第 2 部（モジュール 2）

CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

略語一覧 8
1. 製品開発の根拠 11
1.1 製品及び目標適応症 11
1.1.1 ダリドレキサントの薬理学的分類 11
1.1.2 目標適応症 11
1.1.3 不眠症 12
1.1.3.1 不眠症の疫学 12
1.1.3.2 不眠症の病態生理学 12
1.1.3.3 現在の不眠症治療と問題点 13
1.1.4 ダリドレキサント開発の科学的背景 14
1.2 臨床開発計画 14
1.2.1 臨床データパッケージ 14
1.2.2 臨床開発の概要 17
1.2.2.1 海外における臨床開発 17
1.2.2.2 国内における臨床開発 17
1.2.3 規制当局によるガイダンス及び助言 17
1.2.3.1 医薬品後期第 II 相試験開始前相談（P5014、2018 年 8 月 31 日） 17
1.2.3.2 医薬品第 II 相試験終了後相談（P6140、2020 年 10 月 16 日） 18
1.2.3.3 医薬品追加相談（P6882、2022 年 4 月 26 日） 19
1.2.3.4 医薬品申請前相談（P7199、2022 年 12 月 22 日） 19
2. 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.1 臨床試験に使用した製剤 20
2.2 食事の影響 20
2.3 含量違いの製剤間における生物学的同等性 20
2.4 胃内 pH 調整剤の存在下におけるダリドレキサントの吸収 20
3. 臨床薬理に関する概括評価 22
3.1 ダリドレキサントの薬物動態 22
3.1.1 吸収、分布及び消失 22
3.1.2 代謝及び排泄 23
3.2 不眠症患者における薬物動態 23
3.3 内因性要因 23
3.3.1 年齢 24
3.3.2 性別 24
3.3.3 BMI 及び体重 24
3.3.4 人種（日本人と外国人の薬物動態の類似性） 25
3.3.5 肝機能障害 27

3.3.6 腎機能障害 27
3.4 外因性要因 27
3.4.1 食事の影響 27
3.4.2 薬物相互作用 28
3.4.2.1 被相互作用薬としてのダリドレキサント 28
3.4.2.2 相互作用薬としてのダリドレキサント 29
3.5 薬力学 30
3.5.1 健康被験者における薬力学 30
3.5.2 安全性試験 31
3.5.2.1 QT 評価試験 31
3.5.2.2 その他の安全性試験 31
3.6 曝露量–反応関係 31
3.6.1 有効性 32
3.6.2 安全性 32
3.7 臨床薬理の結論 32
4. 有効性の概括評価 34
4.1 有効性を評価した臨床試験 34
4.2 有効性の評価項目 34
4.2.1 睡眠評価 34
4.2.2 その他の評価項目 35
4.2.2.1 IDSIQ 35
4.2.2.2 睡眠日誌における VAS 35
4.2.3 言語バリデーション 35
4.3 治験対象集団 36
4.4 ダリドレキサントの投与量及び根拠 36
4.5 検証的試験の統計解析 37
4.5.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 37
4.5.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 38
4.6 人口統計学的特性 39
4.7 有効性の成績 40
4.7.1 総睡眠時間に対する有効性 40
4.7.1.1 sTST 41
4.7.1.2 TST 42
4.7.2 入眠潜時に対する有効性 42
4.7.2.1 sLSO 43
4.7.2.2 LPS 44
4.7.3 その他の有効性評価 44
4.7.3.1 睡眠維持に対する有効性 44
4.7.3.2 日中の機能に対する有効性（IDSIQ） 46

4.7.3.3 睡眠日誌における VAS 47
4.7.3.4 長期投与時の有効性 48
4.7.3.5 ダリドレキサントの用量反応性 49
4.7.3.6 部分集団及び特別な集団における有効性 49
4.7.4 日本人と外国人の類似性 50
4.8 ダリドレキサントの睡眠評価に対する有効性の臨床的意義 51
4.9 ダリドレキサントの推奨用量 54
4.9.1 二重盲検試験における主観的及び客観的睡眠評価項目における有効性 54
4.9.2 ダリドレキサントの安全性 55
4.9.3 長期投与試験における有効性及び安全性 56
4.9.4 ダリドレキサントの推奨用量の結論 56
4.10 有効性の結論 56
5. 安全性の概括評価 58
5.1 安全性を評価した臨床試験 58
5.2 統合解析 58
5.2.1 全般的な曝露状況 58
5.3 有害事象 59
5.3.1 有害事象の概要 59
5.3.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 59
5.3.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 60
5.3.2 比較的よく見られる有害事象 62
5.3.2.1 国内第 3 相試験と海外第 3 相試験の比較 63
5.3.3 長期投与時の有害事象 63
5.3.4 死亡 66
5.3.5 重篤な有害事象 67
5.3.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 67
5.3.7 血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図 67
5.3.8 特に注目すべき有害事象（AESI） 68
5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 69
5.4.1 翌朝の持ち越し効果 69
5.4.1.1 睡眠日誌の VAS（朝の眠気） 69
5.4.1.2 WAIS-IV 知能検査（符号） 69
5.4.1.3 ダリドレキサントの翌朝の持ち越し効果に関する評価の結論 70
5.4.2 自動車運転能力への影響 70
5.4.3 日中の眠気 71
5.4.3.1 傾眠 71
5.4.3.2 JESS（海外試験では ESS） 72
5.4.3.3 日中の眠気に関する結論 72

5.4.4 転倒及び夜間の姿勢安定性 72
5.4.4.1 転倒 72
5.4.4.2 夜間の姿勢安定性 73
5.4.5 自殺／自傷行為、うつ病 73
5.4.5.1 C-SSRS で評価した自殺念慮及び自殺行動 73
5.4.5.2 自殺／自傷行為の有害事象 74
5.4.5.3 うつ病 74
5.4.5.4 自殺／自傷行為、うつ病のまとめ 75
5.4.6 薬物乱用の可能性 75
5.4.6.1 ダリドレキサントの乱用性を検討した試験（ID-078-107） 75
5.4.6.2 他の試験において乱用の可能性を示唆した有害事象 76
5.4.6.3 薬物乱用の可能性のまとめ 77
5.4.7 過量投与 77
5.4.7.1 不眠障害患者における過量投与の有害事象 77
5.4.7.2 第 1 相試験におけるダリドレキサント高用量の投与 78
5.4.7.3 過量投与のまとめ 78
5.4.8 退薬症候 79
5.4.8.1 ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票（BWSQ） 79
5.4.8.2 プラセボ run-out 期中に発現した TEAE 及び心電図異常 79
5.4.8.3 退薬症候のまとめ 79
5.4.9 反跳性不眠 79
5.5 部分集団及び特別な患者集団における安全性 80
5.5.1 内因性要因 80
5.5.1.1 年齢及び性別 80
5.5.1.2 BMI 80
5.5.1.3 併存疾患 81
5.5.1.4 特別な患者集団を対象とした試験 81
5.5.2 外因性要因 82
5.5.3 妊婦及び授乳時の使用 82
5.6 長期投与時の安全性 82
5.7 安全性の結論 83
6. ベネフィットとリスクに関する結論 85
6.1 治療の背景 85
6.1.1 疾患又は症状 85
6.1.2 現行の治療 85
6.1.3 ダリドレキサント開発の背景 85
6.2 ベネフィット 86
6.2.1 睡眠に対する有効性 86

6.2.2 日中の機能に対する有効性 87
6.2.3 部分集団における有効性 88
6.2.3.1 併存疾患 88
6.2.3.2 高齢者 88
6.3 リスク 88
6.3.1 安全性の検討結果 89
6.3.2 ダリドレキサント投与における主要なリスク 90
6.3.2.1 副作用 90
6.3.2.2 使用上の注意 90
6.4 ベネフィット・リスク評価 91
7. 参考文献 93

表一覧

表 1-1. 臨床データパッケージ....16
表 3-1. ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg 単回投与時 1)の薬物動態パラメータ（HGC 又は錠剤）....26
表 4-1. sTST（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）....41
表 4-2. sLSO（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）....43
表 4-3. sWASO（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）....45
表 4-4. 日本人と外国人におけるダリドレキサントの有効性の比較（投与 4 週後：FAS）....51
表 4-5. ダリドレキサント国内第 3 相試験、海外第 3 相試験及び国内第 2 相試験における有効性評価項目（睡眠パラメータ）の治療効果（プラセボとの差）と AASM 閾値....52
表 4-6. ダリドレキサント及び類薬の主観的睡眠パラメータの治療効果（プラセボとの差）....52
表 4-7. AASM 不眠症薬物治療ガイドラインにおいて推奨される薬物治療とその治療効果及びダリドレキサントの治療効果（プラセボとの差）....53
表 4-8. 有効性の各評価項目のプラセボとの比較結果（投与 4 週後、FAS）....55
表 5-1. 国内第 3 相試験での有害事象の概要［ID-078A304：Safety Set（SS）］....59
表 5-2　海外第 3 相試験における有害事象の概要（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）....61
表 5-3. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A304：SS）....62
表 5-4. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）....63
表 5-5. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A305：SS）....65
表 5-6. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A303：SS）....66
表 5-7　海外第 3 相試験及び長期継続投与試験の二重盲検期に乱用に関連する TEAE が発現した被験者数（ID-078A301 及び ID-078A302 及び ID-078A303 試験：SS）....76
表 5-8　海外第 3 相試験及び長期継続投与試験の二重盲検期に過量投与に関連する TEAE を発現した被験者数（ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303 試験：SS）....77
表 5-9. ダリドレキサントの高用量（50 mg 超）を投与した試験....78

図一覧

図 4-1. 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）の仮説検定戦略....39
図 5-1. Day 2 及び Day 5 のダリドレキサント及びゾピクロンによるプラセボ補正した SDLP の推定 LS 平均（ID-078-108 試験：Driving performance set）....71

略語一覧

AASM	American Academy of Sleep Medicine	米国睡眠医学会
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AHI	Apnea/hypopnea index	無呼吸／低呼吸指数
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to last sampling point	0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptoms Questionnaire	ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票
CBT	Cognitive behavioral therapy	認知行動療法
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL_u/F	Apparent total body clearance of unbound compound	見かけの遊離型薬物の全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
C_u/C	Ratio of free to total plasma concentrations	血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比
CYP3A4	Cytochrome P450 isozyme 3A4	チトクローム P450 アイソザイム 3A4
CYP2C9	Cytochrome P450 isozyme 2C9	チトクローム P450 アイソザイム 2C9
DORA	Dual orexin receptor antagonist	デュアルオレキシン受容体拮抗薬
DSM-IV-TR	Text Revision' of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版, 改訂版
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
EDS	Excessive daytime sleepiness	日中の過剰な眠気
ESS	Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度
EU	European Union	欧州連合

FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration (US)	米国食品医薬品局
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒間の努力性呼気肺活量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
HGC	Hard gelatin capsules	ハードゼラチンカプセル
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders (3rd edition)	睡眠障害国際分類（第 3 版）
IDSIQ	Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire	不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票
ISB	Independent Safety Board	独立安全性委員会
ISS	Integrated summary of safety	安全性統合解析
JESS	Japanese Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度（日本語版）
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LPS	Latency to persistent sleep	持続入眠潜時
LS	Least square	最小二乗
MAD	Multiple-ascending dose	用量漸増反復投与
MMSE-J	Mini Mental State Examination-Japanese	精神状態短時間検査日本版
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	No-observed-effect level	無作用量
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 1	オレキシン 2 受容体
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devise Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態（PK）
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
PT	Preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected with Bazett’s formula	Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia’s formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
SAD	Single-ascending dose	用量漸増単回投与
SD	Standard deviation	標準偏差

SDLP	Standard deviation of the lateral position	横方向位置の標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale	Sheehan 機能障害評価尺度
SGC	Soft gelatin capsule	ソフトゼラチンカプセル
sLSO	Subjective latency to sleep onset	主観的入眠潜時
SOC	System organ class	器官別大分類
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
SPV	Saccadic peak velocity	Saccadic peak velocity
SS	Safety set	安全性解析対象集団
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake after sleep onset	主観的中途覚醒時間
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TQT	Thorough QT	QT 評価
TST	Total sleep time	総睡眠時間
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
Vz/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間

1. 製品開発の根拠

1.1 製品及び目標適応症

申請製剤であるダリドレキサント錠は、ダリドレキサント塩酸塩を含有する製剤であり、ダリドレキサント錠の含有量はダリドレキサントの遊離塩基に基づいている。本項における有効成分の表記はダリドレキサント（開発コード：ACT-541468）として記載した。

1.1.1 ダリドレキサントの薬理学的分類

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（DORA）であり、オレキシンの受容体である OX1R と OX2R の両受容体に対して拮抗作用を示す。

オレキシン神経ペプチドであるオレキシン A 及びオレキシン B は、オレキシン受容体を介して覚醒状態を促進する[Sakurai 1998]。ダリドレキサントは、この 2 つのオレキシン神経ペプチドによるオレキシン受容体の活性化に対する拮抗作用により覚醒促進刺激を低下させることで睡眠を導入する。

ダリドレキサントは、脳内の主要な抑制系である GABA 作動系を活性化しない。したがって、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系の薬剤とは作用機序が異なる。

1.1.2 目標適応症

ダリドレキサントの適応症は「不眠症」とした。

不眠症は、適切な時間帯に床で過ごす時間が確保されているにもかかわらず、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などの夜間睡眠困難があり、日中の生活の質が低下する状態である[内山 2016]。

精神疾患の国際的な診断基準である精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）では、旧版（DSM-IV-TR）からの改訂時に、従来使用していた不眠症ではなく「不眠障害」という呼称を用いている。ダリドレキサントの国内外で実施したすべての第 2 相及び第 3 相臨床試験において、DSM-5 の基準により不眠障害と診断された患者を対象としたが、本剤の適応症としては、国内において一般的に使用されている「不眠症」とした。本 CTD においては、「不眠症」と「不眠障害」は原則として同義のものとして扱っている。

DSM-5 において不眠障害は、「睡眠の量又は質の不満に関する顕著な訴えが、以下の症状のうち 1 つ（又はそれ以上）を伴っている」とされている。

（1）入眠困難
（2）頻回の覚醒、又は覚醒後に再入眠できないことによって特徴づけられる睡眠維持困難
（3）早朝覚醒があり、再入眠できない。

また、その睡眠の障害は、臨床的に意味のある苦痛、又は社会的、職業的、教育的、学業上、行動上、又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こしていると定義されている[APA 2013]。睡眠障害国際分類第 3 版（ICSD-3）においてもほぼ同様の不眠症診断基準が定義されている[AASM 2014]。

なお、DSM-5 では、DSM-IV-TR で使用されていた原発性不眠という用語を廃止し、不眠症自

体を、精神疾患や身体疾患による随伴症状としての不眠と区別せずに不眠障害として包括している。ダリドレキサントの適応症は、従前に原発性不眠とされていた範囲に限らない他疾患に併存するものも含む不眠症である。

1.1.3 不眠症

1.1.3.1 不眠症の疫学

不眠症は、罹患頻度の高い代表的な睡眠障害の一つである。これまで、不眠に関する疫学調査は多く行われてきたが、不眠をどのように定義するかにより有病率は異なる。日本人における不眠の有病率について、Doi らは、入眠困難又は睡眠維持困難が週 3 回以上ある場合を不眠と定義した場合、男性で 17.3%、女性で 21.5%と報告した[Doi 2000]。降簇らは、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒のいずれかの症状が週 3 回以上のものを不眠と定義した場合、有病率は男性で 17.0%、女性で 20.3%と報告している[降簇 2014]。一方、Ohayon は、不眠症状の頻度により有病率を報告している世界各国での疫学調査 10 報（Doi らの報告を含む）のレビューから、「週 3 回以上」あるいは「often or always に症状がある場合」を不眠と定義した場合、有病率は 16～21%になるとしている[Ohayon 2002]。したがって、不眠の有病率は日本と海外で大きな違いはないと考えられた。また、不眠は、およそ 5 人に 1 人が週の半分程度で不眠症状を有することから、極めて有病率が高く、社会にとって大きな問題である[日本神経治療学会 2016]。

不眠の特徴としては、加齢とともに有病率が増加することが知られ、60 歳以上の高齢者の有病率は、20～39 歳の約 2 倍である[降簇 2014]。また、不眠はさまざまな身体の症状との関連があり、高血圧症、糖尿病、精神疾患などと併存する[土井 2012]。

1.1.3.2 不眠症の病態生理学

不眠症の病態生理学では、過覚醒のプロセスが重要な役割を果たすとされている[Riemann 2010]。不眠症患者を対象とした脳機能画像解析の結果、不眠症患者では、脳の覚醒促進領域において、覚醒状態から睡眠状態への活動の低下が十分でないことにより、入眠又は睡眠維持が困難となる可能性が示唆されている[Nofzinger 2004]。この状態に至る正確な機序は完全には解明されていないが、オレキシン系の過活動は重要な要因の一つであると考えられている。

オレキシンニューロンは視床下部に限局するが、投射先は小脳を除く中枢神経系の全域にわたる[Nambu 1999]。オレキシンは、摂食、報酬系と関連し、覚醒、睡眠の制御に重要な役割を果たしている[桜井 2008]。オレキシンニューロンは、神経ペプチドであるオレキシン A とオレキシン B を産生する[de Lecea 1998] [Sakurai 1998]。また、オレキシンニューロンは主に覚醒中に活性化し[Lee 2005]、覚醒を促進・安定化させる一群のニューロンに興奮性投射をする。すなわち、2 種類の G タンパク共役受容体である OX1R と OX2R を活性化させるオレキシンの分泌を介して、これらの「標的」ニューロンに興奮性シグナルが伝達される。脳の異なる覚醒促進領域は OX1R 又は OX2R のいずれか、若しくは両方を発現する[Eggermann 2001] [Hagan 1999] [Liu 2002] [Yamanaka 2002]。したがって、すべての覚醒促進領域の活動を低下させるためには、これらの領域全体で OX1R と OX2R の両方を同時に阻害する必要がある。

1.1.3.3 現在の不眠症治療と問題点

不眠症の治療には非薬物療法と薬物療法がある[Schutte-Rodin 2008]。

不眠症に対する非薬物療法（心理学的及び行動学的）の代表的なものとして、認知行動療法（CBT）があり、CBT を行う際は、睡眠衛生指導を加えることが多い。

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 2013]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。CBT は薬物療法のセカンドラインとして位置付けられているが、第一選択療法あるいは薬物療法との併用でも有効であるとしている。

不眠症の治療に処方される治療薬（睡眠薬）としては、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、オレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント、レンボレキサント）などがある。

これまで多くの不眠症にベンゾジアゼピン系薬剤が処方されてきた。これらの薬剤の有効性は十分に裏付けられているものの、認知機能低下、筋弛緩に伴う転倒やふらつき、依存や乱用などの副作用がある[内山 2016] [三島和夫 2017]。また、耐性発現と薬剤中止による反跳性不眠を伴う[Kales 1978] [Petursson 1981]。さらに、ベンゾジアゼピン系薬剤は睡眠構造も変化させるとされ、ステージ 2 の睡眠を延長させ、徐波睡眠の相対量を減少させる[Treat Guidel Med Lett 2009]。

非ベンゾジアゼピン系薬剤は睡眠潜時を短縮させるが、ゾルピデムとエスゾピクロンは中途覚醒時間（WASO）も短縮させることが示されており、睡眠維持の改善が認められている[Sateia 2017]。これらの薬剤は睡眠構造にはそれほど影響を及ぼさず、ベンゾジアゼピンのリスクが低減されたが、転倒、依存等の副作用はあるとされている[内山 2016]。

メラトニン受容体作動薬のラメルテオンは、米国と日本で不眠症治療薬として承認されているが、欧州では承認されていない。ラメルテオンは睡眠潜時を短縮させ、総睡眠時間（TST）を延長させる。また、翌朝の持ち越し効果、離脱症状又は反跳性不眠がなく、乱用に至ることはないとされているが、WASO に対する効果は認められず[Kuriyama 2014] 、睡眠維持困難の患者の治療には推奨されない[Simpson 2008] [Sateia 2017]。

スボレキサントは経口 DORA であり、不眠症の治療薬として米国、日本等で承認されているが運転能力への障害など、翌日への影響が 20 mg 及び 40 mg で報告されている。翌朝の持ち越し効果は、スボレキサントの半減期［$t_{1/2}$：12.5 時間（外国人 20 mg 単回投与時）］が長いことに関連していると考えられる[Citrome 2014] [Sutton 2015]。臨床試験では、スボレキサント中止後の反跳性不眠又は離脱徴候は認められていない[Herring 2016]。スボレキサントと同様の作用機序を持つ薬剤にはレンボレキサントがあるが、レンボレキサントのインタビューフォームによると、その半減期はスボレキサントよりも更に長い 31.35 時間（外国人 5 mg 単回投与時）とされている。

さらに、米国睡眠医学会（AASM）の不眠症薬物治療ガイドライン[Sateia 2017]では、日中のパフォーマンスに対する障害は、自動車事故や労働災害のリスクを伴うことから重大なリスクで

あるとし、日中のパフォーマンス障害の評価を不眠症治療薬の今後の課題として挙げている。

1.1.4 ダリドレキサント開発の科学的背景

ダリドレキサントは新規の強力かつ選択的な DORA であり、OX1R 及び OX2R で神経ペプチドであるオレキシンの活性を阻害した。ダリドレキサントは、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阻害活性を示した。

ダリドレキサントの主代謝酵素はチトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）であり、生成した 3 種の主要代謝物の OX1R 及び OX2R に対する阻害活性は、ダリドレキサントの 1/8～1/1,545 であった。

ラットを用いた 26 週間反復毒性試験における無毒性量（NOAEL）の 450 mg/kg/日では、肝臓及び甲状腺における有害ではない可逆的な変化を示したが、T3 及び T4 濃度に対する影響はなかった。イヌを用いた 39 週間反復毒性試験における無作用量（NOEL）の 10 mg/kg/日では、中枢神経系関連の徴候を含め、いかなる所見も認められなかった。

ダリドレキサントは、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、受胎能、催奇形性、及び胚・胎児毒性を示さなかった。ダリドレキサントに遺伝毒性及び光毒性は認められなかった。

ラット及びイヌの NO(A)EL における血漿中ダリドレキサント濃度及び第 1 相臨床試験の AC-078-105 試験（50 mg を 5 日間反復投与）における血漿中ダリドレキサント濃度より、血漿タンパク質と結合していない遊離型ダリドレキサントの AUC（血漿中濃度-時間曲線下面積）に基づく安全域を求めたところ 14～121 倍であった。

ダリドレキサントは、既存の DORA よりも半減期の短いことを特徴とし、その薬物動態から、投与翌朝の持ち越し効果を認めない用量で、入眠と睡眠維持に最適な効果が示されると予測された。至適用量を投与したとき、睡眠と日中の機能障害の改善に十分な効果が得られ、かつ安全な投与が可能というプロファイルを目指し、ダリドレキサントの臨床開発を開始した。

DORA として世界で最初に承認されたスボレキサントは、不眠症の治療薬として、2014 年に日本及び米国で承認された。2 剤目の DORA としてレンボレキサントが 2019 年に米国で、2020 年に日本で不眠症の適応にて承認された。ダリドレキサントは、2022 年 1 月に米国、同年 4 月には欧州連合（EU）において不眠症の適応にて承認され、EU においては DORA として初の承認薬となった。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床データパッケージ

ダリドレキサントの臨床開発では、国内外において臨床薬理試験を 25 試験、不眠障害患者を対象とした臨床試験を 8 試験の計 33 試験実施した。これらの試験は 2015 年 2 月（初めてヒトに投与した試験 AC-078-101 の最初の症例の初回 Visit）から 2023 年 8 月（ID-078-127 試験の最終症例の最終観察日）までに実施された。

33 試験のうち、臨床薬理試験の 2 試験（ID-078-116 及び ID-078-124 試験）、第 2 相の 1 試験

（ID-078A206 試験）、及び第 3 相試験の 2 試験（ID-078A304 及び ID-078A305 試験）は国内で実施した。他の 28 試験はいずれも海外で実施したが、AC-078-105 試験は日本人と白人の薬物動態等を比較した試験、ID-078-127 試験は日本人を対象とした生物学的同等性試験であり、日本人集団を含めた試験である。

本申請における臨床データパッケージは、前述の 33 試験に、国内試験の安全性統合解析（ISS）、生理学的薬物速度論（PBPK）モデリング、海外で実施した試験の母集団 PK 解析及び第 3 相試験で実施した評価ツールの IDSIQ（不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票）のバリデーション試験を加えた資料により構成される。

臨床データパッケージを構成する試験（資料）と、それぞれの資料の評価、参考の別を表 1-1 に示した。

なお、[redacted]（[redacted]）では、[redacted]、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）の[redacted]が、[redacted]、[redacted]。

表 1-1. 臨床データパッケージ

試験番号	相	試験の内容	実施場所	評価/参考
AC-078-101	1	単回投与、マスバランス、生物学的利用率	海外	参考
AC-078-102	1	反復投与、高齢者単回投与、夕刻投与	海外	参考
AC-078-103	1	ジルチアゼムとの相互作用	海外	評価
AC-078-104	1	食事の影響、ミダゾラムとの相互作用	海外	評価
AC-078-105	1	反復投与、日本人と白人の比較	海外	評価
ID-078-106	1	ロスバスタチンとの相互作用	海外	評価
ID-078-107	1	薬物乱用性の検討	海外	評価
ID-078-108	1	自動車運転能力への影響の検討	海外	評価
ID-078-109	1	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者での呼吸機能への影響	海外	評価
ID-078-110	1	軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者での呼吸機能への影響	海外	評価
ID-078-111	1	アルコールとの相互作用	海外	評価
ID-078-112	1	肝機能障害患者を対象とした試験	海外	評価
ID-078-113	1	食事の影響（申請製剤）	海外	評価
ID-078-114	1	Citalopram との相互作用	海外	評価
ID-078-115	1	重度腎機能障害患者を対象とした試験	海外	評価
ID-078-116	1	高齢者と非高齢者の比較（日本人）	国内	評価
ID-078-117	1	QT 評価試験（TQT 試験）	海外	評価
ID-078-118	1	夜間の姿勢安定性に対する影響	海外	参考
ID-078-120	1	ファモチジン併用による吸収への影響､エファビレンツとの相互作用	海外	評価
ID-078-121	1	重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者での呼吸機能への影響	海外	参考
ID-078-122	1	ダリドレキサントの母乳中への移行の評価	海外	参考
ID-078-124	1	ダリドレキサント 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性試験	国内	評価
ID-078-125	1	ダビガトランエテキシラート及びロスバスタチンとの相互作用	海外	評価
ID-078-126	1	ミダゾラム及びワルファリンとの相互作用	海外	評価
ID-078-127	1	ダリドレキサント 10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性試験	海外	評価
AC-078A201	2	第 2 相用量反応性試験（非高齢者）	海外	参考
AC-078A202	2	第 2 相用量反応性試験（高齢者）	海外	参考
ID-078A206	2	第 2 相用量反応性試験（日本人）	国内	評価
ID-078A301	3	第 3 相検証的試験（外国）	海外	評価
ID-078A302	3	第 3 相検証的試験（外国）	海外	評価
ID-078A303	3	長期継続投与試験（外国）	海外	参考
ID-078A304	3	第 3 相検証的試験（日本人）	国内	評価
ID-078A305	3	長期投与試験（日本人）	国内	評価
ISS	–	安全性に関する統合解析（ISS）	国内	評価
PBPK	–	生理学的薬物速度論（PBPK）モデリング	海外	評価
PPK	–	母集団 PK 解析	海外	評価
AC-078A203	–	IDSIQ のバリデーション	海外	参考

1.2.2 臨床開発の概要

1.2.2.1 海外における臨床開発

ダリドレキサントの臨床試験は、国内に先立ち海外で開始された。海外において単回投与試験、反復投与試験実施の後、不眠障害と診断された患者における 2 つの第 2 相試験において、一方は非高齢者、もう一方では高齢者を対象に実施した。その後、第 3 相試験として検証的試験を 2 試験、及び検証的試験からの長期継続投与試験を 1 試験実施した。また、これらの試験の他に、第 1 相試験として、健康被験者の他、特別な患者集団（レクリエーションドラッグ使用者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、OSA 患者、COPD 患者等）を対象とし、ダリドレキサントの安全性、忍容性、夜間の姿勢安定性、薬物動態、薬力学、薬物相互作用、QT 間隔への影響、食事の影響、自動車運転能力への影響について検討した。第 3 相試験の終了後に欧米において承認申請を行い、米国では 2022 年 1 月、EU では 2022 年 4 月にそれぞれ承認されている。

1.2.2.2 国内における臨床開発

日本人を対象とした臨床試験としては、海外で健康な日本人と白人を対象とした試験を実施し、ダリドレキサントの反復投与時の薬物動態を検討した。当該試験において日本人と白人でのダリドレキサントの薬物動態に大きな違いがないことを確認した。その後、国内において非高齢の不眠障害患者を対象とした第 2 相試験を実施し、日本人における用量反応性の確認及び第 3 相試験におけるダリドレキサントの検討用量を決定した。また、日本人の非高齢者と高齢者を対象とした第 1 相試験において、非高齢者と高齢者におけるダリドレキサントの血漿中薬物濃度推移に大きな違いがないことを確認した後、高齢者も含めた第 3 相二重盲検試験及び長期投与試験を実施した。

なお、第 2 相試験では睡眠ポリグラフ（PSG）による客観的睡眠パラメータ（WASO）を主要評価項目としたが、第 3 相試験では、睡眠薬の臨床評価法に関するガイドライン[薬食審査発 1213 第 1 号 2011]に従い、主観的睡眠パラメータである sTST（主観的総睡眠時間）及び sLSO（主観的入眠潜時）を主要評価項目とした（第 1.2.3.2 項）。

1.2.3 規制当局によるガイダンス及び助言

国内におけるダリドレキサントの臨床開発は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から、治験相談を通じて助言を得た上で、助言をもとに計画を立案、実施した。ダリドレキサントの[redacted]は、[redacted]の治験相談を行った。

1.2.3.1 [redacted]相談（[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

[redacted]相談した。

PMDA からの助言及び対応は以下のとおりであった。

[redacted]

1.2.3.2 [redacted]相談（[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

[redacted]相談を行った。主な相談内容は、[redacted]相談した。[redacted]相談した。

PMDA からの助言のうち、主なものとその対応は以下のとおりであった。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.2.3.3 [redacted]相談（[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

[redacted]相談した。その結果[redacted]

1.2.3.4 [redacted]相談（[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

[redacted]相談した。PMDA から[redacted]

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 臨床試験に使用した製剤

ダリドレキサントの臨床試験では、3 種の経口製剤を使用した。

海外で実施した初期の第 1 相（AC-078-101 及び AC-078-102）では、ダリドレキサント塩酸塩を充填したハードゼラチンカプセル（HGC）及びダリドレキサントの遊離塩基を充填したソフトゼラチンカプセル（SGC）を使用し、AC-078-103 試験では SGC のみを使用した。SGC を投与したときの薬物動態は、HGC 投与時と大きな違いはなかった（AC-078-101 試験）。しかし、SGC の最大充填量は 25 mg であったため、この製剤は開発を中止した。第 1 相試験の 3 試験（AC-078-104、AC-078-105 及び AC-078-106）、及び第 2 相試験の 2 試験（AC-078A201 及び AC-078A202）では、HGC を使用した。

その後、第 3 相試験用にフィルムコート錠（錠剤）を開発し、海外で実施した第 3 相試験及び国内で実施したすべての試験を含む他の試験では、この錠剤を使用した。本申請における申請製剤は、海外第 3 相及び国内試験等で使用した錠剤である。

25 mg HGC と 25 mg 錠の溶出試験では、pH1.2 ではいずれも速やかな溶出挙動を示し、pH4.5 及び pH6.8 では HGC の溶出が錠剤より緩徐であった（モジュール 2.7.1）。

また、錠剤と HGC の薬物動態を複数の臨床薬理試験で評価したところ、薬物動態プロファイルは両製剤で同様であった（モジュール 2.7.2 表 3-1）。したがって、HGC と錠剤の安全性及び有効性は同程度と予測された。

2.2 食事の影響

ダリドレキサントの薬物動態に対する食事の影響を 2 つの試験（AC-078-104 及び ID-078-113）において検討した。AC-078-104 試験では HGC 25 mg、又は ID-078-113 試験では申請製剤である 50 mg 錠についてそれぞれ評価した。

いずれの試験においても、食事の摂取はダリドレキサントの AUC への影響を及ぼさなかったが、T_{max} の延長及び C_{max} の低下が認められた（モジュール 2.7.2）。ダリドレキサントは食事の摂取に関係なく服用可能であるが、食事、特に高脂肪・高カロリー食の摂取時又は摂取直後に服用した場合、薬効の発現が遅延する可能性がある。

2.3 含量違いの製剤間における生物学的同等性

申請製剤であるダリドレキサントの錠剤には、25 mg 錠及び 50 mg 錠の 2 規格がある。それぞれの規格間の生物学的同等性を検討するため 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性を ID-078-124 試験で検討し、生物学的同等性が示された（モジュール 2.7.1）。

2.4 胃内 pH 調整剤の存在下におけるダリドレキサントの吸収

胃内 pH の上昇はダリドレキサントの可溶性を低下させ、吸収に影響を及ぼす可能性が考えられたことから、ID-078-120 試験では、ダリドレキサント 50 mg の単回経口投与後の薬物動態に対

する、競合的 H_2 受容体阻害剤のファモチジン 40 mg の単回経口投与の影響を検討した。この結果、ダリドレキサント単独投与時と比較し、ファモチジン併用時ではダリドレキサントの C_{max} は約 39%減少したが、T_{max} はわずかに遅延（0.5 時間延長）、$t_{1/2}$ はわずかに（1.3 倍）延長、総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は変化しなかった（モジュール 2.7.2）。したがって、ダリドレキサントは胃内 pH を上昇させる薬剤と、用量を調節することなく併用することが可能である。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ダリドレキサントの第 1 相臨床試験（臨床薬理試験）として 25 試験（生物学的同等性試験を含む）を実施した。これらの試験では、ダリドレキサントの薬物動態及び薬力学、及びこれらに対する内因性、外因性要因の影響、並びに安全性、忍容性を検討した。不眠障害患者を対象とした第 2 相試験（AC-078A201、AC-078A202 及び ID-078A206）及び第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）においても、ダリドレキサントの薬物動態について検討した。また、第 1 相から第 3 相試験（一部の試験を除く）から得られたデータを用いて母集団 PK 解析を行った。さらに、薬物相互作用については、健康被験者を対象とした臨床薬理試験に加えて、PBPK モデリングを用いて薬物相互作用について予測した。これらの詳細はモジュール 2.7.2 に示した。

3.1 ダリドレキサントの薬物動態

3.1.1 吸収、分布及び消失

予定する臨床用量範囲（25～50 mg）において、ダリドレキサントは速やかに吸収される。日本人の非高齢者及び高齢者にダリドレキサント 10～50 mg を投与した時、1 日目の投与時で T_{max}（中央値）は 0.5～1.25 時間であった（モジュール 2.7.2 第 2.2.1 項）。外国人にダリドレキサント 25～50 mg を単回投与した時の T_{max}（中央値）はおおむね 1～2 時間であった（モジュール 2.7.2 第 3.1.1 項）。

日本人の非高齢者及び高齢者にダリドレキサント 10～50 mg を投与した時、1 日目の投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 5.4～11.3 時間であった（モジュール 2.7.2 第 2.2.1 項）。外国人にダリドレキサント 25～50 mg を単回投与した時の $t_{1/2}$ の幾何平均値はおおむね 8 時間程度であった（モジュール 2.7.2 第 3.1.1 項）。したがって、ダリドレキサントの半減期は、一般的な人の夜間の睡眠時間に近いと考えられた。

ダリドレキサントを反復投与したときの薬物動態パラメータは単回投与時と同程度であった。ダリドレキサントは 3 日以内に定常状態に到達し、累積は全く又はほとんど認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.1.2 項）。

成人及び高齢被験者に対してダリドレキサントを夜に反復投与した後の翌朝（投与 8 時間後）の平均血漿中濃度は、初回投与後の値と比較してわずかに（約 20%）高かった。また、ダリドレキサントを夜投与したときの薬物動態パラメータは、朝投与時と同様であった（モジュール 2.7.2 第 3.1.3 項）。

AC-078-101 試験では、ダリドレキサント 5～200 mg の投与を行ったところ、5 mg から 50 mg までの C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加したが、200 mg までては C_{max} 及び AUC の増加は用量比例性を下回った。これは、ダリドレキサント 50 mg 超の用量で、ダリドレキサントの水への溶解度が低下することに起因するものと考えられた。ダリドレキサント日本人非高齢者及び高齢者を対象とした ID-078-116 試験においてダリドレキサントの用量比例性を検討したところ、ダリドレキサント 10 mg から 50 mg 投与後の C_{max} の傾きの推定値は、非高齢者、高齢者の Day 1 及び Day 4 で 0.60～0.78 の範囲であり、用量比例性を下回った。$AUC_{0\text{-}24}$ の傾きの推定値は、非高齢者では Day 1 及び Day 4 で 0.98 及び 0.93、高齢者では、Day 1 及び Day 4 で 0.77 及び 0.65 で

あり、おおむね用量比例性を示した。（モジュール 2.7.2 第 3.1.4 項）。

ダリドレキサントの絶対的バイオアベイラビリティは 62%、定常状態での分布容積は 31 L であった。ダリドレキサントの血漿タンパク結合率は高く、約 99.9%であった。

健康な授乳婦にダリドレキサント 50 mg を単回経口投与した場合、ダリドレキサントの母乳中濃度－時間プロファイルは、血漿中濃度－時間プロファイルと同様な推移を示した。母乳中のダリドレキサントは投与 2.0 時間後に最大に達し、$t_{1/2}$6.99 時間（平均値）で消失した。母乳中ダリドレキサントの累積排泄量の平均値は 0～24 時間で 0.009 mg、0～72 時間で 0.010 mg であり、ダリドレキサント投与量に対して 0.02%に相当した（モジュール 2.7.2 第 3.3.7 項）。

3.1.2 代謝及び排泄

ダリドレキサントは主に CYP3A4 により代謝される。非臨床試験では、CYP3A4 は *in vitro* 総代謝活性の 89%を占め、その他の酵素の寄与はわずかであった。

ダリドレキサントの代謝物として、ヒト血漿、尿及び糞便中において合計 77 種が同定された。ヒト血漿中における主な代謝物は 3 種であり、M3（ACT-776063）：28.9%、M1（ACT-776537）：12.7%及び M10（ACT-1016-3307）：9.0%であった。これら 3 種類の主要代謝物のヒト OX1R 及び OX2R の両受容体に対する *in vitro* 阻害活性は、親化合物と比較して 1/8～1/1545 倍であり、ダリドレキサントの薬理作用には寄与しないと考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.1.5.3 項）。

ヒトでのマスバランスの検討において、尿及び糞便からの放射能の累積回収率は 84.5%であり、主な消失経路は糞便中への排泄（56.6%）であった。尿及び糞便中で回収された未変化体は微量（0.3%）であった（モジュール 2.7.2 第 2.2.2.1 項）。

3.2 不眠症患者における薬物動態

ダリドレキサントは不眠症患者に対して就寝前の投与を予定している。就寝前に投与した後の薬物動態の検討は夜間の経時的な検体採取を必要とし、睡眠を妨げる可能性があるため、不眠症患者における完全な薬物動態の検討は行っていない。

不眠障害患者を対象とした第 2 相（AC-078A201、AC-078A202 及び ID-078A206）及び第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、投与翌朝（投与後 9～10 時間）にダリドレキサントの血漿中濃度を測定した。血漿中濃度は検討した用量範囲で、ほぼ投与量に比例して増加した。投与期間が 12 週であった第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、投与 4 週後～12 週後で累積は認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.1.3 項）。

3.3 内因性要因

ダリドレキサントの薬物動態に対し、年齢、性別、体型、人種、肝機能障害、腎機能障害等の内因性要因が及ぼす影響について以下に記載した。母集団 PK 解析では、人口統計学的要因について探索的な検討を行った（モジュール 2.7.2 第 3.6 項）。

3.3.1 年齢

日本人の非高齢者及び高齢者を対象とした ID-078-116 試験において、ダリドレキサント 10～50 mg 投与後、血漿中薬物濃度の推移は、非高齢者と高齢者で類似していた。ダリドレキサントの Day 1 の薬物動態パラメータにおける高齢者の非高齢者に対する幾何平均比は、C_{max} は 0.99～1.24、AUC_{0-24} では 0.91～1.27、$t_{1/2}$ は 1.41～2.01 であった。高齢者で $t_{1/2}$ が遅延する傾向があったが、C_{max} 及び AUC_{0-24} では非高齢者と高齢者で大きな違いはなかった。高齢者で $t_{1/2}$ が延長したのは、血漿中濃度が C_{max} から低下しトラフ濃度を示す付近において、非高齢者より高齢者の血漿中濃度がわずかに高値を示したことに起因するが、この最終相の AUC に対する寄与が小さいため、曝露量に大きな違いが生じなかったと考えられた（モジュール 2.7.2 第 2.2.1 項）。

外国人では、高齢者及び非高齢者に対してダリドレキサント 25 mg を投与したときの薬物動態パラメータを比較したところ、高齢者での C_{max} 及び AUC_{0-24} は非高齢者と比較しそれぞれ 36%及び 35%増加し、$t_{1/2}$ は 66%延長したが、薬物吸収は速やかであり同様であった（AC-078-102 試験）。これは、第 2 相及び第 3 相試験において高齢者の翌朝の血漿中薬物濃度が非高齢者と比較してわずかに高くなったことの要因と考えられた。一方、第 2 相及び第 3 相試験において高齢者及び非高齢者のいずれにおいても、ダリドレキサントの血漿中濃度と安全性評価項目［Coding Sub test（WAIS-IV 知能検査 符号）総スコア及び睡眠日誌の VAS の朝の眠気］のベースラインからの変化量に相関は認められなかったことから、高齢者での曝露がわずかに高いことは臨床的に意味のない程度であることが示された（モジュール 2.7.2 第 3.1.6 項）。

以上より、ダリドレキサントの薬物動態は、非高齢者と高齢者で大きな違いはなく、高齢者での用量調節は不要と考えられた。

3.3.2 性別

ダリドレキサントの臨床薬理試験において、薬物動態パラメータに対する性別の影響は認められなかった。

第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度は女性の方が男性よりもわずかに高かった。母集団 PK 解析において、身体組成（除脂肪体重及び体脂肪量）を考慮し検討したところ、性差は認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.1.6 項）。

3.3.3 BMI 及び体重

外国で実施した第 1 相及び第 2 相試験では、ダリドレキサントの薬物動態に対する BMI 及び体重の影響は認められなかったが、第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、ダリドレキサントの血漿中濃度は BMI の上昇に伴い上昇する傾向が認められた。母集団 PK 解析において BMI、体重、除脂肪体重及び体脂肪量に関して検討したところ、除脂肪体重及び体脂肪量は分布容積（Vd）、コンパートメント間の薬物移動速度（Q）及び消失と関連性があったが、その程度は臨床的に意味のないものであった。BMI を含む体型指標による用量調節の必要はないと考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.1.6 項）。

3.3.4 人種（日本人と外国人の薬物動態の類似性）

健康な日本人と白人被験者を対象とした AC-078-105 試験において、日本人と白人の薬物動態について比較した。白人と日本人の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比（日本人／白人）は、ダリドレキサント 25 mg 投与後では、Day 1 では 1.00 及び 0.87、Day 5 では 1.08 及び 1.12、ダリドレキサント 50 mg 投与後では、Day 1 では 0.97 及び 1.18、Day 5 では 1.40 及び 1.31 であった。日本人と白人の C_{max} 及び AUC_{0-24} はほとんと違いがなく、最も違いが大きかったダリドレキサント 50 mg 投与後の Day 5 においてもその差はわずかであった。

国内外で実施された臨床薬理試験において、成人（非高齢者）にダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg 単回投与時（あるいは反復投与時の Day 1）の薬物動態パラメータを表 3-1 に示した。外国人を対象とした試験の薬物動態パラメータには複数の試験で幅が見られたが、AC-078-105 試験の日本人集団（反復投与時の Day 1）及び日本人を対象として実施した ID-078-116 試験（反復投与時の Day 1）における C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は、外国人を対象とした試験の幾何平均値の幅の範囲内にあったことから、日本人と外国人での薬物動態は類似していると考えられた。

以上より、日本人と外国人の薬物動態に違いはないと考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.1.6 項）。

表 3-1. ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg 単回投与時[1)]の薬物動態パラメータ（HGC 又は錠剤）

投与量		試験／製剤 集団：平均年齢（歳）	N	C_{max} （ng/mL）	T_{max} （h）	AUC_{0-24} （ng·h/mL）	$t_{1/2}$ （h）
25 mg	外国人	AC-078-101／HGC	6	632	1.00	2568	6.1
		成人男性：26.3		(516, 774)	(0.8, 2.5)	(1612, 4092)	(4.1, 9.1)
		AC-078-102[2)]／HGC	8	614	1.17	3502	5.9
		成人男女(パート A)：24.2[3)]		(466, 810)	(1.0, 3.0)	(2413, 5084)	(4.8, 7.3)
		AC-078-104／HGC	20	716	0.97	4252	7.6
		成人男性：28.9		(613, 836)	(0.5, 3.0)	(3414, 5295)	(6.3, 9.2)
		AC-078-105[2)]／HGC	8	740	1.25	4449	7.6
		白人成人男女：24.6		(491, 1116)	(1.0, 2.0)	(2984, 6633)	(5.4, 10.9)
	日本人	AC-078-105[2)]／HGC	8	737	1.10	3870	8.7
		日本人成人男女：32.8		(519, 1046)	(0.5, 3.0)	(2632, 5692)	(8.1, 9.4)
		ID-078-116[2)]／錠剤	6	720	0.50	3821	6.0
		日本人成人男女：25.0		(568, 914)	(0.5, 3.0)	(2941, 4964)	(4.5, 7.9)
50 mg	外国人	AC-078-101／HGC	6	1231	2.00	6947	5.9
		成人男性：22.7		(963, 1576)	(0.7, 3.0)	(4838, 9976)	(4.8, 7.4)
		AC-078-105[2)]／HGC	8	1215	0.75	5741	6.0
		白人成人男女：25.1		(883, 1673)	(0.5, 2.0)	(4725, 6976)	(4.2, 8.5)
		ID-078-107／錠剤	67	1115	1.05	6715	7.5
		健康成人男女[4)]：31.6[5)]		(1012, 1229)	(0.55, 6.13)	(6067, 7431)	(6.7, 8.3)
		ID-078-111／錠剤	19	1348	1.50	8834	7.9
		成人男女：25.6		(1133, 1604)	(0.48, 5.00)	(7016, 11122)	(6.6, 9.6)
		ID-078-113／錠剤	19	947	2.00	7556	8.9
		成人男性（絶食）：32.5		(806, 1112)	(0.5, 5.0)	(6358, 8981)	(7.7, 10.3)
		ID-078-114[2)]／錠剤	23	1050	1.50	5194	7.8
		成人男女：43.7		(904, 1219)	(0.50, 1.52)	(4426, 6096)	(6.6, 9.1)
		ID-078-117／錠剤	35	747	1.50	6535	8.5
		成人男女(夜間投与)：38.4[6)]		(663, 842)	(0.50, 6.03)	(5797, 7367)	(7.4, 9.8)
		ID-078-120／錠剤	24	753	1.00	-[7)]	9.2
		成人男性：33.7		(579, 980)	(0.75, 4.00)	-[7)]	(7.9, 10.8)
	日本人	AC-078-105[2)]／HGC	8	1183	1.25	6756	7.2
		日本人成人男女：28.1		(974, 1439)	(0.5, 3.0)	(5792, 7880)	(5.7, 9.0)
		ID-078-116[2)]／錠剤	6	842	0.75	6773	6.8
		日本人成人男女：30.2		(453, 1565)	(0.5, 3.0)	(4519, 10153)	(5.4, 8.5)

データは幾何平均（95%CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
1)：単回投与時（あるいは反復投与時の Day 1）の薬物動態パラメータを検討した試験で、高齢者を含まないデータを有する試験
2)：反復投与時の Day 1 のデータ
3)：平均年齢はパート A 全体 23 例の平均値
4)：レクリエーションドラッグ使用者
5)：50 mg の薬物動態解析から除外された 2 例を含む 69 例の平均値
6)：50 mg の薬物動態解析から除外された 1 例を含む 36 例の平均値
7)：AUC_{0-24} は算出していない

出典：モジュール 5.3.3.1.1、モジュール 5.3.3.1.2、モジュール 5.3.3.4.2、モジュール 5.3.3.3.1、モジュール 5.3.4.1.1、モジュール 5.3.4.1.3、モジュール 5.3.1.1.1、モジュール 5.3.4.1.4、モジュール 5.3.3.1.3、モジュール 5.3.4.1.5、モジュール 5.3.3.4.4

3.3.5 肝機能障害

外国で実施した ID-078-112 試験において、健康被験者と比較し、軽度及び中等度の肝機能障害患者ではダリドレキサント 25 mg を投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が減少（それぞれ 26～49%及び 50～58%）し、T_{max} はわずかに遅延した。ダリドレキサントの $t_{1/2}$ は中等度の肝機能障害患者では 2.1 倍に延長したが、軽度の肝機能障害患者では変化はなかった。

一方、ダリドレキサントの投与 1 時間後の血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比（C_u/C）は、健康被験者と比較し軽度の肝機能障害患者では 1.6 倍、中等度の肝機能障害患者では 2.2 倍に上昇した。薬理学的活性を有する非結合型ダリドレキサントの薬物動態をみると、軽度肝機能障害患者では C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び見かけの遊離型薬物の全身クリアランス（CL_u/F）は健康被験者と同程度であり、中等度の肝機能障害患者では、C_{max} は同程度であったが、$AUC_{0-\infty}$（1.6 倍に増加）及び CL_u/F（37%減少）に差が認められた。非結合型ダリドレキサントの $t_{1/2}$ は、健康被験者と比較し、軽度の肝機能障害患者では同程度であったが、中等度の肝機能障害患者では 2.1 倍に延長した（モジュール 2.7.2 第 3.1.6 項）。

以上の結果より、軽度の肝機能障害患者ではダリドレキサントの用量を調節することなく使用することが可能であるが、中等度の肝機能障害患者では、半減期が延長する結果、反復投与時により曝露量が増加することが予測されるため慎重な投与が必要であり、最大用量は 25 mg とすべきと考えられた。重度の肝機能障害患者での検討は行われていないため、重度の肝機能障害患者に対するダリドレキサントの投与は推奨されない。

3.3.6 腎機能障害

外国で実施した ID-078-115 試験において、重度の腎機能障害患者に対してダリドレキサントの 25 mg を単回投与したところ、健康被験者と比較し C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$ の値にほとんど変化は認められなかった。健康被験者と比較し、$AUC_{0-\infty}$は 1.2 倍に増加したが、対応する CL/F 及び V_z/F はそれぞれ 13%及び 15%減少した。C_u/C に 2 群間で差は認められず、投与 1 時間後及び 3 時間後に測定した C_u/C の平均値は 0.20～0.24%であった（モジュール 2.7.2 第 3.1.6 項）。

これらの結果に基づき、ダリドレキサントはいずれの重症度の腎機能障害患者に対しても用量調節の必要なく投与することができる。

3.4 外因性要因

3.4.1 食事の影響

外国で実施した ID-078-113 では、申請製剤の錠剤である 50 mg 錠を使用し、食事の影響を検討した。高脂肪・高カロリー食の摂取により、ダリドレキサント 50 mg の T_{max} は 1.3 時間遅延し、C_{max} は 16%減少した。$t_{1/2}$ 及び AUC に対する食事の影響はわずかであった（モジュール

2.7.2 第 3.1.7 項)。ダリドレキサントは食事の摂取に関係なく服用可能であるが、他の多くの不眠症治療薬と同様に高脂肪・高カロリー食の摂取時又は摂取直後に投与したとき、作用の発現が遅延する可能性がある。

3.4.2 薬物相互作用

3.4.2.1 被相互作用薬としてのダリドレキサント

ダリドレキサントのクリアランスは主に CYP3A4 に依存し、非臨床試験の成績では代謝活性の 89%を占めていた。ダリドレキサントの薬物動態に対する CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の影響を評価した。また、ダリドレキサントの溶解度は pH に依存するため、ダリドレキサントの薬物動態に対する胃内 pH 調整剤ファモチジンの影響、更に、中枢神経系への作用を有するエタノール及び citalopram のダリドレキサントの薬物動態への影響について検討した。なお、これらの薬物相互作用は、実施した薬物相互作用試験の結果に PBPK モデリングの結果も加えて検討した（モジュール 2.7.2 第 3.1.7 項)。薬物相互作用試験の結果は PBPK モデリングによって再現されていたため、PBPK モデリングの結果は、臨床で検討されていないダリドレキサント（25 mg 及び 50 mg）と CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用の結果を予測する上で十分な信頼性を有すると考えられた。

- 中程度の CYP3A4 阻害剤ジルチアゼムの影響
  ダリドレキサント 25 mg と中程度の CYP3A4 阻害剤のジルチアゼム（240 mg、定常状態）と併用投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.4 倍及び 2.4 倍に上昇した。
- 中程度の CYP3A4 誘導剤エファビレンツの影響
  ダリドレキサント 50 mg と中程度の CYP3A4 誘導剤のエファビレンツ（600 mg、定常状態）を併用投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 35%及び 61%低下した。
- 胃内 pH 調整剤ファモチジンの影響
  ダリドレキサント 50 mg と競合的 H_2 受容体阻害剤のファモチジン 40 mg を併用投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} は 39%低下し、T_{max} はわずかに遅延（0.5 時間延長）し、$t_{1/2}$ は 1.3 倍に延長したが、総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は変化しなかった。
- エタノールの影響
  ダリドレキサント 50 mg 投与とエタノール静脈内投与を併用したとき、ダリドレキサントの T_{max} は 1.25 時間遅延したが、その他の薬物動態パラメータの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は変化しなかった。
- 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）の citalopram の影響
  ダリドレキサント 50 mg と citalopram（20 mg、定常状態）を併用投与したとき、ダリドレキサントの C_{max}、AUC_{0-24}、$t_{1/2}$ のいずれに対しても影響は見られなかった。

以上、薬物相互作用試験及び PBPK モデリングによる検討より、ダリドレキサントの使用にお

ける注意喚起として、以下の内容が必要と考えられた。

- 中程度の CYP3A4 阻害剤と併用投与する際には、ダリドレキサントの用量調節（減量）が推奨される。強い CYP3A4 阻害剤との併用投与は推奨されない（弱い CYP3A4 阻害剤との併用において用量調節は不要）。
- 中程度又は強い CYP3A4 誘導剤との併用投与によりダリドレキサントの効果が減弱する可能性がある。

3.4.2.2 相互作用薬としてのダリドレキサント

ダリドレキサントの *in vitro* 試験の結果では、ダリドレキサントによる最も強力な阻害作用は、CYP3A4 を介した代謝及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）に対して認められた。したがってダリドレキサント 25 mg 投与時の相互作用薬としての可能性を 2 つの薬物相互作用試験（AC-078-104 試験：CYP3A4 基質ミダゾラム、ID-078-106 試験：BCRP 基質ロスバスタチン）で検討した。さらに、ダリドレキサント 50 mg 投与時の薬物相互作用の可能性を ID-078-125 試験＜ダビガトランエテキシラート［P-糖タンパク質（P-gp）基質］及びロスバスタチン併用投与＞及び ID-078-126 試験［ミダゾラム及びワルファリン（CYP2C9 基質）併用投与］で検討した。また、中枢神経系への作用を有するエタノール及び citalopram の薬物動態に対するダリドレキサントの影響についても ID-078-111 試験で検討した（モジュール 2.7.2 第 3.1.7 項）。

- CYP3A4 基質のミダゾラムの薬物動態に対するダリドレキサントの影響
  ミダゾラム 2 mg とダリドレキサント 25 mg を併用投与した結果、C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比（ダリドレキサント+ミダゾラム併用投与／ミダゾラム単独投与）の 90%CI が同等性許容区間の 0.80～1.25 内にほぼ収まっており、ミダゾラムの T_{max} の中央値がダリドレキサントの併用下及び非併用下で違いがなかった。したがって、ダリドレキサント 25 mg は、CYP3A4 に関して、相互作用薬として薬物相互作用（阻害及び誘導）を生じさせる可能性はないことが示された。
  ミダゾラム 2 mg とダリドレキサント 50 mg を併用投与したとき、ミダゾラムの曝露（AUC_{0-24}）は 42%増加した。CYP3A4 の誘導は見られなかった。
- CYP2C9 基質ワルファリンの薬物動態に対するダリドレキサントの影響
  ワルファリン 25 mg とダリドレキサント 50 mg を併用投与したとき、ダリドレキサントは (S)-ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった。
- P-gp 基質ダビガトランエテキシラートの薬物動態に対するダリドレキサントの影響
  ダビガトランエテキシラート 75 mg とダリドレキサント 50 mg を併用投与したとき、ダビガトランエテキシラートの曝露（AUC_{0-t}）は 42%増加した。
- BCRP 基質のロスバスタチンの薬物動態に対するダリドレキサントの影響
  ロスバスタチン 10 mg とダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を併用投与したとき、ダリドレキサントは、ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$にほとんど影響を及ぼさなかった。
- エタノールの薬物動態に対するダリドレキサントの影響

エタノールクランプを用いて、血中エタノール濃度を 0.6 g/L に維持するときに必要な総エタノール量を指標として、エタノールの薬物動態に対するダリドレキサントの影響を評価した。ダリドレキサント 50 mg を併用投与したとき、エタノール単独投与と比較し、ダリドレキサントは 0.6 g/L の血中エタノール濃度（クランプ）を維持するために必要なエタノール総投与量を変化させなかった［幾何平均比（95%CI）：1.00（0.97～1.02）］。

- Citalopram の薬物動態に対するダリドレキサントの影響
  Citalopram（20 mg、定常状態）とダリドレキサント 50 mg を併用投与したとき、ダリドレキサントは citalopram の C_{max}、AUC_{0-24} に影響を及ぼさなかった。

以上の検討結果より、ダリドレキサントの使用における注意喚起として、以下の内容が必要と考えられた。

- ダリドレキサント 50 mg と CYP3A4 基質で治療域の狭い薬剤と併用する場合、血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため注意が必要である。
- ダリドレキサント 50 mg と P-gp 基質で治療域の狭い薬剤と併用する場合、血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため注意が必要である。

3.5 薬力学

3.5.1 健康被験者における薬力学

外国人の健康被験者を対象にダリドレキサントを朝投与した時の薬力学について、AC-078-101 試験（単回投与：5～200 mg）及び AC-078-102 試験［反復投与（パート A）：10～75 mg］で評価した。朝、単回投与及び反復投与したときのいずれにおいても、25 mg 以上の用量で、客観的薬力学評価項目［Saccadic peak velocity（SPV）、Adaptive tracking、重心動揺により示されるヴィジランス及び注意力、視覚運動協応及び姿勢の安定性］に臨床的に意味のある変化が認められた。これらの変化は治験薬投与後 1 時間以内に認められ、T_{max} 付近で最大となった。ほとんどの項目で投与 10 時間後までにおおむねベースラインまで回復した。薬力学作用の程度及び持続時間は用量の増加とともに上昇及び延長し、200 mg（単回投与）及び 75 mg（反復投与）での薬力学作用はこれより低用量での作用より大きかった（モジュール 2.7.2 第 3.2.1 項）。

AC-078-105 試験では、日本人と白人におけるダリドレキサントの薬力学について検討した。客観的薬力学評価項目（SPV、Adaptive tracking 及び重心動揺）に対する用量依存的な作用が示された。この作用は治験薬投与後 1 時間以内に発現し、投与 1～2 時間後に最大作用が認められ、投与約 4～8 時間後にベースラインまで回復した。ダリドレキサント 50 mg で認められた作用は 25 mg よりわずかに大きかった。Day 1 と Day 5 の間に明確な差は認められなかった。最大作用は、白人被験者と比較して、日本人被験者で早い時期に見られる場合や、またその程度が日本人被験者で大きい場合があったが、これらは主にダリドレキサント 25 mg で認められた。全体として日本人被験者と白人被験者におけるダリドレキサントの薬力学作用はおおむね類似していた（モジュール 2.7.2 第 2.2.1 項、モジュール 2.7.2 第 3.2.4 項）。

ID-078-111 試験では、ダリドレキサント 50 mg とエタノールの静脈内投与（エタノールクラン

プ 0.6 g/L で 5 時間投与）を併用投与したところ、薬力学評価項目における相加作用が示された。ダリドレキサントとエタノールの相加作用を超える作用はいずれの薬力学評価項目に対しても認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.2.5 項）。なお、ダリドレキサント投与中のアルコール摂取には注意が必要である。

ID-078-114 試験では、ダリドレキサント 50 mg 及び citalopram 20 mg を併用投与した時、ダリドレキサント単独投与時と比べ、薬力学評価において意味のある違いは認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.2.5 項）。これらの結果に基づき、ダリドレキサントは 50 mg までの用量で citalopram と併用投与することができる。

3.5.2 安全性試験

3.5.2.1 QT 評価試験

ID-078-117 試験では、健康被験者を対象として QT 間隔に対するダリドレキサントの影響を評価した（TQT 試験）。ダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg の単回経口投与は QT 間隔に対して臨床的に意味のある作用を有さない［血漿中総ダリドレキサント濃度 3030 ng/mL まで 10 ms 超の QTcF（Fridericia 式で補正した QT 間隔）延長の発現を起こさない］ことが示された（モジュール 2.7.2 第 3.3.5 項）。なお、本試験で QTcF が 480 ms を超えた被験者はいなかった。

3.5.2.2 その他の安全性試験

ID-078-107 試験では、健康なレクリエーションドラッグ使用者を対象に、Drug Liking VAS の E_{max} を指標として、ダリドレキサントの乱用性について評価した。この内容は、第 5.4.6.1 項に記載した。

ID-078-108 試験では、睡眠障害を有していない健康被験者を対象に、自動車運転シミュレーターを用いて、自動車運転能力への影響を評価した。この内容は第 5.4.2 項に記載した。

ID-078-118 試験では、健康成人を対象に、ダリドレキサントを就寝前に投与し、夜間における姿勢安定性、聴覚的覚醒閾値及び認知機能に及ぼす影響を評価した。この内容は第 5.4.4.2 項に記載した。ID-078-109 試験では、中等度の COPD 患者、ID-078-110 試験では軽度又は中等度の OSA 患者及び ID-078-121 試験では重度の OSA 患者を対象に、夜間呼吸機能及び睡眠パラメータに対するダリドレキサントの影響を検討した。この結果は、第 5.5.1.4.3 項（中等度の COPD）及び第 5.5.1.4.4 項（軽度又は中等度の OSA 並びに重度の OSA）に記載した。

3.6 曝露量–反応関係

夜間に血液検体採取を繰り返すことは睡眠を妨げる可能性があることから、ダリドレキサントの曝露量と反応（有効性、安全性）関係を考察するのは困難である。したがって、投与翌朝の血漿中薬物濃度を測定し、有効性及び安全性評価項目との関係の解析を行った。

3.6.1 有効性

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、投与 4 週後及び 12 週後に、各ダリドレキサント投与群における有効性評価項目［持続入眠潜時（LPS）、WASO、sTST、IDSIQ sleepiness スコア、睡眠日誌の VAS（睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力）］とダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度との関連性を評価した。その結果、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度と有効性評価項目のベースラインからの変化量に相関は認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.4.1 項）。

3.6.2 安全性

海外第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202）において、各来院時の WAIS-IV（符号）、KSS（カロリンスカ眠気尺度）及び SDS（Sheehan 機能障害評価尺度）、並びに睡眠日誌の VAS の朝の眠気のベースラインからの変化量と、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度との関連性を評価した。ダリドレキサントの血漿中濃度とこれらのスコア又は朝の眠気のベースラインからの変化量に相関は認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.4.2 項）。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、ダリドレキサントの投与 4 週後及び 12 週後における、WAIS-IV（符号）の総スコア及び睡眠日誌の VAS の朝の眠気について、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度との関連性を評価した。ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度とこれらの評価項目のベースラインからの変化量に相関は認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.4.2 項）。

3.7 臨床薬理の結論

ダリドレキサントの臨床薬理試験から得られたデータから以下の結論を得た。

- ダリドレキサントは経口投与後、速やかに吸収され、$t_{1/2}$ 約 8 時間で血漿から消失した。
- ダリドレキサント 50 mg までの用量では、曝露量パラメータはほぼ用量に比例して増加した。
- 日本人と外国人で、ダリドレキサントの薬物動態は類似していた。
- ダリドレキサントは、年齢、性別、BMI に基づく用量調節は必要ない。
- 中程度の CYP3A4 阻害剤を併用投与中の患者では、ダリドレキサントの用量調節（減量）が推奨される。強い CYP3A4 阻害剤を投与中の患者でのダリドレキサントの使用は推奨されない。
- 中程度又は強い CYP3A4 誘導剤との併用投与によりダリドレキサントの効果が減弱する可能性がある。
- ダリドレキサント 50 mg と CYP3A4 基質で治療域の狭い薬剤と併用する場合は注意が必要である。
- ダリドレキサント 50 mg と P-gp 基質で治療域の狭い薬剤と併用する場合は注意が必要である。

- 中等度の肝機能障害患者では、ダリドレキサントの投与は慎重に行う必要がある。重度の肝機能障害患者でのダリドレキサントの使用は推奨されない。
- ダリドレキサントは食事の有無を問わず服用することができる。高脂肪・高カロリー食とともに投与した場合、ダリドレキサントの作用が遅延する可能性がある。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性を評価した臨床試験

不眠症に対するダリドレキサントの有効性は、国内第 2 相試験（ID-078A206）、海外第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202）、国内第 3 相試験（ID-078A304）、国内長期投与試験（ID-078A305、）海外第 3 相試験（ID-078A301、ID-078A302）及び海外第 3 相試験からの海外長期継続投与試験（ID-078A303）の計 8 試験で評価した。

本項では、検証的試験として実施した国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 試験（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）の成績を中心に考察した。長期投与時の有効性については、ID-078A305 及び ID-078A303 試験の成績をもとに述べる。また、日本人における客観的睡眠評価及び用量反応性については、ID-078A206 試験の成績から述べる。

有効性を検討した臨床試験は、モジュール 2.7.3 表 1-1 に示した。また、これらの試験の概要はモジュール 2.7.6 に示した。

4.2 有効性の評価項目

4.2.1 睡眠評価

国内では、「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」[薬食審査発 1213 第 1 号 2011]において、通常、検証的試験では主観的評価を用いて実施するとされている。国内第 3 相試験（ID-078A304）では、ガイドラインの記載に従い、被験者が記入（入力）する睡眠日誌を使用した主観的評価により睡眠の評価を行った。

DSM-5 において不眠障害は、「入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒のいずれか 1 つ以上を伴う睡眠の量又は質の不満に関する顕著な訴え」とされている。ダリドレキサントの国内第 3 相試験（ID-078A304）では、主要評価項目を sTST 及び sLSO のベースラインから 4 週後までの変化とした。sTST は睡眠の量を示す指標であり、入眠困難、睡眠維持困難及び早朝覚醒による不眠症状の程度を睡眠時間として評価するものである。sLSO は入眠潜時を示し、不眠障害の代表的な症状の 1 つである入眠困難を評価する指標である。ダリドレキサントの不眠症に対する有効性を評価するため、sTST 及び sLSO を主要評価項目として選択した。

国内長期投与試験の ID-078A305 試験は安全性の評価を主要目的とした試験であるが、ID-078A304 と同様の睡眠日誌を用いて、主観的評価による有効性の評価を投与から 52 週後まで経時的に行った。ID-078A304 及び ID-078A305 試験においては PSG を実施していないことから、客観的な睡眠評価は行っていない。

海外第 3 相試験の ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、全症例で PSG による評価を行った。主要評価項目は、睡眠維持困難と入眠困難の客観的な指標である WASO 及び LPS とした。PSG は、ベースライン、投与 4 週後、12 週後にそれぞれ連続した 2 晩実施し、各測定値は 2 晩の平均値を採用した。なお、これら 2 試験においては、睡眠日誌を用いた主観的睡眠評価も、副次あるいはその他の評価項目として実施した。海外第 3 相試験の継続投与試験であった ID-078A303 試験では、PSG による客観的評価は実施せず、睡眠日誌を用いた主観的評価を 52 週まで実施した。

国内で用量反応試験として実施した第 2 相試験の ID-078A206 試験では、PSG を実施し、客観的睡眠評価項目である WASO を主要評価項目とした。ID-078A206 試験においても、客観的評価項目及び主観的評価の両者を測定し、その結果から第 3 相試験における検討用量を選択することとした。この試験はクロスオーバー試験であり投与期間の 2 日間（2 晩）に PSG による測定を行った。また、第 4 期のみ入院下での 2 日間投与に続き自宅で 12 日間の投与を行った。入院時及び自宅での投与期には、睡眠日誌を用いた主観的評価を行った。

4.2.2 その他の評価項目

4.2.2.1 IDSIQ

IDSIQ（Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire）はイドルシアファーマシューティカルズがピッツバーグ大学の許諾の下、Daytime Insomnia Symptom Scale[Buysse 2007]を再構成し新たに開発した評価ツールであり、FDA（米国食品医薬品局）の PRO（患者報告アウトカム）ガイダンス[FDA 2009]の要求を考慮したものである。

DSM-5 では、不眠障害は夜間の睡眠困難だけではなく日中の障害も引き起こすとされ、これには、疲労感、日中の眠気の他、認知機能障害や気分の障害が含まれる。IDSIQ は、被験者の日中の眠気や気分の程度について質問することにより、ダリドレキサントの不眠障害における日中の症状に対する有効性を評価した。

IDSIQ は、国内第 3 相試験（ID-078A304）、国内長期投与試験（ID-078A305）、海外第 3 相試験（ID-078A301、ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）において、副次評価項目あるいはその他の評価項目として実施した。

4.2.2.2 睡眠日誌における VAS

睡眠日誌では、夜の睡眠の質及び睡眠の深さ、日中の覚醒度、日中の活動能力についても回答を得た。国内第 3 相試験（ID-078A304）、国内長期投与試験（ID-078A305）、海外第 3 相試験（ID-078A301、ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）において、その他の評価項目として実施した。

夜の睡眠の質及び睡眠の深さの質問では夜間の睡眠の満足度を評価し、日中の覚醒度及び日中の活動能力についての質問では、日中のパフォーマンスに関する評価を行った。

4.2.3 言語バリデーション

ID-078A304 及び ID-078A305 試験で使用した睡眠日誌及び IDSIQ は、海外第 3 相試験で用いた睡眠日誌及び IDSIQ の日本語版である。日本語版の作成では、日本製薬工業協会データサイエンス部会「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－[日本製薬工業協会 2016]」を参照し、不眠症患者を対象としたインタビューを含む言語バリデーションを行った（モジュール 5.3.5.4.4）。

4.3 治験対象集団

各試験における主な選択・除外基準はモジュール 2.7.3 表 1-3 に示した。

ダリドレキサントの不眠症に対する有効性を評価したすべての試験において、DSM-5[APA 2013]の基準により不眠障害と診断された患者を対象とした。以下に国内第 2 相試験（ID-078A206 試験）、国内第 3 相試験（ID-078A304 及び ID-078A305）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の 5 試験の治験対象集団について述べる。なお、ID-078A303 試験は、長期継続投与試験であり、ID-078A301 又は ID-078A302 に参加した、12 週間の投与を終了した被験者が対象であった。

国内第 3 相試験（ID-078A304 及び ID-078A305）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の対象患者の年齢は、18 歳以上であった。ID-078A206 試験では、16 歳以上 65 歳未満としていた。

すべての試験において睡眠日誌による主観的睡眠パラメータによる選択基準を設け、入眠潜時 30 分以上、中途覚醒時間 30 分以上、総睡眠時間 6.5 時間以下のすべてを満たした患者を対象とし、すべての試験において同じ基準であった。

PSG を実施した ID-078A206、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、主観的睡眠パラメータに加え、PSG による客観的睡眠パラメータによる選択基準も設け、入眠潜時 20 分以上、中途覚醒時間 30 分以上、総睡眠時間 420 分未満のすべてを満たした患者を対象とし、3 試験において同じ基準を用いた。

BMI は、日本で実施した ID-078A304 及び ID-078A305 試験では 30.0 kg/m^2 未満を対象とし、ID-078A206 試験では、18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 未満を対象とした。一方、外国で実施した ID-078A301 及び ID-078A302 では、18.5 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下を対象とした。

合併症に関しては、ID-078A305 試験を除く 4 試験では、大うつ病、不安障害、統合失調症等の精神疾患の合併のある患者を除外した。ID-078A305 試験では、急性あるいは不安定な精神疾患は除外としたが、これに該当しない精神疾患を合併する患者は、治療中であっても治験参加が可能であった。

ID-078A206 試験を除く 4 試験では、50 歳以上の場合 MMSE-J（精神状態短時間検査日本版、海外試験では MMSE）を実施し、25 点未満であった患者は除外した。ID-078A206 試験では MMSE-J による基準は設けていなかったが、対象年齢の上限は 65 歳未満としていた。

全 5 試験の選択・除外基準を比較すると、ID-078A206 試験で 65 歳以上の患者を対象としていなかったこと、及び ID-078A305 試験において精神疾患を有する患者の一部を対象としていたことの違いがあったが、これらの 2 点以外には 5 試験間で大きな違いはなかった。

4.4 ダリドレキサントの投与量及び根拠

国内第 3 相試験の ID-078A304 及び ID-078A305 試験では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg 投与時の有効性について検討した。これらの検討用量は、国内第 3 相試験に先立って実施した国内第 2 相試験（ID-078A206）の成績に基づき設定した。

ID-078A206 試験では、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg、50 mg についてプラセボを対照に

検討した。ベースラインから Day 1/2 までの変化において、客観的評価項目（WASO、LPS 及び TST）及び主観的評価項目（sWASO、sLSO 及び sTST）のすべてにおいて用量依存的な有効性を示し、また、ダリドレキサント 50 mg は、すべての評価項目においてプラセボに対して有意な改善を示した（WASO、LPS 及び TST でいずれも p<0.0001、sWASO、sLSO 及び sTST でそれぞれ p=0.0014、p=0.0128、p=0.0004）。また、最終投与期（4 期目）は、入院下での 2 日に続き自宅にて 12 日間ダリドレキサントの投与（計 14 日間）を行い、睡眠日誌により評価したところ、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対して有意な sTST の延長を示した（p=0.0366）。これらの結果から、ID-078A304 試験においては、ダリドレキサント 50 mg の 1 日 1 回投与による検討が必要と考えられた。一方で、PSG による客観的睡眠パラメータでは、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg もプラセボに対し有意な有効性を示していたことから、リスク・ベネフィットの観点より推奨される用量が、50 mg よりも低用量となる可能性も考えられた。したがって、国内第 3 相試験の ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を検討用量とし、プラセボを対照に設定した。ID-078A305 試験はオープンラベルの長期投与試験であったが、ID-078A304 試験と同様に、ダリドレキサントの検討用量は 25 mg 及び 50 mg とした。なお、ID-078A206 試験におけるダリドレキサント 10 mg は、客観的睡眠パラメータにおける有効性が 25 mg より劣っていたことから、検討用量には加えなかった。

海外第 3 相試験の ID-078A301 試験では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg についてプラセボを対照に検討した。また、ID-078A302 試験は、ダリドレキサントの 10 mg 及び 25 mg についてプラセボを対照に検討した。ID-078A303 試験では、ID-078A301 又は ID-078A302 試験においてダリドレキサントの実薬投与を受けた被験者は、その用量を継続した。ID-078A301 又は ID-078A302 試験でプラセボの投与を受けた被験者は、ID-078A303 試験の開始時に無作為化により、半数はそのままプラセボ、残りの半数はダリドレキサント 25 mg の投与を受けた。

4.5 検証的試験の統計解析

検証的試験として実施した ID-078A304 試験及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）では、次の手法により統計解析を実施した。

4.5.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験では、主要評価項目の sTST と sLSO に対してそれぞれ以下の帰無仮説 H_{0sTST} と H_{0sLSO} を設定した。

- H_{0sTST}：4 週時の sTST のベースラインからの変化　ダリドレキサント 50 mg－プラセボ= 0
- H_{0sLSO}：4 週時の sLSO のベースラインからの変化　ダリドレキサント 50 mg－プラセボ= 0

この sTST 及び sLSO のベースラインからの変化について、それぞれのベースライン値、投与群、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、観察週（Week 2、Week 4）を固定効果、被験者を変量効果、投与群と観察週及びベースライン値と観察週を交互作用項とした線形混合効果モデルを用いた。また、無構造共分散行列を基本により測定間の相関をモデル化し、対比を用いてプラセボとダリドレキサント 50 mg との比較を行った。

この方法は欠測値の発生機序が Missing At Random の仮定に基づいた。

比較に際しては、検定の多重性による第 1 種の過誤の増大を防ぐため、階層的閉手順により 4 週時における sTST においてプラセボとダリドレキサント 50 mg との比較を行い、両側有意水準 0.05 で H_{0sTST} が棄却された場合、4 週時における sLSO においてプラセボとダリドレキサント 50 mg との比較を行うこととした。

また、治療効果の大きさを評価するために、sTST 及び sLSO のベースラインからの変化の分布を投与群別に評価した。

ダリドレキサント 25 mg の有効性については、副次評価項目として、50 mg の評価と同様の手法を用いてプラセボとの比較を行った。

4.5.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）

海外の第 3 相試験は、規制当局との協議の結果、同じデザインの 2 試験をダリドレキサントの用量のみを変えて実施した（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）。ID-078A301 試験の高用量は 50 mg であり、低用量は 25 mg であった。また、ID-078A302 試験の高用量は 25 mg であり、低用量は 10 mg であった。

ID-078A301 と ID-078A302 試験の両試験においては、投与 4 週後及び 12 週後に評価する主要及び副次評価項目について、各試験に含まれていた 2 用量に対する複数の帰無仮説の検定では、第 1 種の過誤確率は試験全体で制御した。各試験において低用量より高用量を優先し、各用量において投与 12 週後より 4 週後を優先した。

主要評価項目（WASO 及び LPS）及び副次評価項目（sTST 及び IDSIQ sleepiness スコア）それぞれについて、4 つの帰無仮説を以下のように定義した。

- H1: 4 週後の「高用量」–「プラセボ」= 0
- H2: 12 週後の「高用量」–「プラセボ」= 0
- H3: 4 週後の「低用量」–「プラセボ」= 0
- H4: 12 週後の「低用量」–「プラセボ」= 0

「高用量」、「低用量」及び「プラセボ」は、所定の評価項目（WASO、LPS、sTST 又は IDSIQ sleepiness スコア）に関するベースラインからの平均変化量を表している。それぞれの帰無仮説を対立仮説、すなわちダリドレキサントが所定の用量と測定時点でプラセボと比べ各評価項目を改善するという仮説に対して検定した。

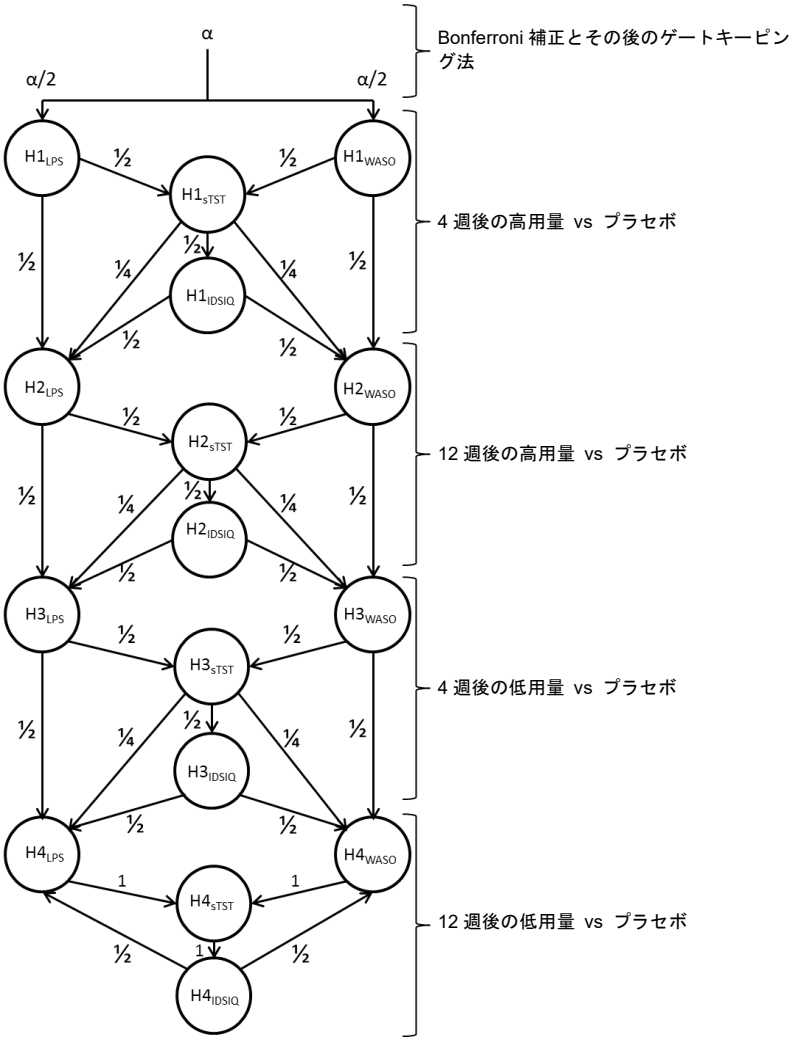
各帰無仮説に適用した検定順序及び α 水準は、両側有意水準 5%で試験全体の第 1 種の過誤を制御する、Bonferroni 法に基づくゲートキーピング法に従った[Bretz 2009]。

まず、2 つの異なる主要評価項目（WASO 及び LPS）の同時評価（多重比較）を行い、Bonferroni 法による補正を適用し、いずれの評価項目も、両側有意水準 5%の半分の確率で判定した。

その他の仮説は、高用量のダリドレキサントとプラセボの比較を投与 4 週後から 12 週後の順に行い、次いで低用量のダリドレキサントとプラセボの比較を投与 4 週後から 12 週後の順に行うゲートキーピング法に従って検定した。一定の帰無仮説（ノード）が棄却されたときに分配される、事前に規定した有意水準の比率（重み）を、図 4-1 の矢印上に示した。もし特定の帰無仮

説を棄却できなかった場合、その検定に使用したα水準は当該ノードに含めて、更に分配することはしなかった。

図 4-1. 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）の仮説検定戦略



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 9-2、モジュール 5.3.5.1.2 図 9-2

4.6 人口統計学的特性

国内第 2 相試験（ID-078A206）、国内第 3 相試験（ID-078A304）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び海外第 3 相試験（ID-078A301、ID-078A302）の 5 試験の被験者の人口統計学的特性はモジュール 2.7.3 第 3.1 項に示した。

年齢は、ID-078A206 試験は 65 歳以上の高齢者を対象としていなかったため、最も平均年齢が低かったが、ID-078A206 試験を除く 4 試験で平均値はほぼ同様であった。

65 歳以上の被験者の割合は、国内で実施した ID-078A304 及び ID-078A305 試験で約 30%、海外で実施した ID-078A301 及び ID-078A302 試験で約 40%であった。

性別は、国内で実施した ID-078A304、ID-078A305 及び ID-078A206 試験では、男女の割合は約半数ずつに近かったが、海外で実施した ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、いずれも女性の方が多数であり全体の 67.1～69.0%であった。

国内で実施した ID-078A304、ID-078A305 及び ID-078A206 試験では、すべての症例がアジア人であった。海外で実施した ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、いずれも白人が約 90%を占めていた。

国内で実施した ID-078A304、ID-078A305 及び ID-078A206 試験での BMI の平均値は、それぞれ 22.67 kg/m^2、22.85 kg/m^2 及び 22.74 kg/m^2 であった。海外で実施した ID-078A301 及び ID-078A302 試験での BMI の平均値は、それぞれ 26.449 kg/m^2 及び 26.126 kg/m^2 であった。

全体としては、人種を除くと各試験間で著しい差は見られなかった。

4.7 有効性の成績

ID-078A304 試験は 4 週間投与の試験であり、投与 2 週後及び 4 週後の評価を行った。ID-078A301 及び ID-078A302 試験の投与期間は 12 週であり、投与 4 週後及び 12 週後の評価を行った。ID-078A305 試験は 52 週間投与の試験であり、投与 52 週後まで評価した。

4.7.1 総睡眠時間に対する有効性

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、不眠障害患者における sTST を延長し、総睡眠時間の改善に有効であることが示された（表 4-1）。また、これらの結果は海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において PSG により測定した TST の成績により裏付けられるものであった。

表 4-1. sTST（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95%CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95%CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A304				
ベースラインから投与2週後までの変化				
25 mg (N=163)	314.37 (52.043)	29.92 (23.899, 35.932)	14.30 (6.053, 22.537)	<0.001
50 mg (N=162)	314.86 (54.250)	32.02 (25.965, 38.067)	16.40 (8.144, 24.647)	<0.001
プラセボ (N=163)	317.82 (52.493)	15.62 (9.670, 21.571)	-	-
ベースラインから投与4週後までの変化				
25 mg (N=163)	314.37 (52.043)	29.67 (23.197, 36.134)	9.23 (0.332, 18.137)	0.042
50 mg (N=162)	314.86 (54.25)	40.73 (34.237, 47.221)	20.30 (11.393, 29.203)	<0.001
プラセボ (N=163)	317.82 (52.493)	20.43 (14.032, 26.830)	-	-
ID-078A301				
ベースラインから投与4週後までの変化				
25 mg (N=310)	309.8 (60.1)	34.2 (28.7, 39.6)	12.6 (5.0, 20.3)	0.0013[1)]
50 mg (N=310)	313.2 (57.6)	43.6 (38.2, 49.1)	22.1 (14.4, 29.7)	<0.0001[1)]
プラセボ (N=310)	315.9 (53.1)	21.6 (16.1, 27.0)	-	-
ベースラインから投与12週後までの変化				
25 mg (N=310)	309.8 (60.1)	47.8 (41.3, 54.3)	9.9 (0.8, 19.1)	0.0334[1)]
50 mg (N=310)	313.2 (57.6)	57.7 (51.2, 64.2)	19.8 (10.6, 28.9)	<0.0001[1)]
プラセボ (N=310)	315.9 (53.1)	37.9 (31.4, 44.4)	-	-
ID-078A302				
ベースラインから投与4週後までの変化				
10 mg (N=307)	308.4 (51.4)	41.0 (35.4, 46.6)	13.4 (5.5, 21.2)	0.0009
25 mg (N=309)	308.5 (52.8)	43.8 (38.1, 49.4)	16.1 (8.2, 24.0)	<0.0001[1)]
プラセボ (N=308)	307.6 (51.5)	27.6 (22.0, 33.3)	-	-
ベースラインから投与12週後までの変化				
10 mg (N=307)	308.4 (51.4)	50.7 (44.4, 57.0)	13.6 (4.7, 22.5)	0.0028
25 mg (N=309)	308.5 (52.8)	56.2 (49.8, 62.5)	19.1 (10.1, 28.0)	<0.0001[1)]
プラセボ (N=308)	307.6 (51.5)	37.1 (30.8, 43.5)	-	-

1)：多重性調整後に統計学的に有意
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-1 及び表 15.2.23、モジュール 5.3.5.1.1 表 11-9 及び表 11-10、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-9 及び表 11-10 を改変

4.7.1.1 sTST

ID-078A304 試験において sTST は主要評価項目、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では副次評価項目であった。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 50 mg の投与 4 週後の sTST のベースラインからの変化において、プラセボに対して統計学的に有意な延長（p<0.001）を示し、本試験の主要目的の 1 つ目を達成した。ダリドレキサント 50 mg は、プラセボと比較し投与 2 週後のベースラインから

の変化においても sTST の延長（p<0.001）を示した。また、ダリドレキサント 25 mg は、プラセボと比較したベースラインからの変化において、投与 2 週後及び 4 週後のいずれも sTST の延長を示した（それぞれ p<0.001 及び p=0.042）。ダリドレキサント 25 mg は投与 2 週後に得られた改善を 4 週後も維持し、50 mg では 4 週後において更に大きな改善が認められた。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサントの投与 4 週後の sTST のベースラインからの変化において、25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、プラセボに対して有意な延長を示した（それぞれ p=0.0013 及び p<0.0001）。また、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、投与 12 週後の sTST のベースラインからの変化においてもプラセボに対して有意な延長を示し（それぞれ p=0.0334 及び p<0.0001）、50 mg とプラセボとの差はいずれの時点でも 25 mg より大きかった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後、及び 12 週後の sTST のベースラインからの変化において、プラセボに対して有意な延長（いずれも p<0.0001）を示した。また、ダリドレキサント 10 mg の投与 4 週後及び 12 週後の sTST のベースラインからの変化においては、多重性の調整後、その延長はプラセボに対して統計学的に有意ではなかったが、p 値はいずれも低値であった（それぞれ p=0.0009 及び p=0.0028）。

4.7.1.2 TST

TST は ID-078A301 及び ID-078A302 試験においてその他の評価項目であった。ID-078A304 試験では評価していない。PSG により測定した TST は、消灯から点灯までの非覚醒として記録された時間とした。

ID-078A301 試験における TST のベースラインからの変化では、投与 4 週後及び 12 週後のダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で、プラセボと比較し明らかな延長が認められ（いずれも p<0.0001）、50 mg では 25 mg より大きな延長が見られた。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後の TST のベースラインからの変化では、いずれにおいてもプラセボと比較し明らかな延長（いずれも p<0.0001）が認められた。ダリドレキサント 10 mg での延長は 25 mg で認められた延長より小さかった。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、いずれも TST を延長させることを示し、これらは sTST による評価を裏付けるものであった。

日本人を対象に PSG を実施した ID-078A206 試験では、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg は、ベースラインから Day 1/2 までの TST の変化においていずれもプラセボに対して有意な延長を示した（それぞれ、p=0.0002、p<0.0001 及び p<0.0001）。

4.7.2 入眠潜時に対する有効性

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、不眠障害患者における sLSO を短縮させ、入眠困難の改善に有効であることが示された（表 4-2）。また、これらの結果は海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において PSG により測定した LPS の成績により裏付けられるものであった。

表 4-2. sLSO（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値（95%CI）	プラセボとの差 LS平均値（95%CI）	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A304				
ベースラインから2週後までの変化				
25 mg (N=163)	53.05 (27.517)	–10.56 (–13.632, –7.496)	–5.24 (–9.437, –1.034)	0.015
50 mg (N=162)	54.03 (32.732)	–16.40 (–19.488, –13.311)	–11.07 (–15.279, –6.863)	<0.001
プラセボ (N=163)	53.35 (28.167)	–5.33 (–8.364, –2.293)	-	-
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=163)	53.05 (27.517)	–13.01 (–16.712, –9.305)	–7.16 (–12.284, –2.042)	0.006
50 mg (N=162)	54.03 (32.732)	–16.50 (–20.219, –12.789)	–10.66 (–15.780, –5.535)	<0.001
プラセボ (N=163)	53.35 (28.167)	–5.85 (–9.511, –2.181)	-	-
ID-078A301				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	64.5 (41.1)	–14.9 (–18.1, –11.6)	–7.3 (–11.8, –2.8)	0.0015
50 mg (N=310)	60.6 (34.3)	–15.3 (–18.5, –12.1)	–7.8 (–12.3, –3.3)	0.0008
プラセボ (N=310)	58.5 (32.1)	–7.5 (–10.8, –4.3)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	64.5 (41.1)	–20.1 (–23.7, –16.5)	–8.4 (–13.4, –3.3)	0.0012
50 mg (N=310)	60.6 (34.3)	–18.3 (–21.8, –14.6)	–6.5 (–11.6, –1.4)	0.0121
プラセボ (N=310)	58.5 (32.1)	–11.8 (–15.4, –8.2)	-	-
ID-078A302				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	66.4 (36.6)	–18.6 (–21.8, –15.4)	–4.6 (–9.1, –0.0)	0.0488
25 mg (N=309)	62.5 (35.0)	–20.2 (–23.5, –16.9)	–6.2 (–10.8, –1.6)	0.0085
プラセボ (N=308)	67.3 (38.3)	–14.0 (–17.3, –10.8)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	66.4 (36.6)	–23.7 (–26.9, –20.4)	–7.1 (–11.7, –2.5)	0.0026
25 mg (N=309)	62.5 (35.0)	–24.8 (–28.1, –21.5)	–8.3 (–12.9, –3.6)	0.0005
プラセボ (N=308)	67.3 (38.3)	–16.5 (–19.8, –13.2)	-	-

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-2 及び表 15.2.27、モジュール 5.3.5.1.1 表 11-21 及び表 11-22、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-21 及び表 11-22 を改変

4.7.2.1 sLSO

ID-078A304 試験において sLSO は主要評価項目、ID-078A301 及び ID-078A032 試験ではその他の評価項目であった。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 50 mg の投与 4 週後の sLSO のベースラインからの変化において、プラセボに対して統計学的に有意な短縮（p<0.001）を示し、本試験の主要目的の 2

つ目を達成した。ダリドレキサント 50 mg は、プラセボと比較し投与 2 週後のベースラインからの変化においても sLSO の短縮（p<0.001）を示した。また、ダリドレキサント 25 mg は、プラセボと比較し投与 2 週後及び 4 週後のベースラインからの変化において、いずれも短縮を示した（それぞれ p=0.015 及び p=0.0006）。ダリドレキサント 50 mg とプラセボとの差はいずれの時点でも 25 mg との差より大きかった。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、投与 4 週後のベースラインからの変化において、プラセボと比較し明らかな sLSO の短縮を示した（それぞれ p=0.0015 及び p=0.0008）。また、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、投与 12 週後のベースラインからの変化においてもプラセボと比較し明らかな sLSO の短縮を示した（それぞれ p=0.0012 及び p=0.0121）。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサントの投与 4 週後の sLSO のベースラインからの変化において、10 mg 及び 25 mg のいずれにおいてもプラセボと比較し明らかな短縮を示した（それぞれ p=0.0488 及び p<0.0085）。また、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg は、投与 12 週後のベースラインからの変化においてもプラセボと比較し明らかな sLSO の短縮を示した（それぞれ p=0.0026 及び p=0.0005）。

4.7.2.2 LPS

LPS は ID-078A301 及び ID-078A302 試験において主要評価項目であった。ID-078A304 試験では評価していない。PSG により測定した LPS は、記録開始から非覚醒とみなされる連続 20 回のエポック（10 分間）が観察されるまでの時間とした。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の LPS のベースラインからの変化において、いずれの用量も投与 4 週後（それぞれ p=0.0005、p<0.0001）及び 12 週後（それぞれ p=0.0015、p<0.0001）でプラセボに対して統計学的に有意な LPS の短縮を示し、50 mg では 25 mg より大きな短縮が見られた。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の LPS のベースラインからの変化において、投与 4 週後及び 12 週後おける短縮は、多重性調整後において統計学的に有意ではなかった。投与 4 週後では p 値（p=0.0303）が有意水準（p=0.025）をわずかに上回り、12 週後でも p 値（p=0.0053）が有意水準（p=0.00313）をわずかに上回っていた。ダリドレキサント 10 mg のベースラインからの短縮は 25 mg で認められた短縮より小さかった。

日本人を対象に PSG を実施した ID-078A206 試験では、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg は、ベースラインから Day 1/2 までの LPS の変化においていずれもプラセボに対して有意な短縮を示した（それぞれ、p=0.0476、p=0.0078 及び p<0.0001）。

4.7.3 その他の有効性評価

4.7.3.1 睡眠維持に対する有効性

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、不眠障害患者における WASO を短縮させた。また、国内第 3 相試験（ID-078A304）

及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、sWASO の評価においてプラセボを上回る短縮を示した（表 4-3）。したがって、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、不眠症患者において中途覚醒時間を短縮させると考えられた。

表 4-3. sWASO（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値（95%CI）	プラセボとの差 LS平均値（95%CI）	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A304				
ベースラインから2週後までの変化				
25 mg (N=163)	60.29 (35.112)	–15.25 (29.342)[1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	57.71 (34.643)	–9.55 (35.128) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	61.75 (39.040)	–8.80 (26.540) [1)]	-	-
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=163)	60.29 (35.112)	–14.71 (32.763) [1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	57.71 (34.643)	–14.18 (34.555) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	61.75 (39.040)	–7.89 (33.976) [1)]	-	-
ID-078A301				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	88.5 (60.1)	–24.3 (–28.8, –19.7)	–8.3 (–14.8, –1.9)	0.0111
50 mg (N=310)	79.7 (53.3)	–23.1 (–27.6, –18.5)	–7.1 (–13.5, –0.7)	0.0294
プラセボ (N=310)	81.6 (52.6)	–15.9 (–20.5, –11.3)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	88.5 (60.1)	–30.8 (–35.9, –25.8)	–6.9 (–14.0, 0.3)	0.0604
50 mg (N=310)	79.7 (53.3)	–28.8 (–33.9, –23.7)	–4.8 (–11.9, 2.4)	0.1892
プラセボ (N=310)	81.6 (52.6)	–24.0 (–29.1, –18.9)	-	-
ID-078A302				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	79.1 (45.3)	–22.8 (–27.3, –18.3)	–4.3 (–10.6, 2.0)	0.1837
25 mg (N=309)	78.3 (43.6)	–19.9 (–24.4, –15.3)	–1.4 (–7.8, 5.0)	0.6687
プラセボ (N=308)	79.6 (46.1)	–18.5 (–23.0, –13.9)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	79.1 (45.3)	–26.9 (–31.3, –22.5)	–4.9 (–11.1, 1.3)	0.1219
25 mg (N=309)	78.3 (43.6)	–27.1 (–31.5, –22.7)	–5.1 (–11.3, 1.2)	0.1114
プラセボ (N=308)	79.6 (46.1)	–22.0 (–26.5, –17.6)	-	-

NA：Not applicable
1) ID-078A304 試験の値は平均値（SD）
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-7、モジュール 5.3.5.1.1 表 11-19 及び表 11-20、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-19 及び表 11-20 を改変

4.7.3.1.1 sWASO

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験のいずれにおいても sWASO は、その他の有効性評価項目であった。

ID-078A304 試験では、投与 4 週後において、sWASO のベースラインからの変化は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ–14.71 分、–14.18 分及び–7.89 分であり、ダリドレキサント 25 mg、50 mg の sWASO 短縮はいずれもプラセボを上回っていた。

ID-078A301 試験では、投与 4 週後の sWASO のベースラインからの短縮において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれもプラセボと比較し明らかな sWASO の短縮を示した（それぞれ p=0.0111 及び p=0.0294）。また、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、投与 12 週後の sWASO の短縮においてもプラセボを上回る短縮を示した（それぞれ p=0.0604 及び p=0.1892）。

ID-078A302 試験では、投与 4 週後及び 12 週後の sWASO のベースラインからの短縮において、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg はいずれもプラセボを上回る短縮を示した（投与 4 週後でそれぞれ p=0.1837 及び p=0.6687、投与 12 週後でそれぞれ p=0.1219、p=0.1114）。

4.7.3.1.2 WASO

WASO は ID-078A301 及び ID-078A302 試験において主要評価項目であった。ID-078A304 試験では評価していない。

PSG により測定した WASO は、持続的睡眠の開始後、朝の点灯までの間に覚醒していた時間の合計とした。WASO のベースラインから投与 4 週後及び 12 週後までの変化は有効性の主要評価項目であった。

ID-078A301 試験における WASO の短縮は、投与 4 週後及び 12 週後のダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でプラセボに対して統計学的に有意（いずれも p<0.0001）であり、50 mg では 25 mg より大きな短縮であった。

ID-078A302 試験では、投与 4 週後及び 12 週後のいずれもダリドレキサント 25 mg でプラセボに対し統計学的に有意（4 週後及び 12 週後でそれぞれ p=0.0001、p=0.0028）な WASO の短縮が認められたが、10 mg では有意な短縮は見られなかった。

日本人を対象に PSG を実施した ID-078A206 試験では、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg は、ベースラインから Day 1/2 までの WASO の変化においていずれもプラセボに対して有意な短縮を示した（それぞれ p=0.0004、p<0.0001 及び p<0.0001）。

4.7.3.2 日中の機能に対する有効性（IDSIQ）

IDSIQ は、日中の機能を評価するために開発された指標である。IDSIQ は、14 の質問により構成され、被験者は各質問に対し 0～10 の 11 段階のスケールで回答した。14 の質問は、sleepiness（4 項目）、alert/cognition（6 項目）、mood（4 項目）の 3 つの領域に分類され、それぞれの領域における合計スコアと、14 項目の total スコアによる評価を行った。スコアが低いほど、日中の機能障害が小さいことを示している。

IDSIQ は ID-078A304 試験ではその他の評価項目、ID-078A301 及び ID-078A302 試験において

は sleepiness が副次評価項目であり、alert/cognition、mood 及び total スコアはその他の評価項目であった。

4.7.3.2.1 IDSIQ sleepiness

ID-078A304 試験では、ダリドレキサントの投与 2 週後及び 4 週後では、25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、ベースラインからの IDSIQ の sleepiness スコアの減少の平均値はプラセボを上回っていた。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサントの投与 4 週後及び 12 週後における IDSIQ の sleepiness スコアは、50 mg においてプラセボより統計学的に有意な減少であった（それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0002$）。また、ダリドレキサント 25 mg の IDSIQ の sleepiness スコアの減少は、投与 4 週後、12 週後のいずれにおいてもプラセボを上回っていたがその差は統計学的に有意ではなかった（それぞれ $p=0.0547$ 及び $p=0.0534$）。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の投与 12 週後における IDSIQ の sleepiness スコアの減少は、プラセボとの比較において p 値は 0.0120 であったが、統計学的に有意ではなかった。ダリドレキサント 25 mg の投与後 4 週、10 mg の投与後 4 週及び 12 週での IDSIQ の sleepiness スコアの減少は、いずれもプラセボを上回っていたがその差は有意ではなかった（それぞれ $p=0.0733$、$p=0.3048$ 及び $p=0.1393$）。

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 のいずれにおいても、ダリドレキサント投与後の評価時点における IDSIQ の sleepiness スコアの減少は、プラセボより大きかった。また、ID-078A301 におけるダリドレキサント 50 mg では、投与 4 週後及び 12 週後においてプラセボに対して有意な IDSIQ の sleepiness スコアの減少が示されたことから、ダリドレキサント投与により不眠症患者における日中の眠気の改善が期待できると考えられた。

4.7.3.2.2 IDSIQ alert/cognition、mood 及び total

IDSIQ の alert/cognition、mood 及び total スコアにおいて、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験のいずれにおいても、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg の各試験の評価時点におけるベースラインからの減少の平均値はすべてプラセボを上回っていた。ID-078A304 試験においてはプラセボとの比較検定を行っていないが、ID-078A301 及び ID-078A302 試験におけるダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、ID-078A301 試験の 25 mg の alert/cognition（投与 4 週後及び 12 週後）及び ID-078A302 試験の 25 mg の alert/cognition（4 週後）を除くすべての評価時点において、プラセボとの比較におけるその p 値は 0.05 を下回った（モジュール 2.7.3 表 3-13、表 3-14、表 3-15）。

したがって、ダリドレキサントは、不眠症患者において日中の機能障害を改善させる作用を有すると考えられた。

4.7.3.3 睡眠日誌における VAS

睡眠日誌の VAS で評価した睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力は、ID-

078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験のいずれにおいてもその他の有効性評価項目であった。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後における睡眠の質及び睡眠の深さの改善は、プラセボより大きく、改善の程度は用量依存的であった。投与 4 週後における日中の覚醒度及び日中の活動能力の改善では、ダリドレキサント 50 mg における日中の覚醒度を除き、改善の程度はプラセボを上回ったが、大きな違いは見られなかった。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後及び 12 週後における睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力の改善は、いずれもプラセボより大きく、改善の程度は用量依存的であった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後における睡眠の質、睡眠の深さ及び日中の覚醒度の改善は、いずれもプラセボより大きく、改善の程度は 4 週後では 10 mg と 25 mg でほぼ同様であったが、12 週後では用量依存的であった。投与 4 週後及び 12 週後の日中の活動能力の改善は、プラセボより大きかったが、改善の程度はダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg でほぼ同様であった。

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における睡眠日誌の VAS による評価では、ID-078A304 試験のダリドレキサント 50 mg における日中の覚醒度を除き、改善の程度はプラセボを上回っていた。ダリドレキサントの投与により、睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力の改善が期待できると考えられた。

4.7.3.4 長期投与時の有効性

ダリドレキサントの不眠症治療における、長期投与時の有効性について、ID-078A305 試験において、ダリドレキサントを 1 年間の投与することにより検討した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長を示し、投与開始から 52 週後も大幅な延長が維持されていた（モジュール 2.7.3 図 3-1）。

52 週間の投与期間を通じダリドレキサント 50 mg は、25 mg を常に上回る sTST の延長を示した。

ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後まで大幅な短縮が維持されていた（モジュール 2.7.3 図 3-3）。

52 週間の投与期間を通じ、ダリドレキサント 50 mg は、25 mg を常に上回る sLSO の短縮を示した。

ID-078A305 試験における IDSIQ の sleepiness スコアのベースラインからの変化の推移をモジュール 2.7.3 図 3-7 に示した。

IDSIQ の sleepiness スコアは、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でほぼ同様の推移を示した。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれも投与開始直後から 4 週後までに IDSIQ の sleepiness スコアの減少を示し、投与開始から 52 週後も減少が維持されていた。

IDSIQ の atert/cognition、mood 及び total スコアも sleepiness と同様に、投与開始直後から 4 週時前後まで大幅な減少が見られ、その後は 52 週後まで減少は維持されていた（モジュール 2.7.3 図 3-8、図 3-9、図 3-10）。

ID-078A303 試験は、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A303）からの長期継続投与試験であり、海外第 3 相試験から通算すると投与期間は 52 週間であった。本試験は 52 週時（長期継続投与試験として 40 週時）まで二重盲検下で評価を行った。海外第 3 相試験においてダリドレキサントの投与を受け、長期継続投与試験においても同じ用量の投与を受けた被験者における sTST 及び sLSO のベースラインからの改善（海外第 3 相試験のベースラインからの変化量）は、長期継続投与試験においてもおおむね維持されていた（モジュール 2.7.3 第 2.4 項）。

以上より、ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を長期（1 年）に投与した場合でも、その有効性は維持されると考えられた。

4.7.3.5 ダリドレキサントの用量反応性

ID-078A206 試験では、日本人の不眠障害患者を対象としてダリドレキサントの用量反応性について検討した。ID-078A206 試験での主要評価項目は PSG で評価した WASO であった。

WASO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（p<0.0001）。WASO のベースラインから Day1/2 までの変化量は、プラセボで-22.9 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ-37.9、-43.0 及び-51.0 分であり、ダリドレキサントは、10 mg、25 mg、50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（それぞれ p=0.0004、p<0.0001、p<0.0001）な WASO の短縮を示した。

LPS は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（p<0.0001）。LPS のベースラインから Day1/2 までの変化量は、プラセボで-35.6 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ-39.4、-40.8 及び-43.9 分であり、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg、50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（それぞれ p=0.0476、p=0.0078、p<0.0001）な LPS の短縮を示した。

TST は、ダリドレキサントの用量増加に伴い延長し、有意な用量反応性を示した（p<0.0001）。

TST のベースラインから Day1/2 までの変化において、TST のベースラインから Day1/2 までの変化量は、プラセボで 52.8 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 70.6、76.7 及び 87.7 分であり、ダリドレキサントは、10 mg、25 mg 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（それぞれ p=0.0002、p<0.0001、p<0.0001）な TST の延長を示した

また、主観的睡眠評価項目（sWASO、sLSO 及び sTST）においても、ダリドレキサントは 50 mg までの用量で、のいずれにおいても有意な用量反応性（それぞれ、p=0.0084、p=0.0457、p=0.0032）を示した。

4.7.3.6 部分集団及び特別な集団における有効性

4.7.3.6.1 年齢

国内第 3 相試験（ID-078A304）における高齢者（≥ 65 歳）及び非高齢者（< 65 歳）の部分集

団における、sTST 及び sLSO の成績について検討した（2.7.3 第 3.3.1 項）。ダリドレキサントの投与 2 週後及び 4 週後のすべての用量群のすべての部分集団（高齢者／非高齢者）において、sTST の延長及び sLSO の短縮は、プラセボを上回っていた。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における高齢者（≥ 65 歳）及び非高齢者（< 65 歳）の部分集団における、sTST の成績について検討した（2.7.3 第 3.3.1 項）。ダリドレキサントの投与 4 週後及び 12 週後のすべての用量群のすべての部分集団に（高齢者／非高齢者）おいて、sTST の延長は、プラセボを上回っていた。

ダリドレキサントは、高齢者、非高齢者のいずれに対しても有効性を示した。

4.7.3.6.2 性別

国内第 3 相試験（ID-078A304）における性別の部分集団における、sTST 及び sLSO の成績について検討した（2.7.3 第 3.3.2 項）。ダリドレキサントの投与 2 週後及び 4 週後のすべての用量群のすべての部分集団（男性／女性）において、sTST の延長及び sLSO の短縮は、プラセボを上回っていた。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における性別の部分集団における、sTST の成績について検討した（2.7.3 第 3.3.2 項）。ダリドレキサントの投与 4 週後及び 12 週後のすべての用量群のすべての部分集団（男性／女性）において、sTST の延長は、プラセボを上回っていた。

ダリドレキサントは、男性、女性のいずれに対しても有効性が示された。

4.7.3.6.3 併存疾患の有無

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び国内長期投与試験（ID-078A305）では、併存疾患の有無の部分集団における、sTST 及び sLSO の成績について検討した（2.7.3.3.3.3）。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサントの投与 2 週後及び 4 週後のすべての用量群の併存疾患あり及びなしの双方において、sTST の延長及び sLSO の短縮は、プラセボを上回っていた。

ID-078A305 試験では、急性でなく、安定した精神疾患を有する患者は治療中であっても参加可能であったため、併存疾患ありの中にはうつ病等の精神疾患を有する患者が含まれていたが、ID-078A305 試験での併存疾患あり及びなしにおけるダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、投与開始直後より、大幅な sTST の延長及び sLSO の短縮を示し、いずれも投与 52 週後まで維持された。

ダリドレキサントは、併存疾患の有無にかかわらず有効性が示された。

4.7.4 日本人と外国人の類似性

日本人と外国人におけるダリドレキサントの有効性を比較するため、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験の sTST 及び sLSO の投与 4 週後のベースラインからの変化におけるプラセボとの差を表 4-4 に示した。

ID-078A302 試験におけるダリドレキサント 25 mg の sTST の改善が他の試験より少々大きい

が、95%CI は大きく重なっていた。これ以外は、いずれも同一用量ではほぼ同様の数値であった。日本人と外国人の不眠障害患者において、ダリドレキサントの有効性は類似していた。

したがって、日本人と外国人でダリドレキサントの薬物動態が類似し、不眠障害に対する有効性も類似していたことから、海外臨床試験の成績を利用することは適切であると考えられた。

表 4-4. 日本人と外国人におけるダリドレキサントの有効性の比較（投与 4 週後：FAS）

集団	試験	sTST（分）		sLSO（分）	
		25 mg	50 mg	25 mg	50 mg
日本人	ID-078A304	9.23 (0.332, 18.137)	20.30 (11.393, 29.203)	–7.16 (–12.284, –2.042)	–10.66 (–15.780, –5.535)
外国人	ID-078A301	12.6 (5.0, 20.3)	22.1 (14.4, 29.7)	–7.3 (–11.8, –2.8)	–7.8 (–12.3, –3.3)
	ID-078A302	16.1 (8.2, 24.0)	-	–6.2 (–10.8, –1.6)	-

投与 4 週後のベースラインからの変化におけるプラセボとの差の LS 平均値（95%CI）

4.8 ダリドレキサントの睡眠評価に対する有効性の臨床的意義

ダリドレキサントの睡眠評価における有効性の臨床的意義を評価するため、米国睡眠医学会（AASM）の不眠症薬物治療ガイドライン[Sateia 2017]が示している Clinical significance threshold（AASM 閾値）との比較を行った（表 4-5）。AASM 閾値は、プラセボとの比較における各評価項目のプラセボとの差で示されている。

国内第 3 相試験（ID-078A304）では PSG による客観的睡眠評価は行っていないため、国内第 2 相試験（ID-078A206）の成績も示した。

客観的評価項目においては、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のほとんどの成績が AASM 閾値を超える、あるいはこれに近い値であった。国内で実施した ID-078A206 試験では、TST 及び WASO は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg ともに AASM 閾値を超え、LPS においても 50 mg では AASM 閾値に近い値であった。海外第 3 相試験の ID-078A301 のダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg もほぼすべての項目で AASM 閾値を超えていた。ID-078A302 試験のダリドレキサント 25 mg では、いずれの項目においても AASM 閾値を下回ったが、総合的に勘案し、客観的睡眠評価においてダリドレキサントは臨床的に意義のある有効性を有していると言える。

一方で、主観的評価項目では、AASM 閾値を超えたものはなかった。

表 4-5. ダリドレキサント国内第 3 相試験、海外第 3 相試験及び国内第 2 相試験における有効性評価項目（睡眠パラメータ）の治療効果（プラセボとの差）と AASM 閾値

試験	AASM 閾値	ID-078A304		ID-078A301		ID-078A302	ID-078A206	
評価時期		4 週後		4 週後		4 週後	Day 1/2	
用量		25 mg	50 mg	25 mg	50 mg	25 mg	25 mg	50 mg
TST(分)	20	-	-	20.6	33.4	17.7	23.9	34.9
LPS(分)	–10	-	-	–8.3	–11.4	–6.5	–5.1	–8.3
WASO(分)	–20	-	-	–12.2	–22.8	–11.6	–20.1	–28.0
sTST(分)	30	9.23	20.30	12.6	22.1	16.1	5.9	27.3
sLSO(分)	–20	–7.16	–10.66	–7.3	–7.8	–6.2	1.4	–11.4
sWASO(分)	–30	プラセボ：–7.89[1)] –14.71[1)]	–14.18[1)]	–8.3	–7.1	–1.4	–7.2	–16.5

データは LS 平均値（ID-078A304 試験の sWASO を除く）
1)：ID-078A304 試験では sWASO のダリドレキサント群とプラセボの差を算出していないため、プラセボ、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後の平均値をそれぞれ記載した

主観的評価項目について、類薬であるスボレキサント及びレンボレキサントの臨床試験の成績とダリドレキサントの成績を表 4-6 に示した。スボレキサント及びレンボレキサントも主観的評価項目では AASM 閾値を超えてはいなかった。ダリドレキサントの成績と、スボレキサント及びレンボレキサントの成績では、ダリドレキサントは数値上類薬と同程度あるいは上回っていた。これらの数値は、異なる条件で実施した試験成績であるため単純な比較はできないが、ダリドレキサントの有効性は類薬と比較し遜色ないと考えられた。

表 4-6. ダリドレキサント及び類薬の主観的睡眠パラメータの治療効果（プラセボとの差）

	ダリドレキサント		スボレキサント [1)]	レンボレキサント [2)]	
試験	ID-078A304 試験		028 試験	SUNRISE 2 試験	
用量	25 mg	50 mg	15 mg/20 mg	5 mg	10 mg
sTST (分)	9.23	20.30	16.3	11.76	22.13
sLSO (分)	–7.16	–10.66	–5.4	-	-
sWASO (分)	プラセボ：–7.89[3)] 25 mg：–14.71[3)]	50 mg：–14.18[3)]	-	–5.51	–7.01

1)：ベルソムラ錠申請資料概要より。sTST は sTSTm の Month 1、sLSO は sTSOm の Month 1 のそれぞれ Change from Baseline の LS Mean の Differences
2)：ClinicalTrials.gov より。sTST 及び sWASO の Month 1 の LSM Difference
3)：ID-078A304 試験では sWASO のダリドレキサント群とプラセボの差を算出していないため、プラセボ、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後の平均値をそれぞれ記載した
-：申請資料概要及び ClinicalTrials.gov のいずれにも算出値の記載なし

AASM の不眠症薬物治療ガイドラインでは、メタ解析の結果をもとに、弱い推奨との前提ではあるが、既存の不眠症治療薬を入眠困難治療に使用、睡眠維持困難治療に使用、あるいは両方の治療に使用するもの、両方に使用しないものに分類している。入眠困難治療及び睡眠維持困難治

療に推奨されている薬剤のうち、国内で臨床使用可能な薬剤について、同ガイドラインに記載されている治療効果を表 4-7 に示した。これらはすべて PSG による客観的評価項目であるが、入眠困難治療あるいは睡眠維持困難治療に推奨されていても、それぞれ LPS、TST 又は WASO の治療効果（プラセボとの差）が AASM 閾値を超えていないものもある。数値上ではあるが、ダリドレキサントの ID-078A206 試験の成績と比較した場合、ダリドレキサント 25 mg の LPS を除き、ほぼ同等あるいはダリドレキサントの治療効果が上回っている。また、ID-078A301 試験成績との比較でもほぼ同等あるいはダリドレキサントの治療効果が上回っている。ID-078A302 試験成績との比較では、ダリドレキサントの LPS ではいずれの薬剤よりも治療効果が低く、TST では、スボレキサントより上回っているが、エスゾピクロン及びゾルピデムより低かった。WASO ではエスゾピクロンと同様であったが、スボレキサント及びゾルピデムより低かった。

表 4-7. AASM 不眠症薬物治療ガイドラインにおいて推奨される薬物治療とその治療効果及びダリドレキサントの治療効果（プラセボとの差）

薬剤名	用量	項目	治療効果 平均値（95%CI）（分）[1)]
入眠困難治療に推奨			
エスゾピクロン	2 mg 及び 3 mg	LPS	–14 (–3, –24)
ラメルテオン	8 mg	LPS	–9 (–6, –12)
ゾルピデム	10 mg	LPS	–5 - –12 (–0, –19)
ダリドレキサント	25 mg 及び 50 mg	LPS	–5.1 - –11.4
睡眠維持困難治療に推奨			
エスゾピクロン	2 mg 及び 3 mg	TST WASO	28 - 57 (18, 76) –10 - –14 (–2 - –18)
スボレキサント	10 mg、15/20 mg 及び 20 mg	TST WASO	10 (2, 19) –16 - –28 (–7, –43)
ゾルピデム	10 mg	TST WASO	29 (11, 47) –25 (–18, –33)
ダリドレキサント	25 mg 及び 50 mg	TST WASO	17.7 – 34.9 –11.6 – –28.0

出典：米国睡眠医学会（AASM）の不眠症薬物治療ガイドライン[Sateia 2017]。トリアゾラムは入眠困難治療に推奨されているが、主観的評価のデータのみの掲載であったため記載しなかった
1)：ダリドレキサント以外の薬剤の値は、「米国睡眠医学会（AASM）の不眠症薬物治療ガイドライン」に mean として記載されていた数値。ダリドレキサントの値は各試験の LS 平均値の最小値と最大値

以上より、ダリドレキサントは客観的評価項目において、AASM 閾値をほぼ満たす有効性を示し、主観的評価項目においては、類薬とほぼ同等、あるいはそれを上回っていた。また、AASM 不眠症薬物治療ガイドラインで推奨されている薬剤（入眠困難又は睡眠維持困難の治療）との比較においてもほとんどの項目で同等あるいはそれ以上であった。したがって、ダリドレキサントの睡眠評価における有効性には臨床的意義があり、かつ既存の薬剤と同等若しくは上回る効果が期待できる。

4.9 ダリドレキサントの推奨用量

4.9.1 二重盲検試験における主観的及び客観的睡眠評価項目における有効性

国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の主観的及び客観的睡眠項目におけるプラセボとの比較結果を表 4-8 に示した。

ダリドレキサント 50 mg では、多重性を考慮した比較検定のすべてにおいてプラセボに対して統計学的に有意な改善が確認された。また、多重性を考慮していない比較検定における名目上の p 値のすべてが 0.05 を下回っていた。したがって、ダリドレキサント 50 mg は、不眠治療において有効な用量であると考えられた。

ダリドレキサント 25 mg では、多重性を考慮した比較検定では、ID-078A302 試験の LPS を除くすべてにおいてプラセボに対して統計学的に有意な改善が確認された。ID-078A302 試験の LPS でもプラセボとの比較における p 値は 0.05 を下回っていた。また、多重性を考慮していない比較検定における名目上の p 値においても、ID-078A302 試験の sWASO を除くすべてが 0.05 を下回っていた。国内第 3 相試験では、ダリドレキサント 25 mg の有効性において多重性を考慮した比較検定を行っていないが、sTST 及び sLSO におけるプラセボとの比較では、いずれも 0.05 を下回る p 値（それぞれ 0.042 及び 0.006）を示し、海外第 3 相試験の結果を裏付ける結果であった。したがって、ダリドレキサント 25 mg は、不眠治療において有効な用量であると考えられた。

また、ID-078A304 及び ID-078A301 試験におけるダリドレキサントの 25 mg と 50 mg の成績をみると、ID-078A301 試験の sWASO を除くすべての項目で 50 mg の有効性が 25 mg を数値上上回っていた。したがって、ダリドレキサントの 50 mg は、25 mg の有効性よりもより高い有効性が期待できることが示唆された。さらに、ID-078A304 試験での sTST は、投与 2 週後ではダリドレキサント 25 mg と 50 mg でベースラインからの延長にほとんど違いはなかったが、4 週後の 50 mg では 25 mg を大きく上回る延長を示した。これは、ダリドレキサント 25 mg で投与開始後、2 週目以降、25 mg の投与を継続するよりも 50 mg に増量することでさらなる有効性が得られる可能性を示していると考えられた。

表 4-8. 有効性の各評価項目のプラセボとの比較結果（投与 4 週後、FAS）

	用量	試験	項目	プラセボとの差		
				LS 平均値（95%CI）[1]（分）	p 値（両側）	結果[注釈]
sTST/TST	50 mg	ID-078A304	sTST	20.30 (11.393, 29.203)	<0.001	◎
		ID-078A301	sTST	22.1 (14.4, 29.7)	<0.0001	◎
		ID-078A301	TST	33.4 (26.3, 40.4)	<0.0001	○
	25 mg	ID-078A304	sTST	9.23 (0.332, 18.137)	0.042	○
		ID-078A301	sTST	12.6 (5.0, 20.3)	0.0013	◎
		ID-078A301	TST	20.6 (13.5, 27.7)	<0.0001	○
		ID-078A302	sTST	16.1 (8.2, 24.0)	<0.0001	◎
		ID-078A302	TST	17.7 (10.2, 25.2)	<0.0001	○
sLSO/LPS	50 mg	ID-078A304	sLSO	–10.66 (–15.780, –5.535)	<0.001	◎
		ID-078A301	sLSO	–7.8 (–12.3, –3.3)	0.0008	○
		ID-078A301	LPS	–11.4 (–16.0, –6.7)	<0.0001	◎
	25 mg	ID-078A304	sLSO	–7.16 (–12.284, –2.042)	0.006	○
		ID-078A301	sLSO	–7.3 (–11.8, –2.8)	0.0015	○
		ID-078A301	LPS	–8.3 (–13.0, –3.6)	0.0005	◎
		ID-078A302	sLSO	–6.2 (–10.8, –1.6)	0.0085	○
		ID-078A302	LPS	–6.5 (–12.3, –0.6)	0.0303	△
sWASO/WASO[2]	50 mg	ID-078A301	sWASO	–7.1 (–13.5, –0.7)	0.0294	○
		ID-078A301	WASO	–22.8 (–28.0, –17.6)	<0.0001	◎
	25 mg	ID-078A301	sWASO	–8.3 (–14.8, –1.9)	0.0111	○
		ID-078A301	WASO	–12.2 (–17.4, –7.0)	<0.0001	◎
		ID-078A302	sWASO	–1.4 (–7.8, 5.0)	0.6687	×
		ID-078A302	WASO	–11.6 (–17.6, –5.6)	0.0001	◎

1)：投与 4 週後のプラセボとの差
2)：ID-078A304 試験の sWASO については、プラセボとの比較検定は行っていない
注釈　◎：多重性を考慮した後統計学的有意、○：p<0.05（統計学的有意水準を設定していない）、△：p<0.05 （多重性を考慮した後統計学的有意ではなかった）、×：p>0.05

4.9.2 ダリドレキサントの安全性

ダリドレキサントの不眠障害患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験の成績より、ダリドレキサント 25 mg を含む 50 mg までの安全性、忍容性が確認された（モジュール 2.7.4）。したがって、不眠症患者に対しダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を投与することに、安全性上の懸念は見られていない。

一方で、治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現を見ると、日本人を対象とした ID-078A304 及び ID-078A305 試験において、最もよく見られた TEAE は傾眠であったが（モジュール 2.7.4 表 7-23）、ID-078A304 試験において、傾眠はダリドレキサントの用量に依存して発現頻度が増加する傾向が見られた。また、二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg ではプラセボと同様の頻度であったが、50 mg ではこれらよりや

や高い頻度となっていた。したがって、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれもその忍容性は確認されているが、ダリドレキサント 25 mg は、50 mg と比較し、より安全な投与が可能であることが示唆された。

4.9.3 長期投与試験における有効性及び安全性

長期投与試験（ID-078A305）では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長及び sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も大幅な改善が維持されていた。また、ダリドレキサント 50 mg は、投与 52 週後まで 25 mg を常に上回る有効性を示した。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、52 週間の投与においても安全性及び良好な忍容性が確認された。TEAE の発現では、ダリドレキサント 25 mg より 50 mg で高頻度に見られた。また、特にダリドレキサント 50 mg で多く見られた TEAE として倦怠感があった。

4.9.4 ダリドレキサントの推奨用量の結論

ダリドレキサントの有効性及び安全性の検討結果より、成人における通常用量は 1 日 1 回 50 mg とした。また、ダリドレキサント 25 mg はより安全な投与量であり、有効性が確認されていることから、患者の状態により 25 mg から治療を開始することが望ましいこともあると考えられた。したがって、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とし、治療開始時にはダリドレキサント 50 mg に加えて、25 mg を選択することも可能とした。

4.10 有効性の結論

ダリドレキサントの臨床試験から得られた有効性のデータから以下の結論を得た。

- ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、総睡眠時間を延長し、睡眠の量の改善を示した。
- ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、sLSO の改善を示し、入眠困難の改善を示した。
- ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の sTST 及び sLSO に対する有効性は、PSG により評価した TST 及び LPS でも裏付けられていた。
- ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、PSG により評価した WASO を改善し、睡眠維持困難の改善を示した。
- IDSIQ により評価した日中の機能障害の改善において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、sleepiness、alert/cognition、mood 及び total スコアのいずれにおいてもプラセボを上回っていた。IDSIQ sleepiness を副次評価項目とした海外第 3 相試験の 2 試験のうち、ID-078A301 試験のダリドレキサント 50 mg においてはその差は統計学的に有意であった。
- ダリドレキサントは、高齢者／非高齢者、男性／女性のいずれの部分集団においても有効性を示した。
- ダリドレキサントの有効性は、日本人と外国人で類似していた。
- ダリドレキサントは、併存疾患の有無に関らず有効性を示した。特に ID-078A305 試験においては、精神疾患を含む併存疾患を有する集団に対しても有効性を示した。

- ダリドレキサントを長期に投与した場合、その有効性は投与開始 1 年後も維持されていた。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性を評価した臨床試験

ダリドレキサントの臨床試験は、臨床薬理試験を 25 試験、不眠障害患者を対象とした試験として 8 試験の計 33 試験を実施し、すべての試験においてダリドレキサントの安全性の評価を行った。これらの試験の一覧はモジュール 2.7.4 表 1-1 及び表 1-2 に示した。

臨床薬理試験の 25 試験は、すべて第 1 相試験として実施し、健康成人又は特別な患者集団を対象として実施した。これらの試験には、肝機能障害、腎機能障害、OSA、COPD の患者を対象とした試験、レクリエーションドラッグ使用者を対象とし薬物乱用性を評価した試験、自動車運転能力への影響を評価した試験、夜間の姿勢安定性、聴覚的覚醒閾値及び認知機能への影響を評価した試験、TQT 試験並びに授乳婦を対象とし母乳中への移行を評価した試験も含まれる。また、予定している臨床推奨用量を超える用量の投与経験も含まれる。不眠症患者を対象とした臨床薬理試験はないが、ダリドレキサントの安全性評価に重要なデータを提供するものであり、本項では、臨床薬理試験から得られた安全性情報についても必要に応じて考察する。

不眠障害患者を対象とした試験として、第 2 相試験の 3 試験、第 3 相試験の 3 試験及び長期投与試験 2 試験においてダリドレキサントの安全性を評価した。これらの試験のうち、ダリドレキサントの安全性評価は主に、国内第 3 相試験（ID-078A304）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）試験から得られた安全性情報について考察した。また、海外長期継続投与試験（ID-078A303）も参考として使用した。

国内第 2 相試験（ID-078A206）は症例数が比較的少なく、ダリドレキサントの投与期間も短かったことから、得られた安全性情報は限られている。

5.2 統合解析

国内で実施した第 3 相試験の ID-078A304 及び長期投与試験の ID-078A305 は、安全性統合解析（ISS）を行った。ISS では、海外で実施した第 3 相試験の ID-078A301 及び ID-078A302 試験の安全性の成績の統合解析も行った。

5.2.1 全般的な曝露状況

国内第 3 相試験の ID-078A304 試験は、二重盲検期 4 週とその後 1 週間のプラセボ run-out 期を設けた試験であった。二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間の中央値は、各投与群間で同様であった。

海外第 3 相試験の ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験は、二重盲検期 12 週とその後 1 週間のプラセボ run-out 期を設けた試験であった。二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間の中央値は、各投与群間でほぼ同様であった。

国内長期投与試験の ID-078A305 試験は、ダリドレキサントを 52 週間投与する試験であった。治験薬投与期の曝露期間の中央値は、各投与群間で同様であった。オープンラベル試験であり、プラセボ run-out 期はなかった。

海外長期継続投与試験である ID-078A303 試験は、第 3 相試験の ID-078A301 及び ID-078A302 試験のプラセボ run-out 期の後に、それぞれの試験から移行する継続投与試験であった。本試験としては 40 週の二重盲検投与期の後に 1 週間のプラセボ run-out 期を設けた。第 3 相試験からのダリドレキサントの投与期を通算すると最長 52 週であった。二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間の中央値は、各投与群間でほぼ同様であった。

各試験の曝露の詳細は、モジュール 2.7.4 第 1.2.1 項に示した。

5.3 有害事象

5.3.1 有害事象の概要

5.3.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

国内第 3 相試験（ID-078A304）で認められた有害事象の概要を表 5-1 に示した。

国内第 3 相試験（ID-078A304）で、二重盲検期に TEAE が認められた被験者の割合は、ダリドレキサント群及びプラセボでほぼ同様であった。二重盲検期に発現した治験薬と関連のある有害事象及び二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象は、ダリドレキサント 50 mg で最も高かった。治療下で発現した重篤な有害事象は少なく、治験薬と関連ありとされたものはなかった。

独立安全性委員会（ISB）により治療下で発現した特に注目すべき有害事象（AESI）と判定された有害事象は、ダリドレキサント 50 mg の 1 例に認められたのみであった。

表 5-1. 国内第 3 相試験での有害事象の概要［ID-078A304：Safety Set（SS）］

	ダリドレキサント 25 mg N=163	ダリドレキサント 50 mg N=162	プラセボ N=164
TEAE	37 (22.7)	38 (23.5)	40 (24.4)
二重盲検期に発現した TEAE	29 (17.8)	36 (22.2)	37 (22.6)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE	12 (7.4)	18 (11.1)	14 (8.5)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE	1 (0.6)	5 (3.1)	2 (1.2)
治験薬と関連のある二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE	1 (0.6)	1 (0.6)	0
治療下で発現した重篤な有害事象	0	2 (1.2)	1 (0.6)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0
治療下で発現した AESI	0	1 (0.6)	0
治療下で発現した治験薬と関連のある AESI	0	1 (0.6)	0
死亡に至った TEAE	0	0	0
治験薬と関連のある死亡に至った TEAE	0	0	0
死亡	0	0	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-2 を改変

5.3.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）で認められた有害事象の概要を表 5-2 に示した。二重盲検期に発現した TEAE が認められた被験者の割合は、ダリドレキサント群がプラセボに比べてわずかに高かった。二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE は、ダリドレキサント群がプラセボより高かったが、治療下で発現した重篤な有害事象及び二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボが最も高かった。

ID-078A301 試験において死亡に至った治療下で発現した重篤な有害事象が 1 件認められたが、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。

ISB により治療下で発現した AESI と判定された有害事象は、ダリドレキサント群で、プラセボより多かった。

表 5-2　海外第 3 相試験における有害事象の概要（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）

	ID-078A301 試験			ID-078A302 試験		
	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ	ダリドレキサント 10 mg	ダリドレキサント 25 mg	プラセボ
	N=310	N=308	N=309	N=306	N=308	N=306
1 件以上発現した被験者						
TEAE	128 (41.3)	121 (39.3)	115 (37.2)	132 (43.1)	127 (41.2)	111 (36.3)
二重盲検期に発現した TEAE	117 (37.7)	116 (37.7)	105 (34.0)	117 (38.2)	121 (39.3)	100 (32.7)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE	40 (12.9)	38 (12.3)	29 (9.4)	31 (10.1)	37 (12.0)	25 (8.2)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象	7 (2.3)	3 (1.0)	10 (3.2)	6 (2.0)	4 (1.3)	7 (2.3)
二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った有害事象	3 (1.0)	5 (1.6)	9 (2.9)	5 (1.6)	7 (2.3)	2 (0.7)
治療下で発現した重篤な有害事象	2 (0.6)	3 (1.0)	7 (2.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.3)
治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
治療下で発現した AESI	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	7 (2.3)	1 (0.3)
死亡に至った TEAE	1 (0.3)	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある死亡に至った TEAE	0	0	0	0	0	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-3 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 12-3 を改変

5.3.2 比較的よく見られる有害事象

ID-078A304 試験の二重盲検期に発現した、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE を表 5-3 に示した。

いずれかの投与群で 2%以上の被験者で見られた TEAE は、傾眠、浮動性めまい及び発熱であった。傾眠が最も発現頻度が高い TEAE であり、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ、3.7%、6.8%及び 1.8%であり、用量の増加とともに発現割合が増加していた。

浮動性めまいは、ダリドレキサント 50 mg の 2.5%、プラセボでは 0.6%に見られた。ダリドレキサント 25 mg での発現はなかった。発熱はダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで、それぞれ 2.5%、0.6%及び 0.6%に見られたが、全体の 13.9%の被験者で、併用療法として COVID-19 のワクチンを接種したことが影響した可能性が考えられた。

表 5-3. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N=163	ダリドレキサント 50 mg N=162	プラセボ N=164
TEAE を 1 件以上発現した被験者数	29 (17.8)	36 (22.2)	37 (22.6)
傾眠	6 (3.7)	11 (6.8)	3 (1.8)
浮動性めまい	0	4 (2.5)	1 (0.6)
発熱	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-3 を改変

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE を表 5-4 に示した。いずれの試験においても上咽頭炎と頭痛が最も高頻度で報告された TEAE であり、ダリドレキサント群とプラセボでは同程度であるか、大きな差は認められなかった。

表 5-4. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）

	301 試験			302 試験		
	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ
	25 mg	50 mg		10 mg	25 mg	
N	310	308	309	306	308	306
TEAE を 1 件以上発現した被験者数	117 (37.7)	116 (37.7)	105 (34.0)	117 (38.2)	121 (39.3)	100 (32.7)
上咽頭炎	21 (6.8)	20 (6.5)	20 (6.5)	32 (10.5)	13 (4.2)	16 (5.2)
頭痛	16 (5.2)	19 (6.2)	12 (3.9)	12 (3.9)	15 (4.9)	11 (3.6)
偶発的過量投与	4 (1.3)	8 (2.6)	5 (1.6)	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
疲労	7 (2.3)	7 (2.3)	2 (0.6)	7 (2.3)	11 (3.6)	2 (0.7)
浮動性めまい	6 (1.9)	7 (2.3)	2 (0.6)	4 (1.3)	6 (1.9)	4 (1.3)
悪心	1 (0.3)	7 (2.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	3 (1.0)
傾眠	11 (3.5)	5 (1.6)	6 (1.9)	6 (2.0)	10 (3.2)	4 (1.3)
転倒	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (2.6)	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
上気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (1.6)	3 (1.0)	6 (2.0)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-4 及び表 15.3.2-4.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-4 及び表 15.3.2-4.1 を改変

5.3.2.1 国内第 3 相試験と海外第 3 相試験の比較

国内第 3 相試験（ID-078A304）と海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、全体的に国内第 3 相試験（ID-078A304）での有害事象の発現頻度が低かった。これは ID-078A304 試験の投与期間（4 週）が ID-078A301 及び ID-078A302 試験（12 週）より短期間であったことの影響が考えられた。

国内第 3 相試験（ID-078A304）で比較的よく見られた有害事象のうち、傾眠と浮動性めまいは、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）においても比較的よく見られていた。これらの有害事象は、国内、海外のいずれにおいてもプラセボよりもダリドレキサント群で多く見られていた。

また、ID-078A304 試験では発熱も比較的よく見られたが、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）での発現頻度は低かった。これは、国内第 3 相試験（ID-078A304）における発熱の発現は、COVID-19 ワクチンの接種による影響があると考えられ、2020 年 5 月までに終了した海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）とは実施環境が異なっていたことによると考えられた。

国内第 3 相試験（ID-078A304）と海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の有害事象の発現状況を比較した時、明らかな違いは見られなかった。

5.3.3 長期投与時の有害事象

国内長期投与試験（ID-078A305）で、TEAE が認められた被験者の割合は、ダリドレキサント

25 mg、50 mg で、それぞれ 57.7%、73.5%であった。治験薬と関連のある TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg（19.2%）より 50 mg（24.5%）で高かったが、治験薬投与中止に至った TEAE は、25 mg（11.5%）が 50 mg（6.9%）より高かった。治療下で発現した重篤な有害事象はダリドレキサント 25 mg（5.8%）と 50 mg（5.9%）でほぼ同様であり、治験薬と関連ありとされたものはなかった。死亡に至った TEAE はなかった。

ISB により治療下で発現した AESI と判定された有害事象は、ダリドレキサント 25 mg で 3.8%、50 mg で 2.9%であった。

ID-078A305 試験において、いずれかの投与群において 2%以上の被験者に見られた TEAE を表 5-5 に示した。

いずれかの群で 5%以上の被験者で見られた TEAE は、発熱、倦怠感、傾眠、頭痛及び上咽頭炎であり、すべて 4 週間投与の ID-078A304 試験のダリドレキサント投与群においても見られたものであった。これらのうち、発熱、傾眠、頭痛及び上咽頭炎はダリドレキサント 25 mg と 50 mg で発現頻度に大きな違いはなかった。倦怠感は、ダリドレキサント 50 mg で 8.8%に見られたが、25 mg での発現はなかった。発熱は、併用療法としての COVID-19 ワクチンの接種の影響が考えられた。

表 5-5. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N=52	ダリドレキサント 50 mg N=102
TEAE を 1 件以上発現した被験者数	30 (57.7)	75 (73.5)
発熱	9 (17.3)	16 (15.7)
倦怠感	0	9 (8.8)
ワクチン接種部疼痛	2 (3.8)	3 (2.9)
注射部位疼痛	1 (1.9)	3 (2.9)
異常感	2 (3.8)	1 (1.0)
傾眠	7 (13.5)	15 (14.7)
頭痛	6 (11.5)	15 (14.7)
健忘	2 (3.8)	0
背部痛	1 (1.9)	5 (4.9)
筋肉痛	2 (3.8)	3 (2.9)
関節周囲炎	0	3 (2.9)
腰部脊柱管狭窄症	2 (3.8)	1 (1.0)
四肢痛	2 (3.8)	1 (1.0)
COVID-19	1 (1.9)	3 (2.9)
コロナウイルス感染	0	3 (2.9)
上咽頭炎	3 (5.8)	2 (2.0)
悪心	0	4 (3.9)
下痢	2 (3.8)	3 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (2.9)
血中トリグリセリド増加	2 (3.8)	0
悪夢	1 (1.9)	3 (2.9)
免疫反応	0	5 (4.9)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.1.5 を改変

海外長期継続投与試験（ID-078A303）において、いずれかの投与群で 2%以上に見られた TEAE を表 5-6 に示した。最も高頻度に報告された TEAE は上咽頭炎であった。ダリドレキサント群における有害事象の発現割合はプラセボに比べてわずかに高かった。

表 5-6. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A303：SS）

	ダリドレキサント			プラセボ	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）
	10 mg N=142	25 mg N=268	50 mg N=137	N=128	N=126
TEAE を 1 件以上発現した被験者数	52 (36.6)	101 (37.7)	52 (38.0)	43 (33.6)	48 (38.1)
上咽頭炎	7 (4.9)	13 (4.9)	11 (8.0)	6 (4.7)	11 (8.7)
偶発的過量投与	4 (2.8)	3 (1.1)	4 (2.9)	0	4 (3.2)
傾眠	0	2 (0.7)	4 (2.9)	0	1 (0.8)
転倒	2 (1.4)	6 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
頭痛	2 (1.4)	6 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
咳嗽	2 (1.4)	2 (0.7)	3 (2.2)	0	0
肺炎	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (2.2)	0	1 (0.8)
背部痛	2 (1.4)	5 (1.9)	2 (1.5)	0	3 (2.4)
扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	3 (2.4)
上気道感染	2 (1.4)	6 (2.2)	0	2 (1.6)	0
尿路感染	4 (2.8)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	2 (1.6)
筋肉痛	3 (2.1)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0	2 (1.6)	3 (2.4)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.4)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 12-5 を改変

ID-078A305 試験で比較的高頻度に見られた、傾眠、頭痛、上咽頭炎は、ID-078A303 試験においても比較的高頻度に見られていた。ID-078A305 試験で発熱が高頻度に見られたが、これは ID-078A305 試験では、併用療法として COVID-19 ワクチンの接種を受けた被験者が多数含まれたことに関連していると考えられた。また、ID-078A305 試験では、倦怠感が比較的高頻度に見られたが、ID-078A303 試験では見られなかった。全体として、ID-078A305 試験と ID-078A303 試験では、有害事象の発現傾向に明らかな違いはなかった。また、国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）で見られていなかった事象が、長期投与後に高頻度に見られるという傾向はなかったことから、ダリドレキサントを長期に投与することによる新たな安全性の問題は示されなかった。

5.3.4 死亡

ダリドレキサントの全臨床試験において 4 例の死亡が報告された。このうち 3 例は治療下で発現した死亡であり、内訳は ID-078A301 試験の 1 例（ダリドレキサント 25 mg）及び ID-078A303 試験の 2 例（ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg で各 1 例）であった。すべての死亡は治験責任医師等により治験薬とは関連なしと判断された。詳細はモジュール 2.7.4 第 2.1.2 項に記載した。

4 例目の死亡は ID-078A303 試験の試験終了後に発現した。ダリドレキサント 25 mg に割付けられた後、二重盲検期の治験薬投与を中止した。本例は、治験薬投与中止の 3 週間後の死亡であり、治験薬投与と関連なしと判断された。

国内で実施した試験において、死亡はなかった。

5.3.5 重篤な有害事象

国内第 3 相試験（ID-078A304）のダリドレキサント群においては、ダリドレキサント 50 mg の 2 例で 3 件の重篤な有害事象が報告された。帯状疱疹が報告された 1 例及び挫傷と靭帯捻挫が報告された 1 例の計 2 例で重篤な有害事象が見られた。すべての重篤な有害事象は治験薬との関連なしと判断された。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、それぞれの試験のダリドレキサント群で、5 例及び 6 例に重篤な有害事象が見られた。ダリドレキサント群で発現した重篤な有害事象はすべての基本語（PT）で 1 件のみであり、発現に特徴的な傾向は見られず、用量依存的な発現の増加もなかった。治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は ID-078A302 試験の 1 件のみであり、微小血管性冠動脈疾患であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.3 項）。

5.3.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

国内第 3 相試験（ID-078A304）では、二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE は 8 例で報告され、ダリドレキサント 25 mg で 0.6%、50 mg で 3.1%、プラセボで 1.2%であり、ダリドレキサント 50 mg での発現頻度が最も高かった。最も多かった事象（PT）は、COVID-19 でダリドレキサント 50 mg で 0.6%（1/162 例）、プラセボで 1.2%（2/164 例）であり、ダリドレキサント 25 mg では見られなかった。他の事象はいずれも 1 例のみであった。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE が認められた被験者の割合は、いずれの試験でも低かった。

ID-078A301 試験では、二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE が 20 例で報告され、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 2.3%、1.0%及び 3.2%であった。浮動性めまい（ダリドレキサント 25 mg で 2 例に報告）、失神（プラセボで 2 例に報告）及び鎮静合併症（ダリドレキサント 25 mg 及びプラセボで各 1 例に報告）を除いて、各事象（PT）は 1 例のみで報告された。

ID-078A302 試験では、二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE が 17 例で報告され、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボでそれぞれ 2.0%、1.3%及び 2.3%であった。各事象（PT）は、すべて 1 例のみで報告された（モジュール 2.7.4 第 2.1.4 項）。

5.3.7 血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図

国内第 3 相試験及び海外第 3 相試験において、ダリドレキサント投与後の血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図について評価を行った（モジュール 2.7.4 第 4 項）。

血液学的検査及び血液生化学検査項目に対して、ダリドレキサント投与による臨床的に意味の

ある影響は認められなかった。また、バイタルサインに対しても、ダリドレキサント投与による臨床的に意味のある影響は認められなかった。また、心電図所見についても特筆すべきダリドレキサントの影響はなかった。

第 1 相試験の ID-078-117 試験では、ダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg の単回投与後の QT 間隔への影響を評価したところ、ダリドレキサントによる臨床的に意味のある QT 異常は見られなかった（濃度-QTc 解析により約 3030 ng/mL までの血漿中濃度の全範囲を通して、QTcF 延長 > 10 ms が見られなかった）。時点ごとの解析でも意味のある QT 延長と判定されたものはなく、カテゴリー外れ値解析で判定された不均衡及び重要な所見はなかった。

5.3.8 特に注目すべき有害事象（AESI）

ナルコレプシー様症状［日中の過剰な眠気（EDS）、カタプレキシー、幻覚及び睡眠時麻痺を含む睡眠時異常行動］及び自殺／自傷行為を AESI とし、ISB が判定を行った。ISB による判定プロセスの詳細は各試験の ISB 手順書（各試験の治験総括報告書の付録参照）に記載した。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 50 mg で見られた睡眠時麻痺の 1 例が AESI と判定された。睡眠時麻痺は睡眠時異常行動でありナルコレプシー様症状と判定された。この他に AESI と判定された事象はなかった。また、自殺／自傷行為に該当するものはなかった。

ID-078A305 試験では、ダリドレキサント 25 mg の悪夢及び傾眠の各 1 例（1.9%）、50 mg の睡眠時麻痺 1 例（1.0%）と傾眠 2 例（2.0%）が AESI と判定された。

悪夢及び睡眠時麻痺はすべて睡眠時異常行動、傾眠はすべて日中の過剰な眠気（EDS）であり、ナルコレプシー様症状と判定された。本試験でカタプレキシーに該当するものはなかった。また、自殺／自傷行為に該当するものはなかった。

ID-078A301 試験では、7 例（ダリドレキサント 25 mg：4 例、50 mg：2 例、プラセボ：1 例）で合計 8 件のナルコレプシー様症状の AESI が報告された。判定された AESI はすべて非重篤であり、処置を要しなかった。重症度はダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の傾眠 2 件（中等度）並びにダリドレキサント 25 mg の睡眠時麻痺 1 件（重度）を除き、ほとんどが軽度であった。睡眠時麻痺（重度）により治験薬投与を中止した 1 例（ダリドレキサント 25 mg）を除く全例で治験薬投与が継続された。

ID-078A302 試験では、8 例（ダリドレキサント 10 mg：1 例、25 mg：6 例、プラセボ：1 例）で合計 12 件のナルコレプシー様症状が AESI と判定された。判定された AESI はすべて非重篤であり、重症度は 8 例中 5 例が軽度であったが、傾眠の AESI の 2 例（ダリドレキサント 25 mg：1 例、プラセボ：1 例）が中等度、混合性幻覚を伴う睡眠時麻痺の AESI の 1 例（ダリドレキサント 25 mg）が重度であった。

これらの AESI のうちで、治験薬の投与中止に至った混合性幻覚を除き、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

また、ID-078A302 試験では、自殺／自傷行為に該当する AESI が 2 例［ダリドレキサント 10 mg：1 例（0.3%）、25 mg：1 例（0.3%）］で報告された。いずれの事象も自殺リスクに関係するとして知られる既存の精神障害（妄想型統合失調症及びうつ病）を有する被験者における報告であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4 項）。

5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.4.1 翌朝の持ち越し効果

翌朝の持ち越し効果は、不眠症治療薬の使用に伴う一般的な懸念事項である。

ダリドレキサント投与の翌朝の持ち越し効果については、WAIS-IV 知能検査（符号）（海外試験での名称は Coding Sub-test）を用いた注意力、知覚速度、運動速度、視覚的走査及び記憶力の評価、及び睡眠日誌の VAS（今朝の気分について）を用いた眠気の評価を行った。

5.4.1.1 睡眠日誌の VAS（朝の眠気）

ID-078A304、ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A305 試験の睡眠日誌では、「今朝のあなたの気分についてその評価を下記のスケール上にたて線ではっきり記入してください」の質問に対し、被験者は、「非常に眠い」～「全く眠くない」の直線上に線を記入することで回答した。

回答は 0-100 の範囲で測定され、数値が大きいほど、眠気が少ないことを表す。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後における翌朝の持ち越し効果のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、5.72 及び 6.14 であった。プラセボでは、投与 4 週後で 4.38 であった。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の増大は、プラセボよりも数値上で大きく、ダリドレキサント群でより眠気が少なくなったことを示していた。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験のいずれにおいても、ダリドレキサント群でのスコアは、ベースラインより上昇（改善）し、また、変化量はプラセボを上回っていた。

これらのデータは、ダリドレキサントはいずれの用量においても朝の眠気を生じさせず、減少させたことを示していた。また、ID-078A305 試験においては、投与 52 週後においても朝の眠気の改善は持続していた（モジュール 2.7.4 第 5.9.2 項）。

5.4.1.2 WAIS-IV 知能検査（符号）

ID-078A304 試験において、投与 2 週後及び 4 週後における WAIS-IV 知能検査（符号）のスコアのベースラインからの変化では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボのすべてでベースラインより上昇（改善）し、また変化量はほぼ同様であった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.52）。したがって、ダリドレキサントの持ち越し効果は示されなかった。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験において、いずれの試験においてもベースライン時の Coding sub-test（WAIS-IV 知能検査の旧名称）のスコアはすべての投与群で同様であり、投与 4 週後及び 12 週後では、すべての投与群でベースラインより上昇（改善）し、また、変化量も同様であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 12-19、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-19）。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験いずれにおいても、投与 4 週後及び 12 週後の Coding sub-test スコアにダリドレキサント群とプラセボで差は認められず、ダリドレキサントの持ち越し効果は示されなかった。

5.4.1.3 ダリドレキサントの翌朝の持ち越し効果に関する評価の結論

ダリドレキサントの投与後、翌朝の持ち越し効果を示す傾向は確認されなかった。睡眠日誌の VAS を用いた評価においては、朝の眠気がダリドレキサント投与によりプラセボより数値的に改善していた。

5.4.2 自動車運転能力への影響

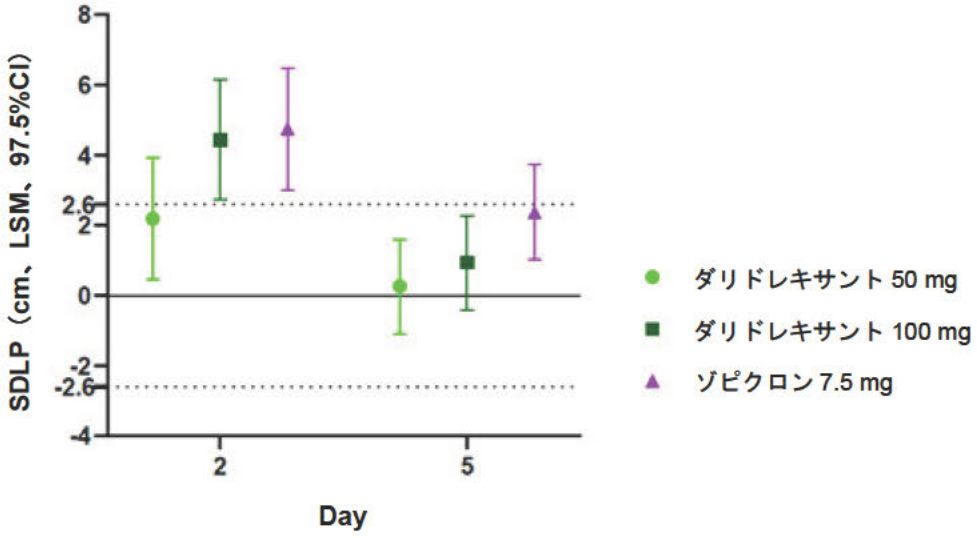
ID-078-108 試験では、単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬（ゾピクロン）対照、4-way クロスオーバー試験（ウォッシュアウト期間 1 週間以上）にて、ダリドレキサントの自動車運転能力への影響を評価した。本試験は、睡眠障害のない健康被験者 60 例を対象に、自動車運転シミュレーターを用いて実施した（モジュール 2.7.4 第 5.8 項）。

ダリドレキサント、プラセボ又はゾピクロンの 4 日間連日投与を行い、単回投与後（Day 2）及び 4 日間連日投与後（Day 5）の投与から 9 時間後に自動車運転能力を評価した。投与は夜、就寝前約 10 分に行い、ダリドレキサントは 50 mg 又は supratherapeutic dose の 100 mg を投与した。自動車運転能力の主要指標は、シミュレーター内で平均速度 95 km/時間で 1 時間運転したときの横方向位置の標準偏差（SDLP）であった。また、Day 2 及び Day 5（投与後 8 時間）に血漿中ダリドレキサント濃度を測定した。

Day 2 及び Day 5 のゾピクロン投与後の平均 SDLP はプラセボとの統計学的に有意な差が認められた（両時点ともに p 値< 0.0001）ことから、この試験の分析感度が確認された。

Day 2 及び Day 5 における SDLP のプラセボの値を差し引いた LS 平均値において、Day 2（単回投与後）では、ダリドレキサントの両用量投与後の 97.5%CI の上限は閾値 2.6 cm を上回った（この閾値は、同一の自動車運転シミュレーターを用いて血中アルコール濃度 0.05%の状態で 30 分間運転した場合の SDLP に相当[Huizinga 2019]）。一方、Day 5（反復投与後）のダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の 97.5%CI はいずれも閾値 2.6 cm を下回り、自動車運転能力低下は認められなかった。ゾピクロンの 97.5%CI の上限は Day 2 及び Day 5 のいずれにおいても 2.6 cm を上回っていた（図 5-1）。

図 5-1. Day 2 及び Day 5 のダリドレキサント及びゾピクロンによるプラセボ補正した SDLP の推定 LS 平均（ID-078-108 試験：Driving performance set）



出典：モジュール 5.3.4.1.2 図 11-3

年齢、性別の影響を検討したところ、影響を示すものはなかった。

プラセボで補正した SDLP の変化量と朝の血漿中ダリドレキサント濃度は弱い相関を示した。Day 2 の初回投与後には血漿中濃度の増加に伴って SDLP も増加し（相関係数：0.201）、Day 5 の反復投与後にも弱い相関が見られた（相関係数：0.164）。

被験者本人が判定した自動車運転の質及び負荷を VAS により評価した。ダリドレキサント投与中の結果は SDLP の結果と一致しており、被験者はその自動車運転能力を認識していたことが示唆された。一方で、他の中枢神経系作用薬（アルコール、ゾルピデム、アルプラゾラムなど）での報告[Verster 2011, Verster 2012]とは異なり、被験者はその自動車運転能力を認識できていた。

これらの成績を勘案すると、ダリドレキサントを処方する際は、患者に対して自動車の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必要がある。

5.4.3 日中の眠気

5.4.3.1 傾眠

傾眠は、国内第 3 相試験（ID-078A304）で最も多く見られた有害事象であった。海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）においても比較的高頻度に見られた。ダリドレキサント群における発現頻度はプラセボと比べ高く、ID-078A304 試験での傾眠の発現頻度は、25 mg、50 mg 及びプラセボで、それぞれ 3.7%、6.8%及び 1.8%であり用量に依存して増加していた。ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボの被験者において傾眠は、それぞれ 3.5%、1.6%及び 1.9%で報告され、ID-078A302 試験では 10 mg、25 mg 及びプラセボにお

いて、それぞれ 2.0%、3.2%及び 1.3%で報告された（モジュール 2.7.4 第 2.1.1.3 項）。

5.4.3.2 JESS（海外試験では ESS）

ESS（エプワース眠気尺度）は日中の眠気を評価する指標であり、JESS はその日本語版である。質問票に回答する形式であり、8 つの状況で、眠くてうとうとしたり寝入ったりする可能性を回答者自身が評価し回答する。各質問には 0 点（うとうとする可能性はほとんどない）から 3 点（うとうとする可能性が高い）までの尺度が用いられ、合計スコアは 0 から 24 点になる。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ことを示す。

ID-078A304 試験において、JESS の合計スコアのベースラインからの変化量の平均は、投与後 2 週時では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ–1.0、–0.8、–0.7、投与後 4 週時では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ–1.6、–1.3、–1.3 であった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.55）。ダリドレキサント群とプラセボでほぼ同様の変化であり、ダリドレキサントの投与による日中の過度の眠気の発現の傾向は示されなかった。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、ESS 合計スコアのベースラインから二重盲検期の最終値にかけての変化量は顕著ではなかった。合計スコアのベースラインから最終値にかけての変化量は投与群間で同程度であり、本剤投与に関連した日中の過度の眠気の発現の傾向は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.1 表 12-21、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-21）。

5.4.3.3 日中の眠気に関する結論

傾眠の発現頻度はダリドレキサント群でプラセボよりも高く、国内第 3 相試験（ID-078A304）では、用量依存的な発現頻度の増加が見られた。一方、JESS（海外では ESS）による評価では、ダリドレキサント投与後の日中の眠気の増加は見られなかった。

不眠障害は、日中の障害も引き起こす疾患であり、日中の眠気は特徴的な症状の一つである。ダリドレキサントの投与により一部の被験者において傾眠の発現は見られたが、JESS の評価においては、日中の眠気が改善した患者がいたことから、平均値ではベースライン時より改善していた。したがって、全体として日中の眠気が増加する傾向は見られなかった。

5.4.4 転倒及び夜間の姿勢安定性

5.4.4.1 転倒

国内第 3 相試験（ID-078A304）においては、有害事象としての転倒は見られなかった。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）において転倒は 32 例（33 件）で見られた。転倒を報告した 32 例中 20 例（62.5%）は 65 歳以上であった。高齢者は一般に転倒リスクが高い[WHO 2007]。全体では、転倒の頻度は高くなく、プラセボと比べダリドレキサント群で多く報告されることはなかった。

ID-078301 試験における転倒は、ダリドレキサント 25 mg の 1 例、50 mg の 1 例、プラセボの 8 例に発現した。ID-078A302 試験における転倒は、ダリドレキサント 10 mg の 4 例、25 mg の 3

例、プラセボの 3 例に発現した。ID-078A303 試験における転倒は、ダリドレキサント 10 mg の 2 例、25 mg の 6 例、50 mg の 2 例、プラセボの 1 例及び 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）の 1 例に発現した（モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2、モジュール 5.3.5.1.3）。

ダリドレキサント群における転倒の全有害事象は治験薬と関連なしとされた。また、AESI と判定されたものはなく、投与中止に至った転倒の有害事象もなかった。

ダリドレキサントの投与により転倒のリスクが増加する傾向は示されなかった。

5.4.4.2 夜間の姿勢安定性

ID-078-118 試験では、18 人の健康な成人（65 歳未満）と 18 人の健康な高齢者（65 歳以上）を対象として、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 又はプラセボを就寝前に投与し、その 4 時間後の夜間における聴覚的覚醒閾値、姿勢安定性及び認知機能を評価した。主要評価項目の姿勢安定性の指標である重心動揺は、ダリドレキサントの投与量の増加に伴い増加したが、ダリドレキサントとプラセボとの差はわずかであり、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。その他の評価項目の聴覚的覚醒閾値の音量は、ダリドレキサント投与とプラセボ投与による差はなかった。また、認知機能の評価として Visual Verbal Learning Test により即時及び遅延単語再生を評価した結果、ダリドレキサント投与により正しく再生された単語の数がプラセボに対してわずかに低下したが、用量依存性は認められず、臨床的な意味はないと考えられた。また遅延単語認知に対するダリドレキサントの作用は認められなかった（モジュール 5.3.4.1.6）。

5.4.5 自殺／自傷行為、うつ病

5.4.5.1 C-SSRS で評価した自殺念慮及び自殺行動

国内で不眠障害患者を対象として実施した第 2 相試験、第 3 相試験及び長期投与試験において、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の評価による自殺念慮及び自殺行動に関する所見では、ID-078A305 試験で、「死んでしまいたいという願望」に対して「はい」の回答がダリドレキサント 50 mg の 5 例に見られた。このうち 1 例はフォローアップ期のみであり、4 例は治験薬投与期中の回答であった。治験薬投与期中に「はい」の回答があった 4 例中 3 例は、合併症としてうつ病があり、抗うつ薬を併用していた。残りの 1 例は TEAE としてうつ病の報告があったが、うつ病は治験責任医師等により治験薬との関連性なしと判定された。フォローアップ期に見られた 1 例は、Day 4 まで治験薬を服用した後の Day 5 に治験薬投与を中止し、その後 Day 35 に「死んでしまいたいという願望」に対して「はい」と回答した。これら 5 例で見られた C-SSRS 上における回答は、いずれも有害事象として報告されなかった。

他の国内の臨床試験において、C-SSRS で自殺念慮、自殺行動を示した被験者はなかった。また、すべての国内臨床試験において C-SSRS の質問 2 以降に対し「はい」と回答した被験者はいなかった。

海外で不眠障害患者を対象として実施した第 2 相試験において、自殺／自傷行為の有害事象の報告はなかった。AC-078A201 試験では、ダリドレキサント 5 mg の 1 例で C-SSRS の「死んでし

まいたいという願望」に対して「はい」と回答した。この被験者では精神障害の既往はなかった。

海外第 3 相試験及び長期継続投与試験における、C-SSRS 上の自殺念慮又は自殺行動は 2 例（スクリーニング時を除く）で報告され、ID-078A302 試験の 10 mg の 1 例の二重盲検期の治験薬投与中止の 4 日後に見られた自殺念慮（死への願望）、及び ID-078A303 試験のプラセボの 1 例の二重盲検期の治験薬投与中止の 2 日後に見られた自殺念慮（具体性なし）のみであった。いずれの症例においても自殺念慮が有害事象として報告され AESI（自殺／自傷行為）と判定された。（モジュール 2.7.4 第 5.12 項）

5.4.5.2 自殺／自傷行為の有害事象

国内で不眠障害患者を対象として実施した第 2 相試験、第 3 相試験及び長期投与試験において、自殺又は自傷行為の有害事象の報告はなかった。

ID-078A301 試験では、自殺／自傷行為の有害事象は見られなかった。

ID-078A302 試験では、2 件の自殺念慮（ダリドレキサント 10 mg：1 例、25 mg：1 例）、2 件の企図的過量投与（プラセボ：2 例）が報告された。2 件の自殺念慮は、いずれも AESI と判定された。1 例はうつ病（安定、無症候）、別の 1 例は妄想型統合失調症を有していた。妄想型統合失調症を有していた症例は除外基準に該当していたが、スクリーニング時に申告しなかったことから治験に参加した。2 件の企図的過量投与はいずれもプラセボであった。

ID-078A303 試験では、2 件の自殺念慮（プラセボ：1 例、ダリドレキサント 50 mg：1 例）が報告された。プラセボの 1 例は自殺念慮の発現により治験薬投与中止となり、AESI と判定された。ダリドレキサント 50 mg の 1 例は、スクリーニング時にうつ病（安定、無治療）を有し、自殺念慮とともにアルコール依存症、金銭的ストレス及びうつ病の有害事象が認められ、治験責任医師等はこれらの有害事象は治験薬とは関連なしと判断した。また、AESI とは判定されなかった。

海外第 2 相試験では、自殺又は自傷行為の有害事象の報告はなかった（モジュール 2.7.4 第 5.12 項）。

5.4.5.3 うつ病

不眠障害患者を対象とした国内第 3 相試験及び海外第 3 相試験では、急性、不安定、治療を要する精神疾患（不安障害、大うつ病、双極性障害、統合失調症、強迫性障害など）を有する患者は除外していたが、国内長期投与試験の ID-078A305 試験では、急性又は不安定な精神疾患を有する患者を除外したのみであり、治療中の精神疾患を有していても急性、不安定でなければ治験への参加が可能であった。

国内第 3 相試験（ID-078A304）においては、うつ病（うつ病の悪化を含む）の TEAE の報告はなかった。

国内長期投与試験（ID-078A305）において、うつ病の TEAE が 1 件認められた。ダリドレキサント 50 mg の 1 例における報告であり、Day 65 にうつ病を発現し Day 90 に回復した。軽度であ

り重篤ではなく、治験責任医師等により治験薬との関連なしと判定された。なお、本症例は Day 87 に有害事象により治験薬投与を中止した。治験薬投与中止に至った有害事象は頚髄神経根障害及び関節周囲炎であり、これらはいずれも治験薬との関連なしと判定された。ID-078A305 試験では、合併症としてうつ病（13.0%）、大うつ病（6.5%）を有する被験者が含まれたが、TEAE としてうつ病（うつ病の悪化を含む）の報告があったのは、前述の 1 例のみであった。

海外第 3 相試験及び長期継続投与試験におけるうつ病（うつ病の悪化を含む）に該当する TEAE は ID-078A301 試験で 4 件、ID-078A302 試験で 5 件、ID-078A303 試験で 5 件に認められ、各試験で投与群での明らかな違いはなかった。ID-078A303 試験の 1 件（プラセボ）を除くすべてが非重篤であった。精神障害の器官別大分類（SOC）に分類される既往歴は、ID-078A301 試験の 54 例（約 6%）及び ID-078A302 試験の 63 例（約 7%）に見られたが、これらの被験者で、うつ病（うつ病の悪化を含む）に関連する有害事象は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.13 項）。

5.4.5.4 自殺／自傷行為、うつ病のまとめ

国内で実施した臨床試験においては、自殺／自傷行為の有害事象は見られなかった。

国内長期投与試験（ID-078A305）において、ダリドレキサント 50 mg の投与を受けた 5 例に、C-SSRS 上において「死んでしまいたいという願望」が見られた。5 例中の 1 例はダリドレキサントの投与中止から 1 ヵ月後の発現であり、他の 4 例は、治験開始時にうつ病を有していた、あるいは治験薬とは関連のないうつ病が発症した症例であった。これら 5 例はいずれも積極的な自殺念慮は見られなかった。

海外第 3 相試験及び長期継続投与試験おいて、4 件の自殺念慮が見られたが、いずれも一般的に自殺リスクが高いことが知られている精神障害を有していた、あるいは既往があった被験者であった。

国内臨床試験では、うつ病（うつ病の悪化）の TEAE は、治験薬との関連を否定された 1 件のみであった。海外第 3 相試験でうつ病（うつ病の悪化を含む）に該当する TEAE が見られたが、投与群間での違いは見られなかった。

以上より、ダリドレキサントの投与による自殺リスクの誘発する傾向は見られず、また、うつ病の発現あるいはうつ病の悪化を示唆する所見は見られなかった。

5.4.6 薬物乱用の可能性

5.4.6.1 ダリドレキサントの乱用性を検討した試験（ID-078-107）

ダリドレキサントの単回経口投与による乱用の可能性を評価するため、レクリエーションドラッグ使用者を対象に、プラセボ及び実薬対照としてスボレキサント及びゾルピデムを用いた薬物乱用性検討試験（ID-078-107）を実施した。

レクリエーションドラッグ使用者において、ダリドレキサントの 50 mg、100 mg 及び 150 mg はいずれも Drug Liking 作用において、プラセボとの同等性は示されず、ダリドレキサントの作用は 50 mg では 2 つの対照薬（スボレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg）のいずれと比較して

も小さかったが、supratherapeutic dose の 100 mg 及び 150 mg では対照薬と同程度であった。

副次評価項目の多くにおいても同様に用量に関連した結果が示され、ダリドレキサントの 50 mg の用量での乱用性はゾルピデム 30 mg 及びスボレキサント 150 mg と比較して低く、100 mg 及び 150 mg では、これらの作用は対照薬のいずれとも同程度であることが示された。

多幸症を示唆する TEAE の発現頻度は、スボレキサント及びゾルピデムと比較しダリドレキサントのすべての用量（50 mg、100 mg 及び 150 mg）で低かった（モジュール 2.7.4 第 5.6.2 項）。

5.4.6.2 他の試験において乱用の可能性を示唆した有害事象

不眠障害患者を対象とした臨床試験において、ダリドレキサントの乱用の可能性を表す有害事象について検討したが、ダリドレキサントの乱用を示唆する所見は見られなかった（モジュール 2.7.4 第 5.6.1 項）。

国内第 3 相試験（ID-078A304）では、乱用に関連する TEAE は、異常感［ダリドレキサント 25 mg：2 例（1.2%）］、ストレス［25 mg：1 例（0.6%）］のみであり、異常感の 2 例は治験薬との関連ありと判定された。

国内長期投与試験（ID-078A305）で乱用に関連する TEAE は、健忘［ダリドレキサント 25 mg：2 例（3.8%）］、不安［50 mg：1 例（1.0%）］、うつ病［50 mg：1 例（1.0%）］、異常感［25 mg：2 例（3.8%）、50 mg：1 例（1.0%）］、過量投与［25 mg：1 例（1.9%）］、離脱症候群［50 mg：1 例（1.0%）］であったが、25 mg の健忘の 1 例及び 50 mg の離脱症候群を除き、治験責任医師等により治験薬との関連性はないと判定された。

いずれの試験においても、ダリドレキサントの用量に依存した発現など、一定の傾向は見られなかった。

海外第 3 相試験及び長期継続投与試験の二重盲検期における乱用に関連する TEAE が発現した被験者数を表 5-7 に示した。いずれの試験においても、ダリドレキサントの用量に依存した発現など、一定の傾向は見られなかった。

表 5-7　海外第 3 相試験及び長期継続投与試験の二重盲検期に乱用に関連する TEAE が発現した被験者数（ID-078A301 及び ID-078A302 及び ID-078A303 試験：SS）

	ダリドレキサント			プラセボ	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）
	10 mg	25 mg	50 mg		
ID-078A301 試験	-	14/310 (4.5)	14/308 (4.5)	11/309 (3.6)	-
ID-078A302 試験	15/306 (4.9)	15/308 (4.9)	-	7/306 (2.3)	-
ID-078A303 試験	7/142 (4.9)	16/268 (6.0)	9/137 (6.6)	4/128 (3.1)	8/126 (6.3)

n/N (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-16.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-16.1 及びモジュール 5.3.5.1.3 表 5.3.2-14.1 を改変

5.4.6.3 薬物乱用の可能性のまとめ

ダリドレキサントの乱用性について検討した ID-078-107 試験の結果では、ダリドレキサントの乱用の可能性は示されず、また、国内第 3 相試験、国内長期投与試験、海外第 3 相試験及び海外長期継続投与試験での乱用に関連する TEAE の発現においては、ダリドレキサントの用量に依存した発現などの一定の傾向は見られなかった。以上より、ダリドレキサントの乱用の可能性を示唆する所見は見られなかった。

5.4.7 過量投与

5.4.7.1 不眠障害患者における過量投与の有害事象

治験薬の過量投与（PT：過量投与、偶発的過量投与、企図的過量投与）、誤用及び乱用、又は治験薬の投与過誤の有害事象について検討した（モジュール 2.7.4 第 5.5 項）。

国内で実施した臨床試験において、過量投与等の有害事象は ID-078A305 試験でダリドレキサント 25 mg の投与を受けた 1 例に見られた軽度の過量投与のみであった。当該被験者では他の有害事象の報告はなく、過量投与の詳細は不明であった。本事象は治験責任医師等により治験薬との関連性はなしと判定された。

海外第 3 相試験の二重盲検期に発現した過量投与の総数及び種類を表 5-8 に示した。海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）の二重盲検期間中に報告された過量投与関連の TEAE の大部分が偶発的過量投与（ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験：26 例、ID-078A303 試験：15 例）であった。企図的過量投与はダリドレキサント 50 mg の 1 例（ID-078A303 試験）及びプラセボの 2 例（ID-078A302 試験）で報告され、過量投与（詳細不明）が合計 7 例で報告された。過量投与（詳細不明）の頻度は低く、全事象が非重篤、軽度、無症候性であると報告された。

表 5-8　海外第 3 相試験及び長期継続投与試験の二重盲検期に過量投与に関連する TEAE を発現した被験者数（ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303 試験：SS）

	10 mg (n)	25 mg (n)	50 mg (n)	プラセボ (n)	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg） (n)
301 試験	-				-
偶発的過量投与		4	8	5	
企図的過量投与		0	0	0	
過量投与（詳細不明）		1	1	0	
302 試験			-		-
偶発的過量投与	4	4		1	
企図的過量投与	0	0		2	
過量投与（詳細不明）	2	2		0	
303 試験					
偶発的過量投与	4	3	4	0	4

企図的過量投与	0	0	1	0	0
過量投与（詳細不明）	0	0	0	0	1

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-3.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-3.1、モジュール 5.3.5.1.3 表 15.3.2-3.1 を改変

なお、ID-078A301 及び ID-078A302 試験のプラセボ run-in 期（10 件）及びプラセボ run-out 期（9 件）中にも過量投与の有害事象が報告された。

5.4.7.2 第 1 相試験におけるダリドレキサント高用量の投与

第 1 相試験（臨床薬理試験）では健康被験者（レクリエーションドラッグ使用者を含む）に対し、単回投与では最大 200 mg、反復投与では最大 100 mg を投与した。ダリドレキサントの高用量（50 mg 超）の投与を実施した試験を表 5-9 に示した。

ダリドレキサントの高用量の投与を行った 5 試験では、ID-078A117 試験を除き、最も高頻度に見られた TEAE は傾眠であった。傾眠以外では、ID-078-101 試験の 100 mg における疲労［3/6 例（50.0%）］、200 mg における筋力低下［4/6 例（66.7%）］、ID-078-102 試験の 75 mg における突発的睡眠［6/8 例（75.0%）］が高頻度に見られた TEAE であった。

表 5-9. ダリドレキサントの高用量（50 mg 超）を投与した試験

試験番号	内容	投与量（高用量のみ）	投与時期	投与期間	症例数（安全性評価例）
AC-078-101	単回投与試験	100 mg 200 mg	朝	単回投与	6 例 6 例
AC-078-102	反復投与試験	75 mg	朝	5 日間反復投与	8 例
ID-078-107	乱用性検討試験	100 mg 150 mg	朝	単回投与	69 例 [1)] 67 例 [1)]
ID-078-108	自動車運転影響試験	100 mg	夜	4 日間反復	59 例
ID-078-117	QT 評価試験	200 mg	夜	単回投与	35 例

1)：クロスオーバー試験のため被験者は重複している

5.4.7.3 過量投与のまとめ

国内で実施した臨床試験において、過量投与等の有害事象は ID-078A305 試験でダリドレキサント 25 mg の投与を受けた 1 例に見られた軽度の過量投与のみであった。海外第 3 相試験及び海外長期継続投与試験で見られた過量投与のほとんどは偶発的過量投与であり、ダリドレキサント群における企図的過量投与は、ID-078A303 試験のダリドレキサント 50 mg の 1 例のみであった。

過量投与の多くは、不注意による過誤と考えられた。なお、ダリドレキサントの高用量の投与は、健康被験者を対象とした第 1 相試験で単回投与 200 mg、反復投与 100 mg までの投与例があ

り、高頻度に見られた TEAE には、傾眠、疲労、筋力低下、突発的睡眠があった。

5.4.8 退薬症候

5.4.8.1 ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票（BWSQ）

国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）、海外長期継続投与試験（ID-078A303）において、退薬症候を評価するため BWSQ を用いて評価を行った。

BWSQ は 20 項目からなる質問票である。症状を 0（なし）、1（あり-中等度）又は 2（あり-重度）で判定し、合計スコアは 0 点～40 点となる。スコアが高いほど重度の退薬症候であることを示す。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボのいずれの群においても、Week 4 及びプラセボ run-out 終了時の BWSQ スコアの中央値は 0.0 であった。また、Q1 及び Q3 のポイントもすべて 0.0 であったことから、大半の症例において BWSQ の各項目への回答がすべて「なし」であったことを示し、退薬症候の徴候は示されなかった。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験においても、プラセボ run-out 期にはいずれの投与群でも上昇は見られなかった。また、ID-078A303 試験においても同様の結果であった。したがって、退薬症候の徴候は示されなかった。（モジュール 2.7.4 第 5.7.1 項）。

5.4.8.2 プラセボ run-out 期中に発現した TEAE 及び心電図異常

ID-078A304 試験でプラセボ run-out 期で発現した TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg で最も発現頻度が高かったが、50 mg での発現はなく、用量依存的な発現傾向は見られなかった。また、プラセボ run-out 期の心電図検査において、顕著な異常が見られた被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで明らかな違いは見られず、QTcF 及び QTcB で 480 ms 超が見られた被験者はいなかった。

ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303 試験において、プラセボ run-out 期に発現した TEAE 及び心電図異常に特定の傾向は見られず、退薬症候を示唆するものはなかった（モジュール 2.7.4 第 5.7.1 項）。

5.4.8.3 退薬症候のまとめ

BWSQ による評価及びプラセボ run-out 期に見られた TEAE 及び心電図の評価から、ダリドレキサント投与による退薬症候を示唆するものは見られなかった。

5.4.9 反跳性不眠

ID-078A304 試験では、プラセボ run-out 期終了時における sTST の平均値は、いずれの群もベースライン時よりも延長しており、sLSO の平均値は、いずれの群もベースライン時よりも短縮していた。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で、プラセボ run-out 期中も WASO における治験薬の有効性

は維持され、WASO のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の平均値は全投与群で改善を示した。変化量の大きさはダリドレキサント群よりプラセボで大きかった。LPS では、プラセボ run-out 期中も治験薬の有効性は維持され、LPS のベースラインからプラセボ run-out 期にかけての変化量の平均値は全投与群で改善を示し、変化量の大きさはダリドレキサント群よりもプラセボの方が大きかった。sTST では、プラセボ run-out 期中も治験薬の有効性は維持され、プラセボ run-out 期の sTST の変化量の平均値はすべての投与群間で同程度であった。

ID-078A303 試験では、プラセボ run-out 期中も sTST における治験薬の有効性は維持され、プラセボ run-out 期の sTST の変化量の平均値はすべての投与群間で同程度であった。

以上より、ダリドレキサント投与後の反跳性不眠の傾向は見られなかった（モジュール 2.7.4 第 5.7.2 項）。

5.5 部分集団及び特別な患者集団における安全性

5.5.1 内因性要因

5.5.1.1 年齢及び性別

内因性要因（年齢及び性別）を検討するため、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験において発現した有害事象から、薬理学的又は医学的な側面より重要と考えられた 5 つの有害事象の発現頻度を、年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別（男性／女性）の部分集団別に算出し、それぞれの影響を検討した。対象とした有害事象は、1）傾眠、2）疲労、3）浮動性めまい、4）転倒、5）過量投与、6）頭痛とした。

高齢者と非高齢者では、個別の有害事象では、その発現頻度に違いが見られるがその差はわずかであり、臨床的に意味のある差は認められなかった。

男性と女性では、個別の有害事象（PT）では、その発現頻度に違いが見られるがその差はわずかであり、臨床的に意味のある差は認められなかった。

ダリドレキサントの安全性に対し、年齢、性別の明らかな影響は見られなかった（モジュール 2.7.4 第 5.1 項）。

5.5.1.2 BMI

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の二重盲検期に発現した TEAE について、BMI で部分集団解析を行った。BMI 部分集団を「低（25 kg/m^2 未満）」、「中（25 kg/m^2 以上～30 kg/m^2 以下）」、「高（30 kg/m^2 超）」としてデータを評価した。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験のいずれも、最も高頻度で報告された TEAE の全体的パターンは BMI 部分集団間で一致していた。TEAE の発現頻度に対して、BMI に関連した明らかな影響は認められなかった。なお、不眠障害患者を対象とした国内臨床試験については、BMI での部分集団解析は実施しなかった（モジュール 2.7.4 第 5.1 項）。

5.5.1.3 併存疾患

ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験では、併存疾患の有無による部分集団について検討を行った。

ID-078A304 試験では、少なくとも 1 件の TEAE を発現した被験者の割合では、併存疾患なしに比較しありで発現頻度が高かったが、プラセボが最も高かった。傾眠の発現は、併存疾患あり及びなしで同程度であった。浮動性めまいは、併存疾患ありのダリドレキサント 50 mg で 8.6%と、併存疾患なしの集団（50mg で 0.8%）より高い頻度であった（25 mg での発現はなし）が、浮動性めまいの他に、併存疾患ありの集団で高頻度に見られた TEAE はなかった。

ID-078A305 試験では、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合では、併存疾患ありで併存疾患なしよりわずかに発現頻度が高かった。傾眠の発現頻度は、併存疾患のあり及びなしでほぼ同様であった。頭痛の発現頻度は、併存疾患なし（ダリドレキサント 25 mg：6.3%、50 mg：11.5%）よりもありの集団（ダリドレキサント 25 mg：20.0%、50 mg：18.0%）で高かったが、頭痛を除き、特に併存疾患ありとなしの集団間で発現頻度が大きく異なる TEAE は見られなかった。

両試験の成績から、併存疾患の有無では、TEAE の発現傾向に明らかな違いは見られなかった。（モジュール 2.7.4 第 5.1 項）。

5.5.1.4 特別な患者集団を対象とした試験

5.5.1.4.1 肝機能障害を有する患者

ID-078-112 試験では、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象としてダリドレキサントの安全性を評価した。

傾眠の発現頻度が高かった以外は、肝機能障害を有する被験者と健康被験者の間で、ダリドレキサント 25 mg 投与後の安全性プロファイルに意味のある違いは認められなかった。重度の肝機能障害を有する被験者での検討はしていない（モジュール 2.7.4 第 5.1 項）。

5.5.1.4.2 腎機能障害を有する患者

ID-078-115 試験では、重度の腎機能障害を有する被験者を対象としてダリドレキサントの安全性を評価した。重度の腎機能障害を有する被験者と健康被験者の間で、ダリドレキサント 25 mg 投与後の安全性プロファイルに違いは認められなかった。腎透析患者を対象とした試験は実施していない（モジュール 2.7.4 第 5.1 項）。

5.5.1.4.3 COPD 患者

ID-078-109 試験では、中等度の COPD 患者［1 秒間の努力性呼気肺活量（FEV_1）/努力肺活量（FVC）比が 70%以下かつ FEV_1 が予測値の 40%以上、80%未満］を対象に、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与（定常状態）が夜間呼吸機能及び睡眠パラメータに及ぼす影響を検討した。

ダリドレキサント単回投与後及び定常状態において SpO_2（パルスオキシメトリーによる酸素飽和度）に対する影響は見られなかった。また、中等度の COPD 患者におけるダリドレキサント及びプラセボ投与後の有害事象の発現割合は同程度であった（モジュール 2.7.4 第 5.1 項）。

5.5.1.4.4 OSA 患者

ID-078-110 試験では、軽度又は中等度の OSA 患者［TST 中 5 回/h ≤ AHI（無呼吸／低呼吸指数）＜30 回/h］を対象に、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与（定常状態）が夜間呼吸機能及び睡眠パラメータに及ぼす影響を検討した。

ダリドレキサント単回投与及び反復投与後、軽度又は中等度の OSA 患者において、OSA の疾患重症度にかかわらず、ダリドレキサントは夜間呼吸機能を低下させないことが確認された。また、軽度又は中等度の OSA 患者におけるダリドレキサント及びプラセボ投与後の有害事象の発現割合は同程度であった（モジュール 2.7.4 第 5.1 項）。

ID-078-121 試験では、重度の OSA 患者（TST 中 30 回/h≤AHI）を対象に、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与（定常状態）が夜間呼吸機能及び睡眠パラメータに及ぼす影響を検討した。

ダリドレキサント単回投与及び反復投与後、重度の OSA 患者において、ダリドレキサントは夜間呼吸機能を低下させないことが確認された。また、重度の OSA 患者におけるダリドレキサント及びプラセボ投与後の有害事象の発現割合は同程度であった（モジュール 2.7.4 第 5.1 項）。

5.5.2 外因性要因

ダリドレキサントの薬物動態に対する外因性要因の影響を検討した結果は、第 3.4 項に記載した。

5.5.3 妊婦及び授乳時の使用

妊婦を対象としたダリドレキサントの臨床試験は実施されていない。

ID-078-122 試験では、健康な授乳婦にダリドレキサント 50 mg を単回経口投与した時の母乳中のダリドレキサントを評価した。母乳中のダリドレキサントは投与 2.0 時間後に最大に達し、$t_{1/2}$6.99 時間（平均値）で消失した。母乳中ダリドレキサントの累積排泄量の平均値は 0～24 時間で 0.009 mg、0～72 時間で 0.010 mg であり、ダリドレキサント投与量に対して 0.02%に相当した。（モジュール 2.7.2 第 3.3.7 項）。なお、ダリドレキサントの授乳児への影響及び母乳の生成への影響に関するデータはない。

5.6 長期投与時の安全性

ダリドレキサントの投与後に発現する有害事象の多くは、投与開始から 1 ヵ月以内に発現し、2 ヵ月目以降の有害事象の発現頻度は低下した。国内臨床試験において 2 ヵ月目以降で、比較的よく見られた有害事象は発熱と頭痛であったが、いずれも投与期間の長さと発現頻度の関連は示

されず、特に発熱は COVID-19 ワクチン接種との関連が考えられた。

海外長期継続投与試験においても、ダリドレキサントを長期に投与することで懸念される有害事象の発現を示唆するものはなかった。

ID-078A305 及び ID-078A303 試験で見られた有害事象から、国内第 3 相試験及び海外第 3 相試験で見られなかった、新たな安全性所見は見られなかった（モジュール 2.7.4 第 5.11 項）。

5.7 安全性の結論

ダリドレキサントの臨床試験から得られた安全性のデータから以下の結論を得た。

- 不眠障害患者を対象とした国内外の第 2 相及び第 3 相試験の成績より、ダリドレキサント 25 mg を含む 50 mg までの安全性及び忍容性が確認された。不眠症患者に対しダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を投与することに安全性上の懸念は見られなかった。
- ダリドレキサントの投与後に比較的頻度の高い有害事象として傾眠、発熱、上咽頭炎、頭痛、倦怠感、疲労、浮動性めまいが見られた。傾眠は用量依存的な増加が見られた。
- 転倒、事故、損傷、自殺念慮又はうつ病の悪化というリスクは増加しなかった。
- 夜間における姿勢安定性に影響はなかった。
- AESI と判定されたナルコレプシー様症状の発現頻度は全体的に低く、また、カタプレキシーの報告はなかった。
- 翌朝の持ち越し効果は認められず、VAS により評価した朝の眠気はダリドレキサントの用量に依存して改善した。また、JESS（ESS）による日中の眠気の評価では日中の眠気の発現は示されなかった。
- 薬物乱用性試験では、ダリドレキサント 50 mg においてプラセボよりも高く、対照薬（スボレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg）のいずれと比較しても低い Drug Liking の作用が示された。
- 退薬症候及び反跳性不眠の徴候は認められなかった。
- 健康被験者に対する初回投与翌日に自動車運転能力の低下が見られたが、反復投与後（4 日間投与の翌朝）には消失した。臨床試験において翌朝の持ち越し効果は見られないものの傾眠の発現が認められた。これらを総合的に評価すると自動車運転や危険な作業には従事しない注意喚起が必要である。
- 中等度 COPD 及び軽度又は中等度並びに重度 OSA を有する被験者において安全性の懸念は確認されなかった。
- 中等度肝機能障害を有する被験者を対象とした試験では、安全性評価における問題はなかったが、ダリドレキサントの薬物動態の検討から、中等度肝機能障害患者への投与は慎重に行う必要があり、また最大用量は 25 mg とする。重度肝機能障害患者におけるダリドレキサント投与は推奨しない。重度を含む腎機能障害患者には、用量調節の必要なく投与することができる。
- 年齢、性別、BMI 及び併存疾患の有無のサブグループ別で検討したとき、ダリドレキサントの安全性プロファイルに違いは見られなかった。
- 授乳婦の母乳中に僅かにダリドレキサントが移行した。

- ダリドレキサントを長期に投与した時の新たな安全性の問題は見られなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

ダリドレキサントの適応症は不眠症である。不眠症は睡眠に対する不満を主訴とする疾患であるが、その内容は入眠困難、睡眠維持困難及び早朝覚醒という睡眠の量、質に関する不満足感である。不眠症治療薬には、不眠症の特徴である入眠困難、睡眠維持困難及び早朝覚醒という患者の不満足の解消が求められる。

一方で、不眠症の症状は夜間の睡眠困難にとどまらない。DSM-5 において不眠症（不眠障害）は、日中の障害も引き起こすとされる。日中の症状には疲労感、気力減退、気分の障害、眠気あるいは注意、集中、記憶の困難などの認知機能障害が含まれる。したがって、不眠症治療薬の開発においては、夜間の睡眠の評価項目と同様に日中の機能を評価することが重要である。

また、不眠症は併存疾患のリスクを増大させ、併存疾患は不眠症のリスクを増大させるといった悪循環がある。不眠症は糖尿病、冠動脈性心疾患、COPD、うつ病などの併存疾患を伴うことがあることから、併存疾患を有する患者における治療も念頭に置かなければならない。

さらに、不眠症は高齢者に多く見られることも知られていることから、高齢の不眠症患者における評価も慎重に行う必要がある。

6.1.2 現行の治療

現在の不眠症治療と問題点については「第 1.1.3.3 項」に記載した。

不眠症の治療に処方される代表的な治療薬（睡眠薬）としては、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などがある。

いずれの薬剤も有効性は十分に裏付けられているが、副作用による使用の制限、睡眠構造の変化、不眠障害の一部の症状に対する有効性の欠如などの問題点がある。また、オレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント、レンボレキサント）は、これらの問題点を解決する薬剤として開発されたが、スボレキサントは運転能力への障害など、翌日への影響が 20 mg 及び 40 mg で報告されている。この持ち越し効果は、スボレキサントの半減期［$t_{1/2}$：12.5 時間（外国人 20 mg 単回投与時）］が長いことに関連していると考えられている[Citrome 2014] [Sutton 2015]。スボレキサントと同様の作用機序を持つ薬剤にはレンボレキサントがあるが、レンボレキサントの国内添付文書によると、半減期はスボレキサントよりも更に長い 31.35 時間（外国人 5 mg 単回投与時）とされている。

6.1.3 ダリドレキサント開発の背景

ダリドレキサントは、半減期（幾何平均値）6.0～6.8 時間［日本人非高齢者に 25 mg 又は 50 mg 投与時（反復投与時の Day 1）］であり、翌日への持ち越し効果を最小限にとどめ、夜間の睡眠障害を入眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間のいずれにおいても改善させることを目的として開発した。また、日中の機能障害の改善にも焦点をおき、国内第 3 相試験及び長期投与試験に

おいては、併存疾患の有無による違いについても検討した。さらに、安全性の評価においては、有害事象や臨床検査値といった通常の安全性評価に加え、不眠症治療薬で問題となる、翌朝の持ち越し効果、C-SSRS による自殺念慮／自殺行動、日中の眠気、乱用、退薬症候、反跳性不眠並びに夜間の姿勢安定性等の評価も行い、AESI（ナルコレプシー様症状及び自殺／自傷行為）についても検討した。

6.2 ベネフィット

「不眠症」の治療におけるダリドレキサントのベネフィットは、中等度以上の不眠症患者を対象に実施された国内第 3 相試験（ID-078A304）、及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の 3 つの二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験の結果に加え、国内長期投与試験（ID-078A305）により裏付けられた。

ダリドレキサントは、国内及び海外において不眠症患者を対象として実施した試験では、入眠困難及び睡眠維持の改善に加えて、総睡眠時間の延長を示したことから、睡眠の量、質に関する不満足を改善することが可能である。

さらに、被験者の日中の眠気や気分の程度についての 14 の質問から構成される IDSIQ を用いた評価では、不眠症における日中の機能障害が改善される可能性が示されたことから、ダリドレキサントは夜間の睡眠障害に加え、日中の機能障害に対するベネフィットもある。

これらの有効性は、併存疾患の有無にかかわらず、また、高齢者においても示されるものであり、ダリドレキサントの投与を長期に行った場合でも維持されることが示された。

6.2.1 睡眠に対する有効性

ID-078A304 試験でダリドレキサント 50 mg は、プラセボと比較し sTST の有意な延長及び sLSO の有意な短縮を示した。さらに、ダリドレキサント 25 mg では、プラセボと比較した際の sTST 及び sLSO の p 値は 0.05 を下回っていたことから、25 mg においても、十分な sTST の延長、sLSO の短縮が示されたものと考えられた。

海外第 3 相試験の ID-078A301 試験においては、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいてもプラセボに対して有意な sTST の延長を示した。また、ID-078A302 試験においてもダリドレキサント 25 mg は、プラセボに対して有意な sTST の延長を示した。

ID-078A301 試験では、sLSO においてもダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれもプラセボと比較しその p 値は 0.05 を大幅に下回り明らかな短縮を示した。ID-078A302 試験でも、ダリドレキサント 25 mg はプラセボとの比較において、その p 値は 0.05 を大幅に下回り明らかな短縮を示した。

ID-078A304 試験では、sWASO についてプラセボとの比較検定は実施しなかったが、国内で実施した第 2 相試験（ID-078A206）においてダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、客観的評価項目の WASO においてプラセボに対して有意な短縮を示した。

海外第 3 相試験の ID-078A301 試験においては、WASO においてダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg はプラセボに対して有意な短縮を示した。また、ID-078A302 試験においてもダリドレキサ

ント 25 mg はプラセボに対して有意な WASO の短縮を示した。

以上より、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、入眠困難及び睡眠維持の改善に加えて、総睡眠時間の延長を示した。したがって、ダリドレキサントの投与により不眠症の主訴である睡眠の量、質に関する不満足を改善することが可能である。

sTST、sLSO 及び sWASO に対するダリドレキサントの効果の持続性について、国内長期投与試験（ID-078A305）において検討したところ、ダリドレキサントの投与開始から 52 週後においても、いずれのパラメータに対する効果も持続していた。したがって、ダリドレキサントを長期投与にも適した薬剤である。

6.2.2 日中の機能に対する有効性

IDSIQ は、被験者の日中の眠気や気分の程度について質問することにより、日中の症状に対する有効性を評価する指標としてイドルシアファーマシューティカルズがピッツバーグ大学の許諾の下開発した。IDSIQ は、14 の質問により構成され、被験者は各質問に対し 0～10 の 11 段階のスケールで回答し、スコアが低いほど日中の機能障害が小さいことを示している。14 の質問は、sleepiness（4 項目）、alert/cognition（6 項目）、mood（4 項目）の 3 つの領域に分類され、それぞれの領域における合計スコアと、14 項目の total スコアによる評価を行った。

ID-078A304 試験では、IDSIQ についてプラセボとの比較検定は実施しなかったが、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、ベースラインからの IDSIQ の sleepiness、alert/cognition、mood 及び total のすべてにおいて投与 2 週後及び 4 週後のスコアの減少の平均値はプラセボを上回っていた。

海外第 3 相試験の ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 50 mg は投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいてもプラセボに対して有意な IDSIQ sleepiness スコアの減少を示した。ダリドレキサント 25 mg では統計学的に有意ではないが、プラセボを上回る減少を示した。

ID-078A302 試験においてダリドレキサント 25 mg は、統計学的に有意ではないが、プラセボを上回る IDSIQ sleepiness スコアの減少を示した。

IDSIQ の total スコアでは、ID-078A301 及び ID-078A302 試験のダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボとの比較においていずれも p 値は 0.05 を下回り明らかな減少を示した。

IDSIQ の alert/cognition 及び mood スコアでは、ID-078A301 及び ID-078A302 試験は、プラセボとの比較において alert/cognition のダリドレキサント 25 mg を除きその p 値は、0.05 を下回っていた。また、alert/cognition においても ID-078A302 試験のダリドレキサント 25 mg の投与 12 週後においては 0.05 を下回る p 値を示した。

以上より、ダリドレキサントの投与により不眠症における日中の機能障害が改善される可能性が示された。

これらの、IDSIQ の各スコアに対するダリドレキサントの効果の持続性について、国内長期投与試験（ID-078A305）において検討したところ、ダリドレキサントの投与開始から 52 週後においても、いずれの評価項目に対する効果も持続していた。

また、睡眠日誌を用いた VAS による評価により、日中の覚醒度及び日中の活動能力について評価した。ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験におけるダリドレキサント 25 mg 及び

50 mg は、ID-078A304 試験の投与 4 週後における 50 mg の日中の覚醒度を除き、数値的にプラセボを上回る改善を示した。ID-078A304 試験の投与 4 週後におけるダリドレキサント 50 mg の日中の覚醒度もプラセボと同値であり下回ってはいない。この結果は、IDSIQ で示された結果と整合するものである。

6.2.3 部分集団における有効性

6.2.3.1 併存疾患

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び国内長期投与試験（ID-078A305）では、併存疾患の有無による部分集団について検討した。

ID-078A304 試験では、急性又は不安定あるいは治療を要する精神疾患を有する患者は除外していたが、ダリドレキサントの投与 2 週後及び 4 週後のすべての用量群で、併存疾患あり及びなしのいずれにおいても sTST の延長及び sLSO の短縮は、プラセボを上回っていた。

ID-078A305 試験では、急性でなく安定な精神疾患であれば治療中であっても治験への参加が可能であった。併存疾患あり及びなしにおけるダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、投与開始直後より、大幅な sTST の延長及び sLSO の短縮を示し、いずれも投与 52 週まで維持された。ダリドレキサントは、併存疾患の有無にかかわらず有効性を示した。

なお、ID-078A305 試験で、スクリーニング時に精神疾患を有していた患者において精神疾患の悪化の有害事象の報告はなかった。

6.2.3.2 高齢者

ID-078A304 試験及び ID-078A305 試験のいずれも無作為化された被験者の 30%を超える被験者が 65 歳以上の高齢患者であった。

国内第 3 相試験（ID-078A304）における高齢者（≥ 65 歳）及び非高齢者（< 65 歳）の部分集団における、sTST 及び sLSO の成績では、ダリドレキサントの投与後 2 週時及び 4 週時のすべての用量群のすべての部分集団において、sTST の延長及び sLSO の短縮は、プラセボを上回っていた。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における高齢者（≥ 65 歳）及び非高齢者（< 65 歳）の部分集団における、sTST の成績について検討した。ダリドレキサントの投与後 4 週時及び 12 週時のすべての用量群のすべての部分集団において、sLSO の短縮は、プラセボを上回っていた。

以上より、ダリドレキサントは、高齢者か非高齢者にかかわらず有効性を示した。

6.3 リスク

ダリドレキサントの安全性は、主に国内第 3 相試験（ID-078A304）、及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の 3 つの二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験の結果に加え、オープンラベルで対照群を設けずに実施した国内長期投与試験（ID-078A305）により裏付けられ

た。また、海外長期継続投与試験（ID-078A303）も参考資料とした。

一般的な安全性評価として有害事象、血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び心電図による評価を行った。不眠症及びその治療に関連する安全性として、AESI（ナルコレプシー様症状及び自殺／自傷行為）、翌朝の持ち越し効果、C-SSRS による自殺念慮／自殺行動、日中の眠気、退薬症候、反跳性不眠並びに夜間の姿勢安定性について評価した。また、自動車運転能力に対するリスク、薬物乱用、OSA 又は COPD 患者での使用、腎機能又は肝機能障害患者及び授乳婦での使用等については、臨床薬理試験を実施により検討した。

6.3.1 安全性の検討結果

ID-078A304 試験の二重盲検期においては、有害事象の発現割合はダリドレキサントとプラセボで大きな違いはなかった。また、比較的高頻度に見られた有害事象は傾眠、浮動性めまい及び発熱であった。最も高頻度に見られた傾眠は、用量の増加とともに発現割合も増加した。ID-078A305 試験で比較的高頻度に見られた有害事象は、発熱、傾眠、頭痛及び倦怠感であった。2 つの試験で比較的高頻度に見られたこれらの有害事象はすべて軽度あるいは中等度であった。なお、発熱は、治験期間中に COVID-19 ワクチンの投与を受けた被験者が多数含まれたことが影響していると考えられた。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、二重盲検期においてダリドレキサント投与被験者でプラセボよりも高頻度で報告された主な有害事象は上咽頭炎、頭痛、偶発的過量投与、傾眠、浮動性めまい及び疲労であった。国内では倦怠感が見られ、海外では疲労が見られたというわずかな差異はあったが、国内臨床試験（ID-078A304 及び ID-078A305）で高頻度に見られた有害事象は、外国人を対象とした試験でも比較的高頻度に見られていた。

国内第 3 相試験（ID-078A304）と海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の有害事象の発現状況を比較した時、明らかな違いは見られなかった。

有害事象に対する内因性要因として、年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別（男性／女性）、併存疾患（あり／なし）の部分集団で検討したが、特筆すべき影響は見られなかった。

国内第 3 相試験（ID-078A304）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び心電図において、特筆すべき安全性の問題は見られなかった。

国内第 3 相試験（ID-078A304）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、WAIS-IV 知能検査（符号）及び睡眠日誌の VAS（朝の眠気）により、翌朝の持ち越し効果を評価したが、ダリドレキサントの持ち越し効果は示されなかった。

ダリドレキサントの投与による、退薬症候、反跳性不眠、自殺傾向の増加、薬物乱用性の徴候は見られなかった。

ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg 投与後の自動車運転能力への影響評価では、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の初回投与後 9 時間時点では用量依存的な自動車運転能力低下が認められたが、この作用はいずれの用量でも、反復投与（4 夜連続）後には消失した。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg 投与後の夜間における姿勢安定性に影響はなかった。

また、ダリドレキサントを長期に投与することで懸念される有害事象の発現を示唆するものはなかった。

6.3.2 ダリドレキサント投与における主要なリスク

6.3.2.1 副作用

- 傾眠
  傾眠は、ダリドレキサントの薬理学的作用から予想可能な有害事象である。国内第 3 相試験（ID-078A304）及び長期投与試験（ID-078A305）のいずれにおいても、最も高頻度に見られた副作用（治験薬との関連ありの有害事象）であり、ID-078A304 試験では、ダリドレキサントの用量に依存して増加する傾向が見られた。重度の傾眠は見られていないが、傾眠により治験薬の投与を中止した例も見られている。傾眠の発現は、日中の活動、自動車運転や危険を伴う機械操作への影響が懸念されることから、ダリドレキサント投与の際は発現に注意が必要である。

6.3.2.2 使用上の注意

- 自動車運転及び危険を伴う機械操作
  ダリドレキサントの自動車運転能力への影響を評価した結果、ダリドレキサントの 50 mg 及び 100 mg の初回投与の翌日（Day 2）の朝（投与 9 時間後）、用量依存的な自動車運転能力低下が認められた。この作用は、4 日間反復投与を行った Day 5 の朝には消失した。自動車運転能力への影響はダリドレキサントの投与初期にのみ見られ、反復投与により消失するが、傾眠の発現による懸念もあることから、ダリドレキサント投与中は自動車運転及び危険を伴う機械操作に従事させないよう注意が必要である。

- ナルコレプシー及びナルコレプシー様症状
  ダリドレキサントは、オレキシン受容体の阻害剤であることから、ナルコレプシー様症状［日中の過剰な眠気（EDS）、カタプレキシー、幻覚及び睡眠時麻痺を含む睡眠時異常行動］を発現する可能性があり、また、ナルコレプシー患者に投与した場合、症状を悪化させるおそれがある。ID-078A304 及び ID-078A305 試験においては、発現頻度は低いが、ナルコレプシー様症状［日中の過剰な眠気（EDS）、睡眠時麻痺及び幻覚を含む睡眠時異常行動］に該当する AESI が見られている。したがって、ナルコレプシー患者への投与、及びダリドレキサント投与患者におけるナルコレプシー様症状の発現には注意して投与する必要がある。なお、臨床試験においては、カタプレキシーは見られず、他のナルコレプシー様症状の発現頻度も低いことから、ナルコレプシーを誘発する可能性は低いと考えられた。

- 薬物乱用
  ダリドレキサントの薬物乱用について検討したところ、ダリドレキサント 50 mg での作用

はプラセボよりも大きかったが、対照薬（スボレキサント 150 mg 及びゾルピデム 30 mg）よりも小さかった。したがって、ダリドレキサントの乱用の可能性は低いと考えられたが、薬物乱用の既往のある患者など、潜在的に乱用のリスクが高い患者での使用には注意が必要である。

- 肝機能障害患者への投与
  肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験において、中等度肝機能障害患者では、ダリドレキサントの反復投与により曝露量が増加することが予測された。したがって、中等度の肝機能障害患者への投与には注意して慎重に行う（最大用量は 25 mg）。また、重度の肝機能障害患者については、投与経験はないことからダリドレキサントの投与は推奨されない。

- うつ病の悪化又は自殺念慮
  ダリドレキサントの投与により自殺リスクを誘発する傾向は見られず、また、うつ病の発現あるいはうつ病の悪化を示唆する所見は見られなかった。したがって、うつ病の悪化又は自殺念慮の発現の可能性は低いと考えられるが、うつ病を有する患者が不眠症治療薬服用時にうつ病の悪化、自殺念慮や自殺行動が報告されているため、うつ病を有している患者への投与には注意が必要である。

- OSA 又は COPD 患者への投与
  軽度又は中等度並びに重度の OSA 又は中等度 COPD 患者において、ダリドレキサントによる呼吸機能への影響は見られなかった。しかし、重度の COPD 患者への投与経験はないため、これらの患者への投与には注意が必要である。

6.4 ベネフィット・リスク評価

ダリドレキサントの有効性の検討から以下のベネフィットが明らかになった。

- 入眠困難及び睡眠維持困難及び総睡眠時間の改善により不眠症の主訴である睡眠の量、質に関する不満足を改善する。
- 入眠困難及び睡眠維持困難及び総睡眠時間の改善を投与後速やかにもたらし、長期に継続投与しても、効果が減弱することなく維持される。
- IDSIQ の sleepiness、alert/cognition、mood 及び total スコアの評価において、いずれも改善を示したことから、不眠症による日中の機能障害を改善する。
- 日中の機能障害の改善を投与後速やかにもたらし、長期に維持する。
- 高齢者／非高齢者のいずれに対しても有効性を示す。
- 精神疾患を含む併存疾患の有無にかかわらず有効性を示す。

また、ダリドレキサントの安全性の検討から以下の内容が明らかになったが、これらは、既存の不眠症治療薬の問題点を改善するものであり、ダリドレキサントのベネフィットの一部であ

る。

- 退薬症候及び反跳性不眠は見られない。
- 持ち越し効果は見られない。

ダリドレキサントの安全性の検討から、以下のリスク（副作用の発現及び使用上の注意）が明らかとなった。

- 傾眠の発現
- 自動車運転及び危険を伴う機械操作
- ナルコレプシー及びナルコレプシー様症状
- 薬物乱用
- 中等度の肝機能障害患者への投与（重度の肝機能障害患者への投与は推奨されない）
- うつ病の悪化又は自殺念慮
- 重度の COPD 患者への投与

不眠症患者に対するダリドレキサントの投与は、睡眠の量、質の改善のみならず、日中の機能障害の改善をもたらすものであり、治療上のベネフィットである。また、このベネフィットは、高齢者／非高齢者のいずれにももたらされ、また、精神疾患等の併存疾患の有無にかかわらずもたらされる。一方でリスクについては、被験者への事前の十分な説明、リスク要因を有する患者への慎重な投与、あるいはリスクの徴候が見られた際に、投与を中止あるいは減量するなどの措置により最小化することは可能であると考えられる。また、リスクの最小化は、医薬品リスク管理計画及び添付文書による適切な注意喚起が前提である。

以上より、ベネフィットとリスクの評価において、ダリドレキサントの臨床使用はリスクを上回るベネフィットを期待できる。

7. 参考文献

[AASM 2014] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd Edition (ICSD-3). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

[APA 2013] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5). Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

[Bretz 2009] Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med. 2009;28(4):586-604.
（モジュール 5.4.15）

[Buysse 2007] 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.
（モジュール 5.4.3）

[Citrome 2014] 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.
（モジュール 5.4.25）

[de Lecea 1998] 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.
（モジュール 5.4.26）

[Doi 2000] 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.
（モジュール 5.4.28）

[Eggermann 2001] 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.
（モジュール 5.4.29）

[FDA 2009] FDA. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims. 2009 Dec.
Available from: https://www.fda.gov/media/77832/download

[Hagan 1999] 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.
（モジュール 5.4.31）

[Herring 2016] 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.
（モジュール 5.4.32）

[Huizinga 2019] 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.

（モジュール 5.4.19）

[Kales 1978] Kales A, Scharf MB, Kales JD. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. Science. 1978;201(4360):1039-41.
（モジュール 5.4.33）

[Kuriyama 2014] 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.
（モジュール 5.4.34）

[Lee 2005] Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. J Neurosci. 2005;25(28):6716-20.
（モジュール 5.4.35）

[Liu 2002] 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.
（モジュール 5.4.36）

[Nambu 1999] 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.
（モジュール 5.4.37）

[Nofzinger 2004] 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.
（モジュール 5.4.38）

[Ohayon 2002] Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev. 2002;6(2):97-111.
（モジュール 5.4.39）

[Petursson 1981] Petursson H, Lader MH. Benzodiazepine dependence. Br J Addict. 1981;76(2):133-45.
（モジュール 5.4.40）

[Riemann 2010] 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.
（モジュール 5.4.41）

[Sakurai 1998] 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.
（モジュール 5.4.42）

[Sateia 2017] 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.
（モジュール 5.4.43）

[Schutte-Rodin 2008] 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.
（モジュール 5.4.44）

[Simpson 2008] Simpson D, Curran MP. Ramelteon: a review of its use in insomnia. Drugs. 2008;68(13):1901-19.

（モジュール 5.4.45）

[Sutton 2015] Sutton EL. Profile of suvorexant in the management of insomnia. Drug Des Devel Ther. 2015;9:6035-42.
（モジュール 5.4.46）

[Treat Guidel Med Lett 2009] Treat Guidel Med Lett. Drugs for insomnia. 2009;7(79):23-6.
（モジュール 5.4.47）

[Verster 2011] 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.
（モジュール 5.4.12）

[Verster 2012] 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.
（モジュール 5.4.11）

[WHO 2007] WHO. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age. 2007. Available from: https://extranet.who.int/agefriendlyworld/wp-content/uploads/2014/06/WHo-Global-report-on-falls-prevention-in-older-age.pdf

[Yamanaka 2002] 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.
（モジュール 5.4.48）

[内山 2016] 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.
（モジュール 5.4.49）

[内山 2016] 内山 真. 不眠症薬物治療の進歩. 睡眠医療. 2016;10:413-23.
（モジュール 5.4.50）

[桜井 2008] 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.
（モジュール 5.4.51）

[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 2013] 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. 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.
（モジュール 5.4.52）

[土井 2012] 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.
（モジュール 5.4.53）

[日本神経治療学会 2016] 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.
（モジュール 5.4.54）

[日本製薬工業協会 2016] 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－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. Jul.
（モジュール 5.4.24）

[降簱 2014] 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.
（モジュール 5.4.55）

[三島和夫 2017] 三島和夫. 不眠症の薬物療法. 医薬ジャーナル. 2017;53(2):63-9.
（モジュール 5.4.56）

[薬食審査発 1213 第 1 号 2011] 薬食審査発 1213 第 1 号. 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて. 2011 Dec 13.
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000208186.pdf