

審議結果報告書

令和 6 年 9 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] クービビック錠25mg、同錠50mg
[一 般 名] ダリドレキサント塩酸塩
[申 請 者 名] ネクセラファーマジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年10月31日

[審 議 結 果]

令和 6 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

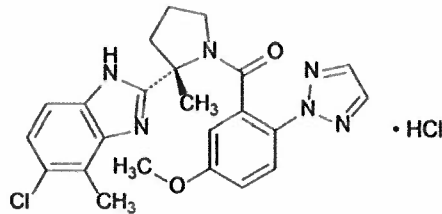
令和6年8月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] クービビック錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名] ダリドレキサント塩酸塩
[申 請 者] ネクセラファーマジャパン株式会社
[申請年月日] 令和5年10月31日
[剤形・含量] 1錠中にダリドレキサント塩酸塩 27.02 mg 又は 54.04 mg（ダリドレキサントとして 25 mg 又は 50 mg）を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{23}H_{23}ClN_6O_2 \cdot HCl$

分子量： 487.38

化学名：

- （日 本 名） [(2*S*)-2-(5-クロロ-4-メチル-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル][5-メトキシ-2-(2*H*-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタノン 一塩酸塩
（英 名） [(2*S*)-2-(5-Chloro-4-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl][5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone monohydrochloride

- [特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上

で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

不眠症

[用法及び用量]

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

[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。

審査報告 (1)

令和 6 年 6 月 14 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] キュービビック錠 10 mg、同錠 25 mg、同錠 50 mg (申請時)
- [一 般 名] ダリドレキサント塩酸塩
- [申 請 者] ネクセラファーマジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 10 月 31 日
- [剤形・含量] 1 錠中にダリドレキサント塩酸塩 10.81 mg、27.02 mg 又は 54.04 mg (ダリドレキサントとして 10 mg、25 mg 又は 50 mg) を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時の効能・効果]
- 不眠症

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 25 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 50 mg を超えないこととする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	49
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

不眠症は過覚醒状態にある疾患であり、覚醒状態から睡眠状態への脳の活動の低下が十分ではないことにより入眠又は睡眠維持が困難となる (Am J Psychiatry 2004; 161: 2126-9)。

神経ペプチドとして見いだされたオレキシシン A 及びオレキシシン B は、中枢神経系による睡眠の制御や覚醒にも重要な役割を担うと考えられている (日臨 2008; 66: 96-106)。視床下部に存在するオレキシシン作動性ニューロンは、小脳を除く中枢神経系全域に投射しており (Brain Res 1999; 827: 243-60)、オレキシシン 1 受容体 (OX1R) 及びオレキシシン 2 受容体 (OX2R) を発現するニューロンに興奮性シグナルを伝達すると考えられている (Cell 1998; 92: 573-85、Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 322-7)。

本剤は、Actelion Pharmaceuticals 社によって創製された、ダリドレキサント塩酸塩を有効成分とする OX1R 及び OX2R の拮抗薬であり、覚醒促進に関するシグナル伝達を阻害することにより、脳の過覚醒状態を緩和する効果が期待される。本邦では、不眠症を効能・効果とする OX1R 及び OX2R の拮抗薬として、スボレキサント及びレンボレキサントが承認されている。

本剤の不眠症に対する臨床開発は 20 年 月 から開始され、今般、申請者は国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、不眠症を適応として米国では 2022 年 1 月、欧州では 2022 年 4 月に承認され、2024 年 6 月現在、33 の国又は地域で承認されている。

なお、本剤の販売名は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日付け医薬発第935号)を踏まえ、承認申請後に「キュービビック」から「クービビック」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、融点、分配係数、溶解性、解離定数、吸湿性、熱重量及び について検討されている。また、開発段階の原薬には、 及び が存在するが、実生産においては のみが製造され、通常の保存条件では で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は 、 及び を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく PAR の特定
- デザインスペースの開発

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
	規格及び試験方法

重要工程として、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程が設定されている。また、重要中間体として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXがそれぞれ管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、異性体比（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、XXXXXXXXXX、微生物限度、塩素含量及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット/3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重)	48カ月
	実生産/3ロット	25℃	60%RH		24カ月
加速試験	パイロット/3ロット	40℃	75%RH		9カ月
	実生産/3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、XXXXカ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬（ダリドレキサントとして）10 mg、25 mg 又は 50 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、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、含水二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムが含まれ、製剤規格ごとにXXXXXXXXXX（10 mg 錠）、XXXXXXXXXX（25 mg 錠）又はXXXXXXXXXX（50 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤はXXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX、湿式造粒・乾燥、整粒、混合、最終混合、打錠、フィルムコーティング、包装・表示・保管からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXXが重要工程に設定され、XXXXXXXXXX工程XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程はいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく PAR の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
	規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	規格及び試験方法
	規格及び試験方法
	規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC/UV）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC、10 mg 錠及び 25 mg 錠）又は質量偏差試験（HPLC、50 mg 錠のみ）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	10 及び 25 mg 錠： 実生産/3 ロット	25°C	60%RH	PTP 包装	36 カ月
加速試験	50 mg 錠： パイロット/3 ロット	40°C	75%RH	及び ） + ピロー包装（アルミニウム）	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は PTP（ ）及び（ ）に包装し、アルミニウムラミネートフィルムでピロー包装して、紙箱に入れ室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、本薬の濃度又は投与量はダリドレキサントとしての濃度又は投与量で示し、*in vivo* 試験における溶媒は 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 オレキシン受容体に対する作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

ヒト、ラット又はイヌ組換え OX1R 又は OX2R 発現 CHO 細胞を用いて、OX1R 及び OX2R に対する本薬の阻害作用をカルシウム遊離アッセイにより検討した結果は、表5のとおりであった。

表5 各種動物組換え OX1R 及び OX2R に対する阻害作用

	本薬		(参考) スボレキサント	
	見かけの平衡解離定数 (nmol/L)		見かけの平衡解離定数 (nmol/L)	
	OX1R	OX2R	OX1R	OX2R
ヒト	0.47	0.93	0.30	0.61
ラット	1.1	1.7	0.81	0.91
イヌ	0.33	0.66	0.36	0.56

幾何平均値、検回数 3 回

また、ヒト組換え OX1R 又は OX2R 発現 CHO 細胞を用いて、本薬の OX1R 及び OX2R の受容体占有半減期をカルシウム遊離アッセイにより検討した結果、37°C でそれぞれ 8 及び 4 分であった。

3.1.1.2 代謝物のヒトオレキシン受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3)

ヒト組換え OX1R 又は OX2R 発現 CHO 細胞を用いて、OX1R 及び OX2R に対するダリドレキサントの主要代謝物 M1、M3 及び M10¹⁾の阻害作用をカルシウム遊離アッセイにより検討した結果は、表 6 のとおりであった。

表6 本薬及び主要代謝物の OX1R 及び OX2R に対する阻害作用

	見かけの平衡解離定数 (nmol/L)	
	OX1R	OX2R
本薬	0.77	0.95
M1	63	45
M3	31	7.8
M10	1190	527

幾何平均値、検回数 3 回

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ラットにおける検討

3.1.2.1.1 睡眠に対する作用 (CTD 4.2.1.1.4)

ラットに溶媒又は本薬 (10、30、100 又は 300 mg/kg) を暗期サイクル開始初期に単回経口投与し、テレメトリー法で得られる脳波図、筋電図等を基に睡眠に対する作用を検討した。その結果、溶媒群と比較して本薬群において、用量依存的に投与後 6 時間までの総覚醒時間の短縮、ホームケージ活動量の低下²⁾、REM 睡眠及び non-REM 睡眠時間の延長が認められた。また、溶媒群と比較していずれの本薬群でも、持続的 REM 睡眠³⁾及び持続的 non-REM 睡眠⁴⁾までの潜時の短縮が認められた。睡眠中の REM 及び non-REM 睡眠の割合に影響は認められなかった。本薬群 (300 mg/kg) の REM 及び non-REM 睡眠時間は、ラットが通常不活動状態にある明期サイクル時における各睡眠時間を超えなかった。

3.1.2.1.2 協調運動機能に対する作用 (CTD 4.2.1.1.5)

ラットに溶媒、本薬 (10、30 又は 100 mg/kg) 又はゾルピデム (30 又は 100 mg/kg) を明期に単回経口投与し、投与前 60 分、投与後 30、60、90、120 及び 150 分にロータロッド法にて協調運動能を検討した。また、各ロータロッド試験の実施直後に前肢握力を測定した。その結果、溶媒群と比較してゾルピデム群では用量依存的に協調運動障害が認められたが、本薬群ではいずれの用量でも協調運動障害は認められなかった。また、溶媒群と比較してゾルピデム群では用量依存的に前肢握力が低下したが、本薬

1) M3 はダリドレキサントのベンゾイミダゾール環のメチル基が水酸化されたアルコール体、M1 は M3 がさらに酸化されたアルデヒド体であり、M10 は、ダリドレキサントのピロリジン環が開環を伴う酸化を受けたのちに再環化してピペリジノール構造を有したものの (代謝物 M5) が、ベンゾイミダゾール環のメチル基が水酸化された構造を有する。

2) 埋め込まれたテレメトリー装置 (送信機) の受信器側における信号強度の変化に基づく。

3) 30 秒以上持続する初回 REM 睡眠エピソード

4) 60 秒以上持続する初回 non-REM 睡眠エピソード

群ではいずれの用量でも前肢握力の低下は認められなかった。

3.1.2.2 イヌにおける検討

3.1.2.2.1 睡眠に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6)

イヌに溶媒⁵⁾又はダリドレキサント (10、30、又は 90 mg) を明期に単回経口投与し、テレメトリー法にて睡眠及び覚醒パラメータ等を検討した。その結果、溶媒群と比較してダリドレキサント群において、用量依存的に投与後 6 時間までの総覚醒時間の短縮、REM 睡眠及び non-REM 睡眠時間の延長が認められた。また、溶媒群と比較していずれのダリドレキサント群でも、持続的 REM 睡眠³⁾及び持続的 non-REM 睡眠⁴⁾までの潜時の短縮が認められた。睡眠中の REM 及び non-REM 睡眠の割合に影響は認められなかった。ダリドレキサント群 (90 mg) の REM 及び non-REM 睡眠時間は、イヌが通常不活動状態にある暗期サイクル時における各睡眠時間を超えなかった。

3.1.2.2.2 覚醒能に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6)

イヌにダリドレキサント (10、30、又は 90 mg) を単回経口投与し、投与後 3 時間に給餌作業を実施⁶⁾した結果、いずれの群でも作業開始時に直ちに覚醒し、カタプレキシーが想定される筋力低下の徴候は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲット作用の検討 (CTD 4.2.1.2.1、CTD 4.2.1.2.2、CTD 4.2.1.2.3、CTD 4.2.1.2.4、CTD 4.2.1.2.5、CTD 4.2.1.2.6、CTD 4.2.1.2.7、CTD 4.2.1.2.8)

120 種以上の酵素アッセイ及び放射性リガンド結合アッセイの確立したパネルを用いて、ダリドレキサント及び主要代謝物 (M1、M3 及び M10) の結合能を検討した。

ダリドレキサントはドーパミントランスポーター及び PDE4 活性に対して、M1 はヒトアンジオテンシン II タイプ 1 受容体、ヒトタキキニン NK₃ 受容体及びヒトオピオイド κ 受容体に対して、M3 はドーパミントランスポーターに対して、それぞれ阻害作用を示した。

申請者は、それぞれの IC₅₀ 値又は EC₅₀ 値は、本剤臨床最大用量 (50 mg/日) 投与時のダリドレキサント、M1 及び M3 の非結合型曝露量と比較して数千倍以上高いことから、臨床において問題となる傾向はないと説明している。

M10 は検討した全ての濃度範囲でいずれにも影響は認められなかった。

5) Avicel PH-101/Ac-Di-Sol/Aerosil 200/SLS [75/10/7.5/7.5]

6) 覚醒中の外部刺激として食餌の提示が検討された。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	動物種	評価項目・方法	本薬投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	Wistar ラット (雄 8 例)	体温	0、10、30、100、300 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.1.4
	Wistar ラット (雄各 6 例/群)	一般行動 (Irwin 法)	0、100、300、1000 mg/kg 単回投与	経口	100、300、1000 mg/kg : 活動及び覚醒状態の低下、排尿スコア ^{a)} の低下、体温低下、振戦の頻度及び重症度の増加	4.2.1.3.1
心血管系	Wistar ラット (雄各 5 例/群)	体温、自発運動量 血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0、300 mg/kg 単回投与	経口	300 mg/kg : 心拍数、体温及び自発運動量低下	4.2.1.3.3
	SHR (雄各 6 例/群)	体温、自発運動量 血圧、心拍数 (テレメトリー法)	0、300 mg/kg 単回投与	経口	300 mg/kg : 血圧、心拍数、体温及び自発運動量低下	4.2.1.3.4
	イヌ (雄 3 例、雌 3 例)	体温 血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0、10、30、100 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3.6
	HEK293 細胞 (各 3 標本)	hERG 電流	3.0、10、30、60 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値 : 25.0 µmol/L	4.2.1.3.2
	Dunkin Hartley モルモット (被験薬群雄 6 例、対照群雄 5 例)	血圧、心拍数、心電図 (麻酔下、テレメトリー法)	0 ^{b)} 、3、10、30 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3.5
呼吸系	Wistar ラット (雄各 8 例/群)	呼吸数、1 回換気量、吸気時間、呼気時間、最大吸気流量、最大呼気流量、緩和時間、分時拍出量及び気道狭窄指標 (Penh) (全身プレチスモグラフィ法)	0、100、300、1000 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3.7

a) 排尿回数及び多尿の有無

b) Solutol 20%

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。

オレキシンは覚醒及び警戒状態の調節に重要であり (Neuron 2017; 93: 747-65 等)、オレキシン A とオレキシン B の 2 つの神経ペプチドが見いだされている。オレキシン受容体には OX1R 及び OX2R の 2 つのサブタイプがあり、いずれも脳内の主要な覚醒促進領域に存在する (JNeurosci 2005; 25: 6716-20 等)。OX1R に対する親和性はオレキシン B に比べてオレキシン A で高く、OX2R に対する親和性は両者で同程度である。

今般提出した試験において、ダリドレキサントは OX1R 及び OX2R に対する阻害作用を示し (3.1.1.1 参照)、ラット及びイヌにおいて、睡眠潜時が短縮し、用量依存的に REM 及び non-REM 睡眠時間が延長した (3.1.2.1.1 及び 3.1.2.2.1 参照)。また、ラットにおいて本薬投与により運動機能に対する作用を検討した試験で影響は認められず、イヌにおいてダリドレキサント投与により外部刺激提示による行動評価で異常所見は認められなかった (3.1.2.1.2 及び 3.1.2.2.2 参照)。

以上を踏まえると、不眠症に対する本薬の効果は期待できると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、睡眠・覚醒に本薬が一定の影響を及ぼすことは確

認められていると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた中枢神経系及び心血管系の所見（自発運動量低下、血圧及び心拍数の低下等）の発現機序について、以下のように説明した。

ラットで認められた活動性及び覚醒レベルの低下について、ダリドレキサントがオレキシン受容体に結合し、オレキシンにより維持されていた覚醒レベルが阻害されることに起因したものであると考えられる。これまでに実施された臨床試験においても、本剤投与により傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現が認められている。

SHR で認められた平均動脈圧の低下について、正常ラットでは血圧低下作用は認められなかった。また、ラット及びイヌで認められたわずかな心拍数の減少について、SHR では中枢神経系の OX2R を阻害した場合、動脈圧と心拍数の両方が低下することが報告されていること（Exp Physiol 2013; 98: 1145-55）から、血圧及び心拍数の減少はダリドレキサントの薬理作用である覚醒レベルの低下及び OX2R 阻害作用に関連するものと考えられた。なお、これまでに実施された臨床試験では、本剤投与により臨床的に問題となるような血圧及び心拍数の変動は認められていない。

機構は、中枢神経系及び心血管系の所見の発現機序について、申請者の説明を了承した。ただし、非臨床試験で認められた中枢神経系への影響については、臨床試験においても傾眠等の本薬の薬理作用に起因すると考えられる事象が認められていることから、ヒトにおける安全性については、7.R.3.1 項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中ダリドレキサント及び代謝物（M1、M3 及び M10）の濃度は、LC-MS/MS（定量下限: 1～10 ng/mL）を用いて測定された。以下では主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雄性ラット（5 例/群）に本薬 0.1、0.3 若しくは 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 3、10 若しくは 30 mg/kg を単回経口投与したとき、及び雌性ラットに 0.3 mg/kg を単回静脈内投与又は 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。ダリドレキサントの絶対的バイオアベイラビリティは 10～30%であった（CTD 4.2.2.2.1）。

表 8 雌雄ラットに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータ

投与経路	性	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
静脈内	雄	0.1	5	—	—	23.2 [21.2, 27.0]	0.5 [0.3, 0.7]	72 [62, 79]	1.8 [1.1, 2.6]
		0.3	5	—	—	77.5 [68.1, 118]	1.5 [1.2, 1.9]	65 [42, 73]	3.0 [2.5, 3.3]
		1	5	—	—	226 [197, 257]	2.1 [1.3, 4.5]	74 [65, 85]	5.4 [3.1, 17.8]
	雌	0.3	5	—	—	102 [67.5, 172]	1.4 [1.0, 2.9]	49 [29, 74]	2.5 [1.3, 4.2]
経口	雄	3	5	61.4 [46.7, 84.7]	0.3 [0.3, 0.3]	69.5 [48.9, 88.0]	—	—	—
		10	5	387 [243, 509]	0.3 [0.3, 0.3]	338 [207, 448]	—	—	—
		30	5	721 [458, 1390]	0.3 [0.3, 0.5]	1140 [891, 2010]	—	—	—
	雌	10	5	606 [316, 866]	0.3 [0.3, 0.5]	1030 [784, 1190]	—	—	—

幾何平均値 [範囲]、t_{max} は中央値 [範囲]

4.1.1.2 イヌ単回投与試験

雄性イヌ（4 例/群）に絶食下で本薬を 0.3、1 若しくは 3 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。ダリドレキサントの絶対的バイオアベイラビリティは 31～45%であった（CTD 4.2.2.2.1）。

表 9 雄性イヌに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータ

投与経路	性	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
静脈内	雄	0.3	4	—	—	523 [304, 1010]	2.5 [1.5, 3.2]	9.6 [5.0, 16]	1.4 [0.9, 2.5]
		1	4	—	—	1740 [1080, 2610]	3.0 [1.9, 3.9]	9.6 [6.4, 15]	1.7 [1.1, 3.3]
		3	4	—	—	5050 [3520, 7630]	4.1 [2.5, 5.8]	9.9 [6.6, 14]	2.5 [1.7, 4.6]
経口	雄	1	4	169 [53.3, 321]	1.1 [0.8, 3.0]	547 [184, 1050]	—	—	—
		3	4	486 [220, 783]	0.8 [0.3, 4.0]	1770 [818, 3040]	—	—	—
		10	4	1060 [513, 1940]	2.0 [1.0, 3.0]	7650 [3830, 15800]	—	—	—

幾何平均値 [範囲]、t_{max} は中央値 [範囲]

7) 経口投与時の結果は、微粉化した被験物質をクロスカルメロースナトリウムとの粉末混合物として充填したカプセル製剤を用いた結果を示す。

4.1.2 反復投与試験

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中ダリドレキサント及び主要代謝物（M1、M3 及び M10）の薬物動態パラメータは、それぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった（CTD 4.2.3.2.7 及び 4.2.3.2.11）。ラットにおいて、特に高用量投与時に雄と比較して雌で曝露量が高い傾向が認められたが、申請者はラットにおけるチトクロム P450 発現量の性差（J Biol Chem 1982; 257: 2378-85、Arch Biochem Biophys 1983; 225: 758-70）が曝露量の性差に影響したと説明している。

表 10 ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中ダリドレキサント及び主要代謝物の薬物動態パラメータ

測定 時点	投与量 (mg/kg/日)	性	ダリドレキサント			M1			M3			M10		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
1 日目	50	雌	2040	1	5430	557	8	6830	1220	1	4220	73.0	3	365
		雄	1020	2	3270	849	2	6350	668	2	2740	201	2	779
	150	雌	9760	2	54400	3190	8	11500	6490	5	32800	444	8	1550
		雄	5570	1	25400	2070	8	12800	2340	2	12300	533	5	3500
	450	雌	11300	2	97700	3860	8	65200	5990	8	62600	688	8	6670
		雄	9010	2	84100	4940	8	53100	4520	8	43200	1800	8	13200
13 週目	50	雌	1730	1	6230	1090	5	13300	1200	2	5350	179	2	1180
		雄	1510	1	4060	1070	2	9860	898	1	2750	367	2	1270
	150	雌	5560	1	21100	4570	5	43700	5340	2	23400	746	1	4840
		雄	5190	1	17400	2760	8	34000	2940	2	11600	937	2	4620
	450	雌	13500	1	80500	8610	8	99400	7630	2	60300	1650	8	17300
		雄	9530	2	54300	7510	8	91800	6100	2	45400	1810	2	11700
27 週目	50	雌	1740	1	7690	1110	3	16900	1630	1	9780	244	3	1420
		雄	2050	1	4760	1190	2	11200	1540	1	4260	389	1	1390
	150	雌	6600	2	26500	4020	5	44200	5790	2	28900	713	1	4980
		雄	5750	1	16800	2940	2	32700	3290	1	15400	940	2	4010
	450	雌	10900	1	54500	7730	8	90800	7280	2	60300	1640	2	10300
		雄	7270	1	41200	6960	8	92000	5800	1	47000	1490	3	13500

薬物動態パラメータは各測定時点 3 例の血漿中濃度の幾何平均値を用いて算出された値

表 11 イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中ダリドレキサント及び主要代謝物の薬物動態パラメータ

測定 時点	投与量 (mg/kg/日)	性	例数	ダリドレキサント			M1			M3			M10		
				C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)
1 日目	10	雌	4	1.98	1	6.41	0.61	2	4.02	0.72	1	2.56	0.99	3	10.1
		雄	4	1.43	1	5.18	0.42	3	4.27	0.48	1	2.17	0.46	3	5.66
	30	雌	4	5.63	1	24.8	1.15	3	13.1	1.47	1	9.80	1.30	7	21.9
		雄	4	4.87	1	28.5	0.86	4	12.9	1.14	2	10.2	0.99	6	17.5
	100	雌	7	11.2	3	120	2.39	5	41.1	2.75	3	35.5	2.58	24	42.6
		雄	7	8.27	2	85.2	1.61	2	29.2	1.95	2	25.4	1.75	24	29.9
13 週目	10	雌	4	3.31	1	13.2	0.57	3	5.57	0.96	1	4.41	1.31	3	15.7
		雄	4	1.71	1	9.14	0.40	3	5.30	0.52	1	3.40	0.59	3	8.18
	30	雌	4	8.66	1	50.9	1.21	3	15.4	2.06	1	16.4	2.91	5	50.3
		雄	4	8.18	1	61.0	1.03	5	16.0	1.79	2	18.1	2.27	3	41.2
	100	雌	7	26.0	1	185	2.18	5	34.0	4.81	2	51.8	9.18	5	175
		雄	6	25.5	2	250	1.80	10	36.7	4.01	2	60.3	8.32	0	169
39 週目	10	雌	4	3.53	1	17.5	0.69	1	8.30	1.06	1	6.54	1.61	3	25.9
		雄	4	1.83	1	9.10	0.46	3	5.82	0.56	1	3.44	0.84	3	9.91
	30	雌	4	9.31	1	58.7	1.30	3	17.6	2.32	2	19.7	3.73	5	63.9
		雄	4	10.6	1	70.6	1.28	6	18.2	2.31	2	22.9	3.62	6	60.8
	100	雌	7	26.6	2	238	2.43	10	40.6	5.40	2	62.9	11.7	10	221
		雄	6	23.7	3	269	2.27	10	40.3	4.62	2	67.1	9.96	17	205

幾何平均値、t_{max} は中央値

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

アルビノ雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの、投与後 0.5、4、24、72 及び 168 時間の各組織⁸⁾中の放射能濃度が検討された。放射能濃度は、白色脂肪及び尿では投与後 4 時間、大腸粘膜では投与後 24 時間に最も高い値を示し、それ以外の組織では放射能濃度は投与後 0.5 時間に最も高い値を示した。脳における放射能濃度は投与後 0.5 時間のみに認められ、血液中の 34%であった。投与後 168 時間では、すべての組織で放射能濃度は定量下限未満となった。また、有色雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの、投与後 24、72 及び 168 時間並びに 21 日の各組織中の放射能濃度が検討された。投与後 24 時間において、ブドウ膜・網膜、有色皮膚及び髄膜での放射能濃度はアルビノラット同様に定量下限未満であったことから、本薬由来物質はメラニン結合性を有しないことが示唆された (CTD 4.2.2.3.3)。

アルビノラットに、本薬 30 又は 100 mg/kg を単回経口投与したときの脳内移行について検討した結果、投与後 1、3、6 時間において脳中にダリドレキサントが検出され、ダリドレキサントの脳/血漿中濃度比は投与後 1 時間で最も高く 30 又は 100 mg/kg 投与時でそれぞれ 1.9 又は 1.8 であった。なお、投与後 24 時間には脳中のダリドレキサント濃度は定量下限未満となった (CTD 4.2.1.1.4)。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球中への移行

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ (以下、同順) の血漿に本薬の ^{14}C 標識体 (0.5~200 µg/mL) 又は主要代謝物 (M1、M3 及び M10) (各 1.5~15 µg/mL) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討された。ダリドレキサントの血漿タンパク結合率は、それぞれ 95.8~97.5%、95.2~97.2%、95.6~99.5%及び 94.6~97.6%であった (CTD 4.2.2.3.1)。マウス、ラット及びイヌ (以下、同順) における主要代謝物 M1、M3 及び M10 の血漿タンパク結合率は、M1 はそれぞれ 98.7~98.9%、99.4~99.6%及び 98.5~98.8%、M3 はそれぞれ 88.9~93.1%、88.0~93.8%及び 83.0~94.2%、M10 はそれぞれ 78.5~80.6%、68.5~69.4%及び 60.9~79.0%であった (CTD 4.2.2.3.2)。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血液に本薬の ^{14}C 標識体 (0.5~20 µg/mL) を添加し、血球移行率を検討した結果、各動物における血液/血漿中濃度比はそれぞれ、1.33~1.67、2.07~2.32、0.82~1.15 及び 0.67~0.96 であった (CTD 4.2.2.3.1)。

4.2.3 胎盤通過性

ダリドレキサント及び主要代謝物 (M1、M3 及び M10) の胎盤通過性は検討されていない。申請者は、ダリドレキサント及び主要代謝物の物理的・化学的特性 (各分子量 (450~482 Da) や疎水性) を踏まえると、ダリドレキサント及び主要代謝物は受動拡散によって細胞膜を透過性し、胎盤を通過する可能性があると考える旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの肝ミクロソーム及び肝細胞に本薬の ^{14}C 標識体 10 µmol/L を添加

8) 副腎皮質、副腎髄質、大動脈壁、胆管、血液、骨髄、骨表面、脳、褐色脂肪組織、尿道球腺、盲腸粘膜、脈絡叢、精巣上体、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、ハーダー腺、腎皮質、腎髄質、大腸粘膜、水晶体、肝臓、肺、下顎リンパ節、髄膜、筋肉、心筋、鼻粘膜、食道壁、脾臓、歯根膜、松果体、脳下垂体、包皮腺、前立腺、直腸粘膜、唾液腺、精囊、皮膚、小腸粘膜、脊髄、脾臓、胃底粘膜、胃粘膜 (非胃底部)、精巣、胸腺、甲状腺、舌、歯髄、気管、膀胱壁、尿、ブドウ膜/網膜、白色脂肪

し、インキュベートしたときに生成する代謝物を特定した（CTD 4.2.2.4.2）。

肝ミクロソームと 5～30 分間インキュベーションしたとき、すべての動物種において、一次代謝物である脂肪族アルコール体の M3、フェノール体の M4 及びピペリジノール体の M5 が生成した。その他の代謝物について、ラットではアニソール環水酸化体 M11 並びに M13 及び M15 が、ウサギでは M15 が検出された。各動物種の肝細胞と 1 又は 4 時間インキュベーションしたとき、ラット肝細胞では計 14 種類の代謝物が認められ、イヌ肝細胞では計 8 種類の代謝物が認められた。マウス肝細胞では代謝物の種類は少なく、M4、M7、M8 及び M9 のみ認められた。ウサギ肝細胞では M3、M4 及び M5 に加えて、M9 が認められた。

4.3.2 *in vivo* 代謝

雄性ラット（2 例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの、血漿中、胆汁中、糞中及び尿中の代謝物を検討した。血漿中の代謝物について、投与後 30 分では、認められた 14 種類の成分のうち、ダリドレキサントの割合が最も高く（血漿中総放射能の 19.9%）、主な代謝物として、酸化体である M2 及び M3（血漿中総放射能の 13.8%及び 16.6%）が認められた。投与後 2 時間では M2 が最も多く（血漿中総放射能の 20.3%）、ダリドレキサントの割合は減少した（血漿中総放射能の 13.3%）。投与後 6 時間にはダリドレキサント、M1、M2 及び M3 が同程度（血漿中総放射能の 15～20%）認められた。投与後 24 時間までの胆汁中には、主に M6、M9 及び M2（投与放射能の 17、12 及び 7.5%）等が、投与後 48 時間までの糞中には主に M7（投与放射能の 2.5%）が認められ、尿中には、放射能がほとんど排泄されなかった。また、ダリドレキサントは胆汁、糞及び尿中のいずれにもほとんど排泄されず、総排泄量は投与放射能の 1%以下であった（CTD 4.2.2.4.3）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄

胆管カニューレを施した雄性ラット（2 例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、72 時間後までの総投与放射能に対する総回収率は 94～101%であり、尿中、糞中及び胆汁中の累積排泄率はそれぞれ 1.5～1.6%、6.7～11%及び 81.2～92.5%であった（CTD 4.2.2.4.3）。

4.4.2 乳汁中排泄

分娩後 14 日目の授乳ラット（5 例）に本薬 30 mg/kg を単回経口投与し、投与後 1、2 及び 24 時間の乳汁中のダリドレキサント並びに主要代謝物（M1、M3 及び M10）濃度を測定した。ダリドレキサント並びに主要代謝物のいずれも乳汁中への移行が認められ、乳汁／血漿中濃度比はダリドレキサント、M1、M3 及び M10 のそれぞれで 14～19、0.2～1.5、1.5～1.7 及び 0.7～0.8 であった（CTD 4.2.2.3.4）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（幼若動物試験、機序解明試験、依存性試験及び不純物の毒性試験）の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒は 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液が用いられ

た。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の急性毒性及び概略の致死量は、マウス及びラットでは反復投与毒性試験の初回投与後の生存状態から、イヌでは漸増投与試験において評価された（表 12）。本薬の経口投与時の概略の致死量はマウスで 1500 mg/kg 超、ラット及びイヌで 1000 mg/kg 超と判断された。

表 12 急性毒性評価の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄マウス (CByB6F1)	経口	0、100、300、1500 ^{a)}	初回投与時に死亡は認められなかった	1500 超	4.2.3.2.2
雌雄ラット (Wistar)	経口	0、100、300、1000	初回投与時に死亡は認められなかった	1000 超	4.2.3.2.5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	30→100→300→1000 ^{b)}	≥300：嘔吐、摂餌量低下、体重減少、流涎過多	1000 超	参考 4.2.3.2.8

a) 試験 1～2 日は 500 mg/kg/日、試験 3～4 日は 1000 mg/kg/日、試験 5～28 日は 1500 mg/kg/日が投与された。

b) 各投与量が 1 日 1 回 3 日間経口投与され、投与量間には 4 日間のウォッシュアウト期間が設けられた。

5.2 反復投与毒性試験

マウス（4 週）、ラット（4、13 及び 26 週）及びイヌ（4、13 及び 39 週）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 13）。主な所見として、マウス、ラット、イヌにおいて肝臓への影響（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）、ラット及びイヌにおいて中枢神経系への影響が認められた。中枢神経系への影響について、ラットで認められた自発運動低下、横臥、緩徐呼吸等、イヌで認められた鎮静及び不活化は、本薬の薬理作用に関連した一般状態の変化であることから毒性変化とは判断されていない。一方、イヌに本薬 30 mg/kg/日以上を投与した 1～2 時間後に運動場での運動中に発現した突然のカタプレキシー様症状（横臥、腹臥、活動性低下、不安定歩行、平衡感覚喪失、ぎこちない動作、起立不能、不動）は、本薬の過剰な薬理作用による毒性変化であると判断されている。本薬の臨床使用における中枢神経系への影響については、イヌで認められたカタプレキシー様症状及び本薬の薬理作用も踏まえ、7.R.3 項で引き続き検討する。

ラット（26 週）及びイヌ（39 週）に反復経口投与したときの無毒性量（ラット：450 mg/kg/日及びイヌ：10 mg/kg/日）におけるダリドレキサントの非結合型の曝露量（AUC_{0-24h} 及び C_{max}）は、臨床最大用量（50 mg/日）経口投与時の曝露量⁹⁾と比較して、ラットで 74 倍及び 83 倍、イヌで 21 倍及び 25 倍であった。

表 13 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見 ^{a)}	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CByB6F1)	経口	4 週 (1 回/日)	0、100、300、1500 ^{b)}	≥300：肝臓重量高値、小葉中心性肝細胞肥大 1500：肝腫大・巣状壊死・単細胞壊死	300	4.2.3.2.2
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、100、300、1000	死亡：1000 (雌 4/10 例 ^{c)})、腹部膨満 ≥300：腹部膨満、トリグリセリド・コレステロール・総タンパク高値、肝臓・甲状腺重量高値、肝臓腫大、甲	300 ^{d)}	4.2.3.2.5

9) 健康成人を対象とした第 I 相試験 (AC-078-105 試験) において、日本人に本薬 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5 日目のダリドレキサントの非結合型の曝露量 (AUC_{0-24h} (0.0248 µg・h/mL) 及び C_{max} (0.00421 µg/mL)) を用いた。

				甲状腺濾胞細胞肥大、脾外分泌（チモーゲン顆粒減少）、 脾臓濾外造血亢進 1000：自発運動低下、立毛、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球数・γ-グルタミルトランスフェラーゼ・ALT 高値、胸骨骨髓脂肪細胞増加、小葉中心性肝細胞肥大、下垂体前葉細胞肥大 回復性：あり		
雌雄 ラット (Wistar)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、50、 150、450	450：自発運動低下、鎮静、動作緩慢、コレステロール・ グロブリン高値、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、 網状赤血球数高値、肝臓・甲状腺腫大、肝臓・甲状腺重 量高値、甲状腺刺激ホルモン高値、小葉中心性肝細胞肥 大、甲状腺濾胞細胞肥大 回復性：あり	450 ^{d)}	4.2.3.2.6
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26 週 (1 回/日) + 休薬 8 週	0、50、 150、450	450：横臥、半眼、緩徐呼吸、立毛、自発運動低下、呼 吸促拍、肝臓・甲状腺重量高値、ヘモグロビン・ヘマト クリット低値、コレステロール・トリグリセリド・グロ ブリン・γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値、尿中白 血球数・タンパク濃度高値、甲状腺刺激ホルモン高値、 サイロキシシン低値、腎臓重量高値 ^{e)} 、小葉中心性肝細胞 肥大、甲状腺濾胞細胞肥大、尿管硝子円柱発現頻度高 値 ^{e)} 回復性：450：好塩基性尿管硝子円柱発現頻度増加 ^{e)}	450 ^{d)}	4.2.3.2.7
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、30、100、 300/200 ^{d)}	≥30：肝臓重量高値 ≥100：ALP 高値 ^{e)} 、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾 胞細胞肥大 300/200：自発運動低下、動作緩慢、流涎過多、間欠性振 戦、頭部反転動作、体重・摂餌量減少、赤血球数・ヘモ グロビン・ヘマトクリット低値、胸骨骨髓脂肪細胞増加、 胆嚢内容物増加 回復性：あり	100	4.2.3.2.9
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、20、50、150	≥50：カタブレキシ様症状、肝臓重量高値 150：鎮静、動作緩慢、消瘦、嘔吐、体重増加量・摂餌 量低値、赤血球数・網状赤血球数・ヘマトクリット低値、 ALP・グロブリン高値、胆嚢内容物異常、胆嚢内容分泌 物増加 回復性：あり	20	4.2.3.2.10
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、10、30、100	30：カタブレキシ様症状、ALP 高値、肝臓重量高値、 胆嚢内容分泌物増加 100：流涎過多、嘔吐、胸骨骨髓脂肪細胞増加 回復性：あり	10	4.2.3.2.11

- a) 肝臓における重量増加、小葉中心性肝細胞肥大は本薬の代謝酵素による生体の適応反応であり、毒性学的意義は低い（Toxicol Pathol 2010; 38: 796-8）。甲状腺濾胞肥大は甲状腺ホルモンの代謝の亢進による二次的変化であるが、ラットは肝臓での代謝促進を通して甲状腺への正のフィードバック反応が起きやすい動物種であることが知られていること（Toxicol Pathol 1997; 25: 39-48）、イヌにおいても甲状腺において同様のフィードバック反応が認められる報告があることから（Toxicol Pathol 2014; 42: 897-912）、当該所見の毒性学的意義は低いとされた。
- b) 試験 1～2 日は 500 mg/kg/日、試験 3～4 日は 1000 mg/kg/日、試験 5～28 日は 1500 mg/kg/日が投与された。
- c) 試験 12～26 日に死亡した。死亡前に認められた腹部膨満は、本薬投与による低体温に関連した二次的変化として胃内容物排出低下が生じたものと考察された。
- d) 認められた所見は、薬理作用との関連性、本薬の代謝酵素による生体の適応反応及びその二次的変化との関連性、関連する病理組織学的所見の有無、又はその頻度・程度、回復性等を踏まえ毒性学的意義が低いと判断されている。
- e) 初期の慢性進行性腎症に伴い老齢ラットで認められる一般的な変化であり（Toxicol Sci 2013; 132: 268-75）、ヒトにおける毒性学的意義は低いと判断された。
- f) 300 mg/kg 日投与時に顕著な嘔吐、自発運動低下、動作緩慢及び振戦が認められたため、試験 6 日に投与が中止され、試験 12 日から 200 mg/kg/日に減量し投与が再開された。
- g) ALP 高値が認められた例では肝臓重量高値を伴っており本薬の代謝酵素による生体の適応反応との関連性が示唆された。100 mg/kg/日群では、軽微な変化であり回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いとされた。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施され、遺伝毒性は陰性であることが示された（表 14）。

表 14 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102	S9-/+	0、3、10、33、100、333、 1000、2500、5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	陰性	4.2.3.3.1.1
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	初代培養ヒト末梢血リンパ球	S9+ (4 時間)	0、17.1、29.9、52.2、91.4 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (4、22 時間)			
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた骨髄小核試験	雌雄ラット(Wistar) 骨髄		0、125、500、2000 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{回}/\text{日}$ 、経口、2 日間)	陰性	4.2.3.3.2.1

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された（表 15）。本薬投与に起因し腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。なお、マウス及びラットでの非発がん用量におけるダリドレキサントの非結合型の曝露量（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）¹⁰⁾は、臨床最大用量（50 $\text{mg}/\text{日}$ ）投与時の曝露量⁹⁾と比較して、それぞれ 3.4 倍及び 35 倍であった。

表 15 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
					0	100	200 ^{a)}	300 ^{b)}	1000		
雌雄マウス (rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)		匹	25	25	25	25	25	1000	4.2.3.4.2.1
			腫瘍性病変	なし							
			非腫瘍性病変	小葉中心性肝細胞肥大							
雌雄ラット (Wistar)	経口	104 週 (1 回/日)			用量 (mg/kg/日)					150	4.2.3.4.1.1
				0	0 ^{c)}	15	50	150			
			匹	50	50	50	50	50			
			腫瘍性病変	なし							
			非腫瘍性病変	巨大核・多核肝細胞、小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成							

a) 雌のみ

b) 雄のみ

c) 滅菌水

10) マウスに本剤 1000 mg/kg 投与時のダリドレキサントの非結合型の曝露量（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）は 0.085 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された(表 16)。

胚・胎児発生に対する無毒性量(ラット: 300 mg/kg/日、ウサギ: 120 mg/kg/日)におけるダリドレキサントの非結合型の曝露量(AUC_{0-24h})は、臨床最大用量(50 mg/日)投与時の曝露量^{a)}と比較して、それぞれラットで 69 倍及びウサギで 68 倍であった。

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (Wistar)	経口	交配前 14 日～ 交配期間及び交配後 3 週 (1 回/日)	0、50、 150、450	一般毒性: 特記所見なし 生殖能: 特記所見なし	親動物(一般毒性): 450 親動物(生殖能): 450	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (Wistar)	経口	交配 2 週間～妊娠 7 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 13 日	0、30、 100、300	一般毒性: 特記所見なし 生殖能: 特記所見なし	親動物(一般毒性): 300 親動物(生殖能): 300	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 20 日	0、30、 100、300	母動物: 300: 摂餌量低値 胚・胎児: 特記所見なし	親動物(一般毒性): 100 胚・胎児発生: 300	4.2.3.5.2.2 4.2.3.5.2.3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～19 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 29 日	0、30、 60、120	母動物: 120: 摂餌量低値 胚・胎児: 120: 胎児重量低値	親動物(一般毒性): 60 胚・胎児発生: 120 ^{a)}	4.2.3.5.2.6 4.2.3.5.2.7
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Wistar)	経口	母動物: 妊娠 6 日～出生 児の離乳 (1 回/日)	0、50、 100、300	親動物: 特記所見なし F1: 特記所見なし	母動物(一般毒性): 300 F1 出生児の発生: 300	4.2.3.5.3.1

a) 胎児体重低値について、胎児の外表、内臓及び骨格検査において異常は認められなかったことから、無毒性量は 120 mg/kg/日と判断された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され(表 17)、本薬は光毒性を示さないと判断されている。

表 17 光安全性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	CTD
<i>in vitro</i>	BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞	0 ^{a)} 、0.49、0.98、1.95、3.91、7.81、15.63、31.25、 62.50 ^{b)} (µg/mL) UV-A 照射	光刺激係数 1.01～1.21	4.2.3.7.5

a) DMSO

b) 細胞毒性が認められた

5.6.2 幼若動物を用いた試験

幼若ラット（21 日齢）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 18）。なお、幼若ラットにおける反復経口投与毒性試験での無毒性量（450 mg/kg/日）におけるダリドレキサントの非結合型の曝露量（AUC_{0-24h}）は、臨床最大用量（50 mg/日）投与時の曝露量⁹⁾と比較して 71 倍であった。

表 18 幼若動物を用いた毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 幼若ラット (Wistar)	経口	出生後 21～84 日 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、50、 150、450	≥150：自発運動増加、コレステロール・尿素・トリグリセリド・総タンパク・グロブリン高値、肝臓重量高値^{a)}、甲状腺濾胞細胞肥大^{b)} 450：立ち上がり行動の減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値、アルブミン/グロブリン比、グルコース低値、甲状腺重量高値^{b)}、肝細胞肥大 回復性：あり	一般毒性：450 ^{c)}	4.2.3.5.4.2

- a) 本薬の代謝酵素による生体の適応反応であり、毒性学的意義は低い（Toxicol Pathol 2010; 38: 796-8）。
- b) 甲状腺濾胞肥大は甲状腺ホルモンの代謝亢進による二次的変化であるが、ラットは肝臓での代謝促進を通して甲状腺への正のフィードバック反応が起きやすい動物種であることが知られていることから（Toxicol Pathol 1997; 25: 39-48）、当該所見の毒性学的意義は低いとされた。
- c) 立ち上がり行動の減少は本薬の薬理作用に起因し回復性が認められたこと、自発運動増加は他に関連する所見はなく回復性が認められたこと、血液生化学的検査における所見は回復性が認められたことから毒性学的意義は低いと判断された。

5.6.3 依存性試験

ラットを用いた依存性試験が実施され、本薬投与により身体依存性は形成されず、また、精神依存性は有していないことが示された（表 19）。

表 19 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
薬物弁別試験	雌ラット (SD)	ゾルピデムと媒体の弁別を獲得したラットに本薬 15、30、60 mg/kg 又はゾルピデム 0.3、0.56、1.0、1.8、3.0 mg/kg を強制経口投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	ゾルピデムと同程度の薬物弁別刺激効果は認められなかった	4.2.3.7.4.3
自己投与試験	雌ラット (SD)	コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたラットに本薬 0 ^{a)} 、0.1、0.3 又は 1 mg/kg/80 μL を静脈内に自己投与させ、強化効果を評価	自己投与回数増加は認められなかった	4.2.3.7.4.4
退薬症候試験	雌ラット (SD)	本薬 0、20、200 mg/kg を 28 日間（1 回/日）反復経口投与後、2 週間投与を中止し、退薬症候を観察	本薬の投与中止後に退薬症候は認められなかった	4.2.3.7.4.6

a) 0.9%塩化ナトリウム水溶液

5.6.4 代謝物

ヒトの主な代謝物のうち、M1、M3 及び M10 のそれぞれの曝露量は、本薬に関連するすべての物質も含めた血漿中総曝露量に対して 10%を超えた又は 10%に近い値であったこと（6.2.2 参照）から、M1、M3 及び M10 について、ICH M3 ガイドラインに基づき、評価がなされた。

M1、M3 及び M10 は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験¹¹⁾（5.2 参照）、ラットを用いたがん原性試験¹²⁾（5.4 参照）、並びにラットを用いた生殖発生毒性試験¹³⁾（5.5 参照）において、ヒトにおける臨床最大用量（50 mg/日）を投与した時の M1、M3 及び M10 の曝露量を上回ることが確認されており、これらの試験成績から各代謝物の毒性の特徴付けがなされている。

- 11) ヒトにおける臨床最大用量（50 mg/日）投与時に対する、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.7）の無毒性量（450 mg/kg/日）における M1、M3 及び M10 の非結合型の曝露量（AUC_{0-24h}）：67 倍、129 倍及び 54 倍、及びイヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.11）の無毒性量（10 mg/kg/日）における M1、M3 及び M10 の非結合型の曝露量（AUC_{0-24h}）：16 倍、8.5 倍及び 55 倍
- 12) ヒトにおける臨床最大用量（50 mg/日）投与時に対する、ラットを用いたがん原性試験（CTD 4.2.3.4.1.1）の非発がん量（150 mg/kg/日）における M1、M3 及び M10 の曝露量（AUC_{0-24h}）：26 倍、60 倍及び 17 倍
- 13) ヒトにおける臨床最大用量（50 mg/日）投与時に対する、ラットを用いた胎・胎児毒性試験（CTD 4.2.3.5.2.2 及び 4.2.3.5.2.3）の無毒性量（300 mg/kg/日）における M1、M3 及び M10 の非結合型の曝露量（AUC_{0-24h}）：56 倍、83 倍及び 36 倍

5.6.5 不純物の毒性評価

ICH Q3A ガイドライン（「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号））における安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬に含有される不純物である 不純物A*、不純物B*、不純物C* 及び 不純物D* について、一般毒性及び遺伝毒性に関する評価が実施された。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験¹⁴⁾（5.2 参照）の無毒性量、遺伝毒性試験¹⁵⁾（5.3 参照）及びラットを用いたがん原性試験¹⁶⁾（5.4 参照）の非発がん量における 不純物B*、不純物C*、不純物D* の含有量は、ヒトにおける臨床最大用量（50 mg/日）を投与したときの上記 3 つの不純物の含有量を十分に上回ることが確認されており、安全性上の懸念は小さいと判断された。不純物A* については、一般毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

5.6.5.1 不純物A* の一般毒性試験

不純物 不純物A* を用いたラット 4 週間反復経口投与毒性試験が実施された（表 20）。無毒性量 0.15 mg/kg は、ヒト体重を 60 kg と仮定した場合に本薬の臨床最大用量（50 mg/日）に含有される当該不純物の用量（0.008 mg/kg）と比較し 19 倍であった。

表 20 不純物 不純物A* の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 ラット (Wistar)	経口	4 週間 (1 回/日)	0、0.01、0.05、0.15	特記所見なし	0.15	4.2.3.7.6.11

5.6.5.2 不純物A* の遺伝毒性試験

不純物 不純物A* を用いて、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験が実施され（表 21）、遺伝毒性は陰性であることが示された。

表 21 不純物 不純物A* の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性 (処理)	濃度	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537	S9+/+	0、3、10、33、100、 333、1000、2500、 5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.7.6.8
	ほ乳類細胞を用いた 染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9+：4 時間	25.1、32.9、44.0、49.4、 74.1、76.9 (µg/mL)	陰性	4.2.3.7.6.10
			S9-：22 時間			

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点からの本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められていないと判断する。

- 14) ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.7）の無毒性量（450 mg/kg/日）、及びイヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量（10 mg/kg/日）における 不純物B* 及び 不純物C* の含有量は、ヒト体重を 60 kg と仮定した場合の本薬臨床最大用量（50 mg/日）における含有量と比較しそれぞれ 136 倍及び 396 倍、3.0 倍及び 8.8 倍であった。
- 15) 細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験における 不純物B* 及び 不純物C* の含有量は本薬臨床最大用量（50 mg/日）における含有量を十分に上回ることが確認されている。
- 16) ラットを用いたがん原性試験（CTD 4.2.3.4.1.1）の非発がん量（150 mg/kg/日）における含有量は、ヒト体重を 60 kg と仮定した場合の本薬臨床最大用量（50 mg/日）における 不純物B*、不純物C* 及び 不純物D* の含有量と比較し 244 倍、108 倍及び 99 倍であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中のダリドレキサント並びに主要代謝物 M1、M3 及び M10 濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された。定量下限値は、ダリドレキサントについては 0.500 ng/mL、M1、M3 及び M10 については 2.00 ng/mL であった。

本剤の国内臨床試験ではすべて同じ製剤（25 mg 錠及び 50 mg 錠）が用いられた。申請製剤は 10 mg 錠、25 mg 錠及び 50 mg 錠であり、製剤間の生物学的同等性については、ヒト生物学的同等性試験により確認されている。

なお、特に記載のない限り、本剤の用量はダリドレキサントとしての量を示す。

6.1.1 生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.3: ID-078-124 試験及び ID-078-127 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 60 例）を対象に、申請製剤の 25 mg 錠及び 50 mg 錠の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は本剤 50 mg（25 mg 錠を 2 錠又は 50 mg 錠を 1 錠）を、絶食下で単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 4 日以上とされた。

本剤投与時の薬物動態パラメータ及び 50 mg 錠投与時に対する 25 mg 錠投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比は表 22 のとおりであり、50 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性が示された。

表 22 本剤 50mg 錠及び 25mg 錠投与時の薬物動態パラメータ及び幾何平均値の比

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	幾何平均比[90%CI] (25 mg 錠/50 mg 錠)	
				C _{max}	AUC ₀₋₄
25 mg 錠×2 錠	60	1147 ± 330	6417 ± 2451	1.10	1.02
50 mg 錠×1 錠	60	1067 ± 385	6329 ± 2365	[1.03, 1.18]	[0.97, 1.07]

薬物動態パラメータは平均値±標準偏差

また、日本人健康成人（薬物動態評価例数 38 例）を対象に、申請製剤の 10 mg 錠及び 25 mg 錠の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は 10 mg 錠を 5 錠又は 25 mg 錠 2 錠を絶食下で単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 5 日以上とされた。

本剤投与時の薬物動態パラメータ及び 25 mg 錠投与時に対する 10 mg 錠投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比は表 23 のとおりであり、25 mg 錠と 10 mg 錠の生物学的同等性が示された。

表 23 本剤 10 mg 錠及び 25 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ及び幾何平均値の比

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	幾何平均比[90%CI] (10 mg 錠/25 mg 錠)	
				C _{max}	AUC ₀₋₄
10 mg 錠×5 錠	38	1323 ± 586	8702 ± 7005	1.10	0.95
25 mg 錠×2 錠	38	1179 ± 467	8743 ± 5473	[1.03, 1.18]	[0.89, 1.02]

薬物動態パラメータは平均値±標準偏差

6.1.2 食事の影響（CTD 5.3.1.1.1: ID-078-113 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 19 例）を対象に、本剤 50 mg 錠（国内臨床試験用製剤）を絶食下又は高脂肪高カロリー食（800～1000 kcal、うち脂肪は 500～600 kcal、炭水化物は 250 kcal）摂取後に単回経口投与し、ダリドレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響がクロスオーバー法により検討された。

絶食下又は食後に本剤を投与したときの薬物動態パラメータは表 24 のとおりであり、ダリドレキサントの AUC_{0-24h} は食事摂取により大きな変化は認められなかったが、絶食下投与時と比較して、高脂肪高カロリー食摂取後でダリドレキサントの t_{max} は遅延し、C_{max} は低値を示した。

表 24 絶食下及び高脂肪・高カロリー食摂取後に本剤を投与した時の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	幾何平均比[90%CI] (食後/絶食下)	
						C _{max}	AUC ₀₋₂₄
絶食下	19	996 ± 315	2.00 [0.5, 5.0]	8032 ± 2930	9.28 ± 3.06	0.84	0.91
食後	19	850 ± 313	4.00 [1.0, 8.0]	7427 ± 3195	8.17 ± 2.54	[0.73, 0.98]	[0.83, 1.00]

平均値 ± 標準偏差 t_{max} は中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

① 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

ヒトの血漿に本薬の ¹⁴C 標識体 (0.5~200 µg/mL) 又は主要代謝物 (M1、M3 及び M10) (各 0.5~1.5 µg/mL) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討された。ダリドレキサントの血漿タンパク非結合型の割合は、0.5~5 µg/mL の範囲では 0.3~0.5%であったが、15 µg/mL 以上の濃度においては結合タンパクの飽和が認められ、1.6~2.9%と増加する傾向が認められた。主要代謝物 M1、M3 及び M10 の血漿タンパク非結合型の割合は、それぞれ 0.1~0.3%、0.4~1.4%及び 4.0~7.8%であった。

ダリドレキサント (1.5~15 µg/mL) のヒトの血清アルブミン (40 mg/mL) 及び α1-AGP (0.8 mg/mL) に対する結合率を平衡透析法により評価した。ダリドレキサントの血清アルブミンに対する結合率は検討した濃度範囲で 93.9~94.9%と同程度であったのに対し、α1-AGP に対する結合率は、1.5、5 及び 15 µg/mL でそれぞれ 98.3、94.2 及び 70.2%であった。申請者は、ダリドレキサントの濃度依存的な血漿タンパク結合率の低下は、α1-AGP に対する結合の飽和が起因していると説明している。

ヒトの血液に本薬の ¹⁴C 標識体 (0.5~20 µg/mL) を添加し、血球移行率を検討した。放射能の血液/血漿中濃度比は、0.5~5.0 µg/mL の濃度範囲では 0.54~0.61 であったのに対し、20 µg/mL では 1.06 であった。申請者は、この違いは血漿タンパク結合率の濃度依存的増加が関係していると説明している。

② 代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4.2、4.2.2.4.5)

遺伝子組換えヒト P450 各分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) と本薬の ¹⁴C 標識体 (10 µmol/L) を共培養したところ、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 によって約 70%以上が代謝物へ変換され、CYP2C19 又は CYP2D6 により主に M4 及び M12、CYP3A4 により主に M3 及び M5 が生成した。さらに、各 P450 分子種の阻害剤を用いてヒト肝ミクロソームにおけるダリドレキサント 10 µmol/L の代謝について検討したとき、CYP3A 阻害作用を有する薬剤 (Azamulin 及びケトコナゾール) によりほぼ完全に阻害された。これらに基づき、CYP3A4 がダリドレキサントの代謝に寄与する主要な代謝酵素であり、*in vitro* 試験における代謝クリアランスの 89%を占めると考察された。

ヒト肝ミクロソームに本薬の ¹⁴C 標識体 10 µmol/L を 10 分間共培養したとき、代謝物として一次代謝物である M3、M4 及び M5 が認められた。また、ヒト肝細胞と 1~4 時間培養したところ、3 種の一次代謝物を含む 10 種類の代謝物が認められた。

③ 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6.1、4.2.2.6.2、4.2.2.6.4、4.2.2.6.5)

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対する特異的基質¹⁷⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム又は CYP2C19 については遺伝子組換え P450 発現細胞における、

17) CYP1A2 : フェナセチン、CYP2A6 : クマリン、CYP2B6 : ブプロピオン、CYP2C8 : バクリタキセル、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-メフェニトイン、CYP2D6 : デキストロメトルフアン、CYP3A4 : ミダゾラム及びテストステロン

各 P450 分子種に対するダリドレキサント及び主要代謝物 M1、M3 及び M10 について、100 $\mu\text{mol/L}$ までの阻害能を検討した。ダリドレキサントは CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して可逆的阻害作用を示した (IC_{50} 値: 7.3~15、18、19 及び 8.2 $\mu\text{mol/L}$)。代謝物 M1 及び M3 は各 P450 分子種に対してダリドレキサントと同様の阻害作用を示したが、その程度はダリドレキサントより弱い傾向であった (CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する IC_{50} 値は、M1 で 26、17、26 及び 11 $\mu\text{mol/L}$ 、M3 では 32~38、26、55、63 $\mu\text{mol/L}$)。M10 は各 P450 分子種に対して阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値は概ね 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。

また、上述の P450 分子種を用いて、ダリドレキサント、M1、M3 及び M10 について、時間依存的阻害作用を検討したところ、ダリドレキサント及び M1 が CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示し、CYP3A4 に対するそれぞれの最大不活性化速度定数 (k_{inact}) は、0.036 及び 0.071 min^{-1} 、最大不活性化速度の 50%阻害をもたらす濃度 (K_i) は 44 及び 333 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト肝細胞にダリドレキサント (0.3~30 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導能を検討した。ダリドレキサントは濃度依存的に CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を増加させ、CYP1A2 についても検討した最高濃度 30 $\mu\text{mol/L}$ において、mRNA 量を増加させた。また、CYP1A2 及び CYP2B6 に対する、代謝物 M1、M3 及び M10 (0.3~10 $\mu\text{mol/L}$) の誘導能を検討したところ、M1 及び M3 が濃度依存的に CYP2B6 を誘導した。ただし、日本人健康成人に本剤 50 mg を投与したときのダリドレキサント、M1 及び M3 の C_{max} (タンパク非結合型濃度) の 50 倍に近い濃度である 0.3 $\mu\text{mol/L}$ においては、明らかな誘導作用は認められなかった。

以上の *in vitro* 試験の検討より、ダリドレキサント及び代謝物に最も強く阻害又は誘導され则认为らる CYP3A4 の基質 (ミダゾラム) に加え、CYP2C9 の基質 (ワルファリン) と本剤を併用する臨床薬物相互作用試験が実施された (6.2.4 参照)。

④ 薬物トランスポーターによる輸送 (CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.3.6)

P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCK II 細胞、又は OATP1B1 若しくは OATP1B3 を発現させた CHO 細胞に、ダリドレキサントを 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、それぞれのトランスポーターに対するダリドレキサントの基質性を検討した。P-gp、BCRP を介する輸送における Efflux ratio (基底膜から刷子縁膜への輸送/刷子縁膜から基底膜への輸送) は、それぞれ 0.6~1.8 及び 0.5~1.1 の範囲であり、また、野生型 CHO 細胞と比較して OATP1B1 及び OATP1B3 発現 CHO 細胞において顕著な取込みは認められなかった。以上の結果から、ダリドレキサントは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK I 細胞に、ダリドレキサントのヒトにおける 3 種の主要代謝物 M1、M3 及び M10 (以下、同順) をいずれも 1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で添加し、基質性を検討した。P-gp を介する輸送における Efflux ratio はそれぞれの代謝物で 2.6、19.4 及び 129 であり、M1 は P-gp の弱い基質であり、M3 及び M10 については明らかな基質であった。BCRP を介する輸送における Efflux ratio は、それぞれ 0.8、2.5 及び 33.9 であったが、BCRP 阻害剤 (Ko143) を添加したときも Efflux ratio に変化がなかったことから、3 種の代謝物は BCRP の基質ではないと考えられた。

⑤ 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6.6、4.2.2.6.7)

P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2、OAT3、OCT1、MATE1 又は MATE2-K を発現させた細胞、若しくは BCRP を発現させた Sf9 膜小胞に、本薬又は代謝物 (M1、M3 又は M10) を最高 300 $\mu\text{mol/L}$

添加したとき、ダリドレキサント及び代謝物は広く複数のトランスポーターを阻害した¹⁸⁾。ダリドレキサントは各トランスポーターのうち、BCRP 及び MATE に対する阻害作用が強く (IC₅₀ 値: 3.0 及び 8.4～9.7 µmol/L)、代謝物 M1 は OATP1B1 及び OCT1 (IC₅₀ 値: 4.5 及び 0.5 µmol/L)、M3 は OCT1 (IC₅₀ 値: 8.0 µmol/L) に対する阻害作用が認められた。M10 は各トランスポーターに対して大きな阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値: 50 µmol/L 超)。ダリドレキサント及び代謝物のいずれについても、本剤 50 mg を日本人に投与したときの血漿タンパク非結合型の C_{max} を踏まえると、薬物トランスポーターに対するダリドレキサント及び代謝物の阻害作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

6.2.2 健康成人における検討 (参考 CTD 5.3.3.1.1 及び CTD 5.3.2.3.1: AC-078-101 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 40 例 (各本剤群 6 例、各プラセボ群 2 例)) を対象に、本薬 5、25、50、100 又は 200 mg を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
5	6	164 ± 42.1	0.80 [0.5, 2.0]	1104 ± 547	6.77 ± 2.09
25	6	641 ± 112	1.00 [0.8, 2.5]	2977 ± 1326	6.44 ± 2.13
50	6	1259 ± 275	2.00 [0.7, 3.0]	7855 ± 2689	6.02 ± 1.19
100	6	1587 ± 341	2.50 [1.5, 3.5]	12806 ± 3630	7.77 ± 2.40
200	6	2000 ± 685	2.75 [1.5, 4.0]	24289 ± 8698	9.13 ± 2.54

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

本剤 100 mg を投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ (平均値 ± 標準偏差) は 62.4 ± 7.22% であった。

また、本薬の ¹⁴C 標識体 50 mg を投与したときのマスバランスが検討された。投与後 168 時間までの血漿中の主な成分と血漿中放射能に対する割合は、M3 (28.9%)、ダリドレキサント (20.9%)、M1 (12.7%) 及び M10 (9.0%) であった。投与後 168 時間までの放射能の尿中及び糞中への累積排泄率 (平均値 [95%CI]) は 84.5 [78.3, 90.6] % であり、うち、糞便中への排泄率が 56.6 [49.6, 63.5] %、尿中への排泄率が 27.9 [23.4, 32.4] % であった。尿中及び糞便中に排泄されたダリドレキサントは投与量の 0.3% 程度であり、ほとんどが代謝物として排泄された。

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 40 例 (日本人 20 例、外国人 20 例)) を対象に、本剤 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの、日本人における血漿中ダリドレキサント及び主要代謝物 M1、M3 及び M10 の薬物動態パラメータは表 26、それぞれの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) の日本人と外国人の比は表 27 のとおりであった (CTD 5.3.3.3.1: AC-078-105 試験)。本剤 50 mg 投与時には、外国人と比較して日本人における曝露量が高い傾向が認められたが、申請者は、組み入れられた被験者において外国人は日本人よりも平均体重が重かった¹⁹⁾ことが曝露量の差異に影響したと説明している。

18) 各トランスポーターの基質は以下のものが用いられた。

P-gp: ジゴキシニン及びコルヒチン、BCRP: メトトレキサート、OAT1: *p*-アミノ馬尿酸、OAT3: エストロン-3-硫酸塩、OCT1: 1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨード又はメトホルミン、OCT2: 1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨード、MATE1 及び MATE2-K: メトホルミン、OATP1B1: アトルバスタチン、OATP1B3: タウロコール酸又はアトルバスタチン

19) 本剤 50 mg 群の被験者の平均体重は日本人及び白人でそれぞれ 59.63 及び 72.63 kg であった。また、体重で補正した投与後 5 日における血漿中ダリドレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均比は 1.15 及び 1.08 であった。

表 26 日本人に本剤を投与したときの血漿中ダリドレキサント及び主要代謝物の薬物動態パラメータ

投与量	測定対象	評価時点	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
25 mg	ダリドレキサント	1 日目	788 ± 269	1.10 [0.5, 3.0]	4237 ± 1873	8.76 ± 0.79
		5 日目	1029 ± 373	1.85 [1.0, 3.7]	5564 ± 1955	8.34 ± 1.61
	M1	5 日目	200 ± 37.5	4.45 [2.8, 8.0]	3333 ± 846	12.80 ± 4.08
	M3	5 日目	488 ± 86.3	2.50 [1.5, 4.0]	5335 ± 1705	11.73 ± 3.03
	M10	5 日目	82.1 ± 16.5	3.00 [1.8, 5.7]	960 ± 227	10.56 ± 2.17
50 mg	ダリドレキサント	1 日目	1210 ± 248	1.25 [0.5, 3.0]	6857 ± 1275	7.39 ± 1.96
		5 日目	1437 ± 325	1.00 [1.5, 3.0]	8631 ± 3183	7.10 ± 2.27
	M1	5 日目	358 ± 40.6	4.00 [4.5, 8.0]	5546 ± 861	11.14 ± 3.06
	M3	5 日目	832 ± 111	2.50 [1.5, 4.2]	8663 ± 1615	10.39 ± 3.67
	M10	5 日目	152 ± 52.9	3.00 [2.0, 4.2]	1863 ± 794	10.20 ± 2.82

8 例の平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]表 27 薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) の日本人と外国人の比

投与量	測定対象	評価時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
25 mg	ダリドレキサント	1 日目	1.00 [0.67, 1.49]	0.87 [0.58, 1.32]
		5 日目	1.08 [0.74, 1.58]	1.12 [0.75, 1.68]
	M1	5 日目	1.16 [0.95, 1.42]	1.16 [0.86, 1.56]
	M3	5 日目	1.13 [0.93, 1.36]	1.09 [0.77, 1.55]
	M10	5 日目	1.28 [1.09, 1.50]	1.27 [1.03, 1.56]
50 mg	ダリドレキサント	1 日目	0.97 [0.74, 1.29]	1.18 [0.98, 1.42]
		5 日目	1.40 [1.15, 1.69]	1.31 [1.02, 1.69]
	M1	5 日目	1.42 [1.25, 1.60]	1.48 [1.25, 1.75]
	M3	5 日目	1.49 [1.33, 1.68]	1.44 [1.20, 1.72]
	M10	5 日目	1.45 [1.10, 1.91]	1.56 [1.06, 2.29]

外国人に対する日本人の幾何平均比 [90%CI]

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 年齢の影響 (参考 CTD 5.3.3.1.3: ID-078-116 試験)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数: 36 例 (高齢者 18 例、非高齢者 18 例)) を対象に、本剤 10、25 又は 50 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。消失相の半減期は非高齢者と比較して高齢者で延長が認められたものの、本剤 50 mg の投与 4 日目における非高齢者に対する高齢者の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比及び 90%CI は、それぞれ 0.88 [0.62, 1.25] 及び 1.02 [0.77, 1.38] であり、大きな差異は認められなかった。

表 28 日本人健康成人 (高齢者及び非高齢者) に本剤を反復経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	評価 時期	非高齢者 (6 例/群)				高齢者 (6 例/群)			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10	1 日目	315 ± 69.0	0.75 [0.5, 3.0]	1419 ± 193	5.55 ± 1.26	341 ± 166	1.00 [0.5, 2.0]	1823 ± 398	10.96 ± 1.23
	4 日目	447 ± 71.5	0.50 [0.5, 0.5]	1496 ± 157	5.79 ± 0.83	409 ± 161	0.50 [0.5, 1.5]	2424 ± 520	11.00 ± 2.06
25	1 日目	735 ± 161	0.50 [0.5, 3.0]	3927 ± 1070	6.16 ± 1.83	824 ± 180	0.50 [0.5, 1.0]	3819 ± 761	11.66 ± 3.04
	4 日目	868 ± 258	0.50 [0.5, 2.0]	4114 ± 885	6.42 ± 1.17	692 ± 248 ^{a)}	1.00 [0.5, 2.0] ^{a)}	4677 ± 996 ^{a)}	9.80 ± 2.21 ^{a)}
50	1 日目	944 ± 392	0.75 [0.5, 3.0]	7185 ± 2610	6.92 ± 1.54	1059 ± 179	0.75 [0.5, 2.0]	6357 ± 1897	9.73 ± 2.03
	4 日目	1262 ± 560	0.50 [0.5, 3.0]	6804 ± 2095	6.60 ± 2.02	1034 ± 177	1.00 [0.5, 2.0]	6860 ± 1638	8.87 ± 1.74

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 5 例

6.2.3.2 肝機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3.2: ID-078-112 試験）

外国人肝機能正常者及び肝機能障害者（薬物動態評価例数：肝機能正常者 8 例、軽度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 5～6）8 例、中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 7～9）8 例、重度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 10～15）8 例）を対象に、本剤 25 mg を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサント及び主要代謝物 M1、M3 及び M10 の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。

なお、軽度及び中等度の肝機能障害の薬物動態データ解析の結果、後者の被験者において $t_{1/2}$ の遅延が認められたことから、重度の肝機能障害を有する被験者には治験薬は投与されなかった。

表 29 肝機能正常者及び肝機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサント及び主要代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ダリドレキサント	正常	8	867 ± 210	1.00 [0.5, 1.5]	6745 ± 2775	11.4 ± 3.48
	軽度障害	8	504 ± 302	2.00 [0.5, 3.0]	4312 ± 2383	11.9 ± 5.04
	中等度障害	8	363 ± 106	1.25 [0.5, 4.0]	5731 ± 2575	29.1 ± 24.7
M1	正常	8	207 ± 33.6	9.00 [5.0, 24.0]	6532 ± 1168	20.5 ± 8.53 ^{a)}
	軽度障害	8	156 ± 95.8	8.01 [1.5, 24.0]	4914 ± 2882	16.3 ± 8.60 ^{b)}
	中等度障害	8	105 ± 34.1	5.50 [2.0, 24.0]	4427 ± 1700	39.7 ± 36.1 ^{c)}
M3	正常	8	340 ± 56.8	1.50 [0.5, 2.5]	6335 ± 1446	18.2 ± 6.08
	軽度障害	8	248 ± 126	2.50 [1.0, 6.0]	4681 ± 2785	17.2 ± 7.77
	中等度障害	8	213 ± 59.1	2.50 [1.0, 5.0]	5350 ± 2511	31.8 ± 20.4
M10	正常	8	55.0 ± 12.5	2.50 [2.0, 3.0]	1025 ± 368	14.7 ± 3.20
	軽度障害	8	48.5 ± 22.4	2.76 [2.0, 6.0]	1116 ± 614	15.7 ± 7.18
	中等度障害	8	49.4 ± 19.2	2.75 [2.0, 6.0]	1316 ± 763	25.4 ± 11.3

平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

a) 6 例、b) 7 例、c) 6 例

また、肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能障害者における投与後 1 時間のダリドレキサントの血漿タンパク非結合型分率（非結合型濃度／総濃度）の平均値はそれぞれ 0.19、0.35 及び 0.41 であり、肝機能の障害により変動が認められ、血漿タンパク非結合のダリドレキサントの薬物動態パラメータは表 30 のとおり、中等度の肝機能障害を有する被験者で $AUC_{0-\infty}$ の上昇が認められた。

表 30 肝機能正常者及び肝機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中のタンパク非結合型ダリドレキサントの薬物動態パラメータ

肝機能	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
正常	8	1.47 ± 0.24	1.00 [0.5, 1.5]	11.78 ± 2.63	11.44 ± 3.48
軽度障害	8	1.46 ± 0.66	2.00 [0.5, 3.0]	13.02 ± 6.39	11.71 ± 4.77
中等度障害	8	1.39 ± 0.26	1.25 [0.5, 4.0]	20.45 ± 8.30	29.18 ± 24.66

平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

6.2.3.3 腎機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3.3: ID-078-115 試験）

外国人腎機能正常者（薬物動態評価例数：7 例）及び重度腎機能障害者（Cockcroft-Gault 式による CL_{Cr} ：30 mL／分未満、薬物動態評価例数：8 例）を対象に、本剤 25 mg を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータは表 31 のとおりであった。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ について、腎機能正常者に対する重度腎機能障害者の幾何平均値の比及び 90%CI は 0.94 [0.60, 1.46] 及び 1.16 [0.63, 2.12] であった。また、本剤投与後 1 時間の重度腎機能障害者におけるダリドレキサントの血漿タンパク非結合型分率（非結合型濃度／総濃度）の平均値は 0.24 であり、腎機能正常者の値 (0.21) と同程度であった。

表 31 腎機能正常者及び重度腎機能障害者に本剤を単回経口投与したときの血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータ

腎機能	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
正常	7	914 ± 458	0.750 [0.50, 3.00]	8254 ± 6261	12.32 ± 5.20
重度障害	8	777 ± 253	0.750 [0.50, 1.50]	7711 ± 3060	12.26 ± 5.81

平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤と、ジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤）、エファビレンツ（中程度の CYP3A を誘導する薬剤）、ファモチジン（胃内 pH を上昇させる H₂ 受容体拮抗剤）、エタノール、シタロプラム（SSRI）を併用投与したときの本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討された。ダリドレキサントの血漿中薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-∞}）について、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比は表 32 のとおりであり、ジルチアゼム併用によりダリドレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の上昇、エファビレンツ併用によりダリドレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の低下が認められた。ファモチジン併用によりダリドレキサントの C_{max} の低下が認められたが、AUC_{0-∞} への影響は認められなかった。

表 32 併用薬がダリドレキサントの血漿中薬物動態パラメータに及ぼす影響

本剤の 用法・用量	併用薬 (用法・用量)	例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		CTD
			C _{max}	AUC _{0-∞}	
25 mg 単回	ジルチアゼム (240 mg 1 日 1 回)	13	1.41 [1.23, 1.61]	2.35 [1.96, 2.83]	CTD 5.3.3.4.1 AC-078-103 試験
50 mg 単回	エファビレンツ (600 mg 1 日 1 回)	24 ^{b)}	0.65 [0.54, 0.78]	0.39 [0.35, 0.44]	CTD 5.3.3.4.4: ID-078-120 試験
50 mg 単回	ファモチジン (40 mg 単回)	24 ^{b)}	0.61[0.50, 0.73]	1.03[0.92, 1.16]	CTD 5.3.3.4.4 ID-078-120 試験
50 mg 単回	エタノール (血中濃度 0.6 g/L)	19	0.96 [0.86, 1.08]	1.08 [0.98, 1.19]	CTD 5.3.4.1.3 ID-078-111 試験
50 mg 単回	シタロプラム (20 mg 1 日 1 回)	23	1.12 [1.04, 1.20]	1.10 [1.04, 1.17] ^{c)}	CTD 5.3.4.1.4 ID-078-114 試験

a) 併用投与時/単独投与時

b) ダリドレキサント単独投与 24 例、エファビレンツ併用 22 例、ファモチジン併用 23 例

c) AUC_{0-24h}

また、本剤とミダゾラム（CYP3A 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）、ロスバスタチン（BCRP 基質）及びダビガトラン（P-gp 基質）との薬物相互作用試験における結果は、表 33 のとおりであった。申請者は、ミダゾラムと本剤を併用投与したときにミダゾラムの AUC の上昇及びダビガトランエテキシラートと本剤を併用投与したときにダビガトランの AUC の上昇が認められたことから、申請者は添付文書において本剤投与により CYP3A の基質となる薬剤及び P-gp の基質となる薬剤の曝露量が上昇する旨を注意喚起すると説明している。

表 33 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の 用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血漿中における 測定対象	例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-24h}	
25 mg 1 日 1 回	ミダゾラム (2 mg 単回)	ミダゾラム	20	0.94 [0.83, 1.05]	0.98[0.91, 1.05]	CTD 5.3.3.4.2 AC-078-104 試験
50 mg 1 日 1 回	ミダゾラム (2 mg 単回)	ミダゾラム	18	1.12 [0.96, 1.29]	1.35 [1.23, 1.47]	CTD5.3.3.4.6 ID-078-126 試験
50 mg 単回	ワルファリン (25 mg 単回)	S-ワルファリン	18	0.97 [0.91, 1.04]	1.02 [0.98, 1.07] ^{b)}	CTD5.3.3.4.6 ID-078-126 試験
25 mg 1 日 1 回	ロスバスタチン (10 mg 単回)	ロスバスタチン	20	0.93 [0.82, 1.04]	0.93 [0.84, 1.02] ^{b)}	CTD 5.3.3.4.3 ID-078-106 試験
50 mg 1 日 1 回	ロスバスタチン (10 mg 単回)	ロスバスタチン	23	1.06 [0.93, 1.21]	1.00 [0.92, 1.10] ^{c)}	CTD 5.3.3.4.5 ID-078-125 試験
50 mg 1 日 1 回	ダビガトランエテキシラート (75 mg 単回)	ダビガトラン	24	1.29 [0.97, 1.71]	1.42 [1.07, 1.88] ^{c)}	CTD 5.3.3.4.5 ID-078-125 試験

a) 併用投与時/単独投与時

b) AUC_{0-∞}

c) AUC_t

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 アルコールとの相互作用試験 (CTD5.3.4.1.3: ID-078-111 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数: 19 例) を対象に、本剤 50 mg 及びエタノール (血中濃度 0.6 g/L を維持するように 5 時間静脈内投与) を投与したときの薬力学的な相互作用等を検討するため、無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。ダリドレキサント及びエタノールのそれぞれ単独投与により、鎮静作用、注意力、重心安定性等の薬力学的指標に影響が認められた。また、ダリドレキサント及びエタノールの併用投与時には、それぞれの単独投与時と比較し、Saccadic peak velocity の低下、重心動揺の増加、alertness VAS スコアの低下及び Adaptive tracking の低下が認められ、鎮静効果、注意力の低下、平衡機能の低下等の作用がエタノール併用時に増強することが示唆された。

6.2.6 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.5.3.2)

海外で実施した臨床薬理試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を含む 17 試験²⁰⁾から得られた血漿中ダリドレキサント濃度データ (1898 例の計 12627 件) を用いた PPK 解析が実施された。ダリドレキサントの薬物動態は、吸収遅延時間を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量探索を行った結果、バイオアベイラビリティに対して用量、吸収遅延時間に対して食事状況、吸収速度定数に対して食事状況及び投与時点 (朝又は夜)、中心コンパートメントの分布容積に対して除脂肪体重、消失パラメータのミカエリス・メンテン定数 (K_m) に対して除脂肪体重、年齢及び ALP、末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) に対して体脂肪量、コンパートメント間クリアランス (Q) に対して体脂肪量が、それぞれ統計学的に有意な共変量として特定された。

最終モデルの共変量であった患者背景因子 (年齢、除脂肪体重、体脂肪量及び ALP) が各種薬物動態パラメータ (AUC 、 t_{max} 、 C_{max} 、 C_{8h}) に及ぼす影響を検討したところ、各因子の測定データの 5 及び 95 パーセンタイルに当たる患者と典型的な値の患者との薬物動態パラメータの差異はいずれも 20%以内であった。

なお、ラットにおいて本剤投与後の曝露量に性差が認められたが (4.1.2 参照)、PPK 解析での検討の結果、性差が確認されたのは身体組成 (除脂肪体重及び体脂肪量) のみであり、身体組成を PPK モデルに組み込んだ結果、性差は認められなかった。

6.2.7 QT/QTc 評価試験 (参考 CTD 5.3.4.1.5: ID-078-117 解析)

外国人健康成人 (評価例数: 36 例) を対象に、本剤単回経口投与時の心室再分極の影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量はプラセボ、本剤 (50 又は 200 mg) 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされた。本剤を投与したときの薬物動態パラメータは表 34 のとおりであった。

本薬 50 及び 200 mg 投与後に各測定時点で得られた QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta QTcF$) の 90%CI の上限値は、最大で 7.30 及び 5.08 msec であり、いずれの時点でも 10 msec を下回った。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与時において、 $\Delta\Delta QTcF$ は事前に選択した 4 時点 (投与 2、2.5、3 及び 4 時間後) すべてで平均値が 5 ms を上回り、4 時点のうち 3 時点で帰無仮説が棄却された ($p < 0.05/4 = 0.013$ 、Student の t 検定、有意水準両側 5%) ことから、本試験の

20) AC-078-101 試験、AC-078-102 試験、AC-078-104 試験、AC-078-105 試験、ID-078-106 試験、ID-078-107 試験、ID-078-108 試験、ID-078-111 試験、ID-078-112 試験、ID-078-113 試験、ID-078-114 試験、ID-078-115 試験、ID-078-117 試験、AC-078A201 試験、AC-078A202 試験、ID-078A301 試験、ID-078A302 試験

分析感度が確認された。

表 34 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
50 mg	35	791 ± 271	6928 ± 2417
200 mg	35	1894 ± 553	20589 ± 7097

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との併用投与について

申請者は、CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用時における薬物相互作用について、以下のように説明している。

ヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬は主に CYP3A4 により代謝されることが示された (6.2.1 参照)。

CYP3A 阻害剤との併用時の本剤の用量を検討するため、PBPK モデル解析²¹⁾を実施した。モデルの構築時の予測性能確認は、AC-078-102 試験 (参考 CTD 5.3.3.1.2)、AC-078-103 試験 (参考 CTD 5.3.3.4.1)、AC-078-104 試験 (参考 CTD 5.3.3.4.2)、ID-078-120 試験 (参考 CTD 5.3.3.4.4)、ID-078-106 試験 (参考 CTD 5.3.3.4.3) を用いて行われ、CYP3A 阻害剤 (ジルチアゼム) 及び CYP3A 誘導剤 (エファビレンツ) 併用時の曝露量について、推定値と実測値を比較した結果は表 35 のとおりであり、構築されたモデルは妥当と判断した。

表 35 本剤投与時のダリドレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-t} の予測値と実測値

	C _{max} の比 (併用時/非併用時)		AUC _{0-t} の比 (併用時/非併用時)	
	実測値	予測値	実測値	予測値
ジルチアゼム (本剤 25 mg)	1.41 [1.23, 1.61]	1.22 [1.21, 1.22]	2.33 [1.94, 2.81]	2.43 [2.39, 2.46]
エファビレンツ (本剤 50 mg)	0.646 [0.536, 0.778]	0.637 [0.632, 0.642]	0.405 [0.361, 0.457]	0.359 [0.354, 0.364]

幾何平均比 [90%CI]

PBPK モデルを用いて、強い CYP3A 阻害剤 (イトラコナゾール及びケトコナゾール) の併用の影響を予測した結果、強い CYP3A 阻害剤併用時の非併用時に対するダリドレキサントの AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値比 (併用投与時/非併用投与時) はそれぞれ 5.46~5.90 及び約 1.5 であったことから、強い CYP3A を阻害する薬剤と本剤の併用投与は推奨されない。

中程度の CYP3A 阻害剤との併用について、ジルチアゼムを用いた臨床薬物相互作用試験において、ジルチアゼム併用によりダリドレキサントの AUC_{0-∞} は 2.35 倍に上昇したことから (6.2.4 参照)、中程度の CYP3A 阻害剤併用時は本剤の用量調整が必要と考える。中程度の CYP3A 阻害剤非併用患者に対する申請用法・用量 (1 日 1 回 25 mg) と同一の曝露量とするために、中程度の CYP3A 阻害剤を併用する際の本剤の用量は、1 日 1 回 10 mg とし、症状に応じて 25 mg まで増量可能、とすることが妥当と考える。

弱い CYP3A 阻害剤との併用について、PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、本剤単独投与時に対する弱い CYP3A 阻害剤 (ラニチジン及びシメチジン) 併用時の AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値比 (併用投与時/非併用投与時) はそれぞれ 1.15~1.49 及び約 1.1 であった。国内第Ⅲ相試験において、弱い CYP3A 阻害剤の併用例 (ID-078A304 試験の本剤 25 mg 群 3 例、50 mg 群 2 例、ID-078A305 試験の 50 mg 群 1 例) で認められた有害事象は ID-078A305 試験の 1 例 (硬膜下血腫) のみで、本剤との因果関

21) PBPK モデル解析には Simcyp version 17 が使用された。

係は否定された。また、海外第Ⅲ相試験（ID-078A301 試験）においては、弱い CYP3A 阻害剤の併用の有無別で有害事象の発現割合に臨床的に問題となるような違いは認められず（併用例：プラセボ群 42.1%（8/19 例）、本剤 25 mg 群 56.7%（17/30 例）及び本剤 50 mg 群 29.4%（5/17 例）、非併用例：プラセボ群 36.9%（107/290 例）、本剤 25 mg 群 39.6%（111/280 例）及び本剤 50 mg 群 39.9%（116/291 例））、弱い CYP3A 阻害剤の併用例で重篤な有害事象は認められなかった。したがって、弱い CYP3A 阻害剤の併用時における本剤の用量調節は不要と考える。

CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との相互作用については、中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツを用いた臨床薬物相互作用試験において（6.2.4 参照）、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ約 35% 及び約 60% 減少したことから、中等度及び強い CYP3A 誘導剤は併用注意とし、本剤の曝露量が低下し、効果が減弱するおそれがある旨を注意喚起する。なお、弱い CYP3A 誘導剤との併用については、国内外の第Ⅲ相試験において、例数は限られているものの 13 例で弱い CYP3A 誘導剤が併用されており、全体と比較して有効性が減弱する傾向は認められず、海外第Ⅲ相試験では弱い CYP3A 誘導剤併用の有無にかかわらず投与後 9～10 時間後の血漿中ダリドレキサント濃度は同程度であったことから、注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

強い CYP3A 阻害剤と本剤を併用した際の薬物動態及び安全性を検討した臨床試験は実施されていない。本剤は主に CYP3A により代謝され、PBPK モデルを用いたシミュレーションにおいて、強い CYP3A 阻害剤併用により AUC が 5 倍を超えて増加すること、欧州では強い CYP3A 阻害剤と本剤の併用禁忌とされ、米国では強い CYP3A 阻害剤と本剤の併用を推奨しない旨が注意喚起されていること等を踏まえると、強い CYP3A 阻害剤については本剤との併用を禁忌とすることが適切と考える。

中程度の CYP3A 阻害剤を併用する際の本剤の用量について、申請者は 10 mg とすることが適切と説明しているが、本剤 25 mg 投与時の曝露量と同程度になるよう検討されたものであり、国内第Ⅲ相試験において有効性が検証された 50 mg 投与時と同様の曝露量は得られないものと考え。また、ジルチアゼムと本剤 25 mg を併用した臨床薬理試験における曝露量の上昇の程度を踏まえると、臨床試験で本剤の安全性が確認されている用量²²⁾での曝露量を超えないと考えられること、欧米では中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合の本剤の用量は 25 mg が推奨用量とされ、現時点までに市販後に中程度の CYP3A 阻害剤との併用に関連する安全性の懸念は認められていないこと等を踏まえると、安全性の観点から開始用量を 10 mg とする意義は低いと考える。国内第Ⅲ相試験の結果等を踏まえ、本剤の通常用量としては 50 mg とすることが適切と考えていることも踏まえ（7.R.6 参照）、中程度の CYP3A 阻害剤併用時の本剤の推奨用量は 25 mg とすることが適切と考える。

弱い CYP3A 阻害剤の併用時に本剤の用量調節は必須としないこと、及び中程度以上の CYP3A 誘導作用を有する薬剤は併用注意とする申請者の方針は適切と考える。

22) AC-078-102 試験：本剤を 75 mg 日 1 回 5 日間反復投与時の主な有害事象は傾眠（6/8 例）及び突発的睡眠（6/8 例）であり、発現割合はやや高かったものの、いずれも軽度又は中等度であり、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった

6.R.2 肝機能障害患者への投与について

機構は、外国人肝機能正常者及び肝機能障害者を対象に本剤 25 mg を単回経口投与したときの肝機能の影響を検討した試験において、肝機能障害を有する被験者においてダリドレキサントの血漿タンパク非結合型の曝露量の変動が認められたことから（6.2.3.2 参照）、肝機能障害患者における用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

肝機能障害者を対象とした薬物動態試験において、肝機能正常被験者と比較して、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では、血漿中ダリドレキサントの C_{max} 及び AUC は減少したものの、血漿タンパク非結合型のダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$ の、肝機能正常者に対する軽度及び中等度肝機能障害者の幾何平均値比 [90%CI] は、それぞれ 0.94 [0.57, 1.54] 及び 1.60 [0.93, 2.73] であった。

当該結果を踏まえ、軽度の肝機能障害患者については、本剤の用量調節は必要ないとする。中等度の肝機能障害については、本剤の消失半減期が肝機能正常者と比較して 2 倍以上に増加し、さらに血漿タンパク非結合型の AUC が 1.6 倍に上昇することを踏まえると、本剤の最大投与量を 25 mg とすることが適切と考える。

重度の肝機能障害患者における薬物動態は検討しておらず、ダリドレキサントの血漿タンパク結合率を低下させ、非結合型のダリドレキサント濃度を著しく上昇させるおそれがあることから、重度の肝機能障害患者に対しては本剤の投与を推奨しないことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

軽度の肝機能障害を有する患者では、血漿中の非結合型のダリドレキサント濃度は肝機能正常者と同程度であることから、用量調節は不要であるとの申請者の考えは妥当である。

中等度の肝機能障害を有する患者については、本剤 25 mg を投与したときにダリドレキサントの血漿中タンパク結合率が減少し、血漿中の非結合型のダリドレキサント濃度が上昇したこと、肝機能障害を有する被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者では消失半減期の延長も認められたこと等を踏まえると、本剤の効果の持続時間が延長し、本剤の薬理作用に基づく副作用（日中の眠気等）が増加する可能性は否定できない。また、中等度の肝機能障害患者に本剤 50 mg を投与したときに非結合型のダリドレキサント濃度がどの程度変化するかは不明である。欧米では中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量は 25 mg が推奨用量とされ、現時点までに市販後に肝機能障害の程度に関連した本剤の安全性上の懸念は認められていない。以上を踏まえると、中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の推奨用量は 25 mg とすることが適切と考える。

重度の肝機能障害を有する患者に対しては、血漿中の非結合型のダリドレキサント濃度がどの程度上昇するかは不明であること、欧米では重度の肝機能障害患者に対して本剤の投与を推奨しない旨が注意喚起されていること等を踏まえると、禁忌と設定することが適切と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 36 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 36 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象被験者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	ID-078-116 試験 5.3.3.1.3	I	日本人 健康成人	48	本剤 10 mg、25 mg、50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 日間経口投与	PK、PD 安全性
		ID-078A206 試験 5.3.5.1.7	II	不眠症患者	47	本剤 10 mg、25 mg、50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 日間経口投与（×4 用量）、その後、最終投与用量又はプラセボを 1 日 1 回 12 日間経口投与	有効性 安全性
		ID-078A304 試験 5.3.5.1.4	III	不眠症患者	490	本剤 25 mg、50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間経口投与	有効性 安全性
		ID-078A305 試験 5.3.5.2.1	III	不眠症患者	154	本剤 25 mg 又は 50 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与	有効性 安全性
	海外	ID-078A301 試験 5.3.5.1.1	III	不眠症患者	930	本剤 25 mg、50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与	有効性 安全性
		ID-078A302 試験 5.3.5.1.2	III	不眠症患者	924	本剤 10 mg、25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与	有効性 安全性
参考		ID-078A303 試験 5.3.5.1.3	III	不眠症患者	801	本剤 10 mg、25 mg、50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 40 週間経口投与	安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.3: ID-078-116 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 48 例（高齢者 24 例、非高齢者 24 例）、各投与群 12 例（高齢者 6 例、非高齢者 6 例））を対象に、本剤の安全性、薬物動態等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された（薬物動態については 6.2.3.1 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10、25 又は 50 mg を 1 日 1 回朝空腹時に 4 日間反復経口投与することとされた。

無作為化され治験薬が投与された 48 例（各群 12 例（高齢者 6 例、非高齢者 6 例））が安全性解析対象集団とされた。中止例は本剤 25 mg 群の 1 例（高齢者）であり、その理由は有害事象であった。

安全性について、有害事象は、プラセボ群 25.0%（3/12 例：高齢者 2 例、非高齢者 1 例、以下同順）、本剤 10 mg 群 50%（6/12 例：1 例、5 例）、本剤 25 mg 群 91.7%（11/12 例：6 例、5 例）、本剤 50 mg 群 91.7%（11/12 例：6 例、5 例）に認められた。いずれの投与群でも、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 25 mg 群の高齢者 1 例（頭位性回転性めまい）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、身体所見並びに安全性に関する他の観察項目について、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.7: ID-078A206 試験＜2019 年 4 月～2020 年 6 月＞）

不眠症患者（目標症例数 40 例²³⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

23) PSG で測定した WASO のベースラインから本剤投与 1 日目及び 2 日目までの変化量のプラセボとの差を -25 分、標準偏差を 40 分と仮定し、有意水準を両側 5% とすると、割付比率を 1:1:1:1 とし各群 10 例（合計 40 例）組み入れた場合、事前に定めた 4 つの用量反応モデル（線形モデル及び 3 種類の E_{max} モデル（ $ED_{50}=1.11, 3.75, 15mg$ ））のそれぞれにおける検出力が 80～88%（平均すると 84%）となることから設定された。

主な選択基準は、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5）に基づき不眠障害と診断され、入眠までの時間が30分以上、睡眠中の覚醒時間が30分以上、夜間の総睡眠時間が6.5時間以下であることが、スクリーニング来院前3カ月以上にわたって週3回以上認められ、不眠重症度指数スコアが15以上の患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長14日間）、プラセボ導入期（最長14日間）²⁴⁾、二重盲検投与期（最長58日間）及び安全性フォローアップ期（30日間）で構成された。二重盲検投与期は、クロスオーバーの二重盲検投与期（睡眠ポリグラフ（PSG）評価）と、二重盲検投与期（PSG評価）に続く二重盲検投与期（主観的評価）から構成された。

用法・用量について、プラセボ導入期では、プラセボを1日1回就寝前に2日間経口投与することとされた。二重盲検投与期（PSG評価）では、プラセボ、本剤10、25又は50mgを1日1回就寝前に2日間経口投与することとされ、各治療期の間の休薬期間は5～12日間とされた。二重盲検投与期（主観的評価）では、二重盲検投与期（PSG評価）のクロスオーバー第4期に投与された試験薬を1日1回就寝前に12日間経口投与することとされた。

二重盲検投与期に試験薬が投与された47例全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例はいなかった。

主要評価項目であるPSGで測定した中途覚醒時間（WASO）のベースライン²⁵⁾から各治療期の投与1日目及び2日目までの変化²⁶⁾と用量反応性の検討結果は、表37のとおりであり、用量反応性が示された。

表37 主要評価項目の結果と変化量（FAS）

		プラセボ投与期 (47例)	本剤投与期		
			本剤10mg投与期 (47例)	本剤25mg投与期 (47例)	本剤50mg投与期 (47例)
ベースライン		84.2 ± 40.5	84.2 ± 40.5	84.2 ± 40.5	84.2 ± 40.5
投与1日目及び2日目 ^{a)}		61.2 ± 34.1	46.2 ± 23.7	41.2 ± 24.4	33.3 ± 29.7
ベースラインからの変化量 ^{a)}		-23.0 ± 38.0	-38.0 ± 43.1	-43.0 ± 34.6	-50.9 ± 30.7
変化量の群間差 ^{b)} [95%CI]			-14.9 ± 4.1 [-23.1, -6.7]	-20.1 ± 4.1 [-28.3, -11.9]	-28.0 ± 4.1 [-36.2, -19.9]
調整p値 ^{c)}	Liner model	<0.001			
	E _{max} model (ED ₅₀ = 1.11)	<0.001			
	E _{max} model (ED ₅₀ = 3.75)	<0.001			
	E _{max} model (ED ₅₀ = 15)	<0.001			

単位：分、平均値±標準偏差。2つの来院のうち一方が欠測している場合は欠測していない値を連続2夜の平均値として用い、両者とも欠測している場合は補完しなかった。

a) 各投与期における連続2夜の平均値

b) 最小二乗平均値±標準偏差。ベースライン値及び投与期を固定効果、被験者をランダム効果として含み、共分散構造をCompound Symmetryとした線形混合モデルにより推定された。

c) 両側有意水準5%、MCP-Mod法の枠組みで4つの用量反応関係モデルに対応した多重性を調整した対比検定が行われた。一つ以上の調整p値が0.05を下回ったとき、用量反応性が示されたとされる。

24) 睡眠評価を行い、適格性を判断するために設定された。

25) 導入期における連続2夜の平均値

26) 各投与期における連続2夜の平均値

安全性について、二重盲検投与期（PSG 評価）におけるすべての有害事象及びいずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況、並びに二重盲検投与期（主観的評価）におけるすべての有害事象及びいずれかの群で認められた有害事象の発現状況は、それぞれ表 38 及び表 39 のとおりであった。治験期間を通して、死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 38 二重盲検投与期（PSG 評価）におけるすべての有害事象及び
いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ投与期 (47 例)	本剤 10 mg 投与期 (47 例)	本剤 25 mg 投与期 (47 例)	本剤 50 mg 投与期 (47 例)
すべての有害事象	3 (6.4)	5 (10.6)	4 (8.5)	7 (14.9)
いずれかの投与期で 2 例以上に認められた事象				
傾眠	1 (2.1)	3 (6.4)	2 (4.3)	4 (8.5)
悪夢	0	0	0	2 (4.3)
頭痛	0	2 (4.3)	0	0

発現例数（発現割合（%））

表 39 二重盲検投与期（主観的評価）におけるすべての有害事象及び
いずれかの群で認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (12 例)	本剤 10 mg 群 (12 例)	本剤 25 mg 群 (12 例)	本剤 50 mg 群 (11 例)
すべての有害事象	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (27.3)
いずれかの群で 1 例以上に認められた事象				
傾眠	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (9.1)
倦怠感	0	0	0	1 (9.1)
靱帯捻挫	0	0	0	1 (9.1)
筋痙攣	0	0	0	1 (9.1)
睡眠発作	0	0	0	1 (9.1)
肝機能異常	0	0	1 (8.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (8.3)	0
上咽頭炎	0	1 (8.3)	0	0

発現例数（発現割合（%））

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4: ID-078A304 試験＜2021 年 4 月～2022 年 8 月＞）

不眠症患者（目標症例数 456 例、各群 152 例²⁷⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、DSM-5 に基づき不眠障害と診断され、入眠までの時間が 30 分以上、睡眠中の覚醒時間が 30 分以上、夜間の総睡眠時間が 6.5 時間以下であることが、スクリーニング来院前 3 カ月以上にわたって週 3 回以上認められ、不眠重症度指数スコアが 15 以上の患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 18 日間）、プラセボ Run-in 期²⁸⁾（最長 20 日間）、二重盲検期（最長 31 日間）、プラセボ Run-out 期²⁹⁾（最長 10 日間）、フォローアップ期（最長 30 日間）で構成された。

用法・用量は、プラセボ Run-in 期ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に 14～20 日間経口投与、二重盲検期ではプラセボ、本剤 25 又は 50 mg を 1 日 1 回就寝前に 28 日間経口投与、プラセボ Run-out 期ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に 7 日間経口投与することとされた。

無作為化された 490 例（プラセボ群 164 例、本剤 25 mg 群 163 例、本剤 50 mg 群 163 例、以下同順）のうち、選択基準を満たさなかった本剤 50 mg 群の 1 例及び除外基準に該当したプラセボ群の 1 例を除く 488 例が FAS とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。二重盲検期に治験薬が投与された 489

27) 国内第Ⅱ相試験（ID-078A206 試験）及び海外第Ⅲ相試験の結果より、sTST と sLSO のベースラインからの変化量の平均値のプラセボとの群間差をそれぞれ 28 分、10 分、標準偏差をそれぞれ 55 分、31 分とし、有意水準を両側 5%としたとき、それぞれの評価項目で 90%、80%の検出力を確保するために 1 群当たり 152 例、3 群合計 456 例と設定された。

28) 睡眠評価を行い、適格性を判断するために設定された。

29) 反跳性不眠及び退薬症候を評価するために設定された。

例（164 例、163 例、162 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は、19 例（7 例、6 例、6 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 6 例（1 例、3 例、2 例）、有害事象 6 例（2 例、1 例、3 例）であった。

主要評価項目（co-primary endpoints）は「sTST のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」及び「sLSO のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」とされ、本剤 50 mg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。結果は表 40 のとおりであり、いずれの項目においてもプラセボ群に対する本剤 50 mg 群の優越性が検証された。

表 40 主要評価項目の結果（FAS）

評価項目	投与群	ベースライン	投与 4 週時	ベースラインから 投与 4 週時の変化量 ^{a)}	変化量の群間差 ^{a)} [95%CI]	p 値 ^{b)}
sTST	プラセボ群	317.8±52.5 (163)	337.3±57.1 (158)	20.4±3.3	20.3±4.5 [11.4, 29.2]	<0.001
	本剤 50mg 群	314.9±54.3 (162)	355.1±58.7 (155)	40.7±3.3		
sLSO	プラセボ群	53.4±28.2 (163)	47.6±35.5 (158)	-5.9±1.9	-10.7±2.6 [-15.8, -5.5]	<0.001
	本剤 50mg 群	54.0±32.7 (162)	37.9±27.0 (155)	-16.5±1.9		

単位：分、平均値±標準偏差（評価例数）

多重性は sTST、sLSO の順に検定する固定順序法により制御された

a) 最小二乗平均値±標準偏差。それぞれの値はベースライン値、投与群、年齢（65 歳未満/以上）、時期、投与群と時期の交互作用及びベースライン値と時期の交互作用を固定効果、被験者をランダム効果として含む混合効果モデルにより算出された。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし、共分散構造は Unstructured とされた。

b) 有意水準両側 5%

安全性について、二重盲検期におけるすべての有害事象及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 二重盲検期におけるすべての有害事象及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況

	プラセボ群 (164 例)	本剤 25 mg 群 (163 例)	本剤 50 mg 群 (162 例)
すべての有害事象	37 (22.6)	29 (17.8)	36 (22.2)
いずれかの群で 2%以上に認められた事象			
傾眠	3 (1.8)	6 (3.7)	11 (6.8)
浮動性めまい	1 (0.6)	0	4 (2.5)
発熱	1 (0.6)	4 (2.5)	1 (0.6)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（大腸ポリープ）、本剤 50 mg 群 2 例（帯状疱疹、挫傷及び靱帯捻挫各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例（COVID-19）、本剤 25 mg 群 1 例（発疹）、本剤 50 mg 群 5 例（COVID-19、帯状疱疹、浮動性めまい、頭痛、口唇炎、口内炎、挫傷、靱帯捻挫各 1 例（重複あり））に認められ、本剤 25 mg 群の発疹及び本剤 50 mg 群の浮動性めまいは治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも投与中止後に回復した。

7.3.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: ID-078A305 試験<2020 年 11 月～2022 年 9 月>）

不眠症患者（目標症例数 150 例）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性等を検討するため、非盲検試験が実施された。

主な選択基準は、DSM-5 に基づき不眠障害と診断され、入眠までの時間が 30 分以上、睡眠中の覚醒時間が 30 分以上、夜間の総睡眠時間が 6.5 時間以下であることが、スクリーニング来院前 12 週以上に

わたって週3回以上認められ、不眠重症度指数スコアが15以上の患者とされた。

用法・用量は、本剤25又は50mgを1日1回就寝前に52週間経口投与することとされた。

無作為化された154例（本剤25mg群52例、本剤50mg群102例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は、32例（11例、21例）であり、主な中止理由は、同意撤回（5例、10例）、有害事象（5例、6例）であった。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況は表42のとおりであった。

表42 すべての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況

	本剤25mg群 (52例)	本剤50mg群 (102例)
すべての有害事象	30 (57.7)	75 (73.5)
いずれかの群で2%以上に認められた事象		
発熱	9 (17.3)	16 (15.7)
傾眠	7 (13.5)	15 (14.7)
頭痛	6 (11.5)	15 (14.7)
倦怠感	0	9 (8.8)
上咽頭炎	3 (5.8)	2 (2.0)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤25mg群3例（変形性関節症、ギラン・バレー症候群、特発性肺線維症各1例）、本剤50mg群6例（デュピトラン拘縮、不安定狭心症、胆管炎、COVID-19、硬膜下血腫、大動脈解離各1例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤25mg群6例（傾眠2例、妊娠時曝露、僧帽弁閉鎖不全症、COVID-19、ギラン・バレー症候群、特発性肺線維症各1例（重複あり））、本剤50mg群7例（傾眠、胆管炎、COVID-19、関節周囲炎、頸髄神経根障害、倦怠感、傾眠、頭痛各1例（重複あり））に認められ、本剤25mg群の傾眠2例並びに本剤50mg群の傾眠、倦怠感及び頭痛の各1例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも投与中止後に回復した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内臨床試験の有効性評価項目について

申請者は、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の有効性評価項目の設定理由について、以下のように説明した。

国内臨床試験では、『「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日付け薬食審査発1213第1号）を参考に、試験の種類（探索的試験又は検証的試験）に応じて有効性評価項目を設定した。

国内第Ⅱ相試験（ID-078A206試験）の主要評価項目は客観的評価であるPSGを用いて「PSGで測定したWASOのベースラインから1日目及び2日目（Day 1/2）までの変化」と設定し、国内第Ⅲ相試験（ID-078A304試験）の主要評価項目は主観的評価方法である主観的総睡眠時間（sTST）及び主観的入眠潜時（sLSO）を用いて「sTSTのベースラインから治験薬投与4週時までの変化量」及び「sLSOのベースラインから治験薬投与4週時までの変化量」と設定した。

なお、国内第Ⅲ相試験（ID-078A304試験）では、sTST及びsLSOのco-primary endpointsについて、本剤25mg群及び本剤50mg群のいずれもプラセボ群に対する優越性を検証することを検討したが、その場合に必要とされる目標症例数を踏まえると、国内での試験実施が困難と考えられた。海外第Ⅲ相試

験（ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験³⁰⁾）では、主要評価項目ではないものの sTST 及び sLSO に関する成績が得られている。したがって、ID-078A304 試験では、本剤 50 mg のプラセボ群に対する優越性を検証することとし、本剤 25 mg 群については、ID-078A304 試験において一定の有効性の傾向が認められることを前提に、海外第Ⅲ相試験成績を参考にして総合的に評価することとした。

機構は、以下のように考える。

ID-078A206 試験及び ID-078A304 試験における主要評価項目を、『「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』に基づき設定したことは差し支えない。

また、ID-078A304 試験の主要評価項目を co-primary endpoints としたことで、国内での臨床試験の実施可能性の観点から、本剤 50 mg のプラセボ群に対する優越性を検証することとし、本剤 25 mg の有効性については、ID-078A304 試験で一定の有効性が認められる傾向が示されることを前提に、海外臨床試験成績も参考に検討することとした申請者の方針は理解できる。ただし、本剤 25 mg の有効性が示唆された場合であっても、どのような患者又は状況において本剤 25 mg 投与の臨床的意義があると考えられるのか、得られた試験成績等を踏まえて検討する必要がある（7.R.6 参照）。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 入眠困難に対する有効性について

申請者は、入眠困難に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（ID-078A304 試験）において、主要評価項目である「sLSO のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」について、プラセボ群と比べて本剤 50 mg 群で短縮し、統計学的な有意差が認められた（7.3.1 表 40 参照）。

また、ID-078A304 試験及び海外第Ⅲ相試験（ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験）における sLSO のベースラインから 4 週時までの変化量を表 43 に示す。ID-078A304 試験において、本剤 50 mg 群と同様に、本剤 25 mg 群においてプラセボ群と比較して sLSO が短縮する傾向が認められた。ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験においても、本剤 25 mg 群でプラセボ群と比較して sLSO が短縮する傾向が認められた。

30) 不眠症（DSM-5 に基づき不眠障害と診断され、入眠までの時間が 30 分以上、睡眠中の覚醒時間が 30 分以上、夜間の総睡眠時間が 6.5 時間以下であることが、スクリーニング来院前 12 週以上かつ週 3 回以上認められ、不眠重症度指数スコアが 15 以上）の患者（目標症例数 900 例、各群 300 例）を対象とし、スクリーニング期（最長 18 日間）、プラセボ Run-in 期（最長 24 日間）、二重盲検期（最長 86 日間）、プラセボ Run-out 期（最長 9 日間）で構成された試験。

ID-078A301 試験の用法・用量は、プラセボ Run-in 期ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に 13～24 日間経口投与、二重盲検期ではプラセボ、本剤 25 又は 50 mg を 1 日 1 回就寝前に 84 日間経口投与、プラセボ Run-out 期ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に 7 日間経口投与することとされた。

ID-078A302 試験の用法・用量は、プラセボ Run-in 期ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に 13～24 日間経口投与、二重盲検期ではプラセボ、本剤 10 又は 25 mg を 1 日 1 回就寝前に 84 日間経口投与、プラセボ Run-out 期ではプラセボを 1 日 1 回就寝前に 7 日間経口投与することとされた。

表 43 sLSO のベースラインから 4 週時までの変化量 (FAS)

	投与群	例数 ^{a)}	ベースライン ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{c)} [95%CI]	プラセボ群との群間差 ^{c)} [95%CI]
ID-078A304 試験	プラセボ群	163	53.4 ± 28.2	-5.9 [-9.5, -2.2]	
	本剤 25 mg 群	163	53.1 ± 27.5	-13.0 [-16.7, -9.3]	-7.2 [-12.3, -2.0]
	本剤 50 mg 群	162	54.0 ± 32.7	-16.5 [-20.2, -12.8]	-10.7 [-15.8, -5.5]
ID-078A301 試験	プラセボ群	310	58.5 ± 32.1	-7.5 [-10.8, -4.3]	
	本剤 25 mg 群	310	64.5 ± 41.1	-14.9 [-18.1, -11.6]	-7.3 [-11.8, -2.8]
	本剤 50 mg 群	310	60.6 ± 34.3	-15.3 [-18.5, -12.1]	-7.8 [-12.3, -3.3]
ID-078A302 試験	プラセボ群	308	67.3 ± 38.3	-14.0 [-17.3, -10.8]	
	本剤 25 mg 群	309	62.5 ± 35.0	-20.2 [-23.5, -16.9]	-6.2 [-10.8, -1.6]

単位：分

a) ベースライン時点の評価が可能であった例数

b) 平均値±標準偏差

c) 最小二乗平均値

長期有効性について、国内長期投与試験（ID-078A305 試験）における sLSO のベースラインからの変化量に関する 52 週までの推移は図 1 のとおりであり、評価期間を通して sLSO の短縮が維持された。

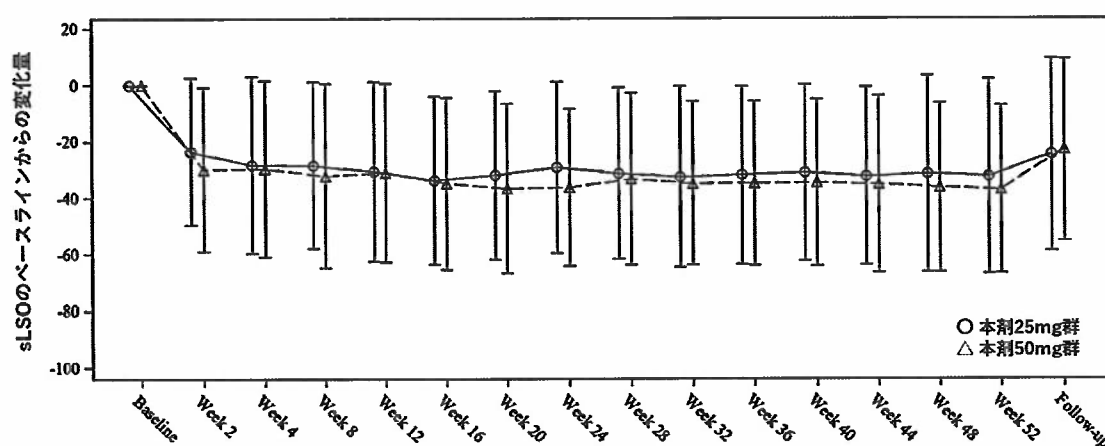


図 1 国内長期投与試験（ID-078A305 試験）における sLSO のベースラインからの変化量の推移

機構は、以下のように考える。

ID-078A304 試験の主要評価項目である「sLSO のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」について、プラセボ群に対して本剤 50 mg 群で短縮し、その差は統計的に有意であった（7.3.1 表 40 参照）。本剤 25 mg 群については、プラセボ群と比較して sLSO が短縮する傾向が認められ、海外第Ⅲ相試験（ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験）も同様の傾向が認められたことから、本剤 25 mg 群における有効性が示唆された。

また、ID-078A305 試験において、本剤を長期投与したときに、有効性が明らかに減弱する傾向はない。

以上より、入眠困難に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.2.2 睡眠維持困難に対する有効性について

申請者は、睡眠維持困難に対する有効性について、以下のように説明した。

① 総睡眠時間に対する有効性について

国内第Ⅲ相試験（ID-078A304 試験）において、主要評価項目である「sTST のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」について、プラセボ群と比べて本剤 50 mg 群で延長し、統計学的な有意差が認められた（7.3.1 表 40 参照）。

また、ID-078A304 試験及び海外第Ⅲ相試験（ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験）における sTST

のベースラインから4週時までの変化量を表44に示す。ID-078A304試験において、本剤50mg群よりも程度は小さいものの、本剤25mg群においてプラセボ群と比較してsTSTが延長する傾向が認められた。ID-078A301試験及びID-078A302試験においても、本剤25mg群でプラセボ群と比較してsTSTの延長する傾向が認められた。

表44 sTSTのベースラインから4週時までの変化量 (FAS)

	投与群	例数 ^{a)}	ベースライン ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{c)} [95%CI]	プラセボ群との群間差 ^{c)} [95%CI]
ID-078A304試験	プラセボ群	163	317.8 ± 52.5	20.4 [14.0, 26.8]	
	本剤25mg群	163	314.4 ± 52.0	29.7 [23.2, 36.1]	9.2 [0.3, 18.1]
	本剤50mg群	162	314.9 ± 54.3	40.7 [34.2, 47.2]	20.3 [11.4, 29.2]
ID-078A301試験	プラセボ群	310	315.9 ± 53.1	21.6 [16.1, 27.0]	
	本剤25mg群	310	309.8 ± 60.1	34.2 [28.7, 39.6]	12.6 [5.0, 20.3]
	本剤50mg群	310	313.2 ± 57.6	43.6 [38.2, 49.1]	22.1 [14.4, 29.7]
ID-078A302試験	プラセボ群	308	307.6 ± 51.4	27.6 [22.0, 33.3]	
	本剤25mg群	309	308.5 ± 52.8	43.8 [38.1, 49.4]	16.1 [8.2, 24.0]

単位：分

a) ベースライン時点の評価が可能であった例数

b) 平均値±標準偏差

c) 最小二乗平均値

長期有効性について、国内長期投与試験 (ID-078A305試験) におけるsTSTのベースラインからの変化量に関する52週までの推移は図2のとおりであり、評価期間を通してsTSTの延長が維持された。

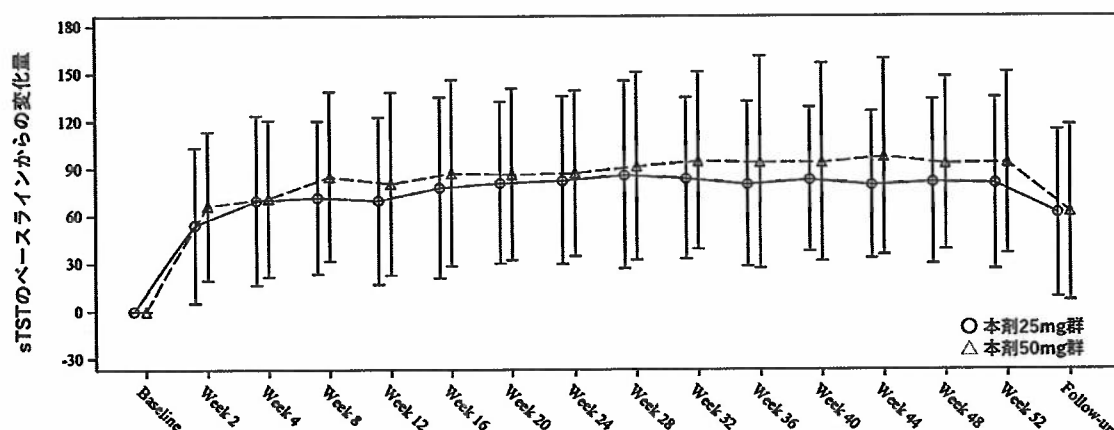


図2 国内長期投与試験 (ID-078A305試験) におけるsTSTのベースラインからの変化量の推移

② 中途覚醒時間に対する有効性について

ID-078A304試験、ID-078A301試験及びID-078A302試験における、睡眠調査票を用いた中途覚醒時間のベースラインから4週時までの変化量を表45に示す。ID-078A304試験において、本剤25mg群及び本剤50mg群のいずれも、プラセボと比較し中途覚醒時間が短縮する傾向が認められ、ID-078A301試験及びID-078A302試験においても同様の傾向が認められた。なお、国内長期投与試験 (ID-078A305試験) において、中途覚醒時間のベースラインからの推移は、本剤50mg群では投与後8週時に35分超、投与後36週時及び52週時に40分前後であり、評価期間を通して概ね一定に維持された。本剤25mg群についても、投与後8週時に30分超、投与後36週時に35分超及び52週時は40分超であった。

表 45 中途覚醒時間のベースラインから 4 週時までの変化量 (FAS)

試験名	投与群	例数 ^{a)}	ベースライン ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{c)} [95%CI]	プラセボ群との群間差 ^{c)} [95%CI]
ID-078A304 試験	プラセボ群	163	61.8 ± 39.0	-7.4 [-12.4, -2.4]	
	本剤 25 mg 群	163	60.3 ± 35.1	-14.9 [-20.0, -9.9]	-7.5 [-14.6, -0.5]
	本剤 50 mg 群	162	57.7 ± 34.6	-14.7 [-19.8, -9.6]	-7.3 [-14.3, -0.3]
ID-078A301 試験	プラセボ群	310	81.6 ± 52.6	-15.9 [-20.5, -11.3]	
	本剤 25 mg 群	310	88.5 ± 60.1	-24.3 [-28.8, -19.7]	-8.3 [-14.8, -1.9]
	本剤 50 mg 群	310	79.7 ± 53.3	-23.1 [-27.6, -18.5]	-7.1 [-13.5, -0.7]
ID-078A302 試験	プラセボ群	308	79.6 ± 46.1	-18.5 [-23.0, -13.9]	
	本剤 25 mg 群	309	78.3 ± 43.6	-19.9 [-24.4, -15.3]	-1.4 [-7.8, 5.0]

単位：分

a) ベースライン時点の評価が可能であった例数

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 最小二乗平均値

機構は、以下のように考える。

ID-078A304 試験の主要評価項目である「sTST のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」について、プラセボ群に対して本剤 50 mg 群で延長し、その差は統計的に有意であった (7.3.1 表 40 参照)。本剤 25 mg 群については、プラセボ群と比較して sTST が延長する傾向が認められ、海外第Ⅲ相試験 (ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験) も同様の傾向が認められたことから、本剤 25 mg 群における有効性が示唆された。

また、ID-078A305 試験において、本剤を長期投与したときに、有効性が明らかに減弱する傾向はない。

以上より、睡眠維持困難に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.2.3 日中の機能への影響について

機構は、『「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 日付け薬食審査発 1213 第 1 号)において、翌日の心身機能に対する治験薬の有効性プロファイルの評価が求められていることから、本剤の日中の心身機能に対する影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (ID-078A304 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験) における Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) スコア³¹⁾のベースラインから 4 週時までの変化量は表 46 のとおりであり、本剤 25 mg 群及び本剤 50 mg 群のいずれも、プラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。また、IDSIQ スコアを構成する各項目のいずれについても、本剤投与により改善傾向が認められた。なお、国内長期投与試験 (ID-078A305 試験) において、評価期間を通して維持された。

表 46 IDSQ スコアのベースラインから 4 週時までの変化量 (FAS)

試験名	投与群	例数 ^{a)}	ベースライン ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{c)} [95%CI]	プラセボ群との群間差 ^{c)} [95%CI]
ID-078A304 試験	プラセボ群	163	70.1 ± 19.1	-4.8 [-6.8, -2.9]	
	本剤 25 mg 群	163	67.6 ± 21.4	-7.3 [-9.3, -5.2]	-2.4 [-5.2, 0.4]
	本剤 50 mg 群	162	68.6 ± 22.5	-6.9 [-8.9, -4.9]	-2.1 [-4.8, 0.7]
ID-078A301 試験	プラセボ群	310	73.6 ± 24.6	-6.2 [-8.1, -4.4]	
	本剤 25 mg 群	310	73.1 ± 24.6	-9.2 [-11.0, -7.4]	-2.9 [-5.5, -0.4]
	本剤 50 mg 群	310	74.5 ± 25.2	-13.5 [-15.3, -11.7]	-7.2 [-9.8, -4.7]
ID-078A302 試験	プラセボ群	308	74.5 ± 20.3	-8.8 [-10.7, -6.9]	
	本剤 25 mg 群	309	73.1 ± 21.2	-11.9 [-13.8, -10.0]	-3.1 [-5.8, -0.4]

a) ベースライン時点の評価が可能であった例数

b) 平均値 ± 標準偏差、c) 最小二乗平均値

31) 14 項目 (注意力/認知力 (Alert/Cognition) : 6 項目、気分 (Mood) : 4 項目、眠気 (Sleepiness) : 4 項目) の質問事項について、0 ～ 10 の尺度で日中の機能を評価するために開発された尺度。スコアが低いほど、日中の機能障害が小さい (Patient 2021; 14: 249-268)。

機構は、本剤投与により日中の活動機能が改善される傾向にあることを確認した。日中の心身機能に対する影響は有効性のみではなく安全性の観点からも検討が必要と考えることから、7.R.3.2 項で引き続き検討する。

7.R.2.4 睡眠構築への影響について

機構は、『「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 日付け薬食審査発 1213 第 1 号）において、治験薬の睡眠構造に対する影響を検討することは有効性評価のみでなく安全性評価の観点からも必要である旨が記載されており、本剤の睡眠構築に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（ID-078A206 試験）において、プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 25 mg 群、本剤 50 mg 群の総睡眠時間³²⁾の平均値（四分位点（Q1、Q3））はそれぞれ、402.4 分（374.5 分、438.3 分）、420.3 分（404.5 分、442.3 分）、426.3 分（416.5 分、445.5 分）及び 437.3 分（431.0 分、454.5 分）であり、用量依存的に延長する傾向が認められた。

ID-078A206 試験の各睡眠段階（REM 睡眠、non-REM 睡眠 stage 1～3³³⁾）の総睡眠時間に対する割合は表 47 のとおりであり、総睡眠時間に対する REM 睡眠時間の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で大きい傾向が認められた。なお、健康成人における総睡眠時間に対する REM 睡眠の割合は 20～25%とされており（日臨 2008; 66: 125-32）、本剤 50 mg 群でやや高かった。

表 47 各睡眠段階の総睡眠時間に対する割合（ID-078A206 試験、FAS）

投与群	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 25 mg 群	本剤 50 mg 群
例数	47	47	47	47
REM 睡眠 (%)				
ベースライン	19.7 ± 6.3			
投与時 ^{a)}	21.8 ± 5.9	24.0 ± 6.0	25.0 ± 5.8	27.1 ± 5.5
non-REM 睡眠 stage 1 (%)				
ベースライン	20.1 ± 11.0			
投与時 ^{a)}	17.1 ± 7.9	15.3 ± 7.5	14.9 ± 7.2	13.7 ± 7.3
non-REM 睡眠 stage 2 (%)				
ベースライン	49.1 ± 9.1			
投与時 ^{a)}	50.0 ± 6.8	49.3 ± 7.4	49.0 ± 6.8	47.7 ± 6.5
non-REM 睡眠 stage 3 (%)				
ベースライン	11.2 ± 8.1			
投与時 ^{a)}	11.1 ± 8.0	11.3 ± 7.7	11.0 ± 7.8	11.5 ± 7.3

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 1 及び 2 日後の平均値

また、ID-078A206 試験において、REM 睡眠潜時が 15 分未満であった被験者³⁴⁾は、プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 25 mg 群及び本剤 50 mg 群においてそれぞれ 2/47 例、0/47 例、6/47 例及び 13/47 例であり、プラセボ群に比較して本剤 25 mg 群及び本剤 50 mg 群で増加する傾向が認められた。

REM 睡眠潜時が 15 分未満及び 15 分以上の被験者で認められた有害事象の発現状況は表 48 のとおりであり、REM 睡眠潜時の違いによって有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

32) 持続睡眠の開始から起床時刻（点灯）までの時間から覚醒していた時間を除いた時間。クロスオーバーの二重盲検投与期（PSG 評価）では治験薬投与 2 夜の平均値、二重盲検投与期（主観的評価）は投与終了前の 7 日間の平均値を用いた。

33) stage 1：睡眠段階 1、stage 2：睡眠段階 2、stage 3：徐波睡眠

34) 二重盲検投与期に一度でも 15 分未満であることが確認された被験者は「REM 睡眠潜時が 15 分未満であった被験者」と定義した。

表 48 REM 睡眠潜時が 15 分未満及び 15 分以上の被験者で認められた有害事象の発現状況 (ID-078A206 試験、安全性解析対象集団)

	REM 睡眠潜時が 15 分未満であった被験者				REM 睡眠潜時が 15 分以上であった被験者			
	プラセボ群 (2 例)	本剤 10 mg 群 (0 例)	本剤 25 mg 群 (6 例)	本剤 50 mg 群 (13 例)	プラセボ群 (45 例)	本剤 10 mg 群 (47 例)	本剤 25 mg 群 (41 例)	本剤 50 mg 群 (34 例)
有害事象	1 (50.0)	—	0	2 (15.4)	2 (4.4)	5 (10.6)	4 (9.8)	5 (14.7)
重篤な有害事象	0	—	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	—	0	0	0	0	0	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 ^{a)}								
傾眠	0	—	0	2 (15.4)	1 (2.2)	3 (6.4)	2 (4.9)	2 (5.9)
悪夢	0	—	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (2.9)
頭痛	0	—	0	0	0	2 (4.3)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 個別の事象は、複数例で認められた有害事象

機構は、以下のように考える。

ID-078A206 試験における各睡眠段階の総睡眠時間に対する割合について、健康成人で報告されている REM 睡眠の割合と比べて、本剤 50 mg 群ではやや高い傾向にあったものの、本剤の薬理作用を考慮すると、本剤投与後に REM 睡眠が増加することは理解可能である。本剤の臨床試験において、REM 睡眠随伴症である悪夢は本剤群でのみで認められていたことから、本剤の睡眠時随伴症及び関連症状については、7.R.3.1 の項において引き続き検討する。

また、ID-078A206 試験において REM 睡眠潜時の短縮が認められた被験者数は限られていることから、本剤による REM 睡眠潜時の短縮が安全性に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。REM 睡眠潜時の短縮はナルコレプシーで認められること及び本剤投与により理論上ナルコレプシー症状を誘発する可能性があることから、本剤投与時のナルコレプシー及び関連症状については 7.R.3.1 の項において引き続き検討する。

7.R.3 安全性について

機構は、本剤の作用機序、非臨床試験、臨床試験成績等から特に注意すべき有害事象並びに類薬で報告されている注目すべき有害事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.3.1 中枢神経系への影響について

機構は、本剤投与による中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① 中枢神経系の有害事象の発現状況について

国内第Ⅲ相試験 (ID-078A304 試験) の二重盲検期及び国内長期投与試験 (ID-078A305 試験) における中枢神経系の有害事象³⁵⁾の発現状況は表 49 のとおりであった。ID-078A304 試験において、プラセボ群と比較して本剤各群で発現割合が高くなる傾向が認められ、ID-078A305 試験では本剤各群でその発現割合は同程度であった。ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験で認められた中枢神経系の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。

35) MedDRA SOC 「神経系障害」に含まれる事象

表 49 中枢神経系の有害事象の発現状況 (ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験、安全性解析対象集団)

	ID-078A304 試験			ID-078A305 試験	
	プラセボ群 (164 例)	本剤 25 mg 群 (163 例)	本剤 50 mg 群 (162 例)	本剤 25 mg 群 (52 例)	本剤 50 mg 群 (102 例)
中枢神経系の有害事象	7 (4.3)	8 (4.9)	16 (9.9)	16 (30.8)	31 (30.4)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.9)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (1.2)	3 (5.8)	3 (2.9)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象					
傾眠	3 (1.8)	6 (3.7)	11 (6.8)	7 (13.5)	15 (14.7)
浮動性めまい	1 (0.6)	0	4 (2.5)	0	2 (2.0)
頭痛	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (11.5)	15 (14.7)

発現例数 (発現割合 (%))

発現割合が比較的高く認められた「傾眠」について、国内第Ⅲ相試験 (ID-078A304 試験) の二重盲検期及び国内長期投与試験 (ID-078A305 試験) の併合解析による時期別の発現割合は表 50 のとおりであり、投与初期の発現割合が高く、本薬の投与期間の長期化に伴う発現割合の増加は認められなかった。

表 50 本剤投与後の時期別の「傾眠」の発現状況 (ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験の併合解析、安全性解析対象集団)

本剤投与後期間	プラセボ群 (164 例)	本剤 25 mg 群 (215 例)	本剤 50 mg 群 (264 例)
全期間	3/164 例 (1.8)	13/215 例 (6.0)	26/264 例 (9.8)
初回投与～1 カ月未満	3/164 例 (1.8)	12/215 例 (5.6)	24/264 例 (9.1)
1 カ月～3 カ月未満	0/36 例 (0)	1/75 例 (1.3)	1/133 例 (0.8)
3 カ月～6 カ月未満		0/50 例 (0)	0/95 例 (0)
6 カ月～9 カ月未満		0/46 例 (0)	1/88 例 (1.1)
9 カ月～12 カ月未満		0/44 例 (0)	0/82 例 (0)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

投与中止に至った有害事象は、ID-078A304 試験では浮動性めまい 1 例 (本剤 50 mg 群) 及び頭痛 1 例 (本剤 50 mg 群)、ID-078A305 試験では傾眠 3 例 (本剤 25 mg 群 2 例及び本剤 50 mg 群 1 例)、ギラン・バレー症候群 1 例 (本剤 25 mg 群)、頸髄神経根障害 1 例 (本剤 50 mg 群) 及び頭痛 1 例 (本剤 50 mg 群) であった。このうち、ギラン・バレー症候群は重篤であったが、本剤との因果関係は否定された。

② 睡眠時随伴症に関連する有害事象について

ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、睡眠時随伴症に関連する有害事象³⁶⁾として、睡眠慣性及び悪夢が認められた。睡眠慣性は、ID-078A304 試験のプラセボ群 0.6% (1/164 例) のみで認められたが、軽度かつ非重篤であり、試験期間中に回復した。悪夢の発現割合は、ID-078A304 試験の本剤 25 mg 群 0.6% (1/163 例) 及び本剤 50 mg 群 1.2% (2/162 例) 並びに ID-078A305 試験の本剤 25 mg 群 1.9% (1/52 例) 及び本剤 50 mg 群 2.9% (3/102 例) であり、本剤群のみで発現が認められたものの、いずれも軽度又は中等度、非重篤であり、試験期間中に回復したことから、本剤の臨床使用時に睡眠時随伴症に関連する有害事象が問題となる可能性は低いと考える。

③ ナルコレプシーに関連する有害事象について

ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、ナルコレプシーに関連する有害事象³⁷⁾は、睡眠時麻痺が認められた。睡眠時麻痺の発現割合は、ID-078A304 試験の本剤 50 mg 群 0.6% (1/162 例) 及び ID-078A305 試験の本剤 50 mg 群 1.0% (1/102 例) であり、本剤群のみで認められたものの、いずれも軽度又は中等度、非重篤であった。また、カタプレキシーは認められなかった。しかしながら、本剤の薬

36) MedDRA HLT「睡眠時随伴症」に含まれる事象。

37) MedDRA HLT「ナルコレプシー及び関連症状」に含まれる事象。ただしカタプレキシー関連の有害事象を除く。

理作用を踏まえると、ナルコレプシーに関連する有害事象が認められるリスクを完全に否定できず、これらの症状を悪化させる可能性があることから、添付文書において注意喚起する。

④ 自殺に関連する有害事象について

不眠症と精神障害は併存することが知られており、必ずしも一方向的な原因又は結果の関係ではなく、双方向の関係を示すと報告されている（Curr Psychiatr Rep 2017; 19: 44）。また、催眠鎮静薬にて治療を受けた主にうつ病の患者では、うつ病の悪化と自殺念慮及び自殺行動（自殺既遂を含む）が報告されている（BMC Geriatr 2009; 9: 20）。

ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、自殺関連の有害事象³⁸⁾の発現は認められなかった。一方、海外第Ⅲ相試験では、ID-078A302 試験の本剤 10 mg 群及び本剤 25 mg 群で各 1 例並びに ID-078A303 試験³⁹⁾のプラセボ群及び本剤 50 mg 群の各 1 例で自殺念慮が認められた。これら 4 例は、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））を有していた。また、本剤投与中の自殺念慮又は自殺行動のリスク増大は示されず、高用量でリスクが増大する徴候も認められなかった。

なお、海外では、本剤の臨床試験で本剤投与により自殺念慮又は自殺行動のリスクを増加や、うつ病の発現、悪化は認められなかったものの、不眠症とうつ病等の精神疾患は併存していることが多く、睡眠薬や鎮静薬による治療を受けた患者において、自殺のリスクが上昇すること等が報告（Sleep Health 2016; 2: 229-38、BMC Geriatr 2009; 9: 20 等）されていることを踏まえ、他の睡眠薬の添付文書と同様に、WARNINGS AND PRECAUTIONS において「Patients with psychiatric disorders, including insomnia, are at increased risk of suicide.」と注意喚起されている。本邦においては、類薬（スボレキサント、レンボレキサント等）の添付文書において自殺リスクあるいはうつ病の悪化について注意喚起はなされておらず、本剤の臨床試験において、本剤投与後の自殺念慮又は自殺行動のリスクが増加する懸念や、うつ病の発現や悪化が懸念される傾向は認められていないことを踏まえると、現時点で自殺念慮及びうつ病に対して注意喚起する必要はないと考える。ただし、うつ病等の精神疾患の病歴を有する患者における自殺行動について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

機構は、以下のよう考える。

中枢神経系の有害事象の発現頻度は、ID-078A304 試験において本剤 25 mg 群と比較して本剤 50 mg 群でやや高い傾向であったが、ID-078A305 試験では同程度であり、用量群間で臨床的に問題となるような違いは認められていないことを確認した。

ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、本剤投与により睡眠時随伴症に関連する有害事象である悪夢が認められたものの、発現割合及び重症度を踏まえると、本剤 25 mg 群と本剤 50 mg 群で臨床的に問題となるような違いは認められていない。また、ナルコレプシーに関連する有害事象について、本剤投与により睡眠時麻痺が認められたものの、2 例のみであり、軽度又は中等度であった。同一の作用機序を有する類薬で、ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者は症状を悪化させるおそれがある旨が添付文書で注意喚起されていること等を踏まえ、類薬と同様に、本剤の添付文書においてナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者に対する注意喚起をすることの申請者の対応に問題はない。ただ

38) MedDRA SMQ「自殺／自傷」に含まれる事象。

39) ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験の継続投与試験。ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験において本剤群に割付けられた被験者は同用量の本剤群に割付けられ、プラセボ群に割付けられた被験者はプラセボ群又は本剤 25 mg 群に 1 : 1 の比で再度無作為に割付けられた。試験薬は、7 日間のプラセボ run-out 期を経たのち、1 日 1 回就寝前に 40 週間経口投与された。

し、睡眠時随伴症を含む中枢神経系の事象及び睡眠時麻痺等のナルコレプシー関連の事象の発現状況については、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、適切に対応する必要がある。

自殺関連の有害事象については国内臨床試験では認められていないことを確認した。ただし、催眠鎮静薬投与により、うつ病の悪化と自殺念慮及び自殺行為が海外で報告されていることから、自殺関連の事象についても製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.2 持ち越し効果のリスクについて

機構は、本剤投与による持ち越し効果について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① エプワース眠気尺度に関する評価

国内第Ⅲ相試験（ID-078A304 試験）において、日中の眠気を評価する指標として、エプワース眠気尺度の日本語版（JESS）が用いられた⁴⁰⁾。JESS 合計スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、表 51 のとおりであった。変化量はプラセボ群と本剤各群で同程度であり、本剤投与により日中の過度の眠気が発現する傾向は認められなかった。

表 51 JESS 合計スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（ID-078A304 試験、安全性解析対象集団）

投与群	ベースライン	ベースラインからの変化量
プラセボ群	8.9 ± 5.2 (164)	-1.3 ± 3.0 (158)
本剤 25 mg 群	8.9 ± 5.4 (163)	-1.6 ± 3.4 (155)
本剤 50 mg 群	7.9 ± 4.9 (162)	-1.3 ± 3.4 (156)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

② WAIS-IV 知能検査（符号）⁴¹⁾に関する評価

ID-078A304 試験において、WAIS-IV 知能検査スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は表 52 のとおりであった。変化量はプラセボ群と本剤各群で同程度であり、本剤の持ち越し効果は示されなかった。ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験においても、投与 4 週後及び 12 週後にすべての投与群でベースラインより上昇し、持ち越し効果は示されなかった。

表 52 WAIS-IV 知能検査スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（ID-078A304 試験、安全性解析対象集団）

投与群	ベースライン	ベースラインからの変化量
プラセボ群	78.5 ± 17.9 (164)	7.5 ± 8.2 (158)
本剤 25 mg 群	77.7 ± 15.5 (161)	8.4 ± 7.7 (152)
本剤 50 mg 群	76.7 ± 17.1 (162)	8.5 ± 9.2 (156)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

③ 転倒及び夜間の安全性に関する評価

ID-078A304 試験及び国内長期投与試験（ID-078A305 試験）では、有害事象として転倒は認められなかった。ID-078A301 試験、ID-078A302 試験及び海外継続投与試験（ID-078A303 試験）において、本剤投与群での有害事象としての転倒は、それぞれ 0.3%（2/618 例）、1.1%（7/614 例）及び 1.8%（12/673 例）に認められたが、用量間及び投与期間による差異はなく、夜間（本剤服用後の夜間）の転倒は認められなかったことから、夜間の安全性に関する懸念は示されていない。

40) 8 つの状況の質問項目について、0～3 の尺度で患者の状態を評価する自己評価尺度。スコアが高いほど日常生活での平均的な睡眠傾向が高い。

41) 注意力、知覚速度、運動速度、視覚的走査及び記憶力の指標として用いられている数数字号置換検査。

④ 自動車運転技能への影響

海外で実施された自動車運転技能評価試験 (ID-078-108 試験) において、健康成人を対象にプラセボ、本剤 50 mg、100 mg 及び陽性対照ゾピクロン 7.5 mg を 1 日 1 回夜経口投与したときの運転技能に対する影響が検討された。自動車運転能力の主要指標は、シミュレーター内で時速 95 km で側線に沿って 1 時間運転したときの横方向位置の標準偏差 (Standard Deviation of Lateral position、SDLP) とされた⁴²⁾。

単回投与では、本剤 50 mg 群及び本剤 100 mg 群ともに自動車運転能力に対する影響が認められ、4 日間連日投与後では、いずれの本剤群においても自動車運転能力に対する影響は認められなかった。本剤投与による運転技能への影響が認められたことから、患者に対して、本剤投与中は自動車運転などの危険を伴う機械の操作に従事しないよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤投与による持ち越し効果について、日中の主観的眠気の評価、認知機能の評価、転倒及び夜間の安全性に関する評価において、プラセボ群と比較して、本剤群で悪化する傾向はないことを確認した。

一方、自動車運転技能評価試験において、本剤投与により運転技能が悪化する傾向が認められた。ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、本剤投与により傾眠が主な有害事象の一つとして認められていること (7.R.3.1 参照) も踏まえると、本剤の添付文書において、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起するとの申請者の対応に問題はない。

7.R.3.3 呼吸機能への影響について

申請者は、本剤投与による呼吸機能への影響について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (ID-078A304 試験) 及び国内長期投与試験 (ID-078A305 試験) において、呼吸機能に関連する有害事象⁴³⁾の発現は認められなかった。

また、中等度の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (ID-078-109 試験) において、本剤 50 mg を単回投与及び反復投与したときの夜間呼吸機能及び睡眠パラメータに及ぼす影響が検討され、単回投与及び反復投与のいずれにおいてもパルスオキシメトリーによる酸素飽和度 (SpO₂) への影響はなく、また、プラセボ群に対して本剤群で有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

42) 血中アルコール濃度が 0.05% の場合に認められる運転能力低下に基づき、SDLP 平均値のプラセボとの差が 2.6 cm 以上の場合に臨床的に意味のあるずれ幅とされた (Current Drug Safety 2011; 6: 209-18、J Psychopharmacol 2019; 33: 791-800)。

43) MedDRA PT で以下に該当する事象

扁平呼吸、労作性呼吸困難、夜間呼吸困難、無酸素症、無呼吸発作、無呼吸、慢性呼吸不全、片側臥呼吸、頻呼吸、貧血性低酸素症、発作性夜間呼吸困難、肺泡含気充進、脳低酸素症、低炭酸症、低酸素症、低換気、中心性チアノーゼ、窒息感、窒息、睡眠時無呼吸症候群、上気道抵抗症候群、徐呼吸、高炭酸ガス血症、高酸素症、喉音発生、口呼吸、呼吸抑制、呼吸麻痺、呼吸不全、呼吸停止、呼吸性アルカローシス、呼吸性アシドーシス、呼吸深度増加、呼吸深度減少、呼吸時疼痛、呼吸困難、呼吸系ガス交換障害、呼吸窮迫、呼吸異常、呼吸延長、減呼吸、急性呼吸不全、起坐呼吸、過換気、安静時呼吸困難、ピックウィック症候群、チェーン・ストークス呼吸、クスマウル大呼吸、心肺不全、心肺機能窮迫、心肺停止、チアノーゼ、低酸素性虚血性脳症、中枢性肺胞性低換気、呼吸器ジスキネジア、息こらえ、呼吸関連睡眠障害、予備呼吸量増加、予備呼吸量減少、予備呼吸量異常、鼻腔通気度検査異常、肺泡気酸素分圧低下、肺泡気酸素分圧上昇、肺泡気酸素分圧異常、肺機能負荷試験異常、肺機能検査値低下、肺機能検査値上昇、肺機能検査異常、肺活量測定異常、肺活量減少、肺活量異常、二酸化炭素増加、二酸化炭素減少、二酸化炭素異常、努力呼吸呈増加、努力呼吸呈減少、努力呼吸量異常、炭酸ガス分圧低下、炭酸ガス分圧上昇、炭酸ガス分圧異常、体液 pH 低下、体液 pH 上昇、体液 pH 異常、総肺気量増加、総肺気量減少、総肺気量異常、線毛機能検査異常、静脈血酸素飽和度低下、静脈血酸素飽和度上昇、静脈血酸素飽和度異常、静脈血酸素分圧低下、静脈血酸素分圧上昇、静脈血酸素分圧異常、深吸気呈増加、深吸気量減少、深吸気呈異常、酸素飽和度低下、酸素飽和度測定不能、酸素飽和度上昇、酸素飽和度異常、酸素消費呈増加、酸素消費量減少、酸塩基平衡異常、最大随意換気量増加、最大随意換気量減少、最大随意換気量異常、最大呼気流量増加、最大呼気流量減少、最大呼気流量異常、最高気道内圧上昇、呼気終末炭酸ガス増加、呼気終末炭酸ガス減少、呼気終末炭酸ガス異常、血中乳酸増加、血中乳酸減少、血中乳酸異常、血液ガス異常、血液 pH 低下、血液 pH 上昇、血液 pH 異常、機能的残気量増加、機能的残気量減少、機能的残気量異常、過剰塩基陽性、過剰塩基増加、過剰塩基減少、過剰塩基陰性、過剰塩基異常、一酸化炭素拡散能減少、カプノグラム異常、アニオンギャップ増加、アニオンギャップ減少、アニオンギャップ異常、PaO₂ 低下、PaO₂ 上昇、PaO₂ 異常、PaO₂/FiO₂ 比低下

また、軽度から中等度及び重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ID-078-110 試験及び ID-078-121 試験）において、本剤 50 mg を単回投与及び反復投与したときの夜間呼吸機能及び睡眠パラメータに及ぼす影響が検討され、OSA の重症度にかかわらず、本剤は夜間呼吸機能を低下させないことが確認された。

したがって、上記の臨床試験で得られた結果を踏まえ、重度の COPD を有する患者等に対する本剤の投与経験は得られていない旨等の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 投与中止による反跳性不眠及び退薬症候について

申請者は、本剤の投与中止による反跳性不眠及び退薬症候について、以下のように説明した。

反跳性不眠は、国内第Ⅲ相試験（ID-078A304 試験）のプラセボ Run-out 期終了時における sTST 及び sLSO のベースラインからの変化量により評価した。sTST のベースラインからプラセボ Run-out 期終了時までの変化量の平均値は、本剤 25 mg 群で 16.2 分及び本剤 50 mg 群で 21.9 分であり、いずれの群においても sTST が延長する傾向が認められた。sLSO のベースラインからプラセボ Run-out 期終了時までの変化量の平均値は、本剤 25 mg 群で -8.1 分及び本剤 50 mg 群 -6.3 分であり、sTST が短縮する傾向が認められた。したがって、本剤投与後の反跳性不眠の傾向は認められなかった。

また、退薬症候は、ID-078A304 試験において、ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票（BWSQ⁴⁴⁾）及び有害事象の発現状況を踏まえて検討した。本剤 25 mg 群及び本剤 50 mg 群のいずれにおいても、投与 4 週時及びプラセボ run-out 期終了時の BWSQ スコアの中央値及び四分位範囲は 0.0 であったことから、退薬症候の徴候は示されなかった。また、プラセボ Run-out 期に発現した有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.2% (5/157 例)、本剤 25 mg 群 5.7% (9/157 例) 及び本剤 50 mg 群 0% (0/156 例) であり、いずれかの群で 1% 以上に認められた有害事象は発熱（プラセボ群 1 例及び本剤 25 mg 群 3 例）であった。用量依存的に有害事象の発現割合が増加する傾向はなく、退薬症候を示唆する有害事象は認められなかった。

以上より、本剤の投与中止に伴う反跳性不眠及び退薬症候は認められず、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 乱用・依存性のリスクについて

申請者は、本剤投与による乱用・依存性のリスクについて、以下のように説明した。

非臨床依存性試験において、身体依存性及び精神依存性形成は認められなかった（5.6.3 参照）。

薬物乱用歴を有する外国人健康成人を対象とした薬物乱用傾向試験（ID-078-107 試験）において、プラセボ、本剤 50、100 及び 150 mg を単回経口投与したときの薬物嗜好性 VAS スコアの E_{max} は、本剤群ではプラセボ群よりも大きく、用量依存的な増加を示した。本剤の臨床用量（50 mg）での作用は、陽性対照であるスポレキサント 150 mg 及びゾルピデム 30 mg より小さかったが、本剤 100 mg 及び 150 mg は対照薬と同程度であった。

44) 質問 20 項目について、症状を 0～2 の尺度で評価。スコアが高いほど重度の退薬症候であることを示す。

また、国内第Ⅲ相試験（ID-078A304 試験）及び国内長期投与試験（ID-078A305 試験）における薬物乱用傾向関連の有害事象⁴⁵⁾について、ID-078A304 試験では認められなかったが、ID-078A305 試験の本剤 25 mg 群で過量投与が 1 例及び本剤 50 mg 群で離脱症候群が 1 例に認められた。離脱症候群については本剤との因果関係が否定されなかったが、軽度、非重篤であり、無治療で回復した。

以上より、本剤の依存及び乱用のリスクは高くないと考えるが、ID-078-107 試験結果について添付文書で情報提供する。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験成績及び国内臨床試験で認められた有害事象を踏まえると、本剤の依存性又は乱用のリスクは認められていないものの、薬物乱用歴を有する被験者を対象とした ID-078-107 試験では、本剤投与により類薬と同様の薬物嗜好性の増加が認められていること、日常診療においては睡眠薬に対する依存や乱用のリスクがある患者等、様々な背景を有する患者に投与されることが想定されることから、類薬と同様に、本剤の添付文書において、薬物乱用歴を有する被験者を対象とした臨床試験成績を情報提供すると申請者の対応に問題はない。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

国内における「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン（睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ、2023 年）」では、不眠の訴えに対して治療が必要と判断された場合、薬物療法を第一選択療法としている。不眠症治療における薬剤は、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン受容体作動薬及びオレキシン受容体拮抗薬に大別されるが、不眠症状のタイプ、患者の臨床的背景などを考慮して慎重に薬剤を選択すべきであるとされている。

本剤は、国内第Ⅲ相試験（ID-078A304 試験）及び国内長期投与試験（ID-078A305 試験）成績等から、入眠効果及び睡眠維持効果が確認され、長期の有効性が期待された（7.R.2 参照）。また、臨床的に問題となる投与終了後の反跳性不眠や退薬症候は認められていない（7.R.3.4 参照）。

以上から、本剤は不眠症治療における治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、本剤の有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性も許容可能であることから（7.R.3 参照）、本剤は不眠症患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、不眠症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ID-078A304 試験）及び国内長期投与試験（ID-078A305 試験）において、本剤投与時における不眠症に対する有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性についても許容可能と考えることから（7.R.3 参照）、効能・効果を「不眠症」とすることは差し支えないと考える。

45) MedDRA SMQ「自殺／自傷」に含まれる事象

7.R.6 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ID-078A304 試験の主要評価項目である「sTST のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」及び「sLSO のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」について、プラセボ群に対する本剤 50 mg 群の優越性が検証された (7.3.1 表 40 参照)。本剤 25 mg 群についても、「sTST のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」及び「sLSO のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」は、プラセボ群と比較して改善する傾向が認められ、海外試験成績からも本剤 25 mg 投与による有効性が支持される結果が得られている。

なお、本剤 50 mg 群では本剤 25 mg 群より投与 4 週時の sTST の延長が大きかったことから (7.R.2.2 表 44 参照)、本剤 25 mg で治療開始した後に本剤 50 mg に増量することで高い有効性が得られることが示唆されていると考える。国内長期投与試験 (ID-078A305 試験) においても、本剤 50 mg 群と同様に本剤 25 mg 群においても、評価期間を通して有効性が維持される傾向が確認された。

安全性は、国内外の第Ⅲ相試験 (ID-078A304 試験、ID-078A305 試験、ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験) において、本剤 25 mg 又は 50 mg 投与による特段の懸念は認められていない。ただし、以下の点を踏まえると、本剤 25 mg は 50 mg と比較してより安全な投与が可能であると考えことから、不眠症に対する本剤の用量は、25 mg から開始し、症状に応じて 50 mg に増量することが妥当である。

- 国内第Ⅱ相試験 (ID-078A206 試験) において、プラセボ群と比較して本剤群で総睡眠時間に対する REM 睡眠時間の割合が大きい傾向が認められ、本剤 50 mg 群では REM 睡眠随伴症である「悪夢」が 2 例認められたこと (7.R.2.4 参照)。
- ID-078A206 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で REM 睡眠潜時が短縮する傾向が認められ、REM 睡眠潜時が 15 分未満であった被験者は、本剤 25 mg 群で 6/47 例であったのに対し、本剤 50 mg 群では 13/47 例であったこと (7.R.2.4 参照)。
- ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、ナルコレプシー関連の有害事象の発現割合は低かったものの、本剤 50 mg 群では睡眠時麻痺が 2 例認められたこと (7.R.3.1 参照)。
- ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験において、本剤投与後に認められた傾眠は、本剤 25 mg 群と比較して本剤 50 mg 群で発現割合が高い傾向にあり (7.3.1 及び 7.3.2 参照)、治験薬と因果関係が否定できない傾眠は、ID-078A304 試験では本剤 25 mg 群 7.4% 及び本剤 50 mg 群 11.1% (以下同順)、ID-078A305 試験では 19.2% 及び 24.5% であり、本剤 25 mg 群と比較して本剤 50 mg 群で発現割合が高い傾向にあったこと。
- ID-078A304 試験において、倦怠感の本剤 50 mg 群のみで認められたこと (7.3.1 参照)。

また、以下のガイドライン等の記載を踏まえると、睡眠薬を処方する際は、ベネフィットとリスクを勘案し、必要最小限の用量から開始することが望ましいと考える。

- 「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 年改訂版」(厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ編) では、慢性不眠症患者では、薬物依存や認知機能障害などの副作用リスクが高くなり、薬物療法の戦略の見直しを迫られることも多いと指摘されており、高用量による治療も一因として挙げられていること。
- 不眠症患者では、併存疾患に対する治療薬との薬物相互作用にも留意する必要があること等から、

「睡眠障害の対応と治療ガイドライン第3版」（じほう 2019;201-4）においては、睡眠薬の投与は少量から開始することが推奨されていること。

以上より、本剤の用法・用量は、1日1回25mgを通常用量とし、効果が不十分であり、かつ忍容性に問題がない場合は、1日1回50mgに増量することが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

ID-078A304試験において、主要評価項目である「sTSTのベースラインから治験薬投与4週時までの変化量」及び「sLSOのベースラインから治験薬投与4週時までの変化量」について、本剤50mg群のプラセボ群に対する優越性が検証され（7.3.1表40参照）、本剤50mg投与時の安全性は許容可能であった（7.R.3参照）。本剤25mg群については、有効性が示唆され（7.R.2参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3参照）ことから、一定の臨床的有用性は示唆された。

ただし、以下の点を踏まえると、臨床試験において本剤50mg投与により有効性が検証され、かつ25mg投与より高い効果が期待できること、安全性の観点では、本剤50mg投与を避けるべきと考えられるような事象は認められておらず、本剤25mg投与時と比較してリスクが明らかに高くなる傾向もないことから、本剤の通常用量は50mgとし、患者の状態に応じて、医師の判断により25mgに減量可能とすることが適切であると考ええる。

- ID-078A304試験において、本剤25mg群についてはsTSTの延長及びsLSOの短縮が認められたものの、プラセボ群との比較に際して検定の多重性は考慮されておらず、第一種過誤確率を制御したもとの評価ではないことから、統計学的に検証されたとは言えないこと。
- ID-078A304試験及びID-078A305試験において、sLSOの短縮及びsTSTの延長は、本剤25mg群と比較して本剤50mg群で高い傾向にあったこと（7.R.2.1及び7.R.2.2参照）。
- 本剤投与によるREM睡眠時間の延長については留意が必要であるものの、本剤50mg群と本剤25mg群で大きな差異は認められておらず（7.R.2.4参照）、REM睡眠随伴症である「悪夢」については、ID-078A304試験及びID-078A305試験において、本剤25mg群及び本剤50mg群のいずれの群でも認められていること（7.R.3.1参照）。
- 本剤投与による睡眠時麻痺は、ID-078A304試験及びID-078A305試験において本剤50mg群のみで認められたものの、いずれも軽度、非重篤であり、海外第Ⅲ相試験では本剤25mg群においても認められ（ID-078A301試験の本剤25mg群1/310例及び本剤50mg群1/308例並びにID-078A302試験の本剤25mg群2/308例）、本剤50mg投与時のみに睡眠時麻痺が発現するものではないこと（7.R.3.1参照）。
- 転倒及び夜間の安全性に関しては、本剤の用量による差異は認められていないこと（7.R.3.2参照）。
- 傾眠及び倦怠感については、ID-078A304試験及びID-078A305試験において本剤25mg群と比較して本剤50mg群でやや高い傾向にあったものの（7.3.1及び7.3.2参照）、認められた事象はいずれも軽度又は中等度、非重篤であり、臨床上大きな問題は認められていないこと。
- 本剤と他剤との薬物相互作用については、CYP3A阻害作用を有する薬剤により本剤の曝露量が上昇するものの、併用薬のCYP3A阻害作用の程度に応じた本剤の減量規定を設ける等の注意喚起を行うことで管理可能であること（6.R.1参照）。
- 本剤がCYP3A阻害作用又はP-gp阻害作用を介して他剤の曝露量を上昇する可能性があることについても（6.2.4参照）、本剤の添付文書で注意喚起することで管理可能であること。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

本剤の薬物乱用リスクを検討した薬物乱用性検討試験（ID-078-107 試験）は、薬物乱用歴を有する被験者が対象であったことから（7.R.5 参照）、不眠症患者の対象集団においても乱用に関して同様の安全性を示すか否かは、市販後に得られるデータに基づいてさらに調査する必要がある。また、海外の臨床試験及び市販後において、自殺念慮及び自殺行動が報告されていることから（7.R.3.1 参照）、本剤の市販後に使用実態下での情報収集を入手して、必要に応じて適切な安全対策を講じる必要がある。したがって、薬物乱用の可能性及び自殺行動を確認することを主な目的とした一般使用成績調査を実施する。目標症例数は、臨床試験成績から 500 例とし、観察期間は最長 6 カ月間とする。

機構は、以下のように考える。

本剤投与による薬物乱用の可能性及び自殺行動を把握するために、本剤が投与された不眠症患者を対象とした製造販売後調査を実施することは適切である。また、本剤投与により睡眠時随伴症を含む中枢神経系の事象及び睡眠時麻痺等のナルコレプシー関連の事象が認められていることから（7.R.3.1 参照）、これらの事象についても、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は不眠症患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 8 日

申請品目

[販 売 名] クービビック錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名] ダリドレキサント塩酸塩
[申 請 者] ネクセラファーマージャパン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した安全性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

本剤の有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.1 国内臨床試験の有効性評価項目について」及び「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 国内第Ⅲ相試験 (ID-078A304 試験) において、主要評価項目 (co-primary endpoints) である「sTST のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」及び「sLSO のベースラインから治験薬投与 4 週時までの変化量」のいずれも、本剤 50 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、本剤 25 mg 群については、本剤 50 mg 群より効果は低い傾向にあったものの、sLSO の短縮及び sTST の延長が認められ、海外臨床試験 (ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験) 成績からも支持される。以上より、本剤 50 mg だけでなく、本剤 25 mg も有効性が期待できるとの機構の判断を支持する。

1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告 (1) に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 不眠症の治療にあたっては、「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン (睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ、2023 年)」で第一選択とされる薬物療法だけでなく、生活指導及び認知行動療法を基本とした非薬物療法も重要であることから、薬物療法と非薬物療法を組み合わせる治療を開始する場合がある。また、一般的に高齢者では生理機能が低下しているケースも多く、睡眠時随伴症等の副作用が

発現しやすいと懸念される。したがって、併用薬の併用状況等も含めて患者の状態に応じて、睡眠薬の投与は低用量から開始し、有効性及び安全性を確認しつつ必要に応じて増量する場合もある。このような場合は、本剤についても低用量の 25 mg から投与を開始し、有効性及び安全性を確認しながら本剤の増量の要否を検討することも想定される。

機構は、以上の「7.R.6 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の開始用量として、基本的には 50 mg であるが、患者の状態によっては 25 mg も可能と考えたことから、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

なお、申請者は、最終的な本剤の用法・用量に関する議論等を踏まえ、本剤 10 mg 錠の上市は行わないものとした。

[用法・用量]

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

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するため、1 日 1 回 25 mg とし、慎重に投与すること。
- ・ 中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本剤の血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、投与する場合は、1 日 1 回 25 mg とし、慎重に投与すること。
- ・ 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。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告（I）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 53 に示す安全性検討事項を設定すること、表 54 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 55 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 53 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 傾眠	・ 薬物乱用の可能性 ・ 自殺念慮・自殺行動 ・ 睡眠時随伴症 ・ 睡眠時麻痺 ・ ナルコレプシー	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査	・ 医療従事者向け資料の作成、配布 ・ 患者向け資料の作成、提供 ・ 市販直後調査による情報提供

表 55 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	不眠症患者
観察期間	最長 24 週
予定症例数	500 例
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性、精神疾患、呼吸器疾患等の既往歴、合併症、腎機能障害・肝機能障害の有無、睡眠状況等） ・ 不眠症に対する前治療薬 ・ 本剤の投与状況（投与量、投与期間、投与中止、中断又は投与量変更の有無及び中止理由） ・ 併用薬の有無及び併用理由等 ・ 本剤投与期間中の睡眠状況 ・ 有害事象等（発現日、重篤性、本薬の処置（継続、減量、増量、中止又は休薬）、転帰、本剤との因果関係等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

不眠症

[用法・用量]

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

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AASM	American Academy of Sleep Medicine	米国睡眠医学会
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
E _{max}	Maximum effect	最大作用
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Concentration which results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _i	Inactivation constant	最大不活化速度の50%阻害をもたらす濃度
k _{inact}	Rate constant of enzyme inactivation	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCK	Madin-Darby canine kidney	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
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
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
OX1R	Orexin receptor type 1	オレキシン1受容体
OX2R	Orexin receptor type 2	オレキシン2受容体
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲

P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTP	Press Through Packaging	—
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
REM	Rapid eye movement	急速眼球運動
RH	Relative Humidity	相対湿度
SDLP	Standard Deviation of Lateral position	横方向位置の標準偏差
SHR	Spontaneously hypertensive rat	自然発症高血圧ラット
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
sLSO	Subjective latency to sleep onset	主観的入眠潜時
SpO ₂	Oxygen saturation by pulse oximetry	パルスオキシメトリーによる酸素飽和度
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
t _{1/2}	Half life	半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	クービビック錠
本薬	—	ダリドレキサント塩酸塩