第 2 部（モジュール 2）

CTD の概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

1. 背景及び概観 10
1.1 ダリドレキサントの不眠障害に対する有効性を検討した試験とその背景 10
1.2 治験デザインの概観 13
1.2.1 評価項目 13
1.2.1.1 各試験の主要評価項目と評価時期 13
1.2.1.2 有効性の各評価項目 17
1.2.2 治験対象集団 18
1.2.2.1 高齢者 19
1.2.2.2 併存疾患を有する患者 20
1.2.2.3 その他の主な除外基準 20
1.2.3 ダリドレキサントの投与期間 23
1.2.4 治験デザイン 23
1.2.5 ダリドレキサントの投与量、対照薬及び割付け比 24
1.2.6 統計解析手法 25
1.2.6.1 検証試験 25
1.2.6.2 ID-078A305 試験 27
1.2.6.3 ID-078A206 試験 27
2. 個々の試験結果の要約 29
2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 29
2.1.1 試験方法及び被験者の内訳 29
2.1.2 有効性の結果 30
2.1.2.1 主要及び副次評価項目 30
2.1.2.2 その他の評価項目 31
2.1.3 有効性の結論 32
2.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 33
2.2.1 試験方法 33
2.2.2 ID-078A301 試験 33
2.2.2.1 被験者の内訳 33
2.2.2.2 有効性の結果 34
2.2.2.3 有効性の結論 35
2.2.3 ID-078A302 試験 36
2.2.3.1 被験者の内訳 36
2.2.3.2 有効性の結果 36
2.2.3.3 有効性の結論 37
2.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 38
2.3.1 試験方法及び被験者の内訳 38

2.3.2 有効性の結果 38
2.3.3 有効性の結論 39
2.4 海外長期継続投与試験（ID-078A303：参考） 39
2.4.1 試験方法及び被験者の内訳 40
2.4.2 有効性の結果 40
2.4.3 有効性の結論 41
2.5 国内第 2 相試験（ID-078A206） 41
2.5.1 試験方法及び被験者の内訳 41
2.5.2 有効性の結果 42
2.5.2.1 客観的睡眠パラメータ 42
2.5.2.2 主観的睡眠パラメータ 43
2.5.3 有効性の結論 44
2.6 海外第 2 相試験 45
2.6.1 AC-078A201 試験（参考） 45
2.6.1.1 試験方法及び被験者の内訳 45
2.6.1.2 有効性の結果 46
2.6.1.3 有効性の結論 47
2.6.2 AC-078A202 試験（参考） 47
2.6.2.1 試験方法及び被験者の内訳 47
2.6.2.2 有効性の結果 48
2.6.2.3 有効性の結論 49
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 50
3.1 試験対象集団 50
3.1.1 対象集団 50
3.1.2 人口統計学的特性 52
3.1.2.1 年齢 52
3.1.2.2 性別 52
3.1.2.3 人種 53
3.1.2.4 BMI 55
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 55
3.2.1 sTST 及び sLSO 56
3.2.1.1 sTST 56
3.2.1.2 sLSO 61
3.2.2 その他の有効性評価項目 68
3.2.2.1 sWASO 68
3.2.2.2 IDSIQ 73
3.2.2.3 睡眠日誌の VAS 90
3.2.3 客観的睡眠評価 96
3.2.3.1 WASO 96

3.2.3.2 LPS 98
3.2.3.3 TST 101
3.3 部分集団における結果の比較 103
3.3.1 年齢（65 歳未満、65 歳以上） 104
3.3.1.1 sTST 104
3.3.1.2 sLSO 105
3.3.2 性別（男性、女性） 106
3.3.2.1 sTST 106
3.3.2.2 sLSO 108
3.3.3 併存疾患の有無 109
3.3.3.1 sTST 109
3.3.3.2 sLSO 111
3.3.4 フォレストプロットによる解析 113
3.3.4.1 sTST 113
3.3.4.2 sLSO 114
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 116
4.1 臨床薬理試験 116
4.2 国内第 2 相試験（ID-078A206） 116
4.3 国内第 3 相試験（ID-078A304） 119
4.4 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 119
4.5 部分集団に関する検討 120
4.6 特殊患者集団 120
4.6.1 肝機能障害患者 120
4.6.2 腎機能障害患者 120
4.7 薬物相互作用 120
5. 効果の持続、耐薬性 122
5.1 国内長期投与試験（ID-078A305） 122
5.1.1 sTST 122
5.1.2 sLSO 122
5.2 海外長期継続投与試験（ID-078A303） 122
5.2.1 sTST 123
5.2.2 sLSO 123
5.3 効果の持続、耐薬性のまとめ 124
6. 付録 125
7. 参考文献 133

表目次

表 1-1. 有効性を検討した第 2 相及び第 3 相試験の概要 11
表 1-2. 有効性を検討した各試験における有効性評価項目 15
表 1-3. 有効性を検討した各試験における主な選択・除外基準 21
表 1-4. 各試験での投与期間 23
表 1-5. 各試験の治験デザイン 24
表 1-6. 各試験での投与量 25
表 2-1. ID-078A301 試験における主要及び副次評価項目に関する仮説検定結果の概要（FAS） ... 35
表 2-2. ID-078A302 試験における主要及び副次評価項目に関する仮説検定結果の概要（FAS） ... 37
表 3-1. 各試験における有効性の解析対象集団の定義及び患者数 51
表 3-2. 各試験における年齢の平均値（FAS） 52
表 3-3. 各試験における性別の割合 53
表 3-4. 各試験における人種の内訳 54
表 3-5. 各試験における BMI（kg/m²）の平均値 55
表 3-6. sTST（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 57
表 3-7. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS） 61
表 3-8. sLSO（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 63
表 3-9. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS） 67
表 3-10. sWASO（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 69
表 3-11. sWASO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS） 73
表 3-12. IDSIQ sleepiness スコアのベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 75
表 3-13. IDSIQ total スコアのベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 79
表 3-14. IDSIQ alert/cognition スコアのベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 83
表 3-15. IDSIQ mood スコアのベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 87
表 3-16. 個々の第 3 相検証的試験における VAS のベースライン値並びにベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 92
表 3-17. WASO（分）のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化（ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 97
表 3-18. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：FAS） 98
表 3-19. LPS（分）のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化（ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 99

表 3-20. LPS（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS）.....101
表 3-21. TST（分）のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化（ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）.....102
表 3-22. TST（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS）.....103
表 3-23. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（年齢層別、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）.....105
表 3-24. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（年齢層別、ID-078A304：FAS）.....106
表 3-25. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（性別、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）.....108
表 3-26. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（性別、ID-078A304：FAS）.....109
表 3-27. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（併存疾患の有無別、ID-078A304：FAS）.....110
表 3-28. sTST（分）のベースラインからの変化（併存疾患の有無別、ID-078A305：FAS）.....111
表 3-29. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（併存疾患の有無別、ID-078A304：FAS）.....112
表 3-30. sLSO（分）のベースラインからの変化（併存疾患の有無別、ID-078A305：FAS）.....113
表 4-1. 客観的（PSG）及び主観的（睡眠日誌）評価項目のベースラインからの変化におけるプラセボとの差（ID-078A206：FAS）.....118
表 5-1. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの差（ID-078A303：FAS）.....123
表 5-2. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの差（ID-078A303：FAS）.....124
表 6-1. 不眠症患者で有効性データが得られた臨床試験の内容.....126
表 6-2. 第 2 相及び第 3 相試験の重要な有効性の結果.....130

図目次

図 1-1. 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の仮説検定戦略.....27
図 2-1. 国内第 3 相試験（ID-078A304）のデザイン.....30
図 2-2. 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）のデザイン.....33
図 2-3. 国内長期投与試験（ID-078A305）のデザイン.....38
図 2-4. 国内第 2 相試験（ID-078A206）のデザイン.....42
図 2-5. 海外第 2 相試験（AC-078A201）のデザイン.....46
図 2-6. 海外第 2 相試験（AC-078A202）のデザイン.....48
図 3-1. sTST（分）のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）.....59
図 3-2. sTST（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：Linear、FAS）.....61

図 3-3. sLSO（分）のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）.....65
図 3-4. sLSO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：Linear、FAS）.....67
図 3-5. sWASO（分）のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）.71
図 3-6. sWASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：Linear、FAS）.....73
図 3-7. IDSIQ sleepiness スコア［平均値（SD）］のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）.....77
図 3-8. IDSIQ total スコア［平均値（SD）］のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）.....81
図 3-9. IDSIQ alert/cognition［平均（SD）］のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）.....85
図 3-10. IDSIQ mood スコア［平均（SD）］のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）.....89
図 3-11. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：E_{max}、FAS）.....98
図 3-12. LPS（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：Linear、FAS）.....100
図 3-13. TST（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：E_{max}、FAS）.....103
図 3-14. 部分集団別の sTST（分）のベースラインから 4 週後までの変化に関するフォレストプロット（ID-078A304：FAS）.....114
図 3-15. 部分集団別の sLSO（分）のベースラインから 4 週後までの変化に関するフォレストプロット（ID-078A304：FAS）.....115

略語一覧

ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
DB	Double Blind	二重盲検
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
ECG	Electrocardiogram	心電図
E_{max}	Maximum effect	最大効果
EOS	End of study	試験終了
EOT	End of Treatment	投与終了
ePRO	Electronic Patient Reported Outcome	電子的患者報告アウトカム
FAS	Full analysis set	Full analysis set
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
ISI	Insomnia Severity Index	不眠重症度指数
LPS	Latency to persistent sleep	持続入眠潜時
LS	Least squares	最小二乗
MCP-Mod	Multiple comparison procedure modeling	MCP-Mod
MMSE-J	Mini Mental State Examination-Japanese	精神状態短時間検査日本版
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	Per-protocol set	Per protocol set
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
REM	Rapid eye movement	急速眼球運動（レム）
S1	Sleep stage 1	睡眠段階 1
S2	Sleep stage 2	睡眠段階 2
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
sLSO	Subjective latency to sleep onset	主観的入眠潜時
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake after sleep onset	主観的中途覚醒時間
SWS	Slow wave sleep	徐波睡眠
TST	Total sleep time	総睡眠時間

VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間

1. 背景及び概観

1.1 ダリドレキサントの不眠障害に対する有効性を検討した試験とその背景

日本人におけるダリドレキサントの有効性は、国内で実施した第 2 相試験（ID-078A206）及び第 3 相試験（ID-078A304）により、日本人不眠障害患者を対象に評価した。また、長期投与時の有効性は、国内で実施した ID-078A305 試験にて評価した。

海外で実施した第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、外国人の不眠障害患者に対する有効性を評価した。ID-078A301 試験と ID-078A302 試験の違いは、ID-078A301 試験がダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg についてプラセボを対照に検討したのに対し、ID-078A302 試験ではダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg についてプラセボを対照に検討したという検討用量の違いのみであり、他の試験デザインに違いはなかった。

国内第 2 相試験（ID-078A206）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、PSG を用いた客観的評価を主要評価項目としたのに対し、国内第 3 相試験では睡眠日誌を用いた主観的評価を主要評価項目とした。海外の第 3 相試験では、客観的評価を主要評価項目としていることが多いが、国内第 3 相試験（ID-078A304）計画時に実施した医薬品第 II 相試験終了後相談では、PMDA より「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について[薬食審査発 1213 第 1 号 2011]に従い主観的評価を主要評価項目とするよう助言を受けた。国内ガイドラインにおいて主要評価項目は、第 2 相試験（用量反応試験）では客観的評価を用いることが一般的であり、第 3 相試験（検証的試験）では、通常は主観的評価を用いるとされている。したがって、国内第 3 相試験（ID-078A304）では、PSG は実施せず、睡眠日誌による主観的評価の sTST 及び s LSO を主要評価項目とした。

本項では、主に国内で実施した第 2 相試験（ID-078A206）、第 3 相試験（ID-078A304）及び長期投与試験（ID-078A305）に、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の 2 試験を加えた 5 試験（有効性評価 5 試験）で検討したダリドレキサントの有効性について述べた。なお、長期投与時の有効性については、海外で実施した ID-078A303 試験の成績も参考として記載した。

海外で実施した ID-078A303 試験は、第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）からの長期継続投与試験であり参考資料とした。

また、海外で実施した第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202）の成績は参考資料とした。

ダリドレキサントの有効性を検討した試験の一覧を表 1-1 に示した。

表 1-1. 有効性を検討した第 2 相及び第 3 相試験の概要

試験	デザイン	無作為化被験者数	投与群（有効性評価例数：FAS）	投与期間	有効性の主要評価項目
第 2 相試験					
国内 ID-078A206 試験 モジュール 5.3.5.1.7	不眠障害の成人被験者（16 歳以上 65 歳未満）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、4 期、4 投与群、クロスオーバー、PSG による用量反応試験	N=47	ダリドレキサント 10 mg (N=47) ダリドレキサント 25 mg (N=47) ダリドレキサント 50 mg (N=47) プラセボ (N=47)	4 つの治療期間で、入院下での各 2 日間の投与期間と 5～12 日間のウォッシュアウト期間 4 期目の後、更に自宅にて 12 日間の投与	WASO のベースラインからの Day 1/2 までの変化
海外 AC-078A201 試験（参考） モジュール 5.3.5.1.5	不眠障害の成人被験者（18 歳以上 65 歳未満）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、PSG による用量反応試験	N=360	ダリドレキサント 5 mg (N=60) ダリドレキサント 10 mg (N=58) ダリドレキサント 25 mg (N=60) ダリドレキサント 50 mg (N=61) ゾルピデム 10 mg (N=60) プラセボ (N=60)	29 日間	WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化
海外 AC-078A202 試験（参考） モジュール 5.3.5.1.6	不眠障害の高齢被験者（65 歳以上）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 群、クロスオーバー、PSG による用量反応試験	N=58	ダリドレキサント 5 mg (N=56) ダリドレキサント 10 mg (N=54) ダリドレキサント 25 mg (N=55) ダリドレキサント 50 mg (N=56) プラセボ (N=54)	5 つの治療期間で、入院下での各 2 日間の投与期間と 5～12 日間のウォッシュアウト期間	WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化

試験	デザイン	無作為化被験者数	投与群（有効性評価例数：FAS）	投与期間	有効性の主要評価項目
第 3 相試験					
国内 ID-078A304 試験 モジュール 5.3.5.1.4	不眠障害の成人及び高齢被験者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群試験	N=490	ダリドレキサント 25 mg (N=163) ダリドレキサント 50 mg (N=162) プラセボ (N=164)	28 日間	sLSO 及び sTST のベースラインから 4 週時までの変化
国内 ID-078A305 試験 モジュール 5.3.5.2.1	不眠障害の成人及び高齢被験者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの長期投与時の安全性を検討する多施設共同、無作為化、オープンラベル、並行群試験	N=154	ダリドレキサント 25 mg(N=52) ダリドレキサント 50 mg (N=102)	52 週	有効性の評価は副次目的として実施
海外 ID-078A301 試験 モジュール 5.3.5.1.1	不眠障害の成人及び高齢被験者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群、PSG 試験	N=930	ダリドレキサント 25 mg (N=310) ダリドレキサント 50 mg (N=310) プラセボ (N=310)	12 週	WASO 及び LPS のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化
海外 ID-078A302 試験 モジュール 5.3.5.1.2	不眠障害の成人及び高齢被験者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群、PSG 試験	N=924	ダリドレキサント 10 mg (N=307) ダリドレキサント 25 mg (N=309) プラセボ (N=308)	12 週	WASO 及び LPS のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化
海外 ID-078A303 試験 （参考） モジュール 5.3.5.1.3	不眠障害の成人及び高齢被験者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの長期投与時の安全性を評価する多施設共同、二重盲検、並行群、無作為化、プラセボ対照、3 用量、長期継続投与試験	N=804	ダリドレキサント 10 mg (N=142) ダリドレキサント 25 mg (N=270) ダリドレキサント 50 mg (N=137) プラセボ (N=128) 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg) (N=127)	40 週	有効性の評価項目はすべて探索的評価項目

1.2 治験デザインの概観

1.2.1 評価項目

1.2.1.1 各試験の主要評価項目と評価時期

国内第 3 相の ID-078A304 試験では、PSG は実施せず、有効性の評価は睡眠日誌に基づく主観的評価により行った。主要評価項目は主観的入眠潜時（sLSO）及び主観的総睡眠時間（sTST）の 4 週時におけるベースラインからの変化とした。

海外第 3 相の 2 試験の主要評価項目は、PSG により測定した WASO 及び LPS のベースラインからの変化とした。

長期投与試験の ID-078A305 試験では、ID-078A304 試験と同様に、PSG は実施せず、主観的評価による評価を行った。長期投与試験では安全性の評価が主要目的であったため、これらの試験における有効性の評価は副次的な評価であった。

国内第 2 相試験（ID-078A206）での主要評価項目は PSG により測定した WASO のベースラインからの変化であり、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）での主要評価項目は PSG により測定した WASO 及び LPS のベースラインからの変化であった。

有効性評価 5 試験における有効性の評価項目を表 1-2 に示した。

1.2.1.1.1 ID-078A304 試験の主要評価項目

国内第 3 相試験の ID-078A304 試験の主要評価項目は、sTST 及び sLSO のベースラインから 4 週時までの変化とした。国内では、「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について[薬食審査発 1213 第 1 号 2011]において、通常、検証的試験では主観的評価を用いて実施するとされている。本試験ではガイドラインの記載に従い、被験者が記入（入力）する睡眠日誌を使用し、主観的評価である sTST 及び sLSO を主要評価項目とした。DSM-5 によると、不眠障害の基本的特徴は、睡眠の開始や維持が困難であるという訴えを伴った、睡眠の量と質に関する不満足感とされる。sLSO は入眠困難の指標であり、sTST は入眠困難及び睡眠維持困難の双方が反映される指標であることから、ダリドレキサントの有効性を評価する上で適切な評価項目であると考えた。

また、本試験は、ダリドレキサント 50 mg の有効性を検証する目的で計画した。したがって、主要評価項目は、sLSO 及び sTST ベースラインから 4 週後までの変化におけるダリドレキサント 50 mg とプラセボの比較とし、25 mg とプラセボの比較は副次評価項目とした。

本試験で使用した睡眠日誌は、海外第 3 相試験で用いた睡眠日誌（モジュール 5.3.5.4.3）の日本語訳である。日本語訳の作成では、日本製薬工業協会データサイエンス部会「治験における Patient Reported Outcomes－臨床開発担当者のための PRO 利用の手引き－」[日本製薬工業協会 2016]を参照し、不眠症患者を対象としたインタビューを含む言語バリデーションを行った。

なお、本試験においては PSG を実施していないことから、客観的な睡眠評価は行っていない。

1.2.1.1.2 ID-078A301 及び ID-078A302 試験の主要評価項目

海外で実施した第 3 相試験の ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、参加全症例で PSG による評価を行った。主要評価項目は、睡眠維持と入眠困難の指標である WASO 及び LPS であった。PSG は、ベースライン、4 週後、12 週後に連続 2 夜実施し、各測定値は 2 夜の平均値を採用した。

これら 2 試験においては、睡眠日誌を用いた主観的睡眠評価も、副次あるいはその他の評価項目として実施した。

1.2.1.1.3 ID-078A206 試験の主要評価項目

国内で用量反応試験として実施した第 2 相試験の ID-078A206 試験では、PSG を実施し、客観的睡眠評価項目である WASO を主要評価項目とした。「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について[薬食審査発 1213 第 1 号 2011]では、用量反応試験における主要な有効性評価は、PSG を用いた客観的評価方法により評価し、副次的に睡眠調査票等を用いた主観的評価方法を用いた評価を行うことが一般的であるとしている。したがって、本試験においても、客観的評価項目及び主観的評価の両者を測定し、その結果から第 3 相における検討用量を選択することとした。

ID-078A206 試験は、プラセボとダリドレキサントの 3 用量を用いた 4 群のクロスオーバー試験であり、各用量の投与期間は 2 日間であった。各投与日に入院下で PSG 検査を行い、主要評価項目である PSG による測定値は連続 2 夜の結果の平均値を用いた。

1.2.1.1.4 ID-078A305 試験の主要評価項目

長期投与試験の ID-078A305 試験は、ダリドレキサントの長期投与時の安全性を評価することを主要目的としていたため、有効性の評価は副次的な評価であった。

表 1-2. 有効性を検討した各試験における有効性評価項目

	ID-078A304	ID-078A305	ID-078A206	ID-078A301	ID-078A302
主要評価項目	次の項目のベースラインから 4 週時までの変化におけるダリドレキサント 50 mg とプラセボの比較 • sLSO • sTST	－	次の項目のベースラインから Day 1/2 までの変化 • WASO	次の項目のベースラインから 4 週及び 12 週後までの変化 • WASO • LPS	次の項目のベースラインから 4 週及び 12 週後までの変化 • WASO • LPS
副次評価項目	次の項目のベースラインから 4 週時までの変化におけるダリドレキサント 25 mg とプラセボの比較 • sLSO • sTST	（有効性は副次目的として評価） 次の項目のベースラインから各 Visit までの変化 • sTST • sLSO • sWASO • 主観的睡眠効率 • IDSIQ（total 及び 3 つの領域） • 睡眠日誌 VAS（「今朝のあなたの気分について」を除く）	次の項目のベースラインから Day 1/2 までの変化 • LPS 次の項目のベースラインから EOT（End of Treatment：2 週間投与後）までの変化 • sWASO • sLSO	次の項目のベースラインから 4 週及び 12 週後までの変化 • sTST • IDSIQ sleepiness スコア	次の項目のベースラインから 4 週及び 12 週後までの変化 • sTST • IDSIQ sleepiness スコア
その他の評価項目	次の項目のベースラインから 4 週時までの変化 • sWASO • 主観的睡眠効率 • 中途覚醒回数 • IDSIQ（total及び3つの領域） • 睡眠日誌 VAS（「今朝		次の項目のベースラインから各評価時期までの変化 • TST 及び sTST • 一夜の WASO • VAS による睡眠の質 • S1、S2、SWS 及び REM	次の項目のベースラインから 4 週及び 12 週後までの変化 • TST • sWASO • sLSO • IDSIQ（total、alert/cognition 及び	次の項目のベースラインから 4 週及び 12 週後までの変化 • TST • sWASO • sLSO • IDSIQ（total、alert/cognition 及び

	ID-078A304	ID-078A305	ID-078A206	ID-078A301	ID-078A302
	のあなたの気分について」を除く） • ISI • PGA-S • PGI-C • PGI-S		• 睡眠中の覚醒時間 • S2、SWS、REM から S1 又は覚醒までの変化 • 覚醒頻度（PSG 及び自己報告） • 睡眠効率 • 翌日のパフォーマンス（VAS）	mood スコア）（他に探索的評価項目あり）	mood スコア）（他に探索的評価項目あり）

1.2.1.2 有効性の各評価項目

1.2.1.2.1 主観的睡眠評価

ID-078A206 試験を除く 4 試験では、主観的評価項目の sTST、sLSO 及び sWASO の評価は、以下のとおりとした。また、これらの試験においてはタブレット型端末を使用した ePRO により睡眠日誌（モジュール 5.3.5.1.4、モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2）の回答を得た。

- sTST：睡眠日誌の「実際に眠っていた時間の合計」に対する回答を、1 日の sTST とし、各評価時期の前 7 日の平均値を用いた。
- sLSO：睡眠日誌の「眠りに落ちるまでにかかった時間」に対する回答を 1 日の sLSO とし、各評価時期の前 7 日の平均値を用いた。
- sWASO：睡眠日誌の「途中で目が覚めていた時間の合計」に対する回答を 1 日の sWASO とし、各評価時期の前 7 日の平均値を用いた。

ID-078A206 試験における主観的評価項目は、以下のとおりであった。なお、ID-078A206 試験の睡眠日誌は紙媒体を使用した（モジュール 5.3.5.1.7）。

- sTST：総就床時間（就床から起床まで）から、sLSO と sWASO を除いた時間を 1 日の sTST とし、導入期及びクロスオーバーの二重盲検期（前期）では治験薬投与 2 夜の平均値、二重盲検期（後期）は投与終了前の 7 日間のそれぞれ平均値を用いた。
- sLSO：睡眠日誌の「寝付くまでにかかった時間」に対する回答を 1 日の sLSO とし、導入期及びクロスオーバーの二重盲検期（前期）では治験薬投与 2 夜の平均値、二重盲検期（後期）は投与終了前の 7 日間のそれぞれ平均値を用いた。
- sWASO：睡眠日誌の「目が覚めていた時間の合計」に対する回答を 1 日の sWASO とし、導入期及びクロスオーバーの二重盲検期（前期）では治験薬投与 2 夜の平均値、二重盲検期（後期）は投与終了前の 7 日間のそれぞれ平均値を用いた。

1.2.1.2.2 客観的睡眠評価

PSG を実施した試験（ID-078A206、ID-078A301 及び ID-078A302）において、客観的睡眠パラメータの TST、LPS 及び WASO の評価は、PSG により測定した以下の時間とした。なお、いずれの試験においても PSG の測定はトレーニングを受けたスタッフが実施し、測定された PSG データは中央判定者（ID-078A206）あるいは中央スコアリング CRO（ID-078A301 及び ID-078A302）によりスコア化された。

- LPS：記録開始後、連続で 20 エポックの非覚醒（持続睡眠）が記録された最初のエポックまでの時間
- WASO：持続睡眠の開始から起床時刻（点灯）までに覚醒していた時間
- TST：持続睡眠の開始から起床時刻（点灯）までの時間から覚醒していた時間を除いた時間

1.2.1.2.3 主な他の有効性評価

1.2.1.2.3.1 IDSIQ

IDSIQ（Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire）はイドルシアファーマシューティカルズがピッツバーグ大学の許諾の下、Daytime Insomnia Symptom Scale[Buysse 2007]を再構成し新たに開発した評価ツールであり、FDA の PRO ガイダンス[FDA 2009]の要求を考慮したものである（モジュール 5.3.5.4.1 及びモジュール 5.3.5.4.2）。

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

IDSIQ は、14 の質問により構成され、被験者は各質問に対し 0～10 の 11 段階のスケールで回答した。14 の質問は、sleepiness（4 項目）、alert/cognition（6 項目）、mood（4 項目）の 3 つの領域に分類され、それぞれの領域における合計スコアと、14 項目の total スコアによる評価を行った。

IDSIQ は、ID-078A206 試験を除く 4 試験において、副次評価項目あるいはその他の評価項目として実施し、ePRO を使用して回答を得た。

なお、IDSIQ の日本語版は、海外第 3 相試験で用いた IDSIQ の日本語訳を使用した。日本語版作成にあたっては、睡眠日誌と同様に日本製薬工業協会データサイエンス部会「治験における Patient Reported Outcomes－臨床開発担当者のための PRO 利用の手引き－」[日本製薬工業協会 2016]を参照し、不眠症患者を対象としたインタビューを含む言語バリデーションを行った。

1.2.1.2.3.2 睡眠日誌における VAS

睡眠日誌では、夜の睡眠の質及び睡眠の深さ、日中の覚醒度、日中普段通りのことができたか（日中の活動能力）について、VAS による評価を行った。ID-078A206 試験を除く 4 試験で ePRO を用いて回答を得た。

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

ID-078A206 試験では、紙ベースの睡眠日誌において、睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒状態及び日中の機能的能力について 100 mm の VAS で評価した。紙ベースの睡眠日誌では被験者が直接記入し、医療機関がこれを計測した。

1.2.2 治験対象集団

ダリドレキサントの不眠障害に対する有効性評価 5 試験のすべてにおいて、DSM-5[APA 2013]の基準により不眠障害と診断された患者を対象とした。

ID-078A206 試験を除く 4 試験で、対象患者の年齢は、18 歳以上であった。ID-078A206 試験では、16 歳以上 65 歳未満としていた。

すべての試験において睡眠日誌による主観的睡眠パラメータによる基準を設け、入眠潜時 30

分以上、中途覚醒時間 30 分以上、総睡眠時間 6.5 時間以下のすべてを満たした患者を対象とし、すべての試験において同じ基準であった。

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

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

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

ID-078A206 試験を除く 4 試験では、50 歳以上の場合 MMSE 又は MMSE-J を実施し、25 未満であった患者は除外した。ID-078A206 試験では MMSE-J による基準は設けていなかったが、対象年齢の上限は 65 歳未満としていた。

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

1.2.2.1 高齢者

不眠障害は、非高齢者のみならず、高齢者でも多く見られる疾患であり、不眠症の有病率は、年齢に伴って上昇するとされる[AJMC 2019]。ID-078A304 試験では、高齢の不眠障害患者に対するダリドレキサントの有効性及び安全性の評価を行うため、目標症例数の少なくとも 20%程度の高齢者（65 歳以上）を組み入れるとし、非高齢者／高齢者（65 歳以上）を層別因子とした層別無作為化により割付けを行った。なお、試験開始当初は、目標症例の 30%程度を目標としていたが、試験途中に治験実施計画書を改訂し 20%へ変更した。最終的には、無作為化症例の 30.1%が高齢者であった（モジュール 5.3.5.1.4）。

ID-078A305 試験では、目標症例数 150 例のうち、高齢者（65 歳以上）の組み入れ目標を約 50 例とした。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、目標症例の約 40%の高齢者（65 歳以上）を組み入れるとし、さらに 40%の高齢者のうち 75 歳以上の高齢者を約 5%組み入れることを規定した。これらの試験においても非高齢者／高齢者（65 歳以上）を層別因子とした割付けを行った。

なお、ID-078A206 試験は、16 歳以上、65 歳未満の患者を対象としていたため、高齢者の組み入れはなかった。

1.2.2.2 併存疾患を有する患者

不眠は、糖尿病や冠状動脈心疾患などの多くの医学的疾患に認められる併存症であり、危険性の関係は双方向的である。また、不眠障害がある人は、しばしば併存する精神疾患（特に、双極性障害、抑うつ障害群、不安症群）をもっている[APA 2013]。

DSM-5 では、DSM-IV-TR で使用されていた原発性不眠という用語を廃止し、不眠症自体を、精神疾患や身体疾患による随伴症状としての不眠と区別せずに不眠障害として包括している。ダリドレキサントの適応症は、従前に原発性不眠とされていた範囲に限らない他疾患に併存するものも含む不眠症であるため、DSM-IV-TR において二次性不眠とされていた、精神疾患を含む併存疾患を有する不眠障害患者でのダリドレキサントの有効性及び安全性の評価が必要と考えた。

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、急性又は不安定、あるいは治療を要する、及び M.I.N.I.（精神疾患簡易構造化面接法）により診断された精神疾患を有する被験者は除外した。ID-078A206 試験では、精神疾患を有する患者を除外した。

ID-078A305 試験では、急性又は不安定ではない精神疾患を有する被験者は、治療を要するあるいは治療中であっても組み入れが可能であった。ID-078A305 試験では、精神疾患を含む併存疾患を有する患者におけるダリドレキサントの安全性及び有効性の評価を行った。

1.2.2.3 その他の主な除外基準

有効性評価 5 試験では、次の疾患を合併している患者は対象から除外した。

- 睡眠関連呼吸障害
- 睡眠時無呼吸症候群
- 周期性四肢運動障害
- レストレスレッグス症候群
- 概日リズム睡眠障害
- レム睡眠行動障害
- ナルコレプシー

表 1-3. 有効性を検討した各試験における主な選択・除外基準

	ID-078A304	ID-078A305	ID-078A206	ID-078A301	ID-078A302
年齢	18 歳以上	18 歳以上	16 歳以上 65 歳未満	18 歳以上	18 歳以上
診断	DSM-5 の基準により不眠障害と診断された患者	DSM-5 の基準により不眠障害と診断された患者	DSM-5 の基準により不眠障害と診断された患者	DSM-5 の基準により不眠障害と診断された患者	DSM-5 の基準により不眠障害と診断された患者
睡眠パラメータ(睡眠日誌)					
入眠潜時	30 分以上	30 分以上	30 分以上	30 分以上	30 分以上
中途覚醒時間	30 分以上	30 分以上	30 分以上	30 分以上	30 分以上
総睡眠時間	6.5 時間以下	6.5 時間以下	6.5 時間以下	6.5 時間以下	6.5 時間以下
睡眠パラメータ(PSG)					
入眠潜時	－	－	20 分以上	20 分以上	20 分以上
中途覚醒時間	－	－	30 分以上	30 分以上	30 分以上
総睡眠時間	－	－	420 分未満	420 分未満	420 分未満
就床時刻	20:30~00:30	21:30~00:30	21:30~00:30	21:30~00:30	21:30~00:30
就床時間	6 時間から 9 時間	6 時間から 9 時間	6 時間から 9 時間	6 時間から 9 時間	6 時間から 9 時間
ISI	15 以上	15 以上	15 以上	15 以上	15 以上
BMI (kg/m^2)	30.0 未満	30.0 未満	18.5 以上 32.0 未満	18.5 以上 40.0 以下	18.5 以上 40.0 以下
合併症(除外基準)	睡眠関連呼吸障害(慢性閉塞性肺疾患等) 睡眠時無呼吸症候群 周期性四肢運動障害 レストレスレッグス症候群 概日リズム睡眠障害	睡眠関連呼吸障害(慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸を含む) 周期性四肢運動障害 レストレスレッグス症候群 概日リズム睡眠障害	不眠障害以外の睡眠障害が認められる患者(睡眠時無呼吸症候群など)、又は関連する呼吸障害 精神疾患の合併 周期性四肢運動障害	慢性閉塞性肺疾患 睡眠時無呼吸症候群 周期性四肢運動障害 レストレスレッグス症候群 概日リズム睡眠障害 レム睡眠行動障害	慢性閉塞性肺疾患 睡眠時無呼吸症候群 周期性四肢運動障害 レストレスレッグス症候群 概日リズム睡眠障害 レム睡眠行動障害

	ID-078A304	ID-078A305	ID-078A206	ID-078A301	ID-078A302
	レム睡眠行動障害 ナルコレプシー 急性、不安定、治療を要する精神疾患(不安障害、大うつ病、双極性障害、統合失調症、強迫性障害など)	レム睡眠行動障害 ナルコレプシー 急性又は不安定な精神疾患	レストレスレッグス症候群 概日リズム睡眠障害 レム睡眠行動障害 ナルコレプシー	ナルコレプシー 急性、不安定、治療を要する精神疾患(不安障害、大うつ病、双極性障害、統合失調症、強迫性障害又はうつ病など)	ナルコレプシー 急性、不安定、治療を要する精神疾患(不安障害、大うつ病、双極性障害、統合失調症、強迫性障害又はうつ病など)
MMSE-J (除外基準、海外試験では MMSE)	50 歳以上の場合、25 点未満	50 歳以上の場合、25 点未満	－	50 歳以上の場合、25 点未満	50 歳以上の場合、25 点未満

1.2.3 ダリドレキサントの投与期間

国内第 3 相の ID-078A304 試験におけるダリドレキサント（又はプラセボ）の投与期間は 4 週であった。

国内第 2 相の ID-078A206 試験は、4 期 4 投与群のクロスオーバー試験であり各投与期における投与期間は 2 日であった。最終 4 期目については入院下で 2 日間の投与を受けた後、自宅にて 12 日間（計 14 日間）の投与を行った。

国内で実施した長期投与試験の ID-078A305 試験の投与期間は 52 週であった。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）での投与期間は 12 週であった。

なお、これら 2 試験からの長期継続投与試験であった ID-078A303 試験の投与期間は 40 週であり、第 3 相試験からの通算で最長 52 週の投与を行った。

表 1-4. 各試験での投与期間

試験	ダリドレキサント（又はプラセボ）の投与期間
ID-078A304	4 週
ID-078A301	12 週
ID-078A302	12 週
ID-078A305	52 週
ID-078A206	各用量 2 日及び最終 4 期目の用量のみ自宅にて 12 日間の投与

1.2.4 治験デザイン

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験は、二重盲検の並行群間比較試験として実施した。各試験においては、ダリドレキサント（又はプラセボ）投与の前に、単盲検のプラセボ run-in 期間を設けた。プラセボ run-in 期の後、無作為化の前に適格性の確認を行った上で適格と判定された被験者のみが、二重盲検期に移行可能なデザインであった。

ID-078A206 試験は、クロスオーバーデザインで実施し、クロスオーバー期の前に単盲検のプラセボ投与期を設け、プラセボ投与下における睡眠状態を確認の上、適格性の判定を行い、適格と判定された被験者のみがクロスオーバー期に移行可能であった。また、4 期のクロスオーバーの後に最終 4 期目の用量を並行群で 12 日間投与する期間を設けた。

長期投与試験の ID-078A305 試験は、オープンラベルにて実施し、プラセボ run-in 期は設けなかった。

また、ID-078A303 試験は、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）からの長期継続投与試験であり、継続投与も二重盲検下にて実施した。ID-078A301 及び ID-078A302 試験でダリドレキサントの実薬の投与を受けていた被験者は、ID-078A303 試験においても同じ用量の投与を継続し、プラセボの投与を受けていた被験者は、ID-078A303 試験への移行時にダリドレキサント 25 mg 又はプラセボに 1：1 の比で無作為に割付けられた。

ID-078A304、ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303 試験の 4 試験では、二重盲検投与期の投与が終了した後、1 週間の単盲検プラセボ run-out 期を設け、退薬症候及び反跳性不眠の評価を

行った。

表 1-5. 各試験の治験デザイン

試験	治験デザイン
ID-078A304	無作為化、プラセボ対照、並行群、二重盲検、単盲検プラセボ run-in 及び run-out 期あり
ID-078A301	無作為化、プラセボ対照、並行群、二重盲検、単盲検プラセボ run-in 及び run-out 期あり
ID-078A302	無作為化、プラセボ対照、並行群、二重盲検、単盲検プラセボ run-in 及び run-out 期あり
ID-078A305	無作為化、並行群、オープンラベル
ID-078A206	無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、二重盲検、単盲検プラセボ投与期（導入期）あり

1.2.5 ダリドレキサントの投与量、対照薬及び割付け比

ID-078A206 試験では、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボの 1 日 1 回投与により用量反応性について検討した。PSG による客観的評価の WASO、LPS 及び TST のベースラインから Day 1/2 までの変化では、ダリドレキサントはいずれの評価項目においても用量依存的な有効性を示した。また、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg 及び 50 mg は、WASO（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0004、p<0.0001 及び p<0.0001）、LPS（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0476、p=0.0078 及び p<0.0001）及び TST（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0002、p<0.0001 及び p<0.0001）のいずれにおいてもすべての用量でプラセボに対して有意な改善を示した。

主観的評価項目では、ベースラインから Day 1/2 までの変化において、sWASO、sLSO 及び sTST のいずれにおいても用量依存的な有効性を示し、また、ダリドレキサントの 50 mg は、すべての評価項目においてプラセボに対して有意な改善を示した（sWASO、sLSO 及び sTST でそれぞれ p=0.0014、p=0.0128 及び p=0.0004）。また、自宅にてダリドレキサントの 12 日間投与を行い、睡眠日誌により評価したところ、ダリドレキサントの 50 mg は、プラセボに対して有意な sTST の延長を示した（p=0.0366）。また、ダリドレキサント 50 mg までの忍容性も確認されたことから、ID-078A304 試験においては、ダリドレキサント 50 mg の 1 日 1 回投与による検討が妥当と考えられた。一方で、PSG による客観的睡眠パラメータでは、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg もプラセボに対し有意な有効性を示していたことから、リスク・ベネフィットの観点より推奨される用量が、50 mg よりも低用量となる可能性も考えられた。したがって、国内第 3 相試験の ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg を検討用量とし、プラセボを対照に設定した。

海外第 3 相試験の ID-078A301 試験では、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg についてプラセボを対照に検討した。また、ID-078A302 試験は、ダリドレキサントの 10 mg 及び 25 mg につ

いてプラセボを対照に検討した。

日本人を対象とした長期投与試験の ID-078A305 試験も、ID-078A304 試験と同様にダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg を検討用量に設定し、オープンラベルの非比較試験として実施した。

割付け比は、ID-078A206 及び ID-078A305 試験を除く 3 試験では、各試験内での用量群及び対照薬群で同数（同割合）の割付けであった。ID-078A305 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg に 1：2 の比で割付けた。ID-078A206 試験は、クロスオーバー試験であったため、各投与順（4 群）に同数（同割合）の割付けであった。

表 1-6. 各試験での投与量

試験	ダリドレキサントの投与量	対照薬
ID-078A304	25 mg、50 mg	プラセボ
ID-078A301	25 mg、50 mg	プラセボ
ID-078A302	10 mg、25 mg	プラセボ
ID-078A305	25 mg、50 mg	なし
ID-078A206	10 mg、25 mg、50 mg	プラセボ

1.2.6 統計解析手法

1.2.6.1 検証試験

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

1.2.6.1.1 ID-078A304 試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

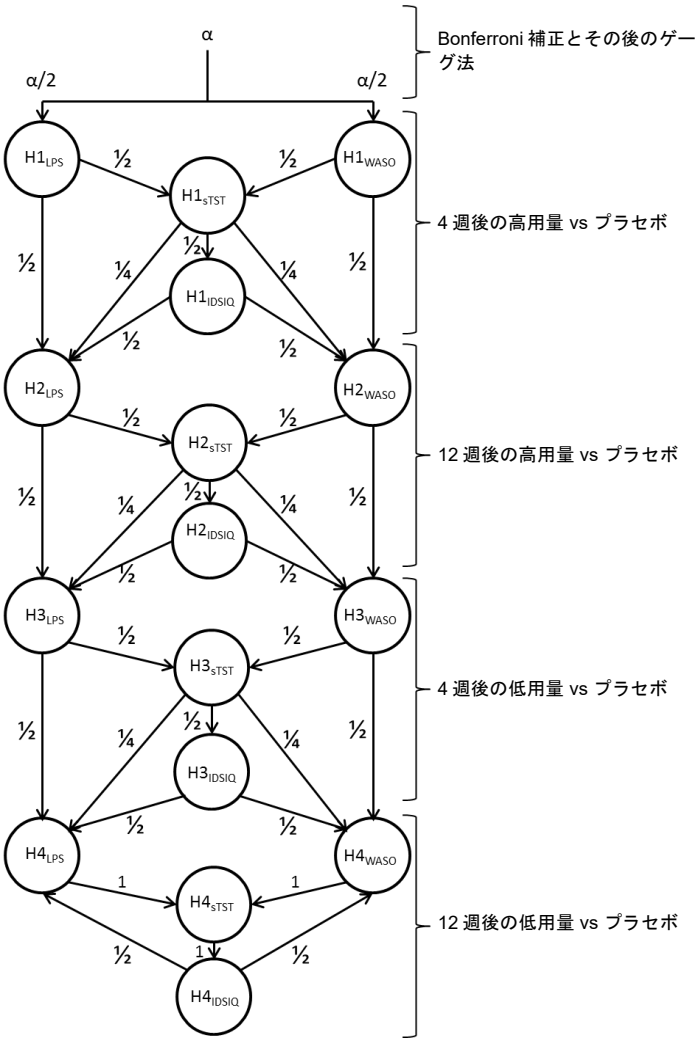
「高用量」、「低用量」及び「プラセボ」は、所定の評価項目（WASO、LPS、sTST 又は IDSIQ sleepiness スコア）に関するベースラインからの平均変化量を表している。それぞれの帰無仮説を対立仮説、すなわちダリドレキサントが所定の用量と測定時点でプラセボと比べ各評価項目を改善するという仮説に対して検定した。

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

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

その他の仮説は、高用量のダリドレキサントとプラセボの比較を 4 週後から 12 週後の順に行い、次いで低用量のダリドレキサントとプラセボの比較を 4 週後から 12 週後の順に行うゲートキーピング法に従って検定した。一定の帰無仮説（ノード）が棄却されたときに分配される、事前に規定した有意水準の比率（重み）を、図 1-1 の矢印上に示した。もし特定の帰無仮説を棄却できなかった場合、SAP（モジュール 5.3.5.1.1 付録 16.1.9 及びモジュール 5.3.5.1.2 付録 16.1.9）に示したアルゴリズムに従い、その検定に使用した α 水準は当該ノードに含めて、さらに分配することはしなかった。仮説棄却後の仮説検定を示した図は、各治験総括報告書に示した（モジュール 5.3.5.1.1 図 15.2.2-1.2～図 15.2.2-1.16 及びモジュール 5.3.5.1.2 図 15.2.2-1.2～図 15.2.2-1.6）。

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



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 9.2、モジュール 5.3.5.1.2 図 9.2 を改変

1.2.6.2 ID-078A305 試験

本試験の有効性の評価においては、各評価項目の測定値及びベースラインからの変化量について要約統計量を算出した。

1.2.6.3 ID-078A206 試験

WASO の絶対変化量は、一連の多重対比検定（MCT）を用いた MCP-Mod アプローチを用いて解析し、用量反応関係の可能性について説明する一連の規定の用量反応モデルに基づき用量反応の有無を確立した。

WASO と用量との関係は事前に定める linear モデル 1 種類及び E_{max} モデル 3 種（ED_{50}=1.11、3.75、15 mg）を用いて検討した。解析は R-package Dose Finding 及び SAS package を用いて実施した。4 種類の検定のうち 1 つ以上で補正 p 値が 0.05 未満であった場合に、用量-反応関係が示さ

れたとみなした。用量-反応関係が示された場合、参考として標的用量の推定を行った。すなわち、赤池情報量規準に基づいて最も適したモデルを標的用量の推定に用いた。標的用量は、プラセボで補正したベースラインからの平均減少量が 15 分以上の用量と定義した。

同様に、副次評価項目でも MCP-Mod に基づいた解析を実施した。副次有効性評価項目に対する治療効果も主要解析と同様に混合効果モデル等を用いても評価した。

2. 個々の試験結果の要約

本項では、国内で実施した第 3 相試験（ID-078A304）、長期投与試験（ID-078A305）及び第 2 相試験（ID-078A206）、海外で実施した第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）、長期継続投与試験（ID-078A303）及び第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202）について、それぞれの試験結果を要約した。これらの試験は、すべて DSM-5 の基準により診断された不眠障害患者を対象とした。

試験のデザイン及び主な結果は、表 6-1 及び表 6-2 に示した。

2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

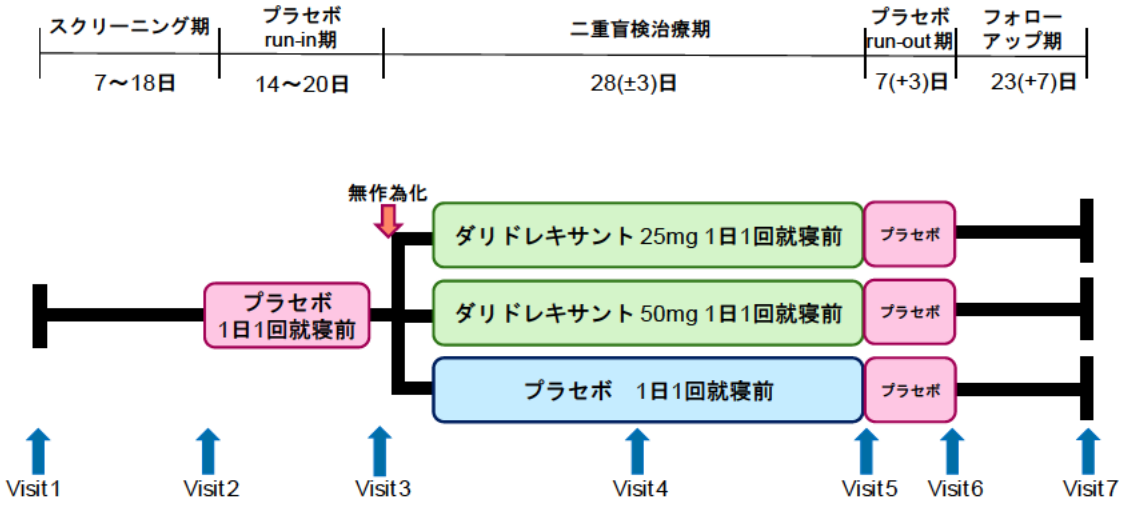
2.1.1 試験方法及び被験者の内訳

ID-078A304 試験は、国内で実施した第 3 相試験である。不眠障害を有する成人及び高齢被験者を対象とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験であり、ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を 4 週間投与した時の sTST 及び sLSO のベースラインからの変化を主要評価項目としてプラセボを対照に検討した。

被験者は、スクリーニング期（7～18 日）と、これに続く単盲検のプラセボ run-in 期（14～20 日）の後、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 又はプラセボに、それぞれ 1：1：1 の比で無作為に割付けられた。無作為化割付け後、二重盲検下にて治験薬を 1 日 1 回就寝前に 4 週間経口投与し、その後 7 日間を単盲検にてプラセボ投与するプラセボ run-out 期とした。

スクリーニング期及びプラセボ run-in 期を経て適格と判定された 490 例がそれぞれの群に無作為に割付けられ、そのうち治験薬投与開始前に治験を中止した 1 例、及び虚偽申告により治験に参加したことが判明した 1 例の計 2 例を除外した、488 例（25 mg、50 mg 及びプラセボで、それぞれ 163 例、162 例及び 163 例）が FAS に含まれた。女性が 49.6%、男性が 50.4%であり、ほぼ同数であった。全体の年齢の中央値は 55 歳（範囲：20～83 歳）で、高齢者（65 歳以上）は 30.1%であった。

図 2-1. 国内第 3 相試験（ID-078A304）のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.4 図 9-1 を改変

2.1.2 有効性の結果

2.1.2.1 主要及び副次評価項目

(1) sTST

ダリドレキサント 50 mg は、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボに対して統計学的に有意（いずれも p<0.001）に sTST を延長した。投与 2 週後のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、16.40 分であったが、4 週後では 20.30 分と 2 週後よりも 4 週後でより大きな sTST の延長が見られた。

ダリドレキサント 25 mg は、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボとの比較における p 値はそれぞれ p<0.001 及び p=0.042 であり、sTST を延長した。投与 2 週後のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、14.30 分であったが、4 週後では 9.23 分であった。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg では、投与 2 週後の sTST ではほぼ同様の延長であったが、4 週後では 50 mg の方がより大きな延長を示した。

(2) sLSO

ダリドレキサント 50 mg は、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボに対して統計学的に有意（いずれも p<0.001）に sLSO を短縮した。投与 2 週後のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、–11.07 分であり、4 週後では–10.66 分であった。

ダリドレキサント 25 mg は、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボとの比較における p 値はそれぞれ p=0.015 及び p=0.006 であり、sLSO を短縮した。投与 2 週後のベースラインからの変化におけるプラセボとの差は、–5.24 分であり、4 週後では–7.16 分であった。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg では、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても

50 mg の方がより大きな sLSO の短縮を示した。

2.1.2.2 その他の評価項目

(1) sWASO

ダリドレキサント 50 mg の、投与 4 週後における sWASO のベースラインからの変化は、平均値で–14.18 分であった。プラセボでは、投与 4 週後で–7.89 分であり、ダリドレキサント 50 mg 投与 4 週後での sWASO の減少はプラセボより大きかった。

ダリドレキサント 25 mg での投与 4 週後のベースラインからの変化は、平均値で–14.71 分であり、25 mg においても sWASO の減少はプラセボより大きかった。

(2) IDSIQ

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後における IDSIQ のスコアは sleepiness、total、alert/cognition、mood のいずれにおいても、ベースラインからの変化において、平均値の減少はプラセボより大きい値を示した。

【Sleepiness スコア】

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の、投与 4 週後における IDSIQ sleepiness スコアのベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ–1.95 及び–1.94 であった。プラセボでは、投与 4 週後で–1.55 であった。

【Total スコア】

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の、投与 4 週後における IDSIQ total スコアのベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ–6.71 及び–6.94 であった。プラセボでは、投与 4 週後で–4.97 であった。

【Alert/cognition スコア】

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の、投与 4 週後における IDSIQ alert/cognition スコアのベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ–2.81 及び–2.84 であった。プラセボでは、投与 4 週後で–2.07 であった。

【Mood スコア】

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の、投与 4 週後における IDSIQ mood スコアのベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ–1.95 及び–2.17 であった。プラセボでは、投与 4 週後で–1.34 であった。

(3) 睡眠日誌の VAS

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後における睡眠日誌の VAS では、睡眠の質、睡眠の深さ及び日中の活動能力の評価において、いずれの用量もベースラインからの変化の平均値はプラセボより大きかった。日中の覚醒度の評価においては、ダリドレキサント

25 mg 及び 50 mg とプラセボの間でベースラインからの変化の平均値に大きな違いはなかった。

【睡眠の質】
ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の、投与 4 週後における睡眠の質に関する VAS のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、8.08 及び 9.69 であった。プラセボでは、投与 4 週後で 5.45 であり、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg では、VAS による睡眠の質の向上はプラセボより大きかった。

【睡眠の深さ】
ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の、投与 4 週後における睡眠の深さに関する VAS のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、7.46 及び 9.84 であった。プラセボでは、投与 4 週後で 5.57 であり、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg では、VAS による睡眠の深さの向上はプラセボより大きかった。

【日中の覚醒度】
ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の、投与 4 週後における日中の覚醒度に関する VAS のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、5.75 及び 4.96 であった。プラセボでは、投与 4 週後で 4.96 であった。

【日中の活動能力】
ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の、投与 4 週後における日中の活動能力に関する VAS のベースラインからの変化は、平均値でそれぞれ、3.76 及び 3.36 であった。プラセボでは、投与 4 週後で 3.05 であった。

2.1.3 有効性の結論

本試験の結果、ダリドレキサント 50 mg の 1 日 1 回就寝前投与は、sTST 及び sLSO のベースラインからの変化において、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボと比較して有意な sTST の延長及び sLSO の短縮を示した。ダリドレキサント 25 mg は、sTST 及び sLSO のベースラインからの変化において、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、多重性を考慮していないがプラセボとの比較における p 値は 0.05 を下回り、明らかな sTST の延長及び sLSO の短縮を示した。また、ダリドレキサント 50 mg では、4 週後の sTST 及び sLSO のいずれにおいても 25 mg よりも sTST の延長及び sLSO の短縮の程度は大きかった。

本試験の結果、ダリドレキサントは不眠障害患者において入眠困難の改善及び睡眠時間の延長を示した。また、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg のいずれの用量も不眠症治療において有効な用量であり、50 mg は 25 mg よりもより高い有効性が期待できると考えられた。

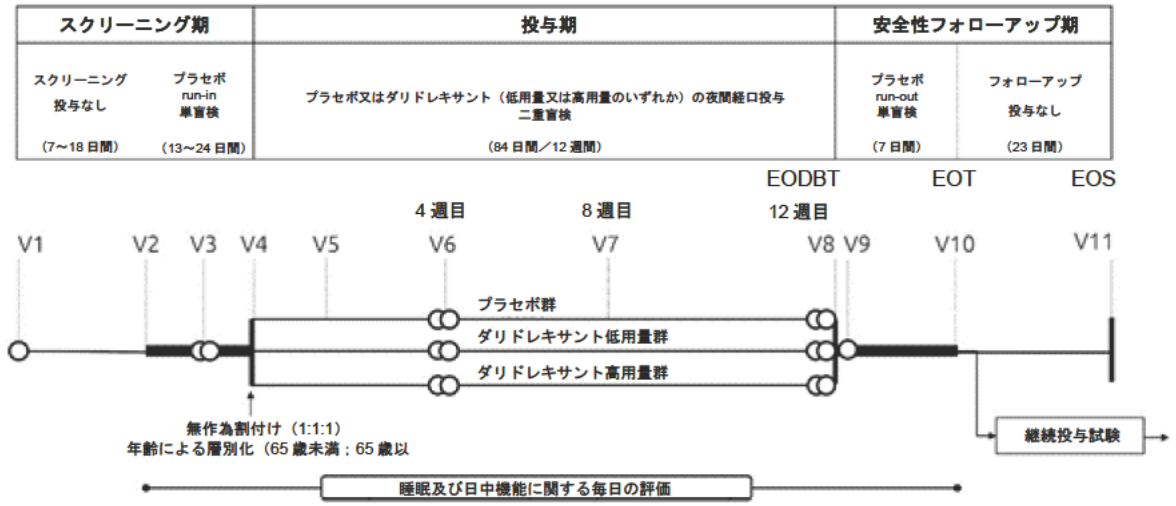
2.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）

2.2.1 試験方法

ID-078A301 及び ID-078A302 試験は、いずれも不眠障害を有する成人及び高齢被験者を対象とする大規模な国際共同、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、ダリドレキサントを 12 週間投与した時の客観的及び主観的睡眠パラメータ、日中の機能について検討した。

被験者は、スクリーニング期（7～18 日）と、これに続く単盲検のプラセボ run-in 期（13～24 日）の後、ID-078A301 試験ではダリドレキサント 25 mg、50 mg 又はプラセボ、ID-078A302 試験ではダリドレキサント 10 mg、25 mg 又はプラセボに、それぞれ 1：1：1 の比で無作為に割付けられた。無作為化割付け後、二重盲検下にて治験薬を 1 日 1 回就寝前に 12 週間経口投与し、その後 7 日間を単盲検にてプラセボ投与するプラセボ run-out 期とした。

図 2-2. 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）のデザイン



V5 及び V11 は電話で実施、その他の来院はすべて治験実施医療機関で実施した。
【301 試験】低用量群：25 mg、高用量群：50 mg、【302 試験】低用量群：10 mg、高用量群：25 mg
○：夜間の PSG 実施を意味する、EODBT：二重盲検投与の終了、EOS：試験終了、EOT：治験薬の投与終了
出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 2-1 及びモジュール 5.3.5.1. 2 図 2-1 を改変

2.2.2 ID-078A301 試験

2.2.2.1 被験者の内訳

ID-078A301 試験では、スクリーニング期を経て適格と判定された 930 例がそれぞれの群に無作為に割付けられた（25 mg、50 mg 及びプラセボで、それぞれ 310 例、310 例及び 310 例）。女性（67.1%）及び白人（90.2%）の割合が高かった。全体の年齢中央値は 59 歳（範囲：18～88 歳）で、高齢者（65 歳以上）は 39.1%であった。

2.2.2.2 有効性の結果

仮説検定の結果を表 2-1 に要約した。

(1) WASO（主要評価項目）

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg での、WASO のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの減少（改善）はいずれも、プラセボと比べて統計学的に有意（いずれも p<0.0001）に大きかった（表 2-1）。

(2) LPS（主要評価項目）

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg での、LPS のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの減少（改善）はいずれも、プラセボと比べて統計学的に有意（25 mg の 4 週後及び 12 週後でそれぞれ p=0.0005 及び p=0.0015、50 mg の 4 週後及び 12 週後でいずれも p<0.0001）に大きかった（表 2-1）。

(3) sTST（副次評価項目）

ダリドレキサント 50 mg では、sTST のベースラインからの変化において、プラセボと比べた統計学的に有意な延長が、4 週後及び 12 週後において認められた（いずれも p<0.0001）。

ダリドレキサント 25 mg ではプラセボと比べ、sTST の統計学的に有意な延長が、4 週後及び 12 週後の両方で認められた（4 週後及び 12 週後でそれぞれ p=0.0013 及び p=0.0334）（表 2-1）。

(4) IDSIQ sleepiness スコア（副次評価項目）

ダリドレキサント 50 mg では、IDSIQ sleepiness スコアのベースラインからの変化において、プラセボと比べた統計学的に有意な改善が、4 週後及び 12 週後において認められた（4 週後及び 12 週後でそれぞれ p<0.0001 及び p=0.0002）。

一方、ダリドレキサント 25 mg ではプラセボと比べ、IDSIQ sleepiness スコアの数値的な改善傾向が、4 週後及び 12 週後の両方で認められたが、統計学的に有意ではなかった（4 週後及び 12 週後でそれぞれ p=0.0547 及び p=0.0534）（表 2-1）。

表 2-1. ID-078A301 試験における主要及び副次評価項目に関する仮説検定結果の概要（FAS）

仮説	対比（ダリドレキサント vs プラセボ）	両側 p 値	有意性閾値	統計学的有意性
H1	ダリドレキサント 50 mg の 4 週後の WASO	<0.0001	0.025	あり
H2	ダリドレキサント 50 mg の 4 週後の LPS	<0.0001	0.025	あり
H3	ダリドレキサント 50 mg の 4 週後の sTST	<0.0001	0.025	あり
H4	ダリドレキサント 50 mg の 4 週後の IDSIQ sleepiness スコア	<0.0001	0.0125	あり
H5	ダリドレキサント 50 mg の 12 週後の WASO	<0.0001	0.025	あり
H6	ダリドレキサント 50 mg の 12 週後の LPS	<0.0001	0.025	あり
H7	ダリドレキサント 50 mg の 12 週後の sTST	<0.0001	0.025	あり
H8	ダリドレキサント 50 mg の 12 週後の IDSIQ sleepiness スコア	0.0002	0.0125	あり
H9	ダリドレキサント 25 mg の 4 週後の WASO	<0.0001	0.025	あり
H10	ダリドレキサント 25 mg の 4 週後の LPS	0.0005	0.025	あり
H11	ダリドレキサント 25 mg の 4 週後の sTST	0.0013	0.025	あり
H12	ダリドレキサント 25 mg の 4 週後の IDSIQ sleepiness スコア	0.0547	0.0125	なし
H13	ダリドレキサント 25 mg の 12 週後の WASO	<0.0001	0.01875	あり
H14	ダリドレキサント 25 mg の 12 週後の LPS	0.0015	0.01875	あり
H15	ダリドレキサント 25 mg の 12 週後の sTST	0.0334	0.0375	あり
H16	ダリドレキサント 25 mg の 12 週後の IDSIQ sleepiness スコア	0.0534	0.0375	なし

両側 p 値は、反復測定線形混合効果モデルを用いた解析により算出
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.2.2-1.1 を改変

2.2.2.3 有効性の結論

ID-078A301 試験では、ダリドレキサントを 12 週間投与した際に、成人及び高齢の不眠障害患者で夜間及び日中の不眠障害症状が改善され、その効果は 12 週間に渡って持続することが認められた。

主要評価項目である WASO 及び LPS、及び副次評価項目である sTST 及び IDSIQ sleepiness スコアにおいて、ベースラインからの 4 週後及び 12 週後における変化から、プラセボに比べダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で大きく改善していることが示された。ダリドレキサント 25 mg の IDSIQ sleepiness スコアを除き、すべての主要及び副次評価項目において、第 1 種の過誤を制御の上実施した線形混合効果モデルによる解析により、2 つの評価時点（4 週後及び 12 週後）及びダリドレキサントの用量（25 mg 及び 50 mg）において統計学的に有意な改善が認められた。数値上では、これらの主要評価項目、副次評価項目における改善は、ダリドレキサント 25 mg に比べ 50 mg がより大きかった。

以上より、不眠障害患者に対するダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の 12 週間の 1 日 1 回就

寝前の投与において有効性が示された。また、ダリドレキサントの有効性は 25 mg より 50 mg の投与において、夜間及び日中の不眠障害症状のより大きな改善につながることが示された。

2.2.3 ID-078A302 試験

2.2.3.1 被験者の内訳

ID-078A302 試験では、スクリーニング期を経て適格と判定された 924 例がそれぞれの群に無作為に割付けられた（10 mg、25 mg 及びプラセボで、それぞれ 307 例、309 例及び 308 例）。女性（69.0%）及び白人（87.8%）の割合が高かった。全体の年齢中央値は 59 歳（範囲：19～85 歳）で、高齢者（65 歳以上）は 39.3%であった。

2.2.3.2 有効性の結果

仮説検定の結果を表 2-2 に要約した。

(1) WASO（主要評価項目）

WASO のベースラインからの変化では、プラセボとの比較において、ダリドレキサント 25 mg の 4 週後及び 12 週後のいずれも統計学的に有意な改善が認められた（4 週後及び 12 週後でそれぞれ p=0.0001 及び p=0.0028）（表 2-2）。

(2) LPS（主要評価項目）

LPS では、4 週後及び 12 週後のいずれにおいても、ダリドレキサント 25 mg においてプラセボと比べ数値的な改善傾向が認められた（それぞれ p=0.0303 及び p=0.0053）が、多重性調整後ではいずれも統計学的に有意ではなかった（表 2-2）。

(3) sTST（副次評価項目）

sTST のベースラインからの変化では、プラセボとの比較において、ダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後のいずれも統計学的に有意な改善が認められた（表 2-2）。

(4) IDSIQ sleepiness スコア（副次評価項目）

IDSIQ sleepiness スコアでは、ダリドレキサント 25 mg 投与の 12 週後においてプラセボと比べた数値的な改善傾向が認められた（12 週後で p=0.0120）。多重性調整後ではダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後、12 週後のいずれも統計学的に有意ではなかった（表 2-2）。

ダリドレキサント 10 mg は、sTST ではプラセボと比べ数値的な改善傾向がみられたが、WASO、LPS 及び IDSIQ sleepiness スコアに関して、ベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化は、プラセボと同程度又はごくわずかな有効性が認められたのみであった。いずれも項目においても統計学的有意には達しなかった（表 2-2）。

表 2-2. ID-078A302 試験における主要及び副次評価項目に関する仮説検定結果の概要（FAS）

仮説	対比（ダリドレキサント vs プラセボ）	両側 p 値	有意性閾値	統計学的有意性
H1	ダリドレキサント 25 mg の 4 週後の WASO	0.0001	0.025	あり
H2	ダリドレキサント 25 mg の 4 週後の LPS	0.0303	0.025	なし
H3	ダリドレキサント 25 mg の 4 週後の sTST	<0.0001	0.0125	あり
H4	ダリドレキサント 25 mg の 4 週後の IDSIQ sleepiness スコア	0.0733	0.00625	なし
H5	ダリドレキサント 25 mg の 12 週後の WASO	0.0028	0.01563	あり
H6	ダリドレキサント 25 mg の 12 週後の LPS	0.0053	0.00313	なし
H7	ダリドレキサント 25 mg の 12 週後の sTST	<0.0001	0.00781	あり
H8	ダリドレキサント 25 mg の 12 週後の IDSIQ sleepiness スコア	0.0120	0.00391	なし
H9	ダリドレキサント 10 mg の 4 週後の WASO	0.3669	0.00977	なし
H10	ダリドレキサント 10 mg の 4 週後の LPS	0.3782	0.00195	なし
H11	ダリドレキサント 10 mg の 4 週後の sTST	0.0009	0	なし
H12	ダリドレキサント 10 mg の 4 週後の IDSIQ sleepiness スコア	0.3048	0	なし
H13	ダリドレキサント 10 mg の 12 週後の WASO	0.5686	0	なし
H14	ダリドレキサント 10 mg の 12 週後の LPS	0.3233	0	なし
H15	ダリドレキサント 10 mg の 12 週後の sTST	0.0028	0	なし
H16	ダリドレキサント 10 mg の 12 週後の IDSIQ sleepiness スコア	0.1393	0	なし

両側 p 値は、反復測定線形混合効果モデルを用いた解析により算出
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 15.2.2-1.1 を改変

2.2.3.3 有効性の結論

ID-078A302 試験では、ダリドレキサントを 12 週間投与した際の、成人及び高齢の不眠障害患者で夜間及び日中の症状の改善が認められた。

ダリドレキサント 25 mg では、4 週後及び 12 週後の WASO でプラセボに対する統計学的に有意な改善が認められた。一方、事前に計画していた LPS の正規分布解析では、有意な改善はみられなかったが、事後解析で対数正規分布解析を行ったところ、プラセボに対してダリドレキサント 25 mg での LPS の有意な改善が認められた。

ダリドレキサント 25 mg では、sTST で統計学的に有意な改善が認められた。IDSIQ の sleepiness スコアでは、プラセボに対する統計学的な有意差は認められなかったが、4 週後及び 12 週後のいずれの時点でも数値上で改善傾向が認められた。

ダリドレキサント 10 mg では、いずれの項目においてもプラセボに対する統計学的な有意差は認められなかった。

以上より、ダリドレキサント 10 mg 投与では、不眠障害患者に対する大幅なベネフィットは示

されなかった。ダリドレキサント 25 mg 投与によって、客観的な睡眠パラメータ（WASO）及び主観的総睡眠時間（sTST）で患者に対するベネフィットが認められた。

2.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

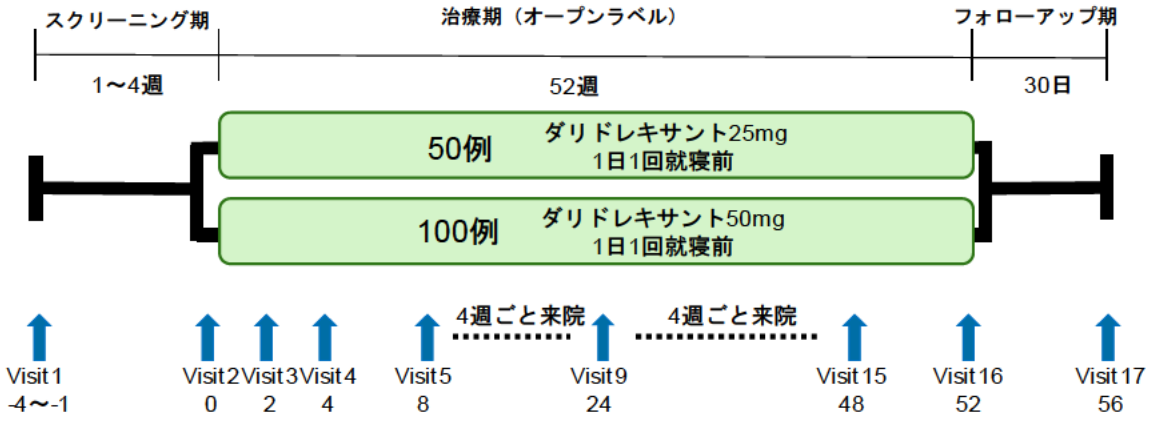
2.3.1 試験方法及び被験者の内訳

ID-078A305 試験は、国内で実施した長期投与試験である。不眠障害を有する成人及び高齢被験者を対象とした、多施設共同、無作為化、並行群、オープンラベル試験であり、ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を 52 週間投与した時の安全性及び忍容性の評価が主要目的であった。有効性は、睡眠日誌による主観的評価項目と IDSIQ について評価した。

被験者は、スクリーニング期（1～4 週）の後、ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg に、それぞれ 1：2 の比で無作為に割付けられた。無作為化割付け後、オープンラベル下で治験薬を 1 日 1 回夜に 52 週間経口投与した。

スクリーニング期を経て適格と判定された 154 例がそれぞれの群に無作為に割付けられ、すべての症例が FAS に含まれた。男性が 45.5%、女性が 54.5%であり女性がやや多かった。全体の年齢の中央値は 53.5 歳（範囲：19～89 歳）で、高齢者（65 歳以上）は 30.5%であった。

図 2-3. 国内長期投与試験（ID-078A305）のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 9-1 を改変

2.3.2 有効性の結果

本試験では、不眠障害患者を対象としてダリドレキサントを 1 日 1 回就寝前に 25 mg 又は 50 mg を長期投与した際の有効性の検討を副次目的としていた。

以下に主な有効性評価項目として sTST 及び sLSO のベースラインから 52 週後までの変化について示した。

(1) sTST

sTST のベースラインから 52 週までの経時的変化において、ダリドレキサント 50 mg 及び 25 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長を示し、投与開始から 52 週後も大幅な延長が維持されていた。

ダリドレキサント 50 mg の sTST のベースラインからの延長は、投与 4 週後には 70 分を超え、投与 8 週後に 80 分、28 週後に 90 分を超えた後は、52 週後までほぼ 90～95 分の延長で推移した。

ダリドレキサント 25 mg では、投与 4 週後に sTST の延長は 70 分を超え、20 週後に 80 分を超えた後は、52 週後までほぼ 80～85 分の延長で推移した。

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

(2) sLSO

sLSO のベースラインから 52 週までの経時的変化において、ダリドレキサント 50 mg 及び 25 mg は、いずれも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も大幅な短縮が維持されていた。

ダリドレキサント 50 mg の sLSO のベースラインからの短縮は、投与 8 週後には 30 分、投与 20 週後に 35 分を超えた後は、52 週後までおおむね 35 分前後の短縮で推移した。

ダリドレキサント 25 mg では、投与 12 週後に sLSO の短縮は 30 分を超えた後、52 週後までおおむね 30 分前後の短縮で推移した。

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

2.3.3 有効性の結論

本試験の結果、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の 1 日 1 回就寝前投与は、sTST 及び sLSO のベースラインからの改善において、投与後速やかに効果を発現し、投与開始 52 週後においても大幅な改善を維持していた。

また、ダリドレキサント 50 mg は、sTST 及び sLSO の改善において、投与開始 52 週後までその効果は、常に 25 mg を上回っていた。

以上より、ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg は、投与開始後速やかに入眠困難及び睡眠維持困難の改善を示し、その有効性は投与開始 52 週後においても大幅な改善を維持することが示された。さらに、ダリドレキサントの長期投与において 50 mg は 25 mg よりも、より高い有効性が期待できる用量であると考えられた。

2.4 海外長期継続投与試験（ID-078A303：参考）

ID-078A303 試験は、不眠障害を有する成人及び高齢被験者を対象に、ダリドレキサントの長期投与時の安全性及び忍容性の評価を主要目的とし、更に有効性データを収集するための多施設共同、二重盲検、並行群、無作為化、プラセボ対照試験であり、ID-078A301 及び ID-078A302 試

験からの長期継続投与試験である。

2.4.1 試験方法及び被験者の内訳

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）を完了した被験者が、ID-078A303 試験に参加することができた。

ID-078A301 又は ID-078A302 試験でいずれかのダリドレキサント群に割付けられていた被験者は、引き続き ID-078A303 試験の二重盲検期において、同用量のダリドレキサントの投与を受けた。プラセボに割付けられていた被験者は、ID-078A303 試験への移行時にプラセボ又はダリドレキサント 25 mg のいずれかに 1：1 の比率で再度無作為割付けされた。したがって、本試験では 5 つの投与群で実施した［ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ（プラセボ→プラセボ）及び 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）］。

ID-078A303 試験の二重盲検投与期間は 40 週間であった。ID-078A303 試験では PSG の評価は行わなかったが、それ以外のデータ収集は海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）と同様であった。

ID-078A301（847 例）及び ID-078A302 試験（837 例）の二重盲検期及びプラセボ run-out 期を 1684 例が完了した。このうち 804 例（47.7%）が ID-078A303 試験へ参加し、無作為に割付けられた［ダリドレキサント 10 mg：142 例、25 mg：270 例、50 mg：137 例、プラセボ：128 例及び 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）：127 例］。

女性（71.5%）及び白人（89.8%）の割合が高かった。全体の年齢中央値は 57.7 歳（範囲：19～85 歳）で、高齢者（65 歳以上）は 41.7%であった。

2.4.2 有効性の結果

(1) sTST

sTST の海外第 3 相試験のベースラインからの変化量（増加）の平均値及び中央値は、おおむね海外第 3 相試験と同じ治療を継続したすべての群で 40 週まで維持された。

25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）では、4 週から 40 週までの sTST の平均値は他のダリドレキサント群とおおむね同程度であった。

(2) sLSO

sLSO の海外第 3 相試験のベースラインからの変化量（減少）の平均値及び中央値は、おおむね海外第 3 相試験と同じ治療を継続したすべての群で 40 週まで維持された。

25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）では、4 週から 40 週までの sLSO の平均値は他のダリドレキサント群と同程度であった。

(3) IDSIQ sleepiness スコア

IDSIQ sleepiness スコアの海外第 3 相試験のベースラインからの変化量（減少）の平均値及び中央値は、おおむね海外第 3 相試験と同じ治療を継続したすべての群で 40 週まで維持された。

25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）では、4 週から 40 週までの IDSIQ sleepiness スコアの平均値は他のダリドレキサント群と類似していた。

2.4.3 有効性の結論

本試験の結果から、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）において認められた、夜間及び日中の不眠障害の症状改善に対するダリドレキサントの有効性が、長期継続試験中（ID-078A303 試験、累積投与期間 1 年間に相当）も維持されたことが示された。sTST で良好な結果が認められたことは、ID-078A301 及び ID-078A302 試験の 25 mg 及び 50 mg で認められた有意な改善が、長期投与期間中も維持されたことを示すものであった。

海外第 3 相試験でプラセボを 12 週間投与され、その後の長期継続投与試験でダリドレキサント 25 mg を投与された被験者では、長期継続投与試験のベースラインからの変化（平均値）において改善が認められ、海外第 3 相試験においてプラセボ投与で既に改善を示していた被験者に対しても、ダリドレキサント投与のベネフィットがあることが示された。

2.5 国内第 2 相試験（ID-078A206）

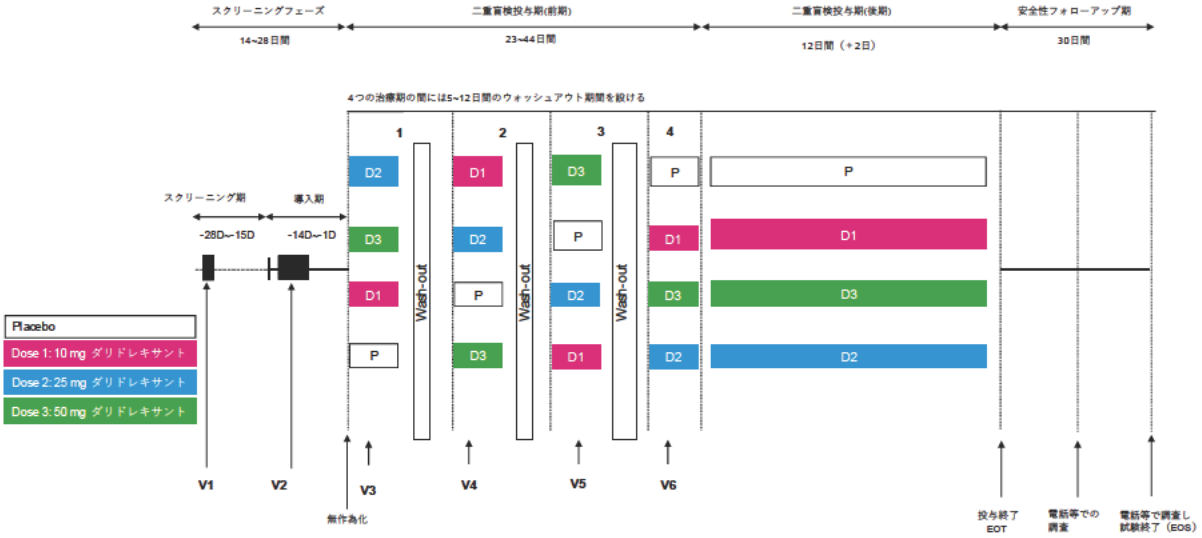
2.5.1 試験方法及び被験者の内訳

ID-078A206 試験は、国内で実施した第 2 相試験である。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、4 期、4 投与群のクロスオーバー試験であり、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 又はプラセボの投与により、用量反応性について検討した。

適格性が確認された被験者はダリドレキサントの 4 期 4 投与群（10 mg、25 mg、50 mg 又はプラセボ）クロスオーバーの二重盲検期（前期）に進んだ。被験者は、各治療期の Day 1 に入院し、連続 2 夜の PSG 検査を受けた。最終 4 期目の 2 夜の PSG 実施後、二重盲検期（後期）に進み、4 期目の投与量を 12 日間（＋2 日）連続して投与した。

47 例が無作為化され、被験者の性別は、女性（53.2%）が男性（46.8%）よりやや多く、年齢の平均は 50.4 歳であった。また、スクリーニング時の ISI は平均で 19.4 であった。47 例のすべての症例が FAS に含まれた。

図 2-4. 国内第 2 相試験（ID-078A206）のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 9-1 を改変

2.5.2 有効性の結果

2.5.2.1 客観的睡眠パラメータ

(1) WASO

有効性の主要評価項目であった WASO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（E_{max} モデル、$p<0.0001$）。また、WASO のベースラインから投与 1 日目及び 2 日目（Day 1/2）までの変化において、ダリドレキサントは、10 mg、25 mg 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、$p=0.0004$、$p<0.0001$ 及び $p<0.0001$）に WASO を短縮した。WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–22.9 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–37.9 分、–43.0 分及び–51.0 分であった。

Day 1/2 における消灯から点灯までの 8 時間を 4 分割したときの、ベースラインからの WASO の変化では、第 1 クオーターから第 4 クオーターのいずれにおいても、ダリドレキサントの用量増加に伴い WASO を短縮させた。また、1 時間ごとに 8 分割した際の最初の 1 時間から最後の 1 時間までのいずれの時間帯においても、ダリドレキサント投与群ではプラセボを上回る WASO の短縮を示し、6 番目の 1 時間（投与 5 時間後から 6 時間後）を除き、WASO はダリドレキサントの投与量の増加に伴い短縮した。

ダリドレキサントは、入眠から起床までのいずれの時間帯においても WASO を短縮させたことから、ダリドレキサントの睡眠維持効果は入眠後から起床時まで持続し、また、その効果はダリドレキサントの 50 mg までで用量依存的であると考えられた。

(2) LPS

LPS は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（Linear モデル、p<0.0001）。また、LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–35.6 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–39.4 分、–40.8 分及び–43.9 分であり、ダリドレキサントは、10 mg、25 mg 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し LPS を有意（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0476、p=0.0078 及び p<0.0001）に短縮した。

(3) TST

TST は、ダリドレキサントの用量増加に伴い延長し、有意な用量反応性を示した（E_{max} モデル、p<0.0001）。また、TST のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで 52.8 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、70.6 分、76.7 分及び 87.7 分であり、ダリドレキサントは、10 mg、25 mg 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し TST を有意（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0002、p<0.0001 及び p<0.0001）に延長した。

2.5.2.2 主観的睡眠パラメータ

2.5.2.2.1 二重盲検投与期（前期：第 1～4 期における Day 1/2 までの変化）

(1) sWASO

sWASO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（p=0.0084）。また、sWASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–14.4 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–24.2 分、–21.7 分及び–30.9 分であり、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対し sWASO を有意（p=0.0014）に短縮させた。

(2) sLSO

sLSO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（p=0.0457）。また、sLSO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–33.0 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–37.5 分、–31.7 分及び–44.5 分であり、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対し sLSO を有意（p=0.0128）に短縮させた。

(3) sTST

sTST は、ダリドレキサントの用量増加に伴い延長し、有意な用量反応性を示した（p=0.0032）。また、sTST のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで 47.2 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 61.4 分、53.0 分

及び 74.4 分であり、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対し sTST を有意（p=0.0004）に延長させた。

2.5.2.2.2 二重盲検投与期（後期：最終 4 期後の自宅での投与期間までの変化）

二重盲検投与期（後期：最終 4 期後の自宅での投与期間）は、最終 4 期目の用量を自宅で服用するデザインであり、各群の症例数は 11～12 例（FAS）であった。

(1) sWASO

sWASO のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化において、ダリドレキサント 10 mg 及び 50 mg は、プラセボよりも大きな sWASO の短縮を示したがその差は有意ではなかった。sWASO のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化量は、プラセボで–45.1 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–49.2 分、–39.0 分及び–57.1 分であった。

(2) sLSO

sLSO のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボよりも大きな sLSO の短縮を示したがその差は有意ではなかった。sLSO のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化量は、プラセボで–29.9 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–21.3 分、–33.2 分及び–54.2 分であった。

(3) sTST

sTST のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化において、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボと比較し有意な sTST の延長を示した（p=0.0366）。sTST のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化量は、プラセボで 66.7 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 53.0 分、71.2 分及び 114.6 分であった。

2.5.3 有効性の結論

不眠障害患者を対象にダリドレキサントの 10 mg、25 mg 及び 50 mg の有効性についてプラセボを対照に検討した。PSG による客観的評価の WASO、LPS 及び TST のベースラインから Day 1/2 までの変化において、ダリドレキサントは 50 mg までのいずれの評価項目においても用量依存的な有効性を示した。また、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg は、WASO（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0004、p<0.0001 及び p<0.0001）、LPS（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0476、p=0.0078 及び p<0.0001）及び TST（10 mg、25 mg 及び

50 mg でそれぞれ、p=0.0002、p<0.0001 及び p<0.0001）のいずれにおいてもすべての用量でプラセボに対して有意な改善を示した。

主観的評価項目では、ベースラインから Day 1/2 までの変化において、sWASO、sLSO 及び sTST のいずれにおいても用量依存的な有効性を示し、また、ダリドレキサント 50 mg は、すべての評価項目においてプラセボに対して有意な改善を示した（sWASO、sLSO 及び sTST でそれぞれ p=0.0014、p=0.0128 及び p=0.0004）。また、自宅にてダリドレキサントの 12 日間投与を行い、睡眠日誌により評価したところ、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対して有意な sTST の延長を示した（p=0.0366）。

以上より、ダリドレキサントは、不眠障害患者において Day 1/2 の客観的及び主観的評価のいずれにおいても、入眠、睡眠維持及び総睡眠時間を用量依存的に改善することが示された。また、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg は、Day 1/2 の客観的評価項目（WASO、LPS 及び TST）においてプラセボに対して有意な改善を示し、ダリドレキサント 50 mg は、Day 1/2 の主観的評価項目（sWASO、sLSO 及び sTST）においてもプラセボに対して有意な改善を示した。

2.6 海外第 2 相試験

2.6.1 AC-078A201 試験（参考）

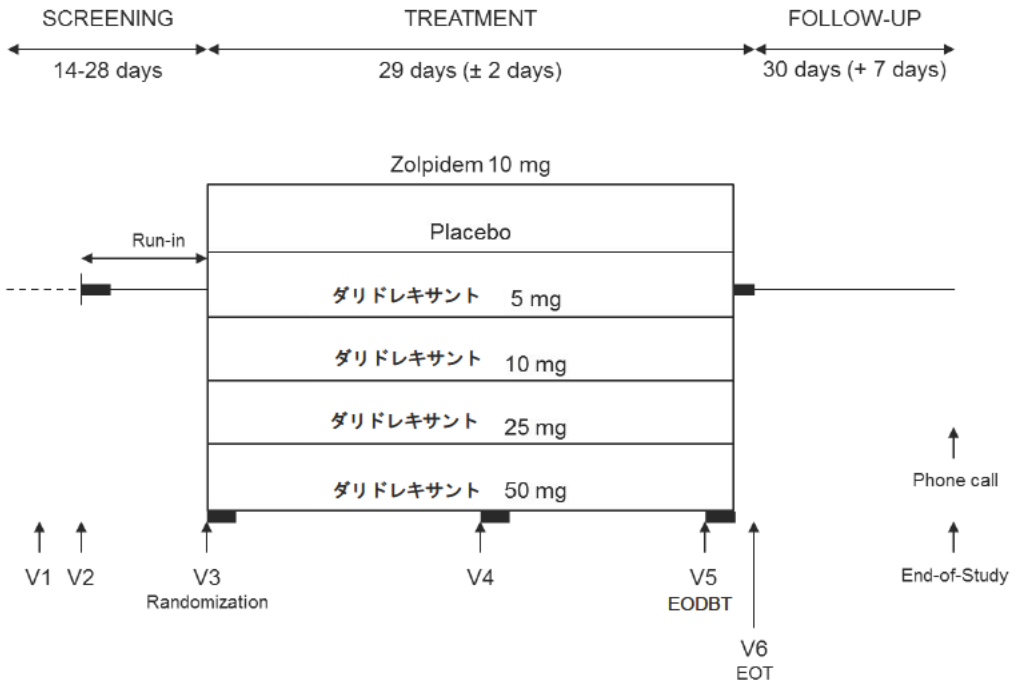
2.6.1.1 試験方法及び被験者の内訳

AC-078A201 試験は、18～64 歳の不眠障害患者を対象とした第 2 相試験であった。

スクリーニング期間の後、被験者をダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ及びゾルピデム 10 mg に 1：1：1：1：1：1 の比で割付けた。スクリーニング期間ではプラセボ run-in 期を設け、プラセボ錠を投与した。治験薬は二重盲検下で 29 日間（±2 日）投与された後、プラセボ run-out 期にプラセボを 1 日、単盲検下で投与した。その後、30 日間のフォローアップ期を設けた。

AC-078A201 試験では、スクリーニング期を経て適格と判定された 360 例がそれぞれの群に無作為に割付けられた（ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ及びゾルピデム 10 mg に、それぞれ 60 例、59 例、60 例、61 例、60 例及び 60 例）。女性（64.1%）及び白人（89.4%）の割合が高かった。全体の年齢中央値は 47 歳（範囲：18～64 歳）であった。

図 2-5. 海外第 2 相試験（AC-078A201）のデザイン



EODBT：二重盲検投与の終了、EOT：治験薬の投与終了
出典：モジュール 5.3.5.1.5 図 9-1 を改変

2.6.1.2 有効性の結果

(1) WASO（主要評価項目）

WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量に用量反応関係が認められた（E_{max} 及び linear モデル対比のいずれも p<0.0001）。Linear モデルが用量反応モデルに最適であり、この用量範囲を超える今後の WASO の予測に選択された。この結果から WASO の 20 分短縮を達成するダリドレキサントの投与量は 42.96 mg（95%CI：31.17、69.76）と算出された。

投与量ごとのベースラインから Day 1/2 までの変化の最小二乗平均推定値及び関連分散-共分散を、ベースラインの WASO の値及び性別により調整した ANCOVA モデルを用いて観測データから計算した。WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化のプラセボ調整最小二乗平均推定値は、用量依存的な減少を示した。ダリドレキサントの 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg 投与ではプラセボに対してそれぞれ–7.0 分、–10.8 分、–16.2 分、–25.6 分の短縮を認めた。25 mg 及び 50 mg では、プラセボと比較し統計学的に有意であった（25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.007 及び p<0.001）。ゾルピデムではプラセボと比較して–8.5 分の短縮であった。

(2) LPS（副次評価項目）

LPS の投与量ごとのベースラインから Day 1/2 までの変化の最小二乗平均推定値及び関連分散-共分散を、ベースラインの LPS の値及び性別により調整した ANCOVA モデルを用いて

観測データから計算した。LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化のプラセボ調整最小二乗平均推定値は、用量依存的な減少を示した。ダリドレキサントの 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg 投与ではプラセボに対してそれぞれ–5.8 分、–11.9 分、–14.1 分及び–17.0 分の短縮を認めた。10 mg、25 mg 及び 50 mg では、プラセボと比較し統計学的に有意であった（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.028、p=0.009 及び p=0.002）。ゾルピデムではプラセボと比較して–23.6 分の短縮であった。

2.6.1.3 有効性の結論

AC-078A201 試験は、ゾルピデム 10 mg を実薬対照として使用したプラセボ対照、並行群間比較の第 2 相試験であった。
有効性の主要目的である、WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量における用量反応関係が確認された（p<0.0001）。また、プラセボと 4 用量のダリドレキサントを比較したところ、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で平均 WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量に、統計学的に有意な減少が認められた（25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.007 及び p<0.001）。

LPS においてプラセボと 4 用量のダリドレキサントを比較したところ、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg で平均 LPS のベースラインから Day 1 及び Day 2 までの変化量に、統計学的に有意な減少が認められた（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.028、p=0.009 及び p=0.002）。

2.6.2 AC-078A202 試験（参考）

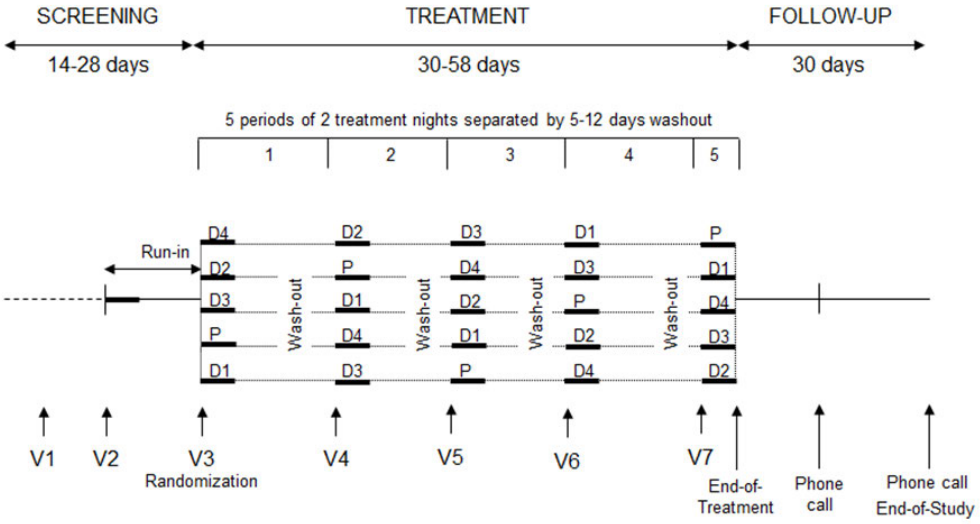
2.6.2.1 試験方法及び被験者の内訳

AC-078A202 試験は、65 歳以上の高齢不眠障害患者を対象とした第 2 相試験であった。

本試験は、ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg の 4 用量及びプラセボの 5 期、5 投与群のクロスオーバーデザインであった。各投与期では、連続 2 夜の治験薬投与日に PSG を実施した。投与終了後は 5～12 日間のウォッシュアウト期間を設け、次の投与期に移行する。5 つの投与期終了後はフォローアップ期間に移行した。

AC-078A202 試験では、スクリーニング期を経て適格と判定された 58 例が無作為に割付けられた。女性（67.2%）及び白人（93.1%）の割合が高かった。全体の年齢中央値は 69 歳（範囲：65～85 歳）であった。

図 2-6. 海外第 2 相試験（AC-078A202）のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.6 図 9-1 を改変

2.6.2.2 有効性の結果

(1) WASO

WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量に用量反応関係が認められた（E_{max} 及び linear モデル対比のいずれも p<0.0001）。E_{max} モデルが用量反応モデルに最適であり、この用量範囲を超える今後の WASO の予測に選択された。この結果から WASO の 20 分短縮を達成するダリドレキサントの投与量は 12.51 mg（95%CI：7.32、20.04）と算出された。

投与量ごとのベースラインから Day 1/2 までの変化の最小二乗平均推定値及び関連分散-共分散を、ベースラインの WASO の値及び性別により調整した ANCOVA モデルを用いて観測データから計算した。WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化のプラセボ調整最小二乗平均推定値は、用量依存的な減少を示した。ダリドレキサントの 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg 投与ではプラセボに対してそれぞれ–5.4 分、–18.4 分、–31.5 分及び–47.8 分の短縮を認めた。プラセボと比較し、5 mg を除く用量群で統計学的に有意であった（10 mg、25 mg 及び 50 mg でいずれも p<0.001）。

(2) LPS

LPS の投与量ごとのベースラインから Day 1/2 までの変化の最小二乗平均推定値及び関連分散-共分散を、ベースラインの LPS の値及び性別により調整した ANCOVA モデルを用いて観測データから計算した。LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化のプラセボ調整最小二乗平均推定値は、用量依存的な減少を示した。ダリドレキサントの 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg 投与ではプラセボに対してそれぞれ–2.8 分、–10.4 分、–9.2 分及び–10.8 分の短縮を認めた。10 mg、25 mg 及び 50 mg では、プラセボと比較し統計学的に有意であった（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.012、p=0.025 及び p=0.009）。

2.6.2.3 有効性の結論

AC-078A202 試験は、高齢不眠障害患者を対象とした、プラセボ対照、クロスオーバー、第 2 相試験であった。

AC-078A202 試験の有効性主要目的である、WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量における用量反応関係が確認された（E_{max} 及び linear モデル対比のいずれも $p < 0.0001$）。

プラセボと 4 用量のダリドレキサントを比較したところ、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg で WASO と LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化量に統計学的に有意な短縮が認められた（WASO：10 mg、25 mg 及び 50 mg でいずれも $p<0.001$、LPS：10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、$p=0.012$、$p=0.025$ 及び $p=0.009$）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、ダリドレキサントの有効性を二重盲検試験にて検証した国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）、オープンラベル試験の国内長期投与試験（ID-078A305）、及び国内第 2 相試験（ID-078A206）、における主な有効性の成績について述べた。

3.1 試験対象集団

3.1.1 対象集団

各試験の主な選択・除外基準を表 1-3 に示した。

有効性評価 5 試験すべてにおいて、DSM-5 により定義された不眠障害と診断された患者を対象としていた。また、選択・除外基準を比較すると、ID-078A206 試験で 65 歳以上の患者を対象としていなかったこと、及び ID-078A305 試験において精神疾患を有する患者の一部を対象としていたことの違いがあったが、これらの 2 点以外には 5 試験間で大きな違いはなかった。

また、各試験における有効性の解析対象集団の定義と被験者数を表 3-1 に示した。いずれの試験においても、FAS を主たる有効性の解析対象集団とした。ID-078A304、ID-078A305 及び ID-078A206 試験では、無作為化された被験者のうち治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を FAS とした。また、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、二重盲検期の治療群に割付けられたすべての被験者（無作為化された被験者）を FAS とした。

ID-078A305 試験を除く 4 試験では PPS についても有効性の検討を行った。これらの 4 試験ではいずれも PPS に含まれる被験者は、治験実施計画書を順守して治療効果の評価を行うことができた FAS の被験者とした。

本項では、有効性評価 5 試験の FAS での有効性の成績について記述した。PPS での有効性の成績については、各試験の治験総括報告書に記載し、モジュール 5 に添付した。

表 3-1. 各試験における有効性の解析対象集団の定義及び患者数

解析対象集団	用量	症例数	定義
ID-078A304			
FAS	25 mg	163	無作為化解析対象集団のうち治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者
	50 mg	162	
	プラセボ	163	
PPS	25 mg	156	FAS のうち治験実施計画書を遵守して、関連する治療効果の評価を行うことができた被験者
	50 mg	153	
	プラセボ	154	
ID-078A305			
FAS	25 mg	52	治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者
	50 mg	102	
ID-078A206			
FAS	10 mg	47	無作為化解析対象集団のうち治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者
	25 mg	47	
	50 mg	47	
	プラセボ	47	
PPS	10 mg	46	ベースライン及び各投与期の Day 1 及び Day 2 における 2 回連続の WASO の値を有し、十分に治験実施計画書を遵守して関連する治療効果の評価を行うことができた FAS の被験者
	25 mg	46	
	50 mg	46	
	プラセボ	46	
ID-078A301			
FAS	25 mg	310	二重盲検期の治療群に割付けられたすべての被験者
	50 mg	310	
	プラセボ	310	
PPS	25 mg	278	FAS のうち治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者で、十分に治験実施計画書を順守して治療効果の評価を行うことができた FAS の被験者
	50 mg	287	
	プラセボ	282	
ID-078A302			
FAS	10 mg	307	二重盲検期の治療群に割付けられたすべての被験者
	25 mg	309	
	プラセボ	308	
PPS	10 mg	273	FAS のうち治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者で、十分に治験実施計画書を順守して治療効果の評価を行うことができた FAS の被験者
	25 mg	274	
	プラセボ	274	

出典：モジュール 5.3.5.1.4、モジュール 5.3.5.2.1、モジュール 5.3.5.1.7、モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2

3.1.2 人口統計学的特性

3.1.2.1 年齢

各試験における年齢の平均値と 65 歳以上の被験者の割合を表 3-2 に示した。

年齢の平均値は、各試験で 50.4～56.7 歳であった。ID-078A206 試験は、65 歳以上の高齢者を対象としていなかったため、最も平均年齢が低かった（50.4 歳）。ID-078A206 試験を除く 4 試験で平均値はほぼ同様であった。

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

表 3-2. 各試験における年齢の平均値（FAS）

試験	治療群	N	平均値	SD	65 歳未満	65 歳以上
ID-078A304	25 mg	163	54.4	13.73	114 (69.9%)	49 (30.1%)
	50 mg	162	54.8	13.78	114 (70.4%)	48 (29.6%)
	プラセボ	163	54.4	14.40	113 (69.3%)	50 (30.7%)
	合計	488	54.5	13.95	341 (69.9%)	147 (30.1%)
ID-078A305	25 mg	52	54.8	12.93	36 (69.2%)	16 (30.8%)
	50 mg	102	54.2	15.00	71 (69.6%)	31 (30.4%)
	合計	154	54.4	14.29	107 (69.5%)	47 (30.5%)
ID-078A206	25-10-50-P[1)]	12	50.4	7.18	-	-
	50-25-P-10[1)]	12	49.7	6.81	-	-
	10-P-25-50[1)]	11	48.1	10.00	-	-
	P-50-10-25[1)]	12	53.1	8.13	-	-
	合計	47	50.4	8.02	-	-
ID-078A301	25 mg	310	55.8	15.3	189 (61.0%)	121 (39.0%)
	50 mg	310	55.5	15.3	189 (61.0%)	121 (39.0%)
	プラセボ	310	55.1	15.4	188 (60.6%)	122 (39.4%)
	合計	930	55.4	15.3	566 (60.9%)	364 (39.1%)
ID-078A302	10 mg	307	57.1	14.0	186 (60.6%)	121 (39.4%)
	25 mg	309	56.3	14.4	188 (60.8%)	121 (39.2%)
	プラセボ	308	56.7	14.1	187 (60.7%)	121 (39.3%)
	合計	924	56.7	14.2	561 (60.7%)	363 (39.3%)

1)：クロスオーバー試験の投与順を示す。ID-078A206 試験は、65 歳以上の患者を対象としていないため 65 歳未満と 65 歳以上での集計はしていない

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 10-4、モジュール 5.3.5.2.1 表 10-4、モジュール 5.3.5.1.7 表 10-3、モジュール 5.3.5.1.1 表 10-3、モジュール 5.3.5.1.2 表 10-3 を改変

3.1.2.2 性別

各試験における性別での被験者の割合を表 3-3 に示した。

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

表 3-3. 各試験における性別の割合

試験	治療群	N	性別	
			女性	男性
ID-078A304	25 mg	163	86 (52.8%)	77 (47.2%)
	50 mg	162	82 (50.6%)	80 (49.4%)
	プラセボ	163	74 (45.4%)	89 (54.6%)
	合計	488	242 (49.6%)	246 (50.4%)
ID-078A305	25 mg	52	28 (53.8%)	24 (46.2%)
	50 mg	102	56 (54.9%)	46 (45.1%)
	合計	154	84 (54.5%)	70 (45.5%)
ID-078A206	25-10-50-P[1)]	12	6 (50.0%)	6 (50.0%)
	50-25-P-10[1)]	12	8 (66.7%)	4 (33.3%)
	10-P-25-50[1)]	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)
	P-50-10-25[1)]	12	5 (41.7%)	7 (58.3%)
	合計	47	25 (53.2%)	22 (46.8%)
ID-078A301	25 mg	310	215 (69.4%)	95 (30.6%)
	50 mg	310	199 (64.2%)	111 (35.8%)
	プラセボ	310	210 (67.7%)	100 (32.3%)
	合計	930	624 (67.1%)	306 (32.9%)
ID-078A302	10 mg	307	215 (70.0%)	92 (30.0%)
	25 mg	309	218 (70.6%)	91 (29.4%)
	プラセボ	308	205 (66.6%)	103 (33.4%)
	合計	924	638 (69.0%)	286 (31.0%)

1)：クロスオーバー試験の投与順を示す
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 10-4、モジュール 5.3.5.2.1 表 10-4、モジュール 5.3.5.1.7 表 10-3、モジュール 5.3.5.1.1 表 10-3、モジュール 5.3.5.1.2 表 10-3 を改変

3.1.2.3 人種

各試験における人種の割合を表 3-4 に示した。

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

表 3-4. 各試験における人種の内訳

試験	治療群	N	黒人又はアフリカ系アメリカ人	アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	ネイティブハワイアン又は他のパシフィックアイランダー	アジア人	白人	その他	法律／規制による不許可
ID-078A304	合計	488	0	0	0	488	0	0	-
ID-078A305	合計	154	0	0	0	154	0	0	-
ID-078A206	合計	47	0	0	0	47[1)]	0	0	-
ID-078A301	25 mg	310	19 (6.1%)	0	1 (0.3%)	3 (1.0%)	287 (92.6%)	0	0
	50 mg	310	30 (9.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	274 (88.4%)	0	0
	プラセボ	310	28 (9.0%)	0	0	2 (0.6%)	278 (89.7%)	2 (0.6%)	0
	合計	930	77 (8.3%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	9 (1.0%)	839 (90.2%)	2 (0.2%)	0
ID-078A302	10 mg	307	16 (5.2%)	2 (0.7%)	0	14 (4.6%)	273 (88.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
	25 mg	309	26 (8.4%)	0	1 (0.3%)	11 (3.6%)	271 (87.7%)	0	0
	プラセボ	308	29 (9.4%)	0	1 (0.3%)	10 (3.2%)	267 (86.7%)	0	1 (0.3%)
	合計	924	71 (7.7%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	35 (3.8%)	811 (87.8%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)

1)：ID-078A206 試験は日本人を対象とした試験
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 10-4、モジュール 5.3.5.2.1 表 10-4、モジュール 5.3.5.1.1 表 10-3、モジュール 5.3.5.1.2 表 10-3 を改変

3.1.2.4 BMI

各試験における BMI の平均値を表 3-5 に示した。

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

海外試験での BMI が国内試験より高いのは、除外基準の違い（1.2.2 項）によるものと考えられた。

表 3-5. 各試験における BMI（kg/m^2）の平均値

試験	治療群	N	平均値	SD	<25	25-30	>30
ID-078A304	25 mg	163	22.56	3.111	129 (79.1%)	33 (20.2%)	1 (0.6%)
	50 mg	162	22.84	3.086	123 (75.9%)	39 (24.1%)	0 (0.0%)
	プラセボ	163	22.60	3.322	121 (74.2%)	42 (25.8%)	0 (0.0%)
	合計	488	22.67	3.171	373 (76.4%)	114 (23.4%)	1 (0.2%)
ID-078A305	25 mg	52	22.64	3.243	39 (75.0%)	12 (23.1%)	1 (1.9%)
	50 mg	102	22.95	3.236	72 (70.6%)	30 (29.4%)	0 (0.0%)
	合計	154	22.85	3.231	111 (72.1%)	42 (27.3%)	1 (0.6%)
ID-078A206	25-10-50-P[1)]	12	22.36	2.525	10 (83.3%)	2 (16.7%)	0
	50-25-P-10[1)]	12	21.42	2.018	12 (100.0%)	0	0
	10-P-25-50[1)]	11	23.87	2.568	7 (63.6%)	4 (36.4%)	0
	P-50-10-25[1)]	12	23.42	2.316	9 (75.0%)	3 (25.0%)	0
	合計	47	22.74	2.477	38 (80.9%)	9 (19.1%)	0
ID-078A301	25 mg	310	26.645	4.357	122 (39.4%)	125 (40.3%)	63 (20.3%)
	50 mg	310	26.273	4.275	127 (41.0%)	128 (41.3%)	55 (17.7%)
	プラセボ	310	26.428	4.118	118 (38.1%)	135 (43.5%)	57 (18.4%)
	合計	930	26.449	4.250	367 (39.5%)	388 (41.7%)	175 (18.8%)
ID-078A302	10 mg	307	26.043	4.293	146 (47.6%)	114 (37.1%)	47 (15.3%)
	25 mg	309	26.105	4.209	135 (43.7%)	120 (38.8%)	54 (17.5%)
	プラセボ	308	26.229	4.320	135 (43.8%)	119 (38.6%)	54 (17.5%)
	合計	924	26.126	4.270	416 (45.0%)	353 (38.2%)	155 (16.8%)

1)：クロスオーバー試験の投与順を示す
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 10-4、モジュール 5.3.5.2.1 表 10-4 及び表 15.1.1.7、モジュール 5.3.5.1.7 表 10-3、モジュール 5.3.5.1.1 表 10-3、モジュール 5.3.5.1.2 表 10-3 を改変

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、有効性評価 5 試験の成績について評価項目別に結果を示した。国内第 3 相試験（ID-078A304）における 2 つの主要評価項目（sTST、sLSO）、次にその他の有効性評価項目につ

いて示した後に、ID-078A304 試験では評価していない客観的睡眠パラメータの成績を示した。

各項目では、国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）、国内長期投与試験（ID-078A305）、国内第 2 相試験（ID-078A206）の順で記載した。

なお、IDSIQ に関しては、イドルシアにて開発した指標であるため、より多くのデータを示す目的で ID-078A303 試験の成績も示した。

3.2.1 sTST 及び sLSO

3.2.1.1 sTST

3.2.1.1.1 国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）

国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）における sTST は、睡眠日誌の質問「昨日の夜、実際に眠っていた時間を合計するとどのくらいになりますか」に対して被験者が回答した時間とした。

ID-078A304 試験においては、sTST のベースラインから投与 4 週後までの変化におけるダリドレキサント 50 mg とプラセボの比較を主要評価項目とし、25 mg とプラセボの比較を副次評価項目とした。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で sTST は、副次評価項目であった。

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における sTST のベースラインからの変化を表 3-6 に示した。

表 3-6. sTST（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

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

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

ベースラインの sTST 平均値は、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験でほぼ同様であった。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 50 mg において投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボに対して有意な sTST の延長を示した（いずれも p<0.001）。また、ダリドレキサント 25 mg は、多重性を考慮していないが、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいてもプラセボとの比較において p 値は 0.05 を下回った（それぞれ p<0.001 及び p=0.042）。ダリドレキサント 25 mg は 2 週後に得られた延長を 4 週後も維持し、50 mg では 4 週後において更に大きな改善が

認められた。

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

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後において、プラセボに対して有意な sTST の延長（いずれも p<0.0001）を示した。また、ダリドレキサント 10 mg の投与 4 週後及び投与 12 週後においては、多重性の調整後、その延長はプラセボに対して有意ではなかったが、p 値はいずれも低値であった（それぞれ p=0.0009 及び p=0.028）。

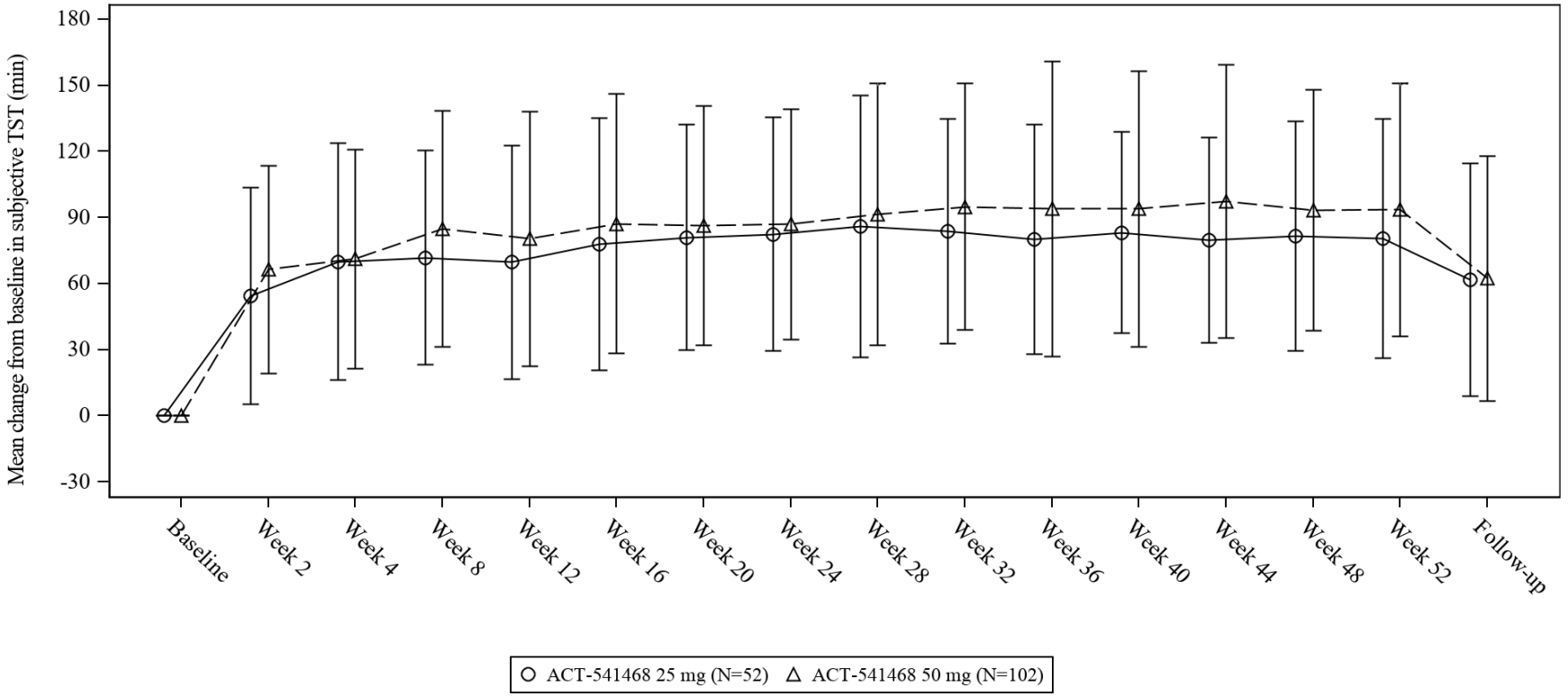
ID-078A304 試験において、ダリドレキサント 25 mg は、多重性を考慮していないが、プラセボに対して有意な sTST の延長を示し、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では統計学的に有意な延長を示した。また、ID-078A304 及び ID-078A301 試験におけるダリドレキサント 50 mg は、いずれもプラセボに対して有意な sTST の延長を示し、その延長はいずれも 25 mg を上回っていた。

3.2.1.1.2 ID-078A305 試験

ID-078A305 試験では、sTST は他の第 3 相試験と同様に睡眠日誌の質問「昨日の夜、実際に眠っていた時間を合計するとどのくらいになりますか」に対して被験者が回答した時間とした。

ID-078A305 試験における sTST のベースラインからの変化の推移を図 3-1 に示した。

図 3-1. sTST（分）のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-1

sTST のベースラインから 52 週までの経時的変化において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長を示し、投与開始から 52 週後も大幅な延長が維持されていた。

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

国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）と比較し、ID-078A305 試験における sTST の延長の程度が大きくなっているが、これは、第 3 相で設定していたプラセボ run-in 期間が、オープンラベル試験である ID-078A305 試験には設定されていなかったことの影響と考えられた。

3.2.1.1.3 ID-078A206 試験

ID-078A206 試験では、紙ベースの睡眠日誌を使用し、総就床時間（就床から起床まで）から、sLSO と sWASO を除いた時間を 1 日の sTST とした。

クロスオーバーの各期にける治験薬投与日の連続 2 夜（入院下）に、被験者は睡眠日誌に回答を記入した。また、最終 4 期目は、入院下での連続 2 夜の治験薬投与の後、自宅にて 12 日間の治験薬投与期間も睡眠日誌に回答を記入した。

(1) ベースラインから Day 1/2 までの sTST の変化

FAS において、sTST のベースラインから Day 1/2 までの変化（Linear モデル）を図 3-2 に示した。sTST は、ダリドレキサントの用量増加に伴い延長し、有意な用量反応性を示した（p=0.0032）。

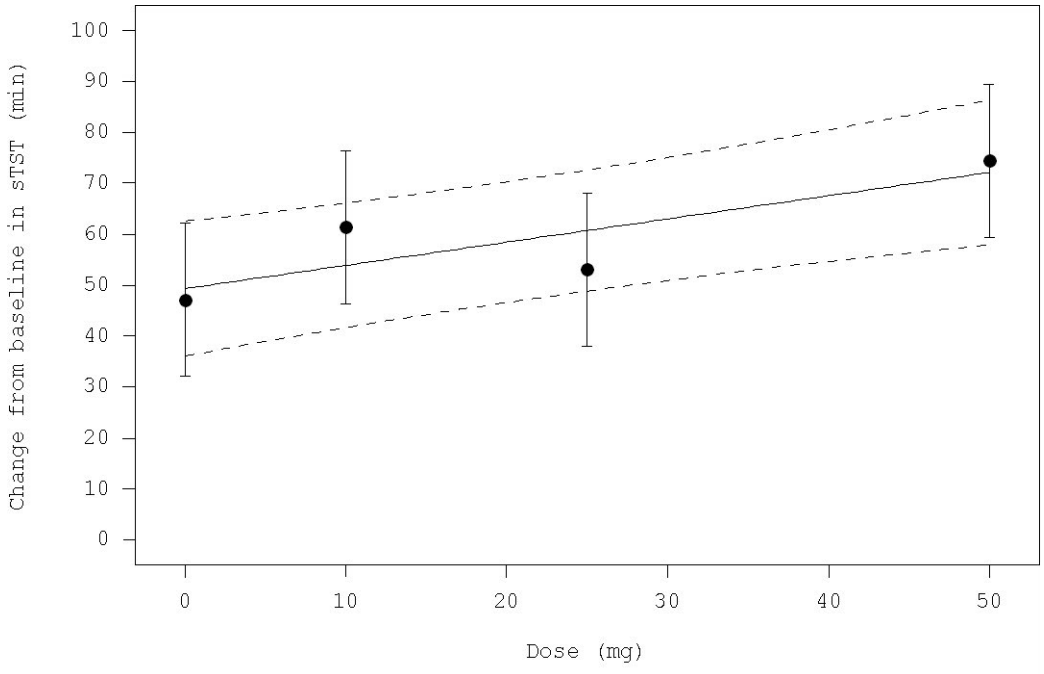
また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-7 に示した。sTST のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで 47.2 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 61.4 分、53.0 分及び 74.4 分であり、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対し有意（p=0.0004）に sTST を延長させた。

(2) 二重盲検投与期（後期）における sTST のベースラインからの変化

FAS において、sTST の二重盲検投与期（後期）のベースラインからの変化における、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-7 に示した。sTST のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化において、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボと比較し有意な sTST の延長を示した（p=0.0366）。sTST のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化量は、プラセボで 66.7 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 53.0 分、71.2 分及び 114.6 分であった。

なお、二重盲検投与期（後期）における sTST は、EOT の前 7 日間に睡眠日誌に記録された値の平均値とした。

図 3-2. sTST（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：Linear、FAS）



実線（破線）：predicted mean (95% CI)
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-6

表 3-7. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS）

	ベースライン 平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ベースラインからDay 1/2までの変化				
10 mg (N=47)	313.24 (68.493)	61.4 (46.3, 76.4)	14.2 (–0.6, 29.1)	0.0607
25 mg (N=47)		53.0 (37.9, 68.1)	5.9 (–9.0, 20.7)	0.4380
50 mg (N=47)		74.4 (59.4, 89.5)	27.3 (12.4, 42.2)	0.0004
プラセボ (N=47)		47.2 (32.1, 62.2)		
ベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化				
10 mg (N=12)	290.21 (70.553)	53.0 (21.5, 84.5)	–13.7 (–57.7, 30.4)	0.5343
25 mg (N=12)	339.58 (40.478)	71.2 (39.6, 102.8)	4.6 (–39.9, 49.0)	0.8373
50 mg (N=11)	315.45 (73.958)	114.6 (82.3, 147.0)	48.0 (3.1, 92.8)	0.0366
プラセボ (N=12)	307.92 (81.595)	66.7 (35.6, 97.7)		

出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-15、表 11-16、表 11-17、表 11-18 を改変

3.2.1.2 sLSO

3.2.1.2.1 国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）

国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）における sLSO は、睡眠日誌の質問「眠りに落ちるまで、どれくらいかかりましたか」に対して被験者が回答した時間

とした。

ID-078A304 試験においては、sLSO のベースラインから 4 週後までの変化におけるダリドレキサント 50 mg とプラセボの比較を主要評価項目とし、25 mg とプラセボの比較を副次評価項目とした。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で sLSO は、その他の評価項目であった。

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における sLSO のベースラインからの変化を表 3-8 に示した。

表 3-8. sLSO（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

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

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

ベースラインの sLSO 平均値は、ID-078A304 試験で 53.05～54.03 分であったのに対し、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では 58.5～67.3 分であり海外試験でやや長かった。

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 50 mg は、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボに対して統計学的に有意な sLSO の短縮（いずれも p<0.001）を示した。また、ダリドレキサント 25 mg は、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、多重性を考慮していないが、プラセボとの比較において p 値は 0.05 を下回った（それぞれ p=0.015 及び p=0.006）。ダリドレキサント 50 mg とプラセボとの差はいずれの時点でも 25 mg との差より大きかった。

ID-078A301 試験では、投与 4 週後の sLSO において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のい

ずれもプラセボに対して明らかな短縮を示した（それぞれ p=0.0015 及び p=0.0008）。また、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、投与 12 週後においてもプラセボと比較し明らかな sLSO の短縮を示した（それぞれ p=0.0012 及び p=0.0121）。

ID-078A302 試験では、投与 4 週後の sLSO において、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg のいずれもプラセボと比較し明らかな短縮を示した（それぞれ p=0.0488 及び p=0.0085）。また、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg は、投与 12 週後においてもプラセボと比較し明らかな sLSO の短縮を示した（それぞれ p=0.0026 及び p=0.0005）。

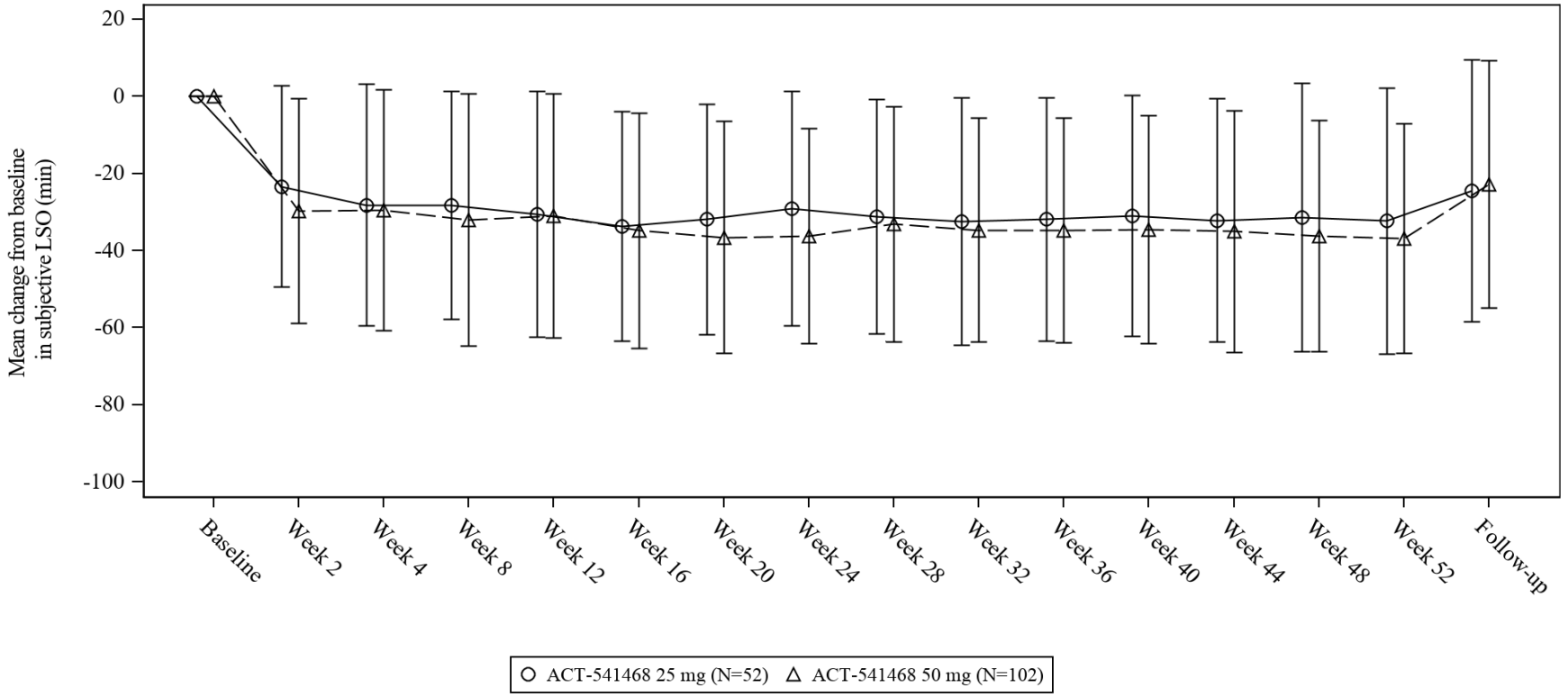
ダリドレキサント 25 mg は、ID-078A304 試験において、多重性を考慮していないが、プラセボに対して有意な sLSO の短縮を示し、ID-078A301 及び ID-078A302 試験においても明らかな sLSO の短縮を示した。また、ダリドレキサント 50 mg は、ID-078A304 試験においてプラセボに対して統計学的に有意な sLSO の短縮を示し、ID-078A301 試験においても明らかな sLSO の短縮を示した。

3.2.1.2.2 ID-078A305 試験

ID-078A305 試験では、sLSO は、他の第 3 相試験と同様に睡眠日誌の質問「眠りに落ちるまで、どれくらいかかりましたか」に対して被験者が回答した時間とした。

ID-078A305 試験における sLSO のベースラインからの変化の推移を図 3-3 に示した。

図 3-3. sLSO（分）のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-2

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後まで大幅な短縮を維持していた。

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

国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）と比較し、ID-078A305 試験における sLSO の短縮の程度が大きくなっているが、これは、第 3 相で設定していたプラセボ run-in 期間が、オープンラベル試験である ID-078A305 試験には設定されていなかったことの影響と考えられた。

3.2.1.2.3 ID-078A206 試験

ID-078A206 試験では、紙ベースの睡眠日誌を使用し、寝付くまでにかかった時間を sLSO とした。

クロスオーバーの各期における治験薬投与日の連続 2 夜に、被験者は睡眠日誌に回答を記入した。また、最終 4 期目は、入院下での連続 2 夜の後、自宅にて 12 日間の治験薬投与期間も睡眠日誌に回答を記入した。

(1) ベースラインから Day 1/2 までの sLSO の変化

FAS において、sLSO のベースラインから Day 1/2 までの変化（Linear モデル）を図 3-4 に示した。sLSO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（p=0.0457）。

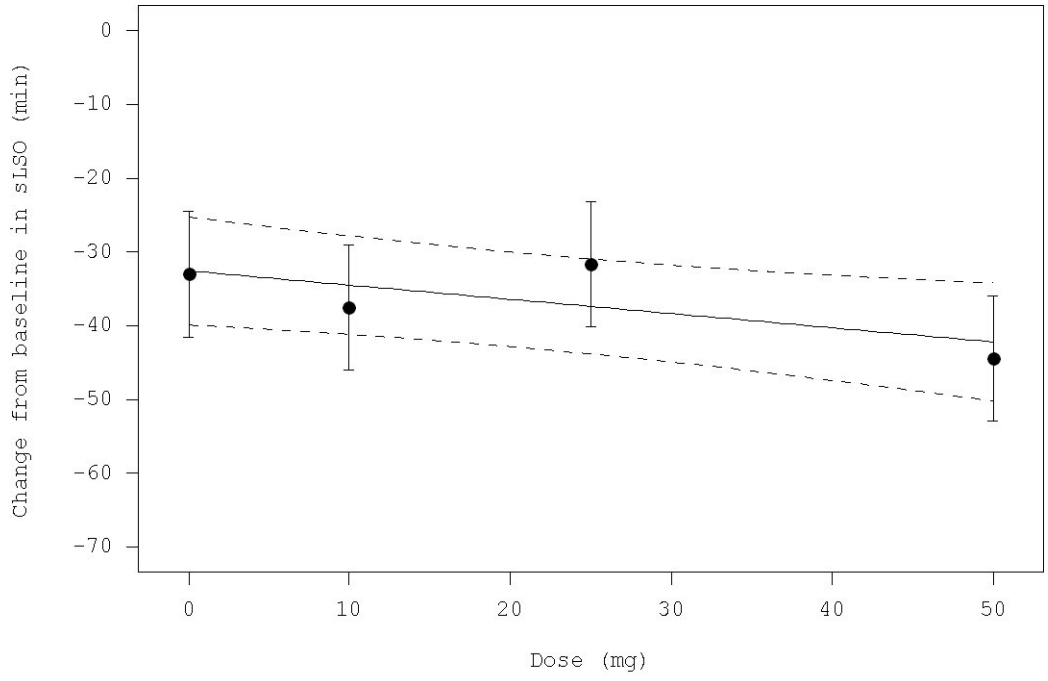
また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-9 に示した。sLSO のベースラインから Day 1/2 までの変化において、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対し有意（p=0.0128）な sLSO の短縮を示した。sLSO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–33.0 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、20 mg 及び 50 mg でそれぞれ–37.5 分、–31.7 分及び–44.5 分であった。

(2) 二重盲検投与期（後期）における sLSO のベースラインからの変化

FAS において、sLSO の二重盲検投与期（後期）のベースラインからの変化における、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-9 に示した。sLSO のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボよりも大きな sLSO の短縮を示したが、その差は有意ではなかった。sLSO のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化量は、プラセボで–29.9 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–21.3 分、–33.2 分及び–54.2 分であった。

なお、二重盲検投与期（後期）における sLSO は、EOT の前 7 日間に睡眠日誌に記録された値の平均値とした。

図 3-4. sLSO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：Linear、FAS）



実線（破線）：predicted mean (95% CI)
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-4

表 3-9. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS）

	ベースライン 平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ベースラインからDay 1/2までの変化				
10 mg (N=47)	73.62 (47.164)	–37.5 (–46.0, –29.0)	–4.5 (–13.5, 4.5)	0.3246
25 mg (N=47)		–31.7 (–40.2, –23.2)	1.4 (–7.6, 10.3)	0.7616
50 mg (N=47)		–44.5 (–53.0, –36.0)	–11.4 (–20.4, –2.5)	0.0128
プラセボ (N=47)		–33.0 (–41.5, –24.5)		
ベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化				
10 mg (N=12)	76.04 (47.163)	–21.3 (–40.1, –2.4)	8.6 (–18.0, 35.3)	0.5163
25 mg (N=12)	62.29 (28.752)	–33.2 (–52.1, –14.2)	–3.3 (–30.1, 23.5)	0.8058
50 mg (N=11)	81.14 (52.659)	–54.2 (–73.9, –34.5)	–24.3 (–51.6, 2.9)	0.0790
プラセボ (N=12)	75.63 (59.354)	–29.9 (–48.7, –11.1)		

出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-9、表 11-10、表 11-11 及び表 11-12 を改変

3.2.2 その他の有効性評価項目

3.2.2.1 sWASO

3.2.2.1.1 国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）

国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）における sWASO は、睡眠日誌の質問「途中で目が覚めていた時間を合計すると、どのくらいになりますか」に対して被験者が回答した時間とした。

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

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における sWASO のベースラインからの変化を表 3-10 に示した。

表 3-10. sWASO（分）のベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A304				
ベースラインから2週後までの変化				
25 mg (N=163)	60.29 (35.112)	–15.25 (29.342)[1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	57.71 (34.643)	–9.55 (35.128) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	61.75 (39.04)	–8.80 (26.540) [1)]	-	-
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=163)	60.29 (35.112)	–14.71 (32.763) [1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	57.71 (34.643)	–14.18 (34.555) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	61.75 (39.04)	–7.89 (33.976) [1)]	-	-
ID-078A301				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	88.5 (60.1)	–24.3 (–28.8, –19.7)	–8.3 (–14.8, –1.9)	0.0111
50 mg (N=310)	79.7 (53.3)	–23.1 (–27.6, –18.5)	–7.1 (–13.5, –0.7)	0.0294
プラセボ (N=310)	81.6 (52.6)	–15.9 (–20.5, –11.3)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	88.5 (60.1)	–30.8 (–35.9, –25.8)	–6.9 (–14.0, 0.3)	0.0604
50 mg (N=310)	79.7 (53.3)	–28.8 (–33.9, –23.7)	–4.8 (–11.9, 2.4)	0.1892
プラセボ (N=310)	81.6 (52.6)	–24.0 (–29.1, –18.9)	-	-
ID-078A302				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	79.1 (45.3)	–22.8 (–27.3, –18.3)	–4.3 (–10.6, 2.0)	0.1837
25 mg (N=309)	78.3 (43.6)	–19.9 (–24.4, –15.3)	–1.4 (–7.8, 5.0)	0.6687
プラセボ (N=308)	79.6 (46.1)	–18.5 (–23.0, –13.9)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	79.1 (45.3)	–26.9 (–31.3, –22.5)	–4.9 (–11.1, 1.3)	0.1219
25 mg (N=309)	78.3 (43.6)	–27.1 (–31.5, –22.7)	–5.1 (–11.3, 1.2)	0.1114
プラセボ (N=308)	79.6 (46.1)	–22.0 (–26.5, –17.6)	-	-

NA：Not applicable
1)：ID-078A304 試験の値は平均値（SD）
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-7 及び表 15.2.31、モジュール 5.3.5.1.1 表 11-19 及び表 11-20、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-19 及び表 11-20 を改変

ベースラインの sWASO の平均値は、ID-078A304 試験で約 60 分であったのに対し、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では約 80 分であり海外試験でやや長かった。

ID-078A304 試験では、投与 4 週後において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれも、ベースラインからの sWASO の短縮はプラセボより大きい値を示した。

ID-078A301 試験では、投与 4 週後において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれもプラセボと比較し明らかな sWASO の短縮を示した（それぞれ p=0.0111 及び p=0.0294）。また、

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、投与 12 週後の sWASO の短縮においてもプラセボより大きい値を示した。

ID-078A302 試験では、投与 4 週後及び 12 週後の sWASO の短縮において、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg のいずれもプラセボより大きい値を示した。

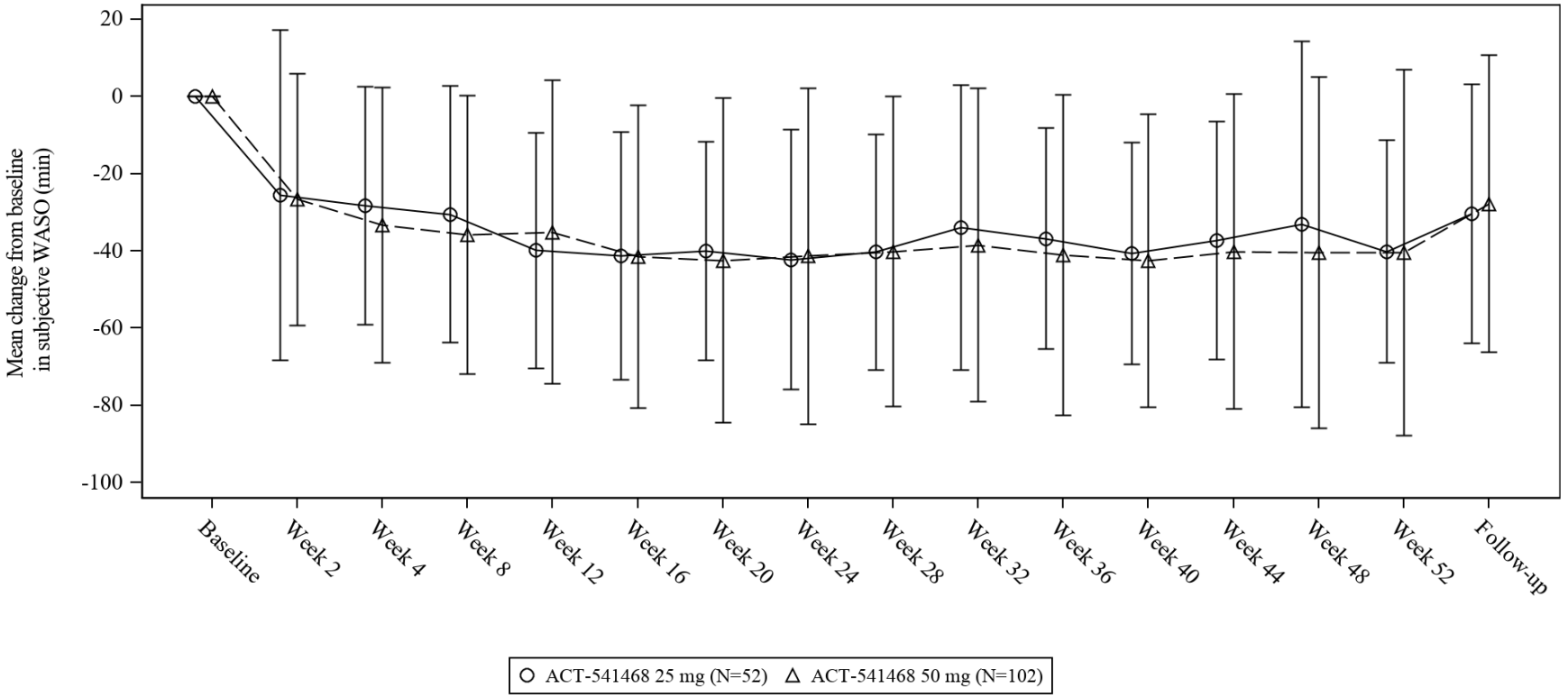
ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験におけるダリドレキサント 25 mg の sWASO の短縮は、いずれもプラセボより大きい値を示した。また、ID-078A304 及び ID-078A301 試験におけるダリドレキサント 50 mg の sWASO の短縮は、いずれもプラセボより大きい値を示した。

3.2.2.1.2 ID-078A305 試験

ID-078A305 試験では、sWASO は、他の第 3 相試験と同様に睡眠日誌の質問「途中で目が覚めていた時間を合計すると、どのくらいになりますか」に対して被験者が回答した時間とした。

ID-078A305 試験における sWASO のベースラインからの変化の推移を図 3-5 に示した。

図 3-5. sWASO（分）のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-3

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、いずれも投与開始直後より sWASO の短縮を示し、投与開始から 52 週後も大幅な短縮が維持されていた。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のベースラインからの sWASO の短縮は、投与 52 週後までほぼ同様の推移を示した。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg における sWASO の短縮は投与 4 週後に約 30 分となり、16 週で 40 分を超えた後は、52 週までおおむね 40 分前後の短縮で推移した。

3.2.2.1.3 ID-078A206 試験

ID-078A206 試験では、紙ベースの睡眠日誌を使用し、目が覚めていた時間の合計を sWASO とした。

クロスオーバーの各期における治験薬投与日の連続 2 夜に、被験者は睡眠日誌に回答を記入した。また、最終 4 期目は、入院下での連続 2 夜の後、自宅にて 12 日間の治験薬投与期間も睡眠日誌に回答を記入した。

(1) ベースラインから Day 1/2 までの sWASO の変化

FAS において、sWASO のベースラインから Day 1/2 までの変化（Linear モデル）を図 3-6 に示した。sWASO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（p=0.0084）。

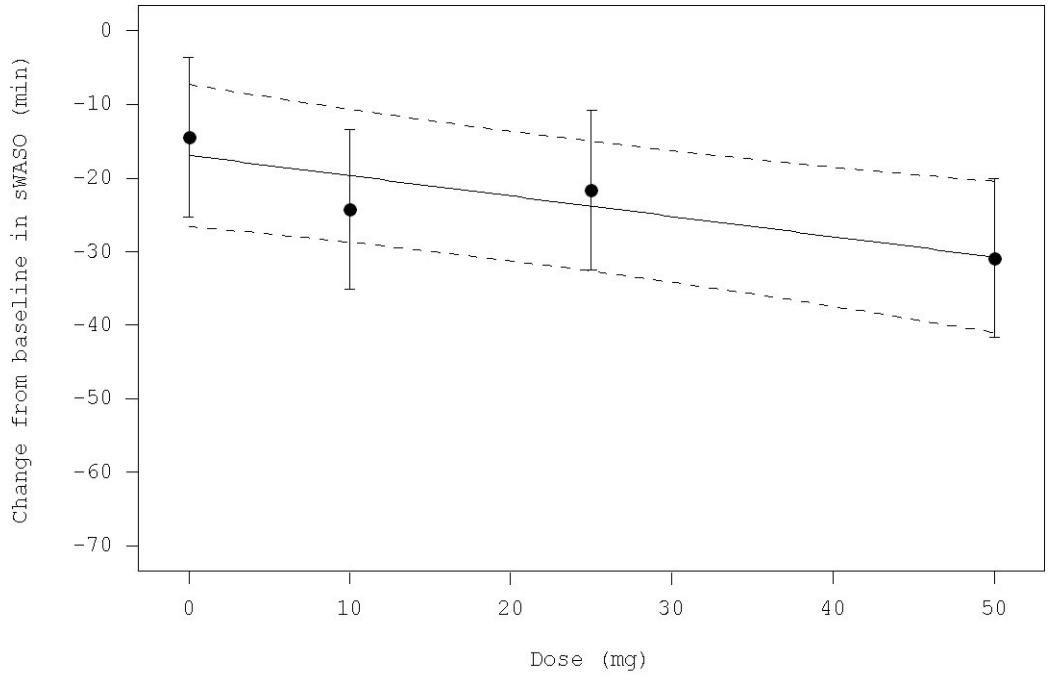
また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-11 に示した。sWASO のベースラインから Day 1/2 までの変化において、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対し有意（p=0.0014）な sWASO の短縮を示した。sWASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–14.4 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–24.2 分、–21.7 分及び–30.9 分であった。

(2) 二重盲検投与期（後期）における sWASO のベースラインからの変化

FAS において、sWASO の二重盲検投与期（後期）のベースラインからの変化における、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-11 に示した。sWASO のベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化量は、プラセボで–45.1 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–49.2 分、–39.0 分及び–57.1 分であった。

なお、二重盲検投与期（後期）における sWASO は、EOT の前 7 日間に睡眠日誌に記録された値の平均値とした。

図 3-6. sWASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：Linear、FAS）



実線（破線）：predicted mean (95% CI)
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-3

表 3-11. sWASO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS）

	ベースライン 平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ベースラインからDay 1/2までの変化				
10 mg (N=47)	93.46 (49.537)	–24.2 (–35.0, –13.4)	–9.7 (–19.8, 0.3)	0.0561
25 mg (N=47)		–21.7 (–32.5, –10.9)	–7.2 (–17.3, 2.8)	0.1544
50 mg (N=47)		–30.9 (–41.7, –20.1)	–16.5 (–26.5, –6.5)	0.0014
プラセボ (N=47)		–14.4 (–25.3, –3.6)		
ベースラインから二重盲検投与期（後期）までの変化				
10 mg (N=12)	113.75 (67.323)	–49.2 (–68.4, –30.0)	–4.1 (–30.9, 22.7)	0.7573
25 mg (N=12)	78.13 (38.951)	–39.0 (–58.0, –20.0)	6.1 (–20.7, 32.9)	0.6495
50 mg (N=11)	84.77 (46.482)	–57.1 (–76.7, –37.4)	–12.0 (–39.2, 15.3)	0.3802
プラセボ (N=12)	96.46 (38.175)	–45.1 (–63.9, –26.3)		

出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-5、表 11-6、表 11-7 及び表 11-8 を改変

3.2.2.2 IDSIQ

3.2.2.2.1 IDSIQ sleepiness スコア

IDSIQ の sleepiness スコアは IDSIQ の 14 項目の質問のうち、sleepiness に関係する 4 つの質問に

対する回答の合計値である。各項目 0～10 のスコアで評価され、合計値は 0～40 となる。スコアが低いほど、日中の機能障害が小さいことを示している。

3.2.2.2.1.1 国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）

ID-078A304 試験で IDSIQ の sleepiness スコアは、その他の有効性評価項目であった。ID-078A301 及び ID-078A302 試験で IDSIQ の sleepiness スコアは副次評価項目であった。

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における IDSIQ の sleepiness スコアのベースラインからの変化を表 3-12 に示した。

表 3-12. IDSIQ sleepiness スコアのベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A304				
ベースラインから2週後までの変化				
25 mg (N=163)	20.91 (6.283)	–1.43 (4.083)[2)]	NA	NA
50 mg (N=162)	21.19 (6.372)	–1.34 (3.196)[2)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	21.67 (5.423)	–1.17 (3.007)[2)]	-	-
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=163)	20.91 (6.283)	–1.95 (4.090)[2)]	NA	NA
50 mg (N=162)	21.19 (6.372)	–1.94 (3.840)[2)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	21.67 (5.423)	–1.55 (3.647)[2)]	-	-
ID-078A301				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	22.1 (6.9)	–2.8 (–3.3, –2.2)	–0.8 (–1.5, 0.0)	0.0547
50 mg (N=310)	22.5 (7.2)	–3.8 (–4.3, –3.2)	–1.8 (–2.5, –1.0)	< 0.0001[1)]
プラセボ (N=310)	22.3 (6.9)	–2.0 (–2.6, –1.5)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	22.1 (6.9)	–4.8 (–5.5, –4.1)	–1.0 (–2.0, 0.0)	0.0534
50 mg (N=310)	22.5 (7.2)	–5.7 (–6.4, –5.0)	–1.9 (–2.9, –0.9)	0.0002[1)]
プラセボ (N=310)	22.3 (6.9)	–3.8 (–4.5, –3.1)	-	–
ID-078A302				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	22.7 (6.3)	–3.2 (–3.8, –2.6)	–0.4 (–1.3, 0.4)	0.3048
25 mg (N=309)	22.2 (6.2)	–3.5 (–4.1, –2.9)	–0.8 (–1.6, 0.1)	0.0733
プラセボ (N=308)	22.6 (5.8)	–2.8 (–3.3, –2.2)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	22.7 (6.3)	–4.8 (–5.4, –4.1)	–0.7 (–1.7, 0.2)	0.1393
25 mg (N=309)	22.2 (6.2)	–5.3 (–6.0, –4.6)	–1.3 (–2.2, –0.3)	0.0120
プラセボ (N=308)	22.6 (5.8)	–4.0 (–4.7, –3.3)	-	-

NA：Not applicable
1) 多重性調整後に統計学的に有意
2) ID-078A304 試験の値は平均値（SD）
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-9、モジュール 5.3.5.1.1 表 11-11 及び表 11-12、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-11 及び表 11-12 を改変

ベースラインの IDSIQ の sleepiness スコアの平均値は、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験で大きな違いはなかった。

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

ID-078A301 試験では、ダリドレキサントの投与 4 週後及び 12 週後における IDSIQ の sleepiness

スコアの減少は、50 mg においてプラセボより有意に大きかった（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0002）。また、ダリドレキサント 25 mg の IDSIQ の sleepiness スコアの減少は、4 週後及び 12 週後のいずれにおいてもプラセボ上回っていたがその差は有意ではなかった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の投与 12 週後における IDSIQ の sleepiness スコアの減少は、プラセボとの比較において p 値は 0.0120 であったが、多重性調整後において有意ではなかった。ダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後、10 mg の投与 4 週後及び 12 週後での IDSIQ の sleepiness スコアの減少は、いずれもプラセボを上回っていたがその差は有意ではなかった。

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

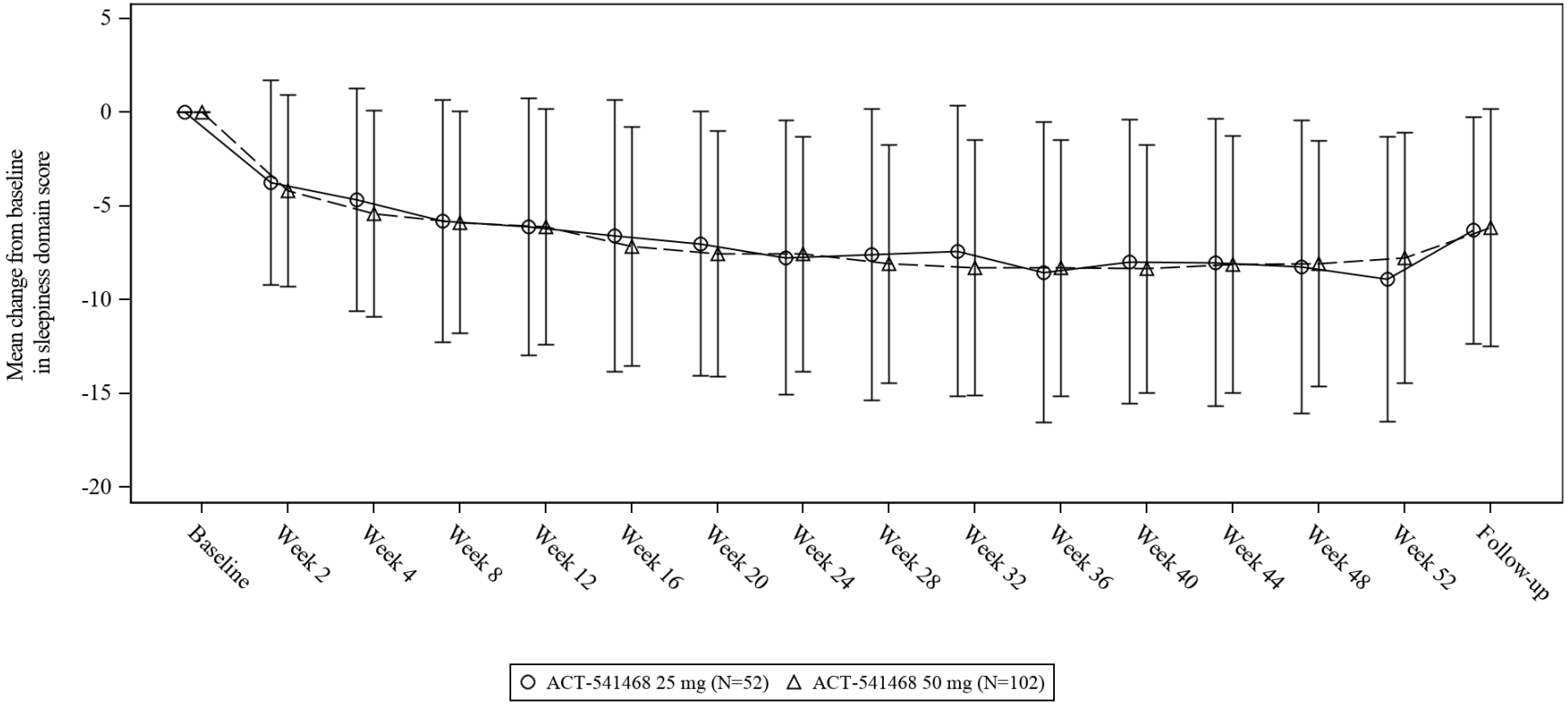
3.2.2.2.1.2 ID-078A305 試験

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

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

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後、IDSIQ の sleepiness スコアの減少は 4 週時には約 5、12 週時には約 6 となり、16 週から 52 週後までおおむね 7～8 の減少で推移した。

図 3-7. IDSIQ sleepiness スコア［平均値（SD）］のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-5

3.2.2.2.2 IDSIQ total スコア

IDSIQ の total スコアは IDSIQ の 14 項目の質問の、全回答の合計値である。各項目 0～10 のスコアで評価され、合計値は 0～140 となる。スコアが低いほど、日中の機能障害が小さいことを示している。

3.2.2.2.2.1 国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験で IDSIQ の total スコアはその他の有効性評価項目であった。

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における IDSIQ の total スコアのベースラインからの変化を表 3-13 に示した。

表 3-13. IDSIQ total スコアのベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A304				
ベースラインから2週後までの変化				
25 mg (N=163)	67.61 (21.397)	–5.00 (13.452)[1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	68.58 (22.478)	–5.02 (10.645) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	70.14 (19.109)	–3.40 (9.547) [1)]	-	-
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=163)	67.61 (21.397)	–6.71 (13.061) [1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	68.58 (22.478)	–6.94 (13.012) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	70.14 (19.109)	–4.97 (11.845) [1)]	-	-
ID-078A301				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	73.1 (24.6)	–9.2 (–11.0, –7.4)	–2.9 (–5.5, –0.4)	0.0241
50 mg (N=310)	74.5 (25.2)	–13.5 (–15.3, –11.7)	–7.2 (–9.8, –4.7)	< 0.0001
プラセボ (N=310)	73.6 (24.6)	–6.2 (–8.1, –4.4)	–	–
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	73.1 (24.6)	–15.6 (–17.9, –13.2)	–3.5 (–6.8, –0.1)	0.0428
50 mg (N=310)	74.5 (25.2)	–19.3 (–21.7, –16.9)	–7.2 (–10.5, –3.9)	< 0.0001
プラセボ (N=310)	73.6 (24.6)	–12.1 (–14.5, –9.7)	-	-
ID-078A302				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	75.1 (21.5)	–10.3 (–12.2, –8.4)	–1.5 (–4.2, 1.2)	0.2799
25 mg (N=309)	73.1 (21.2)	–11.9 (–13.8, –10.0)	–3.1 (–5.8, –0.4)	0.0239
プラセボ (N=308)	74.5 (20.3)	–8.8 (–10.7, –6.9)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	75.1 (21.5)	–15.7 (–18.0, –13.4)	–2.7 (–5.9, 0.6)	0.1062
25 mg (N=309)	73.1 (21.2)	–17.3 (–19.6, –15.0)	–4.2 (–7.5, –1.0)	0.0107
プラセボ (N=308)	74.5 (20.3)	–13.1 (–15.4, –10.8)	-	-

NA：Not applicable
1)：ID-078A304 試験の値は平均値（SD）
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-8、モジュール 5.3.5.1.1 表 11-25 及び表 11-26、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-25 及び表 11-26 を改変

IDSIQ の total スコアのベースラインの平均値は、ID-078A304 試験では 67.61～70.14 の範囲であったのに対し、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では 73.1～75.1 の範囲であり、海外第 3 相より、国内第 3 相試験でやや低値であった。

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

ID-078A301 試験では、ダリドレキサントの投与 4 週後及び 12 週後における IDSIQ の total スコ

アの減少は、25 mg 及び 50 mg のいずれもプラセボより大きかった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後の IDSIQ の total スコアの減少は、いずれにおいてもプラセボより大きかった。ダリドレキサント 10 mg の投与 4 週後及び 12 週後の IDSIQ の total スコアの減少は、いずれもプラセボを上回っていたが、プラセボとの差は投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいても 10 mg より 25 mg で大きかった。

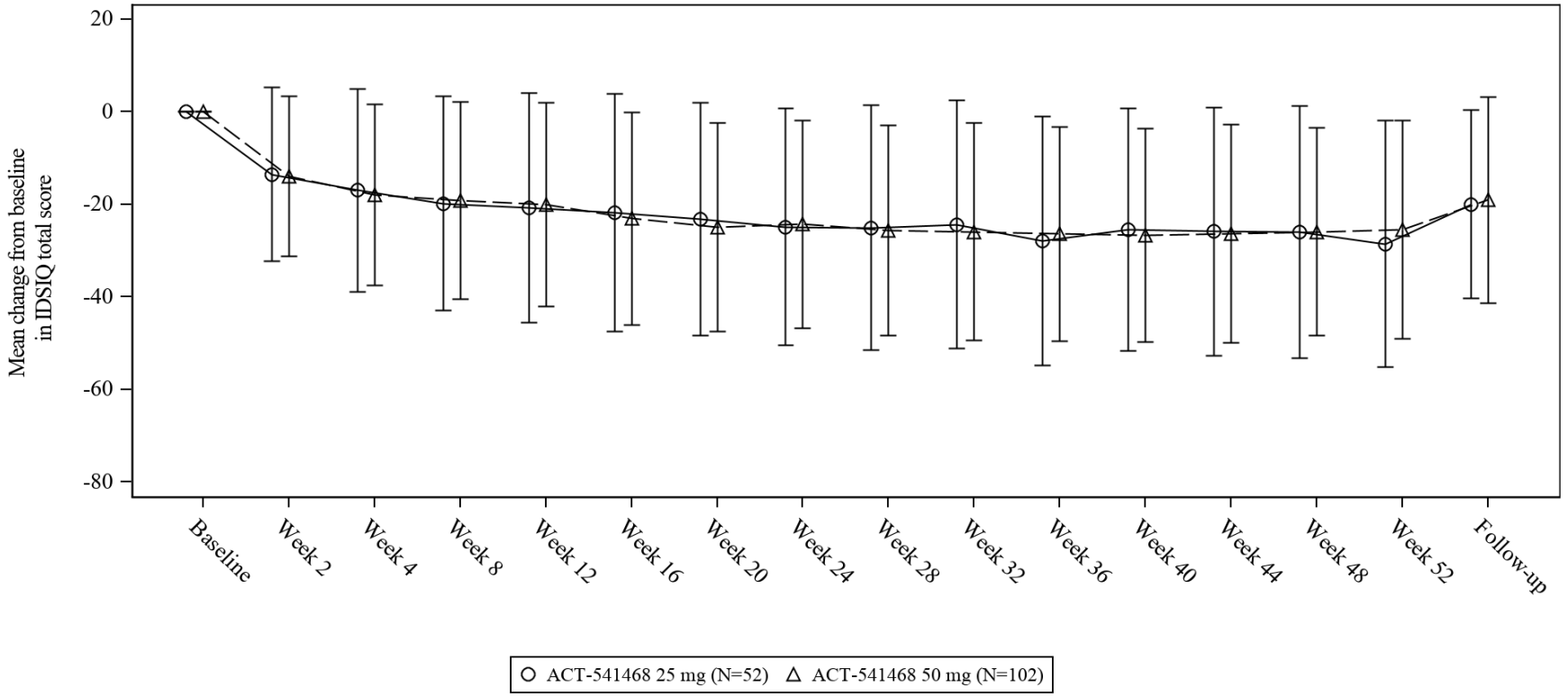
3.2.2.2.2.2 ID-078A305 試験

ID-078A305 試験における IDSIQ の total スコアのベースラインからの変化の推移を図 3-8 に示した。

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

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後、IDSIQ の total スコアの減少は 8 週時には約 20、24 週から 52 週後までおおむね 25 前後の減少で推移した。

図 3-8. IDSIQ total スコア［平均値（SD）］のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-4

3.2.2.2.3 IDSIQ alert/cognition スコア

IDSIQ の alert/cognition スコアは IDSIQ の 14 項目の質問のうち、alert/cognition に関係する 6 つの質問に対する回答の合計値である。各項目 0～10 のスコアで評価され、合計値は 0～60 となる。スコアが低いほど、日中の機能障害が小さいことを示している。

3.2.2.2.3.1 国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験で IDSIQ の alert/cognition スコアはその他の有効性評価項目であった。

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における IDSIQ の alert/cognition スコアのベースラインからの変化を表 3-14 に示した。

表 3-14. IDSIQ alert/cognition スコアのベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A304				
ベースラインから2週後までの変化				
25 mg (N=163)	28.95 (8.948)	–2.06 (5.716)[1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	29.04 (9.530)	–2.06 (4.846) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	30.19 (7.882)	–1.28 (4.233) [1)]	-	-
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=163)	28.95 (8.948)	–2.81 (5.592) [1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	29.04 (9.530)	–2.84 (5.669) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	30.19 (7.882)	–2.07 (5.209) [1)]	-	-
ID-078A301				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	31.7 (10.1)	–3.8 (–4.5, –3.0)	–0.7 (–1.8, 0.4)	0.2110
50 mg (N=310)	32.3 (10.6)	–5.8 (–6.6, –5.0)	–2.8 (–3.8, –1.7)	<0.0001
プラセボ (N=310)	32.2 (10.2)	–3.1 (–3.8, –2.3)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	31.7 (10.1)	–6.6 (–7.6, –5.6)	–0.9 (–2.3, 0.5)	0.2078
50 mg (N=310)	32.3 (10.6)	–8.2 (–9.2, –7.2)	–2.5 (–3.9, –1.1)	0.0005
プラセボ (N=310)	32.2 (10.2)	–5.7 (–6.7, –4.7)	-	-
ID-078A302				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	32.5 (8.9)	–4.3 (–5.1, –3.5)	–0.5 (–1.7, 0.6)	0.3715
25 mg (N=309)	31.7 (8.8)	–4.9 (–5.7, –4.0)	–1.1 (–2.3, 0.0)	0.0602
プラセボ (N=308)	32.2 (8.4)	–3.8 (–4.6, –2.9)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	32.5 (8.9)	–6.7 (–7.7, –5.7)	–1.1 (–2.5, 0.3)	0.1233
25 mg (N=309)	31.7 (8.8)	–7.3 (–8.3, –6.2)	–1.7 (–3.1, –0.3)	0.0208
プラセボ (N=308)	32.2 (8.4)	–5.6 (–6.6, –4.6)	-	-

NA：Not applicable
ID-078A304 試験の値は平均値（SD）
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-10、モジュール 5.3.5.1.1 表 11-27 及び表 11-28、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-27 及び表 11-28 を改変

IDSIQ alert/cognition スコアのベースラインの平均値は、ID-078A304 試験では 28.95～30.19 の範囲であったのに対し、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では 31.7～32.5 の範囲であり、海外第 3 相より、国内第 3 相試験でやや低値であった。

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

ID-078A301 試験では、ダリドレキサントの投与 4 週後及び 12 週後における IDSIQ の alert/cognition スコアの減少は、25 mg 及び 50 mg のいずれもプラセボを上回ったが、特に 50 mg におけるプラセボとの差は投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいても大きかった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後の IDSIQ の alert/cognition スコアの減少は、いずれにおいてもプラセボを上回ったが、特に 25 mg の 12 週後においてプラセボとの差が大きかった。ダリドレキサント 10 mg の投与 4 週後及び 12 週後の IDSIQ の alert/cognition スコアの減少は、いずれもプラセボを上回っていたが、プラセボとの差は投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいても 10 mg より 25 mg で大きかった。

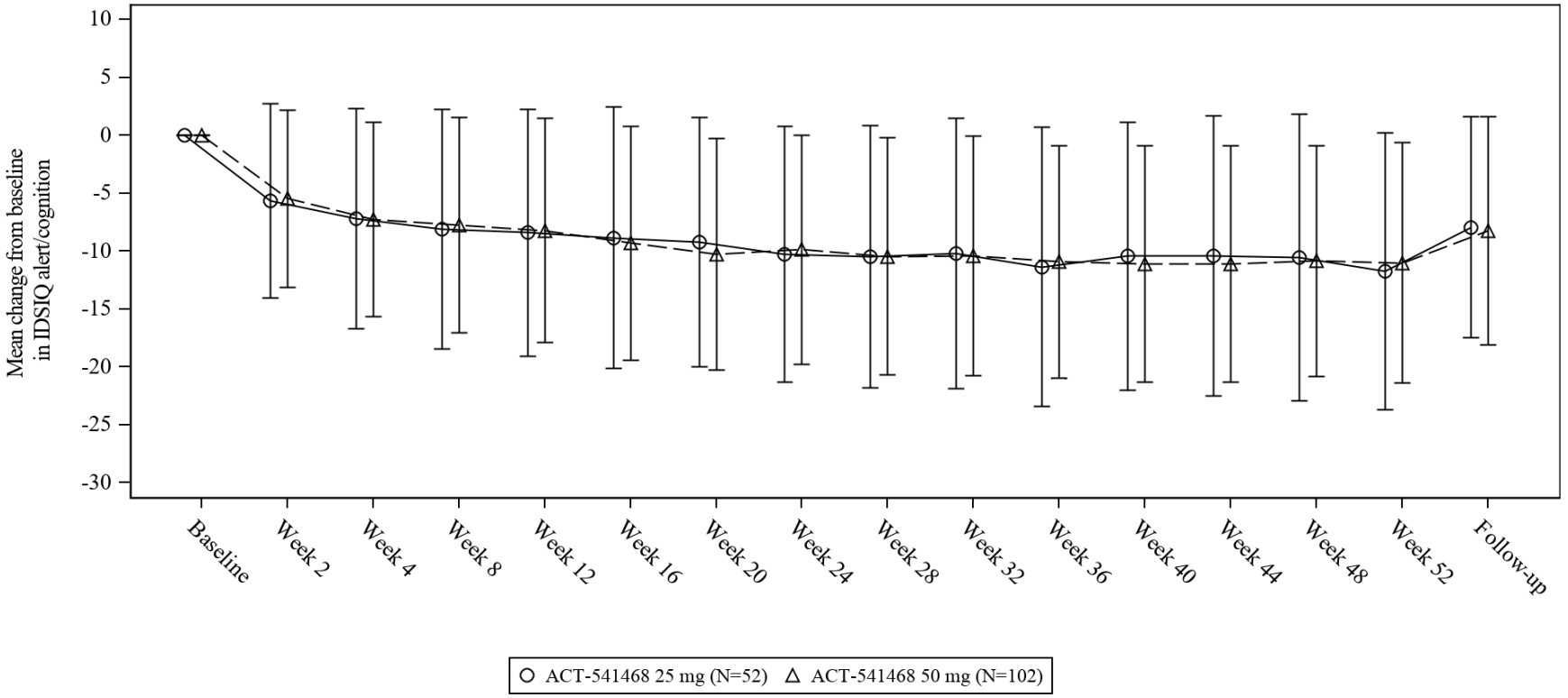
3.2.2.2.3.2 ID-078A305 試験

ID-078A305 試験における IDSIQ の alert/cognition スコアのベースラインからの変化の推移を図 3-9 に示した。

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

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後、IDSIQ の alert/cognition スコアの減少は 4 週時には約 7、8 週から 52 週後まで 8～11 程度の減少で推移した。

図 3-9. IDSIQ alert/cognition［平均（SD）］のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-6

3.2.2.2.4 IDSIQ mood スコア

IDSIQ の mood スコアは IDSIQ の 14 項目の質問のうち、mood に関係する 4 つの質問に対する回答の合計値である。各項目 0～10 のスコアで評価され、合計値は 0～40 となる。スコアが低いほど、日中の機能障害が小さいことを示している。

3.2.2.2.4.1 国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験で IDSIQ の mood スコアはその他の有効性評価項目であった。

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における IDSIQ の mood スコアのベースラインからの変化を表 3-15 に示した。

表 3-15. IDSIQ mood スコアのベースラインからの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	ベースラインからの変化 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A304				
ベースラインから2週後までの変化				
25 mg (N=163)	17.75 (7.208)	–1.51 (4.326)[1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	18.35 (7.661)	–1.63 (3.364) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	18.28 (7.088)	–0.94 (3.097) [1)]	-	-
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=163)	17.75 (7.208)	–1.95 (4.284) [1)]	NA	NA
50 mg (N=162)	18.35 (7.661)	–2.17 (4.316) [1)]	NA	NA
プラセボ (N=163)	18.28 (7.088)	–1.34 (3.797) [1)]	-	-
ID-078A301				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	19.2 (8.7)	–2.7 (–3.3, –2.1)	–1.5 (–2.3, –0.7)	0.0004
50 mg (N=310)	19.8 (8.6)	–3.9 (–4.5, –3.3)	–2.7 (–3.6, –1.9)	<0.0001
プラセボ (N=310)	19.1 (8.8)	–1.2 (–1.8, –0.6)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	19.2 (8.7)	–4.2 (–4.9, –3.4)	–1.6 (–2.6, –0.5)	0.0037
50 mg (N=310)	19.8 (8.6)	–5.4 (–6.1, –4.6)	–2.8 (–3.8, –1.7)	<0.0001
プラセボ (N=310)	19.1 (8.8)	–2.6 (–3.4, –1.9)	-	-
ID-078A302				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	19.8 (7.8)	–2.8 (–3.4, –2.2)	–0.5 (–1.4, 0.3)	0.2437
25 mg (N=309)	19.2 (7.7)	–3.5 (–4.2, –2.9)	–1.3 (–2.1, –0.4)	0.0042
プラセボ (N=308)	19.7 (7.6)	–2.3 (–2.9, –1.7)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	19.8 (7.8)	–4.3 (–5.0, –3.6)	–0.8 (–1.8, 0.2)	0.1155
25 mg (N=309)	19.2 (7.7)	–4.8 (–5.6, –4.1)	–1.3 (–2.4, –0.3)	0.0102
プラセボ (N=308)	19.7 (7.6)	–3.5 (–4.2, –2.8)	-	-

NA：Not applicable
1) ID-078A304 試験の値は平均値（SD）
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-11、モジュール 5.3.5.1.1 表 11-29 及び表 11-30、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-29 及び表 11-30 を改変

IDSIQ の mood スコアのベースラインの平均値は、ID-078A304 試験では 17.75～18.35 の範囲であったのに対し、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では 19.1～19.8 の範囲であり、海外第 3 相より、国内第 3 相試験でやや低値であった。

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

ID-078A301 試験では、ダリドレキサントの投与 4 週後及び 12 週後における IDSIQ の mood ス

コアの減少は、25 mg 及び 50 mg のいずれもプラセボより大きかった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後の IDSIQ の mood スコアの減少は、いずれにおいてもプラセボより大きかった。ダリドレキサント 10 mg の投与 4 週後及び 12 週後の IDSIQ の mood スコアの減少は、いずれもプラセボを上回っていたが、プラセボとの差は投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいても 10 mg より 25 mg で大きかった。

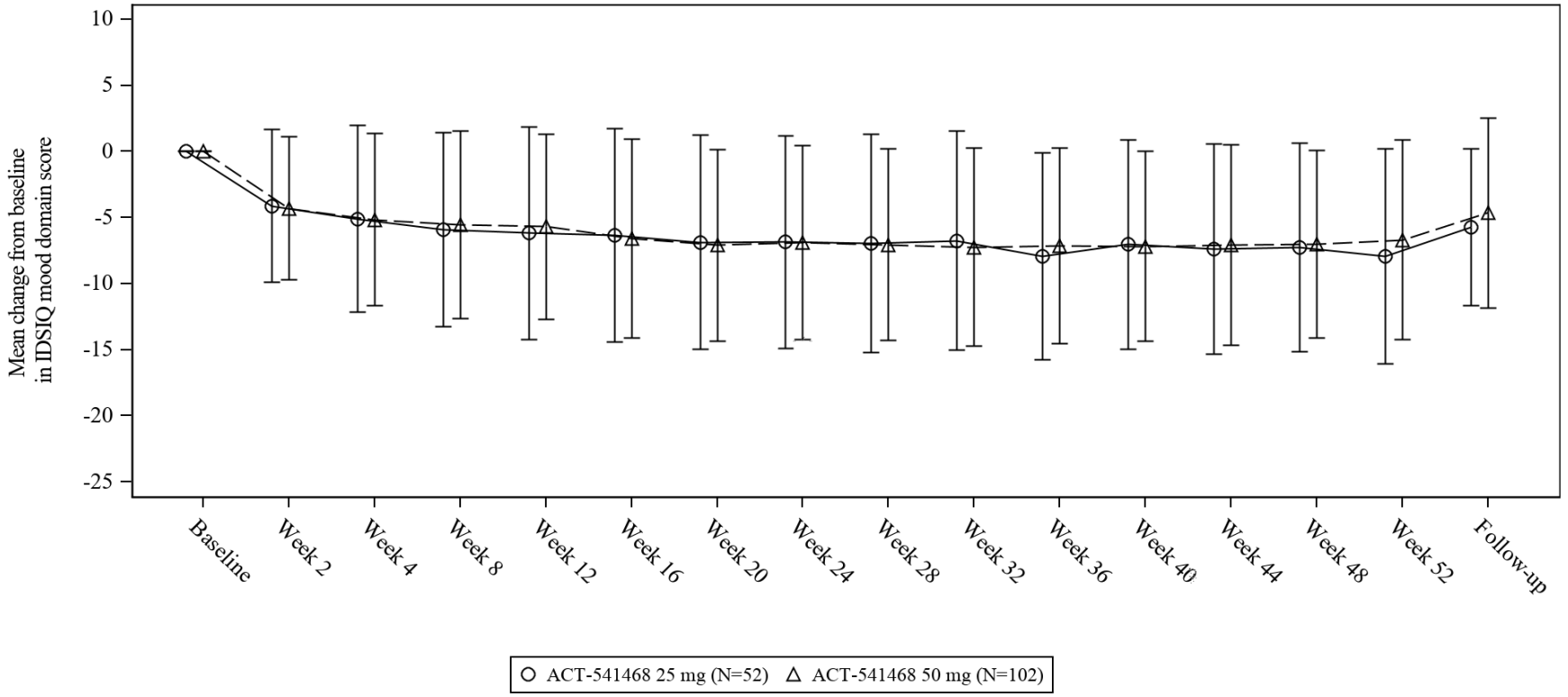
3.2.2.2.4.2 ID-078A305 試験

ID-078A305 試験における IDSIQ の mood スコアのベースラインからの変化の推移を図 3-10 に示した。

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

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後、IDSIQ の mood スコアの減少は 4 週時には約 5、20 週から 52 週後までおおむね 7 前後の減少で推移した。

図 3-10. IDSIQ mood スコア［平均（SD）］のベースラインから投与 52 週後までの変化の推移（ID-078A305：FAS）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 11-7

3.2.2.2.5 IDSIQ のまとめ

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

IDSIQ は、14 の質問により構成され、被験者は各質問に対し 0～10 の 11 段階のスケールで回答した。14 の質問は、sleepiness、alert/cognition、mood の 3 つの領域に分類され、それぞれの領域におけるスコアと、14 項目の total スコアによる評価を行った。スコアが低いほど、日中の機能障害が小さいことを示している。

国内及び海外第 3 相試験で、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、IDSIQ の total 及び 3 つの領域のすべてにおいて、すべての試験のすべての評価時期で IDSIQ スコアの減少はプラセボを上回っていた。

国内及び海外の長期投与試験（ID-078A305 及び ID-078A303）では、IDSIQ の total 及び 3 つの領域のすべてにおけるダリドレキサントのすべての用量群において、投与開始から 52 週後（ID-078A303 試験では長期継続投与開始 40 週後）まで、プラセボを上回る減少を示した。

また、海外第 3 相試験においては、IDSIQ の sleepiness スコアが副次評価項目であり、ID-078A301 試験のダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対して有意な改善を示した（4 週後及び 12 週後でそれぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0002$）。また、ID-078A301 及び ID-078A302 試験でのダリドレキサント 25 mg は、統計学的に有意ではなかったが sleepiness スコアの減少はプラセボを上回っていた。

3.2.2.3 睡眠日誌の VAS

有効性評価 5 試験のうち ID-078A206 試験を除く 4 試験において、有効性評価項目として睡眠日誌における 4 つの VAS、夜の睡眠の質及び睡眠の深さ、日中の覚醒度、日中の活動能力に対し、被験者は ePRO により毎日回答した。

ID-078A206 試験では、紙ベースの睡眠日誌において、睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力について 100 mm の VAS で評価した。紙ベースの睡眠日誌では被験者が直接記入し、医療機関がこれを計測した。

睡眠日誌の VAS は ID-078A304、ID-078A305 及び ID-078A206 試験ではその他の有効性評価項目、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では探索的評価項目であった。

VAS スコアでは、スコアが高いほど良好な状態であることを示している。なお、VAS では朝の気分も評価したが、これは安全性評価項目として扱い、本項ではその他の 4 項目について示した。

3.2.2.3.1 国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）

国内及び海外第 3 相試験（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302）における、睡眠の質、

睡眠の深さ、日中の覚醒度及び日中の活動能力を評価した VAS スコアについて、表 3-16 に要約した。

表 3-16. 個々の第 3 相検証的試験における VAS のベースライン値並びにベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化（ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

評価項目		ID-078A304			ID-078A301			ID-078A302		
		25 mg（N=163）	50 mg（N=162）	プラセボ（N=163）	25 mg（N=310）	50 mg（N=310）	プラセボ（N=310）	10 mg（N=307）	25 mg（N=309）	プラセボ（N=308）
睡眠の質										
ベースライン：	n	163	162	163	310	309	309	306	309	308
	平均値（SD）	41.39 (16.754)	38.96 (17.051)	39.68 (15.227)	35.6 (17.8)	36.2 (17.0)	35.6 (17.8)	36.4 (15.2)	37.9 (15.0)	36.9 (14.8)
4 週後までの変化：	n	155	155	158	303	304	302	304	297	297
	平均値（SD）	8.08 (13.665)	9.69 (14.834)	5.45 (11.333)	11.4 (15.7)	14.2 (19.0)	7.0 (13.7)	11.6 (17.0)	11.2 (15.6)	9.4 (14.4)
12 週後までの変化：	n	-	-	-	292	289	289	289	285	287
	平均値（SD）	-	-	-	18.2 (19.1)	20.2 (22.2)	14.0 (18.9)	16.6 (20.0)	17.8 (18.6)	13.2 (17.3)
睡眠の深さ										
ベースライン：	n	163	162	163	310	309	309	306	309	308
	平均値（SD）	41.66 (17.307)	38.74 (17.462)	40.02 (15.514)	35.4 (17.6)	36.7 (17.5)	36.0 (18.1)	36.9 (15.3)	38.5 (14.9)	37.9 (15.0)
4 週後までの変化：	n	155	155	158	303	304	302	304	297	297
	平均値（SD）	7.46 (13.122)	9.84 (14.636)	5.57 (11.659)	11.0 (16.1)	13.7 (18.9)	6.5 (13.6)	11.6 (17.0)	10.8 (15.4)	8.3 (14.9)
12 週後までの変化：	n	-	-	-	292	289	289	289	285	287
	平均値（SD）	-	-	-	16.9 (19.9)	19.2 (22.4)	13.0 (18.6)	16.1 (20.2)	17.1 (18.3)	12.1 (17.8)
日中の覚醒度										
ベースライン：	n	163	162	161	308	309	308	305	308	307
	平均値（SD）	44.67 (18.280)	44.59 (19.196)	42.97 (16.652)	40.0 (20.3)	40.4 (19.9)	39.1 (20.1)	39.2 (17.5)	40.2 (17.2)	38.8 (16.6)
4 週後までの変化：	n	155	155	157	301	304	301	304	297	297
	平均値（SD）	5.75 (11.286)	4.96 (13.345)	4.96 (11.531)	7.8 (14.1)	10.4 (15.9)	6.2 (13.0)	9.5 (16.2)	9.5 (16.0)	8.0 (13.7)
12 週後までの変化：	n	-	-	-	290	291	288	286	283	289
	平均値（SD）	-	-	-	14.6 (19.2)	16.0 (20.6)	12.4 (19.2)	14.4 (19.7)	15.8 (19.5)	12.5 (18.1)

評価項目		ID-078A304			ID-078A301			ID-078A302		
		25 mg（N=163）	50 mg（N=162）	プラセボ（N=163）	25 mg（N=310）	50 mg（N=310）	プラセボ（N=310）	10 mg（N=307）	25 mg（N=309）	プラセボ（N=308）
日中の活動能力										
ベースライン：	n	163	162	161	308	309	308	305	308	307
	平均値（SD）	51.72 (17.830)	50.35 (18.721)	48.66 (17.032)	40.6 (19.6)	40.2 (19.4)	39.6 (19.7)	40.5 (17.8)	41.7 (16.8)	40.4 (16.5)
4 週後までの変化：	n	155	155	157	301	304	301	304	297	297
	平均値（SD）	3.76 (10.174)	3.36 (10.573)	3.05 (10.116)	7.6 (14.4)	12.0 (18.0)	5.8 (12.7)	9.1 (16.5)	8.6 (15.2)	7.6 (14.2)
12 週後までの変化：	n	-	-	-	290	291	288	286	283	289
	平均値（SD）	-	-	-	13.9 (19.5)	17.1 (22.0)	12.2 (18.3)	13.5 (19.7)	14.4 (18.9)	11.4 (17.8)

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 11-31、表 15.2.9-35.1、表 11-32 及び表 11-33、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-31、表 15.2.9-35.1、表 11-32 及び表 11-33、モジュール 5.3.5.1.4 表 11-12、表 11-13、表 11-14 及び表 11-15 を改変

(1) 睡眠の質

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後における睡眠の質のベースラインからの改善はプラセボより大きく、改善の程度は用量依存的であった。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後及び 12 週後における睡眠の質のベースラインからの改善はプラセボより大きく、改善の程度は用量依存的であった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後における睡眠の質のベースラインからの改善はプラセボより大きかった。改善の程度は 4 週後では 10 mg と 25 mg でほぼ同様であったが、12 週後では用量依存的であった。

(2) 睡眠の深さ

ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後における睡眠の深さのベースラインからの改善はプラセボより大きく、改善の程度は用量依存的であった。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後及び 12 週後における睡眠の深さのベースラインからの改善はプラセボより大きく、改善の程度は用量依存的であった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後における睡眠の深さのベースラインからの改善はプラセボより大きかった。改善の程度は 4 週後では 10 mg と 25 mg でほぼ同様であったが、12 週後では用量依存的であった。

(3) 日中の覚醒度

ID-078A304 試験では、投与 4 週後における日中の覚醒度のベースラインからの改善は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでほぼ同様であった。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後及び 12 週後における日中の覚醒度のベースラインからの改善はプラセボより大きく、改善の程度は用量依存的であった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後における日中の覚醒度の改ベースラインからの改善はプラセボより大きかった。改善の程度は 4 週後では 10 mg と 25 mg でほぼ同様であったが、12 週後では用量依存的であった。

(4) 日中の活動能力

ID-078A304 試験では、投与 4 週後における日中の活動能力のベースラインからの改善は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg でいずれもプラセボとほぼ同様であった。

ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後及び 12 週後における日中の活動能力のベースラインからの改善はプラセボより大きく、改善の程度は用量依存的であった。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後における日中の活動能力のベースラインからの改善はプラセボより大きかった。改善の程度は 4 週後及び 12 週後で 10 mg と 25 mg でほぼ同様であった。

3.2.2.3.2 ID-078A305 試験

睡眠の質のベースラインからの変化は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でほぼ同様の推移を示した。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれも投与開始直後より睡眠の質の改善を示し、投与開始から 52 週後も改善は維持されていた。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後、睡眠の質のベースラインからの改善は 4 週後には約 20、その後緩やかに増加し、52 週後では約 30 程度の改善となった。

睡眠の深さのベースラインからの変化は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でほぼ同様の推移を示した。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれも投与開始直後より睡眠の深さの改善を示し、投与開始から 52 週後も改善は維持されていた。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後、睡眠の深さのベースラインからの改善は 4 週後には約 18、その後緩やかに増加し、52 週後では 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 30.58 及び 27.92 であった。

日中の覚醒度のベースラインからの変化は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でほぼ同様の推移を示した。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれも投与開始直後より日中の覚醒度の改善を示し、投与開始から 52 週後も改善は維持されていた。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後、日中の覚醒度のベースラインからの改善は 4 週後には約 11、その後緩やかに増加し、52 週後では約 22 の改善となった。

日中の活動能力のベースラインからの変化は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でほぼ同様の推移を示した。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれも投与開始直後より日中の活動能力の改善を示し、投与開始から 52 週後も改善は維持されていた。ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与後、日中の活動能力のベースラインからの改善は 4 週後には約 11、その後緩やかに増加し、52 週後では約 17 程度の改善となった。

3.2.2.3.3 ID-078A206 試験

睡眠の質のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで 14.01 mm、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 18.67 mm、13.39 mm 及び 19.93 mm であり、ダリドレキサント 10 mg 及び 50 mg では睡眠の質がプラセボを上回っていた。

睡眠の深さのベースラインから Day 1/2 までの変化量はプラセボで 15.95 mm、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 17.17 mm、13.43 mm 及び 21.15 mm であった。ダリドレキサント 10 mg 及び 50 mg では睡眠の深さがプラセボを上回っていた。

日中の覚醒状態において、ベースラインから Day 1/2 までの日中の覚醒度の変化では、プラセボで 16.0 mm、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 14.0 mm、9.9 mm 及び 8.5 mm の改善であった。

日中の活動能力において、ベースラインから Day 1/2 までの日中の活動能力の変化では、プラセボで 14.0 mm、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 13.1 mm、11.6 mm 及び 11.7 mm であった。

3.2.2.3.4 睡眠日誌の VAS まとめ

有効性評価項目として睡眠日誌における 4 つの VAS、夜の睡眠の質及び睡眠の深さ、日中の覚醒度、日中の活動能力に対し、被験者は ePRO により毎日回答した。

ID-078A304 及び ID-078A301 試験において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、睡眠の質及び睡眠の深さを改善した。また、ID-078A302 試験ではダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg は、睡眠の質及び睡眠の深さのベースラインからの変化において改善を示した。

ID-078A301 試験でダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、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において改善を示した。また、ID-078A302 試験でダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg は、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において改善を示した。

ID-078A305 試験で、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、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において、投与直後から改善を示し、その改善は 52 週後も維持されていた。

3.2.3 客観的睡眠評価

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び ID-078A206 試験では、PSG の実施により、客観的睡眠パラメータについて評価を行った。これら 3 試験から得られた客観的睡眠パラメータ（WASO、LPS 及び TST）の成績を示す。

3.2.3.1 WASO

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

ID-078A301 及び ID-078A302 試験において、WASO は主要評価項目であった。

PSG により測定した WASO は、持続睡眠の開始後、起床時刻（点灯）までの間に覚醒していた時間とした。持続睡眠の開始は、非覚醒（S1、S2、SWS、又は REM のいずれかで判定されるエポック）とみなされる最初の連続 20 回のエポック（10 分間）の開始と定義した。WASO のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化は有効性の主要評価項目であった。WASO のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化におけるプラセボとの差を表 3-17 に示した。

ID-078A302 試験におけるベースラインの WASO は、ID-078A301 試験よりわずかに大きかった。

ダリドレキサント 25 mg の ID-078A301 及び ID-078A302 試験の結果は類似しており、4 週後に WASO の短縮が認められ、12 週後まで持続した。ID-078A301 試験における WASO の短縮は、4 週後及び 12 週後の 50 mg 及び 25 mg で有意（いずれも $p<0.0001$）であり、50 mg では 25 mg より大きな短縮であった。ID-078A302 試験では、4 週後及び 12 週後のいずれも 25 mg で有意（4 週後及び 12 週後でそれぞれ $p=0.0001$ 及び $p=0.0028$）な WASO の短縮が認められたが、10 mg では有意な短縮はみられなかった。

表 3-17. WASO（分）のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化（ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）		プラセボとの差	
		LS平均値 (95% CI)	LS平均値 (95% CI)	p値（両側）
ID-078A301試験				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	97.9 (38.8)	–18.4 (–22.1, –14.7)	–12.2 (–17.4, –7.0)	<0.0001[1)]
50 mg (N=310)	95.5 (37.8)	–29.0 (–32.7, –25.3)	–22.8 (–28.0, –17.6)	<0.0001[1)]
プラセボ (N=310)	102.5 (40.8)	–6.2 (–9.9, –2.5)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	97.9 (38.8)	–23.0 (–27.0, –19.0)	–11.9 (–17.5, –6.2)	<0.0001[1)]
50 mg (N=310)	95.5 (37.8)	–29.4 (–33.4, –25.4)	–18.3 (–23.9, –12.7)	<0.0001[1)]
プラセボ (N=310)	102.5 (40.8)	–11.1 (–15.1, –7.1)	-	-
ID-078A302試験				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	104.6 (46.2)	–15.3 (–19.5, –11.1)	–2.7 (–8.7, 3.2)	0.3669
25 mg (N=309)	106.0 (49.1)	–24.2 (–28.5, –19.9)	–11.6 (–17.6, –5.6)	0.0001[1)]
プラセボ (N=308)	108.1 (48.7)	–12.6 (–16.8, –8.3)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	104.6 (46.2)	–16.0 (–20.7, –11.2)	–2.0 (–8.7, 4.8)	0.5686
25 mg (N=309)	106.0 (49.1)	–24.3 (–29.0, –19.5)	–10.3 (–17.0, –3.5)	0.0028[1)]
プラセボ (N=308)	108.1 (48.7)	–14.0 (–18.8, –9.2)	-	-

1) 多重性調整後に統計学的に有意
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 11-3、表 11-4 及び表 15.2.2-1.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-3、表 11-4 及び表 15.2.2-1.1 を改変

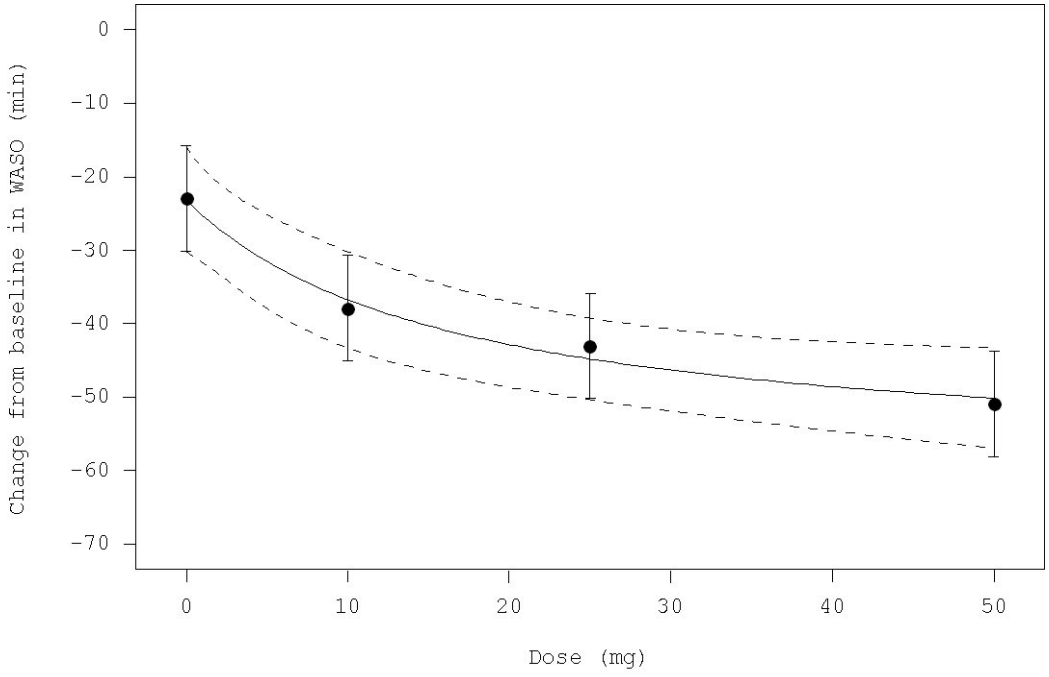
3.2.3.1.2 ID-078A206 試験

ID-078A206 試験において、WASO は主要評価項目であった。

WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化（E_{max} モデル）を図 3-11 に示した。WASO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（p<0.0001）。

ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-18 に示した。WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–22.9 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–37.9 分、–43.0 分及び–51.0 分であり、ダリドレキサントは、10 mg、25 mg 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（それぞれ p=0.0004、p<0.0001 及び p<0.0001）な WASO の短縮を示した。

図 3-11. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：E_{max}、FAS）



実線（破線）：predicted mean (95% CI)
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-1

表 3-18. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ベースラインからDay 1/2までの変化				
10 mg (N=47)	84.207 (40.5417)	–37.9 (–45.1, –30.7)	–14.9 (–23.1, –6.7)	0.0004
25 mg (N=47)	-	–43.0 (–50.2, –35.8)	–20.1 (–28.3, –11.9)	<0.0001
50 mg (N=47)	-	–51.0 (–58.2, –43.8)	–28.0 (–36.2, –19.9)	<0.0001
プラセボ (N=47)	-	–22.9 (–30.1, –15.7)	-	-

出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-1、表 11-2 を改変

3.2.3.2 LPS

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

ID-078A301 及び ID-078A302 試験において、LPS は主要評価項目であった。

PSG により測定した LPS は、記録開始から非覚醒（S1、S2、SWS、又は REM のいずれかで判定されるエポック）とみなされる最初の連続 20 回のエポック（10 分間）の開始までの時間とした。LPS のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化は有効性の主要評価項目であった。

LPS のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化におけるプラセボとの差を表 3-19 に示した。

ベースラインの LPS 値は、2 つの試験間で類似していた。

ダリドレキサント 25 mg の ID-078A301 及び ID-078A302 試験の結果は類似しており、4 週後に LPS の短縮が認められ 12 週後まで持続した。ID-078A301 試験では、いずれの用量でも 4 週後（25 mg 及び 50 mg でそれぞれ p=0.0005 及び p<0.0001）及び 12 週後（25 mg 及び 50 mg でそれぞれ p=0.0015 及び p<0.0001）での LPS の短縮は統計学的に有意であり、50 mg で最大の短縮が認められた。

ID-078A302 試験では、4 週後及び 12 週後の 25 mg における LPS の短縮は、多重性調整後において統計学的に有意ではなかった。4 週後では p 値（p=0.0303）が有意水準（p=0.025）をわずかに上回り、12 週後でも p 値（p=0.0053）が有意水準（p=0.00313）をわずかに上回っていた。

表 3-19. LPS（分）のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化（ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p値（両側）
ID-078A301試験				
ベースラインから4週後までの変化				
25 mg (N=310)	67.3 (38.6)	–28.2 (–31.5, –24.8)	–8.3 (–13.0, –3.6)	0.0005[1)]
50 mg (N=310)	63.6 (37.4)	–31.2 (–34.5, –27.9)	–11.4 (–16.0, –6.7)	<0.0001[1)]
プラセボ (N=310)	66.5 (39.8)	–19.9 (–23.2, –16.5)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
25 mg (N=310)	67.3 (38.6)	–30.7 (–34.0, –27.4)	–7.6 (–12.3, –2.9)	0.0015[1)]
50 mg (N=310)	63.6 (37.4)	–34.8 (–38.1, –31.5)	–11.7 (–16.3, –7.0)	<0.0001[1)]
プラセボ (N=310)	66.5 (39.8)	–23.1 (–26.5, –19.8)	-	-
ID-078A302試験				
ベースラインから4週後までの変化				
10 mg (N=307)	67.4 (41.7)	–22.6 (–26.7, –18.5)	–2.6 (–8.4, 3.2)	0.3782
25 mg (N=309)	68.9 (40.5)	–26.5 (–30.6, –22.3)	–6.5 (–12.3, –0.6)	0.0303
プラセボ (N=308)	71.8 (46.1)	–20.0 (–24.1, –15.9)	-	-
ベースラインから12週後までの変化				
10 mg (N=307)	67.4 (41.7)	–23.1 (–27.6, –18.6)	–3.2 (–9.5, 3.1)	0.3233
25 mg (N=309)	68.9 (40.5)	–28.9 (–33.4, –24.4)	–9.0 (–15.3, –2.7)	0.0053
プラセボ (N=308)	71.8 (46.1)	–19.9 (–24.4, –15.4)	-	-

1) 多重性調整後に統計学的に有意
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 11-5、表 11-6 及び表 15.2.2-1.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-5、表 11-6、表 15.2.2-1.1 を改変

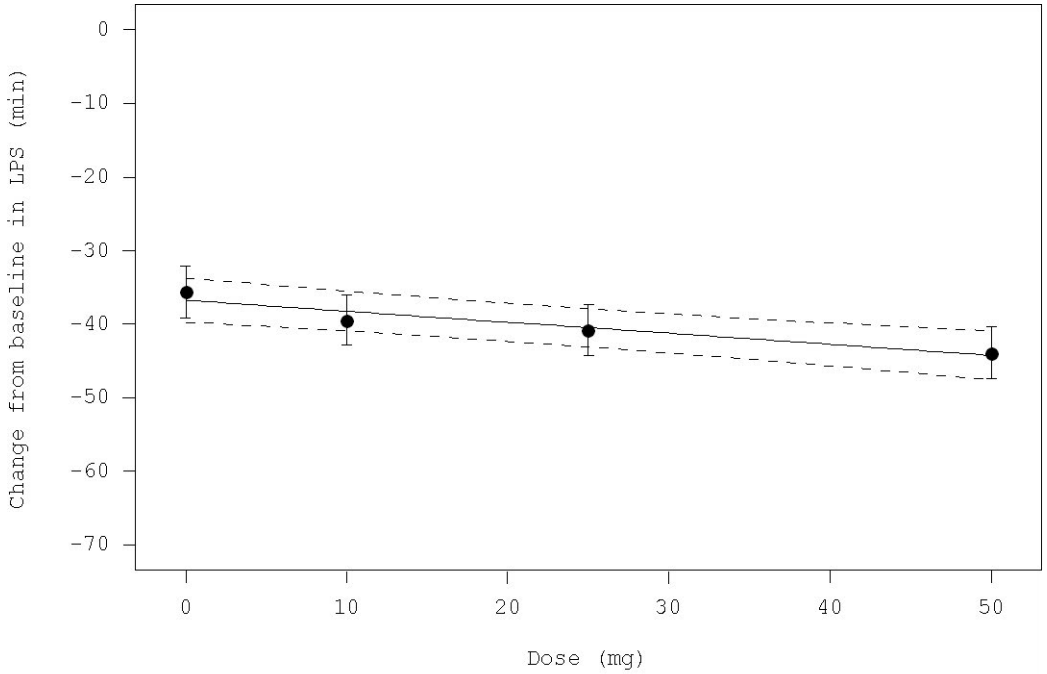
3.2.3.2.2 ID-078A206 試験

ID-078A206 試験において、LPS は副次評価項目であった。

FAS において、LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化（Linear モデル）を図 3-12 に示した。LPS は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（p<0.0001）。

また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-20 に示した。LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–35.6 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–39.4 分、–40.8 分及び–43.9 分であり、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（それぞれ p=0.0476、p=0.0078 及び p<0.0001）な LPS の短縮を示した。

図 3-12. LPS（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：Linear、FAS）



実線（破線）：predicted mean (95% CI)
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-2

表 3-20. LPS（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差	
			LS平均値 (95% CI)	p値（両側）
ベースラインからDay 1/2までの変化				
10 mg (N=47)	56.995 (47.7403)	–39.4 (–42.9, –35.9)	–3.8 (–7.6, 0.0)	0.0476
25 mg (N=47)	-	–40.8 (–44.3, –37.2)	–5.1 (–8.9, –1.4)	0.0078
50 mg (N=47)	-	–43.9 (–47.4, –40.4)	–8.3 (–12.0, –4.5)	<0.0001
プラセボ (N=47)	-	–35.6 (–39.1, –32.1)	-	-

出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-3、表 11-4 を改変

3.2.3.3 TST

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

PSG により測定した TST は、消灯から起床時刻（点灯）までの非覚醒（S1、S2、SWS、又は REM）として記録された時間とした。

TST のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化におけるプラセボとの差を表 3-21 に示した。

ベースラインの TST 値は、2 つの試験間で類似していた。

ダリドレキサント 25 mg の ID-078A301 及び ID-078A302 試験の結果は類似しており、4 週後に TST の延長が認められ、12 週後まで持続した。ID-078A301 試験における TST の延長は、4 週後及び 12 週後の 50 mg 及び 25 mg で、プラセボより明らかな延長が認められ（いずれも $p<0.0001$）、50 mg では 25 mg より大きな延長がみられた。ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 25 mg の 4 週後及び 12 週後のいずれにおいてもプラセボよりも明らかな延長（4 週後及び 12 週後でいずれも $p<0.0001$）が認められたが、10 mg での延長は 25 mg 及び 50 mg で認められた延長より小さかった。

表 3-21. TST（分）のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化（ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	LS 平均値 (95% CI)	プラセボとの差 LS 平均値 (95% CI)	プラセボとの差 p 値（両側）
ID-078A301 試験				
ベースラインから 4 週後までの変化				
25 mg (N=310)	322.5 (55.1)	45.3 (40.2, 50.3)	20.6 (13.5, 27.7)	<0.0001
50 mg (N=310)	328.3 (50.2)	58.0 (53.0, 63.0)	33.4 (26.3, 40.4)	<0.0001
プラセボ (N=310)	318.6 (54.4)	24.7 (19.6, 29.7)	-	-
ベースラインから 12 週後までの変化				
25 mg (N=310)	322.5 (55.1)	51.4 (46.3, 56.4)	18.4 (11.2, 25.5)	<0.0001
50 mg (N=310)	328.3 (50.2)	61.7 (56.6, 66.7)	28.6 (21.5 35.8)	<0.0001
プラセボ (N=310)	318.6 (54.4)	33.1 (28.0, 38.1)	-	-
ID-078A302 試験				
ベースラインから 4 週後までの変化				
10 mg (N=307)	316.2 (63.5)	36.6 (31.3, 41.9)	6.2 (−1.3, 13.7)	0.1050
25 mg (N=309)	312.6 (68.8)	48.1 (42.7, 53.5)	17.7 (10.2, 25.2)	<0.0001
プラセボ (N=308)	307.4 (69.0)	30.4 (25.1, 35.7)	-	-
ベースラインから 12 週後までの変化				
10 mg (N=307)	316.2 (63.5)	35.7 (29.8, 41.5)	4.6 (−3.6, 12.8)	0.2736
25 mg (N=309)	312.6 (68.8)	48.5 (42.6, 54.3)	17.4 (9.2, 25.5)	<0.0001
プラセボ (N=308)	307.4 (69.0)	31.1 (25.3, 36.9)	-	-

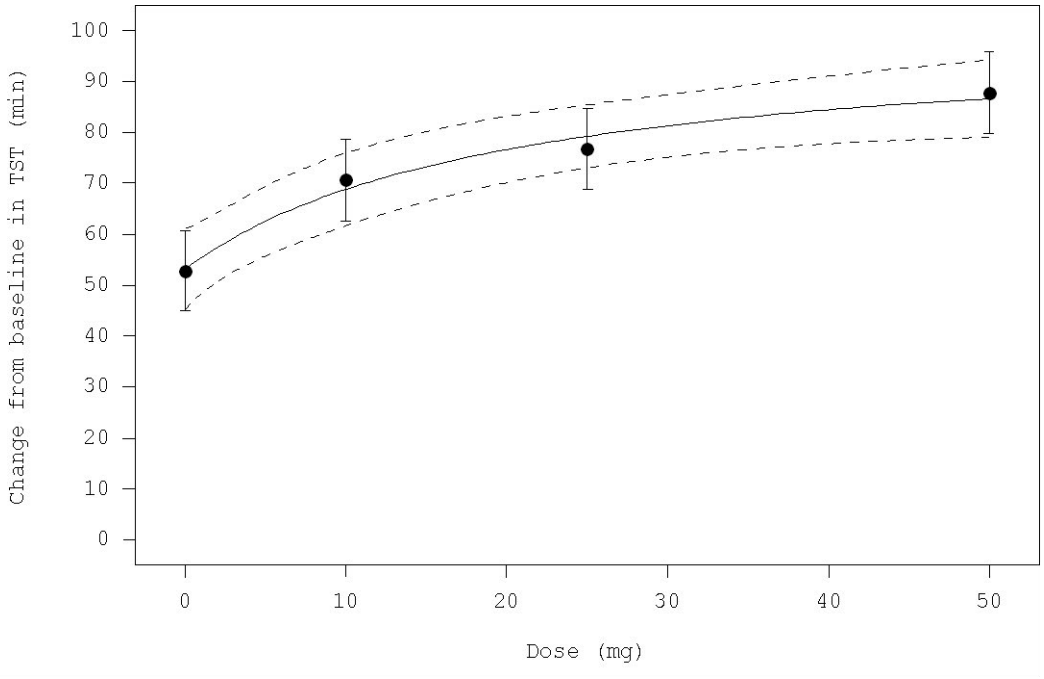
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 11-17 及び表 11-18、モジュール 5.3.5.1.2 表 11-17 及び表 11-18 を改変

3.2.3.3.2 ID-078A206 試験

FAS において、TST のベースラインから Day 1/2 までの変化（E_{max} モデル）を図 3-13 に示した。TST は、ダリドレキサントの用量増加に伴い延長し、有意な用量反応性を示した（p<0.0001）。

また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 3-22 に示した。TST のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで 52.8 分であったのに対し、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 70.6 分、76.7 分及び 87.7 分であり、ダリドレキサントは、10 mg、25 mg 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（それぞれ p=0.0002、p<0.0001 及び p<0.0001）な TST の延長を示した。

図 3-13. TST（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206：E_{max}、FAS）



実線（破線）：predicted mean (95% CI)
出典： モジュール 5.3.5.1.7 図 11-5

表 3-22. TST（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化のプラセボとの比較（ID-078A206：FAS）

	ベースラインでの平均値（SD）	LS平均値 (95% CI)	プラセボとの差	
			LS平均値 (95% CI)	p値（両側）
ベースラインからDay 1/2までの変化				
10 mg (N=47)	349.617 (53.9447)	70.6 (62.6, 78.5)	17.8 (8.6, 26.9)	0.0002
25 mg (N=47)	-	76.7 (68.7, 84.6)	23.9 (14.7, 33.0)	<0.0001
50 mg (N=47)	-	87.7 (79.8, 95.7)	34.9 (25.8, 44.1)	<0.0001
プラセボ (N=47)	-	52.8 (44.8, 60.8)	-	-

出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-13 及び表 11-14 を改変

3.3 部分集団における結果の比較

本項では、ID-078A304 試験の主要な有効性評価項目であった sTST 及び sLSO について、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）及び併存疾患の有無により部分集団を定義し、各集団について解析した結果を示す。

年齢、性別については、ID-078A304 試験の成績に加え海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）の成績を示したが、海外第 3 相試験で sLSO はその他の有効性評価項目であったことから部分集団ごとのプラセボとの差の解析を行っていないため、sTST の成績のみを示した。

併存疾患については、ID-078A304 試験の成績に加え ID-078A305 試験の成績を示した。ID-078A305 試験では、他の試験では除外していた治療中あるいは治療を要する精神疾患を有する患者が含まれている。なお、海外第 3 相試験では、併存疾患の有無による部分集団解析は行っていない。

3.3.1 年齢（65 歳未満、65 歳以上）

3.3.1.1 sTST

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験での非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）における sTST のベースラインからの変化を表 3-23 に示した。

(1) ID-078A304 試験

非高齢者及び高齢者における sTST では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても sTST のベースラインからの延長は、非高齢者よりも高齢者でプラセボとの差が大きい傾向が見られた。プラセボとの比較においては、非高齢者の 25 mg における投与 4 週後を除き、非高齢者及び高齢者の 25 mg 及び 50 mg の投与 2 週後及び 4 週後のすべてにおいて、プラセボに対し明らかな sTST の延長を示した。非高齢者の 25 mg における投与 4 週後も、プラセボよりも大きな sTST の延長を示した。

また、非高齢者、高齢者の投与 2 週後、4 週後のいずれにおいてもダリドレキサント 25 mg より 50 mg で sTST のより大きな延長が認められた。

(2) ID-078A301 試験

非高齢者及び高齢者における sTST では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても sTST のベースラインからの延長は、非高齢者よりも高齢者でプラセボとの差が大きい傾向が見られた。プラセボとの比較においては、非高齢者及び高齢者の 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後及び 12 週後のすべてにおいて、プラセボを上回る sTST の延長を示した。

また、非高齢者、高齢者の投与 4 週後、12 週後のいずれにおいてもダリドレキサント 25 mg より 50 mg で sTST のより大きな延長が認められた。

(3) ID-078A302 試験

非高齢者及び高齢者における sTST では、ダリドレキサント 25 mg において sTST のベースラインからの延長は、非高齢者よりも高齢者でプラセボとの差が大きい傾向が見られた。ダリドレキサント 10 mg では、非高齢者と高齢者で大きな違いはなかった。

非高齢者及び高齢者の 10 mg 及び 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後のすべてにおいて、プラセボを上回る sTST の延長を示した。

また、高齢者の投与 4 週後、12 週後のいずれにおいてもダリドレキサント 10 mg より 25 mg で sTST のより大きな延長が認められたが、非高齢者では、10 mg と 25 mg で大きな違いはなかった。

表 3-23. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（年齢層別、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	用量	年齢集団	n	プラセボとの差		
				LS 平均値	95%CI	p 値（両側）
ID-078A304 試験						
2 週	25 mg	非高齢者	110	11.66	(1.975, 21.343)	0.018
		高齢者	47	21.44	(5.812, 37.068)	0.008
	50 mg	非高齢者	112	13.25	(3.612, 22.894)	0.007
		高齢者	44	24.18	(8.364, 39.999)	0.003
4 週	25 mg	非高齢者	107	3.98	(–6.615, 14.567)	0.461
		高齢者	48	21.49	(4.939, 38.045)	0.011
	50 mg	非高齢者	110	15.95	(5.420, 26.476)	0.003
		高齢者	45	30.51	(13.745, 47.267)	<0.001
ID-078A301 試験						
4 週	25 mg	非高齢者	186	10.91	(0.862, 20.956)	-
		高齢者	117	15.42	(3.709, 27.128)	-
	50 mg	非高齢者	186	16.55	(6.512, 26.582)	-
		高齢者	118	30.35	(18.672, 42.023)	-
12 週	25 mg	非高齢者	178	4.33	(–7.336, 15.999)	-
		高齢者	114	18.66	(4.134, 33.191)	-
	50 mg	非高齢者	176	12.37	(0.703, 24.037)	-
		高齢者	113	30.64	(16.117, 45.169)	-
ID-078A302 試験						
4 週	10 mg	非高齢者	183	14.46	(3.655, 25.267)	-
		高齢者	121	12.14	(1.143, 23.143)	-
	25 mg	非高齢者	180	10.30	(–0.563, 21.154)	-
		高齢者	117	25.46	(14.388, 36.539)	-
12 週	10 mg	非高齢者	170	14.52	(2.527, 26.515)	-
		高齢者	119	12.51	(–0.545, 25.560)	-
	25 mg	非高齢者	174	13.46	(1.461, 25.468)	-
		高齢者	111	27.98	(14.771, 41.180)	-

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-16、モジュール 5.3.5.1.1 図 15.2.11-3.1、モジュール 5.3.5.1.2 図 15.2.11-3.1 を改変

3.3.1.2 sLSO

ID-078A304 試験での非高齢者（65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）における sLSO のベースラインからの変化を表 3-24 に示した。

(1) ID-078A304 試験

非高齢者及び高齢者における sLSO のベースラインからの短縮では、ダリドレキサント

25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、投与 2 週後では、非高齢者及び高齢者でプラセボとの差はほぼ同様であったが、投与 4 週後では、非高齢者より高齢者でプラセボとの差が大きかった。

高齢者及び非高齢者のいずれにおいても投与 2 週後及び 4 週後では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボを上回る sLSO の短縮を示した。非高齢者の 25 mg における投与 4 週後及び高齢者の 25 mg の 2 週後を除く、非高齢者及び高齢者の 25 mg 及び 50 mg の投与 2 週後及び 4 週後においてプラセボとの差は明らかであった。

また、非高齢者及び高齢者の投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても 25 mg より 50 mg で sLSO のより大きな短縮が見られた。

表 3-24. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（年齢層別、ID-078A304：FAS）

	用量	年齢集団	n	プラセボとの差		
				LS 平均値	95%CI	p 値（両側）
2 週	25 mg	非高齢者	110	–5.26	(–9.828, –0.692)	0.024
		高齢者	47	–5.38	(–14.559, 3.795)	0.248
	50 mg	非高齢者	112	–10.59	(–15.138, –6.041)	<0.001
		高齢者	44	–11.89	(–21.189, –2.587)	0.013
4 週	25 mg	非高齢者	107	–5.52	(–11.621, 0.579)	0.076
		高齢者	48	–10.22	(–19.550, –0.894)	0.032
	50 mg	非高齢者	110	–8.75	(–14.816, –2.686)	0.005
		高齢者	45	–15.79	(–25.240, –6.343)	0.001

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-17 を改変

3.3.2 性別（男性、女性）

3.3.2.1 sTST

ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302 試験での男性及び女性における sTST のベースラインからの変化を表 3-25 に示した。

(1) ID-078A304 試験

男性及び女性における sTST では、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、ベースラインからの延長は、25 mg では男女で違いはみられなかったが、50 mg では女性でプラセボとの差が大きかった。プラセボとの比較においては、男性及び女性の 25 mg 及び 50 mg の投与 2 週後及び 4 週後のすべてにおいて、プラセボを上回る sTST の延長を示した。

また、男性の投与 2 週後を除き、男性及び女性の投与 2 週後、4 週後のいずれにおいてもダリドレキサント 25 mg より 50 mg で sTST のより大きな延長が認められた。

(2) ID-078A301 試験

男性及び女性における sTST では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg いずれにおいても sTST のベースラインからの延長は、男性と女性で明らかな違いはみられなかった。プラセボとの比較においては、男性及び女性の 25 mg 及び 50 mg の投与 4 週後及び 12 週後のすべてにおいて、プラセボを上回る sTST の延長を示した。

また、男性及び女性の投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいてもダリドレキサント 25 mg より 50 mg で sTST のより大きな延長が認められた。

(3) ID-078A302 試験

男性及び女性における sTST では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても sTST のベースラインからの延長は、男性と女性で明らかな違いはみられなかった。男性及び女性の 10 mg 及び 25 mg の投与 4 週後及び 12 週後のすべてにおいて、プラセボを上回る sTST の延長を示した。

また、男性及び女性の投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいてもダリドレキサント 10 mg より 25 mg で sTST のより大きな延長が認められた。

表 3-25. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（性別、ID-078A304、ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	用量	性別	n	プラセボとの差		
				LS 平均値	95%CI	p 値（両側）
ID-078A304						
2 週	25 mg	男性	76	13.75	(1.946, 25.557)	0.023
		女性	81	14.92	(3.246, 26.602)	0.012
	50 mg	男性	77	12.22	(0.481, 23.965)	0.041
		女性	79	21.20	(9.415, 32.993)	<0.001
4 週	25 mg	男性	75	10.09	(–1.846, 22.035)	0.097
		女性	80	8.91	(–4.583, 22.410)	0.194
	50 mg	男性	78	16.56	(4.728, 28.384)	0.006
		女性	77	24.22	(10.574, 37.867)	<0.001
ID-078A301						
4 週	25 mg	男性	93	11.06	(–1.915, 24.039)	-
		女性	210	13.40	(3.846, 22.945)	-
	50 mg	男性	109	20.27	(7.805, 32.735)	-
		女性	195	22.82	(13.103, 32.529)	-
12 週	25 mg	男性	87	13.58	(–2.031, 29.190)	-
		女性	205	8.64	(–2.706, 19.985)	-
	50 mg	男性	103	21.60	(6.611, 36.594)	-
		女性	186	19.03	(7.458, 30.601)	-
ID-078A302						
4 週	10 mg	男性	92	12.85	(–1.292, 26.989)	-
		女性	212	13.54	(4.014, 23.065)	-
	25 mg	男性	88	16.32	(2.005, 30.629)	-
		女性	209	15.99	(6.435, 25.552)	-
12 週	10 mg	男性	86	12.02	(–4.615, 28.651)	-
		女性	203	14.09	(3.508, 24.678)	-
	25 mg	男性	82	19.52	(2.672, 36.361)	-
		女性	203	18.75	(8.140, 29.350)	-

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-18、モジュール 5.3.5.1.1 図 15.2.11-3.1、モジュール 5.3.5.1.2 図 15.2.11-3.1 を改変

3.3.2.2 sLSO

ID-078A304 試験での男性及び女性における sLSO のベースラインからの変化を表 3-26 に示した。

(1) ID-078A304 試験

男性及び女性における sLSO では、投与 2 週後の 50 mg では、男性より女性でプラセボとの差が大きく、4 週後の 25 mg では女性より男性でベースラインからの短縮におけるプラセ

ボとの差が大きくなっており、性別による一定の傾向はみられなかった。

男性及び女性のいずれも投与 2 週後及び 4 週後において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボを上回る sLSO の短縮を示した。

また、男性の 4 週後を除き、男性及び女性の投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても 25 mg より 50 mg で sLSO のより大きな短縮が見られた。

表 3-26. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（性別、ID-078A304：FAS）

	用量	性別	n	プラセボとの差		
				LS 平均値	95%CI	p 値（両側）
2 週	25 mg	男性	76	–6.17	(–11.267, –1.070)	0.018
		女性	81	–4.70	(–11.545, 2.152)	0.178
	50 mg	男性	77	–8.27	(–13.351, –3.187)	0.002
		女性	79	–14.10	(–20.999, –7.210)	<0.001
4 週	25 mg	男性	75	–10.36	(–17.419, –3.304)	0.004
		女性	80	–3.76	(–11.278, 3.767)	0.326
	50 mg	男性	78	–10.54	(–17.521, –3.550)	0.003
		女性	77	–10.06	(–17.652, –2.462)	0.010

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-19 を改変

3.3.3 併存疾患の有無

ID-078A304 及び ID-078A305 試験では、被験者の併存疾患の有無別の集団における解析を実施した。併存疾患は、合併症として報告されたもののうち、精神疾患（うつ病、不安障害、統合失調症等）、糖尿病、高血圧、腎機能障害、胃食道逆流性疾患及び片頭痛とした。なお、ID-078A304 試験では精神疾患を合併している患者は除外したため、精神疾患を合併する患者は含まれていない。

3.3.3.1 sTST

(1) ID-078A304 試験

ID-078A304 試験での併存疾患の有無別における sTST のベースラインからの変化を表 3-27 に示した。

併存疾患の有無別における sTST のベースラインからの延長では、ダリドレキサント 25 mg では、投与 2 週後及び 4 週後で併存疾患の有無による影響はみられなかったが、ダリドレキサント 50 mg では、併存疾患ありの患者でプラセボとの差が大きかった。

併存疾患あり及びなしのいずれにおいても投与 2 週後及び 4 週後において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボを上回る sTST の延長を示した。

また、ダリドレキサント投与 2 週後の併存疾患なしを除き、併存疾患あり及びなしの投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても 25 mg より 50 mg で sTST のより大きな延長が見られ

た。

表 3-27. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（併存疾患の有無別、ID-078A304：FAS）

	用量	併存疾患	n	プラセボとの差		
				LS 平均値	95%CI	p 値（両側）
2 週	25 mg	なし	119	13.87	(4.296, 23.437)	0.005
		あり	38	14.54	(–1.771, 30.857)	0.080
	50 mg	なし	122	11.21	(1.700, 20.728)	0.021
		あり	34	32.88	(15.998, 49.755)	<0.001
4 週	25 mg	なし	117	9.97	(–0.494, 20.437)	0.062
		あり	38	7.32	(–10.005, 24.643)	0.404
	50 mg	なし	122	17.88	(7.503, 28.264)	<0.001
		あり	33	29.60	(11.604, 47.596)	0.001

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-20 を改変

(2) ID-078A305 試験

ID-078A305 試験での併存疾患の有無別における sTST のベースラインからの変化を表 3-28 に示した。

併存疾患あり及びなしにおけるダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、投与開始直後より、大幅な sTST の延長を示し、その延長は投与 52 週後まで維持された。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、併存疾患ありで sTST の延長がやや大きかった。

また、併存疾患あり及び併存疾患なしのいずれにおいても、ほとんどの測定ポイントにおいて、50 mg において 25 mg より sTST の延長が大きかった。

表 3-28. sTST（分）のベースラインからの変化（併存疾患の有無別、ID-078A305：FAS）

用量	ダリドレキサント 25 mg 平均値(SD)		ダリドレキサント 50 mg 平均値(SD)	
併存疾患	なし	あり	なし	あり
ベースライン値	301.04 (39.793)	283.35 (42.493)	299.09 (44.072)	291.49 (59.666)
ベースラインからの変化				
2 週後	51.03 (43.850)	59.86 (57.503)	60.26 (41.097)	73.13 (52.708)
4 週後	65.11 (50.672)	77.57 (58.551)	67.51 (44.454)	75.53 (55.232)
8 週後	66.94 (47.345)	79.72 (50.704)	82.43 (54.611)	87.35 (52.949)
12 週後	68.90 (47.125)	71.04 (62.257)	72.07 (54.776)	89.13 (60.112)
16 週後	71.30 (60.328)	88.32 (51.887)	77.58 (50.988)	97.47 (65.226)
Week 20 週後	68.50 (42.625)	99.60 (57.775)	79.20 (54.301)	94.02 (54.197)
Week 24 週後	77.76 (47.691)	89.32 (60.829)	79.70 (53.998)	94.88 (49.664)
Week 28 週後	74.90 (56.732)	103.16 (61.085)	83.20 (60.931)	100.77 (57.323)
Week 32 週後	74.72 (52.628)	99.82 (45.770)	91.95 (56.107)	98.30 (56.271)
Week 36 週後	72.67 (49.174)	92.58 (55.518)	85.63 (61.248)	103.08 (72.479)
Week 40 週後	79.83 (48.499)	89.14 (41.872)	88.71 (57.645)	99.63 (67.885)
Week 44 週後	72.50 (46.699)	93.01 (45.190)	92.32 (56.145)	102.95 (67.953)
Week 48 週後	79.12 (54.701)	85.79 (49.206)	88.29 (53.191)	98.72 (56.576)
Week 52 週後	74.43 (56.097)	90.66 (51.769)	90.15 (53.718)	97.30 (61.714)

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 11-4 を改変

3.3.3.2 sLSO

(1) ID-078A304 試験

ID-078A304 試験での併存疾患の有無別における sLSO のベースラインからの変化を表 3-29 に示した。

併存疾患の有無別における sLSO のベースラインからの短縮では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても併存疾患あり及びなしの患者でプラセボとの差はほぼ同様であった。

併存疾患あり及びなしのいずれにおいても投与 2 週後及び 4 週後において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、プラセボを上回る sLSO の短縮を示した。

また、併存疾患あり及びなしの投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても 25 mg より 50 mg で sLSO のより大きな短縮が見られた。

表 3-29. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの比較（併存疾患の有無別、ID-078A304：FAS）

	用量	併存疾患	n	プラセボとの差		
				LS 平均値	95%CI	p 値（両側）
2 週	25 mg	なし	119	–5.26	(–9.968, –0.561)	0.028
		あり	38	–4.77	(–13.764,–4.220)	0.295
	50 mg	なし	122	–10.29	(–14.967, –5.618)	<0.001
		あり	34	–12.28	(–21.577, –2.983)	0.010
4 週	25 mg	なし	117	–7.00	(–13.048, –0.952)	0.023
		あり	38	–6.97	(–16.821, 2.875)	0.163
	50 mg	なし	122	–9.66	(–15.655, –3.668)	0.002
		あり	33	–12.89	(–23.124, –2.660)	0.014

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 11-21 を改変

(2) ID-078A305 試験

ID-078A305 試験での併存疾患の有無別における sLSO のベースラインからの変化を表 3-30 に示した。

併存疾患あり及びなしにおけるダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、投与開始直後より、大幅な sLSO の短縮を示し、その短縮は投与 52 週後まで維持された。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、併存疾患あり及びなしで sLSO の短縮はほぼ同様に推移した。

また、併存疾患あり及びなしのいずれにおいても、多くの測定ポイントにおいて、50 mg で 25 mg より sLSO の短縮が大きかった。

表 3-30. sLSO（分）のベースラインからの変化（併存疾患の有無別、ID-078A305：FAS）

用量	ダリドレキサント 25 mg 平均値(SD)		ダリドレキサント 50 mg 平均値(SD)	
併存疾患	なし	あり	なし	あり
ベースライン値	56.25 (26.745)	69.50 (42.817)	63.52 (31.099)	62.47 (33.076)
ベースラインからの変化				
2 週後	–23.18 (23.579)	–23.55 (30.278)	–27.55 (25.855)	–32.04 (32.327)
4 週後	–26.88 (27.436)	–30.06 (37.255)	–30.57 (26.412)	–28.21 (36.124)
8 週後	–27.95 (25.846)	–28.48 (35.380)	–30.67 (30.939)	–33.44 (34.693)
12 週後	–31.39 (23.074)	–29.11 (42.946)	–28.35 (31.479)	–33.56 (31.835)
16 週後	–31.81 (24.998)	–36.43 (36.400)	–34.39 (30.616)	–35.24 (30.765)
Week 20 週後	–29.80 (25.120)	–34.89 (36.216)	–36.84 (28.760)	–36.17 (31.589)
Week 24 週後	–30.76 (24.205)	–26.54 (38.463)	–35.88 (24.483)	–36.39 (31.425)
Week 28 週後	–29.66 (25.296)	–33.58 (37.571)	–33.55 (31.605)	–32.63 (29.771)
Week 32 週後	–31.38 (23.853)	–34.45 (43.753)	–37.33 (26.625)	–31.63 (31.688)
Week 36 週後	–30.42 (23.620)	–34.22 (42.302)	–36.13 (27.346)	–33.12 (31.276)
Week 40 週後	–30.79 (23.448)	–31.41 (42.228)	–36.78 (25.811)	–32.12 (33.183)
Week 44 週後	–33.29 (22.731)	–30.03 (43.975)	–37.80 (26.877)	–31.96 (35.582)
Week 48 週後	–34.92 (22.955)	–25.69 (48.720)	–37.75 (30.514)	–34.41 (29.742)
Week 52 週後	–33.18 (25.694)	–30.85 (46.674)	–39.39 (30.103)	–34.18 (29.655)

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 11-5 を改変

3.3.4 フォレストプロットによる解析

3.3.4.1 sTST

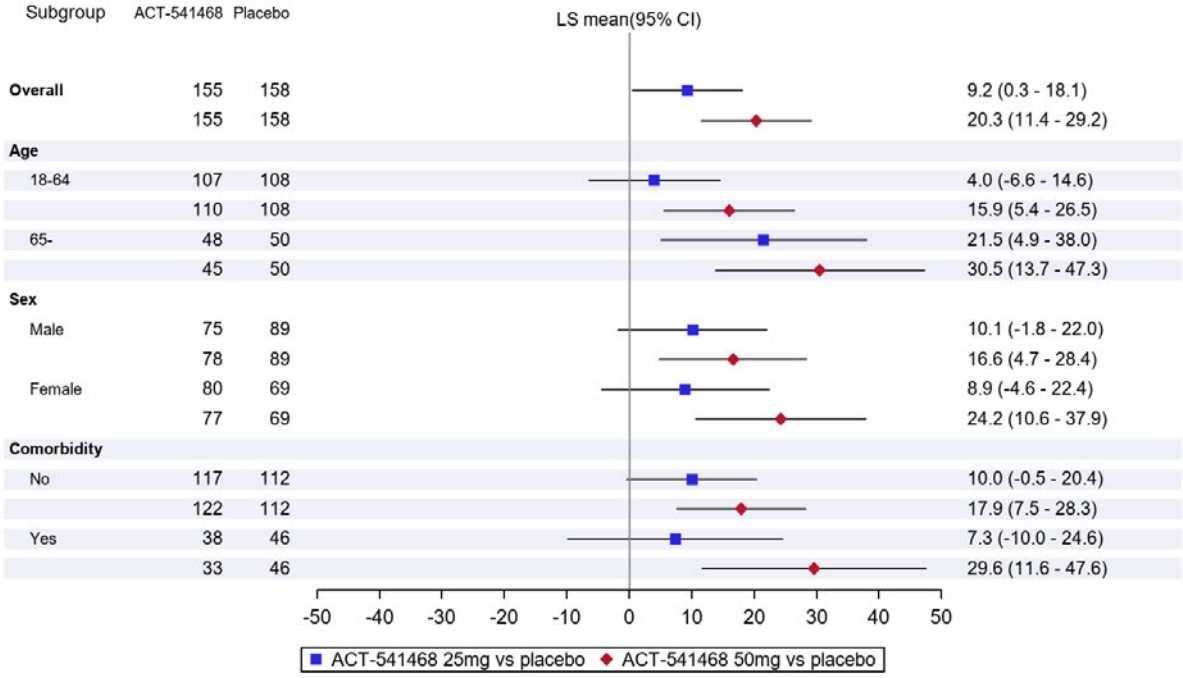
ID-078A304 試験における、sTST のベースラインから投与 4 週後までの変化に対する、年齢、性別、併存疾患の有無の影響を、フォレストプロットを用いた部分集団解析により検討した（図 3-14）。

sTST のベースラインから 4 週後までの変化におけるプラセボとの差では、すべての部分集団におけるプラセボとの差の推定値が全体集団と同様に 0 を上回り、また全体集団でみられた信頼区間と大きく重複していた。年齢では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、65 歳以上でプラセボとの差が大きくなっていたが、いずれの年齢層の集団における信頼区間も、全体集団の信頼区間と重複していた。

また、ダリドレキサント 25 mg では、65 歳以上の高齢者を除く部分集団でプラセボとの差の信頼区間に 0 を含んでいたのに対し、50 mg では、すべての部分集団においてその信頼区間に 0 を含んでいなかった。

ベースラインから投与 4 週後までの sTST におけるプラセボとの比較において、年齢、性別及び併存疾患の有無による各部分集団間で不整合はなく、全体集団における治療効果と異なる反応を示す部分集団はなかった。

図 3-14. 部分集団別の sTST（分）のベースラインから 4 週後までの変化に関するフォレストプロット（ID-078A304：FAS）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.1.4 図 11-3

3.3.4.2 sLSO

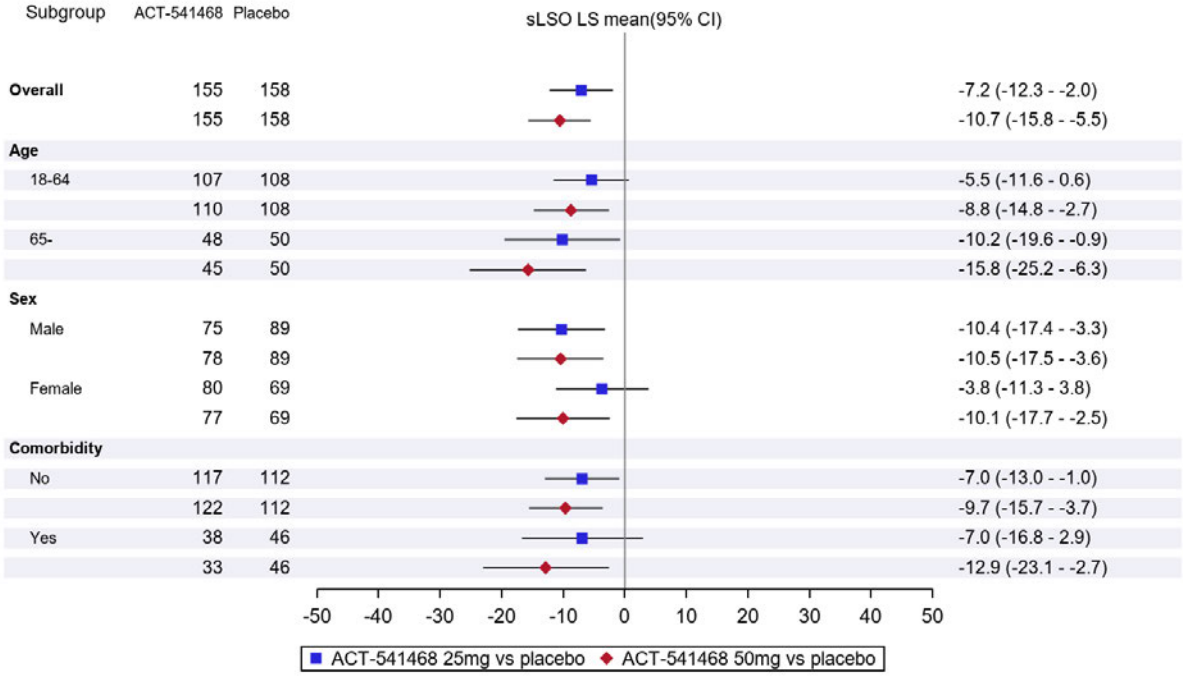
ID-078A304 試験における、sLSO のベースラインから投与 4 週後までの変化に対する、年齢、性別、併存疾患の有無の影響を、フォレストプロットを用いた部分集団解析により検討した（図 3-15）。

sLSO のベースラインから 4 週後までの変化におけるプラセボとの差では、すべての部分集団におけるプラセボとの差の最小二乗平均が全体集団と同様に 0 を下回り、また全体集団でみられた信頼区間と大きく重複していた。年齢では、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても、65 歳以上でプラセボとの差が大きくなっていたが、いずれの年齢層の集団における信頼区間も、全体集団の信頼区間と重複していた。

また、ダリドレキサント 25 mg の非高齢、女性及び併存疾患ありを除く部分集団でプラセボとの差の信頼区間に 0 を含んでいなかった。50 mg では、すべての部分集団においてその信頼区間に 0 を含んでいなかった。

ベースラインから投与 4 週後までの sLSO におけるプラセボとの比較において、年齢、性別及び併存疾患の有無による各部分集団間で不整合はなく、全体集団における治療効果と異なる反応を示す部分集団はなかった。

図 3-15. 部分集団別の sLSO（分）のベースラインから 4 週後までの変化に関するフォレストプロット（ID-078A304：FAS）



出典：モジュール 5.3.5.1.4 図 11-4

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ダリドレキサントの不眠症に対する推奨用法・用量は、通常、成人にはダリドレキサントとして 1 日 1 回 50 mg の経口投与、また、患者の状態に応じて 1 日 1 回 25 mg を投与することができるとすることが適切と考えた。

推奨用法・用量は、主として国内第 2 相試験（ID-078A206）、及び国内第 3 相試験（ID-078A304）から得られた結果を解析、検討した内容に加え、日本人を対象とした臨床薬理試験、長期投与試験の他、外国人を対象とした試験の成績も参考とした。

本項では、推奨用法・用量に関する情報を要約した。

4.1 臨床薬理試験

AC-078-101 試験では、外国人健康成人被験者を対象にダリドレキサント 5～200 mg の単回投与を行った。ダリドレキサントの PK は、50 mg までの臨床用量範囲で速やかな吸収と消失を示し、曝露量パラメータの増加は用量に比例していた。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作用に基づくと考えられ、また、本試験で観察された PD 作用と整合するものであった。

外国人健康成人被験者を対象に実施した AC-078-102 試験における、ダリドレキサント 5～75 mg の反復投与では、ダリドレキサント 75 mg で、傾眠、筋力低下、及び睡眠時麻痺の有害事象の発現頻度が 25 mg までの低用量と比較してわずかに高かった。

日本人と白人の健康成人被験者を対象に実施した AC-078-105 試験では、ダリドレキサント 50 mg までの用量範囲で、日本人と白人のいずれにおいても、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、PD 作用の増強又は有害事象の発現頻度の上昇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 PD は類似していると考えられた。

日本人の健康な高齢者と非高齢者を対象に実施した ID-078-116 試験では、ダリドレキサント 50 mg までの用量範囲で、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安全性データから、ダリドレキサントの安全性と良好な忍容性が示された。また、ダリドレキサントの PK では、高齢者で $t_{1/2}$ が延長する傾向があったが、これは高齢者のトラフ濃度付近の血漿中濃度が非高齢者よりもわずかに高値であったことによると考えられた。また、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終末相の AUC に対する寄与は少ないと考えられた。したがって、ダリドレキサントの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ると考えられた。

4.2 国内第 2 相試験（ID-078A206）

不眠障害患者を対象として実施した ID-078A206 試験では、ダリドレキサントの不眠障害治療における用量反応性について検討した。

AC-078-105 試験の結果、日本人と白人の PK 及び PD は類似していると考えられたことから、日本人を対象とした用量反応試験である ID-078A206 試験の検討用量は、既に海外で実施されて

いた AC-078A201 試験の成績を踏まえて決定した。

AC-078-102 試験のダリドレキサント反復投与において、75 mg での一部の有害事象の発現頻度が低用量と比較して高かったことを考慮し、AC-078A201 試験での最大用量は 50 mg とした。AC-078A201 試験では、ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg 及び 50 mg についてプラセボを対照として検討したが、5 mg 及び 10 mg は、25 mg 及び 50 mg に比べ有効性が低く、特に 5 mg での有効性はほとんど確認できなかったことから、5 mg は ID-078A206 試験での検討対象から外した。AC-078A201 試験では、ダリドレキサント 50 mg までの忍容性が確認された。したがって、ID-078A206 試験では、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg についてプラセボを対照に検討した（表 4-1）。

ID-078A206 試験では、PSG による客観的評価の WASO、LPS 及び TST のベースラインから Day 1/2 までの変化において、ダリドレキサントはいずれの評価項目においても用量依存的な有効性を示した。また、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg は、WASO（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0004、p<0.0001 及び p<0.0001）、LPS（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0476、p=0.0078 及び p<0.0001）及び TST（10 mg、25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、p=0.0002、p<0.0001 及び p<0.0001）のいずれにおいてもすべての用量でプラセボに対して有意な改善を示した。

主観的評価項目では、ベースラインから Day 1/2 までの変化において、sWASO、sLSO 及び sTST のいずれにおいても用量依存的な有効性を示し、また、ダリドレキサント 50 mg は、すべての主観的評価項目においてプラセボに対して有意な改善を示した（sWASO、sLSO 及び sTST でそれぞれ p=0.0014、p=0.0128 及び p=0.0004）。また、自宅にてダリドレキサントの 12 日間投与を行い、睡眠日誌により評価したところ、ダリドレキサント 50 mg は、プラセボに対して有意な sTST の延長を示した（p=0.0366）。

表 4-1. 客観的（PSG）及び主観的（睡眠日誌）評価項目のベースラインからの変化におけるプラセボとの差（ID-078A206：FAS）

項目	中途覚醒（WASO／sWASO）			入眠潜時（LPS／sLSO）			総睡眠時間（TST／sTST）		
測定方法	PSG	睡眠日誌		PSG	睡眠日誌		PSG	睡眠日誌	
評価時点	Day 1/2 まで		自宅での 12 日間投与時	Day 1/2 まで		自宅での 12 日間投与時	Day 1/2 まで		自宅での 12 日間投与時
N	47	47	12[1)]	47	47	12[1)]	47	47	12[1)]
10 mg	–14.9 (–23.1, –6.7) p = 0.0004	–9.7 (–19.8, 0.3) p = 0.0561	–4.1 (–30.9, 22.7) p = 0.7573	–3.8 (–7.6, 0.0) p = 0.0476	–4.5 (–13.5, 4.5) p = 0.3246	8.6 (–18.0, 35.3) p = 0.5163	17.8 (8.6, 26.9) p = 0.0002	14.2 (–0.6, 29.1) p = 0.0607	–13.7 (–57.7, 30.4) p = 0.5343
25 mg	–20.1 (–28.3, –11.9) p <0.0001	–7.2 (–17.3, 2.8) p = 0.1544	6.1 (–20.7, 32.9) p = 0.6495	–5.1 (–8.9, –1.4) p = 0.0078	1.4 (–7.6, 10.3) p = 0.7616	–3.3 (–30.1, 23.5) p = 0.8058	23.9 (14.7, 33.0) p <0.0001	5.9 (–9.0, 20.7) p = 0.4380	4.6 (–39.9, 49.0) p = 0.8373
50 mg	–28.0 (–36.2, –19.9) p <0.0001	–16.5 (–26.5, –6.5) p = 0.0014	–12.0 (–39.2, 15.3) p = 0.3802	–8.3 (–12.0, –4.5) p <0.0001	–11.4 (–20.4, –2.5) p = 0.0128	–24.3 (–51.6, 2.9) p = 0.0790	34.9 (25.8, 44.1) p <0.0001	27.3 (12.4, 42.2) p = 0.0004	48.0 (3.1, 92.8) p = 0.0366

1)：50 mg のみ N=11
上段：LS 平均値、中段：95%CI、下段：p 値（両側）
出典：モジュール 5.3.5.1.7

4.3 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験では、「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について[薬食審査発 1213 第 1 号 2011]に基づき主観的睡眠評価項目ある sTST 及び sLSO を主要評価項目とした。ID-078A206 試験の主観的睡眠評価項目においては、ダリドレキサント 50 mg はプラセボに対し有意な改善を示した（表 4-1）。したがって、ID-078A304 試験においては、ダリドレキサント 50 mg の 1 日 1 回投与による検討が必要と考えられた。一方で、PSG による客観的睡眠パラメータでは、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg もプラセボに対し有意な有効性を示していたことから（表 4-1）、リスク・ベネフィットの観点より推奨される用量が、50 mg よりも低用量となる可能性も考えられた。ID-078A206 試験では 50 mg までの安全性に問題はなかったことから、25 mg も検討用量に含め、本試験は、ダリドレキサントの 25 mg、50 mg 又はプラセボの 1 日 1 回就寝前投与とした。なお、ダリドレキサント 10 mg は、25 mg よりも有効性で劣っていると考えられたため、検討用量に含めなかった。

ID-078A304 試験において、ダリドレキサント 50 mg は、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボに対して有意（いずれも $p<0.001$）に sTST を延長した。ダリドレキサント 25 mg も、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボとの比較において p 値は 0.05 を下回り（それぞれ $p<0.001$ 及び $p=0.042$）、sTST の延長を示した。sTST においてダリドレキサント 25 mg は、2 週後に得られた改善を 4 週後も維持し、50 mg では 4 週後において、2 週後よりも更に大きな改善が認められた。

また、ダリドレキサント 50 mg は、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボに対して有意（いずれも $p<0.001$）に sLSO を短縮した。ダリドレキサント 25 mg も、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても、プラセボとの比較において p 値は 0.05 を下回り（それぞれ $p=0.015$ 及び $p=0.006$）、sLSO の短縮を示した。ダリドレキサント 25 mg と 50 mg では、投与 2 週後及び 4 週後のいずれにおいても 50 mg の方がより大きな sLSO の短縮を示した。

安全性において、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、いずれも良好な忍容性を示した。二重盲検期に少なくとも 1 件の TEAE を発現した被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボの間でほぼ同様であった（それぞれ、22.6%、17.8%及び 22.2%）が、二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE では 50 mg でもっとも高かった（25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ、8.5%、7.4%及び 11.1%）。もっとも多く発現した TEAE は傾眠であり、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ、6 例（3.7%）、11 例（6.8%）及び 4 例（1.8%）であり、50 mg でもっとも発現頻度が高かった。

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

ID-078A301 試験においてダリドレキサント 50 mg は、sTST において、投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいてもプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した。また、sLSO においてもプラセボとの比較においてその p 値はいずれも 0.05 を下回った。

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験において、ダリドレキサント 25 mg は、sTST において投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいてもプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した。ま

た、sLSO についてもプラセボとの比較において、投与 4 週後及び 12 週後の p 値はいずれも 0.05 を下回った。

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験の sTST 及び sLSO の投与 4 週後及び 12 週後のいずれにおいても、ダリドレキサント 50 mg の改善は 25 mg を上回っていた。

4.5 部分集団に関する検討

ID-078-116 試験の結果では、ダリドレキサントの投与後の AUC_{0-24} は高齢者と非高齢者で大きな違いはなく、また、血漿中薬物濃度推移は高齢者と非高齢者で類似していることが確認された（モジュール 2.7.2）。また、ID-078A304 及び ID-078A305 試験の結果からは、高齢者と非高齢者で、同一用量の投与による有効性、安全性に大きな違いはないことが確認された（モジュール 5.3.5.1.4 及びモジュール 5.3.5.2.1）。したがって、高齢者と非高齢者に対して同一の用量を推奨することに問題はないと考えた。

さらに、併存疾患の有無での検討では、ID-078A304 及び ID-078A305 試験の結果から、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は併存疾患あり及びなしのいずれの集団に対しても有効性が認められた（モジュール 5.3.5.1.4 及びモジュール 5.3.5.2.1）。

また、その他の人口統計学的特性による部分集団において、特に配慮が必要と考えられる集団は見出されなかった。

4.6 特殊患者集団

4.6.1 肝機能障害患者

ID-078-112 試験において、軽度及び中等度の肝機能障害患者を対象として、ダリドレキサントの薬物動態、安全性及び忍容性について検討した（モジュール 2.7.2）。

軽度の肝機能障害患者では用量調節は不要である。中等度の肝機能障害患者では、健康被験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されない。

4.6.2 腎機能障害患者

ID-078-115 試験において、重度の腎機能障害患者に対してダリドレキサントの薬物動態、安全性及び忍容性について検討した（モジュール 2.7.2）。

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は必要ない。

4.7 薬物相互作用

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。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、これらの臨床 DDI 試験の結果は PBPK モデリングの結果により補完した（モジュール 2.7.2）。

これらの試験の結果より、中程度の CYP3A4 阻害剤とダリドレキサントを併用する場合ダリドレキサントの用量は 25 mg を上限とすることを推奨し、強い CYP3A4 阻害剤との併用は推奨しない。また、中程度又は強力な 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。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 国内長期投与試験（ID-078A305）

ダリドレキサントの不眠症治療における、効果の持続及び耐薬性について、ID-078A305 試験において、日本人不眠障害患者を対象としてダリドレキサントを 1 年間投与することにより検討した。

本試験の結果、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の 1 日 1 回就寝前投与は、sTST 及び sLSO のベースラインからの改善において、投与後速やかに効果を発現し、投与開始から 52 週後においても大幅な改善を維持していた。

また、ダリドレキサント 50 mg は、sTST 及び sLSO の改善において、投与開始から 52 週後までその効果は、常に 25 mg を上回っていた。

以上より、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg は、投与開始後速やかに入眠困難及び睡眠維持困難の改善を示し、その有効性は投与開始 52 週後においても大幅な改善を維持することが示された。

5.1.1 sTST

ダリドレキサント 50 mg 及び 25 mg は、いずれも投与開始直後より sTST の延長を示し、投与開始から 52 週後も大幅な延長が維持されていた（3.2.1.1.2 項）。

ダリドレキサント 50 mg の sTST のベースラインからの延長は、投与 4 週後には 70 分を超え、投与 8 週後に 80 分、28 週後に 90 分を超えた後は、52 週後までほぼ 90～95 分の延長で推移した。

ダリドレキサント 25 mg では、投与 4 週後に sTST の延長は 70 分を超え、20 週後に 80 分を超えた後は、52 週後までほぼ 80～85 分の延長で推移した。

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

5.1.2 sLSO

ダリドレキサント 50 mg 及び 25 mg は、いずれも投与開始直後より sLSO の短縮を示し、投与開始から 52 週後まで大幅な短縮が維持されていた（3.2.1.2.2 項）。

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

5.2 海外長期継続投与試験（ID-078A303）

海外では、ID-078A301 及び ID-078A302 試験の長期継続投与試験として、ID-078A303 試験を実施した。本試験では、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における 12 週間の治験薬の投与の後、1 週間のプラセボ run-out 期を終了した時点から、本試験への参加に同意した患者を対象にダリドレキサントの継続投与を行った。本試験は二重盲検試験であり、投与量は、ID-078A301 及び ID-

078A302 試験でダリドレキサントの実薬の投与を受けた被験者は ID-078A301 及び ID-078A302 試験での用量と同量とし、プラセボの投与を受けていた被験者は、プラセボ又はダリドレキサント 25 mg に 1：1 の比で再無作為化割付けされた。投与期間は 40 週であり、ID-078A301 及び ID-078A302 試験での投与期間と通算して 52 週であった。

本試験の結果、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg の 1 日 1 回就寝前投与は、sTST 及び sLSO のベースラインからの改善において、投与開始 52 週後においても改善を維持していた。

5.2.1 sTST

sTST のベースライン（ID-078A301 又は ID-078A302 試験のベースライン）から投与 52 週後までの変化のプラセボとの差を表 5-1 に示した。

ダリドレキサントのすべての用量群において、投与 6 ヵ月後、9 ヵ月後、12 ヵ月後のいずれにおいても sTST の延長を示した投与 6 ヵ月後、9 ヵ月後、12 ヵ月後いずれにおいてもダリドレキサント 50 mg がもっとも大きい sTST の延長を示した。

ダリドレキサントによる sTST の延長は、12 ヵ月後まで維持されることが示された。

表 5-1. sTST（分）のベースラインからの変化のプラセボとの差（ID-078A303：FAS）

評価時点 投与群	n	プラセボ群との差 LS 平均値 (95% CI)	 p 値 （両側）
6 ヵ月後までの変化量			
ダリドレキサント 10 mg (N = 142)	108	14.57 (–1.455, 30.590)	0.0747
ダリドレキサント 25 mg (N = 270)	220	9.88 (–4.162, 23.924)	0.1675
ダリドレキサント 50 mg (N = 137)	105	20.35 (4.168, 36.539)	0.0138
プラセボ (N = 128)	98	-	-
9 ヵ月後までの変化量			
ダリドレキサント 10 mg (N = 142)	99	12.47 (–4.009, 28.949)	0.1377
ダリドレキサント 25 mg (N = 270)	191	7.18 (–7.359, 21.724)	0.3323
ダリドレキサント 50 mg (N = 137)	97	15.82 (–0.827, 32.458)	0.0625
プラセボ (N = 128)	80	-	-
12 ヵ月後までの変化量			
ダリドレキサント 10 mg (N = 142)	88	10.46 (–7.506, 28.418)	0.2533
ダリドレキサント 25 mg (N = 270)	170	5.26 (–10.592, 21.113)	0.5148
ダリドレキサント 50 mg (N = 137)	87	17.77 (–0.353, 35.900)	0.0546
プラセボ (N = 128)	70	-	-

6 ヵ月後の評価時点には検証試験の期間が含まれ、長期継続投与試験の 12 週後に相当する。9 ヵ月後（24 週後）及び 12 ヵ月後（36 週後）も同様
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 11-3 を改変

5.2.2 sLSO

sLSO のベースライン（ID-078A301 又は ID-078A302 試験のベースライン）から投与 52 週後ま

での変化のプラセボとの差を表 5-2 に示した。

ダリドレキサントのすべての用量群において、投与 6 ヵ月後、9 ヵ月後、12 ヵ月後のいずれにおいても sLSO の短縮を示した。

ダリドレキサントによる sLSO の短縮は、12 ヵ月後まで維持されることが示された。

表 5-2. sLSO（分）のベースラインからの変化のプラセボとの差（ID-078A303：FAS）

		プラセボ群との差	
評価時点 投与群	n	LS 平均値 (95% CI)	p 値 （両側）
6 ヵ月後までの変化量			
ダリドレキサント 10 mg (N = 142)	108	–12.33 (–22.029, –2.630)	0.0128
ダリドレキサント 25 mg (N = 270)	220	–4.25 (–12.742, 4.235)	0.3254
ダリドレキサント 50 mg (N = 137)	105	–2.46 (–12.253, 7.337)	0.6222
プラセボ (N = 128)	98	-	-
9 ヵ月後までの変化量			
ダリドレキサント 10 mg (N = 142)	99	–9.99 (–18.912, –1.072)	0.0282
ダリドレキサント 25 mg (N = 270)	191	–2.72 (–10.592, 5.159)	0.4983
ダリドレキサント 50 mg (N = 137)	97	–3.83 (–12.832, 5.179)	0.4041
プラセボ (N = 128)	80	-	-
12 ヵ月後までの変化量			
ダリドレキサント 10 mg (N = 142)	88	–14.31 (–24.805, –3.818)	0.0076
ダリドレキサント 25 mg (N = 270)	170	–9.19 (–18.448, 0.070)	0.0517
ダリドレキサント 50 mg (N = 137)	87	–8.76 (–19.342, 1.820)	0.1044
プラセボ (N = 128)	70	-	-

6 ヵ月後の評価時点には検証試験の期間が含まれ、長期継続投与試験の 12 週後に相当する。9 ヵ月後（24 週後）及び 12 ヵ月後（36 週後）も同様
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 11-13 を改変

5.3 効果の持続、耐薬性のまとめ

国内及び海外で実施した ID-078A305 及び ID-078A303 試験において、ダリドレキサントを長期に投与した際の有効性について検討した。ダリドレキサントを長期に投与した場合において、その有効性が減弱する傾向はみられず、投与開始後に認められた有効性は、投与開始の 1 年後まで維持されることが確認された。

6. 付録

表 6-1. 不眠症患者で有効性データが得られた臨床試験の内容

試験	試験実施国及び実施医療施設の数	試験開始 登録状況、 報告書日付 無作為化総数 ／目標例数	デザイン 対照群の種類	被験薬及び 対照薬 用量、投与経路、投与方法	試験の目的	被験者数 試験登録／ 試験完了	治験薬投与期間	性別 男性／女性 年齢中央値 （範囲）	診断 組入基準	主要評価項目
AC-078A201 モジュール 5.3.5.1.5	6 ヵ国（GER、HUN、ISR、ESP、SWE、及び USA）の 38 施設	2016 年 9 月 完了済み 2018 年 6 月 14 日 360 / 300	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、並行群	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、 ゾルピデム 10 mg、 プラセボ 1 日 1 回経口投与	有効性、PK、及び安全性	5 mg：60 / 56 10 mg：59 / 58 25 mg：60 / 59 50 mg：61 / 61 ゾルピデム：60 / 58 プラセボ：60 / 59	29 日間	男性 129／女性 230 47 歳 （18～64 歳）	DSM-5 に従い不眠障害と診断された成人患者（18～64 歳）	WASO におけるベースラインから Day 1/2 までの変化
AC-078A202 モジュール 5.3.5.1.6	2 ヵ国（GER 及び USA）の 10 施設	2016 年 11 月 完了済み 2018 年 6 月 20 日 58 / 50	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、5 期、5 投与群、クロスオーバー	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、 プラセボ 各投与期の連続 2 夜に 1 日 1 回経口投与	有効性、PK、及び安全性	Seq 1：12 / 10 Seq 2：11 / 11 Seq 3：12 / 12 Seq 4：12 / 12 Seq 5：11 / 9	5 つの治療期間で各 2 日間の投与	男性 19／女性 39 69 歳 （65～85 歳）	DSM-5 に従い不眠障害と診断された高齢患者（65 歳以上）	WASO におけるベースラインから Day 1/2 までの変化

試験	試験実施国及び実施医療施設の数	試験開始 登録状況、 報告書日付 無作為化総数 ／目標例数	デザイン 対照群の種類	被験薬及び 対照薬 用量、投与経路、投与方法	試験の目的	被験者数 試験登録／ 試験完了	治験薬投与期間	性別 男性／女性 年齢中央値 （範囲）	診断 組入基準	主要評価項目
ID-078A206 モジュール 5.3.5.1.7	日本の 27 施設	2019 年 4 月 完了済み 2020 年 11 月 24 日 47 / 40	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 期、4 投与群、クロスオーバー	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 プラセボ 各投与期の連続 2 夜に 1 日 1 回経口投与	有効性、PK、及び安全性	25-10-50-P：12/12 50-25-P-10：12/12 10-P-25-50：11/11 P-50-10-25：12/12	4 つの治療期間で各 2 日間の投与	男性 22／女性 25 52.0 歳（26～64 歳）	DSM-5 に従い不眠障害と診断された日本人患者（16～64 歳）	WASO におけるベースラインから Day 1/2 までの変化
ID-078A301 モジュール 5.3.5.1.1	10 ヵ国（AUS、CAN、CHE、GER、DNK、ESP、ITA、POL、SRB、USA）の 75 施設	2018 年 6 月 完了済み 2020 年 10 月 15 日 930 / 900	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群	ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg プラセボ 1 日 1 回経口投与	有効性及び安全性	25 mg：310 / 288 50 mg：310 / 285 プラセボ：310 / 280	12 週	男性 306／女性 624 59 歳（18～88 歳）	DSM-5 に従い不眠障害と診断された成人及び高齢患者	WASO のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化 LPS のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化

試験	試験実施国及び実施医療施設の数	試験開始 登録状況、 報告書日付 無作為化総数 ／目標例数	デザイン 対照群の種類	被験薬及び 対照薬 用量、投与経路、投与方法	試験の目的	被験者数 試験登録／ 試験完了	治験薬投与期間	性別 男性／女性 年齢中央値 （範囲）	診断 組入基準	主要評価項目
ID-078A302 モジュール 5.3.5.1.2	11 ヵ国（BEL、BGR、CAN、CZE、GER、FIN、FRA、HUN、KOR、SWE、USA）の 81 施設 このうち 11 ヵ国の 61 施設で被験者を無作為化	2018 年 5 月 完了済み 2020 年 11 月 13 日 924 / 900	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群	ダリドレキサント 10 mg ダリドレキサント 25 mg プラセボ 1 日 1 回経口投与	有効性及び安全性	10 mg： 307 / 283 25 mg： 309 / 280 プラセボ： 308 / 286	12 週	男性 286／ 女性 638 59 歳 （19～85 歳）	DSM-5 に従い不眠障害と診断された成人及び高齢患者	WASO のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化 LPS のベースラインから 4 週後及び 12 週後までの変化
ID-078A303 モジュール 5.3.5.1.3	14 ヵ国（BEL、BGR、CAN、CHE、GER、DNK、ESP、FIN、FRA、HUN、KOR、POL、SWE、USA）の 94 施設	2018 年 10 月 完了済み 2021 年 9 月 21 日 804 / 1260	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群	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 プラセボ 1 日 1 回経口投与	長期安全性	10 mg： 142 / 100 25 mg： 270 / 193 50 mg： 137 / 94 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）： 126 / 89 プラセボ： 128 / 83	40 週間	男性 229／ 女性 575 61 歳 （19～85 歳）	ID-078A301 及び ID-078A302 試験を完了した成人及び高齢患者	ダリドレキサントの長期安全性を評価

試験	試験実施国及び実施医療施設の数	試験開始 登録状況、 報告書日付 無作為化総数 ／目標例数	デザイン 対照群の種類	被験薬及び 対照薬 用量、投与経路、投与方法	試験の目的	被験者数 試験登録／ 試験完了	治験薬投与期間	性別 男性／女性 年齢中央値 （範囲）	診断 組入基準	主要評価項目
ID-078A304 モジュール 5.3.5.1.4	日本の 95 施設	2021 年 4 月 完了済み 2022 年 8 月 19 日 490 / 456	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群	ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg プラセボ	有効性及び安全性	25 mg： 163/157 50 mg： 163/156 プラセボ： 164/157	4 週	男性 246／ 女性 242 55.0 歳 （20～83 歳）	DSM-5 基準に従い不眠障害と診断された成人患者（18 歳～）	ベースラインから 4 週後までの sTST 及び sLSO の変化におけるプラセボとの比較
ID-078A305 モジュール 5.3.5.2.1	日本の 75 施設	2020 年 11 月 完了済み 2022 年 9 月 7 日 154/150	無作為化、オープンラベル、長期投与	ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg	長期安全性	25 mg： 52/41 50 mg： 102/81	52 週	男性 70／ 女性 84 53.5 歳 （19～89 歳）	DSM-5 基準に従い不眠障害と診断された成人患者（18 歳～）	ダリドレキサントの長期安全性を評価

AUS：オーストラリア、BEL：ベルギー、BGR：英国、CAN：カナダ、CHE：スイス、CZE：チェコ、DNK：デンマーク、ESP：スペイン、FIN：フィンランド、FRA：フランス、GER：ドイツ、HUN：ハンガリー、ISR：イスラエル、ITA：イタリア、KOR：韓国、POL：ポルトガル、SRB：セルビア、SWE：スウェーデン、USA：米国

出典：モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2、モジュール 5.3.5.1.3、モジュール 5.3.5.1.4、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、モジュール 5.3.5.2.1

表 6-2. 第 2 相及び第 3 相試験の重要な有効性の結果

試験	投与群	無作為化／試験完了被験者数	ベースラインからの変化の平均値（SD）			
			WASO（分）	LPS（分）	sTST（分）	sLSO（分）
AC-078A201 モジュール 5.3.5.1.5	ダリドレキサント： 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg ゾルピデム 10 mg プラセボ	360 / 351	Day 1/2： 5 mg：–28.99 (46.99) 10 mg：–33.75 (42.24) 25 mg：–39.64 (40.12) 50 mg：–45.49 (31.50) ゾルピデム：–31.23 (34.90) プラセボ：–20.98 (39.12) Day 28/29： 5 mg：–37.76 (57.14) 10 mg：–43.74 (38.40) 25 mg：–39.84 (33.22) 50 mg：–46.97 (33.99) ゾルピデム：–37.08 (36.93) プラセボ：–33.80 (40.77)	Day 1/2： 5 mg：–26.88 (45.42) 10 mg：–29.31 (26.79) 25 mg：–36.14 (34.34) 50 mg：–36.41 (26.71) ゾルピデム：–45.12 (32.82) プラセボ：–22.02 (46.63) Day 28/29： 5 mg：–22.02 (52.19) 10 mg：–36.91 (33.61) 25 mg：–38.71 (38.10) 50 mg：–35.73 (37.59) ゾルピデム：–45.84 (37.82) プラセボ：–28.91 (32.62)	1 週後： 5 mg：37.81 (48.11) 10 mg：41.27 (41.39) 25 mg：50.25 (63.74) 50 mg：49.10 (42.06) ゾルピデム：39.87 (36.29) プラセボ：33.31 (37.34) 4 週後： 5 mg：48.27 (56.16) 10 mg：59.09 (54.13) 25 mg：56.18 (51.53) 50 mg：77.40 (58.72) ゾルピデム：53.23 (35.50) プラセボ：52.72 (50.32)	1 週後： 5 mg：–13.46 (19.69) 10 mg：–16.49 (23.63) 25 mg：–15.47 (21.01) 50 mg：–20.19 (22.52) ゾルピデム：–14.23 (14.56) プラセボ：–7.29 (18.05) 4 週後： 5 mg：–13.38 (27.79) 10 mg：–21.07 (24.26) 25 mg：–15.50 (25.51) 50 mg：–23.65 (24.12) ゾルピデム：–19.98 (19.28) プラセボ：–16.32 (21.16)
AC-078A202 モジュール 5.3.5.1.6	ダリドレキサント： 5 mg 10 mg 25 mg 50 mg プラセボ	58 / 58	Day 1/2： 5 mg：–18.43 (49.76) 10 mg：–32.37 (38.49) 25 mg：–44.20 (45.24) 50 mg：–61.11 (42.12) プラセボ：–14.13 (46.25)	Day 1/2： 5 mg：–37.92 (48.76) 10 mg：–44.61 (41.28) 25 mg：–44.81 (41.56) 50 mg：–44.88 (44.22) プラセボ：–33.88 (41.74)	Day 1/2： 5 mg：27.02 (67.19) 10 mg：47.60 (66.43) 25 mg：56.16 (57.96) 50 mg：69.55 (69.47) プラセボ：32.77 (69.74)	Day 1/2： 5 mg：–14.87 (29.80) 10 mg：–23.45 (31.92) 25 mg：–23.03 (32.18) 50 mg：–26.92 (35.17) プラセボ：–13.90 (39.20)
ID-078A206 モジュール 5.3.5.1.7	ダリドレキサント： 10 mg 25 mg 50 mg プラセボ	47 / 47	Day 1/2： 10 mg：–37.968 (43.0833) 25 mg：–42.984 (34.6003) 50 mg：–50.878 (30.7205) プラセボ：–22.973 (38.0314)	Day 1/2： 10 mg：–39.468 (46.0104) 25 mg：–40.761 (44.4692) 50 mg：–43.862 (45.7543) プラセボ：–35.601 (43.1488)	Day 1/2： 10 mg：61.74 (58.334) 25 m：52.91 (64.273) 50 mg：74.10 (51.560) プラセボ：47.23 (67.770)	Day 1/2： 10 mg：–37.70 (39.145) 25 mg：–31.64 (46.144) 50 mg：–44.31 (37.578) プラセボ：–33.03 (44.177)

試験	投与群	無作為化／試験完了被験者数	ベースラインからの変化の平均値（SD）			
			WASO（分）	LPS（分）	sTST（分）	sLSO（分）
ID–078A301 モジュール 5.3.5.1.1	ダリドレキサント： 25 mg 50 mg プラセボ	930 / 853	4 週後： 25 mg：–20.485 (37.800) 50 mg：–29.925 (36.957) プラセボ：–10.630 (41.054) 12 週後： 25 mg：–25.275 (43.210) 50 mg：–29.995 (39.977) プラセボ：–16.385 (44.181)	4 週後： 25 mg：–29.404 (36.546) 50 mg：–29.672 (39.276) プラセボ：–20.466 (40.246) 12 週後： 25 mg：–31.946 (39.570) 50 mg：–32.836 (34.554) プラセボ：–24.527 (41.069)	4 週後： 25 mg：35.447 (48.562) 50 mg：44.572 (53.435) プラセボ：21.696 (44.035) 12 週後： 25 mg：49.069 (55.318) 50 mg：58.457 (61.414) プラセボ：38.476 (54.983)	4 週後： 25 mg：–16.082 (33.026) 50 mg：–15.272 (27.890) プラセボ：–6.642 (31.272) 12 週後： 25 mg：–21.433 (34.384) 50 mg：–18.382 (31.763) プラセボ：–11.112 (35.342)
ID-078A302 モジュール 5.3.5.1.2	ダリドレキサント： 10 mg 25 mg プラセボ	924 / 849	4 週後： 10 mg：–16.147 (39.296) 25 mg：–26.027 (43.818) プラセボ：–15.263 (41.313) 12 週後： 10 mg：–16.863 (45.483) 25 mg：–26.059 (45.202) プラセボ：–17.086 (51.717)	4 週後： 10 mg：–21.896 (48.963) 25 mg：–26.595 (39.270) プラセボ：–21.928 (41.105) 12 週後： 10 mg：–23.105 (46.989) 25 mg：–28.062 (41.836) プラセボ：–21.829 (47.583)	4 週後： 10 mg：41.674 (51.342) 25 mg：44.457 (50.673) プラセボ：28.287 (48.603) 12 週後： 10 mg：51.856 (56.732) 25 mg：55.912 (56.621) プラセボ：38.043 (54.986)	4 週後： 10 mg：–19.244 (33.466) 25 mg：–18.702 (34.996) プラセボ：–14.418 (32.515) 12 週後： 10 mg：–24.534 (33.327) 25 mg：–23.433 (32.296) プラセボ：–17.228 (34.439)

試験	投与群	無作為化／試験完了被験者数	ベースラインからの変化の平均値（SD）			
			WASO（分）	LPS（分）	sTST（分）	sLSO（分）
ID-078A303 モジュール 5.3.5.1.3	ダリドレキサント： 10 mg 25 mg 50 mg プラセボ	804 / 559	未評価	未評価	40 週後（検証試験から 52 週投与後）[1]： 10 mg：68.793 (62.902) 25 mg：64.775 (60.657) 50 mg：68.088 (70.535) プラセボ：53.835 (67.340) 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）[2]：28.107 (63.301)	40 週後（検証試験から 52 週投与後）[1]： 10 mg：–32.169 (35.061) 25 mg：–26.388 (46.777) 50 mg：–14.544 (53.989) プラセボ：–20.919 (31.417) 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）[2]：–10.067 (31.275)
ID-078A304 モジュール 5.3.5.1.4	ダリドレキサント： 25 mg 50 mg プラセボ	490 / 470	未評価	未評価	2 週後： 25 mg： 29.90 (41.549) 50 mg： 32.41 (38.751) プラセボ：15.44 (36.406)	2 週後： 25 mg：–10.21 (21.216) 50 mg：–16.69 (25.508) プラセボ：–5.08 (16.870)
			未評価	未評価	4 週後： 25 mg： 29.27 (39.714) 50 mg： 41.14 (49.322) プラセボ：21.72 (33.896)	4 週後： 25 mg：–12.95 (21.935) 50 mg：–16.94 (28.430) プラセボ：–5.81 (24.166)
ID-078A305 モジュール 5.3.5.2.1	ダリドレキサント： 25 mg 50 mg	154 / 122	未評価	未評価	52 週間後： 25 mg：80.52 (54.423) 50 mg：93.63 (57.498)	52 週間後： 25 mg：–32.31 (34.490) 50 mg：–36.85 (29.811)

1)：ベースラインは検証試験（ID-078A301 又は ID-078A302）の開始時
2)：ベースラインは長期継続投与試験開始時
出典：モジュール 5.3.5.1.1、モジュール 5.3.5.1.2、モジュール 5.3.5.1.3、モジュール 5.3.5.1.4、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、モジュール 5.3.5.2.1

7. 参考文献

[AJMC 2019] AJMC Perspectives. The Epidemiology of Insomnia in Older Adults and Current Treatment Landscape. Am J Manag Care. 2019.

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

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

[Buysse 2007] Buysse DJ, Thompson W, Scott J, Franzen PL, Germain A, Hall M, et al. Daytime symptoms in primary insomnia: a prospective analysis using ecological momentary assessment. Sleep Med. 2007;8(3):198-208.

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

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

[日本製薬工業協会 2016] 日本製薬工業協会. 治験における Patient Reported Outcomes－臨床開発担当者のための PRO 利用の手引き－日本製薬工業協会データサイエンス部会タスクフォース 7. 2016 Jun.