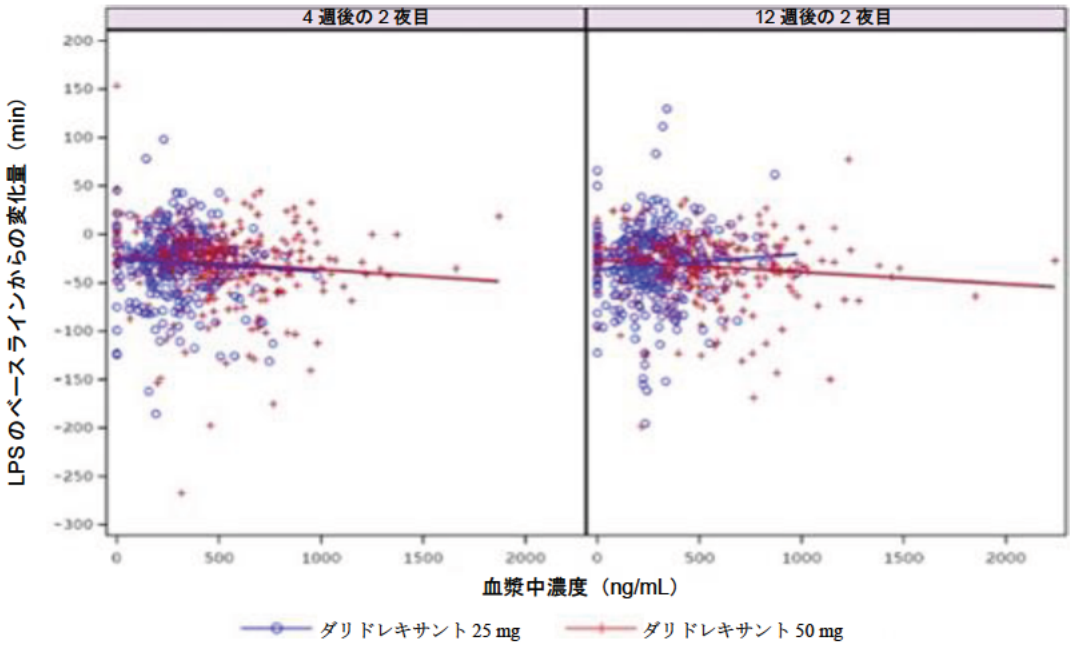
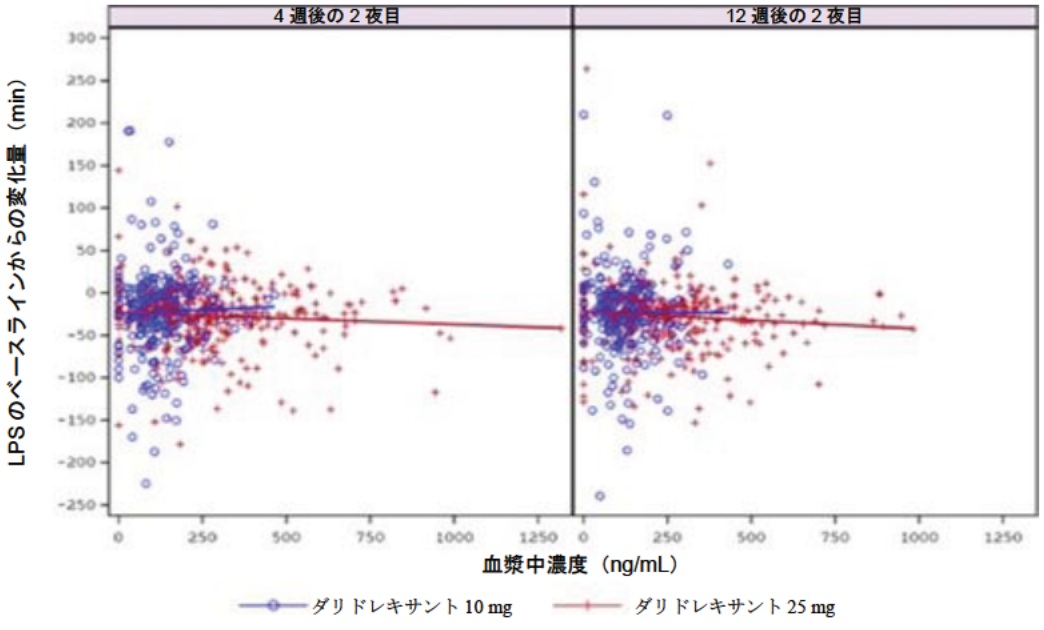
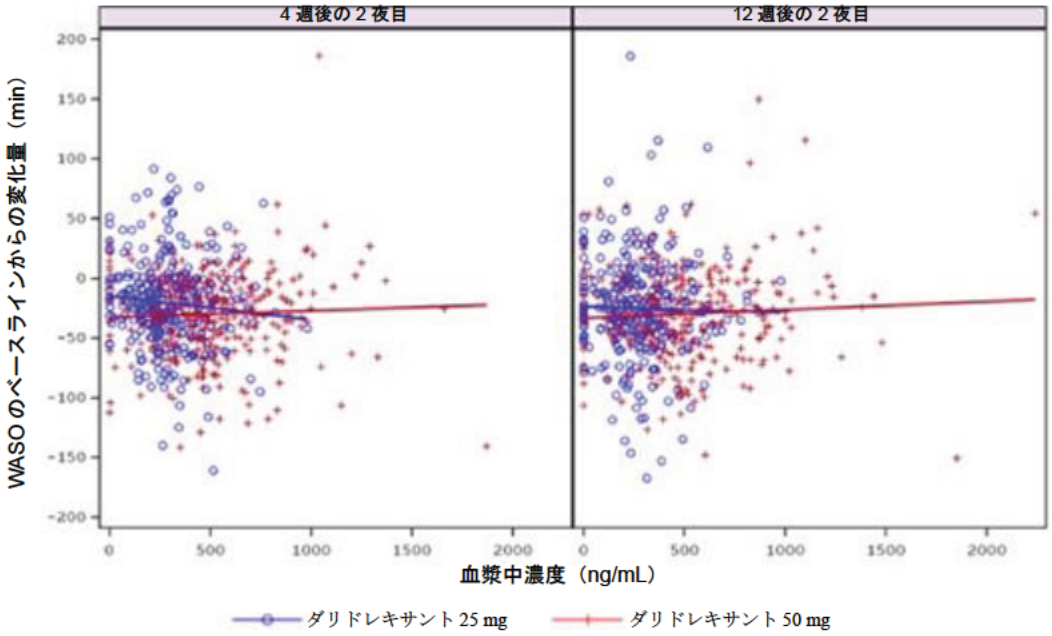
図 3-15. ID-078A301 試験（25 mg 及び 50 mg）及び ID-078A302 試験（10 mg 及び 25 mg）における各時点の LPS のベースラインからの変化量（min）対ダリドレキサント血漿中濃度（ng/mL）

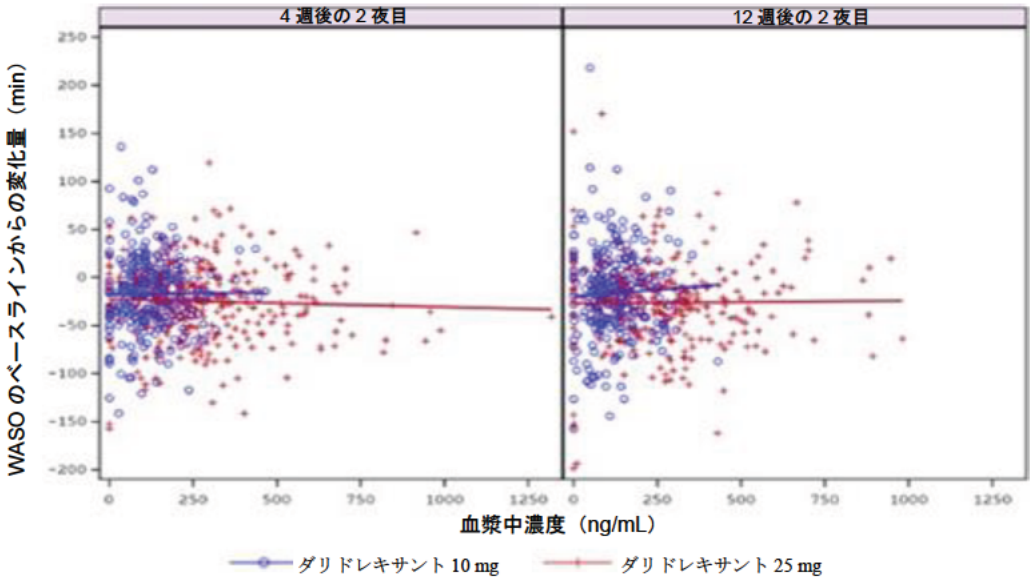




出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 15.3.9-10.1、モジュール 5.3.5.1.2 図 15.3.9-10.1

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）





出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 15.3.9-9.1、モジュール 5.3.5.1.2 図 15.3.9-9.1

3.4.2 曝露量-安全性関係（外国人）

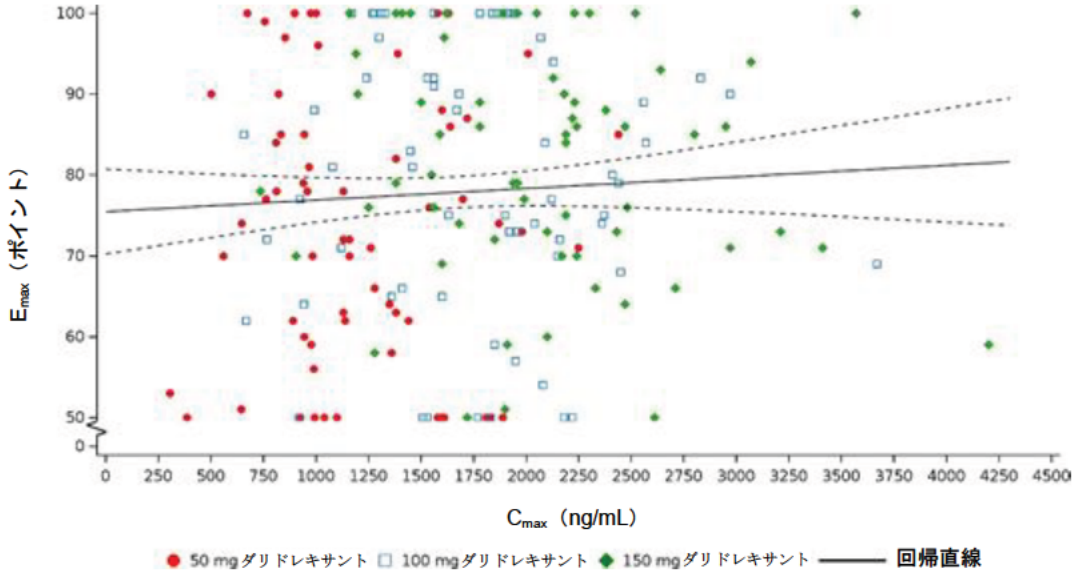
3.4.2.1 第 1 相試験

第 1 相試験の 2 試験［ID-078-107 試験（乱用性検討試験）及び ID-078-108 試験（自動車運転能力評価試験）］では、曝露量-安全性関係の解析を行った。また、ID-078-117 試験（QT 評価試験）において、ダリドレキサントの supratherapeutic dose での QTc に対する作用を検討した（第 3.3.5 項）。

3.4.2.1.1 ID-078-107 試験

ID-078-107 試験において、Drug Liking VAS の E_{max} とダリドレキサントの C_{max} との関係性を散布図及び回帰分析を用いて検討した（図 3-17、モジュール 5.3.4.1.1）。その結果、Drug Liking VAS の E_{max} とダリドレキサントの C_{max} とに関係性はないことが示された（$R^2 = 0.0035$）。

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

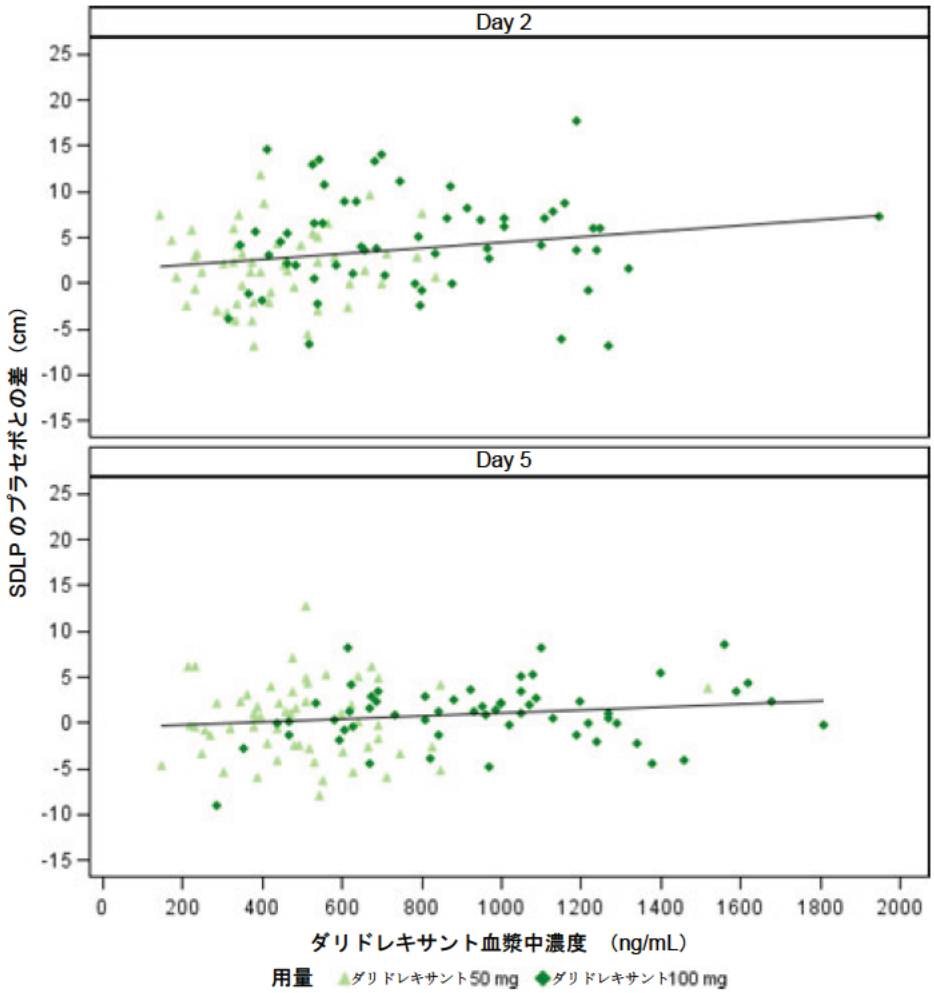


E_{max}：最大作用
出典：モジュール 5.3.4.1.1 図 11-10

3.4.2.1.2 ID-078-108 試験

自動車運転能力評価試験の ID-078-108 試験では、曝露量-安全性関係を解析した（モジュール 5.3.4.1.2）。ダリドレキサント投与による SDLP のプラセボとの差とダリドレキサントの血漿中濃度の線形回帰分析の結果を図 3-18 及び表 3-20 に示した。自動車運転シミュレーターによる評価を行った Day 2 及び Day 5 の両日ともに、ダリドレキサント投与による SDLP のプラセボに対する増分とダリドレキサントの血漿中濃度とに弱い相関が示され［相関係数 0.20（Day 2）及び 0.16（Day 5）］、血漿中濃度の上昇に伴い SDLP がわずかに上昇した。

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



SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2

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）

投与	規定試験日	n/miss	Pearson 相関係数
全体	Day 2	110/10	0.201
	Day 5	115/5	0.164

SDLP：横方向位置の標準偏差、n：使用した測定数、miss：欠測数。
出典：モジュール 5.3.4.1.2

3.4.2.1.3 ID-078-117 試験

QT 評価試験の ID-078-117 試験において、ダリドレキサント血漿中濃度と QT 間隔延長の相関を検討した（モジュール 5.3.4.1.5）。線形回帰分析により、ダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg による QTc に対する臨床的に意味のある作用は示されなかった（第 2.2.5.5 項及び第 3.3.5 項）。

3.4.2.1.4 その他の試験

健康被験者を対象としたその他の試験において、CNS 関連有害事象（例：傾眠）の発現割合に用量依存的な上昇が一貫して認められたが、バイタルサイン及び臨床検査パラメータに用量依存的な変化は認められなかった。

臨床薬理試験の AC-078-101 試験、AC-078-102 試験及び ID-078-107 試験において、ダリドレキサントの 50 mg を超える用量を朝に投与したところ、CNS 関連有害事象（例：傾眠）が高頻度に報告されたことから、これらの有害事象の発現は用量の増加に伴って上昇すると考えられた（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 5.3.4.1.1）。

これらの試験の安全性の詳細はモジュール 2.7.4 に記載した。

3.4.2.2 第 2 相試験及び第 3 相試験（外国人）

3.4.2.2.1 AC-078A201 試験及び AC-078A202 試験

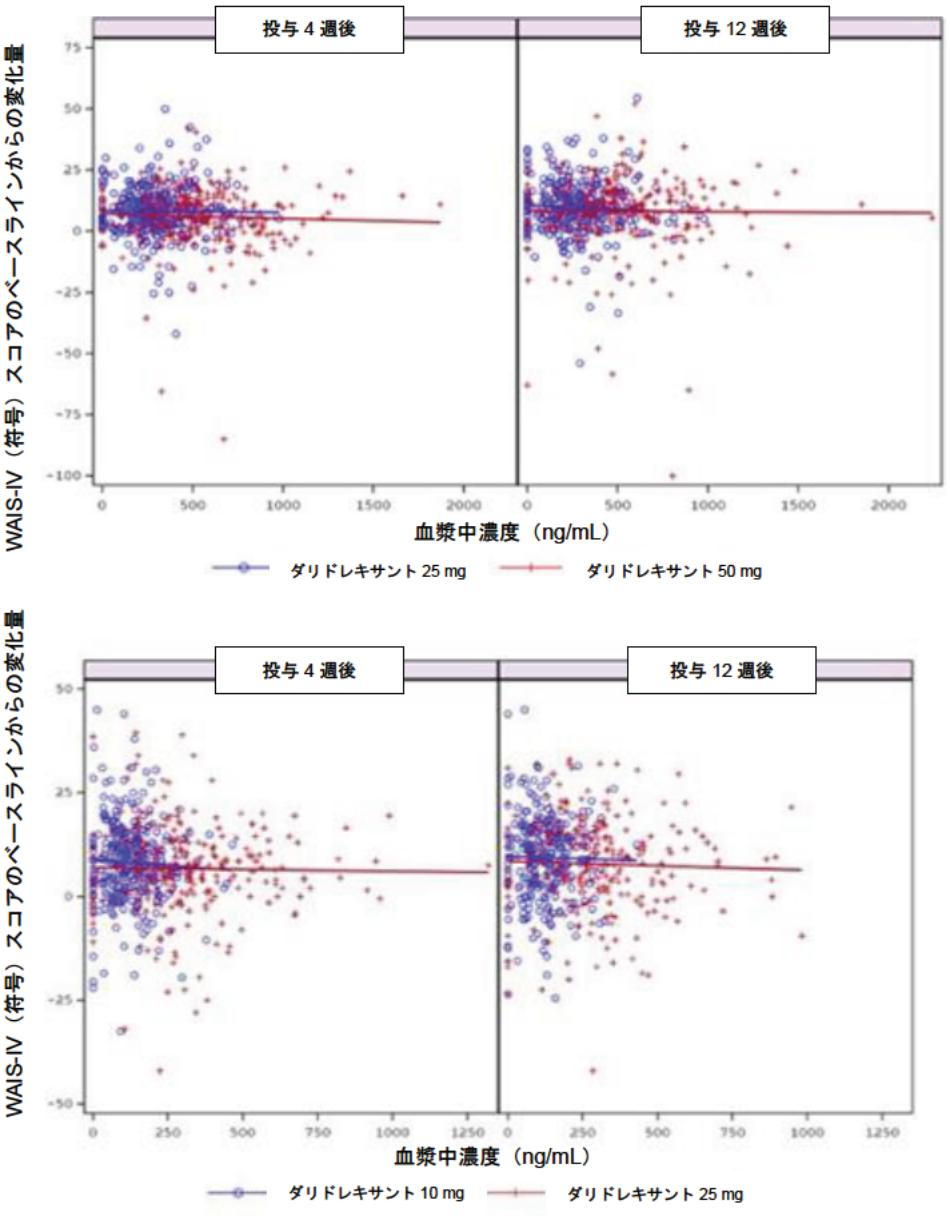
AC-078A201 試験及び AC-078A202 試験において、各来院時の DSST、KSS 及び SDS、並びに VAS の朝の眠気のベースラインからの変化量と、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度（AC-078A201 試験では Day 3、Day 14 及び Day 30、AC-078A202 試験では Day 3）との相関を評価した。ダリドレキサントの血漿中濃度とこれらのスコア又は朝の眠気の変化量に相関は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.5、モジュール 5.3.5.1.6）。

3.4.2.2.2 ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験において、投与 4 週及び 12 週後に、安全性評価項目である WAIS-IV 知能検査（符号）の総スコア及び睡眠日誌 VAS の朝の眠気のベースラインからの変化量と、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度との関連性を評価した（図 3-19、図 3-

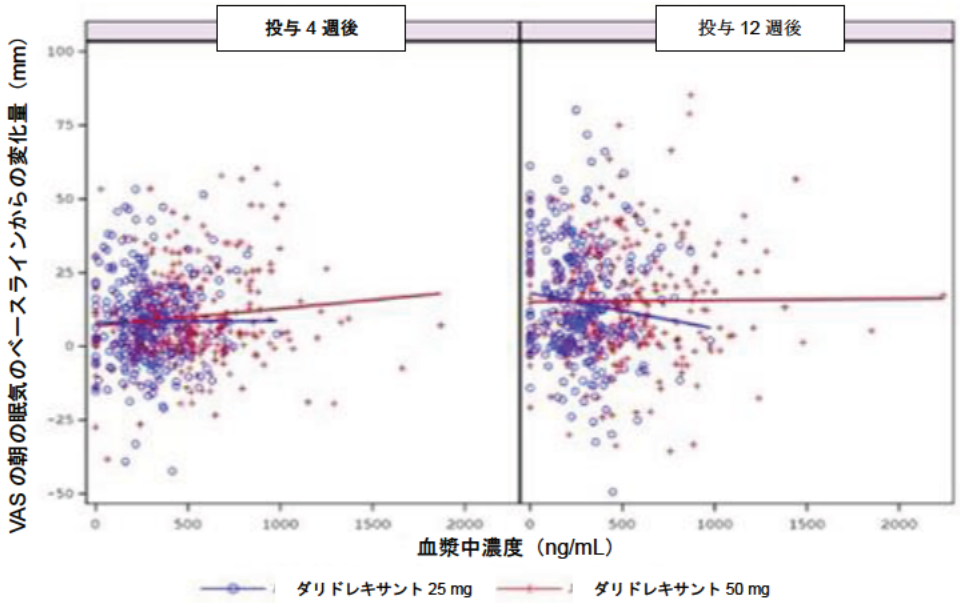
20)。ダリドレキサントの血漿中濃度とこれらの評価項目のベースラインからの変化量とに相関は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2）。

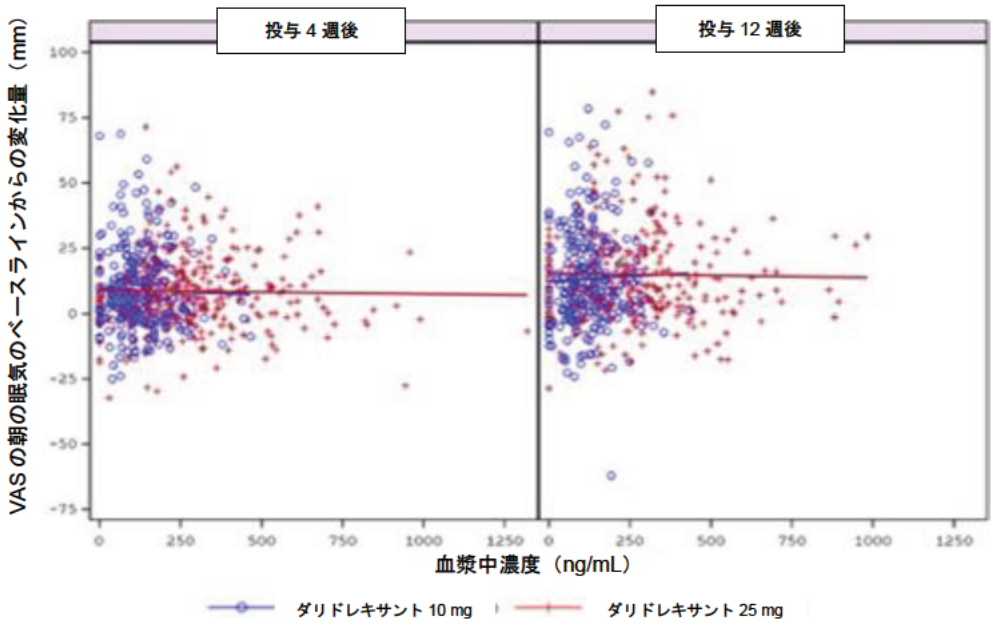
図 3-19. ID-078A301 試験（25 mg 及び 50 mg）及び ID-078A302 試験（10 mg 及び 25 mg）における各時点の WAIS-IV 知能検査（符号）（総スコア）のベースラインからの変化量対ダリドレキサント血漿中濃度（ng/mL）



出典：モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2

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）





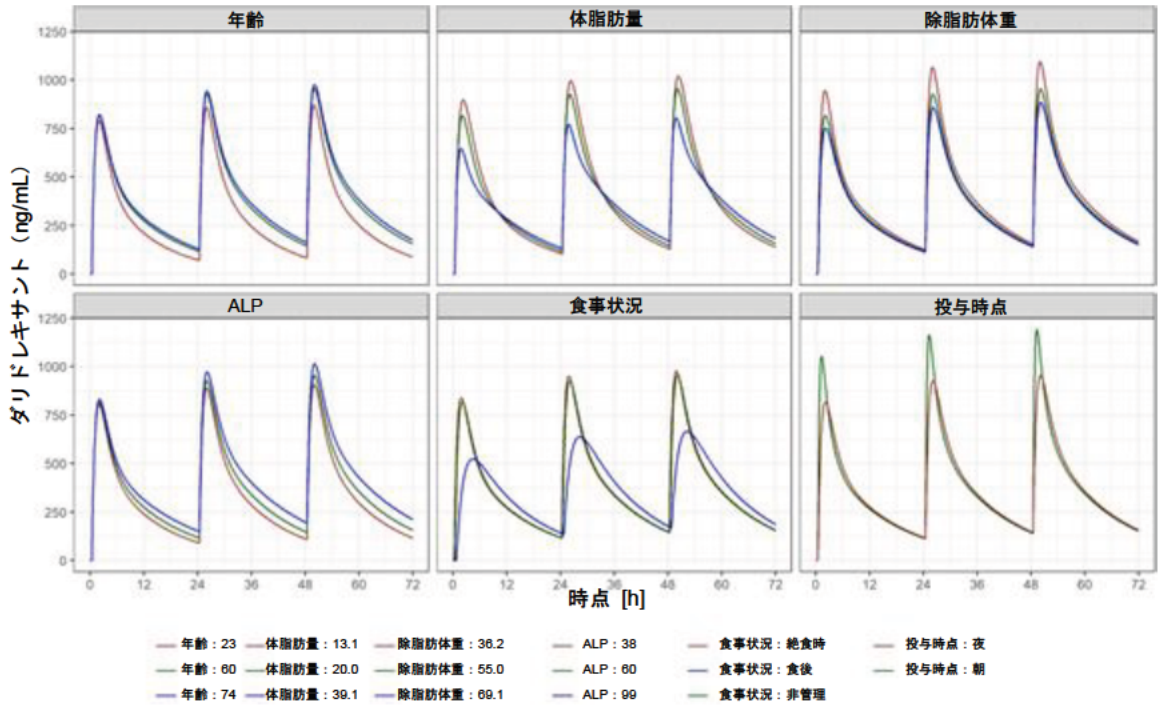
出典：モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2

3.5 母集団 PK 解析（外国人）

海外で実施した 17 試験（第 1 相試験 13 試験、第 2 相試験 2 試験、第 3 相試験 2 試験）のダリドレキサントの母集団 PK（縦断的混合効果）モデリング解析を実施した。（モジュール 5.3.5.3.2）。17 試験におけるダリドレキサントの PK データは、吸収遅延時間、線形吸収及び高濃度での非線形消失の 2-コンパートメントモデルにより最も的確に表された。

各被験者特性のモデル予測濃度-時間プロファイルを図 3-21 に示した。

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



年齢、体脂肪量、除脂肪体重、ALP、食事状況及び投与時点の影響を図示した。共変量を変えて、年齢（23 及び 74 歳）、体脂肪量（13.1 及び 39.1 kg）、除脂肪体重（36.2 及び 69.1 kg）及び ALP 値（38 及び 99 U/L）を組み込んだ（それぞれデータの 5 及び 95 パーセンタイル値に相当）。各カテゴリー［食事状況（絶食時及び食後）、投与時点（朝及び夜）］のカテゴリー共変量効果を予測した。いずれの予測も 50 mg 3 日間投与時の予測とした。

出典：モジュール 5.3.5.3.2

母集団 PK 解析により、用量は BA に対して、食事状況（食後対絶食時又は軽食／非管理）は吸収遅延時間（t_{lag}）及び吸収速度定数（k_a）に対して、ダリドレキサントの投与時点（朝、夜）は k_a に対して、除脂肪体重は中心コンパートメントの分布容積（V_c）及び消失パラメータのミカエリス・メンテン定数（K_m）に対して、体脂肪量は末梢コンパートメントの分布容積（V_p）及びコンパートメント間の薬物移動速度（Q）に対して、年齢及びアルカリホスファターゼ（ALP）は消失パラメータ K_m に対して、それぞれ統計学的有意な共変量として特定された。

また、被験者に固有の特性である年齢、身体組成（除脂肪体重及び体脂肪量）及び ALP がダ

リドレキサントの曝露（AUC、T_{max}、C_{max} 及び C_{8h}）に及ぼす影響は限定的であり、各特性の測定データの 90%の範囲で典型的な被験者からの差は 20%を超えないことが確認された。

以上より、検討したいずれの共変量も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いことが明らかとなり、被験者の特性による差（被験者間差）は、無視できる程度であることが示された（モジュール 5.3.5.3.2）。

3.6 全般的結論

3.6.1 日本人における臨床薬理

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やや高かった（C_{max} 及び AUC_{0-24} がそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.3 倍）が、その差はわずかであった。健康な日本人の高齢者と非高齢者を対象とした 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。また、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、Day 2 の投与 9～10 時間後の朝（Day 3）の平均血漿中濃度は、外国人を対象とした第 2 相［Day 2 の投与 9～10 時間後の朝（Day 3）］及び第 3 相試験（12 週後）で認められた値より同程度かわずかに低い程度であり、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、日本人と外国人で PK に違いはないと考えた。

したがって、臨床薬理試験の多くは外国人を対象として実施したが、これらの試験から得られた結論を日本人に適用することに問題はないと判断した。

3.6.2 臨床薬理の結論

ダリドレキサントの臨床薬理を検討するため、日本人を対象とした 2 試験を含む臨床薬理試験を 23 試験（生物学的同等性試験を除く）実施したのに加え、母集団 PK 解析及び PBPK モデリングを実施した。

ダリドレキサントは経口投与後、速やかに吸収され、$t_{1/2}$ 約 8 時間で血漿から消失した。この特性は、入眠困難の改善、及び持越し効果なく睡眠維持困難の改善が期待される不眠症治療薬として適切と考えられた。また、ダリドレキサント 50 mg までの用量では、曝露量パラメータはほぼ用量に比例して上昇した。薬力学評価では、ダリドレキサントの第 1 相試験における薬力学評価項目に用量相関が見られた。

ダリドレキサントは、広範に代謝され、代謝物として、主要な消失経路である糞便中に排泄される。薬物の作用は親化合物単独で誘発され、3 種類の主要代謝物による寄与はなかった。初回投与と反復投与後の PK/PD プロファイルは類似しており、薬力学作用は一定時間持続し、累積は認められなかった。また、自己誘導や自己阻害又は半減期が長い活性代謝物の存在はないことが示された。

健康被験者において、夜に投与したときのダリドレキサントの薬物動態パラメータは、朝投与のときと同様であった。また、健康被験者（朝及び夜投与の）における、投与 8～10 時間後の血漿中濃度に基づいたダリドレキサントの薬物動態プロファイルは、不眠症患者におけるプロファ

イルと同様であった。健康成人で収集した成績は、不眠症患者にも相当することを示していた。

ダリドレキサントの PK に影響を及ぼす内因性及び外因性因子について、一連の臨床試験において検討し、更に母集団 PK 解析を実施した。投与翌朝の血漿中薬物濃度及び $t_{1/2}$ は、非高齢者と比べて高齢者でわずかに増加したが、加齢に伴う固有 CL（CYP3A4 代謝活性）の低下によるものと考えられた。一方、高齢者と非高齢者でダリドレキサントの安全性プロファイルは類似しており、特に、非高齢者及び高齢者のいずれにおいても 50 mg 投与後の翌朝に持越し効果は認められなかったことから、成人と高齢者で同じ用量を推奨することは適切と考えられた。

性別、人種等、他の人口統計学特性にも、特別な用量を推奨すべき因子はなかった。

特別な集団を対象とした試験及び薬物相互作用試験の成績並びに PBPK モデルによる予測の結果から、中程度の CYP3A4 阻害剤と併用する患者の場合は、用量調節（減量）が必要と考えられた。強い CYP3A4 阻害剤との併用は推奨されない。中等度の肝機能障害患者では慎重な投与が必要である。重度の肝機能障害患者への投与は推奨されない。ダリドレキサントは 50 mg の用量において、CYP3A4 及び P-gp に対して弱い阻害作用を有することが示された。したがって、CYP3A4 基質及び P-gp 基質で、治療領域の狭い薬剤との併用には注意が必要である。

ダリドレキサントの安全性及び忍容性は、すべての臨床薬理試験で検討され、50 mg までの用量の良好な忍容性が示された。

自動車運転能力評価試験では、翌日の自動車運転能力に対するダリドレキサントの作用は、健康被験者において投与開始直後の Day 2 にのみ認められ、反復投与後の Day 5 には現れない初回投与効果であることが示された。自動車運転能力評価試験は、薬物鎮静作用に対して非常に感受性が高い可能性があることは考慮する必要がある。健康被験者での自動車運転能力評価試験の成績とは対照的に、翌朝の持越し効果は、不眠症患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では認められず、ダリドレキサントの投与により日中の機能が改善することが示された（モジュール 2.5）。

ダリドレキサントはレクリエーションドラッグ使用者において、用量依存的な Drug Liking 作用を示し、その作用は 50 mg の用量では実薬対照よりも小さかった。

ダリドレキサントは、軽度から中等度までの COPD 又は軽度から中等度及び重度の OSA を有する被験者に対して、夜間の呼吸機能に対する臨床的に意味のある作用は示さなかった。また、ダリドレキサントは臨床的に意味のある QT への影響を引き起こさなかった。

姿勢安定性の評価指標である重心動揺は、ダリドレキサントの投与量の増加に伴い増加したが、臨床的に意味のある変化ではなく、夜間でも安全に活動できることが示された。

ダリドレキサントは、母乳中に僅かに移行した。なお、ダリドレキサントの授乳児への影響及び母乳の生成への影響に関するデータはない。

4. 特別な試験

表 1-2 に記載した試験のほか、特別な試験は実施していない。

5. 付録

5.1 臨床薬理試験の図表

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）

パラメータ（単位）	5 mg（N = 6）	25 mg（N = 6）	50 mg + p.o. ^{14}C（N = 6）	100 mg +i.v. ^{14}C（N = 6）	200 mg（N = 6）
C_{max} （ng/mL）	160	632	1231	1557	1869
	122, 208	516, 774	963, 1576	1245, 1946	1179, 2962
T_{max}（h）	0.80	1.00	2.00	2.50	2.75
	0.5, 2.0	0.8, 2.5	0.7, 3.0	1.5, 3.5	1.5, 4.0
AUC_{0-24}	894	2568	6947	10998	17864
（ng·h/mL）	556, 1439	1612, 4092	4838, 9976	8488, 14248	10891, 29302
$t_{1/2}$ （h）	6.5	6.1	5.9	7.5	8.8
	4.8, 8.9	4.1, 9.1	4.8, 7.4	5.3, 10.5	6.6, 11.8

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
出典：モジュール 5.3.3.1.1

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）

パラメータ（単位）	5 mg（N = 6）	15 mg（N = 6）	25 mg（N = 6）
C_{max} （ng/mL）	172	472	837
	140, 211	382, 584	746, 940
T_{max}（h）	0.75	1.00	1.00
	0.5, 1.0	0.5, 1.0	0.5, 2.0
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	973	2618	4723
	706, 1340	2032, 3372	3281, 6799
$t_{1/2}$ （h）	8.5	9.0	9.8
	6.2, 11.8	7.0, 11.7	7.8, 12.2

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
出典：モジュール 5.3.3.1.2

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）

パラメータ（単位）	25 mg（N = 4）
C_{max} （ng/mL）	475 287, 785
T_{max}（h）	1.53 1.0, 4.0
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	3729 1315, 10574
$t_{1/2}$ （h）	6.1 4.3, 8.9

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
出典：モジュール 5.3.3.1.2

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）

パラメータ（単位）	ダリドレキサント（N = 20）	M1（N = 20）	M3（N = 20）	M10（N = 20）
C_{max} （ng/mL）	783 655, 935	170 150, 193	404 356, 457	58 50, 67
T_{max} （h）	1.25 0.5, 3.0	5.00 3.0, 10.0	3.00 1.5, 5.0	3.00 2.0, 5.0
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	4917 3924, 6162	2989 2478, 3607	5216 4195, 6484	742 585, 943
$t_{1/2}$ （h）	8.5 7.2, 10.1	21.6 14.9, 31.5	15.4 12.1, 19.7	14.1 10.5, 19.0

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
出典：モジュール 5.3.3.4.2

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）

パラメータ	ダリドレキサント 25 mg				ダリドレキサント 50 mg			
（単位）	ダリドレキサント N = 8	M1 N = 8	M3 N = 8	M10 N = 8	ダリドレキサント N = 8	M1 N = 8	M3 N = 8	M10 N = 8
C_{max}	903	169	427	63	1006	251	553	99
（ng/mL）	588,1387	137,210	348,523	56,71	856,1182	220,285	496,616	80,122
T_{max}	2.00	6.00	1.75	3.00	2.25	5.00	3.00	3.65
（h）	2.0,4.0	3.0,8.0	1.0,100.0	1.5,4.0	2.0,4.0	3.0,8.0	1.8,4.0	3.0,6.2
AUC_{0-24}	4673	2791	4657	740	6306	3708	5923	1090
（ng·h/mL）	3017,7237	1998,3900	3217,6742	603,909	5000,7954	3109,4422	4925,7124	784,1514
$t_{1/2}$	7.2	12.0	10.7	9.7	5.6	9.6	8.7	8.0
（h）	5.1,10.2	8.4,17.1	7.7,15.0	7.3,12.7	4.3,7.2	7.4,12.4	6.9,11.0	6.4,10.0

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

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）

パラメータ	ダリドレキサント 25 mg				ダリドレキサント 50 mg			
（単位）	ダリドレキサント N = 8	M1 N = 8	M3 N = 8	M10 N = 8	ダリドレキサント N = 8	M1 N = 8	M3 N = 8	M10 N = 8
C_{max}	977	197	481	81	1403	355	825	144
（ng/mL）	739,1292	168,230	413,560	67,96	1147,1715	322,393	737,924	106,194
T_{max}	1.85	4.45	2.50	3.00	1.00	4.00	2.50	3.00
（h）	1.0,3.7	2.8,8.0	1.5,4.0	1.8,5.7	1.5,3.0	1.5,8.0	1.5,4.2	2.0,4.2
AUC_{0-24}	5242	3238	5080	937	8256	5485	8533.37	1700
（ng·h/mL）	3816,7200	2608,4021	3813,6768	770,1141	6439,10584	4790,6280	7309,9963	1146,2524
$t_{1/2}$	8.2	12.3	11.4	10.4	6.8	10.8	9.8	9.9
（h）	7.1,9.6	9.8,15.5	9.3,14.0	8.8,12.3	5.2,8.9	8.5,13.6	7.3,13.2	7.7,12.5

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

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）

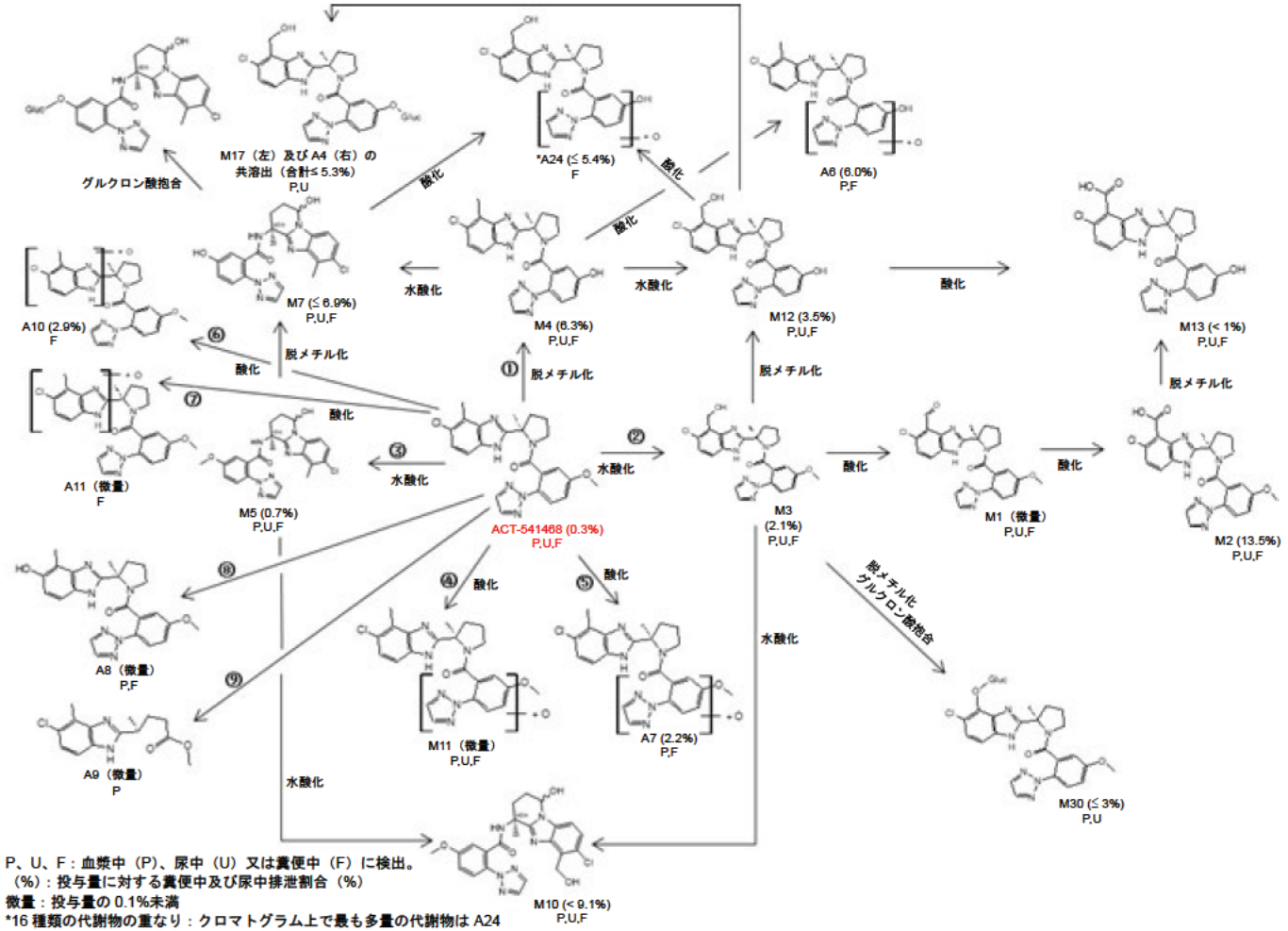
	軽度の肝機能障害患者（N = 8）				中等度の肝機能障害患者（N = 8）				健康被験者（N = 8）			
	ダリドレキサント	M1	M3	M10	ダリドレキサント	M1	M3	M10	ダリドレキサント	M1	M3	M10
C_{max}	423	138	226	44.9	352	98	207	47.0	846	204	336	53.9
（ng/mL）	245, 730	92, 207	157, 325	32.2, 62.8	283, 437	69, 141	168, 255	36.2, 61.2	697, 1027	177, 235	291, 388	45.0, 64.4
T_{max}	2.00	8.01	2.50	2.76	1.25	5.50	2.50	2.75	1.00	9.00	1.50	2.50
（h）	0.5, 3.0	1.5, 24.0	1.0, 6.0	2.0, 6.0	0.5, 4.0	2.0, 24.0	1.0, 5.0	2.0, 6.0	0.5, 4.0	5.0, 24.0	0.5, 2.5	2.0, 3.0
$AUC_{0-\infty}$	3402	3350[1)]	3800	951	4957[1)]	3397[1)]	3529[1)]	855[1)]	6707	7181[1)]	6559[1)]	1086
（ng·h/mL）	1507, 7683	1223, 9180	1592, 9071	433, 2086	2879, 8535	979, 11782	1342, 9279	361, 2025	4857, 9263	6465, 7977	5121, 8401	796, 1481
$t_{1/2}$	10.7	13.6[1)]	15.2	13.1	22.9	28.9[1)]	26.6	22.6	11.0	19.4[1)]	17.4	14.4
（h）	7.0, 16.5	6.8, 27.1	9.3, 24.7	6.8, 25.3	12.7, 41.3	11.6, 72.2	15.4, 45.9	14.2, 36.0	8.5, 14.2	13.6, 27.8	13.6, 22.3	12.1, 17.3

1)：一部の被験者において（外挿 AUC が $AUC_{0-\infty}$の 20%超であったため）$AUC_{0-\infty}$は信頼できないと判断された。また、一部の被験者において $t_{1/2}$（及び $AUC_{0-\infty}$）を求めることができなかった

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）

出典：モジュール 5.3.3.3.2

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（%）



出典：モジュール 5.3.2.3.2

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）

パラメータ（単位）	A 群 [1]（軽度の肝機能障害患者、N = 8）	B 群 [1]（中等度の肝機能障害患者、N = 8）	D 群 [1]（健康被験者、N = 8）	A 群／D 群 [2]	B 群／D 群 [2]
C_{max} （ng/mL）	423	352	846	0.50	0.42
	245, 730	283, 437	697, 1027	0.35, 0.72	0.29, 0.60
T_{max}（h）	2.00	1.25	1.00	1.00	0.50
	0.5, 3.0	0.5, 4.0	0.5, 1.5	0.00, 2.00	0.00, 1.50
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	3402	4957[3]	6707	0.51	0.74
	1507, 7683	2879, 8535	4857, 9263	0.28, 0.92	0.39, 1.41
$t_{1/2}$ （h）	10.7	22.9	11.0	0.98	2.08
	7.0, 16.5	12.7, 41.3	8.5, 14.2	0.62, 1.55	1.32, 3.30
CL/F （L/h）	7.35	5.04[3]	3.73	1.97	1.35
	3.25, 16.59	2.93, 8.68	2.70, 5.15	1.09, 3.58	0.71, 2.58
V_z/F （L）	113.8	120.1[3]	59.0	1.93	2.04
	69.9, 185	88.4, 163	46.0, 75.8	1.34, 2.78	1.37, 3.03
C_u/C（投与 1 時間後） （%）	0.30	0.40	0.18	1.63	2.21
	0.18, 0.51	0.34, 0.48	0.15, 0.23	1.14, 2.31	1.55, 3.14
C_u/C（投与 3 時間後） （%）	0.33	0.37	0.15	2.12	2.39
	0.23, 0.45	0.32, 0.43	0.11, 0.21	1.60, 2.81	1.81, 3.17

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（A/D、B/D；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（A-D、B-D；下段 90% CI）
3)：N = 6。2 例において（外挿 AUC が $AUC_{0-\infty}$ の 20%超であったため）$AUC_{0-\infty}$（並びにこの値から求められるパラメータの CL/F 及び V_z/F）は信頼できないと判断されたため。当該項目の幾何平均比の算出にもこの 2 例は含まれていない
A 群：軽度の肝機能障害患者、B 群：中等度の肝機能障害患者、D 群：健康被験者
出典：モジュール 5.3.3.3.2

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）

パラメータ （単位）	A 群 [1)] （健康被験者、N = 7）	B 群 [1)] （重度の腎機能障害患者、 N = 8）	B 群／A 群 [2)]
C_{max} （ng/mL）	794 445, 1417	744 573, 965	0.94 0.60, 1.46
T_{max} （h）	0.75 0.50, 3.00	0.75 0.50, 1.50	–0.25 –0.75, 0.25
$AUC_{0\text{-}24}$ （ng·h/mL）	4804 2496, 9247	5505 4488, 6753	1.15 0.72, 1.83
$AUC_{0\text{-}inf}$ （ng·h/mL）	6223 2780, 13931	7192 5138, 10068	1.16 0.63, 2.12
CL/F （L/h）	4.01 1.79, 8.99	3.48 2.48, 4.87	0.87 0.47, 1.59
V_z/F （L）	65.9 43.8, 99.1	56.2 49.1, 64.3	0.85 0.64, 1.15
$t_{1/2}$ （h）	11.4 7.6, 17.1	11.2 7.7, 16.3	0.99 0.66, 1.48

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（B/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B-A；下段 90% CI）
A 群：健康被験者、B 群：重度の腎機能障害患者
出典：モジュール 5.3.3.3.3

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）

パラメータ （単位）	ダリドレキサント単独投与 [1)] （処方 A、N = 13）	ダリドレキサント+ジルチアゼム [1)] （処方 B、N = 13）	処方 B／処方 A[2)] CYP3A4 阻害の影響
C_{max} （ng/mL）	991 790, 1245	1406 1221, 1618	1.41 1.23, 1.61
T_{max} （h）	0.75 0.5, 1.5	0.50 0.5, 0.8	–0.24 –0.38, –0.11
$AUC_{0\text{-}\infty}$ （ng·h/mL）	4856 3669, 6426	11591 8882, 15124	2.35 1.96, 2.83
$AUC_{0\text{-}t}$ （ng·h/mL）	4838 3655, 6402	11446 8826, 14842	2.33 1.94, 2.81
$t_{1/2}$ （h）	6.9 5.5, 8.7	12.3 9.7, 15.6	1.76 1.63, 1.91

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（B/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B-A；下段 90% CI）
処方 A：ダリドレキサント単独投与、処方 B：ダリドレキサント+ジルチアゼム
出典：モジュール 5.3.3.4.1

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）

パラメータ （単位）	絶食時 [1)] （処方 B、N = 20）	食後 [1)] （処方 C、N = 20）	処方 C／処方 B[2)] 食事の影響
C_{max} （ng/mL）	716 613, 836	542 470, 625	0.76 0.69, 0.83
T_{max} （h）	0.97 0.5, 3.0	3.00 1.0, 12.0	1.88 1.38, 2.39
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	4252 3414, 5295	4388 3580, 5378	1.03 0.99, 1.08
$t_{1/2}$ （h）	7.6 6.3, 9.2	7.5[3)] 6.3, 8.9	0.97[3)] 0.89, 1.07

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B-A；下段 90% CI）
3)：1 例を $t_{1/2}$ の要約統計量からのみ除外。この薬物動態パラメータでは N = 19
出典：モジュール 5.3.3.4.2

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）

パラメータ（単位）	ミダゾラム単独投与 1)（処方 A、N = 20）	ミダゾラム+ダリドレキサント（単回投与）1)（処方 B2、N = 20）	ミダゾラム+ダリドレキサント（反復投与）1)（処方 D2、N = 20）	処方 B2／処方 A2) ダリドレキサントによる CYP3A4 阻害の影響	処方 D2／処方 A2) ダリドレキサントによる CYP3A4 誘導の影響
ミダゾラム					
C_{max} (ng/mL)	12.1 10.3,14.3	14.5 12.3, 17.1	11.3 9.5, 13.6	1.20 1.07, 1.34	0.94 0.83, 1.05
T_{max} (h)	0.50 0.3, 1.0	0.50 0.3, 0.8	0.50 0.5, 1.0	0.00 –0.13, 0.00	0.00 0.00, 0.13
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	28.1 23.6, 33.5	31.1 26.1, 37.0	27.4 22.7, 33.1	1.11 1.03, 1.19	0.98 0.91, 1.05
$t_{1/2}$ (h)	5.2 4.1,6.6	5.5 4.6, 6.7	4.6 3.7, 5.6	1.05 0.93, 1.20	0.88 0.78, 0.98
1-水酸化ミダゾラム					
C_{max} (ng/mL)	4.36 3.59, 5.30	4.58 3.72, 5.64	4.28 3.43, 5.35	1.05 0.93, 1.19	0.98 0.84, 1.15
T_{max} (h)	0.50 0.5, 1.0	0.50 0.3, 0.8	0.50 0.5, 1.0	0.00 –0.13, 0.00	0.00 0.00, 0.13
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	8.08 6.60, 9.89	8.48 6.9, 10.42	8.14 6.76, 9.81	1.05 0.98, 1.12	1.01 0.90, 1.13
$t_{1/2}$ (h)	3.7 2.5, 5.3	3.7 2.8, 4.9	3.3 2.4, 4.5	1.00 0.79, 1.27	0.89 0.70, 1.14

処方：A：ミダゾラム 2 mg、処方 B2：ダリドレキサント 25 mg 投与 1 時間後にミダゾラム 2 mg 投与、処方 D2：ダリドレキサント 25 mg 反復投与（3 日間）後にミダゾラム 2 mg とダリドレキサント 25 mg を併用投与

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）

2)：データは幾何平均比（B2/A 及び D2/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B2-A 又は D2-A；下段 90% CI）

出典： モジュール 5.3.3.4.2

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）

パラメータ （単位）	ロスバスタチン単独投与 [1)]（処方 A、N = 20）	ロスバスタチン+ダリドレキサント [1)]（処方 B2、N = 20）	処方 B2／処方 A [2)] ダリドレキサントの影響
C_{max} （ng/mL）	4.96 3.66, 6.71	4.59 3.64, 5.79	0.93 0.82, 1.04
T_{max}（h）	4.50 1.5, 8.0	4.75 4.0, 8.0	0.75 0.25, 1.50
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	54.2 42.1, 69.7	50.3 40.1, 63.0	0.93 0.84, 1.02
$t_{1/2}$ （h）	20.2 16.9, 24.0	22.0 19.1, 25.2	1.09 0.92, 1.29

処方 A：ロスバスタチン 10 mg、処方 B2：ダリドレキサント 25 mg 反復投与後の定常状態で、ロスバスタチン 10 mg
1)：データは幾何平均（95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（B2/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B2-A；90% CI）
出典：モジュール 5.3.3.4.3

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）

パラメータ （単位）	絶食時 [1)]（処方 A、N =19）	食後 [1)]（処方 B、N =19）	処方 B／処方 A [2)] 食事の影響
C_{max} （ng/mL）	947 806, 1112	800 673, 951	0.84 0.73, 0.98
T_{max}（h）	2.00 0.5, 5.0	4.00 1.0, 8.0	1.28 0.50, 2.31
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	7556 6358, 8981	6858 5649, 8327	0.91 0.83, 1.00
$t_{1/2}$ （h）	8.9 7.7, 10.3	7.8 6.8, 9.0	0.88 0.83, 0.94

処方 A：絶食時、処方 B：食後
1)：データは幾何平均（95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（B/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B-A；下段 90% CI）
出典：モジュール 5.3.1.1.1

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

パラメータ （単位）	ダリドレキサント単独投与 [1)]（処方 A、N = 24）	ダリドレキサント+ファモチジン [1)]（処方 B、N = 23）	処方 B／処方 A [2)] ファモチジンの影響
C_{max} （ng/mL）	753 579, 980	477 371, 613	0.61 0.50, 0.73
T_{max} （h）	1.00 0.75, 4.00	1.50 0.50, 6.00	0.50 –0.38, 1.25
AUC_{0-48} （ng·h/mL）	7055 5138, 9688	7497 5771, 9739	0.99 0.88, 1.10
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	7376 5303, 10260	8214 6209, 10865	1.03 0.92, 1.16
$t_{1/2}$ （h）	9.3 7.9, 10.8	11.8 9.7, 14.2	1.27 1.13, 1.42

処方 A：ダリドレキサント 50 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg 及びファモチジン 40 mg
1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（B/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B-A；下段 90% CI）
出典：モジュール 5.3.3.4.4

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

パラメータ （単位）	ダリドレキサント単独投与 [1)]（処方 A、N = 24）	ダリドレキサント+エファビレンツ [1)]（処方 D、N = 22）	処方 D／処方 A [2)] エファビレンツの影響
C_{max} （ng/mL）	753 579, 980	505 395, 644	0.65 0.54, 0.78
T_{max} （h）	1.00 0.75, 4.00	1.00 0.50, 4.00	0 –1.00, 0.38
AUC_{0-48} （ng·h/mL）	7055 5138, 9688	3063 2402, 3907	0.41 0.36, 0.45
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	7376 5303, 10260	3101 2433, 3954	0.39 0.35, 0.44
$t_{1/2}$ （h）	9.3 7.9, 10.8	6.1 5.2, 7.2	0.65 0.58, 0.72

処方 A：ダリドレキサント 50 mg、処方 D：ダリドレキサント 50 mg 及びエファビレンツ 600 mg
1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（D/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（D-A；下段 90% CI）
出典：モジュール 5.3.3.4.4

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

パラメータ（単位）	ロスバスタチン単独 1) (処方 A2、N = 24)	ロスバスタチン + ダリドレキサント 1) (処方 C2、N = 24)	処方 C2／処方 A2 2) ダリドレキサントの影響
C_{max} (ng/mL) 3)	3.46	3.68	1.06
	2.77, 4.34	3.09, 4.38	0.93, 1.21
T_{max} (h) 3)	4.00	6.00	0.00
	2.00, 6.07	0.50, 8.00	–0.49, 0.94
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) 4)	43.9	46.0	1.05
	35.1, 54.9	38.5, 54.9	0.95, 1.16
$t_{1/2}$ (h) 4)	15.1	17.2	1.13
	12.5, 18.3	14.0, 21.0	0.97, 1.32

処方 A2：ロスバスタチン 10 mg、処方 C2：ダリドレキサント 50 mg 反復投与後の定常状態でロスバスタチン 10 mg
1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（C2/A2、下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（C2-A2、下段 90% CI）
3)：欠測 1 例、N=23
4)：欠測 6 例、N=18
出典：モジュール 5.3.3.4.5

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

パラメータ（単位）	ダビガトランエテキシラート単独 1) (処方 A1、N = 24)	ダビガトランエテキシラート + ダリドレキサント 1) (処方 C1、N = 24)	処方 C1／処方 A1 2) ダリドレキサントの影響
C_{max} (ng/mL)	33.8	43.5	1.29
	23.5, 48.7	29.3, 64.7	0.97, 1.71
T_{max} (h)	2.00	3.00	0.25
	1.00, 4.00	1.50, 4.02	0.00, 0.75
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	296	419	1.42
	203, 432	287, 610	1.07, 1.88
$t_{1/2}$ (h)	8.20	8.96	1.09
	7.65, 8.79	8.36, 9.61	1.03, 1.16

処方 A1：ダビガトランエテキシラート 75 mg、処方 C1：ダリドレキサント 50 mg 反復投与後の定常状態でダビガトランエテキシラート 75 mg
1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（C1/A1、下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（C1-A1、下段 90% CI）
出典：モジュール 5.3.3.4.5

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

パラメータ（単位）	ミダゾラム単独 [1)] (処方 A、N = 18)	ミダゾラム + ダリドレキサント (単回)[1)] (処方 B、N = 18)	ミダゾラム + ダリドレキサント (反復)[1)] (処方 C、N = 18)	処方 B／処方 A[2)] ダリドレキサントによる CYP3A4 阻害の影響	処方 C／処方 A[2)] ダリドレキサントによる CYP3A4 誘導の影響
ミダゾラム					
C_{max} (ng/mL)	10.8 9.2, 12.7	12.2 10.9, 13.6	12.1 10.4, 14.0	1.13 0.98, 1.29	1.12 0.96, 1.29
T_{max} (h)	0.50 0.33, 1.00	1.00 0.42, 1.02	1.00 0.33, 1.00	0.25 0.00, 0.50	0.25 0.00, 0.25
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	30.3 26.0, 35.3	42.9 37.9, 48.6	40.8 36.9, 45.1	1.42 1.28, 1.56	1.35 1.23, 1.47
$t_{1/2}$ (h)	4.66 3.90, 5.57	5.05 4.49, 5.66	5.30 4.64, 6.05	1.08 1.00, 1.17	1.14 1.05, 1.23
1-水酸化ミダゾラム					
C_{max} (ng/mL)	3.43 2.74, 4.29	2.75 2.29, 3.30	2.85 2.31, 3.51	0.80 0.66, 0.98	0.83 0.68, 1.02
T_{max} (h)	0.50 0.33, 1.00	1.00 0.50, 1.02	1.00 0.33, 1.00	0.25 0.00, 0.34	0.25 0.00, 0.25
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	8.85 7.43, 10.54	9.54 8.60, 10.58	9.38[3)] 8.17, 10.76	1.08 0.96, 1.21	1.05[3)] 0.93, 1.20
$t_{1/2}$ (h)	3.81[4)] 2.94, 4.95	4.79[4)] 3.70, 6.20	4.88[5)] 3.61, 6.60	1.25[4)] 1.04, 1.52	1.23[5)] 1.03, 1.47

処方 A：ミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg、処方 B：ミダゾラム 2 mg、ワルファリン 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg、処方 C：ダリドレキサント 50 mg 反復投与後の定常状態でミダゾラム 2 mg
1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（B/A 又は C/A、下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B-A 又は C-A、下段 90% CI）
3)：欠測 1 例、N=17
4)：欠測 4 例、N=14
5)：欠測 5 例、N=13
出典：モジュール 5.3.3.4.6

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

パラメータ（単位）	ワルファリン単独 [1] (処方 A、N = 18)	ワルファリン + ダリドレキサント [1] (処方 B、N = 18)	処方 B／処方 A [2] ダリドレキサントの影響
C_{max} (ng/mL)	1302 1165, 1455	1268 1115, 1443	0.97 0.91, 1.04
T_{max} (h)	2.00 2.00, 4.03	4.00 2.00, 8.00	1.00 0.04, 1.06
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	59159 53847, 64994	60600 53595, 68520	1.02 0.98, 1.07
$t_{1/2}$ (h)	33.0 30.7, 35.4	38.0 34.1, 42.3	1.15 1.09, 1.22

処方 A：ミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg、処方 B：ミダゾラム 2 mg、ワルファリン 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg
1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（B/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（B-A；下段 90% CI）
出典：モジュール 5.3.3.4.6

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

パラメータ （単位）	ダリドレキサント+エタノール [1] （処方 A、N = 19）	ダリドレキサント単独投与 [1] （処方 B、N = 19）	処方 A／処方 B [2] エタノールの影響
C_{max} （ng/mL）	1302 1106, 1532	1348 1133, 1604	0.96 0.86, 1.08
T_{max} （h）	3.00 0.75, 6.07	1.50 0.48, 5.00	1.25 0.51, 1.78
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	9195 7667, 11027	8834 7016, 11122	1.04 0.96, 1.14
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	11081 8802, 13949	10287 7810, 13550	1.08 0.98, 1.19
$t_{1/2}$ （h）	8.6 7.3, 10.2	7.9 6.6, 9.6	1.09 1.01, 1.18

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（A/B；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（A-B；下段 90% CI）
処方 A：ダリドレキサント 50 mg+エタノール 0.6 g/L（血中濃度）、処方 B：ダリドレキサント単独投与
出典：モジュール 5.3.4.1.3

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

パラメータ （単位）	エタノール+ダリドレキサント [1)] （処方 A、N = 19）	エタノール単独投与 [1)] （処方 C、N = 19）	処方 A／処方 C [2)] ダリドレキサントの影響
エタノールの総投与量 （g）	61.0 56.8, 65.6	61.3 56.7, 66.3	1.00 0.97, 1.02

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）
2)：データは幾何平均比（A/C；下段 90% CI）
処方 A：エタノール 0.6 g/L（血中濃度）+ダリドレキサント 50 mg、処方 C：エタノール 0.6 g/L（血中濃度）単独投与
出典：モジュール 5.3.4.1.3

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

パラメータ （単位）	ダリドレキサント 単独投与 [1)] （処方 A、N = 23）	ダリドレキサント+シタロプラム （単回投与） [1)] （処方 C、N = 23）	ダリドレキサント+シタロプラム （定常状態） [1)] （処方 E、N = 23）	処方 C／処方 A [2)] シタロプラムの影響 （単回投与）	処方 E／処方 A [2)] シタロプラムの影響 （定常状態）
C_{max} （ng/mL）	1050 904, 1219	1166 995, 1366	1172 1034, 1328	1.11 1.03, 1.20	1.12 1.04, 1.20
T_{max} （h）	1.50 0.50, 1.52	1.48 0.50, 2.02	1.02 0.50, 2.47	–0.01 –0.25, 0.01	0.00 –0.25, 0.25
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	5194 4426, 6096	5807 4904, 6877	5725 4754, 6895	1.12 1.05, 1.19	1.10 1.04, 1.17
$t_{1/2}$ （h）	7.8 6.6, 9.1	8.3 7.1, 9.7	8.8 7.4, 10.6	1.07 1.01, 1.13	1.14 1.08, 1.20

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（C/A 又は E/A；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（C-A 又は E-A；下段 90% CI）。
処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単独投与、処方 C：ダリドレキサント 50 mg+シタロプラム 20 mg（単回投与）、処方 E：ダリドレキサント 50 mg+シタロプラム 20 mg（反復投与後の定常状態）
出典：モジュール 5.3.4.1.4

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

パラメータ （単位）	シタロプラム+ダリドレキサント [1)] （処方 E、N = 23）	シタロプラム単独投与 [1)] （処方 F、N = 23）	処方 E／処方 F [2)] ダリドレキサントの影響
C_{max} （ng/mL）	55.8	54.9	1.02
	51.6, 60.3	49.6, 60.7	0.96, 1.07
T_{max} （h）	1.93	2.50	–0.17
	1.00, 9.98	0.98, 4.50	–0.49, 0.04
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	964	967	1.00
	884, 1051	868, 1077	0.96, 1.03

1)：データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
2)：データは幾何平均比（E/F；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（E-F；下段 90% CI）
処方 E：ダリドレキサント 50 mg+シタロプラム 20 mg（反復投与後の定常状態）、処方 F：シタロプラム 20 mg 単独投与（反復投与後の定常状態）
出典：モジュール 5.3.4.1.4

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）

試験日	パラメータ （単位）	ダリドレキサント 25 mg （N =16）	ダリドレキサント 50 mg （N =16）
Day 1	C_{max}	1.00	0.97
		0.67, 1.49	0.74, 1.29
	T_{max} （h）	0.00	0.50
		–0.50, 0.50	0.00, 1.00
	AUC_{0-24}	0.87	1.18
		0.58, 1.32	0.98, 1.42
	$t_{1/2}$	1.14	1.20
		0.88,1.50	0.88, 1.64
Day 5	C_{max}	1.08	1.40
		0.74,1.58	1.15, 1.69
	T_{max} （h）	0.50	–0.90
		0.00,1.00	–2.00, 0.00
	AUC_{0-24}	1.12	1.31
		0.75,1.68	1.02, 1.69
	$t_{1/2}$	1.14	1.21
		0.86,1.52	0.92, 1.61

データは幾何平均比（日本人/白人；下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（日本人–白人；90% CI）
出典：モジュール 5.3.3.3.1

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）

		日本人高齢者			日本人非高齢者		
試験日	パラメータ（単位）	ダリドレキサント 10 mg（N = 6）	ダリドレキサント 25 mg（N = 6）	ダリドレキサント 50 mg（N = 6）	ダリドレキサント 10 mg（N = 6）	ダリドレキサント 25 mg（N = 6）	ダリドレキサント 50 mg（N = 6）
1	C_{max}（ng/mL）	307 178, 529	808 639, 1021	1047 879, 1246	308 244, 390	720 568, 914	842 453, 1565
	T_{max}（h）	1.00 0.5, 2.0	0.50 0.5, 1.0	0.75 0.5, 2.0	0.75 0.5, 3.0	0.50 0.5, 3.0	0.75 0.5, 3.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	1786 1409, 2264	3754 3026, 4656	6148 4602, 8214	1408 1224, 1620	3821 2941, 4964	6773 4519, 10153
	$t_{1/2}$（h）	10.9 9.7,12.3	11.3 8.6, 15.0	9.6 7.7, 11.9	5.4 4.3, 6.9	6.0 4.5, 7.9	6.8 5.4, 8.5
4	C_{max}（ng/mL）	377 231, 615	655[1)] 407, 1052	1022 853, 1224	442 372, 526	834 598, 1163	1162 726, 1860
	T_{max}（h）	0. 50 0.5, 1.5	1.00[1)] 0.5, 2.0	1.00 0.5, 2.0	0.50 0.5, 0.5	0.50 0.5, 2.0	0.50 0.5, 3.0
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	2376 1890, 2989	4599[1)] 3576, 5913	6705 5258, 8551	1489 1334, 1663	4030 3181, 5107	6525 4645, 9166
	$t_{1/2}$（h）	10.8 8.8, 13.3	9.6[1)] 7.2, 12.7	8.7 6.9, 10.9	5.7 4.9, 6.7	6.3 5.2, 7.6	6.3 4.5, 8.9
	累積係数	1.3	1.2[1)]	1.1	1.1	1.1	1.0

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、累積係数は算術平均、T_{max} は中央値（範囲）
累積係数：AUC_{0-24} に基づく（Day 4/Day 1）
1)：N = 5
出典：モジュール 5.3.3.1.3

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）

パラメータ（単位）	50 mg（N = 67）	100 mg（N = 69）	150 mg（N = 67）
C_{max}（ng/mL）	1115 1012, 1229	1653 1524, 1794	1958 1812, 2116
T_{max}（h）	1.05 0.55, 6.13	1.05 0.55, 4.05	1.05 0.33, 4.10
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	6715 6067, 7431	11597 10560, 12735	15421 14117, 16845
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	7692 6804, 8697	13848 12365, 15508	18983 16900, 21323
$t_{1/2}$（h）	7.5 6.7, 8.3	8.7 7.8, 9.6	9.3 8.3, 10.4

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
出典：モジュール 5.3.4.1.1

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）

パラメータ （単位）	ダリドレキサント 50 mg （N = 35）	ダリドレキサント 200 mg （N = 35）
C_{max} （ng/mL）	747 663, 842	1809 1622, 2018
T_{max}（h）	1.50 0.50, 6.03	2.50 1.00, 8.00
AUC_{0-24} （ng·h/mL）	6535 5797, 7367	19258 16830, 22038
$t_{1/2}$ （h）	8.5 7.4, 9.8	11.7 10.0, 13.6

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
出典：モジュール 5.3.4.1.5

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

パラメータ （単位）	ダリドレキサント 25 mg 錠×2 （N = 60）	ダリドレキサント 50 mg 錠×1 （N = 60）
C_{max} （ng/mL）	1105.86 1031.35, 1185.75	1004.80 918.60, 1099.08
T_{max}（h）	0.75 0.5, 4.0	1.00 0.5, 6.0
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	6054.36 5558.34, 6594.65	5955.28 5440.00, 6519.37
$t_{1/2(0-24)}$ （h）	6.27 5.83, 6.74	6.47 5.97, 7.01

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
出典：モジュール 5.3.1.2.1

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

パラメータ	ダリドレキサント 25 mg 錠×2／50 mg 錠×1
C_{max}	1.1006
	1.0296, 1.1764
T_{max} (h)	–0.25
	–0.50, 0.00
AUC_{0-t}	1.0166
	0.9682, 1.0675
$t_{1/2(0-24)}$	0.9687
	0.9386, 0.9999

データは幾何平均比（下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（25 mg 錠×2－50 mg 錠×1；90% CI）
出典：モジュール 5.3.1.2.1

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

パラメータ （単位）	ダリドレキサント 10 mg 錠×5 （N = 38）	ダリドレキサント 25 mg 錠×2 （N = 38）
C_{max} （ng/mL）	1209	1098
	1049, 1394	969, 1245
T_{max} （h）	0.500	0.750
	0.50, 4.00	0.50, 5.00
AUC_{0-t} （ng·h/mL）	7145	7507
	5868, 8700	6246, 9022
$t_{1/2}$ （h）	7.75	8.14
	6.87, 8.74	7.23, 9.17

データは幾何平均（下段 95% CI）。ただし、T_{max} は中央値（範囲）
出典：モジュール 5.3.1.2.3

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

パラメータ（単位）	ダリドレキサント 10 mg 錠×5／25 mg 錠×2
C_{max}	1.1006
	1.0273, 1.1791
T_{max} (h)	0.607
	–0.750, 0.00
AUC_{0-t}	0.9518
	0.8880, 1.0202
$t_{1/2}$	0.95
	0.92, 0.98

データは幾何平均比（下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（10 mg 錠×5－25 mg 錠×2；90% CI）
出典：モジュール 5.3.1.2.3

5.2 PBPK モデリングの結果

PBPK モデリングの目的、方法、結果及び結論は、該当する報告書（モジュール 5.3.5.3.1）に記載した。主な結果を表 5-33 及び表 5-34 に要約した。

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

相互作用薬	ダリドレキサント（mg）		幾何平均比（90% CI）	
			AUC_{0-t}[1)]	C_{max}
CYP3A4 の阻害				
シメチジン（弱い）	25	予測値	1.15 (1.15-1.15)	1.09 (1.09-1.09)
	50	予測値	1.14 (1.14-1.14)	1.09 (1.09-1.09)
ラニチジン（弱い）	25	予測値	1.49 (1.47-1.50)	1.08 (1.08-1.08)
	50	予測値	1.49 (1.47-1.50)	1.09 (1.09-1.09)
ジルチアゼム（中程度）	25	実測値	2.33 (1.94-2.81)	1.41 (1.23-1.61)
	25	予測値	2.43 (2.39-2.46)	1.22 (1.21-1.22)
	50	予測値	2.41 (2.37-2.44)	1.24 (1.23-1.24)
ベラパミル（中程度）	25	予測値	2.93 (2.88-2.99)	1.27 (1.26-1.27)
	50	予測値	2.89 (2.83-2.94)	1.29 (1.28-1.29)
エリスロマイシン（中程度）	25	予測値	3.63 (3.55-3.70)	1.32 (1.31-1.33)
	50	予測値	3.56 (3.49-3.64)	1.35 (1.34-1.35)
フルコナゾール（中程度）	25	予測値	3.08 (3.06-3.11)	1.31 (1.31-1.32)
	50	予測値	3.05 (3.03-3.08)	1.34 (1.33-1.34)
イトラコナゾール（強い）	25	予測値	5.90 (5.78-6.01)	1.43 (1.42-1.44)
	50	予測値	5.82 (5.71-5.94)	1.47 (1.46-1.48)
ケトコナゾール（強い）	25	予測値	5.50 (5.39-5.61)	1.42 (1.41-1.43)
	50	予測値	5.46 (5.35-5.57)	1.46 (1.45-1.48)
CYP3A4 の誘導				
エファビレンツ（中程度）	50	実測値	0.41 (0.36-0.46)	0.65 (0.54-0.78)
	25	予測値	0.35 (0.35-0.36)	0.64 (0.64-0.65)
	50	予測値	0.36 (0.35-0.36)	0.64 (0.63-0.64)
カルバマゼピン（中程度）	25	予測値	0.55 (0.55-0.55)	0.77 (0.76-0.77)
	50	予測値	0.55 (0.55-0.56)	0.76 (0.76-0.77)
リファンピシン（強い）	25	予測値	0.26 (0.26-0.27)	0.55 (0.55-0.56)
	50	予測値	0.26 (0.26-0.26)	0.55 (0.54-0.55)

1)：各薬物相互作用試験と同じ期間を用い、AUC_{0-t} を CYP3A4 阻害剤及び誘導剤の作用の幾何平均比を算出するために使用
出典：モジュール 5.3.5.3.1

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

被相互作用薬	ダリドレキサント（mg）		幾何平均比（90% CI）	
			AUC_{0-t} / AUC_{0-24}[1)]	C_{max}
ミダゾラム	25	実測値	1.11 (1.03-1.19)	1.20 (1.07-1.34)
	25	予測値	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
	50	実測値	1.42 (1.28-1.56)	1.13 (0.98-1.29)
	50	予測値	0.99 (0.99-0.99)	1.00 (1.00-1.00)
ロスバスタチン	25	実測値	0.94 (0.85-1.04)	0.93 (0.82-1.04)
	25	予測値	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
	50	実測値	1.05 (0.95-1.16)	1.06 (0.93-1.21)
	50	予測値	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)

1)：各薬物相互作用試験と同じ期間を用い、AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$をそれぞれミダゾラム及びロスバスタチンに対する作用の幾何平均比を算出するために使用

出典：モジュール 5.3.5.3.1

6. 参考文献

[Dorne 2003] Dorne JLCM, Walton K, Renwick AG. Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment. Food Chem Toxicol 2003;41(2):201–24.

[EMA 2015] EMA. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. EMA/CHMP/83874/2014. 2015 Dec 17.
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf

[FDA 2020] FDA Guidance for industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing. 2020 .
Available from: https://www.fda.gov/media/78573/download

[FDA 2020] FDA Clinical Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. Guideline for industry. 2020 Jan.
Available from: https://www.fda.gov/media/134581/download

[Gough 1995] Gough K, Hutchison M, Keene O, Byrom B, Ellis S, Lacey L, et al. “Assessment of Dose Proportionality: Report from the Statisticians in the Pharmaceutical Industry/Pharmacokinetics UK Joint Working Party“. Drug Information Journal. 1995;29(3):1039–48.

[Groeneveld 2016] Groeneveld GJ, Hay JL, Van Gerven JM. Measuring blood–brain barrier penetration using the NeuroCart, a CNS test battery. Drug Discov Today Technol. 2016;20:27-34.

[Roth 2009] Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. Sleep Med. 2009;10:19-25.

[Sweetman 2019] Sweetman A, Lack L, Bastien C. “Co-Morbid Insomnia and Sleep Apnea (COMISA): Prevalence, Consequences, Methodological Considerations, and Recent Randomized Controlled Trials“. Brain Sci. 2019;9(12):371.

[Valipour 2011] Valipour A, Lavie P, Lothaller H, Mikulic I, Burghuber OC. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Sleep Med. 2011;12:367-72.

[Verster 2011] Verster JC, Roth T. Standard operation procedures for conducting the on-the-road driving test, and measurement of the standard deviation of lateral position (SDLP). Int J Gen Med 2011;4:359–71.

[Verster 2012] Verster JC, Roth T. Drivers can poorly predict their own driving impairment: a comparison between measurements of subjective and objective driving quality. Psychopharmacology (Berl) 2012;219(3):775–81.

[薬生薬審発 0723 第 4 号 2018] 薬生薬審発 0723 第 4 号. 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について. 2018 Jul 23.
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf

[薬生薬審発 0319 第 1 号 2020] 薬生薬審発 0319 第 1 号. 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. 2020 Mar 19.
Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000234565.pdf