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

1.12 添付資料一覧

ネクセラファーマジャパン株式会社

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（ダリドレキサント塩酸塩、[redacted]）
3.2.S.1 一般情報（ダリドレキサント塩酸塩、[redacted]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.1.1	GENERAL INFORMATION: NOMENCLATURE	[redacted]	20[redacted]（JAN登録日）	日本	社内報告書	国内	評価
3.2.S.1.2	GENERAL INFORMATION: STRUCTURE		20[redacted]（報告書作成日）	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.1.3	GENERAL INFORMATION: GENERAL PROPERTIES		20[redacted]（報告書作成日）	スイス	社内報告書	海外	評価

3.2.S.2 製造（ダリドレキサント塩酸塩、[redacted]）
3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.1	MANUFACTURERS (DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	国内/海外	評価

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.2.1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS (FLOW CHART) [DARIDOREXANT]	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.S.2.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日） 20[redacted]（報告書作成日） 20[redacted]（報告書作成日） 20[redacted] and [redacted]（報告書作成日）	オーストリア	社内報告書	海外	評価

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.3.1	CONTROL OF MATERIALS - STARTING MATERIALS	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.S.2.3.2	CONTROL OF MATERIALS - LIST OF MATERIALS (DARIDOREXANT)		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.S.2.3.3	CONTROL OF MATERIALS - SOLVENTS AND REAGENTS (DARIDOREXANT)		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.4	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES (DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION (DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.6.1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT - OVERVIEW	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.S.2.6.2	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT - BATCH ANALYSES OF CLINICAL BATCHES(DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.S.2.6.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT - ELEMENTS OF QUALITY BY DESIGNE	[redacted]	20[redacted] and [redacted]（報告書作成日） 20[redacted]（報告書作成日） 20[redacted] and [redacted]（報告書作成日）	オーストリア	社内報告書	海外	評価

3.2.S.3 特性（ダリドレキサント塩酸塩、[redacted]）
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	スイス	社内報告書	海外	評価

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.3.2.1	IMPURITIES (DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.S.3.2.2	POTENTIAL MUTAGENIC IMPURITIES (DARIDOREXANT)		20[redacted]（報告書作成日）	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.3.2.3	NITROSAMINES RISK ASSESSMENT		20[redacted]～継続	スイス	社内報告書	海外	評価

3.2.S.4 原薬の管理（ダリドレキサント塩酸塩、[redacted]）
3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.1	SPECIFICATION (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	スイス	社内報告書	海外	評価

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.2.1	ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	オーストリア	社内報告書	海外	評価

3.2.S.4.2.2	ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.2.3	ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)		20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.2.4	ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)		20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.2.5	ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)		20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.3.1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.3.2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)		20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.3.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)		20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.3.4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)		20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.3.5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.3.6	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.3.7	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE [redacted] (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.4.1	BATCH ANALYSES - VALIDATION BATCHES (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価
3.2.S.4.4.2	BATCH ANALYSES - REGISTRATION BATCHES (DARIDOREXANT)		20[redacted] (報告書作成日)	オーストリア	社内報告書	海外	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.5	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS (DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質（ダリドレキサント塩酸塩、[redacted]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.5.1	REFERENCE STANDARD OR MATERIALS - [redacted]	[redacted]	20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.5.2	REFERENCE STANDARD - [redacted]		20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.5.3	REFERENCE STANDARD - [redacted]		20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.5.4	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS - API (DARIDOREXANT)		20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.5.5	REFERENCE STANDARD - [redacted]		20[redacted] (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系（ダリドレキサント塩酸塩、[redacted]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM (DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.S.7 安定性（ダリドレキサント塩酸塩、[redacted]）

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS (DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.2	POST APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND COMMITMENTS (DARIDOREXANT)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.3.1	STABILITY DATA VALIDATION BATCHES (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (24 months stability data) (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.7.3.2	STABILITY DATA REGISTRATION BATCHES (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (48 months stability data) (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.S.7.3.3	STRESS TESTS (DARIDOREXANT)	[redacted]	20[redacted] (48 months stability data) (報告書作成日)	スイス	社内報告書	海外	評価

3.2.P 製剤（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

3.2.P.1 製剤及び処方（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.1.1	DESCRIPTION AND COMPOSITION (25 MG)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.1.2	DESCRIPTION AND COMPOSITION (50 MG)		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF DRUG PRODUCT	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2.2.1	DRUG PRODUCT: FORMULATION DEVELOPMENT	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.2.2.2	DRUG PRODUCT: OVERAGES		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.2.2.3	DRUG PRODUCT: PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	[redacted]	20[redacted]（報告書）	France	社内報告書	海外	評価

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.3 製造（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.1	MANUFACTURERS	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.2.1	BATCH FORMULA (25 MG)	[redacted]	20[redacted]（[redacted]）（報告書作成日） 20[redacted]（[redacted]）（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.3.2.2	BATCH FORMULA (50 MG)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.3.1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS (25 MG)	[redacted]	20[redacted]（[redacted]）（報告書作成日） 20[redacted]（[redacted]）（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.3.3.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS (50 MG)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.5	PROCESS VALIDATION	[redacted]	25mg:20[redacted]～[redacted]（[redacted]）（報告書作成日） 20[redacted]～[redacted]（[redacted]）（報告書作成日） 50mg：20[redacted]～[redacted]（報告書作成日） 10mg：20[redacted]（予定）	フランス	社内報告書	海外	評価

3.2.P.4 添加剤の管理（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.4.1	SPECIFICATIONS	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.4.2	CONTROL OF EXCIPIENTS		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.4.5	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS		適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.5 製剤の管理（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.1.1	SPECIFICATIONS (25 MG)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	スイス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.5.1.2	SPECIFICATIONS (50 MG)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	スイス	社内報告書	海外	評価

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.2.1	ANALYTICAL PROCEDURE - [redacted]	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.5.2.2	ANALYTICAL PROCEDURE - [redacted]	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.3.1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE – [redacted]	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.5.3.2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE – [redacted]	[redacted]	20[redacted]（類縁物質）（報告書作成日） 20[redacted]（定量）（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.5.3.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE – [redacted]	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.5.3.4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE – [redacted]	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.4.1	BATCH ANALYSIS (25 mg)	[redacted]	20[redacted]及び20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.5.4.2	BATCH ANALYSIS (50 mg)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	フランス	社内報告書	海外	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.5	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.6.1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS (25 MG)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.5.6.2	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS (50 MG)	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.7.1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [redacted]	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.7.2	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [redacted]	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価
3.2.P.7.3	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [redacted]	[redacted]	適用なし	適用なし	社内報告書	海外	評価

3.2.P.8 安定性（ダリドレキサント塩酸塩錠25 mg、50 mg、フィルムコーティング錠）

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.8.1.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [redacted]	[redacted]	20[redacted]～継続中	日本	社内報告書	国内	評価
3.2.P.8.1.2	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [redacted]	[redacted]	20[redacted]～継続中	日本	社内報告書	国内	評価
3.2.P.8.1.3	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [redacted]	[redacted]	20[redacted]～継続中	日本	社内報告書	国内	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.8.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT (FOR J-NDA)	[redacted]	承認後～5年間（予定）	日本	社内報告書	国内	評価

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.8.3.1	STABILITY STRESS TESTS	[redacted]	20[redacted]（報告書）	フランス	社内報告書	海外	評価
3.2.P.8.3.2	STABILITY DATA [redacted] (25 MG)	[redacted]	20[redacted]～継続中	日本	社内報告書	国内	評価
3.2.P.8.3.3	STABILITY DATA [redacted] (50 MG)	[redacted]	20[redacted]～継続中	日本	社内報告書	国内	評価

3.2.A その他

	該当試料なし

3.3 参考文献

資料番号	書　誌
3.3.1	MODULE 2.7.1 SUMMARY OF BIOPHARMACEUTIC STUDIES AND ASSOCIATED ANALYTICAL METHODS

3.3.2	Appendix 3.2.P.5.4 Dissolution profiles [Daridorexant, 25 mg tablets] for US NDA
3.3.3	Appendix 3.2.P.5.4 Dissolution profiles [Daridorexant, 50 mg tablets] for US NDA
3.3.4	[redacted]
3.3.5	[Barber 2017] Barber C, Antonucci V, Baumann J, Brown R, Covey-Crump E, Elder D, et al. A consortium-driven framework to guide the implementation of ICH M7 Option 4 control strategies. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2017;90:22-8.
3.3.6	[Teasdale 2013] Teasdale A, Elder D, Chang S, Wang S, Thompson R, Benz N , et al. Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities:Strategies To Demonstrate Control. Org. Process Res. 2013;221-30.

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.1.1.1	Characterization of ACT-541468A in calcium mobilization assays (FLIPR) on human, rat and canine orexin type 1 and orexin type 2 receptors	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.1.1.2	Receptor occupancy half-life of daridorexant at 37°C as determined in calcium mobilization assays after antagonist washout at recombinant human orexin type 1 and orexin type 2 receptors	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.1.1.3	Characterization of the metabolites of ACT-541468A in calcium mobilization assays (FLIPR) on human orexin type 1 and orexin type 2 receptors	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.1.1.4	Effect of single oral administration of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468A on the sleep-wake cycle of adult male Wistar rats	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.1.1.5	Effect of single oral administration of the dual orexin receptor antagonist daridorexant (ACT-541468) on motor functions in male Wistar rats	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.1.1.6	Effect of oral administration of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 on daytime vigilance and sleep in healthy male Beagle dogs	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.1.2.1	Data report for pharmacology services: ACT-541468: Off-target screen	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	台湾	－	海外	評価
4.2.1.2.2	In vitro pharmacology study of one compound	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.1.2.3	Data report for pharmacology services	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	台湾	－	海外	評価

4.2.1.2.4	Data report for pharmacology services	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	台湾	－	海外	評価
4.2.1.2.5	Data report for pharmacology services	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	台湾	－	海外	評価
4.2.1.2.6	In vitro pharmacology: Gq cellular functional assays: Study of ACT-776537	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	台湾	－	海外	評価
4.2.1.2.7	Data report for pharmacology service	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	台湾	－	海外	評価
4.2.1.2.8	Data report for pharmacology service	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	台湾	－	海外	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.1.3.1	ACT-541468A - Irwin profile test in the rat after single oral administration	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.1.3.2	ACT-541468A: Effect of hERG tail currents recorded from stably transfected HEK293 cells at near physiological temperature	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.1.3.3	Effects of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468A on mean arterial blood pressure, heart rate, and ECG in normotensive telemetrized male Wistar rats	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.1.3.4	Effects of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 on mean arterial blood pressure, heart rate, body temperature, and locomotor activity in telemetered male spontaneously hypertensive rats	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.1.3.5	Effects of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 on ECG intervals, heart rate, and blood pressure, in anesthetized guinea pigs	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.1.3.6	ACT-541468A - Effects on arterial blood pressure, heart rate, electrocardiogram and body temperature, following oral administration in the conscious beagle dog monitored by telemetry	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.1.3.7	ACT-541468A - Respiratory function evaluation in conscious, freely moving rat by whole body plethysmography method after a single oral administration	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当資料なし						

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.2.1.1	Validation of an analytical method for the determination of ACT-541468 in rat plasma samples by LC-MS/MS	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.1.2	Validation of an analytical method for the determination of ACT-541468 and its metabolites ACT-776063, ACT-776537 and ACT-1016-3307 in rat plasma samples by LC-MS/MS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.1.3	Validation of an analytical method for the determination of ACT-541468 and its metabolites ACT-776063, ACT-776537 and ACT-1016-3307 in mouse plasma samples by LC-MS/MS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.1.4	Validation of an analytical method for the determination of ACT-541468 in rabbit plasma samples by LC-MS/MS	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.1.5	Validation of an analytical method for the determination of ACT-541468 in dog plasma samples by LC-MS/MS	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.1.6	Validation of an analytical method for the determination of ACT-541468 and its metabolites ACT-776063, ACT-776537 and ACT-1016-3307 in dog plasma samples by LC-MS/MS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.2.1.7	Validation of an analytical method for the determination of ACT-541468 and its metabolites ACT-776063, ACT-776537 and ACT-1016-3307 in rabbit plasma samples by LC MS/MS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.1.8	Supplementary validation of an analytical method for the determination of ACT-541468 in rat plasma samples by LC-MS/MS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.2.2.1	Pharmacokinetics of ACT-541468 in the rat and dog after single oral and intravenous dose administration	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.2.3.1	ACT-541468E: In vitro binding to plasma proteins and plasma/blood cell partitioning	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	英国	－	海外	評価
4.2.2.3.2	ACT-1016-3307, ACT-776063, ACT-776537: *In vitro* binding to plasma proteins	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.3.3	ACT-541468: A study of tissue distribution in the male rat by quantitative whole-body autoradiography	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	英国	－	海外	評価
4.2.2.3.4	A milk excretion study with daridorexant in lactating rat	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.2.3.5	In vitro drug transporter substrate studies with the dual orexin receptor antagonist daridorexant	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス		海外	評価
4.2.2.3.6	Assessment of whether metabolites of ACT-541468 are substrates of P-gp and BCRP efflux transporters in MDR1-MDCKI and BCRP-MDCKI cells	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	米国	－	海外	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考

4.2.2.4.1	Structural elucidation of daridorexant metabolites by liquid chromatography combined with high resolution mass spectrometry	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.4.2	Metabolic profiles of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 with liver preparations from mouse, rat, rabbit, dog, monkey and human	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.4.3	Metabolic profile of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 in the Wistar rat	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.4.4	Metabolic profile of the dual orexin receptor antagonist daridorexant in CD-1 and B6C3F1 mice	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.4.5	Identification of the human P450 enzymes involved in the metabolism of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.4.6	Regulation of cytochrome P450s and UDP-glucuronlytransferases in rat and dog by ACT-541468A	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当資料なし						

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.2.6.1	Assessment of the inhibition potential of human cytochrome P450 enzymes by the orexin receptor antagonist ACT-541468A	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.6.2	Assessment of the inhibition potential of human cytochrome P450 enzymes by the orexin receptor antagonist ACT-541468A and major metabolites: complementary data	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.6.3	Time-dependent inhibition of CYP1A2 and CYP2B6 by the orexin receptor antagonist daridorexant and its three major metabolites	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted] 20[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.2.6.4	Assessment of the human cytochrome P450 induction potential of ACT-541468A in vitro	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.6.5	Assessment on the human cytochromes P450 induction potential of ACT-541468 metabolites in vitro	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.6.6	Assessment of the inhibition potential of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 on the activity of drug transporters	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.6.7	Assessment of the inhibition potential of metabolites ACT-776537, ACT 776063 and ACT-1016-3307 of the dual orexin receptor antagonist daridorexant on the activity of human drug transporters	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.6.8	Assessment of the inhibition potential of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 on the activity of OATP1B1 and OATP1B3 transporters	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.2.6.9	Daridorexant (ACT-541468): PBPK modeling to predict pharmacokinetic drug-drug interactions	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当試料なし						

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当試料なし						

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.2.1	ACT-541468A: 14-day oral toxicity study in the wild-type CByB6F1 mouse (non-GLP)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.2.2	ACT-541468A: 28-day repeated dose oral toxicity and toxicokinetic study in CByB6F1 mice	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	米国	－	海外	評価

4.2.3.2.3	ACT-541468A: 3-day oral toxicity study in the rat	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.2.4	ACT-541468A: 2-week oral toxicity study in the rat	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.2.5	ACT-541468A - 4-week oral (gavage) toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.3.2.6	ACT-541468A: 13 week oral (gavage) administration toxicity study in the rat followed by a 4 week treatment-free period	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	英国	－	海外	評価
4.2.3.2.7	ACT-541468A - 26-week oral (gavage) toxicity study in the rat followed by a 8-week treatment-free period	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.3.2.8	ACT-541468A: Determination of the maximum tolerated dose by the oral route (gavage) in the Beagle dog	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	参考
4.2.3.2.9	ACT-541468A - 4-week oral (gavage) toxicity study in the Beagle dog followed by a 4-week treatment-free period	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.3.2.10	ACT-541468A: 13 week oral (gavage) administration toxicity study in the dog followed by a 4-week treatment-free period	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	英国	－	海外	評価
4.2.3.2.11	ACT-541468A - 39-week toxicity study by the oral (gavage) route in the Beagle dog followed by an 8-week treatment-free period	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.3.1.1	ACT-541468A: *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.3.1.2	ACT-541468A: *in vitro* chromosome aberration test in human lymphocytes	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.3.2.1	ACT-541468A: Micronucleus assay in bone marrow cells of the rat	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.4.1.1	ACT-541468A - 104-week carcinogenicity study by the oral (gavage) route in the rat	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.4.2.1	ACT-541468A: A 26-Week oral oncogenicity study in CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic mice	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.3.4.3 その他の試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当試料なし						

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.5.1.1	ACT-541468A - Fertility toxicity study by the oral route (gavage) in the male rat (Segment I)	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.3.5.1.2	ACT-541468A - Fertility toxicity study by the oral route (gavage) administration in the female rat (Segment I)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考

4.2.3.5.2.1	ACT-541468A - Dose range-finding study by the oral route (gavage) in the pregnant rat	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	参考
4.2.3.5.2.2	ACT-541468A - Embryo-foetal toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment II)	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.3.5.2.3	ACT-541468A: Toxicokinetic monitoring of the ACT-541468 metabolites ACT-776063, ACT-776537 and ACT-1016-3307 in an embryo-foetal toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment II)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価
4.2.3.5.2.4	ACT-541468A: Determination of the maximum tolerated dose by the oral route (gavage) in the non-pregnant rabbit	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	参考
4.2.3.5.2.5	ACT-541468A: Dose range-finding study by the oral route (gavage) in the pregnant rabbit	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	参考
4.2.3.5.2.6	ACT-541468A - Embryo-foetal toxicity study by the oral route (gavage) in the rabbit (Segment II)	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価
4.2.3.5.2.7	ACT-541468A: Toxicokinetic monitoring of the ACT‑541468 metabolites ACT-776063, ACT-776537 and ACT-1016-3307 in an embryo-foetal toxicity study by the oral route (gavage) in the rabbit (Segment II)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	評価

4.2.3.5.3 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

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.5.3.1	Pre- and postnatal development study of ACT-541468A by the oral (gavage) route in the rat (Segment III)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.5.4.1	A preliminary juvenile toxicity study of ACT-541468 (DORA) by oral (gavage) in rats	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	英国	－	海外	参考
4.2.3.5.4.2	ACT-541468A: A 9 week juvenile toxicity study by oral (gavage) in rats with a 4 week recovery period	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	英国	－	海外	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当資料なし						

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当試料なし						

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当試料なし						

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.7.3.1	ACT-541468A: Effect on TRPV1 currents recorded from stably transfected CHO cells	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.7.3.2	Dose-response effect of ACT-541468A on mean arterial pressure, heart rate, locomotor activity, respiratory rate, body temperature, and ECG intervals in normotensive female Wistar rats	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.7.3.3	Effect of ACT-541468A repeated (4-week) oral administration on mean arterial pressure, heart rate, locomotor activity, respiratory rate, body temperature, and ECG intervals in female rats	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.7.3.4	Effects of ACT-541468A on stomach emptying and small intestinal transit in female Wistar rats	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.7.3.5	Morphometry of hepatocytes from study AB21316 (39-week study in dogs) with ACT-541468A (non-GLP)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考

4.2.3.7.4 依存性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.7.4.1	Drug Discrimination Training with Suvorexant in Female Crl:CD(SD) Rats	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	イタリア	－	海外	参考

4.2.3.7.4.2	Drug Discrimination Training with Zolpidem in Female Crl:CD(SD) Rats	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	イタリア	－	海外	参考
4.2.3.7.4.3	ACT-541468A: Assessment of stimulus generalization to zolpidem in a two-choice drug discrimination paradigm in the female Sprague Dawley rat	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	イタリア	－	海外	評価
4.2.3.7.4.4	ACT-541468A: Assessment of reinforcing properties in a cocaine self-administration substitution procedure in the female Sprague Dawley rat	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	イタリア	－	海外	評価
4.2.3.7.4.5	ACT-541468A: Pharmacokinetics Study in Female Sprague Dawley Rats	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	イタリア	－	海外	参考
4.2.3.7.4.6	ACT-541468A: Assessment of spontaneous withdrawal following 28 days oral dosing in female Sprague Dawley rat	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	イタリア	－	海外	評価

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
	該当試料なし						

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.7.6.1	不純物1* : *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.2	不純物5* : *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.3	不純物4* : *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.4	不純物3* : *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.5	不純物6* : *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

4.2.3.7.6.6	不純物2*: *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.7	不純物7*: *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.8	ACT-699581A: *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.9	不純物8*: *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.10	ACT-699581A: Chromosome aberration test in human lymphocytes *In vitro*	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価
4.2.3.7.6.11	A 4-Week repeated-dose toxicity study of ACT-699581A by the oral (gavage) route in the rat	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
4.2.3.7.7.1	ACT-541468A: 2-week oral (gavage) toxicity study in the mouse	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	参考
4.2.3.7.7.2	ACT-541468A: 14-day oral toxicity study in the CD-1 mouse (non-GLP)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.7.7.3	ACT-541468A - 2-week toxicity study by the oral (gavage) route in the B6C3F1 mouse	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	フランス	－	海外	参考
4.2.3.7.7.4	*In vitro* cytotoxicity of ACT-541468 in primary-cultured human and mouse hepatocytes	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	スイス	－	海外	参考
4.2.3.7.7.5	ACT-541468A (HCl-salt of ACT-541468): Cytotoxicity assay *in vitro* with Balb/c 3T3 cells: neutral red (NR) test during simultaneous irradiation with artificial sunlight	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[redacted]	ドイツ	－	海外	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

4.3 参考文献

資料番号	書　　誌
4.3.1	American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. (DSM-5TM). editor. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
4.3.2	Baccari MC. Orexins and gastrointestinal functions. Curr Protein Pept Sci. 2010;11(2):148-55.
4.3.3	Berthoud HR, Patterson LM, Sutton GM, Morrison C, Zheng H. Orexin inputs to caudal raphé neurons involved in thermal, cardiovascular, and gastrointestinal regulation. Histochem Cell Biol. 2005;123(2):147-56.
4.3.4	Bettica P, Squassante L, Groeger JA, Gennery B, Winsky-Sommerer R, Dijk DJ. Differential effects of a dual orexin receptor antagonist (SB-649868) and zolpidem on sleep initiation and consolidation, SWS, REM sleep, and EEG power spectra in a model of situational insomnia. Neuropsychopharmacology. 2012;37(5):1224-33.
4.3.5	Beuckmann CT, Ueno T, Nakagawa M, Suzuki M, Akasofu S. Preclinical in vivo characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist for sleep/wake regulation. Sleep. 2019;42(6): doi.org/10.1093/sleep/zsz076.
4.3.6	Blouin AM, Fried I, Wilson CL, Staba RJ, Behnke EJ, Lam HA, et al. Human hypocretin and melanin-concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction. Nat Commun. 2013;4:1547, doi.org/10.1038/ncomms2461.
4.3.7	Boss C, Roch-Brisbare C, Steiner MA, Treiber A, Dietrich H, Jenck F, et al. Structure-activity relationship, biological, and pharmacological characterization of the proline sulfonamide ACT-462206: a potent, brain-penetrant dual orexin 1/orexin 2 receptor antagonist. ChemMedChem. 2014;9:2486-96.
4.3.8	Botts S, Ennulat D, Francke-Carroll S, Graham M, Maronpot RR, Mohutsky M. Introduction to hepatic drug metabolizing enzyme induction in drug safety evaluation studies. Toxicol Pathol. 2010;38(5):796-8.
4.3.9	Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, Hoever P, Aissaoui H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med. 2007;13(2):150-5.
4.3.10	Brisbare-Roch C, Clozel M, Jenck F. Effects of repeated oral administration of the orexin receptor antagonist almorexant in male rats and dogs. Sleep 2008;31(Abstract Suppl 0118):A38.
4.3.11	Brisbare-Roch C, Fischer C, Jenck F. P.1.c.033 Effect of once-daily almorexant treatment for 6 weeks on the sleep-wake cycle of normal Wistar rats. European Neuropsychopharmacology. 2010;20 (Suppl 3):S253-S254.
4.3.12	Buysse DJ, Germain A, Hall M, Monk TH, Nofzinger EA. A neurobiological model of insomnia. Drug Discov Today Dis Models. 2011;8(4):129-37.
4.3.13	Capen CC. Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. Toxicol Pathol. 1997;25(1):39-48.
4.3.14	Carskadon M, Dement W. Normal Human Sleep: An Overview. in Principles and Practice of Sleep Medicine., editors. Kryger MH, Roth T, Dement W: Elsevier; 2011. 16-26.
4.3.15	Cheng KC, Schenkman JB. Purification and characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal cytochrome P-450. J Biol Chem. 1982;257(5):2378-85.
4.3.16	Ciriello J, de Oliveira CVR. Cardiac effects of hypocretin-1 in nucleus ambiguus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003a;284:R1611-20.
4.3.17	Ciriello J, Li Z, de Oliveira CVR. Cardioacceleratory responses to hypocretin-1 injections into rostral ventromedial medulla. Brain Res. 2003b;991:84-95.
4.3.18	Daminet S, Ferguson DC. Influence of drugs on thyroid function in dogs. J Vet Intern Med. 2003;17:463-72.

4.3.19	Damsch S, Eichenbaum G, Looszova A, Lammens L, Feyen B, Van den Bulck K, et al. Unexpected nasal changes in rats related to reflux after gavage dosing. Toxicol Pathol. 2011a;39:337-47.
4.3.20	Damsch S, Eichenbaum G, Tonelli A, Lammens L, Van den Bulck K, Feyen B, et al. Gavage-related reflux in rats: identification, pathogenesis, and toxicological implications (review). Toxicol Pathol. 2011b;39:348-60.
4.3.21	de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:322-7.
4.3.22	de Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. Prog Brain Res. 2012;198:15-24.
4.3.23	Dietrich H, Jenck F. Intact learning and memory in rats following treatment with the dual orexin receptor antagonist almorexant. Psychopharmacology. 2010;212:145-54.
4.3.24	Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones BE, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. Neuroscience. 2001;108(2):177-81.
4.3.25	Ennulat D, Walker D, Clemo F, Magid-Slav M, Ledieu D, Graham M, et al. Effects of hepatic drug-metabolizing enzyme induction on clinical pathology parameters in animals and man. Toxicol Pathol. 2010;38(5):810-28.
4.3.26	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.
4.3.27	FDA 2017. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Assessment of Abuse Potential of Drugs. Guidance for Industry. January 2017 [accessed on 21 November 2022]. available from: https://www.fda.gov/media/116739/download.
4.3.28	Feng B, West M, Patel NC, Wager T, Hou X, Johnson J, et al. Validation of human MDR1-MDCK and BCRP-MDCK cell lines to improve the prediction of brain penetration. J Pharm Sci. 2019;108:2476-83.
4.3.29	Fox SV, Gotter AL, Tye SJ, Garson SL, Savitz AT, Uslaner JM, et al. Quantitative electroencephalography within sleep/wake states differentiates GABAA modulators eszopiclone and zolpidem from dual orexin receptor antagonists in rats. Neuropsychopharmacology. 2013;38:2401-8.
4.3.30	Froger-Colléaux C, Rompion S, Guillaume P, Porsolt RD, Castagné V, Moser P. Continuous evaluation of drug withdrawal in the rat using telemetry: effects of morphine and chlordiazepoxide. J Pharmacol Toxicol Methods. 2011;64:81-8.
4.3.31	Funae Y, Imaoka S. Purification and characterization of liver microsomal cytochrome P-450 from untreated male rats. Biochim Biophys Acta. 1987;926:349-58.
4.3.32	Gavva NR. Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. Trends Pharmacol Sci. 2008;29(11):550-7.
4.3.33	Giorgi M, Portela DA, Breghi G, Briganti A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem after oral administration of a single dose in dogs. Am J Vet Res. 2012;73(10):1650-6.
4.3.34	Gotter AL, Winrow CJ, Brunner J, Garson SL, Fox SV, Binns J, et al. The duration of sleep promoting efficacy by dual orexin receptor antagonists is dependent upon receptor occupancy threshold. BMC Neurosci. 2013;14:90.
4.3.35	Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:10911-6.
4.3.36	Hard GC, Banton MI, Bretzlaff RS, Dekant W, Fowles JR, Mallett AK, et al. Consideration of rat chronic progressive nephropathy in regulatory evaluations for carcinogenicity. Toxicol Sci. 2013;132(2):268-75.
4.3.37	Hess FA, Weibel ER, Preisig R. Morphometry of dog liver: normal base-line data. Virchows Arch B Cell Pathol. 1973;12(4):303-17.

4.3.38	Hoever P, de Haas SL, Dorffner G, Chiossi E, van Gerven JM, Dingemanse J. Orexin receptor antagonism: an ascending multiple-dose study with almorexant. J Psychopharmacol. 2012;26(8):1071-80.
4.3.39	Houle CD, Finch GL, Mauthe RJ, Potter DM, Walisser JA, Gardner IB, et al. Effects of lersivirine on canine and rodent thyroid function. Toxicol Pathol. 2014;42:897-912.
4.3.40	Imaoka S, Terano Y, Funae Y. Constitutive testosterone 6β-hydroxylase in rat liver. J Biochem. 1988;104(3):481-7.
4.3.41	Iwakawa S, Kanmura Y, Kuwaki T. Orexin receptor blockade-induced sleep preserves the ability to wake in the presence of threat in mice. Front Behav Neurosci. 2019;12:327.
4.3.42	James MH, Campbell EJ, Dayas CV. Role of the orexin/hypocretin system in stress-related psychiatric disorders. in Behavioral Neuroscience of Orexin/Hypocretin, editors Lawrence AJ, de Lecea L.: Springer International Publishing AG; 2017:197-219.
4.3.43	Kamataki T, Maeda K, Yamazoe Y, Nagai T, Kato R. Sex difference of cytochrome P-450 in the rat: purification, characterization, and quantitation of constitutive forms of cytochrome P-450 from liver microsomes of male and female rats. Arch Biochem Biophys 1983;225(2):758-70.
4.3.44	Kaptein EM, Hays MT, Ferguson DC. Thyroid hormone metabolism. a comparative evaluation. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1994;24(3):431-66.
4.3.45	Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. J Neurosci. 2005;25(28):6716-20.
4.3.46	Lee YH, Dai YW, Huang SC, Li TL, Hwang LL. Blockade of central orexin 2 receptors reduces arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. Exp Physiol. 2013;98(7):1145-55.
4.3.47	Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. Chest. 2015;147(4):1179-92.
4.3.48	Li A, Hindmarch CC, Nattie EE, Paton JF. Antagonism of orexin receptors significantly lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. J Physiol. 2013;591(17):4237-48.
4.3.49	Li A, Nattie E. Orexin, cardio-respiratory function, and hypertension. Front Neurosci. 2014;8:22.
4.3.50	Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the *hypocretin (orexin) receptor 2* gene. Cell. 1999;98:365-76.
4.3.51	Liu RJ, van den Pol AN, Aghajanian GK. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. J Neurosci. 2002;22(21):9453-64.
4.3.52	Madden CJ, Tupone D, Morrison SF. Orexin modulates brown adipose tissue thermogenesis. Biomol Concepts. 2012;3(4):381-6.
4.3.53	Mahler SV, Moorman DE, Smith RJ, James MH, Aston-Jones G. Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. Nat Neurosci. 2014;17(10):1298-303.
4.3.54	Mahoney CE, Mochizuki T, Scammell TE. Dual orexin receptor antagonists increase sleep and cataplexy in wild type mice. Sleep. 2020;43(6): zsz302.
4.3.55	Mailliet F, Galloux P, Poisson D. Comparative effects of melatonin, zolpidem and diazepam on sleep, body temperature, blood pressure and heart rate measured by radiotelemetry in wistar rats. Psychopharmacology. 2001;156:417-26.
4.3.56	Maronpot RR. Biological basis of differential susceptibility to hepatocarcinogenesis among mouse strains. J Toxicol Pathol. 2009;22:11-33.
4.3.57	Maronpot RR, Yoshizawa K, Nyska A, Harada T, Flake G, Mueller G, et al. Hepatic enzyme induction: histopathology. Toxicol Pathol. 2010;38(5):776-95.

4.3.58	Mieda M. The roles of orexins in sleep/wake regulation. Neurosci Res. 2017;118:56-65.
4.3.59	Modirrousta M, Mainville L, Jones BE. Orexin and MCH neurons express c-Fos differently after sleep deprivation vs. recovery and bear different adrenergic receptors. Eur J Neurosci. 2005;21:2807-16.
4.3.60	Mohutsky MA, Romeike A, Meador V, Lee WM, Fowler J, Francke-Carroll S. Hepatic drug-metabolizing enzyme induction and implications for preclinical and clinical risk assessment. Toxicol Pathol. 2010;38:799-809.
4.3.61	Morairty SR, Wilk AJ, Lincoln WU, Neylan TC, Kilduff TS. The hypocretin/orexin antagonist almorexant promotes sleep without impairment of performance in rats. Front Neurosci. 2014;8:3.
4.3.62	Morton D, Sistare FD, Nambiar PR, Turner OC, Radi Z, Bower N. Regulatory forum commentary: alternative mouse models for future cancer risk assessment. Toxicol Pathol. 2014;42(5):799-806.
4.3.63	Muschamp JW, Hollander JA, Thompson JL, Voren G, Hassinger LC, Onvani S, et al. Hypocretin (orexin) facilitates reward by attenuating the antireward effects of its cotransmitter dynorphin in ventral tegmental area. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(16):E1648-55.
4.3.64	Neylan TC, Richards A, Metzler TJ, Ruoff LM, Varbel J, O'Donovan A, et al. Acute cognitive effects of the hypocretin receptor antagonist almorexant relative to zolpidem and placebo: a randomized clinical trial. Sleep. 2020;43(10):zsaa080.
4.3.65	Nofzinger EA, Nissen C, Germain A, Moul D, Hall M, Price JC, et al. Regional cerebral metabolic correlates of WASO during NREM sleep in insomnia. J Clin Sleep Med. 2006;2(3):316-22.
4.3.66	Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Ataka K, Fujimiya M, Okumura T. Central orexin-A increases colonic motility in conscious rats. Neurosci Lett. 2011;498:143-6.
4.3.67	O'Connor JC, Frame SR, Davis LG, Cook JC. Detection of thyroid toxicants in a tier I screening battery and alterations in thyroid endpoints over 28 days of exposure. Toxicol Sci. 1999;51:54-70.
4.3.68	Reagan WJ, Irizarry-Rovira A, Poitout-Belissent F, Bolliger AP, Ramaiah SK, Travlos G, et al. Best practices for evaluation of bone marrow in nonclinical toxicity studies. Toxicol Pathol. 2011;39(2):435-48.
4.3.69	Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. J Clin Sleep Med. 2007;3(5 Suppl):S7-10.
4.3.70	Regulatory Science Associates. A literature review of the current state of the science regarding species differences in the control of, and response to, thyroid hormone perturbations. Part 1: A human health perspective. April 2018 [accessed on 21 November 2022]. Available from: http://cefic-lri.org/wp-content/uploads/2018/06/RSA-Draft-Thyroid-State-of-Science-Review-v4.pdf.
4.3.71	Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92:573-85.
4.3.72	Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nat Rev Neurosci. 2007;8(3):171-81.
4.3.73	Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. Neuron. 2017;93(4):747-65.
4.3.74	Slott PA, Liu MH, Tavoloni N. Origin, pattern, and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. Gastroenterology. 1990;99(2):466-77.

4.3.75	Solinas M, Panlilio LV, Justinova Z, Yasar S, Goldberg SR. Using drug‐discrimination techniques to study the abuse-related effects of psychoactive drugs in rats. Nat Protoc. 2006;1(3):1194-206.
4.3.76	Soya S, Sakurai T. Evolution of orexin neuropeptide system: structure and function. Front Neurosci. 2020;14:691.
4.3.77	Steiner MA, Lecourt H, Strasser DS, Brisbare-Roch C, Jenck F. Differential effects of the dual orexin receptor antagonist almorexant and the GABAA-α1 receptor modulator zolpidem, alone or combined with ethanol, on motor performance in the rat. Neuropsychopharmacology. 2011;36:848-56.
4.3.78	Steiner MA, Gatfield J, Brisbare-Roch C, Dietrich H, Treiber A, Jenck F, et al. Discovery and characterization of ACT-335827, an orally available, brain penetrant orexin receptor type 1 selective antagonist. ChemMedChem. 2013;8:898-903.
4.3.79	Storer RD, Sistare FD, Reddy MV, DeGeorge JJ. An industry perspective on the utility of short-term carcinogenicity testing in transgenic mice in pharmaceutical development. Toxicol Pathol. 2010;38(1):51-61.
4.3.80	Swinney DC, Haubrich BA, Van Liefde I, Vauquelin G. The role of binding kinetics in GPCR drug discovery. Curr Top Med Chem. 2015;15(24):2504-22.
4.3.81	Taheri S, Sunter D, Dakin C, Moyes S, Seal L, Gardiner J, et al. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system. Neurosci Lett. 2000;279:109-12.
4.3.82	Tang S, Huang W, Lu S, Lu L, Li G, Chen X, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms. Peptides. 2017;88:55-61.
4.3.83	Tannenbaum PL, Stevens J, Binns J, Savitz AT, Garson SL, Fox SV, et al. Orexin receptor antagonist-induced sleep does not impair the ability to wake in response to emotionally salient acoustic stimuli in dogs. Front Behav Neurosci. 2014;8:182.
4.3.84	Tannenbaum PL, Tye SJ, Stevens J, Gotter AL, Fox SV, Savitz AT, et al. Inhibition of orexin signaling promotes sleep yet preserves salient arousability in monkeys. Sleep. 2016;39(3):603-12.
4.3.85	Treiber A, de Kanter R, Roch C, Gatfield J, Boss C, von Raumer M, et al. The use of physiology-based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in the discovery of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468. J Pharmacol Exp Ther. 2017;362:489-503.
4.3.86	Uslaner JM, Tye SJ, Eddins DM, Wang X, Fox SV, Savitz AT, et al. Orexin receptor antagonists differ from standard sleep drugs by promoting sleep at doses that do not disrupt cognition. Sci Transl Med. 2013;5(179):179ra44.
4.3.87	Van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011;301:R285-96.
4.3.88	Vansell NR, Klaassen CD. Increase in rat liver UDP‐glucuronosyltransferase mRNA by microsomal enzyme inducers that enhance thyroid hormone glucuronidation. Drug Metab Dispos. 2002;30(3):240-6.
4.3.89	Winrow CJ, Gotter AL, Cox CD, Doran SM, Tannenbaum PL, Breslin MJ, et al. Promotion of sleep by suvorexant-a novel dual orexin receptor antagonist. J Neurogenetics. 2011;25(1-2):52-61.
4.3.90	Winrow CJ, Gotter AL, Cox CD, Tannenbaum PL, Garson SL, Doran SM, et al. Pharmacological characterization of MK-6096 - a dual orexin receptor antagonist for insomnia. Neuropharmacology. 2012;62:978-87.

4.3.91	Yamamoto S, Urano K, Koizumi H, Wakana S, Hioki K, Mitsumori K, et al. Validation of transgenic mice carrying the human prototype c-Ha-ras gene as a bioassay model for rapid carcinogenicity testing. Environ Health Perspect. 1998;106(Suppl 1):57-69.
4.3.92	Yamanaka A, Tsujino N, Funahashi H, Honda K, Guan JL, Wang QP, et al. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2002;290(4):1237-45.
4.3.93	Zabka TS, Fielden MR, Garrido R, Tao J, Fretland AJ, Fretland JL, et al. Characterization of xenobiotic-induced hepatocellular enzyme induction in rats: anticipated thyroid effects and unique pituitary gland findings. Toxicol Pathol. 2011;39(4):664-77.
4.3.94	Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM, Mignot E. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. J Neurosci. 2003;23(8):3555-60.
4.3.95	Zhou C, King N, Chen KY, Breslow JL. Activation of PXR induces hypercholesterolemia in wild-type and accelerates atherosclerosis in apoE deficient mice. J Lipid Res. 2009;50:2004-13.

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.2	臨床試験一覧表	ネクセラファーマジャパン株式会社	－	－	－	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.1.1.1	A single-center, open-label, randomized, two-way crossover study to investigate the food effect on the pharmacokinetics of ACT-541468 in healthy male subjects ［ID-078-113］	Idorsia Phaemaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	チェコ	－	海外	評価	有

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.1.2.1	日本人の健康成人男性被験者を対象としACT-541468 の25mg 錠×2 錠及び50mg 錠×1 錠の生物学的同等性を検証するオープンラベル、無作為化、クロスオーバー、第1 相臨床試験 ［ID-078-124］	イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社	20[redacted]- 20[redacted]	日本	－	国内	評価	有
5.3.1.2.2	Report for dissolution testing of Daridorexant ACT-541468A film-coated tablets 2x25mg and 50mg at pH 1.2, 3.0-5.0 6.8 and water	Idorsia Phaemaceuticals Ltd	20[redacted]（報告書作成日）	スイス	－	海外	参考	無

5.3.1.2.3	A single-center, open-label, randomized, crossover Phase 1 trial to investigate bioequivalence between 5× 10 mg tablets and 2×25 mg tablets of daridorexant in healthy male and female Japanese participants [ID-078-127]	Idorsia Phaemaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	米国	―	海外	評価	有
5.3.1.2.4	Report for dissolution testing of Daridorexant ACT-541468A film-coated tablets BE Japan at pH 1.2, 3.0, 6.8, 6.8- water 1:1 and water.	Idorsia Phaemaceuticals Ltd	20[redacted]（報告書作成日）	スイス	―	海外	参考	無
5.3.1.2.5	処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに従った同等性評価報告書・ダリドレキサント塩酸塩 10mg錠	ネクセラファーマジャパン株式会社	20[redacted]（報告書作成日）	日本	―	国内	参考	無
5.3.1.2.6	処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに従った同等性評価報告書・ダリドレキサント塩酸塩 25mg錠	ネクセラファーマジャパン株式会社	20[redacted]（報告書作成日）	日本	―	国内	参考	無

5.3.1.3 In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.1.4.1	VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF ACT-541468 IN HUMAN PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS	Actelion Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	スイス	―	海外	評価	無
5.3.1.4.2	VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF ACT-774170 IN HUMAN PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	スイス	―	海外	評価	無

5.3.1.4.3	VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF ACT-541468 AND ITS METABOLITES ACT-776063, ACT-776537 AND ACT 1016-3307 IN HUMAN PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	スイス	―	海外	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.2.3.1	Study report on profiling and identification of metabolites of ACT-541468 by accelerated mass spectrometry and high-performance liquid chromatography-mass spectrometry analysis in human plasma, urine, and feces. ［AC-078-101 Medabolites］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]（報告書作成日）	スイス	―	海外	参考	無
5.3.2.3.2	ADDENDUM TO VERSION 2 OF STUDY REPORT ON PROFILING AND IDENTIFICATION OF METABOLITES OF ACT-541468 BY ACCELERATOR MASS SPECTROMETRYAND HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY ANALYSIS IN HUMAN PLASMA, URINE, AND FECES: QUANTIFICATION OF MAIN EXCRETION PATHWAYS ［AC-078-101 Medabolites］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]（報告書作成日）	スイス	―	海外	参考	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.3.1.1	Double-blind, placebo-controlled, randomized, single-ascending dose study to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, absolute bioavailability, mass balance, and metabolism of ACT-541468 in healthy male subjects ［AC-078-101］	Actelion Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	オランダ	Muehlan C, Heuberger J, Juif PE,et al.,Clin Pharmacol Ther. 2018; 104(5):1022-1029	海外	参考	無
5.3.3.1.2	Double-blind, placebo-controlled, randomized study to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ACT-541468: Part A: Multiple-ascending doses in healthy young adults after morning administration Part B: Single-ascending doses in healthy elderly subjects after morning administration Part C: Repeated doses in both healthy young adults and elderly subjects after evening administration ［AC-078-102］	Actelion Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	オランダ	Muehlan C, Brooks S, Zuiker R,et al.,Eur Neuropsychopharmacol. 2019; 29(7):847-857	海外	参考	無
5.3.3.1.3	日本人の健康高齢者及び非高齢者を対象としACT-541468の薬物動態、薬力学、安全性、忍容性を検討する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第1相臨床試験 ［ID-078-116］	イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社	20[redacted]- 20[redacted]	日本	－	国内	評価	有
5.3.3.1.4	A prospective, open-label, single-dose Phase 1 study to measure daridorexant in breast milk of healthy lactating women ［ID-078-122］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	米国	Kaufmann P,Muehlan C,Anliker-Ort M,et al.,J Clin Pharmacol.2024;0(0):1-10	海外	参考	無

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.3.3.1	A single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single- and multiple-dose ACT-541468 in healthy Japanese and Caucasian subjects ［AC-078-105］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	オランダ	Muehlan C, Zuiker R, Peeters P,et al.,J Clin Psychopharmacol. 2020; 40(2):157-166	海外	評価	有
5.3.3.3.2	A multicenter, open-label, single-dose, Phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics of ACT-541468 in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment ［ID-078-112］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	スイス	Berger B, Dingemanse J, Sabattini G, et al.,Clin Pharmacokinet. 2021; 60(10):1349-1360	海外	評価	有
5.3.3.3.3	A single-center, open-label, single-dose study to investigate the pharmacokinetics of ACT-541468 in subjects with severe renal impairment compared to healthy subjects ［ID-078-115］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Berger B, Muehlan C, Klein G,et al.,Clin Transl Sci. 2021; 14(6):2132-2138	海外	評価	有

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無

5.3.3.4.1	A single-center, open-label, randomized, two-way crossover study to investigate the effect of multiple-dose diltiazem on the pharmacokinetics of a single dose of 25 mg ACT-541468 in healthy male subjects ［AC-078-103］	Actelion Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Boof ML, Alatrach A, Ufer M,et al.,European Journal of Clinical Pharmacology. 2019; 75:195–205	海外	評価	有
5.3.3.4.2	A single-center, open-label study to investigate the food effect on the pharmacokinetics of ACT-541468 and the effect of single- and multiple-dose ACT-541468 on the pharmacokinetics of midazolam and its metabolite 1-hydroxymidazolam in healthy male subjects ［AC-078-104］	Actelion Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Boof ML, Alatrach A, Ufer M,et al.,European Journal of Clinical Pharmacology. 2019; 75:195–205	海外	評価	有
5.3.3.4.3	A single-center, open-label, one-sequence, two-treatment study to investigate the effect of ACT-541468 at steady-state on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy male subjects ［ID-078-106］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	チェコ	Zenklusen I, Muehlan C, Ulc I,et al.,Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020; 47(11):1843-1849	海外	評価	無
5.3.3.4.4	A single-center, randomized, open-label study to investigate the effect of single-dose famotidine and multiple-dose efavirenz on the pharmacokinetics of daridorexant in healthy male subjects ［ID-078-120］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Gehin M, Wierdak J, Sabattini,et.al., Br J Clin Pharmacol. 2022; 88(2):810-819	海外	評価	有

5.3.3.4.5	A single-center, open-label, three-period, fixed-sequence design study to investigate the effect of daridorexant on the pharmacokinetics of dabigatran and rosuvastatin in healthy male subjects ［ID-078-125］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	チェコ	Anliker-Ort M,Dingemanse J,Janu L,et al.,Clin Drug Investig.2023;43(11):827-837	海外	評価	有
5.3.3.4.6	A single-center, open-label study to investigate the effect of single- and multiple-dose daridorexant on the pharmacokinetics of midazolam and its metabolite 1-hydroxymidazolam, and the effect of single-dose daridorexant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy male subjects ［ID-078-126］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Zenklusen I,Dingemanse J,Reh C,et al.,Drugs RD.2024;24(1):97-108	海外	評価	有

5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.3.5.1　5.3.5.3.2に記載

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.4.1.1	Randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, 6-way cross-over study to evaluate the abuse potential of single oral doses of ACT-541468 ［ID-078-107］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	米国	Ufer M, Steiner S, Post A,et al.,Neuropsychopharmacology. 2020; 45(1):345 (W150)	海外	評価	有

5.3.4.1.2	A single-center, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, 4-way cross-over study to assess next-day driving performance following single and multiple evening administrations of ACT-541468 in middle-aged and elderly subjects ［ID-078-108］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	オランダ	Muehlan C, Brooks S, Vaillant C, et al.,Clin Pharmacol Ther. 2022; 111(6):1334-1342	海外	評価	有
5.3.4.1.3	A double-blind, randomized, placebo-controlled, double-dummy, four-way crossover study to investigate the drug-drug interactions between ACT-541468 and ethanol in healthy subjects ［ID-078-111］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	オランダ	Berger B, Brooks S, Zuiker R, Richard M, et al.,CNS Drugs. 2020; 34(12):1253-1266	海外	評価	無
5.3.4.1.4	A single-center, single-blind, randomized, placebo-controlled, sequential design Phase 1 study with the inclusion of two double-blind nested crossover parts to investigate the drug-drug interactions between ACT-541468 and citalopram in healthy male and female subjects ［ID-078-114］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Berger B, Kornberger R, Dingemanse J,Eur Neuropsychopharmacol. 2021; 51:90-104	海外	評価	無
5.3.4.1.5	A single-center, randomized, double-blind, placebo- and moxifloxacin-controlled, Phase 1 study to assess the effect of single therapeutic and supratherapeutic doses of daridorexant on the QT interval duration in healthy subjects ［ID-078-117］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	チェコ	Schilling U, Henrich A, Muehlan C, et al.,Clin Drug Investig. 2021; 41(8):711-721	海外	評価	有

5.3.4.1.6	Single-center, randomized, double-blind, single-dose, 3-way crossover study to compare the effects of daridorexant and placebo on postural stability, the auditory awakening threshold, and cognitive function in the middle-of-the-night following evening administration to healthy adult and elderly subjects ［ID-078-118］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	オランダ	Muehlan C,Koopmans I,Magliocca M,et al.,Sleep.2024; 47(1):A73	海外	参考	無

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.4.2.1	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 2-WAY CROSSOVER STUDY TO INVESTIGATE THE EFFECTS OF ACT-541468 ON NIGHTTIME RESPIRATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ［ID-078-109］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Boof M, Dingemanse J, Brunke M, et al.,Clin Pharmacol Ther. 2021; 109(Suppl 1):S5-S88	海外	評価	無
5.3.4.2.2	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 2-WAY CROSSOVER STUDY TO INVESTIGATE THE EFFECTS OF ACT-541468 ON NIGHTTIME RESPIRATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ［ID-078-110］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Boof ML, Dingemanse J, Lederer K,et al.,Sleep. 2021; 44(6):zsaa275	海外	評価	無
5.3.4.2.3	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 2-WAY CROSSOVER STUDY TO INVESTIGATE THE EFFECTS OF DARIDOREXANT ON NIGHTTIME RESPIRATORY FUNCTION AND SLEEP IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ［ID-078-121］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ	Boof ML,Lederer K,Pepin JL,et al.,Sleep Med.2024;115(1):380-381	海外	参考	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.5.1.1	Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder［ID-078A301］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	オーストラリア、カナダ、スイス、ドイツ、デンマーク、スペイン、イタリア、ポーランド、セルビア、米国	Zammit G, Seboek Kinter D, Bassetti C,et al.,Sleep. 2020; 43(Supplement_1):A199-A200	海外	評価	有
5.3.5.1.2	Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder［ID-078A302］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ、ドイツ、フィンランド、フランス、ハンガリー、韓国、スウェーデン、米国	Zammit G, Seboek Kinter D, Bassetti C,et al.,Sleep. 2020; 43(Supplement_1):A199-A200	海外	評価	有
5.3.5.1.3	Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long-term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder［ID-078A303］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ベルギー、ブルガリア、カナダ、スイス、ドイツ、デンマーク、スペイン、フィンランド、フランス、ハンガリー、韓国、ポーランド、スウェーデン、米国	Dauvilliers Y, Benes H, Garcia-Borreguero D,et al.,Sleep Medicine. 2022; 100:S119	海外	参考	無

5.3.5.1.4	不眠障害患者を対象としたACT-541468 の有効性及び安全性を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、第3 相臨床試験 ［ID-078A304］	イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社	2021/4/5-2022/8/19	日本	―	国内	評価	有
5.3.5.1.5	Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, active-reference, parallel-group, polysomnography dose-response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult subjects with insomnia disorder ［AC-078A201］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ、ハンガリー、イスラエル、スペイン、スウェーデン、米国	Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I,et al.,Ann Neurol. 2020; 87(3):347-356	海外	参考	無
5.3.5.1.6	Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, 5-period, 5-treatment crossover, polysomnography dose-response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in elderly subjects with insomnia disorder ［AC-078A202］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ、米国	Zammit G, Dauvilliers Y, Pain S,et al.,Sleep. 2019; 42(Supplement_1):A165-A165	海外	参考	無
5.3.5.1.7	日本人不眠障害患者を対象としたACT-541468 の有効性と安全性を評価する睡眠ポリグラフ使用、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 治療期4 投与群クロスオーバー試験 ［ID-078A206］	イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社	2019/4/26-2020/6/30	日本	―	国内	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無

5.3.5.2.1	不眠障害患者を対象としたACT-541468 の長期投与時の安全性を検討する、多施設共同、無作為化、オープンラベル試験 ［ID-078A305］	イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社	2020/11/17-2022/9/7	日本	－	国内	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.5.3.1	PBPK MODELLING TO PREDICT PHARMACOKINETIC DRUG-DRUG INTERACTIONS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]（報告書作成日）	－	－	海外	評価	有
5.3.5.3.2	MODELING AND SIMULATION REPORT: POPULATION PHARMACOKINETICS OF DARIDOREXANT (ACT-541468)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]（報告書作成日）	－	－	海外	評価	有
5.3.5.3.3	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY OF DARIDOREXANT	イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社	20[redacted]（報告書作成日）	－	－	国内	評価	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.5.4.1	IDSIQ EVIDENCE DOSSIER THE INSOMNIA DAYTIME SYMPTOMS AND IMPACTS QUESTIONNAIRE	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]（報告書作成日）	－	－	－	参考	無
5.3.5.4.2	Multi-center, single-arm, open-label study in subjects with insomnia disorder to validate the insomnia daytime symptoms and impacts questionnaire™ (IDSIQ™) ［AC-078A203］	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]- 20[redacted]	ドイツ、米国	Hudgens S, Phillips-Beyer A, Newton L,et al.,Patient. 2021; 14(2):249-268	海外	参考	無

5.3.5.4.3	SLEEP DIARY EVIDENCE DOSSIER	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[redacted]（報告書作成日）	－	－	－	参考	無
5.3.5.4.4	ACT-541468臨床試験用 患者調査票及び睡眠日誌 言語バリデーション最終報告書	3Hメディソリューション株式会社	20[redacted]（報告書作成日）	日本	－	－	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表

該当資料なし

5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.7.2.1	ID-078-113試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.2	ID-078-124試験の副作用一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.2.3	AC-078-101試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.4	AC-078-102試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.5	ID-078-116試験の副作用一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.2.6	AC-078-105試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.7	ID-078-112試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.8	ID-078-115試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.9	AC-078-103試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.10	AC-078-104試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.11	ID-078-106試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.12	ID-078-120試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.13	ID-078-107試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.14	ID-078-108試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.15	ID-078-111試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.16	ID-078-114試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.17	ID-078-117試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.18	ID-078-109試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－

5.3.7.2.19	ID-078-110試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.20	ID-078A301試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.21	ID-078A302試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.22	ID-078A303試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.23	ID-078A304試験の副作用一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.2.24	AC-078A201試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.25	AC-078A202試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.26	ID-078A206試験の副作用一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.2.27	ID-078A305試験の副作用一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.2.28	ID-078-126試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.29	ID-078-127試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.30	ID-078-125試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.31	ID-078-118試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.32	ID-078-121試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.2.33	ID-078-122試験の副作用一覧	－	－	－	－	海外	－	－

5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.7.3.1	ID-078-113試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.2	AC-078-101試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.3	AC-078-102試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.4	ID-078-116試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.3.5	AC-078-105試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.6	ID-078-112試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.7	ID-078-115試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.8	AC-078-103試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.9	AC-078-104試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.10	ID-078-106試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例な	－	－	－	－	海外	－	－

5.3.7.3.11	ID-078-120試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例な	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.12	ID-078-108試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例な	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.13	ID-078-111試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例な	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.14	ID-078-114試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.15	ID-078-117試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.16	ID-078-109試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.17	ID-078-110試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.18	ID-078A301試験の重篤な有害事象一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.19	ID-078A302試験の重篤な有害事象一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.20	ID-078A303試験の重篤な有害事象一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.21	ID-078A304試験の重篤な有害事象一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.3.22	AC-078A201試験の重篤な有害事象一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.23	AC-078A202試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.24	ID-078A206試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.3.25	ID-078A305試験の重篤な有害事象一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.3.26	ID-078-107試験の重篤な有害事象一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.27	ID-078-124試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例な	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.3.28	ID-078-127試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例な	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.29	ID-078-125試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例な	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.30	ID-078-126試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例な	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.31	ID-078-118試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.32	ID-078-121試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.3.33	ID-078-122試験の重篤な有害事象一覧(SAE症例なし)	－	－	－	－	海外	－	－

5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.7.4.1	ID-078-113試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.2	AC-078-101試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.3	ID-078-112試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.4	ID-078-115試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.5	AC-078-103試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.6	AC-078-104試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－

5.3.7.4.7	ID-078-106試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.8	ID-078-120試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.9	ID-078-108試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.10	ID-078-111試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.11	ID-078-114試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.12	ID-078-117試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.13	ID-078-109試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.14	ID-078-110試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.15	ID-078A301試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.16	ID-078A302試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.17	ID-078A303試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.18	ID-078A304試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.4.19	AC-078A201試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.20	AC-078A202試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.21	ID-078A206試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.4.22	ID-078A305試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.4.23	ID-078-107試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.24	ID-078-124試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.4.25	ID-078-127試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.26	AC-078-102試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.27	ID-078-116試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	国内	－	－
5.3.7.4.28	AC-078-105試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.29	ID-078-125試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.30	ID-078-126試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.31	ID-078-118試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.32	ID-078-121試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－
5.3.7.4.33	ID-078-122試験の臨床検査値異常変動一覧	－	－	－	－	海外	－	－

5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

該当資料なし

5.4 参考文献

資料番号	書　　誌
5.4.1	Dorne JL, Walton K, Renwick AG. Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment. Food Chem Toxicol 2003 Feb;41(2):201–24.
5.4.2	Bretz F, Pinheiro JC, Branson M. Combining multiple comparisons and modeling techniques in dose-response studies. Biometrics. 2005;61(3):738-48.
5.4.3	Buysse DJ, Thompson W, Scott J, Franzen PL, Germain A, Hall M, et al. Daytime symptoms in primary insomnia: a prospective analysis using ecological momentary assessment. Sleep Med. 2007;8(3):198-208.
5.4.4	Cruz HG, Hoever P, Chakraborty B, Schoedel K, Sellers EM, Dingemanse J. Assessment of the abuse liability of a dual orexin receptor antagonist: a crossover study of almorexant and zolpidem in recreational drug users. CNS Drugs. 2014;28(4):361-72.
5.4.5	Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.
5.4.6	Gough K, Hutchison M, Keene O, Byrom B, Ellis S, Lacey L, et al. Assessment of dose proportionality: Report from the statisticians in the pharmaceutical industry/pharmacokinetics UK joint working party. Drug Information Journal. 1995;29(3):1039–48.
5.4.7	Groeneveld GJ, Hay JL, Van Gerven JM. Measuring blood–brain barrier penetration using the NeuroCart, a CNS test battery. Drug Discov Today Technol. 2016 Jun;20:27-34.
5.4.8	Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. Sleep Med. 2009;10:19–25
5.4.9	Sweetman A, Lack L, Bastien C. Co-morbid insomnia and sleep apnea (COMISA): prevalence, consequences, methodological considerations, and recent randomized controlled trials. Brain Sci. 2019; 9 (12):371.
5.4.10	Valipour A, Lavie P, Lothaller H, Mikulic I, Burghuber OC. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Sleep Med. 2011;12:367–72.
5.4.11	Verster JC, Roth T. Drivers can poorly predict their own driving impairment: a comparison between measurements of subjective and objective driving quality. Psychopharmacology (Berl) 2012; 219(3):775–81.
5.4.12	Verster JC, Roth T. Standard operation procedures for conducting the on-the-road driving test, and measurement of the standard deviation of lateral position (SDLP). Int J Gen Med 2011;4:359–71.
5.4.13	AJMC Perspectives. The Epidemiology of Insomnia in Older Adults and Current Treatment Landscape. Am J Manag Care 2019.

5.4.14	Pinheiro J, Bornkamp B, Bretz F. Design and analysis of dose-finding studies combining multiple comparisons and modeling procedures. J Biopharm Stat. 2006;16(5):639-56.
5.4.15	Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med 2009;28(4):586–604.
5.4.16	Pinheiro J, Bornkamp B, Glimm E, Bretz F. Model-based dose finding under model uncertainty using general parametric models. Stat Med. 2014;33(10):1646-61.
5.4.17	Schoedel KA, Sun H, Sellers EM, Faulknor J, Levy-Cooperman N, Li X, et al. Assessment of the abuse potential of the orexin receptor antagonist, suvorexant, compared with zolpidem in a randomized crossover study. J Clin Psychopharmacol. 2016;36(4):314-23.
5.4.18	Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, Hoever P, Aissaoui H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med 2007; 13(2):150–5.
5.4.19	Huizinga CR, Zuiker RG, de Kam ML, Ziagkos D, Kuipers J, Mejia Y, et al. Evaluation of simulated driving in comparison to laboratory-based tests to assess the pharmacodynamics of alprazolam and alcohol. J Psychopharmacol 2019;33(7):791–800.
5.4.20	Shram MJ, Schoedel KA, Bartlett C, Shazer RL, Anderson CM, Sellers EM. Evaluation of the abuse potential of lorcaserin, a serotonin 2C (5-HT2C) receptor agonist, in recreational polydrug users. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):683-92.
5.4.21	Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An Update on Dual Orexin Receptor Antagonists and Their Potential Role in Insomnia Therapeutics. J Clin Sleep Med:. 2018; 14(8):1399–1408.
5.4.22	Verster JC, Spence DW, Shahid A, Pandi-Perumal SR, Roth T. Zopiclone as positive control in studies examining the residual effects of hypnotic drugs on driving ability. Current Drug Safety. 2011;6(4):209-18.
5.4.23	Zenklusen I, Muehlan C, Ulc I, Liška J, Dingemanse J. The dual orexin receptor antagonist daridorexant does not affect the pharmacokinetics of the BCRP substrate rosuvastatin. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020;47(11):1843-49.
5.4.24	日本製薬工業協会. 治験における Patient Reported Outcomes-臨床開発担当者のためのPRO利用の手引き一日本製薬工業協会データサイエンス部会タスクフォース 7. 2016 Jun.
5.4.25	Citrome L. Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract. 2014;68(12):1429-41.
5.4.26	de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:322-7.
5.4.27	Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 2005;437(7063):1257–63.
5.4.28	Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M. Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. J Epidemiol. 2000;10(2):79-86.
5.4.29	Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones BE, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurons. Neuroscience. 2001;108(2):177-81.

5.4.30	Zeitzer JM, Nishino S, Mignot E. The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. Trends Pharmacol Sci 2006; 27(7):368–74.
5.4.31	Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:10911-6.
5.4.32	Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, Snyder E, Liu K, Snavely DB, et al. Suvorexant in patients with insomnia: Results from two 3-month randomized controlled clinical trials. Biol Psychiatry. 2016;79(2):136-48.
5.4.33	Kales A, Scharf MB, Kales JD. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. Science. 1978;201(4360):1039-41.
5.4.34	Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2014;15(4):385-92.
5.4.35	Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. J Neurosci. 2005;25(28):6716-20.
5.4.36	Liu RJ, van den Pol AN, Aghajanian GK. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. J Neurosci. 2002;22(21):9453-64.
5.4.37	Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. Brain Res. 1999;827(1-2):243-60.
5.4.38	Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. Am J Psychiatry. 2004;161(11):2126-9.
5.4.39	Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev. 2002;6(2):97-111.
5.4.40	Petursson H, Lader MH. Benzodiazepine dependence. Br J Addict. 1981;76(2):133-45.
5.4.41	Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. Sleep Med Rev. 2010;14(1):19-31.
5.4.42	Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92(4):573-85.
5.4.43	Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307-49.
5.4.44	Schutte-Rodin S, Broch L, Buysee D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4(5):487-504.
5.4.45	Simpson D, Curran MP. Ramelteon: a review of its use in insomnia. Drugs. 2008;68(13):1901-19.
5.4.46	Sutton EL. Profile of suvorexant in the management of insomnia. Drug Des Devel Ther. 2015;9:6035-42.

5.4.47	Treat Guidel Med Lett. Drugs for insomnia. 2009;7(79):23-6.
5.4.48	Yamanaka A, Tsujino N, Funahashi H, Honda K, Guan JL, Wang QP, et al. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2002;290:1237-45.
5.4.49	内山 真. 不眠症のメカニズムと治療. 東京都医師会雑誌. 2016;69(8):15-21.
5.4.50	内山 真. 不眠症薬物治療の進歩. 睡眠医療. 2016;10:413-23.
5.4.51	桜井 武. ナルコレプシーの分子機構とオレキシンの機能. 日本臨牀. 2008;66(2):96-106.
5.4.52	睡眠薬の適正使□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. 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン-出口を見据えた不眠医療マニュアル. 2013.
5.4.53	土井 由利子. 日本における睡眠障害の頻度と健康影響. 保健医療科学. 2012;61(1):3-10.
5.4.54	日本神経治療学会 治療指針作成委員会. 標準的神経治療：不眠・過眠と概日リズム障害. 神経治療. 2016;33(4):575-609.
5.4.55	降簱 隆二, 今野 千里, 鈴木 正泰, 金野 倫子, 高橋 栄, 兼板 佳孝, ら. 一般成人における不眠症状と性差について. 女性心身医学. 2014;19(1):103-9.
5.4.56	三島和夫. 不眠症の薬物療法. 医薬ジャーナル. 2017;53(2):63-9.