クービビック錠 25mg
クービビック錠 50mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ネクセラファーマジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ネクセラファーマジャパン株式会社

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

表の目次

表 1-1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所 3

図の目次

図 1-1. ダリドレキサントの開発の経緯図（臨床） 4
図 1-2. ダリドレキサントの開発の経緯図（品質・非臨床） 5

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ダリドレキサント塩酸塩は、オレキシン受容体を標的とした拮抗薬として、スイスの Actelion Pharmaceuticals 社により創成されたデュアルオレキシン受容体拮抗薬であるダリドレキサント（開発コード：ACT-541468）の塩酸塩である。

オレキシン系は、中枢神経系による睡眠の調節と覚醒に関与している。神経ペプチドであるオレキシン A 及びオレキシン B は視床下部外側野で合成され、オレキシン 1 受容体（OX1R）及びオレキシン 2 受容体（OX2R）を活性化する。睡眠／覚醒の調節には主に OX2R が関与すると考えられている。OX1R はモチベーションや報酬系に関与すると考えられ、OX1R 拮抗薬はストレスや不安を緩和する効果も示唆されている。

ダリドレキサントは強力かつ選択的なデュアルオレキシン受容体拮抗薬であり、OX1R 及び OX2R の双方で神経ペプチドであるオレキシンの活性を阻害し、ヒト、ラット及びイヌのオレキシン受容体に対して同程度のアンタゴニスト活性を示す。

また、起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 29 年 7 月 5 日付け薬生薬審発 0705 号第 4 号「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）において「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」との記述をもとに、本モジュールでの記載を省略したものについて、第 2 部での当該内容の記載場所を表 1-1 に示した。ダリドレキサントの開発の経緯図は図 1-1 及び図 1-2 に示した。

表 1-1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に関する内容	第 2 部における記載場所
開発の経緯	モジュール 2.5 第 1 項 製品開発の根拠
病態	モジュール 2.5 第 1.1.3 項 不眠症
治療	モジュール 2.5 第 1.1.3.3 項 現在の不眠症治療と問題点
本剤の特徴	モジュール 2.5 第 1.1.4 項 ダリドレキサント開発の科学的背景
開発計画	モジュール 2.5 第 1.2 項 臨床開発計画
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	モジュール 2.5 第 6 項 ベネフィットとリスクに関する結論
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	モジュール 2.3.P.2 製剤開発の経緯
非臨床試験成績（薬理、薬物動態、毒性）	モジュール 2.4 非臨床試験の概括評価 モジュール 2.6.2、2.6.3 薬理試験 モジュール 2.6.4、2.6.5 薬物動態試験 モジュール 2.6.6、2.6.7 毒性試験

図 1-1. ダリドレキサントの開発の経緯図（臨床）

試験項目		
臨床試験	実施計画書番号	試験内容
バイオアベイラビリティ（BA）試験	ID-078-113	Food Effect_tablet
比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験	ID-078-124	BE study 25x2 vs 50x1 (Japanese)
	ID-078-127	BE study 25x2 vs 10x5 (Japanese)
健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	AC-078-101	SAD
	AC-078-102	MAD
	ID-078-116	Japanese elderly & non-elderly
	ID-078-122	Lactation study
内因性要因を検討した試験	AC-078-105	Japanese-Caucasian study
	ID-078-112	Hepatic Impairment
	ID-078-115	Severe renal impairment
外因性要因を検討した試験	AC-078-103	DDI_diltiazem
	AC-078-104	FE_DDI_midazolam
	ID-078-106	DDI_rosuvastatin
	ID-078-120	DDI famotidine & efavirenz
	ID-078-125	DDI dabigatran & rosuvastatin
	ID-078-126	DDI midazolam & warfarin PK
健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験	ID-078-107	Abuse liability
	ID-078-108	Driving Performance study
	ID-078-111	Ethanol interaction
	ID-078-114	DDI_citalopram
	ID-078-117	TQT
	ID-078-118	Middle of night safety
患者におけるPD試験及びPK/PD試験	ID-078-109	Respiratory for COPD
	ID-078-110	Respiratory for OSA
	ID-078-121	Respiratory for Severe OSA
申請する適応症に関する比較対照試験	ID-078A301	Pivotal DBT
	ID-078A302	Pivotal DBT
	ID-078A303	Extension
	ID-078A304	Japanese Pivotal DBT
	AC-078A201	Dose confirmation adult
	AC-078A202	Dose confirmation elderly
	ID-078A206	Japanese PII Dose Conf
非対照試験	ID-078A305	Japanese Long Term
その他の臨床試験	AC-078A203	IDSIQ validation

[redacted]

数字はそれぞれ開始月/終了月を示す

図 1-2. ダリドレキサントの開発の経緯図（品質・非臨床）

試験項目	
品質に関する試験	
原薬	製造方法
	規格及び試験方法
	安定性試験
製剤	製剤設計及び製造方法
	規格及び試験方法
	安定性試験*
非臨床試験	
薬理試験	効力を裏付ける試験
	副次的薬理試験
	安全性薬理試験
	薬力学的 薬物相互作用試験
薬物動態試験	分析法及び バリデーション報告書
	吸収
	分布
	代謝
	排泄
	薬物動態学的 薬物相互作用試験
毒性試験	反復投与毒性試験
	遺伝毒性試験
	がん原性試験
	生殖発生毒性試験
	その他の毒性試験

[redacted]

続中

続中

数字はそれぞれ開始月/終了月を示す

＊ 製剤の包装を持田製薬工場株式会社で行った