

適正使用ガイド



不眠症治療薬 / オレキシン受容体拮抗薬

薬価基準収載

クービビック[®]錠 25mg
50mg

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

QUVIVIQ[®] Tablets

一般名：ダリドレキサント塩酸塩

新発売

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

本冊子で使用している略語一覧

BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptoms Questionnaire	ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票
CI	Confidence interval	信頼区間
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
EODBT	End-of-double-blind treatment	二重盲検期の投与終了
EOS	End of study	試験終了
EOT	End of treatment	投与終了
IDSIQ	Insomnia daytime symptoms and impacts questionnaire	不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票
JESS	Japanese Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度日本語版
LPS	Latency to persistent sleep	持続入眠潜時
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OX1R	Orexin receptor type 1	オレキシン受容体タイプ1
OX2R	Orexin receptor type 2	オレキシン受容体タイプ2
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
REM	Rapid eye movement	急速眼球運動
S1	Stage1	睡眠段階1
S2	Stage2	睡眠段階2
S3	Stage3	睡眠段階3
SDLP	Standard deviation of the lateral position	横方向位置の標準偏差
SDQ	Sleep diary questionnaire	睡眠日誌
sLSO	Subjective latency to sleep onset	主観的睡眠潜時
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake after sleep onset	主観的中途覚醒時間
SWS	Slow wave sleep	徐波睡眠
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間

はじめに

クービビック®錠 (以下、本剤) は、オレキシン神経ペプチドによるオレキシン受容体タイプ1 (OX1R) 及びオレキシン受容体タイプ2 (OX2R) の両方の活性を抑制する、デュアルオレキシン受容体拮抗薬です。オレキシン神経ペプチドであるオレキシンA及びオレキシンBは、オレキシン受容体を介して覚醒状態を促進します¹⁾。本剤は、この2つのオレキシンペプチドによるオレキシン受容体の活性化に対する拮抗作用により過剰な覚醒促進刺激を低下させることで睡眠を導入します。

本冊子では、本剤を適正に使用していただくため、投与に際しての注意事項、注意が必要な副作用の発現状況及び対処法などについて紹介しています。

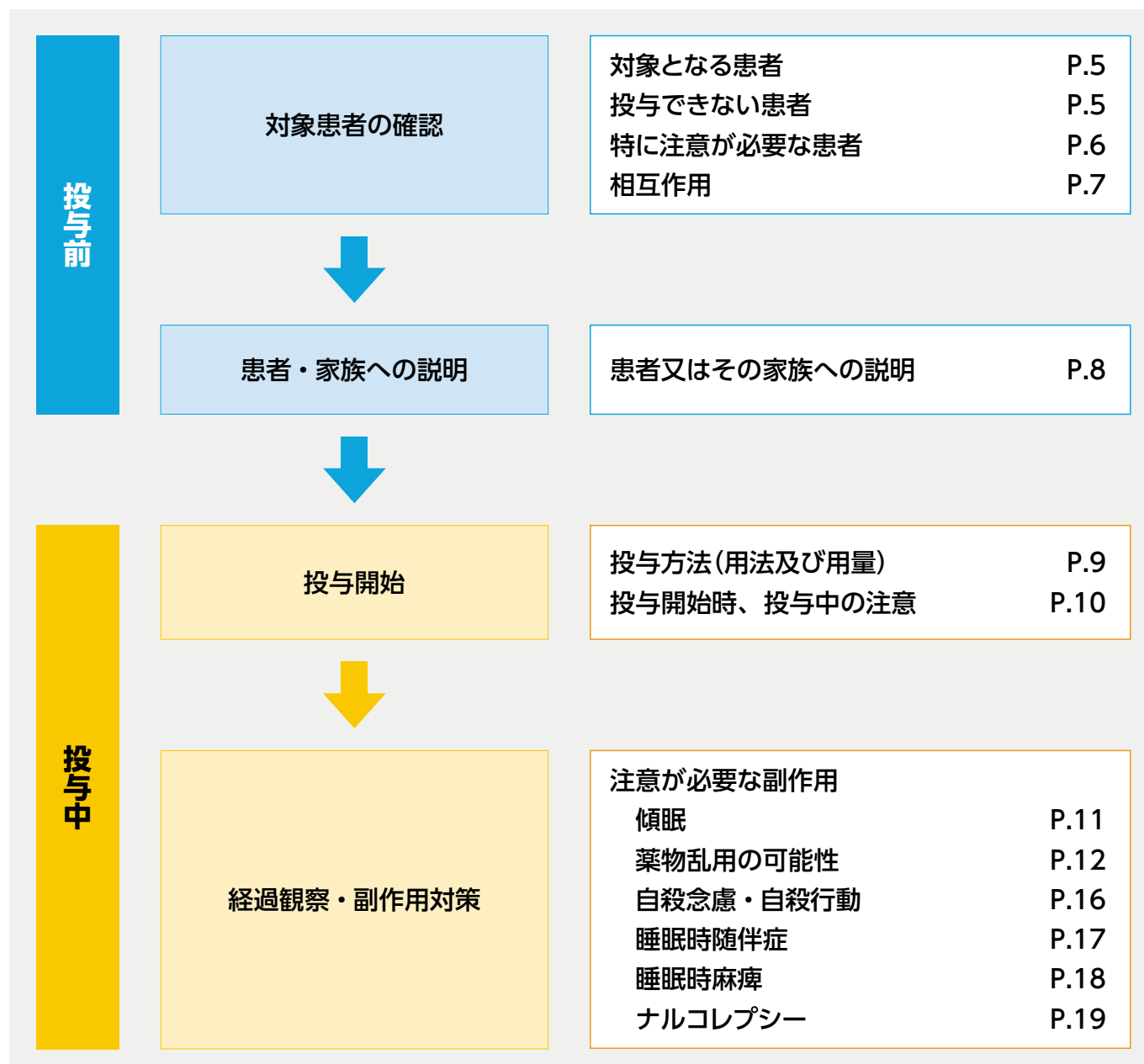
本剤の使用に際しては、電子化された添付文書 (以下、電子添文) ならびに本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

OX1R: Orexin receptor type 1、オレキシン受容体タイプ1 OX2R: Orexin receptor type 2、オレキシン受容体タイプ2

1) Sakurai T, et al.: Cell. 1998; 92(4): 573-585.

治療の流れ

対象となる患者の治療にあたっては、本剤の電子添文等を参照して十分に注意してください。



付録：クービビック®の臨床試験

国内第Ⅲ相試験(ID-078A304)	P.20
国内第Ⅲ相長期投与試験(ID-078A305)	P.22
海外第Ⅲ相試験(ID-078A301)：海外データ	P.24
海外第Ⅲ相試験(ID-078A302)：海外データ	P.26
海外長期継続投与試験(ID-078A303)：海外データ	P.28
薬物乱用試験(ID-078-107)：外国人データ	P.30
自動車運転試験(ID-078-108)：外国人データ	P.32

投与開始前の確認事項

対象となる患者

本剤の「効能又は効果」は以下のとおりです。

4. 効能又は効果

不眠症

投与できない患者

次の患者への投与は禁忌であり、投与できません。

本剤投与開始前に臨床検査や患者・家族からの聴取などにより、禁忌に該当しないことを確認してください。

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

2.3 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸を投与中の患者

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

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

イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸は、本剤の代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させることにより、副作用を増強させるおそれがあるため設定しました。

CYP: Cytochrome P450、チトクロームP450

特に注意が必要な患者

以下の背景を有する患者に対しては、患者の状態を勘案し、本剤による治療のベネフィット/リスク評価を行った上で、治療の可否をご判断ください。

特定の背景を有する患者		理由/注意事項
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ります。
中等度及び重度の呼吸機能障害（閉塞性睡眠時無呼吸及び中等度以下の慢性閉塞性肺疾患患者を除く）を有する患者		中等度及び重度の呼吸機能障害（閉塞性睡眠時無呼吸及び中等度以下の慢性閉塞性肺疾患患者を除く）を有する患者を対象とした臨床試験は実施していません。
閉塞性睡眠時無呼吸及び慢性閉塞性肺疾患患者		長期投与における閉塞性睡眠時無呼吸及び慢性閉塞性肺疾患患者に対する使用経験はありません。
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ります。
肝機能障害を有する患者	重度 (Child-Pugh分類C)	本剤を投与しないでください。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあります。また、重度の肝機能障害患者への投与経験はありません。
	中等度 (Child-Pugh分類B)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあります。
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してください。
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してください。ヒト母乳中に本剤が移行することが確認されています。
小児等		小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者		患者の状態を観察しながら投与してください。一般に高齢者では生理機能が低下しています。

相互作用

ダリドレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝されます。

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	理由/注意事項
イトラコナゾール(イトリゾール) クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッド) ポリコナゾール(ブイフェンド) ポサコナゾール(ノクサフィル) リトナビル含有製剤(カレトラ、ノービア、パキロビッド) コビシタット含有製剤(シムツーザ、ゲンボイヤ、プレジコビックス) セリチニブ(ジカディア) エンシトレルビル フマル酸(ゾコーバ)	本剤の代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させます。本剤の副作用を増強させるおそれがあります。

併用注意(併用に注意すること)

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

P-gp: P-glycoprotein、P-糖タンパク質

患者又はその家族への説明

治療開始に先立ち、患者又はその家族に対し、服用上の注意点や、本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

主な指導内容

- 発現する可能性のある副作用について
- 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意について
 - －就寝の直前に服用すること
 - －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
 - －アルコールと一緒に服用すると効果が強くなりすぎる可能性があること
 - －入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、食事と同時又は食事の直後の服用は避けること
 - －自己判断で服用量を変えたり、服用を中止したりしないこと
- 服用による日常生活への影響について
 - －翌日まで眠気が残る可能性があること
 - 眠気が残る場合は、服用方法の確認や必要に応じて用量の変更をする場合もあるため、医師に伝えるように説明する。
 - －自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事しないこと
 - ※自動車運転能力への影響についてはP.32、33 (自動車運転試験[ID-078-108])をご参照ください。
- 注意が必要な併用薬について
 - －服用中の薬剤がある場合は、医師に伝えること
 - －新たに薬剤を服用する場合は、医師に相談すること

投与方法(用法及び用量)

本剤の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」は以下のとおりです。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

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

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

中等度の肝機能障害患者や中程度のCYP3A阻害剤と併用する場合は、1日1回25mgとして慎重に投与してください。その他患者の状態に応じて、医師により低用量からの投与開始が必要と判断される場合は、1日1回25mgからの投与を考慮できます。

投与開始時、投与中の注意

本剤の投与にあたっては以下の事項に注意してください。

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。

※自動車運転能力への影響についてはP.32、33 (自動車運転試験[ID-078-108])をご参照ください。

注意が必要な副作用

本剤の電子添文には「11.1 重大な副作用」の項目はありません。

以下の副作用は、医薬品リスク管理計画書 (RMP)において、重要な特定されたリスク^{注1)}、重要な潜在的リスク^{注2)}に設定している副作用です。本剤を処方いただくにあたり、これらの事象の発現に特にご注意ください。これらの事象の発現に特にご注意ください。これらの事象の発現に特にご注意ください。

注1)重要な特定されたリスク：医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの (平成24年4月11日 薬食安発0411第1号 薬食審査発0411第2号)

注2)重要な潜在的リスク：医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの (平成24年4月11日 薬食安発0411第1号 薬食審査発0411第2号)

傾眠

本剤を服用した翌朝以降に眠気が起こる可能性があり、発現した場合に自動車の運転や機械の操作において重大な事故や傷害につながるおそれがあることから、重要な特定されたリスクに設定しました。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、患者に説明を行ってください。傾眠の有害事象^{*}の国内外第Ⅲ相試験における発現頻度は以下のとおりでした。

^{*}MedDRA PT (基本語)「傾眠」を集計したもの

臨床試験における傾眠の有害事象の発現状況

		クービビック [®] 10mg群	クービビック [®] 25mg群	クービビック [®] 50mg群	プラセボ群	25mg移行群 (プラセボ→25mg)
国内臨床試験						
ID-078A304試験	例数 発現数 (%)	—	163 6 (3.7)	162 11 (6.8)	164 4 (2.4)	—
ID-078A305試験	例数 発現数 (%)	—	52 7 (13.5)	102 15 (14.7)	—	—
海外臨床試験						
ID-078A301試験	例数 発現数 (%)	—	310 11 (3.5)	308 6 (1.9)	309 7 (2.3)	—
ID-078A302試験	例数 発現数 (%)	306 7 (2.3)	308 10 (3.2)	—	306 4 (1.3)	—
ID-078A303試験	例数 発現数 (%)	142 0	268 2 (0.7)	137 3 (2.2)	128 0	126 1 (0.8)

^{*}各試験の概要についてはP.20～29をご参照ください。

社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [ID-078A304試験] (承認時評価資料)

社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験) [ID-078A305試験] (承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A301試験] (承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A302試験] (承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (長期投与試験) [ID-078A303試験]

6. 用法及び用量

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

薬物乱用の可能性

レクリエーションドラッグを使用している健康成人を対象とした薬物乱用試験(ID-078-107試験)において、クービビック®の薬物嗜好性は50mg群、100mg群及び150mg群のいずれもプラセボ群との同等性は示されませんでした。すでに販売されているオレキシン受容体デュアルアンタゴニストでも、乱用の潜在的な特性が報告されています。これまでに得られた本剤の非臨床及び臨床データ(海外市販後を含める)に基づくと、潜在的な乱用の可能性は低いと考えられますが、薬物の誤用/乱用は公衆衛生に重大な影響を与える可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定しています。

本剤の国内外の第Ⅲ相試験(長期継続投与試験を含む)では、薬物乱用の可能性を示唆するエビデンス又はパターンは示されていません。

海外第Ⅲ相試験及び海外長期継続投与試験では、治験実施計画書に従い、治験責任医師等には、他の有害事象との関連の有無を問わず、治験薬の過量投与、誤用及び乱用、又は治験薬の投与過誤を有害事象として報告することが求められました。二重盲検期の治験薬投与中ならびにプラセボ導入及び退薬期間中の被験者では過量投与を表す事象(過量投与、偶発的過量投与、企図的過量投与)の報告を必須としていました。二重盲検期におけるこれらの事象を含む乱用に関連する有害事象*の発現は、ID-078A301試験のクービビック®投与群では28例で、ID-078A302試験のクービビック®投与群では30例で、ID-078A303試験のクービビック®投与群では40例で報告されました。いずれの試験においても、偶発的過量投与の報告が最も多く、その他の乱用の可能性を示す有害事象に特定のパターンは認められませんでした。RMPの重要な潜在的リスクに設定されていることからご注意ください。

*MedDRA用語の一覧を用いて、「薬物乱用、依存及び離脱」のMedDRA標準検索式、ならびに多幸症、気分変化、精神病、幻覚、認知障害、注意障害、精神障害、物質乱用、嗜癖を表すその他のPT(基本語)に基づき、乱用の可能性が示唆される事象の発現率を集計した。

海外第Ⅲ相試験及び海外長期継続投与試験の二重盲検期における乱用に関連する有害事象の発現状況

		クービビック® 10mg群	クービビック® 25mg群	クービビック® 50mg群	プラセボ群	25mg移行群 (プラセボ→25mg)
ID-078A301試験	例数 発現数(%)	—	310 14 (4.5)	308 14 (4.5)	309 11 (3.6)	—
ID-078A302試験	例数 発現数(%)	306 15 (4.9)	308 15 (4.9)	—	306 7 (2.3)	—
ID-078A303試験	例数 発現数(%)	142 7 (4.9)	268 16 (6.0)	137 9 (6.6)	128 4 (3.1)	126 8 (6.3)

*各試験の概要についてはP.24～29をご参照ください。

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[ID-078A301試験](承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[ID-078A302試験](承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(長期投与試験)[ID-078A303試験]

6. 用法及び用量

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

ID-078A301試験(海外第Ⅲ相試験)の二重盲検期における乱用に関連する有害事象の発現状況

	クービビック®25mg群 (N=310)	クービビック®50mg群 (N=308)	プラセボ群 (N=309)
乱用に関連する有害事象	14 (4.5)	14 (4.5)	11 (3.6)
偶発的過量投与	4 (1.3)	8 (2.6)	5 (1.6)
無感情	1 (0.3)	2 (0.6)	0
抑うつ気分	1 (0.3)	1 (0.3)	0
過量投与	1 (0.3)	1 (0.3)	0
協調運動異常	0	1 (0.3)	0
宿酔	0	1 (0.3)	0
注意力障害	2 (0.6)	0	0
易刺激性	1 (0.3)	0	2 (0.6)
記憶障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)
皮膚裂傷	1 (0.3)	0	1 (0.3)
不安	1 (0.3)	0	0
錯乱状態	1 (0.3)	0	0
絶望感	1 (0.3)	0	0
幻視	1 (0.3)	0	0
異常感	0	0	2 (0.6)
うつ病	0	0	1 (0.3)
気分変化	0	0	1 (0.3)
パニック発作	0	0	1 (0.3)

※ID-078A301試験の安全性概要についてはP.25をご参照ください。

n (%)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[ID-078A301試験] (承認時評価資料)

ID-078A302試験(海外第Ⅲ相試験)の二重盲検期における乱用に関連する有害事象の発現状況

	クービビック®10mg群 (N=306)	クービビック®25mg群 (N=308)	プラセボ群 (N=306)
乱用に関連する有害事象	15 (4.9)	15 (4.9)	7 (2.3)
偶発的過量投与	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
過量投与	2 (0.7)	2 (0.6)	0
入眠時幻覚	0	2 (0.6)	0
注意力障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0
認知障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
抑うつ気分	1 (0.3)	1 (0.3)	0
無感情	0	1 (0.3)	0
抑うつ症状	0	1 (0.3)	0
異常感	0	1 (0.3)	0
混合性幻覚	0	1 (0.3)	0
嗜眠	0	1 (0.3)	0
精神運動制止遅滞	0	1 (0.3)	0
宿酔	2 (0.7)	0	0
易刺激性	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感情障害	1 (0.3)	0	0
攻撃性	1 (0.3)	0	0
不快気分	1 (0.3)	0	0
企图的過量投与	0	0	2 (0.7)
健忘	0	0	1 (0.3)
不安	0	0	1 (0.3)
うつ病	0	0	1 (0.3)

※ID-078A302試験の安全性概要についてはP.27をご参照ください。

n (%)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[ID-078A302試験] (承認時評価資料)

6. 用法及び用量

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

ID-078A303試験(海外長期継続投与試験)の二重盲検期における乱用に関連する有害事象の発現状況

	クービビック® 10mg群 (N=142)	クービビック® 25mg群 (N=268)	クービビック® 50mg群 (N=137)	プラセボ群 (N=128)	25mg移行群 (プラセボ→25mg) (N=126)
乱用に関連する有害事象	7 (4.9)	16 (6.0)	9 (6.6)	4 (3.1)	8 (6.3)
偶発的過量投与	4 (2.8)	3 (1.1)	4 (2.9)	0	4 (3.2)
うつ病	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
宿酔	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
記憶障害	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
企図的過量投与	0	0	1 (0.7)	0	0
嗜眠	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.8)
注意力障害	0	2 (0.7)	0	0	0
不安	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
皮膚裂傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
平衡障害	0	1 (0.4)	0	0	0
異常感	0	1 (0.4)	0	0	0
精神状態変化	0	1 (0.4)	0	0	0
気分動揺	0	1 (0.4)	0	0	0
無感情	1 (0.7)	0	0	0	0
ストレス	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.8)	0
現実感消失	0	0	0	0	1 (0.8)
過量投与	0	0	0	0	1 (0.8)

※ID-078A303試験の安全性概要についてはP.29をご参照ください。

n (%)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(長期投与試験) [ID-078A303試験]

自殺念慮・自殺行動

自殺念慮・自殺行動は、致命的な転帰の有無にかかわらず、不眠症治療薬を服用する際にリスクとみなされることから、重要な潜在的リスクとして設定しています。

国内で実施した臨床試験において、自殺/自傷行為に該当する有害事象の報告はありませんでした。海外第Ⅲ相試験での自殺念慮の有害事象は4例(ID-078A302及びID-078A303試験の各2例)で報告され、本剤10mg、25mg、50mg及びプラセボの投与群で各1例でした。本剤投与群で報告された事象はすべて、自殺リスクが高いことが知られている精神障害〔うつ病、妄想型統合失調症〕及び/又は急性の酌量すべき事情(家庭内ストレス、経済的ストレス)を有する、あるいは既往がある患者で生じたものでしたが、精神疾患を併発していない患者においても自殺念慮を有する可能性がないか検討する必要があります。

6. 用法及び用量

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

睡眠時随伴症

睡眠時随伴症が発現した場合に外傷・事故等の重大なリスクが引き起こされるおそれがあることから、重要な潜在的リスクとして設定しました。

睡眠時随伴症に関連する有害事象^{*}は、国内第Ⅲ相試験においては悪夢7例、睡眠慣性1例(プラセボ群)が認められ、発現頻度は以下のとおりでした。海外第Ⅲ相試験においては異常な夢8例(うち2例がプラセボ群)、悪夢8例(うち3例がプラセボ群)、レム睡眠異常3例、レム睡眠行動障害1例、夢遊症1例(プラセボ群)が認められました。

^{*}MedDRA HLT (高位用語)「睡眠時随伴症」に含まれる事象を集計したもの

臨床試験における睡眠時随伴症に関連する有害事象の発現状況

		クービビック [®] 10mg群	クービビック [®] 25mg群	クービビック [®] 50mg群	プラセボ群	25mg移行群 (プラセボ→25mg)
国内臨床試験						
ID-078A304試験	例数 発現数(%)	—	163 1 (0.6)	162 2 (1.2)	164 1 (0.6)	—
ID-078A305試験	例数 発現数(%)	—	52 1 (1.9)	102 3 (2.9)	—	—
海外臨床試験						
ID-078A301試験	例数 発現数(%)	—	310 3 (1.0)	308 3 (1.0)	309 4 (1.3)	—
ID-078A302試験	例数 発現数(%)	306 2 (0.7)	308 2 (0.6)	—	306 1 (0.3)	—
ID-078A303試験	例数 発現数(%)	142 0	268 2 (0.7)	137 1 (0.7)	128 1 (0.8)	126 2 (1.6)

^{*}各試験の概要についてはP.20～29をご参照ください。

社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [ID-078A304試験] (承認時評価資料)
 社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(長期投与試験) [ID-078A305試験] (承認時評価資料)
 社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A301試験] (承認時評価資料)
 社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A302試験] (承認時評価資料)
 社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(長期投与試験) [ID-078A303試験]

睡眠時麻痺

国内第Ⅱ相試験 (ID-078A206試験) の成績より本剤投与後にレム睡眠潜時が短縮していました。また、国内外の第Ⅲ相試験においてみられた睡眠時麻痺の有害事象はすべて本剤の実薬投与群のみで認められたことから、本剤投与時には、睡眠時麻痺の発現に留意する必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定しました。

睡眠時麻痺の有害事象*は、国内第Ⅲ相試験においては2例、海外第Ⅲ相試験においては4例に認められ、発現頻度は以下のとおりでした。

*MedDRA PT (基本語) 「睡眠時麻痺」を集計したもの

臨床試験における睡眠時麻痺の有害事象の発現状況

		クービビック® 10mg群	クービビック® 25mg群	クービビック® 50mg群	プラセボ群	25mg移行群 (プラセボ→25mg)
国内臨床試験						
ID-078A304試験	例数 発現数 (%)	—	163 0	162 1 (0.6)	164 0	—
ID-078A305試験	例数 発現数 (%)	—	52 0	102 1 (1.0)	—	—
海外臨床試験						
ID-078A301試験	例数 発現数 (%)	—	310 1 (0.3)	308 1 (0.3)	309 0	—
ID-078A302試験	例数 発現数 (%)	306 0	308 2 (0.6)	—	306 0	—
ID-078A303試験	例数 発現数 (%)	142 0	268 0	137 0	128 0	126 0

*各試験の概要についてはP.20～29をご参照ください。

社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [ID-078A304試験] (承認時評価資料)

社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験) [ID-078A305試験] (承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A301試験] (承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A302試験] (承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (長期投与試験) [ID-078A303試験]

6. 用法及び用量

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

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シーのある患者

症状を悪化させるおそれがある。

ナルコレプシー

国内第Ⅱ相試験 (ID-078A206試験) の成績より本剤投与後にレム睡眠潜時が短縮していました。また、ナルコレプシーが発現した場合はQOL障害等が考えられ、さらに国内外の第Ⅲ相試験においてナルコレプシーの症状の一つであるカタプレキシーの報告はありませんでしたが、カタプレキシーが発現した場合は怪我等につながるおそれがあることから、本剤投与時には、ナルコレプシーの発現に留意する必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定しました。

ナルコレプシーに関連する有害事象^{*}は、国内第Ⅲ相試験では睡眠時麻痺以外は認められず、海外第Ⅲ相試験においては、入眠時幻覚2例が認められ、発現頻度は以下のとおりでした。

^{*}MedDRA HLT「ナルコレプシー及び関連症状」に含まれる事象(ただし、PT「睡眠時麻痺」を除く)を集計したものの

臨床試験におけるナルコレプシーに関連する有害事象の発現状況

		クービビック [®] 10mg群	クービビック [®] 25mg群	クービビック [®] 50mg群	プラセボ群	25mg移行群 (プラセボ→25mg)
海外臨床試験						
ID-078A301試験	例数 発現数(%)	—	310 0	308 0	309 0	—
ID-078A302試験	例数 発現数(%)	306 0	308 2 (0.6)	—	306 0	—
ID-078A303試験	例数 発現数(%)	142 0	268 0	137 0	128 0	126 0

^{*}各試験の概要についてはP.20～29をご参照ください。

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A301試験] (承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A302試験] (承認時評価資料)

社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(長期投与試験) [ID-078A303試験]

付録：クービビック®の臨床試験

国内第Ⅲ相試験 (ID-078A304)^{2,3)}

2) 社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [ID-078A304試験] (承認時評価資料)

3) Uchimura N, et al.: Sleep Med. 2024; 122: 27-34.

(本研究はNxera Pharma Japanの資金により行われた。著者はNxera Pharma Japanよりコンサルタント料等を受領している。著者はNxera Pharma Japan社員である。)
(本研究はMochida Pharmaceutical Co., Ltd.の資金により行われた。)

(1) 試験概要

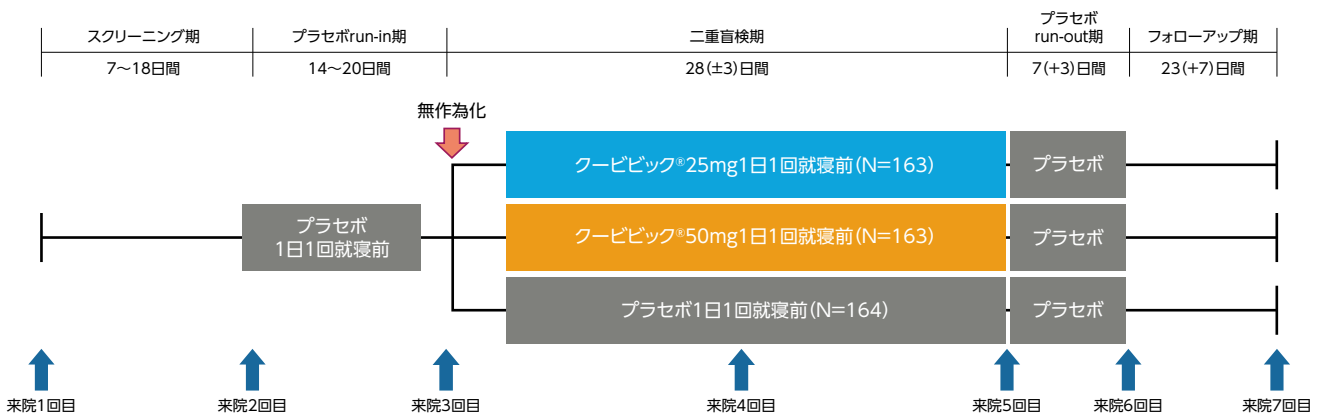
目的：日本人不眠症患者におけるクービビック®の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン：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

対象：不眠症患者490例

方法：本試験はスクリーニング期 (7~18日間)、単盲検のプラセボrun-in期 (14~20日間)、二重盲検期 (28日間)、プラセボrun-out期 (7日間) 及びフォローアップ期 (23日間) で構成された。

プラセボrun-in期の後、クービビック®25mg群、50mg群又はプラセボ群に1:1:1の比で無作為に割付け、二重盲検下で1日1回就寝前に4週間経口投与した。その後、単盲検にてプラセボを1日1回就寝前に7日間経口投与した。



評価項目：主要評価項目 (有効性)：検証的解析項目

- 4週時における主観的総睡眠時間 (sTST) ならびに主観的睡眠潜時 (sLSO) のベースラインからの変化量のクービビック®50mg群とプラセボ群の比較

副次評価項目 (有効性)：

- 4週時における主観的総睡眠時間 (sTST) ならびに主観的睡眠潜時 (sLSO) のベースラインからの変化量のクービビック®25mg群とプラセボ群の比較

探索的評価項目：

- 2週時における主観的総睡眠時間 (sTST) のベースラインからの変化量のクービビック®25mg群、50mg群とプラセボ群の比較
- 2週時における主観的睡眠潜時 (sLSO) のベースラインからの変化量のクービビック®25mg群、50mg群とプラセボ群の比較
- 4週時における主観的中途覚醒時間 (sWASO) のベースラインからの変化量
- 4週時における主観的睡眠効率 (100×sTST/眠ろうとし始めた時から最後に目が覚めた時までの時間) のベースラインからの変化量
- 4週時における中途覚醒回数のベースラインからの変化量 等

安全性評価項目：

有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図、C-SSRS、反跳性不眠、退薬症候 (BWSQ)、日中の眠気 (JESS)、翌日の持ち越し効果 [WAIS-IV知能検査 (符号)] 等

BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptoms Questionnaire、ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票

C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale、コロンビア自殺評価スケール

JESS: Japanese Epworth Sleepiness Scale、エプワース眠気尺度日本語版

(2)安全性

二重盲検期において、有害事象はクービビック®25mg群で17.8% (29/163例)、50mg群で22.2% (36/162例)、プラセボ群で22.6% (37/164例)に、副作用はそれぞれ7.4% (12/163例)、11.1% (18/162例)及び8.5% (14/164例)に発現しました。

主な副作用は傾眠[25mg群3.7% (6/163例)、50mg群6.8% (11/162例)、プラセボ群1.8% (3/164例)]でした。

本試験において、重篤な副作用は報告されませんでした。

二重盲検期に投与中止に至った副作用は、25mg群で1例(0.6%)に発疹、50mg群で1例(0.6%)に浮動性めまいが報告されました。

本試験において、死亡に至った副作用は報告されませんでした。

二重盲検期における主な副作用(いずれかの群で発現率が1%以上の副作用)

	クービビック®25mg群 (N=163)	クービビック®50mg群 (N=162)	プラセボ群 (N=164)
副作用	12 (7.4)	18 (11.1)	14 (8.5)
神経系障害	7 (4.3)	13 (8.0)	4 (2.4)
傾眠	6 (3.7)	11 (6.8)	3 (1.8)
浮動性めまい	0	3 (1.9)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (1.2)	1 (0.6)	0
異常感	2 (1.2)	0	0
臨床検査	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.2)

MedDRA version 25.0

n (%)

国内第Ⅲ相長期投与試験 (ID-078A305) ⁴⁾

4) 社内資料：日本人不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(長期投与試験) [ID-078A305試験] (承認時評価資料)

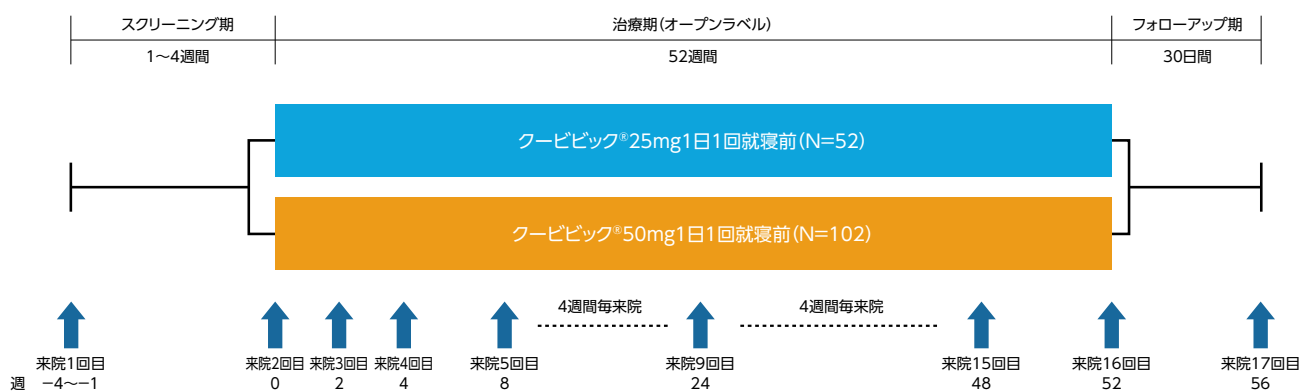
(1) 試験概要

目的：日本人不眠症患者におけるクービビック®長期投与の安全性を評価する。

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検試験

対象：不眠症患者154例

方法：スクリーニング期(1~4週間)の後、クービビック®25mg群又は50mg群に1:2の比で無作為に割付け、非盲検下で試験薬を1日1回就寝前に52週間経口投与した。割付けは、高齢者(65歳以上)、非高齢者を層別因子とした。



評価項目：安全性評価項目(主要評価項目)：

有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図、C-SSRS、翌日の持ち越し効果(睡眠日誌のVAS「今朝のあなたの気分について」)、日中の眠気(JESS) 等

VAS: Visual analog scale、視覚的アナログ尺度

(2)安全性

有害事象はクービビック®25mg群57.7% (30/52例)、50mg群73.5% (75/102例) に、副作用は25mg群19.2% (10/52例)、50mg群24.5% (25/102例)に発現しました。

主な有害事象(いずれかの投与群で発現頻度5%以上)は、発熱[25mg群17.3% (9/52例)、50mg群15.7% (16/102例)]、傾眠[25mg群13.5% (7/52例)、50mg群14.7% (15/102例)]、頭痛[25mg群11.5% (6/52例)、50mg群14.7% (15/102例)]、倦怠感[25mg群0%、50mg群8.8% (9/102例)]、上咽頭炎[25mg群5.8% (3/52例)、50mg群2.0% (2/102例)]、主な副作用(いずれかの投与群で発現頻度5%以上)は、傾眠[25mg群11.5% (6/52例)、50mg群13.7% (14/102例)]、倦怠感[25mg群0%、50mg群5.9% (6/102例)]でした。

重篤な有害事象は、25mg群5.8% (3/52例)、50mg群5.9% (6/102例)に認められ、内訳は25mg群で変形性関節症、ギラン・バレー症候群、特発性肺線維症が各1例(1.9%)、50mg群でデュピトラン拘縮、不安定狭心症、胆管炎、COVID-19、硬膜下血腫、大動脈解離が各1例(1.0%)でした。いずれも治験薬との関連性は否定されました。

投与中止に至った有害事象は、25mg群11.5% (6/52例)、50mg群6.9% (7/102例)に認められ、内訳は25mg群で傾眠2例(3.8%)、ギラン・バレー症候群、COVID-19、妊娠時曝露及び特発性肺線維症が各1例(1.9%)、50mg群で傾眠、倦怠感、頭痛、頸髄神経根障害、COVID-19、コロナウイルス感染、胆管炎及び関節周囲炎が各1例(1.0%)でした。治験薬との関連ありと判定された事象は、25mg群で傾眠2例(3.8%)、50mg群で傾眠、倦怠感及び頭痛が各1例(1.0%)でした。

本試験において、死亡に至った副作用は報告されませんでした。

主な副作用(いずれかの群で発現率が1%以上の副作用)

	クービビック®25mg群 (N=52)	クービビック®50mg群 (N=102)
副作用	10 (19.2)	25 (24.5)
神経系障害	8 (15.4)	16 (15.7)
傾眠	6 (11.5)	14 (13.7)
頭痛	1 (1.9)	3 (2.9)
頭部不快感	1 (1.9)	1 (1.0)
鎮静合併症	0	1 (1.0)
睡眠時麻痺	0	1 (1.0)
健忘	1 (1.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	10 (9.8)
倦怠感	0	6 (5.9)
口渇	0	2 (2.0)
疲労	0	1 (1.0)
離脱症候群	0	1 (1.0)
精神障害	1 (1.9)	3 (2.9)
悪夢	1 (1.9)	2 (2.0)
気分の落ち込み	0	1 (1.0)
胃腸障害	0	2 (2.0)
悪心	0	2 (2.0)
臨床検査	2 (3.8)	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.0)
遊離サイロキシン減少	1 (1.9)	0
体重増加	1 (1.9)	0
血管障害	0	1 (1.0)
低血圧	0	1 (1.0)

海外第Ⅲ相試験 (ID-078A301)⁵⁾：海外データ

5) 社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A301 試験] (承認時評価資料)

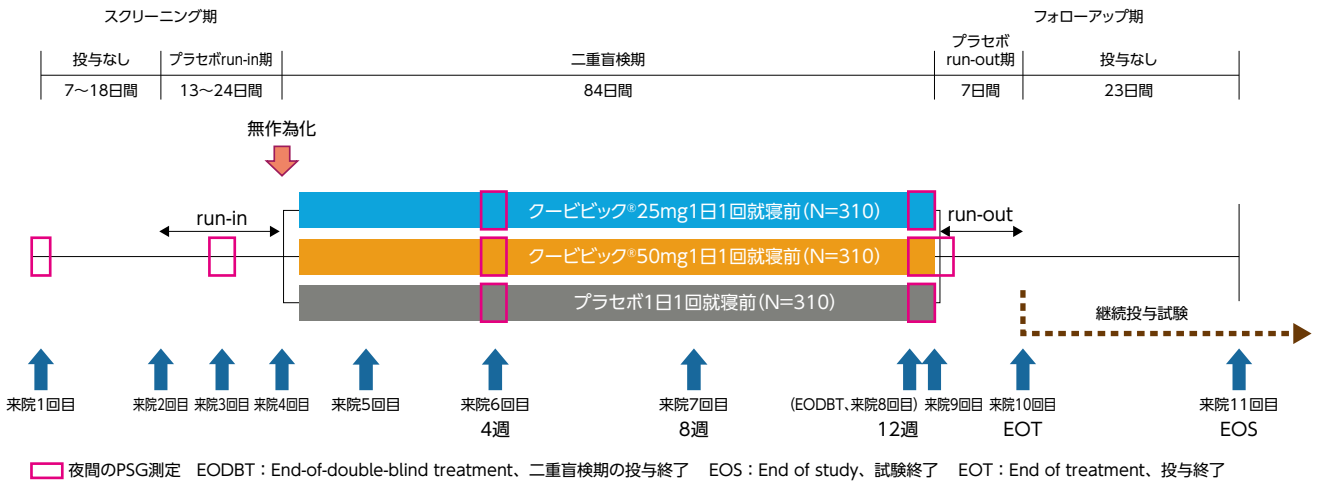
(1) 試験概要

目的：不眠障害患者を対象としたクロービビック®の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、睡眠ポリグラフ試験

対象：不眠障害を有する成人及び高齢患者930例

方法：被験者は、スクリーニング期 (7～18日間) と、これに続く単盲検のプラセボrun-in期 (13～24日間) の後、クロービビック®25mg、50mg又はプラセボに、それぞれ1：1：1の比で無作為に割付けられた。無作為に割付けた後、二重盲検下にて治験薬を1日1回就寝前に12週間経口投与し、その後7日間を単盲検にてプラセボ投与するプラセボrun-out期とした。



□ 夜間のPSG測定 EODBT：End-of-double-blind treatment、二重盲検期の投与終了 EOS：End of study、試験終了 EOT：End of treatment、投与終了

評価項目：主要評価項目 (有効性)：検証的解析項目

- 中途覚醒時間 (WASO) の4週時^{注1)}及び12週時^{注1)}におけるベースライン^{注2)}からの変化量
- 持続入眠潜時 (LPS) の4週時^{注1)}及び12週時^{注1)}におけるベースライン^{注2)}からの変化量

副次評価項目 (有効性)

- 主観的総睡眠時間 (sTST) の4週時^{注3)}及び12週時^{注3)}におけるベースライン^{注4)}からの変化量
- 不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票 (IDSIQ) のSleepinessスコアの4週時^{注3)}及び12週時^{注3)}におけるベースライン^{注4)}からの変化量

注1) 4週時、12週時：来院6回目、8回目それぞれの2夜PSG測定での平均値

注2) ベースライン：来院3回目の2夜PSG測定での平均値

注3) 4週時、12週時：来院6回目、8回目それぞれの最初のPSG測定の直前7日間に被験者が自宅で実施したSDQ/IDSIQの記入データにおける平均値

注4) ベースライン：来院3回目の最初のPSG測定の直前7日間に被験者が自宅で実施したスクリーニングSDQ/IDSIQの記入データにおける平均値

WASOは、持続睡眠開始から起床時刻までの覚醒時間 [消灯から最初の連続した20エポック (10分) を非覚醒状態とした]、LPSは、記録開始から最初の連続した20エポック (10分) の非覚醒状態の開始までの時間とし、ともにPSGにより測定した。各エポックは、S1、S2、S3 [SWS]又はREMのいずれかにスコアリングした。

sTSTは、前日の夜の合計睡眠時間を問うSDQの質問に対する回答として、患者より報告された総睡眠時間とした。IDSIQは、3領域 (Alert/Cognition、Mood、Sleepiness) から構成された患者報告アウトカムの評価尺度である。IDSIQ Sleepinessスコアは、4項目の質問への患者の回答を元に0~40点 (整数のみ) でスコアリングされ、高い点ほど日中の眠気が強いことを示す。

REM：Rapid eye movement、急速眼球運動

S1：Stage1、睡眠段階1 S2：Stage2、睡眠段階2 S3：Stage3、睡眠段階3

SDQ：Sleep diary questionnaire、睡眠日誌

SWS：Slow wave sleep、徐波睡眠

安全性評価項目：

- 二重盲検期終了(中止)後30日又は継続投与試験に移行するまでに治療下で発現した有害事象(TEAE)
- 二重盲検期終了(中止)後30日又は継続投与試験に移行するまでに発現した重篤な有害事象
- 二重盲検期の早期治験薬投与中止に至った有害事象
- 独立安全性委員会(ISB)の判定による特に注目すべき有害事象 等

(2)安全性

二重盲検期において、有害事象はクービビック®25mg群で37.7% (117/310例)、50mg群で37.7% (116/308例)、プラセボ群で34.0% (105/309例) に、副作用は25mg群で12.9% (40/310例)、50mg群で12.3% (38/308例)、プラセボ群で9.4% (29/309例) に発現しました。主な副作用は傾眠[25mg群2.6% (8/310例)、50mg群1.6% (5/308例)、プラセボ群1.6% (5/309例)]でした。

重篤な副作用は、プラセボ群で失神が1例に認められました。

二重盲検期に投与中止に至った副作用は25mg群で1.9% (6/310例)、50mg群で0.6% (2/308例)、プラセボ群で1.3% (4/309例) に認められました。その内訳は、25mg群で浮動性めまい2例 (0.6%)、抑うつ気分、鎮静合併症、睡眠の質低下、睡眠時麻痺が各1例 (0.3%)、50mg群で上室性期外収縮、腎機能障害が各1例 (0.3%)、プラセボ群で失神、耳鳴、不眠症、鎮静合併症が各1例 (0.3%) でした。

本試験において、死亡に至った副作用は報告されませんでした。

二重盲検期における主な副作用(いずれかの群で発現率が1%以上の副作用)

	クービビック® 25mg群 (N=310)	クービビック® 50mg群 (N=308)	プラセボ群 (N=309)
副作用	40 (12.9)	38 (12.3)	29 (9.4)
神経系障害	19 (6.1)	13 (4.2)	18 (5.8)
傾眠	8 (2.6)	5 (1.6)	5 (1.6)
頭痛	0	4 (1.3)	9 (2.9)
浮動性めまい	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (1.6)	7 (2.3)	3 (1.0)
疲労	4 (1.3)	6 (1.9)	1 (0.3)
胃腸障害	2 (0.6)	7 (2.3)	2 (0.6)
口内乾燥	1 (0.3)	3 (1.0)	0
精神障害	8 (2.6)	6 (1.9)	6 (1.9)
レム睡眠異常	0	3 (1.0)	0

MedDRA version 22.1

n (%)

一部、承認外の用量が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介します

海外第Ⅲ相試験 (ID-078A302)⁶⁾：海外データ

6) 社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [ID-078A302試験] (承認時評価資料)

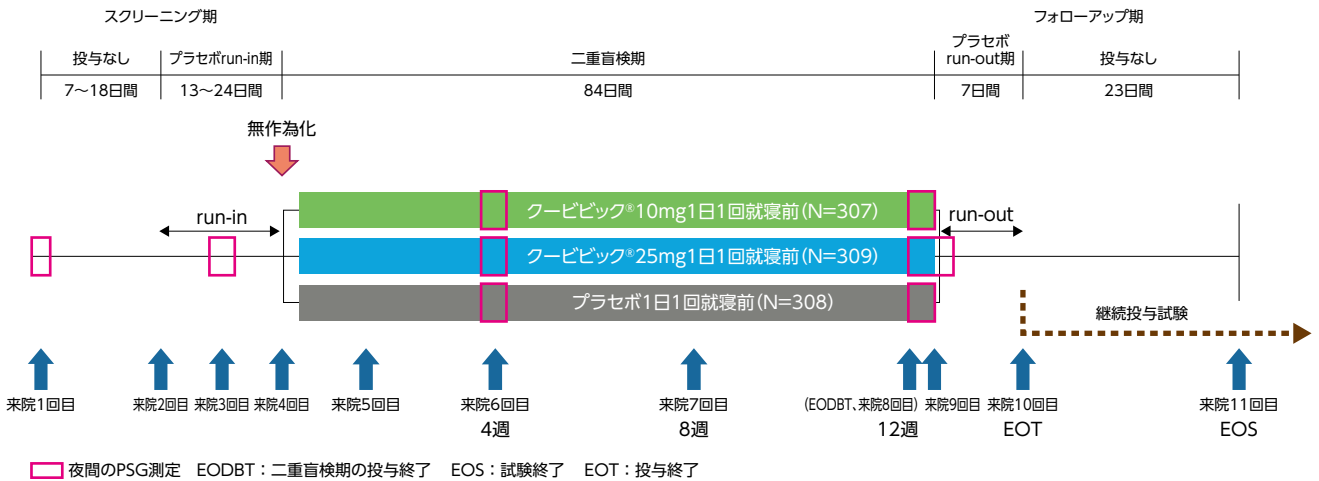
(1) 試験概要

目的：不眠障害患者を対象としたクービビック®の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、睡眠ポリグラフ試験

対象：不眠障害を有する成人及び高齢患者924例

方法：被験者は、スクリーニング期(7~18日間)と、これに続く単盲検のプラセボrun-in期(13~24日間)の後、クービビック® 10mg、25mg又はプラセボに、それぞれ1:1:1の比で無作為に割付けられた。無作為に割付けた後、二重盲検下にて治験薬を1日1回就寝前に12週間経口投与し、その後7日間を単盲検にてプラセボ投与するプラセボrun-out期とした。



評価項目：主要評価項目(有効性)：検証的解析項目

- 中途覚醒時間(WASO)の4週時^{注1)}及び12週時^{注1)}におけるベースライン^{注2)}からの変化量
- 持続入眠潜時(LPS)の4週時^{注1)}及び12週時^{注1)}におけるベースライン^{注2)}からの変化量

副次評価項目(有効性)

- 主観的総睡眠時間(sTST)の4週時^{注3)}及び12週時^{注3)}におけるベースライン^{注4)}からの変化量
- 不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票 (IDSIQ) Sleepinessスコアの4週時^{注3)}及び12週時^{注3)}におけるベースライン^{注4)}からの変化量

注1) 4週時、12週時：来院6回目、8回目それぞれの2夜PSG測定での平均値

注2) ベースライン：来院3回目の2夜PSG測定での平均値

注3) 4週時、12週時：来院6回目、8回目それぞれの最初のPSG測定の直前7日間に被験者が自宅で実施したSDQ/IDSIQの記入データにおける平均値

注4) ベースライン：来院3回目の最初のPSG測定の直前7日間に被験者が自宅で実施したスクリーニングSDQ/IDSIQの記入データにおける平均値

WASOは、持続睡眠開始から起床時刻までの覚醒時間 [消灯から最初の連続した20エポック(10分)を非覚醒状態とした]、LPSは、記録開始から最初の連続した20エポック(10分)の非覚醒状態の開始までの時間とし、ともにPSGにより測定した。各エポックは、S1、S2、S3 [SWS]又はREMのいずれかにスコアリングした。sTSTは、前日の夜の合計睡眠時間を問うSDQの質問に対する回答として、患者より報告された総睡眠時間とした。IDSIQは、3領域 (Alert/Cognition、Mood、Sleepiness)から構成された患者報告アウトカムの評価尺度である。IDSIQ Sleepinessスコアは、4項目の質問への患者の回答を元に0~40点 (整数のみ)でスコアリングされ、高い点ほど日中の眠気が強いことを示す。

安全性評価項目：

- 二重盲検期終了(中止)後30日又は継続投与試験に移行するまでに治療下で発現した有害事象 (TEAE)
- 二重盲検期終了(中止)後30日又は継続投与試験に移行するまでに発現した重篤な有害事象
- 二重盲検期の早期治験薬投与中止に至った有害事象
- 独立安全性委員会 (ISB) の判定による特に注目すべき有害事象 等

(2)安全性

二重盲検期において、有害事象はクービビック®10mg群で38.2% (117/306例)、25mg群で39.3% (121/308例)、プラセボ群で32.7% (100/306例) に、副作用は10mg群で10.1% (31/306例)、25mg群で12.0% (37/308例)、プラセボ群で8.2% (25/306例) に発現しました。主な副作用は傾眠 [10mg群1.3% (4/306例)、25mg群3.2% (10/308例)、プラセボ群1.0% (3/306例)] でした。

重篤な副作用は、10mg群で微小血管性冠動脈疾患が1例に認められました。

二重盲検期に投与中止に至った副作用は10mg群で1.6% (5/306例)、25mg群で1.0% (3/308例)、プラセボ群で1.3% (4/306例) に認められました。その内訳は、10mg群で微小血管性冠動脈疾患、下肢静止不能症候群、自殺念慮、筋骨格痛、浮動性めまいが各1例、25mg群で睡眠の質低下、無感情、混合性幻覚が各1例、プラセボ群でうつ病、過剰警戒、易刺激性、錯感覚が各1例でした。

本試験において、死亡に至った副作用は報告されませんでした。

二重盲検期における主な副作用(いずれかの群で発現率が1%以上の副作用)

	クービビック® 10mg群 (N=306)	クービビック® 25mg群 (N=308)	プラセボ群 (N=306)
副作用	31 (10.1)	37 (12.0)	25 (8.2)
神経系障害	13 (4.2)	24 (7.8)	12 (3.9)
傾眠	4 (1.3)	10 (3.2)	3 (1.0)
頭痛	3 (1.0)	8 (2.6)	6 (2.0)
浮動性めまい	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	8 (2.6)	9 (2.9)	2 (0.7)
疲労	5 (1.6)	8 (2.6)	2 (0.7)

MedDRA version 22.1

n (%)

6. 用法及び用量

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

一部、承認外の用量が含まれていますが、承認時参考資料のため紹介します

海外長期継続投与試験 (ID-078A303)⁷⁾：海外データ

7) 社内資料：不眠症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(長期投与試験) [ID-078A303試験]

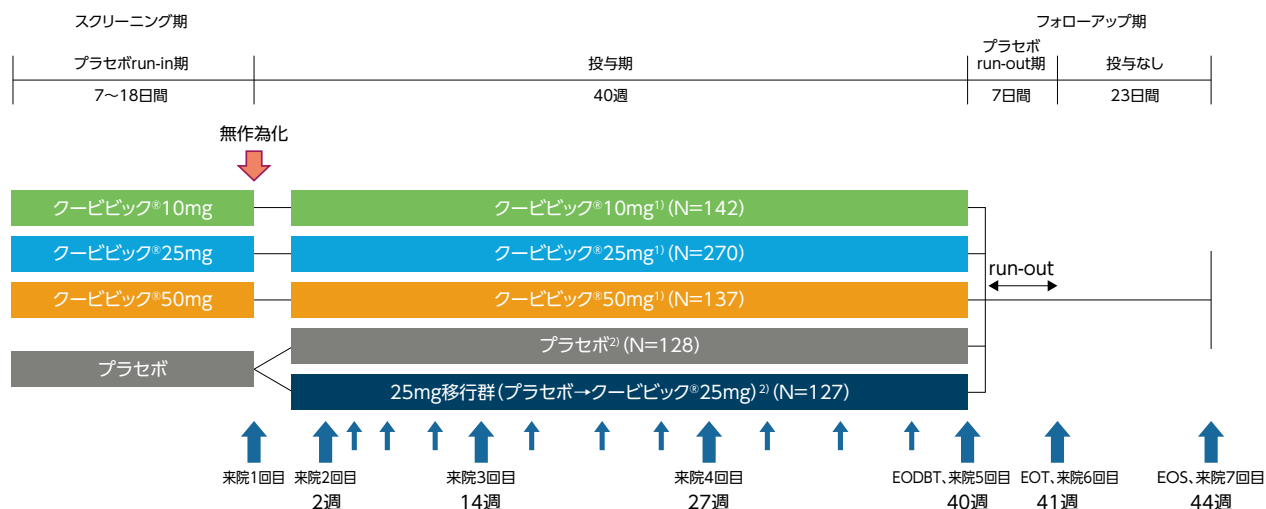
(1) 試験概要

目的：不眠障害患者を対象としたクービビック®の長期安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：多施設共同、二重盲検、並行群間、無作為化、プラセボ対照、3用量、ID-078A301及びID-078A302試験の40週継続投与試験

対象：ID-078A301及びID-078A302試験を完了した不眠障害を有する成人及び高齢患者804例

方法：ID-078A301及びID-078A302試験でクービビック®10mg群、25mg群又は50mg群に割付けられた被験者は同用量のクービビック®群に割付けられた。ID-078A301及びID-078A302試験でプラセボ群に割付けられた被験者は、プラセボ群又はクービビック®25mg群(25mg移行群)に1：1の比で再度無作為に割付けられた。割付け時に被験者をID-078A301及びID-078A302試験のスクリーニング時の年齢区分(65歳未満、65歳以上)で層別化した。本試験は、投与期及びフォローアップ期で構成され、投与期は同意取得[来院1回目、ID-078A301又はID-078A302試験の投与終了(EOT)後、プラセボrun-out期のすべての評価が完了した日又はその7日後まで]～40週(来院5回目)までとした。



→：毎月の電話連絡

1) 検証試験 (ID-078A301 及び ID-078A302 試験) でクービビック®群に割付けられた被験者は、本試験でも同用量のクービビック®が投与された。

2) 検証試験 (ID-078A301 及び ID-078A302 試験) でプラセボ群に割付けられた被験者は、本試験ではプラセボ又はクービビック®25mgに1:1の比で無作為に割付けられた。来院2回目及び7回目は電話連絡、それ以外の来院は治験実施施設で実施。

EOBDT：二重盲検期の投与終了、EOS：試験終了、EOT：投与終了

評価項目：安全性評価項目：

- 二重盲検期の投与終了(又は中止)後30日までに治療下で発現した有害事象 (TEAE)
- 二重盲検期の投与終了(又は中止)後30日までに発現した重篤な有害事象
- 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象
- 独立安全性委員会 (ISB) の判定による特に注目すべき有害事象 等

(2)安全性

有害事象はクービビック®10mg群36.6% (52/142例)、25mg群37.7% (101/268例)、50mg群38.0% (52/137例)、プラセボ群33.6% (43/128例)、25mg移行群38.1% (48/126例) に、副作用は10mg群2.8% (4/142例)、25mg群6.0% (16/268例)、50mg群9.5% (13/137例)、プラセボ群7.8% (10/128例)、25mg移行群8.7% (11/126例) に発現しました。

主な有害事象 (いずれかの投与群で発現頻度5%以上) は、上咽頭炎 [10mg群4.9% (7/142例)、25mg群4.9% (13/268例)、50mg群8.0% (11/137例)、プラセボ群4.7% (6/128例)、25mg移行群8.7% (11/126例)] でした。重篤な有害事象は、10mg群3.5% (5/142例)、25mg群4.5% (12/268例)、50mg群5.1% (7/137例)、プラセボ群1.6% (2/128例)、25mg移行群3.2% (4/126例) に認められ、内訳は10mg群で乳癌が2例 (1.4%)、心筋梗塞、脳血管発作、椎間板突出が各1例 (0.7%)、25mg群で憩室炎が2例 (0.7%)、錯乱状態、心筋梗塞、アルコール中毒、動脈硬化症、気管支炎、左脚ブロック、胸痛、冠動脈狭窄、嗜眠、遠隔転移を伴う肺癌、精神状態変化、悪心、起立不耐性、卵巣嚢胞、肺腫瘍、脊柱管狭窄症、嘔吐が各1例 (0.4%)、50mg群で憩室炎、錯乱状態、骨障害、慢性リンパ性白血病、インフルエンザ様疾患、肺炎、亜急性甲状腺炎、手首関節骨折が各1例 (0.7%)、プラセボ群でうつ病、頭部損傷、硬膜下血腫、自殺念慮が各1例 (0.8%)、25mg移行群で脳血管発作、混合性大動脈弁疾患、虫垂炎、胸部不快感が各1例 (0.8%) でした。治験薬との関連ありと判定された事象は、25mg群で起立不耐性が1例、プラセボ群でうつ病、自殺念慮が各1例でした。二重盲検期に投与中止に至った有害事象は、10mg群1.4% (2/142例)、25mg群3.7% (10/268例)、50mg群6.6% (9/137例)、プラセボ群4.7% (6/128例)、25mg移行群4.8% (6/126例) で、内訳は10mg群で脳血管発作、乳癌が各1例 (0.7%)、25mg群で錯乱状態、動脈硬化症、左脚ブロック、冠動脈狭窄、憩室炎、異常感、宿酔、遠隔転移を伴う肺癌、季節性アレルギー、傾眠が各1例 (0.4%)、50mg群で錯乱状態、疲労、自殺念慮、慢性リンパ性白血病、食欲減退、体液貯留、上咽頭炎、亜急性甲状腺炎、扁桃炎が各1例 (0.7%)、プラセボ群で疲労、自殺念慮、悪心、腎機能障害、硬膜下血腫、回転性めまいが各1例 (0.8%)、25mg移行群で疲労、脳血管発作、虫垂炎、心房細動、現実感消失、肝酵素上昇が各1例 (0.8%) でした。治験薬との関連ありと判定された事象は、25mg群で宿酔、傾眠、異常感が各1例、50mg群で疲労、体液貯留、食欲減退が各1例、プラセボ群で悪心、疲労、腎機能障害、回転性めまい、自殺念慮が各1例、25mg移行群で肝酵素上昇、疲労、現実感消失、心房細動が各1例でした。本試験において、死亡に至った副作用は報告されませんでした。

二重盲検期における主な副作用 (いずれかの群で発現率が1%以上の副作用)

	クービビック® 10mg群 (N=142)	クービビック® 25mg群 (N=268)	クービビック® 50mg群 (N=137)	プラセボ群 (N=128)	25mg移行群 (プラセボ→25mg) (N=126)
副作用	4 (2.8)	16 (6.0)	13 (9.5)	10 (7.8)	11 (8.7)
神経系障害	1 (0.7)	8 (3.0)	6 (4.4)	2 (1.6)	2 (1.6)
傾眠	0	2 (0.7)	4 (2.9)	0	0
一般・全身障害及び 投与部位の状態	0	3 (1.1)	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
疲労	0	1 (0.4)	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)

MedDRA version 25.0

n (%)

6. 用法及び用量

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

一部、承認外の用量が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介します

薬物乱用試験 (ID-078-107)⁸⁾：外国人データ

8) 社内資料：レクリエーションドラッグ使用経験者を対象とした薬物乱用への影響を検討した臨床薬理試験 [ID-078-107試験] (承認時評価資料)

(1) 試験概要

目的：レクリエーションドラッグ使用者を対象にクービビック®を単回経口投与したときの乱用の可能性をプラセボコントロール群と実薬対照群を用いて評価する。

対象：レクリエーションドラッグを使用している健康成人男女

組み入れ基準：

- ・物質 (ニコチンとカフェインを除く) 又はアルコール依存歴がスクリーニング時までの過去2年間にない、物質又はアルコールに関連する障害の治療を現在受けていない、物質又はアルコールに関連するリハビリテーションプログラムに参加していない
- ・睡眠障害歴がない

方法：パートA：適格性評価期

二重盲検クロスオーバー法により少なくとも3日間の休薬期間をあけて、スボレキサント150mg*、ゾルピデム30mg*又はプラセボを無作為に単回経口投与した。薬物嗜好性の視覚的評価尺度 (Drug Liking VAS) *による評価で、実薬対照群での最大スコアが65以上、プラセボ群とのスコアの差が15以上、プラセボ群でのスコアが40~60をコア期の適格性基準とした。

パートB：コア期

適格性基準に合致した被験者を、スボレキサント150mg*、ゾルピデム30mg*、クービビック®50mg、100mg、150mg及びプラセボを投与する6つの順序のいずれかに無作為に割付け、少なくとも3日間の休薬期間をあけてそれぞれ朝に単回経口投与した。

コア期の各投与期に投与24時間後まで12回評価したDrug Liking VAS*の最大効果 (E_{max}) を主要評価項目とした。

コア期で少なくとも1回治験薬を投与された患者を解析対象とし、以下の仮説を検討した。

- (1) 対照薬であるゾルピデム及びスボレキサントがプラセボに比べ乱用に関連した明確な反応を引き起こす。
- (2) 試験薬である本剤が引き起こす乱用に関連した反応は、実薬対照薬よりも小さい。
- (3) 本剤が引き起こす乱用に関連した反応は、プラセボと同程度である。

仮説(1)では、本剤群、ゾルピデム30mg*群、スボレキサント150mg*群及びプラセボ群における「この時点での」Drug Liking VAS E_{max}スコアの平均値の差の検定に基づいた。期間、順序及び投与群を固定効果、被験者をランダム効果とした線形性混合モデルを適用した。

仮説(2)及び仮説(3)では、本剤のすべての投与に対して統計学的な有意差が達成されなければならない。したがって、多重性の調整は実施しなかった。分散が非正規でない場合、群間比較は対応のあるt検定を用いた。

* 本邦承認外用量。スボレキサント、ゾルピデムともに、国内承認効能及び効果は「不眠症」である。

※ Drug Liking VAS：薬物の嗜好性を評価する尺度であり、50を中立スコアとし、0 (強く嫌う) から100 (強く好む) で評価される。

(2)結果

適格性評価を行った225例のうち、適格性基準に合致したのは71例でした。コア期の各投与期すべてを完了した63例を解析対象としました。レクリエーションドラッグを使用している健康成人において、クービビック®の薬物嗜好性は50mg群、100mg群及び150mg群のいずれもプラセボ群との同等性は示されませんでした。

コア期におけるDrug Liking VAS E_{max}の要約統計量

	クービビック® 50mg群	クービビック® 100mg群	クービビック® 150mg群	スボレキサント 150mg群	ゾルピデム 30mg群	プラセボ群
例数	63	63	63	63	63	63
E _{max} 、ポイント						
平均値±標準誤差	73.2±2.11	79.1±2.07	81.3±1.79	80.7±1.88	79.9±1.81	55.1±1.54
95%CI	69.0, 77.5	75.0, 83.3	77.7, 84.8	77.0, 84.5	76.2, 83.5	52.0, 58.1

CI: Confidence interval、信頼区間

Drug Liking VAS E_{max}の薬剤間の比較

	平均値[95%CI]
仮説1) 実薬対照群 vs. プラセボ群	
スボレキサント150mg*群-プラセボ群	25.7 [21.4, 29.9]
ゾルピデム30mg*群-プラセボ群	24.8 [20.5, 29.0]
仮説2) スボレキサント150mg*群 vs. クービビック®群	
スボレキサント150mg*群-クービビック®50mg群	7.5 [3.4, 11.6]
スボレキサント150mg*群-クービビック®100mg群	1.6 [-1.5, 4.6]
スボレキサント150mg*群-クービビック®150mg群	-0.6 [-3.1, 2.0]
仮説2) ゾルピデム30mg*群 vs. クービビック®群	
ゾルピデム30mg*群-クービビック®50mg群	6.6 [2.7, 10.5]
ゾルピデム30mg*群-クービビック®100mg群	0.7 [-3.2, 4.6]
ゾルピデム30mg*群-クービビック®150mg群	-1.4 [-5.2, 2.4]
仮説3) クービビック®群 vs. プラセボ群	
クービビック®50mg群-プラセボ群	18.2 [13.8, 22.6]
クービビック®100mg群-プラセボ群	24.1 [19.2, 29.0]
クービビック®150mg群-プラセボ群	26.2 [22.1, 30.3]

*本邦承認外用量。スボレキサント、ゾルピデムともに、国内承認効能及び効果は「不眠症」である。

4. 効能又は効果

不眠症

6. 用法及び用量

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

スボレキサントの国内承認用法及び用量(2023年8月改訂、第2版)

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。

ゾルピデムの国内承認用法及び用量(2023年6月改訂、第2版)

通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5~10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。

一部、承認外の用量が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介します

自動車運転試験 (ID-078-108)⁹⁾ : 外国人データ

9) 社内資料：健康成人を対象とした自動車運転影響試験 [ID-078-108試験] (承認時評価資料)

(1) 試験概要

目的：健康成人を対象にクービビック®50mg又は100mgを就寝前に単回及び反復投与後の翌日 (9時間後) の自動車運転シミュレーターにおける自動車運転能力の客観的な指標への影響を検討する。

対象：50～79歳の健康成人60例

方法：単回及び反復投与後の翌朝の自動車運転能力への影響を、自動車運転シミュレーターを用いて、単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照 (ゾピクロン)、4期クロスオーバー試験で評価した。被験者に、クービビック®50mg又は100mg、ゾピクロン7.5mg、あるいはプラセボを就寝前に4日間投与し、自動車運転シミュレーターを用いて自動車の横方向位置の中心からのずれを連続測定し、その標準偏差 (SDLP) を算出した。結果の解釈に影響を及ぼし得る耐性発現を回避するために、ゾピクロンは該当投与期の1日目及び4日目にのみ投与した。2日目及び5日目の朝 (前夜の投与から9時間後) に60分間の自動車運転シミュレーション試験を実施し、クービビック®50mg又は100mg群とプラセボ群のSDLPの差と事前に規定した閾値 (2.6cm)^{注1)} を超えて増減するかどうかを確認した。SDLPへの薬物の影響を検出する自動車運転シミュレーターの感度は、ゾピクロンを陽性対照として確認した。

注1) この閾値は、同一の自動車運転シミュレーターを用いて血中アルコール濃度0.05%の状態30分間運転した場合のSDLPに相当*

SDLP：Standard deviation of the lateral position、横方向位置の標準偏差 (低値ほど横ぶれが少ないことを示す)

*Huizinga CR, et al.: J Psychopharmacol. 2019; 33(7): 791-800.

(2) 結果

主要解析の結果は以下のとおりでした。

2日目のSDLP (cm) のプラセボとの差

	クービビック®50mg群 (n=57)	クービビック®100mg群 (n=59)	ゾピクロン7.5mg群 (n=57)
最小二乗平均値[97.5%CI]	2.19 [0.46, 3.93]	4.43 [2.72, 6.15]	4.75 [3.01, 6.48]

5日目のSDLP (cm) のプラセボとの差

	クービビック®50mg群 (n=59)	クービビック®100mg群 (n=59)	ゾピクロン7.5mg群 (n=56)
最小二乗平均値[97.5%CI]	0.26 [-1.08, 1.59]	0.94 [-0.40, 2.27]	2.37 [1.02, 3.73]

SDLPのプラセボ群との差(反復測定混合効果モデルからの平均値)が2.6cmを超えて増加(能力低下)した被験者数と-2.6cmを超えて減少した(能力向上)被験者数に差があるかどうかを評価するために、対称性解析を実施しました。その結果は以下のとおりでした。

2日目のSDLP (cm)の対称性解析(プラセボとの比較)

	クービビック® 50mg群 (n=58)	クービビック® 100mg群 (n=58)	ゾピクロン 7.5mg群 (n=56)
自動車運転能力が低下した被験者 n (%)	24 (43.6)	38 (65.5)	35 (62.5)
自動車運転能力が向上した被験者 n (%)	8 (14.5)	4 (6.9)	3 (5.4)
自動車運転能力が変化しなかった被験者 n (%)	23 (41.8)	16 (27.6)	18 (32.1)

5日目のSDLP (cm)の対称性解析(プラセボとの比較)

	クービビック® 50mg群 (n=58)	クービビック® 100mg群 (n=58)	ゾピクロン 7.5mg群 (n=56)
自動車運転能力が低下した被験者 n (%)	15 (25.9)	14 (24.1)	28 (50.0)
自動車運転能力が向上した被験者 n (%)	16 (27.6)	7 (12.1)	7 (12.5)
自動車運転能力が変化しなかった被験者 n (%)	27 (46.6)	37 (63.8)	21 (37.5)

自動車運転能力が低下した被験者：当該治験薬の投与によりSDLPがプラセボ投与時と比較して閾値(2.6cm)を超えて増加した被験者
 自動車運転能力が向上した被験者：当該治験薬の投与によりSDLPがプラセボ投与時と比較して閾値(-2.6cm)を超えて減少した被験者
 自動車運転能力が変化しなかった被験者：当該治験薬の投与によりSDLPがプラセボ投与時と比較して2.6~-2.6cm以内に入った被験者

4. 効能又は効果

不眠症

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

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



不眠症治療薬 / オレキシン受容体拮抗薬

薬価基準収載

クービビク錠 25mg / 50mg

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

QUVIVIQ® Tablets

一般名：ダリドレキサント塩酸塩

日本標準商品分類番号	87119
承認番号	25mg：30600AMX00253000 50mg：30600AMX00254000
薬価基準収載年月	2024年11月
販売開始年月	2024年12月
貯法	室温保存
有効期間	3年

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成		
販売名	クービビク錠25mg	クービビク錠50mg
有効成分	1錠中 ダリドレキサント塩酸塩27.02mg (ダリドレキサントとして25mg)	1錠中 ダリドレキサント塩酸塩54.04mg (ダリドレキサントとして50mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロメロース、グリセリン、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三酸化鉄	黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	クービビク錠25mg	クービビク錠50mg
剤形・色調	フィルムコーティング錠	
	淡紫～紫色	淡橙～橙色
外形	表面	
	裏面 (高さ：7mm)	
	側面 (厚さ：4mm)	
質量	0.155g	0.155g
識別コード	表面：25、裏面：i	表面：50、裏面：i

4. 効能又は効果

不眠症

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。
- 7.2 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後の本剤の血漿中濃度が低下することがある。[16.2.1参照]
- 7.3 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) を有する患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するため、1日1回25mgとし、慎重に投与すること。[9.3.2、16.6.3参照]
- 7.4 中等度のCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、投与する場合は、1日1回25mgとし、慎重に投与すること。[10.2、16.7.2参照]
- 7.5 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[17.3.1参照]
- 8.2 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を濃縮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レプシーのある患者 症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.2 中等度及び重度の呼吸機能障害 (閉塞性睡眠時無呼吸及び中等度以下の慢性閉塞性肺疾患患者を除く) を有する患者 これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[17.3.2参照]
- 9.1.3 閉塞性睡眠時無呼吸及び慢性閉塞性肺疾患患者 長期投与におけるこれらの患者に対する使用経験はない。
- 9.1.4 脳に器質的障害のある患者 作用が強くあらわれるおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) を有する患者 本剤を投与しないこと。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者への投与経験はない。[2.2、16.6.3参照]
- 9.3.2 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) を有する患者 本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、16.6.3参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に本剤が移行することが確認されている。
- 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。

●詳細は電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご留意ください。

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール (イトリゾール) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) ボリコナゾール (ブイフェンド) ポサコナゾール (ノクサフィル) リトナビル含有製剤 (カレトラ、ノービア、パキロビッド) コピシスタット含有製剤 (シムツーザ、ゲンボイヤ、フレジコビックス) セリチニブ (ジカディア) エンシトレルビル、フマル酸 (ソコーバ) [2.3、16.7.5参照]	本剤の副作用を増強させるおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状
本剤の過量投与に関する情報は少ない。臨床薬理試験において健康被験者に最大で本剤200mgを単回投与した。
50mgを超える用量では、傾眠、筋力低下、睡眠時麻痺、注意力障害、疲労、頭痛及び便秘の副作用が観察された (外国人データ)。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

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

(クービビク錠25mg) 100錠 (10錠PTP×10)
(クービビク錠50mg) 100錠 (10錠PTP×10)

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、2025年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元
ネクセラファーマージャパン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番2号販売元【文献請求先及び問い合わせ先】
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-1-8
医薬情報センター TEL 0120-956-734

2024年12月改訂(第3版)

