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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: 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、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10. その他の注意

- 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111倍の投与により甲狀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8か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。
- 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ト受容体拮抗薬をラットに投与すると明瞭における覚醒時間が増加したこと、スボレキサントを投与した有色ラットの網膜萎縮の発現はアルビノラットよりも遅く、その発現率及び重症度も低かったことが報告されている。さらに、イヌに臨床曝露量の84倍を9か月間投与しても網膜変化はみられない。これらのことからラットがん原性試験でみられた網膜萎縮は、アルビノラットで自然発生的に生じることが知られている加齢及び光誘発性の網膜萎縮の発現頻度が、スボレキサントの薬理作用を介した網膜への光照射の増加により増加したことを反映した、ラット特有の変化と考えられた。

包装	ベルソムラ®錠 15mg: PTP 100錠 (10錠×10) ベルソムラ®錠 20mg: PTP 100錠 (10錠×10)
取扱い上の注意	貯法: 室温保存 光及び湿気を避けるため、PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出すこと。 使用期間: 3年 使用期限: 外箱に表示

- 詳細は製品添付文書をご参照ください。
- 禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご注意ください。

2015年12月改訂 (第3版)

