第 2 部（モジュール 2）

CTD の概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

略語一覧 6
1. 背景及び概観 7
1.1 背景 7
1.2 製剤開発 7
1.2.1 臨床開発に使用した製剤 7
1.2.1.1 カプセル剤 8
1.2.1.2 錠剤 10
1.2.1.3 各臨床試験で使用した製剤 11
1.3 薬物濃度測定法の概観 13
1.3.1 溶出試験 13
1.3.2 ヒト血漿中のダリドレキサント及び 3 種の代謝物の定量：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS） 14
1.3.2.1 血漿中ダリドレキサントの定量 14
1.3.2.2 血漿中ダリドレキサント及び 3 種の代謝物（ACT-776063、ACT-776537 及び ACT-1016-3307）の定量 15
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1 生物薬剤学試験の要約 16
2.1.1 溶出試験 16
2.1.1.1 HGC 及び錠剤の溶出挙動 16
2.1.1.2 錠剤 5、10、25 及び 50 mg の溶出挙動 19
2.2 ダリドレキサントの生物薬剤学的特性を評価した臨床薬理試験 20
2.2.1 生物学的同等性及び絶対的バイオアベイラビリティ：AC-078-101 試験（外国人） 20
2.2.1.1 初期の試験に用いた 2 種のカプセル剤の生物学的同等性の検討 20
2.2.1.2 絶対的バイオアベイラビリティ（HGC） 21
2.2.2 ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 錠投与後の薬物動態パラメータ 23
2.2.3 ダリドレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響 24
2.2.3.1 カプセル剤における食事の影響：AC-078-104 試験（外国人） 24
2.2.3.2 錠剤における食事の影響：ID-078-113 試験（外国人） 25
2.2.4 ダリドレキサント 50 mg 錠の吸収に及ぼす H_2 受容体阻害薬ファモチジンの影響（外国人） 27
2.2.5 錠剤の含量規格間の生物学的同等性 30
2.2.5.1 ダリドレキサント 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性：ID-078-124 試験（日本人） 30
2.2.5.2 ダリドレキサント 10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性：ID-078-127 試験（日本人） 31
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 33

3.1 生物学的同等性 33
3.1.1 製剤間の生物学的同等性の検討 33
3.1.2 錠剤の含量規格間の生物学的同等性の検討 33
3.2 食事の影響 34
3.3 胃酸分泌抑制薬と併用したときのダリドレキサントの吸収 34
4. 付録 35

表一覧

表 1-1. ダリドレキサント SGC の組成 9
表 1-2. ダリドレキサント HGC の組成 9
表 1-3. 錠剤の組成 11
表 1-4. ダリドレキサントの各試験で使用した製剤のバッチ一覧 12
表 1-5. ヒト血漿中ダリドレキサント定量分析法のバリデーション試験の要約 14
表 1-6. ヒト血漿中ダリドレキサント及び 3 種の代謝物（ACT-776063、ACT-776537 及び ACT-1016-3307）の同時定量分析法のバリデーション試験の要約 15
表 2-1. 溶出試験の結果（ダリドレキサント 25 mg、pH 1.2、n=12） 17
表 2-2. 溶出試験の結果（ダリドレキサント 25 mg、pH 4.5 及び 6.8、n=12） 19
表 2-3. AC-078-101：ダリドレキサントの絶対的バイオアベイラビリティ、クリアランス及び分布容積（HGC、Pharmacokinetic set） 22
表 2-4. ID-078-116：ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg 錠投与後の薬物動態パラメータ（錠剤、Per-Protocol PK set） 23
表 2-5. AC-078-104：ダリドレキサント 25 mg を空腹時及び食後投与したときの主な薬物動態パラメータ（HGC、Per-Protocol set） 24
表 2-6. AC-078-104：ダリドレキサント 25 mg の主な薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響（HGC、Per-Protocol set） 25
表 2-7. ID-078-113：ダリドレキサント 50 mg 錠を空腹時及び食後投与したときの主な薬物動態パラメータ（錠剤、PK set） 26
表 2-8. ID-078-113：ダリドレキサント 50 mg 錠の主な薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響（錠剤、PK set） 27
表 2-9. ID-078-120：ダリドレキサント 50 mg 錠を単独投与及びファモチジン 40 mg と併用投与（前投与）したときのダリドレキサントの主な薬物動態パラメータ（PK set） 29
表 2-10. ID-078-120：ダリドレキサント 50 mg 錠の主な薬物動態パラメータに及ぼすファモチジン 40 mg の影響（PK set） 30
表 2-11. ID-078-124：ダリドレキサント 25 mg 錠×2 と 50 mg 錠×1 を投与したときの主な薬物動態パラメータ（Per-protocol PK set） 31
表 2-12. ID-078-124：ダリドレキサント 25 mg 錠×2 と 50 mg 錠×1 を投与したときの薬物動態パラメータによる生物学的同等性評価（Per-protocol PK set） 31
表 2-13. ID-078-127：ダリドレキサント 10 mg 錠×5 と 25 mg 錠×2 を投与したときの主な薬物動態パラメータ（Pharmacokinetic set） 32
表 2-14. ID-078-127：ダリドレキサント 10 mg 錠×5 と 25 mg 錠×2 を投与したときの薬物動態パラメータによる生物学的同等性評価（Pharmacokinetic set） 32
表 3-1. ダリドレキサント（錠剤及び HGC）の主な薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の比較（AC-078-104：Per-Protocol set、ID-078-113：PK set） 34
表 4-1. ダリドレキサントの生物薬剤学的特性を評価した臨床薬理試験 35
表 4-2. *in vitro* 溶出試験の要約 39

図一覧

図 1-1. 臨床試験で使用した製剤の概要 8
図 2-1. ダリドレキサントの錠剤と HGC（含量 25 mg）の pH 1.2 の緩衝液中の溶出挙動（USP 装置 2、75 rpm）（データは算術平均値、n=12） 17
図 2-2. ダリドレキサントの錠剤（含量 25 mg）の pH 4.5 及び pH 6.8 の緩衝液中の溶出挙動（USP 装置 2、75 rpm）（データは算術平均値、n=12） 18
図 2-3. 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg の申請用製造バッチの溶出挙動（データは算術平均値、n=12、パドル法、37 °C、試験液：pH 1.2 NaCl/HCl、回転数：75 rpm） 20
図 2-4. AC-078-101：ダリドレキサント 100 mg の経口投与と用量補正した ^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与の平均血漿中濃度-時間プロファイルの比較（均等目盛及び片対数目盛、ダリドレキサント 100 mg：n=6、^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与：n=4） 22
図 2-5. ID-078-113：ダリドレキサント 50 mg 錠を空腹時及び食後投与したときの算術平均（±SD）血漿中濃度-時間プロファイル（均等目盛及び片対数目盛、n=19） 26
図 2-6. ID-078-120：ダリドレキサント 50 mg 錠を単独投与及びファモチジン 40 mg と併用投与（前投与）したときのダリドレキサントの平均血漿中濃度（+SD）時間プロファイル（均等目盛及び片対数目盛、ダリドレキサント単独は n=24、併用投与は n=23） 28

略語一覧

AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-24}	AUC from zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの AUC
AUC_{0-48}	AUC from zero to 48 h	0 時間から 48 時間までの AUC
AUC_{0-t}	AUC from time zero to last sampling point	0 時間から最終測定時間までの AUC
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total clearance	全身クリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HGC	Hard gelatin capsule	ハードゼラチンカプセル
i.v.	Intravenous(ly)	静脈内
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
o.d.	Once daily	1 日 1 回
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
rpm	Revolutions per minute	毎分回転数
SD	Standard deviation	標準偏差
SGC	Soft gelatin capsule	ソフトゼラチンカプセル
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

1. 背景及び概観

1.1 背景

ダリドレキサント（ACT-541468）は、オレキシン 1（OX_1）及びオレキシン 2（OX_2）の両受容体でオレキシン神経ペプチドの作用を阻害する強力かつ選択的なオレキシン受容体拮抗薬であり、不眠症の治療薬として開発されている薬剤である。

ダリドレキサントは有効成分の名称であり、ダリドレキサント塩酸塩（ACT-541468A）の形で用いられる。

これまでに実施したダリドレキサントの臨床試験では、以下の 3 種の経口製剤を使用した。

- ハードゼラチンカプセル［HGC：ダリドレキサント塩酸塩（ACT-541468A）を充填］
- ソフトゼラチンカプセル［SGC：ダリドレキサントの遊離塩基（ACT-541468）を充填］
- フィルムコート錠［錠剤：ダリドレキサント塩酸塩（ACT-541468A）を含有］

In vitro 又は健康被験者を対象とした試験にて、以下のダリドレキサントの生物薬剤学的特性を検討した。

- ダリドレキサントの *in vitro* 溶出挙動
- 2 種のカプセル剤（25 mg）の生物学的同等性
- 25 mg HGC 及び 50 mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響
- 50 mg 錠剤の相対的バイオアベイラビリティに及ぼす胃酸分泌抑制薬ファモチジンの影響
- 25 mg 錠及び 50 mg 錠の生物学的同等性

1.2 製剤開発

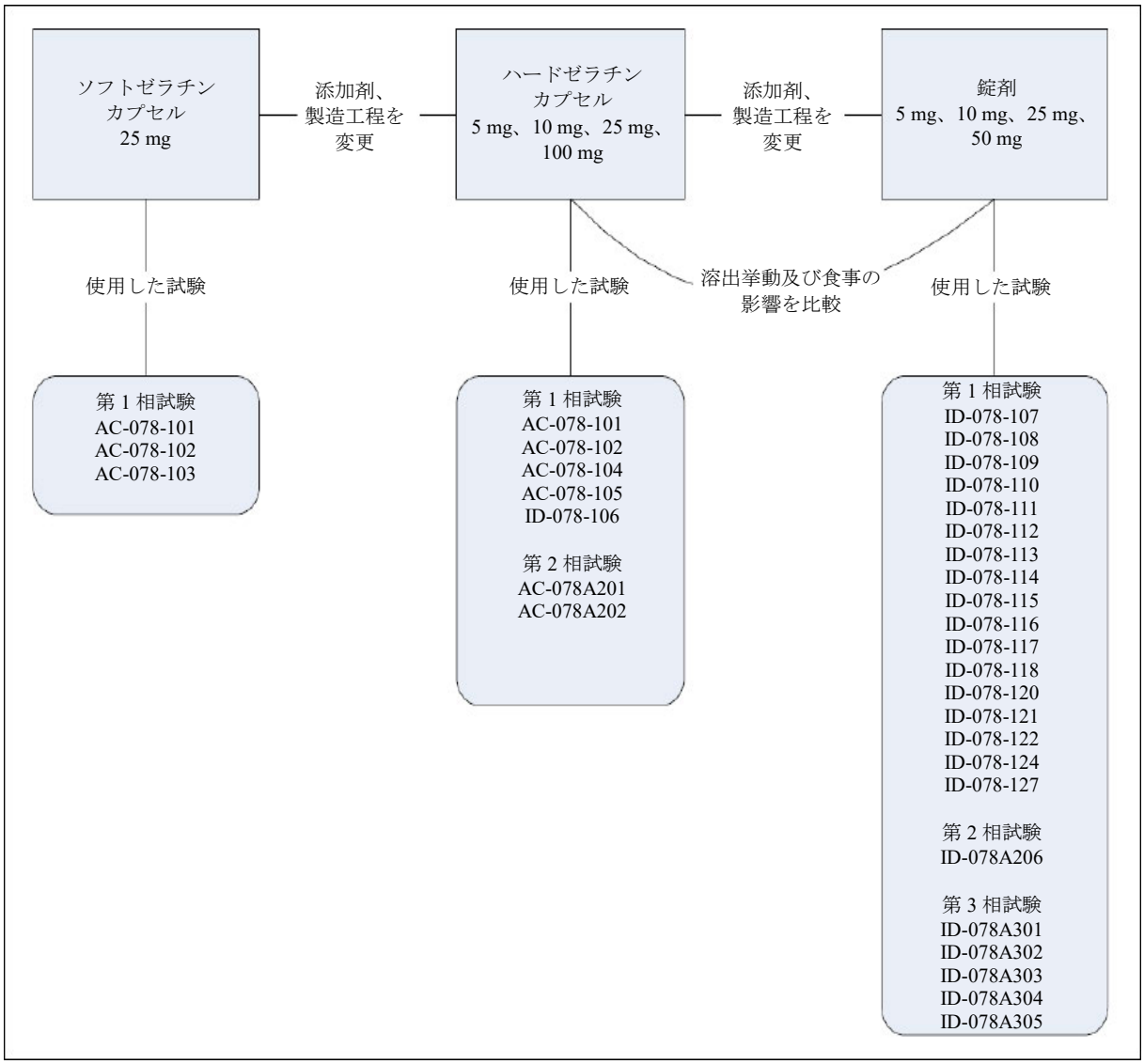
1.2.1 臨床開発に使用した製剤

海外で実施した初期の第 1 相及び第 2 相試験では、カプセル剤（HGC 又は SGC）を使用した。

その後、第 3 相試験用に錠剤を開発し、海外で実施した後期の第 1 相試験及び第 3 相試験で使用した。日本で実施したすべての試験（ID-078-116、ID-078-124、ID-078A206、ID-078A304 及び ID-078A305）では、錠剤を使用した。

臨床試験用として開発及び使用した製剤の概要を図 1-1 に示した。

図 1-1. 臨床試験で使用した製剤の概要



1.2.1.1 カプセル剤

- ソフトゼラチンカプセル剤（SGC）

原薬を完全に溶解する脂質系としてダリドレキサントの遊離塩基を製剤化した。この製剤は、第 1 相の初期の試験で使用され、ダリドレキサントを遊離塩基として 25 mg を含有する液体充填 SGC であった（図 1-1 及び表 1-1）。

表 1-1. ダリドレキサント SGC の組成

成分	機能	SGC 1 カプセル中の含量（mg）
		25mg
ダリドレキサント（遊離塩基の半水化物として）	有効成分	25.65
中鎖脂肪酸トリグリセリド	乳化剤	[redacted]
15-ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコール	可溶化剤／乳化剤	[redacted]
モノカプリル酸プロピレングリコール	界面活性剤／可溶化剤	[redacted]
ポリエチレングリコール	溶解剤	[redacted]
ソフトゼラチンシェル 1)	ソフトシェル	[redacted]

1) : 組成：ゼラチン、グリセリン、精製水、酸化チタン

ダリドレキサント SGC は、[redacted]（[redacted]）で製造した。

SGC を投与したときの薬物動態及び薬力学プロファイルは、HGC の投与時に認められたものと同様であった（AC-078-101 試験）。しかし、SGC の最大充填量は 25 mg であったため、この脂質製剤は開発中止を決定した（モジュール 3.2.P.2.2.1）。

- ハードゼラチンカプセル剤（HGC）

ダリドレキサントを遊離塩基として 5、10、25 及び 100 mg に相当するダリドレキサント塩酸塩をハードゼラチンカプセルに充填し製剤化した。

第 1 相及び第 2 相試験用（図 1-1）として供給したダリドレキサント HGC の組成を表 1-2 に示した。

表 1-2. ダリドレキサント HGC の組成

	HGC 1 カプセル中の含量（mg）				
成分	5 mg	10 mg	25 mg	100 mg	プラセボ
ダリドレキサント（遊離塩基相当量）	5.00[1)]	10.00[1)]	25.00[1)]	100.00[1)]	
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コロイド状無水シリカ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ハードゼラチンカプセル	1 カプセル	1 カプセル	1 カプセル	1 カプセル	1 カプセル

1) : [redacted]。

ダリドレキサント HGC の製造は、直接混合法を用いて[redacted]（[redacted]）で行った。

1.2.1.2 錠剤

市販用及び第 3 相試験用として、錠剤を開発した（図 1-1）。

ダリドレキサントを遊離塩基として 5、10、25 及び 50 mg を含有する 7 mm の三角形の錠剤は、酸性溶液中で速やかに崩壊して薬剤が溶出する即放性製剤として開発した。

ダリドレキサント塩酸塩を用いて 10、25 及び 50 mg（遊離塩基相当量）の錠剤を製造し（表 1-3）、第 3 相試験等で使用した。なお、市販用に 10 mg 錠も開発したが、本申請において申請製剤には含まれない。

錠剤の組成・性状及び製造方法は、開発時から市販予定の製剤まで変更していないが、第 3 相試験等で使用した臨床試験用錠剤と市販予定錠剤の違いは以下の点である。

- 臨床試験用錠剤
  臨床試験においては、盲検化のため、すべての含量（10、25 及び 50 mg）のダリドレキサント錠剤を以下のとおりとした。
  - 淡橙～橙色の円弧三角形（7 mm）
  - 刻印なし

- 市販用錠剤
  市販用の錠剤は以下のとおりである。
  - 淡灰～灰色（10 mg：申請製剤には含まれない）、淡紫～紫色（25 mg）又は淡橙～橙色（50 mg）の円弧三角形（7 mm）
  - 片面に含量、もう片面に「i」（イドルシア社ロゴ）を刻印

錠剤の製造は、造粒液に精製水を用いる標準的な高せん断造粒法を用いて FARMEA 社（フランス・アンジェ）で行った。

臨床試験用 50 mg 錠と市販用 50 mg 錠は、刻印の有無以外の違いはない。臨床試験用 25 mg 錠と市販用 25 mg 錠の違いについては、溶出試験（モジュール 5.3.1.2.6）の結果等から、臨床的な有効性、安全性への影響はないと考えられた。

表 1-3. 錠剤の組成

	1 錠中の含量（mg）				
成分	**5 mg**	**10 mg**	**25 mg**	**50 mg**	**プラセボ**
素錠部分					
ダリドレキサント（遊離塩基相当量）	5.00[1)]	10.00[1)]	25.00[1)]	50.00[1)]	0.00
マンニトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ポビドン[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含水二酸化ケイ素	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水[2)]	/	/	/	/	/
素錠部分総重量（mg）	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
錠剤					
プレミックスコーティング剤[3)]	[redacted]%（w/w）				

1)：ダリドレキサント塩酸塩の量（遊離塩基相当量として表示）は分析結果により調整し、結晶セルロース（[redacted]）で補った。
2)：精製水は乾燥中に除去される。
3)：定性的組成：[redacted]
w/w：重量比

1.2.1.3 各臨床試験で使用した製剤

ダリドレキサントの各臨床試験で使用した製剤のバッチを表 1-4 に示した。

表 1-4. ダリドレキサントの各試験で使用した製剤のバッチ一覧

試験番号	製剤	用量（mg）	バッチ番号
AC-078-101	HGC	5	[redacted]
		25	[redacted]
		100	[redacted]
	SGC	25	[redacted]
AC-078-102	HGC	5	[redacted]
		25	[redacted]
	SGC	25	[redacted]
AC-078-103	SGC	25	[redacted]
AC-078-104	HGC	25	[redacted]
AC-078-105	HGC	25	[redacted]
ID-078-106	HGC	25	[redacted]
ID-078-107	錠剤	50	[redacted]
ID-078-108	錠剤	50	[redacted]
ID-078-109	錠剤	50	[redacted]
ID-078-110	錠剤	50	[redacted]
ID-078-111	錠剤	50	[redacted]
ID-078-112	錠剤	25	[redacted]
ID-078-113	錠剤	50	[redacted]
ID-078-114	錠剤	50	[redacted]
ID-078-115	錠剤	25	[redacted]
ID-078-116	錠剤	10	[redacted]
		25	[redacted]
		50	[redacted]
ID-078-117	錠剤	50	[redacted]
ID-078-118	錠剤	25	[redacted]
		50	[redacted]
ID-078-120	錠剤	50	[redacted]
ID-078-121	錠剤	50	[redacted]
ID-078-122	錠剤	50	[redacted]
ID-078-124	錠剤（市販用）	25	[redacted]
		50	[redacted]
ID-078-127	錠剤（市販用）	10	[redacted]
		25	[redacted]
AC-078A201	HGC	5	[redacted]
		10	[redacted]

試験番号	製剤	用量（mg）	バッチ番号
		25	[redacted]
AC-078A202	HGC	5	[redacted]
		10	[redacted]
		25	[redacted]
ID-078A206	錠剤	10	[redacted]
		25	[redacted]
		50	[redacted]
ID-078A301	錠剤	25	[redacted]
		50	[redacted]
ID-078A302	錠剤	10	[redacted]
		25	[redacted]
ID-078A303	錠剤	10	[redacted]
		25	[redacted]
		50	[redacted]
ID-078A304	錠剤	25	[redacted]
		50	[redacted]
ID-078A305	錠剤	25	[redacted]
		50	[redacted]

1.3 薬物濃度測定法の概観

1.3.1 溶出試験

In vitro 比較試験では pH 値が異なる 3 種の溶出試験液［塩化ナトリウム／塩酸（pH 1.2）、酢酸緩衝液（pH 4.5）、リン酸緩衝液（pH 6.8）］における溶出挙動を評価し、測定には、モジュール 3.2.P.5.2 に記載した通常の品質管理試験と同様、それぞれ同じ米国薬局方（USP）装置 2（パドル法）を用い、試験液量は標準の 900 mL とした。

ダリドレキサント製剤の開発段階で選択した溶出試験法（pH 1.2 の 0.1M HCl/0.2M NaCl 緩衝液を用いるもの）は、モジュール 3.2.P.2.2.3 に詳述したとおり、適切な識別力を備えている。

また、モジュール 3.2.P.5.3 に詳述したとおり、この分析法について、医薬品規制調和国際会議（ICH）Q2(R1)分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）に従って、試験溶液の特異性、精度、室内再現精度、直線性、安定性及び頑健性の適切なバリデーションを行った。

1.3.2 ヒト血漿中のダリドレキサント及び 3 種の代謝物の定量：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）

ヒト血漿中のダリドレキサント及びその 3 種の代謝物（ACT-776063、ACT-776537 及び ACT-1016-3307）をタンパク質沈殿後にバリデーション済みの LC-MS/MS を用いて定量した（モジュール 5.3.1.4.1 及びモジュール 5.3.1.4.3）。分析法は、特異性／選択性、精度及び真度、抽出後試料の安定性、短期間安定性、長期保管（–20/–80 °C）、凍結融解安定性、回収率、試料希釈の影響、マトリックス効果、再注入再現性、単一バッチとして分析する最大試料数、標準原液及び標準溶液の室温安定性について適切にバリデーションを実施した。

1.3.2.1 血漿中ダリドレキサントの定量

ヒト血漿中のダリドレキサントのみを定量した際の LC-MS/MS による分析法のバリデーションの詳細はモジュール 5.3.1.4.1 に示した。以下に試験結果の要約を示した（表 1-5）。

表 1-5. ヒト血漿中ダリドレキサント定量分析法のバリデーション試験の要約

分析方法	
濃度範囲	0.500～2000 ng/mL
定量限界	0.500 ng/mL
対象	血漿
抗凝固剤	EDTA
サンプル量	20 µL
試料の安定性	
短期安定性	室温で少なくとも 24 時間以上
長期安定性	–20°C で 381 日以上 –80°C で 381 日以上
凍結融解安定性	–20°C で少なくとも 4 回の凍結融解 –80°C で少なくとも 5 回の凍結融解
精度と真度	
精度（%CV）バッチ内	定量下限：5.8～9.6% その他の濃度：1.5～9.1%
精度（%CV）バッチ間	定量下限：11.5% その他の濃度：<7.8%
真度（%RD）バッチ内	定量下限：–7.6～10.4% その他の濃度：–0.5～14.3%
真度（%RD）バッチ間	定量下限：–0.7% その他の濃度：<7.7%

CV：変動係数、EDTA：エチレンジアミン四酢酸、RD：相対偏差

1.3.2.2 血漿中ダリドレキサント及び 3 種の代謝物（ACT-776063、ACT-776537 及び ACT-1016-3307）の定量

ヒト血漿中のダリドレキサント及び 3 種の代謝物（ACT-776063、ACT-776537 及び ACT-1016-3307）を同時に定量した際の LC-MS/MS による分析法のバリデーションの詳細は、モジュール 5.3.1.4.3 に示した。以下に試験結果の要約を示した（表 1-6）。

表 1-6. ヒト血漿中ダリドレキサント及び 3 種の代謝物（ACT-776063、ACT-776537 及び ACT-1016-3307）の同時定量分析法のバリデーション試験の要約

分析方法					
濃度範囲	2.00～2000 ng/mL				
対象	血漿				
抗凝固剤	EDTA				
サンプル量	50 µL				
試料の安定性					
短期安定性	室温で少なくとも 24 時間以上				
長期安定性	ダリドレキサント –20°C 又は–80°C で少なくとも 381 日 代謝物の存在下：–20°C 又は–80°C で少なくとも 377 日 ACT-776063 及び ACT-776537 –20°C 又は–80°C で少なくとも 377 日 ACT-1016-3307 –20°C 又は–80°C で少なくとも 378 日				
凍結融解安定性	–20°C 又は–80°C で少なくとも 5 回の凍結融解				
精度と真度					
		ダリドレキサント	ACT-776063	ACT-776537	ACT-1016-3307
精度（% CV）バッチ内	定量下限 その他の濃度	1.6～10.1% 1.9～3.9%	6.9～11.4% 2.0～5.9%	3.8～7.8% 1.4～7.6%	2.6～7.0% 1.2～4.1%
精度（% CV）バッチ間	定量下限 その他の濃度	7.9% 2.7～5.8%	8.9% 2.9～5.9%	6.6% 2.0～5.7%	5.5% 2.6～5.1%
真度（% RD）バッチ内	定量下限 その他の濃度	–0.7～9.9% –10.8～4.1%	11.0～14.9% –4.1～7.4%	0.9～7.4% –4.7～4.0%	6.1～9.8% –8.6～2.6%
真度（% RD）バッチ間	定量下限 その他の濃度	4.4% –4.1～0.2%	12.9% –0.9～3.5%	3.9% –2.3～1.1%	7.4% –3.8～–0.1%

CV：変動係数、EDTA：エチレンジアミン四酢酸、RD：相対偏差

2. 個々の試験結果の要約

2.1 生物薬剤学試験の要約

2.1.1 溶出試験

2.1.1.1 HGC 及び錠剤の溶出挙動

ダリドレキサント 25 mg 錠は、酸性溶液（pH 1.2 の 0.1M HCl/0.2M NaCl 緩衝液）中で錠剤が速やかに（15 分未満）崩壊して薬剤が溶出（15～30 分で[redacted]%）する、十分な経口吸収プロファイルが示された 25 mg HGC と同様の溶出挙動（図 2-1）を示す即放性製剤として開発した。

25 mg HGC の 1 バッチと 25 mg 錠の 1 バッチ間の溶出挙動の比較を 3 つの pH 条件下で実施した。

- pH 1.2：NaCl、HCl（0.2M NaCl 250 mL + 0.2M HCl 425 mL を水で 1000 mL に希釈）
- pH 4.5：酢酸緩衝液（酢酸ナトリウム 2.99 g + 2M 酢酸 14.0 mL を水で 1000 mL に希釈）
- pH 6.8：リン酸緩衝液（0.2M KH_2PO_4 250 mL + 0.2M NaOH 112 mL を水で 1000 mL に希釈）

必要な場合には、60 分後に回転数を 75 rpm から 250 rpm に上げて更に 1 時間作動させた。

- pH 1.2 の酸性では、25 mg 錠、25 mg HGC ともに速やかな溶出挙動を示し、10 分時点のダリドレキサントの溶出率は[redacted]%超に達した。両製剤の溶出挙動は同等であった（図 2-1、表 2-1）。
- pH 4.5 では、25 mg 錠の溶出挙動は pH 1.2 のときより緩徐で、15 分時点のダリドレキサントの溶出率は[redacted]%であった（図 2-2、表 2-2）。3 時間後の原薬の溶出率は 25 mg HGC がほぼ[redacted]%、25 mg 錠が[redacted]%であった（表 4-2）。25 mg HGC の溶出挙動は錠剤より[redacted]あった。

HGC は回転数を 250 rpm に上げるまで完全に崩壊しないことが（目視で）観察された。

60 分後にカプセル上に気泡が認められたことから、カプセルシェルでのゼラチンの架橋結合の可能性が示唆された。

- pH 6.8 では、錠剤の溶出挙動は pH 1.2 のときより緩徐で、15 分時点のダリドレキサントの溶出率は[redacted]%であった（図 2-2、表 2-2）。2 時間後のダリドレキサントの溶出率は[redacted]%であった。ここでも 25 mg HGC の溶出挙動は 25 mg 錠のものと[redacted]、溶出は[redacted]あり 15 分時点のダリドレキサントの溶出率は[redacted]%であった（表 4-2）。

HGC の崩壊はより[redacted]あり、ベッセルごとのばらつきが大きいことが（目視で）観察された。60 分後[redacted]が認められた。

図 2-1. ダリドレキサントの錠剤と HGC（含量 25 mg）の pH 1.2 の緩衝液中の溶出挙動（USP 装置 2、75 rpm）（データは算術平均値、n=12）



表 2-1. 溶出試験の結果（ダリドレキサント 25 mg、pH 1.2、n=12）

バッチ番号	[redacted]（25 mg 錠）				[redacted]（25 mg HGC）			
製造業者	[redacted]				[redacted]			
製造日	20[redacted] 年 [redacted] 月				20[redacted] 年 [redacted] 月			
用途	[redacted]				[redacted]			
溶出率（37 °C、900 mL、pH 1.2、75 rpm、n=12）	平均値（%）	最小値（%）	最大値（%）	RSD	平均値（%）	最小値（%）	最大値（%）	RSD
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								

rpm：毎分回転数、RSD：相対標準偏差
出典：モジュール 3.2.P.2.2.1 表 6

図 2-2. ダリドレキサントの錠剤（含量 25 mg）の pH 4.5 及び pH 6.8 の緩衝液中の溶出挙動（USP 装置 2、75 rpm）（データは算術平均値、n=12）



表 2-2. 溶出試験の結果（ダリドレキサント 25 mg、pH 4.5 及び 6.8、n=12）

バッチ番号	[redacted]（25 mg 錠 pH 4.5）				[redacted]（25 mg 錠 pH 6.8）			
溶出率（n=12、37 °C、900 mL、75 rpm）	平均値（%）	最小値（%）	最大値（%）	RSD	平均値（%）	最小値（%）	最大値（%）	RSD
[redacted]								

rpm：毎分回転数、RSD：相対標準偏差
出典：モジュール 3.2.P.2.2.1 表 7

2.1.1.2 錠剤 5、10、25 及び 50 mg の溶出挙動

ダリドレキサント錠は、酸性溶液（pH 1.2 の 0.1M HCl/0.2M NaCl 緩衝液）中で薬剤が速やかに崩壊して溶出する即放性製剤として開発した。いずれの含量の錠剤も定性的組成はダリドレキサント 25 mg 錠と同じで、[redacted]（表 1-3）。

申請用製造バッチの溶出挙動（図 2-3）では、すべての錠剤が[redacted]溶出する（15 分後に[redacted]%超）ことを確認した。

図 2-3. 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg の申請用製造バッチの溶出挙動（データは算術平均値、n=12、パドル法、37 °C、試験液：pH 1.2 NaCl/HCl、回転数：75 rpm）



2.2 ダリドレキサントの生物薬剤学的特性を評価した臨床薬理試験

これらの試験のデザインの概要は表 4-1 に記載した。

2.2.1 生物学的同等性及び絶対的バイオアベイラビリティ：AC-078-101 試験（外国人）

ヒト初回投与試験である AC-078-101 試験（モジュール 5.3.3.1.1）のサブパートとして、2 種のカプセル剤の生物学的同等性及び絶対的バイオアベイラビリティの評価を行った。本試験では、健康男性被験者 40 例［各群 8 例、（実薬 6 例／プラセボ 2 例）］を対象として、ダリドレキサント 5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg の忍容性、安全性、薬物動態、薬力学、カプセル 2 製剤の生物学的同等性、マスバランス及び代謝並びに絶対的バイオアベイラビリティを、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、単回投与用量漸増試験にて評価した。

2.2.1.1 初期の試験に用いた 2 種のカプセル剤の生物学的同等性の検討

ダリドレキサント 25 mg 投与群を対象として、2 製剤（HGC 及び SGC）の生物学的同等性をクロスオーバーデザインを用いて評価した。2 期に分けて治験薬を投与し、10～14 日間のウォッ

シュアウト期間を設けた。いずれの投与期間も、治験薬は朝の空腹時に投与し、投与後 96 時間の観察期間を設けた。

薬物動態の評価として、血漿中ダリドレキサント濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、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（AUC_{0-t}）及び 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（$AUC_{0-\infty}$）を測定した。安全性では、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価を行った。

SGC の C_{max} の幾何平均値［95%信頼区間（CI）］は 805.45 ng/mL（735.88, 881.59）で、HGC の 631.58 ng/mL（515.50, 773.79）よりやや高かった。C_{max}（90% CI）の幾何平均比は 1.28（1.06, 1.53）と推定された。SGC の T_{max} の中央値（0.70 時間）は HGC の T_{max}（1.00 時間）より短く、差の中央値（90% CI）は–0.59（–1.09, –0.34）時間であった。一方、AUC 及び $t_{1/2}$ は両製剤で同程度であった。

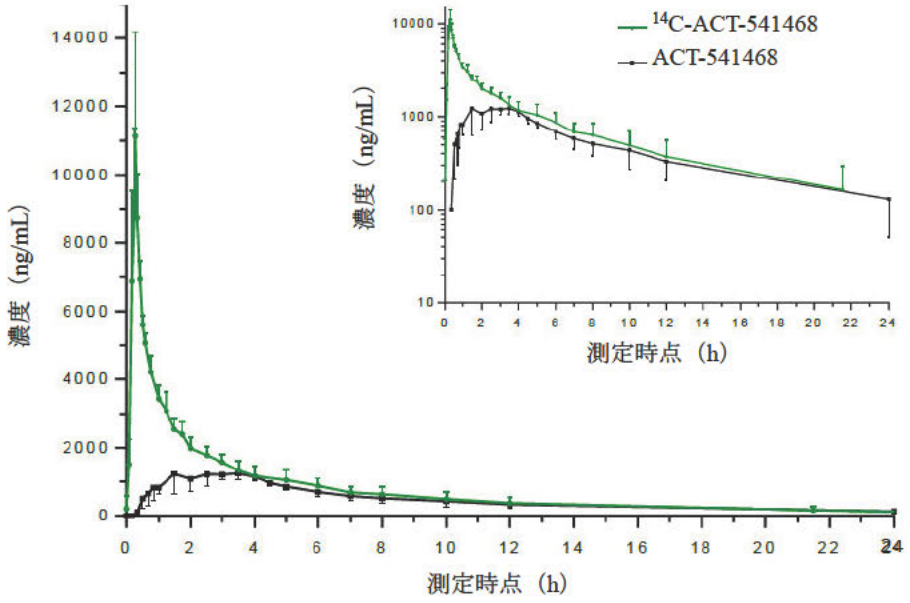
両製剤ともに忍容性は良好であり、重度の有害事象は認められなかった。いずれの製剤も、安全性パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.2.1.2 絶対的バイオアベイラビリティ（HGC）

AC-078-101 試験（モジュール 5.3.3.1.1）の 100 mg（HGC）投与群では、ダリドレキサント 100 mg 経口投与の 2.5 時間後に、トレーサーとして ^{14}C-ダリドレキサント（250 nCi、2.02 µg に相当）を静脈内投与して、絶対的バイオアベイラビリティ、全身クリアランス（CL）及び定常状態分布容積（V_{ss}）を推定した。注入時間は 15 分、注入速度は 1 mL/分とした。

投与前及びダリドレキサントの経口投与後 96 時間（^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与開始後 93.5 時間）まで、血漿中濃度測定用の採血を行った。ダリドレキサントの絶対的バイオアベイラビリティは 62.10%、CL 及び V_{ss} はそれぞれ 4.97 L/時及び 30.98 L であった（図 2-4 及び表 2-3）。ダリドレキサントの経口投与及び ^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与の忍容性は良好であり、重度の有害事象は認められなかった。

図 2-4. AC-078-101：ダリドレキサント 100 mg の経口投与と用量補正した ^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与の平均血漿中濃度-時間プロファイルの比較（均等目盛及び片対数目盛、ダリドレキサント 100 mg：n=6、^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与：n=4）



^{14}C-ACT-541468：静脈内投与したトレーサーの ^{14}C-ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.3.1.1 図 11-8

表 2-3. AC-078-101：ダリドレキサントの絶対的バイオアベイラビリティ、クリアランス及び分布容積（HGC、Pharmacokinetic set）

パラメータ（単位）	統計量	100 mg + i.v. ^{14}C（N=6）
F (%)	N／欠測	4/2
	幾何平均値（95% CI）	62.10 (51.55, 74.83)
CL (L/h)	N／欠測	4/2
	幾何平均値（95% CI）	4.97 (3.04, 8.11)
V_{ss} (L)	N／欠測	4/2
	幾何平均値（95% CI）	30.98 (26.32, 36.47)

出典：モジュール 5.3.3.1.1 表 11-7

2.2.2 ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 錠投与後の薬物動態パラメータ

ID-078-116 試験（モジュール 5.3.3.1.3）では、日本人の健康な非高齢者及び高齢者を対象に、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 又は 50 mg 錠を 4 日間投与した際の薬物動態を検討した。

各製剤の投与後 1 日目の薬物動態パラメータを非高齢者、高齢者別に表 2-4 に示した。

T_{max} は、10 mg、25 mg 又は 50 mg 錠でその範囲は 0.58 から 1.42 時間といずれの用量でも速やかであり、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（0 時間から 24 時間までの AUC）は投与量の増加に伴い増加した。

表 2-4. ID-078-116：ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg 錠投与後の薬物動態パラメータ（錠剤、Per-Protocol PK set）

非高齢者(Day 1)		10 mg N=6	25 mg N=6	50 mg N=6
パラメータ（単位）	n	6	6	6
$t_{1/2}$ (h)	Mean	5.55	6.16	6.92
	95% CI	(4.22, 6.88)	(4.24, 8.08)	(5.30, 8.53)
T_{max} (h)	Mean	1.08	1.00	1.42
	95% CI	(0.06, 2.10)	(–0.05, 2.05)	(0.11, 2.72)
C_{max} (ng/mL)	Mean	314.67	735.33	943.50
	95% CI	(242.26, 387.08)	(566.54, 904.13)	(532.52, 1354.48)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	Mean	1418.57	3927.03	7184.92
	95% CI	(1216.55, 1620.59)	(2804.25, 5049.80)	(4446.23, 9923.60)
高齢者(Day 1)		10 mg N=6	25 mg N=6	50 mg N=6
パラメータ（単位）	n	6	6	6
$t_{1/2}$ (h)	Mean	10.96	11.66	9.73
	95% CI	(9.67, 12.25)	(8.47, 14.85)	(7.60, 11.86)
T_{max} (h)	Mean	1.00	0.58	1.00
	95% CI	(0.43, 1.57)	(0.37, 0.80)	(0.34, 1.66)
C_{max} (ng/mL)	Mean	340.83	824.17	1058.83
	95% CI	(166.41, 515.26)	(635.54, 1012.79)	(871.16, 1246.51)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	Mean	1823.47	3818.61	6357.49
	95% CI	(1405.68, 2241.26)	(3020.12, 4617.09)	(4366.59, 8348.39)

出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 11-2、表 11-3

2.2.3 ダリドレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響

2.2.3.1 カプセル剤における食事の影響：AC-078-104 試験（外国人）

AC-078-104 試験（モジュール 5.3.3.4.2）では、ダリドレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。本試験は、健康男性被験者 20 例を対象とした単施設非盲検試験であり、ダリドレキサント 25 mg の HGC を使用した。

本試験では食事の影響について、ダリドレキサント 25 mg を空腹時及び食後にそれぞれ単回投与を行い評価した。血漿中濃度測定用の採血は、投与前及び投与後 24 時間まで行った。薬物動態パラメータとして、ダリドレキサントの C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ を測定した。

米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインに従い、食事は、消化管の生理機能に最も大きな影響をもたらすと考えられる、高脂肪・高カロリー朝食を用いた。被験者はダリドレキサント投与の 30 分前に高脂肪・高カロリー食の摂取を開始し、30 分以内に摂取を終了した。20 例全例が治験実施計画書に規定されたとおり試験に組み入れられ、試験を完了した。高脂肪・高カロリー朝食の摂取は、ダリドレキサント 25 mg の T_{max} を遅延させ［差の中央値（90% CI）は 1.88 時間（1.38, 2.39）］、C_{max} を 24%低下させたが、AUC_{0-24} への影響はなかった（表 2-5 及び表 2-6）。

表 2-5. AC-078-104：ダリドレキサント 25 mg を空腹時及び食後投与したときの主な薬物動態パラメータ（HGC、Per-Protocol set）

パラメータ (単位)	統計量	単回投与／空腹時 N=20	単回投与／食後 N=20[1)]
T_{max} (h)	中央値	0.97	3.00
	最小値、最大値	0.5, 3.0	1.0, 12.0
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	716	542
	幾何平均の 95% CI	613, 836	470, 625
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	幾何平均	4252	4388
	幾何平均の 95% CI	3414, 5295	3580, 5378
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	7.6	7.5
	幾何平均の 95% CI	6.3, 9.2	6.3, 8.9

1)：単回投与／食後の $t_{1/2}$ の要約統計量のみ N=19
出典：モジュール 5.3.3.4.2 表 11-1

表 2-6. AC-078-104：ダリドレキサント 25 mg の主な薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響（HGC、Per-Protocol set）

パラメータ (単位)	統計量	全体 N=20[1)]
T_{max} (h)	差（食後–空腹時）の中央値	1.88
	差の中央値の 90% CI	1.38, 2.39
C_{max}	幾何平均比（食後／空腹時）	0.76
	幾何平均比の 90% CI	0.69, 0.83
AUC_{0-24}	幾何平均比（食後／空腹時）	1.03
	幾何平均比の 90% CI	0.99, 1.08
$t_{1/2}$	幾何平均比（食後／空腹時）	0.97
	幾何平均比の 90% CI	0.89, 1.07

1)：$t_{1/2}$ の要約統計量のみ N=19
出典：モジュール 5.3.3.4.2 表 11-2

2.2.3.2 錠剤における食事の影響：ID-078-113 試験（外国人）

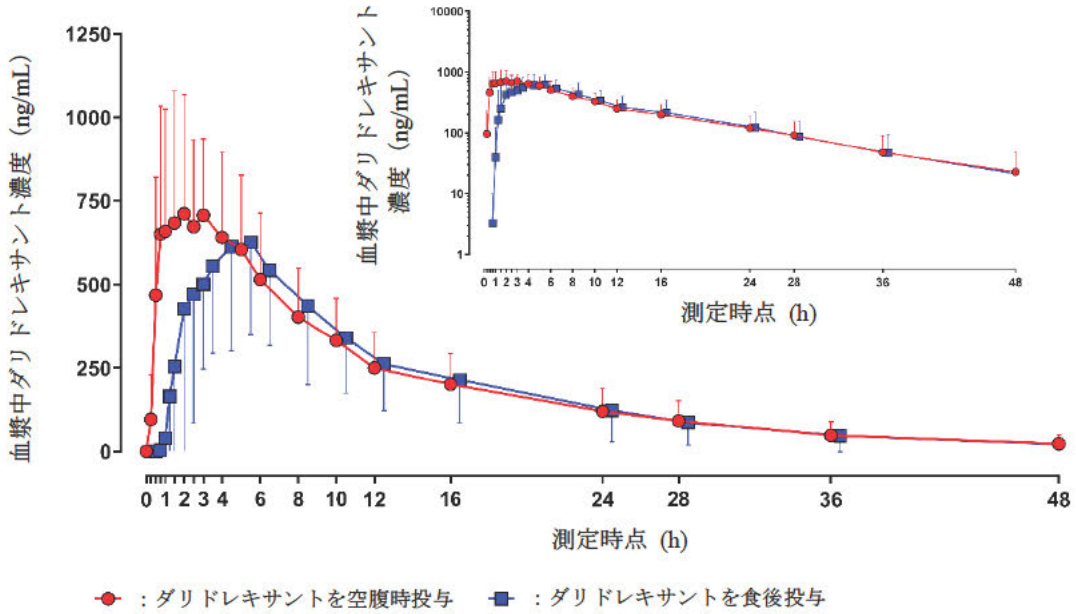
ID-078-113 試験（モジュール 5.3.1.1.1）では、ダリドレキサント錠（50 mg）の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。本試験は、健康男性被験者 20 例を対象とし、単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験として実施した。

ダリドレキサント 50 mg を空腹時及び食後にそれぞれ単回投与を行い評価した。血漿中濃度測定用の採血は、投与前及び投与後 48 時間まで行った。薬物動態パラメータとして、ダリドレキサントの C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ を測定した。

食事は、AC-078-104 試験と同様に、高脂肪・高カロリー朝食を用いた。被験者はダリドレキサント投与の 30 分前に高脂肪・高カロリー食の摂取を開始し、30 分以内に摂取を終了した。20 例全例が空腹時投与を、19 例が食後投与を行った。

HGC を用いた AC-078-104 試験で認められた食事の影響（第 2.2.3.1 項と同様、高脂肪・高カロリー朝食の摂取は T_{max} を遅延（差の中央値［90% CI］は 1.28 時間［0.50, 2.31］）させたが、C_{max} の低下は 16%であり、AUC への影響は 10%程度とわずかであった（図 2-5、表 2-7 及び表 2-8）。

図 2-5. ID-078-113：ダリドレキサント 50 mg 錠を空腹時及び食後投与したときの算術平均（±SD）血漿中濃度-時間プロファイル（均等目盛及び片対数目盛、n=19）



出典：モジュール 5.3.1.1.1 図 11-1

表 2-7. ID-078-113：ダリドレキサント 50 mg 錠を空腹時及び食後投与したときの主な薬物動態パラメータ（錠剤、PK set）

パラメータ (単位)	統計量	空腹時 N=19	食後 N=19
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	947	800
	幾何平均の 95% CI	806, 1112	673, 951
T_{max}(h)	中央値	2.00	4.00
	最小値、最大値	0.5, 5.0	1.0, 8.0
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	幾何平均	7556	6858
	幾何平均の 95% CI	6358, 8981	5649, 8327
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均	9107	8182
	幾何平均の 95% CI	7508, 11048	6543, 10232
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	8.9	7.8
	幾何平均の 95% CI	7.7, 10.3	6.8, 9.0

出典：モジュール 5.3.1.1.1 表 11-1

表 2-8. ID-078-113：ダリドレキサント 50 mg 錠の主な薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響（錠剤、PK set）

パラメータ (単位)	統計量	全体 N=19
C_{max}	幾何平均比（食後／空腹時）	0.84
	幾何平均比の 90% CI	0.73, 0.98
T_{max}(h)	差（食後–空腹時）の中央値	1.28
	差の中央値の 90% CI	0.50, 2.31
AUC_{0-24}	幾何平均比（食後／空腹時）	0.91
	幾何平均比の 90% CI	0.83, 1.00
$AUC_{0-\infty}$	幾何平均比（食後／空腹時）	0.90
	幾何平均比の 90% CI	0.82, 1.00
$t_{1/2}$	幾何平均比（食後／空腹時）	0.88
	幾何平均比の 90% CI	0.83, 0.94

出典：モジュール 5.3.1.1.1 表 11-2

2.2.4 ダリドレキサント 50 mg 錠の吸収に及ぼす H_2 受容体阻害薬ファモチジンの影響（外国人）

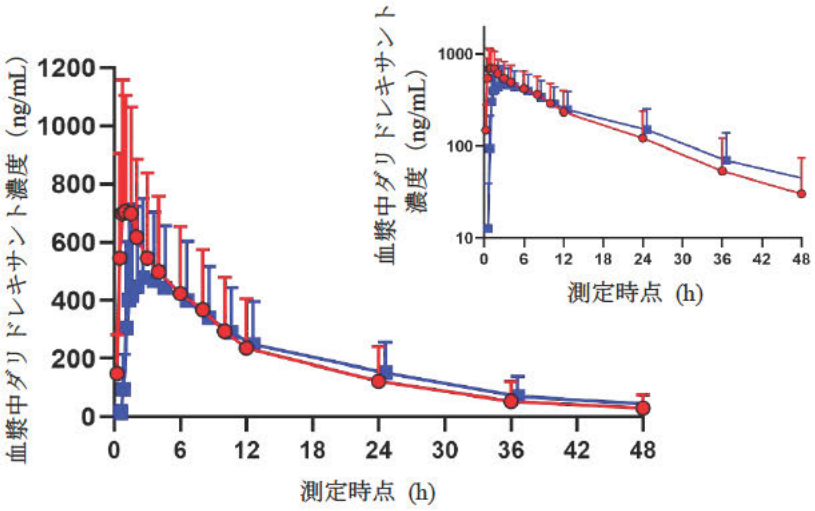
ID-078-120 試験（モジュール 5.3.3.4.4）では、ファモチジンと併用したときのダリドレキサントの相対的バイオアベイラビリティを評価した。ファモチジンはヒスタミン H_2 受容体の競合的阻害薬であり、胃酸分泌を抑制する。

本試験では、2 つの投与期を設け、ダリドレキサント 50 mg 錠を朝の空腹時に単独で、又はファモチジン 40 mg と併用（ファモチジンの投与はダリドレキサントの投与前 3 時間±10 分）で経口投与した。

血漿中濃度測定用の採血は、投与前及び投与後 48 時間まで行った。薬物動態パラメータとして、ダリドレキサントの C_{max}、T_{max}、0 時間から 48 時間までの AUC（AUC_{0-48}）、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ を測定した。

ダリドレキサントの投与前にファモチジンを単回投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} は 39%低下した。AUC_{0-48} に変化はなく、T_{max} はわずかに遅延（0.5 時間）し、$t_{1/2}$ はわずかに延長（約 1.3 倍）した（図 2-6、表 2-9 及び表 2-10）。

図 2-6. ID-078-120：ダリドレキサント 50 mg 錠を単独投与及びファモチジン 40 mg と併用投与（前投与）したときのダリドレキサントの平均血漿中濃度（+SD）時間プロファイル（均等目盛及び片対数目盛、ダリドレキサント単独は n=24、併用投与は n=23）



：ダリドレキサント単独　　：ダリドレキサント+ファモチジン

出典：モジュール 5.3.3.4.4 図 11-1

表 2-9. ID-078-120：ダリドレキサント 50 mg 錠を単独投与及びファモチジン 40 mg と併用投与（前投与）したときのダリドレキサントの主な薬物動態パラメータ（PK set）

パラメータ (単位)	統計量	ダリドレキサント 50 mg N=24	ファモチジン 40 mg + ダリドレキサント 50 mg N=23
	n／欠測	24/ 0	23/ 1
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	753	477
	幾何平均の 95% CI	579, 980	371, 613
T_{max} (h)	中央値	1.00	1.50
	最小値、最大値	0.75, 4.00	0.50, 6.00
AUC_{0-48} (ng·h/mL)	幾何平均	7055	7497
	幾何平均の 95% CI	5138, 9688	5771, 9739
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均	7376	8214
	幾何平均の 95% CI	5303, 10260	6209, 10865
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	9.3	11.8
	幾何平均の 95% CI	7.9, 10.8	9.7, 14.2

出典：モジュール 5.3.3.4.4 表 11-1

表 2-10. ID-078-120：ダリドレキサント 50 mg 錠の主な薬物動態パラメータに及ぼすファモチジン 40 mg の影響（PK set）

パラメータ (単位)	統計量	全体 N=24
C_{max}	幾何平均比（B/A）	0.61
	幾何平均比の 90% CI	0.50, 0.73
T_{max} (h)	差（B–A）の中央値	0.50
	差の中央値の 90% CI	–0.38, 1.25
$AUC_{0-\infty}$	幾何平均比（B/A）	1.03
	幾何平均比の 90% CI	0.92, 1.16
AUC_{0-48}	幾何平均比（B/A）	0.99
	幾何平均比の 90% CI	0.88, 1.10
$t_{1/2}$	幾何平均比（B/A）	1.27
	幾何平均比の 90% CI	1.13, 1.42

A：ダリドレキサント 50 mg
B：ファモチジン 40 mg + ダリドレキサント 50 mg
出典：モジュール 5.3.3.4.4 表 11-2

2.2.5 錠剤の含量規格間の生物学的同等性

2.2.5.1 ダリドレキサント 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性：ID-078-124 試験（日本人）

ID-078-124 試験（モジュール 5.3.1.2.1）では、ダリドレキサント 25 mg 錠（市販用）を 2 錠投与した時と、50 mg 錠（市販用）を 1 錠投与した時の生物学的同等性について評価した。

生物学的同等性試験の実施に先立ち、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、25 mg 錠の 2 錠と 50 mg 錠を比較する溶出試験を実施した。その結果、両製剤の溶出挙動は類似していた（モジュール 5.3.1.2.2）。両製剤間に「特異的に著しい差」が見られなかったことから、生物学的同等性試験は健康成人被験者を対象に実施することとした。

本試験は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、日本人健康成人男性被験者を対象とし、オープンラベル、2 期クロスオーバー試験として実施した。生物学的同等性は、C_{max} 及び AUC_{0-t} を指標として評価した。なお、薬物動態用の最終採血ポイントは投与 24 時間後であった。

本試験の結果、錠剤の 50 mg 1 錠投与と 25 mg 2 錠投与の後の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比（90% CI）は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、25 mg 錠と 50 mg 錠は生物学的同等であることが確認された（表 2-11 及び表 2-12）。

表 2-11. ID-078-124：ダリドレキサント 25 mg 錠×2 と 50 mg 錠×1 を投与したときの主な薬物動態パラメータ（Per-protocol PK set）

パラメータ (単位)	統計量	25 mg×2 錠 N=60	50 mg×1 錠 N=60
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	1105.86	1004.80
	幾何平均の 95% CI	1031.35, 1185.75	918.60, 1099.08
T_{max} (h)	中央値	0.75	1.00
	最小値、最大値	0.5, 4.0	0.5, 6.0
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	幾何平均	6054.36	5955.28
	幾何平均の 95% CI	5558.34, 6594.65	5440.00, 6519.37
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均	6524.96	6485.48
	幾何平均の 95% CI	5930.49, 7179.02	5861.30, 7176.13
$t_{1/2\ (0-24)}$ (h)	幾何平均	6.27	6.47
	幾何平均の 95% CI	5.83, 6.74	5.97, 7.01

出典：モジュール 5.3.1.2.1 表 14.2.2

表 2-12. ID-078-124：ダリドレキサント 25 mg 錠×2 と 50 mg 錠×1 を投与したときの薬物動態パラメータによる生物学的同等性評価（Per-protocol PK set）

パラメータ	統計量	全体 N=60
C_{max}	幾何平均比（25 mg×2 錠／50 mg ×1 錠）	1.1006
	幾何平均比の 90% CI	1.0296, 1.1764
AUC_{0-t}	幾何平均比（25 mg×2 錠／50 mg ×1 錠）	1.0166
	幾何平均比の 90% CI	0.9682, 1.0675

出典：モジュール 5.3.1.2.1 表 14.2.3

2.2.5.2 ダリドレキサント 10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性：ID-078-127 試験（日本人）

ID-078-127 試験（モジュール 5.3.1.2.3）では、ダリドレキサント 10 mg 錠（市販用）を 5 錠投与した時と、25 mg 錠（市販用）を 2 錠投与した時の生物学的同等性について評価した。

生物学的同等性試験の実施に先立ち、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、10 mg 錠の 5 錠と 25 mg の 2 錠を比較する溶出試験を実施した（モジュール 5.3.1.2.4）。その結果、両製剤間に「特異的に著しい差」が見られなかったことから、生物学的同等性試験は健康成人被験者を対象に実施することとした。

本試験は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、日本人健康成人被験者を対象とし、オープンラベル、2 期クロスオーバー試験として実施した。生物学的同等性は、C_{max} 及び AUC_{0-t} を指標として評価した。なお、薬物動態用の最終採血ポイントは投与 48 時間後であった。

本試験の結果、錠剤の 25 mg 2 錠投与と 10 mg 5 錠投与の後の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比（90%CI）は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、10 mg 錠と 25 mg 錠は生物学的同等であることが確認された（表 2-13 及び表 2-14）。

表 2-13. ID-078-127：ダリドレキサント 10 mg 錠×5 と 25 mg 錠×2 を投与したときの主な薬物動態パラメータ（Pharmacokinetic set）

パラメータ (単位)	統計量	10 mg×5 錠 N=38	25 mg×2 錠 N=38
C_{max} (ng/mL)	幾何平均	1209	1098
	幾何平均の 95% CI	1049, 1394	969, 1245
T_{max} (h)	中央値	0.500	0.750
	最小値、最大値	0.50, 4.00	0.50, 5.00
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	幾何平均	7145	7507
	幾何平均の 95% CI	5868, 8700	6246, 9022
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均	7318	7714
	幾何平均の 95% CI	5965, 8977	6366, 9348
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	7.75	8.14
	幾何平均の 95% CI	6.87, 8.74	7.23, 9.17

出典：モジュール 5.3.1.2.3 表 11-1 を改変

表 2-14. ID-078-127：ダリドレキサント 10 mg 錠×5 と 25 mg 錠×2 を投与したときの薬物動態パラメータによる生物学的同等性評価（Pharmacokinetic set）

パラメータ	統計量	全体 N=38
C_{max}	幾何平均比（10 mg×5 錠／25 mg×2 錠）	1.1006
	幾何平均比の 90% CI	1.0273, 1.1791
AUC_{0-t}	幾何平均比（10 mg×5 錠／25 mg×2 錠）	0.9518
	幾何平均比の 90% CI	0.8880, 1.0202

出典：モジュール 5.3.1.2.3 表 11-2 を改変

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 生物学的同等性

3.1.1 製剤間の生物学的同等性の検討

ダリドレキサントの臨床試験では、HGC、SGC 及び錠剤を使用した。市販用製剤には錠剤を選択した。

AC-078-101 試験では、HGC と SGC の生物学的同等性を検討した。SGC の C_{max} は HGC よりわずかに高く、C_{max} の幾何平均比（90% CI）は 1.28（1.06, 1.53）と推定された。SGC の T_{max} は HGC より短く、差の中央値（90% CI）は–0.59（–1.09, –0.34）時間であった。一方、AUC 及び $t_{1/2}$ は両製剤で同程度であった。

SGC は、AC-078-101 試験と AC-078-102 試験の一部及び AC-078-103 試験に使用したのみであり、その他の試験では使用していない。

HGC 及び錠剤の原薬であるダリドレキサント塩酸塩の製造は当初の[redacted]から[redacted]に移ったが、原薬の結晶多形、粒度分布及び全合成経路は同一であった（モジュール 3.2.S.2.6、3.2.S.4.4）。

溶出挙動を比較した試験では、pH 1.2 の酸性における 25 mg カプセル剤の溶出率は 25 mg 錠と同程度であった。その他の含量の錠剤についても、いずれも速やかに溶出した。

また、HGC 投与後の未変化体の糞便中への排泄が微量であることから本剤はほぼ完全に吸収されると考えられた（モジュール 2.7.2 第 2.2.2.1 項）。

錠剤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 HGC の薬物動態と同様であった（モジュール 2.7.2 の表 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ため、第 3 相試験前にカプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティを検討する必要はないと考えた。

不眠障害患者を対象とした第 3 相試験（錠剤：ID-078A301 及び ID-078A302 試験）及び第 2 相試験（HGC：AC-078A201 及び AC-078A202 試験）で 10、25 及び 50 mg を投与したときの投与後 9～10 時間の血漿中濃度は、第 3 相試験と第 2 相試験間で同程度であった（モジュール 2.7.2 第 3.1.3.2 項）。

3.1.2 錠剤の含量規格間の生物学的同等性の検討

市販用錠剤の 25 mg と 50 mg の生物学的同等性を確認するため、日本人健康成人男性を対象として検討したところ、50 mg 錠を 1 錠投与時と 25 mg 錠を 2 錠投与時の生物学的同等性が確認された（第 2.2.5 項）。したがって、ダリドレキサント 50 mg を投与する際は、50 mg 錠を 1 錠又は 25 mg 錠を 2 錠投与のいずれかを選択することが可能である。

また、市販用錠剤の 10 mg と 25 mg の生物学的同等性を確認するため、日本人健康成人を対象として検討したところ、10 mg 錠を 5 錠投与時と 25 mg 錠を 2 錠投与時の生物学的同等性が確認

された（第 2.2.5 項）。

したがって、市販用錠剤の 10 mg、25 mg 及び 50 mg の 3 規格間は、いずれも生物学的に同等である。なお、10 mg 錠は申請製剤に含まれない。

3.2 食事の影響

食事の摂取がダリドレキサントの薬物動態に及ぼす影響は 2 つの試験で評価した。これらの試験では、ダリドレキサントの HGC［AC-078-104 試験、25 mg（第 2.2.3.1 項）］及び錠剤［(ID-078-113 試験、50 mg（第 2.2.3.2 項）］を標準的な高脂肪・高カロリー食の摂取開始から 30 分後に投与した。両試験で同様の結果が示され、食事の摂取によるダリドレキサントの総曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）への影響はなかったが、T_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた（表 3-1）。そのため、高脂肪・高カロリー食とともに投与するとダリドレキサントの効果の発現が遅延する可能性がある。

表 3-1. ダリドレキサント（錠剤及び HGC）の主な薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の比較（AC-078-104：Per-Protocol set、ID-078-113：PK set）

パラメータ（単位）	統計量	錠剤 50 mg ID-078-113 N=19	HGC 25 mg AC-078-104 N=20
C_{max}	幾何平均値の比（B/A）	0.84	0.76
	幾何平均値の比の 90% CI	0.73, 0.98	0.69, 0.83
T_{max} (h)	差（B–A）の中央値	1.28	1.88
	差の中央値の 90% CI	0.50, 2.31	1.38, 2.39
$AUC_{0\text{-}24}$	幾何平均値の比（B/A）	0.91	1.03
	幾何平均値の比の 90% CI	0.83, 1.00	0.99, 1.08

A：ダリドレキサントを空腹時投与
B：ダリドレキサントを食後投与
出典：モジュール 5.3.1.1.1 表 11-2 及びモジュール 5.3.3.4.2 表 11-2

3.3 胃酸分泌抑制薬と併用したときのダリドレキサントの吸収

ID-078-120 試験では、胃酸分泌抑制剤のファモチジンを併用し、胃内 pH の上昇によるダリドレキサントの薬物動態への影響を評価した。ダリドレキサント 50 mg を経口投与したときの C_{max} はわずかに変化したが、AUC への影響はなかった（第 2.2.4 項）。C_{max} は低下したが、$t_{1/2}$ がわずかに延長したことによって AUC には影響が現れなかったと考えられた。これらの結果から、ダリドレキサントは胃内 pH を上昇させる薬剤（ヒスタミン H_2 受容体の競合的阻害薬やプロトンポンプ阻害薬など）を併用している被験者に対して用量を調節せずに投与可能である。

4. 付録

表 4-1. ダリドレキサントの生物薬剤学的特性を評価した臨床薬理試験

試験番号（文書番号）	試験の目的	薬理作用及び安全性評価の登録／評価可能例	被験者背景	投与／用量	デザイン[1)]／対照の種類／盲検性
海外 AC-078-101 （モジュール 5.3.3.1.1）	ダリドレキサントの PK、PD、安全性、忍容性、2 製剤の生物学的同等性、マスバランス及び代謝、並びに絶対的バイオアベイラビリティを評価する	登録： 健康被験者 40 例 PK 評価可能例： 30 例 安全性評価可能例： 40 例	性別：男性 40 例 人種：白人 34 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 例、その他 4 例 年齢範囲： 18～44 歳 体重範囲： 55.3～102.7 kg BMI 範囲： 19.4～30.0 kg/m^2	ダリドレキサント 5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg プラセボ 使用製剤： ダリドレキサント HGC 及び SGC 生物学的同等性の検討は 25 mg、絶対的バイオアベイラビリティは 100 mg	単回投与用量漸増、プラセボ対照、二重盲検

試験番号 （文書番号）	試験の目的	薬理作用及び安全性評価の登録／評価可能例	被験者背景	投与／用量	デザイン[1)]／対照の種類／盲検性
海外 AC-078-104 （モジュール 5.3.3.4.2）	ダリドレキサントの PK への食事の影響の検討及び CYP3A4 基質であるミダゾラム及びその代謝物 1-水酸化ミダゾラムの PK、安全性及び忍容性へのダリドレキサントの影響を評価する	登録： 健康被験者 20 例 PK 評価可能例： 20 例 安全性評価可能例： 20 例	性別：男性 20 例 人種：白人 19 例、アジア人 1 例 年齢範囲： 18～45 歳 体重範囲： 51.2～99.4 kg BMI 範囲： 18.8～29.3 kg/m^2	投与 A： Day 1 にミダゾラム 2 mg を空腹時投与 投与 B： Day 2 にダリドレキサント 25 mg＋ ミダゾラム 2 mg を空腹時投与 投与 C： Day 4 にダリドレキサント 25 mg を食後投与 投与 D： Day 5～7 にダリドレキサント 25 mg o.d.、Day 8 にダリドレキサント 25 mg＋ ミダゾラム 2 mg を空腹時投与 使用製剤：HGC	単回及び反復投与、逐次、非盲検
海外 ID-078-113 （モジュール 5.3.1.1.1）	ダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を評価する	登録： 健康被験者 20 例 PK 評価可能例： 19 例 安全性評価可能例： 20 例	性別：男性 20 例 人種：白人 20 例 年齢範囲： 22～44 歳 体重範囲： 68.9～95.0 kg BMI 範囲： 21.3～27.8 kg/m^2	投与 A： ダリドレキサント 50 mg（空腹時投与） 投与 B： ダリドレキサント 50 mg（食後投与） 使用製剤：錠剤	単回投与、2 期クロスオーバー、非盲検

試験番号（文書番号）	試験の目的	薬理作用及び安全性評価の登録／評価可能例	被験者背景	投与／用量	デザイン[1)]／対照の種類／盲検性
海外 ID-078-120 （モジュール 5.3.3.4.4）	胃酸分泌抑制薬ファモチジン及び中程度の CYP3A4 誘導薬エファビレンツがダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する	登録： 健康被験者 24 例 PK 評価可能例： 24 例 安全性評価可能例： 24 例	性別：男性 24 例 人種：白人 23 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例 年齢範囲： 20～44 歳 体重範囲： 62.4～116.4 kg BMI 範囲： 20.3～29.7 kg/m^2	投与 A： ダリドレキサント 50 mg 投与 B： ファモチジン 40 mg＋ ダリドレキサント 50 mg 投与 C： エファビレンツ 600 mg 投与 D： ダリドレキサント 50 mg＋エファビレンツ 600 mg 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	単回投与、非盲検、無作為化（サブパートとしてクロスオーバー部分及び 1 投与順クロスオーバー部分を含む）
国内 ID-078-124 （モジュール 5.3.1.2.1）	ダリドレキサント 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性を検討する	登録：64 例 PK 評価可能例：60 例 安全性評価可能例：64 例	性別：男性 64 例 人種：日本人 64 例 年齢範囲：20～39 歳 体重範囲：48.9～82.4 kg	処方 A： ダリドレキサント 50 mg 錠×1 錠 処方 B： ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	単回投与、2 期クロスオーバー、オープンラベル

試験番号 （文書番号）	試験の目的	薬理作用及び安全性評価の登録／評価可能例	被験者背景	投与／用量	デザイン[1)]／対照の種類／盲検性
海外 ID-078-127 （モジュール 5.3.1.2.3）	ダリドレキサント 10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性を検討する	登録：38 例 PK 評価可能例：38 例 安全性評価可能例：38 例	性別：男性 18 例、女性 20 例 人種：日本人 38 例 年齢範囲：32～63 歳 体重範囲：49.6～92.6 kg	処方 A： ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠 処方 B： ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	単回投与、2 期クロスオーバー、オープンラベル

1)：この表に記載されている単回又は反復投与に関する情報は、いずれもダリドレキサントについてのものである。

表 4-2. *in vitro* 溶出試験の要約

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
[redacted]	カプセル剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 4.5, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
[redacted]	カプセル剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 4.5, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 6.8, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
[redacted]	カプセル剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 6.8, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 5 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
[redacted]	錠剤 5 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 5 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	錠剤 10 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 10 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
[redacted]	錠剤 10 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	錠剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 25 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
[redacted]	錠剤 50 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									
			[redacted]	[redacted]									

バッチ番号	剤型	条件		溶出率（%）									
[redacted]	錠剤 50 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	錠剤 50 mg	37 °C, 900 mL, pH 1.2, 75 rpm	採取時間（分） ユニット数	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

ユニット数は投与単位（適宜、錠剤又はカプセル剤）を示した。