第 2 部（モジュール 2）

CTD の概要

2.7.2 臨床薬理の概要

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

略語一覧 11
1. 背景及び概観 15
1.1 背景 15
1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要 15
1.3 臨床薬理試験の概要 16
1.4 PBPK モデリング 30
1.5 母集団 PK 解析 30
1.6 不眠障害患者における PK を検討した第 2 相及び第 3 相試験 31
2. 個々の試験結果の要約 34
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* PK 試験 34
2.2 第 1 相試験の要約 34
2.2.1 日本人を対象に PK 及び薬力学を検討した試験 34
2.2.1.1 AC-078-105（モジュール 5.3.3.3.1）：日本人及び白人被験者を対象とした試験（日本人及び外国人） 34
2.2.1.2 ID-078-116（モジュール 5.3.3.1.3）：日本人の高齢者及び非高齢者を対象とした試験（日本人） 37
2.2.2 単回投与試験及び反復投与試験 39
2.2.2.1 AC-078-101（モジュール 5.3.3.1.1）：用量漸増単回投与（SAD）試験（外国人） 39
2.2.2.2 AC-078-102（モジュール 5.3.3.1.2）：用量漸増反復投与（MAD）（成人）、用量漸増単回投与（高齢者）及び夜間反復投与（成人及び高齢者）試験（外国人） 42
2.2.3 内因性、外因性要因について検討した試験 45
2.2.3.1 内因性要因を検討した PK 試験 45
2.2.3.2 外因性要因を検討した PK 試験 48
2.2.4 相互作用試験 60
2.2.4.1 ID-078-111（モジュール 5.3.4.1.3）：ダリドレキサントとエタノールの PK 及び薬力学に対する相互作用（外国人） 60
2.2.4.2 ID-078-114（モジュール 5.3.4.1.4）：ダリドレキサントと SSRI citalopram の PK 及び薬力学に対する相互作用（外国人） 62
2.2.5 安全性試験 65
2.2.5.1 ID-078-107（モジュール 5.3.4.1.1）：ダリドレキサントの乱用性を検討した試験（外国人） 65
2.2.5.2 ID-078-108（モジュール 5.3.4.1.2）：シミュレーターによる自動車運転能力に対する影響の評価（外国人） 67
2.2.5.3 ID-078-109（モジュール 5.3.4.2.1）：中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者におけるダリドレキサントの呼吸器系機能への影響（外国人） 70
2.2.5.4 ID-078-110（モジュール 5.3.4.2.2）：軽度から中等度の OSA（閉塞性睡眠時無呼吸）患者におけるダリドレキサントの呼吸器系機能への影響（外国人） 72

2.2.5.5 ID-078-117（モジュール 5.3.4.1.5）：QT 評価試験（外国人）.....74
2.2.5.6 ID-078-118（モジュール 5.3.4.1.6）：夜間における、姿勢安定性への影響の検討（外国人）.....76
2.2.5.7 ID-078-121（モジュール 5.3.4.2.3）：重度の OSA（閉塞性睡眠時無呼吸）患者におけるダリドレキサントの呼吸機能への影響（外国人）.....78
2.2.5.8 ID-078-122（モジュール 5.3.3.1.4）：ダリドレキサントを投与した際の母乳中のダリドレキサント及びその主要な代謝物の量及び薬物動態の検討（外国人）.....80
2.2.6 生物学的同等性試験.....81
2.2.6.1 ID-078-124（モジュール 5.3.1.2.1）：25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性試験（日本人）.....81
2.2.6.2 ID-078-127（モジュール 5.3.1.2.3）：10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性試験（日本人）.....82
2.3 不眠障害患者における臨床薬理の検討.....84
2.3.1 AC-078A201 試験（外国人：モジュール 5.3.5.1.5）.....84
2.3.2 AC-078A202 試験（外国人：モジュール 5.3.5.1.6）.....85
2.3.3 ID-078A206 試験（日本人：モジュール 5.3.5.1.7）.....85
2.3.4 第 3 相検証試験（外国人）（ID-078A301 試験：モジュール 5.3.5.1.1 及び ID-078A302 試験：モジュール 5.3.5.1.2）.....86
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....89
3.1 薬物動態.....89
3.1.1 健康被験者にダリドレキサントを単回投与したときの PK.....89
3.1.1.1 外国人健康被験者に対してダリドレキサントを単回投与したときの PK.....89
3.1.1.2 日本人健康被験者に対してダリドレキサントを単回投与したときの PK.....91
3.1.2 健康成人にダリドレキサントを反復投与したときの PK.....91
3.1.2.1 外国人健康成人にダリドレキサントを反復投与したときの PK.....91
3.1.2.2 日本人健康成人にダリドレキサントを反復投与したときの PK.....92
3.1.3 ダリドレキサントを夜に投与したときの薬物動態.....93
3.1.3.1 AC-078-102、ID-078-108、ID-078-109、ID-078-110、ID-078-121 試験.....93
3.1.3.2 第 2 相試験及び第 3 相試験.....96
3.1.4 用量比例性.....98
3.1.5 ADME（外国人）.....101
3.1.5.1 吸収.....101
3.1.5.2 分布.....102
3.1.5.3 代謝.....102
3.1.5.4 排泄.....105
3.1.5.5 ADME に関する結論.....105
3.1.6 内因性要因.....106
3.1.6.1 年齢（外国人）.....106

3.1.6.2 性別（外国人） 108
3.1.6.3 体型指標（外国人） 108
3.1.6.4 人種 108
3.1.6.5 肝機能障害患者及び腎機能障害患者での PK（外国人） 109
3.1.6.6 内因性要因 – 結論 111
3.1.7 外因性要因 111
3.1.7.1 食事の影響（外国人） 111
3.1.7.2 薬物相互作用（外国人） 112
3.1.7.3 外因性要因 – 結論 119
3.2 薬力学 120
3.2.1 健康成人における薬力学作用（外国人） 120
3.2.2 健康高齢者における薬力学作用（外国人） 122
3.2.3 健康成人及び健康高齢者における翌日の薬力学作用（外国人） 124
3.2.4 日本人における薬力学作用 125
3.2.4.1 AC-078-105 試験（日本人及び白人の健康成人） 125
3.2.4.2 ID-078-116 試験（日本人の健康高齢者及び健康非高齢者） 126
3.2.5 PK/PD 相互作用試験における薬力学作用の結果（外国人） 126
3.2.5.1 ダリドレキサント及びエタノール 126
3.2.5.2 ダリドレキサント及び citalopram 127
3.3 臨床薬理安全性試験の結果 128
3.3.1 ヒト薬物乱用性試験（外国人） 128
3.3.2 翌朝の自動車運転能力に対する作用（外国人） 128
3.3.3 COPD 患者におけるダリドレキサント（外国人） 132
3.3.4 OSA 患者におけるダリドレキサント（外国人） 133
3.3.4.1 軽度及び中等度の OSA 患者におけるダリドレキサントの影響（ID-078-110 試験） 133
3.3.4.2 重度の OSA 患者におけるダリドレキサントの影響（ID-078-121 試験） 134
3.3.5 QT 間隔に対するダリドレキサントの作用（外国人） 135
3.3.6 夜間の姿勢安定性に対するダリドレキサントの作用（外国人） 136
3.3.7 母乳中のダリドレキサントとその主要な代謝物の量及び薬物動態の検討（外国人） 137
3.4 曝露量-反応関係 138
3.4.1 曝露量-有効性関係（外国人） 138
3.4.2 曝露量-安全性関係（外国人） 141
3.4.2.1 第 1 相試験 141
3.4.2.2 第 2 相試験及び第 3 相試験（外国人） 143
3.5 母集団 PK 解析（外国人） 146
3.6 全般的結論 147
3.6.1 日本人における臨床薬理 147

3.6.2 臨床薬理の結論 147
4. 特別な試験 149
5. 付録 150
5.1 臨床薬理試験の図表 150
5.2 PBPK モデリングの結果 170
6. 参考文献 172

表一覧

表 1-1. ダリドレキサント及びその代謝物のヒト *in vitro* PK 試験 15
表 1-2. ダリドレキサントの PK 及び薬力学を評価した臨床薬理試験の一覧 17
表 1-3. PBPK モデルを用いてダリドレキサントの薬物相互作用を予測した薬剤 30
表 1-4. ダリドレキサントの PK を検討した第 2 相及び第 3 相試験 32
表 2-1. AC-078-105 試験：日本人及び白人の健康若年被験者に対してダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を反復投与したときの薬物動態パラメータ（HGC） 36
表 3-1. 健康被験者に対してダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で単回投与したとき（反復投与の場合、投与 1 日目）の薬物動態パラメータ（HGC 及び錠剤） 90
表 3-2. 健康被験者（外国人）に対してダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 及び 75 mg を反復投与したときの Day 1 及び Day 5 の薬物動態パラメータ（HGC） 92
表 3-3. 健康被験者（日本人）に対してダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg を反復投与したときの Day 1 及び反復投与後（Day 4 又は Day 5）薬物動態パラメータ 93
表 3-4. 臨床薬理試験（AC-078-102 試験パート C、ID-078-108 試験、ID-078-109 試験、ID-078-110 試験、ID-078-121 試験）においてダリドレキサントを夜投与したときの翌朝の血漿中濃度 95
表 3-5. 不眠症患者に対してダリドレキサントを投与したときの翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度（AC-078A201、AC-078A202 及び ID-078A206 試験） 97
表 3-6. 不眠障害患者に対してダリドレキサントを投与したときの翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度（ID-078A301 及び ID-078A302 試験） 98
表 3-7. AC-078-101 試験：成人における全用量を通しての用量比例性（5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg：単回投与） 98
表 3-8. AC-078-101 試験：成人における 50 mg までの用量比例性（5 mg、25 mg 及び 50 mg：単回投与） 99
表 3-9. AC-078-102 試験パート A：成人における用量比例性（10 mg、25 mg 及び 75 mg：反復投与） 100
表 3-10. AC-078-102 試験パート B：高齢者における用量比例性（5 mg、15 mg 及び 25 mg：単回投与） 100
表 3-11. ID-078-116 試験：日本人成人及び高齢者における用量比例性（10 mg、25 mg 及び 50 mg：反復投与） 101
表 3-12. AC-078A201 試験及び AC-078A202 試験：不眠症の非高齢患者及び高齢患者に対してダリドレキサントを投与したときの翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度（年齢別） 107
表 3-13. ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験：不眠症患者に対してダリドレキサントを投与したときの翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度（年齢別） 107
表 3-14. ダリドレキサントの薬物動態に対する軽度／中等度の肝機能障害及び重度の腎機能障害の影響 111
表 3-15. ダリドレキサントの PK に対する食事の影響 112
表 3-16. ダリドレキサントの PK に対する相互作用薬の影響 114

表 3-17. 被相互作用薬の PK に対するダリドレキサントの影響 116
表 3-18. ID-078-108 試験：Day 2 及び Day 5 の SDLP（cm）のダリドレキサント、ゾピクロン及びプラセボの差 130
表 3-19. ID-078-108 試験：Day 2 及び Day 5 の SDLP（cm）の Symmetry analysis 131
表 3-20. ID-078-108 試験：SDLP におけるダリドレキサントとプラセボとの差（cm）とダリドレキサント濃度（ng/mL）の相関の外挿（全体） 143
表 5-1. AC-078-101 試験：健康男性被験者に対してダリドレキサント 5～200 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（HGC） 150
表 5-2. AC-078-102 試験パート B：健康高齢者に対してダリドレキサント 5 mg、15 mg 及び 25 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（HGC） 150
表 5-3. AC-078-102 試験パート C：健康成人に対してダリドレキサント 25 mg を夜反復投与したときの Day 8 の投与後の薬物動態パラメータ（SGC） 151
表 5-4. AC-078-104 試験：健康男性被験者に対してダリドレキサント 25 mg を反復投与したときのダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の主要な薬物動態パラメータ（HGC） 151
表 5-5. AC-078-105 試験：白人被験者に対してダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を反復投与したときのダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の主要な薬物動態パラメータ（HGC） 152
表 5-6. AC-078-105 試験：日本人被験者に対してダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を反復投与したときのダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の主要な薬物動態パラメータ（HGC） 152
表 5-7. ID-078-112 試験：軽度及び中等度の肝機能障害患者、並びに健康被験者に対してダリドレキサント 25 mg を単回投与したときのダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の主要な薬物動態パラメータ（錠剤） 153
表 5-8. ID-078-112 試験： ダリドレキサントの薬物動態に対する軽度及び中等度の肝機能障害の影響（錠剤） 155
表 5-9. ID-078-115 試験：ダリドレキサントの薬物動態に対する重度の腎機能障害の影響（錠剤） 156
表 5-10. AC-078-103 試験：ダリドレキサント 25 mg の薬物動態パラメータに対するジルチアゼムの影響（SGC） 156
表 5-11. AC-078-104 試験：健康被験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（絶食時／食後）及び食事の影響（HGC） 157
表 5-12. AC-078-104 試験：ミダゾラム 2 mg 単独投与時のミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態パラメータ、並びにダリドレキサント 25 mg 併用投与の影響（HGC） 158
表 5-13. ID-078-106 試験：ロスバスタチン 10 mg 単独投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータ、及びダリドレキサント 25 mg 併用投与の影響（HGC） 159
表 5-14. ID-078-113 試験：健康被験者に対してダリドレキサント 50 mg を投与したときの薬物動態パラメータ及び食事の影響（錠剤） 159

表 5-15. ID-078-120 試験：ダリドレキサント（錠剤）50 mg 単独投与時のダリドレキサントの薬物動態パラメータ及びファモチジン 40 mg 併用投与の影響 160
表 5-16. ID-078-120 試験：ダリドレキサント（錠剤）50 mg 単独投与時のダリドレキサントの薬物動態パラメータ及びエファビレンツ 600 mg 併用投与の影響 160
表 5-17. ID-078-125 試験：ロスバスタチン 10 mg の単独投与時及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）との併用時の薬物動態パラメータ及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）併用投与による影響 161
表 5-18. ID-078-125 試験：ダビガトランエテキシラート 75 mg の単独投与時及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）との併用時の薬物動態パラメータ及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）併用投与による影響 161
表 5-19. ID-078-126 試験：ミダゾラム 2mg 投与時のミダゾラム単独投与時及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）との併用時のミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態パラメータ及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）併用投与による影響 162
表 5-20. ID-078-126 試験：ワルファリン 25 mg の単独投与時及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）との併用時の薬物動態パラメータ及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）併用投与による影響 163
表 5-21. ID-078-111 試験：ダリドレキサント 50 mg（錠剤）単独投与時のダリドレキサントの薬物動態パラメータ及びエタノール 0.6 g/L（血中濃度）併用投与の影響 163
表 5-22. ID-078-111 試験：エタノール 0.6 g/L（血中濃度）及びダリドレキサント 50 mg（錠剤）の併用投与がエタノールの総投与量に及ぼす影響 164
表 5-23. ID-078-114 試験：ダリドレキサント 50 mg（錠剤）単独投与時のダリドレキサントの薬物動態パラメータ及びシタロプラム 20 mg 併用投与（単回投与及び反復投与）の影響 164
表 5-24. ID-078-114 試験：シタロプラム 20 mg 単独投与時のシタロプラムの薬物動態パラメータ及びダリドレキサント（錠剤）50 mg 併用投与の影響 165
表 5-25. AC-078-105 試験：日本人及び白人におけるダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg 投与の薬物動態パラメータの幾何平均比（HGC） 165
表 5-26. ID-078-116 試験：日本人の高齢者及び非高齢者に対してダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg を投与したときの薬物動態パラメータ（錠剤） 166
表 5-27. ID-078-107 試験：健康被験者に対してダリドレキサント 50 mg、100 mg 及び 150 mg を投与したときの薬物動態パラメータ（錠剤） 166
表 5-28. ID-078-117 試験：健康被験者に対してダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg を投与（就寝前投与）したときの薬物動態パラメータ（錠剤） 167
表 5-29. ID-078-124 試験：ダリドレキサント 50 mg（25 mg 錠×2 又は 50 mg 錠×1）を投与したときの薬物動態パラメータ 167
表 5-30. ID-078-124 試験：ダリドレキサント 50 mg（25 mg 錠×2 又は 50 mg 錠×1）を投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均比 168
表 5-31. ID-078-127 試験：ダリドレキサント 50 mg（10 mg 錠×5 又は 25 mg 錠×2）を投与したときの薬物動態パラメータ 168

表 5-32. ID-078-127 試験：ダリドレキサント 50 mg（10 mg 錠×5 又は 25 mg 錠×2）を投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均比 169
表 5-33. ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の薬物動態に対する CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の作用の予測値及び実測値 170
表 5-34. CYP3A4 及び BCRP 基質であるミダゾラム及びロスバスタチンの薬物動態に対するダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の作用の予測値及び実測値 171

図一覧

図 3-1. AC-078-101 試験：健康被験者に対してダリドレキサント 5～200 mg を単回投与したときの血漿中濃度-時間プロファイル（線形目盛及び片対数目盛）（HGC、N = 6/用量） 89
図 3-2. ダリドレキサント血漿中代謝物の構造依存性 103
図 3-3. AC-078-105 試験：白人の健康成人に対してダリドレキサント 50 mg を反復投与したときのダリドレキサント及び主要代謝物 M1、M3、M10 の血漿中濃度-時間プロファイル 105
図 3-4. ダリドレキサントの PK に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響［データは、健康被験者へのダリドレキサント投与時に対する変化（試験／参照）及び 90% CI を提示］ 110
図 3-5. ダリドレキサントの PK 相互作用［データはダリドレキサント単独投与時に対する幾何平均比（試験／参照）及び 90% CI を提示］ 118
図 3-6. AC-078-102 試験パート A：健康成人（ダリドレキサント n = 8、プラセボ n = 7）に対してダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 75 mg を朝に反復投与したときに Day 1 及び 5 で認められた薬力学評価項目（Adaptive tracking 及び Bond and Lader VAS – alertness）に対する作用 122
図 3-7. AC-078-102 試験パート B：健康高齢者（ダリドレキサント n = 8、プラセボ n = 6）に対してダリドレキサント 5 mg、15 mg 及び 25 mg を単回投与したときに認められた薬力学評価項目（SPV 及び Bond and Lader VAS – alertness）に対する作用 123
図 3-8. AC-078-102 試験パート C：1 週間の投与期間の各投与の翌朝（投与 8 時間後）に測定した KSS 及び SRT に対するダリドレキサント 25 mg の作用 125
図 3-9. ID-078-111 試験：健康被験者（n = 19）に対してダリドレキサント 50 mg 及びエタノールを投与したときの Adaptive tracking（%）に対する作用 127
図 3-10. ID-078-108 試験：各投与での個々の SDLP 値（cm）の散布図（n = 60） 129
図 3-11. ID-078-108 試験：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 130
図 3-12. ID-078-109 試験：COPD 患者における Night 1 及び Night 5（n = 25）の TST 中の SpO_2 の個々の治療間差（ダリドレキサント 50 mg – プラセボ） 133
図 3-13. ID-078-110 試験：OSA 患者における Night 1 及び Night 5（n = 25）の TST 中の AHI の個々の治療間差（ダリドレキサント 50 mg – プラセボ） 134
図 3-14. ID-078-117 試験：モデル予測 $\Delta\Delta QTcF_{CQT}$ の平均値対濃度 136
図 3-15. ID-078A301 試験（25 mg 及び 50 mg）及び ID-078A302 試験（10 mg 及び 25 mg）におけ

る各時点の LPS のベースラインからの変化量（min）対ダリドレキサント血漿中濃度（ng/mL） 139
図 3-16. ID-078A301 試験（25 mg 及び 50 mg）及び ID-078A302 試験（10 mg 及び 25 mg）における各時点の WASO のベースラインからの変化量（min）対ダリドレキサント血漿中濃度（ng/mL） 140
図 3-17. ID-078-107 試験：Drug Liking VAS の E_{max} 対ダリドレキサントの C_{max} の散布図 141
図 3-18. ID-078-108 試験：Day 2 及び Day 5 の SDLP におけるダリドレキサントとプラセボとの差（cm）対ダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）の散布図 142
図 3-19. ID-078A301 試験（25 mg 及び 50 mg）及び ID-078A302 試験（10 mg 及び 25 mg）における各時点の WAIS-IV 知能検査（符号）（総スコア）のベースラインからの変化量対ダリドレキサント血漿中濃度（ng/mL） 144
図 3-20. ID-078A301 試験（25 mg 及び 50 mg）及び ID-078A302 試験（10 mg 及び 25 mg）における各時点の睡眠日誌 VAS の朝の眠気のベースラインからの変化量（mm）対ダリドレキサント血漿中濃度（ng/mL） 145
図 3-21. 各種被験者特性におけるダリドレキサント 50 mg 1 日 1 回 3 日間投与時の濃度-時間プロファイル 146
図 5-1. ダリドレキサントの排泄経路、並びに投与量に対する糞便中及び尿中排泄割合（%） 154

略語一覧

AAT	Auditory awakening threshold	聴覚的覚醒閾値
ACT-541468	Daridorexant	ダリドレキサント
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AHI	Apnea/hypopnea index	無呼吸／低呼吸指数
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AMS	Accelerator mass spectrometry	加速器質量分析法
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
$aPTT_{max}$	Maximum effect on activated partial thromboplastin time	最高 aPTT
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_{0-48}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 48 h	0 時間から 48 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
$AUC_{0-\infty,m}$	Area under the milk concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの母乳中濃度－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
AUC_{VII}	Area under the factor VII activity-time curve from zero to 144 h	0 時間から 144 時間までの第 VII 因子活性-時間曲線下面積
AUC_{aPTT}	Area under the activated partial thromboplastin time-time curve from zero to time t of the last measured value	0 時間から最終測定時間までの aPTT-時間曲線下面積
AUC_{INR}	Area under the INR-time curve from zero to 144 h	0 時間から 144 時間までの INR-時間曲線下面積
AUC_{TT}	Area under the thrombin time-time curve from zero to time t of the last measured value	0 時間から最終測定時間までのトロンビン時間-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BrEC	Breath ethanol concentration(s)	呼気エタノール濃度

CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
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
$C_{max,m}$	Maximum milk concentration	最高母乳中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
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_u/C	Ratio of free to total plasma concentration	血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
Δ	Change from baseline	ベースラインからの変化量
ΔΔ	Placebo-corrected change from baseline	プラセボで補正したベースラインからの変化量
DSST	Digit symbol substitution test	数字符号置換検査
ECG	Electrocardiogram	心電図
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect	最大作用
EOS	End-of-Study	試験終了
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 sec	1 秒間の努力性呼気肺活量
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
HGC	Hard gelatin capsule	ハードゼラチンカプセル
HR	Heart rate	心拍数
i.v.	Intravenous(ly)	静脈内
IDSIQ	Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire	不眠症の日中の症状及び影響に関する質問票
INR	International normalized ratio	国際標準比
INR_{max}	Maximum effect on INR	最高 INR
k_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K_b	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LPS	Latency to persistent sleep	持続睡眠潜時

LS	Least square	最小二乗
MAD	Multiple-ascending dose	用量漸増反復投与
MDCK	Madin-Darby canine kidney tubular epithelium cells	Madin-Darby イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MDR-1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性タンパク質 1
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
OX_1	Orexin-1	オレキシン-1
OX_2	Orexin-2	オレキシン-2
PBPK	Physiology-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
P.V.T.	Psychomotor Vigilance Task	Psychomotor Vigilance Task
Q	Intercompartmental drug transfer	コンパートメント間の薬物移動速度
QTc	Corrected QT interval	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
REM	Rapid eye movement	急速眼球運動（レム）
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
SE	Standard error	標準誤差
SGC	Soft gelatin capsule	ソフトゼラチンカプセル
SpO_2	Peripheral oxygen saturation	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
SRT	Simple reaction time test	単純反応時間テスト
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相消失半減期
TEAE	Treatment emergent adverse event(s)	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{lag}	Lag time	遅延時間
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

TST	Total sleep time	総睡眠時間
TUG	Timed Up and Go	-
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_d	Volume of distribution	分布容積
VII_{max}	Maximum effect on Factor VII activity	最高第 VII 因子活性
V_p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
VVLT	Visual Verbal Learning Test	-
V_z/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. 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）の両受容体において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デュアル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た薬剤である。

ダリドレキサントは、比較的半減期が短く、投与翌朝の持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を示すというコンセプトのもと開発された。至適用量を投与したとき、睡眠と日中の機能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て臨床開発を開始した。

1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ダリドレキサントの薬物動態（PK）及び代謝を検討した *in vitro* 試験を表 1-1 に示した。これらの試験の詳細はモジュール 2.6.4 に記載した。

表 1-1. ダリドレキサント及びその代謝物のヒト *in vitro* PK 試験

参照モジュール	試験の種類	試験系
ダリドレキサントの分布		
モジュール 5.3.3.1.1	ACT-541468 の血漿タンパク結合	AC-078-101 試験から得たヒト血漿サンプル
モジュール 4.2.2.3.1	ACT-541468 の血漿タンパク結合と血液／血漿濃度比	ヒト血漿及び血液、ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク質
モジュール 4.2.2.3.2	3 種類の ACT-541468 主要代謝物の血漿タンパク結合	ヒト血漿
代謝		
モジュール 4.2.2.4.2	ACT-541468 の代謝プロファイル	ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの肝調製試料（ミクロソーム及び肝細胞）
モジュール 4.2.2.4.5	ACT-541468 の代謝にかかわるチトクローム P450 酵素の同定	ヒト肝ミクロソーム及び P450 酵素
薬物動態学的薬物相互作用		
モジュール 4.2.2.6.1	ACT-541468 によるヒトチトクローム P450 の阻害	ヒト肝ミクロソーム及び P450 アイソフォーム特異的な基質、又はバキュロウイルス感染 Sf9 細胞に発現させた遺伝子組換え P450 酵素
モジュール 4.2.2.6.2	ACT-541468 及びそのヒト血漿中代謝物によるヒトチトクローム P450 の阻害：補足データ	ヒト肝ミクロソーム及び P450 アイソフォーム特異的な基質、又はバキュロウイルス感染 Sf9 細胞に発現させた組換え P450 酵素
モジュール 4.2.2.6.4	ACT-541468 によるヒトチトクローム P450 の誘導	ヒト肝細胞

参照モジュール	試験の種類	試験系
モジュール 4.2.2.6.5	3 種類の ACT-541468 主要代謝物によるヒトチトクローム P450 の誘導	ヒト肝細胞及び CV-1 細胞
モジュール 4.2.2.3.5	ACT-541468 の薬物トランスポーター基質試験、ヒト取り込みトランスポーターOATP1B1、OATP1B3 及びヒト排出トランスポーターP-gp 及び BCRP	野生型 CHO、CHO-OATP1B1、CHO-OATP1B3、野生型 MDCKII、MDCKII-MDR-1 又は MDCKII-BCRP 細胞
モジュール 4.2.2.3.6	3 種類の ACT-541468 主要代謝物のヒト P-gp 及び BCRP の基質評価	MDR-1-MDCKI 及び BCRP-MDCKI 細胞
モジュール 4.2.2.6.6	ACT-541468 の薬物トランスポーター活性への阻害作用の評価	各トランスポーターを発現した CHO 細胞、MDCKII-MDR-1 細胞、Sf9 膜小胞、HEK293 細胞
モジュール 4.2.2.6.7	3 種類の ACT-541468 主要代謝物の薬物トランスポーター活性への阻害作用の評価	各トランスポーターを発現した CHO 細胞、MDCKII 細胞、Sf9 膜小胞、HEK293 細胞
モジュール 4.2.2.6.8	ACT-541468 のヒト取り込みトランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 活性への阻害作用の評価	各ヒトトランスポーターを発現した CHO 細胞
モジュール 4.2.2.6.3	ダリドレキサント及びその 3 種類の主要代謝物の CYP1A2 及び CYP2B6 活性への時間依存的阻害の評価。本試験は、モジュール 4.2.2.6.1 及びモジュール 4.2.2.6.2 の報告書を補完するものである。	ヒト肝ミクロソーム及びチトクローム P450 アイソフォーム特異的な基質

ACT-541468：ダリドレキサント

1.3 臨床薬理試験の概要

ダリドレキサントの薬物動態及び薬力学を評価した臨床薬理試験 25 試験の要約を表 1-2 に示した。各試験の成績を含む詳細はモジュール 2.7.6 に記載した。

表 1-2. ダリドレキサントの PK 及び薬力学を評価した臨床薬理試験の一覧

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
日本人を対象に PK 及び薬力学を検討した試験					
海外 AC-078-105 モジュール 5.3.3.3.1	日本人及び白人被験者を対象としたダリドレキサントの PK、薬力学、安全性及び忍容性の検討	登録：日本人健康被験者及び白人健康被験者 41 例 PK 評価可能例：32 例 薬力学評価可能例：40 例 安全性評価可能例：41 例	性別：男性 20 例／女性 21 例 人種：白人 20 例、日本人 21 例 年齢範囲：21 – 49 歳 体重範囲：46.4 – 91.4 kg BMI 範囲：18.4 – 26.0 kg/m^2	Day 1 – 5 に、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 又はプラセボ 使用した製剤：HGC	単回及び反復投与、プラセボ対照、二重盲検、並行群間
国内 ID-078-116 モジュール 5.3.3.1.3	日本人の健康な高齢者及び非高齢者を対象としたダリドレキサントの PK、薬力学、安全性及び忍容性の検討	登録：48 例 （高齢者 24 例／非高齢者 24 例） PK 評価可能例：36 例 薬力学評価可能例：48 例 安全性評価可能例：48 例	性別：男性 24 例／女性 24 例 人種：日本人 48 例 年齢範囲：20 – 45 歳（非高齢）、65 – 78 歳（高齢） 体重範囲：43.5 – 73.4 kg（非高齢）、42.8 – 67.3 kg（高齢） BMI 範囲：18.7 – 24.6 kg/m^2（非高齢）、19.2 – 24.9 kg/m^2（高齢）	Day 1 – 4 に、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 又はプラセボ 使用した製剤：錠剤	反復投与、プラセボ対照、二重盲検、並行群間

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
単回投与試験及び反復投与試験					
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、薬力学、安全性、忍容性、2 種製剤の生物学的比較、マスバランス、代謝及び絶対的バイオアベイラビリティの評価	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 例及びその他 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 使用した製剤： ダリドレキサント HGC 及びダリドレキサント SGC（25 mg のみ）	用量漸増単回投与、プラセボ対照、二重盲検
海外 AC-078-102 モジュール 5.3.3.1.2	ダリドレキサントの PK、薬力学、安全性、忍容性の検討 パート A： 用量漸増反復、朝投与 パート B： 用量漸増単回、朝投与 パート C： 反復、夜投与	登録：健康被験者 85 例 PK 評価可能例： パート A：成人 23 例 パート B：高齢者 18 例 パート C：成人及び高齢者 24 例 安全性評価可能例： パート A：成人 31 例 パート B：高齢者 24 例 パート C：成人及び高齢者 30 例	性別：男性 42 例／女性 43 例 人種：白人 71 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 3 例、アジア人 2 例、その他 9 例 年齢範囲：18 – 77 歳 体重範囲：50.0 – 100.9 kg BMI 範囲：18.0 – 29.8 kg/m^2	パート A：ダリドレキサント 10 mg、25 mg、又は 75 mg プラセボ パート B： ダリドレキサント 5 mg、15 mg 又は 25 mg プラセボ パート C： ダリドレキサント 25 mg プラセボ 使用した製剤： パート A 及び B は HGC、パート C は SGC	用量漸増反復投与（パート A）、 用量漸増単回投与（パート B）、 又は反復投与（パート C）、 プラセボ対照、二重盲検

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
内因性及び外因性要因について検討した試験					
海外 ID-078-112 モジュール 5.3.3.3.2	健康被験者と比較した、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者を対象としたダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性の検討	登録：24 例 PK 評価可能例：24 例 安全性評価可能例：24 例	性別：男性 11 例／女性 13 例 人種：白人 22 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 例 年齢範囲：31 – 68 歳 体重範囲：51.3 – 117.0 kg BMI 範囲：20.5 – 35.0 kg/m^2 軽度の肝機能障害（Child-Pugh スコア：5-6）：8 中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア：7-9）：8	ダリドレキサント 25 mg 使用した製剤：錠剤	単回投与、オープンラベル
海外 ID-078-115 モジュール 5.3.3.3.3	健康被験者と比較した、重度の腎機能障害患者を対象としたダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性の検討	登録：15 例 PK 評価可能例：15 例 安全性評価可能例：15 例	性別：男性 8 例／女性 7 例 人種：白人 15 例 年齢範囲：44 – 78 歳 体重範囲：57.6 – 83.3 kg BMI 範囲：21.0 – 28.5 kg/m^2 重度の腎機能障害：クレアチニンクリアランス <30 mL/min、透析を受けていない	ダリドレキサント 25 mg 使用した製剤：錠剤	単回投与、オープンラベル
海外 AC-078-103 モジュール 5.3.3.4.1	中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムの、ダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性への影響の検討	登録：健康被験者 14 例 PK 評価可能例：13 例 安全性評価可能例：14 例	性別：男性 14 例 人種：白人 13 例、アジア人 1 例 年齢範囲：18 – 44 歳 体重範囲：61.5 – 99.5 kg BMI 範囲：18.1 – 27.6 kg/m^2	処方 A：ダリドレキサント 25 mg 処方 B：ジルチアゼム 240 mg+ダリドレキサント 25 mg 使用したダリドレキサント製剤：SGC	単回投与、2 期クロスオーバー、オープンラベル

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
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 の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の評価	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	処方 A：Day 1 に、ミダゾラム 2 mg、絶食 処方 B：Day 2 に、ダリドレキサント 25 mg+ミダゾラム 2 mg、絶食 処方 C：Day 4 に、ダリドレキサント 25 mg、食後 処方 D：Day 5 – 7 に、ダリドレキサント 25 mg、Day 8 に、ダリドレキサント 25 mg+ミダゾラム 2 mg、絶食 使用したダリドレキサント製剤：HGC	単回及び反復投与、シークエンシャル、オープンラベル
海外 ID-078-106 モジュール 5.3.3.4.3	BCRP の基質であるロスバスタチンの PK へのダリドレキサント（定常状態）の影響及びトラフ時のダリドレキサントの PK の検討	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 20 例 年齢範囲：21 – 45 歳 体重範囲：61.1 – 104.0 kg BMI 範囲：20.2 – 27.9 kg/m^2	処方 A：Day 1 に、ロスバスタチン 10 mg 処方 B1：Day 5 – 7 に、ダリドレキサント 25 mg 処方 B2：Day 8 に、ロスバスタチン 10 mg+ダリドレキサント 25 mg Day 9 – 12 に、ダリドレキサント 25 mg 使用したダリドレキサント製剤：HGC	反復投与、シークエンシャル、オープンラベル

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
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、安全性及び忍容性への食事の影響の検討	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	処方 A：ダリドレキサント 50 mg（絶食） 処方 B：ダリドレキサント 50 mg（食後） 使用した製剤：錠剤	単回投与、2 期クロスオーバー、オープンラベル
海外 ID-078-120 モジュール 5.3.3.4.4	胃内 pH 調整剤ファモチジン及び中程度の CYP3A4 誘導剤エファビレンツのダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性への影響の検討	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	処方 A：ダリドレキサント 50 mg 処方 B：ファモチジン 40 mg+ダリドレキサント 50 mg 処方 C：エファビレンツ 600 mg 処方 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、オープンラベル、クロスオーバー、サブパート及び 1-シークエンシャルクロスオーバーサブパートを含む

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
海外 ID-078-125 モジュール 5.3.3.4.5	P-gp の基質であるダビガトラン及び BCRP の基質であるロスバスタチンの PK、安全性及び忍容性へのダリドレキサント（定常状態）の影響の検討	登録：健康被験者 24 例 PK 評価可能例： 24 例（P-gp）、23 例（BCRP） 安全性評価可能例：24 例	性別：男性 24 例 人種：白人 24 例 年齢範囲：19 – 45 歳 体重範囲：64.7 – 94.7 kg BMI 範囲：21.0 – 28.0 kg/m^2	処方 A1：Day 1 にダビガトランエテキシラート 75 mg 処方 A2：Day 3 にロスバスタチン 10 mg 処方 B：Day 7 及び 8 にダリドレキサント 50 mg 処方 C1：Day 9 にダビガトランエテキシラート 75 mg、Day 9 及び 10 にダリドレキサント 50 mg 処方 C2：Day 11 にロスバスタチン 10 mg、Day11 – 14 にダリドレキサント 50 mg 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	反復投与、オープンラベル、3 期、順序固定

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
海外 ID-078-126 モジュール 5.3.3.4.6	CYP3A4 の基質であるミダゾラムとその代謝物 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（単回及び定常状態）の影響の検討、及び CYP2C9 の基質であるワルファリンの PK、安全性及び忍容性へのダリドレキサント（単回及び定常状態）の影響の検討	登録：健康被験者 18 例 PK 評価可能例：18 例 薬力学評価可能例：18 例 安全性評価可能例：18 例	性別：男性 18 例 人種：白人 16 例、アジア人 1 例、Mixed race 1 例 年齢範囲：19 – 44 歳 体重範囲：53.3 – 105.1 kg BMI 範囲：18.7 – 29.7 kg/m^2	処方 A：A 期の Day 1 にミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg 処方 B：B 期の Day 1 – 7 にダリドレキサント 50 mg、Day 1 はミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg をダリドレキサントの 1 時間後に投与 処方 C：C 期の Day 1 にダリドレキサント 50 mg（定常状態）投与の 1 時間後にミダゾラム 2 mg を投与 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	単回及び反復投与、オープンラベル、3 期、順序固定

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
相互作用試験					
海外 ID-078-111 モジュール 5.3.4.1.3	ダリドレキサントとエタノールの PK、薬力学に対する相互作用、安全性及び忍容性の検討	登録：健康被験者 22 例 PK 評価可能例：19 例 薬力学評価可能例：19 例 安全性評価可能例：22 例	性別：男性 11 例／女性 11 例 人種：白人 20 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 例 年齢範囲：18 – 44 歳 体重範囲：53.8 – 84.1 kg BMI 範囲：19.0 – 30.1 kg/m^2	処方 A：エタノール（血中維持濃度）0.6 g/L+ダリドレキサント 50 mg 処方 B：ダリドレキサント 50 mg 処方 C：エタノール（血中維持濃度）0.6 g/L 処方 D：プラセボ 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	単回投与、ダブルダミー、4 期クロスオーバー、プラセボ対照、二重盲検

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
海外 ID-078-114 モジュール 5.3.4.1.4	ダリドレキサントと選択的セロトニン再取り込み阻害剤 citalopram を併用した際の PK、薬力学に対する相互作用、安全性及び忍容性の検討	登録：健康被験者 24 例 PK 評価可能例：23 例 薬力学評価可能例：23 例 安全性評価可能例：24 例	性別：男性 12 例／女性 12 例 人種：白人 23 例、その他 1 例 年齢範囲：29 – 54 歳 体重範囲：53.0 – 96.6 kg BMI 範囲：20.7 – 28.8 kg/m^2	処方 A：ダリドレキサント 50 mg（Day 1 又は 2） 処方 B：プラセボ（Day 1 又は 2） 処方 C：citalopram 20 mg（単回投与）+ダリドレキサント 50 mg（Day 3） 処方 D：citalopram 20 mg+プラセボ（Day 4 – 8） 処方 E：citalopram 20 mg（定常状態）+ダリドレキサント 50 mg（Day 9 又は 10） 処方 F：citalopram 20 mg（定常状態）+プラセボ（Day 9 又は 10） 使用したダリドレキサントの製剤：錠剤	単回投与及び反復投与、シークエンシャル、プラセボ対照、単盲検、二重盲検ネスト化された 2 つのクロスオーバーパートを含む

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
安全性試験					
海外 ID-078-107 モジュール 5.3.4.1.1	ダリドレキサントの乱用性、PK、薬力学、安全性及び忍容性の検討	適格性評価期への登録：225 例 Qualification phase analysis set：219 例 コア期への登録：72 例 All-treated analysis set：71 例 PK 評価可能例：69 例 薬力学評価可能例：63 例 安全性評価可能例：219 例	コア期における All-treated analysis set 対象者数 性別：男性 54 例／女性 17 例 人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人 54 例、白人 15 例、アジア人 1 例、その他 1 例 年齢範囲：18 – 51 歳 体重範囲：57.7 – 116.8 kg BMI 範囲：18.3 – 33.0 kg/m^2	ダリドレキサント 50 mg、100 mg、150 mg スボレキサント 150 mg ゾルピデム 30 mg プラセボ 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	単回投与、6 期クロスオーバー、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照
海外 ID-078-108 モジュール 5.3.4.1.2	ダリドレキサントの自動車運転能力への影響、PK、安全性及び忍容性の検討	登録：健康被験者 60 例 PK 評価可能例：60 例 薬力学評価可能例：60 例 安全性評価可能例：60 例	性別：男性 30 例／女性 30 例 人種：白人 53 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 例、アジア人 2 例、その他 3 例 年齢範囲：50 – 79 歳 体重範囲：54.4 – 104.8 kg BMI 範囲：19.2 – 31.9 kg/m^2	処方 A：ダリドレキサント 50 mg 4 日間 処方 B：ダリドレキサント 100 mg 4 日間 処方 C：Day 1 及び 4 にのみゾピクロン 7.5 mg 処方 D：プラセボ 4 日間 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	反復投与、4 期クロスオーバー、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
海外 ID-078-109 モジュール 5.3.4.2.1	中等度の COPD 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [3)]、安全性及び忍容性への影響の検討 投与前、トラフ及び投与 9 時間後の PK の評価	登録：28 例 PK 評価可能例：26 例 薬力学評価可能例：26 例（単回投与）、25 例（反復投与） 安全性評価可能例：28 例	性別：男性 12 例／女性 16 例 人種：白人 28 例 年齢範囲：49 – 76 歳 体重範囲：50.0 – 93.0 kg BMI 範囲：18.5 – 34.4 kg/m^2 中等度の COPD：FEV_1 / FVC 比≤70%、予測値の 40%≤FEV_1<予測値の 80%	処方 A：Day 1 – 5 にダリドレキサント 50 mg 処方 B：Day 1 – 5 にプラセボ 使用した製剤：錠剤	単回及び反復投与、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験
海外 ID-078-110 モジュール 5.3.4.2.2	軽度から中等度の OSA 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [3)]、安全性及び忍容性への影響の検討 投与前、トラフ及び投与 9 時間後の PK の評価	登録：28 例 PK 評価可能例：25 例 薬力学評価可能例：25 例 安全性評価可能例：28 例	性別：男性 18 例／女性 10 例 人種：白人 27 例、ヒスパニック／ラテン系 1 例 年齢範囲：40 – 79 歳 体重範囲：57.8 – 114.0 kg BMI 範囲：23.4 – 34.0 kg/m^2 軽度 OSA：5≤AHI<15 回/h 中等度 OSA：15≤AHI<30 回/h	処方 A：Day 1 – 5 に、ダリドレキサント 50 mg 処方 B：Day 1 – 5 にプラセボ 使用した製剤：錠剤	単回及び反復投与、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
海外 ID-078-117 モジュール 5.3.4.1.5	ダリドレキサントの治療用量及び supratherapeutic dose での QTc への影響、及び PK、安全性、忍容性の検討	登録：健康被験者 36 例 PK 評価可能例：36 例 PK/ECG 評価可能例：36 例 安全性評価可能例：36 例	性別：男性 18 例／女性 18 例 人種：白人 36 例 年齢範囲：18 – 53 歳 体重範囲：58.0 – 96.3 kg BMI 範囲：21.0 – 27.9 kg/m^2	処方 A：ダリドレキサント 50 mg 処方 B：ダリドレキサント 200 mg 処方 C：プラセボ 処方 D：モキシフロキサシン 400 mg 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	単回投与、二重盲検、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、4 期クロスオーバー試験
海外 ID-078-118 モジュール 5.3.4.1.6	ダリドレキサントを就寝前に投与した際の夜間における、姿勢安定性への影響の検討	登録：健康被験者 36 例 薬力学評価可能例：36 例 安全性評価可能例：36 例	性別：男性 18 例、女性 18 例（非高齢者：男性 9 例、女性 9 例、高齢者：男性 9 例、女性 9 例） 人種：白人 33 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例及びその他 2 例 年齢範囲：19 – 72 歳（非高齢者：19 – 60 歳、高齢者 66 – 72 歳） 体重範囲：56.8 – 105.0 kg BMI 範囲：19.8 – 33.2 kg/m^2	処方 A：ダリドレキサント 25 mg 処方 B：ダリドレキサント 50 mg 処方 C：プラセボ 使用した製剤：錠剤	単回投与、二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験

実施場所 試験番号 参照モジュール	試験の目的	登録被験者 ／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量 [1)]	デザイン／ 対照の種類／ 盲検性 [2)]
海外 ID-078-121 モジュール 5.3.4.2.3	重度の OSA 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [3)]、安全性及び忍容性への影響の検討、投与 9 時間後の PK の評価	登録：16 例 PK 評価可能例：16 例 薬力学評価可能例：16 例 安全性評価可能例：16 例	性別：男性 15 例、女性 1 例 人種：白人 16 例 年齢範囲：49 – 78 歳 体重範囲：50.5 – 127.0 kg BMI 範囲：21.3 – 36.9 kg/m^2	処方 A：Day 1 – 5 に、ダリドレキサント 50 mg 処方 B：Day 1 – 5 にプラセボ 使用した製剤：錠剤	単回及び反復投与、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験
海外 ID-078-122 モジュール 5.3.3.1.4	ダリドレキサントを投与した際の母乳中のダリドレキサント及びその主要な代謝物の量及び薬物動態の検討	登録：健康授乳婦 10 例 PK 評価可能例：10 例 安全性評価可能例：10 例	性別：女性 10 例 人種：白人 8 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 例 年齢範囲：20 – 36 歳 体重範囲：56.4 – 75.6 kg BMI 範囲：23.0 – 29.1 kg/m^2	ダリドレキサント 50 mg 使用した製剤：錠剤	単回投与、オープンラベル試験
生物学的同等性試験					
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の検討	登録：健康被験者 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 BMI 範囲：18.5 – 24.7 kg/m^2	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 使用した製剤：錠剤	単回投与、2 期クロスオーバー、オープンラベル
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の検討	登録：健康被験者 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×5 錠 処方 B：ダリドレキサント 25 mg×2 錠 使用した製剤：錠剤	単回投与、2 期クロスオーバー、オープンラベル

1)：ダリドレキサントの用法はすべて 1 日 1 回投与
2)：単回又は反復投与の記載は、すべてダリドレキサントの投与に関するもの
3)：呼吸機能及び睡眠パラメータで評価した薬力学

1.4 PBPK モデリング

生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて、ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg と CYP3A4 の阻害剤、誘導剤、基質、又は乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質を併用した場合の薬物相互作用について予測した（モジュール 5.3.5.3.1）。PBPK モデルによりダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg と併用した際の薬物相互作用を予測した薬剤を表 1-3 に示した。

これらの予測は、相互作用を検討した臨床試験の成績を補完する目的で実施した。PBPK による予測の概要を図 3-5 に要約し、PBPK モデリングによる予測の結果は表 5-33 及び表 5-34 に記載した。

表 1-3. PBPK モデルを用いてダリドレキサントの薬物相互作用を予測した薬剤

薬剤の種類	薬剤名	用量
CYP3A4 阻害剤	シメチジン	2×400 mg/day
	ラニチジン	2×150 mg/day
	ジルチアゼム	240 mg/day
	ベラパミル	3×80 mg/day
	エリスロマイシン	4×500 mg/day
	フルコナゾール	200 mg/day
	イトラコナゾール	200 mg/day
	ケトコナゾール	2×200 mg/day
CYP3A4 誘導剤	エファビレンツ	600 mg/day
	カルバマゼピン	2×400 mg/day
	リファンピシン	600 mg/day
CYP3A4 基質	ミダゾラム	2 mg/day
BCRP 基質	ロスバスタチン	10 mg/day

1.5 母集団 PK 解析

海外において実施した AC-078-101、AC-078-102、AC-078-104、AC-078-105、ID-078-106、ID-078-107、ID-078-108、ID-078-111、ID-078-112、ID-078-113、ID-078-114、ID-078-115、ID-078-117、AC-078A201、AC-078A202、ID-078A301 及びに ID-078A302 試験の PK 成績を用いて、ダリドレキサントの母集団 PK（非線形混合効果）モデリング解析を実施した（モジュール 5.3.5.3.2）。

本解析においては、412 例の健康被験者（第 1 相試験、9,420 件の血漿中ダリドレキサント濃度）及び 1,486 例の成人及び高齢の不眠障害患者（第 2 相及び第 3 相試験、3,207 件の血漿中ダリドレキサント濃度）を解析対象とした（合計、1,898 例の被験者から得られた 12,627 件の血漿中ダリドレキサント濃度）。

1.6 不眠障害患者における PK を検討した第 2 相及び第 3 相試験

不眠障害患者におけるダリドレキサントの PK を検討した第 2 相及び第 3 相試験を表 1-4 に示した。

表 1-4. ダリドレキサントの PK を検討した第 2 相及び第 3 相試験

実施場所 試験番号 参照モジュール	PK 評価項目	登録被験者／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量	デザイン／対照の種類／盲検性
第 2 相試験					
海外 AC-078A201 モジュール 5.3.5.1.5	投与 9 – 10 時間後の血漿中ダリドレキサント濃度	登録：360 例 PK 評価可能例：239 例 安全性評価可能例：359 例	（Full analysis set 対象者数） 性別：男性 129 例／女性 230 例 年齢範囲：18 – 64 歳 体重範囲：48.0 – 110.0 kg BMI 範囲：18.8 – 32.0 kg/m^2	ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg、又は 50 mg ゾルピデム 10 mg プラセボ 投与期間：29 日間 使用した製剤：HGC	実薬対照、並行群間、プラセボ対照、二重盲検、PSG 用量反応性
海外 AC-078A202 モジュール 5.3.5.1.6	投与 9 – 10 時間後の血漿中ダリドレキサント濃度	登録：58 例 PK 評価可能例：57 例 安全性評価可能例：58 例	（Full analysis set 対象者数） 性別：男性 19 例／女性 39 例 年齢範囲：65 – 85 歳 体重範囲：45.4 – 106.3 kg BMI 範囲：19.9 – 31.8 kg/m^2	ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg、及び 50 mg プラセボ 投与期間：連続 2 夜投与の 5 期 使用した製剤：HGC	5 期、5 処方クロスオーバー、プラセボ対照、二重盲検、PSG 用量反応性
国内 ID-078A206 モジュール 5.3.5.1.7	投与 9 – 10 時間後の血漿中ダリドレキサント濃度	登録：不眠障害患者 47 例 PK 評価可能例：47 例 安全性評価可能例：47 例	（Full analysis set 対象者数） 性別：男性 22 例／女性 25 例 日本人 47 例 年齢範囲：26 – 64 歳 体重範囲：43.9 – 81.5 kg BMI 範囲：18.6 – 28.5 kg/m^2	ダリドレキサント 10 mg、25 mg 又は 50 mg プラセボ 投与期間：連続 2 夜投与（治験実施医療機関にて）を 4 期、その後 12 日間の投与（自宅にて）を 1 期 使用した製剤：錠剤	4 期、4 処方クロスオーバー、プラセボ対照、二重盲検、PSG 用量反応性

実施場所 試験番号 参照モジュール	PK 評価項目	登録被験者／薬理作用及び安全性評価可能例	人口統計学的／背景の特性	処方／用量	デザイン／対照の種類／盲検性
第 3 相試験					
海外 ID-078A301 モジュール 5.3.5.1.1	投与 9 – 10 時間後の血漿中ダリドレキサント濃度	登録：930 例 PK 評価可能例：601 例 安全性評価可能例：927 例	（Full analysis set 対象者数） 性別：男性 306 例／女性 624 例 年齢範囲：18 – 88 歳 体重範囲：44.0 – 120.2 kg BMI 範囲：18.6 – 39.6 kg/m^2	ダリドレキサント 25 mg、50 mg プラセボ 投与期間：12 週 使用した製剤：錠剤	並行群間、プラセボ対照、二重盲検
海外 ID-078A302 モジュール 5.3.5.1.2	投与 9 – 10 時間後の血漿中ダリドレキサント濃度	登録：924 例 PK 評価可能例：595 例 安全性評価可能例：920 例	（Full analysis set 対象者数） 性別：男性 286 例／女性 638 例 年齢範囲：19 – 85 歳 体重範囲：42.0 – 128.6 kg BMI 範囲：17.6 – 39.7 kg/m^2	ダリドレキサント 10 mg、25 mg プラセボ 投与期間：12 週 使用した製剤：錠剤	並行群間、プラセボ対照、二重盲検

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* PK 試験

生体試料を用いた試験の概要を表 1-1 に記載した。
これらの各非臨床試験の詳細はモジュール 2.6.4 に記載した。

2.2 第 1 相試験の要約

第 1 相試験の主な成績のうち、本項に記載していない一部の図表は「5.1 臨床薬理試験の図表」に示した。

2.2.1 日本人を対象に PK 及び薬力学を検討した試験

2.2.1.1 AC-078-105（モジュール 5.3.3.3.1）：日本人及び白人被験者を対象とした試験（日本人及び外国人）

AC-078-105 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.5 に記載した。

(1) 試験の目的

AC-078-105 試験は、白人と日本人の健康な男性及び女性被験者を対象とし、ダリドレキサント［ハードゼラチンカプセル（HGC）］単回投与及び反復投与時の PK、薬力学、安全性及び忍容性を単施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験で評価した。

(2) デザイン及び試験方法

ダリドレキサント（25 mg 及び 50 mg）を、41 例の健康な男性及び女性被験者に 5 日間、朝に反復経口投与した（21 例の日本人及び 20 例の白人、各用量で実薬 8 例／プラセボ 2 例、男女比 1:1）。

ダリドレキサントの薬物動態プロファイルとして、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）、終末相半減期（$t_{1/2}$）、用量比例性及び累積係数を評価した。また、ダリドレキサントの代謝物 M1、M3 及び M10 について薬物動態プロファイルを検討した。ダリドレキサントの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ について、日本人被験者と白人被験者の群間差を、白人を対照群とした幾何平均比とその 90%CI を用いて検討した。T_{max} の民族群間差は、中央値の差とその 90%CI を用いて検討した。また、AUC 及び C_{max} における日本人被験者と白人被験者の群間差について、これらの薬物動態パラメータを体重により補正して検討した。薬力学は、客観的評価項目［Saccadic peak velocity（SPV）、Adaptive tracking 及び重心動揺］及び主観的評価項目（Bond and Lader VAS）を評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導心電図（ECG）、並びにナルコレプシー質問票により評価した。

(3) 結果

【被験者】：41 例の健康な男性及び女性被験者［ダリドレキサント 33 例（25 mg：日本人 9 例及び白人 8 例、50 mg：日本人 8 例及び白人 8 例）及びプラセボ 8 例（日本人 4 例及び白人 4 例）］が組み入れられた。日本人の 1 例が早期に試験を中止し（同意撤回）、Per-protocol PK set 及び Per-protocol PD set から除外された。Per-protocol PK set 及び Per-protocol PD set では、日本人では男性 10 例、女性 10 例、白人は男性 10 例、女性 10 例であった。白人及び日本人被験者の年齢の範囲はそれぞれ 21～47 歳及び 21～49 歳、BMI の範囲はそれぞれ 18.4～26.0 kg/m^2 及び 19.0～25.8 kg/m^2 であった。白人被験者は日本人被験者と比較し、体重の平均値が重く、身長の平均値が高かった。

【PK】：Day 1 では、25 mg 及び 50 mg で、日本人被験者のダリドレキサントの T_{max} の中央値が 1.10 及び 1.25 時間、白人被験者ではそれぞれ 1.25 及び 0.75 時間であった（表 2-1）。血漿中濃度は C_{max} に達した後、速やかに減少し、25 mg 及び 50 mg における $t_{1/2}$ の幾何平均は、日本人被験者でそれぞれ 8.7 及び 7.2 時間、白人被験者ではそれぞれ 7.6 及び 6.0 時間であった。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後におけるダリドレキサントのトラフ値は、両民族ともに 2～3 日以内に定常状態に達し、Day 5 の Day 1 に対する累積係数は、日本人被験者ではそれぞれ 1.5 及び 1.3、白人被験者ではそれぞれ 1.1 及び 1.1 であった。Day 1 におけるいずれの薬物動態パラメータに対しても、民族に関係する影響はなかった（表 5-25）。Day 5 におけるダリドレキサント 50 mg での C_{max} 及び AUC_{0-24} は、日本人／白人の比の幾何平均比（90% CI）が 1.40（1.15～1.69）及び 1.31（1.02～1.69）であり、日本人被験者でやや高かったが、25 mg ではこのような違いは見られなかった。パワーモデル[Gough 1995]の結果から、日本人被験者では用量に比例して曝露量（C_{max} 及び AUC）が増加したが、白人では用量比例性を下回って増加した。定常状態の代謝物 M1、M3 及び M10 の薬物動態パラメータ（Day 5）は両民族で同様であり、また、AC-078-104 試験の成績（第 2.2.3.2.2 項）と同様であった。主要代謝物の薬物動態パラメータを表 5-5（白人）及び表 5-6（日本人）に示した。

表 2-1. AC-078-105 試験：日本人及び白人の健康若年被験者に対してダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を反復投与したときの薬物動態パラメータ（HGC）

		日本人		白人	
試験日	パラメータ（単位）	ダリドレキサント 25 mg（N = 8）	ダリドレキサント 50 mg（N = 8）	ダリドレキサント 25 mg（N = 8）	ダリドレキサント 50 mg（N = 8）
Day 1	C_{max}	737	1183	740	1215
	（ng/mL）	519,1046	974,1439	491, 1116	883,1673
	T_{max}	1.10	1.25	1.25	0.75
	（h）	0.5, 3.0	0.5, 3.0	1.0, 2.0	0.5, 2.0
	AUC_{0-24}	3870	6756	4449	5741
	（ng·h/mL）	2632,5692	5792,7880	2984,6633	4725,6976
	$t_{1/2}$	8.7	7.2	7.6	6.0
	（h）	8.1,9.4	5.7, 9.0	5.4, 10.9	4.2, 8.5
Day 5	C_{max}	977	1403	903	1006
	（ng/mL）	739, 1292	1147, 1715	588, 1387	856, 1182
	T_{max}	1.85	1.00	1.00	2.25
	（h）	1.0, 3.7	1.5, 3.0	1.0, 2.0	2.0, 4.0
	AUC_{0-24}	5242	8256	4673	6306
	（ng·h/mL）	3816, 7200	6439, 10584	3017, 7237	5000, 7954
	$t_{1/2}$	8.2	6.8	7.2	5.6
	（h）	7.1,9.6	5.2, 8.9	5.1, 10.2	4.3, 7.2
	累積係数	1.5 (0.72)	1.3 (0.54)	1.1(0.11)	1.1(0.19)

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）、累積係数は算術平均（SD）。
出典：モジュール 5.3.3.3.1

【薬力学】：日本人被験者と白人被験者のいずれにおいても、客観的薬力学評価項目（SPV、Adaptive tracking 及び重心動揺）に対するダリドレキサントの用量依存的な作用が見られた。これらの作用は治験薬投与後 1 時間以内に発現し、投与約 1～2 時間後に最大作用が認められ、投与後約 4～8 時間にベースラインまで回復した。両民族とも、Day 1 と Day 5 の間に明確な違いは認められなかった。最大作用は白人被験者と比較し、日本人被験者で早期に認められる場合や、また、その程度が日本人被験者で大きい場合があったが、これらの違いは主に 25 mg で見られた。ダリドレキサント投与後、主観的薬力学評価項目（Bond and Lader VAS）に対する作用には、2 つの民族間で一貫性ある結果は得られなかった。白人被験者ではダリドレキサント投与後に alertness の低下が認められたが、日本人被験者では認められず、日本人被験者では mood 及び calmness において 10 時間以上持続した上昇が認められたが、白人被験者では認められなかった。

【安全性】：重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。ダリドレキサント単独の初回投与後に、1 例の日本人女性被験者が、中等度の傾眠、睡眠時麻痺及び軽度の突発的睡眠を報告し、Day 1 に治験薬投与を早期に中止した（同意撤回）。両民族ともにダリドレキサント投与後に最も高頻度に報告された治験薬投与

下で発現した有害事象（TEAE）は、傾眠であった（日本人被験者 17/17 例及び白人被験者 12/16 例）。ダリドレキサント 25 mg の日本人女性被験者で 2 件（2 例）の睡眠時麻痺の TEAE が報告されたが、ナルコレプシー質問票の記入後、治験責任医師等によりこれらの事象はナルコレプシーに関連するものではないと判定された。

両民族ともに、ダリドレキサントの投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG 及びナルコレプシー質問票に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサント 50 mg までの用量範囲での PK は、日本人においても白人と同様に速やかな吸収と消失を示した。ダリドレキサント 50 mg の投与後、白人に対し、日本人で曝露量がやや高かったが、薬力学作用の明らかな増強又は TEAE の発現頻度の増加は認められなかった。全体として、日本人と白人における PK 及び薬力学は類似していると考えられた。

日本人及び白人において、50 mg までの用量での安全性及び忍容性が確認された。

2.2.1.2 ID-078-116（モジュール 5.3.3.1.3）：日本人の高齢者及び非高齢者を対象とした試験（日本人）

ID-078-116 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.16 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-116 試験では、48 例の日本人の健康な高齢者及び非高齢者を対象とし、ダリドレキサントの反復投与時の安全性、忍容性、PK 及び薬力学を単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検試験により評価した。

(2) デザイン及び試験方法

ダリドレキサントの 3 用量（10 mg、25 mg 及び 50 mg）又はプラセボを、48 例の健康な男性及び女性に、朝、4 日間反復経口投与した（各用量で高齢者、非高齢者ともに実薬 6 例／プラセボ 2 例、男女比 1:1）。

ダリドレキサントの薬物動態プロファイルとして、C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ を評価した。薬力学は、客観的評価項目（SPV、P.V.T.及び重心動揺）及び主観的評価項目（Bond and Lader VAS）により評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG により評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：48 例の高齢及び非高齢の日本人被験者（1 群あたり 24 例、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg で、男性 5 例／女性 7 例、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボでは男性 7 例／女性 5 例）が組み入れられた。ダリドレキサント 25 mg を投与された高齢者 1 例が有

害事象のため治験薬投与を中止した。年齢の平均値は、高齢者で 69.7 歳（範囲：65～78）、非高齢者で 26.9 歳（範囲：20～45）であった。BMI の範囲は、非高齢者で 18.7～24.6 kg/m^2、高齢者で 19.2～24.9 kg/m^2 であった。

【PK】：3 用量すべてにおいて、ダリドレキサントの Day 1 及び Day 4 の T_{max} の中央値は、非高齢者で 0.50～0.75 時間、高齢者で 0.50～1.00 時間の範囲であった（表 5-26）。非高齢者では、用量にかかわらず Day 1 及び Day 4 の $t_{1/2}$ の幾何平均はそれぞれ 5.4～6.8 時間及び 5.7～6.3 時間、高齢者では、Day 1 及び Day 4 の $t_{1/2}$ の幾何平均はそれぞれ 9.6～11.3 時間及び 8.7～10.8 時間であった。C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも用量依存的に増加した。Day 4/Day 1 の AUC_{0-24} 比に基づくと、累積係数は非高齢及び高齢の日本人被験者で検討した 3 用量で 1.0～1.3 の範囲であった。

非高齢者と高齢者の C_{max} の幾何平均比（90%CI）は、Day 1 では、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 0.99（0.65～1.51）、1.12（0.89～1.42）及び 1.24（0.79～1.96）、AUC_{0-24} では、1.27（1.04～1.54）、0.98（0.77～1.25）及び 0.91（0.64～1.29）、$t_{1/2}$ は 2.01（1.67～2.42）、1.90（1.44～2.50）及び 1.41（1.13～1.76）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ことにより、曝露量に大きな違いが生じなかったと考えられた。

【薬力学】：日本人の健康な非高齢者及び高齢者への、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg の投与後に薬力学の検討を行ったが、ダリドレキサントの薬力学作用は用量反応的ではなく、高齢者と非高齢者での違いの有無は明らかではなかった。

【安全性】：重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されなかった。ダリドレキサント 25 mg 投与後、高齢者 1 例が、頭位性回転性めまい（Day 3 の治験薬投与の前）により治験薬投与を中止した。この事象は、治験責任医師等により治験薬投与と関連ありと判定された。非高齢及び高齢者において、最も高頻度に報告された TEAE は傾眠であり、10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボでの発現割合は、非高齢者でそれぞれ 83.3%、83.3%、83.3%及び 0%、高齢者ではそれぞれ 16.7%、100%、100%及び 33.3%であった。頭位性回転性めまいと傾眠以外に、ダリドレキサントの投与を受けた被験者に発現した TEAE はなかった。

治験薬投与後、バイタルサイン、体重、身体所見、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

高齢及び非高齢の日本人被験者へのダリドレキサントの投与は、有害事象並びにバイタルサイン、ECG 及び臨床検査値を含めた他の安全性データの結果から、安全かつ良好な忍容

性を示した。ダリドレキサントの PK では、高齢者で $t_{1/2}$ が遅延する傾向があったが、AUC_{0-24} は高齢者と非高齢者で類似していたことから $t_{1/2}$ が異なる原因となった最終相の AUC に対する寄与は小さいと考えられた。ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg の 4 日間連続投与後、血漿中薬物濃度の推移は高齢者と非高齢者で類似していた。

これらの結果から、日本人高齢者に対する用量調節は不要であることが示唆された。

2.2.2 単回投与試験及び反復投与試験

2.2.2.1 AC-078-101（モジュール 5.3.3.1.1）：用量漸増単回投与（SAD）試験（外国人）

AC-078-101 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.1 に記載した。

(1) 試験の目的

AC-078-101 試験では、健康男性被験者を対象とし、用量漸増単回投与によりダリドレキサントの PK、薬力学、安全性及び忍容性を単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験にて評価した。また、本試験では 2 つの製剤の生物学的比較、マスバランス、代謝及び絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価した。

(2) デザイン及び試験方法

ダリドレキサントの 5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg 又はプラセボを健康男性被験者 40 例を対象に、朝に単回経口投与した（各用量で実薬 6 例／プラセボ 2 例）。本試験は 2 種の異なるカプセル製剤を比較するためのクロスオーバーパート［塩酸塩を混合末として充填した HGC：25 mg、遊離塩基を含有する液体を充填したソフトゼラチンカプセル（SGC）：25 mg］、^{14}C-ダリドレキサントのマイクロトレーサーと非標識ダリドレキサント 50 mg を経口投与した後のマスバランス及び代謝パート、及び ^{14}C-ダリドレキサントのマイクロトレーサー静脈内投与と非標識ダリドレキサント 100 mg を経口投与した後の絶対的 BA パートより構成された［吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）及び絶対的 BA は第 2.2.2.1.1 項に記載した］。2 種の製剤（HGC 及び SGC）を比較するクロスオーバーパートは 25 mg の投与で実施し、ダリドレキサント 5 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg はすべて HGC のみを用いた。

ダリドレキサントの薬物動態プロファイルは、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC 及び用量比例性により評価した。2 つの製剤のダリドレキサントの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ の差は、被験処方としての SGC 製剤及び対照処方としての HGC 製剤の幾何平均比と 90%CI を用いて検討した。2 製剤におけるダリドレキサントの T_{max} の差は、中央値の差とその 90%CI を用いて検討した。

薬力学評価は、客観的評価項目［SPV、Adaptive tracking（ヴィジランスと注意力を測定する手と目の協調課題）、重心動揺（姿勢の安定性）］、主観的評価項目（Bond and Lader VAS による主観的な alertness、mood、calmness の評価）であった。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、体温、臨床検査、12 誘導 ECG 及びナルコレプシー質問票により評価した。

(3) 結果

【被験者】：全 40 例の被験者（各群 8 例）が 5 つの用量群（5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg）に組み入れられ、各用量群の 6 例にダリドレキサント、2 例にプラセボを投与した。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。被験者の 85%が白人であり、平均年齢は 23.9 歳（範囲：18～44 歳）、BMI の平均値は 23.0 kg/m^2（範囲：19.4～30.0）であった。各群の人口統計学的特性において偏りはなかった。

【PK】：ダリドレキサント（HGC）5～200 mg を投与した時の T_{max} は 0.80～2.75 時間（中央値）であり、$t_{1/2}$ の幾何平均は 5.9～8.8 時間であった（図 3-1、表 5-1）。パワーモデルを用いた解析結果において、曝露量は用量比例性を下回る増加を示した［傾きの 90% CI：C_{max}（0.61～0.77）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（$AUC_{0-\infty}$）（0.77～0.98）、傾きの 90% CI の許容限界区間：0.81～1.19］。しかし、ダリドレキサント 5～50 mg の用量では、C_{max} の増加は用量と比例していた（第 3.1.4 項）。

【生物学的比較】：HGC 製剤と比較し、SGC 製剤 25 mg の T_{max} は中央値の差（90% CI）は −0.59 時間（−1.09～−0.34）であり、C_{max} は幾何平均比（90% CI）が 1.28（1.06～1.53）でやや高かった。一方、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 0.99（0.70～1.41）及び 0.96（0.79～1.16）で、大きな違いは認められなかった。

【薬力学】：25 mg 以上の用量で、SPV 及び Adaptive tracking のパフォーマンスの低下で示されるヴィジランスと注意力の低下及び視覚運動協応の低下、重心動揺の増加で示される姿勢の安定性の低下が認められた。ダリドレキサントによる作用は投与後 1 時間以内に発現し、T_{max} 付近（100 mg までの用量では投与後 1.5 時間）で最大となった。200 mg では、投与後約 2 時間で最大となった。これらの作用は、25 mg では 3～6 時間以内にベースラインまで回復し、50 mg 以上の用量では投与後 6～10 時間以内にベースラインまで回復した。SPV では 200 mg において、投与 10 時間後の観察期間終了時にベースラインまで完全には回復しなかった。

【安全性】：重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった。高頻度（10%超の被験者）に報告された TEAE は、傾眠（23/40 例）、疲労（9/40 例）、注意力障害（7/40 例）及び頭痛（6/40 例）であった。傾眠の発現は、用量の増加に伴って増加し、ダリドレキサントの 5 mg、25 mg（HGC）、25 mg（SGC）、50 mg、100 mg 及び 200 mg の用量で、それぞれ 0、2、4、5、4 及び 5 例（各群 6 例中）で報告された。傾眠はプラセボでも報告された。ダリドレキサント 200 mg では、4 例で軽度の筋力低下が報告された（治験責任医師等によって、治験薬との関連ありと判定された）。これらの事象のうち 1 件のみが、治験責任医師等によりカタプレキシー様症状の可能性ありと判定された。ダリドレキサントの投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、体温、臨床検査、12 誘導 ECG 及びナルコレプシー質問票に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサントの PK は、50 mg までの臨床用量範囲では、速やかな吸収と消失を示し、用量依存的な中枢神経系（CNS）への作用が確認され、不眠症治療薬として適切な PK/PD プロファイルが示された。ダリドレキサントの 50 mg 以下の用量では、曝露量パラメータの増加は用量に比例していた（第 3.1.4 項）。主な有害事象である傾眠の用量依存的な発現は、オレキシン受容体アンタゴニストとしての薬理学的作用によると考えられた。

2.2.2.1.1 ADME 及び絶対的 BA

AC-078-101 試験では、ダリドレキサントの ADME 及び絶対的 BA についても検討した。

(1) デザイン及び試験方法

ADME の検討では、マスバランス、代謝及び排泄経路を検討するために、^{14}C-ダリドレキサントのマイクロトレーサーをダリドレキサント 50 mg（HGC）と同時に単回経口投与した。^{14}C-ダレドキサント投与後、血漿、血液、尿及び糞便中の放射能濃度を測定し、PK パラメータ及び排泄率を算出した。また、試料中の代謝物同定を行い、未変化体及び代謝物組成を明らかにした。

絶対的 BA の検討では、非標識ダリドレキサント（100 mg、HGC）を経口投与したときの予想 T_{max} で、^{14}C-ダリドレキサントのマイクロトレーサーを短時間で単回静脈内投与した。血漿タンパク結合率は、非標識ダリドレキサント 25 mg 及び 200 mg（HGC）の投与 1.5 時間後に評価した。

(2) 結果

【経口投与後の総 ^{14}C-放射能の PK】：血漿中及び全血中の総放射能濃度-時間プロファイルでは、T_{max} の中央値（範囲）がそれぞれ 0.42 時間（0.33～1.00）及び 0.50 時間（0.33～1.00）と速やかな吸収を示した。血漿中 $t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）は 25.5 時間（14.0～46.6）であり、全血中 $t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）は 14.0 時間（11.5～16.9）であった。血漿中曝露量の幾何平均（95% CI）は、C_{max}：3.6 μg eq/mL（3.4～3.8）及び $AUC_{0-\infty}$：29.5 μg eq·h/mL（20.8～41.8）であり、全血中曝露量の幾何平均（95% CI）［C_{max}：2.3 μg eq/mL（2.1～2.6）及び $AUC_{0-\infty}$：19.3 μg eq·h/mL（13.2～28.3）］より高かった。

【タンパク結合／血球への移行】：25 mg 及び 200 mg の投与 1.5 時間後では、ダリドレキサントの血漿タンパク結合率は高く、それぞれ血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比（C_u/C）の幾何平均（95% CI）は、0.10%及び 0.11%（0.08～0.15）であった。

ダリドレキサントの赤血球への移行を、C_{max} 時点の血漿中及び全血中の総 ^{14}C-放射能濃度の測定値に基づいて評価したところ、血液／血漿濃度比は 0.64 と推定された。

【マスバランス】：放射能の尿中及び糞便中の累積回収率の算術平均（95% CI）は 84.5%（78.3～90.6）であり、糞便中への排泄が放射能の主要な消失経路であった［算術平均

（95% CI）：56.6%（49.6～63.5）］。尿中及び糞便中から回収された未変化体は微量であった（投与量の 0.3%）。

【静脈内投与後の総 ^{14}C-放射能の PK 及び絶対的 BA】：静脈内投与後、^{14}C-ダリドレキサントは速やかに分布し、消失した。静脈内投与（^{14}C-ダリドレキサント）と経口投与（非標識ダリドレキサント）で、$t_{1/2}$ に顕著な差はなかった。ダリドレキサントの絶対的 BA の幾何平均（95% CI）は 62.1%（51.6～74.8）、クリアランス（CL）の幾何平均（95% CI）は 4.97 L/h（3.04～8.11）、定常状態での分布容積（V_{ss}）の幾何平均（95% CI）は 31.0 L（26.3～36.5）であった。

2.2.2.2 AC-078-102（モジュール 5.3.3.1.2）：用量漸増反復投与（MAD）（成人）、用量漸増単回投与（高齢者）及び夜間反復投与（成人及び高齢者）試験（外国人）

AC-078-102 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.2 に記載した。

(1) 試験の目的

AC-078-102 試験では、健康な成人及び高齢の男性及び女性を対象とし、ダリドレキサントの PK、薬力学、安全性及び忍容性を、3 つのパートで構成された単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験により評価した。

(2) デザイン及び試験方法

- パート A：ダリドレキサント（10 mg、25 mg 及び 75 mg）又はプラセボを、1 日 1 回 5 日間、毎朝、31 例の成人男性及び女性を対象に反復経口投与した（各用量で実薬 8 例／プラセボ 2 例、男女比 1:1）。
- パート B：ダリドレキサント（5 mg、15 mg 及び 25 mg）又はプラセボを、朝、24 例の高齢男性及び女性を対象に単回経口投与した（各用量で実薬 6 例／プラセボ 2 例、男女比 1:1）。
- パート C：ダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを、1 日 1 回 7 日間、毎夜、20 例の成人（実薬 16 例／プラセボ 4 例、男女比 1:1）及び 10 例の高齢者（実薬 8 例／プラセボ 2 例、男女比 1:1）を対象に反復経口投与した。また、成人 20 例のうち 6 例は、夜間の PK サンプリングのために、Day 8 の夜に 8 回目の追加投与を受けた。

ダリドレキサントの薬物動態プロファイルについては、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC、用量比例性及び累積性により評価した。

薬力学は、客観的評価項目［SPV、Adaptive tracking、重心動揺、数字符号置換検査（DSST：視覚的認知機能、注意力、短期記憶及び精神運動速度を含む他の認知機能の評価）及び反応時間を測定するための単純反応時間テスト（SRT）］及び主観的評価項目［Leeds 睡眠評価質問票、Bond and Lader VAS、Bowdle VAS（幻覚作用）及び翌日の alertness を評価するカロリンスカ眠気尺度（KSS）］により評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、体温、臨床検査、12 誘導 ECG、並びにナルコレプシー質問票により評価した。

(3) 結果

【被験者】：パート A では、全 31 例の被験者が 3 つの用量群（10 mg、25 mg 及び 75 mg）に組み入れられ、24 例にダリドレキサント、7 例にプラセボを投与した。2 例（ダリドレキサント 75 mg：1 例、プラセボ：1 例）が早期に治験薬投与を中止した（同意撤回）。プラセボ投与被験者は他の被験者に置き換えられ、ダリドレキサント投与被験者は PK 及び薬力学の解析対象集団から除外された。

パート B では、全 24 例の被験者が 3 つの用量群（5 mg、15 mg 及び 25 mg）に組み入れられ、18 例にダリドレキサント、6 例にプラセボを投与した。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

パート C では、全 30 例の被験者が組み入れられた。20 例の成人及び 10 例の高齢者が無作為に 4:1 の割合でダリドレキサント 25 mg 又はプラセボに割付けられた。解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

割付けられた 85 例のうち、男性は 42 例、女性は 43 例であった。ほとんどの被験者（83.5%）が白人であった。パート A 及びパート C における成人（プラセボを含む）の平均年齢は 23.4～24.1 歳（範囲：18～44）、BMI の平均値は 22.2～22.8 kg/m^2（範囲：18.0～29.4）であった。パート B 及びパート C における高齢者（プラセボを含む）の平均年齢は 69.0～70.4 歳（範囲 65～77）、BMI の平均値は 23.0～25.4 kg/m^2（範囲：18.9～29.8）であった。

【PK】：健康成人を対象としたパート A で、ダリドレキサントの T_{max} の中央値は 1.00～1.98 時間であり、Day 5 の $t_{1/2}$ の幾何平均は 5.6～8.5 時間であった（表 3-2）。パワーモデルを用いた解析結果から、$AUC_{0\text{-}24}$ は用量に比例して増加することが示され、C_{max} は用量比例性を下回る増加を示した（第 3.1.4 項）。$AUC_{0\text{-}24}$ の Day 5 の Day 1 に対する累積係数は、検討した 3 用量すべてにおいて約 1.1 であった（第 3.1.2 項）。

パート B では、健康高齢者において、ダリドレキサントの T_{max} の中央値は 0.75～1.00 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均は 8.5～9.8 時間であった（表 5-2）。パワーモデルを用いた解析結果から、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は用量に比例して増加することが示された（第 3.1.4 項）。全体として、ダリドレキサントの C_{max}、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{–}24}$ は、パート A の成人における同じ用量（25 mg）と比較して、それぞれ 36%、66%及び 35%増加した。

パート C では、ダリドレキサント 25 mg の夜間反復投与後、薬物動態パラメータは、朝投与後の値と同程度であった（表 5-3）。夜反復投与時の Day 1 と Day 7 の投与 8 時間後の血漿中濃度の平均値［標準偏差（SD）］は、成人で 172（128）ng/mL と 194（112）ng/mL、及び高齢者で 201（96）ng/mL と 247（136）ng/mL であった（表 3-4）。

【薬力学】：パート A では、健康成人において 10 mg では薬力学評価におけるダリドレキサントの作用は認められなかった。25 mg 及び 75 mg では、SPV 及び Adaptive tracking のパフ

ォーマンスが低下し、重心動揺の増加が認められたことから、用量依存的な CNS への作用と考えられた。Day 1 におけるダリドレキサント投与後、客観的薬力学評価における作用は治験薬投与後 1 時間以内に発現し、最大の作用は T_{max} 付近の投与 2 時間後で認められた。25 mg 及び 75 mg での薬力学の作用は投与後約 4～10 時間以内にベースラインまで回復した。Day 5 では、客観的薬力学評価における最大の作用は投与 1.0～1.5 時間後に、Day 1 と比較して同様の強さで認められた。この作用は、投与約 10 時間後までにベースラインに回復した。総じてこの作用はダリドレキサント 75 mg 投与後でより顕著であった。Bond and Lader VAS の alertness、calmness 及び KSS スコアの用量依存的な変化がダリドレキサント 25 mg 及び 75 mg で認められ、最大の作用は投与約 1～2 時間後に認められ、投与約 8～10 時間後までにベースラインに回復した。75 mg では、Bowdle VAS の 4 コンパートメント（subjective internal perception、subjective external perception、feeling high、feeling drowsy）のすべてで、ベースラインからのわずかな増加が認められた。

パート B では、高齢者において、5 mg 投与での薬力学評価におけるダリドレキサントの作用は認められなかった。15 mg での薬力学評価において、SPV の減少は投与 0.5 時間後に発現し、最大作用は投与約 1 時間後に認められ、この作用は投与 12 時間後まで持続した。15 mg では、他の評価項目において作用は認められなかった。25 mg では、すべての客観的評価項目に対する薬力学作用は投与 0.5～1 時間後に発現し、投与 12 時間後までにおおむねベースラインまで回復した。Bond and Lader VAS の alertness 及び KSS における作用は検討したいずれの用量でも認められなかった。

パート C では、ダリドレキサントの夜投与後、翌朝の客観的及び主観的薬力学評価項目における持越し効果は認められなかった。

【安全性】：重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれのパートにおいても報告されなかった。

パート A では、ダリドレキサント投与群において最も高頻度に報告された TEAE は傾眠であり、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 75 mg で、それぞれ 1、5 及び 6 例（各投与群 8 例中）で報告された。他の比較的高頻度であった TEAE は、頭痛、突発的睡眠及び浮動性めまいであった。ダリドレキサント 75 mg の女性被験者 2 例で軽度の筋力低下が報告され、治験責任医師等によって、治験薬との関連ありだが、カタプレキシー様症状ではないと判定された。また、ダリドレキサント 10 mg の女性被験者 1 例で、筋力低下が報告されたが、治験責任医師等によって治験薬との関連なしと判定された。傾眠及び頭痛はプラセボでも報告された。

パート B では、ダリドレキサント投与群において、最も高頻度に報告された TEAE は傾眠であり、ダリドレキサント 5 mg、15 mg 及び 25 mg で、それぞれ 3、2 及び 2 例（各投与群 6 例中）で報告された。他に複数例で見られた TEAE として四肢痛が報告された。

パート C では、ダリドレキサント投与群（25 mg）において、最も高頻度に報告された TEAE は頭痛（11/24 例）及び傾眠（7/24 例）であった。頭痛及び傾眠はプラセボでも報告された。

試験の 3 パートすべてで、ダリドレキサントの投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、体温、臨床検査、12 誘導 ECG 及びナルコレプシー質問票に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサントの PK は、反復投与後、吸収は速やかであり、消失において反復投与の明らかな影響は見られず、累積はない若しくはわずかであった。成人の $t_{1/2}$ は約 6～8 時間であったのに対し、高齢者では 8～10 時間と、高齢者でわずかに消失が遅延した。健康成人への反復投与後及び高齢者への単回投与後に、用量依存的な CNS への作用が確認された（パート A 及び B）。成人及び高齢者への夜の反復投与後、翌日の持越し効果は認められなかった（パート C）。

これらの結果から、高齢者に対する用量調節は不要であることが示唆された。

2.2.3 内因性、外因性要因について検討した試験

2.2.3.1 内因性要因を検討した PK 試験

肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした PK 試験は、これらの集団での用量調節の必要性を検討するために実施した。

臨床及び非臨床成績の結果から、ダリドレキサントは主に肝代謝によって消失することから、肝機能障害はダリドレキサントの PK に影響を及ぼすと考えられた。また、同じ理由により軽度及び中等度の腎機能障害は、ダリドレキサントの PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられなかった。したがって、米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン[FDA 2020]及び欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン[EMA 2015]に基づき、重度の腎機能障害患者と正常な腎機能を有する被験者を対象とした PK 試験を実施した。

2.2.3.1.1 ID-078-112（モジュール 5.3.3.3.2）：肝機能障害患者を対象とした試験（外国人）

ID-078-112 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.12 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-112 試験では、肝硬変による軽度及び中等度の肝機能障害患者及び健康被験者を対象とし、ダリドレキサントを単回投与したときの PK、安全性及び忍容性を、単施設、オープンラベル試験にて検討した。

(2) デザイン及び試験方法

本試験では、A 群：軽度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 5～6）、B 群：中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 7～9）、D 群：健康被験者の被験者計 24 例にダリドレキサント 25 mg を朝に単回経口投与した。健康被験者は、スクリーニング時において中等度の肝機能障害患者集団の各患者と性別、年齢（±10 歳）及び身長／体重（±15%）が一致するよう、そ

れぞれ対応する被験者を選択した。

ダリドレキサントの PK は、C_{max}、T_{max}、AUC、見かけの全身クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び $t_{1/2}$ の測定、並びに投与 1 及び 3 時間後の C_u/C について評価した。薬物動態パラメータは非結合型ダリドレキサントでも算出したが、算出には各被験者において投与 1 及び 3 時間後に測定した C_u/C の平均値を用いた。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG による評価を行った。

なお、本試験では、重度の肝機能障害患者（C 群：Child-Pugh スコア 10～15）での検討を計画していたが、中等度の肝機能障害患者への投与後の中間 PK 解析において、ダリドレキサントの $t_{1/2}$ の大幅な延長が判明したことから、C 群は実施しなかった。

(3) 結果

【被験者】：計 24 例の被験者（男性 11 例、女性 13 例）が本試験に組み入れられ、年齢の平均値は 54.1 歳（範囲：31～68）、BMI の平均値は 28.6 kg/m^2（範囲：20.5～35.0）であった。ほとんどの被験者（91.7%）が白人であった。年齢、身長、体重及び BMI の人口統計学的特性は 3 群で同様であった。Chiled-Pugh スコアは A 群では 8 例全例でスコア 5、B 群では 8 例中スコア 7 が 6 例、スコア 8 及び 9 がそれぞれ 1 例であった。24 例全例が計画どおりに試験を終了した。

【PK】：健康被験者と比較して軽度の肝機能障害患者では、ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.51（0.28～0.92）及び 0.50（0.35～0.72）であった（表 5-8）。また、T_{max} の中央値（範囲）は 1.00 時間（0.00～2.00）の遅延であり、$t_{1/2}$ の幾何平均比（90% CI）は 0.98（0.62～1.55）と違いはなかった。ダリドレキサントの C_u/C の幾何平均比（90% CI）は投与 1 時間後と 3 時間後でそれぞれ 1.6（1.1～2.3）及び 2.1（1.6～2.8）に増加し、V_z/F の増加も認められた。ダリドレキサント 25 mg を投与したとき、健康被験者と軽度の肝機能障害患者では、非結合型ダリドレキサントの 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）に変化はなかった。

健康被験者と比較して中等度の肝機能障害患者では、ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 0.74（0.39～1.41）及び 0.42（0.29～0.60）でありいずれも減少した。T_{max} の中央値（範囲）は 0.50 時間（0.00～1.50）の遅延であり、$t_{1/2}$ の幾何平均比（90% CI）は、2.08（1.32～3.30）であり約 2 倍に増加した。ダリドレキサントの C_u/C の幾何平均比（90% CI）は投与 1 時間後と 3 時間後でそれぞれ 2.2（1.6～3.1）及び 2.4（1.8～3.2）に増加し、V_z/F の増加も明らかであった。中等度の肝機能障害患者で非結合型ダリドレキサントの C_{max} は健康被験者と同程度であり、非結合型の $AUC_{0-\infty}$は増加（1.6 倍）し、CL_u/F は約 37%低下した。

【安全性】：重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった。本試験中に報告された TEAE は、傾眠（A 群：1/8 例及び B 群：2/8 例）、悪心（A 群：1/8 例）及び心電図 QT 延長（B 群：1/8 例）であった。健康被験者で報告された TEAE

はなかった。Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）の延長（466 ms）が B 群でダリドレキサント投与 72 時間後［試験終了（EOS）時］に 1 例で報告された。当該被験者の QTcB 間隔は、スクリーニング時では正常範囲（350～450 ms）内であったが、Day 1 の投与前（456 ms）及び投与 4 時間後（459 ms）では正常範囲外であった。両値は治験責任医師等によって臨床的に意味のあるものではないと判定された。

ダリドレキサントの投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサントは、軽度の肝機能障害患者では肝機能障害のない患者と同様の投与が可能である。中等度の肝機能障害患者では、反復投与時の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る。ダリドレキサントは重度の肝機能障害患者への投与は推奨されない。

2.2.3.1.2 ID-078-115（モジュール 5.3.3.3.3）：重度の腎機能障害患者を対象とした試験（外国人）

ID-078-115 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.15 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-115 試験では、重度の腎機能障害患者及び健康被験者を対象とし、ダリドレキサントを単回投与したときの PK、安全性及び忍容性を、単施設、オープンラベル試験により検討した。

(2) デザイン及び試験方法

本試験では A 群：健康被験者 7 例、B 群：重度の腎機能障害患者（透析を受けずにクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）8 例の計 15 例にダリドレキサント 25 mg を朝に単回経口投与した。健康被験者は、スクリーニング時において各腎機能障害患者と性別、年齢（±10 歳）及び体重（±15%）が一致するよう、それぞれ対応する被験者を選択した。

ダリドレキサントの PK は、C_{max}、T_{max}、AUC、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$ の測定、並びに投与 1 及び 3 時間後の C_u/C について評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG による評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：計 15 例の被験者（男性 8 例、女性 7 例）が試験に組み入れられ、年齢の平均値は 63.3 歳（範囲：44～78）、BMI の平均値は 24.4 kg/m^2（範囲：21.0～28.5）であった。被験者は、すべて白人であった。年齢、身長、体重及び BMI の人口統計学的特性は両群で同様であった。クレアチニンクリアランスの平均値は A 群で 89.0 mL/min（範囲：63.0～128.0）、

B 群で 23.3 mL/min（範囲：16.5～29.3）であった。15 例すべてが計画どおりに試験を終了した。

【PK】：健康被験者と比較して、重度の腎機能障害患者では、C_{max} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 0.94（0.60～1.46）及び 0.99（0.66～1.48）であり、同様の薬物動態パラメータを示した。一方、T_{max} の中央値は、両群とも 0.75 時間であった（表 5-9）。健康被験者と比較して、重度の腎機能障害患者では、CL/F 及び V_z/F のわずかな低下（それぞれ 13%及び 15%）及び $AUC_{0-\infty}$のわずかな増加（1.16 倍）が認められた。C_u/C の平均値は投与 1 及び 3 時間後の測定で 0.20～0.24%の範囲であり、2 群間で同程度であった。

【安全性】：重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。本試験中に報告された TEAE は、疲労（A 群：2/7 例及び B 群：3/8 例）、口内乾燥（A 群：1/7 例）及び傾眠（A 群：1/7 例）であった。

ダリドレキサントの投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

重症度にかかわらず腎機能障害患者に対してのダリドレキサントの用量調節は不要である。

2.2.3.2 外因性要因を検討した PK 試験

2.2.3.2.1 AC-078-103（モジュール 5.3.3.4.1）：中程度の CYP3A4 阻害剤ジルチアゼムのダリドレキサント（25 mg）の PK に対する影響（外国人）

AC-078-103 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.3 に記載した。

(1) 試験の目的

AC-078-103 試験では、健康男性被験者を対象とし、中程度の CYP3A4 阻害剤ジルチアゼムを反復投与したときのダリドレキサント（SGC）単回投与時の PK に対する影響を単施設、オープンラベル、無作為化、2 期クロスオーバー試験により評価した。また、ダリドレキサント、ジルチアゼム及び両剤併用投与時の安全性及び忍容性も評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 14 例の健康男性被験者は 1:1 の割合で 2 つの投与順序（処方 AB 又は処方 BA）のいずれかに無作為に割付けられ、異なる 2 期で 2 つの処方を受けた。各投与期の間には 10～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- 処方 A：Day 1 にダリドレキサント 25 mg を単回経口投与
- 処方 B：ジルチアゼム 240 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与（Day 1～Day 7）、Day 4（ジルチ

アゼムの定常状態）にダリドレキサント 25 mg 単回経口投与との併用投与

ダリドレキサントの PK は、ダリドレキサントの C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ について評価した。ダリドレキサントの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に対するジルチアゼムの影響は、ダリドレキサント+ジルチアゼムを試験処方とし、ダリドレキサント単独を対照処方として、その幾何平均比及び 90% CI を用いて検討した。ダリドレキサントの T_{max} に対するジルチアゼムの影響は、試験処方と対照処方の中央値の差及びその 90%CI を用いて検討した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG による評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：計 14 例の健康男性被験者が組み入れられた。1 例は、治験実施計画書からの逸脱のため治験薬投与を中止し、Per-protocol set から除外された。Per-protocol set では、年齢の平均値は 29.2 歳（範囲：18～44）、BMI の平均値は 23.5 kg/m^2（範囲：18.1～27.6）であった。ほとんどの被験者（92.3%）が白人であった。人口統計学的特性は、投与順序並びに All-treated set 及び Per-protocol set において同様であった。

【PK】：ジルチアゼムと併用投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} の幾何平均比（90% CI）は 1.41（1.23～1.61）であり、ダリドレキサント単独投与時と比較して増加した。T_{max} の中央値の差（90% CI）は−0.24 時間（−0.38～−0.11）であり、併用投与時の方がわずかに早かった。ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 2.35（1.96～2.83）及び 1.76（1.63～1.91）であり、併用投与により増加が認められた（表 5-10、第 3.1.7.2 項）。

【安全性】：重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。最も高頻度に報告された TEAE は、傾眠（13/14 例）及び頭痛（7/14 例）であった。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

本試験の結果から、ダリドレキサントの代謝に対するジルチアゼムの併用投与は、AUC の 2 倍以上 5 倍未満の増加が認められることから、ジルチアゼムは、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[薬生薬審発 0723 第 4 号 2018]及び FDA ガイドライン[FDA 2020]によって定義されている中程度の阻害薬であることが示された。本試験の結果よりダリドレキサントと中程度の CYP3A4 阻害剤を併用した時、ダリドレキサントの曝露量が増加することから、中程度の CYP3A4 阻害剤を併用する患者においては、ダリドレキサントの用量調節（減量）が必要と考えられた。強力な CYP3A4 阻害剤（及び誘導剤）との併用時の使用については第 3.1.7.3 項に示した。

2.2.3.2.2 AC-078-104（モジュール 5.3.3.4.2）：ダリドレキサントの PK に対する食事の影響及び CYP3A4 基質ミダゾラムの PK に対するダリドレキサントの影響（外国人）

AC-078-104 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.4 に記載した。

(1) 試験の目的

AC-078-104 試験では、健康男性被験者を対象とし、ダリドレキサント単回投与（HGC）時のダリドレキサントの PK に対する食事の影響、並びにダリドレキサント単回投与（CYP3A4 阻害）及び反復投与（CYP3A4 誘導）のミダゾラム単回投与及びその代謝物 1-水酸化ミダゾラムの PK に対する影響を単施設、オープンラベル試験により評価した。また、ダリドレキサント反復投与時のダリドレキサント、ダリドレキサント代謝物 M1、M3 及び M10 の薬物動態プロファイルも検討した。ダリドレキサント、ミダゾラム及び両剤併用投与時の安全性及び忍容性も評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 20 例の健康男性被験者が組み入れられ、次の処方 A から D を順序固定で投与した。

- 処方 A：Day 1 に、絶食下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与
- 処方 B：Day 2 に、絶食下でダリドレキサント 25 mg を単回経口投与（処方 B1）、その 1 時間後に、ミダゾラム 2 mg を単回経口投与（処方 B2）
- 処方 C：Day 4 に、高脂肪、高カロリーの朝食開始 30 分後に、ダリドレキサント 25 mg を単回経口投与
- 処方 D：Day 5～7 に、絶食下でダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回反復経口投与（処方 D1）。Day 8 に、絶食下でダリドレキサント 25 mg とミダゾラム 2 mg を併用単回経口投与（処方 D2）

PK は、ダリドレキサント、その代謝物 M1、M3 及び M10、ミダゾラム、及び 1-水酸化ミダゾラムの C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ を評価した。ダリドレキサントの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に対する食事の影響は、ダリドレキサント+食事を試験処方とし、ダリドレキサント単独（絶食）を対照処方として、幾何平均比及びその 90%CI を用いて検討した。また、ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に対するダリドレキサントの影響は、ミダゾラム+ダリドレキサント単回投与又はミダゾラム+ダリドレキサント反復投与を試験処方とし、ミダゾラム単独を対照処方として、幾何平均比及びその 90%CI を用いて検討した。ダリドレキサントの T_{max} に対する食事の影響、ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムの T_{max} 対するダリドレキサントの影響は、試験処方と対照処方の中央値の差及びその 90%CI を用いて検討した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG により評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：計 20 例の健康男性被験者が組み入れられた。治験薬投与を中止した被験者はなく、すべての被験者が Per-protocol set に含まれた。Per-protocol set では、年齢の平均値は 28.9 歳（範囲：18～45）、BMI の平均値は 24.6 kg/m^2（範囲：18.8～29.3）であった。ほとんどの被験者（95.0%）が白人であった。

【PK】：食事摂取下でのダリドレキサントの PK では、ダリドレキサントの C_{max} は、幾何平均比（90% CI）が 0.76（0.69～0.83）でありダリドレキサント単独投与（絶食）と比較して減少した。また、T_{max} の中央値の差（90% CI）が 1.88 時間（1.38～2.39）で遅延した。一方、ダリドレキサントの曝露量（AUC_{0-24}）及び $t_{1/2}$ は、幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 1.03（0.99～1.08）及び 0.97（0.89～1.07）であり、変化はなかった（表 5-11、第 3.1.7.1 項）。

ダリドレキサント単回投与併用時のミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 1.20（1.07～1.34）、1.11（1.03～1.19）及び 1.05（0.93～1.20）であり、ミダゾラム単独時と比較してわずかに上昇した。T_{max} の中央値の差（90% CI）は 0.00 時間（−0.13～0.00）であった。1-水酸化ミダゾラムの結果も同様であった。ダリドレキサントの反復投与併用時のミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 0.94（0.83～1.05）、0.98（0.91～1.05）及び 0.88（0.78～0.98）であり、ミダゾラム単独と比較してわずかに低下した。T_{max} の中央値の差（90% CI）は 0.00 時間（0.00～0.13）であった。1-水酸化ミダゾラムの結果も同様であった（表 5-12）。

ダリドレキサントを反復投与したとき、M3 が最も多く認められた代謝物（AUC_{0-24} において未変化体の 106%）であり、次いで M1 及び M10 であった（それぞれ未変化体の 61%及び 15%）。この 3 種類の代謝物は、未変化体と同様に、反復投与後の累積は認められなかった（表 5-4）。

【安全性】：重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。最も高頻度に報告された TEAE は、傾眠（すべての被験者で報告され、ダリドレキサント、ミダゾラムの単独投与及び併用投与後いずれの処方においても報告された）及び頭痛（5/20 例、すべてミダゾラムの単独投与後）であった。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

本試験の結果から、ダリドレキサント 25 mg（HGC）を食後に投与したとき、ダリドレキサントの効果発現が遅延する可能性が示された。

また、ダリドレキサント 25 mg は CYP3A4 による代謝を阻害も誘導もしなかったことから、CYP3A4 の基質となる薬剤は用量調節の必要なく、ダリドレキサントとの併用が可能であることが示された。

2.2.3.2.3 ID-078-106（モジュール 5.3.3.4.3）：BCRP 基質のロスバスタチンの PK に対するダリドレキサント（25 mg）の影響（外国人）

ID-078-106 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.6 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-106 試験では、健康男性被験者を対象とし、ダリドレキサントを反復投与し定常状態でのロスバスタチン単回投与時の PK に対する影響を単施設、オープンラベル試験により評価した。また、ダリドレキサント及びロスバスタチン（単独及び併用投与）の安全性及び忍容性も評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 20 例の健康男性被験者が組み入れられ、次の処方 A から B2 を順序固定で投与した。

- 処方 A：Day 1 に、ロスバスタチン 10 mg を単回経口投与
- 処方 B1：Day 5～7 に、ダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回反復経口投与
- 処方 B2：Day 8 に、ロスバスタチン 10 mg とダリドレキサント 25 mg を併用単回経口投与。Day 9～12 に、ダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回投与

PK は、ロスバスタチンの C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ 測定、及び処方 B1 及び処方 B2 の投与期中の投与前の血漿中ダリドレキサント濃度（C_{trough}）を評価した。ロスバスタチンの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に対するダリドレキサントの影響は、ロスバスタチン+ダリドレキサントを試験処方とし、ロスバスタチン単独を対照処方として、幾何平均比及びその 90%CI を用いて検討した。ロスバスタチンの T_{max} に対するダリドレキサントの影響は、試験処方と対照処方の中央値の差及びその 90%CI を用いて検討した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査並びに 12 誘導 ECG により評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：計 20 例の健康男性被験者が組み入れられた。治験薬投与を中止した被験者はなく、全被験者が Per-protocol set に含まれた。Per-protocol set では、年齢の平均値は 34.9 歳（範囲：21～45）、BMI の平均値は 24.5 kg/m^2（範囲：20.2～27.9）であった。20 例の被験者すべてが白人であった。

【PK】：定常状態におけるダリドレキサントとロスバスタチンを併用投与したときのロスバスタチンの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は、単独投与時と比較し、幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 0.93（0.82～1.04）、0.93（0.84～1.02）及び 1.09（0.92～1.29）であり、大きな変化はなかった。ロスバスタチンの T_{max} の中央値の差（90% CI）が 0.75 時間（0.25～1.50）であり、わずかに遅延した（表 5-13、第 3.1.7.2.2 項）。

【安全性】：重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告

されなかった。3 件の TEAE が 3/20 例で報告され、ダリドレキサント単独投与時の白血球増加症及び頭痛、ロスバスタチンとダリドレキサント併用投与時の不眠症であった。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサント 25 mg 投与は BCRP を阻害しないと考えられ、BCRP の基質となる薬剤は用量調節なくダリドレキサントと併用可能であることが示された。

2.2.3.2.4 ID-078-113（モジュール 5.3.1.1.1）：ダリドレキサントの PK に対する食事の影響（市販用錠剤）（外国人）

ID-078-113 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.13 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-113 試験では、健康男性被験者を対象とし、ダリドレキサント（錠剤）単回投与時の PK に対する食事の影響を単施設、オープンラベル、無作為化、2 期クロスオーバー試験により評価した。また、食後及び空腹時投与でのダリドレキサントの安全性及び忍容性も評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 20 例の健康男性被験者は 1:1 の割合で 2 つの投与順序（処方 AB 又は処方 BA）のいずれかに無作為に割付けられ、異なる 2 期で食後又は絶食時にダリドレキサントの投与を受けた。各処方の投与の間には 6～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- 処方 A：絶食下でダリドレキサント 50 mg を単回経口投与
- 処方 B：高脂肪、高カロリーの朝食開始 30 分後に、ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与

ダリドレキサントの PK は、C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ を評価した。ダリドレキサントの C_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ に対する食事の影響は、ダリドレキサント+食事を試験処方とし、ダリドレキサント単独を対照処方として、幾何平均比及びその 90%CI を用いて検討した。ダリドレキサントの T_{max} に対する食事の影響は、試験処方と対照処方の中央値の差及びその 90%CI を用いて検討した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG により評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：計 20 例の健康男性被験者が組み入れられ、ダリドレキサントの投与を受けた。

うち 1 例が治験実施計画書からの逸脱のため治験薬投与（食後投与）を中止し、PK set から除外された。PK set では、年齢の平均値は 32.5 歳（範囲：22～44）、BMI の平均値は 25.2 kg/m^2（範囲：21.3～27.8）であった。被験者すべてが白人であった。投与順序、All-treated set 及び PK set において、人口統計学的特性は同様であった。

【PK】：食事摂取下で、ダリドレキサントの C_{max} は、幾何平均比（90% CI）が 0.84（0.73～0.98）であり、ダリドレキサント単独投与（絶食）時と比較して減少した。ダリドレキサントの T_{max} は、中央値の差（90% CI）が 1.28 時間（0.50～2.31）で遅延し、$t_{1/2}$ は、幾何平均比（90%CI）が 0.88（0.83～0.94）とわずかに減少した。ダリドレキサントの曝露量（AUC_{0-24}）は、幾何平均比（90% CI）が 0.91（0.83～1.00）であり、大きな変化はなかった（表 5-14 及び第 3.1.7.1 項）。

【安全性】：重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されなかった。1 例はウォッシュアウト期間の自転車事故による肘の挫傷により試験を中止した（TEAE には該当せず）が、治験薬との関連性は否定された。本治験で TEAE は報告されなかった。ダリドレキサント投与後の、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

本試験の結果、ダリドレキサント（錠剤）を食後に投与したとき、絶食時と比較して T_{max} が 1.28 時間（中央値）遅延した。ダリドレキサントは食事摂取の有無に関係なく投与することができるが、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に、効果発現が遅延する可能性がある。

2.2.3.2.5 ID-078-120（モジュール 5.3.3.4.4）：ダリドレキサントの PK に対する胃内 pH 調整剤ファモチジン及び中程度の CYP3A4 誘導剤エファビレンツの影響（外国人）

ID-078-120 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.18 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-120 試験では、健康男性被験者を対象とし、ファモチジンを単回投与したときのダリドレキサント（錠剤）単回投与時の相対的 BA に対する影響、及び、中程度の CYP3A4 誘導剤エファビレンツを反復投与したときのダリドレキサント単回投与時の PK に対する影響を 4 つの治療期からなる単施設、無作為化、オープンラベル試験により評価した。さらに、ダリドレキサント、ファモチジン、エファビレンツ及びこれらの併用時（ダリドレキサント+エファビレンツ又はダリドレキサント+ファモチジン）の安全性及び忍容性を評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 24 例の健康男性被験者を 1:1 の割合で 2 つの投与順序（処方 ABCD 又は処方 BACD）

のいずれかに無作為に割付けた。

- 処方 A：Day 1 又は 3 に、ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与
- 処方 B：Day 1 又は 3 に、ファモチジン 40 mg を単回経口投与、その 3 時間後にダリドレキサント 50 mg を単回経口投与
- 処方 C：Day 5～14 の夜に、エファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与
- 処方 D：Day 15 の朝に、ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与、その後 Day 15 及び 16 の夜にエファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回経口投与

ダリドレキサントの PK は、ダリドレキサントの C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ について評価した。ダリドレキサントの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に対するファモチジン／エファビレンツの影響は、ダリドレキサント+ファモチジン／エファビレンツを試験処方とし、ダリドレキサント単独を対照処方として、幾何平均比及びその 90%CI を用いて検討した。ダリドレキサントの T_{max} に対するファモチジン／エファビレンツの影響は、試験処方と対照処方の中央値の差及びその 90%CI を用いて検討した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG、並びに自殺念慮について評価した。

(3) 結果

【被験者】：計 24 例の健康男性被験者が組み入れられた。2 例が処方 C（エファビレンツ反復経口投与）中に有害事象のため試験を中止した。両被験者はダリドレキサント／ファモチジンの投与は終了していたため、PK 解析からは除外しなかった。PK set では、年齢の平均値は 33.7 歳（範囲：20～44）、BMI の平均値は 25.4 kg/m^2（範囲：20.3～29.7）であった。ほとんどの被験者（95.8%）が白人であった。

【PK】：ファモチジンの単回投与後にダリドレキサントを投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} は、幾何平均比（90% CI）が 0.61（0.50～0.73）であり、ダリドレキサント単独投与と比較して減少した。また、ダリドレキサント単回投与時と比較して、ファモチジン併用時でダリドレキサントの T_{max} の中央値（90% CI）が 0.50 時間（−0.38～1.25）で遅延し、$t_{1/2}$ は、幾何平均比（90% CI）が 1.27（1.13～1.42）と延長した。0 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-48}）は、幾何平均比（90% CI）が 0.99（0.88～1.10）であり、変化はなかった（表 5-15 及び第 3.1.7.2 項）。

定常状態におけるエファビレンツと併用投与したとき、ダリドレキサントの C_{max}、AUC_{0-48} 及び $t_{1/2}$ は、幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 0.65（0.54～0.78）、0.41（0.36～0.45）及び 0.65（0.58～0.72）であり、ダリドレキサント単独投与時と比較していずれも減少した。T_{max} は、中央値の差（90% CI）が 0.00 時間（−1.00～0.38）であり、エファビレンツによる影響はなかった（表 5-16 及び第 3.1.7.2 項）。

【安全性】：重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告はなかった。エファビレンツ投与中に、2 例は、それぞれ 2 件の有害事象（幻視及び集中力障害）及び 3 件の有害事象（心血管

不全、浮動性めまい、不眠症）のため試験を中止した。TEAE の発現では、傾眠は、処方 A、B、D 及び C でそれぞれ 23/24 例、22/24 例、16/22 例及び 1/24 例で報告された。頭痛は、処方 A、B、D 及び C でそれぞれ 4/24 例、2/24 例、5/22 例及び 2/24 例で報告された。浮動性めまいは、処方 C で 18/24 例、処方 B 及び D でそれぞれ 1/24 例及び 3/22 例で報告された。不眠症は、処方 C で 8/24 例、処方 D で 2/22 例で報告された。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG 及び自殺念慮において臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサントは、胃内 pH を上昇させる薬剤と用量調節の必要なく併用可能であることが示された。

また、ダリドレキサントとエファビレンツを併用投与したとき、ダリドレキサントの AUC の減少は 50%以上 80%未満であったことから、ダリドレキサントは CYP3A4 の基質であり、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[薬生薬審発 0723 第 4 号 2018]及び FDA ガイドライン[FDA 2020]によって定義されている中程度の誘導剤のエファビレンツにより代謝を誘導されることが確認された。この結果より、ダリドレキサントと中程度の CYP3A4 誘導剤を併用した場合、ダリドレキサントの効果が減弱する可能性がある。

2.2.3.2.6 ID-078-125（モジュール 5.3.3.4.5）：P-gp 基質のダビガトラン及び BCRP 基質のロスバスタチンの PK に対するダリドレキサント（50 mg）の影響（外国人）

ID-078-125 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.20 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-125 試験では、健康男性被験者を対象とし、ダリドレキサントを反復投与し定常状態でのロスバスタチン単回投与時の PK に対する影響、更に、ダリドレキサントの定常状態でのダビガトランエテキシラート単回投与時の PK 及び薬力学［活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及びトロンビン時間を用いて評価］に対する影響を単施設、オープンラベル試験により評価した。また、ダリドレキサントとロスバスタチン又はダビガトランエテキシラートを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 24 例の健康男性被験者が組み入れられ、次の処方を順序固定で投与した。

- 処方 A1：Day 1 に、ダビガトランエテキシラート 75 mg を単回経口投与
- 処方 A2：Day 3 に、ロスバスタチン 10 mg を単回経口投与
- 処方 B：Day 7 及び 8 に、ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与
- 処方 C1：Day 9 に、ダビガトランエテキシラート 75 mg を単回経口投与、及び Day 9 及び 10 にダリドレキサント 50 mg を反復経口投与
- 処方 C2：Day 11 に、ロスバスタチン 10 mg を単回経口投与、及び Day 11～14 にダリドレ

キサント 50 mg を反復経口投与

ダビガトラン及びロスバスタチンの PK は、C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ 測定により評価した。ダビガトラン及びロスバスタチンの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に対するダリドレキサントの影響の評価では、「ダビガトラン／ロスバスタチン+ダリドレキサント」を試験処方とし、「ダビガトラン／ロスバスタチン単独」を対照処方として、幾何平均比及びその 90%CI を算出した。ダビガトラン及びロスバスタチンの T_{max} に対するダリドレキサントの影響は、試験処方と対照処方の中央値の差及びその 90%CI を算出した。

ダビガトランの薬力学への影響の評価には、aPTT 及びトロンビン時間を用いた。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重及び臨床検査により評価を行った。

(3) 結果

【被験者】: 計 24 例の健康男性被験者が組み入れられた。1 例は、Day 14 のダリドレキサント投与前に治験薬とは関連のない個人的理由により治験を中止した。すべての症例が PK set 及び PD set に含まれた。年齢の平均値は 33.3 歳（範囲：19～45）、BMI の平均値は 24.9 kg/m^2（範囲：21.0～28.0）であった。24 例の被験者すべてが白人であった。

【PK】: 定常状態におけるダリドレキサント（50 mg）とダビガトランエテキシラートを併用投与したときのダビガトランの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ は、単独投与時と比較し、幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.29（0.97～1.71）、1.42（1.07～1.88）及び 1.09（1.03～1.16）であった。ダビガトランの T_{max} の中央値の差（90% CI）は、0.25 時間（0.00～0.75）であった（表 5-18）。

ダリドレキサント（50 mg）投与後の定常状態においてロスバスタチンを併用投与したときのロスバスタチンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ は、単独投与時と比較し、幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.06（0.93～1.21）、1.00（0.92～1.10）及び 1.13（0.97～1.32）であった。ロスバスタチンの T_{max} の中央値の差（90% CI）0.00 時間（–0.49～0.94）であり変化はなかった（表 5-17）。

【薬力学（ダビガトラン）】: 定常状態におけるダリドレキサント（50 mg）とダビガトランエテキシラートを併用投与した後、aPTT 及びトロンビン時間はダビガトランの血漿中濃度上昇に伴って増加した。ダビガトランエテキシラートとダリドレキサントの併用投与時とダビガトランエテキシラート単独投与時の比較した時、0 時間から最終測定時間までの aPTT-時間曲線下面積（AUC_{aPTT}）と最高 aPTT（$aPTT_{max}$）の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.00（0.98～1.02）、1.00（0.96～1.04）であり違いはなかった。また、0 時間から最終測定時間までのトロンビン時間-時間曲線下面積（AUC_{TT}）と最高トロンビン時間（TT_{max}）の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.31（1.10～1.56）、1.37（1.07～1.75）であり増加がみられた。

【安全性】：重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されず、すべての有害事象は軽度であった。最も発現頻度の高い TEAE は頭痛であり、3/24 例にみられた。治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重及び臨床検査に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

本試験の結果から、ダリドレキサント 50 mg の経口投与後定常状態において、弱い P-gp 阻害作用を有することが示唆された。

一方、ダリドレキサント 50 mg 投与は BCRP に対する阻害作用はみられず、BCRP の基質となる薬剤との併用において薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

2.2.3.2.7 ID-078-126（モジュール 5.3.3.4.6）：CYP3A4 基質のミダゾラム及び CYP2C9 基質のワルファリンの PK に対するダリドレキサント（50 mg）の影響（外国人）

ID-078-126 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.21 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-126 試験では、健康男性被験者を対象とし、ダリドレキサントの単回投与及び定常状態のミダゾラム及びその代謝物 1-水酸化ミダゾラムの PK への影響、及びダリドレキサントの単回投与のワルファリンの PK 及び薬力学に対する影響を単施設、オープンラベル試験により評価した。また、ダリドレキサントとミダゾラム又はワルファリンを併用投与した際の安全性及び忍容性も評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 18 例の健康男性被験者が組み入れられ、次の処方を順序固定で投与した。

- 処方 A：A 期の Day 1 に、ミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg を単回経口投与
- 処方 B：B 期の Day 1 に、ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与し、その 1 時間後にミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg を単回経口投与。さらに B 期の Day 2～7 に、ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与
- 処方 C：C 期の Day 1 に、ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与し、その 1 時間後にミダゾラム 2 mg を単回経口投与

ミダゾラム及びその代謝物 1-水酸化ミダゾラム、(S)-ワルファリンの PK は、C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ 測定により評価した。ミダゾラム及びその代謝物 1-水酸化ミダゾラム、(S)-ワルファリンの AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に対するダリドレキサントの影響の評価では、「ミダゾラム／1-水酸化ミダゾラム／ワルファリン+ダリドレキサント」を試験処方とし、「ダゾラム／1-水酸化ミダゾラム／ワルファリン単独」を対照処方として、幾何平均比及びその 90%CI を算出した。ミダゾラム及びその代謝物 1-水酸化ミダゾラム、(S)-ワルファリンの T_{max} に対するダリドレキサントの影響は、試験処方と対照処方の中央値の差及びその 90%CI を算出し

た。

ワルファリンの薬力学への影響の評価には、国際標準比（INR）及び第 VII 因子活性を用いた。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重及び臨床検査により評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：計 18 例の健康男性被験者が組み入れられた。治験を中止、又は治験薬投与を中止した被験者はなく、すべての症例が PK set 及び PD set に含まれた。年齢の平均値は 28.5 歳（範囲：19～44）、BMI の平均値は 25.1 kg/m^2（範囲：18.7～29.7）であった。88.9%（16/18 例）の被験者は白人であった。

【PK】：ダリドレキサント（50 mg）単回投与とミダゾラムを併用投与したときのミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、単独投与時と比較し、幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.13（0.98～1.29）、1.42（1.28～1.56）及び 1.08（1.00～1.17）であった。ミダゾラムの T_{max} の中央値の差（90% CI）は、0.25 時間（0.00～0.50）であった。

ダリドレキサント（50 mg）単回投与とミダゾラムを併用投与したときの 1-水酸化ミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、単独投与時と比較し、幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.80（0.66～0.98）、1.08（0.96～1.21）及び 1.25（1.04～1.52）であった。1-水酸化ミダゾラムの T_{max} の中央値の差（90% CI）は、0.25 時間（0.00～0.34）であった。

ダリドレキサント（50 mg）投与後の定常状態においてミダゾラムを併用投与したときのミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、単独投与時と比較し、幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.12（0.96～1.29）、1.35（1.23～1.47）及び 1.14（1.05～1.23）であった。ミダゾラムの T_{max} の中央値の差（90% CI）0.25 時間（0.00～0.25）であり変化はなかった。

ダリドレキサント（50 mg）投与後の定常状態においてミダゾラムを併用投与したときの 1-水酸化ミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、単独投与時と比較し、幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.83（0.68～1.02）、1.05（0.93～1.20）及び 1.23（1.03～1.47）であった。1-水酸化ミダゾラムの T_{max} の中央値の差（90% CI）0.25 時間（0.00～0.25）であり変化はなかった（表 5-19）。

ダリドレキサント（50 mg）単回投与とワルファリンを併用投与したときの(S)-ワルファリンの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、単独投与時と比較し、幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.97（0.91～1.04）、1.00（0.96～1.04）及び 1.15（1.09～1.22）であった。(S)-ワルファリンの T_{max} の中央値の差（90% CI）は、1.00 時間（0.04～1.06）であった（表 5-20）。

【薬力学】：ダリドレキサント（50 mg）単回投与とワルファリンを併用投与した後の INR 及び第 VII 因子活性は、ワルファリンの投与後と比較して同様であった。ワルファリンとダリドレキサントの併用投与時とワルファリン（及びミダゾラム）投与時を比較した時、0 時間から 144 時間までの INR-時間曲線下面積（AUC_{INR}）と最高 INR（INR_{max}）の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.94（0.91～0.96）、0.89（0.85～0.93）であった。また、0 時間から

144 時間までの第 VII 因子活性-時間曲線下面積（AUC_{VII}）と最高第 VII 因子活性（VII_{max}）の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.14（1.10～1.19）、0.90（0.86～0.95）であった。INR と VII 因子活性の最高値への到達時間は、ワルファリンとダリドレキサントの併用投与時とワルファリン単独投与時の比較で、いずれも–6.01 時間であった。

【安全性】：重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されず、すべての有害事象は軽度又は中等度であった。最も発現頻度の高い TEAE は傾眠であり 88.9%（16/18 例）にみられた。すべての傾眠は処方 B での報告であった。身体所見、バイタルサイン、体重及び臨床検査に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

本試験の結果から、ダリドレキサント 50 mg 投与は、CYP3A4 に対する弱い阻害作用を有することが示唆された。なお、ダリドレキサント 50 mg 投与による CYP3A4 の誘導はみられなかった。また、ダリドレキサント 50 mg 投与による CYP2C9 の阻害作用はみられなかった。

2.2.4 相互作用試験

2.2.4.1 ID-078-111（モジュール 5.3.4.1.3）：ダリドレキサントとエタノールの PK 及び薬力学に対する相互作用（外国人）

ID-078-111 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.11 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-111 試験では、健康な男性及び女性被験者を対象とし、ダリドレキサント（錠剤）単回投与とエタノール単回投与した際の PK 及び薬力学に対する相互作用を、単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、ダブルダミー、4 期クロスオーバー試験により評価した。また、ダリドレキサント、エタノール及び両剤併用投与時の安全性及び忍容性を評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 22 例の健康な男性及び女性被験者（男女比 1:1）は、Williams デザインを用いて定義された 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けられ、異なる 4 期で次の 4 つの処方の投与を受けた。各処方の投与の間には 6～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- 処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回経口投与と、エタノールの単回静脈内投与（エタノールクランプ 0.6 g/L で 5 時間投与）
- 処方 B：ダリドレキサント 50 mg 単回経口投与と、エタノールプラセボの単回静脈内投与（5 時間投与）
- 処方 C：ダリドレキサントプラセボの単回経口投与と、エタノールの単回静脈内投与（エタノールクランプ 0.6 g/L で 5 時間投与）

- 処方 D：ダリドレキサントプラセボの単回経口投与と、エタノールプラセボを単回静脈内投与（5 時間投与）

ダリドレキサントの PK は、C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ について評価した。エタノールの PK は、呼気エタノール濃度（BrEC）及び、エタノールクランプにより血中エタノール濃度 0.6 g/L を維持するために必要とする総エタノール用量の測定により評価した。ダリドレキサントの PK に対するエタノールの影響は、ダリドレキサント+エタノールを試験処方とし、ダリドレキサント+エタノールプラセボを対照処方として、幾何平均比（T_{max} は中央値の差を使う）及びその 90%CI を用いて検討した。BrEC 及び総エタノール用量に対するダリドレキサントの影響は、「ダリドレキサント+エタノール」と「ダリドレキサントプラセボ+エタノール」間の差について混合モデル分散分析（ANOVA）を用いて検討した。

薬力学は、客観的評価項目（SPV、Adaptive tracking、重心動揺、Smooth pursuit）及び主観的評価項目［Bond and Lader VAS（alertness、mood、calmness）及びアルコール中毒のための VAS］により評価した。薬力学の評価項目は混合モデル ANOVA で個別に解析した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG により評価した。

(3) 結果

【被験者】：計 22 例の男性及び女性被験者（男女各 11 例）が組み入れられた。1 例は早期に試験を中止した（同意撤回）。加えて、2 例は重大な治験実施計画書からの逸脱のため、PK set 及び PD set から除外された。したがって計 3 例が PK set 及び PD set 両方から除外された。PK set 及び PD set では、年齢の平均値は 25.6 歳（範囲：18～44）、BMI の平均値は 23.3 kg/m^2（範囲：19.0～30.1）であった。ほとんどの被験者（89.5%）が白人であった。

【PK】：エタノールとダリドレキサントの併用投与時、ダリドレキサントの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は、幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 0.96（0.86～1.08）、1.08（0.98～1.19）及び 1.09（1.01～1.18）であり、ダリドレキサント単独投与時と比較して大きな変化はなかった。ダリドレキサントの T_{max} の中央値の差（90% CI）は 1.25 時間（0.51～1.78）でダリドレキサント単独投与時と比較して、エタノール併用時で遅延した（表 5-21）。ダリドレキサントは、エタノールクランプ中に 0.6 g/L を維持するために必要な総エタノール用量の幾何平均比（95% CI）は 1.00（0.97～1.02）であった。ダリドレキサントはエタノール単独投与時と比較して血中エタノール濃度 0.6 g/L を維持するために必要な総エタノール用量を変化させなかった。（表 5-22）。

【薬力学】：客観的及び主観的薬力学評価項目に対して、最も顕著なダリドレキサントの作用が投与約 2 時間後に認められ、投与約 8 時間後にベースラインに戻り、報告されているダリドレキサントの薬物動態プロファイルと同様であった。ダリドレキサント単独投与時は、プラセボと比較して、SPV、Adaptive tracking 及び Bond and Lader VAS の alertness を低下さ

せた。また、重心動揺の増加が認められた。

エタノールとダリドレキサントの併用投与は、ダリドレキサント及びエタノールのいずれの単独投与時と比較して、VAS による mood 及び calmness において大きな違いを引き起こすことはなかった。また、併用投与は、エタノール単独投与時と比較して、Smooth pursuit 及び VAS によるアルコール中毒の変化を増大させることはなかった。一方、併用投与は、ダリドレキサント単独投与時と比較して、SPV、重心動揺、Bond and Lader VAS の alertness 及び Adaptive tracking において、数値的に作用の増強が認められた（第 3.2.5.1 項）。

【安全性】：重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の報告はなかった。TEAE は、処方 A、B、C 及び D 後に、それぞれ 18/21 例、20/21 例、16/21 例及び 8/22 例で報告された。最も高頻度に報告された TEAE は傾眠（19/22 例）、頭痛（10/22 例）及び疲労（9/22 例）であった。傾眠は処方 C（7/21 例）又は処方 D（5/22 例）後より、ダリドレキサント投与後（処方 B で 15/21 例、処方 A で 14/21 例）で高頻度に報告された。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサントとエタノールと併用投与したとき、T_{max} を遅延させる以外、ダリドレキサントの薬物動態パラメータに意味のある変化は認められなかった。薬力学評価においてダリドレキサントとエタノールの併用投与は、薬物作用の増強を引き起こし、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パラメータに対しても認められなかった。また、ダリドレキサントとエタノールを朝に投与したことを考慮すると、いずれの処方もおおむね良好な忍容性を示したと考えられた。

これらの成績より、ダリドレキサントによる治療中の飲酒には注意が必要である。

2.2.4.2 ID-078-114（モジュール 5.3.4.1.4）：ダリドレキサントと SSRI citalopram の PK 及び薬力学に対する相互作用（外国人）

ID-078-114 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.14 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-114 試験では、健康な男性及び女性被験者を対象とし、ダリドレキサント（錠剤）の単回投与と選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）citalopram の単回及び 1 日 1 回反復投与の PK 及び薬力学の相互作用を単施設、単盲検、無作為化、プラセボ対照、シークエンシャルデザインで、2 つのネスト化された二重盲検のクロスオーバーパートを含む試験により評価した。また、ダリドレキサント、citalopram 及び両剤併用投与時の安全性及び忍容性を評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 24 例の健康な男性及び女性被験者は 4 つの投与順序［ABCDEF、ABCDFE、BACDEF 又は BACDFE：投与順序あたり 6 例（男女比 1:1)］のいずれかに無作為に割付けられ、2 つのネスト化されたクロスオーバーパートを含む 6 つの治療期において、次の 6 つの処方の投与を受けた。

- 処方 A：Day 1 又は 2 に、ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与
- 処方 B：Day 1 又は 2 に、ダリドレキサントプラセボを単回経口投与
- 処方 C：Day 3 に、citalopram 20 mg を単回経口投与、その 2 時間後にダリドレキサント 50 mg を単回経口投与
- 処方 D：Day 4～8 に、citalopram 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与、その 2 時間後にダリドレキサントプラセボを 1 日 1 回反復経口投与
- 処方 E：Day 9 及び 10 に、citalopram 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与、Day 9 又は 10 の citalopram 投与の 2 時間後にダリドレキサント 50 mg を単回経口投与
- 処方 F：Day 9 及び 10 に、citalopram 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与、Day 9 又は 10 の citalopram 投与の 2 時間後にダリドレキサントプラセボを単回経口投与

ダリドレキサント及び citalopram の PK は、C_{max}、T_{max} 及び AUC により評価した。ダリドレキサントについては $t_{1/2}$ も評価した。Citalopram の C_{max}、T_{max}、AUC に対するダリドレキサントの影響並びにダリドレキサントの C_{max}、T_{max}、AUC に対する citalopram の影響（単回投与及び反復投与時）は、次の対照処方及び試験処方間の幾何平均比及びその 90%CI を用いて検討した。

- ダリドレキサント：試験処方として「ダリドレキサント+citalopram 単回投与」又は「ダリドレキサント+citalopram 反復投与」、対照処方として「ダリドレキサント単独投与」
- Citalopram：試験処方として「定常状態時の citalopram+ダリドレキサント」、対照処方として、「citalopram 単独投与の定常状態時」

T_{max} に対する影響は、試験処方と対照処方の中央値の差及びその 90%CI を用いて検討した。

薬力学は、客観的評価項目（SPV、Unstable tracking、重心動揺、SRT 及び DSST）及び主観的評価項目（Bond and Lader VAS 及び KSS）により評価した。薬力学の評価項目は、ダリドレキサントとプラセボ、ダリドレキサント+citalopram 単回投与とダリドレキサント単独及びダリドレキサント+citalopram 反復投与とダリドレキサント単独の間の比較を混合モデル ANOVA で別々に解析した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG、並びに自殺念慮について評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：計 24 例の健康な男性及び女性被験者（男女各 12 例）が組み入れられた。1 例がダリドレキサント投与後の有害事象のため、早期に試験を中止し、PK set 及び PD set から

除外された。PK set 及び PD set では、年齢の平均値は 43.7 歳（範囲：29～54）、BMI の平均値は 24.4 kg/m^2（範囲：20.7～28.8）であった。ほとんどの被験者（95.7%）が白人であった。12 例が男性で、11 例が女性であった。人口統計学的特性は投与順序、All-treated set、PK set 及び PD set で同様であった。

【PK】：定常状態の citalopram にダリドレキサントを併用投与したとき、ダリドレキサント単独投与と比較して、ダリドレキサントの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.12（1.04～1.20）、1.10（1.04～1.17）及び 1.14（1.08～1.20）であった。T_{max} の中央値の差（90% CI）は 0.00 時間（−0.25～0.25）であり、変化はなかった（表 5-23）。Citalopram の定常状態時における citalopram の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対して、ダリドレキサント単回投与は、その幾何平均比（90% CI）がそれぞれ 1.02（0.96～1.07）及び 1.00（0.96～1.03）であり影響はなかった。T_{max} は、citalopram 単独と比較して、その中央値の差（90% CI）が−0.17 時間（−0.49～0.04）であり、影響はみられなかった（表 5-24、第 3.1.7.2.3 項）。

【薬力学】：薬力学評価を実施した期間で、最も大きな作用は、ダリドレキサントの投与後約 2 時間、すなわち C_{max} 付近で確認され、投与後約 8 時間でベースラインのレベルに戻った（第 3.2.5.2 項）。プラセボと比較し、ダリドレキサントの単独投与は、SPV、DSST、Bond and Lader VAS の alertness 及び mood の明らかな減少、SRT 及び KSS の明らかな増加を示した。Unstable tracking、重心動揺及び Bond and Lader VAS の calmness については、ダリドレキサント単独では、プラセボと比較して顕著な作用は認められなかった。

ダリドレキサントと citalopram 単回投与との併用は、ダリドレキサントの単独投与と比較したとき、各薬力学検査項目に対する作用は類似していた。

定常状態時の citalopram とダリドレキサント単回投与の併用時の薬力学への作用を、ダリドレキサント単独投与時と比較したとき、Unstable tracking、Bond and Lader VAS の alertness 及び KSS に対して、併用によりこれらの項目における作用が増大した。他の薬力学評価に対しては、ダリドレキサント単独投与時と比較して、併用による作用の増大は認められなかった。

【安全性】：重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されなかった。ダリドレキサント単独の初回投与後の 1 例に心電図 PR 延長（312 ms）の有害事象が発現し、約 2 時間後には消失したが、試験を早期に中止した。全体では、ダリドレキサントと citalopram を併用投与したとき、TEAE の発現頻度が最も高く、処方 C、E、A、F 及び B の投与の後では、それぞれ 23/23 例、23/23 例、19/24 例、8/23 例及び 6/23 例で報告された。最も高頻度に報告された TEAE は、傾眠（24/24 例）、頭痛（10/24 例）及び浮動性めまい（9/24 例）であった。傾眠は、処方 E、C 及び A でそれぞれ 23/23 例、21/23 例及び 18/24 例で報告された。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、12 誘導 ECG、臨床検査値及び自殺念慮に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサントの PK は、citalopram との併用による影響を受けなかった。ダリドレキサントと citalopram の併用投与後、客観的及び主観的薬力学評価に対する作用は、主にダリドレキサントの CNS 作用に基づくと考えられた。TEAE は、両薬剤の併用時で多く発現したが、ダリドレキサント及び citalopram のいずれの薬剤においても既知の安全性プロファイルであると考えられたため、全体としての忍容性は許容されると考えられた。

これらの結果から、ダリドレキサント 50 mg までの用量では、用量調節なく citalopram と併用投与可能であることが示された。

2.2.5 安全性試験

2.2.5.1 ID-078-107（モジュール 5.3.4.1.1）：ダリドレキサントの乱用性を検討した試験（外国人）

ID-078-107 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.7 に記載した。

(1) 試験の目的

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とし、スボレキサント及びゾルピデムを対照として、ダリドレキサント（錠剤）の治療用量及び supratherapeutic dose の単回経口投与時の乱用性を、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、6 期クロスオーバー試験により評価した。

(2) デザイン及び試験方法

本試験は 3 期の適格性評価期と 6 つのコア期により構成された。適格性の評価基準（盲検下でプラセボと比較し、対照薬であるスボレキサント 150 mg 及びゾルピデム 30 mg の Drug Liking 作用を、確認することができる者）を満たす被験者約 80 例をコア期に組み入れるため、十分な数の被験者が適格性評価期に登録されることとした。これらの被験者は、コア期で主要な薬力学評価が可能な被験者 60 例を各コア期で確保できるよう、無作為にコア期に割付けられることとした。

計 72 例の男性及び女性のレクリエーションドラッグ使用者は、6 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けられた。6 つの異なる期に、次の 6 つの処方の投与を受けた。各投与の間には少なくとも 3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- ダリドレキサント 50 mg
- ダリドレキサント 100 mg
- ダリドレキサント 150 mg
- スボレキサント 150 mg
- ゾルピデム 30 mg
- プラセボ

薬力学の主要評価項目は Drug Liking VAS の最大作用（E_{max}）とした。試験の妥当性は、各陽性対照薬（スボレキサント、ゾルピデム）とプラセボの投与群間の差を評価することとし、少なくとも 15 ポイントの（陽性対照薬−プラセボ）の群間差を必要とした［片側 95% CI（下限）が 15 ポイント以上］。プラセボとの同等性は、処方間差（ダリドレキサント−プラセボ）の片側 95%CI（上限）が、それぞれ検討した 3 用量で 11 ポイント以下の場合とした。

PK は、ダリドレキサント C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ により評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導 ECG、並びに自殺念慮による評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：適格性評価期に登録された 225 例のうち、72 例が適格と判断され、71 例がコア期において治験薬の投与を受けた。63 例が 6 期すべてを完了し、PD analysis set に含まれた。PD analysis set では、年齢の平均値は 31.7 歳（範囲：20～51）、BMI の平均値は 25.4 kg/m^2（範囲：18.3～33.0）であった。被験者のほとんどは黒人又はアフリカ系アメリカ人（74.6%）及び白人（22.2%）であり、49 例が男性、14 例が女性であった。人口統計学的特性は各 analysis set で同様であった。

【PK】：ダリドレキサントの T_{max} の中央値は 1.1 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均は 7.5 から 9.3 時間であった。C_{max} 及び AUC は用量比例性をわずかに下回って増加した（表 5-27）。

【薬力学】：試験の妥当性について、スボレキサント 150 mg 及びゾルピデム 30 mg とプラセボの Drug Liking VAS の E_{max} において、投与群間差の片側 95%CI（下限）が 15 ポイントを上回ったため（それぞれ 26.0 及び 22.0、いずれも p<0.0001）、妥当性が確認された。

ダリドレキサントの Drug Liking VAS の E_{max} の平均値（95% CI）は、50 mg では 73.2（69.0～77.5）、100 mg 及び 150 mg では、それぞれ 79.1（75.0～83.3）及び 81.3（77.7～84.8）と用量依存的に増加した。

ダリドレキサント 50 mg では、スボレキサント 150 mg 及びゾルピデム 30 mg との投与群間差の平均値（95% CI）が、それぞれ 7.5（3.4～11.6）及び 6.6（2.7～10.5）であり、Drug Liking は有意に低かった（それぞれ p=0.0003 及び p=0.0007）。ダリドレキサント 100 mg と 150 mg の用量では、スボレキサント及びゾルピデムと比較して、大きな違いはなかった［投与群間差の平均（95% CI）は、100 mg でそれぞれの薬剤に対し 1.6（−1.5～4.6）及び 0.7（−3.2～4.6）、150 mg でそれぞれの薬剤に対し−0.6（−3.1～2.0）及び−1.4（−5.2～2.4）］。

ダリドレキサントとプラセボを比較した際の Drug Liking VAS の E_{max} は、（ダリドレキサント−プラセボ）の投与群間差の片側 95%CI（上限）が 11 ポイントを、すべての用量で上回ったため、ダリドレキサントのいずれの用量においても、同等性は示されなかった。

【安全性】：ダリドレキサントの投与後、コア期での全体の TEAE の発現割合は 58.2%（50 mg）、79.7%（100 mg）及び 86.1%（150 mg）と用量依存的に増加した。スボレキサン

ト及びゾルピデムではそれぞれ 83.6%及び 92.8%であり、プラセボでは 24.2%であった。

ダリドレキサントの投与後に最も高頻度に報告された TEAE は傾眠であり、用量依存的に発現が増加し［44.8%（50 mg）、59.4%（100 mg）、80.6%（150 mg）］、スボレキサント及びゾルピデムでは、それぞれ 68.7%及び 53.6%であった。

多幸気分の TEAE は、スボレキサント又はゾルピデムを投与した被験者のそれぞれ 9.0%及び 20.3%で発現したのに対し、ダリドレキサント 50 mg、100 mg 及び 150 mg での発現頻度は、それぞれ 3.0%、5.8%及び 4.5%であった。

器官別大分類の精神障害において、いずれかの投与群において被験者の 5%以上で報告された多幸気分以外の TEAE は、錯乱状態及び幻視であった。これらは、両デュアルオレキシン受容体拮抗薬と比較し、ゾルピデムの投与後で高頻度に発現した。睡眠時麻痺は、ゾルピデム（1.4%）と比較して、スボレキサント（13.4%）及びダリドレキサント（50 mg、100 mg 及び 150 mg の用量で、それぞれ 3.0%、10.1%及び 6.0%）の投与後で発現頻度が高かった。

自殺行為及び物質誘発性精神病性障害の重篤な有害事象が 1 例で報告されたが、これらの事象は、最終投与（ダリドレキサント 50 mg）の 1 週間後に発現し、治験実施医療機関から退院した後に多くの違法薬物を摂取した後に生じたものであることから、治験薬と関連なしと判定された。

また、1 例は有害事象（ゾルピデム投与後の錯感覚、ダリドレキサント 150 mg を投与した後に発現した光視症及び歯痛）のためコア期に試験を中止した。

コア期に重度の TEAE の報告はなかった。

(4) 結論

ダリドレキサントの Drug Liking 作用は、50 mg では、レクリエーショントラッグ使用者において、プラセボと同等ではないが、対照薬（スボレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg）よりも低かった。ダリドレキサント 100 mg 及び 150 mg では対照薬と同程度であった。

ダリドレキサントと対照薬の全体の有害事象プロファイルは、既知の薬理作用と一致していた。乱用性との関連が考えられる多幸気分の TEAE 発現頻度は、ダリドレキサントのすべての用量で、スボレキサント及びゾルピデムより低かった。

2.2.5.2 ID-078-108（モジュール 5.3.4.1.2）：シミュレーターによる自動車運転能力に対する影響の評価（外国人）

ID-078-108 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.8 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-108 試験は、ミドルエージ（50～64 歳）及び高齢（65～80 歳）の被験者を対象としたダリドレキサント（錠剤）を夜単回及び反復投与したときの翌日のシミュレーターによる自動車運転能力への影響を、単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び

実薬対照（ゾピクロン)、4 期クロスオーバー試験で評価した。また、ダリドレキサントの反復投与時の PK、安全性及び忍容性を評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 60 例のミドルエージ及び高齢の男性及び女性被験者（男女比 1:1）は、Williams デザインを用いて定義された 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けられ、4 つの異なる期に次の 4 つの処方を受けた。各投与の間には少なくとも 1 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

- 処方 A（ダリドレキサント 50 mg Day 1～Day 4）：Day 1～Day 4 の夜に、ゾピクロンのマッチングプラセボとともに、ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回経口投与
- 処方 B（ダリドレキサント 100 mg Day 1～Day 4）：Day 1～Day 4 の夜に、ゾピクロンのマッチングプラセボとともに、ダリドレキサント 100 mg を 1 日 1 回経口投与
- 処方 C（ゾピクロン 7.5 mg Day 1 及び Day 4）：Day 1～4 の夜にダリドレキサントのマッチングプラセボを 1 日 1 回経口投与し、Day 1 及び 4 の夜にゾピクロン 7.5 mg を経口投与。Day 2 及び 3 の夜には、ゾピクロンのマッチングプラセボの経口投与
- 処方 D（プラセボ）：Day 1～Day 4 の夜に、ゾピクロンのマッチングプラセボとともに、ダリドレキサントのマッチングプラセボを 1 日 1 回経口投与

試験処方の投与は、最終の食事の少なくとも 3 時間後、就寝の約 10 分前（± 5 分）に行った。Day 2 及び Day 5 の朝（前夜の投与から 9 時間後）にシミュレーターによる運転テストを実施した。自動車運転能力の主要な測定は横方向位置の標準偏差（SDLP）[1]とした。2 回のテストの 1 回目は Day 2 に、2 回目は Day 5 に実施し、ゾピクロンの SDLP とプラセボの SDLP を比較することによって分析感度を評価した。主要評価項目の解析は、ダリドレキサント（50 mg 又は 100 mg）及びプラセボ間の SDLP の差を、事前に規定した 2.6 cm の閾値との比較を Day 2 及び Day 5 において行った。他の自動車運転能力は、平均速度、Lapses（定常横位置からの変化量が 4 秒以上 100 cm 以上）の回数、並びに主観的な運転の質及び労力とした。

PK は、Day 2～Day 4 の投与前並びに Day 2 及び Day 5 の投与 8 時間後（すなわち、朝）の血漿中ダリドレキサント濃度の測定により評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG を用いて評価した。

(3) 結果

【被験者】：計 60 例のミドルエージ及び高齢の男性及び女性被験者が組み入れられた。2 例（1 例は有害事象のため、1 例は治験実施計画書からの逸脱のため）が、早期に治験薬投与

[1] SDLP：自動車運転シミュレーターにて車線を走行した際の、自動車の横位置のずれの程度を測定し、標準偏差にて表した指標

を中止した。Analysis set から除外された被験者はいなかった。30 例のミドルエージ被験者の年齢の平均値は 58.5 歳（範囲：50～64）、BMI の平均値は 25.7 kg/m^2（範囲：19.9～30.1）であった。30 例のうち男性及び女性はいずれも 15 例であった。30 例の高齢者の年齢の平均値は 70.7 歳（範囲：65～79）、BMI の平均値は 26.1 kg/m^2（範囲：19.2～31.9）であった。30 例のうち男性及び女性はいずれも 15 例であった。ほとんどの被験者は白人（88.3%）であった。

【PK】：Day 2 の投与 8 時間後の平均血漿中濃度（SD）は、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の用量で、それぞれ 424 ng/mL（166）及び 797 ng/mL（325）であり、Day 5 では、それぞれ 498 ng/mL（218）及び 967 ng/mL（349）であった。

【自動車運転能力への影響】：分析感度は、プラセボ補正 SDLP（95% CI）のゾピクロンの最小二乗平均（LS 平均）推定値で、Day 2 及び Day 5 でそれぞれ 4.75（3.23～6.26）及び 2.37（1.19～3.56）であり、有意に>0 であった（両日ともに、p<0.0001）。

主要評価項目の解析から、ダリドレキサントの単回経口投与後、用量依存的にプラセボ補正した SDLP の LS 平均が増加し、50 mg 及び 100 mg の両用量ともに、LS 平均の 97.5% CI の上限は、臨床的に意味のある 2.6 cm の閾値を上回ったことが示された。50 mg 及び 100 mg の用量で反復投与したとき、両用量ともに、LS 平均の 97.5% CI の上限が 2.6 cm の閾値を下回った。一方、主要評価項目の解析には含まれないが、Day 2 及び Day 5 のゾピクロン投与で認められた SDLP の平均値は、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg で得られた値よりも高かった。

平均速度の SD は、ダリドレキサント 50 mg、100 mg 及びゾピクロンとプラセボとの比較では、その違いはわずかあるいは同程度であり、明らかな影響はなかった。Lapses の回数におけるダリドレキサント及びゾピクロンの影響では、Day 2 ではプラセボより増加し、Day 5 では、プラセボと同程度であった。

VAS による主観的な運転の質及び運転労力対するダリドレキサントの影響は、客観的自動車運転能力に対する影響と類似していた。ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg では、Day 2 において、プラセボより主観的な運転の質が低下、主観的な運転労力が増加した。一方、Day 5 ではプラセボと同程度であった。ゾピクロンでは、被験者の主観的な運転の質と、運転労力はプラセボと同程度であったが、SDLP に基づく客観的自動車運転能力は、プラセボと比較して顕著に悪化した。

SDLP は、Day 2 の初回投与後の血漿中濃度の上昇とともに、わずかに増加したが、反復投与後では明確な相関はなかった。さらに詳細な本試験の成績（図及び表）は第 3.3.2 項に示した。

【安全性】：重篤な有害事象は報告されなかった。プラセボ投与中、1 例が転倒による関節脱臼の有害事象のため早期に治験薬投与を中止した。この 1 例における転倒と関節脱臼を除き、重度の有害事象の報告はなかった。最も高頻度に報告された TEAE は、傾眠（47/60 例）、頭痛（23/60 例）及び疲労（22/60 例）であり、これらのうち、傾眠と疲労はダリドレ

キサントの両投与群でプラセボより発現頻度が高く、頭痛はダリドレキサント 50 mg ではプラセボより高かったが、100 mg では低かった。傾眠、頭痛及び疲労を含む多くの TEAE は Day 2、すなわち試験処方の初回投与後に報告され、Day 5 では TEAE の報告は少なかった。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、12 誘導 ECG 及び臨床検査に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ミドルエージ及び高齢者を対象に、ダリドレキサントの自動車運転能力に対する影響を検討した。ダリドレキサント 50 mg 又は 100 mg の初回投与 9 時間後（Day 2 の朝）において、プラセボと比較し、用量依存的な自動車運転能力の障害（SDLP による評価）が認められた。しかし、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の両用量において、反復投与後（Day 5 の朝）では、SDLP の LS 平均の 97.5%CI の上限が 2.6 cm の閾値を下回った。

Day 2 では、ダリドレキサントの 100 mg での影響は、実薬対照薬のゾピクロンの治療用量での影響と同程度であったが、50 mg ではより小さな影響であった。

ゾピクロン投与での主観的な運転の質及び運転労力の結果は、SDLP 値とは明らかに対照的であったが、一方で、ダリドレキサント投与後では、自身の自動車運転能力をより的確に判断できていた。

ダリドレキサントを使用する患者は、車の運転や重機の操作など、潜在的に危険な作業には、従事させないよう注意が必要である。

2.2.5.3 ID-078-109（モジュール 5.3.4.2.1）：中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者におけるダリドレキサントの呼吸器系機能への影響（外国人）

ID-078-109 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.9 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-109 試験では、中等度の COPD（Global Initiative for Obstructive Lung Disease classification に基づく）患者を対象とし、夜間の呼吸器系機能へのダリドレキサント（錠剤）の影響を、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験により評価した。また、ダリドレキサントの PK、安全性、忍容性及び客観的睡眠パラメータを評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 28 例の被験者は、投与順序 AB 又は BA に 1:1 の割合で無作為に割付けられ、各試験期に、次の処方のうちいずれかの処方を受けた。

- 処方 A：ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回 5 日間
- 処方 B：プラセボを 1 日 1 回 5 日間

各投与期の間には 1～2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

治験薬は夜に投与した（就寝約 30 分前及び夕食の少なくとも 2 時間後）。治験薬は、Day 1 及び Day 5 には治験実施医療機関で投与され、Day 2～Day 4 には、被験者が自宅で服用した。

薬力学の主要評価項目は、5 日間投与後の総睡眠時間（TST）中の平均動脈血酸素飽和度（SpO_2）とした。TST 中の SpO_2 の低下の投与群間差（ダリドレキサント−プラセボ）が 2%以上である場合を、臨床的に意味がある最小限の変化量とした。また、初回投与後の TST 中の平均 SpO_2 を探索的な評価項目として評価した。

呼吸器系機能に関する他のいくつかの探索的な薬力学評価項目も検討した［TST 中の SpO_2 が、<90%、<85%及び<80%であった時間、TST 中の無呼吸／低呼吸指数（AHI）］。加えて、睡眠特性は TST、持続睡眠潜時（LPS）、中途覚醒時間（WASO）及び睡眠効率インデックスを基に評価した。

PK は、Day 1 及び Day 5（投与前）、並びに Day 2 及び Day 6（前夜の投与 9 時間後）の血漿中ダリドレキサント濃度の測定により評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG、並びに自殺念慮により評価した。

(3) 結果

【被験者】：登録された 28 例のうち、26 例が治験薬投与を完了し、2 例が夜間の SpO_2 の減少のため治験薬投与を中止し解析から除外した。また、1 例はプラセボの反復投与後の SpO_2 の記録が評価不能であったため、主要解析から除外した。

Multiple-dose set（n = 25）では、年齢の平均値は 64.3 歳（範囲：49～76）、BMI の平均値は 26.0 kg/m^2（範囲：20.3～34.4）であった。被験者はすべて白人であり、そのうち 10 例が男性、15 例が女性であった。人口統計学的特性は、投与順序及び analysis set で同様であった。

【PK】：単回経口投与及び反復経口投与 9 時間後のダリドレキサントの平均血漿中濃度（SD）は、それぞれ 488 ng/mL（154）及び 662 ng/mL（226）であり、健康被験者や不眠障害患者における以前の試験成績と同程度であった。

【薬力学】：反復投与後、TST 中 SpO_2 の処方間差の平均値（90% CI）は 0.18%（−0.21～0.57）であった。90% CI の下限が−2%を上回ったため、ダリドレキサント 50 mg は睡眠中の SpO_2 対して影響はなかったと結論づけた。単回投与後の結果は反復投与後で認められた結果と同様であった。

SpO_2 が 90%未満の睡眠時間の割合は投与群間で同様であった。ダリドレキサント 50 mg とプラセボの投与群間差は、他の SpO_2 関連の評価項目においても認められなかった。ダリドレキサント 50 mg では、プラセボと比較し TST 中の AHI のわずかな増加［平均 1.81 回/h（90% CI：0.85～2.77）］が認められた。

ダリドレキサント 50 mg ではプラセボと比較して、TST を 33.2 分（90% CI：8.62～57.7）

及び睡眠効率インデックスを 6.96%（90% CI：1.86～12.06）延長させ、WASO を 15.3 分（90% CI：−34.69～4.03）減少させた。LPS については、プラセボとの差は認められなかった。

【安全性】：全体として、TEAE の発現頻度はダリドレキサント 50 mg とプラセボで同様であった［それぞれ 9 例（32.1%）、7 例（26.9%）］。重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。最も高頻度に報告された TEAE は、ダリドレキサント 50 mg 投与後の上咽頭炎（2/28 例）、プラセボ投与の胃腸炎及び頭痛（ともに 2/26 例）であった。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG、及び自殺念慮に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

中等度の COPD 患者における夜間の呼吸器機能に対して、ダリドレキサント 50 mg 単回及び反復投与は、臨床的に意味のある影響を及ぼすことなく、睡眠パラメータを改善した。

2.2.5.4 ID-078-110（モジュール 5.3.4.2.2）：軽度から中等度の OSA（閉塞性睡眠時無呼吸）患者におけるダリドレキサントの呼吸器系機能への影響（外国人）

ID-078-110 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.10 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-110 試験では、軽度から中等度の OSA（TST 中 5 ≤ AHI <30 回/h）患者を対象とした夜間の呼吸器系機能に対するダリドレキサント（錠剤）の単回投与及び反復投与の影響を単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験により評価した。また、PK、安全性、忍容性及び客観的睡眠パラメータを評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 28 例の被験者は、投与順序 AB 又は BA に 1:1 の割合で無作為に割付けられ、各試験期に、次の処方のうちいずれかの処方を受けた。

- 処方 A：ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回 5 日間
- 処方 B：プラセボを 1 日 1 回 5 日間

各投与期の間には 1～2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

治験薬は夜に投与した（就寝約 30 分前及び夕食の少なくとも 2 時間後）。治験薬は、Day 1 及び Day 5 には治験実施医療機関で投与され、Day 2～Day 4 には、被験者が自宅で服用した。

主要評価項目は、5 日間投与後の TST 中 AHI とした。5 回/h の投与群間差（ダリドレキサ

ント−プラセボ）を臨床的に意味のある閾値として事前に規定した。また、初回投与後の TST 中 AHI を探索的評価項目として評価した。

呼吸器系機能に関するその他の評価項目（non-REM／REM 睡眠中の AHI、TST／覚醒時間／non-REM／REM 中の SpO_2、TST 中の SpO_2 が、<90%、<85%及び<80%であった時間）、及び睡眠特性（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM の時間、LPS、WASO 及び睡眠効率インデックス）を評価した。

PK は、Day 1 及び Day 5（投与前）、並びに Day 2 及び Day 6（前夜の投与 9 時間後）の血漿中ダリドレキサント濃度の測定により評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG、並びに自殺念慮により評価した。

(3) 結果

【被験者】：登録した 28 例のうち、25 例が治験薬投与を完了し、3 例（ダリドレキサント投与後の 1 例及びプラセボ投与後の 2 例）が、試験期 1 でベースラインから 10 回/h を上回る AHI の増加のため治験薬投与を中止し、主要項目の解析から除外された。

Multiple-dose set（n=25）では、年齢の平均値は 60.6 歳（範囲：40～79）、BMI の平均値は 28.4 kg/m^2（範囲：23.4～33.6）であった。ほとんどの被験者は白人（96.0%）であり、15 例が男性、10 例が女性であった。人口統計学的特性は、投与順序及び analysis set で同様であった。

【PK】：単回経口投与及び反復経口投与 9 時間後のダリドレキサントの平均血漿中濃度（SD）は、それぞれ 445 ng/mL（126）及び 628 ng/mL（232）であった。これらの結果は、健康被験者や不眠障害患者を対象とした他の試験成績と同程度であった。

【薬力学】：反復投与後、TST 中 AHI の投与群間差（90% CI）は 0.74（−1.43～2.92 回/h）であった。90% CI の上限が 5 回/h を下回ったため、ダリドレキサント 50 mg は夜間の呼吸器系機能に対して影響を与えることはないと結論づけた。単回投与後の結果は反復投与後で認められた結果と同様であった。

また、TST 中 SpO_2［差の平均（90% CI）が 0.16%（−0.21～0.53%）］及び他の AHI 関連及び SpO_2 関連評価項目に対するダリドレキサント 50 mg の影響は認められなかった。

単回及び反復投与したときダリドレキサント 50 mg は、プラセボと比較して、TST をそれぞれ 39.6 分（90% CI：16.9～62.3）及び 38.8 分（19.7～57.9）延長させた。反復投与したとき、プラセボと比較して、睡眠効率インデックスも 8.04%（90% CI：4.05～12.0）増加し、WASO は 31.0 分（90% CI：−47.3～−14.7）短縮した。LPS については、顕著な投与群間差は認められなかった。単回投与後及び反復投与後の結果は同様であった。

【安全性】：TEAE の発現頻度はダリドレキサント 50 mg 投与後で 15.4%（4/26 例）、プラセボ投与後で 22.2%（6/27 例）であり同程度であった。重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

最も高頻度に報告された TEAE は、宿酔（ダリドレキサント 50 mg：2/26 例、プラセボ：1/27 例）及び膀胱炎（ダリドレキサント 50 mg ：1/26 例、プラセボ：2/27 例）であった。他の TEAE は、1 例のみに発現した。

中等度の無症状の血小板減少症 1 件（試験期 1 においてプラセボ投与後）を除き、すべての TEAE の重症度は軽度であった。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG、及び自殺念慮に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

軽度から中等度の OSA 患者における、夜間の呼吸器機能に対して、ダリドレキサント 50 mg 単回及び反復投与は臨床的に意味のある影響を及ぼすことなく、睡眠パラメータを改善した。

ダリドレキサントは軽度から中等度の OSA 患者に安全に投与することができる。

2.2.5.5 ID-078-117（モジュール 5.3.4.1.5）：QT 評価試験（外国人）

ID-078-117 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.17 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-117 試験では、健康な男性及び女性被験者を対象とし、補正した QT 間隔（QTc）に対する、ダリドレキサント（錠剤）の治療用量及び supratherapeutic dose での単回投与の影響を、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、オープンラベル、モキシフロキサシン対照、4 期クロスオーバー試験により評価した。また、ダリドレキサントの治療用量及び supratherapeutic dose の PK、安全性及び忍容性も評価した。

(2) デザイン及び試験方法

少なくとも 30 例の評価可能例を組み入れるため、計 36 例の男性及び女性被験者（男女比 1:1）が登録された。Williams 方格法によって定義された 12 の投与順序のいずれかに無作為に割付けられ、4 つの異なる期に、次の 4 つの処方を受けた。各処方の投与の間には 7～10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- 処方 A：ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与
- 処方 B：ダリドレキサント 200 mg を単回経口投与（supratherapeutic dose）
- 処方 C：プラセボを単回経口投与
- 処方 D：モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与

すべての治験薬は、夕食の少なくとも 4 時間後の就寝時に投与された。

PK 評価は、ダリドレキサントの C_{max}、T_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ の測定であった。ECG 評価項目は、心拍数（HR）で補正した QTcF（Fridericia 式で補正した QT 間隔）におけるプラセボ

で補正したベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）、ΔQTcF、ΔHR、ΔPR、ΔQRS、ΔΔHR、ΔΔPR、ΔΔQRS、また HR、QTcF、PR 及び QRS 間隔のカテゴリー別解析、治験薬投与を受けた被験者での T 波の形態変化及び U 波の発現とした。

モキシフロキサシンは、分析感度を示すための陽性対照薬として用いた。分析感度は、投与後 2～4 時間の間に少なくとも 1 時点において平均ΔΔQTcF が 5 ms を超えることを Bonferroni 補正した 1 標本片側 t 検定（有意水準 0.05/4、多重性考慮）により評価した。ダリドレキサント投与による QTc 延長を棄却するためは、モデルにより予測される平均ΔΔQTcF 及びその 90% CI の上限が、検討されたダリドレキサント濃度の測定範囲全体を通して、懸念される 10 ms の閾値を下回ることとした。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG により評価した。

(3) 結果

【被験者】：計 36 例の健康な男性及び女性被験者が無作為に割付けられ、少なくとも 1 回治験薬投与を受けた。1 例は嘔吐の有害事象のため、1 例は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）リスク地域を訪問した後の検疫が必要なため、及び 1 例は治験実施計画書からの逸脱のため、計 3 例が早期に治験薬投与を中止した。治験薬の投与を受けたすべての症例（中止例を含む 36 例）が解析対象集団に含まれた。年齢の平均値は 38.4 歳（範囲：18～53）、BMI の平均値は 25.2 kg/m^2（範囲：21.0～27.9）であった。被験者はすべて白人であり、18 例が男性、18 例が女性であった。

【PK】：ダリドレキサントは 50 mg 及び 200 mg の単回経口投与後、T_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ 1.50 時間（0.50～6.03）及び 2.50 時間（1.00～8.00）であった。C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量比例性を下回って増加した。C_{max} の幾何平均（95%CI）は、50 mg 及び 200 mg 投与後で、それぞれ 747 ng/mL（663～842）及び 1809 ng/mL（1622～2018）であり、AUC_{0-24} の幾何平均（95%CI）は、それぞれ 6535 ng·h/mL（5797～7367）及び 19258 ng·h/mL（16830～22038）であった（表 5-28）。

【薬力学】：モキシフロキサシン 400 mg 投与後に観察された平均ΔΔQTcF が、投与後 2～4 時間の間で 4 時点のうち 3 時点で 5 ms を超え、また p 値の範囲が 0.002～0.009 であったため、分析感度が確認された。

主要評価項目の解析では、モデルにより予測される平均ΔΔQTcF 及びその 90% CI が、ダリドレキサントの全濃度範囲（3030 ng/mL まで）を通して、10 ms 未満であったことが示された。ダリドレキサントの測定値 C_{max} の幾何平均 747 ng/mL（50 mg の用量）及び 1809 ng/mL（200 mg の用量）において、ΔΔQTcF 延長の平均（90%CI）は、それぞれ 1.40 ms（0.48～2.32）及び 1.84 ms（−0.12～3.79）であった。時点ごとの解析から、平均ΔΔQTcF 及びその両側 90%CI は、すべての時点で 10 ms を下回り、ダリドレキサントの血漿中濃度に応じた変化もなかった。カテゴリー別解析において、ダリドレキサントとプラセボの間で、

意味のある所見、又はカテゴリー別の外れ値の発現割合の不均衡は示されなかった。観察された QTcF の絶対値は、モキシフロキサシン（3 例）以外に、480 ms を上回ることはなく、また、ベースラインからの 60 ms を超える QTcF の変化は、いずれの投与群においても認められなかった。ダリドレキサント及びモキシフロキサシンの HR に対する影響は認められなかった。

【安全性】：重篤な有害事象は報告されなかった（スクリーニング時から EOS まで）。EOS 後の安全性のフォローアップ期間中に、重篤な有害事象 1 件（片頭痛発作による入院）が報告された。ダリドレキサント 50 mg 投与後の 1 例が嘔吐（投与前に発現した悪心の症状に伴った）によりに治験薬投与を中止した。最も高頻度に報告された TEAE は、頭痛（ダリドレキサント 200 mg：1 例、モキシフロキサシン 400 mg：2 例）であった。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサント投与による臨床的に意味のある QT 延長は示されなかった。

2.2.5.6 ID-078-118（モジュール 5.3.4.1.6）：夜間における、姿勢安定性への影響の検討（外国人）

ID-078-118 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.23 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-118 試験では、高齢者を含む健康成人を対象とし、ダリドレキサントを就寝前に投与し、夜中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、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、3way クロスオーバー試験により評価した。また、ダリドレキサントの安全性及び忍容性も評価した。

(2) デザイン及び試験方法

少なくとも 24 例の評価可能例を組み入れるため、計 36 例の男性及び女性（男女比 1:1）が登録された。被験者は処方 ABC、処方 CAB 又は処方 BCA の 3 つの処方順序のうち 1 つに無作為に割付けられた。各処方の投与の間には 5～7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- 処方 A：ダリドレキサント 25 mg を単回経口投与
- 処方 B：ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与
- 処方 C：プラセボを単回経口投与

すべての治験薬は、少なくとも夕食後 2 時間以上経過した後の、就寝 30 分前に経口投与

した。

治験薬の投与 4 時間後に、被験者に 1000Hz の音を聞かせることにより聴覚的覚醒を促した。音量は段階的に約 35 dB から 5dB 間隔で 100 dB まで増加させ聴覚的覚醒閾値（AAT）の評価を行った。覚醒後すぐに、姿勢安定性評価［重心動揺、Timed Up and Go（TUG）test］及び認知機能評価［Visual Verbal Learning Test（VVLT）］を実施した。主要評価項目を重心動揺計による姿勢安定性とし、その他の評価項目を AAT、TUG test 及び VVLT とした。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、並びに 12 誘導 ECG により評価した。

(3) 結果

【被験者】：計 36 例の高齢者を含む健康な成人が無作為に割付けられ、全例が試験を完了した。治験薬の投与を受けたすべての症例が解析対象集団に含まれた。年齢の平均値は 48.8（範囲：19～72）歳、BMI の平均値は 24.5（範囲：19.8～33.2）kg/m^2 であった。被験者の大半が白人（92%）であり、18 例が男性、18 例が女性であった。非高齢者と高齢者の年齢の平均値（範囲）は、それぞれ 28.7（19～60）歳及び 68.9（66～72）歳であった。

【薬力学】：主要評価項目である姿勢安定性の重心動揺では、ダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg のプラセボとの差の最小二乗平均（95% CI）は、それぞれ 36.7（2.2、71.3）mm 及び 65.9（31.4、100.4）mm となり、用量依存的に増加した。

その他の評価項目の解析における結果は以下の通りであった。

AAT：ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの平均聴覚的覚醒閾値はいずれの用量も約 60 dB であった。

TUG test：ダリドレキサントとプラセボとの差の最小二乗平均（95% CI）は、ダリドレキサント 25 mg で 0.142（0.017、0.267）秒、ダリドレキサント 50 mg で 0.462（0.337、0.587）秒であり、用量依存的にわずかに増加した。

VVLT：即時単語再生、遅延単語再生及び遅延単語認知において、いずれのダリドレキサント投与量においてもプラセボとの差は小さく、用量依存的ではなく、臨床的に意味のある差は認められなかった。

【安全性】：TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボで、それぞれ 19.4%（7/36 例）、27.8%（10/36 例）及び 25.0%（9/36 例）であった。TEAE の件数は、ダリドレキサント 50 mg で 17 件と最も多く、次いでダリドレキサント 25 mg で 13 件、プラセボで 11 件の順であった。最も多く報告された有害事象は頭痛、悪心及び浮動性めまいであり、これらはプラセボでも報告された。中枢神経系に関連する有害事象である傾眠（3 例）、平衡障害（1 例）、多幸気分（1 例）及び悪夢（1 例）は、ダリドレキサント投与のみで報告された。悪夢の 1 件（中等度）を除き、TEAE（40 件）はすべて軽度であった。

(4) 結論

ダリドレキサント就寝前投与後、被験者は夜間でも安全に活動できることが示された。

2.2.5.7 ID-078-121（モジュール 5.3.4.2.3）：重度の OSA（閉塞性睡眠時無呼吸）患者におけるダリドレキサントの呼吸機能への影響（外国人）

ID-078-121 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.24 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-121 試験では、重度の OSA（TST 中 AHI≥30 回/h）患者を対象とした夜間の呼吸機能に対するダリドレキサント 50 mg の単回投与及び反復投与の影響を単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2way クロスオーバー試験により評価した。また、PK、安全性、忍容性及び客観的睡眠パラメータを評価した。

(2) デザイン及び試験方法

計 16 例の被験者は、投与順序 AB 又は BA に 1:1 の割合で無作為に割付けられ、各試験期に、次の処方のうちいずれかの処方を受けた。

- 処方 A：ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回 5 日間
- 処方 B：プラセボを 1 日 1 回 5 日間

各投与期の間には 1～2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

治験薬は夜に投与した（就寝約 30 分前及び夕食の少なくとも 2 時間後）。治験薬は、Day 1 及び Day 5 には治験実施医療機関で投与され、Day 2～Day 4 には、被験者が自宅で服用した。

主要評価項目は、5 日間投与後の TST 中 AHI の処方間差（ダリドレキサント–プラセボ）とした。10 回/h の処方間差（ダリドレキサント–プラセボ）を臨床的に意味のある閾値として事前に規定した。

副次的評価項目は、5 日間投与後の TST 中 SpO_2 の処方間差（ダリドレキサント–プラセボ）とした。–2%の処方間差（ダリドレキサント–プラセボ）を臨床的に意味のある閾値として事前に規定した。

その他の評価項目として呼吸機能（TST／non-REM／REM 中の AHI、TST／non-REM／REM 中の SpO_2、SpO_2 が<90%、<85%及び<80%であった時間の割合及び酸素飽和度低下指数）、睡眠特性［TST、non-REM 及び REM の時間、LPS、WASO 及び睡眠効率の指標（SEI）］及び日中の機能（VAS による睡眠の質及び深さ、morning sleepiness、daytime alertness 及び毎日の機能能力、エプワース眠気尺度）を評価した。

PK は、Day 2 及び Day 6（前夜の投与 9 時間後）の血漿中ダリドレキサント濃度の測定により評価した。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG 並びに自殺念慮により評価した。

(3) 結果

【被験者】：登録した 16 例のうち、16 例が試験を完了した。

All-treated set（n=16）では、年齢の平均値は 63.1（範囲：49～78）歳、BMI の平均値は 30.7（範囲：21.3～36.9）kg/m^2 であった。すべての被験者が白人（100.0%）であり、15 例が男性、1 例が女性であった。人口統計学的特性は、投与順序及び analysis set で同様であった。

1 例が、試験期 1 の Day 5 に来院せず、また、すべての来院時に治験薬投与を受けなかった。そのため、当該被験者は Per protocol set から除外された。

【PK】：単回経口投与及び反復経口投与 9 時間後のダリドレキサントの平均血漿中濃度（95% CI）は、それぞれ 584（488～680）ng/mL 及び 704（493～915）ng/mL であった。これらの結果は、健康被験者や不眠障害患者を対象とした他の試験成績と同程度であった。

【薬力学】：反復投与後、TST 中 AHI の処方間差（ダリドレキサント−プラセボ）の片側 95% CI の上限（平均値）は 4.23（–3.74）回／h であった。臨床的に意味のある影響を検出するための最小閾値と規定した 10 回／h を有意（p=0.0046）に下回ったことから、ダリドレキサント 50 mg は夜間の呼吸機能に対して影響を与えることはないと結論づけた。単回投与後の結果は反復投与後で認められた結果と同様であった。

また、TST 中 SpO_2［処方間差（ダリドレキサントープラセボ）の片側 95% CI の下限（平均値）は–0.62（-0.12）%］及び他の AHI 関連及び SpO_2 関連評価項目に対するダリドレキサント 50 mg の影響は認められなかった。

単回及び反復投与したときダリドレキサント 50 mg は、プラセボと比較して、TST をそれぞれ 51.34（90% CI：27.32～75.36）分及び 32.54（6.87～58.21）分延長させた。反復投与したとき、プラセボと比較して、睡眠効率の指標（SEI）も 6.78（90% CI：1.42～12.14）%増加し、LPS は–10.30（90% CI：– 20.57～–0.02）%短縮した。WASO は–15.15（90% CI：–31.16～0.87）分であり、顕著な投与群間差は認められなかった。単回投与後及び反復投与後の結果は同様であった。

【安全性】：TEAE の発現頻度はダリドレキサント 50 mg 投与後で 12.5%（2/16 例）、プラセボ投与後で 6.3%（1/16 例）であり同程度であった。死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象はなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

最も高頻度に報告された TEAE は、傾眠（ダリドレキサント 50 mg：1/16 例、プラセボ：1/16 例）であった。他の TEAE は異常な夢及び頭痛がダリドレキサント 50 mg 投与の各 1 例に発現した。

すべての TEAE の重症度は軽度であった。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG 及び自殺念慮に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

重度の OSA 患者における、夜間の呼吸機能に対して、ダリドレキサント 50 mg 単回及び反復投与は臨床的に意味のある影響を及ぼすことなく、睡眠パラメータを改善した。

ダリドレキサントは重度の OSA 患者に安全に投与することができる。

2.2.5.8 ID-078-122（モジュール 5.3.3.1.4）：ダリドレキサントを投与した際の母乳中のダリドレキサント及びその主要な代謝物の量及び薬物動態の検討（外国人）

ID-078-122 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.25 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-122 試験では、健康な授乳婦を対象とし、ダリドレキサントを単回投与したときの母乳中のダリドレキサント及びその主要代謝物の移行量、乳児への 1 日投与量、薬物動態、安全性及び忍容性を、単一施設、オープンラベル試験により検討した。

(2) デザイン及び試験方法

本試験では、ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与した。その後、母乳中及び血漿中ダリドレキサント及び代謝物測定のための採取は投与 72 時間後まで行った。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG 並びに自殺念慮による評価を行った。

(3) 結果

【被験者】：計 10 例の授乳中女性が試験に組み入れられ、年齢の平均値は 30.4（範囲：20～36）歳、BMI の平均値は 26.6（範囲：23.0～29.1）kg/m^2 であった。被験者の 80%は白人であり、20%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。授乳期間及び授乳周期の平均値（SD）は、それぞれ 86（59）日及び 24 時間当たり 8.5（2.4）回であった。また、乳児の体重及び在胎齢の平均値（SD）は、それぞれ 5.5（1.7）kg 及び 276（10）日であった。

【母乳移行】：母乳中ダリドレキサント濃度は、ダリドレキサント 50 mg 投与後 2.0（中央値、範囲：2.0～10.0）時間後に最大（幾何平均：35.3 ng/mL、95%CI：29.9～41.6 ng/mL）に達し、その後、濃度は低下し、母乳における半減期（$t_{1/2,m}$）の幾何平均は 6.99（95%CI：5.49～8.91）時間であった。0 時間から無限大時間までの母乳中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty,m}$）の幾何平均は 391（95%CI：277～550）ng·h/mL であった。

母乳中へのダリドレキサント累積移行量［幾何平均（95%CI）］は、投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後で、それぞれ 0.009（0.005～0.014）mg 及び 0.010（0.006～0.017）mg であった。乳児への 1 日投与量は、0～24 時間で 0.009（幾何平均、95%CI：0.005～0.014）mg／日であった。

母乳中へのダリドレキサント移行率［幾何平均（95%CI）］は、投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後で、それぞれ 0.0172（0.0103～0.0287）%及び 0.0197（0.0114～0.0341）%であった。

乳児への相対投与量の幾何平均（95%CI）は、0～24 時間で 0.219（0.131～0.367）%であった。

【PK】：血漿中ダリドレキサント濃度は、ダリドレキサント 50 mg 投与後 1.5（中央値、範囲：1.0～8.0）時間後に最大（幾何平均：1772 ng/mL、95%CI：1480～2121 ng/mL）に達し、その後、濃度は低下し、$t_{1/2}$ の幾何平均は 7.76（95%CI：6.28～9.59）時間であった。$AUC_{0-\infty,m}$ の幾何平均は 17904（95%CI：12246～26176）ng· h/mL であった。母乳中のダリドレキサントの $AUC_{0-\infty,m}$ 及び $C_{max,m}$ は血漿中の曝露量と比較して約 46 倍及び 50 倍低かった。

【安全性】：TEAE の発現頻度は 50%（5/10 例）に合計 13 件であった。中等度の 4 件（麦粒腫、頭痛、悪心及び嘔吐）を除き、報告された他のすべての有害事象（9 件）は軽度であった。死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象はなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。最も多く報告された有害事象は頭痛であった。麦粒腫、口渇、紅斑及び乳頭痛は、いずれも治験薬投与と関連なしと判断された。

治験薬の投与後、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査、12 誘導 ECG 及び自殺念慮に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

授乳婦におけるダリドレキサント 50 mg 単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。

2.2.6 生物学的同等性試験

2.2.6.1 ID-078-124（モジュール 5.3.1.2.1）：25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性試験（日本人）

ID-078-124 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.19 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-124 試験では、64 例の健康な日本人成人男性被験者を対象とし、ダリドレキサントの 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性を、単施設、無作為化、オープンラベル、2 期クロスオーバー試験により検討した。

(2) デザイン及び試験方法

64 例の健康な男性を、ダリドレキサントの 25 mg 錠×2 錠→50 mg 錠×1 錠、又は、50 mg 錠×1 錠→25 mg 錠×2 錠のいずれかの投与順に無作為に割付け、朝に投与を行った。2 つの投与日の間に少なくとも 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

投与 24 時間後までの採血により薬物動態を評価し、25 mg 錠×2 錠と 50 mg 錠×1 錠の生物学的同等性は、C_{max} 及び AUC_{0-t} により判定した。なお、最終採血ポイントは投与後 24 時間であった。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床

検査、12 誘導 ECG により評価した。

(3) 結果

【被験者】：64 例の日本人成人男性被験者が組み入れられた。クロスオーバー法により、ダリドレキサントの 25 mg 錠×2 錠→50 mg 錠×1 錠、又は、50 mg 錠×1 錠→25 mg 錠×2 錠のいずれかの投与順によりダリドレキサント 50 mg の単回投与を 2 回受けた。3 例が 2 期目の投与を受ける前に治験を中止し、1 例は 2 期目（ダリドレキサント 50 mg 錠×1 錠）の治験薬を投与された後に有害事象（感染性腸炎）により治験を中止したため、2 期を完了したのは 60 例であった。年齢の平均値は 24.6 歳（範囲：20～39）であった。BMI の平均値は 21.35（範囲：18.5～24.7 kg/m^2）であった。

【PK】：C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び 24 時間後までの血漿中濃度より算出した終末相半減期 $t_{1/2\ (0-24)}$ はいずれも、25 mg 錠×2 錠と 50 mg 錠×1 錠で同様の数値であった。50 mg 錠×1 錠に対する 25 mg 錠×2 錠の幾何平均比（90% CI）は、C_{max} で 1.1006（1.0296～1.1764）、AUC_{0-t} で 1.0166（0.9682～1.0675）であった。いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和 2 年 3 月 19 日、薬生薬審発 0319 第 1 号）」[薬生薬審発 0319 第 1 号 2020]により定義されている生物学的同等の許容域（0.8～1.25）の範囲内であったため、ダリドレキサント 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性が確認された。

【安全性】：重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されなかった。最も高頻度に報告された TEAE は傾眠であり、25 mg 錠×2 錠と 50 mg 錠×1 錠で、それぞれ 96.8%、95.2%の被験者で認められた。傾眠以外に、3 例以上の被験者に見られた TEAE はなかった。

治験薬投与後、バイタルサイン、体重、身体所見、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠と 50 mg 錠×1 錠の PK パラメータを比較した結果、25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性が示された。また、ダリドレキサント投与後に見られた TEAE のほとんどは傾眠であり、良好な安全性が示された。

本試験の結果より、ダリドレキサント 50 mg を投与する際は、25 mg 錠×2 錠又は 50 mg 錠×1 錠のいずれかを選択することが可能である。

2.2.6.2 ID-078-127（モジュール 5.3.1.2.3）：10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性試験（日本人）

ID-078-127 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.1.22 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078-127 試験では、38 例の健康な日本人成人被験者を対象とし、ダリドレキサントの 10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性を、単施設、無作為化、オープンラベル、2 期クロスオーバー試験により検討した。

(2) デザイン及び試験方法

38 例の健康な男女を、ダリドレキサントの 10 mg 錠×5 錠→25 mg 錠×2 錠、又は、25 mg 錠×2 錠→10 mg 錠×5 錠のいずれかの投与順に無作為に割付け、朝に投与を行った。2 つの投与日の間に 7～16 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

投与 48 時間後までの採血により薬物動態を評価し、10 mg 錠×5 錠と 25 mg 錠×2 錠の生物学的同等性は、C_{max} 及び AUC_{0-t} により判定した。なお、最終採血ポイントは投与後 48 時間であった。

安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導 ECG により評価した。

(3) 結果

【被験者】: 38 例の日本人成人被験者が組み入れられた。クロスオーバー法により、ダリドレキサントの 10 mg 錠×5 錠→25 mg 錠×2 錠、又は、25 mg 錠×2 錠→10 mg 錠×5 錠のいずれかの投与順によりダリドレキサント 50 mg の単回投与を 2 回受けた。治験を中止した症例はなく、38 例全例が 2 期を完了した。年齢の平均値は 49.2 歳（範囲：32～63）であった。BMI の平均値は 23.5（範囲：19.2～29.6 kg/m^2）であった。

【PK】: C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ はいずれも、10 mg 錠×5 錠と 25 mg 錠×2 錠で同様の数値であった。25 mg 錠×2 錠に対する 10 mg 錠×5 錠の幾何平均比（90% CI）は、C_{max} で 1.1006（1.0273～1.1791）、AUC_{0-t} で 0.9518（0.8880～1.0202）であった。いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和 2 年 3 月 19 日、薬生薬審発 0319 第 1 号）[薬生薬審発 0319 第 1 号 2020]」により定義されている生物学的同等の許容域（0.8～1.25）の範囲内であったため、ダリドレキサント 10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性が確認された。

【安全性】: 重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されなかった。最も高頻度に報告された TEAE は傾眠であり、10 mg 錠×5 錠と 25 mg 錠×2 錠で、それぞれ 100%、97.4%の被験者で認められた。傾眠以外に、各投与群で 2 例以上の被験者に見られた TEAE はなかった。

治験薬投与後、バイタルサイン、身体所見、臨床検査及び 12 誘導 ECG に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

(4) 結論

ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠と 25 mg 錠×2 錠の PK パラメータを比較した結果、10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性が示された。また、ダリドレキサント投与後に見られ

た TEAE のほとんどは傾眠であり、良好な安全性が示された。

2.3 不眠障害患者における臨床薬理の検討

2.3.1 AC-078A201 試験（外国人：モジュール 5.3.5.1.5）

AC-078A201 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.2.1 に記載した。

(1) 試験の目的

AC-078A201 試験は、男性及び女性の成人不眠障害患者を対象とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、並行群間、睡眠ポリグラフ（PSG）用量反応性試験であった。

(2) デザイン及び試験方法

計 360 例の被験者は、ダリドレキサント 5、10、25、50 mg、プラセボ又はゾルピデム 10 mg のいずれかに無作為に割付けられ 1 日 1 回 29 日間経口投与を受けた。血漿中ダリドレキサント濃度は、Day 2、Day 15 及び Day 29 の投与約 9～10 時間後に測定した。

(3) 結果

【被験者】：ダリドレキサント投与を受けたすべての被験者は PK analysis set に含まれた（n = 239）。Full analysis set では、被験者の 64.1%が女性であり、白人が 89.4%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 9.7%であった。スクリーニング時の年齢の平均値は 44.7 歳（範囲：18～64 歳）、BMI の平均値（SD）は 25.17（3.28）kg/m^2 であった。Full analysis set の人口統計学的特性は、すべての投与群で同様であった。

【PK】：血漿中ダリドレキサント濃度は用量に伴って増加し、Day 2 投与の翌朝（Day 3）の平均血漿中濃度（SD）は、ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 54 ng/mL（34）、122 ng/mL（67）、223 ng/mL（123）及び 433 ng/mL（231）であった。Day 2 及び Day 29 間の血漿中濃度の増加は認められないか、わずかな増加であった。Day 29 の平均血漿中濃度（SD）は、ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 53 ng/mL（41）、120 ng/mL（73）、233 ng/mL（161）及び 458 ng/mL（244）であった。男性及び女性被験者における血漿中濃度は、すべての用量で同様であった。投与翌朝の血漿中ダリドレキサント濃度と安全性評価として実施した DSST、KSS、Sheehan 機能障害評価尺度（SDS）及び VAS による朝の眠気の間に相関はなかった。

(4) 結論

成人の不眠障害患者にダリドレキサントを投与したとき、翌朝の血漿中ダリドレキサント濃度は用量に伴い増加したが、4 週間の投与期間にわたって累積は認められないか、わずかな累積しか認められなかった。男性及び女性被験者間では、すべての用量及びすべての時点で違いは認められなかった。翌日の持越し効果が示されなかったこととともに、本試験の

PK 成績は、不眠障害患者を対象にダリドレキサントを 10 mg、25 mg 及び 50 mg の用量で 3 ヵ月間投与する、第 3 相検証試験の実施を支持するものであった。

2.3.2 AC-078A202 試験（外国人：モジュール 5.3.5.1.6）

AC-078A202 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.2.2 に記載した。

(1) 試験の目的

AC-078A202 試験は、男性及び女性の高齢不眠障害患者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、5 期、5 処方クロスオーバー、PSG 用量反応性試験であった。

(2) デザイン及び試験方法

計 58 例の被験者は、それぞれ異なる試験期で、5 つの二重盲検の試験処方（ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボの 1 日 1 回 2 日間経口投与）で、5 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けられた。各処方の投与の間には 5～12 日間のウォッシュアウト期間を設けた。血漿中ダリドレキサント濃度は、投与の翌朝、投与約 9～10 時間後に測定した。

(3) 結果

【被験者】：ダリドレキサントの投与を受けた被験者のうち、治験薬投与後の PK サンプルが得られなかった 1 例を除き、すべての被験者が PK analysis set に含まれた（n=57）。Full analysis set では、被験者の 67.2%が女性で、白人は 93.1%、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 5.2%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民は 1.7%であった。スクリーニング時の年齢の平均値は 70.2 歳（範囲：65～85）、BMI の平均値（SD）は 25.79（2.89）kg/m^2 であった。

【PK】：血漿中ダリドレキサント濃度は用量に伴って増加し、Day 2 投与の翌朝（Day 3）の平均血漿中濃度（SD）は、ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 64 ng/mL（28）、131 ng/mL（63）、277 ng/mL（109）及び 557 ng/mL（191）であった。男性と女性被験者における血漿中濃度は、すべての用量で同程度であった。投与翌朝の血漿中ダリドレキサント濃度と、安全性評価として実施した DSST、KSS、SDS 及び VAS による朝の眠気の間に相関はなかった。

(4) 結論

高齢不眠障害患者にダリドレキサントを投与したとき、血漿中ダリドレキサント濃度は用量に伴って増加し、男性及び女性被験者では、各用量で同程度であった。

2.3.3 ID-078A206 試験（日本人：モジュール 5.3.5.1.7）

ID-078A206 試験の目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.2.3 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078A206 試験は、日本人の不眠障害患者を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を検討するための多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 期、4 処方クロスオーバー、PSG 用量反応性試験であった。

(2) デザイン及び試験方法

最初の試験パートでは、計 47 例の被験者は、4 つの治療期で、4 つの二重盲検の試験処方（ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 2 日間経口投与）の 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けられた。各処方の投与の間には 5～12 日間のウォッシュアウト期間を設けた。血漿中ダリドレキサント濃度は、投与の翌朝、投与約 9～10 時間後に測定した。全 47 例の被験者は 2 番目の試験パートである、自宅での 12 日間の並行群投与期間に進み、被験者は最初の試験期で受けた最後の用量で投与を継続した。

(3) 結果

【被験者】：全 47 例の日本人男性及び女性被験者が無作為に割付けられた。ダリドレキサントの投与を受けたすべての被験者は PK analysis set に含まれた（n＝47）。被験者のうち男性が 53.2%であった。スクリーング時の年齢の平均値は 50.4 歳（範囲：26～64）及び BMI の平均値は 22.7（範囲：18.6～28.5）kg/m^2 であった。

【PK】：血漿中ダリドレキサント濃度は用量に伴って増加し、Day 2 投与の翌朝（Day 3）の平均血漿中濃度（SD）は、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 93.8 ng/mL（49.7）、227.9 ng/mL（127.0）及び 386.1 ng/mL（205.4）であった。男性及び女性被験者における血漿中濃度は、各用量で同程度であり、海外で実施された第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202）及び第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）で観察された値と大きな違いはなかった。治験薬投与後の翌朝に評価した DSST 及び KSS-J（日本語版 KSS）では、いずれの用量においても、翌日の持越し効果は認められなかった。

(4) 結論

日本人の不眠障害患者において、翌朝の血漿中ダリドレキサント濃度は用量に伴って増加し、男性及び女性被験者では各用量で同程度であった。ダリドレキサントの血漿中濃度は海外で実施した第 2 相及び第 3 相試験で観察された値と大きな違いはなかった。また、翌日の持越し効果はいずれの用量でも認められなかった。

2.3.4 第 3 相検証試験（外国人）（ID-078A301 試験：モジュール 5.3.5.1.1 及び ID-078A302 試験：モジュール 5.3.5.1.2）

ID-078A301 及び ID-078A302 試験の、目的、方法、結果等の概要は、モジュール 2.7.6.2.4 及びモジュール 2.7.6.2.5 に記載した。

(1) 試験の目的

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験は、第 3 相検証試験であり、ダリドレキサントの検討用量（ID-078A301 試験：25 mg 及び 50 mg、ID-078A302 試験：10 mg 及び 25 mg）以外は、同一の試験デザインにて実施した。

(2) デザイン及び試験方法

両試験とも、成人及び高齢不眠障害患者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間の第 3 相試験であり、客観的、主観的睡眠パラメータ、ダリドレキサントの安全性、忍容性及び退薬症状、反跳性不眠、翌日の持越し効果を検討した。

血漿中ダリドレキサント濃度は、治験薬投与開始 4 週後及び 12 週後の投与約 9～10 時間後の値を測定した。

(3) ID-078A301 試験の結果

【被験者】：計 930 例の被験者は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg、及びプラセボに 1:1:1 の割合で無作為に割付けられた。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与を受けた被験者のうち、二重盲検期に PK サンプルが得られなかった被験者を除いた被験者が PK analysis set に含まれた（n=601）。Full analysis set では、被験者の多くは女性（67.1%）で、白人（90.2%）であった。スクリーニング時の被験者の年齢の平均値は 55.4 歳（範囲：18～88）で、高齢者（65 歳以上）は治験対象集団の 39.1%を占めていた。BMI の平均値（SD）は 26.4（4.3）kg/m^2 であった。

【PK】：ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg の、投与約 9～10 時間後の朝の平均（SD）血漿中濃度は、投与 4 週後で、それぞれ 293 ng/mL（171）及び 514 ng/mL（289）、12 週後で 275 ng/mL（178）及び 511 ng/mL（324）であった。

(4) ID-078A302 試験の結果

【被験者】：全 924 例の被験者は、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、及びプラセボに 1:1:1 の割合で無作為に割付けられた。ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg の投与を受けた被験者のうち、二重盲検期に PK サンプルが得られなかった被験者を除いた被験者が PK analysis set に含まれた（n=595）。Full analysis set では、被験者の多くは女性（69.0%）で、白人（87.8%）であった。スクリーニング時の被験者の年齢の平均値は 56.7 歳（範囲：19～85）で、高齢者（65 歳以上）は治験対象集団の 39.3%を占めていた。BMI の平均値（SD）は 26.1（4.3）kg/m^2 であった。

【PK】：ダリドレキサントの 10 mg 及び 25 mg の、投与約 9～10 時間後の朝の平均（SD）血漿中濃度は、4 週後で、それぞれ 126 ng/mL（84）及び 299 ng/mL（199）、12 週後で 123 ng/mL（78）及び 283 ng/mL（187）であった。

(5) 結論

両試験ともに、4 週後から 12 週後で血漿中ダリドレキサントの累積は認められなかった。平均血漿中濃度はおおむね用量に比例して増加し、65 歳の以上の高齢者では、65 歳未満の被験者と比較して、わずかに高かった（表 3-13 参照）。また、男性被験者に比べて女性被験者では、血漿中ダリドレキサント濃度はわずかに高く、BMI の増加に伴って増加する傾向があった。ダリドレキサントの PK に対する年齢、性別及び BMI の影響は、第 3.1.6 項に記載した。

ダリドレキサント 25 mg を投与された被験者における血漿中薬物濃度は両試験で同程度であった

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験で収集した PK 及び薬力学データを示した。安全性及び忍容性データはモジュール 2.7.4 に示した。

3.1 薬物動態

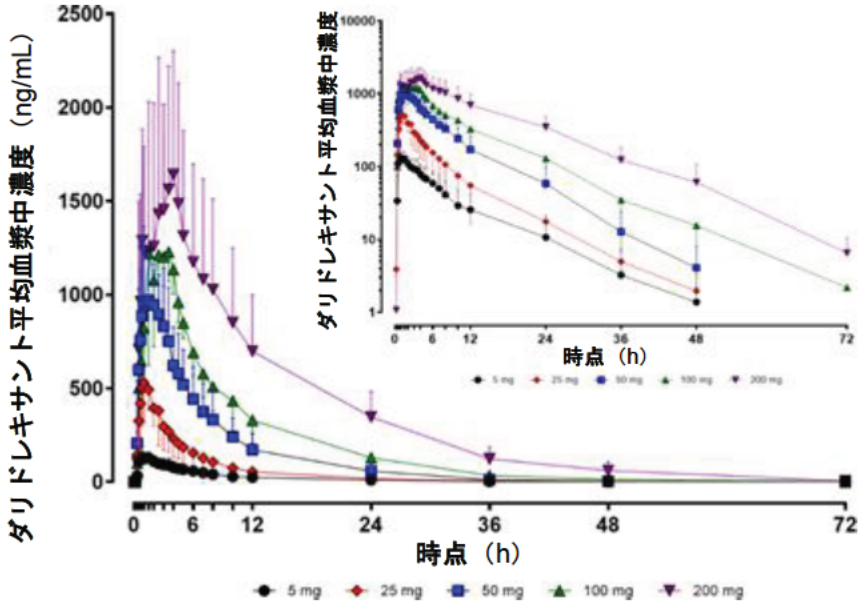
3.1.1 健康被験者にダリドレキサントを単回投与したときの PK

3.1.1.1 外国人健康被験者に対してダリドレキサントを単回投与したときの PK

外国人健康被験者に対してダリドレキサントを単回投与したときの薬物動態プロファイルは、臨床薬理試験 9 試験（AC-078-101、AC-078-102、AC-078-104、AC-078-105、ID-078-107、ID-078-111、ID-078-113、ID-078-114 及び ID-078-117 試験）で検討した。AC-078-101 試験においてダリドレキサント 5～200 mg を単回投与したときの薬物動態プロファイルを図 3-1 に示し、薬物動態パラメータは表 5-1 に要約した。

また、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を用いた臨床薬理試験で推定された薬物動態パラメータの要約を表 3-1 に示した。全体的に、ダリドレキサントを単回投与したときの PK は速やかな吸収を示した。その後、組織分布と消失過程が組み合わさることで、ダリドレキサントの濃度は多相性に低下した。全試験を通して $t_{1/2}$ は約 8 時間程度であり、一般的な睡眠時間に近い値を示した（表 3-1）。

図 3-1. AC-078-101 試験：健康被験者に対してダリドレキサント 5～200 mg を単回投与したときの血漿中濃度-時間プロファイル（線形目盛及び片対数目盛）（HGC、N = 6/用量）



算術平均（+又は–SD）を提示

表 3-1. 健康被験者に対してダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で単回投与したとき（反復投与の場合、投与 1 日目）の薬物動態パラメータ（HGC 及び錠剤）

用量	試験／製剤／集団	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25 mg	AC-078-101／HGC／成人	6	632 (516, 774)	1.00 (0.8, 2.5)	2568 (1612, 4092)	6.1 (4.1, 9.1)
25 mg	AC-078-102（パート A）[1]／HGC／成人	8	614 (466, 810)	1.17 (1.0, 3.0)	3502 (2413, 5084)	5.9 (4.8, 7.3)
25 mg	AC-078-102（パート B）／HGC／高齢者	6	837 (746, 940)	1.00 (0.5, 2.0)	4723 (3281, 6799)	9.8 (7.8, 12.2)
25 mg	AC-078-104／HGC／成人	20	716 (613, 836)	0.97 (0.5, 3.0)	4252 (3414, 5295)	7.6 (6.3, 9.2)
25 mg	AC-078-105[1]）白人／HGC／成人	8	740 (491, 1116)	1.25 (1.0, 2.0)	4449 (2984, 6633)	7.6 (5.4, 10.9)
25 mg	AC-078-105[1]）日本人／HGC／成人	8	737 (519, 1046)	1.10 (0.5, 3.0)	3870 (2632, 5692)	8.7 (8.1, 9.4)
25 mg	ID-078-112／錠剤／やや高齢の成人	8	846 (697, 1027)	1.00 (0.5, 1.5)	5165 (4021, 6634)	11.0 (8.5, 14.2)
25 mg	ID-078-115／錠剤／やや高齢の成人	7	794 (445, 1417)	0.75 (0.50, 3.00)	4804 (2496, 9247)	11.4 (7.6, 17.1)
25 mg	ID-078-116[1]）日本人／錠剤／成人	6	720 (568, 914)	0.50 (0.5., 3.0)	3821 (2941, 4964)	6.0 (4.5, 7.9)
25 mg	ID-078-116[1]）日本人／錠剤／高齢者	6	808 (639, 1021)	0.50 (0.5, 1.0)	3754 (3026, 4656)	11.3 (8.6, 15.0)
50 mg	AC-078-101／HGC／成人	6	1231 (963, 1576)	2.00 (0.7, 3.0)	6947 (4838, 9976)	5.9 (4.8, 7.4)
50 mg	AC-078-105[1]）白人／HGC、成人	8	1215 (883, 1673)	0.75 (0.5, 2.0)	5741 (4725, 6976)	6.0 (4.2, 8.5)
50 mg	AC-078-105[1]）日本人／HGC、成人	8	1183 (974, 1439)	1.25 (0.5, 3.0)	6756 (5792, 7880)	7.2 (5.7, 9.0)
50 mg	ID-078-107／錠剤／成人[2]	67	1115 (1012, 1229)	1.05 (0.55, 6.13)	6715 (6067, 7431)	7.5 (6.7, 8.3)
50 mg	ID-078-111／錠剤／成人	19	1348 (1133, 1604)	1.50 (0.48, 5.00)	8834 (7016, 11122)	7.9 (6.6, 9.6)
50 mg	ID-078-113（絶食時）／錠剤／成人	19	947 (806, 1112)	2.00 (0.5, 5.0)	7556 (6358, 8981)	8.9 (7.7, 10.3)
50 mg	ID-078-114[1]／錠剤／成人	23	1050 (904, 1219)	1.50 (0.50, 1.52)	5194 (4426, 6096)	7.8 (6.6, 9.1)
50 mg	ID-078-116[1]）日本人／錠剤／成人	6	842 (453, 1565)	0.75 (0.5, 3.0)	6773 (4519, 10153)	6.8 (5.4, 8.5)
50 mg	ID-078-116[1]）日本人／錠剤／高齢者	6	1047 (879, 1246)	0.75 (0.5, 2.0)	6148 (4602, 8214)	9.6 (7.7, 11.9)
50 mg	ID-078-117／錠剤／成人（夜間投与）	35	747 (663, 842)	1.50 (0.50, 6.03)	6535 (5797, 7367)	8.5 (7.4, 9.8)
50 mg	ID-078-120／錠剤／成人	24	753 (579, 980)	1.00 (0.75, 4.00)	-[3] -[3]	9.2 (7.9, 10.8)

データは幾何平均（95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
1)：反復投与時の Day 1 のデータ
2)：レクリエーションドラッグ使用者
3)：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 5.3.3.3.2、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 5.3.3.3.3、モジュール 5.3.3.1.3、モジュール 5.3.4.1.5

3.1.1.2 日本人健康被験者に対してダリドレキサントを単回投与したときの PK

日本人を対象としたダリドレキサントの単回投与試験は実施していない。表 3-1 では、日本人を対象とし反復投与時の PK を検討した 2 試験（AC-078-105 及び ID-078-116 試験）の投与 1 日目の薬物動態パラメータも示した。日本人にダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を単回投与した時（反復投与時の 1 日目）、外国人と同様に速やかな吸収を示し、日本人と外国人の間で薬物動態パラメータはほぼ同様であった。

3.1.2 健康成人にダリドレキサントを反復投与したときの PK

3.1.2.1 外国人健康成人にダリドレキサントを反復投与したときの PK

外国人健康成人にダリドレキサントを反復投与したときの薬物動態プロファイルは、AC-078-102 試験パート A、AC-078-104 試験及び AC-078-105 試験で検討した。主な結果を表 3-2 に要約した。

AC-078-102 試験パート A、AC-078-104 試験及び AC-078-105 試験では、ダリドレキサント（HGC）を 10～75 mg の用量範囲で 1 日 1 回 5 日間投与したときの PK を検討した。定常状態には 3 日以内に到達し、累積は認められなかった（AC-078-102 試験パート A 及び AC-078-105 試験において検討した用量を通して累積係数の算術平均が 1.1 であったことから確認）。累積が認められなかったことと一致し、反復投与時の T_{max}、C_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ は単回投与時（第 3.1.1 項参照）と同程度であった。

ダリドレキサントの反復投与時の薬物動態プロファイルは単回投与時と同様で、累積が認められないことから、ダリドレキサントの薬物動態プロファイルは不眠症治療薬として適切であると考えられた。

表 3-2. 健康被験者（外国人）に対してダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 及び 75 mg を反復投与したときの Day 1 及び Day 5 の薬物動態パラメータ（HGC）

試験／時点	用量	N	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）	累積係数（AUC_{0-24} Day 5/Day 1）
AC-078-102（パート A）／Day 1	10 mg	8	256 (224, 294)	1.00 (0.5, 1.0)	1156 (962, 1388)	5.9 (4.5, 7.6)	-
	25 mg	8	614 (466, 810)	1.17 (1.0, 3.0)	3502 (2413, 5084)	5.9 (4.8, 7.3)	-
	75 mg	7	1225 (766, 1960)	1.98 (1.0, 4.0)	8583 (5797, 12707)	9.2 (6.3, 13.6)	-
AC-078-102（パート A）／Day 5	10 mg	8	280 (214, 366)	1.00 (0.5, 1.1)	1293 (1069, 1563)	5.6 (4.2, 7.4)	1.13 (0.18)
	25 mg	8	616 (445, 852)	1.00 (1.0, 4.0)	3805 (2695, 5371)	6.7 (5.1, 8.8)	1.10 (0.16)
	75 mg	7	1308 (885, 1933)	1.07 (1.0, 1.1)	8940 (6441, 12410)	8.5 (6.8, 10.8)	1.07 (0.23)
AC-078-104 Day 2（単回投与）	25 mg	20	716 (613, 836)	0.97 (0.5, 3.0)	4252 (3414, 5295)	7.6 (6.3, 9.2)	-
AC-078-104 Day 8（5 日間投与の 5 日目）	25 mg	20	783 (655, 935)	1.25 (0.5, 3.0)	4917 (3924, 6162)	8.5 (7.2, 10.1)	-
AC-078-105 Day 1	25 mg	8	740 (491, 1116)	1.25 (1.0, 2.0)	4449 (2984, 6633)	7.6 (5.4, 10.9)	-
AC-078-105 Day 5	25 mg	8	903 (588, 1387)	1.00 (1.0, 2.0)	4673 (3017, 7237)	7.2 (5.1, 10.2)	1.06 (0.11)
AC-078-105 Day 1	50 mg	8	1215 (883, 1673)	0.75 (0.5, 2.0)	5741 (4725, 6976)	6.0 (4.2, 8.5)	-
AC-078-105 Day 5	50 mg	8	1006 (856, 1182)	2.25 (2.0, 4.0)	6306 (5000, 7954)	5.6 (4.3, 7.2)	1.11 (0.19)

データは幾何平均（95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）、累積係数は算術平均比（SD）を提示
すべての試験で HGC 製剤を使用した
AC-078-105 試験のデータは白人被験者から取得した
AC-078-104 試験で累積係数は算出しなかった
出典：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

3.1.2.2 日本人健康成人にダリドレキサントを反復投与したときの PK

健康な日本人を対象にダリドレキサントを反復投与したときの PK を、AC-078-105 試験及び ID-078-116 試験で検討した。主な薬物動態パラメータを表 3-3 に要約した。

AC-078-105 試験では、ダリドレキサント（HGC）の 25 mg、50 mg を 1 日 1 回 5 日間投与、ID-078-116 試験では、ダリドレキサント（錠剤）の 10 mg、25 mg、50 mg を 1 日 1 回 4 日間投与した。

HGC を使用した AC-078A105 試験では、AUC_{0-24} が 1 日目と比較し、5 日目でやや増加したことから、累積係数はダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 1.45 及び 1.29 となったが、錠剤を使用した ID-078-116 試験において、1 日目と 4 日目の AUC_{0-24} から算出した累積係数は、

10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、1.06、1.06 及び 0.97 と、反復投与による累積は認められなかった。また、いずれの試験においても C_{max} は、1 日目より 4 日目又は 5 日目でやや高くなり、$t_{1/2}$ は 1 日目と 4 日目又は 5 日目でほとんど変化はなかった。

以上より、日本人にダリドレキサントを反復投与した時の薬物動態において、累積は見られず、外国人に反復投与した際の薬物動態プロファイルと同様であった。

表 3-3. 健康被験者（日本人）に対してダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg を反復投与したときの Day 1 及び反復投与後（Day 4 又は Day 5）薬物動態パラメータ

試験／時点	用量	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	累積係数
AC-078-105 Day 1	25 mg (HGC)	8	736.80 (518.76, 1046.48)	1.10 (0.5, 3.0)	3870.49 (2631.82, 5692.15)	8.73 (8.14, 9.37)	
AC-078-105 Day 5	25 mg (HGC)	8	977.32 (739.40, 1291.80)	1.85 (1.0, 3.7)	5241.54 (3816.00, 7199.62)	8.21 (7.06, 9.56)	1.454
AC-078-105 Day 1	50 mg (HGC)	8	1183.44 (973.52, 1438.62)	1.25 (0.5, 3.0)	6756.04 (5792.24, 7880.22)	7.16 (5.70, 8.98)	
AC-078-105 Day 5	50 mg (HGC)	8	1402.93 (1147.36, 1715.42)	1.00 (0.5, 3.0)	8255.59 (6439.29, 10584.21)	6.78 (5.16, 8.91)	1.289
ID-078-116 Day 1	10 mg (錠剤)	6	308.25 (243.71, 389.90)	0.75 (0.5, 3.0)	1407.95 (1223.71, 1619.94)	5.43 (4.29, 6.88)	
ID-078-116 Day 4	10 mg (錠剤)	6	442.43 (372.46, 525.55)	0.50 (0.5, 0.5)	1489.32 (1333.64, 1663.18)	5.73 (4.87, 6.74)	1.06 (0.105)
ID-078-116 Day 1	25 mg (錠剤)	6	720.10 (567.51, 913.72)	0.50 (0.5, 3.0)	3820.61 (2940.78, 4963.65)	5.97 (4.54, 7.85)	
ID-078-116 Day 4	25 mg (錠剤)	6	833.79 (597.83, 1162.89)	0.50 (0.5, 2.0)	4030.45 (3180.54, 5107.48)	6.33 (5.24, 7.64)	1.06 (0.147)
ID-078-116 Day 1	50 mg (錠剤)	6	842.39 (453.47, 1564.87)	0.75 (0.5, 3.0)	6773.43 (4518.63, 10153.38)	6.78 (5.42, 8.49)	
ID-078-116 Day 4	50 mg (錠剤)	6	1161.78 (725.59, 1860.20)	0.50 (0.5, 3.0)	6525.32 (4645.20, 9166.39)	6.33 (4.52, 8.86)	0.97 (0.156)

データは幾何平均（95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
累積係数は算術平均比（SD）、AC-078-105 試験は AUC_{0-24} Day 5/Day 1、ID-078-116 試験は AUC_{0-24} Day 4/Day 1（SD）を提示
AC-078-105 試験のデータは日本人被験者、ID-078-116 試験のデータは非高齢者から取得した
出典：モジュール 5.3.3.3.1、モジュール 5.3.3.1.3

3.1.3 ダリドレキサントを夜に投与したときの薬物動態

3.1.3.1 AC-078-102、ID-078-108、ID-078-109、ID-078-110、ID-078-121 試験

AC-078-102 試験パート C において、成人及び高齢者に対してダリドレキサント 25 mg を夜に 7 日間投与した後の翌朝（投与 8 時間後）のダリドレキサント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%）高値であることが示された（表 3-4）。また、ダリドレキサ

ント 25 mg の夜間反復投与後、薬物動態パラメータは、朝投与後の値と同程度であった（表 5-3）。

ID-078-108 試験（自動車運転試験：モジュール 5.3.4.1.2）、ID-078-109 試験（COPD 患者試験：モジュール 5.3.4.2.1）、ID-078-110 試験（軽度から中等度の OSA 患者試験：モジュール 5.3.4.2.2）及び ID-078-121 試験（重度の OSA 患者試験：モジュール 5.3.4.2.3）において、ダリドレキサント 50 mg 反復投与（ID-078-108 試験では 4 日間、ID-078-109 試験、ID-078-110 試験及び ID-078-121 試験では 5 日間）した後の翌朝（投与 8 時間又は 9 時間後）の平均血漿中濃度は投与 1 日目の翌朝と比較し約 1.1～1.40 倍であった（表 3-4）。

ID-078-109 試験、ID-078-110 試験及び ID-078-121 試験では、反復投与後の翌朝の血漿中濃度にわずかな上昇が認められたが、これらの試験の被験者の平均年齢（60 歳超）が高かったことによる可能性が考えられた。なお、第 3 相試験の ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験において、高齢者（及び非高齢者）の投与開始 4 週後及び 12 週後の翌朝の血漿中濃度では、ダリドレキサントの更なる累積は認められなかった（表 3-13）。

表 3-4. 臨床薬理試験（AC-078-102 試験パート C、ID-078-108 試験、ID-078-109 試験、ID-078-110 試験、ID-078-121 試験）においてダリドレキサントを夜投与したときの翌朝の血漿中濃度

試験集団 時点	用量	N	初回投与の翌朝 （ng/mL）	最終投与の翌朝 （ng/mL）
AC-078-102 試験パート C	25 mg	16	172	194
健康成人			(128)	(112)
投与 8 時間後（7 日間投与）				
AC-078-102 試験パート C	25 mg	8	201	247
健康高齢者			(96)	(136)
投与 8 時間後（7 日間投与）				
ID-078-108 試験（自動車運転）	50 mg	26	446	487
健康ミドルエージ被験者			(175)	(255)
投与 8 時間後（4 日間投与）				
ID-078-108 試験（自動車運転）	100 mg	29	793	944
健康ミドルエージ被験者			(306)	(371)
投与 8 時間後（4 日間投与）				
ID-078-108 試験（自動車運転）	50 mg	30	405	509
健康高齢者			(159)	(181)
投与 8 時間後（4 日間投与）				
ID-078-108 試験（自動車運転）	100 mg	30	802	989
健康高齢者			(348)	(331)
投与 8 時間後（4 日間投与）				
ID-078-109 試験	50 mg	26/25[1)]	488	662
COPD 患者			(154)	(226)
投与 9 時間後（5 日間投与）				
ID-078-110 試験	50 mg	25	445	628
軽度から中等度の OSA 患者			(126)	(232)
投与 9 時間後（5 日間投与）				
ID-078-121 試験	50 mg	16	584	704
重度の OSA 患者			(180)	(396)
投与 9 時間後（5 日間投与）				

ミドルエージ被験者は 50～64 歳、高齢者は 65～80 歳
データは算術平均（SD）
1)：単回投与被験者 N = 26、反復投与被験者 N = 25
AC-078-102 試験パート C ではダリドレキサント（HGC）を 7 日間投与、ID-078-108 試験ではダリドレキサント（錠剤）を 4 日間投与し、ID-078-109 試験、ID-078-110 試験及び ID-078-121 試験ではダリドレキサント（錠剤）を 5 日間投与した。
出典：モジュール 5.3.3.1.2、モジュール 5.3.4.1.2、モジュール 5.3.4.2.1、モジュール 5.3.4.2.2、モジュール 5.3.4.2.3

3.1.3.2 第 2 相試験及び第 3 相試験

不眠障害患者を対象とした第 2 相（AC-078A201、AC-078A202 及び ID-078A206 試験）及び第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）では、ダリドレキサントを夜（就寝前 30 分以内）に投与し、翌朝の血漿中濃度を投与 9～10 時間後に測定した。外国人を対象とし、HGC を使用した第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202 試験）及び錠剤を使用した第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）での翌朝の血漿中濃度は同程度であり、この 2 製剤の薬物動態プロファイルは同様であることが裏付けられた（表 3-5 及び表 3-6）。

3.1.3.2.1 第 2 相試験

外国人を対象とした第 2 相試験（AC-078A201 試験：モジュール 5.3.5.1.5 及び AC-078A202 試験：モジュール 5.3.5.1.6）において、ダリドレキサントの投与 9～10 時間後に測定した平均血漿中濃度は、検討した用量範囲でほぼ用量に比例して上昇した（表 3-5）。外国人成人不眠障害患者を対象とした AC-078A201 試験では、4 週間の投与期間にわたって累積は認められないか、わずかな累積しか認められなかった。外国人高齢不眠障害患者を対象とした AC-078A202 試験での平均血漿中濃度は、AC-078A201 試験の成人（非高齢者）と比較してわずかに高かった（表 3-5）（第 3.1.3.1 項）。第 2 相試験の両試験で翌日の持越し効果による朝の眠気が認められなかったことから、高齢者において非高齢者との比較で認められたわずかな濃度の上昇に対する用量調節は不要であることが示唆された。したがって、第 3 相検証試験において高齢者及び非高齢者の両者に対して同用量（10～50 mg）での検討を支持する結果であった。

日本人成人（非高齢）不眠障害患者を対象とした第 2 相試験（ID-078A206 試験：モジュール 5.3.5.1.7）における Day 3 の朝（投与 9～10 時間後）の血漿中薬物濃度は、外国人成人（非高齢）不眠障害患者を対象とした AC-078A201 試験における Day 3 の結果と大きな違いはなかった。また、ID-078A206 試験においても、投与翌日の持越し効果を示唆する所見は認められなかった。

表 3-5. 不眠症患者に対してダリドレキサントを投与したときの翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度（AC-078A201、AC-078A202 及び ID-078A206 試験）

	ダリドレキサント 5 mg	ダリドレキサント 10 mg	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg
AC-078A201 試験				
N	60	58	60	61
血漿中濃度 （ng/mL）				
Day 3	53.9 (33.7)	122 (67.2)	223 (123)	433 (231)
Day 17	52.7 (39.4)	120 (65.2)	246 (158)	468 (323)
Day 30	53.2 (41.1)	120 (72.8)	233 (161)	458 (244)
AC-078A202 試験				
N	56	54	55	55
血漿中濃度 （ng/mL）				
Day 3	63.9 (27.7)	131 (63.3)	277 (109)	557 (191)
ID-078A206 試験				
N		47	47	47
血漿中濃度 （ng/mL）				
Day 3		93.80 (49.732)	227.92 (127.015)	386.11(205.437)

データは算術平均（SD）
出典：モジュール 5.3.5.1.5、モジュール 5.3.5.1.6、モジュール 5.3.5.1.7

3.1.3.2.2 第 3 相試験

海外第 3 相試験の 2 試験（ID-078A301 試験：モジュール 5.3.5.1.1 及び ID-078A302 試験：モジュール 5.3.5.1.2）において検討した用量では、第 2 相試験の結果と同様に、ダリドレキサントの投与 9～10 時間後の平均血漿中濃度は用量に比例して上昇を示し、投与 4 週後から 12 週後でダリドレキサントの累積は認められなかった（表 3-6）。

全体として、4 週後と 12 週後で平均血漿中濃度が一定であったことから、夜投与後翌朝の血漿中濃度は投与期間に依存しないことが示された。また、第 3 相試験で検討した翌朝の血漿中濃度と、翌日の持越し効果［睡眠日誌 VAS（朝の眠気）及び WAIS-IV 知能検査（符号）］との相関は示されなかった（モジュール 2.7.4）。

表 3-6. 不眠障害患者に対してダリドレキサントを投与したときの翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度（ID-078A301 及び ID-078A302 試験）

	ダリドレキサント 10 mg	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg
ID-078A301 試験			
血漿中濃度 （ng/mL）			
4 週後	-	293 (171)	514 (289)
		（N=295）	（N=300）
12 週後	-	275 (178)	511 (324)
		（N=287）	（N=283）
ID-078A302 試験			
血漿中濃度 （ng/mL）			
4 週後	126 (83.8)	299 (199)	-
	（N=294）	（N=290）	
12 週後	123 (77.5)	283 (187)	-
	（N=270）	（N = 275）	

データは算術平均（SD）。
出典：モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2

3.1.4 用量比例性

用量比例性の評価は、ダリドレキサント単回投与及び反復投与後の対数変換パラメータのパワーモデル[Gough 1995]を用いて行った。

SAD 試験の AC-078-101 試験において、全用量から算出した傾きの推定値からは、C_{max} 及び AUC は用量比例性を下回る上昇を示した。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（表 3-7、モジュール 5.3.3.1.1）。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上昇した（表 3-8）。

表 3-7. AC-078-101 試験：成人における全用量を通しての用量比例性（5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg：単回投与）

パラメータ （単位）	統計量（N = 30）	予測される用量比例性の傾き	傾きの許容限界区間
C_{max} （ng/mL）	傾きの推定値	0.69	
	推定値の 90% CI	0.61, 0.77	0.81, 1.19
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	傾きの推定値	0.87	
	推定値の 90% CI	0.77, 0.98	0.81, 1.19

傾きの 90% CI が許容限界区間内に完全に収まった場合に用量比例性と判定
N：解析に含めた総被験者数（n = 6/用量群）
出典：モジュール 5.3.3.1.1

表 3-8. AC-078-101 試験：成人における 50 mg までの用量比例性（5 mg、25 mg 及び 50 mg：単回投与）

パラメータ（単位）	統計量（N = 18）	予測される用量比例性の傾き	傾きの許容限界区間
C_{max} （ng/mL）	傾きの推定値	0.88	
	推定値の 90% CI	0.79, 0.98	0.70, 1.30
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	傾きの推定値	0.83	
	推定値の 90% CI	0.62, 1.04	0.70, 1.30

傾きの 90% CI が許容限界区間内に完全に収まった場合に用量比例性と判定
N：解析に含めた総被験者数（n = 6/用量群）
出典：モジュール 5.3.3.1.1 表 15-13 を改変（5 mg、25 mg 及び 50 mg のみ使用）

ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 75 mg を反復投与したときの用量比例性は、健康成人を対象とした AC-078-102 試験パート A で評価した。Day 1 及び Day 5（定常状態）のいずれにおいても、AUC_{0-24} の傾きの 90% CI は許容限界区間内であり（表 3-9）、ダリドレキサントを反復投与したときの AUC_{0-24} は用量に比例して増加することが示された。

C_{max} の傾きの 90% CI 下限値が許容限界区間からわずかに外れていたことから（表 3-9）、C_{max} の上昇は用量比例性をわずかに下回ることが示された。

表 3-9. AC-078-102 試験パート A：成人における用量比例性（10 mg、25 mg 及び 75 mg：反復投与）

パラメータ（単位）	統計量（N = 23）	予測される用量比例性の傾き	傾きの許容限界区間
Day 1			
C_{max} （ng/mL）	傾きの推定値	0.77	
	推定値の 90% CI	0.62, 0.93	0.66, 1.34
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	傾きの推定値	0.99	
	推定値の 90% CI	0.83, 1.16	0.66, 1.34
Day 5			
C_{max} （ng/mL）	傾きの推定値	0.77	
	推定値の 90% CI	0.60, 0.93	0.66, 1.34
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	傾きの推定値	0.96	
	推定値の 90% CI	0.81, 1.11	0.66, 1.34

傾きの 90% CI が許容限界区間内に完全に収まった場合に用量比例性と判定
N：解析に含めた総被験者数（10 mg 及び 25 mg は n = 8、75 mg は n = 7）
出典：モジュール 5.3.3.1.2

AC-078-102 試験パート B では、高齢者に対してダリドレキサント 5 mg、15 mg 又は 25 mg を単回投与し、曝露量パラメータの用量比例性を確認した（表 3-10）。

表 3-10. AC-078-102 試験パート B：高齢者における用量比例性（5 mg、15 mg 及び 25 mg：単回投与）

パラメータ（単位）	統計量（N = 18）	予測される用量比例性の傾き	傾きの許容限界区間
C_{max} （ng/mL）	傾きの推定値	0.98	
	推定値の 90% CI	0.87, 1.08	0.57, 1.43
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	傾きの推定値	0.99	
	推定値の 90% CI	0.79, 1.19	0.57, 1.43

傾きの 90% CI が許容限界区間内に完全に収まった場合に用量比例性と判定。
N：解析に含めた総被験者数（n = 6/用量群）
出典：モジュール 5.3.3.1.2

ID-078-116 試験では、日本人非高齢者及び高齢者におけるダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg を投与し用量比例性について検討した。C_{max} の傾きの推定値は、非高齢者、高齢者ともに Day 1 及び Day 4 のいずれにおいても用量比例性をわずかに下回り、0.60～0.78 の範囲であった。AUC_{0-24} 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 であり、用量比例性が示されたが、高齢者では、Day 1 及び Day 4 で 0.77 及び 0.65 であり、用量比例性をわずかに下回った。

表 3-11. ID-078-116 試験：日本人成人及び高齢者における用量比例性（10 mg、25 mg 及び 50 mg：反復投与）

パラメータ（単位）	対象	統計量	予測される用量比例性の傾き	傾きの許容限界区間
Day1				
C_{max}（ng/mL）	日本人非高齢者（N=18）	傾きの推定値	0.64	
		推定値の 90% CI	0.39, 0.89	0.57, 1.43
	日本人高齢者（N=18）	傾きの推定値	0.78	
		推定値の 90% CI	0.56, 1.00	0.57, 1.43
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	日本人非高齢者（N=18）	傾きの推定値	0.98	
		推定値の 90% CI	0.81, 1.15	0.57, 1.43
	日本人高齢者（N=18）	傾きの推定値	0.77	
		推定値の 90% CI	0.63, 0.91	0.57, 1.43
Day 4				
C_{max}（ng/mL）	日本人非高齢者（N=18）	傾きの推定値	0.60	
		推定値の 90% CI	0.40, 0.81	0.57, 1.43
	日本人高齢者（N=17）	傾きの推定値	0.62	
		推定値の 90% CI	0.40, 0.84	0.57, 1.43
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	日本人非高齢者（N=18）	傾きの推定値	0.93	
		推定値の 90% CI	0.78, 1.08	0.57, 1.43
	日本人高齢者（N=17）	傾きの推定値	0.65	
		推定値の 90% CI	0.51, 0.78	0.57, 1.43

傾きの 90% CI が許容限界区間内に完全に収まった場合に用量比例性と判定。
出典：モジュール 5.3.3.1.3

日本人及び外国人における曝露量パラメータ（C_{max} 及び AUC）を用いた用量比例性の検討において、ダリドレキサントの 5 mg から 50 mg までの用量範囲における曝露は、おおむね用量比例性を示すと考えられた。

3.1.5 ADME（外国人）

3.1.5.1 吸収

健康被験者においてダリドレキサントの薬物動態プロファイルは速やかな吸収を示し、T_{max} の中央値は 0.80～2.75 時間であった。^{14}C-ダリドレキサントのマイクロトレーサー静脈内投与後の総曝露量に対するダリドレキサント 100 mg 経口投与後の総曝露量の（用量補正）比に基づく絶対的 BA の平均値は 62.1%（95% CI：51.6～74.8）と推定された（第 2.2.2.1 項及び第 2.2.2.1.1 項）。臨床試験の結果から、食事の摂取及び胃内 pH 調整剤のファモチジンの併用投与により、ダリドレキサントの吸収速度は低下するが、ダリドレキサントの吸収量は変化しないことが示された（第 3.1.7.1 項及び第 3.1.7.2 項）。

軽度及び中等度の肝機能障害患者において、健康被験者と比較して、ダリドレキサントの T_{max} がわずかに遅延し、C_{max} 及び AUC が低下したことから、ダリドレキサントの吸収速度及び吸収

量が低下すること（生理状態の変化に起因する可能性あり）が示唆された（第 3.1.6.5.1 項）。一方、重度の腎機能障害はダリドレキサントの吸収に影響を及ぼさなかった（第 3.1.6.5.2 項）。

3.1.5.2 分布

健康被験者に対してマイクロトレーサーを静脈内投与したときのダリドレキサントの V_{ss} は 31.0 L と推定された（第 2.2.2.1.1 項）。軽度及び中等度の肝機能障害患者では健康被験者と比較して V_z/F が約 2 倍に増加したが（第 2.2.3.1 項）、重度の腎機能障害患者では V_z/F が約 15%減少した（第 3.1.6.5.2 項）。肝機能障害患者での V_z/F の変化は、非結合型薬物の血漿中濃度の変化と関連する。

3.1.5.2.1 血漿タンパク結合及び血球への移行

In vitro 試験において、ダリドレキサント及びその 3 種類の主要代謝物はいずれの動物種でも血漿タンパク結合率が高かったが、ヒト血漿タンパク結合率は他のいずれの動物種よりもおおむね高かった（モジュール 2.6.4）。SAD 試験の AC-078-101 試験（第 2.2.2.1 項）において、*ex vivo* 血漿タンパク結合測定に基づくダリドレキサント血漿タンパク結合率は高く（25 mg での C_u/C は 0.10%）、また、ダリドレキサントの血漿タンパク結合率と総血漿中濃度とに関連性は認められなかった。

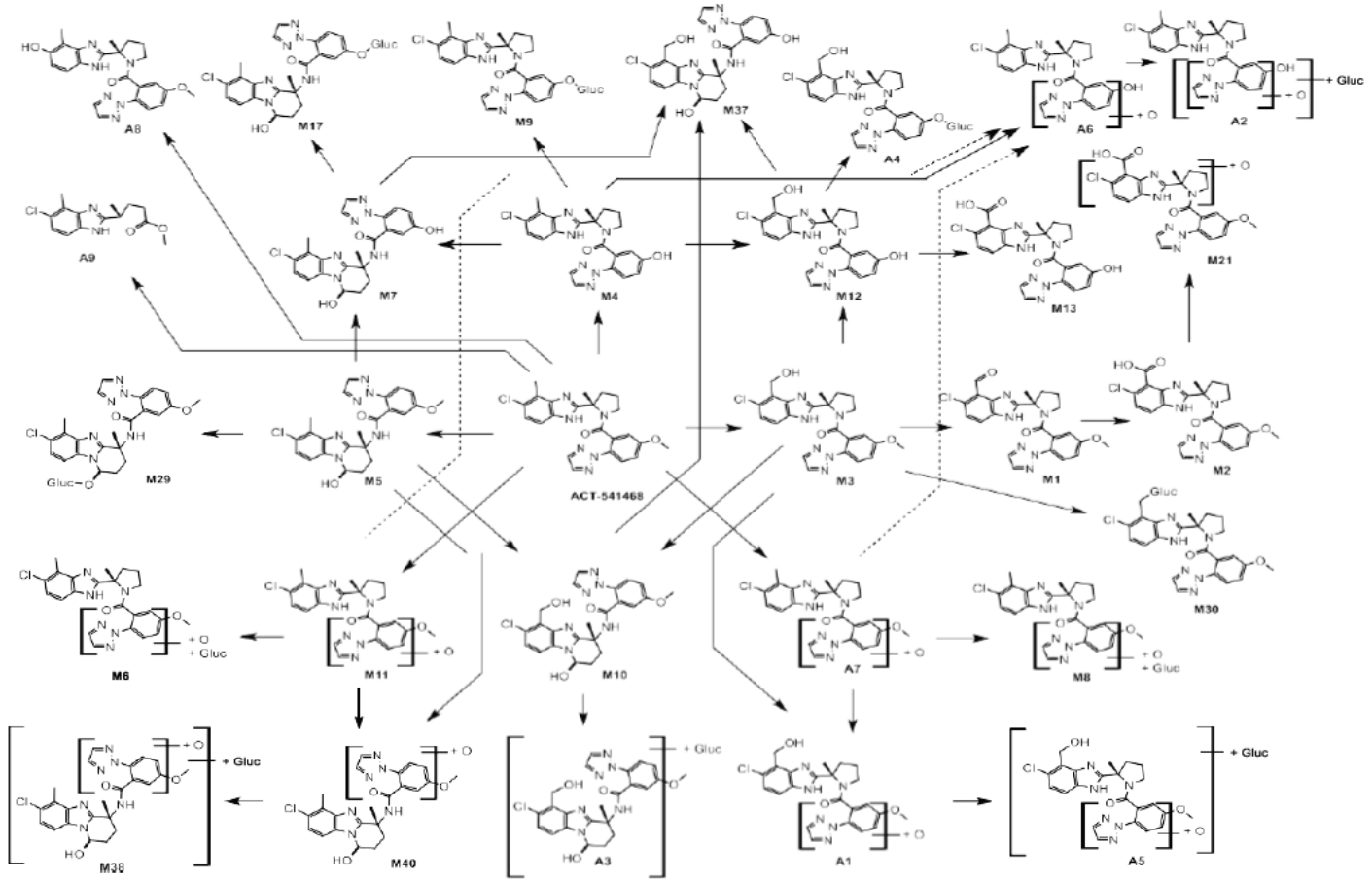
軽度及び中等度の肝機能障害患者でのダリドレキサントの C_u/C は、健康被験者と比較しそれぞれ 1.9 倍及び 2.3 倍に上昇したが、重度の腎機能障害患者と健康被験者では、C_u/C に違いは認められなかった（モジュール 5.3.3.3.2、モジュール 5.3.3.3.3）。肝機能障害患者で認められた（薬理学的活性を有する）非結合型ダリドレキサントの割合の増加の臨床的な意味については第 3.1.6.5.1 項で考察した。

^{14}C-ダリドレキサントマイクロトレーサー経口投与後のダリドレキサントの赤血球への移行を C_{max} 時点の血漿中及び全血中の総 ^{14}C-ダリドレキサント濃度（それぞれ 3.6 µg eq/mL 及び 2.3 µg eq/mL）に基づいて評価したところ、血液／血漿濃度比は 0.64 と推定され、赤血球への取り込みは極めて低いことが示された。一方、*in vitro* での血液／血漿濃度比は、0.5～20 µg/mL の濃度範囲で 0.54～1.06 であった（モジュール 2.6.4）。

3.1.5.3 代謝

In vivo において、ヒトにおける 77 種類の代謝物が同定され、血漿中、尿中及び糞便中にそれぞれ 30、28 及び 60 種類の代謝物が検出された（モジュール 5.3.2.3.1）。最もよく認められた代謝反応は逐次ステップで生じた酸化変換であった（図 3-2）。また、第 II 相抱合反応（主にグルクロン酸抱合）も認められた。モジュール 2.6.4 に記載したとおり、非臨床試験において CYP3A4 は *in vitro* 総代謝活性の 89%を占め、その他の酵素の寄与はごくわずかであることが示された。ダリドレキサントの CYP3A4 による代謝は臨床相互作用試験（AC-078-103 試験及び ID-078-120 試験）で確認され、ダリドレキサントの PK は CYP3A4 活性の変化に依存的であることが示された（第 3.1.7.2 項）。

図 3-2. ダリドレキサント血漿中代謝物の構造依存性



ACT-541468（ダリドレキサント）代謝物の化学的相互関係の略図（代謝ステップの正確な順序は未提示）。（1）A7 及び M11 のトリアゾール-フェニル部分の正確な酸化部位は不明で、そのグルクロン酸抱合体 M6、M8 及び A52 のトリアゾール-フェニル部分の正確な酸化部位も不明。（2）実線の矢印は、矢印の後にある代謝物が矢印の前にある前駆体から生成される場合に使用。（3）破線の矢印は、A6、A7 及び M11 の構造依存性を示すために使用。この 3 種類の代謝物のトリアゾール-フェニル部分の正確な酸化部位は不明で、A7 又は M11 のいずれかのみが A6 の前駆体であり得る。

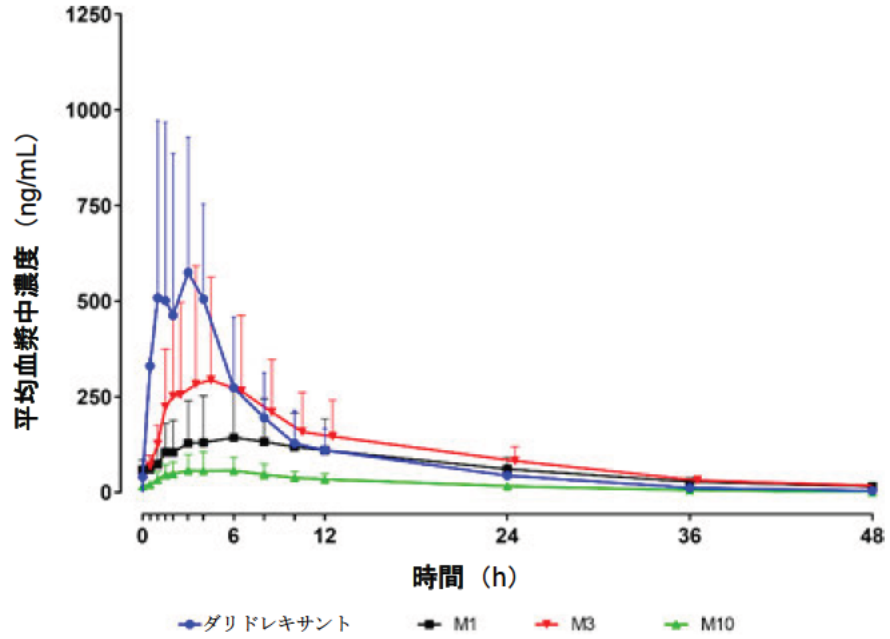
出典：モジュール 5.3.2.3.1

ダリドレキサントの代謝プロファイルは検討した動物種間でおおむね同様であった（モジュール 2.6.4）。ヒトで同定された代謝物は他の動物種より多かったが、これは感度の高い加速器質量分析法（AMS）を適用したことによるものである。

ヒト血漿中に 3 種類の主要代謝物（薬物関連総曝露量の 10%以上と定義）が検出され、M1、M3 及び M10 であった。ヒトで検出された主要代謝物は、ダリドレキサントをヒト曝露量と同等以上の曝露量で投与した反復投与試験において、ラット（妊娠ラットを含む）及びイヌからも検出された。したがって、これらの主要代謝物は毒性学的に検証済みと判断された（モジュール 2.6.6）。

非臨床データに基づき、ヒト OX_1 及び OX_2 受容体の両方に対する主要代謝物 M1、M3 及び M10 の阻害活性は未変化体の 1/8～1/1545 であることが示された（モジュール 2.6.2）。また、これらの代謝物の高い血漿タンパク結合率と P-gp/MDR-1 基質特性に基づき、この 3 種類の代謝物のヒト脳内の血漿中非結合型濃度は、*in vitro* で算出された各 OX 受容体の平衡解離定数（K_b）値を下回ると推定される。以上より、主要代謝物はダリドレキサントの薬理作用に寄与しないと予測された（モジュール 2.6.4、モジュール 4.2.1.1.3、モジュール 4.2.1.2.5、モジュール 4.2.1.2.7、モジュール 4.2.1.2.8）。主要代謝物 M1、M3 及び M10 の血漿中薬物動態パラメータは、健康被験者に対してダリドレキサントを反復投与した 2 試験（AC-078-104 試験での 25 mg、AC-078-105 試験での 25 mg 及び 50 mg）で検討した。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は 2 試験で同様であり（表 5-4 及び表 5-5）、代謝物の薬物動態プロファイルを図 3-3 に示した。未変化体と比較して、この 3 種類の代謝物はいずれも C_{max} が低下し、T_{max} 及び $t_{1/2}$ が延長した。曝露量（AUC_{0-24}）については、M3 は未変化体と同程度であったが、M1 及び M10 は未変化体より低かった。

図 3-3. AC-078-105 試験：白人の健康成人に対してダリドレキサント 50 mg を反復投与したときのダリドレキサント及び主要代謝物 M1、M3、M10 の血漿中濃度-時間プロファイル



算術平均（SD）を提示。Day 5 の 48 時間のプロファイルを提示（線形目盛、n = 8）
出典：モジュール 5.3.3.3.1

健康被験者での結果と同様に、肝機能障害患者でも最も多量に検出された代謝物は M3 で、M1 及び M10 が続いた。肝機能障害患者において、この 3 種類の代謝物はいずれも健康被験者と比較して C_{max} 及び AUC が低下し、$t_{1/2}$ 及び T_{max} が延長した（モジュール 5.3.3.3.2 及び表 5-7）。

3.1.5.4 排泄

糞便中への排泄が主要な消失経路であり、投与した放射能の平均 57%が糞便中に回収され、28%が尿中に排泄された（第 2.2.2.1.1 項）。排泄物中に検出された未変化体は微量であった。試験を通して、ダリドレキサントの 25～50 mg で投与したときの $t_{1/2}$ は約 8 時間であった。マイクロトレーサーを静脈内投与したときの CL は 5 L/h と推定された。主要代謝物の血漿中 $t_{1/2}$ は 10～13 時間で、未変化体よりわずかに長かった。

3.1.5.5 ADME に関する結論

ダリドレキサントは速やかに吸収され、速やかに分布した。ダリドレキサントの複雑な代謝は CYP3A4 に依存し、ヒト血漿中に 3 種類の主要代謝物が検出された。主要代謝物はダリドレキサントの薬理作用に寄与せず、毒性試験において検証済みである。ダリドレキサントの消失は不眠症治療薬として適切なものと考えられた。ダリドレキサントはほぼ完全に代謝され、主に糞便中に排泄された。

3.1.6 内因性要因

臨床薬理試験においてダリドレキサントを単回投与及び反復投与したときの曝露量（AUC）を比較したところ、被験者間変動が比較的大きく、AC-078-101 試験及び AC-078-102 試験での変動係数はそれぞれ 63～137%及び 32～61%であった。この大きな変動は、CYP3A4 発現及び機能の固有の変動（個体内変動及び個体間変動の両方）による[Dorne 2003]。ダリドレキサントの曝露量に対する内因性要因（年齢、性別、体型指標、民族、肝機能障害、腎機能障害）の影響について、以下の項に記載した。

3.1.6.1 年齢（外国人）

高齢者及び成人に対してダリドレキサントを同用量（AC-078-102 試験の 25 mg）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} はそれぞれ 36%及び 35%上昇し、$t_{1/2}$ は 66%延長したが、薬物吸収は速やかであり同様であった。

海外第 2 相及び海外第 3 相試験で、ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg では、高齢者での翌朝の血漿中濃度は非高齢者と比較してわずかに（最大で 30%程度）高くなった。これは、AC-078-102 試験で認められた高齢者と非高齢者での薬物動態の違いが反映されたものと考えられた。海外第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における高齢者と非高齢者の翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度の差を表 3-12 及び表 3-13 に示した（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 5.3.5.1.5、モジュール 5.3.5.1.6）。海外第 2 相試験及び海外第 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［睡眠日誌 VAS（朝の眠気）及び WAIS-IV 知能検査（符号）］のベースラインからの変化量とに相関は認められなかったことから（モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2）、高齢者でのわずかに高い曝露は臨床的に意味のない程度であることが示された。

表 3-12. AC-078A201 試験及び AC-078A202 試験：不眠症の非高齢患者及び高齢患者に対してダリドレキサントを投与したときの翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度（年齢別）

ダリドレキサント用量	Day 3（投与 9～10 時間後）のダリドレキサント濃度 （ng/mL）	
	AC-078A201 試験 非高齢者	AC-078A202 試験 高齢者
5 mg	53.9 (33.7) (N = 60)	63.9 (27.7) (N = 56)
10 mg	122.1 (67.2) (N = 58)	131.0 (63.3) (N = 54)
25 mg	223.4 (123.2) (N = 60)	277.4 (108.9) (N = 55)
50 mg	433.8 (231.3) (N = 61)	557.2 (191.2) (N = 55)

データは算術平均（SD）。HGC 製剤を使用した。高齢者：65 歳以上、非高齢者：65 歳未満
出典：モジュール 5.3.5.1.5、モジュール 5.3.5.1.6

表 3-13. ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験：不眠症患者に対してダリドレキサントを投与したときの翌朝（投与 9～10 時間後）の血漿中濃度（年齢別）

試験	ダリドレキサント用量	時点	（投与 9～10 時間後の）ダリドレキサント濃度（ng/mL）	
			非高齢者	高齢者
ID-078A302	10 mg	4 週時	106 (76) (N = 178)	157 (87) (N = 116)
		12 週時	104 (68) (N = 161)	151 (83) (N = 109)
	25 mg	4 週時	273 (178) (N = 177)	339 (223) (N = 113)
		12 週時	268 (181) (N = 167)	306 (194) (N = 108)
ID-078A301	25 mg	4 週時	278 (165) (N = 179)	317 (179) (N = 116)
		12 週時	247 (156) (N = 176)	319 (199) (N = 111)
	50 mg	4 週時	465 (258) (N = 183)	591 (317) (N = 117)
		12 週時	470 (292) (N = 172)	574 (361) (N = 111)

データは算術平均（SD）。錠剤を使用した。高齢者：65 歳以上、非高齢者：65 歳未満
出典：モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2

母集団 PK 解析において年齢に関して検討したところ、ダリドレキサントの薬物動態パラメータに対する年齢の影響は小さく、臨床的に無視できる程度であることが示された（第 3.5 項、モジュール 5.3.5.3.2）。

以上より、高齢者集団での用量調節は不要である。

3.1.6.2 性別（外国人）

AC-078-102 試験において、ダリドレキサントを 10 mg、25 mg 又は 75 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータに対して性別の影響は認められなかった（モジュール 5.3.3.1.2）。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において、ダリドレキサントの血漿中濃度は女性被験者の方が男性被験者よりわずかに高い傾向が認められた（モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2）。

母集団 PK 解析においても性別に関して更に評価した。身体組成（除脂肪体重及び体脂肪量）に性差が確認された。身体組成を考慮したところ（母集団 PK モデルに身体組成を組み込んだ）、性差は認められなかった（モジュール 5.3.5.3.2）。

以上より、性別による用量調節は不要である。

3.1.6.3 体型指標（外国人）

海外第 1 相及び海外第 2 相試験において、ダリドレキサントの PK に対する体重及び BMI の影響は認められなかった。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（モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2）。

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更に検討した。除脂肪体重及び体脂肪量は分布容積（V_d）、コンパートメント間の薬物移動速度（Q）及び消失と関連するが、その程度は臨床的に意味のない程度であることが示された（第 3.5 項、モジュール 5.3.5.3.2）。

体型指標の除脂肪体重及び体脂肪量が C_{max}、AUC、T_{max} 及び翌朝の血漿中濃度に及ぼす影響は、臨床的に無視できる程度と考えられた。以上より、被験者の体型指標に基づく用量調節は不要である。

3.1.6.4 人種

3.1.6.4.1 日本人

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、ダリドレキサント 50 mg 投与時の日本人被験者での曝露が白人被験者よりやや高い（Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ がそれぞれ 1.4 倍及び 1.3 倍）ことが認められたが、その差はわずかであった。ダリドレキサント 25 mg 投与時は、日本人と白人でほぼ同様であった。

また、ID-078-116 試験における日本人被験者でのダリドレキサントの PK は、他の試験における外国人被験者での PK と同様であった（第 3.1.1.2 項、第 3.1.2.2 項）。日本人の高齢者（平均年齢：69.7 歳）での血漿中薬物濃度は、同試験における成人（平均年齢：26.9 歳）とほぼ同様の

推移を示し、C_{max}、T_{max} 及び AUC_{0-24} は、成人と高齢者で類似していた。高齢者における $t_{1/2}$ は、外国人を対象とした試験（AC-078-102 試験）でみられた成績と同様に、成人と比較して延長した（表 5-26）。

日本人の不眠障害患者を対象とした第 2 相試験（ID-078A206 試験）において、投与 9～10 時間後の朝の平均血漿中濃度は、外国人を対象とした第 2 相試験（AC-078A201 試験）で認められた値より 10 mg 及び 50 mg でわずかに低く、25 mg ではほぼ同様であり、いずれの用量でも翌日の持越し効果は示されなかった。

以上より、日本人と外国人の PK に違いはないと考えられた。

3.1.6.5 肝機能障害患者及び腎機能障害患者での PK（外国人）

ID-078-112 試験（肝機能障害患者）及び ID-078-115 試験（腎機能障害患者）では、ダリドレキサント 25 mg 単回経口投与により検討した。C_{max} 及び AUC は、25 mg と 50 mg の間で用量に比例して上昇することから（第 3.1.4 項）、これら 2 試験から得られた結論は、ダリドレキサントの 50 mg での投与にも適応可能である。ダリドレキサントの薬物動態パラメータに対する軽度及び中等度の肝機能障害、並びに腎機能障害の影響を幾何平均比（90% CI）に基づき評価し、表 3-14 に示した。

3.1.6.5.1 肝機能障害

ID-078-112 試験において、軽度及び中等度の肝機能障害患者では、健康被験者と比較し、ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（総血漿中濃度に基づく）がそれぞれ 26～49%及び 50～58%減少し、T_{max} の中央値がわずかに遅延した。中等度の肝機能障害患者では $t_{1/2}$ が約 2 倍に延長した（表 3-14、モジュール 5.3.3.3.2）。ダリドレキサントの 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投与 1 時間後と 3 時間後でそれぞれ 1.6 倍及び 2.1 倍に、中等度の肝機能障害では投与 1 時間後と 3 時間後でそれぞれ 2.2 倍及び 2.4 倍に上昇した。一方で、薬理学的活性を有する非結合型ダリドレキサントでは、肝機能障害患者の C_{max} 及び T_{max} は健康被験者と同程度で、AUC 及び CL_u/F のみに差が認められたことから、濃度-時間プロファイルにダリドレキサント（総血漿中濃度に基づく）でみられた影響と同程度の影響は認められなかった（モジュール 5.3.3.3.2）。健康被験者と比較した非結合型ダリドレキサントの $t_{1/2}$ は、軽度の肝機能障害患者で違いは認められず、中等度の肝機能障害では 2 倍に延長した。肝機能障害患者でのダリドレキサントの総曝露量の減少は、吸収の低下（生理状態の変化に起因する可能性あり）及び V_d の増大の両方によって生じると考えられた。

ダリドレキサントは、軽度の肝機能障害患者では肝機能障害のない患者と同様の投与が可能である。中等度の肝機能障害患者では、肝機能障害のない患者よりも反復投与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る。

なお、重度の肝機能障害患者での投与経験はないため、ダリドレキサントは重度の肝機能障害患者での使用は推奨しない。

3.1.6.5.2 腎機能障害

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 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 $t_{1/2}$ にほとんど変化は認められなかった（表 3-14、モジュール 5.3.3.3.3）。健康被験者と比較し、腎機能障害患者では、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均は 1.16 倍に増加したが、CL/F 及び V_z/F の幾何平均はそれぞれ 13%及び 15%減少した。

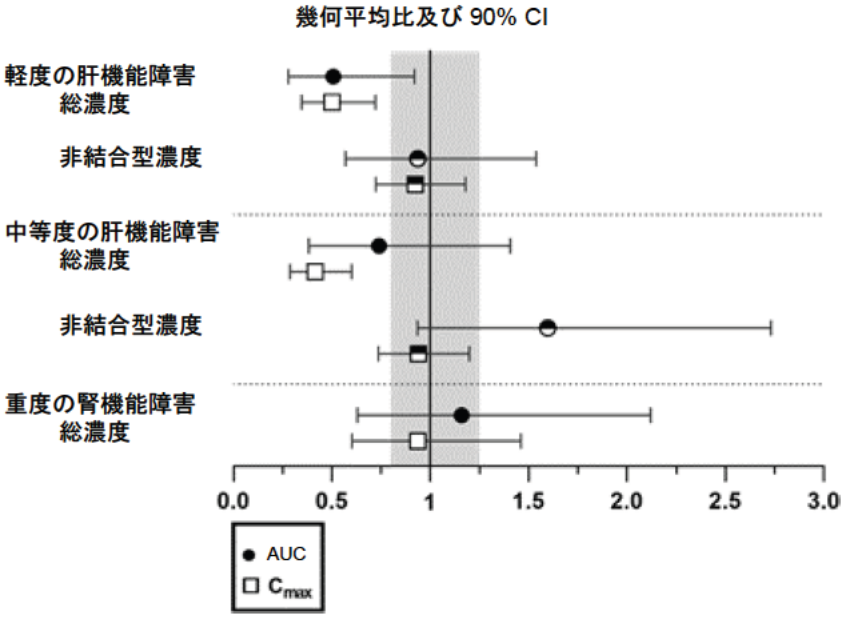
2 群間で C_u/C に違いは認められず、投与 1 時間後及び 3 時間後に測定した C_u/C の平均値は 0.20～0.24%であった。

これらの結果から、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。

3.1.6.5.3 肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした PK 試験の要約

ID-078-112 試験及び ID-078-115 試験で認められたダリドレキサントの PK に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響について図 3-4 に示し、表 3-14 に要約した。

図 3-4. ダリドレキサントの PK に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響［データは、健康被験者へのダリドレキサント投与時に対する変化（試験／参照）及び 90% CI を提示］



ダリドレキサント用量：25 mg、データは幾何平均比及び 90% CI
白黒マークは非結合型ダリドレキサントの薬物動態パラメータを提示
参照：対応させた健康被験者
出典：モジュール 5.3.3.3.2、モジュール 5.3.3.3.3

表 3-14. ダリドレキサントの薬物動態に対する軽度／中等度の肝機能障害及び重度の腎機能障害の影響

試験		N	ダリドレキサント 25 mg の PK に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響				
			C_{max}	T_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	CL/F
ID-078-112（モジュール 5.3.3.3.2）	軽度の肝機能障害（全体）	16	0.50 (0.35, 0.72)	1.00 (0.00, 2.00)	0.51 (0.28, 0.92)	0.98 (0.62, 1.55)	1.97 (1.09, 3.58)
	軽度の肝機能障害（非結合型）	16	0.92 (0.72, 1.18)	1.00 (0.00, 2.00)	0.94 (0.57, 1.54)	0.97 (0.62, 1.53)	1.07 (0.65, 1.75)
	中等度の肝機能障害（全体）	16	0.42 (0.29, 0.60)	0.50 (0.00, 1.50)	0.74[1)] (0.39, 1.41)	2.08 (1.32, 3.30)	1.35[1)] (0.71, 2.58)
	中等度の肝機能障害（非結合型）	16	0.94 (0.74, 1.20)	0.75 (0.00, 1.50)	1.60[1)] (0.93, 2.73)	2.09 (1.32, 3.30)	0.63[1)] (0.37, 1.07)
ID-078-115（モジュール 5.3.3.3.3）	重度の腎機能障害（全体）	15[2)]	0.94 (0.60, 1.46)	–0.25 (–0.75, 0.25)	1.16 (0.63, 2.12)	0.99 (0.66, 1.48)	0.87 (0.47, 1.59)

データは幾何平均比（肝機能障害患者又は腎機能障害患者／健康被験者；90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（肝機能障害患者又は腎機能障害患者 – 健康被験者；90% CI）
1)：中等度の肝機能障害患者（N = 8 ではなく）N = 6
2)：重度の腎機能障害患者 N = 8 及び健康被験者 N = 7
出典：モジュール 5.3.3.3.2、モジュール 5.3.3.3.3

3.1.6.6 内因性要因 – 結論

- 年齢、性別、体型及び人種は、ダリドレキサントの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- いずれの重症度の腎機能障害患者対しても、ダリドレキサントの用量調節は不要である。
- 軽度の肝機能障害患者に対して、ダリドレキサントは肝機能障害がない患者と同様の投与が可能である。
- 中等度の肝機能障害患者に対しては、ダリドレキサントの慎重な投与が必要である。
- 重度の肝機能障害患者を対象とした検討は実施していないため、ダリドレキサントは重度の肝機能障害患者への投与は推奨されない。
- 日本人と外国人の PK に違いはない。

3.1.7 外因性要因

3.1.7.1 食事の影響（外国人）

食事の影響を検討した ID-078-113 試験（モジュール 5.3.1.1.1）では、第 3 相試験で使用した市

販予定製剤（錠剤）を用いてダリドレキサント 50 mg を単回経口投与した。本試験の結果は、ダリドレキサントの 25 mg HGC を用いて実施した食事の影響試験（AC-078-104 試験）（第 2.2.3.2.2 項、モジュール 5.3.3.4.2）の結果と同様であり、C_{max} は約 20%程度減少、T_{max} は 1～2 時間程度遅延し、$t_{1/2}$ 及び AUC に大きな変化はなかった（表 3-15）。フィルムコート錠と HGC の 2 つの製剤の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

食事の摂取はダリドレキサントの吸収に影響を及ぼしたが、総曝露量を変化させなかった。したがって、ダリドレキサントは食事の摂取に関係なく投与可能であるが、食事、特に高脂肪高カロリー食の摂取時又は摂取直後に投与したときには本剤の薬効の発現が遅延する可能性がある。

表 3-15. ダリドレキサントの PK に対する食事の影響

パラメータ （単位）	ダリドレキサントの PK に対する食事の影響	
	AC-078-104 試験 （N = 20、25 mg HGC）	ID-078-113 試験 （N = 19、50 mg 錠）
C_{max}	0.76 (0.69, 0.83)	0.84 (0.73, 0.98)
T_{max} （h）	1.88 (1.38, 2.39)	1.28 (0.50, 2.31)
AUC_{0-24}	1.03 (0.99, 1.08)	0.91 (0.83, 1.00)
$t_{1/2}$	0.97 (0.89, 1.07)	0.88 (0.83, 0.94)

データは幾何平均比（食後／絶食時；90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（食後 – 絶食時；90% CI）
出典：モジュール 5.3.1.1.1、モジュール 5.3.3.4.2

3.1.7.2 薬物相互作用（外国人）

3.1.7.2.1 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 依存性であり、非臨床試験の成績に基づくと代謝活性の 89%を占める（モジュール 4.2.2.4.5）。CYP3A4 阻害剤及び誘導剤はダリドレキサントの PK を変化させると予測されるため、中程度の相互作用薬のジルチアゼム（阻害剤、AC-078-103 試験）及びエファビレンツ（誘導剤、ID-078-120 試験）を用いて臨床試験を実施した。また、ダリドレキサントの溶解度は pH に依存するため（モジュール 2.7.1）、ダリドレキサントの PK に対する胃内 pH 調整剤ファモチジンの影響を検討した（ID-078-120 試験）。ダリドレキサントの PK に対するエタノール及び citalopram の影響については、PK/PD 相互作用試験のそれぞれ ID-078-111 試験及び ID-078-114 試験で検討した。

薬物相互作用試験の結果は PBPK モデリングの結果により補完された。臨床試験における PK データは、本モデルによっても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（図 3-5、第 5.2 項、モジュール 2.6.4、モジュール 4.2.2.6.9）。

薬物相互作用試験について要約し、ダリドレキサントの薬物動態パラメータに対する影響について表 3-16 に示した。

非臨床データ（モジュール 4.2.2.3.5）から、ダリドレキサントは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）取り込みトランスポーター、又は排出ポンプ P-gp/MDR-1 及び BCRP の基質でないことが確認された。そのため、ダリドレキサントがこれらの基質である可能性を評価する *in vivo* 試験は実施しなかった。

- ダリドレキサントの PK に対する中程度の CYP3A4 阻害剤ジルチアゼムの影響
  AC-078-103 試験：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（表 3-16、表 5-10、モジュール 5.3.3.4.1）。

- ダリドレキサントの PK に対する中程度の CYP3A4 誘導剤エファビレンツの影響
  ID-078-120 試験：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（表 3-16、表 5-16、モジュール 5.3.3.4.4）。

- ダリドレキサントの PK に対する胃内 pH 調整剤ファモチジンの影響
  ID-078-120 試験：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、$t_{1/2}$ はわずかに（1.3 倍）延長したが、総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は変化しなかった（表 3-16、表 5-15、モジュール 5.3.3.4.4）。

- ダリドレキサントの PK に対するエタノールの影響
  ID-078-111 試験：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（表 3-16、表 5-21、モジュール 5.3.4.1.3）。

- ダリドレキサントの PK に対する SSRI の citalopram の影響
  ID-078-114 試験：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 PK に影響はなかった（表 3-16、表 5-23、モジュール 5.3.4.1.4）。

表 3-16. ダリドレキサントの PK に対する相互作用薬の影響

試験	相互作用薬	N	ダリドレキサントの PK に対する相互作用薬の影響 幾何平均比（90%CI）[1]			
			C_{max}	T_{max}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$
AC-078-103	中程度の CYP3A4 阻害剤	13	1.41	-0.24	2.35	1.76
モジュール 5.3.3.4.1	ジルチアゼム 240 mg		1.23, 1.61	-0.38, -0.11	1.96, 2.83	1.63, 1.91
ID-078-111	エタノール	19	0.96	1.25	1.08	1.09
モジュール 5.3.4.1.3	［血中濃度 0.6 g/L（i.v.）］		0.86, 1.08	0.51, 1.78	0.98, 1.19	1.01, 1.18
ID-078-114	SSRI の citalopram 20 mg、	23	1.12	0.00	1.10[2]	1.14
モジュール 5.3.4.1.4	定常状態		1.04, 1.20	-0.25, 0.25	1.04, 1.17	1.08, 1.20
ID-078-120	中程度の CYP3A4 誘導剤	24[3]	0.65	0.00	0.39	0.65
モジュール 5.3.3.4.4	エファビレンツ 600 mg		0.54,0.78	-1.00, 0.38	0.35, 0.44	0.58, 0.72
ID-078-120	胃内 pH 調整剤	24[3]	0.61	0.50	1.03	1.27
モジュール 5.3.3.4.4	ファモチジン 40 mg		0.50,0.73	-0.38, 1.25	0.92, 1.16	1.13, 1.42

1)：T_{max} は中央値の差（90% CI）
2)：AUC_{0-24}
3)：ID-078-120 試験：ダリドレキサント投与（処方 A）N = 24、エファビレンツ投与（処方 D）N = 22、ファモチジン投与（処方 B）N = 23。
出典：モジュール 5.3.3.4.1、モジュール 5.3.4.1.3、モジュール 5.3.4.1.4、モジュール 5.3.3.4.4

3.1.7.2.2 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* 非臨床試験の結果から、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 BCRP に対して認められた（モジュール 2.6.4）。

したがって、これらの代謝経路に対するダリドレキサント 25 mg 投与時の薬物相互作用の可能性を臨床試験の AC-078-104 試験［ミダゾラム（CYP3A4 基質）併用投与］及び ID-078-106 試験［ロスバスタチン（BCRP 基質）併用投与］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-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。

エタノール及び citalopram の PK に対するダリドレキサントの影響は、PK/PD 相互作用試験のそれぞれ ID-078-111 試験及び ID-078-114 試験で検討した。

ダリドレキサントの相互作用薬としての薬物相互作用の可能性を検討した試験について以下に要約した。

- CYP3A4 基質のミダゾラムの PK に対するダリドレキサントの影響
  AC-078-104 及び ID-078-126 試験：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（表 3-17、表 5-12、モジュール 5.3.3.4.2）。

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 の誘導はみられなかった（表 3-17、表 5-19、モジュール 5.3.3.4.6）。

- CYP2C9 基質ワルファリンの PK に対するダリドレキサントの影響
  ID-078-126 試験：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 PK に影響を与えなかった（表 3-17、表 5-20、モジュール 5.3.3.4.6）。

- P-gp 基質ダビガトランエテキシラートの PK に対するダリドレキサントの影響
  ID-078-125 試験：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、ダビガトランの AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ 42%及び 29%増加した（表 3-17、表 5-18、モジュール 5.3.3.4.5）。

- BCRP 基質のロスバスタチンの PK に対するダリドレキサントの影響
  ID-078-106 及び ID-078-125 試験：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（表 3-17、表 5-13、表 5-17、モジュール 5.3.3.4.3、モジュール 5.3.3.4.5）。

- エタノールの PK に対するダリドレキサントの影響
  ID-078-111 試験：エタノールとダリドレキサント 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）］（表 5-22、モジュール 5.3.4.1.3）。

- Citalopram の PK に対するダリドレキサントの影響
  ID-078-114 試験：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 PK に影響を及ぼさなかった（表 3-17、モジュール 5.3.4.1.4）。

表 3-17. 被相互作用薬の PK に対するダリドレキサントの影響

試験	被相互作用薬	N	被相互作用薬の PK に対するダリドレキサントの影響 幾何平均比（90%CI）[1]			
			C_{max}	T_{max}（h）	AUC_{0-24}	$t_{1/2}$
AC-078-104 モジュール 5.3.3.4.2	ダリドレキサント 25 mg 単回投与時に CYP3A4 基質ミダゾラム 2 mg 投与	20	1.20 (1.07, 1.34)	0.00 (-0.13, 0.00)	1.11 (1.03, 1.19)	1.05 (0.93, 1.20)
AC-078-104 モジュール 5.3.3.4.2	ダリドレキサント 25 mg 反復投与時に CYP3A4 基質ミダゾラム 2 mg 投与	20	0.94 (0.83, 1.05)	0.00 (0.00, 0.13)	0.98 (0.91, 1.05)	0.88 (0.78, 0.98)
ID-078-126 モジュール 5.3.3.4.6	ダリドレキサント 50 mg 単回投与時に CYP3A4 基質ミダゾラム 2 mg 投与	18	1.13 (0.98, 1.29)	0.25 (0.00, 0.50)	1.42 (1.28, 1.56)	1.08 (1.00, 1.17)
ID-078-126 モジュール 5.3.3.4.6	ダリドレキサント 50 mg 反復投与時に CYP3A4 基質ミダゾラム 2 mg 投与	18	1.12 (0.96, 1.29)	0.25 (0.00, 0.25)	1.35 (1.23, 1.47)	1.14 (1.05, 1.23)
ID-078-126 モジュール 5.3.3.4.6	ダリドレキサント 50 mg 単回投与時に CYP2C9 基質ワルファリン 25 mg 投与	18	0.97 (0.91, 1.04)	1.00 (0.04, 1.06)	1.02[2] (0.98, 1.07)	1.15 (1.09, 1.22)
ID-078-125 モジュール 5.3.3.4.5	ダリドレキサント 50 mg 反復投与時に P-gp 基質ダビガトランエテキシラート 75 mg 投与	24	1.29 (0.97, 1.71)	0.25 (0.00, 0.75)	1.42[3] (1.07, 1.88)	1.09 (1.03, 1.16)
ID-078-106 モジュール 5.3.3.4.3	ダリドレキサント 25 mg 反復投与時に BCRP 基質ロスバスタチン 10 mg 投与	20	0.93 (0.82, 1.04)	0.75 (0.25, 1.50)	0.93[2] (0.84, 1.02)	1.09 (0.92, 1.29)
ID-078-125 モジュール 5.3.3.4.5	ダリドレキサント 50 mg 反復投与時に BCRP 基質ロスバスタチン 10 mg 投与	24	1.06 (0.93, 1.21)	0.00 (-0.49, 0.94)	1.05[3] (0.95, 1.16)	1.13 (0.97, 1.32)
ID-078-114 モジュール 5.3.4.1.4	SSRI の citalopram 20 mg、定常状態で ダリドレキサント 50 mg 単回投与	23	1.02 (0.96, 1.07)	-0.17 (-0.49, 0.04)	1.00 (0.96, 1.03)	-

1)：T_{max} は中央値の差（90% CI）
2)：AUC は $AUC_{0-\infty}$
3)：AUC は AUC_{0-t}

出典：モジュール 5.3.3.4.2、モジュール 5.3.3.4.3、モジュール 5.3.3.4.5、モジュール 5.3.3.4.6、モジュール 5.3.4.1.4

3.1.7.2.3 ダリドレキサントの薬物相互作用の可能性の要約

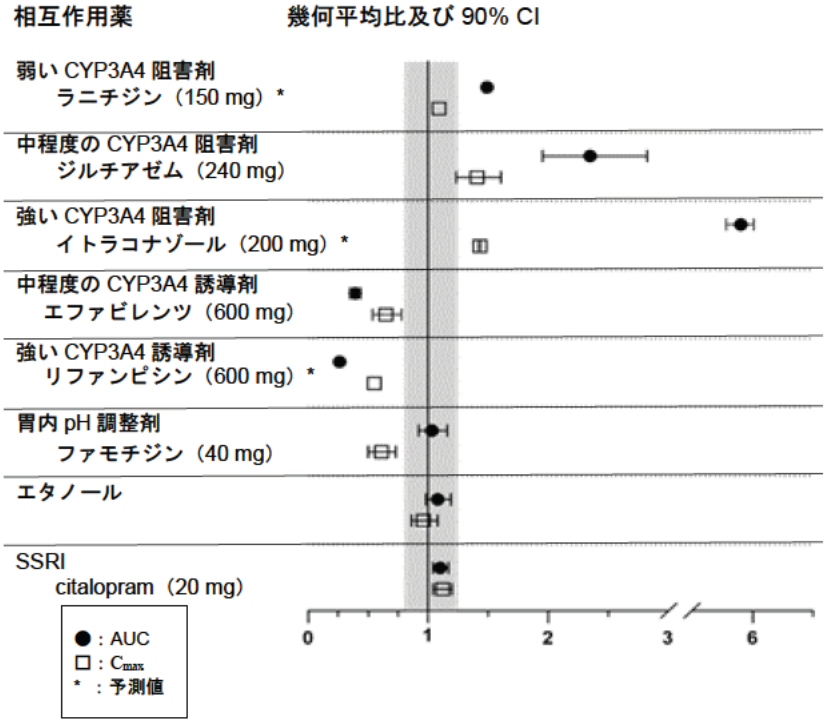
ダリドレキサントの薬物相互作用試験の結果及び PBPK モデルに基づく主な予測を図 3-5 に要約した。PBPK モデルから得られたすべての結果は表 5-33 及び表 5-34 に示した。

PBPK モデルでは、中程度の CYP3A4 阻害剤のクラス内でも、その影響にはある程度の範囲があるが、このクラスの薬剤との併用によりダリドレキサントの曝露量は増加することから、中程度の CYP3A4 阻害と併用投与する際にはダリドレキサントの用量を調節（減量）することが必要である。AC-078-103 試験では、ダリドレキサントと中程度の CYP3A4 阻害剤のジルチアゼムを併用した際、ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$は 2.4 倍に増加した。また、ダリドレキサントとジルチアゼムを併用した時の AUC を PBPK モデルにて予測したところほぼ同様の結果となった。ダリドレキサント 50 mg までの用量における曝露量は、用量に比例して上昇することから（第 3.1.4 項）、中程度の CYP3A4 阻害剤とダリドレキサントを併用する場合は、ダリドレキサントの用量調節（減量）が推奨される。なお、強い CYP3A4 阻害剤とダリドレキサントを併用した場合、ダリドレキサントの AUC は約 6 倍に増加することが予想されたことから（図 3-5）、強い CYP3A4 阻害剤との併用は推奨されない。

なお、検討した CYP3A4 阻害剤以外の薬剤等との相互作用において、ダリドレキサントあるいは併用薬の用量調節の必要性又は併用を避けるべきと考えられる薬物相互作用は認められなかった。

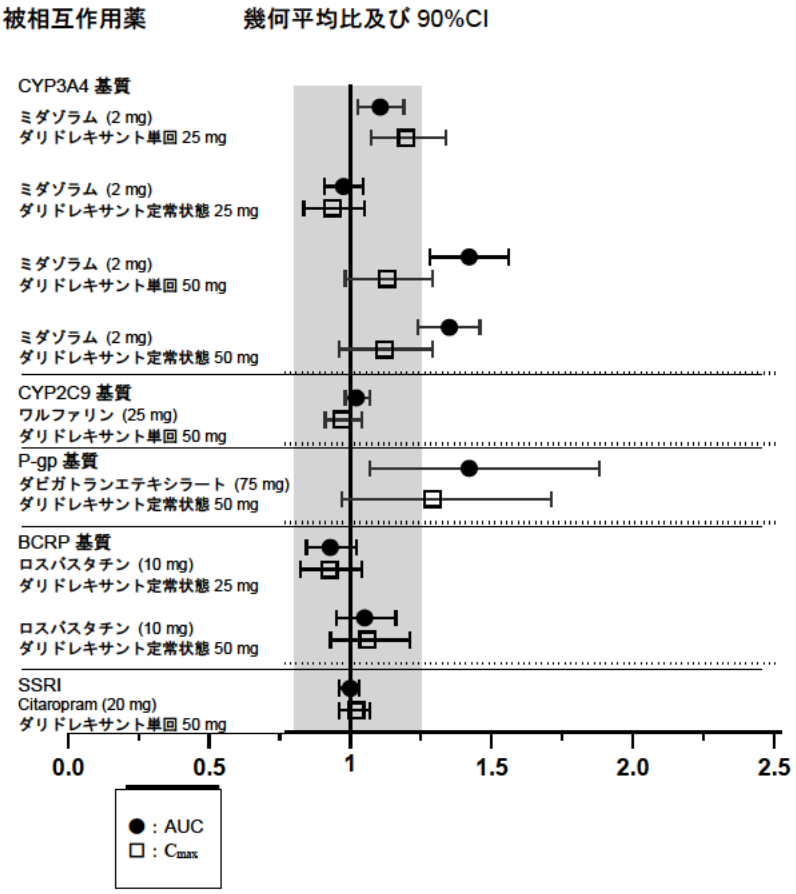
図 3-5. ダリドレキサントの PK 相互作用［データはダリドレキサント単独投与時に対する幾何平均比（試験／参照）及び 90% CI を提示］

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 50 mg と相互作用薬（ジルチアゼムを除く）の併用投与。ジルチアゼムはダリドレキサント 25 mg と併用投与。相互作用薬（ファモチジン及びエタノールを除く）は反復投与。ファモチジンは単回投与し、エタノールは 0.6 g/L を 5 時間静脈内投与した。一部の 90% CI は狭いため表示していない。

相互作用薬としてのダリドレキサント



ミダゾラム及びロスバスタチンとの併用ではダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg、ワルファリン、ダビガトランエテキシラート及び citalopram との併用ではダリドレキサント 50 mg について検討した。

出典：モジュール 5.3.3.4.1、モジュール 5.3.3.4.2、モジュール 5.3.3.4.3、モジュール 5.3.4.1.3、モジュール 5.3.4.1.4、モジュール 5.3.3.4.4、モジュール 5.3.3.4.5、モジュール 5.3.3.4.6、モジュール 5.3.5.3.1

3.1.7.3 外因性要因 – 結論

ダリドレキサントの PK に対する外因性要因の影響を検討した結果より、以下の結論を得た。

- ダリドレキサントは食事の有無に関係なく投与することができるが、食事の摂取時又は摂取直後に投与したとき、ダリドレキサントの薬効の発現が遅延する可能性がある。
- 弱い 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は不要である。
- 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。
- 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 基質のミダゾラムを併用したとき、ミダゾラムの AUC が 42%増加した。したがって、CYP3A4 基質で治療域の狭い薬剤（高用量のシンバスタチン、タクロリムスなど）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 基質のダビガトランエテキシラートを併用したとき、ダビガトランの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 42%及び 29%増加したことから、弱い P-gp 阻害作用が示唆された。したがって、P-gp 基質で治療域の狭い薬剤（ジゴキシンなど）と併用する場合は注意が必要である。

3.2 薬力学

3.2.1 健康成人における薬力学作用（外国人）

AC-078-101 試験（ダリドレキサント 5～200 mg SAD、モジュール 5.3.3.1.1 及び第 2.2.2.1 項）及び AC-078-102 試験のパート A［ダリドレキサント 10～75 mg MAD、モジュール 5.3.3.1.2 及び第 2.2.2.2 項］において、バリデート済みの薬力学検査項目（Neurocart [Groeneveld 2016]）を用いて、ダリドレキサントの CNS に対する薬力学作用を検討した。健康被験者に対し、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（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。これらの変化は投与後 1 時間以内に認められ、T_{max} 付近で最大となり、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（SAD）及び 75 mg（MAD）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。

AC-078-101 試験ではダリドレキサント単回投与 25 mg 以上の用量で、主観的薬力学評価項目の Bond and Lader VAS において alertness の低下がみられた。作用の程度は用量依存的であり、投与後 1 時間以内から認められ、最大作用は 1～2 時間後に認められ、25 mg では 3～4 時間、50 mg 以上では投与 8～10 時間後までにおおむねベースラインまで回復した。Bond and Lader VAS の calmness においてもダリドレキサント 50 mg 以上の用量で上昇がみられ、最大作用は 1～2 時間後に認められ、50 mg を除き投与 8 時間後までにおおむねベースラインまで回復した。ダリドレキサント 50 mg では、10 時間後もベースラインまで回復しなかった。

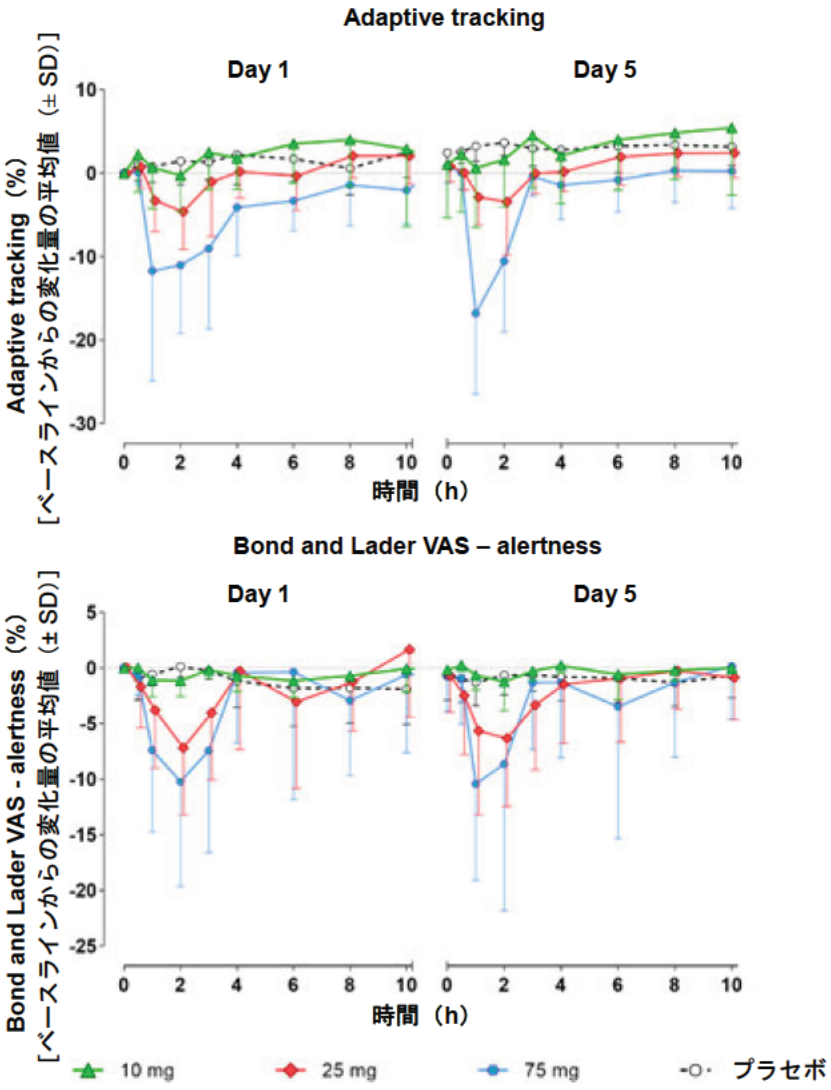
AC-078-102 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 75 mg の反復投与で主観的薬力学評価項目の Bond and Lader VAS の alertness、calmness 及び KSS スコアでも変化が認められた。最大作用は投与約 1～2 時間後に認められ、投与約 8～10 時間後までにはおおむねベースラインまで回復した。Bond and Lader VAS の mood に対する作用は認められなかった。ダリドレキサント 75 mg では、Bowdle VAS の 4 コンパートメント（subjective internal perception、subjective external perception、feeling high、feeling drowsy）のすべての平均値にベースラインからのわずかな増加が認められた。

AC-078-102 試験において健康成人に対するダリドレキサントの初回投与後（Day 1）及び反復投与後に認められた客観的薬力学評価項目（Adaptive tracking）及び主観的薬力学評価項目（VAS

の alertness）に対する用量依存的な作用を図 3-6 に示した。Adaptive tracking については、10 mg では作用は認められなかった。Day 1 では、投与 1～2 時間後にベースラインからの最大低下が認められ（25 mg 及び 75 mg でそれぞれ–4.6%及び–11.7%）、25 mg では投与約 4 時間後にベースラインまで回復したが、75 mg では投与 10 時間後までに完全に回復しなかった。Day 5 に認められた作用の程度は Day 1 と同程度であった（25 mg 及び 75 mg でそれぞれ–3.4%及び–16.8%）。Bond and Lader VAS の alertness では、ダリドレキサント 10 mg での作用はプラセボと同様であったが、ダリドレキサント 25 mg 及び 75 mg では、プラセボと比較して用量依存的な alertness の低下が認められた。Day 1 のベースラインからの最大低下は投与 2 時間後に認められ（25 mg 及び 75 mg でそれぞれ–7.2%及び–10.2%）、投与約 4 時間後にベースラインまで回復した。Day 5 で認められた作用は Day 1 と同様［最大低下：25 mg 及び 75 mg でそれぞれ–6.33（2 時間後）及び–10.43（1 時間後）］であった（モジュール 5.3.3.1.2）。

以上より、ダリドレキサントの単回投与後及び反復投与後のいずれにおいても、最大の薬力学作用が示されるまでの時間は、ダリドレキサントの薬物動態プロファイルにおける T_{max} 付近であり、薬力学作用の推移（投与後 4～10 時間以内にベースラインまで回復）はダリドレキサントの薬物動態プロファイルと整合した。Day 5 における薬力学作用は Day 1 と同様であり、PK/PD プロファイルに反復投与による経時的な変化は示されなかった。

図 3-6. AC-078-102 試験パート A：健康成人（ダリドレキサント n = 8、プラセボ n = 7）に対してダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 75 mg を朝に反復投与したときに Day 1 及び 5 で認められた薬力学評価項目（Adaptive tracking 及び Bond and Lader VAS – alertness）に対する作用



出典：モジュール 5.3.3.1.2

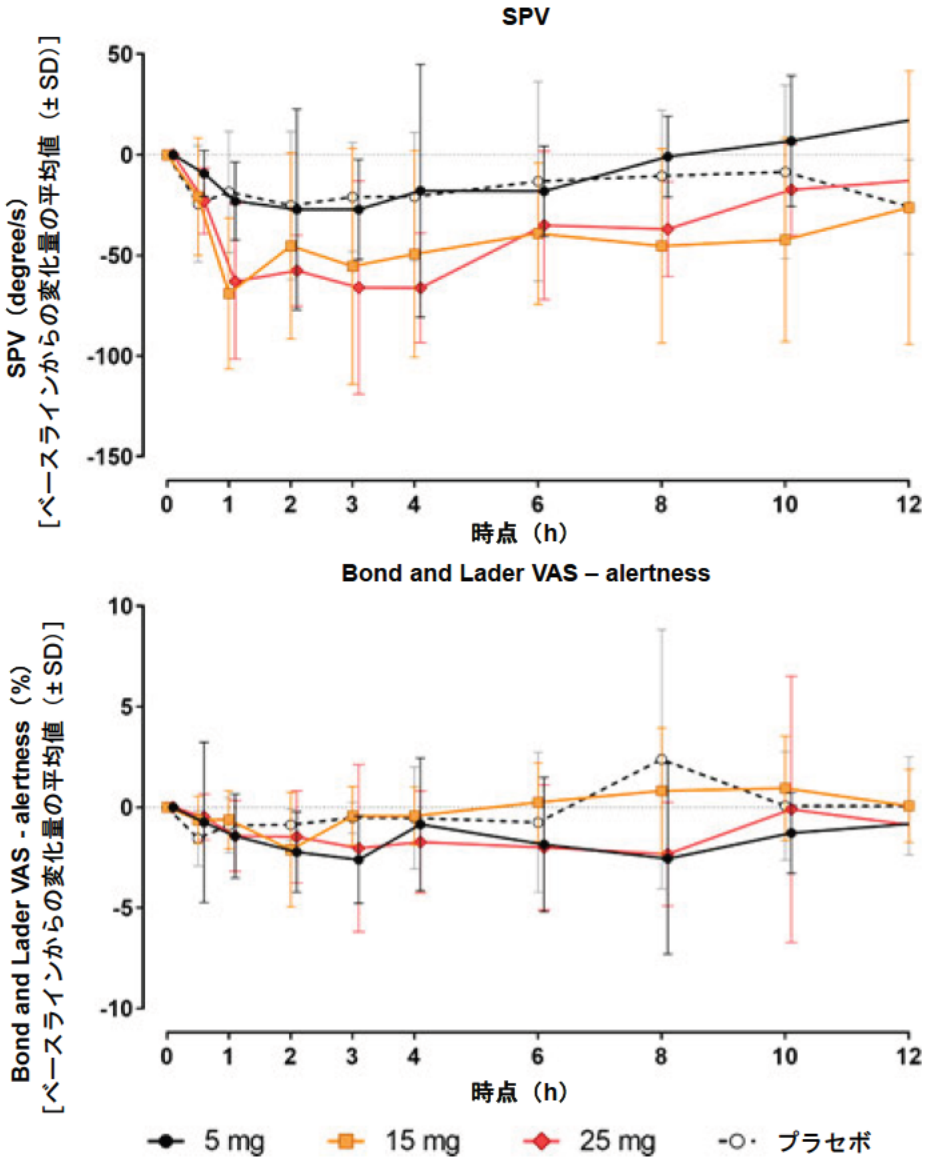
3.2.2 健康高齢者における薬力学作用（外国人）

AC-078-102 試験のパート B において、健康高齢者に対するダリドレキサント 5 mg、15 mg 及び 25 mg を朝、単回投与した時の、薬力学作用（SPV、Adaptive tracking、重心動揺、Bond and Lader VAS、KSS 及び Bowdle VAS）を評価した。ダリドレキサント 5 mg では意味のある作用は示されなかった。ダリドレキサント 15 mg では、SPV 評価項目においてのみ作用が示され、その作用は投与 0.5 時間後に発現し、投与約 1 時間後に最大作用（–69.0 degree/s）が認められ、投与 12 時間後まで持続した。ダリドレキサント 15 mg では、その他の評価項目に対しては作用が示

されなかった。ダリドレキサント 25 mg では、すべての客観的評価項目に対して薬力学作用が認められ、その作用は投与後 0.5～1 時間以内に発現し、投与約 1～2 時間後に最大作用が認められ、重心動揺に対する作用は、投与約 8 時間後にベースラインまで回復した。Adaptive tracking 及び SPV に対する作用は投与 12 時間後まで持続した（モジュール 5.3.3.1.2）。Bond and Lader VAS の alertness、mood 及び calmness、KSS 及び Bowdle VAS に対する作用は認められなかった。

健康高齢者に対してダリドレキサントを朝、投与したときに認められた薬力学評価項目（SPV 及び VAS alertness）に対する作用を図 3-7 に示した。

図 3-7. AC-078-102 試験パート B：健康高齢者（ダリドレキサント n = 8、プラセボ n = 6）に対してダリドレキサント 5 mg、15 mg 及び 25 mg を単回投与したときに認められた薬力学評価項目（SPV 及び Bond and Lader VAS – alertness）に対する作用



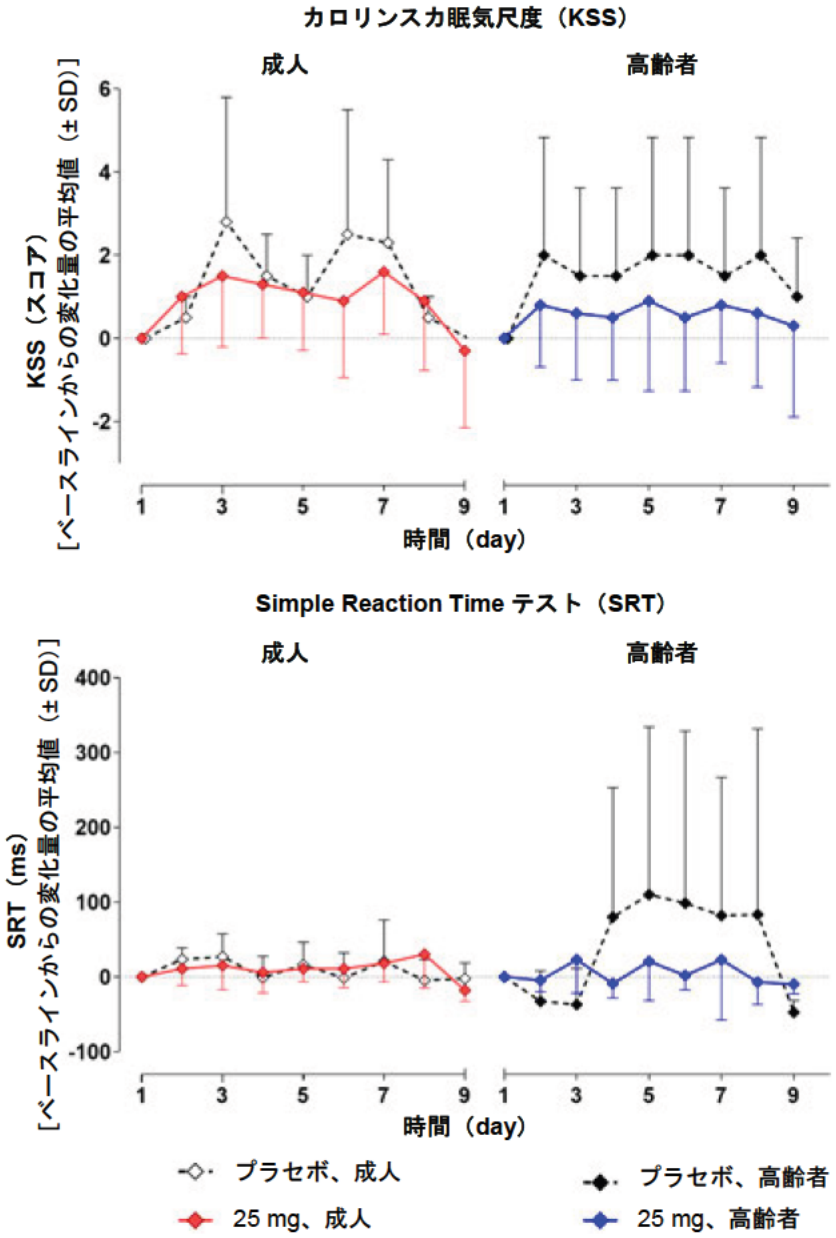
出典：モジュール 5.3.3.1.2

3.2.3 健康成人及び健康高齢者における翌日の薬力学作用（外国人）

AC-078-102 試験のパート C において、健康成人及び健康高齢者に対してダリドレキサント 25 mg を夜、投与し、翌朝（投与 8 時間後）の薬力学作用を連日評価した。成人及び高齢者において、客観的評価項目及び主観的評価項目のいずれも、ベースラインからの変化においてプラセボと比較して意味のある変化は認められず、翌朝の持越し効果は示さなかった（モジュール 5.3.3.1.2）。

AC-078-102 試験のパート C の KSS 及び SRT の成績を図 3-8 に示した。

図 3-8. AC-078-102 試験パート C：1 週間の投与期間の各投与の翌朝（投与 8 時間後）に測定した KSS 及び SRT に対するダリドレキサント 25 mg の作用



出典：モジュール 5.3.3.1.2

3.2.4 日本人における薬力学作用

3.2.4.1 AC-078-105 試験（日本人及び白人の健康成人）

AC-078-105 試験（モジュール 5.3.3.3.1 及び第 2.2.1.1 項）において、日本人及び白人の健康成人に対してダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を朝、投与し、Day 1 及び 5 に薬力学作用を 10 時間評価した。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。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、日本人被験者でより早い時期に見られる場合や、大きい場合があり、これは主にダリドレキサント 25 mg で認められた。Bond and Lader VAS により評価した主観的薬力学評価項目の alertness、mood 及び calmness に対する作用には、この 2 つの民族間で一貫した傾向は認められなかった。白人被験者においてダリドレキサントは alertness の低下を引き起こしたが、日本人被験者では引き起こさず、一方、日本人被験者では mood 及び calmness の 10 時間以上持続した上昇が認められたが、白人被験者では認められなかった（モジュール 5.3.3.3.1）。

全体として、日本人被験者で認められた薬力学作用は白人被験者とおおむね同様であり、これまでの結果と一致した。Day 5 で認められた作用が Day 1 と同様であったことから、PK/PD プロファイルに反復投与による経時的な変化はなく、ダリドレキサントの薬力学作用に対する代謝物の影響はないと考えられた。

3.2.4.2 ID-078-116 試験（日本人の健康高齢者及び健康非高齢者）

ID-078-116 試験において、日本人の健康高齢者及び健康非高齢者を対象としてダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg を投与し、薬力学の検討を行ったが、用量依存的な作用は見られず、高齢者及び非高齢者に対するダリドレキサントの作用の違いは明らかではなかった（モジュール 5.3.3.1.3）。

本試験の結果がこれまでの試験と異なった原因は、本試験を国内で実施する際、海外で実施した試験と同じ薬力学評価方法の提供ができなかったことにより、本試験の薬力学評価方法がこれまでの方法（海外で実施した試験で採用した方法）と異なったことによると考えられた。SPV は、ID-078-116 試験では、被験者の眼球運動を検出するカメラを用いたが、海外で実施した試験では、両眼外眼角の側方に貼付した電極で眼球運動信号を記録していた。また、重心動揺では、海外の装置とは異なる重心動揺計を用いていた。ID-078-116 試験では、Adaptive tracking は実施せず P.V.T.を実施したが、P.V.T.はダリドレキサントの他の試験では実施していない。

3.2.5 PK/PD 相互作用試験における薬力学作用の結果（外国人）

3.2.5.1 ダリドレキサント及びエタノール

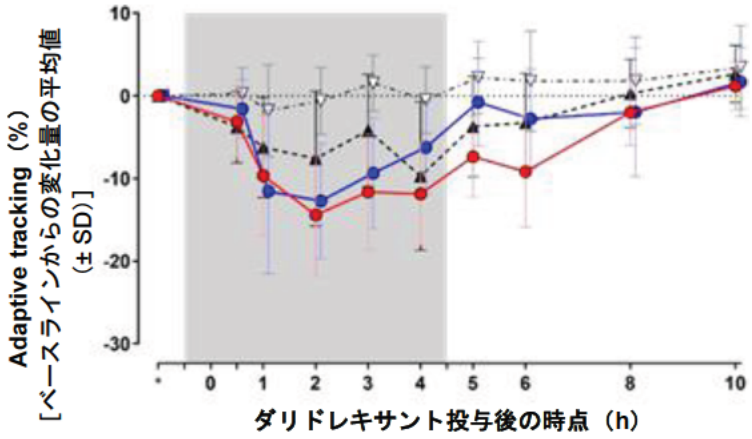
ID-078-111 試験において、健康被験者 19 例に対してダリドレキサント 50 mg 及びエタノール静脈内投与を併用したところ、重心動揺、SPV、Adaptive tracking 及び Bond and Lader VAS の alertness に対する作用が増強し、相加作用が示された（モジュール 5.3.4.1.3 及び第 2.2.4.1 項）。ダリドレキサントとエタノールの相加作用を超える作用（相乗作用）は、いずれの薬力学パラメータに対しても認められなかった。

ダリドレキサント及びエタノールを投与（単独投与及び併用投与）したときの Adaptive tracking（%）に対する作用を図 3-9 に示した。Adaptive tracking は、プラセボと比較し、エタノ

ール単独投与時及びダリドレキサント単独投与時に低下し、最大低下率はエタノール及びダリドレキサントでそれぞれ–9.7%及び–12.8%であった。Adaptive tracking は、エタノール静脈内投与が終了した後の（エタノール静脈内投与開始から）約 8.5 時間後にベースラインまで回復した。ダリドレキサントとエタノールの併用投与（処方 A）による Adaptive tracking の低下は各単独投与と比較して持続及び増強することが示された。Adaptive tracking の最大低下（–14.4%）はダリドレキサントの投与 2 時間後に認められた。エタノールの持続静脈内投与に起因した可能性があるが、Adaptive tracking はダリドレキサントの投与 6 時間後まで比較的一定に維持され、ダリドレキサントの投与 8 時間後にベースラインまで回復した（図 3-9 及びモジュール 5.3.4.1.3）。

本試験の結果より、ダリドレキサントを投与中の患者の飲酒に関して注意を喚起する必要があると考えられた。

図 3-9. ID-078-111 試験：健康被験者（n = 19）に対してダリドレキサント 50 mg 及びエタノールを投与したときの Adaptive tracking（%）に対する作用



●：処方 A（ダリドレキサントとエタノールの併用投与）、●：処方 B（ダリドレキサント単独投与）、▲：処方 C（エタノール単独投与）、▽：処方 D（プラセボ）、■：エタノール／プラセボ静脈内投与期間（5 時間）、*：エタノール／プラセボ静脈内投与開始前 2 時間以内に実施した投与前の評価
出典：モジュール 5.3.4.1.3

3.2.5.2 ダリドレキサント及び citalopram

ID-078-114 試験において、健康被験者 24 例に対してダリドレキサント 50 mg 及び citalopram 20 mg を朝に投与（単独投与又は併用投与）し、客観的及び主観的薬力学評価項目（SPV、Unstable tracking、重心動揺、SRT、DSST、Bond and Lader VAS 及び KSS）を評価した。その結果、ダリドレキサント投与の作用はこれまでの臨床薬理試験の結果と一致することが示された（モジュール 5.3.4.1.4 及び第 2.2.4.2 項）。

ダリドレキサントと citalopram を併用投与したときの薬力学評価項目に対する作用は、ダリドレキサントによる CNS への作用と考えられ、ダリドレキサント単独投与と比較して意味のある違いは認められなかった。Citalopram 単独投与時の作用はプラセボ投与時と一致した（モジュール 5.3.4.1.4）。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

投与が可能である。

3.3 臨床薬理安全性試験の結果

3.3.1 ヒト薬物乱用性試験（外国人）

ヒト薬物乱用性試験の ID-078-107 試験の結果は第 2.2.5.1 項に要約し、概要はモジュール 2.7.6 第 1.7 項に記載した（モジュール 5.3.4.1.1）。

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なかった。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低かったが、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。

ダリドレキサントの乱用性及び依存性については、ヒト薬物乱用性試験に加えて、関連する非臨床試験及び臨床試験（モジュール 2.4、モジュール 2.5）の結果から、ダリドレキサントは依存性を有さず、その乱用性は極めて低いと考えられた。

3.3.2 翌朝の自動車運転能力に対する作用（外国人）

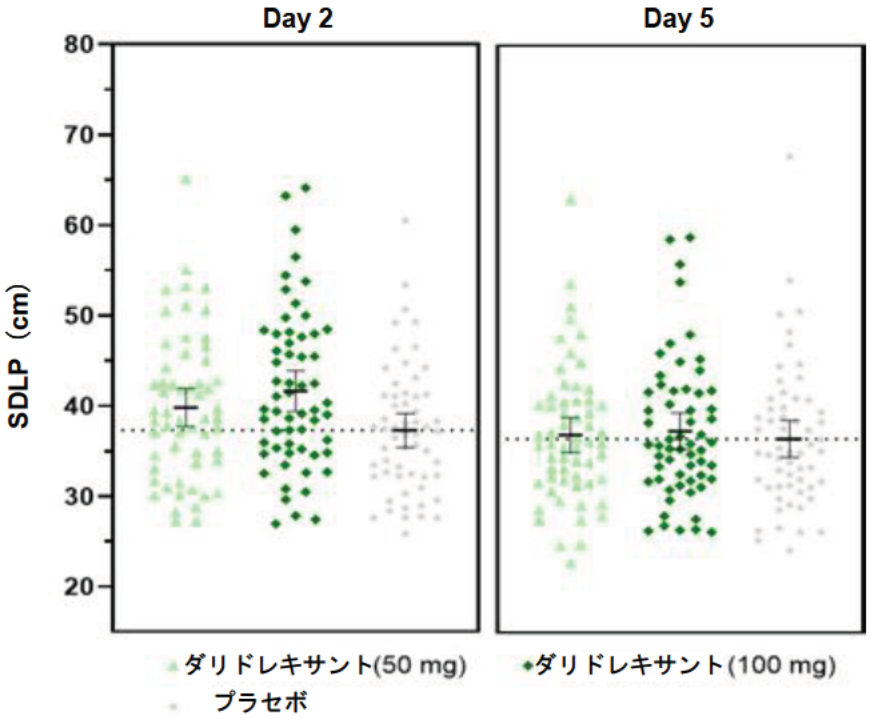
自動車運転能力に対する作用の評価（単調な高速道路シナリオを用い、1 時間の長時間試験を実施し、SDLP に基づき評価）は、中枢神経作用薬の安全性評価の重要な要素である。

自動車運転試験の ID-078-108 試験は、50～79 歳の睡眠障害のない健康被験者 60 例に対してダリドレキサント 50 mg 又は 100 mg（supratherapeutic dose）、ゾピクロン 7.5 mg（実薬対照）、あるいはプラセボを就寝前に 4 日間投与し、バリデート済みの高感度の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 5.3.4.1.2 及び第 2.2.5.2 項）。結果の解釈に影響を及ぼし得る耐性発現を回避するために、ゾピクロンは該当投与期の Day 1 及び Day 4 にのみ投与した。Day 2 及び Day 5 の朝（前夜の投与から 9 時間後）に 60 分間の自動車運転シミュレーション試験を実施した。

SDLP に対する薬物の作用を検出する自動車運転シミュレーターの感度は、ゾピクロンを陽性対照として確認した。

ダリドレキサント 50 mg、100 mg 及びプラセボの Day 1 及び Day 4 投与後の翌朝の個々の SDLP 値を図 3-10 に示した。プラセボを含むすべての投与群で外れ値が生じた。この散布図が示すとおり、Day 2 でのダリドレキサントによる SDLP 値はプラセボより高かった。一方、Day 5 では両用量でプラセボと同程度の値であったことから、プラセボとの比較においてダリドレキサントの作用はなかったと考えられた。

図 3-10. ID-078-108 試験：各投与での個々の SDLP 値（cm）の散布図（n = 60）



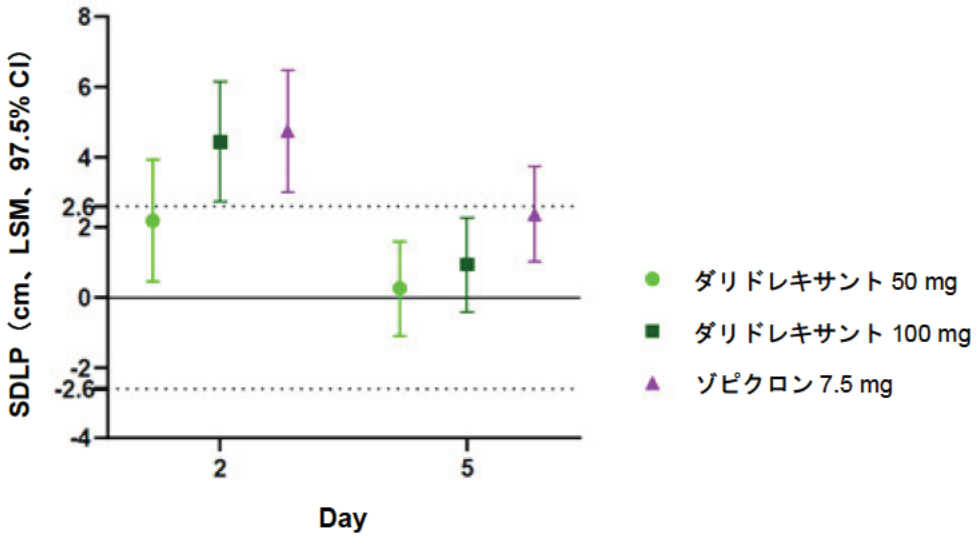
出典：モジュール 5.3.4.1.2 図 15-14 を改変

主要解析の結果、ダリドレキサント 50 mg 又は 100 mg の初回投与 9 時間後である翌朝（Day 2）では、プラセボと比較し、自動車運転能力（SDLP に基づき評価）の用量依存的な低下が認められたが、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg 反復投与後（Day 5 の朝）に認められた作用は、プラセボで認められた作用と統計学的な差はなかった。

Day 2 においてダリドレキサントの 100 mg（supratherapeutic dose）で認められた作用は、実薬対照であるゾピクロンの治療用量での作用と同程度であり、一方、ダリドレキサントの 50 mg での作用はより低いことが示された。

ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg、並びにゾピクロン投与時のプラセボ補正した SDLP の平均値を図 3-11 及び表 3-18 に示した。

図 3-11. ID-078-108 試験：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



出典：モジュール 5.3.4.1.2

表 3-18. ID-078-108 試験：Day 2 及び Day 5 の SDLP（cm）のダリドレキサント、ゾピクロン及びプラセボの差

規定試験日 治験薬	n	LS 平均	LS 平均の 97.5% CI	SE	プラセボとの差			
					LS 平均	LS 平均の 97.5% CI	SE	基準値 2.6 cm の p 値（片側）
Day 2								
ダリドレキサント 50 mg	57	39.58	37.21, 41.96	1.055	2.19	0.46, 3.93	0.772	0.2991
ダリドレキサント 100 mg	59	41.82	39.46, 44.19	1.051	4.43	2.72, 6.15	0.763	0.9917
ゾピクロン	57	42.13	39.76, 44.51	1.056	4.75	3.01, 6.48	0.770	0.9972
プラセボ	58	37.39	35.02, 39.76	1.053				
Day 5								
ダリドレキサント 50 mg	59	36.82	34.58, 39.06	0.995	0.26	–1.08, 1.59	0.595	<0.0001[1)]
ダリドレキサント 100 mg	59	37.50	35.26, 39.74	0.995	0.94	–0.40, 2.27	0.594	0.0027[1)]
ゾピクロン	56	38.94	36.68, 39.74	1.001	2.37	1.02, 3.73	0.602	0.3533
プラセボ	58	36.56	34.32, 38.81	0.997				

帰無仮説「Day 2 及び 5 の SDLP のダリドレキサント–プラセボの平均差は 2.6 cm 以上」を片側有意水準 1.25% で検定した
1)：統計学的有意な p 値。
出典：モジュール 5.3.4.1.2

表 3-19 に示した Symmetry analysis の結果により、主要評価項目の解析結果が確認された。Day 2 では、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg 投与被験者において、プラセボ投与時の自動車運転能力と比較し、自動車運転能力が低下（プラセボ補正 SDLP の 2.6 cm 超の増加）した被験

者は、向上（プラセボ補正 SDLP の 2.6 cm 超の減少）した被験者より多かった。Day 5 では、ダリドレキサント 50 mg 投与被験者の自動車運転能力はプラセボ投与時と同様であり（自動車運転能力が低下した被験者数及び向上した被験者数は、ダリドレキサント 50 mg 投与時とプラセボ投与時で同程度）、ダリドレキサント 100 mg 投与被験者においては、プラセボ投与時と比較し、自動車運転能力が低下した被験者が向上した被験者より多い傾向が認められた。

ゾピクロンの投与において、自動車運転能力が低下した被験者数は、Day 2 ではダリドレキサント 100 mg と同程度であり、Day 5 ではゾピクロンで最も多かった。

表 3-19. ID-078-108 試験：Day 2 及び Day 5 の SDLP（cm）の Symmetry analysis

比較	規定試験日	基準値（cm）	自動車運転能力が低下した被験者 n (%)	自動車運転能力が向上した被験者 n (%)	自動車運転能力が変化しなかった被験者 n (%)	McNemar 統計量	p 値
ゾピクロン対プラセボ	Day 2	2.6	35 (62.5)	3 (5.4)	18 (32.1)	26.95	<0.0001[1)]
	Day 5	2.6	28 (50.0)	7 (12.5)	21 (37.5)	12.60	0.0005[1)]
ダリドレキサント 50 mg 対プラセボ	Day 2	2.6	24 (43.6)	8 (14.5)	23 (41.8)	8.00	0.0070[1)]
	Day 5	2.6	15 (25.9)	16 (27.6)	27 (46.6)	0.03	1.0000
ダリドレキサント 100 mg 対プラセボ	Day 2	2.6	38 (65.5)	4 (6.9)	16 (27.6)	27.52	<0.0001[1)]
	Day 5	2.6	14 (24.1)	7 (12.1)	37 (63.8)	2.33	0.1892

自動車運転能力が低下した被験者：当該治験薬の投与により SDLP がプラセボ投与時と比較して基準値を超えて上昇した被験者、自動車運転能力が向上した被験者：当該治験薬の投与により SDLP がプラセボ投与時と比較して基準値を超えて低下した被験者、自動車運転能力が変化しなかった被験者：当該治験薬の投与により SDLP がプラセボ投与時と比較して 2.6～–2.6 cm 以内に入った被験者。p 値は正確二項検定を用いて算出した。
1)：統計学的有意な p 値。
出典：モジュール 5.3.4.1.2

主観的 VAS の自動車運転の質及び労力の尺度に対する作用を検討した結果も同様の傾向を示した。Day 2 では、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg 投与時において、プラセボ投与時と比較し、主観的な自動車運転の質は低く、主観的な自動車運転の労力は高かった。一方、Day 5 では、プラセボ投与時の結果と同程度であった。ゾピクロン投与時の VAS の結果はダリドレキサント投与時の結果と異なり、ゾピクロン投与時の自動車運転の質及び労力は一貫してプラセボ投与時と同程度であった（モジュール 5.3.4.1.2）。

中枢神経作用薬（アルコール、zaleplon、ゾルピデム、アルプラゾラム等）の投与時には、自動車運転能力の正確な自己評価の欠如が認められることがこれまでに報告されている[Verster 2011] [Verster 2012]が、本試験の結果から、ダリドレキサントを投与された被験者は自動車運転能力をより適切に自己評価できることが示された。

自動車運転シミュレーターを用いる方法、すなわち、運転手のステアリング操作の超高感度装

置を備えた高度に標準化された条件下の自動車運転は、乱雑性を有する路上テストよりも微細な作用の検出力が高いと考えられる。シミュレーターは、自動車の路上運転中のレーン位置変化により生じる重力フィードバックを装備していないため、一定の位置を保持することがより困難である。シミュレーターで測定された SDLP の絶対値が自動車運転の路上テストで認められた値の約 2 倍であったことは、シミュレーターの感度がより高いことを示している。

ID-078-108 試験の結果より、ダリドレキサントを使用する患者は、車の運転や重機の操作など、潜在的に危険な作業には、従事させないよう注意が必要である。

3.3.3 COPD 患者におけるダリドレキサント（外国人）

COPD 患者は、健康な者と比較して入眠潜時が延長し、覚醒、覚醒状態及び睡眠段階変化の頻度が上昇し、睡眠効率が低下することが報告されている[Valipour 2011]。COPD 患者での不眠症関連症状の治療は、ベンゾジアゼピン系薬剤及び「Z-drug」等の睡眠薬の呼吸抑制作用により更に複雑化する[Roth 2009]。

ID-078-109 試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験により、中等度の COPD 患者を対象とし、ダリドレキサントの第 3 相試験の最大用量である 50 mg を 1 日 1 回 5 日間投与し、ダリドレキサントの夜間呼吸機能及び睡眠に対する影響を検討した。

主要評価項目である TST 中の SpO_2 は、2%以上低下した場合を臨床的に意味のある低下と定義した。これは、COPD 患者の典型例の夜間 SpO_2 が 91～93%で、このような低下により低酸素血症（SpO_2 < 90%）に至る可能性があることを根拠とした（モジュール 5.3.4.2.1）。なお、ID-078-109 試験でのベースライン時の SpO_2 の平均値（95% CI）は 91.6%（91.0～92.2）であった。

ダリドレキサント反復投与後の SpO_2 の平均値（95% CI）［91.8%（91.0～92.5）］はプラセボ投与後［91.6%（90.9～92.3）］と同程度であった。主要評価項目の解析により、TST 中の SpO_2 の治療間差の平均値（90% CI）は 0.18（–0.21～0.57）であることが示され、ダリドレキサントによる夜間呼吸機能に対する臨床的に意味のある作用はないことが明らかとなった（図 3-12、モジュール 5.3.4.2.1）。

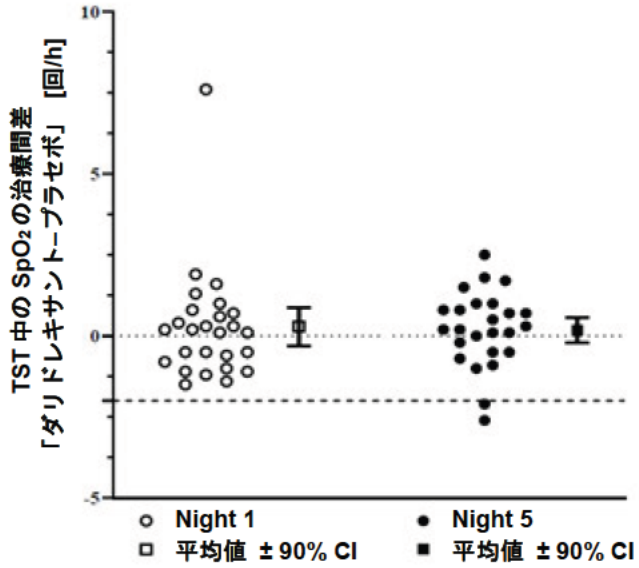
個々の被験者におけるダリドレキサントとプラセボ投与時の差は、ベースライン時の疾患の重症度に非依存的であったことから、中等度の COPD 患者での結果は軽度の COPD 患者にも適用可能と考えられる。

また、ダリドレキサントはプラセボと比較して TST を延長し、その他の睡眠関連評価項目を改善したが（睡眠効率インデックス上昇及び WASO 短縮）、LPS に変化は認められなかった（モジュール 5.3.4.2.1）。

以上より、軽度又は中等度の COPD 患者に対してダリドレキサント 50 mg を安全に投与することは可能であると結論した。

これらの試験結果の詳細は第 2.2.5.3 項に記載した。

図 3-12. ID-078-109 試験：COPD 患者における Night 1 及び Night 5（n = 25）の TST 中の SpO_2 の個々の治療間差（ダリドレキサント 50 mg – プラセボ）



データは、単回投与後（白丸／四角）及び反復投与後（黒丸／四角）の治療間差（ダリドレキサント–プラセボ）の個別値（丸）及び LSM（90% CI；四角）を提示。
出典：モジュール 5.3.4.2.1 表 15-18 を改変

3.3.4 OSA 患者におけるダリドレキサント（外国人）

OSA 患者において不眠症はよく認められる併存症であるが、多くの睡眠薬は呼吸抑制作用を有するため治療は難しい[Sweetman 2019]。

3.3.4.1 軽度及び中等度の OSA 患者におけるダリドレキサントの影響（ID-078-110 試験）

ID-078-110 試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験により、軽度及び中等度の OSA 患者を対象とし、ダリドレキサントの第 3 相試験の最大用量である 50 mg を 1 日 1 回 5 日間投与し、ダリドレキサントの夜間呼吸機能及び睡眠に対する作用を検討した。OSA の疾患重症度は AHI に基づき判定し、AHI 5～<15 回/h 及び 15～<30 回/h をそれぞれ軽度及び中等度の OSA 患者とした。

主要評価項目である TST 中の AHI の治療間差が 5 回/h 以上の場合を臨床的に意味のある差と定義した。これは、一般集団を対象とした縦断研究の知見に基づいた（モジュール 5.3.4.2.2）。

ID-078-110 試験でのベースライン時の AHI の平均値（95% CI）は 16.3 回/h（12.9～19.7）であった。

ダリドレキサント反復投与後の AHI の平均値（95% CI）［15.1 回/h（12.0～18.2）］はプラセボ投与後［14.2 回/h（11.1～17.4）］と同程度であった。主要評価項目の解析により、TST 中の AHI の治療間差の平均値（90% CI）は 0.74 回/h（–1.43～2.92）であることが示され、ダリドレキサントは、夜間呼吸機能に対して臨床的に意味のある作用はないことが明らかとなった（図 3-

13、モジュール 5.3.4.2.2）。

線形回帰分析から、ベースライン時の AHI（OSA の重症度）とダリドレキサントの単回投与後及び反復投与後の AHI に対する作用とに関連性が認められなかったことから、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。

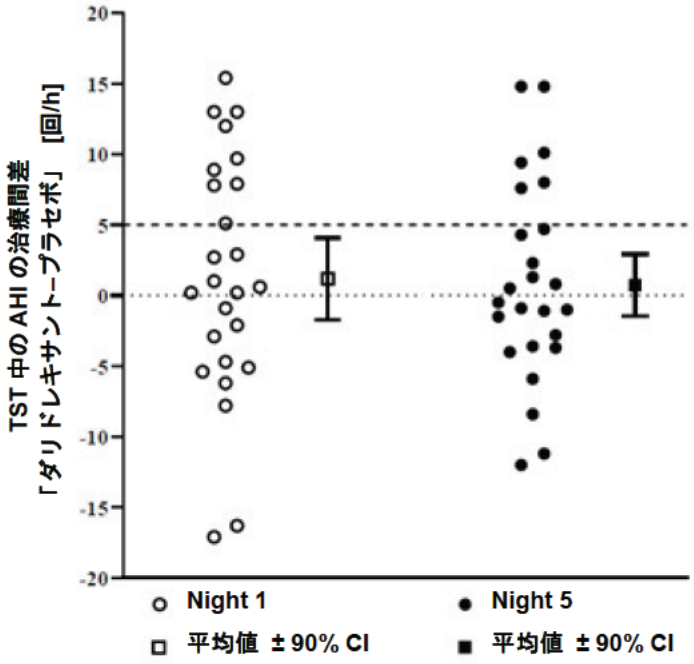
呼吸機能に関連した探索的評価項目にも意味のある治療間差は認められなかった。

睡眠プロファイルに関して、ダリドレキサントとはプラセボと比較して TST を延長し、その他の睡眠関連評価項目を改善した（睡眠効率インデックス上昇及び WASO 短縮）（モジュール 5.3.4.2.2）。

全体的に、軽度又は中等度の OSA 患者に対してダリドレキサントの 50 mg で安全に投与することは可能であると結論した。

これらの試験結果の詳細は第 2.2.5.4 項に記載した。

図 3-13. ID-078-110 試験：OSA 患者における Night 1 及び Night 5（n = 25）の TST 中の AHI の個々の治療間差（ダリドレキサント 50 mg – プラセボ）



データは、単回投与後（白丸／四角）及び反復投与後（黒丸／四角）の治療間差（ダリドレキサント–プラセボ）の個別値（丸）及び LSM（90% CI；四角）を提示。
出典：モジュール 5.3.4.2.2

3.3.4.2 重度の OSA 患者におけるダリドレキサントの影響（ID-078-121 試験）

ID-078-121 試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験により、重度の OSA 患者を対象とし、ダリドレキサントの第 3 相試験の最大用量である 50 mg を 1 日 1 回 5 日

間投与し、ダリドレキサントの夜間呼吸機能及び睡眠に対する作用を検討した。OSA の疾患重症度は AHI に基づき判定し、TST 中 AHI≥30 回/h を重度の OSA 患者とした。

主要評価項目である TST 中の AHI の治療間差が 10 回/h 以上の場合を臨床的に意味のある差と定義した。これは、一般集団を対象とした縦断研究の知見に基づいた（モジュール 5.3.4.2.3）。

ID-078-121 試験でのベースライン時の AHI の平均値（95% CI）は 51.22（42.16～60.28）回/h であった。

ダリドレキサント反復投与後の AHI の最小二乗平均（95% CI）は 44.16（37.41～50.92）回/h であり、プラセボ投与後［47.90（40.92～54.89）回/h］と同程度であった。主要評価項目の解析により、TST 中の AHI の治療間差の最小二乗平均（95% CI）は–3.74（≤4.23）回/h であり、臨床的に意味のある影響を検出するための最小閾値と規定した 10 回/h を有意（p=0.0046）に下回ったことから、ダリドレキサント 50 mg は夜間の呼吸機能に対して影響を与えることはないと結論づけた。また、単回投与後の結果は反復投与後で認められた結果と同様であった（モジュール 5.3.4.2.3）。

TST 中 SpO_2 の処方間差（ダリドレキサントープラセボ）の片側 95% CI の下限（平均値）は–0.62（–0.12）%であり、臨床的に意味のある影響を検出するための最小閾値と規定された処方間差–2%を上回っていた。また、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は閾値を統計学的に有意に上回り、$p < 0.0001$ であった（モジュール 5.3.4.2.3）。

その他の AHI 関連及び SpO2 関連評価項目に対するダリドレキサント 50 mg の影響は認められなかった。

その他の呼吸機能に関連した探索的評価項目にも意味のある治療間差は認められなかった。

睡眠プロファイルに関して、ダリドレキサントはプラセボと比較して TST を延長し、LPS を短縮し、また WASO には短縮の傾向が認められた（モジュール 5.3.4.2.3）。

全体的に重度の OSA 患者に対してダリドレキサントの 50 mg で安全に投与することは可能であると結論づけた。

これらの試験結果の詳細は第 2.2.5.7 項に記載した。

3.3.5 QT 間隔に対するダリドレキサントの作用（外国人）

ID-078-117 試験では、ダリドレキサントの治療用量及び supratherapeutic dose で単回投与した濃度-QTc 解析により、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 延長の発現を起こさない）ことが示された。

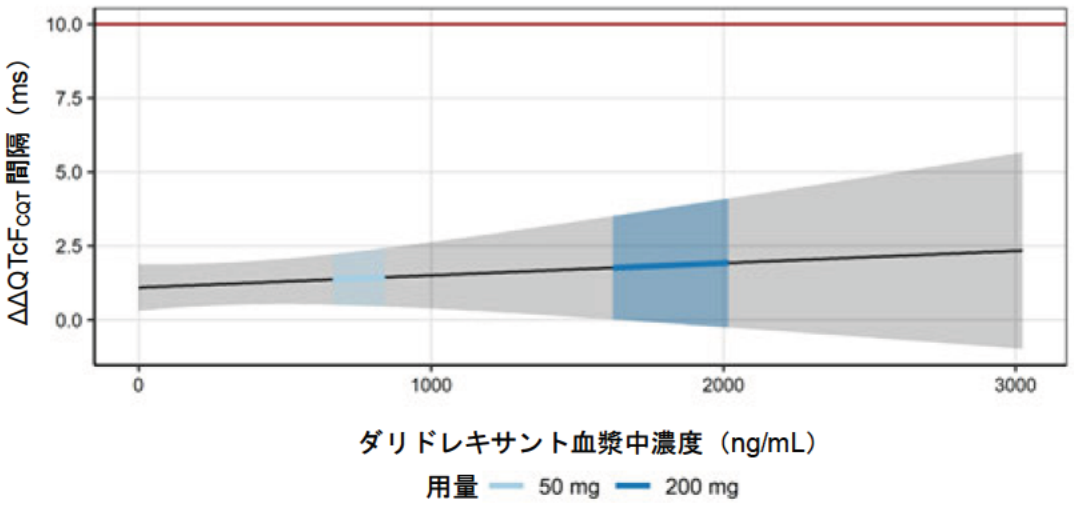
線形混合効果モデルに基づき、ダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg 投与後の C_{max}（実測値）の幾何平均は、それぞれ 747 ng/mL 及び 1809 ng/mL で、ΔΔQTcF においてそれぞれ 1.40 ms（90% CI：0.48～2.32 ms）及び 1.84 ms（90% CI：−0.12～3.79 ms）の延長が確認された。ダリドレキサント濃度-QTc 相関の傾きの推定値［4.13×10^{-4} ms·mL/ng（90% CI：-7.62×10^{-4}～1.59×10^{-3}、$p = 0.558$）］が有意ではなかったことから、ダリドレキサントの血漿中濃度の上昇に伴う QTcF 間隔の有意な延長はないことが示された（図 3-14、モジュール 5.3.4.1.5）。

時点ごとの解析では、投与後の全時点（最長 24 時間）を通して QTc の延長は認められないこ

とが確認された。ダリドレキサントによる QTc に対する遅延作用及び臨床的に意味のある心拍数変化は示されなかった。カテゴリー解析により、カテゴリー外れ値の発現割合にダリドレキサントとプラセボの間で不均衡は示されなかった。

結論として、ダリドレキサントは 200 mg の用量まで QT 間隔を延長させなかった。

図 3-14. ID-078-117 試験：モデル予測 ΔΔQTcF$_{CQT}$ の平均値対濃度



赤色の横線は、規制当局が関心をもつ基準値の 10 ms。黒線及び網掛けエリアの高さは、モデル予測 ΔΔQTcF$_{CQT}$ の平均値及び両側 90% CI。薄青色又は青色の網掛けエリアの幅は、それぞれ 50 mg 又は 200 mg 投与時の C_{max} の幾何平均の両側 90% CI

ΔΔQTcF$_{CQT}$：濃度-QT 解析により求めた、Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量

出典：モジュール 5.3.4.1.5

3.3.6 夜間の姿勢安定性に対するダリドレキサントの作用（外国人）

ID-078-118 試験では、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3way クロスオーバー試験により、高齢者を含む健康成人を対象に、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを就寝前に単回投与後の夜間（投与 4 時間後）における姿勢安定性、聴覚的覚醒閾値及び認知機能を検討した（モジュール 5.3.4.1.6）。

姿勢安定性の評価は、重心動揺計による重心動揺を指標として行った。ダリドレキサントとプラセボとの差はわずかであったが、ダリドレキサントの投与量の増加に伴い増加した。ダリドレキサント 50 mg 投与におけるプラセボに対する最大 20%の増加は、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。全被験者で認められた重心動揺の増加は、主に非高齢者において認められ、高齢者ではプラセボと同様であった（モジュール 5.3.4.1.6）。

聴覚的覚醒閾値は、被験者に 1000Hz の音を、約 35 dB から 5dB 間隔で 100 dB まで音量を段階的に増加させ、覚醒時の音量を指標とした。ダリドレキサント投与による作用は認められなかった（モジュール 5.3.4.1.6）。

Timed Up and Go（TUG）test は、被験者が 3 メートルの区間を往復する経過時間を指標とし

た。約 6～8 秒で完了し、ダリドレキサントとプラセボとの差は 1 秒未満であり、わずかに用量依存的な増加が示されたが、これらの変化は臨床的な意味はないと考えられた（モジュール 5.3.4.1.6）。

Visual Verbal Learning Test （VVLT）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（30 単語中 1 単語以下）したが、用量依存性は認められなかった。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。VVLT による即時及び遅延単語再生で認められた、ダリドレキサントとプラセボのわずかな差は、臨床的な意味はないと考えられた（モジュール 5.3.4.1.6）。

健康な非高齢者及び高齢者にダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を単回投与したとき、既知の安全性プロファイルと同様であり、安全性及び忍容性は良好であった（モジュール 5.3.4.1.6）。

以上より、ダリドレキサント就寝前投与後、被験者は夜間でも安全に活動できることが示された。

これらの試験結果の詳細は第 2.2.5.6 項に記載した。

3.3.7 母乳中のダリドレキサントとその主要な代謝物の量及び薬物動態の検討（外国人）

ID-078-122 試験では、健康な授乳婦を対象とし、ダリドレキサント 50mg を単回経口投与したときの母乳中のダリドレキサント及びその主要代謝物の移行量、乳児への 1 日投与量、薬物動態、安全性及び忍容性を、単一施設、オープンラベル試験により検討した（モジュール 5.3.3.1.4）。

母乳中へのダリドレキサント累積移行量［幾何平均（95%CI）］は、投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後で、それぞれ 0.009（0.005～0.014）mg 及び 0.010（0.006～0.017）mg であった。乳児への 1 日投与量は、0～24 時間で 0.009（幾何平均、95%CI：0.005～0.014）mg／日であった。

母乳中へのダリドレキサント移行率［幾何平均（95%CI）］は、投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後で、それぞれ 0.0172（0.0103～0.0287）%及び 0.0197（0.0114～0.0341）%であった。乳児への相対投与量の幾何平均（95%CI）は、0～24 時間で 0.219（0.131～0.367）%であった。

母乳中のダリドレキサントの 0 時間から無限大時間までの母乳中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty,m}$）及び母乳中最大濃度（$C_{max,m}$）は血漿中の曝露量と比較して約 46 倍及び 50 倍低かった（モジュール 5.3.3.1.4）。

授乳婦におけるダリドレキサント 50 mg 単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。

これらの試験結果の詳細は第 2.2.5.8 項に記載した（モジュール 5.3.3.1.4）。

3.4 曝露量-反応関係

3.4.1 曝露量-有効性関係（外国人）

不眠症患者において夜間のダリドレキサントの血漿中濃度を測定することは困難である（睡眠が著しく妨げられるため）。したがって、第 3 相試験において、投与 4 週後及び 12 週後の、選択された有効性評価項目［LPS 及び WASO（図 3-15 及び図 3-16 に提示）、主観的総睡眠時間（sTST）及び不眠症の日中の症状及び影響に関する質問票（IDSIQ）の sleepiness スコア、VAS の睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力］のベースラインからの変化量と、ダリドレキサントの朝の血漿中濃度との関連性を評価した（モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2）。この結果、ダリドレキサントの血漿中濃度と選択された評価項目のベースラインからの変化量とに相関は認められなかった。