第 2 部（モジュール 2）

CTD の概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

略語一覧 12
1. 医薬品への曝露 15
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
1.1.1 ダリドレキサントの安全性評価 15
1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験 15
1.1.2.1 不眠障害患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験 15
1.1.2.2 第 1 相試験 19
1.1.3 安全性評価の統合解析 23
1.1.4 COVID-19 パンデミックの影響 23
1.1.5 安全性データの収集 24
1.1.5.1 不眠障害患者を対象とした第 3 相試験 24
1.1.5.2 不眠障害患者を対象とした国内第 2 相試験 26
1.1.5.3 第 1 相試験 26
1.2 全般的な曝露状況 27
1.2.1 各試験における治験薬への曝露 27
1.2.1.1 国内及び海外第 3 相試験における治験薬への曝露 27
1.2.1.2 長期投与試験における治験薬への曝露 28
1.2.1.3 第 2 相試験における治験薬への曝露 29
1.2.1.4 第 1 相臨床薬理試験における治験薬への曝露 30
1.2.2 試験の被験者 32
1.2.2.1 第 2 相試験及び第 3 相試験における選択基準及び除外基準 32
1.2.2.2 治験薬投与中止 32
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
1.3.1 人口統計学的特性 35
1.3.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 35
1.3.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 36
1.3.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 36
1.3.1.4 国内第 2 相試験（ID-078A206） 37
1.3.2 疾患特性 37
1.3.3 併用療法 37
1.3.3.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 37
1.3.3.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 38
1.3.3.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 38
1.3.3.4 国内第 2 相試験（ID-078A206） 38
1.3.4 既往歴及び／又は合併症 38
1.3.4.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 38
1.3.4.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 39

1.3.4.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 40
1.3.4.4 国内第 2 相試験（ID-078A206） 40
2. 有害事象 41
2.1 有害事象の解析 42
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 42
2.1.1.1 有害事象の概要 42
2.1.1.2 プラセボ導入期間における有害事象 46
2.1.1.3 二重盲検投与期の TEAE 46
2.1.1.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象 49
2.1.1.5 有害事象の重症度 49
2.1.2 死亡 53
2.1.3 重篤な有害事象 55
2.1.3.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 55
2.1.3.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 55
2.1.3.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 58
2.1.3.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）で認められた重篤な有害事象 58
2.1.3.5 その他の臨床試験 58
2.1.4 その他の重要な有害事象 61
2.1.4.1 特に注目すべき有害事象（AESI） 61
2.1.4.2 治験薬投与の早期中止に至った有害事象 65
2.1.4.3 その他の重要な安全性トピック 69
2.1.5 器官別有害事象の解析 71
2.1.5.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 71
2.1.5.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 72
2.1.5.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 74
2.1.5.4 国内第 2 相試験（ID-078A206） 75
2.2 個別有害事象の文章による説明 75
3. 臨床検査値の評価 76
3.1 血液学的検査 76
3.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 76
3.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 78
3.1.2.1 ID-078A301 試験 78
3.1.2.2 ID-078A302 試験 79
3.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 82
3.1.4 国内第 2 相試験（ID-078A206） 84
3.1.5 血液学的検査値異常に関する概要及び結論 84
3.2 血液生化学検査 84
3.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 84

3.2.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 86
3.2.2.1 ID-078A301 試験 86
3.2.2.2 ID-078A302 試験 89
3.2.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 91
3.2.4 国内第 2 相試験（ID-078A206） 93
3.2.5 血液生化学検査値異常に関する概要及び結論 93
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 94
4.1 バイタルサイン及び体重 94
4.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 94
4.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 94
4.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 94
4.1.4 国内第 2 相試験（ID-078A206） 94
4.1.5 バイタルサインに関する概要及び結論 95
4.2 心電図 95
4.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 95
4.2.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 96
4.2.2.1 ID-078A301 試験 96
4.2.2.2 ID-078A302 試験 98
4.2.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 100
4.2.4 国内第 2 相試験（ID-078A206） 101
4.2.5 QT 評価試験（ID-078-117） 101
4.2.6 心電図所見に関する概要及び結論 102
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 103
5.1 内因性要因 103
5.1.1 年齢及び性別 103
5.1.1.1 年齢 106
5.1.1.2 性別 106
5.1.2 BMI 107
5.1.3 併存疾患 107
5.1.3.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 108
5.1.3.2 国内長期投与試験（ID-078A305） 110
5.1.4 肝機能及び腎機能障害 112
5.1.4.1 軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者（ID-078-112 試験） 112
5.1.4.2 重度の腎機能障害を有する被験者（ID-078-115 試験） 112
5.1.5 呼吸器疾患 112
5.1.5.1 中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する被験者（ID-078-109 試験） 113
5.1.5.2 軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有する被験者（ID-078-110 試験） 113
5.1.5.3 重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有する被験者（ID-078-121 試験） 114

5.2 外因性要因 114
5.2.1 食事の影響 114
5.3 薬物相互作用 115
5.3.1 ジルチアゼム（中程度の CYP3A4 阻害剤） 115
5.3.2 ミダゾラム（CYP3A4 基質） 115
5.3.3 ワルファリン（CYP2C9 基質） 115
5.3.4 ロスバスタチン（BCRP 基質） 115
5.3.5 ダビガトランエテキシラート（P-gp 基質） 116
5.3.6 Citalopram（SSRI 抗うつ薬） 116
5.3.7 エタノール 116
5.3.8 エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）及びファモチジン（胃酸分泌阻害剤） . 117
5.4 妊娠及び授乳時の使用 117
5.4.1 妊娠時の使用 117
5.4.2 母乳中のダリドレキサント及びその主要な代謝物の量及び薬物動態の検討（ID-078-122 試験） 118
5.5 過量投与 118
5.5.1 過量投与に関する要約及び結論 120
5.6 薬物乱用 120
5.6.1 薬物乱用に関連する TEAE の概観 120
5.6.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）及び国内長期投与試験（ID-078A305） 120
5.6.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303） 121
5.6.2 ダリドレキサントの乱用性を検討した試験（ID-078-107） 122
5.6.3 薬物乱用に関する要約及び結論 123
5.7 退薬症候及び反跳現象 123
5.7.1 退薬症候 123
5.7.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 123
5.7.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 125
5.7.1.3 海外長期継続投与試験（ID-078A303） 127
5.7.1.4 退薬症候に関する結論 129
5.7.2 反跳性不眠 129
5.7.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 129
5.7.2.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 131
5.7.2.3 海外長期継続投与試験（ID-078A303） 133
5.7.2.4 反跳性不眠に関する結論 134
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響 134
5.8.1 自動車運転及び機械操作に対する影響の要約及び結論 138
5.9 翌朝の持ち越し効果 139

5.9.1 WAIS-IV 知能検査（符号） 139
5.9.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 139
5.9.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 139
5.9.2 睡眠日誌の VAS（朝の眠気） 139
5.9.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 139
5.9.2.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 140
5.9.2.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 142
5.9.3 翌朝の持ち越し効果の要約及び結論 143
5.10 日中の眠気 144
5.10.1 JESS（海外試験では ESS） 144
5.10.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 144
5.10.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 144
5.10.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 144
5.10.2 IDSIQ により評価した日中の眠気 144
5.11 長期投与時の有害事象 145
5.11.1 有害事象の発現時期 145
5.11.1.1 国内試験（ISS） 145
5.11.1.2 海外長期継続投与試験（ID-078A303） 145
5.11.2 長期投与時の有害事象に関する要約及び結論 145
5.12 自殺／自傷行為 146
5.12.1 国内臨床試験 146
5.12.2 海外臨床試験 146
5.12.3 自殺／自傷行為の要約及び結論 148
5.13 うつ病（うつ病の悪化を含む） 149
5.13.1 国内第 3 相試験（ID-078A304） 149
5.13.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302） 149
5.13.2.1 ID-078A301 試験 149
5.13.2.2 ID-078A302 試験 150
5.13.3 国内長期投与試験（ID-078A305） 150
5.13.4 うつ病／うつ病の悪化に関する要約及び結論 150
5.14 不安 150
5.15 転倒及び夜間の安全性 151
5.15.1 転倒に対するダリドレキサントの影響 151
5.15.2 夜間の姿勢安定性に対するダリドレキサントの作用（ID-078-118） 151
6. 市販後データ 153
7. 付録 154
7.1 治験薬と関連ありと判断された有害事象 154
7.2 海外長期継続投与試験（ID-078A303） 161

7.2.1 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 161
7.2.2 併用療法 161
7.2.3 既往歴及び／又は合併症 162
7.2.4 比較的よく見られる有害事象 162
7.2.4.1 有害事象の概要 162
7.2.4.2 二重盲検期の TEAE 163
7.2.4.3 特に注目すべき有害事象（AESI） 163
7.3 安全性評価の統合解析 164
8. 参考文献 252

表一覧

表 1-1. 不眠障害患者を対象として完了した第 2 相及び第 3 相試験 16
表 1-2. ダリドレキサントの第 1 相試験 20
表 1-3. 安全性の統合解析の要約 23
表 1-4. 第 2 相、第 3 相及び長期投与試験における被験者への曝露 27
表 1-5. 国内第 3 相試験の二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間（ID-078A304：SS 及び TWS） 28
表 1-6. 海外第 3 相試験の二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間（ID-078A301 及び ID-078A302：SS 及び TWS） 28
表 1-7. 国内長期投与試験の曝露期間（ID-078A305：SS） 29
表 1-8. 海外長期継続投与試験の二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間（ID-078A303：SS 及び TWS） 29
表 1-9. AC-078A201 試験の二重盲検期の曝露期間（SS） 30
表 1-10. 第 1 相試験での曝露 31
表 1-11. 二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した被験者（ID-078A304：FAS） 32
表 1-12. 二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した被験者（ID-078A301 及び ID-078A302 試験：FAS） 33
表 1-13. 二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した被験者（ID-078A303：FAS） 34
表 1-14. 二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した被験者（ID-078A305：FAS） 34
表 1-15. 国内第 3 相試験の人口統計学的特性（ID-078A304：SS） 35
表 1-16. 海外第 3 相試験の人口統計学的特性（ID-078A301 及び ID-078A302：FAS） 36
表 1-17. 国内長期投与試験の人口統計学的特性（ID-078A305：SS） 37
表 2-1. 各試験で使用した MedDRA 41
表 2-2. 国内第 3 相試験での有害事象の概要（ID-078A304：SS） 42
表 2-3. 海外第 3 相試験での有害事象の概要（ID-078A301 及び ID-078A302：SS 及び TWS） 43
表 2-4. 国内長期投与試験での有害事象の概要（ID-078A305：SS） 45
表 2-5. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A304：SS） 46
表 2-6. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A301 及び ID-078A302：SS） 47
表 2-7. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A305：SS） 48
表 2-8. 重症度別の TEAE の発現頻度（ID-078A304：SS） 49
表 2-9. 二重盲検期に報告された重症度別の TEAE の発現頻度及び重度の TEAE（ID-078A301 及び ID-078A302：SS） 51
表 2-10. 重症度別の TEAE の発現頻度（ID-078A305：SS） 53
表 2-11. 治療下で発現した重篤な有害事象（ID-078A301 及び ID-078A302：SS） 57
表 2-12. 治療下で発現した重篤な有害事象（ID-078A303：SS） 59
表 2-13. 国内第 3 相試験及び国内長期投与試験で見られた AESI（ID-078A304 及び ID-078A305：

SS） 62
表 2-14. 海外第 3 相試験で見られた AESI の概要（ID-078A301 及び ID-078A302：SS） 63
表 2-15. 二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE（ID-078A304：SS） 66
表 2-16. 二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE（ID-078A301 及び ID-078A302：SS） 67
表 2-17. 治験薬投与中止に至った TEAE（ID-078A305：SS） 69
表 2-18. 二重盲検期における SOC 別の TEAE の発現頻度（ID-078A304：SS） 72
表 2-19. 二重盲検期における SOC 別の TEAE の発現頻度（ID-078A301 及び ID-078A302：SS） .73
表 2-20. SOC 別の TEAE の発現頻度（ID-078A305：SS） 74
表 3-1. 血液学的検査：顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A304：SS） 77
表 3-2. 血液学的検査：二重盲検期に顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A301：SS） 79
表 3-3. 血液学的検査：二重盲検期に顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A302：SS） 81
表 3-4. 血液学的検査：顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A305：SS） 83
表 3-5. 血液学生化学検査：顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A304：SS） 85
表 3-6. 血液生化学検査：二重盲検期に顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A301：SS） 88
表 3-7. 血液生化学検査：二重盲検期に顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A302：SS） 90
表 3-8. 血液生化学検査：顕著な臨床検査値異常が見られた被験者 (ID-078A305：SS)..... 92
表 4-1. 二重盲検期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者（ID-078A304：SS） 96
表 4-2. 二重盲検期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者（ID-078A301：SS） 97
表 4-3. 二重盲検期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者（ID-078A302：SS） 99
表 4-4. 治療期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者（ID-078A305：SS） 101
表 5-1. 二重盲検期における主な TEAE（頭痛、転倒、浮動性めまい、疲労、傾眠、過量投与）に関する部分集団解析（ID-078A301、ID-078A302、ID-078A304：SS） 104
表 5-2. 二重盲検期における併存疾患の有無別の TEAE（いずれかの投与群、カテゴリーで 2 例以上、ID-078A304：SS） 109
表 5-3. 併存疾患の有無別の TEAE（いずれかの投与群、カテゴリーで 2 例以上、ID-078A305：SS） 111
表 5-4. 海外第 3 相試験及び海外長期継続投与試験の二重盲検期に発現した過量投与（ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303：SS） 119
表 5-5. 海外第 3 相試験及び海外長期継続投与試験の二重盲検期に発現した乱用に関連する TEAE（ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303：SS） 122
表 5-6. BWSQ 合計スコアの測定値及び変化量の要約（ID-078A304：SS） 124
表 5-7. 二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの BWSQ スコアの変化（ID-078A301 及び ID-078A302：TWS） 126
表 5-8. 二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの BWSQ スコアの変化（ID-078A303：TWS） 128

表 5-9. プラセボ run-out 期の sTST（分）及び sLSO（分）の測定値及びベースラインからの変化量の要約（ID-078A304：TWS） 130
表 5-10. WASO（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約（ID-078A301 及び ID-078A302：TWS） 131
表 5-11. LPS（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約（ID-078A301 及び ID-078A302：TWS） 132
表 5-12. sTST（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約（ID-078A301 及び ID-078A302：TWS） 133
表 5-13. sTST（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約（ID-078A303：TWS） 134
表 5-14. 各投与期間の Day 2 及び Day 5 に多く報告された有害事象（ID-078-108：All treated set） 138
表 5-15. 睡眠日誌 VAS（mm）（朝の眠気）の測定値及び変化量の要約（ID-078A304：SS） 140
表 5-16. 睡眠日誌 VAS（mm）（朝の眠気）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：SS） 141
表 5-17. 睡眠日誌 VAS（mm）（朝の眠気）の測定値及び変化量の要約（ID-078A305：SS） 143
表 7-1. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（ID-078A304：SS） 154
表 7-2. 治験薬と関連のある TEAE（ID-078A305：SS） 156
表 7-3. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 1%以上）（ID-078A301：SS） 157
表 7-4. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 1%以上）（ID-078A302：SS） 157
表 7-5. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 1%以上）（ID-078A303：SS） 158
表 7-6. 二重盲検投与期（前期）の治験薬と関連のある TEAE（ID-078A206：SS） 159
表 7-7. 二重盲検投与期（後期）の治験薬と関連のある TEAE（ID-078A206：SS） 160
表 7-8. 海外長期継続投与試験の人口統計学的特性（ID-078A303：FAS） 161
表 7-9. 有害事象の要約（ID-078A303：SS 及び TWS） 162
表 7-10. 二重盲検期に発現した TEAE（いずれかの投与群で 2%以上）（ID-078A303：SS） 163
表 7-11. 投与期間中の被験者の内訳（日本人） 164
表 7-12. 投与期間中の被験者の内訳（日本人以外） 165
表 7-13. 投与期間中の被験者の内訳（全体） 166
表 7-14. 投与期間中の治験薬曝露状況（日本人） 167
表 7-15. 投与期間中の治験薬曝露状況（日本人以外） 168
表 7-16. 投与期間中の治験薬曝露状況（全体） 169
表 7-17. 人口統計学的特性（日本人） 170
表 7-18. 人口統計学的特性（日本人以外） 173
表 7-19. 人口統計学的特性（全体） 175
表 7-20. 有害事象の概要（日本人） 178

表 7-21. 有害事象の概要（日本人以外）.....179
表 7-22. 有害事象の概要（全体）.....180
表 7-23. TEAE の発現頻度（日本人）.....181
表 7-24. TEAE の発現頻度（日本人以外）.....187
表 7-25. TEAE の発現頻度（全体）.....197
表 7-26. 発生時期別の TEAE（日本人）.....209
表 7-27. 発生時期別の TEAE（日本人以外）.....218
表 7-28. 発生時期別の TEAE（全体）.....229
表 7-29. 発生時期別の治療下で発現した重篤な有害事象（日本人）.....246
表 7-30. 発生時期別の治療下で発現した重篤な有害事象（日本人以外）.....248
表 7-31. 発生時期別の治療下で発現した重篤な有害事象（全体）.....250

図一覧

図 5-1. Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサント及びゾピクロンのプラセボ補正した SDLP の推定 LSM（ID-078-108：Driving performance set）.....135
図 5-2. 対称性解析：Day 2 及び Day 5 における各投与の SDLP のプラセボとの差（cm、95%CI を含む）（全体）の散布図（ID-078-108：Driving performance set）.....136
図 5-3. Day 2 及び Day 5 のダリドレキサント投与後の SDLP（cm）におけるプラセボとの差とダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）の散布図（全体）（ID-078-108：Driving performance set）.....137

略語一覧

AESI	Adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
AHI	Apnea/hypopnea index	無呼吸／低呼吸指数
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical therapeutic chemical	解剖治療化学
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24} / AUC_{0-48}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 h / 0 to 48 h	0 時間から 24/48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AV	Atrioventricular	房室
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
DORA	Dual orexin receptor antagonist	デュアルオレキシン受容体拮抗薬
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EDS	Excessive daytime sleepiness	日中の過剰な眠気
E_{max}	Maximum effect	最大作用
EOS	End-of-study	試験終了
EOT	End-of-treatment	投与終了
ESS	Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
HR	Heart rate	心拍数

ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
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
ISB	Independent Safety Board	独立安全性委員会
ISS	Integrated summary of safety	安全性統合解析
JESS	Japanese Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度（日本語版）
LPS	Latency to persistent sleep	持続入眠潜時
LS	Least squares	最小二乗
LSLV	Last subject, last visit	最後の被験者による最終来院
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
PT	Preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected with Bazett’s formula	Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia’s formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
SD	Standard deviation	標準偏差
SDLP	Standard deviation of the lateral position	横方向位置の標準偏差
sLSO	Subjective Latency of sleep onset	主観的入眠潜時
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Blood oxygen saturation level by pulse oximetry	パルスオキシメトリーによる酸素飽和度
SS	Safety set	安全性解析対象集団
SSRI	Selective serotonin re-uptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
$t_{½}$	Apparent terminal elimination half-life	見かけの終末相消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
THC	Tetrahydrocannabinol	テトラヒドロカンナビノール
T_{max}	Time to reach maximum plasma	最高血漿中濃度到達時間

	concentration	
TST	Total sleep time	総睡眠時間
TWS	Treatment withdrawal set	退薬期評価集団
ULN	Upper limit of the normal range	基準値上限
UN	Urea nitrogen	尿素窒素
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間
WHO	World health organization	世界保健機関

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 ダリドレキサントの安全性評価

本章では、主として国内で実施した第 3 相試験（ID-078A304）、長期投与試験（ID-078A305）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）から得られた安全性情報について述べる。また、国内で実施した第 2 相試験（ID-078A206）及び海外で実施した長期継続投与試験（ID-078A303）から得られた安全性データについても必要に応じて示した。特に長期投与時の安全性を評価した ID-078A305 試験において検討していない、又は十分な検討が行えなかった項目については ID-078A303 試験の成績も示した。

さらに、特別な集団、薬物相互作用、食事の影響等を評価した第 1 相臨床薬理試験で得られた安全性データについても示した。

「特に注目すべき有害事象（AESI）」としては、ダリドレキサントの薬理作用に関連する事象としてナルコレプシー様症状を取り上げ記載した。また、中枢神経系（CNS）に作用する薬剤に共通する問題として自殺関連事象についても AESI に含めた。

海外第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202）について、本章では、曝露状況、重篤な有害事象及び一部の重要な安全性情報についてのみ示し、詳細は治験総括報告書（モジュール 5.3.5.1.5 及びモジュール 5.3.5.1.6）に示した。

なお、本章における有害事象名は、特に記載のない限り ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）にて示した。

1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験

1.1.2.1 不眠障害患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験

不眠障害患者を対象にダリドレキサントの安全性を評価した第 2 相及び第 3 相試験を表 1-1 に要約した。すべての第 2 相及び第 3 相試験で 1 日 1 回夜に経口投与した。

表 1-1. 不眠障害患者を対象として完了した第 2 相及び第 3 相試験

試験	試験デザイン	安全性評価例数	投与群	治療期間	試験の目的
第 2 相試験					
国内 ID-078A206 試験（モジュール 5.3.5.1.7）	不眠障害の日本人被験者（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	日本人不眠障害患者を対象とした用量反応性試験
海外 AC-078A201 試験（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=359	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	海外用量反応性試験
海外 AC-078A202 試験（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	海外の高齢者を対象とした用量反応性試験

試験	試験デザイン	安全性評価例数	投与群	治療期間	試験の目的
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検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群試験	N=489	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	日本人を対象とした検証試験
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	日本人を対象とした長期投与試験
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 = 927	ダリドレキサント 25 mg（N = 310） ダリドレキサント 50 mg（N = 308） プラセボ（N = 309）	12 週	海外検証試験
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=920	ダリドレキサント 10 mg（N = 306） ダリドレキサント 25 mg（N = 308） プラセボ（N = 306）	12 週	海外検証試験

試験	試験デザイン	安全性評価例数	投与群	治療期間	試験の目的
海外 ID-078A303 試験（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安全性及び忍容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=801	ダリドレキサント 10 mg（N = 142） ダリドレキサント 25 mg（N = 268） 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 = 126）	40 週	長期継続投与試験

1.1.2.2 第 1 相試験

安全性を評価した第 1 相試験の 25 試験の概要を表 1-2 に示した。

これらの第 1 相試験の詳細は、「モジュール 2.7.2 臨床薬理の概要」及び「モジュール 2.7.6 個々の試験のまとめ」に示し、本項における詳細の記述は省略した。特別な集団及び状況下、薬物相互作用、食事の影響等における安全性について、必要に応じて記載した。

なお、第 1 相試験のダリドレキサントの QT 間隔への影響を評価した ID-078-117 試験の詳細は、「4.2.5 QT 評価試験」に記載した。

肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性については、第 1 相試験としてそれぞれ ID-078-112 試験及び ID-078-115 試験で実施し、5.1.4 肝機能及び腎機能障害に要約を記載した。

自動車運転への影響を評価した ID-078-108 試験の成績は 5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響に要約を記載した。

表 1-2. ダリドレキサントの第 1 相試験

試験	試験の目的	処方／用量	安全性評価例数
日本人を対象に、薬物動態及び薬力学を検討した試験			
海外 AC-078-105 （モジュール 5.3.3.3.1）	日本人及び白人被験者を対象としたダリドレキサントの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討	ダリドレキサント 25 mg、50 mg、プラセボ	41
国内 ID-078-116 （モジュール 5.3.3.1.3）	日本人健康成人及び高齢者を対象としたダリドレキサントの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討	ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ	48
単回投与試験及び反復投与試験			
海外 AC-078-101 （モジュール 5.3.3.1.1）	ダリドレキサントの薬物動態、薬力学、安全性、忍容性、2 種製剤の生物学的比較、マスバランスと代謝及び絶対的バイオアベイラビリティの評価	ダリドレキサント 5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、プラセボ	40
海外 AC-078-102 （モジュール 5.3.3.1.2）	ダリドレキサントの薬物動態、薬力学、安全性、忍容性の検討 パート A： 用量漸増反復、朝投与 パート B： 用量漸増単回、朝投与 パート C： 反復、夜投与	パート A： ダリドレキサント 10 mg、25 mg、 75 mg、プラセボ パート B： ダリドレキサント 5 mg、15 mg、25 mg、 プラセボ パート C： ダリドレキサント 25 mg、プラセボ	パート A： 31 パート B： 24 パート C： 30
内因性及び外因性要因について検討した試験			
海外 ID-078-112 （モジュール 5.3.3.3.2）	健康被験者と比較した、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者を対象としたダリドレキサントの薬物動態、安全性及び忍容性の検討	ダリドレキサント 25 mg	24
海外 ID-078-115 （モジュール 5.3.3.3.3）	健康被験者と比較した、重度の腎機能障害患者を対象としたダリドレキサントの薬物動態、安全性及び忍容性の検討	ダリドレキサント 25 mg	15
海外 AC-078-103 （モジュール 5.3.3.4.1）	中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムの、ダリドレキサントの薬物動態、安全性及び忍容性への影響の検討	ダリドレキサント 25 mg ジルチアゼム 240 mg	14

試験	試験の目的	処方／用量	安全性評価例数
海外 AC-078-104 （モジュール 5.3.3.4.2）	ダリドレキサントの薬物動態への食事の影響の検討及び CYP3A4 基質であるミダゾラム及びその代謝物 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態、安全性及び忍容性へのダリドレキサントの影響の検討	ダリドレキサント 25 mg ミダゾラム 2 mg	20
海外 ID-078-106 （モジュール 5.3.3.4.3）	BCRP 基質であるロスバスタチンの薬物動態へのダリドレキサント（定常状態）の影響及びトラフ時のダリドレキサントの薬物動態の検討	ダリドレキサント 25 mg ロスバスタチン 10 mg	20
海外 ID-078-113 （モジュール 5.3.1.1.1）	ダリドレキサントの薬物動態、安全性及び忍容性への食事の影響の検討	ダリドレキサント 50 mg（絶食） ダリドレキサント 50 mg（食後）	20
海外 ID-078-120 （モジュール 5.3.3.4.4）	胃内 pH 調整剤ファモチジン及び中程度の CYP3A4 誘導剤エファビレンツのダリドレキサントの薬物動態、安全性及び忍容性への影響の検討	ダリドレキサント 50 mg ファモチジン 40 mg エファビレンツ 600 mg	24
海外 ID-078-125 （モジュール 5.3.3.4.5）	P-gp の基質であるダビガトラン及び BCRP の基質であるロスバスタチンの薬物動態、安全性及び忍容性へのダリドレキサント（定常状態）の影響の検討	ダリドレキサント 50 mg ロスバスタチン 10 mg ダビガトランエテキシラート 75 mg	24
海外 ID-078-126 （モジュール 5.3.3.4.6）	CYP3A4 の基質であるミダゾラムとその代謝物 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態、安全性及び忍容性へのダリドレキサント（単回及び定常状態）の影響の検討、及び CYP2C9 の基質であるワルファリンの薬物動態、安全性及び忍容性へのダリドレキサント（単回）の影響の検討	ダリドレキサント 50 mg ミダゾラム 2 mg ワルファリン 25 mg	18
相互作用試験			
海外 ID-078-111 （モジュール 5.3.4.1.3）	ダリドレキサントとエタノールの薬物動態、薬力学に対する相互作用、安全性及び忍容性の検討	ダリドレキサント 50 mg エタノール 0.6 g/L プラセボ	22
海外 ID-078-114 （モジュール 5.3.4.1.4）	ダリドレキサントと選択的セロトニン再取り込み阻害剤 citalopram を併用した際の薬物動態、薬力学に対する相互作用、安全性及び忍容性の検討	ダリドレキサント 50 mg Citalopram 20 mg プラセボ	24

試験	試験の目的	処方／用量	安全性評価例数
安全性試験			
海外 ID-078-107 （モジュール 5.3.4.1.1）	ダリドレキサントの乱用性、薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の検討	ダリドレキサント 50 mg、100 mg、150 mg スボレキサント 150 mg ゾルピデム 30 mg プラセボ	219
海外 ID-078-108 （モジュール 5.3.4.1.2）	ダリドレキサントの自動車運転能力への影響、薬物動態、安全性及び忍容性の検討	ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg ゾピクロン 7.5 mg プラセボ	60
海外 ID-078-109 （モジュール 5.3.4.2.1）	中等度の COPD 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [1]、安全性及び忍容性への影響の検討 投与前、トラフ及び投与 9 時間後の薬物動態の評価	ダリドレキサント 50 mg プラセボ	28
海外 ID-078-110 （モジュール 5.3.4.2.2）	軽度から中等度の OSA 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [1]、安全性及び忍容性への影響の検討 投与前、トラフ及び投与 9 時間後の薬物動態の評価	ダリドレキサント 50 mg プラセボ	28
海外 ID-078-117 （モジュール 5.3.4.1.5）	治療用量及び supratherapeutic dose でのダリドレキサントの QTc への影響、及び薬物動態、安全性、忍容性の検討	ダリドレキサント 50 mg、200 mg モキシフロキサシン 400 mg プラセボ	36
海外 ID-078-118 （モジュール 5.3.4.1.6）	ダリドレキサントを就寝前に投与した際の夜間における、姿勢安定性への影響の検討	ダリドレキサント 25 mg、50 mg プラセボ	36
海外 ID-078-121 （モジュール 5.3.4.2.3）	重度の OSA 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [1]、安全性及び忍容性への影響の検討 投与前、トラフ及び投与 9 時間後の薬物動態の評価	ダリドレキサント 50 mg プラセボ	16
海外 ID-078-122 （モジュール 5.3.3.1.4）	ダリドレキサントを投与した際の母乳中のダリドレキサント及びその主要な代謝物の量及び薬物動態の検討	ダリドレキサント 50 mg	10
生物学的同等性試験			
国内 ID-078-124 （モジュール 5.3.1.2.1）	ダリドレキサント 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性の検討	ダリドレキサント 50 mg	64

試験	試験の目的	処方／用量	安全性評価例数
海外 ID-078-127 （モジュール 5.3.1.2.3）	ダリドレキサント 10 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性の検討	ダリドレキサント 50 mg	38

1)：呼吸機能及び睡眠パラメータで評価した薬力学

1.1.3 安全性評価の統合解析

国内で実施した第 3 相試験の ID-078A304 及び長期投与試験の ID-078A305 は、安全性の成績の統合解析（ISS：Integrated summary of safety）を行った。また、海外で実施した第 3 相試験の ID-078A301 及び ID-078A302 試験におけるダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボの安全性の成績の統合解析を行った。表 1-3 に統合解析の内容を要約した。

統合解析の結果は、「7 付録」に示した。

表 1-3. 安全性の統合解析の要約

カテゴリー	試験	症例数			
		プラセボ	ダリドレキサント		
			25 mg	50 mg	ダリドレキサント合計
国内第 3 相試験（日本人）	ID-078A304	164	163	162	325
	ID-078A305	-	52	102	154
	併合した症例数	164	215	264	479
海外第 3 相試験（日本人以外）	ID-078A301	309	310	308	618
	ID-078A302	306	308	-	308
	併合した症例数	615	618	308	926
全体	併合した症例数	779	833	572	1405

1.1.4 COVID-19 パンデミックの影響

2020 年 3 月 11 日に、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、世界保健機関（WHO）により世界的なパンデミックと宣言された。COVID-19 の流行は、ダリドレキサントの第 3 相試験及び長期投与試験の実施に以下の影響を及ぼした。

- ID-078A304 及び ID-078A305 試験の実施において、COVID-19 又はコロナウイルス感染が有害事象として報告された例が、ID-078A304 で 5 例、ID-078A305 で 9 例あった。これらの症例のうち、ID-078A304 の 3 例、ID-078A305 の 3 例は COVID-19 又はコロナウイルス感染を理由に治験薬投与を中止した。また、治験の実施時期にはワクチン接種が推奨されていたことから、治験中にワクチンの接種を行った被験者（ID-078A304：13.9%、ID-078A305：64.9%）も確認された。したがって両試験において報告された有害事象の中にはワクチン接種後の副反応が含まれている可能性が高い。

- ID-078A301 試験は、2020 年 2 月 25 日に完了［最後の被験者による最終来院（LSLV）］したため、実質的に COVID-19 の影響を受けなかった。
- ID-078A302 試験は、2020 年 5 月 14 日に完了（LSLV）した。2020 年 3 月に被験者の募集は完了し、すべての無作為化被験者が少なくとも Visit 6（Month 1）に達し、被験者の 90%以上が本試験を既に完了していた。したがって、本試験に対する COVID-19 の影響は限定的であった。

  COVID-19 パンデミックに関連した試験の実施又は処置に対する治験実施計画書からの逸脱は、29 例で報告された。COVID-19 感染確定の有害事象は報告されず、COVID-19 パンデミックにより治験薬投与及び／又は試験を早期に中止した被験者は 4 例であった（モジュール 5.3.5.1.2）。
- ID-078A303 試験は、2020 年 3 月時点で、被験者登録はほぼ完了し（登録被験者：776 例、96%）、その時点までに登録されていた被験者の 54.6%が二重盲検期の投与を完了した、あるいは早期に中止していた。COVID-19 により治験薬投与及び／又は試験を中止した被験者は 8 例であった（モジュール 5.3.5.1.3）。

1.1.5 安全性データの収集

1.1.5.1 不眠障害患者を対象とした第 3 相試験

国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）における安全性データは以下のように収集した。

1.1.5.1.1 有害事象

有害事象データの収集及び評価には、重篤性、重症度、転帰及び治験薬との関連性の評価を含めた。また、妊娠及びその転帰に関するデータを収集することとした。

1.1.5.1.2 特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI は、独立安全性委員会（ISB）手順書（個々の第 3 相試験の治験総括報告書の 16 章に添付）に記載された手順に従い ISB が判定した。AESI は治療下で発現した有害事象（TEAE）のうち以下のいずれかであるか、又は示唆されるものである。

- ナルコレプシー様症状
  - 日中の過剰な眠気（EDS）
  - カタプレキシー
  - 幻覚及び睡眠時麻痺を含む睡眠時異常行動
- 自殺／自傷行為

ダリドレキサントの薬理作用であるオレキシン受容体の拮抗作用は、睡眠を促進することから

不眠症の治療標的となる[Saper 2005] [Janto 2018]。一方で、オレキシン産生ニューロンの喪失はナルコレプシーと関係している[Zeitzer 2006]。ナルコレプシーは、a）過剰な眠気及びしばしば突然の日中の眠気、b）睡眠時麻痺、入眠時幻覚及び覚醒時幻覚を含む睡眠障害、c）カタプレキシーを特徴とする症候群である。デュアルオレキシン受容体拮抗薬（DORA）によるオレキシン受容体の拮抗作用が、ナルコレプシー症状の発現機序と全く同様であるとは考えられていないが[Brisbare-Roch 2007]、ナルコレプシー様症状に関連する徴候をモニタリングする必要はあると考えた。

また、中枢神経系に作用する薬剤に共通する事項として、自殺及び自傷行為のリスクに関する問題がある。ダリドレキサントの臨床試験においても、自殺及び自傷行為については AESI に含めた。

ダリドレキサントの第 2 相、第 3 相試験及び長期投与試験においては、AESI として、ナルコレプシー様症状［日中の過剰な眠気（EDS）、睡眠時麻痺及び幻覚を含む睡眠時異常行動及びカタプレキシー］及び自殺／自傷行為を判定するために ISB を組織し、治験中に発現した TEAE について AESI に該当するか判定を行った。

1.1.5.1.3 退薬症候及び反跳性不眠

国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）試験において、退薬症候及び反跳性不眠の評価を行った。国内長期投与試験（ID-078A305）はオープンラベル試験であり、プラセボ run-out 期を設けていなかったことからこれらの評価は行わなかった。

1.1.5.1.3.1 退薬症候

国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）試験において、ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票（BWSQ）の変化量により評価するとともに、プラセボ run-out 期における有害事象の評価及び心電図所見により評価した（第 5.7.1 項）。

1.1.5.1.3.2 反跳性不眠

国内第 3 相試験（ID-078A304）において反跳性不眠は、主観的総睡眠時間（sTST）、主観的入眠潜時（sLSO）のプラセボ run-out 期終了時とベースライン値との比較により評価した（第 5.7.2 項）。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における反跳性不眠は二重盲検期終了の翌晩の睡眠ポリグラフ（PSG）により測定した中途覚醒時間（WASO）及び持続入眠潜時（LPS）、及びプラセボ run-out 期の sTST を使用し、これらのパラメータをそれぞれのベースライン値と比較し評価した。

海外長期継続投与試験（ID-078A303）における反跳性不眠は、sTST を用いてプラセボ run-out 期とベースライン（ID-078A301 及び ID-078A302 のベースライン）の比較により評価した。

1.1.5.1.4 不眠症又は本剤の薬理作用に基づくその他の重要な安全性評価

不眠症又はダリドレキサントの薬理作用に基づくその他の重要な安全性として、翌朝の持ち越し効果（第 5.9 項）、日中の眠気（第 5.10 項）、不安（第 5.14 項）、薬物乱用（第 5.6 項）、過量投与（第 5.5 項）、自殺／自傷行為（第 5.12 項）及びうつ病／うつ病の悪化（第 5.13 項）の評価を行い各項に示した。

1.1.5.1.5 その他の安全性評価

その他の安全性として、血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン、体重、心電図、の評価を行った。臨床検査データについては、平均値の変化量、シフト解析、顕著な異常の評価を行った。

1.1.5.1.6 海外長期継続投与試験（ID-078A303 試験）の安全性の評価方法

ID-078A303 試験は、多施設共同、二重盲検、並行群間、無作為化、プラセボ対照、3 用量、40 週間の ID-078A301 及び ID-078A302 試験からの継続投与試験であった。ID-078A301 又は ID-078A302 試験で、ダリドレキサント群に割付けられた被験者は ID-078A303 試験でも同じ用量の投与を継続し、プラセボに割付けられた被験者はプラセボ又はダリドレキサント 25 mg のいずれかに 1：1 の比率で再無作為化された。ID-078A303 試験からダリドレキサント 25 mg の投与を開始した被験者群は「25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）」とする。

二重盲検期の治験薬投与終了（中止）後、最長 30 日間まで TEAE 及び重篤な有害事象を収集した。

本治験の安全性評価のベースラインは ID-078A301 及び ID-078A302 試験のベースラインとしたが、25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）及びこれに対応するプラセボについては、「継続投与試験のベースライン」を使用した。

1.1.5.2 不眠障害患者を対象とした国内第 2 相試験

ID-078A206 試験は、国内で実施した多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、PSG 測定による用量反応試験であった。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。

国内第 3 相試験（ID-078A304）と同様に安全性データの収集を行ったが、退薬症候及び反跳性不眠の評価は行わなかった。

1.1.5.3 第 1 相試験

自動車運転及び機械操作能力（第 5.8 項）、肝機能及び腎機能障害を有する被験者での安全性（第 5.1.4 項）、食事の影響（第 5.2.1 項）、薬物相互作用（第 5.3 項）、薬物乱用性（第 5.6 項）に

ついては、第 1 相試験において評価を行った。

本章では、これらの試験の詳細は記載していない。

第 1 相試験の詳細については、モジュール 2.7.2 臨床薬理の概要に記載した。

1.2 全般的な曝露状況

不眠障害患者を対象に実施した第 2 相試験及び第 3 相試験及び長期投与試験に参加した被験者の全曝露量（用量別の Subject-years）を表 1-4 に示した。

表 1-4. 第 2 相、第 3 相及び長期投与試験における被験者への曝露

	ダリドレキサント					プラセボ
	5 mg	10 mg	25 mg	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）	50 mg	
AC-078A201						
N	60	58	60	-	61	60
Subject-years	4.7	4.6	4.7	-	4.8	4.7
ID-078A 301						
N			310	-	308	309
Subject-years			68.1	-	69.2	69.3
ID-078A 302						
N		306	308	-		306
Subject-years		68.8	68.3	-		68.6
ID-078A 303						
N		142	268	126	137	128
Subject-years		88.1	169.8	80.2	83.3	73.5
ID-078A 304						
N			163		162	164
Subject-years			12.2		12.2	12.5
ID-078A 305						
N			52		102	
Subject-years			46.1		86.5	
AC-078A 202[1)]						
N	56	54	55		56	54
ID-078A206[1)]						
N		12	12		11	12

1)：AC-078A202 試験（2 日間のクロスオーバー試験）及び ID-078A206 試験（2 日間のクロスオーバー及び 12 日間の自宅投与）は、試験期間が短期間であったため曝露の Subject-years を算出しなかった。

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-1、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-1、モジュール 5.3.5.1.3 表 12-1、モジュール 5.3.5.1.5 表 12-1、モジュール 5.3.5.1.6 表 12-1、モジュール 5.3.5.1.4 表 12-1、モジュール 5.3.5.2.1 表 12-1 及びモジュール 5.3.5.1.7 表 15.3.1.2 を改変

1.2.1 各試験における治験薬への曝露

1.2.1.1 国内及び海外第 3 相試験における治験薬への曝露

国内第 3 相試験の ID-078A304 試験は、二重盲検期 4 週とその後 1 週のプラセボ run-out 期を設

けた試験であった。二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間の中央値は、各投与群間で同様であった（表 1-5）

海外第 3 相試験の ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験で、二重盲検期 12 週とその後 1 週のプラセボ run-out 期を設けた試験であった。二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間の中央値は、各投与群間でほぼ同様であった（表 1-6）。

表 1-5. 国内第 3 相試験の二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間（ID-078A304：SS 及び TWS）

	ダリドレキサント		プラセボ
	25 mg	50 mg	
二重盲検期投与期間（日）：SS			
N	163	162	164
平均（SD）	27.2 (3.77)	27.4 (3.83)	27.7 (2.36)
中央値（最小、最大）	28.0 (3, 31)	28.0 (3, 31)	28.0 (11, 31)
プラセボ run-out 期投与期間（日）：TWS			
N	157	156	157
平均（SD）	7.3 (0.93)	7.4 (0.92)	7.6 (1.14)
中央値（最小、最大）	7.0 (4, 10)	7.0 (5, 10)	7.0 (6, 14)

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-1、表 15.2.3 を改変

表 1-6. 海外第 3 相試験の二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間（ID-078A301 及び ID-078A302：SS 及び TWS）

	ID-078A301 試験			ID-078A302 試験		
	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ
	25 mg	50 mg		10 mg	25 mg	
二重盲検期投与期間（日）：SS						
N	310	308	309	306	308	306
平均（SD）	80.3 (15.5)	82.1 (11.3)	81.9 (13.1)	82.1 (12.7)	81.0 (14.5)	81.8 (13.1)
中央値（最小、最大）	84 (2, 122)	84 (15, 117)	84 (7, 145)	84 (5, 121)	84 (3, 117)	84 (2, 101)
プラセボ run-out 期投与期間（日）：TWS						
N	286	286	280	282	284	283
平均（SD）	8.5 (3.4)	8.6 (3.8)	8.3 (2.9)	8.4 (2.4)	8.4 (3.8)	8.6 (5.0)
中央値（最小、最大）	8 (2, 34)	8 (1, 35)	7 (4, 27)	8 (5, 22)	8 (1, 35)	7 (3, 49)

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-1、表 12-2、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-1、表 12-2 を改変

1.2.1.2 長期投与試験における治験薬への曝露

国内長期投与試験の ID-078A305 試験は、ダリドレキサントを 52 週間投与する試験であった。治験薬投与期の曝露期間の中央値は、各投与群間で同様であった（表 1-7）。オープンラベル試験であり、プラセボ run-out 期はなかった。

海外長期継続投与試験である ID-078A303 試験は、海外第 3 相試験の ID-078A301 及び ID-078A302 試験のプラセボ run-out 期の後に、それぞれの試験から移行する継続投与試験であった。本治験としては 40 週の二重盲検期の後に 1 週のプラセボ run-out 期を設けた。第 3 相試験からのダリドレキサントの投与期を通算すると最長 52 週であった。

二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間の中央値は、各投与群間で大きな違いはなかった（表 1-8）。

表 1-7. 国内長期投与試験の曝露期間（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント	
	25 mg	50 mg
投与期間（日）		
N	52	102
平均（SD）	323.8 (97.60)	309.7 (112.07)
中央値（最小、最大）	364.0 (1, 393)	364.0 (3, 371)

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-1 を改変

表 1-8. 海外長期継続投与試験の二重盲検期及びプラセボ run-out 期の曝露期間（ID-078A303：SS 及び TWS）

	ダリドレキサント			プラセボ	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）
	10 mg	25 mg	50 mg		
二重盲検期投与期間（日）：SS					
N	142	268	137	128	126
平均（SD）	226.6 (91.6)	231.4 (85.3)	222.2 (93.2)	209.7 (97.2)	232.3 (88.6)
中央値（最小、最大）	275 (2, 301)	277 (1, 321)	277 (1, 308)	274 (7, 298)	276 (9, 359)
プラセボ run-out 期投与期間（日）：TWS					
N	99	189	93	78	88
平均（SD）	8.0 (3.7)	8.4 (3.4)	8.8 (5.1)	7.9 (3.4)	8.3 (3.2)
中央値（最小、最大）	7 (2, 32)	7 (2, 35)	7 (4, 35)	7 (3, 30)	7 (3, 23)

出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 12-1 及び表 12-3 を改変

1.2.1.3 第 2 相試験における治験薬への曝露

ID-078A206 試験は、4 期のクロスオーバーデザインの二重盲検投与期（前期）と割付けられた投与順の最後の用量（4 期目の用量）を 12 日間服用する二重盲検投与期（後期）から構成された。無作為化された 47 例すべての被験者は、二重盲検投与期（前期）において規定された各投与期の 2 日間の治験薬服用を行った。また、二重盲検投与期（後期）において治験薬を服用した日数の平均値は、プラセボ、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 12.7、12.4、12.6 及び 12.7 日であった（モジュール 5.3.5.1.7）。

AC-078A201 試験では、全体で 359 例が二重盲検期での治験薬投与を受けた。そのうち、ダリドレキサント（すべての用量群を併合）を投与された被験者が 239 例（66.6%）、ゾルピデムを投与された被験者が 60 例（16.7%）、プラセボを投与された被験者が 60 例（16.7%）であった。二重盲検期の投与期間の中央値は、投与群を通してほぼ同様であった（表 1-9）。

AC-078A202 試験はクロスオーバー試験であり、無作為化された 58 例の被験者のうち、割付けられた 5 つの治験薬をすべて投与された被験者は 54 例であった。投与期間は各用量群で 2 日間であった。

表 1-9. AC-078A201 試験の二重盲検期の曝露期間（SS）

	プラセボ	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg	10 mg
二重盲検期投与期間（日）						
N	60	60	58	60	61	60
平均（SD）	28.7 (4.4)	28.9 (3.7)	28.7 (3.8)	28.6 (3.4)	28.5 (4.5)	28.9 (2.4)
中央値	29 (2, 36)	29 (3, 33)	29 (10, 35)	29 (11, 32)	29 (5, 32)	30 (14, 35)
（最小、最大）						

出典：モジュール 5.3.5.1.5 表 12-1 を改変

1.2.1.4 第 1 相臨床薬理試験における治験薬への曝露

第 1 相試験の 25 試験で、ダリドレキサントを投与された被験者は計 773 例であり、健康被験者が 608 例、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者が 16 例、重度の腎機能障害を有する被験者が 8 例、娯楽目的での鎮静剤使用者が 71 例、中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者が 28 例、軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者が 26 例、重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者が 16 例含まれていた。

これらの 711 例のうち、ダリドレキサント（最高 200 mg）を単回投与された被験者が 194 例、ダリドレキサント（最高 100 mg）を反復投与された被験者が 517 例であった。

臨床薬理試験の要約表を表 1-10 に示した。

表 1-10. 第 1 相試験での曝露

試験	N	ダリドレキサント用量	ダリドレキサント曝露
単回投与			
AC-078-101	30	5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg	単回投与
AC-078-102 パート B	18	5 mg、15 mg 又は 25 mg	単回投与
ID-078-107	71	50 mg、100 mg 及び 150 mg	単回投与
ID-078-112	24	25 mg	単回投与
ID-078-115	15	25 mg	単回投与
ID-078-117	36	50 mg 及び 200 mg	単回投与
ID-078-122	10	50 mg	単回投与
単回投与　小計	204		
複数回又は反復投与			
AC-078-102 パート A	24	10 mg、25 mg 又は 75 mg	5 日間
AC-078-102 パート C	24	25 mg	24 例 7 日間、4 例 8 日間
AC-078-103-ジルチアゼム [1)]	13	25 mg	2 × 単回投与
AC-078-104	20	25 mg	単回及び 5 日間
AC-078-105	33	25 mg 又は 50 mg	5 日間
ID-078-106	20	25 mg	8 日間
ID-078-108	60	50 mg 及び 100 mg	4 日間
ID-078-109	28	50 mg	5 日間
ID-078-110	26	50 mg	5 日間
ID-078-111[1)]	21	50 mg	2 × 単回投与
ID-078-113	20	50 mg	2 × 単回投与
ID-078-114	24	50 mg	3 × 単回投与
ID-078-116	36	10 mg、25 mg 又は 50 mg	4 日間
ID-078-118	36	25 mg 及び 50 mg	2 × 単回投与
ID-078-120	24	50 mg	3 × 単回投与
ID-078-121	16	50 mg	5 日間
ID-078-124	64	50 mg	2 × 単回投与
ID-078-125	24	50 mg	8 日間
ID-078-126	18	50 mg	単回及び 7 日間
ID-078-127	38	50 mg	2 × 単回投与
反復投与　小計	569		
合計	773		

N：ダリドレキサントの投与を受けた被験者数
1)：クロスオーバーデザイン、被験者はウォッシュアウト期間により区切られた 2 回の単回投与を受けた。1 例がダリドレキサントの投与前に試験を中止した。
出典：モジュール 2.7.2 表 1-2 を改変

1.2.2 試験の被験者

1.2.2.1 第 2 相試験及び第 3 相試験における選択基準及び除外基準

不眠障害患者を対象とした第 2 相試験、第 3 相試験及び長期投与試験（継続投与試験の ID-078A303 を除く）の選択及び除外基準の詳細はモジュール 2.7.3 第 1.2.2 項に記載した。これらの試験では、段階的な選択手順を用いて慢性の中等度から重度の不眠障害の被験者集団を組み入れた。

1.2.2.2 治験薬投与中止

1.2.2.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験では、19 例（3.9%）が二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した（表 1-11）。中止の主な理由は、被験者による中止の申し出及び有害事象であった。

治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

表 1-11. 二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した被験者（ID-078A304：FAS）

	ダリドレキサント			
	25 mg N=163	50 mg N=162	プラセボ N=163	合計 N=488
二重盲検期の治験薬投与早期中止	6 (3.7)	6 (3.7)	7 (4.3)	19 (3.9)
二重盲検期の治験薬投与の早期中止理由				
被験者による中止の申し出	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	6 (1.2)
死亡	0	0	0	0
有害事象	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.2)	6 (1.2)
妊娠	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
医師による決定	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
治験依頼者による中止	0	0	0	0
その他	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 10-2 を改変

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

ID-078A301 試験では、74 例が二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した（表 1-12）。主な理由は、有害事象、被験者による中止の申し出、有効性の欠如であった。

治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、投与群を通して同程度であった。

ID-078A302 試験では、64 例が二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した（表 1-12）。主な理由は、有害事象、被験者による中止の申し出、有効性の欠如であった。

治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

いずれの試験においても、有害事象により治験薬の投与を早期に中止した症例はプラセボが最も高かった。

表 1-12. 二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した被験者（ID-078A301 及び ID-078A302 試験：FAS）

	ID-078A301 試験			ID-078A302 試験		
	ダリドレキサント			ダリドレキサント		
	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
二重盲検期の治験薬投与早期中止	24 (7.7)	22 (7.1)	28 (9.0)	23 (7.5)	23 (7.4)	18 (5.8)
二重盲検期の治験薬投与の早期中止理由						
有害事象	7 (2.3)	3 (1.0)	10 (3.2)	6 (2.0)	4 (1.3)	7 (2.3)
有効性の欠如	5 (1.6)	6 (1.9)	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	5 (1.6)
被験者による中止の申し出	8 (2.6)	8 (2.6)	9 (2.9)	10 (3.3)	13 (4.2)	4 (1.3)
追跡不能	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
死亡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0
その他	2 (0.6)	4 (1.3)	2 (0.6)	2 (0.7)	0	2 (0.6)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.1.1-3.1 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 15.1.1-3.1 を改変

1.2.2.2.3 海外長期継続投与試験（ID-078A303）

ID-078A301 及び ID-078A302 試験を完了した被験者の約半数（1702 例中 804 例）が ID-078A303 試験に参加した。このうち、801 例（99.6%）が治験薬の投与を受けた。長期継続投与試験への参加率が低かったが、ID-078A303 試験に参加しない理由は収集していなかった。

ID-078A303 試験では、251 例が二重盲検期の治験薬投与を早期に中止し、プラセボ（39.1%）で最も高く、中止の理由で最も多かったのは有効性の欠如であった（表 1-13）。

治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、各投与群で大きな違いはなかった。

表 1-13. 二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した被験者（ID-078A303：FAS）

	ダリドレキサント				25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）
	10 mg N = 142	25 mg N = 270	50 mg N = 137	プラセボ N = 128	N = 127
二重盲検期の治験薬投与早期中止	43 (30.3)	78 (28.9)	44 (32.1)	50 (39.1)	36 (28.3)
二重盲検期の治験薬投与早期中止理由					
有害事象	2 (1.4)	10 (3.7)	9 (6.6)	6 (4.7)	6 (4.7)
有効性の欠如	15 (10.6)	29 (10.7)	13 (9.5)	29 (22.7)	10 (7.9)
被験者による中止の申し出	12 (8.5)	23 (8.5)	8 (5.8)	8 (6.3)	9 (7.1)
追跡不能	1 (0.7)	4 (1.5)	2 (1.5)	0	0 3 (2.4)
死亡	1 (0.7)	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0
その他	12 (8.5)	12 (4.4)	12 (8.8)	7 (5.5)	8 (6.3)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 15.1.1-3.1 を改変

1.2.2.2.4 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験では、32 例（20.8%）が治療期において治験薬の投与を早期に中止した（表 1-14）。中止の主な理由は、被験者による中止の申し出及び有害事象であった。

治験薬の投与を早期に中止した被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg と 50 mg で同程度であった。

表 1-14. 二重盲検期において治験薬の投与を早期に中止した被験者（ID-078A305：FAS）

	ダリドレキサント		合計
	25 mg N=52	50 mg N=102	N=154
二重盲検期の治験薬投与早期中止	11 (21.2)	21 (20.6)	32 (20.8)
二重盲検期の治験薬投与の早期中止理由			
被験者による中止の申し出	5 (9.6)	10 (9.8)	15 (9.7)
死亡	0	0	0
有害事象	5 (9.6)	6 (5.9)	11 (7.1)
妊娠	1 (1.9)	0	1 (0.6)
追跡不能	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
医師による決定	0	4 (3.9)	4 (2.6)
治験依頼者による中止	0	0	0
その他	0	1 (1.0)	1 (0.6)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 10-2 を改変

1.2.2.2.5 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験では 47 例が無作為化されたが、早期に治験薬の投与を中止した症例はなかった。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

1.3.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験における被験者の人口統計学的特性を表 1-15 に示した。被験者はすべてアジア人で、男女ほぼ半数ずつであり、平均年齢は 54.5 歳（65 歳以上の高齢者：30.1%）、BMI 25.0～30.0（以下）は 23.3%であった。

表 1-15. 国内第 3 相試験の人口統計学的特性（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ	合計
	N=163	N=162	N=164	N=489
年齢 (歳)				
平均 (SD)	54.4 (13.73)	54.8 (13.78)	54.4(14.35)	54.5(13.93)
年齢 (歳) [n(%)]				
18 - 64	114 (69.9)	114 (70.4)	114 (69.5)	342 (69.9)
65 -	49 (30.1)	48 (29.6)	50 (30.5)	147 (30.1)
性別 [n(%)]				
男性	77 (47.2)	80 (49.4)	89 (54.3)	246 (50.3)
女性	86 (52.8)	82 (50.6)	75 (45.7)	243 (49.7)
人種 [n(%)]				
アジア人	163 (100.0)	162 (100.0)	164 (100.0)	489 (100.0)
BMI (kg/m^2)				
平均 (SD)	22.56 (3.111)	22.84 (3.086)	22.61 (3.314)	22.67 (3.168)
BMI (kg/m^2) [n (%)]				
< 25.0	129 (79.1)	123 (75.9)	122 (74.4)	374 (76.5)
25.0 - 30.0	33 (20.2)	39 (24.1)	42 (25.6)	114 (23.3)
> 30.0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 15.1.7 を改変

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

海外第 3 相試験における被験者の人口統計学的特性を表 1-16 に示した。被験者は女性が多く、大多数は白人であった。平均年齢は、55.1～57.1 歳（65 歳以上の高齢者：39.0～39.4%）、BMI 25.0～30.0（以下）は、37.1～43.5%、BMI > 30.0 は 15.3～20.3%であった。

表 1-16. 海外第 3 相試験の人口統計学的特性（ID-078A301 及び ID-078A302：FAS）

	ID-078A301 試験			ID-078A302 試験		
	ダリドレキサント			ダリドレキサント		
	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)
年齢 (歳)						
平均 (SD)	55.8 (15.3)	55.5 (15.3)	55.1 (15.4)	57.1 (14.0)	56.3 (14.4)	56.7 (14.1)
年齢 (歳) [n (%)]						
< 18	0	0	0	0	0	0
18 - < 65	189 (61.0)	189 (61.0)	188 (60.6)	186 (60.6)	188 (60.8)	187 (60.7)
65 - < 75	103 (33.2)	102 (32.9)	105 (33.9)	99 (32.2)	110 (35.6)	98 (31.8)
75 - < 85	16 (5.2)	18 (5.8)	17 (5.5)	22 (7.2)	11 (3.6)	22 (7.1)
≥ 85	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
高齢者 [n (%)]						
≥ 65	121 (39.0)	121 (39.0)	122 (39.4)	121 (39.4)	121 (39.2)	121 (39.3)
性別 [n (%)]						
女性	215 (69.4)	199 (64.2)	210 (67.7)	215 (70.0)	218 (70.6)	205 (66.6)
人種 [n (%)]						
黒人又はアフリカ系アメリカ人	19 (6.1)	30 (9.7)	28 (9.0)	16 (5.2)	26 (8.4)	29 (9.4)
アジア人	3 (1.0)	4 (1.3)	2 (0.6)	14 (4.6)	11 (3.6)	10 (3.2)
白人	287 (92.6)	274 (88.4)	278 (89.7)	273 (88.9)	271 (87.7)	267 (86.7)
地域 [n (%)]						
米国	99 (31.9)	97 (31.3)	104 (33.5)	103 (33.6)	108 (35.0)	114 (37.0)
BMI						
平均 (SD) (kg/m²)	26.6 (4.4)	26.3 (4.3)	26.4 (4.1)	26.0 (4.3)	26.1 (4.2)	26.2 (4.3)
< 25.0	122 (39.4)	127 (41.0)	118 (38.1)	146 (47.6)	135 (43.7)	135 (43.8)
25.0 - ≤ 30.0	125 (40.3)	128 (41.3)	135 (43.5)	114 (37.1)	120 (38.8)	119 (38.6)
> 30.0	63 (20.3)	55 (17.7)	57 (18.4)	47 (15.3)	54 (17.5)	54 (17.5)

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.1.4-1.1 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 15.1.4-1.1 を改変

1.3.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 における被験者の人口統計学的特性を表 1-17 に示した。被験者はすべてアジア人で、性別は女性がやや多く（54.5%）、平均年齢は 54.4 歳（65 歳以上の高齢者：30.5%）、BMI25.0～30.0（以下）は 27.3%であった。

表 1-17. 国内長期投与試験の人口統計学的特性（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N=52	ダリドレキサント 50 mg N=102	合計 N=154
年齢 (歳)			
平均 (SD)	54.8 (12.93)	54.2 (15.00)	54.4 (14.29)
年齢 (歳) [n(%)]			
18 - 64	36 (69.2)	71 (69.6)	107 (69.5)
65 -	16 (30.8)	31 (30.4)	47 (30.5)
性別 [n(%)]			
男性	24 (46.2)	46 (45.1)	70 (45.5)
女性	28 (53.8)	56 (54.9)	84 (54.5)
人種 [n(%)]			
アジア人	52 (100.0)	102 (100.0)	154 (100.0)
BMI (kg/m^2)			
平均 (SD)	22.64 (3.243)	22.95 (3.236)	22.85 (3.231)
BMI (kg/m^2) [n (%)]			
< 25.0	39 (75.0)	72 (70.6)	111 (72.1)
25.0 - 30.0	12 (23.1)	30 (29.4)	42 (27.3)
> 30.0	1 (1.9)	0	1 (0.6)

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.1.1.7 を改変

1.3.1.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験における被験者はすべてアジア人で、男女ほぼ半数ずつであり、平均年齢は 50.4 歳、性別は女性がやや多く（53.2%）、BMI 25.0～30.0（以下）は 19.1%であった。本試験では、高齢者（65 歳以上）は対象としていなかった（モジュール 5.3.5.1.7 表 10-3）。

1.3.2 疾患特性

個々の試験のベースラインにおける睡眠に関連するパラメータは、各治験総括報告書に記載した。

1.3.3 併用療法

1.3.3.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験において、併用療法（治験参加に同意した時点から治験終了までに実施した

すべての治療）があった被験者は、安全性解析対象集団（SS）の 38.4%であり。COVID-19 ワクチンが使用された被験者は 13.9%であった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.1.13）。

二重盲検期に併用薬として報告があった症例は 155 例（31.7%）であった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.1.14）。いずれかの投与群で 5%以上に使用されていた併用薬は、ロキソプロフェンナトリウムで 36 例（7.4%）［25 mg：14 例（8.6%）、50 mg：10 例（6.2%）、プラセボ：12 例（7.3%）］であった。投与群間で大きな違いは認められなかった。

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

ID-078A301 及び ID-078A302 試験における併用療法（ベースライン時に実施中の治療又は二重盲検期に開始した治療）は各治験総括報告書に記載した。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験の SS における被験者の約 60%がベースライン時に併用療法を実施中であり、投与群を通して同様であった。単剤療法として最も高頻度で報告された ATC クラスは、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（9～10%）、抗炎症プロピオン酸誘導体（9～10%）、甲状腺ホルモン（9～11%）、選択的 β 遮断薬（8～10%）並びにアンジオテンシン変換酵素阻害薬（8～9%）及びアンジオテンシン II 受容体遮断薬（7～8%）などの高血圧治療薬であった（モジュール 5.3.5.1.1 第 10.6 項、モジュール 5.3.5.1.2 第 10.6 項）。

1.3.3.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験において、併用療法（治験参加に同意した時点から治験終了までに実施したすべての治療）があった被験者は、全体（SS）の 86.4%であった。最も多くの被験者で報告された併用療法は COVID-19 ワクチンであり、64.9%の被験者で使用された（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.1.3.2）。

1.3.3.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験で、併用療法として報告があった被験者は 14 例（29.8%）であった。複数の被験者から報告があったのは、酸化マグネシウム（3 例、6.4%）、デキストロメトルファン臭化水素酸塩（2 例、4.3%）、ロキソプロフェンナトリウム（2 例、4.3%）、モンテルカストナトリウム（2 例、4.3%）、アセトアミノフェン（2 例、4.3%）、ロスバスタチンカルシウム（2 例、4.3%）及びトラネキサム酸（2 例、4.3%）であった（モジュール 5.3.5.1.7 表 15.1-7.1）。

1.3.4 既往歴及び／又は合併症

1.3.4.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

- 合併症

ID-078A304 試験において、スクリーニング時に合併症を有していた被験者は、全体（SS）の 68.5%であった。最も多くの被験者で見られた合併症は、脂質異常症であり 19.0%であった。また、5%以上の被験者で見られた合併症は、高血圧（15.5%）、高尿酸血症（7.2%）、季節性アレル

ギー（10.6%）、頭痛（6.3%）、アレルギー性鼻炎（6.3%）、背部痛（6.1%）、便秘（5.3%）であり、投与群間での大きな偏りは見られなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.1.10）。

- 既往歴

スクリーニング時に関連のある病歴の報告があった被験者は全体（SS）の 10.6%であった。最も多かったのはうつ病（1.2%）であった。また、大うつ病が 0.8%で報告されていた。うつ病の他に 1%以上の被験者で報告されたものはなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.1.9）。

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

- 合併症

スクリーニング時に合併症の報告があった被験者は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験の最大の解析対象集団（FAS）でそれぞれ 646 例（69.5%）及び 678 例（73.4%）であり、投与群間で同様であった。

高頻度で報告された合併症は、高コレステロール血症（5.5～8.0%）、高脂血症（3.9～6.1%）、肥満（4.9～7.5%）及び 2 型糖尿病（4.6～5.2%）を含む代謝および栄養障害（22.9～25.2%）、主に高血圧（22.3～28.5%）を含む血管障害（24.0～31.1%）、並びに変形性関節症（7.8～10.6%）及び背部痛（3.8～4.1%）を含む筋骨格系および結合組織障害（21.3～26.0%）であった。内分泌障害は、被験者の 9.4%及び 12.9%で報告され、主に甲状腺機能低下症（7.7～9.7%）であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.1.5-2.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 15.1.5-2.1）。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で合併症として報告された精神障害は、43 例（4.6%）及び 23 例（2.5%）であった。このうち、うつ病（治療の必要がないもの）は、4 例及び 6 例（それぞれ 0.4%及び 0.6%）であった。

- 既往歴

治験への参加に同意した時点で、持続していない処置歴又は診断歴は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験の FAS で、それぞれ 535 例（57.5%）及び 496 例（53.7%）の被験者で報告され、投与群間で同様であった。

精神障害の既往歴は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験でそれぞれ 54 例（5.8%）及び 63 例（6.8%）で報告され、最も多かった精神障害は、うつ病（それぞれ 2.6%及び 4.1%）であり、更に、大うつ病が 7 例及び 8 例（それぞれ 0.8%及び 0.9%）、不安が 4 例及び 7 例（それぞれ 0.4%及び 0.8%）で報告された。

神経系障害の既往は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験でそれぞれ 29 例（3.1%）及び 33 例（3.6%）で報告され、最も多かった神経系障害は、ID-078A301 試験で片頭痛（6 例、0.6%）、ID-078A302 試験で手根管症候群及び脳血管発作（各 7 例、0.8%）であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.1.5-1.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 15.1.5-1.1）。

1.3.4.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

• 合併症

ID-078A305 試験において、スクリーニング時に合併症を有していた被験者は、全体（SS）の 79.2%であった。本試験では、急性でなく安定した精神疾患であれば治療中であっても参加が可能であったが、精神障害を有する被験者は 26.0%であった。精神疾患ではうつ病が最も多く（13.0%）、大うつ病（6.5%）が続いた。精神疾患以外では、最も多くの被験者で見られた合併症は脂質異常症であり 24.0%であった。また、全体の 5%以上の被験者で見られた合併症は、高血圧（18.2%）、季節性アレルギー（13.6%）、便秘（11.7%）、アレルギー性鼻炎（8.4%）、高尿酸血症（7.1%）、閉経期症状（5.8%）、高コレステロール血症（5.2%）、高脂質症（5.2%）、頭痛（5.2%）であった。投与群間での大きな偏りは見られなかった（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.1.2.2）。

• 既往歴

スクリーニング時に関連のある病歴の報告があった被験者は全体（SS）の 8.4%であった。レストレスレッグス症候群が 2 例（1.3%）で報告された他には、2 例以上で報告された病歴はなかった。病歴の報告があった被験者はダリドレキサント 50 mg で 13 例（12.7%）であったが、25 mg ではいなかった（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.1.2.1）。

1.3.4.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験で、合併症として 1 件以上の報告があったのは 24 例（51.1%）であり、最も多かったのは脂質異常症の 7 例（14.9%）、次いで高血圧の 4 例（8.5%）であった（モジュール 5.3.5.1.7 表 15.1-5.1）。関連のある病歴の報告があったのは 3 例（6.4%）であり、腸間膜動脈瘤、胆石症及び副鼻腔炎がそれぞれ 1 例（2.1%）ずつであった（モジュール 5.3.5.1.7 表 15.1-4.1）。

2. 有害事象

有害事象は、eCRF により収集し、報告された用語を MedDRA PT にコード化した。各試験で使用した MedDRA のバージョンは表 2-1 に示した。なお、本 CTD の作成にあたり海外試験の有害事象の日本語訳には MedDRA Ver. 25.0 を参照した。

TEAE は、治験薬の因果関係を問わず、治験薬の投与期間中及び投与終了後に発現したものとし、各試験において詳細を定義した。

国内第 3 相試験（ID-078A304）での TEAE は、二重盲検期の治験薬投与開始から二重盲検期の治験薬投与終了（又は中止）の 30 日後までに発現した有害事象とした。プラセボ run-out 期に発現した有害事象も要約した。

国内長期投与試験（ID-078A305）での TEAE は、治験薬投与開始から本治験の治験薬投与終了（中止）の 5 日後までに発現した有害事象とした。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）での TEAE は、二重盲検期の治験薬投与開始から、二重盲検期の治験薬の投与終了（又は中止）の 30 日後、又は長期継続投与試験 ID-078A303 試験への登録のいずれか早い方の時点までに発現又は悪化した有害事象と定義した。プラセボ run-out 期に発現した有害事象も要約した。

海外長期継続投与試験（ID-078A303）での TEAE は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験を完了し、ID-078A303 試験の開始以降、治験薬の投与終了（又は中止）の 30 日後までに発現した有害事象とした。プラセボ run-out 期に発現した有害事象も要約した。

国内第 2 相試験（ID-078A206）での TEAE は、二重盲検投与期（前期）のクロスオーバーデザインの各投与期の Day 1 から最終投与（Day 2）の 5 日後まで、又は二重盲検投与期（後期）の最終投与（又は中止）の 5 日後までに発現した有害事象とした。

治験薬投与終了又は中止の 30 日後までに報告された重篤な有害事象は、すべて重篤な有害事象の報告書に記載するとともに、eCRF により収集した。

治験薬投与終了又は中止の 30 日後までに妊娠が明らかになった場合は、妊娠報告書により情報を収集し、妊娠の転帰について追跡することとした。

表 2-1. 各試験で使用した MedDRA

試験	試験番号	MedDRA バージョン
国内第 3 相試験	ID-078A304	Ver. 25.0
海外第 3 相試験	ID-078A301 ID-078A302	Ver. 22.1
国内長期投与試験	ID-078A305	Ver. 25.0
海外長期継続投与試験	ID-078A303	Ver. 22.1
国内第 2 相試験	ID-078A206	Ver. 23.0
安全性統合解析（ISS）	-	Ver. 25.0

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）における有害事象の概要

ID-078A304 で報告された有害事象の概要を表 2-2 に示した。

被験者ごとの有害事象一覧は、治験総括報告書（モジュール 5.3.5.1.4 一覧表 2-6.01）に添付した。

表 2-2. 国内第 3 相試験での有害事象の概要（ID-078A304：SS）

1 件以上発現した被験者	ダリドレキサント 25 mg N=163	ダリドレキサント 50 mg N=162	プラセボ N=164
TEAE	37 (22.7)	38 (23.5)	40 (24.4)
二重盲検期に発現した TEAE	29 (17.8)	36 (22.2)	37 (22.6)
プラセボ run-in 期に発現した有害事象	12 (7.4)	13 (8.0)	11 (6.7)
プラセボ run-out 期に発現した有害事象	9 (5.5)	0	5 (3.0)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE	12 (7.4)	18 (11.1)	14 (8.5)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE	1 (0.6)	5 (3.1)	2 (1.2)
治験薬と関連のある二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE	1 (0.6)	1 (0.6)	0
治療下で発現した重篤な有害事象	0	2 (1.2)	1 (0.6)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0
治療下で発現した AESI	0	1 (0.6)	0
治療下で発現した治験薬と関連のある AESI	0	1 (0.6)	0
死亡に至った TEAE	0	0	0
治験薬と関連のある死亡に至った TEAE	0	0	0
死亡	0	0	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-2 を改変

国内第 3 相試験（ID-078A304）で、二重盲検期に TEAE が認められた被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg（17.8%）、50 mg（22.2%）及びプラセボ（22.6%）であり、プラセボで最も高かった。二重盲検期に発現した治験薬と関連のある有害事象及び二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象は、ダリドレキサント 50 mg で最も高かった。治療下で発現した重篤な有害事象は少なく、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

死亡に至った TEAE はなかった。

ISB により治療下で発現した AESI と判定された有害事象は、ダリドレキサント 50 mg の 1 例に認められたのみであった。

プラセボ run-out 期に有害事象の発現が認められた被験者は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで、それぞれ 5.5%、0%、3.0%であった。

2.1.1.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における有害事象の概要

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で報告された有害事象の概要を表 2-3 に示した。

被験者ごとの有害事象一覧は、個々の試験の治験総括報告書に示した（モジュール 5.3.5.1.1 一覧表 16.2.7-1.1、モジュール 5.3.5.1.2 一覧表 16.2.7-1.1）。

表 2-3. 海外第 3 相試験での有害事象の概要（ID-078A301 及び ID-078A302：SS 及び TWS）

1 件以上発現した被験者	ダリドレキサント			プラセボ
	10 mg	25 mg	50 mg	
ID-078A301 試験				
＜SS＞　N	-	310	308	309
プラセボ run-in 期に発現した有害事象	-	49 (15.8)	39 (12.7)	39 (12.6)
TEAE		128 (41.3)	121 (39.3)	115 (37.2)
二重盲検期に発現した TEAE	-	117 (37.7)	116 (37.7)	105 (34.0)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE	-	40 (12.9)	38 (12.3)	29 (9.4)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象	-	7 (2.3)	3 (1.0)	10 (3.2)
二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った有害事象	-	3 (1.0)	5 (1.6)	9 (2.9)
治療下で発現した重篤な有害事象	-	2 (0.6)	3 (1.0)	7 (2.3)
治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	-	0	0	1 (0.3)
治療下で発現した AESI	-	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
死亡に至った TEAE	-	1 (0.3)	0	0
治験薬と関連のある死亡に至った TEAE	-	0	0	0
＜TWS＞　N	-	286	286	280
プラセボ run-out 期に発現した TEAE	-	21 (7.3)	23 (8.0)	17 (6.1)

1 件以上発現した被験者	ダリドレキサント			プラセボ
	10 mg	25 mg	50 mg	
ID-078A302 試験				
＜SS＞　N	306	308	-	306
プラセボ run-in 期に発現した有害事象	42 (13.7)	42 (13.6)	-	40 (13.1)
TEAE	132 (43.1)	127 (41.2)	-	111 (36.3)
二重盲検期に発現した TEAE	117 (38.2)	121 (39.3)	-	100 (32.7)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE	31 (10.1)	37 (12.0)	-	25 (8.2)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象	6 (2.0)	4 (1.3)	-	7 (2.3)
二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った有害事象	5 (1.6)	7 (2.3)	-	2 (0.7)
治療下で発現した重篤な有害事象	3 (1.0)	3 (1.0)	-	4 (1.3)
治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	1 (0.3)	0	-	0
治療下で発現した AESI	2 (0.7)	7 (2.3)	-	1 (0.3)
死亡に至った TEAE	0	0	-	0
治験薬と関連のある死亡に至った TEAE	0	0	-	0
＜TWS＞　N	282	284	-	285
プラセボ run-out 期に発現した TEAE	24 (8.5)	15 (5.3)	-	19 (6.7)

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

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）で、二重盲検期に TEAE が認められた被験者の割合は、ダリドレキサント群がプラセボよりわずかに高かった。一方で、治療下で発現した重篤な有害事象の割合及び二重盲検期に治験薬の投与中止に至った TEAE の割合は、プラセボが最も高かった。

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

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

プラセボ run-out 期に TEAE の発現があった被験者の割合は、投与群間で大きな違いはなかった。

2.1.1.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305）における有害事象の概要

ID-078A305 試験で報告された有害事象の概要を表 2-4 に示した。

被験者ごとの有害事象一覧は、治験総括報告書に示した（モジュール 5.3.5.2.1 一覧表 2-6.1）。

表 2-4. 国内長期投与試験での有害事象の概要（ID-078A305：SS）

1 件以上発現した被験者	ダリドレキサント 25 mg N=52	ダリドレキサント 50 mg N=102
TEAE	30 (57.7)	75 (73.5)
フォローアップ期に発現した有害事象	2 (3.8)	9 (8.8)
治験薬と関連のある TEAE	10 (19.2)	25 (24.5)
治験薬投与中止に至った TEAE	6 (11.5)	7 (6.9)
治験薬投与中止に至った治験薬と関連のある TEAE	2 (3.8)	3 (2.9)
治療下で発現した重篤な有害事象	3 (5.8)	6 (5.9)
治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0
治療下で発現した AESI	2 (3.8)	3 (2.9)
治療下で発現した治験薬と関連のある AESI	2 (3.8)	2 (2.0)
死亡に至った TEAE	0	0
治験薬と関連のある死亡に至った TEAE	0	0
死亡	0	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-2 を改変

国内長期投与試験（ID-078A305）で、TEAE が認められた被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg で、それぞれ 57.7%、73.5%であった。TEAE の発現頻度が高くなった理由として、治験期間が長期であったことが考えられた。

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

死亡に至った TEAE はなかった。

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

2.1.1.1.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）における有害事象の概要

ID-078A206 試験において、二重盲検投与期（前期）で、少なくとも 1 件の TEAE が見られた被験者は、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 10.6%、8.5%、14.9%及び 6.4%であった。治験薬と関連のある TEAE は、ダリドレキサントの 10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 10.6%、6.4%、12.8%及び 6.4%であった。重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った TEAE、AESI はなかった。

二重盲検投与期（後期）で、少なくとも 1 件の TEAE が見られた被験者は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 2/12 例（16.7%）、2/12 例（16.7%）、3/11 例（37.3%）及び 1/12 例（8.3%）であった。治験薬と関連のある TEAE は、ダリドレキサントの 10、25、

50 mg 及びプラセボでそれぞれ 1/12 例（8.3%）、1/12 例（8.3%）、2/11 例（18.2%）及び 1/12 例（8.3%）であった。重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った TEAE はなかった。ISB により判定された AESI は、10 mg の 1 例（8.3%）及び 50 mg の 2 例（18.2%）であった。

2.1.1.2 プラセボ導入期間における有害事象

国内第 3 相試験、海外第 3 相試験及び国内第 2 相試験のプラセボ導入期間（プラセボ run-in 期）に発現した有害事象は、個々の試験の治験総括報告書に記載した［ID-078A304 試験（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.6）、ID-078A301 試験（モジュール 5.3.5.1.1 第 12.2.1 項）、ID-078A302 試験（モジュール 5.3.5.1.2 第 12.2.1 項）、ID-078A206 試験（モジュール 5.3.5.1.7 第 12.2.1 項）］。

2.1.1.3 二重盲検投与期の TEAE

2.1.1.3.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

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

いずれかの投与群で 2%以上の被験者で見られた TEAE は、傾眠、浮動性めまい及び発熱であった。傾眠が最も発現頻度が高い TEAE であり、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ、3.7%、6.8%及び 1.8%であり、50 mg で最も発現頻度が高かった。

浮動性めまいは、ダリドレキサント 50 mg の 2.5%、プラセボで 0.6%に見られ、25 mg での発現はなかった。

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

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

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

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-3 を改変

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

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験の二重盲検期に発現した、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE を表 2-6 に一覧を示した。

表 2-6. 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）

	ID-078A301			ID-078A302		
	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ
	25 mg	50 mg		10 mg	25 mg	
N	310	308	309	306	308	306
TEAE を 1 件以上発現した被験者	117 (37.7)	116 (37.7)	105 (34.0)	117 (38.2)	121 (39.3)	100 (32.7)
上咽頭炎	21 (6.8)	20 (6.5)	20 (6.5)	32 (10.5)	13 (4.2)	16 (5.2)
頭痛	16 (5.2)	19 (6.2)	12 (3.9)	12 (3.9)	15 (4.9)	11 (3.6)
偶発的過量投与	4 (1.3)	8 (2.6)	5 (1.6)	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
疲労	7 (2.3)	7 (2.3)	2 (0.6)	7 (2.3)	11 (3.6)	2 (0.7)
浮動性めまい	6 (1.9)	7 (2.3)	2 (0.6)	4 (1.3)	6 (1.9)	4 (1.3)
悪心	1 (0.3)	7 (2.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	3 (1.0)
傾眠	11 (3.5)	5 (1.6)	6 (1.9)	6 (2.0)	10 (3.2)	4 (1.3)
転倒	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (2.6)	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
上気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (1.6)	3 (1.0)	6 (2.0)

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

表 2-6 に示した TEAE のうち、ダリドレキサント群の発現頻度がプラセボより 1%以上高い TEAE は、上咽頭炎（ダリドレキサント群：4.2～10.5%、プラセボ：5.2%及び 6.5%）、頭痛（ダリドレキサント群：3.9～6.2%、プラセボ：3.6%及び 3.9%）、傾眠（ダリドレキサント群：1.6～3.5%、プラセボ：1.3%及び 1.9%）、疲労（ダリドレキサント群：2.3～3.6%、プラセボ：0.6%及び 0.7%）、浮動性めまい（ダリドレキサント群：1.3～2.3%、プラセボ：0.6%及び 1.3%）、偶発的過量投与（ダリドレキサント群：1.3～2.6%、プラセボ：0.3%及び 1.6%）及び悪心（ダリドレキサント群：0.3～2.3%、プラセボ：1.0%）であった。

ID-078A301 試験では、転倒はプラセボ［8 例（2.6%）］で、ダリドレキサント群［25 mg、50 mg で各 1 例（0.3%）］より高頻度であった。ID-078A302 試験では、転倒のイベントはプラセボで 3 例（1%）、ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg でそれぞれ 4 例（1.3%）及び 3 例（1%）であり、投与群を通してほぼ同様であった。転倒の発現に用量依存性は認められなかった。夜間に発現した転倒もなかった。また、ISB により AESI と判定された転倒はなかった。

2.1.1.3.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験はオープンラベル試験であったため、本項では TEAE について示した。ID-

078A305 試験における TEAE は、治験薬投与開始から本治験の治験薬投与終了（中止）の 5 日後までに発現した有害事象とした。ID-078A305 試験において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE を表 2-7 に示した。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者で見られた TEAE は、発熱、倦怠感、傾眠、頭痛及び上咽頭炎であった。これらのうち、発熱、傾眠、頭痛はダリドレキサント 25 mg と 50 mg で発現頻度に大きな違いはなかった。倦怠感は、ダリドレキサント 50 mg で 8.8%であったが、25 mg での発現はなかった。

発熱はダリドレキサント 25 mg、50 mg で、それぞれ 17.3%及び 15.7%に見られたが、全体の 64.9%の被験者で、併用療法として COVID-19 のワクチンを接種したことが影響した可能性が考えられた。

この他に、ダリドレキサント 25 mg より 50 mg で発現頻度が特に大きかったものとして免疫反応（25 mg：0%、50 mg：4.9%）及び悪心（25 mg：0%、50 mg：3.9%）があった。

表 2-7. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に見られた TEAE（ID-078A305：SS）

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

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

2.1.1.3.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

二重盲検投与期（前期）で、最も多く見られた TEAE は傾眠で、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 3/47 例（6.4%）、2/47 例（4.3%）、4/47 例（8.5%）及び 1/47 例（2.1%）であった。

二重盲検投与期（後期）で、傾眠の発現は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 1/12 例（8.3%）、0/12 例、1/11 例（9.1%）及び 1/12 例（8.3%）であった。

二重盲検期の前期、後期のいずれにおいてもダリドレキサントの用量に依存して増加する TEAE はなかった。

2.1.1.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

各有害事象については、すべての試験において、医師により治験薬との関連性（関連あり又は関連なし）について評価した。

各試験の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、「7.1 治験薬と関連ありと判断された有害事象」に示した。

2.1.1.5 有害事象の重症度

2.1.1.5.1 国内第 3 相試験で認められた TEAE の重症度

ID-078A304 試験で発現した TEAE のほとんどは、軽度又は中等度であった。重度の TEAE は、ダリドレキサント 50 mg で見られた帯状疱疹及びプラセボで見られた大腸ポリープの 2 件であった。いずれの事象も重篤な有害事象として報告された。

TEAE の重症度別の発現頻度を表 2-8 に示した。

TEAE の最大の重症度とダリドレキサントの用量に関連性は見られなかった。

表 2-8. 重症度別の TEAE の発現頻度（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N=163	ダリドレキサント 50 mg N=162	プラセボ N=164
TEAE を 1 件以上発現した被験者	37 (22.7)	38 (23.5)	40 (24.4)
軽度	23 (14.1)	33 (20.4)	28 (17.1)
中等度	14 (8.6)	4 (2.5)	11 (6.7)
重度	0	1 (0.6)	1 (0.6)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-5 を改変

2.1.1.5.2 海外第 3 相試験で認められた TEAE の重症度

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で二重盲検期に発現した TEAE のほとんどは軽度又は中等度であった（表 2-9）。

ID-078A301 試験では、二重盲検期に重度の TEAE がダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 5 例、3 例及び 6 例（1.6%、1.0%及び 1.9%）に報告された。

ID-078A302 試験では、二重盲検期に重度の TEAE がダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボでそれぞれ 3 例、4 例及び 4 例（1.0%、1.3%及び 1.3%）に報告された。

重度の有害事象のほとんどは、重篤な有害事象及び／又は治験薬投与の中止に至った有害事象としても報告された。

表 2-9. 二重盲検期に報告された重症度別の TEAE の発現頻度及び重度の TEAE（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）

	ダリドレキサント			プラセボ
	10 mg	25 mg	50 mg	
ID-078A301 試験				
N	-	310	308	309
TEAE を 1 件以上発現した被験者	-	117 (37.7)	116 (37.7)	105 (34.0)
軽度	-	79 (25.5)	62 (20.1)	59 (19.1)
中等度	-	33 (10.6)	51 (16.6)	40 (12.9)
重度	-	5 (1.6)	3 (1.0)	6 (1.9)
重度の有害事象を 1 件以上発現した被験者				
感染症および寄生虫症	-	0	0	2 (0.6)
肛門膿瘍	-	0	0	1 (0.3)
帯状疱疹	-	0	0	1 (0.3)
神経系障害	-	2 (0.6)	0	2 (0.6)
頭痛	-	1 (0.3)	0	0
睡眠時麻痺	-	1 (0.3)	0	0
失神	-	0	0	2 (0.6)
胃腸障害	-	1 (0.3)	0	0
潰瘍性大腸炎	-	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (0.3)	0	0
頚部痛	-	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	-	0	0	2 (0.6)
靭帯捻挫	-	0	0	1 (0.3)
足関節部骨折	-	0	0	1 (0.3)
臨床検査	-	0	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	-	0	1 (0.3)	0
心臓障害	-	1 (0.3)	0	0
心停止	-	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	-	0	1 (0.3)	0
腎機能障害	-	0	1 (0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	0	1 (0.3)	0
結腸腺癌	-	0	1 (0.3)	0

	ダリドレキサント			プラセボ
	10 mg	25 mg	50 mg	
ID-078A302 試験				
N	306	308	-	306
TEAE を 1 件以上発現した被験者	117 (38.2)	121 (39.3)	-	100 (32.7)
軽度	69 (22.5)	77 (25.0)	-	50 (16.3)
中等度	45 (14.7)	40 (13.0)	-	46 (15.0)
重度	3 (1.0)	4 (1.3)	-	4 (1.3)
重度の有害事象を 1 件以上発現した被験者				
神経系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	-	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)	0	-	1 (0.3)
睡眠時麻痺	0	1 (0.3)	-	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	-	1 (0.3)
関節脱臼	0	0	-	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)	0	-	0
悪心	1 (0.3)	0	-	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	-	1 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	-	1 (0.3)
精神障害	0	2 (0.6)	-	1 (0.3)
不眠症	0	0	-	1 (0.3)
自殺念慮	0	1 (0.3)	-	0
混合性幻覚	0	1 (0.3)	-	0
統合失調症	0	1 (0.3)	-	0
過剰警戒	0	0	-	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.3)	-	0
喀血	0	1 (0.3)	-	0
心臓障害	1 (0.3)	0	-	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	-	0
微小血管性冠動脈疾患	1 (0.3)	0	-	0
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	-	0
腎結石症	0	1 (0.3)	-	0
耳および迷路障害	1 (0.3)	0	-	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	-	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-5.1 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-5.1 を改変

2.1.1.5.3 国内長期投与試験で認められた TEAE の重症度

ID-078A305 試験で発現した TEAE のほとんどは、軽度又は中等度であった。重度の TEAE は、ダリドレキサント 25 mg で見られたギラン・バレー症候群及び特発性肺線維症、50 mg で見られた胆管炎及び硬膜下血種の 4 件であった。いずれも重篤な有害事象として報告された。

TEAE の重症度別の発現頻度を

に示した。

TEAE 全体の発現頻度がダリドレキサント 25 mg より 50 mg で高かったため、軽度及び中等度

の TEAE の発現頻度も 50 mg で高かったが、重度の TEAE の発現頻度に大きな違いはなかった。

表 2-10. 重症度別の TEAE の発現頻度（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N=52	ダリドレキサント 50 mg N=102
TEAE を 1 件以上発現した被験者	30 (57.7)	75 (73.5)
軽度	13 (25.0)	32 (31.4)
中等度	15 (28.8)	41 (40.2)
重症	2 (3.8)	2 (2.0)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12-5 を改変

2.1.1.5.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）で認められた TEAE の重症度

ID-078A206 試験で認められた TEAE は、すべて軽度又は中等度であった。重度の TEAE の報告はなかった。

2.1.2 死亡

国内で実施したダリドレキサントの治験において、死亡の報告はなかった。

海外のダリドレキサントの治験では、計 4 例の死亡が報告された［治療下での発現ではない死亡 1 件を含む。フォローアップ期の終了（試験終了：EOS）後に発現したが、中止に至った有害事象の転帰として治験責任医師等により報告された］。医師により治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。

治療下で発現した死亡は 3 件であり、ID-078A301 試験の 1 例（ダリドレキサント 25 mg）及び ID-078A303 試験の 2 例（ダリドレキサント 10 mg 及び 25 mg で各 1 例）であった。

治療下での発現ではない死亡が 1 件あった。ID-078A303 試験の中止後の発現であったが、治験中止に至った有害事象の転帰として治験責任医師等により報告された。

第 1 相試験、第 2 相試験及び ID-078A302 試験での死亡は報告されなかった。

治療下で発現した死亡 3 件について、症例記述を以下に示した。

ID-078A301 試験（n = 1）

被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 25 mg）は、二重盲検期の Day 49 に心停止の重篤な有害事象が見られ、死亡に至った。

本症例は 7[redacted] 歳の男性であり、既往歴として脳血管発作（20[redacted] 年、クロピドグレルの予防投与実施中）があり、合併症として高血圧（20[redacted] 年から持続し、エナラプリル及びヒドロクロロチアジドによる治療中）及び心雑音（20[redacted] 年から持続）があった。Day 49 に胸痛を訴えて救急室に搬送され、その後、心停止により死亡した。本重篤な有害事象は、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。本被験者の症例記述は、治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.5.1.1 第 15.4 項）。

ID-078A303 試験（n = 2）

被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 25 mg）は、心筋梗塞の重篤な有害事象が認められた。死因は、死亡診断書及び剖検報告書の両方により、「動脈硬化性心疾患による自然死」と確認された。

本症例は 6[redacted] 歳の女性であり、ID-078A302 試験のスクリーニング時に高コレステロール血症が見られ、更に心電図で T 波逆転の所見（心臓症状を伴っておらず、臨床的に意味はないとみなされた）も認められた。長期継続投与試験である ID-078A303 試験の Day 47 に、重篤な有害事象として心筋梗塞が認められた。Day 49 に、隣人（被験者の緊急連絡先）が被験者のアパートを訪ねたところ、被験者が床に倒れており、既に死亡しているのが発見された。被験者が生存していることを隣人が最後に確認したのは 2 日前（Day 47）であり、この間に被験者は明らかに胸痛を訴えていた。死亡診断書には、死因が動脈硬化性心疾患による自然死で、剖検（Day 51 に報告）により確認されたと記載されていた。治験責任医師等は、本イベントを治験薬と関連なしと判断し、死因は既存の病状による可能性が高いと評価した（モジュール 5.3.5.1.3 第 15.4 項）。

- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 10 mg）は、ID-078A303 試験の Day 43 に、重篤な有害事象として心筋梗塞が認められ、同日中に死亡に至った。

  本症例は 7[redacted] 歳の女性であり、20[redacted] 年以降に甲状腺機能低下症が見られ、レボチロキシンによる維持療法を受けていた。スクリーニング時及びベースライン時の心電図は正常であった。ID-078A302 試験の Day 33 に、予定外の心電図来院で心房細動の心電図所見が認められた。Day 36 の心電図による再検査で、心房性期外収縮が認められ、Day 43 にメトプロロールの投与を開始した。治験責任医師等により、これらの心電図所見は治験薬と関連ありと判断された。ID-078A302 試験の Day 85 に最後に実施した心電図で心房性期外収縮が認められたが、治験責任医師等により臨床的に意味はないとみなされた。治験責任医師等の報告によると、被験者は長期継続投与試験（ID-078A303）の Day 43 に心筋梗塞により死亡した。実施医療機関は、ID-078A303 試験の Day 82 になって、家族により被験者が死亡したことを知らされ、死因は「心臓発作」であると報告された。実施医療機関は、被験者の医療記録の入手及び死因の確認ができず、剖検の実施も不明であった。治験責任医師等は、本イベントを治験薬と関連なしと判断した（モジュール 5.3.5.1.3 第 15.4 項）。

ID-078A303 試験の EOS 後に発現した、治療下の発現ではない死亡症例について、以下に記述した。

- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 25 mg）：本症例は 8[redacted] 歳の女性であり、喫煙、深部静脈血栓症、肺塞栓症、COPD の既往歴があり、プラセボ導入期間（ID-078A301 試験）に皮膚の扁平上皮癌が報告され回復していなかった。気管支炎で入院し（Day 81～91）、入院中に 3 cm 大の肺腫瘤が発見された。Day 126 に、悪心及び嘔吐のために再入院したが、翌日に回復した。神経節細胞腫及び肝腫瘤が認められたが、被験者は生検を断った。転移性

肺癌と診断されたが、このがんに対する治療は実施されなかった。二重盲検期の治験薬投与は、Day 131 に中止された。被験者は本試験の中止（EOS）も決定し、フォローアップは行われなかった。本被験者は、Day 132 に退院し、Day 152 に転移性肺癌のために自宅で死亡した。報告されたイベントで、治験責任医師等により投与と関連ありと判断されたものはなかった（モジュール 5.3.5.1.3 第 15.4 項）。

要約すると、海外第 3 相試験及び長期継続投与試験のダリドレキサントによる二重盲検期の治験薬投与中に 3 件の心血管死亡が認められた（25 mg で 2 件、10 mg で 1 件）。6[redacted] 歳の女性における立会者のいない心臓死の 1 件は、動脈硬化性心疾患による自然死として、剖検で確認された。7[redacted] 歳の女性における 1 件は、家族によると「心臓発作」により自宅で突然死し、詳細情報は入手できていない。7[redacted] 歳の男性における 1 件は、高血圧及び脳卒中の既往歴があり、クロピドグレルによる治療を受けており、入院後に胸痛及び心停止が認められた。

これらの症例で、治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。いずれも、被験者の年齢及び関連する病歴などの既存のリスク因子に起因している可能性がある。

2.1.3 重篤な有害事象

本項においては、国内第 3 相試験、海外第 3 相試験、国内長期投与試験及び国内第 2 相試験に加え、海外長期継続投与試験、海外第 2 相試験及び第 1 相試験において報告された重篤な有害事象について示す。

2.1.3.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験においては、3 例［ダリドレキサント 50 mg：2 例（1.2%）、プラセボ：1 例（0.6%）］で 4 件の重篤な有害事象が報告された。ダリドレキサント 50 mg では、帯状疱疹が報告された 1 例及び挫傷と靭帯捻挫が報告された 1 例の計 2 例で重篤な有害事象が見られた。また、プラセボの 1 例では、大腸ポリープが報告された。すべての重篤な有害事象は治験薬との関連なしと判断された。

これらの症例の叙述は、治験総括報告書に示した（モジュール 5.3.5.1.4 第 15.4 項）。

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

ID-078A301 試験では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 2 例（0.6%）、3 例（1.0%）及び 7 例（2.3%）に重篤な有害事象が報告された（表 2-11）。ダリドレキサント群（25 mg 及び 50 mg）では、2 例以上で報告された事象（PT）はなく、器官別大分類（SOC）で分類した場合の特徴的な傾向は認められなかった。いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。

重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した（モジュール 5.3.5.1.1 第 15.4 項）。

ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 10 mg、25 mg びプラセボでそれぞれ 3 例（1.0%）、3

例（1.0%）及び 4 例（1.3%）に重篤な有害事象が報告された（表 2-11）。2 例以上で報告された事象（PT）はなく、すべて 1 例のみの報告であった。SOC で分類した場合の特徴的な傾向は認められなかった（表 2-11）。

重篤な有害事象は、1 例を除いて治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。微小血管性冠動脈疾患（ダリドレキサント 10 mg）の 1 件は、治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断され、二重盲検投与の中止に至った。この重篤な有害事象の症例について、以下に要約した。

- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 10 mg）：本症例は 6[redacted] 歳の女性で、喫煙歴があり、ベースライン時のコレステロール高値が境界線上で、Day 76 に浮動性めまい及び胸部圧迫感／胸痛が報告された。心電図検査では、Visit 5 時の ST 部分下降が境界線上で、心室性期外収縮が 1 回認められた。入院後、高コレステロール血症、動脈硬化性心疾患及び冠血管硬化症と診断された。心電図検査では、その他の異常を認めなかった。スタチン系薬剤及びアセチルサリチル酸による治療を開始した。この重篤な有害事象（微小血管性冠動脈疾患）は、二重盲検期の治験薬投与の中止に至り、治験終了時までに回復しなかった。当該被験者の叙述は、治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.5.1.2 第 15.4 項）。

重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した（モジュール 5.3.5.1.2 第 15.4 項）。

表 2-11. 治療下で発現した重篤な有害事象（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）

	ダリドレキサント			プラセボ
	10 mg	25 mg	50 mg	
ID-078A301 試験				
N	-	310	308	309
重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者	-	2 (0.6)	3 (1.0)	7 (2.3)
失神	-	0	1 (0.3)[1)]	2 (0.6)
結腸腺癌	-	0	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	-	0	1 (0.3)[1)]	0
処置後出血	-	0	1 (0.3)[1)]	0
腎仙痛	-	0	1 (0.3)[3)]	0
心停止	-	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	-	1 (0.3)	0	0
うつ病	-	0	0	2 (0.6)[2), 3)]
肛門膿瘍	-	0	0	1 (0.3)
足関節部骨折	-	0	0	1 (0.3)
帯状疱疹	-	0	0	1 (0.3)
パニック発作	-	0	0	1 (0.3)[2)]
ID-078A302 試験				
N	306	308	-	306
重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者	3 (1.0)	3 (1.0)	-	4 (1.3)
喀血	0	1 (0.3)	-	0
腰髄神経根障害	0	1 (0.3)	-	0
統合失調症	0	1 (0.3)	-	0
虫垂炎	1 (0.3)[4)]	0	-	0
微小血管性冠動脈疾患	1 (0.3)	0	-	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	-	0
高血圧クリーゼ	0	0	-	1 (0.3)
関節脱臼	0	0	-	1 (0.3)
半月板損傷	0	0	-	1 (0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	-	1 (0.3)

n (%)
二重盲検期の治験薬投与開始から当該治験薬投与終了の 30 日後又は ID-078A303 継続投与試験への登録日のいずれか早い時点までに発現したすべての重篤な有害事象
1)：失神、ヘモグロビン減少及び処置後出血は、同一の被験者から報告された。
2)：うつ病 2 例のうち 1 例とパニック発作の 1 例は同一被験者である。
3)：腎仙痛及び 2 例のうつ病のうち 1 例は安全性フォローアップ期に発現した。
4)：虫垂炎は安全性フォローアップ期に発現した。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-6 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 12-6 を改変

2.1.3.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験においては、9 例［ダリドレキサント 25 mg：3 例（5.8%）及び 50 mg：6 例（5.9%）］で 9 件の重篤な有害事象が報告された。ダリドレキサント 25 mg では、変形性関節症、ギラン・バレー症候群、特発性肺線維症が各 1 例、50 mg では、デュプイトラン拘縮、不安定狭心症、胆管炎、COVID-19、硬膜下血種、大動脈解離が各 1 例で重篤な有害事象と報告された。2 例以上に見られた事象はなかった。また、すべての重篤な有害事象は、治験薬との関連性はないと判定された。

これらの症例の叙述は、治験総括報告書に示した（モジュール 5.3.5.2.1 第 15.4 項）。

2.1.3.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）で認められた重篤な有害事象

ID-078A206 試験において、重篤な有害事象の報告はなかった。

2.1.3.5 その他の臨床試験

2.1.3.5.1 海外長期継続投与試験（ID-078A303）

ID-078A303 試験で、重篤な有害事象は、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ、プラセボ／ダリドレキサント 25 mg でそれぞれ、3.5%（5/142 例）、4.5%（12/268 例）、5.1%（7/137 例）、1.6%（2/128 例）、3.2%（4/126 例）で認められた。

報告された事象（PT）の多くは 1 例のみでの報告であった。いずれの投与群でも、特定の事象が多発する傾向は見られなかった（表 2-12）。

表 2-12. 治療下で発現した重篤な有害事象（ID-078A303：SS）

	ダリドレキサント			プラセボ	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）
	10 mg N = 142	25 mg N = 268	50 mg N = 137	N = 128	N = 126
重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者	5 (3.5)	12 (4.5)	7 (5.1)	2 (1.6)	4 (3.2)
憩室炎	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
骨障害	0	0	1 (0.7)	0	0
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.7)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.7)	0	0
肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
亜急性甲状腺炎	0	0	1 (0.7)	0	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.7)	0	0
心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
アルコール中毒	0	1 (0.4)	0	0	0
動脈硬化症	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支炎	0	1 (0.4)	0	0	0
左脚ブロック	0	1 (0.4)	0	0	0
胸痛	0	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈狭窄	0	1 (0.4)	0	0	0
嗜眠	0	1 (0.4)	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	1 (0.4)	0	0	0
精神状態変化	0	1 (0.4)	0	0	0
悪心	0	1 (0.4)	0	0	0
起立不耐性	0	1 (0.4)	0	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.4)	0	0	0
肺腫瘤	0	1 (0.4)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	1 (0.4)	0	0	0
嘔吐	0	1 (0.4)	0	0	0
乳癌	2 (1.4)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)
椎間板突出	1 (0.7)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	1 (0.8)	0
頭部損傷	0	0	0	1 (0.8)	0
硬膜下血腫	0	0	0	1 (0.8)	0
自殺念慮	0	0	0	1 (0.8)	0
混合性大動脈弁疾患	0	0	0	0	1 (0.8)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.8)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.8)

n (%)
重篤な有害事象には、二重盲検期の治験薬投与開始から当該治験薬投与終了（中止）後 30 日までに発現した事象を含めた。
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 12-7 を改変

以下の 2 例を除くすべての重篤な有害事象は、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された（モジュール 5.3.5.1.3 表 15.3.3-3.1）。

- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 25 mg）：本症例では起立不耐性が報告された。6[redacted]歳の女性であり、肥満、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、高脂血症、胃食道逆流性疾患及び緑内障の合併症があり、複数の併用薬（バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、シンバスタチン、エゼチミブ、アセチルサリチル酸、チモロールマレイン酸塩及びブリモニジン酒石酸塩）の投与を受けていた。非重篤な軽度の有害事象として頻脈が ID-078A301 試験のプラセボ run-in 期（Day −7）に認められ、Day 56 までに消失した。ID-078A301 試験を完了し（Day 94）、ID-078A303 試験に移行した。ID-078A303 試験の Day 51 に、非重篤な軽度の有害事象として「体位性めまい」（PT）が認められ、非重篤な夜尿のエピソードが 3 回見られた。Day 124 に、夜間頻尿について予定した診断評価のために入院した。この症状については、治験責任医師等に知らせていなかったが、「かなり前から存在していた可能性がある」。頭部 MRI、カラーデュプレックス超音波検査及び脳波検査では、病理所見を認めなかった。立位検査で、「無症候性起立性調節障害」（PT：起立不耐性；中等度の重篤な有害事象）が認められ、Day 126 までに回復した。治験責任医師等は、この遺尿及び起立不耐性を治験薬と関連ありと判断し、治験薬投与を一時的に中断し（Day 124～127）、その後に重篤な有害事象のために Day 130 に中止した（モジュール 5.3.5.1.3 第 15.4 項）。

- 被験者番号[redacted]（プラセボ）：6[redacted]歳の黒人／アフリカ系米国人男性で、自殺念慮及びうつ病が Day 41 に認められ、それぞれ Day 44 及び Day 48 に消失したと報告された。本症例については 5.12 項に記述した。

重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示した（モジュール 5.3.5.1.3 第 15.4 項）。

2.1.3.5.2 海外第 2 相試験（AC-078A201 及び AC-078A202）で認められた重篤な有害事象

AC-078A201 試験では、治療下で発現した重篤な有害事象が 3 例に認められた。

ダリドレキサント 10 mg（n = 2）：

- 被験者番号[redacted]：Day 8 に金属製の蓋が被験者の頭部に落下して、頭蓋脳損傷に至る労働災害の報告があったが、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。被験者は 2 日間（Day 9～10）入院し、Day 8 に治験薬投与を一時的に中断したが、Day 10 に再開して、治験実施計画書に従って完了した（モジュール 5.3.5.1.5 第 15.4 項）。
- 被験者番号[redacted]：軽度の中隔心筋梗塞（PT：心筋梗塞）が認められた。本症例は 5[redacted]歳の男性であり、Day 12 に「胸部圧迫感」のエピソードが認められた。治験薬投与は治験実施計画書に従って Day 31 に完了した。Visit 5（Day 32）に治験実施計画書で義務付けられた心電図検査を実施し、心筋梗塞が疑われる徴候（T 波逆転）が認められた。Day 66 に、

冠動脈ステント挿入術を施行した。報告された本イベントは、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された（モジュール 5.3.5.1.5 第 15.4 項）。

ダリドレキサント 50 mg（n = 1）：

- 被験者番号[redacted]：Day 4 に血管浮腫が報告され、ハチ毒を含むデイクリームに起因するとみなされた。本イベントは、治験薬投与中止（Day 4）の後、Day 7 に回復した（モジュール 5.3.5.1.5 第 15.4 項）。

治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなく、死亡に至った重篤な有害事象もなかった（モジュール 5.3.5.1.5 第 12.3.2 項）。

AC-078A202 試験において、重篤な有害事象は報告されなかった（モジュール 5.3.5.1.6 第 12.3.2 項）。

2.1.3.5.3 第 1 相試験で認められた重篤な有害事象

第 1 相試験においては、2 試験の 2 例において重篤な有害事象の報告があった。

薬物乱用の可能性について検討した第 1 相試験（ID-078-107 試験）において、1 例に物質誘発性精神病性障害及び自殺行為の重篤な有害事象が認められた。

- 被験者番号[redacted]：不安及びうつ病の既往歴があり、ダリドレキサント 50 mg の単回投与から 7 日後及び 10 日後にそれぞれ自殺行為及び物質誘発性精神病性障害が見られた。いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。臨床検査では、複数の違法薬［テトラヒドロカンナビノール（THC）、メトアンフェタミン、アンフェタミン、コカイン及び phencyclidine］、及び三環系抗うつ薬に陽性を示した。詳細は治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.4.1.1 第 15.4 項）。

ダリドレキサントの QT 間隔に対する影響を評価した第 1 相試験（ID-078-117 試験）で、安全性フォローアップ期に 1 例で重篤な有害事象（片頭痛発作による入院）が報告された。

- 被験者番号[redacted]：過去 10 年間で 1 年あたり約 1～2 回の片頭痛の既往歴があり、ダリドレキサント 50 mg の最終投与から 34 日後に片頭痛発作により入院した。入院後に脳 CT 検査を実施したが、正常であった。本重篤な有害事象は、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。詳細は治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.4.1.5 第 15.4 項）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 特に注目すべき有害事象（AESI）

本項では、国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び国内第 2 相試験（ID-078A206）で見られた AESI について

示す。

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

2.1.4.1.1 国内第 3 相試験及び国内長期投与試験（ID-078A304 及び ID-078A305）

国内第 3 相試験と長期投与試験で見られた AESI を表 2-13 に示した。

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

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

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

表 2-13. 国内第 3 相試験及び国内長期投与試験で見られた AESI（ID-078A304 及び ID-078A305：SS）

	ID-078A304			ID-078A305	
	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント	
	25 mg	50 mg		25 mg	50 mg
	N = 163	N = 162	N = 164	N = 52	N = 102
AESI を 1 件以上発現した被験者	0	1 (0.6)	0	2 (3.8)	3 (2.9)
睡眠時麻痺	0	1 (0.6)	0	0	1 (1.0)
悪夢	0	0	0	1 (1.9)	0
傾眠	0	0	0	1 (1.9)	2 (2.0)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-7、モジュール 5.3.5.2.1 表 12-7 を改変

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

海外第 3 相試験で見られた AESI の概要を表 2-14 に示した。

表 2-14. 海外第 3 相試験で見られた AESI の概要（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）

	ID-078A301			ID-078A302		
	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ
	25 mg	50 mg		10 mg	25 mg	
	N = 310	N = 308	N = 309	N = 306	N = 308	N = 306
AESI を 1 件以上発現した被験者	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	7 (2.3)	1 (0.3)
ナルコレプシー様症状						
日中の過剰な眠気	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
睡眠時異常行動（睡眠時麻痺及び幻覚を含む）	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	3 (1.0)	0
カタプレキシー関連	0	0	0	0	0	0
自殺／自傷行為	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-9 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 12-9 を改変

2.1.4.1.2.1 ナルコレプシー様症状

ID-078A301 試験では、7 例（ダリドレキサント 25 mg：4 例、50 mg：2 例、プラセボ：1 例）で合計 8 件のナルコレプシー様症状の AESI が以下のとおり報告された。

- 「日中の過剰な眠気を伴うナルコレプシー様症状」のカテゴリーに属する AESI（PT はすべて傾眠）が 4 例（25 mg：2 例、50 mg：1 例、プラセボ：1 例）で報告された。
- 「幻覚及び睡眠時麻痺を含む睡眠時異常行動を伴うナルコレプシー様症状」のカテゴリーに属する AESI が 3 例で報告され、内訳は睡眠時麻痺 2 例（25 mg：1 例、50 mg：1 例）、錯乱状態と幻視が報告された 1 例（25 mg）であった。プラセボでの報告はなかった。
- 「カタプレキシーを伴うナルコレプシー様症状」のカテゴリーに属する AESI はなかった。

判定された AESI はすべて非重篤であり、処置を要しなかった。重症度はダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の傾眠 2 件（中等度）並びにダリドレキサント 25 mg の睡眠時麻痺 1 件（重度）を除き、ほとんどが軽度であった。

睡眠時麻痺（重度）により治験薬投与を中止した 1 例（ダリドレキサント 25 mg）を除く全例で治験薬投与が継続された。

ID-078A302 試験では、8 例（10 mg：1 例、25 mg：6 例、プラセボ：1 例）で合計 12 件のナルコレプシー様症状が AESI と判定された。

- 「日中の過剰な眠気を伴うナルコレプシー様症状」のカテゴリーに属する AESI が 6 例で報告され、その内訳は傾眠 4 例（10 mg：1 例、25 mg：2 例、プラセボ：1 例）、異常感と嗜眠が報告された 1 例（25 mg）、疲労 1 例（25 mg）であった（傾眠 4 例のうち 25 mg の 1 例は入眠時幻覚も発現した）。

- 「幻覚及び睡眠時麻痺を含む睡眠時異常行動を伴うナルコレプシー様症状」のカテゴリーに属する AESI がダリドレキサント 25 mg の 3 例で報告され、その内訳は入眠時幻覚 1 例（傾眠も発現した被験者）、入眠時幻覚と睡眠時麻痺が報告された 1 例、睡眠時麻痺と混合性幻覚が報告された 1 例であった。なお、このカテゴリーで、その他の睡眠時異常行動と判定されたその他の被験者はなかった。
- 「カタプレキシーを伴うナルコレプシー様症状」のカテゴリーに属する AESI はなかった。

判定された AESI はすべて非重篤であり、重症度は 8 例中 5 例が軽度であったが、傾眠の AESI の 2 例（25 mg：1 例、プラセボ：1 例）が中等度、混合性幻覚を伴う睡眠時麻痺の AESI の 1 例（25 mg）が重度であった。

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

2.1.4.1.2.2 自殺／自傷行為

ID-078A302 試験では、自殺／自傷行為に該当する AESI が 2 例［10 mg：1 例（0.3%）、25 mg：1 例（0.3%）］で報告された。

- 10 mg の 1 例は、うつ病及び不安の病歴があり、Day 42 に娘との喧嘩中に自殺念慮が発現し、同日、本事象により治験薬投与を中止し、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づき自殺念慮又は自殺行動も報告された。本事象は、ISB により治験薬投与と関連する可能性があると判断された。
- 25 mg の 1 例は、以前から認められていた被害妄想及び幻聴を伴う妄想型統合失調症が悪化（重篤な有害事象）し、Day 15 に自殺念慮を発現した。同日、自殺念慮は消失し、ISB により治験薬投与との関連が否定され、本事象の他の要因として、精神病薬の中止による統合失調症の悪化が考えられた。

いずれの事象も自殺リスクに関係するとして知られる既存の精神障害（妄想型統合失調症及びうつ病）を有する被験者での報告であった。

なお、自殺／自傷行為については、AESI と判定されなかったものも含め第 5.12 項にも示した。

2.1.4.1.3 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験においては、3 例に AESI と判定された事象が認められた。

AESI と判定された有害事象は 3 例に各 1 件見られ、いずれも二重盲検投与期（後期）で見られたナルコレプシー様症状であった。ダリドレキサント 10 mg の傾眠、50 mg の傾眠が日中の過剰な眠気、50 mg の睡眠発作が日中の過剰な眠気及び睡眠時異常行動（幻覚及び睡眠時麻痺を含む）と判定された。50 mg で睡眠発作が見られた患者では傾眠も見られていたが、ISB により AESI と判定されなかった。

カタプレキシーに該当する AESI はなく、また、自殺／自傷行為に該当する AESI もなかった。

2.1.4.1.4 AESI の要約及び結論

国内第 3 相試験（ID-078A304）での AESI は、ダリドレキサント 50 mg で発現した睡眠時麻痺の 1 例（0.6%）のみであった。国内長期投与試験（ID-078A305）では、ダリドレキサント 50 mg の 3 例（2.9%）及び 25mg の 2 例（3.8%）に AESI が認められたが、用量依存的な発現は見られなかった。また、カタプレキシー及び自殺／自傷行為に該当するものはなかった。国内第 2 相試験（ID-078A206）では、ダリドレキサント 10mg の 1 例、及び 50mg の 2 例に AESI が見られたが、カタプレキシー及び自殺／自傷行為に該当するものはなかった。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における AESI では、カタプレキシーの報告はなく、日中の過剰な眠気（EDS）、睡眠時麻痺及び睡眠関連の幻覚は低頻度であった。また、自殺／自傷行為に該当する AESI は、ID-078A302 において精神障害の病歴を有する被験者 2 例で見られたのみであった。

以上より、ダリドレキサント投与によりナルコレプシー様症状に関連したいくつかの有害事象が生じたが、真のナルコレプシーを誘発する可能性はほとんどないと考えられた。

2.1.4.2 治験薬投与の早期中止に至った有害事象

本項では、国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び国内第 2 相試験（ID-078A206）で見られた治験薬投与の早期中止に至った有害事象について示す。

2.1.4.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験では、二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE は、ダリドレキサント 25 mg で 0.6%、50 mg で 3.1%、プラセボで 1.2%であり、ダリドレキサント 50 mg での発現頻度が最も高かった。最も多かった事象（PT）は、COVID-19 でダリドレキサント 25 mg で 0.0%、50 mg で 0.6%（1/162 例）、プラセボで 1.2%（2/164 例）であり、他の事象はいずれも 1 例のみであった（表 2-15）。

表 2-15. 二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163	ダリドレキサント 50 mg N = 162	プラセボ N = 164
治験薬投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者	1 (0.6)	5 (3.1)	2 (1.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.2)	2 (1.2)
COVID-19	0	1 (0.6)	2 (1.2)
帯状疱疹	0	1 (0.6)	0
神経系障害	0	2 (1.2)	0
浮動性めまい	0	1 (0.6)	0
頭痛	0	1 (0.6)	0
胃腸障害	0	1 (0.6)	0
口唇炎	0	1 (0.6)	0
口内炎	0	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.6)	0
挫傷	0	1 (0.6)	0
靭帯捻挫	0	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	0
発疹	1 (0.6)	0	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-9 を改変

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

ID-078A301 試験では、二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE が 20 例に報告され、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 2.3%、1.0%及び 3.2%であった（表 2-16）。浮動性めまい（ダリドレキサント 25 mg：2 例）、失神（プラセボ：2 例）及び鎮静合併症（ダリドレキサント 25 mg 及びプラセボで各 1 例）を除いて、各事象（PT）は 1 例のみで報告された。

ID-078A302 試験では、二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE が 17 例に報告され、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボでそれぞれ 2.0%、1.3%及び 2.3%であった（表 2-16）。各事象（PT）は、すべて 1 例のみで報告された。

表 2-16. 二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）

	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
ID-078A301 試験				
N	-	310	308	309
治験薬投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者	-	7 (2.3)	3 (1.0)	10 (3.2)
甲状腺機能亢進症	-	0	1 (0.3)	0
腎機能障害	-	0	1 (0.3)	0
上室性期外収縮	-	0	1 (0.3)	0
浮動性めまい	-	2 (0.6)	0	0
鎮静合併症	-	1 (0.3)	0	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	-	1 (0.3)	0	0
抑うつ気分	-	1 (0.3)	0	0
睡眠の質低下	-	1 (0.3)	0	0
睡眠時麻痺	-	1 (0.3)	0	0
失神	-	0	0	2 (0.6)
肛門膿瘍	-	0	0	1 (0.3)
足関節部骨折	-	0	0	1 (0.3)
心房頻脈	-	0	0	1 (0.3)
不眠症	-	0	0	1 (0.3)
前兆を伴う片頭痛	-	0	0	1 (0.3)
パニック発作	-	0	0	1 (0.3)
耳鳴	-	0	0	1 (0.3)
ID-078A302 試験				
N	306	308		306
治験薬投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者	6 (2.0)	4 (1.3)		7 (2.3)
無感情	0	1 (0.3)	-	0
混合性幻覚	0	1 (0.3)	-	0
睡眠の質低下	0	1 (0.3)	-	0
統合失調症	0	1 (0.3)	-	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0	-	0
微小血管性冠動脈疾患	1 (0.3)	0	-	0
筋骨格痛	1 (0.3)	0	-	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	-	0
関節リウマチ	1 (0.3)	0	-	0
自殺念慮	1 (0.3)	0	-	0
健忘	0	0	-	1 (0.3)
うつ病	0	0	-	1 (0.3)
不快感	0	0	-	1 (0.3)
過剰警戒	0	0	-	1 (0.3)
易刺激性	0	0	-	1 (0.3)

	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
錯感覚	0	0	-	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	0	-	1 (0.3)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-8 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 12-8 を改変

2.1.4.2.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験では、治験薬投与中止に至った TEAE は、ダリドレキサント 25 mg で 11.5%（6/52 例）、50 mg で 6.9%（7/102 例）であった。主な事象は、傾眠［ダリドレキサント 25 mg：3.8%（2/52 例）、50 mg：1.0%（1/102 例）］であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。傾眠の他に 2 例以上で見られたのは、COVID-19 でありダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 1 例見られた。その他はすべて 1 例で見られたのみであった（表 2-17）。

表 2-17. 治験薬投与中止に至った TEAE（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N=52	ダリドレキサント 50 mg N=102
治験薬投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した被験者	6 (11.5)	7 (6.9)
神経系障害	3 (5.8)	3 (2.9)
傾眠	2 (3.8)	1 (1.0)
頚髄神経根障害	0	1 (1.0)
頭痛	0	1 (1.0)
ギラン・バレー症候群	1 (1.9)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.9)	2 (2.0)
COVID-19	1 (1.9)	1 (1.0)
コロナウイルス感染	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)
倦怠感	0	1 (1.0)
肝胆道系障害	0	1 (1.0)
胆管炎	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.0)
関節周囲炎	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9)	0
妊娠時曝露	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	0
特発性肺線維症	1 (1.9)	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.1.25 を改変

2.1.4.2.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験において、治験薬投与中止に至った TEAE はなかった。

2.1.4.3 その他の重要な安全性トピック

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、甲状腺機能及び肝機能の臨床検査の測定結果と併せて、これらの臓器に関連する有害事象について検討した。これは、非臨床試験で薬物代謝酵素誘導に関連して甲状腺及び肝臓に二次的変化が認められたことによる。また、アレルギー反応についても検討した。

なお、海外第 3 相試験の成績からこれらの項目に対するダリドレキサントの影響が示されなかったことから、国内第 3 相試験（ID-078A304）及び国内長期投与試験（ID-078A305）では、特にこれらの項目に注目した解析は実施しなかった。

2.1.4.3.1 甲状腺異常（有害事象及び臨床検査データ）

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験では、二重盲検期に「甲状腺刺激ホルモン > 6.6 mIU/L」の顕著な臨床検査値異常は、投与群間で発現頻度に違いが認められた。しかし、この頻度の違いは、試験間で一致した傾向ではなかった。「甲状腺刺激ホルモン > 6.6 mIU/L」は、ID-078A301 試験で 27 例に報告され、50 mg で発現頻度が高かった［ダリドレキサント 25 mg：6 例（2.0%）、50 mg：14 例（4.6%）、プラセボ：7 例（2.3%）］（モジュール 5.3.5.1.1 表 12-11）。ID-078A302 試験では 24 例に報告され、プラセボで発現頻度が高かった［ダリドレキサント 10 mg：7 例（2.3%）、25 mg：5 例（1.7%）、プラセボ：12 例（4.0%）］（モジュール 5.3.5.1.2 表 12-11）。

二重盲検期に甲状腺機能障害に関連する TEAE は、ID-078A301 試験で 8 例に報告された（ダリドレキサント 25 mg：2 例、50 mg：4 例、プラセボ：2 例）（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-22.1）。ID-078A302 試験では 8 例に報告された（ダリドレキサント 10 mg：3 例、25 mg：1 例、プラセボ：4 例）（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-22.1）。これらの TEAE は、PT で主に血中甲状腺刺激ホルモン増加（ID-078A301 試験：5 例、ID-078A302 試験：2 例）、甲状腺機能低下症（ID-078A301 試験：1 例、ID-078A302 試験：5 例）及び甲状腺炎（ID-078A301 試験：1 例）であった。これらの TEAE は、投与群間で大きな違いはなかった。

いずれの試験でも、顕著な甲状腺刺激ホルモン異常及び甲状腺機能障害を示す有害事象のために治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

なお、ベースライン時に、ID-078A301 試験の 87 例（9.4%）及び ID-078A302 試験の 119 例（12.9%）では、甲状腺障害が持続中であると報告されていた。主な原因は、甲状腺機能低下症（ID-078A301 及び ID-078A302 で、それぞれ 7.7%及び 9.7%）であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.1.5-2.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 15.1.5-2.1）。その他の被験者の約 1%に甲状腺障害の病歴があった。また、ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験でそれぞれ 80 例（8.6%）及び 99 例（10.8%）は、ベースライン時（二重盲検期投与開始時）に併用療法として甲状腺ホルモン療法を継続していた。

2.1.4.3.2 肝臓への影響（有害事象及び臨床検査値）

ID-078A301 試験では、二重盲検期に、肝障害に関連する TEAE がダリドレキサント 25 mg の 2 例に報告された（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-17.1）。

2 例の内訳は、抱合ビリルビン増加及び血中ビリルビン増加が見られた 1 例、及び γ-GTP 増加が見られた 1 例であった。

また、顕著な臨床検査値異常［総ビリルビン > 2 × 基準値上限（ULN）］がダリドレキサント 25 mg の別の 1 例で報告された（モジュール 5.3.5.1.1 表 12-11）。

ID-078A302 試験では、二重盲検期に、肝障害に関連する TEAE が 13 例（ダリドレキサント

10 mg：6 例、25 mg：1 例、プラセボ：6 例）に報告された（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-17.1）。すべての TEAE が非重篤で、治験薬投与の中止に至ったものはなかった。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）で、肝機能に対してダリドレキサント投与による影響を示すものは見られなかった。ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験の二重盲検期に、ALT 又は AST の顕著な臨床検査値異常（ALT 又は AST > 3 × ULN）の報告はなかった。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）で、肝機能に関連する、又は Hy's Law を満たす顕著な臨床検査値異常は認められなかった。二重盲検期の肝機能障害に関連する TEAE は、すべて非重篤で、治験薬投与の中止に至ったものはなかった。
全体として、ダリドレキサントによる肝臓への影響は認められなかった。

2.1.4.3.3 アレルギー反応

ID-078A301 試験では、二重盲検期に、アレルギー反応に関連する TEAE が 10 件、8 例（ダリドレキサント 25 mg：2 例、50 mg：5 例、プラセボ：1 例）に報告された。報告された有害事象は、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹、発疹及びアレルギー性皮膚炎であった。3 件の蕁麻疹の有害事象は、同一の被験者（50 mg）で認められた（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-20.1）。これらの事象のほとんどは、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。

ID-078A302 試験では、二重盲検期に、アレルギー反応に関連する TEAE が 6 例（ダリドレキサント 25 mg：3 例、プラセボ：3 例）に報告された（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-20.1）。6 例のいずれにも関連する病歴（季節性アレルギー、食物アレルギー又は化学物質アレルギー、自己免疫性甲状腺炎など）があった。いずれの有害事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、二重盲検期の治験薬投与の中断又は中止に至った有害事象はなかった。いずれも治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）で、ダリドレキサントの投与とアレルギー反応の関係を明らかに示すものはなかった。

2.1.5 器官別有害事象の解析

2.1.5.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験で見られた二重盲検期における SOC 別の TEAE の発現頻度を表 2-18 に示した。
最も高頻度に見られた TEAE は神経系障害であり、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ、4.3%、9.9%及び 3.7%であった。神経系障害の TEAE は、ダリドレキサント 50 mg で最も多く、プラセボよりも高頻度に発現した。
他の SOC で比較的高頻度に見られたのは、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害、代謝および栄養障害及び胃腸障害であっ

た。

表 2-18. 二重盲検期における SOC 別の TEAE の発現頻度（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N = 163	ダリドレキサント 50 mg N = 162	プラセボ N = 164
1 件以上の TEAE を発現した被験者	29 (17.8)	36 (22.2)	37 (22.6)
神経系障害	7 (4.3)	16 (9.9)	6 (3.7)
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	4 (2.5)	3 (1.8)
臨床検査	2 (1.2)	5 (3.1)	8 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.8)	3 (1.9)	6 (3.7)
胃腸障害	2 (1.2)	3 (1.9)	2 (1.2)
代謝および栄養障害	3 (1.8)	3 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.7)	2 (1.2)	2 (1.2)
精神障害	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.6)	2 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.6)	2 (1.2)
内分泌障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)
眼障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭、および縦隔障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.8)	0	2 (1.2)
免疫系障害	1 (0.6)	0	0
心臓障害	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.6)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.5 を改変

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

ID-078A301 及び ID-078A302 試験における、SOC 別の TEAE の発現頻度を表 2-19 に示した。TEAE の頻度が比較的高かったのは、感染症および寄生虫症、神経系障害及び胃腸障害であった。

表 2-19. 二重盲検期における SOC 別の TEAE の発現頻度（ID-078A301 及び ID-078A302：SS）

	ID-078A301 試験			ID-078A302 試験		
	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ
	25 mg	50 mg		10 mg	25 mg	
N	310	308	309	306	308	306
1 件以上の TEAE を発現した被験者	117 (37.7)	116 (37.7)	105 (34.0)	117 (38.2)	121 (39.3)	100 (32.7)
感染症および寄生虫症	32 (10.3)	41 (13.3)	41 (13.3)	56 (18.3)	29 (9.4)	35 (11.4)
神経系障害	40 (12.9)	34 (11.0)	27 (8.7)	27 (8.8)	36 (11.7)	20 (6.5)
胃腸障害	15 (4.8)	20 (6.5)	13 (4.2)	14 (4.6)	17 (5.5)	13 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	12 (3.9)	17 (5.5)	7 (2.3)	14 (4.6)	12 (3.9)	17 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.6)	16 (5.2)	22 (7.1)	15 (4.9)	19 (6.2)	12 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (4.2)	14 (4.5)	8 (2.6)	12 (3.9)	16 (5.2)	4 (1.3)
臨床検査	8 (2.6)	12 (3.9)	11 (3.6)	13 (4.2)	8 (2.6)	11 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (2.3)	7 (2.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	6 (1.9)	4 (1.3)
精神障害	10 (3.2)	6 (1.9)	9 (2.9)	9 (2.9)	11 (3.6)	6 (2.0)
外科および内科処置	3 (1.0)	5 (1.6)	0	2 (0.7)	6 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.0)	4 (1.3)	6 (1.9)	6 (2.0)	8 (2.6)	3 (1.0)
耳および迷路障害	1 (0.3)	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	3 (1.0)	3 (1.0)	5 (1.6)	7 (2.3)	2 (0.6)	2 (0.7)
血管障害	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)
腎および尿路障害	0	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
眼障害	3 (1.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (1.0)	4 (1.3)	5 (1.6)
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
免疫系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-3.1 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-3.1 を改変

2.1.5.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験で見られた SOC 別の TEAE の発現頻度を表 2-20 に示した。

最も高頻度に見られた TEAE は一般・全身障害および投与部位の状態及び神経系障害であり、発現頻度はダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、21.2%及び 31.4%、30.8%及び 30.4%であった。

他の SOC で比較的高頻度に見られたのは、筋骨格系および結合組織障害、感染症および寄生虫症及び胃腸障害であった。TEAE の発現頻度が高かった SOC は、ID-078A304 試験で見られたものとほぼ同様であった。

表 2-20. SOC 別の TEAE の発現頻度（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N = 52	ダリドレキサント 50 mg N = 102
1 件以上の TEAE を発現した被験者	30 (57.7)	75 (73.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (21.2)	32 (31.4)
神経系障害	16 (30.8)	31 (30.4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (13.5)	20 (19.6)
感染症および寄生虫症	6 (11.5)	17 (16.7)
胃腸障害	4 (7.7)	12 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.7)	8 (7.8)
臨床検査	4 (7.7)	7 (6.9)
精神障害	1 (1.9)	6 (5.9)
免疫系障害	1 (1.9)	5 (4.9)
代謝および栄養障害	1 (1.9)	5 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	0	5 (4.9)
心臓障害	1 (1.9)	4 (3.9)
血管障害	1 (1.9)	4 (3.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.8)	3 (2.9)
腎および尿路障害	0	3 (2.9)
生殖系および乳房障害	0	3 (2.9)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	2 (2.0)
肝胆道系障害	1 (1.9)	2 (2.0)
耳および迷路障害	0	2 (2.0)
眼障害	0	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.0)
内分泌障害	1 (1.9)	0
社会環境	1 (1.9)	0

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

2.1.5.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験では、二重盲検投与期（前期）で、いずれかの投与群で 3 例以上の TEAE が見られた SOC は神経系障害のみであった。また、二重盲検投与期（後期）においては、いずれかの投与群で複数例の TEAE が見られた SOC はなかった（モジュール 5.3.5.1.7 表 12-1 及び表 12-2）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）における、死亡、重篤な有害事象、治験薬の早期投与中止に至った有害事象の叙述は、モジュール 5 の各治験総括報告書の第 15.4 項に示した。なお、国内第 2 相試験（ID-078A206）では、該当する有害事象はなかった。

3. 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験において、血液学的検査に顕著な異常値が見られた被験者数を表 3-1 に示した。顕著な異常値を示した被験者は少なく、白血球数、好中球数、好酸球数及びリンパ球で顕著な異常値が見られた。好中球数 < 1.5×10^9/L が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でプラセボよりわずかに多かったが、好中球数 < 1.0×10^9/L が見られた被験者は、ダリドレキサント 50 mg の 1 例のみであった。

血液学的検査におけるベースラインから 2 週後及び 4 週後までの変化量の平均値及び中央値は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg とプラセボ間で同程度であり、ダリドレキサントの用量に依存する変化は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.33）。

血液学的検査のシフト解析（ベースライン値からベースライン後の最悪値へのシフト）で、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで明らかな違いはなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.36）。

表 3-1. 血液学的検査：顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ
	N = 163	N = 162	N = 164
	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)
ヘモグロビン (g/L)			
< 100	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
< 80	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> ULN + 20、又はベースライン > ULN の場合 > ベースライン + 20	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> ULN + 40、又はベースライン > ULN の場合 > ベースライン + 40	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
ヘマトクリット (L/L)			
< 0.32（男性）又は < 0.28（女性）	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
< 0.20	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 0.60（男性）又は > 0.55（女性）	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 0.65	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
血小板 (10^9/L)			
< 75	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
< 50	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 600	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 999	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
白血球 (10^9/L)			
< 3.0	1/157 (0.6)	4/157 (2.5)	3/162 (1.9)
< 2.0	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 20.0	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 100.0	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
好中球 (10^9/L)			
< 1.5	4/157 (2.5)	4/157 (2.5)	1/162 (0.6)
< 1.0	0/157 (0.0)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
好酸球 (10^9/L)			
> 5.0	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
リンパ球 (10^9/L)			
< 0.8	0/157 (0.0)	4/157 (2.5)	5/162 (3.1)
< 0.5	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	1/162 (0.6)
> 4.0	1/157 (0.6)	0/157 (0.0)	1/162 (0.6)
> 20.0	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.35 を改変

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

3.1.2.1 ID-078A301 試験

ID-078A301 試験では、血液学的検査におけるベースラインから各予定来院までの変化量の平均値及び中央値、並びにベースラインから二重盲検期の最終値までの変化量の平均値及び中央値がダリドレキサント群とプラセボ群間で同程度であり、ダリドレキサントの用量に依存する変化のパターンは認められなかった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.4-1.1、表 15.3.4-2.1）。

血液学的検査のシフト解析（二重盲検期におけるベースライン値からベースライン後の最悪値へのシフト）で、ダリドレキサント群とプラセボ群間に意味のある差は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.4-7.1）。

血液学的検査の顕著な異常値が報告された被験者の割合は、3 つの投与群で同程度であったが、ヘモグロビン＜100 g/L が報告された 7 例（25 mg：1 例、50 mg：6 例、プラセボ：0 例）は例外であった（表 3-2）。

これらの 7 例のうち、4 例（50 mg）は、ベースライン時にヘモグロビン値が既に 100 g/L 未満であり、そのうち 2 例は貧血の病歴があった（モジュール 5.3.5.1.1 一覧表 16.2.8-5.1 及び一覧表 16.2.4-3.1）。治療下で発現した（ベースライン時には見られていなかった）ヘモグロビン＜100 g/L は、7 例中 3 例（25 mg：1 例、50 mg：2 例）のみで報告された。これらの 3 例のうち、失神に関連した症状を報告した被験者は 1 例のみで、失神は処置後出血の状況下で発現した。個々の被験者に関するレビューに基づくと、二重盲検投与中のヘモグロビン＜100 g/L の顕著な異常は、被験者の病歴及び／又はベースライン時の低値に起因していた。

ヘモグロビン値に対する薬物作用を示す証拠はなかった。詳細は治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.5.1.1 第 12.5.1.2 項）。

表 3-2. 血液学的検査：二重盲検期に顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A301：SS）

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ
	N = 310	N = 308	N = 309
	n / Nn（%）	n / Nn（%）	n / Nn（%）
ヘモグロビン（g/L）			
＜80	0 / 301	1 / 301 (0.3)	0 / 300
＜100	1 / 301 (0.3)	6 / 301 (2.0)	0 / 300
＞ULN＋20、又はベースライン＞ULN の場合＞ベースライン＋20	0 / 301	1 / 301 (0.3)	0 / 300
＞ULN＋40、又はベースライン＞ULN の場合＞ベースライン＋40	0 / 301	0 / 301	0 / 300
ヘマトクリット（L/L）			
＜0.20	0 / 301	0 / 301	0 / 300
＜0.32（男性）又は＜0.28（女性）	0 / 301	3 / 301 (1.0)	0 / 300
＞0.60（男性）又は＞0.55（女性）	0 / 301	1 / 301 (0.3)	0 / 300
＞0.65	0 / 301	0 / 301	0 / 300
白血球（10^9/L）			
＜2.0	0 / 301	0 / 301	0 / 300
＜3.0	5 / 301 (1.7)	2 / 301 (0.7)	4 / 300 (1.3)
好酸球／白血球（%）			
＞5.0	58 / 301 (19.3)	65 / 301 (21.6)	63 / 300 (21.0)
リンパ球（10^9/L）			
＜0.5	0 / 301	1 / 301 (0.3)	1 / 300 (0.3)
＜0.8	4 / 301 (1.3)	5 / 301 (1.7)	3 / 300 (1.0)
＞4.0	5 / 301 (1.7)	7 / 301 (2.3)	7 / 300 (2.3)
＞20.0	0 / 301	0 / 301	0 / 300
好中球（10^9/L）			
＜1.0	1 / 293 (0.3)	0 / 292	1 / 293 (0.3)
＜1.5	6 / 293 (2.0)	2 / 292 (0.7)	6 / 293 (2.0)
血小板（10^9/L）			
＞600	2 / 300 (0.7)	0 / 301	0 / 299
＞999	0 / 300	0 / 301	0 / 299
網状赤血球／赤血球（%）			
＞2.5	16 / 301 (5.3)	12 / 301 (4.0)	12 / 300 (4.0)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
顕著な臨床検査値異常が認められなかったパラメータ（好酸球、白血球高値及び血小板低値）は表示しなかった。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-10 を改変

3.1.2.2 ID-078A302 試験

ID-078A302 試験では、血液学的検査におけるベースラインから各予定来院までの変化量の平均値及び中央値、並びにベースラインから二重盲検期の最終値までの変化量の平均値及び中央値

がダリドレキサント群とプラセボ群間で同程度であり、ダリドレキサントの用量に依存する変化のパターンは認められなかった（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.4-1.1、表 15.3.4-2.1）。

血液学的検査のシフト解析で、ダリドレキサント群とプラセボ群間に意味のある差は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.4-7.1）。

血液学的検査の顕著な異常値が報告された被験者の割合は、3 つの投与群で同程度であったが、リンパ球 < 0.8×10^9/L［0.3%（10 mg）、1.7%（25 mg）、1.3%（プラセボ）］及び好中球 < 1.5×10^9/L［0.7%（10 mg）、1.7%（25 mg）、0.3%（プラセボ）］でわずかな違いが見られた（表 3-3）。

表 3-3. 血液学的検査：二重盲検期に顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A302：SS）

	ダリドレキサント 10 mg	ダリドレキサント 25 mg	プラセボ
	N = 306	N = 308	N = 306
	n / Nn（%）	n / Nn（%）	n / Nn（%）
ヘモグロビン（g/L）			
＜80	0 / 302	0 / 295	0 / 298
＜100	1 / 302 (0.3)	1 / 295 (0.3)	2 / 298 (0.7)
＞ULN＋20、又はベースライン＞ULN の場合＞ベースライン＋20	0 / 302	0 / 295	0 / 298
＞ULN＋40、又はベースライン＞ULN の場合＞ベースライン＋40	0 / 302	0 / 295	0 / 298
ヘマトクリット（L/L）			
＜0.20	0 / 302	0 / 295	0 / 298
＜0.32（男性）又は＜0.28（女性）	1 / 302 (0.3)	0 / 295	0 / 298
＞0.60（男性）又は＞0.55（女性）	0 / 302	0 / 295	0 / 298
＞0.65	0 / 302	0 / 295	0 / 298
白血球（10^9/L）			
＜2.0	0 / 302	0 / 295	0 / 298
＜3.0	1 / 302 (0.3)	1 / 295 (0.3)	0 / 298
＞20.0	0 / 302	1 / 295 (0.3)	0 / 298
＞100.0	0 / 302	0 / 295	0 / 298
好酸球（10^9/L）			
＞5.0	0 / 302	0 / 294	0 / 298
好酸球／白血球（%）			
＞5.0	62 / 302 (20.5)	68 / 294 (23.1)	60 / 298 (20.1)
リンパ球（10^9/L）			
＜0.5	0 / 302	0 / 294	0 / 298
＜0.8	1 / 302 (0.3)	5 / 294 (1.7)	4 / 298 (1.3)
＞4.0	6 / 302 (2.0)	8 / 294 (2.7)	7 / 298 (2.3)
＞20.0	0 / 302	0 / 294	0 / 298
好中球（10^9/L）			
＜1.0	0 / 296	0 / 287	0 / 293
＜1.5	2 / 296 (0.7)	5 / 287 (1.7)	1 / 293 (0.3)
血小板（10^9/L）			
＞600	0 / 302	0 / 295	1 / 297 (0.3)
＞999	0 / 302	0 / 295	0 / 297
網状赤血球／赤血球（%）			
＞2.5	15 / 302 (5.0)	9 / 295 (3.1)	10 / 298 (3.4)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
顕著な臨床検査値異常が認められなかったパラメータ（白血球高値及び血小板低値）は表示しなかった。
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 12-10 を改変

3.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験において、血液学的検査に顕著な異常値が見られた被験者数を表 3-4 に示した。顕著な異常値を示した被験者は少なかった。白血球数、好中球数及びリンパ球で顕著な異常値が見られたが、これらの項目は ID-078A304 試験と同様であった。好中球数 < 1.0×10^9/L が見られた被験者は、ダリドレキサント 50mg の 1 例のみであった。この他に、ヘモグロビン（< 100 g/L）、ヘマトクリット［< 0.32 (男性)又は< 0.28 (女性)L/L］及び血小板（75×< 10^9/L）の顕著な異常値がそれぞれ 1 例のみに見られた。

血液学的検査におけるベースラインから 52 週後までの変化量の平均値及び中央値では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg のいずれにおいても変化はほとんど見られなかった（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.2.1）。

表 3-4. 血液学的検査：顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg
	(N = 52)	(N = 102)
	n / Nn (%)	n / Nn (%)
ヘモグロビン (g/L)		
< 100	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
< 80	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> ULN + 20、又はベースライン > ULN の場合 > ベースライン + 20	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> ULN + 40、又はベースライン > ULN の場合 > ベースライン + 40	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
ヘマトクリット (L/L)		
< 0.32（男性）又は < 0.28（女性）	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
< 0.20	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 0.60（男性）又は > 0.55（女性）	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 0.65	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
血小板 (10^9/L)		
< 75	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
< 50	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 600	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 999	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
白血球 (10^9/L)		
< 3.0	1/51 (2.0)	5/100 (5.0)
< 2.0	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
> 20.0	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 100.0	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
好中球 (10^9/L)		
< 1.5	1/51 (2.0)	8/100 (8.0)
< 1.0	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
好酸球 (10^9/L)		
> 5.0	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
リンパ球 (10^9/L)		
< 0.8	0/51 (0.0)	5/100 (5.0)
< 0.5	0/51 (0.0)	2/100 (2.0)
> 4.0	1/51 (2.0)	0/100 (0.0)
> 20.0	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.2.3 を改変

3.1.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験の血液学的検査において、ダリドレキサントの用量に依存した変化は見られず、ダリドレキサントの投与に関連した影響は認められなかった。

3.1.5 血液学的検査値異常に関する概要及び結論

血液学的検査においてダリドレキサント投与に関連した影響は認められなかった。

3.2 血液生化学検査

3.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験では、血液生化学検査におけるベースラインから各予定来院までの変化量の平均値及び中央値、並びにベースラインから二重盲検期の最終値までの変化量の平均値及び中央値はダリドレキサント群とプラセボ群間で同程度であり、ダリドレキサントの用量に依存した変化のパターンは認められなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.34）。

血液生化学検査のシフト解析で、ダリドレキサント群とプラセボ群間に意味のある差は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.36）。

全体として、血液生化学検査の顕著な異常が報告された被験者の割合は、3 つの投与群で明らかな違いは見られず、ダリドレキサントの投与による影響は示唆されなかった。

肝機能に対してダリドレキサント投与の影響は示されなかった。いずれの被験者でも AST 高値（> 3 × ULN）、ALT 高値（> 3 × ULN）及び ALP 高値（> 2.5 × ULN）は報告されなかった（表 3-5）。総ビリルビン（> 2 × ULN）の顕著な臨床検査値異常がダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 1 例に見られた。

表 3-5. 血液学生化学検査：顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ
	(N = 163)	(N = 162)	(N = 164)
	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)
ALT (U/L)			
> 3 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 5 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
AST (U/L)			
> 3 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 5 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
ALP (U/L)			
> 2.5 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 5 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
総ビリルビン (µmol/L)			
> 2 ×ULN	1/157 (0.6)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
> 5 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
クレアチニン (µmol/L)			
> 1.5 × ULN、又はベースライン > ULN の場合 > 1.5 × ベースライン	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 3 × ULN、又はベースライン > ULN の場合 > 3 × ベースライン	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
グルコース (mmol/L)			
< 3	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
< 2.2	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 8.9	6/157 (3.8)	11/157 (7.0)	8/162 (4.9)
> 13.9	3/157 (1.9)	2/157 (1.3)	1/162 (0.6)
Ca (mmol/L)			
< 2.0	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	1/162 (0.6)
< 1.75	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 2.9	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 3.1	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
K (mmol/L)			
< 3.2	1/157 (0.6)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
< 3.0	1/157 (0.6)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
> 5.5	1/157 (0.6)	0/157 (0.0)	2/162 (1.2)
> 6.0	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ
	(N = 163)	(N = 162)	(N = 164)
	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)
Na (mmol/L)			
< 130	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	2/162 (1.2)
> 150	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 155	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
Cl (mmol/L)			
< 74	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 131	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
CK (U/L)			
> 5 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 10 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
γ-GTP (U/L)			
> 2.5 ×ULN	4/157 (2.5)	2/157 (1.3)	8/162 (4.9)
> 5 ×ULN	2/157 (1.3)	1/157 (0.6)	2/162 (1.2)
UN (mmol/L)			
> 2.5 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
> 5 ×ULN	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
尿酸 (μmol/L)			
> 590	0/157 (0.0)	1/157 (0.6)	0/162 (0.0)
> 720	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
アルブミン (g/L)			
< 30	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)
< 20	0/157 (0.0)	0/157 (0.0)	0/162 (0.0)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.35 を改変

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

3.2.2.1 ID-078A301 試験

ID-078A301 試験では、血液生化学検査におけるベースラインから各予定来院までの変化量の平均値及び中央値、並びにベースラインから二重盲検期の最終値までの変化量の平均値及び中央値はダリドレキサント群とプラセボ群間で同程度であり、ダリドレキサントの用量に依存した変化のパターンは認められなかった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.4-3.1、表 15.3.4-4.1）。

血液生化学検査のシフト解析で、ダリドレキサント群とプラセボ群間に意味のある差は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.4-8.1）。

全体として、血液生化学検査の顕著な異常が報告された被験者の割合は、3 つの投与群で同程度であったが、チロトロピン > 6.6 mIU/L は例外であり、この異常値については第 2.1.4.3.1 項で

述べた。

肝機能に対してダリドレキサント投与の影響は示されなかった。二重盲検期に、いずれの被験者でも AST 高値（> 3 × ULN）、ALT 高値（> 3 × ULN）及び ALP 高値（> 2.5 × ULN）は報告されなかった（表 3-6）。総ビリルビン（> 2 × ULN）の顕著な臨床検査値異常がダリドレキサント 25 mg の 1 例で報告されたが、医学的に重要でないとみなされた。詳細は治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.5.1.1 第 12.4.8 項）。

表 3-6. 血液生化学検査：二重盲検期に顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A301：SS）

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ
	N = 310	N = 308	N = 309
	n / Nn（%）	n / Nn（%）	n / Nn（%）
γ-GTP（U/L）			
> 2.5 × ULN	7 / 301 (2.3)	2 / 303 (0.7)	5 / 300 (1.7)
> 5 × ULN	1 / 301 (0.3)	0 / 303	1 / 300 (0.3)
グルコース（mmol/L)			
< 2.2	0 / 301	0 / 303	0 / 300
< 3.0	2 / 301 (0.7)	0 / 303	0 / 300
> 8.9	15 / 301 (5.0)	15 / 303 (5.0)	12 / 300 (4.0)
> 13.9	1 / 301 (0.3)	3 / 303 (1.0)	1 / 300 (0.3)
総ビリルビン（μmol/L）			
> 2×ULN	1 / 301 (0.3)	0 / 303	0 / 300
> 5×ULN	0 / 301	0 / 303	0 / 300
クレアチニン（μmol/L）			
> 1.5 × ULN、又はベースライン > ULN の場合 > 1.5 × ベースライン	0 / 301	1 / 303 (0.3)	0 / 300
> 3 × ULN、又はベースライン > ULN の場合 > 3 × ベースライン	0 / 301	0 / 303	0 / 300
CK（U/L）			
> 5 × ULN	1 / 301 (0.3)	5 / 303 (1.7)	6 / 300 (2.0)
> 10 × ULN	0 / 301	1 / 303 (0.3)	2 / 300 (0.7)
尿酸（μmol/L）			
> 590	1 / 301 (0.3)	0 / 303	2 / 300 (0.7)
> 720	1 / 301 (0.3)	0 / 303	0 / 300
総コレステロール（mmol/L）			
> 2 × ULN	0 / 301	0 / 303	1 / 300 (0.3)
Na（mmol/L）			
< 130	0 / 301	1 / 303 (0.3)	0 / 300
> 150	1 / 301 (0.3)	0 / 303	2 / 300 (0.7)
> 155	0 / 301	0 / 303	0 / 300
K（mmol/L）			
< 3.0	0 / 301	0 / 303	0 / 300
< 3.2	0 / 301	2 / 303 (0.7)	0 / 300
> 5.5	2 / 301 (0.7)	6 / 303 (2.0)	9 / 300 (3.0)
> 6.0	0 / 301	2 / 303 (0.7)	1 / 300 (0.3)
Ca（mmol/L）			
< 1.75	1 / 301 (0.3)	0 / 303	2 / 300 (0.7)
< 2.0	4 / 301 (1.3)	4 / 303 (1.3)	3 / 300 (1.0)

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ
	N = 310	N = 308	N = 309
	n / Nn（%）	n / Nn（%）	n / Nn（%）
推定糸球体ろ過率（mL/min/1.73m^2）			
< 30	0 / 301	2 / 303 (0.7)	0 / 300
< 60	26 / 301 (8.6)	30 / 303 (9.9)	38 / 300 (12.7)
トリヨードチロニン（nmol/L）			
< 0.9	1 / 301 (0.3)	1 / 303 (0.3)	1 / 300 (0.3)
> 3.6	2 / 301 (0.7)	1 / 303 (0.3)	2 / 300 (0.7)
遊離トリヨードチロニン（pmol/L）			
< 2.8	2 / 301 (0.7)	0 / 303	0 / 300
> 7.8	0 / 301	2 / 303 (0.7)	2 / 300 (0.7)
チロキシン（nmol/L）			
< 53	2 / 301 (0.7)	4 / 303 (1.3)	1 / 300 (0.3)
> 210	0 / 301	0 / 303	0 / 300
遊離チロキシン（pmol/L）			
< 7.2	2 / 301 (0.7)	1 / 303 (0.3)	0 / 300
> 24	6 / 301 (2.0)	2 / 303 (0.7)	1 / 300 (0.3)
チロトロピン（mIU/L）			
< 0.28	8 / 301 (2.7)	6 / 303 (2.0)	4 / 300 (1.3)
> 6.6	6 / 301 (2.0)	14 / 303 (4.6)	7 / 300 (2.3)
トリグリセリド（mmol/L）			
> 5.7	2 / 301 (0.7)	5 / 303 (1.7)	5 / 300 (1.7)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
顕著な臨床検査値異常が報告されなかったパラメータ（ALT、アルブミン、ALP、AST、UN、Ca 高値及び Cl）は、表示していない。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-11 を改変

3.2.2.2 ID-078A302 試験

ID-078A302 試験では、血液生化学検査におけるベースラインから各予定来院までの変化量の平均値及び中央値、並びにベースラインから二重盲検期の最終値までの変化量の平均値及び中央値は、ダリドレキサント群とプラセボ群間でほぼ同程度であり、ダリドレキサントの用量に依存する変化のパターンは認められなかった（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.4-3.1、表 15.3.4-4.1）。

血液生化学検査のシフト解析で、ダリドレキサント群とプラセボ群間に意味のある差は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.4-8.1）。

血液生化学検査の顕著な異常が報告された被験者の割合は、3 つの投与群で同程度であった（表 3-7）。

表 3-7. 血液生化学検査：二重盲検期に顕著な臨床検査値異常が見られた被験者（ID-078A302：SS）

	ダリドレキサント 10 mg	ダリドレキサント 25 mg	プラセボ
	N = 306	N = 308	N = 306
	n / Nn（%）	n / Nn（%）	n / Nn（%）
γ-GTP（U/L）			
> 2.5 × ULN	7 / 302 (2.3)	4 / 295 (1.4)	7 / 299 (2.3)
> 5 × ULN	0 / 302	0 / 295	2 / 299 (0.7)
グルコース（mmol/L）			
< 2.2	0 / 302	0 / 295	0 / 299
< 3.0	0 / 302	1 / 295 (0.3)	0 / 299
> 8.9	20 / 302 (6.6)	19 / 295 (6.4)	18 / 299 (6.0)
> 13.9	2 / 302 (0.7)	4 / 295 (1.4)	4 / 299 (1.3)
CK（U/L）			
> 5 × ULN	5 / 302 (1.7)	1 / 295 (0.3)	4 / 299 (1.3)
> 10 × ULN	3 / 302 (1.0)	0 / 295	1 / 299 (0.3)
尿酸（μmol/L）			
> 590	3 / 302 (1.0)	1 / 295 (0.3)	2 / 299 (0.7)
> 720	1 / 302 (0.3)	0 / 295	0 / 299
Na（mmol/L）			
< 130	1 / 302 (0.3)	1 / 295 (0.3)	0 / 299
> 150	0 / 302	1 / 295 (0.3)	0 / 299
> 155	0 / 302	0 / 295	0 / 299
K（mmol/L）			
< 3.0	0 / 302	0 / 295	1 / 299 (0.3)
< 3.2	0 / 302	0 / 295	2 / 299 (0.7)
> 5.5	0 / 302	2 / 295 (0.7)	5 / 299 (1.7)
> 6.0	0 / 302	0 / 295	0 / 299
Ca（mmol/L）			
< 1.75	0 / 302	0 / 295	0 / 299
< 2.0	1 / 302 (0.3)	1 / 295 (0.3)	4 / 299 (1.3)
推定糸球体ろ過率（mL/min/1.73m^2）			
< 30	0 / 302	0 / 295	1 / 299 (0.3)
< 60	47 / 302 (15.6)	29 / 295 (9.8)	24 / 299 (8.0)
アルブミン（g/L）			
< 20	0 / 302	0 / 295	0 / 299
< 30	0 / 302	0 / 295	1 / 299 (0.3)
トリヨードチロニン（nmol/L）			
< 0.9	3 / 302 (1.0)	4 / 295 (1.4)	5 / 299 (1.7)
> 3.6	2 / 302 (0.7)	1 / 295 (0.3)	2 / 299 (0.7)
遊離トリヨードチロニン（pmol/L）			
< 2.8	3 / 302 (1.0)	3 / 295 (1.0)	5 / 299 (1.7)
> 7.8	1 / 302 (0.3)	1 / 295 (0.3)	3 / 299 (1.0)

	ダリドレキサント 10 mg	ダリドレキサント 25 mg	プラセボ
	N = 306	N = 308	N = 306
	n / Nn（%）	n / Nn（%）	n / Nn（%）
チロキシン（nmol/L）			
< 53	3 / 302 (1.0)	1 / 295 (0.3)	2 / 299 (0.7)
> 210	0 / 302	0 / 295	0 / 299
遊離チロキシン（pmol/L）			
< 7.2	1 / 302 (0.3)	0 / 295	0 / 299
> 24	0 / 302	3 / 295 (1.0)	5 / 299 (1.7)
チロトロピン（mIU/L）			
< 0.28	6 / 302 (2.0)	8 / 295 (2.7)	12 / 299 (4.0)
> 6.6	7 / 302 (2.3)	5 / 295 (1.7)	12 / 299 (4.0)
トリグリセリド（mmol/L）			
> 5.7	1 / 302 (0.3)	2 / 295 (0.7)	4 / 299 (1.3)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
顕著な臨床検査値異常が報告されなかったパラメータ（ALT、ALP、AST、総ビリルビン、クレアチニン、総コレステロール、UN、Ca 高値及び Cl）は、表示していない。
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 12.11 を改変

3.2.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験において、血液学生化学検査に顕著な異常値が見られた被験者数を表 3-8 に示した。血液生化学検査の顕著な異常が 2 例以上で報告されたのは、グルコース及び γ-GTP のみであったが、ID-078A304 試験におけるこれらの項目では、プラセボにおいても多数の被験者で顕著な異常が見られていた。

血液生化学検査におけるベースラインから 52 週後までの変化量の平均値及び中央値では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg のいずれにおいても変化はほとんど見られなかった（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.2.2）。

表 3-8. 血液生化学検査：顕著な臨床検査値異常が見られた被験者 (ID-078A305：SS)

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)	ダリドレキサント 50 mg (N = 102)
	n / Nn (%)	n / Nn (%)
ALT (U/L)		
> 3 ×ULN	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
> 5 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
AST (U/L)		
> 3 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 5 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
ALP (U/L)		
> 2.5 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 5 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
総ビリルビン (µmol/L)		
> 2 ×ULN	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
> 5 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
クレアチニン (µmol/L)		
> 1.5×ULN、又はベースライン > ULN の場合 > 1.5 × ベースライン	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
> 3×ULN 、又はベースライン > ULN の場合 > 3 × ベースライン	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
グルコース (mmol/L)		
< 3	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
< 2.2	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 8.9	3/51 (5.9)	11/100 (11.0)
> 13.9	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
Ca (mmol/L)		
< 2.0	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
< 1.75	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 2.9	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 3.1	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
K (mmol/L)		
< 3.2	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
< 3.0	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 5.5	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 6.0	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
Na (mmol/L)		
< 130	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 150	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 155	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)

	ダリドレキサント 25 mg (N = 52)	ダリドレキサント 50 mg (N = 102)
	n / Nn (%)	n / Nn (%)
Cl (mmol/L)		
< 74	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 131	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
CK (U/L)		
> 5 ×ULN	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
> 10 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
γ-GTP (U/L)		
> 2.5 ×ULN	1/51 (2.0)	5/100 (5.0)
> 5 ×ULN	0/51 (0.0)	2/100 (2.0)
UN (mmol/L)		
> 2.5 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
> 5 ×ULN	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)
尿酸 (μmol/L)		
> 590	0/51 (0.0)	1/100 (1.0)
> 720	0/51 (0.0)	0/100 (0.0)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.2.3 を改変

3.2.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験の血液生化学検査において、ダリドレキサントの用量に依存した変化は見られず、ダリドレキサントの投与に関連した影響は認められなかった。

3.2.5 血液生化学検査値異常に関する概要及び結論

血液学生化学検査においてダリドレキサント投与に関連した影響は認められなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン及び体重

4.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験において、バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg での変化量はいずれも小さく、プラセボと同程度であった。体重のベースラインから投与 4 週後までの変化量は、いずれの投与群においてもその変化量は小さく、体重の変化量の中央値は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで 0.1 kg、0.3 kg 及び 0.0 kg であった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.40）。

バイタルサイン及び体重において、特筆すべきダリドレキサントの影響は見られなかった。

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

ID-078A301 及び ID-078A302 試験のいずれにおいても、バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の平均値及び中央値に特筆すべきものはなかった。ダリドレキサント群での変化量は小さく、プラセボと同程度の範囲であり、ダリドレキサントの用量との関係は認められなかった。

ベースラインから最終測定時までの体重の変化の中央値は、ID-078A301 試験ではすべての投与群で 0.0 kg、ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 10 mg、25 mg で 0.0 kg、プラセボで 0.2 kg であり、ほとんど変化はなかった。

詳細については、各治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.5.1.1 第 12.6 項、モジュール 5.3.5.1.2 第 12.6 項）。

4.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験では、バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）のベースラインから投与 52 週後までの変化量は小さく、変化量の平均値及び中央値に特筆すべきものはなかった。

また、体重もベースラインから投与 52 週後までの変化の中央値は、ダリドレキサント 25 mg で 0.40 kg、50 mg で 0.05 kg とその変化は小さく特筆すべきものはなかった（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.4.1）。

4.1.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験では、バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化において、特筆すべきダリドレキサントの影響は見られなかった。

4.1.5 バイタルサインに関する概要及び結論

ダリドレキサントの投与後に、バイタルサイン及び体重に対して臨床的に意味のある影響は見られなかった。

4.2 心電図

4.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験で、二重盲検期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者数を表 4-1 に示した。QTcF（Fridericia 式で補正した QT 間隔）で 450 ms 超が見られた被験者は、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。また、QTcF でベースラインから 30 ms 超の増加が見られた被験者は、プラセボで最も多く見られた［5 例（3.1%）］。60 ms 超の増加が見られたのは、ダリドレキサント 25 mg の 2 例（1.3%）のみであった。

QTcB（Bazett 式で補正した QT 間隔）で 450 ms 超が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで、それぞれ 8 例（8.1%）、15 例（15.5%）及び 8 例（7.7%）であり、ダリドレキサント 50 mg で最も高頻度に見られた。一方で QTcB がベースラインから 30 ms 超の増加があった被験者は、プラセボで最も多く 5 例（4.8%）であった。

表 4-1. 二重盲検期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)	ダリドレキサント 50 mg (N = 162)	プラセボ (N = 164)
	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)
QTcF (ms)			
> 450 かつ <= 480	1/160 (0.6)	2/159 (1.3)	2/163 (1.2)
> 480 かつ <= 500	0/160 (0.0)	0/159 (0.0)	0/163 (0.0)
> 500	1/160 (0.6)	0/159 (0.0)	0/163 (0.0)
> 30 かつ <= 60 のベースラインからの増加	0/160 (0.0)	2/159 (1.3)	5/163 (3.1)
> 60 のベースラインからの増加	2/160 (1.3)	0/159 (0.0)	0/163 (0.0)
QTcB (ms)			
> 450 かつ<= 480	8/99 (8.1)	15/97 (15.5)	8/104 (7.7)
> 480 かつ<= 500	0/99 (0.0)	0/97 (0.0)	0/104 (0.0)
> 500	0/99 (0.0)	0/97 (0.0)	0/104 (0.0)
> 30 かつ<= 60 のベースラインからの増加	2/99 (2.0)	3/97 (3.1)	5/104 (4.8)
> 60 のベースラインからの増加	0/99 (0.0)	0/97 (0.0)	0/104 (0.0)
HR (bpm)			
< 45	0/160 (0.0)	1/159 (0.6)	1/163 (0.6)
< 50	6/160 (3.8)	9/159 (5.7)	2/163 (1.2)
> 10 かつ<= 20 のベースラインからの減少	19/160 (11.9)	17/159 (10.7)	17/163 (10.4)
> 20 のベースラインからの減少	0/160 (0.0)	3/159 (1.9)	1/163 (0.6)
PR (ms)			
> 200	11/160 (6.9)	7/158 (4.4)	10/161 (6.2)
QRS (ms)			
> 110	13/160 (8.1)	12/159 (7.5)	19/163 (11.7)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
被験者は 1 回のみ計数した。重複する基準に関しては、各カテゴリーにおいて被験者が報告されている可能性がある。
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.38 を改変

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

4.2.2.1 ID-078A301 試験

ID-078A301 試験では、二重盲検期に報告された心電図異常所見の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで、それぞれ 27.7%、27.9%及び 26.5%であり、各投与群を通して類似していた（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.6-4.1）。

二重盲検期全体で、顕著な心電図異常が報告された被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg、

50 mg 及びプラセボで同程度であった（表 4-2）。HR、PR 間隔及び QRS 期間の平均値に関連した個々の心電図パラメータの顕著な異常の発現頻度の各投与群間での違いは小さく、これらのパラメータのいずれにも、ダリドレキサントの用量との関係は認められなかった。QTcB が 450 ms を超え 480 ms 以下の被験者の割合は、ダリドレキサント群（25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 4.5%及び 3.5%）がプラセボ（2.5%）に対してわずかに高かったが、QTcB 及び QTcF の異常で用量依存性は認められず、QTcB 又は QTcF が 480 ms を超えた被験者はいなかった。

不整脈の発現割合に投与群間での違いは認められなかった。心房細動が認められた被験者は 1 例（プラセボ）のみであった。最も多く見られた調律異常は洞性徐脈であり、25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 26 例（8.4%）、20 例（6.5%）及び 22 例（7.1%）に報告された（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.6-4.1）。

表 4-2. 二重盲検期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者（ID-078A301：SS）

	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	プラセボ
	N = 310	N = 308	N = 309
	n / Nn（%）	n / Nn（%）	n / Nn（%）
HR (bpm)			
< 50	26 / 290 (9.0)	20 / 287 (7.0)	22 / 280 (7.9)
< 45	7 / 290 (2.4)	2 / 287 (0.7)	4 / 280 (1.4)
> 10 かつ≤ 20 のベースラインからの減少	30 / 290 (10.3)	27 / 287 (9.4)	19 / 280 (6.8)
> 20 のベースラインからの減少	4 / 290 (1.4)	4 / 287 (1.4)	2 / 280 (0.7)
PR (ms)			
> 200	20 / 290 (6.9)	25 / 287 (8.7)	23 / 279 (8.2)
QRS (ms)			
> 110	10 / 290 (3.4)	12 / 287 (4.2)	16 / 280 (5.7)
QTcB (ms)			
> 450 かつ ≤ 480	13 / 290 (4.5)	10 / 287 (3.5)	7 / 280 (2.5)
> 480 かつ ≤ 500	0 / 290	0 / 287	0 / 280
> 500	0 / 290	0 / 287	0 / 280
> 30 かつ ≤ 60 のベースラインからの増加	3 / 290 (1.0)	6 / 287 (2.1)	6 / 280 (2.1)
> 60 のベースラインからの増加	0 / 290	0 / 287	0 / 280
QTcF (ms)			
> 450 かつ ≤ 480	6 / 290 (2.1)	5 / 287 (1.7)	3 / 280 (1.1)
> 480 かつ≤ 500	0 / 290	0 / 287	0 / 280
> 500	0 / 290	0 / 287	0 / 280
> 30 かつ≤ 60 のベースラインからの増加	4 / 290 (1.4)	6 / 287 (2.1)	4 / 280 (1.4)
> 60 のベースラインからの増加	0 / 290	0 / 287	0 / 280

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
被験者は 1 回のみ計数した。重複する基準に関しては、各カテゴリーにおいて被験者が報告されている可能性がある。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-12 を改変

4.2.2.2 ID-078A302 試験

ID-078A302 試験では、二重盲検期に報告された心電図の異常所見の発現頻度はダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボでそれぞれ 22.9%、20.8%及び 24.5%であった（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.6-4.1）。

二重盲検期で、顕著な心電図異常が報告された被験者の割合は、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボで類似していた（表 4-3）。HR、PR 間隔及び QRS 期間の平均値に関連した個々の心電図パラメータの顕著な異常の発現頻度の各投与群間での違いは小さく、これらのパラメータのいずれにも、ダリドレキサントの用量との関係は認められなかった。QTcB が 450 ms を超え 480 ms 以下の被験者の割合は、ダリドレキサント群（10 mg 及び 25 mg でそれぞれ 4.0%及び 5.8%）がプラセボ（3.6%）に対してわずかに高かった。QTcB が 480 ms を超えた被験者は、各群で 1 例のみであった（また、QTcF が 480 ms を超えた被験者はいなかった）。

表 4-3. 二重盲検期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者（ID-078A302：SS）

	ダリドレキサント 10 mg	ダリドレキサント 25 mg	プラセボ
	N = 306	N = 308	N = 306
	n / Nn（%）	n / Nn（%）	n / Nn（%）
HR (bpm)			
< 50	15 / 277 (5.4)	16 / 274 (5.8)	12 / 281 (4.3)
< 45	4 / 277 (1.4)	0 / 274	4 / 281 (1.4)
> 10 かつ≤ 20 のベースラインからの減少	19 / 277 (6.9)	22 / 274 (8.0)	20 / 281 (7.1)
> 20 のベースラインからの減少	4 / 277 (1.4)	8 / 274 (2.9)	7 / 281 (2.5)
PR (ms)			
> 200	21 / 276 (7.6)	17 / 273 (6.2)	22 / 280 (7.9)
QRS (ms)			
> 110	11 / 277 (4.0)	9 / 274 (3.3)	11 / 281 (3.9)
QTcB (ms)			
> 450 かつ≤ 480	11 / 276 (4.0)	16 / 274 (5.8)	10 / 281 (3.6)
> 480 かつ≤ 500	1 / 276 (0.4)	1 / 274 (0.4)	1 / 281 (0.4)
> 500	0 / 276	0 / 274	0 / 281
> 30 かつ ≤ 60 のベースラインからの増加	6 / 276 (2.2)	15 / 274 (5.5)	9 / 281 (3.2)
> 60 のベースラインからの増加	1 / 276 (0.4)	1 / 274 (0.4)	0 / 281
QTcF (ms)			
> 450 かつ≤ 480	5 / 276 (1.8)	8 / 274 (2.9)	4 / 281 (1.4)
> 480 かつ≤ 500	0 / 276	0 / 274	0 / 281
> 500	0 / 276	0 / 274	0 / 281
> 30 かつ≤ 60 のベースラインからの増加	9 / 276 (3.3)	11 / 274 (4.0)	6 / 281 (2.1)
> 60 のベースラインからの増加	0 / 276	0 / 274	0 / 281

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
被験者は 1 回のみ計数した。重複する基準に関しては、各カテゴリーにおいて被験者が報告されている可能性がある。
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 12-12 を改変

不整脈の発現頻度に投与群間での明らかな違いは認められなかった。心房細動は、10 mg 及び 25 mg でそれぞれ 2 例（0.7%）及び 1 例（0.3%）に見られ、プラセボでは見られなかった。最も多く見られた調律異常は第一度房室（AV）ブロックであり、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボでそれぞれ 21 例（6.9%）、17 例（5.5%）及び 22 例（7.2%）に報告された。洞性徐脈はダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボでそれぞれ 15 例（4.9%）、15 例（4.9%）及び 12 例（3.9%）に報告された（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.6-4.1）。

4.2.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験で、心電図検査において顕著な異常が見られた被験者数を表 4-4 に示した。QTcF で 450 ms 超かつ 480 ms 以下が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 7.7%及び 3.9%であった。また、QTcF で 480 ms 超が見られた被験者はなかった。QTcF でベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の増加が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 5.8%及び 5.9%であり、60 ms 超の増加が見られた被験者は 25 mg の 1 例（1.9%）のみであった。

QTcB で 450 ms 超 480 ms 以下が見られた被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 9 例（22.0%）及び 8 例（9.3%）であり、QTcB で 480 ms 超はダリドレキサント 25 mg の 1 例（2.4%）のみに見られた。QTcB がベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の増加があった被験者は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で、それぞれ 6 例（14.6%）及び 9 例（10.5%）であり、QTcB で 60 ms 超の増加は、ダリドレキサント 25 mg の 2 例（4.9%）に見られた。

表 4-4. 治療期の心電図検査において顕著な異常が見られた被験者（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N = 52	ダリドレキサント 50 mg N = 102
	n / Nn (%)	n / Nn (%)
QTcF (ms)		
> 450 かつ<= 480	4/52 (7.7)	4/102 (3.9)
> 480 かつ<= 500	0/52 (0.0)	0/102 (0.0)
> 500	0/52 (0.0)	0/102 (0.0)
> 30 かつ<= 60 のベースラインからの増加	3/52 (5.8)	6/102 (5.9)
> 60 のベースラインからの増加	1/52 (1.9)	0/102 (0.0)
QTcB (ms)		
> 450 かつ<= 480	9/41 (22.0)	8/86 (9.3)
> 480 かつ<= 500	1/41 (2.4)	0/86 (0.0)
> 500	0/41 (0.0)	0/86 (0.0)
> 30 かつ<= 60 のベースラインからの増加	6/41 (14.6)	9/86 (10.5)
> 60 のベースラインからの増加	2/41 (4.9)	0/86 (0.0)
HR (bpm)		
< 45	0/52 (0.0)	2/102 (2.0)
< 50	2/52 (3.8)	6/102 (5.9)
> 10 かつ<= 20 のベースラインからの減少	9/52 (17.3)	25/102 (24.5)
> 20 のベースラインからの減少	4/52 (7.7)	3/102 (2.9)
PR (ms)		
> 200	2/52 (3.8)	9/102 (8.8)
QRS (ms)		
> 110	8/52 (15.4)	8/102 (7.8)

Nn：該当するパラメータについて、ベースライン後の検査結果を 1 つ以上有する被験者数
被験者は 1 回のみ計数した。重複する基準に関しては、各カテゴリーにおいて被験者が報告されている可能性がある。
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.3.2 を改変

4.2.4 国内第 2 相試験（ID-078A206）

ID-078A206 試験における心電図検査において、ダリドレキサントの用量増加に伴い変化したパラメータはなく、特筆すべきダリドレキサントの影響は見られなかった。

4.2.5 QT 評価試験（ID-078-117）

ID-078-117 試験では、健康男性及び女性被験者 36 名（性別比 1：1）を対象とした無作為化、

二重盲検、プラセボ対照及びモキシフロキサシン対照、4 期クロスオーバー試験により、ダリドレキサントの治療用量及び supratherapeutic dose（それぞれ 50 mg 及び 200 mg）での単回投与による QT 間隔への影響について評価した（モジュール 5.3.4.1.5）。ダリドレキサントの最大の治療用量として 50 mg、supratherapeutic dose として 200 mg を選択した。

ダリドレキサントは臨床的に意味のある QT 異常を示さなかった［濃度-心拍数で補正した QT 間隔（QTc）解析により約 3030 ng/mL までの血漿中濃度の全範囲を通して、QTcF 延長 > 10 ms が見られなかった］。

時点ごとの解析でも意味のある QT 延長と判定されたものはなく、カテゴリー外れ値解析で判定された不均衡及び重要な所見はなかった。

さらに、他の臨床薬理試験でも、心電図パラメータに対するダリドレキサントの重要な影響は認められなかった。

4.2.6 心電図所見に関する概要及び結論

国内第 3 相試験、海外第 3 相試験、国内長期投与試験及び国内第 2 相試験における心電図所見において、ダリドレキサントの影響によるものとして特筆すべきものはなかった。

第 1 相試験の QT 評価試験の結果では、ダリドレキサントの supratherapeutic dose（200 mg）の血漿中濃度まで QTcF 延長 > 10 ms は見られなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢及び性別

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における二重盲検期の主な TEAE について、年齢（非高齢者／高齢者、カットオフ値 65 歳）と性別（ID-078A302 では実施していない）の部分集団解析を行った。主な TEAE として頭痛、転倒、浮動性めまい、疲労、傾眠及び過量投与の発現が報告された部分集団別の被験者の割合の結果を表 5-1 に示した。

表 5-1. 二重盲検期における主な TEAE（頭痛、転倒、浮動性めまい、疲労、傾眠、過量投与）に関する部分集団解析（ID-078A301、ID-078A302、ID-078A304：SS）

	ID-078A301 試験			ID-078A302 試験			ID-078A304 試験		
	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ
	25 mg n/N (%)	50 mg n/N (%)	n/N (%)	10 mg n/N (%)	25 mg n/N (%)	n/N (%)	25 mg n/N (%)	50 mg n/N (%)	n/N (%)
二重盲検期の全 TEAE									
合計	117/310(37.7)	116/308(37.7)	105/309(34.0)	117/306(38.2)	121/308(39.3)	100/306(32.7)	29/163 (17.8)	36/162 (22.2)	37/164 (22.6)
非高齢者	78/189 (41.3)	74/189 (39.2)	67/187 (35.8)	65/185 (35.1)	66/187 (35.3)	53/186 (28.5)	20/114 (17.5)	22/114 (19.3)	24/114 (21.1)
高齢者	39/121 (32.2)	42/119 (35.3)	38/122 (31.1)	52./121 (43.0)	55/121 (45.5)	47/120 (39.2)	9/49 (18.4)	14/48 (29.2)	13/50 (26.0)
男性	38/95 (40.0)	31/110 (28.2)	30/100 (30.0)	-	-	-	10/77 (13.0)	17/80 (21.3)	18/89 (20.2)
女性	79/215 (36.7)	85/198 (42.9)	75/209 (35.9)	-	-	-	19/86 (22.1)	19/82 (23.2)	19/75 (25.3)
頭痛 合計	16/310 (5.2)	19/308 (6.2)	12/309 (3.9)	12/306 (3.9)	15/308 (4.9)	11/306 (3.6)	2/163 (1.2)	2/162 (1.2)	1/164 (0.6)
非高齢者	11/189 (5.8)	13//189 (6.9)	7/187 (3.7)	7/185 (3.8)	8/187 (4.3)	4/186 (2.2)	0/114	0/114	1/114 (0.9)
高齢者	5/121 (4.1)	6/119 (5.0)	5/122 (4.1)	5/121 (4.1)	7/121 (5.8)	7/ 120 (5.8)	2/49 (4.1)	2/48 (4.2)	0/50
男性	4/95 (4.2)	6/110 (5.5)	4/100 (4.0)	-	-	-	0/77	1/80 (1.3)	1/89 (1.1)
女性	12/215 (5.6)	13/198 (6.6)	8/209 (3.8)	-	-	-	2/86 (2.3)	1/82 (1.2)	0/75
転倒 合計	1/310 (0.3)	1/308 (0.3)	8/309 (2.6)	4/306(1.3)	3/308(1.0)	3/306 (1.0)	0/163	0/162	0/164
非高齢者	0/189	0/189	4/187(2.1)	2/185(1.1)	0/187	1/186(0.5)	0/114	0/114	0/114
高齢者	1/121(0.8)	1/119(0.8)	4/122(3.3)	2/121(1.7)	3/121(2.5)	2/120(1.7)	0/49	0/48	0/50
男性	1/95(1.1)	0/110	2/100(2.0)	-	-	-	0/77	0/80	0/89
女性	0/215	1/198(0.5)	6/209(2.9)	-	-	-	0/86	0/82	0/75
浮動性めまい 合計	6/310(1.9)	7/308(2.3)	2/309(0.6)	4/306(1.3)	6/308(1.9)	4/306(1.3)	0/163	4/162 (2.5)	1/164 (0.6)
非高齢者	2/189(1.1)	6/189(3.2)	1/187(0.5)	2/185(1.1)	3/187(1.6)	0/186	0/114	2/114 (1.8)	1/114 (0.9)
高齢者	4/121(3.3)	1/119(0.8)	1/122(0.8)	2/121(1.7)	3/121(2.5)	4/120(3.3)	0/49	2/48 (4.2)	0/50
男性	1/95(1.1)	0/110	0/100	-	-	-	0/77	0/80	1/89 (1.1)
女性	5/215(2.3)	7/198(3.5)	2/209(1.0)	-	-	-	0/86	4/82 (4.9)	0/75

		ID-078A301 試験			ID-078A302 試験			ID-078A304 試験		
		ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ	ダリドレキサント		プラセボ
		25 mg n/N (%)	50 mg n/N (%)	n/N (%)	10 mg n/N (%)	25 mg n/N (%)	n/N (%)	25 mg n/N (%)	50 mg n/N (%)	n/N (%)
疲労	合計	7/310(2.3)	7/308(2.3)	2/309(0.6)	7/306(2.3)	11/308(3.6)	2/306(0.7)	0/163	0/162	0/164
非高齢者		3/189(1.6)	4/189(2.1)	1/187(0.5)	3/185(1.6)	4/187(2.1)	1/186(0.5)	0/114	0/114	0/114
高齢者		4/121(3.3)	3/119(2.5)	1/122(0.8)	4/121(3.3)	7/121(5.8)	1/120(0.8)	0/49	0/48	0/50
男性		0	1/110(0.9)	1/100(1.0)	-	-	-	0/77	0/80	0/89
女性		7/215(3.3)	6/198(3.0)	1/209(0.5)	-	-	-	0/86	0/82	0/75
傾眠	合計	11/310(3.5)	5/308(1.6)	6/309(1.9)	6/306(2.0)	10/308(3.2)	4/306(1.3)	6/163 (3.7)	11/162 (6.8)	3/164 (1.8)
非高齢者		5/189 (2.6)	4/189(2.1)	5/187 (2.7)	3/185(1.6)	4/187(2.1)	2/186(1.1)	5/114 (4.4)	10/114 (8.8)	3/114 (2.6)
高齢者		6/121 (5.0)	1/119(0.8)	1/122 (0.8)	3/121(2.5)	6/121(5.0)	2/120(1.7)	1/49 (2.0)	1/48 (2.1)	0/50
男性		6/95(6.3)	2/110(1.8)	2/100(2.0)	-	-	-	1/77 (1.3)	4/80 (5.0)	1/89 (1.1)
女性		5/215(2.3)	3/198(1.5)	4/209(1.9)	-	-	-	5/86 (5.8)	7/82 (8.5)	2/75 (2.7)
過量投与	合計	5/310(1.6)	9/308(2.9)	5/309(1.6)	6/306(2.0)	6/308(1.9)	3/306(1.0)	0/163	0/162	0/164
非高齢者		4/189 (2.1)	6/189(3.2)	5/187 (2.7)	3/185(1.6)	5/187(2.7)	3/186(1.6)	0/114	0/114	0/114
高齢者		1/121 (0.8)	3/119(2.5)	0/122	3/121(2.5)	1/121(0.8)	0/120	0/49	0/48	0/50
男性		2/95(2.1)	5/110(4.5)	2/100(2.0)	-	-	-	0/77	0/80	0/89
女性		3/215(1.4)	4/198(2)	3/209(1.4)	-	-	-	0/86	0/82	0/75

非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-25.1、表 15.3.10-1.2、モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-25.1、モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.5、表 15.3.18、表 15.3.19 を改変

5.1.1.1 年齢

年齢 65 歳以上の被験者は、ID-078A304 試験では全体の約 30%、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では全体の約 40%試験を占めた。

海外第 3 相試験での全 TEAE の発現頻度は、非高齢者／高齢者のいずれの部分集団においても、プラセボよりもダリドレキサント群の方が高かった。ID-078A304 試験では、非高齢者ではプラセボでの TEAE の発現頻度が最も高く、高齢者ではダリドレキサント 50 mg での発現頻度が最も高かった。非高齢者と高齢者では、ID-078A302 と ID-078A304 試験では、いずれの投与群でも高齢者での発現頻度が高く、ID-078A301 試験ではいずれの投与群でも非高齢者での発現頻度が高かったことから、一貫した傾向は見られなかった。

頭痛の発現頻度では、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では非高齢者と高齢者の間で明らかな違いは見られなかった。ID-078A304 試験では、ダリドレキサント群での頭痛の発現はすべて高齢者であった［ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ、2 例（4.1%）及び 2 例（4.2%）］が、海外第 3 相試験における高齢者の発現頻度より小さかった。

転倒は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験における、ダリドレキサント群では、非高齢者より高齢者に多く発現していたが、発現頻度はプラセボと比較して大きな違いはない、あるいは低かった。ID-078A304 試験においては、転倒の報告はなかった。

浮動性めまいは、ID-078A301 及び ID-078A302 試験のダリドレキサント群において、ID-078A301 試験の 50 mg を除き非高齢者より高齢者で発現頻度がわずかに高かった。ID-078A304 試験では、ダリドレキサント 50 mg での発現頻度は非高齢者より高齢者でわずかに高かった。

疲労は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験において、非高齢者より高齢者での発現が多く、また、プラセボよりも高頻度に見られたことから、わずかではあるが、高齢者で発現しやすい可能性がある。ID-078A304 試験において疲労の報告はなかった。

傾眠は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験のダリドレキサント群において、ID-078A301 試験の 50 mg を除き非高齢者より高齢者で発現頻度が高かった。ID-078A304 試験では高齢者より非高齢者において発現頻度が高かった。

過量投与は、ID-078A301 及び ID-078A302 試験において、ID-078A302 試験の 10 mg を除き、プラセボを含めて、高齢者より非高齢者で高頻度に見られた。ID-078A304 試験では過量投与の報告はなかった。

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

5.1.1.2 性別

男性被験者は、ID-078A304 試験では全体の約 50%、ID-078A301 及び ID-078A302 試験では全体の約 30%を占めた。性別による部分集団の検討は、ID-078A304 及び ID-078A301 試験において実施した。

ID-078A301 試験での全 TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg では男性が女性より発現頻度が高かったが、50 mg とプラセボでは女性が高かった。ID-078A304 試験では、すべての投

与群で男性より女性での発現頻度が高かったが、女性では、ダリドレキサント 25 mg、50 mg のいずれもプラセボより発現頻度が低かった。

頭痛の発現頻度は、ID-078A301 試験ではすべての投与群で、女性での発現頻度が男性より高かった。この傾向はプラセボにおいても見られたことから、ダリドレキサントの投与以外の要因が存在する可能性も考えられた。ID-078A304 試験では、ダリドレキサント群で発現した頭痛 4 例中 3 例が女性であった。

転倒は、ID-078A301 試験のダリドレキサント群での発現は、25 mg の男性 1 例と 50 mg の女性 1 例であったが、プラセボでは女性 6 例（2.9%）及び男性 2 例（2.0%）であった。ID-078A304 試験では転倒の報告はなかった。

浮動性めまいは、ID-078A301 試験のダリドレキサント群ではいずれも男性より女性の発現頻度が高く、またプラセボよりも高頻度であった。ID-078A304 試験のダリドレキサント群で浮動性めまいが見られた 4 例はすべて 50 mg の女性であった。

疲労は、ID-078A301 試験のダリドレキサント群ではいずれも男性より女性の発現頻度が高く、またプラセボよりも高頻度であった。ID-078A304 試験では疲労の報告はなかった。

過量投与は、ID-078A301 試験では女性より男性での発現頻度が高かった。

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

5.1.2 BMI

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、二重盲検期に発現した TEAE について、BMI による部分集団解析を行った。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、以下の 3 つの BMI 部分集団「低（25 kg/m^2 未満）」、「中（25 kg/m^2～30 kg/m^2）」、「高（30 kg/m^2 超）」のデータを評価した。これら 3 つの BMI 部分集団における被験者の割合は、ID-078A301 試験ではそれぞれ 39.5%、41.7%及び 18.8%、ID-078A302 試験ではそれぞれ 45.0%、38.2%及び 16.8%であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.1.4-1.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 15.1.4-1.1）。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-26.1、モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-26.1）のいずれも、最も高頻度で報告された TEAE の全体的なパターンは BMI 部分集団間で一致していた。

TEAE の発現頻度に対して、BMI に関連した明らかな影響は認められなかった。

なお、国内第 3 相試験（ID-078A304）において、BMI による部分集団解析は行わなかった。

5.1.3 併存疾患

国内第 3 相試験及び国内長期投与試験においては、不眠障害に関連する併存疾患の有無による部分集団解析を行った。

5.1.3.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験の二重盲検期における併存疾患の有無別の TEAE（いずれかの投与群、カテゴリーで 2 例以上）を表 5-2 に示した。

表 5-2. 二重盲検期における併存疾患の有無別の TEAE（いずれかの投与群、カテゴリーで 2 例以上、ID-078A304：SS）

	併存疾患なし			併存疾患あり		
	ダリドレキサント 25 mg N = 124	ダリドレキサント 50 mg N = 127	プラセボ N = 118	ダリドレキサント 25 mg N = 39	ダリドレキサント 50 mg N = 35	プラセボ N = 46
1 件以上の有害事象を発現した被験者	20 (16.1)	28 (22.0)	21 (17.8)	9 (23.1)	8 (22.9)	16 (34.8)
浮動性めまい	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (8.6)	0
傾眠	5 (4.0)	9 (7.1)	3 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.7)	0
頭痛	1 (0.8)	2 (1.6)	0	1 (2.6)	0	1 (2.2)
肝機能検査値上昇	0	0	2 (1.7)	0	0	0
COVID-19	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (2.2)
発熱	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
異常感	2 (1.6)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	2 (1.6)	0	0	0	1 (2.9)	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.20 を改変

1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合では、併存疾患ありの集団で発現頻度が高かったが、プラセボが最も高かった。

傾眠の発現は、併存疾患あり及びなしで同程度であった。浮動性めまいは、併存疾患ありの 50 mg で 8.6%と、併存疾患なし（50 mg：0.8%）の集団より高い頻度となった。浮動性めまいの他に、併存疾患ありの集団で特に高頻度に見られた TEAE はなく、全体としては、併存疾患の有無では、TEAE の発現傾向に明らかな違いは見られなかった。

5.1.3.2 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験は、治療を要する精神疾患を有する被験者であっても、急性又は不安定ではない場合は治験への参加が可能であった。ID-078A305 試験における併存疾患の有無別の TEAE（いずれかの投与群、カテゴリーで 2 例以上）を表 5-3 に示した。

1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合では、併存疾患ありで併存疾患なしよりわずかに発現頻度が高かった。

傾眠の発現頻度は、併存疾患のあり及びなしでほぼ同様であった。頭痛の発現頻度は、併存疾患なしよりもありの集団で高かったが、頭痛を除き、特に併存疾患ありとなしの集団間で発現頻度が大きく異なる TEAE は見られなかった。

表 5-3. 併存疾患の有無別の TEAE（いずれかの投与群、カテゴリーで 2 例以上、ID-078A305：SS）

	併存疾患なし		併存疾患あり	
	ダリドレキサント 25 mg N = 32	ダリドレキサント 50 mg N = 52	ダリドレキサント 25 mg N = 20	ダリドレキサント 50 mg N = 50
1 件以上の有害事象を発現した被験者	18 (56.3)	36 (69.2)	12 (60.0)	39 (78.0)
発熱	5 (15.6)	10 (19.2)	4 (20.0)	6 (12.0)
傾眠	4 (12.5)	8 (15.4)	3 (15.0)	7 (14.0)
頭痛	2 (6.3)	6 (11.5)	4 (20.0)	9 (18.0)
健忘	2 (6.3)	0	0	0
倦怠感	0	5 (9.6)	0	4 (8.0)
背部痛	0	4 (7.7)	1 (5.0)	1 (2.0)
注射部位疼痛	1 (3.1)	3 (5.8)	0	0
ワクチン接種部位疼痛	2 (6.3)	2 (3.8)	0	1 (2.0)
コロナウイルス感染	0	2 (3.8)	0	1 (2.0)
免疫反応	0	2 (3.8)	0	3 (6.0)
悪心	0	2 (3.8)	0	2 (4.0)
悪夢	0	2 (3.8)	1 (5.0)	1 (2.0)
上咽頭炎	3 (9.4)	1 (1.9)	0	1 (2.0)
下痢	2 (6.3)	1 (1.9)	0	2 (4.0)
異常感	2 (6.3)	1 (1.9)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (3.1)	0	0	3 (6.0)
筋肉痛	0	1 (1.9)	2 (10.0)	2 (4.0)
腹部不快感	0	0	0	2 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.9)	0	2 (4.0)
便秘	1 (3.1)	0	0	2 (4.0)
冷感	0	0	0	2 (4.0)
関節周囲炎	0	1 (1.9)	0	2 (4.0)
口渇	0	0	0	2 (4.0)
回転性めまい	0	0	0	2 (4.0)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (10.0)	0
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (1.9)	2 (10.0)	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.1.6 を改変

5.1.4 肝機能及び腎機能障害

5.1.4.1 軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者（ID-078-112 試験）

ID-078-112 試験では、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象として安全性を評価した（モジュール 5.3.3.3.2）。

本試験では、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重大な有害事象の報告はなかった。本試験中、5 例［5/24（20.8%）］で 1 件以上の有害事象が発現した。試験中に報告された有害事象は傾眠（3 件）、悪心（1 件）及び QT 間隔延長（1 件）であり、すべて肝機能障害を有する被験者で報告された。健康被験者での有害事象の報告はなかった。有害事象はすべて、医師により治験薬と関連ありと判断され、重症度は軽度又は中等度であった。有害事象はすべて、後遺症なく消失し、特別な処置を必要としなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、体重又は心電図パラメータの臨床的に意味のある、治験薬と関連のある変化は認められなかった。

傾眠の発現頻度が高かった以外は、肝機能障害を有する被験者と健康被験者の間で、ダリドレキサント投与後の安全性プロファイルに意味のある違いは認められなかった。

ダリドレキサントは、軽度の肝機能障害を有する被験者での特別な用量調節は不要であり、中等度の肝機能障害を有する被験者では慎重な投与が必要である。

重度の肝機能障害を有する被験者を対象としたダリドレキサントの検討は行われていないため、これらの被験者での本剤の使用は推奨されない（モジュール 2.7.2 第 3.1.6 項）。

5.1.4.2 重度の腎機能障害を有する被験者（ID-078-115 試験）

ID-078-115 試験では、重度の腎機能障害を有する被験者を対象として安全性を評価した（モジュール 5.3.3.3.3）。

重度の腎機能障害を有する被験者及び健康被験者にダリドレキサント 25 mg を投与したときの有害事象はすべて一過性であり、重症度は軽度又は中等度であり、バイタルサイン、臨床検査値、心電図パラメータ、又はナルコレプシー質問票に対する治験薬投与に関連した影響は認められなかった。

重度の腎機能障害を有する被験者と健康被験者の間で、ダリドレキサント 25 mg 投与後の安全性プロファイルに違いは認められなかった。

ダリドレキサントは、重症度にかかわらず腎機能障害を有する被験者に用量調節を必要とすることなく投与することが可能である（モジュール 2.7.2 第 3.1.6 項）。

5.1.5 呼吸器疾患

臨床薬理試験 ID-078-109 試験（COPD）及び ID-078-110 試験（OSA）では、呼吸器疾患を有する被験者を対象として安全性を評価した。

5.1.5.1 中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する被験者（ID-078-109 試験）

本試験では、中等度の COPD を有する成人（年齢 18 歳以上）を対象とした（モジュール 5.3.4.2.1）。

本試験では、重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

全体で、15/28 例（53.6%）に TEAE が 18 件（ダリドレキサント投与後に 9 例で 10 件、プラセボ投与後に 7 例で 8 件）報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、ダリドレキサント投与後では上咽頭炎［2/28 例（7.1%）］、プラセボ投与後では胃腸炎及び頭痛［それぞれ 2/26 例（7.7%）］であった。ダリドレキサント反復投与後 1 時間 45 分時点で、中等度の急性の呼吸困難のエピソード（15 分間）が報告された。当該被験者における該当夜の総睡眠時間（TST）は、実施医療機関で過ごしたその他すべての夜の平均よりも短かった（294 分 vs 約 380 分）。該当夜の TST 中のパルスオキシメトリーによる酸素飽和度（SpO_2）、及び SpO_2 が 90%を下回った%TST はベースライン時と同程度であり（それぞれ 89.9% vs 89.4%及び 41.7% vs 49.5%）、意味のある酸素飽和度低下ではなかった。

ダリドレキサント投与による、バイタルサイン、体重、心電図、臨床検査値、ナルコレプシー質問票、自殺念慮及び神経学的検査に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

全体的に、中等度の COPD 患者におけるダリドレキサント及びプラセボ投与後の有害事象の発現割合は同程度であった。

ダリドレキサントは、夜間 SpO_2 に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。ダリドレキサント 50 mg は中等度の COPD 患者に対して安全に投与することができる（モジュール 2.7.2 第 3.3.3 項）。

5.1.5.2 軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有する被験者（ID-078-110 試験）

本試験では、軽度から中等度の OSA（過去 3 年以内の病歴に基づき、終夜 PSG 検査により確認）を有する成人（年齢 18 歳以上）を対象とした（モジュール 5.3.4.2.2）。

本試験では、重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

全体で、9/28 例（32.1%）で TEAE が 11 件（ダリドレキサント投与後に 4 例で 5 件、プラセボ投与後に 6 例で 6 件）報告された。最も高頻度で報告された有害事象は、宿酔［3/28 例（10.7%）：ダリドレキサント投与後に 2 例、プラセボ投与後に 1 例］及び膀胱炎［3/28 例（10.7%）：ダリドレキサント投与後に 1 例、プラセボ投与後に 2 例］であった。宿酔については、当該被験者は朝の眠気と傾眠を繰り返し報告した（被験者によると、この日の朝はいつもよりも疲労感が強く、完全に覚醒するのに多くの時間を要した）。医師はこれらの宿酔の事象は軽度であり、治験薬と関連ありと判断し、アルコール摂取に伴うものではないことを確認した。

全体的に、プラセボ投与後の PR 延長（ベースライン時に既に存在）及び血小板減少症［血小板数：72000/μL、正常範囲：150000～370000/μL、2 回目の期間の投与前（Day 1）、Day 6 に正常範囲内（338000/μL）に回復］の有害事象が報告された 2 例、並びにダリドレキサント投与後に

肉眼的血尿（膀胱炎とは関連なし）が報告された 1 例（別の被験者）を除き、ダリドレキサント投与による、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、ナルコレプシー質問票、自殺念慮及び神経学的検査に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

全体的に、軽度から中等度の OSA 患者におけるダリドレキサント及びプラセボ投与後の有害事象の発現頻度は同程度であった。また、ダリドレキサントは無呼吸／低呼吸指数（AHI）及び SpO_2 に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。

ダリドレキサント 50 mg は軽度から中等度の OSA 患者に対して安全に投与することができる（モジュール 2.7.2 第 3.3.4.1 項）。

5.1.5.3 重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有する被験者（ID-078-121 試験）

本試験では、重度の OSA（OSA の既往歴があり、専門医により確定診断された者、終夜 PSG 検査により確認）を有する成人（年齢 18 歳以上）を対象とした（モジュール 5.3.4.2.3）。

本試験では、重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

全体で、ダリドレキサント投与後に 2/16 例（12.5%）で 3 件、プラセボ投与後に 1/16 例（6.3%）で 1 件の TEAE が 報告された。ダリドレキサント投与の 1 例及びプラセボ投与の 1 例で、眠気（傾眠）が認められた。眠気の発現は、ダリドレキサント投与の 1 例では初回投与から最終投与の 3 日後まで、プラセボ投与の 1 例では、最終投与後に認められた。また、ダリドレキサント投与の 1 例で、初回投与から最終投与の 2 日後まで異常な夢を報告した。すべての TEAE は治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断され、重症度は軽度であった。

ダリドレキサント投与による、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、ナルコレプシー質問票、自殺念慮及び神経学的検査に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

全体的に、重度の OSA 患者におけるダリドレキサント及びプラセボ投与後の有害事象の発現頻度は同程度であった。また、ダリドレキサントは無呼吸／低呼吸指数（AHI）及び SpO_2 に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。

ダリドレキサント 50 mg は重度の OSA 患者に対して安全に投与することができる（モジュール 2.7.2 第 3.3.4.2 項）。

5.2 外因性要因

5.2.1 食事の影響

臨床薬理試験 ID-078-113 試験では、ダリドレキサントの市販予定製剤を使用して食事の影響を評価した（モジュール 5.3.1.1.1）。試験デザインの説明は臨床薬理の概要に記載した（モジュール 2.7.2 第 2.2.3 項）。

ダリドレキサント 50 mg を朝に空腹時及び食後条件下で単回投与したときの忍容性は良好であった。TEAE、重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。

さらに、治験薬を空腹時及び食後条件下で投与したときのバイタルサイン、心電図及び臨床検査値に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

5.3 薬物相互作用

海外で実施したダリドレキサントの第 1 相試験では、薬物相互作用試験として 8 試験を実施した（モジュール 2.7.2 第 2.2 項）。

5.3.1 ジルチアゼム（中程度の CYP3A4 阻害剤）

ダリドレキサントは主に（約 89%）CYP3A4 により代謝されることから、ダリドレキサントと中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムの薬物相互作用試験（AC-078-103）を実施した（モジュール 5.3.3.4.1）。

ダリドレキサント 25 mg を朝に単回経口投与（単独、又はジルチアゼム 240 mg 反復経口投与との併用）の忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の報告はなかった。

5.3.2 ミダゾラム（CYP3A4 基質）

ダリドレキサント 25 mg と CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物相互作用試験（AC-078-104）では、ダリドレキサント 25 mg とミダゾラムを朝に併用投与したときの忍容性は良好かつ安全であった。この試験では、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象、治験薬投与及び治験中止に至った有害事象の報告はなかった（モジュール 5.3.3.4.2）。

ダリドレキサント 50 mg と CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物相互作用試験（ID-078-126）では、ダリドレキサント 50 mg とミダゾラムを朝に併用投与したときの忍容性は良好かつ安全であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されず、すべての有害事象は軽度又は中等度であった（モジュール 5.3.3.4.6）。

5.3.3 ワルファリン（CYP2C9 基質）

ダリドレキサント 50 mg と CYP3A4 基質であるワルファリンの薬物相互作用試験（ID-078-126）では、ダリドレキサント 50 mg とワルファリンを朝に併用投与したときの忍容性は良好かつ安全であった。試験中の死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は報告されず、すべての有害事象は軽度又は中等度であった（モジュール 5.3.3.4.6）。

5.3.4 ロスバスタチン（BCRP 基質）

ダリドレキサント 25 mg と乳癌耐性タンパク質（BCRP）の典型的基質薬であるロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験を実施した（ID-078-106）。ダリドレキサント 25 mg とロスバスタチンを朝に併用投与したときの忍容性は良好かつ安全であった。試験中の死亡、重篤な有害事象、

重度の有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の報告はなかった（モジュール 5.3.3.4.3）。

ダリドレキサント 50 mg とロスバスタチンの薬物相互作用試験（ID-078-125）では、ダリドレキサント 50 mg とロスバスタチンを朝に併用投与したときの忍容性は良好かつ安全であった。試験中の死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象は報告されず、すべての有害事象は軽度であった（モジュール 5.3.3.4.5）。

5.3.5 ダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）

ダリドレキサント 50 mg とダビガトランエテキシラートの薬物相互作用試験（ID-078-125）では、ダリドレキサント 50 mg とダビガトランエテキシラートを朝に併用投与したときの忍容性は良好かつ安全であった。試験中の死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象は報告されず、すべての有害事象は軽度であった（モジュール 5.3.3.4.5）

5.3.6 Citalopram（SSRI 抗うつ薬）

ID-078-114 試験（モジュール 5.3.4.1.4）で、ダリドレキサント 50 mg 単回投与と選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）の抗うつ薬である citalopram（20 mg 単回投与又は定常状態）を朝に併用投与したところ、ダリドレキサント又は citalopram の薬物動態への影響は認められなかった。

ダリドレキサント 50 mg と citalopram 併用投与の忍容性は良好であった。死亡、重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告はなかった。Day 1 でのダリドレキサント 50 mg 投与後に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象 1 件（PR 延長）は約 2 時間後に消失した。

5.3.7 エタノール

ダリドレキサント 50 mg とエタノール（血中濃度 0.6 g/L を 5 時間）の薬物相互作用試験（ID-078-111 試験）では、健康被験者 19 例に対し、ダリドレキサントとエタノールを朝に併用投与したところ、ダリドレキサントの T_{max} の有意ではない延長が認められた［差の中央値（90% CI）：1.25 時間（0.51、1.78）］。評価したダリドレキサントの他の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{½}$）に変化は見られなかった（モジュール 5.3.4.1.3）。

薬力学評価項目では、ダリドレキサントとエタノールの併用投与により薬物作用が増強され、相加作用が示されたが、いずれの薬力学パラメータでも、ダリドレキサントとエタノールの相加作用を超える作用（相乗作用）は認められなかった。

ダリドレキサントとエタノールの併用投与の忍容性は良好であった。死亡又はその他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び重度の有害事象は認められなかった。

アルコール自体が行動障害を引き起こし、また、ダリドレキサントの目的とする効果は睡眠促進であることから、ダリドレキサントを使用する際はアルコールを控えるよう注意喚起が必要である。

5.3.8 エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）及びファモチジン（胃酸分泌阻害剤）

ID-078-120 試験（モジュール 5.3.3.4.4）では、ダリドレキサント 50 mg 投与の前にファモチジンを単回投与したところ、ダリドレキサントの C_{max} は約 39%減少した。AUC_{0-48} の変化はなく、T_{max} は 0.5 時間延長し、$t_{½}$は 1.3 倍に延長した。

中程度の CYP3A4 誘導剤であるエファビレンツの定常状態での存在下で、ダリドレキサントの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{½}$はそれぞれ約 35%、61%及び 35%減少した。T_{max} は影響を受けなかった。

重度の有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象の報告はなかった。2 例がエファビレンツ投与中に、それぞれ 2 件の有害事象（幻視、注意力障害）及び 3 件の有害事象（心血管不全、浮動性めまい、不眠症）のために治験を中止した。

ダリドレキサントは胃内 pH を高める薬剤（例：ヒスタミン H_2 受容体の競合的阻害剤、又はプロトンポンプ阻害剤）と、用量調節を行うことなく併用投与することができる。また、ダリドレキサント 50 mg は中程度の CYP3A4 誘導剤と用量調節を行うことなく併用投与することができるが、曝露量の減少により、ダリドレキサントの有効性が減弱する可能性がある。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1 妊娠時の使用

ダリドレキサントの国内外の臨床試験において、投与中の妊娠の報告は限られている。

国内長期投与試験の ID-078A305 試験において、ダリドレキサント 25mg を投与中の被験者 1 例で妊娠が報告された。臨床試験において妊娠が確認されたのは本件のみである。追跡調査により出産が確認され、被験者及び新生児のいずれにも異常は見られなかった。

ダリドレキサント投与中の授乳例はなかった。

【被験者[redacted]】

3[redacted] 歳の女性被験者は、Day 340 に尿妊娠検査にて陽性が確認され、妊娠（PT：妊娠時曝露）が疑われた。合併症としてアトピー性皮膚炎と季節性アレルギーがあった。

Day 1、治験薬（25 mg、1 日 1 回就寝前）投与を開始した。

Day 313、尿妊娠検査にて陰性確認。以前より適切な避妊を継続できている旨が確認された。

Day 339、治験薬の最終投与。

Day 340、適切な避妊を実施できている旨が確認されたが、尿妊娠検査を再度実施し、陽性を確認。被験者へ避妊状況について再度確認した所、先月パートナーとの性交渉があり、その時に避妊はしていたが、避妊方法としては男性パートナーのコンドーム使用のみであったことが判明した。最終月経開始日は Day 290～295 頃であり、本来であれば Day 325 頃に月経が開始する所、若干遅れている状況とのことであった。治験責任医師等より、尿妊娠検査の結果及び最終月経日から妊娠の可能性が高いため、同日より治験薬の投与中止の指示。

Day 341、血清妊娠検査の結果が判明し、測定値（194000 mIU/mL）より、妊娠の可能性が高いと判断。

Day 344、投与終了時来院［EOS visit（Discontinuation）］実施。

Day 369、試験終了時来院（EOT visit）実施。被験者より、Day 346 頃に産婦人科に受診し、尿妊娠検査と経腟エコーを実施し、妊娠が確認され Day 369 時点で 11～12 週であることが確認された。今後の出産予定は未定だが、次回 Day 379 頃に再度産婦人科を受診予定であることが確認された。産婦人科への連絡については被験者の同意を得られなかったが、被験者を通じての状況確認は可能であることを確認した。治験として出産まで追跡することについて説明し了承を得た。

Day 379、産婦人科に受診し、経腟エコーと尿検査を実施、経腟エコー所見として特に奇形等の異常は認められず、尿検査も異常なしであった。

Day 414、産婦人科に受診し、経腟エコーと尿検査を実施、異常なしであった。

Day 442、産婦人科に受診し、経腟エコーと尿検査を実施、異常なしであった。

Day 565、陣痛促進剤を使用し 40 週 4 日で出産した。新生児に黄疸が見られたが、光線治療により改善した。母子ともに異常なく Day 570 に退院した。

Day 605 に新生児の 1 ヵ月検診において、一般的な身体発育曲線に沿って成長していることが確認された。被験者、新生児のいずれにも異常がないことが確認されたため、追跡を終了した。

治験責任医師等は、妊娠時の薬物曝露（PT：妊娠時曝露）と治験薬との関連を否定した。

5.4.2 母乳中のダリドレキサント及びその主要な代謝物の量及び薬物動態の検討（ID-078-122 試験）

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

全体として、5/10 例（50%）に合計 13 件の有害事象が発現した。2 例に報告された中等度の 4 件（麦粒腫、頭痛、悪心及び嘔吐）を除き、報告された他のすべての有害事象（9 件、4 例）は軽度であった。最も多く報告された有害事象は頭痛であり、4 例に 1 回報告されたが、これはこれまでに報告されているダリドレキサントの安全性プロファイルと一致していた。麦粒腫、口渇、紅斑及び乳頭痛は 4 例の異なる被験者で報告され、治験責任医師等により治験薬投与と関連なしと判断された。ダリドレキサント投与による、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、ナルコレプシー質問票、自殺念慮及び神経学的検査に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

また、ダリドレキサント 50 mg 単回投与後の母乳中へのダリドレキサント移行量の平均値は約 0.010 mg（ダリドレキサント投与量の 0.02%）であり、乳児のダリドレキサント相対投与量は 24 時間後に 0.219%、72 時間後に 0.252%であった。

授乳婦におけるダリドレキサント 50 mg 単回投与は安全であり、忍容性は良好であった（モジュール 2.7.2 第 3.3.7 項）。

5.5 過量投与

国内第 3 相試験（ID-078A304）では、過量投与の報告はなかった。国内長期投与試験（ID-078A305）では、ダリドレキサント 25 mg の 1 例において過量投与が報告された。本事象は、軽度の TEAE として報告され、治験責任医師等により治験薬との関連性はなしと判断されたが、詳

細は不明であった。当該被験者では、他の有害事象の報告はなかった。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）の二重盲検期に報告された過量投与関連の TEAE の大部分が偶発的過量投与（ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験 26 例、ID-078A303 試験 15 例）であった。企図的過量投与はダリドレキサント 50 mg の 1 例（ID-078A303 試験）及びプラセボの 2 例（ID-078A302 試験）で報告され、過量投与（詳細不明）が合計 7 例で報告された（表 5-4）。

表 5-4. 海外第 3 相試験及び海外長期継続投与試験の二重盲検期に発現した過量投与（ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303：SS）

	ダリドレキサント			プラセボ	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）
	10 mg	25 mg	50 mg		
	n	n	n	n	n
ID-078A301 試験					-
偶発的過量投与	-	4	8	5	
企図的過量投与	-	0	0	0	
過量投与（詳細不明）	-	1	1	0	
ID-078A302 試験					-
偶発的過量投与	4	4	-	1	
企図的過量投与	0	0		2	
過量投与（詳細不明）	2	2		0	
ID-078A303 試験					
偶発的過量投与	4	3	4	0	4
企図的過量投与	0	0	1	0	0
過量投与（詳細不明）	0	0	0	0	1

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

＜偶発的過量投与＞

ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、二重盲検期中の偶発的過量投与の症例の大部分が 1 回の機会に 1 錠多く服用したものであった。4 例のみ（26 例中）が複数の機会に 1 錠多く服用した（ダリドレキサント 25 mg：1 例、ダリドレキサント 50 mg：2 例、プラセボ：1 例）。

ID-078A303 試験では、偶発的過量投与の有害事象の大部分が 1 回又は複数の機会に 1 錠多く服用したものであった。これらの症例の詳細は治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.5.1.3 第 12.4.5 項）。1 例（50 mg）は Day 1～Day 98 の期間中に「不注意で」8 錠多く服用した（治験責任医師等により治験薬と関連ありと報告された）。当該被験者は ID-078A303 試験の前の第 3 相試験の二重盲検期中にも 1 錠多く服用していた。他の 1 例（10 mg）は ID-078A303 試験で 14 日「偶発的に」1 錠多く服用したが、先行する ID-078A302 試験では過量投与は見られなかった。ID-078A303 試験では、数名の被験者が複数の機会に 1 錠多く服用したものの、報告された偶発的過量投与の有害事象はすべて非重篤、軽度、無症候性であった。

＜企図的過量投与＞

ID-078A303 試験の 1 例において、企図的過量投与が報告された。ダリドレキサント 50 mg の 7[redacted] 歳の女性であった。この女性は、20 日間にわたり各晩 2 錠服用した。Day 195～Day 281 の間であるが日付は特定されていない。他の有害事象は報告されなかった。この症例の他に ID-078A302 試験のプラセボの 2 例で、企図的過量投与の報告があったが、ダリドレキサント群では 1 例のみであった。

＜過量投与（詳細不明）＞

過量投与（詳細不明）の発現頻度は低く、全事象が非重篤、軽度、無症候性であると報告された。

ID-078A301 及び ID-078A302 試験のプラセボ導入期間（10 件、ID-078A302 試験での企図的過量投与の 1 件を含む）及びプラセボ退薬期間（9 件）にも、過量投与（偶発的、企図的又は詳細不明）を表す有害事象が報告された。

過量投与（偶発的、企図的又は詳細不明）を表す有害事象は 2 例を除いてすべて無症候性であった。1 例（ID-078A301 試験の 25 mg）では、プラセボ退薬期間中に注意力障害及び過眠症の有害事象が報告された。他の 1 例（ID-078A302 試験の 25 mg）では、二重盲検期に混合性幻覚及び睡眠時麻痺の有害事象が報告された。

5.5.1 過量投与に関する要約及び結論

国内第 3 相試験（ID-078A304）では、過量投与の報告はなかった。国内長期投与試験（ID-078A305）では、ダリドレキサント 25 mg の 1 例において過量投与が報告されたが、詳細は不明であった。

海外第 3 相試験及び海外長期継続投与試験全体で過量投与が報告された被験者（二重盲検期に 51 例）は、主に偶発的過量投与（51 例中 41 例）として報告され、1 回以上の機会に 1 錠多く服用したものであった。全試験を通して過量投与の症例のパターン（2 例を除く全例が無症候性）は特定の懸念を生じるものではなく、特に乱用の可能性に関する懸念は認められなかった。企図的過量投与は 3 例で報告されたが 2 例はプラセボであり、ダリドレキサント群では ID-078A303 試験の 50 mg の被験者 1 例のみであった。

ダリドレキサントに特異的な解毒剤は存在しない。過量投与が見られた場合には、必要に応じて、対症療法・支持療法を行い、被験者を注意深くモニタリングする必要がある。ダリドレキサントのタンパク結合率は高いため、透析が有効である可能性は低い。

5.6 薬物乱用

5.6.1 薬物乱用に関連する TEAE の概観

5.6.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）及び国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A304 及び ID-078A305 試験においては、乱用に関連する TEAE の集計は行わなかった。海外第 3 相試験で使用した乱用に関連する MedDRA 用語（PT：モジュール 5.3.5.1.1 第 16.1.9 項）に該当する TEAE は ID-078A304 試験では、異常感［25 mg：2 例（1.2%）］、ストレス［25 mg：1

例（0.6%）］であった。また、ID-078A305 試験では、健忘［25 mg：2 例（3.8%）］、不安［50 mg：1 例（1.0%）］、うつ病［50 mg：1 例（1.0%）］、異常感［25 mg：2 例（3.8%）、50 mg：1 例（1.0%）］、過量投与［25 mg：1 例（1.9%）］、離脱症候群［50 mg：1 例（1.0%）］であった（モジュール 5.3.5.1.4 一覧表 2-6.01、モジュール 5.3.5.2.1 一覧表 2-6.1）。

ID-078A304 試験の異常感とストレスは、いずれも軽度であった。異常感の 2 例は、治験薬との関連ありとされたが、ストレスは治験薬との関連なしとされた。すべて異なる被験者での発現であったが、いずれの被験者においても他の有害事象は報告されなかった。

ID-078A305 試験で見られた健忘、不安、うつ病、異常感、過量投与及び離脱症候群はすべて軽度であり、ダリドレキサント 25 mg の健忘の 1 例及び 50 mg の離脱症候群を除き、治験責任医師等により治験薬との関連性はないと判定された。治験薬と関連性ありと判定された健忘が報告された被験者（25 mg）では、他の有害事象の報告はなかった。また、離脱症候群が報告された被験者は、治験参加時にうつ病を有しており、52 週投与の最終投与から 4 日後に離脱症候群の発現が報告された。離脱症候群の発現と同時期に発現していた他の有害事象として頭痛と下痢があったが、これらは治験薬投与中から発現していた。離脱症候群の詳細については不明であるが、投薬の処置はなく回復したことが確認されている。過量投与の 1 例については、第 5.5 項に記載したとおり、詳細は不明である。

以上より、過量投与が 1 例で見られたが、当該症例では他の有害事象の報告はなかった。また、他の薬物乱用に関連する MedDRA 用語（PT）に該当する TEAE のほとんどで治験薬との関連性が否定された。また、治験薬との関連ありと判定された TEAE が報告された被験者においても、乱用の徴候は見られなかった。

5.6.1.2 海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び海外長期継続投与試験（ID-078A303）

ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303 試験において、事前に定めた広範かつ保守的な MedDRA 用語の一覧を用いて、「薬物乱用、依存および離脱」の MedDRA 標準検索式、並びに多幸症、気分変化、精神病、幻覚、認知障害、注意障害、精神障害、物質乱用、嗜癖を表すその他の PT に基づき、乱用の可能性が示唆される症例を検索した。

治験実施計画書に従い、治験責任医師等には、他の有害事象との関連の有無を問わず、治験薬の過量投与、誤用及び乱用、又は治験薬の投与過誤を有害事象として報告することが求められた。二重盲検期の治験薬投与中並びにプラセボ導入及び退薬期間中の被験者では過量投与を表す事象（PT：過量投与、偶発的過量投与、企図的過量投与）の報告を必須とした。

過量投与の事例の詳細は第 5.5 項に記載した。過量投与によるダリドレキサントの乱用の可能性に関する懸念は認められなかった。

第 3 相試験の二重盲検期に発現した乱用に関連する TEAE の発現例数を表 5-5 に示した。

表 5-5. 海外第 3 相試験及び海外長期継続投与試験の二重盲検期に発現した乱用に関連する TEAE（ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303：SS）

	ダリドレキサント			プラセボ	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）
	10 mg	25 mg	50 mg		
ID-078A301 試験					
N	-	310	308	309	-
乱用に関連する TEAE を 1 件以上発現した被験者	-	14 (4.5)	14 (4.5)	11 (3.6)	-
ID-078A302 試験					
N	306	308	-	306	-
乱用に関連する TEAE を 1 件以上発現した被験者	15 (4.9)	15 (4.9)	-	7 (2.3)	-
ID-078A303 試験					
N	142	268	137	128	126
乱用に関連する TEAE を 1 件以上発現した被験者	7 (4.9)	16 (6.0)	9 (6.6)	4 (3.1)	8 (6.3)

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

ID-078A301 試験では、薬物乱用に関連する TEAE が二重盲検期中に 39 例で報告された。発現頻度はプラセボを含む投与群間で同程度であった。これら 39 例中に最も高頻度に報告されたのは偶発的過量投与で 17 例［4 例（25 mg）、8 例（50 mg）、5 例（プラセボ）］であった。企図的過量投与の有害事象の報告はなく、過量投与（詳細不明）が 2 例（25 mg 及び 50 mg 各 1 例）で報告された。その他の乱用の可能性の PT はいずれか一つの投与群の 1～2 例でのみ報告された。

ID-078A302 試験では、薬物乱用に関連する TEAE が二重盲検期中に 37 例で報告されたが、プラセボ（7 例）よりもダリドレキサント群（各群 15 例）で発現頻度が高かった。これらの 37 例中 15 例で過量投与を表す有害事象が報告された［偶発的過量投与（9 例）、過量投与（詳細不明、4 例）、企図的過量投与（2 例、プラセボのみ）］。その他の乱用の可能性を表す PT はいずれか一つの投与群の 1～2 例でのみ報告された。その他の乱用の可能性を表す有害事象で、特定のパターンは認められなかった。

ID-078A303 試験では、薬物乱用に関連する TEAE が二重盲検期中に 44 例で報告され、その発現頻度はプラセボよりもダリドレキサント群でわずかに高かった。44 例中、過量投与（偶発的、企図的、詳細不明）は 17 例で報告され、偶発的過量投与（15 例）、企図的過量投与（1 例）、過量投与（詳細不明 1 例）であった。過量投与は、ダリドレキサント群間で均等に分布していた。その他の乱用の可能性を表す PT はいずれか一つの投与群の 1～2 例でのみ報告された。

5.6.2 ダリドレキサントの乱用性を検討した試験（ID-078-107）

レクリエーションドラッグ使用者を対象に実施した ID-078-107 試験の詳細は治験総括報告書

（モジュール 5.3.4.1.1）に示した。

ダリドレキサントは、Drug Linking VAS の E_{max} で用量依存な増加を示し、また、ダリドレキサントの Drug Linking VAS の E_{max} はプラセボよりも大きかった。ダリドレキサントの治療用量（50 mg）での作用は両対照薬［スボレキサント 150 mg（supratherapeutic dose）及びゾルピデム 30 mg（supratherapeutic dose）］よりも小さかったが、supratherapeutic dose（100 mg 及び 150 mg）でのダリドレキサントの作用は対照薬と同程度であった。ダリドレキサント 50 mg の乱用の可能性は supratherapeutic dose のゾルピデム及びスボレキサントよりも低いことが示された。

ID-078-107 試験では、多幸症を示唆する TEAE（多幸気分、異常感など）の発現頻度は、スボレキサント及びゾルピデムより、ダリドレキサント（治療用量及び supratherapeutic dose）で低かった。

5.6.3 薬物乱用に関する要約及び結論

ダリドレキサントの国内外の第 3 相試験（長期投与試験を含む）での薬物乱用に関連する有害事象のレビューでは、薬物乱用の可能性を示唆するエビデンス又はパターンは示されなかった。

二重盲検期中の企図的過量投与は 3 例で見られ、2 例は ID-078A302 試験のプラセボであり、ダリドレキサント群での報告は ID-078A303 試験の 50 mg の 1 例のみであった。ID-078A304、ID-078A305、ID-078A301 試験では、企図的過量投与の報告はなかった。過量投与（偶発的、企図的又は詳細不明）の事例の大部分が無症候性であった。

レクリエーションドラッグ使用者を対象とした ID-078-107 試験では、薬物嗜好性のシグナルは陽性であったが、この結果はダリドレキサントの乱用の可能性評価全体の結果を踏まえて解釈すべきであり、全体としてダリドレキサントによる乱用の可能性は極めて低いと考えられた。

5.7 退薬症候及び反跳現象

本項では、ID-078A304、ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303 試験での、退薬症候及び反跳性不眠の評価について記す。なお、ID-078A305 試験は、オープンラベルの試験でありプラセボ run-out 期はなかったため、退薬症候及び反跳性不眠については評価していないが、本試験の 50 mg の被験者 1 例で離脱症候群の TEAE が報告されている（第 5.6.1.1 項）。

5.7.1 退薬症候

5.7.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

5.7.1.1.1 BWSQ

ID-078A304 試験における二重盲検期終了時（Week 4）及びプラセボ run-out 期終了時の BWSQ スコアを表 5-6 に示した。

BWSQ スコアは、Week 4 及びプラセボ run-out 期終了時のいずれにおいても 10 以上を示した被験者はなく、また、ベースラインからの変化量は小さかった。ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボのいずれの群においても、Week 4 及びプラセボ run-out 期終了時の BWSQ スコアの

中央値は 0.0 であった。また、Q1 及び Q3 のポイントもすべて 0.0 であったことから、大半の症例において BWSQ の各項目への回答がすべて「なし」であったことを示している。したがって、ID-078A304 試験の 4 週間の投与後において退薬症候の徴候は示されなかった。

表 5-6. BWSQ 合計スコアの測定値及び変化量の要約（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		プラセボ (N = 164)	
合計スコア	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
Week 4						
n	155	155	156	156	159	159
平均値	0.1	–0.2	0.1	–0.2	0.3	–0.1
SD	0.60	0.98	0.45	1.61	0.91	1.18
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
最小, 最大	0, 5	–5, 3	0, 4	–16, 4	0, 7	–10, 7
プラセボ run-out 期終了時						
n	155	155	152	152	155	155
平均値	0.1	–0.3	0.0	–0.2	0.2	–0.1
SD	0.50	1.01	0.20	1.66	0.94	1.18
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
最小, 最大	0, 5	–6, 1	0, 2	–17, 1	0, 7	–10, 7

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.54 を改変

5.7.1.1.2 プラセボ run-out 期に発現した TEAE

プラセボ run-out 期に発現した TEAE の発現頻度は、Treatment withdrawal set（TWS）において、ダリドレキサント 25 mg で 5.7%（9/157 例）、50 mg で 0.0%（0/156 例）、プラセボで 3.2%（5/157 例）であった（モジュール 5.3.5.1.4 表 12-4）。ダリドレキサント 25 mg で最も発現頻度が高かったが、50 mg での発現はなく、用量依存的な発現傾向は見られなかった。

いずれかの投与群において複数例で見られた TEAE は、発熱［ダリドレキサント 25 mg で 1.9%（3/157 例）、ダリドレキサント 50 mg で 0.0%（0/156 例）、プラセボで 0.6%（1/157 例）］のみであり、他の事象（PT）はすべて 1 例のみでの発現であった。

5.7.1.1.3 プラセボ run-out 期の心電図異常

プラセボ run-out 期の心電図検査において、顕著な異常が見られた被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで明らかな違いは見られなかった。また、QTcF 及び QTcB で 480 ms 超が見られた被験者はいなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.39）。

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

5.7.1.2.1 BWSQ

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）における、二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの BWSQ スコアの変化量の要約を表 5-7 に示した。

ID-078A301 試験及び ID-078A302 試験で、二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期の終了時までの変化量はダリドレキサント群とプラセボで同程度であり、退薬症候の徴候は見られなかった。

表 5-7. 二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの BWSQ スコアの変化（ID-078A301 及び ID-078A302：TWS）

	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
ID-078A301 試験				
N	-	286	286	280
二重盲検期の最終評価時				
n	-	286	286	280
平均（SD）	-	2.1 (3.2)	2.0 (3.1)	1.9 (3.3)
中央値（最小、最大）		1 (0, 20)	0 (0, 21)	0 (0, 20)
プラセボ run-out 期終了時				
n	-	281	282	273
平均（SD）	-	1.5 (2.7)	1.4 (2.2)	1.2 (2.1)
中央値（最小、最大）	-	0 (0, 18)	0 (0, 12)	0 (0, 11)
二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの変化				
n	-	281	282	273
平均（SD）	-	–0.6 (2.3)	–0.6 (2.3)	–0.7 (2.3)
中央値（最小、最大）	-	0 (–19, 9)	0 (–18, 7)	0 (–15, 4)
ID-078A302 試験				
N	282	284	-	285
二重盲検期の最終評価時				
n	282	283	-	285
平均（SD）	2.2 (3.7)	2.1 (3.3)	-	1.7 (2.9)
中央値（最小、最大）	1 (0, 25)	0 (0, 25)	-	0 (0, 18)
プラセボ run-out 期終了時				
n	272	271	-	265
平均（SD）	1.7 (3.1)	1.7 (3.0)	-	1.2 (2.5)
中央値（最小、最大）	0 (0, 19)	0 (0, 16)	-	0 (0, 17)
二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの変化				
n	272	271	-	265
平均（SD）	–0.5 (2.6)	–0.4 (1.9)	-	–0.4 (1.4)
中央値（最小、最大）	0 (–21, 9)	0 (–10, 8)	-	0 (–10, 4)

n：ベースライン値からの変化に欠測値のない被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-13、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-13 を改変

ID-078A301 又は ID-078A302 試験のいずれの投与群でも、プラセボ run-out 期終了時に BWSQ 合計スコアが 20 を上回る被験者はいなかった。ID-078A301 試験では、BWSQ で 1 つ以上の症状が重度であった被験者の割合は 25 mg（4.6%）と 50 mg（4.3%）で同程度であり、プラセボ（2.2%）よりも高かった（モジュール 5.3.5.1.1 第 12.8 項）。ID-078A302 試験でも同じ傾向が認められ、10 mg（5.5%）、25 mg（6.6%）及びプラセボ（3.4%）であった（モジュール 5.3.5.1.2 第 12.8 項）。

5.7.1.2.2 プラセボ run-out 期に発現した TEAE

プラセボ run-out 期に発現した TEAE について、ID-078A301 及び ID-078A302 試験で評価した。

ID-078A301 試験では、プラセボ run-out 期に発現した TEAE の発現割合は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 7.3%、8.0%及び 6.1%であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 12-14）。プラセボ run-out 期に最も高頻度で報告された TEAE は、上咽頭炎［25 mg ：7 例（2.4%）、50 mg ：6 例（2.1%）、プラセボ：6 例（2.1%）］及び頭痛［25 mg ：3 例（1.0%）、50 mg ：2 例（0.7%）、プラセボ：1 例（0.4%）］であり、二重盲検期に報告されたものとおおむね類似していた（モジュール 5.3.5.1.1 表 12-4）。プラセボ run-out 期に発現したその他の TEAE はすべて、いずれかの投与群で 1～2 例で報告された（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-7.1）。離脱症候群の TEAE は認められなかった。

ID-078A302 試験では、プラセボ run-out 期に発現した TEAE の発現割合は、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボでそれぞれ 8.5%、5.3%及び 6.7%であった（モジュール 5.3.5.1.2 表 12-14）。プラセボ run-out 期に最も高頻度で報告された TEAE は上咽頭炎［10 mg ：4 例（1.4%）、25 mg：2 例（0.7%）、プラセボ：3 例（1.1%）］及び偶発的過量投与［10 mg ：2 例（0.7%）、25 mg ：1 例（0.4%）、プラセボ：3 例（1.1%）］であった。偶発的過量投与は、すべて無症候性であった。プラセボ run-out 期に発現したその他の TEAE はすべて、いずれかの投与群において 1～2 例で報告された（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-7.1）。離脱症候群の TEAE は認められなかった。

5.7.1.2.3 プラセボ run-out 期の心電図異常

ID-078A301 試験では、プラセボ run-out 期に顕著な心電図異常が報告された被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで同程度であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 12-15）。プラセボ run-out 期の心電図所見は投与群間で同程度であり、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 23.8%、23.1%及び 20.4%であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.6-5.1）。

ID-078A302 試験では、プラセボ run-out 期に顕著な心電図異常が報告された被験者の割合は、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボで同程度であった（モジュール 5.3.5.1.2 表 12-15）。プラセボ run-out 期の心電図所見は投与群間で同程度であり、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及びプラセボでそれぞれ 19.5%、19.7%及び 22.5%であった（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.6-5.1）。

5.7.1.3 海外長期継続投与試験（ID-078A303）

5.7.1.3.1 BWSQ

ID-078A303 試験では、二重盲検期の最終評価時及びプラセボ run-out 期終了時の BWSQ 合計スコア（範囲：0～40）の平均値及び中央値は全投与群で小さかった（モジュール 5.3.5.1.3 表 12-15）。二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの変化量はわずかであり、投与群間で大きな差は認められなかった（表 5-8）。

20 を上回る BWSQ 合計スコアが報告されたのはダリドレキサント 25 mg の 1 例のみであった（二重盲検期の最終評価時）。プラセボ run-out 期終了時に 20 を上回る BWSQ 合計スコアは認められなかった（モジュール 5.3.5.1.3 表 15.3.7-2.1）。

BWSQ 上で 1 つ以上の症状が重度と判定された被験者の割合は低く、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ及び 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）でそれぞれ 7.1%、5.4%、3.7%、1.5%及び 3.8%であった（二重盲検期の最終評価時）。プラセボ run-out 終了時の値は同程度以下で、それぞれ 4.7%、4.3%、1.3%、1.4%及び 0%であった（モジュール 5.3.5.1.3 表 15.3.7-3.1）。

表 5-8. 二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの BWSQ スコアの変化（ID-078A303：TWS）

測定時点 統計量	ダリドレキサント 10 mg N = 99	ダリドレキサント 25 mg N = 189	ダリドレキサント 50 mg N = 93	プラセボ N = 78	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg） N = 88
二重盲検期の最終評価時					
n	84	168	81	67	78
平均（SD）	1.6 (3.3)	2.0 (3.4)	1.4 (2.3)	1.0 (1.7)	1.8 (3.2)
中央値	0 (0, 19)	1 (0, 27)	0 (0, 10)	0 (0, 8)	1 (0, 17)
（最小、最大）					
プラセボ run-out 期終了時					
n	80	157	79	64	75
平均（SD）	1.2 (2.7)	1.6 (3.0)	1.0 (2.0)	0.6 (1.2)	1.7 (2.9)
中央値	0 (0, 18)	1 (0, 19)	0 (0, 9)	0 (0, 7)	0 (0, 11)
（最小、最大）					
二重盲検期の最終評価時からプラセボ run-out 期終了時までの変化					
n	80	157	79	64	75
平均（SD）	–0.3 (1.4)	–0.4 (2.4)	–0.4 (1.7)	–0.4 (1.5)	0.1 (2.6)
中央値	0 (–6, 3)	0 (–12, 11)	0 (–6, 5)	0 (–6, 4)	0 (–12, 11)
（最小、最大）					

出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 12-15 を改変

5.7.1.3.2 プラセボ run-out 期に発現した有害事象

ID-078A303 試験におけるプラセボ run-out 期の TEAE の発現頻度は低く、ほとんどがいずれかの投与群で 1 例であった（モジュール 5.3.5.1.3 表 15.3.2-6.1）。プラセボでの発現頻度が最も高かった。run-out 期の TEAE の発現頻度と二重盲検期に投与されたダリドレキサントの用量には相関は認められなかった。退薬症候を示唆する有害事象は認められなかった。

5.7.1.3.3 プラセボ run-out 期の心電図異常

ID-078A303 試験では、プラセボ run-out 期に報告された心電図所見は、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ及び 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）でそれぞれ 20.2%、

22.8%、16.1%、16.7%及び 19.3%であり、ダリドレキサントの用量に依存する発現傾向は見られなかった。またすべての心電図所見は臨床的に重要ではないと考えられた（モジュール 5.3.5.1.3 表 15.3.5-5.1）。

5.7.1.4 退薬症候に関する結論

国内外の第 3 相試験及び海外長期継続投与試験において、BWSQ、関連する有害事象及び心電図異常に基づき退薬症候について評価したが、ダリドレキサントの投与（用量を問わず）中止後の退薬症候のエビデンスは認められなかった。

5.7.2 反跳性不眠

国内第 3 相試験（ID-078A304）での反跳性不眠は、有効性主要評価項目であった sTST 及び sLSO のベースラインからプラセボ run-out 期（Visit 6 の前 7 日間の平均値）までの変化量により評価した。

海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）では、客観的睡眠評価項目及び主観的睡眠評価項目の双方から以下の内容を評価した。

- 客観的睡眠評価項目の WASO 及び LPS のベースラインからプラセボ run-out 期の最初の夜までの変化量。
- 主観的睡眠評価項目の sTST のベースラインからプラセボ run-out 期（Visit 9 の終夜 PSG の直後 7 日間の平均値）までの変化量。

長期継続投与試験（ID-078A303）では、主要評価項目であった sTST のベースラインからプラセボ run-out 期（Visit 6 の前 7 日間の平均値）までの変化量により評価した。

5.7.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験における、プラセボ run-out 期の sTST 及び sLSO の測定値及び変化量の要約を表 5-9 に示した。

sTST のベースラインからプラセボ run-out 期終了時までの変化量の平均値は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg で、それぞれ 16.23 分、21.88 分であった。

sLSO のベースラインからプラセボ run-out 期終了時までの変化量の平均値は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg で、それぞれ–8.12 分、–6.26 分であった。

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

したがって、ダリドレキサント投与後の反跳性不眠の傾向は見られなかった。

表 5-9. プラセボ run-out 期の sTST（分）及び sLSO（分）の測定値及びベースラインからの変化量の要約（ID-078A304：TWS）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 157)		ダリドレキサント 50 mg (N = 156)		プラセボ (N = 157)	
	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
sTST						
ベースライン						
n	157		156		157	
平均値	315.01		314.05		317.82	
SD	52.438		54.849		52.807	
中央値	321.43		318.57		325.00	
Q1, Q3	278.57, 355.71		279.79, 355.71		292.86, 358.57	
最小, 最大	98.6, 407.1		147.4, 434.0		137.1, 412.7	
プラセボ run-out 期						
n	155	155	151	151	154	154
平均値	330.63	16.23	334.66	21.88	345.93	28.53
SD	59.569	43.221	61.131	37.808	58.210	41.190
中央値	334.29	11.43	344.29	15.00	346.43	21.43
Q1, Q3	291.43, 370.00	–11.43, 43.00	292.57, 377.14	–2.38, 45.00	312.86, 390.00	0.71, 51.67
最小, 最大	107.1, 484.3	–127.1, 188.6	134.3, 450.0	–78.6, 144.1	197.1, 550.0	–62.9, 181.4
sLSO						
ベースライン						
n	157		156		157	
平均値	53.61		54.62		53.04	
SD	27.796		32.951		28.126	
中央値	45.00		42.86		43.33	
Q1, Q3	34.29, 62.86		32.86, 64.29		33.00, 60.00	
最小, 最大	23.6, 154.3		22.9, 201.4		14.3, 165.7	
プラセボ run-out 期						
n	155	155	151	151	154	154
平均値	45.72	–8.12	48.61	–6.26	43.84	–9.54
SD	29.663	23.334	35.128	23.253	30.979	22.247
中央値	35.71	–7.14	37.86	–6.43	37.14	–6.79
Q1, Q3	24.29, 58.57	–19.29, 1.43	27.86, 60.00	–17.86, 4.29	28.57, 50.00	–17.14, 1.43
最小, 最大	6.1, 162.9	–101.9, 83.1	5.7, 198.9	–91.4, 85.7	0.0, 265.7	–77.1, 124.3

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.53 を改変

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

5.7.2.2.1 WASO

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で、プラセボ run-out 期中も WASO における治験薬の有効性は維持され、WASO のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の平均値は全投与群で改善を示した。変化量の大きさはダリドレキサント群よりプラセボで大きかった（表 5-10）。

表 5-10. WASO（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約（ID-078A301 及び ID-078A302：TWS）

	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
ID-078A301 試験				
ベースライン				
N		286	286	280
n	-	286	286	279
平均（SD）	-	98.257 (38.217)	94.829 (37.682)	103.478 (40.708)
中央値	-	93.75	89.50	97.50
（最小、最大）		(31.75, 216.75)	(30.50, 255.00)	(32.75, 292.50)
ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量				
N		286	286	280
n	-	284	283	279
平均（SD）	-	–8.638 (55.538)	–2.517 (52.355)	–20.392 (45.776)
中央値	-	–15.13	–3.75	–22.50
（最小、最大）		(–168.50, 180.50)	(–169.50, 218.75)	(–146.00, 125.75)
ID-078A302 試験				
ベースライン				
N	282	284		285
n	282	284	-	285
平均（SD）	104.546 (46.590)	106.864 (48.795)	-	108.328 (49.141)
中央値	96.75	97.63	-	102.00
（最小、最大）	(30.00, 265.75)	(31.50, 338.00)		(30.25, 352.00)
ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量				
N	282	284		285
n	273	276	-	275
平均（SD）	–11.566 (58.333)	–5.092 (57.901)	-	–26.175 (53.536)
中央値	–15.75	–8.88	-	–25.75
（最小、最大）	(–233.75, 224.75)	(–215.00, 184.75)		(–190.25, 254.75)

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-16、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-16 を改変

5.7.2.2.2 LPS

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で、プラセボ run-out 期中も LPS における治験薬の有効性は維持され、LPS のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の平均値は全投与群で改善

を示し、変化量の大きさはダリドレキサント群よりもプラセボで大きかった（表 5-11）。

表 5-11. LPS（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約（ID-078A301 及び ID-078A302：TWS）

	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
ID-078A301 試験				
ベースライン				
N		286	286	280
n	-	286	286	279
平均（SD）	-	67.441 (38.340)	63.069 (35.105)	67.829 (40.845)
中央値	-	57.13	54.00	59.25
（最小、最大）		(21.50, 258.50)	(20.25, 217.50)	(20.00, 241.50)
ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量				
n	-	285	284	279
平均（SD）	-	–17.166 (56.684)	–15.035 (55.812)	–27.820 (47.199)
中央値	-	–22.00	–18.38	–27.25
（最小、最大）		(–172.00, 422.25)	(–178.00, 445.50)	(–223.75, 278.50)
ID-078A302 試験				
ベースライン				
N	282	284		285
n	282	284		285
平均（SD）	67.642 (42.043)	67.518 (39.845)	-	71.614 (44.495)
中央値	55.25	55.00	-	58.50
（最小、最大）	(20.00, 268.25)	(20.00, 217.00)		(4.75, 251.75)
ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量				
n	275	277	-	276
平均（SD）	–17.304 (67.205)	–10.264 (67.287)	-	–18.278 (63.785)
中央値	–22.50	–20.00	-	–21.38
（最小、最大）	(–222.75, 412.50)	(–157.50, 312.25)		(–229.25, 368.75)

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-17、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-17 を改変

5.7.2.2.3 sTST

ID-078A301 及び ID-078A302 試験で、プラセボ run-out 期中も sTST における治験薬の有効性は維持され、プラセボ run-out 期の sTST の変化量の平均値はすべての投与群で同程度であった（表 5-12）。

表 5-12. sTST（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約（ID-078A301 及び ID-078A302：TWS）

	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
ID-078A301 試験				
ベースライン				
N		286	286	280
n	-	286	286	279
平均（SD）	-	309.116 (60.713)	313.186 (58.014)	317.072 (51.997)
中央値	-	315.00	322.15	325.71
（最小、最大）		(111.43, 431.43)	(77.14, 424.29)	(145.71, 406.67)
ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量				
N		286	286	280
n	-	280	281	274
平均（SD）	-	43.288 (53.816)	42.943 (59.595)	42.316 (52.705)
中央値	-	38.93	37.86	36.43
（最小、最大）		(–81.67, 245.00)	(–94.29, 249.46)	(–120.00, 194.76)
ID-078A302 試験				
ベースライン				
N	282	284		285
n	282	284		285
平均（SD）	307.904 (51.961)	309.691 (51.567)	-	308.749 (51.501)
中央値	315.71	314.29	-	311.43
（最小、最大）	(106.43, 411.43)	(77.14, 415.00)		(107.14, 423.14)
ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量				
N	282	284		285
n	279	279	-	279
平均（SD）	43.318 (52.888)	46.750 (55.356)	-	42.299 (53.788)
中央値	37.33	45.57	-	39.53
（最小、最大）	(–96.43, 220.14)	(–165.00, 271.43)		(–98.57, 200.12)

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-18、モジュール 5.3.5.1.2 表 12-18 を改変

5.7.2.3 海外長期継続投与試験（ID-078A303）

ID-078A303 試験で、プラセボ run-out 期中も sTST における治験薬の有効性は維持され、プラセボ run-out 期の sTST の変化量の平均値はすべての投与群間で同程度であった（表 5-13）。

表 5-13. sTST（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量の要約（ID-078A303：TWS）

	ダリドレキサント 10 mg N = 99	ダリドレキサント 25 mg N = 189	ダリドレキサント 50 mg N = 93	プラセボ N = 78
ベースライン				
n	99	189	93	78
平均（SD）	304.123 (48.130)	302.846 (58.854)	309.152 (58.266)	306.443 (50.039)
中央値	310.71	307.86	320.71	307.50
（最小、最大）	(107.14, 411.43)	(117.86, 431.43)	(132.86, 424.29)	(195.00, 402.14)
ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量				
n	83	158	85	62
平均（SD）	60.968 (57.721)	55.057 (62.668)	59.328 (76.014)	55.659 (69.920)
中央値	57.85	47.68	51.43	60.79
（最小、最大）	(–50.00, 203.57)	(–75.00, 343.58)	(–99.28, 253.21)	(–145.00, 290.25)

出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 12-18 を改変

5.7.2.4 反跳性不眠に関する結論

国内第 3 相試験、海外第 3 相試験及び海外長期継続投与試験において、客観的又は主観的睡眠評価項目のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量について評価したが、ダリドレキサントによる反跳性不眠の徴候は認められなかった。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

ID-078-108 試験では、単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬（ゾピクロン）対照、4-way クロスオーバー試験（ウォッシュアウト期間 1 週間以上）にて、自動車運転能力への影響を評価した。

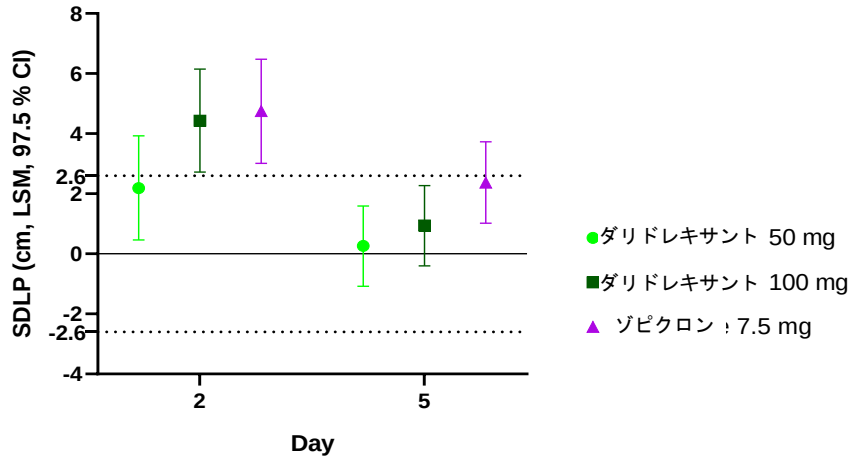
本試験は睡眠障害のない健康被験者 60 名を対象に、自動車運転シミュレーターを用いて実施した（モジュール 2.7.2 第 3.3.2 項、モジュール 5.3.4.1.2）。

Day 2 及び Day 5 のゾピクロン投与後の横方向位置の標準偏差（SDLP）はプラセボとの統計学的有意差が認められた（両時点ともに p 値 < 0.0001）ことから、この試験の分析感度が確認された（モジュール 5.3.4.1.2 表 11-4）。

Day 2 及び Day 5 における全投与での SDLP のプラセボの値を差し引いた最小二乗（LS）平均（97.5% CI）を図 5-1 に示した。Day 2（単回投与後）では、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg 並びにゾピクロン 7.5 mg の 97.5%CI の上限は閾値 2.6 cm を上回った。この閾値は、同一の自動車運転シミュレーターを用いた血中アルコール濃度 0.05%の状態で運転した場合の SDLP に相当する[Huizinga 2019]。ダリドレキサントの 2 用量の結果からは、用量依存的な自動車運転能力低下が認められた。一方、Day 5（反復投与後）のダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の CI はいずれも閾値 2.6 cm を下回り、自動車運転能力低下は認められなかった。ゾピクロンの

97.5%CI の上限は 2.6 cm を上回ったままであった（図 5-1）。

図 5-1. Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサント及びゾピクロンのプラセボ補正した SDLP の推定 LSM（ID-078-108：Driving performance set）

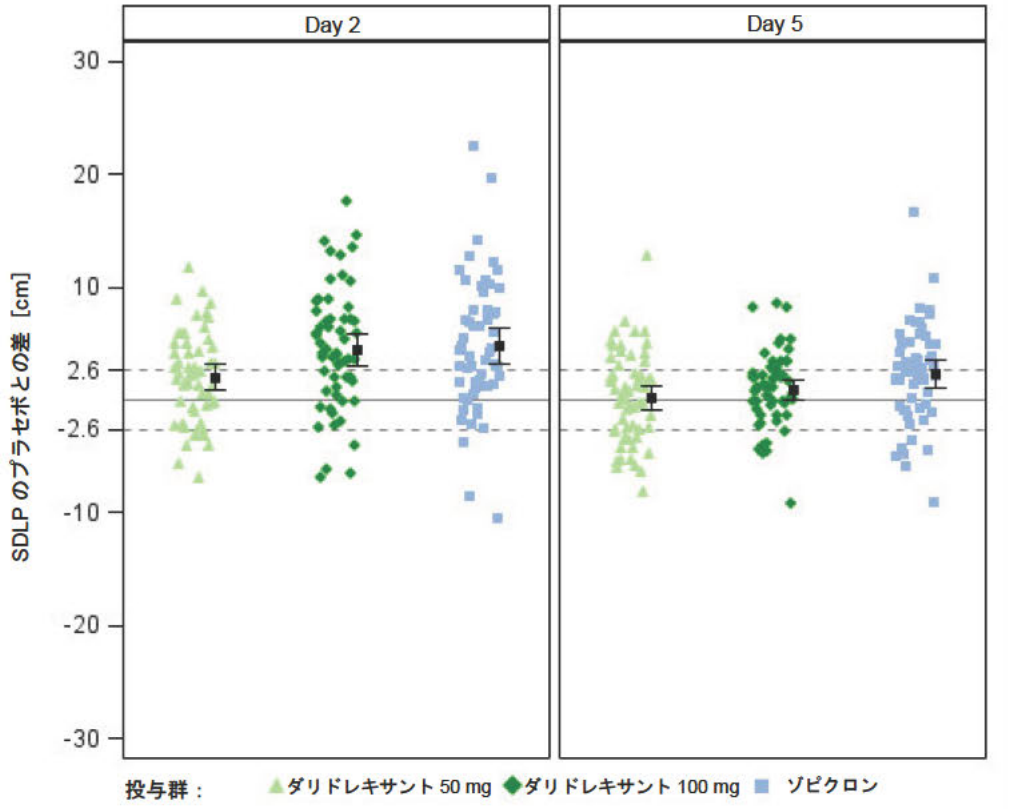


SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 図 11-3 を改変

結果に対する年齢［ミドルエージ（50～64 歳）、高齢（65～80 歳）］又は性別の影響は認められなかった。

対称性解析を実施したところ、ゾピクロンでは、Day 2 及び Day 5 いずれでも、プラセボの値で補正した SDLP が 2.6 cm を超えて増加した被験者（=自動車運転能力低下）の数は、2.6 cm を超えて減少した被験者（=自動車運転能力改善）よりも有意に多かった（図 5-2）。Day 2 のダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg では同様に非対称性が認められたが、Day 5 では認められなかった。定常状態では、ダリドレキサント 50 mg を投与された被験者のうち、自動車運転能力の低下又は改善（プラセボの値で補正後）を示した被験者数は均等であった。Day 5 のダリドレキサント 100 mg では、同一基準を用いた場合、自動車運転能力が改善した被験者数よりも低下した被験者数の方が数値的にわずかに多い傾向が認められた。

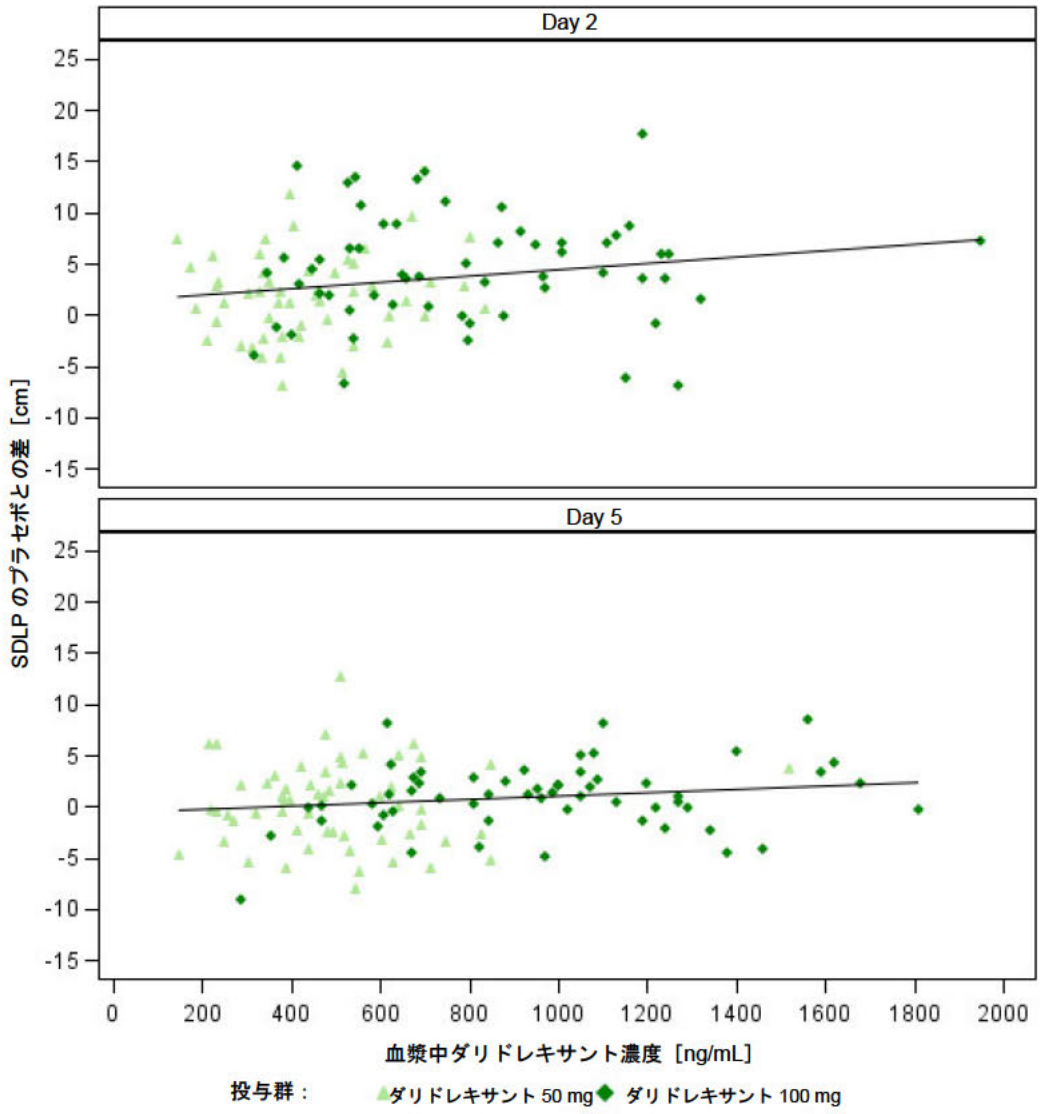
図 5-2. 対称性解析：Day 2 及び Day 5 における各投与の SDLP のプラセボとの差（cm、95%CI を含む）（全体）の散布図（ID-078-108：Driving performance set）



SDLP：横方向位置の標準偏差
プラセボとの差の個々の値は、反復測定混合モデルによる平均値とその 95% CI とともに示した。横軸の破線は、低下（> 2.6 cm）と改善（< −2.6 cm）の閾値を示す。
出典：モジュール 5.3.4.1.2 図 11-6 を改変

プラセボの値で補正した SDLP の変化量と朝の血漿中ダリドレキサント濃度の相関関係について検討した（図 5-3）。Day 2 の初回投与後はわずかに正の相関傾向が認められた（相関係数：0.201）が、Day 5 の反復投与後では更にその相関は小さくなった（相関係数：0.164）（モジュール 5.3.4.1.2 表 11-19）。

図 5-3. Day 2 及び Day 5 のダリドレキサント投与後の SDLP（cm）におけるプラセボとの差とダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）の散布図（全体）（ID-078-108：Driving performance set）



SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 図 11-10 を改変

VAS を用いて、被験者本人が判定した自動車運転の質及び労力を評価した。ダリドレキサント投与中の結果は SDLP の主な結果と一致しており、被験者は自動車運転の実際の困難さの増大を認識していることが示唆される。この認識はゾピクロン投与時には認められなかった。

TEAE は、ダリドレキサント投与中の頭痛、疲労及び傾眠の 3 種類の有害事象（PT）の発現割合がプラセボよりも高かった。Day 2 及び Day 5 にこれらの有害事象を報告した被験者数及び割合を表 5-14 に示した。Day 2 では、ダリドレキサントを投与された被験者の約 12%（50 mg）及び 15%（100 mg）が疲労を訴えたのに対し、プラセボでは 1.7%であった。傾眠の発現はそれぞ

れ 34%（50 mg）、42%（100 mg）及び 8.5%（プラセボ）であった。Day 5 では、すべての群で有害事象の発現件数は少なかった。

表 5-14. 各投与期間の Day 2 及び Day 5 に多く報告された有害事象（ID-078-108：All treated set）

	ダリドレキサント 50 mg N = 59			ダリドレキサント 100 mg N = 59			ゾピクロン 7.5 mg N = 58			プラセボ N = 59		
	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
傾眠（Day 2）	20	20	33.9	25	25	42.4	18	18	31.0	5	5	8.5
傾眠（Day 5）	1	1	1.7	1	1	1.7	3	3	5.2	2	2	3.4
頭痛（Day 2）	12	12	20.3	11	10	16.9	4	4	6.9	10	10	16.9
頭痛（Day 5）	3	3	5.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
疲労（Day 2）	8	7	11.9	9	9	15.3	3	3	5.2	1	1	1.7
疲労（Day 5）	-	-	-	1	1	1.7	-	-	-	1	1	1.7

出典：モジュール 5.3.4.1.2 表 12-2 を改変

5.8.1 自動車運転及び機械操作に対する影響の要約及び結論

健康な被験者を対象に、高感度の自動車運転シミュレーターを用いて、慎重にデザインされた自動車運転試験を実施した結果、ダリドレキサントの初回投与 9 時間後では用量依存的な自動車運転能力低下が認められたが、この作用は supratherapeutic dose（100 mg）でも、反復投与（4 夜連続）後には消失した。

疲労又は傾眠の有害事象が発現した被験者数についての Day 2 と Day 5 の差も顕著であり、Day 2 ではそれぞれ 12～15%及び 34～42%、Day 5 ではいずれも 0～2%であった。

したがって、シミュレーター内で 1 時間の試験を実施した健康被験者では、ダリドレキサントの投与（約 9 時間前）の影響を、Day 2 には感じたが、連続投与後の Day 5 には感じなかった。

ID-078-108 試験の健康被験者では Day 2 に傾眠の有害事象が高頻度で認められたのに対し、不眠症患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では朝の眠気の明らかな改善が認められた（第 5.9 項）ことから、自動車運転に対する本剤の影響はこれらの集団間で異なる可能性があることが示唆される。

また、ID-078-108 試験でダリドレキサントの投与を受けた被験者は自動車運転に対する困難を認識することができていた。他の CNS 抑制薬（アルコール、ゾルピデム、アルプラゾラムなど[Verster 2011][Verster 2012]）では、自動車運転の困難の認識が妨げられる可能性があることが報告されている。ダリドレキサントの投与では自動車運転困難の認識が維持されることから、患者の安全面での懸念を取り除くことができる可能性がある。

健康被験者での朝の血漿中ダリドレキサント濃度と SDLP 作用の相関は小さかった。

自動車運転試験の結果から、ダリドレキサントを使用する不眠症患者に対しては、自動車運転

などの危険を伴う機械の操作に従事しないよう指示すべきであることが示された。

5.9 翌朝の持ち越し効果

ダリドレキサント投与の翌朝の持ち越し効果については、WAIS-IV 知能検査（符号）（海外試験での名称は Coding Sub-test）を用いた注意力、知覚速度、運動速度、視覚的走査及び記憶力の評価、及び睡眠日誌の VAS（今朝のあなたの気分について）を用いた眠気の評価をおこなった。本項では、国内第 3 相試験、海外第 3 相試験及び国内長期投与試験におけるこれらの評価結果を示す。

なお、海外第 3 相試験では、神経学的検査も実施したが、ダリドレキサントによる臨床的に意味のある持ち越し効果は認められなかった。また、国内長期投与試験においては、WAIS-IV 知能検査（符号）の評価は実施しなかった。

5.9.1 WAIS-IV 知能検査（符号）

5.9.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

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

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

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

5.9.2 睡眠日誌の VAS（朝の眠気）

被験者は、ID-078A304、ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A305 試験の睡眠日誌における、「今朝のあなたの気分についてその評価を下記のスケール上にたて線ではっきり記入してください」の質問に対し、「非常に眠い」～「全く眠くない」の直線上に、線を記入することで回答した。回答は、0-100 の範囲で測定され、数値が大きいほど眠気が少ないことを表す。

5.9.2.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

睡眠日誌の VAS の「今朝のあなたの気分について（朝の眠気）」における、ベースラインから

投与 4 週後までの変化量の要約を表 5-15 に示した。

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

表 5-15. 睡眠日誌 VAS（mm）（朝の眠気）の測定値及び変化量の要約（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg (N = 163)		ダリドレキサント 50 mg (N = 162)		プラセボ (N = 164)	
	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン						
n	163		162		164	
平均値	40.98		39.23		40.31	
中央値	39.71		39.64		42.00	
最小, 最大	0.0, 93.3		0.3, 96.0		4.7, 89.1	
Week 2						
n	157	157	156	156	161	161
平均値	45.95	4.77	43.09	3.72	43.38	2.96
中央値	44.14	3.57	42.00	3.50	43.86	2.71
最小, 最大	0.0, 100.0	–50.1, 63.1	0.0, 100.0	–47.9, 43.1	4.7, 90.6	–23.0, 27.0
Week 4						
n	155	155	155	155	159	159
平均値	47.14	5.72	44.96	6.14	45.06	4.38
中央値	46.00	5.00	44.57	4.90	45.40	2.98
最小, 最大	0.0, 100.0	–50.1, 60.5	5.0, 99.0	–44.9, 58.1	6.1, 91.9	–22.0, 43.9

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-12 を改変

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

ID-078A301 及び ID-078A302 試験における、睡眠日誌 VAS の「今朝のあなたの気分について（朝の眠気）」のスコアのベースラインから投与 4 週後及び 12 週後までの変化量を表 5-16 に示した。

表 5-16. 睡眠日誌 VAS（mm）（朝の眠気）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：SS）

	ダリドレキサント			プラセボ
	10 mg	25 mg	50 mg	
ID-078A301 試験	-	N = 310	N = 308	N = 309
ベースライン				
n	-	310	308	308
平均（SD）	-	37.43 (18.79)	38.02 (18.79)	37.18 (18.95)
中央値 （最小、最大）	-	37.4 (1.3, 97.1)	38.6 (2.2, 88.7)	36.6 (1.5, 89.7)
ベースラインから 4 週後までの変化量				
n	-	303	304	302
平均（SD）	-	8.20 (14.33)	9.92 (15.41)	4.93 (13.09)
中央値 （最小、最大）	-	7.0 (–42.3, 53.3)	7.4 (–38.3, 60.3)	3.4 (–39.4, 54.7)
ベースラインから 12 週後までの変化量				
n	-	292	289	289
平均（SD）	-	14.85 (19.41)	15.28 (19.28)	11.50 (17.67)
中央値 （最小、最大）	-	11.5 (–49.4, 80.1)	13.3 (–35.6, 85.1)	9.6 (–34.2, 74.7)
ID-078A302 試験	N = 306	N = 308	-	N = 306
ベースライン				
n	306	308	-	306
平均（SD）	37.84 (16.99)	38.60 (16.32)	-	37.41 (15.66)
中央値 （最小、最大）	37.8 (2.0, 96.1)	37.8 (5.9, 98.7)	-	38.6 (1.5, 83.9)
ベースラインから 4 週後までの変化量				
n	304	297	-	297
平均（SD）	8.98 (15.54)	8.53 (14.87)	-	7.13 (13.26)
中央値 （最小、最大）	6.2 (–25.0, 68.9)	7.6 (–32.3, 71.6)	-	6.1 (–32.0, 62.9)
ベースラインから 12 週後までの変化量				
n	289	285		287
平均（SD）	13.38 (18.56)	14.91 (18.38)	--	11.40 (16.47)
中央値 （最小、最大）	10.9 (–62.0, 78.6)	11.3 (–28.6, 84.9)	-	9.3 (–23.0, 88.0)

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 12-20 及びモジュール 5.3.5.1.2 表 12-20 を改変

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

これらの結果は、ダリドレキサントはすべての用量で朝の眠気を生じさせず、減少させたことを示している。朝の眠気の減少の程度は 25 mg よりも 50 mg の方が数値的に良好であった。また、すべての投与群で朝の眠気の改善は経時的に持続し、4 週後から 12 週後にかけて増加した。

5.9.2.2.1 朝の PK-PD 関係

ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、投与 4 週後及び 12 週後の睡眠日誌 VAS スコア（朝の眠気）と朝の血漿中ダリドレキサント濃度の関係を評価した。プロット図からは、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度と睡眠日誌 VAS スコア（朝の眠気）のベースラインからの変化量の間に相関は認められなかった。

朝の血漿中ダリドレキサント濃度が高い外れ値の被験者で、試験対象集団の他の被験者よりも朝の眠気 VAS スコアが低い（悪い）といった傾向も認められなかった（モジュール 2.7.2 第 3.4.2 項）。

5.9.2.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

睡眠日誌の VAS の「今朝のあなたの気分について（朝の眠気）」における、ベースラインから投与 52 週後までの変化量の要約を表 5-17 に示した。

ベースラインでの睡眠日誌の VAS（朝の眠気）の平均は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で 33.44 及び 37.30 であった。ダリドレキサントの投与開始後、VAS の平均は徐々に増加し、投与 52 週後の変化量の平均は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ 23.88 及び 19.91 であった。ダリドレキサントの 25 mg 及び 50 mg のいずれにおいても朝の眠気が減少し、持ち越し効果の徴候は見られなかった。

表 5-17. 睡眠日誌 VAS（mm）（朝の眠気）の測定値及び変化量の要約（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg (N=52)		ダリドレキサント 50 mg (N=102)	
	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン				
n	52		102	
平均	33.44		37.30	
SD	15.674		17.240	
Week 2				
n	51	51	100	100
平均	44.94	11.02	47.11	9.78
SD	20.470	17.930	19.040	17.926
Week 4				
n	48	48	97	97
平均	47.21	13.42	47.93	10.61
SD	20.558	20.001	19.498	19.081
Week 8				
n	49	49	96	96
平均	50.89	16.52	51.67	14.75
SD	22.238	20.427	20.313	21.255
Week 12				
n	49	49	93	93
平均	51.27	16.91	53.46	16.44
SD	22.751	22.411	21.625	22.827
Week 24				
n	47	47	87	87
平均	53.35	19.29	55.03	18.48
SD	24.623	23.449	22.812	23.568
Week 36				
n	45	45	81	81
平均	56.19	21.63	57.17	19.85
SD	25.257	25.702	23.218	24.975
Week 52				
n	40	40	80	80
平均	58.67	23.88	57.30	19.91
SD	25.433	24.939	23.932	25.527

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.7.1 を改変

5.9.3 翌朝の持ち越し効果の要約及び結論

WAIS-IV 知能検査（符号）を用いた、注意力、知覚速度、運動速度、視覚的走査及び記憶力の評価において、ダリドレキサントの持ち越し効果は見られなかった。

睡眠日誌の VAS（今朝のあなたの気分について）のスコアは、ダリドレキサントの投与後に改善を示し、改善の程度はプラセボよりもダリドレキサント群で大きかった。したがって、ダリド

レキサントの投与後、翌朝へ持ち越し効果による眠気の残存は示されなかった（モジュール 2.7.2 第 3.4.2 項）。

また、朝の眠気に対するダリドレキサントの効果は長期投与試験において長期に維持されることが確認された。

5.10 日中の眠気

5.10.1 JESS（海外試験では ESS）

国内試験では、エプワース眠気尺度（ESS）の日本語版（JESS）を用いて日中の眠気について評価した。JESS は海外で使用されている ESS の日本語訳である。海外の試験においては ESS を使用した。

5.10.1.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

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

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

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

5.10.1.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験において、ベースラインでの JESS の合計スコアの平均は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg で 10.7 及び 9.9 であった。ダリドレキサントの投与開始後、JESS の合計スコアの平均は徐々に低下し、投与 52 週後の変化量の平均は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg でそれぞれ–4.4 及び–3.4 であった。（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.8.1）。日中の眠気は、ダリドレキサントの投与により改善傾向を示し、ダリドレキサントの投与による日中の過剰な眠気の発現の傾向は示されなかった。

5.10.2 IDSIQ により評価した日中の眠気

国内第 3 相試験（ID-078A304）、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）及び国内長期投与試験（ID-078A305）では、不眠症の日中の症状及び影響に関する質問票（IDSIQ）により日

中の眠気の評価を行った。IDSIQ は有効性の評価項目であり、これらの成績は、モジュール 2.7.3.3.2.2.2 に示した。

IDSIQ sleepiness スコアでは、試験により程度の違いはあるが、ダリドレキサントの投与によりベースライン時よりもスコアが低下（改善）していた。これらの成績からダリドレキサントの投与により日中の眠気が増加する傾向は示されなかった。

5.11 長期投与時の有害事象

5.11.1 有害事象の発現時期

5.11.1.1 国内試験（ISS）

ISS において、有害事象の発現時期別の発現頻度の解析を行った（表 7-26）。

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の合計における、1 件以上の TEAE の報告があった被験者は、投与開始から 1 ヵ月未満（24.0%）、1 ヵ月から 3 ヵ月未満（20.4%）、3 ヵ月から 6 ヵ月未満（31.9%）、6 ヵ月から 12 ヵ月未満（38.9%）で、それぞれ期間が異なることを考慮すると、最初の 1 ヵ月での発現が多いと考えられた。

最初の 1 ヵ月で最も高頻度に見られた TEAE である傾眠は、投与開始から 1 ヵ月未満、1 ヵ月から 3 ヵ月未満、3 ヵ月から 6 ヵ月未満、6 ヵ月から 12 ヵ月未満で、7.5%、1.1%、0%、0.8%と、発現は最初の 1 ヵ月目に集中していた。一方、2 ヵ月目以降で比較的多く見られた TEAE は、発熱及び頭痛であり、投与開始から 1 ヵ月未満、1 ヵ月から 3 ヵ月未満、3 ヵ月から 6 ヵ月未満、6 ヵ月から 12 ヵ月未満で、発熱は 2.1%、4.3%、5.8%、9.2%、頭痛は 1.9%、2.2%、3.6%、8.4%であった。期間が異なることを考慮すると、発熱、頭痛のいずれも、投与期間が長期になることで増加あるいは減少の傾向はないと考えられた。なお、発熱は COVID-19 ワクチン接種との関連が考えられた。

5.11.1.2 海外長期継続投与試験（ID-078A303）

ID-078A303 試験は、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）からの継続投与試験であった。ID-078A303 試験に参加した被験者は、海外第 3 相試験のプラセボ run-out 期の後から更に 40 週のダリドレキサント（又はプラセボ）の投与を受け、海外第 3 相試験からの通算で最長 52 週の投与であった。ID-078A303 試験の二重盲検期に発現した TEAE を表 7-10 に示した。

ID-078A303 試験で、比較的高頻度に見られた TEAE は、上咽頭炎及び偶発的過量投与であった。上咽頭炎は、ダリドレキサント群とプラセボの発現頻度に大きな違いはなかった。また、偶発的過量投与は第 5.5 項に記したとおりであり、すべて非重篤、軽度、無症候性であった。

また、ID-078A303 試験で見られた AESI を第 7.2.4.3 項に示した。AESI は 3 例（ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボ各 1 例）のみで認められた。

5.11.2 長期投与時の有害事象に関する要約及び結論

ダリドレキサントの投与後に発現する有害事象の多くは、投与開始から 1 ヵ月以内に発現し、

2 ヵ月目以降の有害事象の発現頻度は低下した。国内臨床試験において 2 ヵ月目以降で、比較的よく見られた有害事象は発熱と頭痛であったが、いずれも投与期間の長さと発現頻度の関連は示されず、特に発熱は COVID-19 ワクチン接種との関連が考えられた。

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

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

5.12 自殺／自傷行為

本項ではダリドレキサントの臨床試験において確認されたすべての自殺／自傷行為について示す。

5.12.1 国内臨床試験

国内で実施した臨床試験において、自殺／自傷行為に該当する有害事象の報告はなかった。

ID-078A305 試験では、C-SSRS における自殺念慮の質問 1「死んでしまいたいという願望」に対して「はい」と回答した被験者がダリドレキサント 50 mg の 5 例に見られた。うち 1 例はフォローアップ時のみであり、4 例は治験薬投与期中の回答であった。

治験薬投与期中に見られた 4 例のうち 3 例においてスクリーニング時の合併症としてうつ病の報告があった。これら 3 例は抗うつ薬を併用投与していた。また、残りの 1 例では TEAE としてうつ病の報告があったが、治験責任医師等により治験薬との関連性はなしと判定された。C-SSRS における自殺念慮の回答は、いずれも有害事象として報告されず、また、事前に定めた AESI としての ISB の審議対象にも該当しなかった。

フォローアップ期に確認された 1 例は、Day 4 に最後の治験薬を服用した後の Day 5 に、被験者の申し出により治験薬投与を中止し、安全性フォローアップ期の Day 35 の C-SSRS の質問 1「死んでしまいたいという願望」に対して「はい」と回答した。

C-SSRS の質問 2 以降に対し「はい」と回答した被験者はいなかった。また、他の第 1 相試験を含む国内の臨床試験において、C-SSRS で自殺念慮、自殺行動を示した被験者はなかった。

5.12.2 海外臨床試験

第 1～3 相試験全体で、合計 8 例で自殺／自傷行為が認められ、そのうち 7 例は第 2 相及び第 3 相試験の二重盲検期中、1 例は第 1 相試験（ID-078-107 試験）でのダリドレキサント 50 mg 投与の 10 日後に生じた。全症例について以下に記載した。

ID-078A301 試験では、自殺／自傷行為に関連した TEAE の報告はなく、C-SSRS 上では、二重盲検期又はプラセボ run-out 期の自殺念慮又は自殺行動の報告はなかった（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.8-13.1、表 15.3.8-14.1）。

ID-078A302 試験では、自殺／自傷行為を示唆する TEAE が 4 例［自殺念慮 2 例（ダリドレキ

サント 10 mg 及び 25 mg)、企図的過量投与 2 例（プラセボ)］で報告された（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-18.1)。有害事象は判定のために ISB に提出され、自殺念慮の有害事象 2 件のみが ISB により自殺／自傷行為に関連する AESI と判定された。企図的過量投与の有害事象 2 件はいずれもプラセボであった。

C-SSRS では、1 例で治験薬投与中止の 4 日後に自殺念慮（死への願望）が報告された（モジュール 5.3.5.1.2 一覧表 16.2.9-7.1)。この症例はダリドレキサント 10 mg の被験者であり、AESI（自殺念慮）が認められた。

ID-078A302 試験で認められた自殺念慮の両被験者は、精神障害の既往歴を有していた。1 例においては病歴がスクリーニング時に被験者から開示されず、別の 1 例では、うつ病がスクリーニング時点では安定し、症状がなかったため、組み入れが認められた。

- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 25 mg）：5[redacted] 歳の白人女性被験者は、以前から存在する被害妄想及び幻聴を伴う妄想型統合失調症（重篤な有害事象）の悪化を背景に、Day 15 に自殺念慮が認められ入院した。本被験者はスクリーニング時に統合失調症の診断（20[redacted] 年以降）を開示しなかった。開示されていれば、試験から除外されたはずであるが、この診断は重篤な有害事象が生じた後に明らかにされた。本被験者では、C-SSRS 上のシグナルは報告されなかった。自殺念慮は妄想型統合失調症の急性エピソードの症状であることから、治験責任医師等は治験薬と関連なしと判断した。本被験者は Day 29 に治験薬投与を中止した（モジュール 5.3.5.1.2 第 15.4 項)。
- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 10 mg）：5[redacted] 歳の白人女性被験者は娘と口論した後に、Day 42 に自殺念慮が認められた。トラゾドン（50 mg、1 日 1 回）が開始され、EOS／フォローアップ時点で継続中であった。本被験者は 20[redacted] 年以降、うつ病及び不安の病歴を有していたが、スクリーニング時点では症状はなかった。本事象は治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断され、同日、治験薬投与が中止された。本被験者の C-SSRS 上では、Day 46（治験薬中止後 4 日）に自殺念慮（死への願望）が報告された（モジュール 5.3.5.1.2 第 15.4 項)。

これらの 2 例の叙述は治験総括報告書に記載した（モジュール 5.3.5.1.2 第 15.4 項)。

ID-078A303 試験では、2 例で自殺念慮が TEAE として報告された。二重盲検期又はプラセボ run-out 期に、C-SSRS 上での自殺念慮又は自殺行動の報告はなかった（モジュール 5.3.5.1.3 表 15.3.8-18.1、表 15.3.8-19.1)。これら 2 例について以下に記載した。

プラセボの被験者で自殺念慮の重篤な有害事象が 1 件報告された（ISB により「自殺／自傷行為」の AESI と判定された)。

- 被験者番号[redacted]（プラセボ）：6[redacted] 歳の黒人／アフリカ系米国人男性被験者は、Day 41 に自殺念慮及びうつ病を発現し、それぞれ Day 43 及び Day 48 に消失したと報告された。治験責任医師等は両事象を治験薬と関連ありと判断し、Day 42 に投与を中止した。治験薬投与中止の 2 日後の Day 44 の C-SSRS において、自殺念慮（具体性なし）が報告された。本被験者は、認知症を患う 9[redacted] 歳の母親の一次介護者であり、絶望感にとらわれ、自殺を望んでいた。本被験者は治験を中止し、外来でのフォローアップを受けることに同意した

（モジュール 5.3.5.1.3 第 15.4 項）。

他の 1 例は ID-078A303 試験のダリドレキサント 50 mg の被験者であり、非重篤な自殺念慮の有害事象が認められたが、他の原因が特定されたことから、ISB は AESI とは判定しなかった。

- 被験者番号[redacted]（ダリドレキサント 50 mg）：4[redacted] 歳の白人女性被験者はうつ病の病歴（スクリーニング時点では安定し、治療は行われていなかった）を有し、Day 33 にうつ病、アルコール中毒、自殺念慮及び低ナトリウム血症が認められた。治験責任医師等は報告された有害事象は治験薬とは関連なしと判断した。本被験者は自殺念慮の有害事象のために、Day 34 に治験薬投与を中止した。本被験者では、C-SSRS 上のシグナルは報告されなかった。ISB は、自殺念慮は経済的ストレス及びアルコール摂取の影響であるため AESI としなかった（モジュール 5.3.5.1.3 第 15.4 項）。

また、1 例で企図的過量投与が認められたが、C-SSRS 上での自殺念慮、自殺行動は見られなかった。

海外第 2 相試験では、AC-078A201 試験の 1 例で C-SSRS 上の自殺念慮が報告されたが、いずれの試験（AC-078A201 及び AC-078A202 試験）でも自殺／自傷行為の有害事象の報告はなかった（モジュール 5.3.5.1.5、モジュール 5.3.5.1.6）。AC-078A201 試験の症例について、以下に記載した。

- ダリドレキサント 5 mg の被験者は、二重盲検期中に、C-SSRS 上で自殺念慮を訴えた（自殺念慮カテゴリー1「死への願望」）。本被験者には精神障害の既往歴はなかった。AC-078A201 試験の本症例は C-SSRS 上での自殺念慮又は自殺行動のベースラインからの変化のみを示したが、これは治験責任医師等により有害事象としては報告されなかった。二重盲検期中に、自殺念慮又は自殺行動、並びに自殺企図のない自傷行為の他の症例の報告はなかった（モジュール 5.3.5.1.5 表 15-102、表 15-103）。

AC-078A202 試験では、自殺念慮及び／又は自殺行動に関連した有害事象の報告はなく、C-SSRS に基づく所見の報告もなかった（モジュール 5.3.5.1.6 表 15-96、表 15-97）。

ID-078-107 試験では、不安及びうつ病の病歴を有する 1 例（被験者番号[redacted]）で、物質誘発性精神病性障害及び自殺行為の重篤な有害事象がダリドレキサント 50 mg 投与後のそれぞれ 7 日及び 10 日時点で認められた。これらの事象は複数の違法薬物（THC、メタンフェタミン、アンフェタミン、コカイン、phencyclidine）、三環系抗うつ薬及びアルコールの使用後に生じた。当該被験者は試験中に C-SSRS 上の所見を示さなかった。報告された重篤な有害事象は治験責任医師等により治験薬とは関連なしと判断された。

5.12.3 自殺／自傷行為の要約及び結論

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

海外臨床試験では、企図的過量投与の 3 例［ID-078A302 試験：2 例、ID-078A303 試験：1 例］及び自殺行為の鎮静薬使用者 1 例（ID-078-107 試験）を除くと、第 3 相試験での自殺念慮の有害

事象は 4 例（ID-078A302 及び ID-078A303 試験の各 2 例）で報告され、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボで均等（各投与群 1 例）に分布していた。ダリドレキサント群で報告された事象はすべて、自殺リスクが高いことが知られている精神障害［(うつ病、妄想型統合失調症）及び／又は急性の酌量すべき事情（家庭内ストレス、経済的ストレス)］を有する、あるいは既往がある被験者で生じたものであった。AC-078A201 試験では、自殺／自傷行為に関連する有害事象は見られなかった。

ダリドレキサント投与中の自殺念慮又は自殺行動のリスク増大は示されず、高用量でリスクが増大する徴候も認められなかった。

5.13 うつ病（うつ病の悪化を含む）

5.13.1 国内第 3 相試験（ID-078A304）

ID-078A304 試験において、うつ病又はうつ病の悪化の TEAE の報告はなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.3.2)。

なお、本試験では、急性又は不安定、あるいは治療を要する精神疾患を有する患者を除外していた。また、うつ病又は大うつ病等のうつ病に関連する合併症を有する被験者はなかった（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.1.10)。病歴としてうつ病 6 例（25 mg：2 例、50 mg：4 例)、大うつ病 4 例（50 mg：3 例、プラセボ：1 例）が報告された（モジュール 5.3.5.1.4 表 15.1.9)。

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

ID-078A301 及び ID-078A302 試験では、ダリドレキサント投与とうつ病又は以前から存在するうつ病の悪化の関係は認められなかった。なお、両試験では、急性又は不安定、あるいは治療を要する精神疾患を有する患者を除外していた。

5.13.2.1 ID-078A301 試験

二重盲検期に、うつ病／うつ病の悪化を表す TEAE が 4 例（ダリドレキサント 25 mg：2 例、50 mg：1 例、プラセボ：1 例）で報告された（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-21.1)。さらに 2 例（25 mg：1 例、プラセボ：1 例）で、安全性フォローアップ期に、うつ病に関連した有害事象が報告された。プラセボでのうつ病 2 件を除き、すべて非重篤であった。

精神障害の SOC に属する病歴が合計 54 例で報告された［うつ病（24 例)、大うつ病（7 例)、周産期うつ病（2 例)、抑うつ気分を伴う適応障害、抑うつ気分、混合性不安抑うつ障害（各 1 例）を含む］（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.1.5-1.1)。また、精神障害の SOC に属する治験中の合併症には、うつ病 4 例（25 mg：1 例、50 mg：2 例、プラセボ：1 例)、抑うつ気分を伴う適応障害 2 例（25 mg：1 例、プラセボ：1 例）が含まれた（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.1.5-2.1)。

うつ病の既往歴又は合併症を有するダリドレキサント群の被験者のうちで、試験中にうつ病又はうつ病の悪化に関連した有害事象が報告された被験者はいなかった。

5.13.2.2 ID-078A302 試験

ID-078A302 試験では、二重盲検期に、うつ病／うつ病の悪化を表す TEAE が 5 例（ダリドレキサント 10 mg：2 例、25 mg：2 例、プラセボ：1 例）で報告された（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-21.1）。さらに 1 例（25 mg）で、プラセボ run-in 期に発現した抑うつ気分及び不快気分が報告された。有害事象はすべて非重篤であった。

精神障害の SOC に属する病歴が合計 63 例で報告された［うつ病（38 例）、大うつ病（8 例）、抑うつ気分を伴う適応障害（1 例）、周産期うつ病（1 例）を含む］（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.1.5-1.1）。また、精神障害の SOC に属する治験中の合併症には、うつ病 6 例（ダリドレキサント 10 mg：2 例、25 mg：3 例、プラセボ：1 例）、抑うつ気分を伴う適応障害 1 例（10 mg）が含まれた（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.1.5-2.1）。これらの被験者のうちで、試験中にうつ病又はうつ病の悪化に関連した有害事象が報告された被験者はいなかった（モジュール 5.3.5.1.2 一覧表 16.2.7-1.1）。

5.13.3 国内長期投与試験（ID-078A305）

ID-078A305 試験は、治療を要するうつ病を有している被験者でも、急性又は不安定ではない場合は試験への参加が可能であった。

本試験では、ダリドレキサント 50 mg の 1 例において TEAE としてうつ病の報告があった（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.1.5）。Day 65 にうつ病を発現し、Day 90 に回復した。軽度であり重篤ではなく、治験責任医師等により治験薬との関連なしと判定された（モジュール 5.3.5.2.1 一覧表 2-6.1）。なお、本症例は Day 87 に有害事象により治験薬投与を中止した。治験薬投与中止に至った有害事象は頚髄神経根障害及び関節周囲炎であり、これらはいずれも治験薬との関連なしと判定された（モジュール 5.3.5.2.1 一覧表 2-6.4）。

本試験では、病歴としてうつ病が報告された被験者が 1 例（50 mg）、及び合併症として、うつ病 20 例（25 mg：6 例、50 mg：14 例）、大うつ病 10 例（25 mg：4 例、50 mg：6 例）及び持続性抑うつ障害 1 例（25 mg）が報告された（モジュール 5.3.5.2.1 表 15.1.2.1 及び表 15.1.2.2）。これらの症例において、うつ病／うつ病の悪化の有害事象は見られなかった。

5.13.4 うつ病／うつ病の悪化に関する要約及び結論

うつ病を示す有害事象の発現件数は少なく、有害事象はプラセボで発現した 2 例を除きすべて非重篤と判定された。また、うつ病の既往歴又は合併症を有する被験者で、ダリドレキサント投与によるうつ病の悪化は認められなかった。ダリドレキサントの投与により、うつ病の発現、うつ病の悪化を示すエビデンスは見られなかった。

5.14 不安

ID-078A304 試験では、TEAE として不安障害がダリドレキサント 25 mg の 1 例（0.6%）に報告された。本事象は安全性フォローアップ期（Day 43）に発現し、非重篤、中等度であり、治験責

任医師等により治験薬との関連はなしと判定された。また、プラセボ run-in 期に不安の発現が 1 例で報告された（モジュール 5.3.5.1.4 一覧表 2-6.1）。

ID-078A301 試験では、二重盲検期中に、不安の TEAE（軽度）がダリドレキサント 25 mg の 1 例で報告された（モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-23.1）。

ID-078A302 試験では、二重盲検期中に、不安の TEAE（中等度）がプラセボの 1 例で報告された（モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-23.1）。

ID-078A305 試験では、TEAE として 50 mg の 1 例で不安が報告された。非重篤、軽度であり、治験責任医師等により治験薬との関連はなしと判定された（モジュール 5.3.5.2.1 一覧表 2-6.1）。

ダリドレキサント投与と不安の間に関連性を示すエビデンスは認められなかった。

5.15 転倒及び夜間の安全性

5.15.1 転倒に対するダリドレキサントの影響

国内第 3 相試験（ID-078A304）及び国内長期投与試験（ID-078A305）においては、TEAE として転倒の報告はなかった。

海外第 3 相試験の ID-078A301 試験において、転倒は、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボで、それぞれ 1 例（0.3%）、1 例（0.3%）、8 例（2.6%）で報告された。ID-078A302 試験では、ダリドレキサント 10 mg、20 mg 及びプラセボで、それぞれ 4 例（1.3%）、3 例（1.0%）及び 3 例（1.0%）であった。海外長期継続投与試験（ID-078A303）では、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg、プラセボ及び 25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）で、それぞれ 2 例（1.4%）、6 例（2.2%）、3 例（2.2%）、2 例（1.6%）及び 1 例（0.8%）であった。ID-078A301 試験ではプラセボでの発現が最も多く、ID-078A302 及び ID-078A303 試験では各投与群で大きな違いはなかった。したがって、ダリドレキサント投与により転倒が増加する傾向は見られなかった。

また、ID-078A301、ID-078A302 及び ID-078A303 試験で報告された転倒のうち、夜間（ダリドレキサント服用後の夜間）の転倒の報告はなかったことから、ダリドレキサントの投与による夜間の転倒リスクの懸念は示されなかった。

5.15.2 夜間の姿勢安定性に対するダリドレキサントの作用（ID-078-118）

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

治験薬投与下で少なくとも 1 件以上の有害事象を発現した被験者数は、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボで、それぞれ 7/36 例（19.4%）に 13 件、10/36 例（27.8%）に 17 件及び 9/36 例（25.0%）に 11 件であった。最も多く報告された有害事象は頭痛、悪心及び浮動性めまいであり、これらはプラセボでも報告された。傾眠（3 例）、平衡障害（1 例）、多幸気分（1 例）及び悪夢（1 例）は、ダリドレキサント投与のみで報告された。悪夢の 1 件（中等度）を除き、治験薬投与下で発現した有害事象（40 件）はすべて軽度であった。

姿勢安定性の評価指標である重心動揺は、ダリドレキサントの投与量の増加に伴い増加（ダリドレキサント 50 mg 投与におけるプラセボに対する最大 20%の増加）が見られたが、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

以上より、ダリドレキサント就寝前投与後、被験者は夜間でも安全に活動できることが示された（モジュール 2.7.2 第 3.3.6 項）。

6. 市販後データ

ダリドレキサントは、2022年1月7日に米国で最初に販売承認された。2023年7月6日現在、米国、ドイツ、イタリア及びスイスにおいて販売が開始されているが、承認、販売開始からの時間は短いため市販後のデータは限られている。

最新のPBRER（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：2023年9月4日）では、米国で販売が開始された2022年5月2日から2023年6月30日までに、ダリドレキサントの25 mg錠及び50 mgの合計で[redacted]錠が販売又は配布され、1日1錠の推奨用量とした場合、[redacted]患者ー月の曝露に相当するとしている。

また、当該PBRERでは、ダリドレキサントの重要な特定されたリスクの記載はない。重要な潜在リスクは、薬物乱用の可能性、高リスク患者（うつ病又は他の精神疾患の病歴を有する）における自殺行動としている。さらに、重要な不足情報として、妊娠女性における使用、授乳中の女性における使用及び75歳超の高齢患者における使用をあげている。

7. 付録

7.1 治験薬と関連ありと判断された有害事象

表 7-1. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（ID-078A304：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N=163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N=162 n (%)	プラセボ N=164 n (%)
二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した被験者	12 (7.4)	18 (11.1)	14 (8.5)
神経系障害	7 (4.3)	13 (8.0)	4 (2.4)
傾眠	6 (3.7)	11 (6.8)	3 (1.8)
浮動性めまい	0	3 (1.9)	1 (0.6)
睡眠時麻痺	0	1 (0.6)	0
頭痛	1 (0.6)	0	0
臨床検査	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.6)	0
血中カリウム減少	0	1 (0.6)	0
白血球数減少	0	1 (0.6)	0
プロトロンビン時間比増加	1 (0.6)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.2)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0	2 (1.2)	0
食欲減退	0	1 (0.6)	0
高尿酸血症	0	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.2)	1 (0.6)	0
倦怠感	0	1 (0.6)	0
異常感	2 (1.2)	0	0
精神障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
悪夢	1 (0.6)	1 (0.6)	0
睡眠慣性	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.6)	2 (1.2)
好酸球増加症	0	1 (0.6)	0
貧血	0	0	1 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)
下痢	0	1 (0.6)	0

	ダリドレキサント 25 mg N=163 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N=162 n (%)	プラセボ N=164 n (%)
上腹部痛	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6)	0
関節痛	0	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	0
発疹	1 (0.6)	0	0
心臓障害	0	0	1 (0.6)
頻脈	0	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.6)
回転性めまい	0	0	1 (0.6)
内分泌障害	0	0	1 (0.6)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.6)

出典：モジュール 5.3.5.1.4 表 12-6 を改変

表 7-2. 治験薬と関連のある TEAE（ID-078A305：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N=52	ダリドレキサント 50 mg N=102
治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した被験者	10 (19.2)	25 (24.5)
神経系障害	8 (15.4)	16 (15.7)
傾眠	6 (11.5)	14 (13.7)
頭痛	1 (1.9)	3 (2.9)
頭部不快感	1 (1.9)	1 (1.0)
鎮静合併症	0	1 (1.0)
睡眠時麻痺	0	1 (1.0)
健忘	1 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	10 (9.8)
倦怠感	0	6 (5.9)
口渇	0	2 (2.0)
疲労	0	1 (1.0)
離脱症候群	0	1 (1.0)
精神障害	1 (1.9)	3 (2.9)
悪夢	1 (1.9)	2 (2.0)
気分の落ち込み	0	1 (1.0)
胃腸障害	0	2 (2.0)
悪心	0	2 (2.0)
臨床検査	2 (3.8)	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.0)
遊離サイロキシン減少	1 (1.9)	0
体重増加	1 (1.9)	0
血管障害	0	1 (1.0)
低血圧	0	1 (1.0)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15.3.1.21 を改変

表 7-3. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 1%以上）（ID-078A301：SS）

	ダリドレキサント 25 mg N = 310	ダリドレキサント 50 mg N = 308	プラセボ N = 309
二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した被験者	40 (12.9)	38 (12.3)	29 (9.4)
神経系障害	19 (6.1)	13 (4.2)	18 (5.8)
傾眠	8 (2.6)	5 (1.6)	5 (1.6)
頭痛	0	4 (1.3)	9 (2.9)
浮動性めまい	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.6)	7 (2.3)	3 (1.0)
疲労	4 (1.3)	6 (1.9)	1 (0.3)
胃腸障害	2 (0.6)	7 (2.3)	2 (0.6)
口内乾燥	1 (0.3)	3 (1.0)	0
精神障害	8 (2.6)	6 (1.9)	6 (1.9)
レム睡眠異常	0	3 (1.0)	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 15.3.2-8.1 を改変

表 7-4. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 1%以上）（ID-078A302：SS）

	ダリドレキサント 10 mg N = 306	ダリドレキサント 25 mg N = 308	プラセボ N = 306
二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した被験者	31 (10.1)	37 (12.0)	25 (8.2)
神経系障害	13 (4.2)	24 (7.8)	12 (3.9)
傾眠	4 (1.3)	10 (3.2)	3 (1.0)
頭痛	3 (1.0)	8 (2.6)	6 (2.0)
浮動性めまい	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.6)	9 (2.9)	2 (0.7)
疲労	5 (1.6)	8 (2.6)	2 (0.7)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 15.3.2-8.1 を改変

表 7-5. 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE（いずれかの投与群で 1%以上）（ID-078A303：SS）

	ダリドレキサント 10 mg N = 142	ダリドレキサント 25 mg N = 268	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 = 126
二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した被験者	4 (2.8)	16 (6.0)	13 (9.5)	10 (7.8)	11 (8.7)
神経系障害	1 (0.7)	8 (3.0)	6 (4.4)	2 (1.6)	2 (1.6)
傾眠	0	2 (0.7)	4 (2.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (1.1)	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
疲労	0	1 (0.4)	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 15.3.2-7.1 を改変

表 7-6. 二重盲検投与期（前期）の治験薬と関連のある TEAE（ID-078A206：SS）

	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
二重盲検投与期（前期）の治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した被験者	5 (10.6)	3 (6.4)	6 (12.8)	3 (6.4)
胃腸障害	0	1 (2.1)	0	1 (2.1)
腹部不快感	0	1 (2.1)	0	0
下痢	0	0	0	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (2.1)
倦怠感	0	0	0	1 (2.1)
臨床検査	0	0	1 (2.1)	0
トリヨードチロニン増加	0	0	1 (2.1)	0
神経系障害	5 (10.6)	2 (4.3)	4 (8.5)	1 (2.1)
傾眠	3 (6.4)	2 (4.3)	4 (8.5)	1 (2.1)
頭部不快感	1 (2.1)	0	0	0
頭痛	1 (2.1)	0	0	0
精神障害	0	0	2 (4.3)	0
悪夢	0	0	2 (4.3)	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 15.3.1-1.13 を改変

表 7-7. 二重盲検投与期（後期）の治験薬と関連のある TEAE（ID-078A206：SS）

	ダリドレキサント 10 mg N = 12	ダリドレキサント 25 mg N = 12	ダリドレキサント 50 mg N = 11	プラセボ N = 12
二重盲検投与期（後期）の治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した被験者	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (18.2)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (9.1)	0
倦怠感	0	0	1 (9.1)	0
肝胆道系障害	0	1 (8.3)	0	0
肝機能異常	0	1 (8.3)	0	0
神経系障害	1 (8.3)	0	1 (9.1)	1 (8.3)
傾眠	1 (8.3)	0	1 (9.1)	1 (8.3)
精神障害	0	0	1 (9.1)	0
睡眠発作	0	0	1 (9.1)	0

n (%)
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 15.3.1-1.14 を改変

7.2 海外長期継続投与試験（ID-078A303）

7.2.1 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ID-078A303 試験における人口統計学的特性は、ID-078A301 又は ID-078A302 試験でスクリーニング時に収集した人口統計学的特性とほぼ同様であった（表 7-8）。

表 7-8. 海外長期継続投与試験の人口統計学的特性（ID-078A303：FAS）

	ダリドレキサント				25mg 移行群（プラセボ→	
	10 mg N = 142	25 mg N = 270	50 mg N = 137	プラセボ N = 128	25 mg） N = 127	合計 N = 804
年齢						
平均 (SD) (歳)	58.6 (12.8)	57.6 (14.1)	56.9 (13.6)	59.2 (12.6)	56.5 (15.5)	57.7 (13.8)
年齢（歳）[n (%)]						
< 18	0	0	0	0	0	0
18 - < 65	80 (56.3)	166 (61.5)	83 (60.6)	70 (54.7)	70 (55.1)	469 (58.3)
65 - < 75	50 (35.2)	88 (32.6)	46 (33.6)	48 (37.5)	50 (39.4)	282 (35.1)
75 - < 85	12 (8.5)	16 (5.9)	8 (5.8)	9 (7.0)	7 (5.5)	52 (6.5)
≥ 85	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
高齢者 [n (%)]						
≥ 65	62 (43.7)	104 (38.5)	54 (39.4)	58 (45.3)	57 (44.9)	335 (41.7)
性別 [n (%)]						
女性	103 (72.5)	199 (73.7)	98 (71.5)	92 (71.9)	83 (65.4)	575 (71.5)
人種 [n (%)]						
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (4.2)	19 (7.0)	15 (10.9)	8 (6.3)	7 (5.5)	55 (6.8)
アジア人	5 (3.5)	8 (3.0)	0	2 (1.6)	5 (3.9)	20 (2.5)
白人	128 (90.1)	243 (90.0)	121 (88.3)	115 (89.8)	115 (90.6)	722 (89.8)
地域 [n (%)]						
米国	47 (33.1)	90 (33.3)	36 (26.3)	46 (35.9)	38 (29.9)	257 (32.0)
BMI						
平均 (SD) (kg/m²)	26.2 (4.2)	26.6 (4.6)	25.9 (4.2)	25.9 (4.0)	26.7 (4.3)	26.3 (4.4)

本表で報告されているすべての人口統計学的データは、ID-078A301 又は ID-078A302 から得た
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 15.1.4-1.2 を改変

7.2.2 併用療法

ID-078A303 試験において二重盲検期中に継続中か、新たに開始した併用療法は、SS における被験者の 64.8%で報告された（モジュール 5.3.5.1.3 表 15.1.7-2.1）。二重盲検投与開始時の併用療法の使用は、投与群を通して均衡していた。最も高頻度で報告された ATC クラスは、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）と同様であった。

7.2.3 既往歴及び／又は合併症

ID-078A303 試験における、既往歴及び合併症は、海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）と同様の傾向であった。

7.2.4 比較的よく見られる有害事象

7.2.4.1 有害事象の概要

表 7-9. 有害事象の要約（ID-078A303：SS 及び TWS）

	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	25 mg 移行群（プラセボ→25 mg）
SS (N)	142	268	137	128	126
1 件以上の有害事象を発現した被験者					
TEAE[1)]	53 (37.3)	103 (38.4)	55 (40.1)	45 (35.2)	48 (38.1)
二重盲検期に発現した TEAE[2)]	52 (36.6)	101 (37.7)	52 (38.0)	43 (33.6)	48 (38.1)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE[2)]	4 (2.8)	16 (6.0)	13 (9.5)	10 (7.8)	11 (8.7)
二重盲検期の治験薬投与の中止に至った有害事象	2 (1.4)	10 (3.7)	9 (6.6)	6 (4.7)	6 (4.8)
二重盲検期の治験薬投与の中断に至った有害事象	7 (4.9)	13 (4.9)	8 (5.8)	4 (3.1)	5 (4.0)
治療下で発現した重篤な有害事象 [1)]	5 (3.5)	12 (4.5)	7 (5.1)	2 (1.6)	4 (3.2)
治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象 [1)]	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0
治療下で発現した AESI[1)]	0	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
死亡に至った有害事象 [1)]	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
TWS (N)	99	189	93	78	88
1 件以上の有害事象を発現した被験者					
プラセボ run-out 期に治療下で発現した有害事象 [3)]	5 (5.1)	7 (3.7)	5 (5.4)	5 (6.4)	0

n (%)
1) 二重盲検期の治験薬投与開始から当該治験薬投与終了（中止）後 30 日までに発現した事象を含めた。
2) 二重盲検期に発現（開始又は悪化）した事象のみを含めた。
3) プラセボ run-out 期に発現した事象のみを含めた。
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 12-4 を改変

7.2.4.2 二重盲検期の TEAE

表 7-10. 二重盲検期に発現した TEAE（いずれかの投与群で 2%以上）（ID-078A303：SS）

	ダリドレキサント 10 mg N = 142	ダリドレキサント 25 mg N = 268	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 = 126
二重盲検期に TEAE を 1 件以上発現した被験者	52 (36.6)	101 (37.7)	52 (38.0)	43 (33.6)	48 (38.1)
上咽頭炎	7 (4.9)	13 (4.9)	11 (8.0)	6 (4.7)	11 (8.7)
偶発的過量投与	4 (2.8)	3 (1.1)	4 (2.9)	0	4 (3.2)
傾眠	0	2 (0.7)	4 (2.9)	0	1 (0.8)
転倒	2 (1.4)	6 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
頭痛	2 (1.4)	6 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
咳嗽	2 (1.4)	2 (0.7)	3 (2.2)	0	0
肺炎	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (2.2)	0	1 (0.8)
背部痛	2 (1.4)	5 (1.9)	2 (1.5)	0	3 (2.4)
扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	3 (2.4)
上気道感染	2 (1.4)	6 (2.2)	0	2 (1.6)	0
尿路感染	4 (2.8)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	2 (1.6)
筋肉痛	3 (2.1)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0	2 (1.6)	3 (2.4)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.4)

n (%)
二重盲検期に治療下で発現した有害事象には、二重盲検期に発現（開始又は悪化）した事象を含めた。
出典：モジュール 5.3.5.1.3 表 12-5 を改変

7.2.4.3 特に注目すべき有害事象（AESI）

ID-078A303 試験において、AESI は 3 例（ダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボ各 1 例）のみで認められた。

- 「幻覚／睡眠時麻痺を含む睡眠時異常行動を伴うナルコレプシー様症状」に分類される AESI（PT：異常な夢、非重篤）がダリドレキサント 50 mg の 1 例で認められた。
- 「日中の過剰な眠気（EDS）を伴うナルコレプシー様症状」に分類される AESI（PT：傾眠、非重篤）がダリドレキサント 25 mg の 1 例で認められた。
- 「自殺／自傷行為」に分類される AESI（PT：自殺念慮、重篤）がプラセボの 1 例で認められた。

「カタプレキシーを伴うナルコレプシー様症状」に分類される AESI は認められなかった。

7.3 安全性評価の統合解析

国内第 3 相試験（ID-078A304）、国内長期投与試験（ID-078A305）及び海外第 3 相試験（ID-078A301 及び ID-078A302）におけるダリドレキサント 25 mg、50 mg 及びプラセボの安全性の統合解析を行った。以下に、主な解析結果について示した。すべての解析結果はモジュール 5.3.5.3.3 に示した。

表 7-11. 投与期間中の被験者の内訳（日本人）

	プラセボ (pooled) N=164 n (%)	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=215 n (%)	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=264 n (%)	ダリドレキサント total N=479 n (%)
Randomized	164	215	264	479
Started study treatment	164 (100.0)	215 (100.0)	264 (100.0)	479 (100.0)
Completed study treatment	157 (95.7)	198 (92.1)	237 (89.8)	435 (90.8)
Prematurely discontinued study treatment	7 (4.3)	17 (7.9)	27 (10.2)	44 (9.2)
Reason for premature discontinuation from study treatment				
Not eligible as per inclusion/exclusion criteria	0	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (0.6)	8 (3.7)	12 (4.5)	20 (4.2)
Death	0	0	0	0
Adverse event	2 (1.2)	6 (2.8)	9 (3.4)	15 (3.1)
Pregnancy	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Lost to follow up	0	0	0	0
Protocol deviation	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
Physician Decision	2 (1.2)	0	4 (1.5)	4 (0.8)
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0
Other	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.1-1 を改変

表 7-12. 投与期間中の被験者の内訳（日本人以外）

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	ダリドレキサント total N=926 n (%)
Randomized	615	618	308	926
Started study treatment	615 (100.0)	618 (100.0)	308 (100.0)	926 (100.0)
Completed study treatment	569 (92.5)	571 (92.4)	286 (92.9)	857 (92.5)
Prematurely discontinued study treatment	46 (7.5)	47 (7.6)	22 (7.1)	69 (7.5)
Reason for premature discontinuation from study treatment				
Not eligible as per inclusion/exclusion criteria	0	0	0	0
Withdrawal by subject	13 (2.1)	21 (3.4)	8 (2.6)	29 (3.1)
Death	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Adverse event	17 (2.8)	11 (1.8)	3 (1.0)	14 (1.5)
Pregnancy	0	0	0	0
Lost to follow up	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.4)
Protocol deviation	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0
Other	4 (0.7)	2 (0.3)	4 (1.3)	6 (0.6)

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.1-2 を改変

表 7-13. 投与期間中の被験者の内訳（全体）

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	ダリドレキサント total N=1405 n (%)
Randomized	779	833	572	1405
Started study treatment	779 (100.0)	833 (100.0)	572 (100.0)	1405 (100.0)
Completed study treatment	726 (93.2)	769 (92.3)	523 (91.4)	1292 (92.0)
Prematurely discontinued study treatment	53 (6.8)	64 (7.7)	49 (8.6)	113 (8.0)
Reason for premature discontinuation from study treatment				
Not eligible as per inclusion/exclusion criteria	0	0	0	0
Withdrawal by subject	14 (1.8)	29 (3.5)	20 (3.5)	49 (3.5)
Death	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Adverse event	19 (2.4)	17 (2.0)	12 (2.1)	29 (2.1)
Pregnancy	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lost to follow up	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)
Protocol deviation	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
Physician Decision	2 (0.3)	0	4 (0.7)	4 (0.3)
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0
Other	5 (0.6)	3 (0.4)	5 (0.9)	8 (0.6)

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.1-3 を改変

表 7-14. 投与期間中の治験薬曝露状況（日本人）

	プラセボ (pooled) N=164	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=215	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=264	ダリドレキサント total N=479
Duration of study treatment (weeks)				
n	164	215	264	479
Mean	3.96	14.14	19.50	17.09
Standard Deviation	0.337	19.419	22.037	21.051
Q1	4.00	4.00	4.00	4.00
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Q3	4.00	4.43	51.36	51.00
Min	1.6	0.1	0.4	0.1
Max	4.4	56.1	53.0	56.1
Duration of study treatment (weeks) [n(%)]				
n	164	215	264	479
<= 1	0	4 (1.9)	5 (1.9)	9 (1.9)
> 1 - 2	2 (1.2)	2 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.8)
> 2 - 3	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.6)
> 3 - 4	126 (76.8)	135 (62.8)	127 (48.1)	262 (54.7)
> 4 - 6	35 (21.3)	24 (11.2)	33 (12.5)	57 (11.9)
> 6 - 8	0	0	0	0
> 8 - 10	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
> 10 - 11	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
> 11 - 12	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
> 12 - 13	0	0	2 (0.8)	2 (0.4)
> 13 - 26	0	2 (0.9)	4 (1.5)	6 (1.3)
> 26 - 39	0	3 (1.4)	4 (1.5)	7 (1.5)
> 39 - 52	0	31 (14.4)	56 (21.2)	87 (18.2)
> 52	0	12 (5.6)	25 (9.5)	37 (7.7)
Duration of study treatment (subject-years)				
Subject-years	0.08	0.27	0.37	0.33

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.2-1 を改変

表 7-15. 投与期間中の治験薬曝露状況（日本人以外）

	プラセボ (pooled) N=615	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308	ダリドレキサント total N=926
Duration of study treatment (weeks)				
n	615	618	308	926
Mean	11.69	11.52	11.73	11.59
Standard Deviation	1.871	2.142	1.615	1.984
Q1	11.86	11.71	11.86	11.86
Median	12.00	12.00	12.00	12.00
Q3	12.29	12.14	12.14	12.14
Min	0.3	0.3	2.1	0.3
Max	20.7	17.4	16.7	17.4
Duration of study treatment (weeks) [n(%)]				
n	615	618	308	926
<= 1	4 (0.7)	6 (1.0)	0	6 (0.6)
> 1 - 2	4 (0.7)	5 (0.8)	0	5 (0.5)
> 2 - 3	0	6 (1.0)	3 (1.0)	9 (1.0)
> 3 - 4	5 (0.8)	3 (0.5)	2 (0.6)	5 (0.5)
> 4 - 6	9 (1.5)	11 (1.8)	4 (1.3)	15 (1.6)
> 6 - 8	8 (1.3)	7 (1.1)	6 (1.9)	13 (1.4)
> 8 - 10	3 (0.5)	4 (0.6)	2 (0.6)	6 (0.6)
> 10 - 11	9 (1.5)	8 (1.3)	2 (0.6)	10 (1.1)
> 11 - 12	307 (49.9)	324 (52.4)	162 (52.6)	486 (52.5)
> 12 - 13	248 (40.3)	233 (37.7)	119 (38.6)	352 (38.0)
> 13 - 26	18 (2.9)	11 (1.8)	8 (2.6)	19 (2.1)
> 26 - 39	0	0	0	0
> 39 - 52	0	0	0	0
> 52	0	0	0	0
Duration of study treatment (subject-years)				
Subject-years	0.22	0.22	0.22	0.22

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.2-2 を改変

表 7-16. 投与期間中の治験薬曝露状況（全体）

	プラセボ (pooled) N=779	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572	ダリドレキサント total N=1405
Duration of study treatment (weeks)				
n	779	833	572	1405
Mean	10.07	12.20	15.31	13.46
Standard Deviation	3.568	10.085	15.496	12.660
Q1	9.00	10.14	4.14	4.43
Median	11.86	12.00	11.93	12.00
Q3	12.14	12.14	12.29	12.29
Min	0.3	0.1	0.4	0.1
Max	20.7	56.1	53.0	56.1
Duration of study treatment (weeks) [n(%)]				
n	779	833	572	1405
<= 1	4 (0.5)	10 (1.2)	5 (0.9)	15 (1.1)
> 1 - 2	6 (0.8)	7 (0.8)	2 (0.3)	9 (0.6)
> 2 - 3	1 (0.1)	7 (0.8)	5 (0.9)	12 (0.9)
> 3 - 4	131 (16.8)	138 (16.6)	129 (22.6)	267 (19.0)
> 4 - 6	44 (5.6)	35 (4.2)	37 (6.5)	72 (5.1)
> 6 - 8	8 (1.0)	7 (0.8)	6 (1.0)	13 (0.9)
> 8 - 10	3 (0.4)	4 (0.5)	3 (0.5)	7 (0.5)
> 10 - 11	9 (1.2)	8 (1.0)	4 (0.7)	12 (0.9)
> 11 - 12	307 (39.4)	325 (39.0)	163 (28.5)	488 (34.7)
> 12 - 13	248 (31.8)	233 (28.0)	121 (21.2)	354 (25.2)
> 13 - 26	18 (2.3)	13 (1.6)	12 (2.1)	25 (1.8)
> 26 - 39	0	3 (0.4)	4 (0.7)	7 (0.5)
> 39 - 52	0	31 (3.7)	56 (9.8)	87 (6.2)
> 52	0	12 (1.4)	25 (4.4)	37 (2.6)
Duration of study treatment (subject-years)				
Subject-years	0.19	0.23	0.29	0.26

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.2-3 を改変

表 7-17. 人口統計学的特性（日本人）

	プラセボ (pooled) N=164	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=215	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=264	ダリドレキサント total N=479
Age at screening (years)				
n	164	215	264	479
Mean	54.4	54.5	54.6	54.5
Standard Deviation	14.35	13.52	14.24	13.90
Q1	45.0	45.0	45.0	45.0
Median	55.0	55.0	55.0	55.0
Q3	65.0	66.0	66.0	66.0
Min	20	21	19	19
Max	82	83	89	89
Age group 1 at screening [n(%)]				
n	164	215	264	479
< 18 years	0	0	0	0
18 - < 65 years	114 (69.5)	150 (69.8)	185 (70.1)	335 (69.9)
65 - < 75 years	38 (23.2)	58 (27.0)	62 (23.5)	120 (25.1)
75 - < 85 years	12 (7.3)	7 (3.3)	16 (6.1)	23 (4.8)
>= 85 years	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Age group 2 at screening [n(%)]				
n	164	215	264	479
< 65 years	114 (69.5)	150 (69.8)	185 (70.1)	335 (69.9)
>= 65 years	50 (30.5)	65 (30.2)	79 (29.9)	144 (30.1)
Age group 3 at screening [n(%)]				
n	164	215	264	479
< 75 years	152 (92.7)	208 (96.7)	247 (93.6)	455 (95.0)
>= 75 years	12 (7.3)	7 (3.3)	17 (6.4)	24 (5.0)
Sex [n(%)]				
n	164	215	264	479
Male	89 (54.3)	101 (47.0)	126 (47.7)	227 (47.4)
Female	75 (45.7)	114 (53.0)	138 (52.3)	252 (52.6)
Race [n(%)]				
n	164	215	264	479
Black or African American	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Asian	164 (100.0)	215 (100.0)	264 (100.0)	479 (100.0)
White	0	0	0	0
Not permitted as per legislation/regulation	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

	プラセボ (pooled) N=164	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=215	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=264	ダリドレキサント total N=479
Ethnicity [n(%)]				
n	164	215	264	479
Hispanic or Latino	164 (100.0)	215 (100.0)	264 (100.0)	479 (100.0)
Not Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not reported	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Height at Screening (cm)				
n	164	215	264	479
Mean	163.35	164.00	163.20	163.56
Standard Deviation	8.158	8.719	9.296	9.041
Q1	157.15	156.70	155.95	156.50
Median	162.65	164.00	163.00	163.80
Q3	169.65	169.70	170.00	169.80
Min	140.0	140.8	143.1	140.8
Max	182.5	186.1	185.2	186.1
Weight at Screening (kg)				
n	164	215	264	479
Mean	60.76	61.14	61.47	61.32
Standard Deviation	11.651	11.218	12.014	11.653
Q1	51.45	52.80	52.35	52.70
Median	60.90	60.10	60.40	60.30
Q3	68.40	68.00	69.10	68.80
Min	36.4	39.1	37.6	37.6
Max	89.6	93.9	93.2	93.9
Body Mass Index at Screening (kg/m^2)				
n	164	215	264	479
Mean	22.607	22.583	22.886	22.750
Standard Deviation	3.3143	3.1359	3.1391	3.1380
Q1	19.800	20.200	20.700	20.400
Median	22.450	22.400	22.850	22.600
Q3	25.050	24.600	25.000	24.900
Min	14.70	15.80	14.90	14.90
Max	29.30	33.60	29.70	33.60
Body Mass Index at Screening (kg/m^2) [n(%)]				
n	164	215	264	479
<= 30.0	164 (100.0)	213 (99.1)	264 (100.0)	477 (99.6)
> 30.0	0	2 (0.9)	0	2 (0.4)
Duration of Insomnia (months)				

	プラセボ (pooled) N=164	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=215	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=264	ダリドレキサント total N=479
n	164	215	264	479
Mean	74.5	85.7	86.1	85.9
Standard Deviation	83.40	101.24	107.03	104.37
Q1	18.5	24.0	18.0	22.0
Median	49.0	48.0	44.5	45.0
Q3	120.0	120.0	120.0	120.0
Min	3	3	1	1
Max	720	660	720	720
Total of Insomnia Severity Index				
n	164	215	264	479
Mean	17.0	17.9	17.9	17.9
Standard Deviation	3.96	3.76	3.63	3.69
Q1	14.0	16.0	16.0	16.0
Median	17.0	18.0	18.0	18.0
Q3	20.0	20.0	20.0	20.0
Min	7	5	3	3
Max	27	27	28	28

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.5-1 を改変

表 7-18. 人口統計学的特性（日本人以外）

	プラセボ (pooled) N=615	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308	ダリドレキサント total N=926
Age at screening (years)				
n	615	618	308	926
Mean	55.9	56.0	55.4	55.8
Standard Deviation	14.73	14.88	15.27	15.01
Q1	46.0	46.0	44.0	46.0
Median	58.0	59.0	58.0	59.0
Q3	68.0	68.0	67.0	68.0
Min	19	18	21	18
Max	85	88	86	88
Age group 1 at screening [n(%)]				
n	615	618	308	926
< 18 years	0	0	0	0
18 - < 65 years	373 (60.7)	376 (60.8)	189 (61.4)	565 (61.0)
65 - < 75 years	202 (32.8)	213 (34.5)	101 (32.8)	314 (33.9)
75 - < 85 years	39 (6.3)	27 (4.4)	17 (5.5)	44 (4.8)
>= 85 years	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
Age group 2 at screening [n(%)]				
n	615	618	308	926
< 65 years	373 (60.7)	376 (60.8)	189 (61.4)	565 (61.0)
>= 65 years	242 (39.3)	242 (39.2)	119 (38.6)	361 (39.0)
Age group 3 at screening [n(%)]				
n	615	618	308	926
< 75 years	575 (93.5)	589 (95.3)	290 (94.2)	879 (94.9)
>= 75 years	40 (6.5)	29 (4.7)	18 (5.8)	47 (5.1)
Sex [n(%)]				
n	615	618	308	926
Male	202 (32.8)	186 (30.1)	110 (35.7)	296 (32.0)
Female	413 (67.2)	432 (69.9)	198 (64.3)	630 (68.0)
Race [n(%)]				
n	615	618	308	926
Black or African American	57 (9.3)	45 (7.3)	30 (9.7)	75 (8.1)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
Asian	12 (2.0)	14 (2.3)	4 (1.3)	18 (1.9)
White	542 (88.1)	557 (90.1)	272 (88.3)	829 (89.5)
Not permitted as per legislation/regulation	1 (0.2)	0	0	0
Other	2 (0.3)	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

	プラセボ (pooled) N=615	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308	ダリドレキサント total N=926
Ethnicity [n(%)]				
n	615	618	308	926
Hispanic or Latino	67 (10.9)	65 (10.5)	44 (14.3)	109 (11.8)
Not Hispanic or Latino	546 (88.8)	553 (89.5)	263 (85.4)	816 (88.1)
Not reported	0	0	0	0
Unknown	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Other	1 (0.2)	0	0	0
Height at Screening (cm)				
n	615	618	308	926
Mean	168.63	168.33	168.66	168.44
Standard Deviation	9.337	9.443	9.829	9.569
Q1	162.00	162.00	161.00	162.00
Median	168.00	168.00	168.00	168.00
Q3	175.00	175.00	175.00	175.00
Min	145.0	130.8	149.9	130.8
Max	203.0	195.0	203.0	203.0
Weight at Screening (kg)				
n	615	618	308	926
Mean	75.02	74.92	74.99	74.94
Standard Deviation	14.065	14.470	14.816	14.578
Q1	64.50	63.70	63.40	63.70
Median	74.00	73.60	72.85	73.20
Q3	84.40	84.50	83.65	84.30
Min	43.9	44.0	45.8	44.0
Max	128.6	119.5	117.9	119.5
Body Mass Index at Screening (kg/m^2)				
n	615	618	308	926
Mean	26.332	26.380	26.289	26.349
Standard Deviation	4.2271	4.2912	4.2834	4.2865
Q1	23.260	23.180	23.120	23.140
Median	25.810	25.825	25.700	25.805
Q3	28.670	29.030	28.695	28.870
Min	18.56	18.03	18.96	18.03
Max	39.67	39.02	39.63	39.63
Body Mass Index at Screening (kg/m^2) [n(%)]				
n	615	618	308	926
<= 30.0	504 (82.0)	501 (81.1)	253 (82.1)	754 (81.4)
> 30.0	111 (18.0)	117 (18.9)	55 (17.9)	172 (18.6)

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.5-2 を改変

表 7-19. 人口統計学的特性（全体）

	プラセボ (pooled) N=779	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572	ダリドレキサント total N=1405
Age at screening (years)				
n	779	833	572	1405
Mean	55.6	55.6	55.0	55.4
Standard Deviation	14.66	14.55	14.79	14.65
Q1	46.0	46.0	44.5	45.0
Median	58.0	58.0	57.0	57.0
Q3	67.0	67.0	67.0	67.0
Min	19	18	19	18
Max	85	88	89	89
Age group 1 at screening [n(%)]				
n	779	833	572	1405
< 18 years	0	0	0	0
18 - < 65 years	487 (62.5)	526 (63.1)	374 (65.4)	900 (64.1)
65 - < 75 years	240 (30.8)	271 (32.5)	163 (28.5)	434 (30.9)
75 - < 85 years	51 (6.5)	34 (4.1)	33 (5.8)	67 (4.8)
>= 85 years	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.3)
Age group 2 at screening [n(%)]				
n	779	833	572	1405
< 65 years	487 (62.5)	526 (63.1)	374 (65.4)	900 (64.1)
>= 65 years	292 (37.5)	307 (36.9)	198 (34.6)	505 (35.9)
Age group 3 at screening [n(%)]				
n	779	833	572	1405
< 75 years	727 (93.3)	797 (95.7)	537 (93.9)	1334 (94.9)
>= 75 years	52 (6.7)	36 (4.3)	35 (6.1)	71 (5.1)
Sex [n(%)]				
n	779	833	572	1405
Male	291 (37.4)	287 (34.5)	236 (41.3)	523 (37.2)
Female	488 (62.6)	546 (65.5)	336 (58.7)	882 (62.8)
Race [n(%)]				
n	779	833	572	1405
Black or African American	57 (7.3)	45 (5.4)	30 (5.2)	75 (5.3)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
Asian	176 (22.6)	229 (27.5)	268 (46.9)	497 (35.4)
White	542 (69.6)	557 (66.9)	272 (47.6)	829 (59.0)
Not permitted as per legislation/regulation	1 (0.1)	0	0	0
Other	2 (0.3)	0	0	0

	プラセボ (pooled) N=779	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572	ダリドレキサント total N=1405
Unknown	0	0	0	0
Ethnicity [n(%)]				
n	779	833	572	1405
Hispanic or Latino	231 (29.7)	280 (33.6)	308 (53.8)	588 (41.9)
Not Hispanic or Latino	546 (70.1)	553 (66.4)	263 (46.0)	816 (58.1)
Not reported	0	0	0	0
Unknown	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Other	1 (0.1)	0	0	0
Height at Screening (cm)				
n	779	833	572	1405
Mean	167.52	167.21	166.14	166.77
Standard Deviation	9.348	9.448	9.958	9.670
Q1	161.00	160.70	158.50	160.00
Median	167.20	167.00	165.45	166.00
Q3	173.10	174.00	173.00	173.50
Min	140.0	130.8	143.1	130.8
Max	203.0	195.0	203.0	203.0
Weight at Screening (kg)				
n	779	833	572	1405
Mean	72.02	71.36	68.75	70.30
Standard Deviation	14.779	14.967	15.165	15.097
Q1	61.20	60.00	57.95	59.00
Median	71.00	69.70	67.50	68.80
Q3	82.00	81.20	78.30	80.00
Min	36.4	39.1	37.6	37.6
Max	128.6	119.5	117.9	119.5
Body Mass Index at Screening (kg/m^2)				
n	779	833	572	1405
Mean	25.548	25.400	24.718	25.122
Standard Deviation	4.3258	4.3530	4.1575	4.2861
Q1	22.490	22.200	21.800	22.100
Median	25.180	24.900	24.375	24.620
Q3	27.970	28.160	27.175	27.770
Min	14.70	15.80	14.90	14.90
Max	39.67	39.02	39.63	39.63
Body Mass Index at Screening (kg/m^2) [n(%)]				
n	779	833	572	1405
<= 30.0	668 (85.8)	714 (85.7)	517 (90.4)	1231 (87.6)
> 30.0	111 (14.2)	119 (14.3)	55 (9.6)	174 (12.4)

	プラセボ (pooled) N=779	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572	ダリドレキサント total N=1405
Duration of Insomnia (months)				
n	164	215	264	479
Mean	74.5	85.7	86.1	85.9
Standard Deviation	83.40	101.24	107.03	104.37
Q1	18.5	24.0	18.0	22.0
Median	49.0	48.0	44.5	45.0
Q3	120.0	120.0	120.0	120.0
Min	3	3	1	1
Max	720	660	720	720
Total of Insomnia Severity Index				
n	164	215	264	479
Mean	17.0	17.9	17.9	17.9
Standard Deviation	3.96	3.76	3.63	3.69
Q1	14.0	16.0	16.0	16.0
Median	17.0	18.0	18.0	18.0
Q3	20.0	20.0	20.0	20.0
Min	7	5	3	3
Max	27	27	28	28

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.1.5-3 を改変

表 7-20. 有害事象の概要（日本人）

	プラセボ (pooled) N=164 n (%)	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=215 n (%)	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=264 n (%)	ダリドレキサント total N=479 n (%)
Subjects with at least one:				
Treatment-emergent AEs (TEAEs)	40 (24.4)	67 (31.2)	115 (43.6)	182 (38.0)
TEAEs related to study treatment	14 (8.5)	22 (10.2)	43 (16.3)	65 (13.6)
TEAEs leading to premature discontinuation of study treatment	2 (1.2)	7 (3.3)	12 (4.5)	19 (4.0)
TEAEs leading to premature discontinuation of study treatment related to study treatment	0	3 (1.4)	4 (1.5)	7 (1.5)
Treatment-emergent SAEs (TESAEs)	1 (0.6)	3 (1.4)	8 (3.0)	11 (2.3)
TESAEs related to study treatment	0	0	0	0
Treatment-emergent AESIs	0	2 (0.9)	4 (1.5)	6 (1.3)
Treatment-emergent AESIs related to study treatment	0	2 (0.9)	3 (1.1)	5 (1.0)
TEAEs with fatal outcome	0	0	0	0
TEAEs related to study treatment with fatal outcome	0	0	0	0
Total number of deaths	0	0	0	0

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.1-1 を改変

表 7-21. 有害事象の概要（日本人以外）

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	ダリドレキサント total N=926 n (%)
Subjects with at least one:				
Treatment-emergent AEs (TEAEs)	226 (36.7)	255 (41.3)	121 (39.3)	376 (40.6)
TEAEs related to study treatment	54 (8.8)	77 (12.5)	38 (12.3)	115 (12.4)
TEAEs leading to premature discontinuation of study treatment	17 (2.8)	11 (1.8)	3 (1.0)	14 (1.5)
TEAEs leading to premature discontinuation of study treatment related to study treatment	10 (1.6)	10 (1.6)	5 (1.6)	15 (1.6)
Treatment-emergent SAEs (TESAEs)	11 (1.8)	5 (0.8)	3 (1.0)	8 (0.9)
TESAEs related to study treatment	1 (0.2)	0	0	0
Treatment-emergent AESIs	2 (0.3)	11 (1.8)	2 (0.6)	13 (1.4)
Treatment-emergent AESIs related to study treatment	2 (0.3)	8 (1.3)	2 (0.6)	10 (1.1)
TEAEs with fatal outcome	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
TEAEs related to study treatment with fatal outcome	0	0	0	0
Total number of deaths	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.1-2 を改変

表 7-22. 有害事象の概要（全体）

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	ダリドレキサント total N=1405 n (%)
Subjects with at least one:				
Treatment-emergent AEs (TEAEs)	266 (34.1)	322 (38.7)	236 (41.3)	558 (39.7)
TEAEs related to study treatment	68 (8.7)	99 (11.9)	81 (14.2)	180 (12.8)
TEAEs leading to premature discontinuation of study treatment	19 (2.4)	18 (2.2)	15 (2.6)	33 (2.3)
TEAEs leading to premature discontinuation of study treatment related to study treatment	10 (1.3)	13 (1.6)	9 (1.6)	22 (1.6)
Treatment-emergent SAEs (TESAEs)	12 (1.5)	8 (1.0)	11 (1.9)	19 (1.4)
TESAEs related to study treatment	1 (0.1)	0	0	0
Treatment-emergent AESIs	2 (0.3)	13 (1.6)	6 (1.0)	19 (1.4)
Treatment-emergent AESIs related to study treatment	2 (0.3)	10 (1.2)	5 (0.9)	15 (1.1)
TEAEs with fatal outcome	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
TEAEs related to study treatment with fatal outcome	0	0	0	0
Total number of deaths	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.1-3 を改変

表 7-23. TEAE の発現頻度（日本人）

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	40 (24.4)	24.4	67 (31.2)	31.2	115 (43.6)	43.6	182 (38.0)	38.0
Nervous system disorders	7 (4.3)	4.3	24 (11.2)	11.2	48 (18.2)	18.2	72 (15.0)	15.0
Somnolence	4 (2.4)	2.4	13 (6.0)	6.0	26 (9.8)	9.8	39 (8.1)	8.1
Headache	1 (0.6)	0.6	8 (3.7)	3.7	17 (6.4)	6.4	25 (5.2)	5.2
Dizziness	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	6 (2.3)	2.3	7 (1.5)	1.5
Sleep paralysis	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Carpal tunnel syndrome	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Cervicobrachial syndrome	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Head discomfort	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Amnesia	0	0.0	2 (0.9)	0.9	0	0.0	2 (0.4)	0.4
Cervical radiculopathy	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Peripheral nerve palsy	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Sedation complication	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Tension headache	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Dysaesthesia	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Guillain-Barre syndrome	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Restless legs syndrome	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Hypoaesthesia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	4 (2.4)	2.4	21 (9.8)	9.8	34 (12.9)	12.9	55 (11.5)	11.5
Pyrexia	2 (1.2)	1.2	16 (7.4)	7.4	17 (6.4)	6.4	33 (6.9)	6.9
Malaise	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	10 (3.8)	3.8	11 (2.3)	2.3
Vaccination site pain	0	0.0	2 (0.9)	0.9	3 (1.1)	1.1	5 (1.0)	1.0
Feeling abnormal	0	0.0	4 (1.9)	1.9	1 (0.4)	0.4	5 (1.0)	1.0
Injection site pain	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	3 (1.1)	1.1	4 (0.8)	0.8
Feeling cold	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Thirst	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Oedema peripheral	1 (0.6)	0.6	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Fatigue	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Injection site swelling	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Pain	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Peripheral swelling	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Vaccination site swelling	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Withdrawal syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Chest discomfort	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Oedema	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (3.7)	3.7	12 (5.6)	5.6	24 (9.1)	9.1	36 (7.5)	7.5
Back pain	0	0.0	3 (1.4)	1.4	6 (2.3)	2.3	9 (1.9)	1.9

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Myalgia	1 (0.6)	0.6	3 (1.4)	1.4	3 (1.1)	1.1	6 (1.3)	1.3
Arthralgia	0	0.0	1 (0.5)	0.5	3 (1.1)	1.1	4 (0.8)	0.8
Pain in extremity	0	0.0	2 (0.9)	0.9	2 (0.8)	0.8	4 (0.8)	0.8
Periarthritis	0	0.0	0	0.0	3 (1.1)	1.1	3 (0.6)	0.6
Muscle spasms	2 (1.2)	1.2	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Osteoarthritis	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Lumbar spinal stenosis	0	0.0	2 (0.9)	0.9	1 (0.4)	0.4	3 (0.6)	0.6
Spinal osteoarthritis	0	0.0	2 (0.9)	0.9	0	0.0	2 (0.4)	0.4
Neck pain	1 (0.6)	0.6	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Dupuytren's contracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Fasciitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Musculoskeletal chest pain	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Musculoskeletal stiffness	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Spondylolisthesis	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Infections and infestations	4 (2.4)	2.4	9 (4.2)	4.2	26 (9.8)	9.8	35 (7.3)	7.3
COVID-19	2 (1.2)	1.2	1 (0.5)	0.5	8 (3.0)	3.0	9 (1.9)	1.9
Nasopharyngitis	1 (0.6)	0.6	5 (2.3)	2.3	2 (0.8)	0.8	7 (1.5)	1.5
Coronavirus infection	0	0.0	0	0.0	3 (1.1)	1.1	3 (0.6)	0.6
Cystitis	0	0.0	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Gastroenteritis	0	0.0	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Bronchitis	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Herpes simplex	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Periodontitis	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Conjunctivitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Gingivitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Herpes zoster	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Pulpitis dental	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Sinusitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Tonsillitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Upper respiratory tract infection	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Otitis media	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Rhinitis	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	3 (1.8)	1.8	9 (4.2)	4.2	15 (5.7)	5.7	24 (5.0)	5.0
Nausea	0	0.0	2 (0.9)	0.9	5 (1.9)	1.9	7 (1.5)	1.5
Diarrhoea	0	0.0	2 (0.9)	0.9	4 (1.5)	1.5	6 (1.3)	1.3
Constipation	0	0.0	4 (1.9)	1.9	2 (0.8)	0.8	6 (1.3)	1.3
Abdominal discomfort	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Dental caries	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Anal fissure	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Aphthous ulcer	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Cheilitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Gastrooesophageal reflux disease	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Stomatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Gastrointestinal disorder	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Haemorrhoids	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Abdominal pain upper	2 (1.2)	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Large intestine polyp	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations	8 (4.9)	4.9	9 (4.2)	4.2	12 (4.5)	4.5	21 (4.4)	4.4
Blood creatine phosphokinase increased	2 (1.2)	1.2	1 (0.5)	0.5	5 (1.9)	1.9	6 (1.3)	1.3
Blood bilirubin increased	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Weight increased	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Blood triglycerides increased	0	0.0	2 (0.9)	0.9	0	0.0	2 (0.4)	0.4
Liver function test increased	2 (1.2)	1.2	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Blood potassium decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Blood potassium increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Platelet count decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Thyroid function test abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Thyroid hormones decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
White blood cell count decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Prothrombin time ratio increased	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Thyroxine free decreased	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
White blood cell count increased	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Alanine aminotransferase increased	2 (1.2)	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.2)	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood uric acid increased	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.2)	1.2	4 (1.9)	1.9	9 (3.4)	3.4	13 (2.7)	2.7
Contusion	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Ligament sprain	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Procedural pain	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Arthropod bite	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Lower limb fracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Skin abrasion	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Subdural haematoma	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Traumatic haematoma	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Wound contamination	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Exposure during pregnancy	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Overdose	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Wound	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Psychiatric disorders	1 (0.6)	0.6	4 (1.9)	1.9	8 (3.0)	3.0	12 (2.5)	2.5
Nightmare	0	0.0	2 (0.9)	0.9	5 (1.9)	1.9	7 (1.5)	1.5
Anxiety	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Depression	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Discouragement	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Anxiety disorder	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Stress	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Sleep inertia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	0	0.0	4 (1.9)	1.9	8 (3.0)	3.0	12 (2.5)	2.5
Hyperuricaemia	0	0.0	2 (0.9)	0.9	2 (0.8)	0.8	4 (0.8)	0.8
Decreased appetite	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Dyslipidaemia	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Gout	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Hyperglycaemia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Hyperphagia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Type 2 diabetes mellitus	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Immune system disorders	0	0.0	3 (1.4)	1.4	7 (2.7)	2.7	10 (2.1)	2.1
Immunisation reaction	0	0.0	2 (0.9)	0.9	7 (2.7)	2.7	9 (1.9)	1.9
Seasonal allergy	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.2)	1.2	3 (1.4)	1.4	5 (1.9)	1.9	8 (1.7)	1.7
Eczema	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Rash	1 (0.6)	0.6	2 (0.9)	0.9	0	0.0	2 (0.4)	0.4
Dermatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Dermatitis contact	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Eczema asteatotic	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Miliaria	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Seborrhoeic dermatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Urticaria chronic	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Pruritus	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6)	0.6	3 (1.4)	1.4	4 (1.5)	1.5	7 (1.5)	1.5
Rhinitis allergic	0	0.0	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Asthma	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Nasal congestion	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Oropharyngeal pain	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Idiopathic pulmonary fibrosis	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2

	プラセボ (pooled) N=164 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=215 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=264 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=479 n (%)	study size-adjusted %
Upper respiratory tract inflammation	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Cough	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiac disorders	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	4 (1.5)	1.5	5 (1.0)	1.0
Acute coronary syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Angina unstable	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Bundle branch block right	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Ventricular extrasystoles	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Mitral valve incompetence	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Tachycardia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vascular disorders	0	0.0	1 (0.5)	0.5	4 (1.5)	1.5	5 (1.0)	1.0
Aortic dissection	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Essential hypertension	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Hot flush	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Hypotension	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Hypertension	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Blood and lymphatic system disorders	2 (1.2)	1.2	1 (0.5)	0.5	3 (1.1)	1.1	4 (0.8)	0.8
Anaemia	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Iron deficiency anaemia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Eosinophilia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Renal and urinary disorders	0	0.0	0	0.0	3 (1.1)	1.1	3 (0.6)	0.6
Calculus bladder	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Nocturia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Renal impairment	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Reproductive system and breast disorders	0	0.0	0	0.0	3 (1.1)	1.1	3 (0.6)	0.6
Benign prostatic hyperplasia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Menstruation irregular	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Polycystic ovaries	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Hepatobiliary disorders	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Hepatic function abnormal	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Cholangitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Ear and labyrinth disorders	1 (0.6)	0.6	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Vertigo	1 (0.6)	0.6	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Eye disorders	1 (0.6)	0.6	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Asthenopia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Eye irritation	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Glaucoma	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Retinal haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Eye haemorrhage	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Endocrine disorders	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Autoimmune thyroiditis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Late onset hypogonadism syndrome	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Hyperthyroidism	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Benign neoplasm of skin	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Social circumstances	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Menopause	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.2-1 を改変

表 7-24. TEAE の発現頻度（日本人以外）

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=615 n (%)	study size-adjusted %	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=308 n (%)	study size-adjusted %	N=926 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	226 (36.7)	36.7	255 (41.3)	41.3	121 (39.3)	39.3	376 (40.6)	40.6
Infections and infestations	87 (14.1)	14.1	73 (11.8)	11.8	44 (14.3)	14.3	117 (12.6)	12.6
Nasopharyngitis	44 (7.2)	7.2	41 (6.6)	6.6	24 (7.8)	7.8	65 (7.0)	7.0
Influenza	6 (1.0)	1.0	8 (1.3)	1.3	4 (1.3)	1.3	12 (1.3)	1.3
Bronchitis	4 (0.7)	0.7	3 (0.5)	0.5	3 (1.0)	1.0	6 (0.6)	0.6
Gastroenteritis	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	3 (1.0)	1.0	5 (0.5)	0.5
Upper respiratory tract infection	11 (1.8)	1.8	4 (0.6)	0.6	1 (0.3)	0.3	5 (0.5)	0.5
Gastrointestinal infection	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (1.0)	1.0	4 (0.4)	0.4
Rhinitis	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Urinary tract infection	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Pulpitis dental	0	0.0	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Sinusitis	2 (0.3)	0.3	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Conjunctivitis	3 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Gastroenteritis viral	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Hordeolum	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Pharyngitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Bacterial vaginosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Diverticulitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tinea versicolour	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tooth abscess	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Cystitis	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Herpes zoster	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Respiratory tract infection	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tonsillitis	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Viral infection	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abscess jaw	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gastrointestinal viral infection	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pharyngitis streptococcal	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinusitis bacterial	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tinea infection	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Viral pharyngitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Acute sinusitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Anal abscess	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gingivitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Labyrinthitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Laryngitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nail infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Oral herpes	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pneumonia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tooth infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=926 n (%)	study size-adjusted %
Nervous system disorders	50 (8.1)	8.1	79 (12.8)	12.8	36 (11.7)	11.7	115 (12.4)	12.4
Headache	23 (3.7)	3.7	33 (5.3)	5.3	20 (6.5)	6.5	53 (5.7)	5.7
Somnolence	11 (1.8)	1.8	21 (3.4)	3.4	6 (1.9)	1.9	27 (2.9)	2.9
Dizziness	7 (1.1)	1.1	13 (2.1)	2.1	7 (2.3)	2.3	20 (2.2)	2.2
Sleep paralysis	0	0.0	3 (0.5)	0.5	1 (0.3)	0.3	4 (0.4)	0.4
Disturbance in attention	1 (0.2)	0.2	4 (0.6)	0.6	0	0.0	4 (0.4)	0.4
Head discomfort	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Hypersomnia	0	0.0	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Paraesthesia	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Neuralgia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Hypoaesthesia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Syncope	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Migraine	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Coordination abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Neuromuscular blockade	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Restless legs syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tension headache	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Sciatica	3 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Memory impairment	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sedation complication	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cervicobrachial syndrome	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cognitive disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysgeusia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lethargy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lumbar radiculopathy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Migraine with aura	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neuropathy peripheral	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Periodic limb movement disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Amnesia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ataxia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Carotid artery stenosis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depressed level of consciousness	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ophthalmic migraine	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tremor	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	28 (4.6)	4.6	36 (5.8)	5.8	21 (6.8)	6.8	57 (6.2)	6.2
Nausea	7 (1.1)	1.1	5 (0.8)	0.8	8 (2.6)	2.6	13 (1.4)	1.4
Diarrhoea	8 (1.3)	1.3	11 (1.8)	1.8	2 (0.6)	0.6	13 (1.4)	1.4
Dry mouth	1 (0.2)	0.2	4 (0.6)	0.6	3 (1.0)	1.0	7 (0.8)	0.8
Vomiting	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (1.0)	1.0	6 (0.6)	0.6
Toothache	1 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	2 (0.6)	0.6	5 (0.5)	0.5

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=615 n (%)	study size-adjusted %	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=308 n (%)	study size-adjusted %	N=926 n (%)	study size-adjusted %
Abdominal pain upper	4 (0.7)	0.7	4 (0.6)	0.6	0	0.0	4 (0.4)	0.4
Dyspepsia	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Constipation	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Gastritis	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Abdominal pain	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Dental caries	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Dysphagia	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Haemorrhoids	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Abdominal discomfort	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Colitis ulcerative	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gingival pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hiatus hernia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal distension	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abdominal pain lower	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Chronic gastritis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Defaecation urgency	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Flatulence	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal pain	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Haemorrhoids thrombosed	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	37 (6.0)	6.0	32 (5.2)	5.2	18 (5.8)	5.8	50 (5.4)	5.4
Accidental overdose	9 (1.5)	1.5	11 (1.8)	1.8	8 (2.6)	2.6	19 (2.1)	2.1
Fall	11 (1.8)	1.8	5 (0.8)	0.8	1 (0.3)	0.3	6 (0.6)	0.6
Contusion	2 (0.3)	0.3	3 (0.5)	0.5	1 (0.3)	0.3	4 (0.4)	0.4
Overdose	0	0.0	3 (0.5)	0.5	1 (0.3)	0.3	4 (0.4)	0.4
Skin abrasion	0	0.0	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Ligament sprain	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Limb injury	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Procedural pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Inappropriate schedule of product administration	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Animal bite	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Face injury	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Heat stroke	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Post procedural haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Post procedural inflammation	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Upper limb fracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Foot fracture	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Joint injury	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Radius fracture	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin laceration	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tooth fracture	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=615 n (%)	study size-adjusted %	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=308 n (%)	study size-adjusted %	N=926 n (%)	study size-adjusted %
Arthropod sting	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dental restoration failure	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Incorrect disposal of product	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Muscle rupture	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Product dose omission issue	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropod bite	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hand fracture	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intentional overdose	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint dislocation	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Muscle strain	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rib fracture	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ankle fracture	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Meniscus injury	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Post-traumatic neck syndrome	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Procedural nausea	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Spinal column injury	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	25 (4.1)	4.1	26 (4.2)	4.2	21 (6.8)	6.8	47 (5.1)	5.1
Back pain	6 (1.0)	1.0	3 (0.5)	0.5	7 (2.3)	2.3	10 (1.1)	1.1
Pain in extremity	1 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	3 (1.0)	1.0	6 (0.6)	0.6
Myalgia	3 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	2 (0.6)	0.6	5 (0.5)	0.5
Arthralgia	3 (0.5)	0.5	4 (0.6)	0.6	1 (0.3)	0.3	5 (0.5)	0.5
Joint swelling	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.6)	0.6	4 (0.4)	0.4
Neck pain	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Osteoarthritis	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Spinal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Tendonitis	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Musculoskeletal stiffness	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Exostosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Limb discomfort	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Muscle twitching	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Spinal disorder	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Groin pain	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Muscle spasms	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Musculoskeletal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Myokymia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Osteonecrosis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Spinal osteoarthritis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropathy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Bursitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Costochondritis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intervertebral disc protrusion	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint noise	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint range of motion decreased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=926 n (%)	study size-adjusted %
Osteoporosis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rotator cuff syndrome	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	13 (2.1)	2.1	31 (5.0)	5.0	15 (4.9)	4.9	46 (5.0)	5.0
Fatigue	4 (0.7)	0.7	18 (2.9)	2.9	8 (2.6)	2.6	26 (2.8)	2.8
Oedema peripheral	0	0.0	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Influenza like illness	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Pyrexia	2 (0.3)	0.3	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Gait disturbance	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Medical device site erythema	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Hangover	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Medical device site bruise	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Polyp	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Feeling abnormal	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Peripheral swelling	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vessel puncture site haematoma	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Asthenia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Feeling hot	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vessel puncture site haemorrhage	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Discomfort	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Psychiatric disorders	17 (2.8)	2.8	26 (4.2)	4.2	6 (1.9)	1.9	32 (3.5)	3.5
Apathy	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.6)	0.6	4 (0.4)	0.4
Rapid eye movements sleep abnormal	0	0.0	0	0.0	3 (1.0)	1.0	3 (0.3)	0.3
Depressed mood	0	0.0	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Nightmare	2 (0.3)	0.3	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Insomnia	3 (0.5)	0.5	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Anxiety	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Hypnagogic hallucination	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Poor quality sleep	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Irritability	3 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abnormal dreams	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Confusional state	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Depressive symptom	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysphoria	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Feeling of despair	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hallucination, visual	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hallucinations, mixed	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Libido decreased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Psychomotor retardation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=615 n (%)	study size-adjusted %	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=308 n (%)	study size-adjusted %	N=926 n (%)	study size-adjusted %
Restlessness	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Schizophrenia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Suicidal ideation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Depression	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypervigilance	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Mood altered	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Panic attack	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Somnambulism	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations	22 (3.6)	3.6	16 (2.6)	2.6	14 (4.5)	4.5	30 (3.2)	3.2
Haemoglobin decreased	0	0.0	0	0.0	4 (1.3)	1.3	4 (0.4)	0.4
Blood thyroid stimulating hormone increased	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	3 (1.0)	1.0	4 (0.4)	0.4
Weight increased	5 (0.8)	0.8	2 (0.3)	0.3	2 (0.6)	0.6	4 (0.4)	0.4
Blood creatine phosphokinase increased	3 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Blood pressure increased	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Tandem gait test abnormal	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Blood bilirubin increased	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Electrocardiogram QT prolonged	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Lymphocyte count increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Blood creatinine increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Eosinophil count increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Glomerular filtration rate decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Blood urea increased	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Colonoscopy	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Bilirubin conjugated increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Intraocular pressure increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lymph node palpable	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
White blood cell count decreased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Angiocardiogram	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood calcium decreased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood glucose increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood uric acid increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Haemoglobin increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic enzyme increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=615 n (%)	study size-adjusted %	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=308 n (%)	study size-adjusted %	N=926 n (%)	study size-adjusted %
Thyroid hormones increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (1.3)	1.3	15 (2.4)	2.4	7 (2.3)	2.3	22 (2.4)	2.4
Pruritus	1 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	2 (0.6)	0.6	5 (0.5)	0.5
Rash	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Photosensitivity reaction	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Eczema	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Urticaria	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Acne	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Dermatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Dermatitis allergic	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperhidrosis	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Alopecia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dermatitis contact	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dry skin	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Erythema	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neurodermatitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Night sweats	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Rash pruritic	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin hyperpigmentation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Solar dermatitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hair growth abnormal	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Onychoclasis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Surgical and medical procedures	0	0.0	9 (1.5)	1.5	8 (2.6)	2.6	17 (1.8)	1.8
Tooth extraction	0	0.0	1 (0.2)	0.2	3 (1.0)	1.0	4 (0.4)	0.4
Endodontic procedure	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Abscess drainage	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Cataract operation	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Haemorrhoid operation	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Mechanical ventilation	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Ureteral stent insertion	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Goniotomy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Myomectomy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Shoulder operation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Urinary incontinence surgery	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Wisdom teeth removal	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Wrist surgery	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (1.6)	1.6	11 (1.8)	1.8	4 (1.3)	1.3	15 (1.6)	1.6
Cough	1 (0.2)	0.2	4 (0.6)	0.6	2 (0.6)	0.6	6 (0.6)	0.6
Oropharyngeal pain	4 (0.7)	0.7	4 (0.6)	0.6	0	0.0	4 (0.4)	0.4
Rhinitis allergic	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=615 n (%)	study size-adjusted %	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=308 n (%)	study size-adjusted %	N=926 n (%)	study size-adjusted %
Asthma	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Allergic cough	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Haemoptysis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinus congestion	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Nasal congestion	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pleurisy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sinus pain	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiac disorders	8 (1.3)	1.3	7 (1.1)	1.1	3 (1.0)	1.0	10 (1.1)	1.1
Supraventricular extrasystoles	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Arrhythmia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Cardiovascular disorder	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tachyarrhythmia	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Atrial fibrillation	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Palpitations	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cardiac arrest	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tachycardia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ventricular extrasystoles	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Atrial tachycardia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Atrioventricular block first degree	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sinus bradycardia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Supraventricular tachycardia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Eye disorders	6 (1.0)	1.0	5 (0.8)	0.8	3 (1.0)	1.0	8 (0.9)	0.9
Eye irritation	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Dry eye	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Cataract	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Blepharospasm	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ocular discomfort	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vision blurred	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vitreous floaters	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Conjunctival irritation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lacrimation increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Periorbital swelling	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	7 (1.1)	1.1	7 (1.1)	1.1	1 (0.3)	0.3	8 (0.9)	0.9
Decreased appetite	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Hyperglycaemia	3 (0.5)	0.5	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Dehydration	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Diabetes mellitus	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dyslipidaemia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperlipidaemia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypercholesterolaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=926 n (%)	study size-adjusted %
Hypertriglyceridaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vitamin D deficiency	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vascular disorders	6 (1.0)	1.0	4 (0.6)	0.6	3 (1.0)	1.0	7 (0.8)	0.8
Hypertension	5 (0.8)	0.8	3 (0.5)	0.5	1 (0.3)	0.3	4 (0.4)	0.4
Hot flush	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Varicose vein	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Hypotension	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypertensive crisis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ear and labyrinth disorders	5 (0.8)	0.8	2 (0.3)	0.3	4 (1.3)	1.3	6 (0.6)	0.6
Vertigo	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	2 (0.6)	0.6	4 (0.4)	0.4
Tinnitus	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2
Ear swelling	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Renal and urinary disorders	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	4 (1.3)	1.3	6 (0.6)	0.6
Renal impairment	0	0.0	0	0.0	2 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2
Nocturia	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Renal colic	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Nephrolithiasis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Urinary retention	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Bladder discomfort	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Endocrine disorders	4 (0.7)	0.7	2 (0.3)	0.3	2 (0.6)	0.6	4 (0.4)	0.4
Hypothyroidism	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Thyroid mass	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Thyroiditis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperthyroidism	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2
Anaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Lymphadenitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Increased tendency to bruise	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Immune system disorders	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Seasonal allergy	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Dust allergy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Reproductive system and breast disorders	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Bartholin's cyst	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Prostatomegaly	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysmenorrhoea	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=615 n (%)	study size-adjusted %	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=308 n (%)	study size-adjusted %	N=926 n (%)	study size-adjusted %
Menopausal symptoms	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Adenocarcinoma of colon	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Basal cell carcinoma	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hepatobiliary disorders	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cholelithiasis	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic steatosis	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Biliary dilatation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic cyst	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Product issues	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Product after taste	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.2-2 を改変

表 7-25. TEAE の発現頻度（全体）

	プラセボ (pooled) N=779		ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833		ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572		ダリドレキサント total N=1405	
	n (%)	study size-adjusted %	n (%)	study size-adjusted %	n (%)	study size-adjusted %	n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	266 (34.1)	34.1	322 (38.7)	38.7	236 (41.3)	41.3	558 (39.7)	39.7
Nervous system disorders	57 (7.3)	7.3	103 (12.4)	12.4	84 (14.7)	14.7	187 (13.3)	13.3
Headache	24 (3.1)	3.1	41 (4.9)	4.9	37 (6.5)	6.5	78 (5.6)	5.6
Somnolence	15 (1.9)	1.9	34 (4.1)	4.1	32 (5.6)	5.6	66 (4.7)	4.7
Dizziness	8 (1.0)	1.0	14 (1.7)	1.7	13 (2.3)	2.3	27 (1.9)	1.9
Sleep paralysis	0	0.0	3 (0.4)	0.4	3 (0.5)	0.5	6 (0.4)	0.4
Head discomfort	1 (0.1)	0.1	3 (0.4)	0.4	2 (0.3)	0.3	5 (0.4)	0.4
Disturbance in attention	1 (0.1)	0.1	4 (0.5)	0.5	0	0.0	4 (0.3)	0.3
Cervicobrachial syndrome	0	0.0	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Hypersomnia	0	0.0	3 (0.4)	0.4	0	0.0	3 (0.2)	0.2
Tension headache	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Paraesthesia	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Sedation complication	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Carpal tunnel syndrome	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Neuralgia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Restless legs syndrome	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Amnesia	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Hypoaesthesia	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Syncope	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Migraine	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cervical radiculopathy	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Coordination abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Neuromuscular blockade	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Peripheral nerve palsy	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Sciatica	3 (0.4)	0.4	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Memory impairment	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cognitive disorder	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysaesthesia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysgeusia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Guillain-Barre syndrome	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lethargy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lumbar radiculopathy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Migraine with aura	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neuropathy peripheral	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Periodic limb movement disorder	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ataxia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Carotid artery stenosis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depressed level of consciousness	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Ophthalmic migraine	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tremor	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Infections and infestations	91 (11.7)	11.7	82 (9.8)	9.8	70 (12.2)	12.2	152 (10.8)	10.8
Nasopharyngitis	45 (5.8)	5.8	46 (5.5)	5.5	26 (4.5)	4.5	72 (5.1)	5.1
Influenza	6 (0.8)	0.8	8 (1.0)	1.0	4 (0.7)	0.7	12 (0.9)	0.9
COVID-19	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	8 (1.4)	1.4	9 (0.6)	0.6
Bronchitis	4 (0.5)	0.5	3 (0.4)	0.4	5 (0.9)	0.9	8 (0.6)	0.6
Gastroenteritis	2 (0.3)	0.3	3 (0.4)	0.4	5 (0.9)	0.9	8 (0.6)	0.6
Upper respiratory tract infection	11 (1.4)	1.4	4 (0.5)	0.5	2 (0.3)	0.3	6 (0.4)	0.4
Gastrointestinal infection	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Pulpitis dental	0	0.0	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Cystitis	2 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Sinusitis	2 (0.3)	0.3	3 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2	4 (0.3)	0.3
Coronavirus infection	0	0.0	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (0.2)	0.2
Conjunctivitis	3 (0.4)	0.4	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Rhinitis	3 (0.4)	0.4	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Urinary tract infection	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Herpes simplex	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Periodontitis	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Gastroenteritis viral	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Herpes zoster	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Tonsillitis	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Gingivitis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hordeolum	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Pharyngitis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Bacterial vaginosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Diverticulitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Tinea versicolour	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Tooth abscess	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Respiratory tract infection	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Viral infection	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abscess jaw	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gastrointestinal viral infection	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Otitis media	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pharyngitis streptococcal	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinusitis bacterial	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tinea infection	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Viral pharyngitis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Acute sinusitis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Anal abscess	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Labyrinthitis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Laryngitis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nail infection	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=779 n (%)	study size-adjusted %	N=833 n (%)	study size-adjusted %	N=572 n (%)	study size-adjusted %	N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Oral herpes	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pneumonia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tooth infection	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	17 (2.2)	2.2	52 (6.2)	6.2	49 (8.6)	8.6	101 (7.2)	7.2
Pyrexia	4 (0.5)	0.5	19 (2.3)	2.3	17 (3.0)	3.0	36 (2.6)	2.6
Fatigue	4 (0.5)	0.5	18 (2.2)	2.2	9 (1.6)	1.6	27 (1.9)	1.9
Malaise	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	10 (1.7)	1.7	11 (0.8)	0.8
Feeling abnormal	2 (0.3)	0.3	5 (0.6)	0.6	1 (0.2)	0.2	6 (0.4)	0.4
Vaccination site pain	0	0.0	2 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	5 (0.4)	0.4
Injection site pain	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Oedema peripheral	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Influenza like illness	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Feeling cold	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Thirst	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Peripheral swelling	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Gait disturbance	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Medical device site erythema	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hangover	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Injection site swelling	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Medical device site bruise	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Pain	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Polyp	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Vaccination site swelling	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Withdrawal syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Vessel puncture site haematoma	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Asthenia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Chest discomfort	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Feeling hot	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Oedema	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vessel puncture site haemorrhage	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Discomfort	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	31 (4.0)	4.0	38 (4.6)	4.6	45 (7.9)	7.9	83 (5.9)	5.9
Back pain	6 (0.8)	0.8	6 (0.7)	0.7	13 (2.3)	2.3	19 (1.4)	1.4
Myalgia	4 (0.5)	0.5	6 (0.7)	0.7	5 (0.9)	0.9	11 (0.8)	0.8
Pain in extremity	1 (0.1)	0.1	5 (0.6)	0.6	5 (0.9)	0.9	10 (0.7)	0.7
Arthralgia	3 (0.4)	0.4	5 (0.6)	0.6	4 (0.7)	0.7	9 (0.6)	0.6
Osteoarthritis	2 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	5 (0.4)	0.4
Muscle spasms	3 (0.4)	0.4	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Neck pain	2 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Joint swelling	0	0.0	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=779 n (%)	study size-adjusted %	N=833 n (%)	study size-adjusted %	N=572 n (%)	study size-adjusted %	N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Periarthritis	0	0.0	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (0.2)	0.2
Lumbar spinal stenosis	0	0.0	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Spinal osteoarthritis	0	0.0	3 (0.4)	0.4	0	0.0	3 (0.2)	0.2
Musculoskeletal stiffness	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Spinal pain	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Tendonitis	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dupuytren's contracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Exostosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Fasciitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Limb discomfort	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Muscle twitching	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Musculoskeletal chest pain	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Spinal disorder	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Groin pain	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Spondylolisthesis	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Musculoskeletal pain	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Myokymia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Osteonecrosis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropathy	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Bursitis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Costochondritis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intervertebral disc protrusion	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint noise	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint range of motion decreased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Osteoporosis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rotator cuff syndrome	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	31 (4.0)	4.0	45 (5.4)	5.4	36 (6.3)	6.3	81 (5.8)	5.8
Nausea	7 (0.9)	0.9	7 (0.8)	0.8	13 (2.3)	2.3	20 (1.4)	1.4
Diarrhoea	8 (1.0)	1.0	13 (1.6)	1.6	6 (1.0)	1.0	19 (1.4)	1.4
Constipation	1 (0.1)	0.1	6 (0.7)	0.7	3 (0.5)	0.5	9 (0.6)	0.6
Dry mouth	1 (0.1)	0.1	4 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	7 (0.5)	0.5
Vomiting	0	0.0	3 (0.4)	0.4	3 (0.5)	0.5	6 (0.4)	0.4
Toothache	1 (0.1)	0.1	3 (0.4)	0.4	2 (0.3)	0.3	5 (0.4)	0.4
Abdominal pain upper	6 (0.8)	0.8	4 (0.5)	0.5	0	0.0	4 (0.3)	0.3
Dyspepsia	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Abdominal discomfort	0	0.0	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Dental caries	0	0.0	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.1)	0.1	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Haemorrhoids	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Gastritis	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Abdominal pain	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=779 n (%)	study size-adjusted %	N=833 n (%)	study size-adjusted %	N=572 n (%)	study size-adjusted %	N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Anal fissure	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Aphthous ulcer	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cheilitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dysphagia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Stomatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Colitis ulcerative	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gastrointestinal disorder	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gingival pain	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hiatus hernia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal distension	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abdominal pain lower	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Chronic gastritis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Defaecation urgency	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Flatulence	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal pain	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Haemorrhoids thrombosed	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Large intestine polyp	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	39 (5.0)	5.0	36 (4.3)	4.3	27 (4.7)	4.7	63 (4.5)	4.5
Accidental overdose	9 (1.2)	1.2	11 (1.3)	1.3	8 (1.4)	1.4	19 (1.4)	1.4
Contusion	3 (0.4)	0.4	4 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	7 (0.5)	0.5
Fall	11 (1.4)	1.4	5 (0.6)	0.6	1 (0.2)	0.2	6 (0.4)	0.4
Overdose	0	0.0	4 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	5 (0.4)	0.4
Ligament sprain	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Procedural pain	0	0.0	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Skin abrasion	0	0.0	3 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2	4 (0.3)	0.3
Limb injury	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Arthropod bite	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Inappropriate schedule of product administration	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Animal bite	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Face injury	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Heat stroke	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Lower limb fracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Post procedural haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Post procedural inflammation	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Subdural haematoma	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Traumatic haematoma	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Upper limb fracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Wound contamination	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Foot fracture	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Joint injury	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Radius fracture	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin laceration	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Tooth fracture	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropod sting	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dental restoration failure	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Exposure during pregnancy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Incorrect disposal of product	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Muscle rupture	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Product dose omission issue	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hand fracture	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intentional overdose	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint dislocation	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Muscle strain	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rib fracture	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ankle fracture	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Meniscus injury	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Post-traumatic neck syndrome	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Procedural nausea	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Spinal column injury	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Wound	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations	30 (3.9)	3.9	25 (3.0)	3.0	26 (4.5)	4.5	51 (3.6)	3.6
Blood creatine phosphokinase increased	5 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2	7 (1.2)	1.2	9 (0.6)	0.6
Blood thyroid stimulating hormone increased	2 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2	4 (0.7)	0.7	6 (0.4)	0.4
Weight increased	5 (0.6)	0.6	3 (0.4)	0.4	3 (0.5)	0.5	6 (0.4)	0.4
Haemoglobin decreased	0	0.0	0	0.0	4 (0.7)	0.7	4 (0.3)	0.3
Blood bilirubin increased	0	0.0	3 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2	4 (0.3)	0.3
Blood pressure increased	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Tandem gait test abnormal	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
White blood cell count decreased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Blood triglycerides increased	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Electrocardiogram QT prolonged	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Liver function test increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Lymphocyte count increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Blood creatinine increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Blood potassium decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Blood potassium increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Eosinophil count increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Glomerular filtration rate decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Platelet count decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Thyroid function test abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Thyroid hormones decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=779 n (%)	study size-adjusted %	N=833 n (%)	study size-adjusted %	N=572 n (%)	study size-adjusted %	N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (0.5)	0.5	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Blood urea increased	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Colonoscopy	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Bilirubin conjugated increased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Intraocular pressure increased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lymph node palpable	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Prothrombin time ratio increased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Thyroxine free decreased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
White blood cell count increased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Alanine aminotransferase increased	3 (0.4)	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood uric acid increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Angiocardiogram	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood calcium decreased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood glucose increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Haemoglobin increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic enzyme increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Thyroid hormones increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Psychiatric disorders	18 (2.3)	2.3	30 (3.6)	3.6	14 (2.4)	2.4	44 (3.1)	3.1
Nightmare	2 (0.3)	0.3	5 (0.6)	0.6	5 (0.9)	0.9	10 (0.7)	0.7
Apathy	0	0.0	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Rapid eye movements sleep abnormal	0	0.0	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (0.2)	0.2
Anxiety	2 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Depressed mood	0	0.0	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Insomnia	3 (0.4)	0.4	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Hypnagogic hallucination	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Poor quality sleep	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Depression	3 (0.4)	0.4	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Discouragement	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Irritability	3 (0.4)	0.4	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abnormal dreams	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Anxiety disorder	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Confusional state	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Depressive symptom	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysphoria	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Feeling of despair	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hallucination, visual	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hallucinations, mixed	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Libido decreased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Psychomotor retardation	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=779 n (%)	study size-adjusted %	N=833 n (%)	study size-adjusted %	N=572 n (%)	study size-adjusted %	N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Restlessness	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Schizophrenia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Stress	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Suicidal ideation	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypervigilance	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Mood altered	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Panic attack	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sleep inertia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Somnambulism	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (1.3)	1.3	18 (2.2)	2.2	12 (2.1)	2.1	30 (2.1)	2.1
Pruritus	2 (0.3)	0.3	3 (0.4)	0.4	2 (0.3)	0.3	5 (0.4)	0.4
Rash	1 (0.1)	0.1	3 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2	4 (0.3)	0.3
Eczema	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Dermatitis	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Dermatitis contact	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Photosensitivity reaction	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Urticaria	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Acne	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Eczema asteatotic	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Miliaria	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Seborrhoeic dermatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Urticaria chronic	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dermatitis allergic	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperhidrosis	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Alopecia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dry skin	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Erythema	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neurodermatitis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Night sweats	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Rash pruritic	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin hyperpigmentation	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Solar dermatitis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hair growth abnormal	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Onychoclasis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (1.4)	1.4	14 (1.7)	1.7	8 (1.4)	1.4	22 (1.6)	1.6
Cough	2 (0.3)	0.3	4 (0.5)	0.5	2 (0.3)	0.3	6 (0.4)	0.4
Rhinitis allergic	0	0.0	2 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	5 (0.4)	0.4
Oropharyngeal pain	4 (0.5)	0.5	4 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	5 (0.4)	0.4
Asthma	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=779 n (%)	study size-adjusted %	N=833 n (%)	study size-adjusted %	N=572 n (%)	study size-adjusted %	N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Nasal congestion	3 (0.4)	0.4	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Allergic cough	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Haemoptysis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Idiopathic pulmonary fibrosis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinus congestion	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Upper respiratory tract inflammation	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pleurisy	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sinus pain	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	7 (0.9)	0.9	11 (1.3)	1.3	9 (1.6)	1.6	20 (1.4)	1.4
Decreased appetite	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Hyperuricaemia	0	0.0	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Hyperglycaemia	3 (0.4)	0.4	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Dyslipidaemia	0	0.0	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Gout	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hyperphagia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dehydration	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Diabetes mellitus	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperlipidaemia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypercholesterolaemia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypertriglyceridaemia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vitamin D deficiency	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Surgical and medical procedures	0	0.0	9 (1.1)	1.1	8 (1.4)	1.4	17 (1.2)	1.2
Tooth extraction	0	0.0	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Endodontic procedure	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Abscess drainage	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cataract operation	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Haemorrhoid operation	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Mechanical ventilation	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Ureteral stent insertion	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Goniotomy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Myomectomy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Shoulder operation	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Urinary incontinence surgery	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Wisdom teeth removal	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Wrist surgery	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cardiac disorders	9 (1.2)	1.2	8 (1.0)	1.0	7 (1.2)	1.2	15 (1.1)	1.1
Supraventricular extrasystoles	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Arrhythmia	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Ventricular extrasystoles	3 (0.4)	0.4	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Acute coronary syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=779 n (%)	study size-adjusted %	N=833 n (%)	study size-adjusted %	N=572 n (%)	study size-adjusted %	N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Angina unstable	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Bundle branch block right	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cardiovascular disorder	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Tachyarrhythmia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Atrial fibrillation	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Palpitations	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tachycardia	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cardiac arrest	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Mitral valve incompetence	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Atrial tachycardia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Atrioventricular block first degree	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sinus bradycardia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Supraventricular tachycardia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Immune system disorders	2 (0.3)	0.3	4 (0.5)	0.5	8 (1.4)	1.4	12 (0.9)	0.9
Immunisation reaction	0	0.0	2 (0.2)	0.2	7 (1.2)	1.2	9 (0.6)	0.6
Seasonal allergy	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Dust allergy	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vascular disorders	6 (0.8)	0.8	5 (0.6)	0.6	7 (1.2)	1.2	12 (0.9)	0.9
Hypertension	5 (0.6)	0.6	4 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	5 (0.4)	0.4
Hot flush	1 (0.1)	0.1	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Hypotension	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Aortic dissection	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Essential hypertension	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Varicose vein	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hypertensive crisis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Eye disorders	7 (0.9)	0.9	5 (0.6)	0.6	5 (0.9)	0.9	10 (0.7)	0.7
Eye irritation	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Dry eye	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Asthenopia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cataract	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Glaucoma	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Retinal haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Blepharospasm	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ocular discomfort	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vision blurred	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vitreous floaters	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Conjunctival irritation	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Eye haemorrhage	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lacrimation increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Periorbital swelling	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Renal and urinary disorders	2 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2	7 (1.2)	1.2	9 (0.6)	0.6
Renal impairment	0	0.0	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (0.2)	0.2
Nocturia	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Calculus bladder	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Renal colic	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Nephrolithiasis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Urinary retention	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Bladder discomfort	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ear and labyrinth disorders	6 (0.8)	0.8	2 (0.2)	0.2	6 (1.0)	1.0	8 (0.6)	0.6
Vertigo	3 (0.4)	0.4	2 (0.2)	0.2	4 (0.7)	0.7	6 (0.4)	0.4
Tinnitus	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Ear swelling	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	4 (0.5)	0.5	1 (0.1)	0.1	5 (0.9)	0.9	6 (0.4)	0.4
Anaemia	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Iron deficiency anaemia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Eosinophilia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Lymphadenitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Increased tendency to bruise	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Endocrine disorders	5 (0.6)	0.6	3 (0.4)	0.4	3 (0.5)	0.5	6 (0.4)	0.4
Hypothyroidism	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Autoimmune thyroiditis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Thyroid mass	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Late onset hypogonadism syndrome	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Thyroiditis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperthyroidism	3 (0.4)	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Reproductive system and breast disorders	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	4 (0.7)	0.7	5 (0.4)	0.4
Bartholin's cyst	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Benign prostatic hyperplasia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Menstruation irregular	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Polycystic ovaries	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Prostatomegaly	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysmenorrhoea	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Menopausal symptoms	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatobiliary disorders	4 (0.5)	0.5	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Hepatic function abnormal	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Cholangitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1

	プラセボ (pooled) N=779		ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833		ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572		ダリドレキサント total N=1405	
	n (%)	study size-adjusted %	n (%)	study size-adjusted %	n (%)	study size-adjusted %	n (%)	study size-adjusted %
Cholelithiasis	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic steatosis	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Biliary dilatation	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic cyst	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Adenocarcinoma of colon	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Benign neoplasm of skin	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Basal cell carcinoma	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Social circumstances	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Menopause	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Product issues	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Product after taste	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.2-3 を改変

表 7-26. 発生時期別の TEAE（日本人）

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	37 (22.6)	22.6	44 (20.5)	20.5	71 (26.9)	26.9	115 (24.0)	24.0
Nervous system disorders	6 (3.7)	3.7	17 (7.9)	7.9	33 (12.5)	12.5	50 (10.4)	10.4
Somnolence	3 (1.8)	1.8	12 (5.6)	5.6	24 (9.1)	9.1	36 (7.5)	7.5
Headache	1 (0.6)	0.6	4 (1.9)	1.9	5 (1.9)	1.9	9 (1.9)	1.9
Dizziness	1 (0.6)	0.6	0	0.0	5 (1.9)	1.9	5 (1.0)	1.0
Sleep paralysis	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Head discomfort	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Cervical radiculopathy	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Sedation complication	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Dysaesthesia	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Guillain-Barre syndrome	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Hypoaesthesia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	2 (1.2)	1.2	12 (5.6)	5.6	11 (4.2)	4.2	23 (4.8)	4.8
Pyrexia	1 (0.6)	0.6	9 (4.2)	4.2	1 (0.4)	0.4	10 (2.1)	2.1
Malaise	0	0.0	0	0.0	6 (2.3)	2.3	6 (1.3)	1.3
Feeling abnormal	0	0.0	3 (1.4)	1.4	0	0.0	3 (0.6)	0.6
Vaccination site pain	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Oedema peripheral	1 (0.6)	0.6	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Fatigue	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Thirst	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Gastrointestinal disorders	2 (1.2)	1.2	3 (1.4)	1.4	7 (2.7)	2.7	10 (2.1)	2.1
Nausea	0	0.0	0	0.0	3 (1.1)	1.1	3 (0.6)	0.6
Constipation	0	0.0	2 (0.9)	0.9	1 (0.4)	0.4	3 (0.6)	0.6
Diarrhoea	0	0.0	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Anal fissure	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Cheilitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Stomatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Haemorrhoids	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Abdominal pain upper	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Large intestine polyp	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Infections and infestations	3 (1.8)	1.8	2 (0.9)	0.9	7 (2.7)	2.7	9 (1.9)	1.9
COVID-19	2 (1.2)	1.2	0	0.0	3 (1.1)	1.1	3 (0.6)	0.6
Gastroenteritis	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Cystitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Herpes simplex	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Herpes zoster	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Nasopharyngitis	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (3.7)	3.7	4 (1.9)	1.9	5 (1.9)	1.9	9 (1.9)	1.9
Back pain	0	0.0	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Arthralgia	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Muscle spasms	2 (1.2)	1.2	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Pain in extremity	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Myalgia	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Spinal osteoarthritis	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Musculoskeletal stiffness	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Neck pain	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Osteoarthritis	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations	8 (4.9)	4.9	1 (0.5)	0.5	7 (2.7)	2.7	8 (1.7)	1.7
Blood creatine phosphokinase increased	2 (1.2)	1.2	0	0.0	3 (1.1)	1.1	3 (0.6)	0.6
Blood potassium decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Blood potassium increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Platelet count decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Thyroid function test abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
White blood cell count decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Prothrombin time ratio increased	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.2)	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Liver function test increased	2 (1.2)	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood uric acid increased	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Psychiatric disorders	1 (0.6)	0.6	3 (1.4)	1.4	4 (1.5)	1.5	7 (1.5)	1.5
Nightmare	0	0.0	2 (0.9)	0.9	3 (1.1)	1.1	5 (1.0)	1.0
Discouragement	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Stress	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Sleep inertia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	0	0.0	3 (1.4)	1.4	4 (1.5)	1.5	7 (1.5)	1.5
Hyperuricaemia	0	0.0	2 (0.9)	0.9	1 (0.4)	0.4	3 (0.6)	0.6
Gout	0	0.0	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Decreased appetite	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Hyperglycaemia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.2)	1.2	3 (1.4)	1.4	1 (0.4)	0.4	4 (0.8)	0.8
Rash	1 (0.6)	0.6	2 (0.9)	0.9	0	0.0	2 (0.4)	0.4
Miliaria	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Eczema	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Pruritus	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.2)	1.2	0	0.0	3 (1.1)	1.1	3 (0.6)	0.6
Contusion	1 (0.6)	0.6	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Arthropod bite	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Ligament sprain	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Lower limb fracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Wound	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	2 (0.8)	0.8	3 (0.6)	0.6
Nasal congestion	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Rhinitis allergic	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Upper respiratory tract inflammation	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Cough	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Eye disorders	1 (0.6)	0.6	0	0.0	2 (0.8)	0.8	2 (0.4)	0.4
Asthenopia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Eye irritation	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Retinal haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Eye haemorrhage	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiac disorders	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	1 (0.4)	0.4	2 (0.4)	0.4
Ventricular extrasystoles	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Mitral valve incompetence	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Tachycardia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	2 (1.2)	1.2	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Eosinophilia	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Anaemia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Iron deficiency anaemia	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ear and labyrinth disorders	1 (0.6)	0.6	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Vertigo	1 (0.6)	0.6	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Hepatobiliary disorders	1 (0.6)	0.6	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Cholangitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Hepatic function abnormal	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Renal and urinary disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Renal impairment	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Vascular disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Essential hypertension	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Immune system disorders	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Immunisation reaction	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Endocrine disorders	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hyperthyroidism	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=18 n (%)	study size-adjusted %	N=70 n (%)	study size-adjusted %	N=116 n (%)	study size-adjusted %	N=186 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	1 (5.6)	5.6	10 (14.3)	14.3	28 (24.1)	24.1	38 (20.4)	20.4
General disorders and administration site conditions	0	0.0	2 (2.9)	2.9	9 (7.8)	7.8	11 (5.9)	5.9
Pyrexia	0	0.0	2 (2.9)	2.9	6 (5.2)	5.2	8 (4.3)	4.3
Injection site pain	0	0.0	0	0.0	3 (2.6)	2.6	3 (1.6)	1.6
Injection site swelling	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Peripheral swelling	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Thirst	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0.0	1 (1.4)	1.4	8 (6.9)	6.9	9 (4.8)	4.8

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=18 n (%)	study size-adjusted %	N=70 n (%)	study size-adjusted %	N=116 n (%)	study size-adjusted %	N=186 n (%)	study size-adjusted %
Osteoarthritis	0	0.0	0	0.0	2 (1.7)	1.7	2 (1.1)	1.1
Back pain	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Dupuytren's contracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Fasciitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Lumbar spinal stenosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Myalgia	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Neck pain	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Pain in extremity	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Periarthritis	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Musculoskeletal stiffness	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.5)	0.5
Nervous system disorders	1 (5.6)	5.6	3 (4.3)	4.3	5 (4.3)	4.3	8 (4.3)	4.3
Headache	0	0.0	1 (1.4)	1.4	3 (2.6)	2.6	4 (2.2)	2.2
Somnolence	1 (5.6)	5.6	1 (1.4)	1.4	1 (0.9)	0.9	2 (1.1)	1.1
Peripheral nerve palsy	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Dizziness	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.5)	0.5
Infections and infestations	0	0.0	0	0.0	4 (3.4)	3.4	4 (2.2)	2.2
Bronchitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Conjunctivitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Coronavirus infection	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Tonsillitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Upper respiratory tract infection	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Investigations	0	0.0	3 (4.3)	4.3	1 (0.9)	0.9	4 (2.2)	2.2
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Blood bilirubin increased	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.5)	0.5
Blood triglycerides increased	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.5)	0.5
Thyroxine free decreased	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.5)	0.5
Immune system disorders	0	0.0	1 (1.4)	1.4	2 (1.7)	1.7	3 (1.6)	1.6
Immunisation reaction	0	0.0	0	0.0	2 (1.7)	1.7	2 (1.1)	1.1
Seasonal allergy	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.5)	0.5
Metabolism and nutrition disorders	0	0.0	0	0.0	2 (1.7)	1.7	2 (1.1)	1.1
Hyperphagia	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Hyperuricaemia	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Cardiac disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Acute coronary syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Endocrine disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Autoimmune thyroiditis	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Hepatobiliary disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Hepatic function abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Injury, poisoning and procedural complications	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Ligament sprain	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Benign neoplasm of skin	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Psychiatric disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=18 n (%)	study size-adjusted %	N=70 n (%)	study size-adjusted %	N=116 n (%)	study size-adjusted %	N=186 n (%)	study size-adjusted %
Depression	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Dermatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Vascular disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Hypotension	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Gastrointestinal disorders	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.5)	0.5
Diarrhoea	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.5)	0.5

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=48 n (%)	study size-adjusted %	N=90 n (%)	study size-adjusted %	N=138 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	13 (27.1)	27.1	31 (34.4)	34.4	44 (31.9)	31.9
General disorders and administration site conditions	-	-	4 (8.3)	8.3	8 (8.9)	8.9	12 (8.7)	8.7
Pyrexia	-	-	4 (8.3)	8.3	4 (4.4)	4.4	8 (5.8)	5.8
Vaccination site pain	-	-	1 (2.1)	2.1	2 (2.2)	2.2	3 (2.2)	2.2
Malaise	-	-	0	0.0	2 (2.2)	2.2	2 (1.4)	1.4
Feeling cold	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Vaccination site swelling	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Injection site pain	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	-	4 (8.3)	8.3	6 (6.7)	6.7	10 (7.2)	7.2
Arthralgia	-	-	0	0.0	2 (2.2)	2.2	2 (1.4)	1.4
Lumbar spinal stenosis	-	-	2 (4.2)	4.2	0	0.0	2 (1.4)	1.4
Pain in extremity	-	-	2 (4.2)	4.2	0	0.0	2 (1.4)	1.4
Back pain	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Muscle spasms	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Musculoskeletal chest pain	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Myalgia	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Osteoarthritis	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Spinal osteoarthritis	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Spondylolisthesis	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Nervous system disorders	-	-	4 (8.3)	8.3	5 (5.6)	5.6	9 (6.5)	6.5
Headache	-	-	1 (2.1)	2.1	4 (4.4)	4.4	5 (3.6)	3.6
Amnesia	-	-	2 (4.2)	4.2	0	0.0	2 (1.4)	1.4
Dizziness	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Carpal tunnel syndrome	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Infections and infestations	-	-	2 (4.2)	4.2	4 (4.4)	4.4	6 (4.3)	4.3
Coronavirus infection	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Gastroenteritis	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Nasopharyngitis	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Periodontitis	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Pulpitis dental	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Cystitis	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=48 n (%)	study size-adjusted %	N=90 n (%)	study size-adjusted %	N=138 n (%)	study size-adjusted %
Otitis media	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Gastrointestinal disorders	-	-	1 (2.1)	2.1	4 (4.4)	4.4	5 (3.6)	3.6
Abdominal discomfort	-	-	0	0.0	2 (2.2)	2.2	2 (1.4)	1.4
Constipation	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Diarrhoea	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Gastrooesophageal reflux disease	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Nausea	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Dental caries	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Injury, poisoning and procedural complications	-	-	1 (2.1)	2.1	4 (4.4)	4.4	5 (3.6)	3.6
Procedural pain	-	-	1 (2.1)	2.1	1 (1.1)	1.1	2 (1.4)	1.4
Subdural haematoma	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Traumatic haematoma	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Wound contamination	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Reproductive system and breast disorders	-	-	0	0.0	3 (3.3)	3.3	3 (2.2)	2.2
Benign prostatic hyperplasia	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Menstruation irregular	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Polycystic ovaries	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	-	2 (4.2)	4.2	1 (1.1)	1.1	3 (2.2)	2.2
Asthma	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Rhinitis allergic	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Upper respiratory tract inflammation	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Renal and urinary disorders	-	-	0	0.0	2 (2.2)	2.2	2 (1.4)	1.4
Calculus bladder	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Nocturia	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Ear and labyrinth disorders	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Vertigo	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Eczema asteatotic	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Urticaria chronic	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Vascular disorders	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Aortic dissection	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Blood and lymphatic system disorders	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Anaemia	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Hepatobiliary disorders	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Hepatic function abnormal	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Investigations	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Weight increased	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Metabolism and nutrition disorders	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=48 n (%)	study size-adjusted %	N=90 n (%)	study size-adjusted %	N=138 n (%)	study size-adjusted %
Dyslipidaemia	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Social circumstances	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7
Menopause	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7

Subgroup: 6 month - < 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=46 n (%)	study size-adjusted %	N=85 n (%)	study size-adjusted %	N=131 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	17 (37.0)	37.0	34 (40.0)	40.0	51 (38.9)	38.9
General disorders and administration site conditions	-	-	6 (13.0)	13.0	11 (12.9)	12.9	17 (13.0)	13.0
Pyrexia	-	-	4 (8.7)	8.7	8 (9.4)	9.4	12 (9.2)	9.2
Malaise	-	-	0	0.0	2 (2.4)	2.4	2 (1.5)	1.5
Feeling abnormal	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Vaccination site pain	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Feeling cold	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Pain	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Oedema	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Nervous system disorders	-	-	3 (6.5)	6.5	11 (12.9)	12.9	14 (10.7)	10.7
Headache	-	-	3 (6.5)	6.5	8 (9.4)	9.4	11 (8.4)	8.4
Carpal tunnel syndrome	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Dizziness	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Somnolence	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Infections and infestations	-	-	4 (8.7)	8.7	8 (9.4)	9.4	12 (9.2)	9.2
Nasopharyngitis	-	-	3 (6.5)	6.5	1 (1.2)	1.2	4 (3.1)	3.1
COVID-19	-	-	1 (2.2)	2.2	2 (2.4)	2.4	3 (2.3)	2.3
Cystitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Gingivitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Herpes simplex	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Periodontitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Pulpitis dental	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Sinusitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	-	4 (8.7)	8.7	4 (4.7)	4.7	8 (6.1)	6.1
Myalgia	-	-	2 (4.3)	4.3	1 (1.2)	1.2	3 (2.3)	2.3
Back pain	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Muscle spasms	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Periarthritis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Gastrointestinal disorders	-	-	1 (2.2)	2.2	4 (4.7)	4.7	5 (3.8)	3.8
Diarrhoea	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Aphthous ulcer	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Dental caries	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Nausea	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Injury, poisoning and procedural complications	-	-	3 (6.5)	6.5	2 (2.4)	2.4	5 (3.8)	3.8
Contusion	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5

Subgroup: 6 month - < 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=46 n (%)	study size-adjusted %	N=85 n (%)	study size-adjusted %	N=131 n (%)	study size-adjusted %
Skin abrasion	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Exposure during pregnancy	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Overdose	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Investigations	-	-	1 (2.2)	2.2	3 (3.5)	3.5	4 (3.1)	3.1
Blood bilirubin increased	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Blood creatine phosphokinase increased	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Weight increased	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Blood triglycerides increased	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Immune system disorders	-	-	0	0.0	3 (3.5)	3.5	3 (2.3)	2.3
Immunisation reaction	-	-	0	0.0	3 (3.5)	3.5	3 (2.3)	2.3
Metabolism and nutrition disorders	-	-	0	0.0	3 (3.5)	3.5	3 (2.3)	2.3
Decreased appetite	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Dyslipidaemia	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Hyperuricaemia	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Type 2 diabetes mellitus	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	-	0	0.0	3 (3.5)	3.5	3 (2.3)	2.3
Dermatitis contact	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Eczema	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Seborrhoeic dermatitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	-	1 (2.2)	2.2	2 (2.4)	2.4	3 (2.3)	2.3
Oropharyngeal pain	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Rhinitis allergic	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Idiopathic pulmonary fibrosis	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Vascular disorders	-	-	1 (2.2)	2.2	2 (2.4)	2.4	3 (2.3)	2.3
Hot flush	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Hypotension	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Hypertension	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Blood and lymphatic system disorders	-	-	0	0.0	2 (2.4)	2.4	2 (1.5)	1.5
Anaemia	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Iron deficiency anaemia	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Cardiac disorders	-	-	0	0.0	2 (2.4)	2.4	2 (1.5)	1.5
Angina unstable	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Bundle branch block right	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Eye disorders	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Glaucoma	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Psychiatric disorders	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Anxiety	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Endocrine disorders	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Late onset hypogonadism syndrome	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8

Subgroup: >= 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=36 n (%)	study size-adjusted %	N=66 n (%)	study size-adjusted %	N=102 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	2 (5.6)	5.6	12 (18.2)	18.2	14 (13.7)	13.7
Infections and infestations	-	-	0	0.0	4 (6.1)	6.1	4 (3.9)	3.9
COVID-19	-	-	0	0.0	2 (3.0)	3.0	2 (2.0)	2.0
Bronchitis	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Coronavirus infection	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Immune system disorders	-	-	0	0.0	3 (4.5)	4.5	3 (2.9)	2.9
Immunisation reaction	-	-	0	0.0	3 (4.5)	4.5	3 (2.9)	2.9
General disorders and administration site conditions	-	-	0	0.0	2 (3.0)	3.0	2 (2.0)	2.0
Injection site swelling	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Pyrexia	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	-	0	0.0	2 (3.0)	3.0	2 (2.0)	2.0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Periarthritis	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Investigations	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Blood creatine phosphokinase increased	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Liver function test increased	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Thyroid hormones decreased	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Metabolism and nutrition disorders	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Hyperglycaemia	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Psychiatric disorders	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Nightmare	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Nervous system disorders	-	-	1 (2.8)	2.8	0	0.0	1 (1.0)	1.0
Cervicobrachial syndrome	-	-	1 (2.8)	2.8	0	0.0	1 (1.0)	1.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	-	1 (2.8)	2.8	0	0.0	1 (1.0)	1.0
Rhinitis allergic	-	-	1 (2.8)	2.8	0	0.0	1 (1.0)	1.0

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.3-1 を改変

表 7-27. 発生時期別の TEAE（日本人以外）

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	プラセボ (pooled) study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	ダリドレキサント 25 mg (pooled) study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	ダリドレキサント 50 mg (pooled) study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=926 n (%)	ダリドレキサント total study size-adjusted %
Subjects with at least one event	107 (17.4)	17.4	134 (21.7)	21.7	70 (22.7)	22.7	204 (22.0)	22.0
Nervous system disorders	27 (4.4)	4.4	47 (7.6)	7.6	21 (6.8)	6.8	68 (7.3)	7.3
Headache	15 (2.4)	2.4	19 (3.1)	3.1	12 (3.9)	3.9	31 (3.3)	3.3
Somnolence	6 (1.0)	1.0	16 (2.6)	2.6	4 (1.3)	1.3	20 (2.2)	2.2
Dizziness	3 (0.5)	0.5	8 (1.3)	1.3	4 (1.3)	1.3	12 (1.3)	1.3
Neuralgia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Hypoaesthesia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Sleep paralysis	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Coordination abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Neuromuscular blockade	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Restless legs syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Cervicobrachial syndrome	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Disturbance in attention	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysgeusia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Head discomfort	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lethargy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lumbar radiculopathy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sedation complication	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Amnesia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ataxia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depressed level of consciousness	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Memory impairment	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Paraesthesia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sciatica	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Infections and infestations	31 (5.0)	5.0	22 (3.6)	3.6	14 (4.5)	4.5	36 (3.9)	3.9
Nasopharyngitis	15 (2.4)	2.4	11 (1.8)	1.8	5 (1.6)	1.6	16 (1.7)	1.7
Influenza	3 (0.5)	0.5	4 (0.6)	0.6	2 (0.6)	0.6	6 (0.6)	0.6
Bronchitis	0	0.0	0	0.0	2 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2
Pulpitis dental	0	0.0	0	0.0	2 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2
Conjunctivitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Gastroenteritis	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Bacterial vaginosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Gastrointestinal infection	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Pharyngitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Cystitis	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pharyngitis streptococcal	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinusitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Viral pharyngitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Upper respiratory tract infection	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastroenteritis viral	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Anal abscess	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Herpes zoster	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pneumonia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory tract infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rhinitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	5 (0.8)	0.8	19 (3.1)	3.1	11 (3.6)	3.6	30 (3.2)	3.2
Diarrhoea	0	0.0	6 (1.0)	1.0	2 (0.6)	0.6	8 (0.9)	0.9
Nausea	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (1.3)	1.3	6 (0.6)	0.6
Dry mouth	1 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	1 (0.3)	0.3	4 (0.4)	0.4

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=926 n (%)	study size-adjusted %
Abdominal pain upper	0	0.0	4 (0.6)	0.6	0	0.0	4 (0.4)	0.4
Vomiting	0	0.0	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Dyspepsia	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Constipation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Toothache	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Abdominal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Colitis ulcerative	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gastritis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal distension	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Haemorrhoids thrombosed	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	10 (1.6)	1.6	13 (2.1)	2.1	9 (2.9)	2.9	22 (2.4)	2.4
Fatigue	3 (0.5)	0.5	11 (1.8)	1.8	5 (1.6)	1.6	16 (1.7)	1.7
Medical device site erythema	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Hangover	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Medical device site bruise	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Oedema peripheral	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Feeling abnormal	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pyrexia	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gait disturbance	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Discomfort	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vessel puncture site haematoma	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (2.1)	2.1	13 (2.1)	2.1	8 (2.6)	2.6	21 (2.3)	2.3
Back pain	4 (0.7)	0.7	2 (0.3)	0.3	3 (1.0)	1.0	5 (0.5)	0.5
Arthralgia	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Myalgia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Joint swelling	0	0.0	0	0.0	2 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2
Neck pain	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Musculoskeletal stiffness	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Groin pain	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Muscle spasms	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Myokymia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Osteonecrosis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pain in extremity	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Spinal osteoarthritis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tendonitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Bursitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Costochondritis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint noise	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Osteoarthritis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Osteoporosis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Psychiatric disorders	10 (1.6)	1.6	15 (2.4)	2.4	6 (1.9)	1.9	21 (2.3)	2.3
Apathy	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.6)	0.6	4 (0.4)	0.4
Rapid eye movements sleep abnormal	0	0.0	0	0.0	3 (1.0)	1.0	3 (0.3)	0.3
Depressed mood	0	0.0	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Poor quality sleep	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Anxiety	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Confusional state	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysphoria	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Feeling of despair	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hallucination, visual	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hallucinations, mixed	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=926 n (%)	study size-adjusted %
Hypnagogic hallucination	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Libido decreased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Nightmare	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Psychomotor retardation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Schizophrenia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Suicidal ideation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Insomnia	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Irritability	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abnormal dreams	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depression	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypervigilance	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Mood altered	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Panic attack	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	13 (2.1)	2.1	13 (2.1)	2.1	7 (2.3)	2.3	20 (2.2)	2.2
Accidental overdose	2 (0.3)	0.3	4 (0.6)	0.6	6 (1.9)	1.9	10 (1.1)	1.1
Fall	6 (1.0)	1.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Post procedural inflammation	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Limb injury	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tooth fracture	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Contusion	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dental restoration failure	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Foot fracture	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Overdose	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Product dose omission issue	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin abrasion	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropod bite	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ankle fracture	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint dislocation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Meniscus injury	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Procedural nausea	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rib fracture	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.3)	0.3	10 (1.6)	1.6	5 (1.6)	1.6	15 (1.6)	1.6
Pruritus	0	0.0	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Rash	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Photosensitivity reaction	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Acne	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Dermatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Urticaria	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Alopecia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dermatitis allergic	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dry skin	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Erythema	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Night sweats	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Solar dermatitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hair growth abnormal	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hyperhidrosis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations	8 (1.3)	1.3	5 (0.8)	0.8	5 (1.6)	1.6	10 (1.1)	1.1
Blood creatine phosphokinase increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Weight increased	3 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=926 n (%)	study size-adjusted %
Eosinophil count increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Blood urea increased	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Colonoscopy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Angiocardiogram	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood pressure increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood uric acid increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lymphocyte count increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Surgical and medical procedures	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (1.0)	1.0	6 (0.6)	0.6
Tooth extraction	0	0.0	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Abscess drainage	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Myomectomy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Wisdom teeth removal	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ear and labyrinth disorders	4 (0.7)	0.7	1 (0.2)	0.2	4 (1.3)	1.3	5 (0.5)	0.5
Vertigo	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	2 (0.6)	0.6	3 (0.3)	0.3
Tinnitus	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	2 (0.6)	0.6	5 (0.5)	0.5
Cough	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Asthma	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Allergic cough	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Oropharyngeal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Nasal congestion	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pleurisy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vascular disorders	3 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	2 (0.6)	0.6	5 (0.5)	0.5
Hypertension	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Hot flush	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Hypotension	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Renal and urinary disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.6)	0.6	2 (0.2)	0.2
Nocturia	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Renal impairment	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Bladder discomfort	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Eye disorders	3 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Cataract	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Blepharospasm	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Eye irritation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Periorbital swelling	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiac disorders	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Supraventricular extrasystoles	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Atrial tachycardia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ventricular extrasystoles	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Endocrine disorders	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Hypothyroidism	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Dehydration	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dyslipidaemia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vitamin D deficiency	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=615 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=308 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=926 n (%)	study size-adjusted %
Blood and lymphatic system disorders	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Lymphadenitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Basal cell carcinoma	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hepatobiliary disorders	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic steatosis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Product issues	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Product after taste	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=600 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=594 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=303 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=897 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	155 (25.8)	25.8	161 (27.1)	27.1	79 (26.1)	26.1	240 (26.8)	26.8
Infections and infestations	55 (9.2)	9.2	47 (7.9)	7.9	31 (10.2)	10.2	78 (8.7)	8.7
Nasopharyngitis	25 (4.2)	4.2	28 (4.7)	4.7	16 (5.3)	5.3	44 (4.9)	4.9
Influenza	4 (0.7)	0.7	4 (0.7)	0.7	2 (0.7)	0.7	6 (0.7)	0.7
Upper respiratory tract infection	8 (1.3)	1.3	4 (0.7)	0.7	1 (0.3)	0.3	5 (0.6)	0.6
Bronchitis	4 (0.7)	0.7	3 (0.5)	0.5	1 (0.3)	0.3	4 (0.4)	0.4
Gastroenteritis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	3 (1.0)	1.0	3 (0.3)	0.3
Urinary tract infection	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.7)	0.7	2 (0.2)	0.2
Gastrointestinal infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.7)	0.7	2 (0.2)	0.2
Gastroenteritis viral	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Rhinitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Hordeolum	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Diverticulitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tinea versicolour	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tooth abscess	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Sinusitis	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tonsillitis	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Viral infection	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abscess jaw	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Herpes zoster	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pulpitis dental	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinusitis bacterial	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tinea infection	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Conjunctivitis	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Acute sinusitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gingivitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Labyrinthitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Laryngitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nail infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Oral herpes	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pharyngitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tooth infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=600 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=594 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=303 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=897 n (%)	study size-adjusted %
Nervous system disorders	23 (3.8)	3.8	36 (6.1)	6.1	20 (6.6)	6.6	56 (6.2)	6.2
Headache	11 (1.8)	1.8	14 (2.4)	2.4	10 (3.3)	3.3	24 (2.7)	2.7
Dizziness	3 (0.5)	0.5	5 (0.8)	0.8	4 (1.3)	1.3	9 (1.0)	1.0
Somnolence	4 (0.7)	0.7	6 (1.0)	1.0	2 (0.7)	0.7	8 (0.9)	0.9
Disturbance in attention	0	0.0	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Hypersomnia	0	0.0	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Head discomfort	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Paraesthesia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Sleep paralysis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Syncope	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Migraine	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tension headache	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Cognitive disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Memory impairment	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Migraine with aura	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neuropathy peripheral	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Periodic limb movement disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sciatica	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ophthalmic migraine	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sedation complication	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tremor	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	25 (4.2)	4.2	18 (3.0)	3.0	10 (3.3)	3.3	28 (3.1)	3.1
Accidental overdose	7 (1.2)	1.2	6 (1.0)	1.0	3 (1.0)	1.0	9 (1.0)	1.0
Fall	5 (0.8)	0.8	3 (0.5)	0.5	1 (0.3)	0.3	4 (0.4)	0.4
Overdose	0	0.0	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Contusion	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Ligament sprain	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Procedural pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Animal bite	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Face injury	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Limb injury	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Post procedural haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Upper limb fracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Joint injury	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Radius fracture	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin laceration	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropod sting	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Incorrect disposal of product	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Muscle rupture	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin abrasion	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hand fracture	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intentional overdose	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Muscle strain	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Foot fracture	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Inappropriate schedule of product administration	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint dislocation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Post-traumatic neck syndrome	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rib fracture	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Spinal column injury	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (2.0)	2.0	16 (2.7)	2.7	10 (3.3)	3.3	26 (2.9)	2.9

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=600 n (%)	study size-adjusted %	N=594 n (%)	study size-adjusted %	N=303 n (%)	study size-adjusted %	N=897 n (%)	study size-adjusted %
Back pain	3 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	3 (1.0)	1.0	6 (0.7)	0.7
Pain in extremity	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	2 (0.7)	0.7	4 (0.4)	0.4
Osteoarthritis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Arthralgia	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Joint swelling	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Exostosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Limb discomfort	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Muscle twitching	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Spinal disorder	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Myalgia	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Musculoskeletal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neck pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Osteonecrosis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Spinal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tendonitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropathy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intervertebral disc protrusion	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint range of motion decreased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Muscle spasms	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rotator cuff syndrome	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	24 (4.0)	4.0	16 (2.7)	2.7	9 (3.0)	3.0	25 (2.8)	2.8
Nausea	6 (1.0)	1.0	2 (0.3)	0.3	3 (1.0)	1.0	5 (0.6)	0.6
Dry mouth	0	0.0	1 (0.2)	0.2	2 (0.7)	0.7	3 (0.3)	0.3
Toothache	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Diarrhoea	8 (1.3)	1.3	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Vomiting	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Dental caries	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Dyspepsia	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Dysphagia	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Haemorrhoids	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Abdominal pain upper	4 (0.7)	0.7	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Constipation	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gastritis	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal discomfort	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gingival pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal distension	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abdominal pain lower	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Chronic gastritis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Defaecation urgency	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Flatulence	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal pain	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	3 (0.5)	0.5	18 (3.0)	3.0	6 (2.0)	2.0	24 (2.7)	2.7
Fatigue	1 (0.2)	0.2	7 (1.2)	1.2	3 (1.0)	1.0	10 (1.1)	1.1
Influenza like illness	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Oedema peripheral	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Pyrexia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Medical device site erythema	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Peripheral swelling	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Asthenia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Feeling hot	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gait disturbance	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=600 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=594 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=303 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=897 n (%)	study size-adjusted %
Vessel puncture site haematoma	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vessel puncture site haemorrhage	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Investigations	14 (2.3)	2.3	11 (1.9)	1.9	8 (2.6)	2.6	19 (2.1)	2.1
Haemoglobin decreased	0	0.0	0	0.0	4 (1.3)	1.3	4 (0.4)	0.4
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.7)	0.7	2 (0.2)	0.2
Weight increased	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Tandem gait test abnormal	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Blood bilirubin increased	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Electrocardiogram QT prolonged	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Blood creatinine increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Glomerular filtration rate decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Bilirubin conjugated increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Blood pressure increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Intraocular pressure increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lymph node palpable	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
White blood cell count decreased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Blood creatine phosphokinase increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood calcium decreased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood glucose increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Colonoscopy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Haemoglobin increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic enzyme increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Thyroid hormones increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Psychiatric disorders	5 (0.8)	0.8	11 (1.9)	1.9	2 (0.7)	0.7	13 (1.4)	1.4
Rapid eye movements sleep abnormal	0	0.0	0	0.0	2 (0.7)	0.7	2 (0.2)	0.2
Nightmare	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Insomnia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Anxiety	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abnormal dreams	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Depressive symptom	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypnagogic hallucination	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Irritability	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Restlessness	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Depression	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Somnambulism	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (1.0)	1.0	8 (1.3)	1.3	2 (0.7)	0.7	10 (1.1)	1.1
Cough	1 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	1 (0.3)	0.3	4 (0.4)	0.4
Oropharyngeal pain	3 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Rhinitis allergic	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=600 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=594 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=303 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=897 n (%)	study size-adjusted %
Haemoptysis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinus congestion	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Nasal congestion	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sinus pain	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Surgical and medical procedures	0	0.0	6 (1.0)	1.0	3 (1.0)	1.0	9 (1.0)	1.0
Endodontic procedure	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Haemorrhoid operation	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Mechanical ventilation	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tooth extraction	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Goniotomy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Shoulder operation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Urinary incontinence surgery	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Wrist surgery	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cardiac disorders	6 (1.0)	1.0	5 (0.8)	0.8	2 (0.7)	0.7	7 (0.8)	0.8
Arrhythmia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Cardiovascular disorder	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Tachyarrhythmia	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Atrial fibrillation	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cardiac arrest	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tachycardia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ventricular extrasystoles	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Atrioventricular block first degree	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Palpitations	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sinus bradycardia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Supraventricular tachycardia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (1.0)	1.0	5 (0.8)	0.8	2 (0.7)	0.7	7 (0.8)	0.8
Pruritus	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Eczema	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Dermatitis contact	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperhidrosis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neurodermatitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Rash pruritic	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin hyperpigmentation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dermatitis allergic	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Onychoclasis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Photosensitivity reaction	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Urticaria	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Eye disorders	2 (0.3)	0.3	4 (0.7)	0.7	1 (0.3)	0.3	5 (0.6)	0.6
Eye irritation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Ocular discomfort	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vision blurred	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vitreous floaters	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Conjunctival irritation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dry eye	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	5 (0.8)	0.8	5 (0.8)	0.8	0	0.0	5 (0.6)	0.6
Hyperglycaemia	3 (0.5)	0.5	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Decreased appetite	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Diabetes mellitus	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperlipidaemia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypercholesterolaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=600 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=594 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=303 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=897 n (%)	study size-adjusted %
Hypertriglyceridaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Renal and urinary disorders	0	0.0	2 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3	3 (0.3)	0.3
Renal impairment	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Nephrolithiasis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Urinary retention	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Immune system disorders	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Seasonal allergy	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Dust allergy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Reproductive system and breast disorders	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Bartholin's cyst	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Prostatomegaly	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysmenorrhoea	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Menopausal symptoms	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ear and labyrinth disorders	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2
Tinnitus	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Vertigo	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ear swelling	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vascular disorders	3 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Varicose vein	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Hypertension	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypertensive crisis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Anaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Increased tendency to bruise	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Adenocarcinoma of colon	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Endocrine disorders	4 (0.7)	0.7	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Thyroiditis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperthyroidism	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypothyroidism	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatobiliary disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cholelithiasis	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Biliary dilatation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic cyst	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic steatosis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled) N=28 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=21 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=15 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=36 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	2 (7.1)	7.1	2 (9.5)	9.5	5 (33.3)	33.3	7 (19.4)	19.4

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=28 n (%)	study size-adjusted %	N=21 n (%)	study size-adjusted %	N=15 n (%)	study size-adjusted %	N=36 n (%)	study size-adjusted %
Nervous system disorders	0	0.0	0	0.0	2 (13.3)	13.3	2 (5.6)	5.6
Headache	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Somnolence	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Infections and infestations	0	0.0	2 (9.5)	9.5	0	0.0	2 (5.6)	5.6
Nasopharyngitis	0	0.0	1 (4.8)	4.8	0	0.0	1 (2.8)	2.8
Urinary tract infection	0	0.0	1 (4.8)	4.8	0	0.0	1 (2.8)	2.8
Endocrine disorders	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Thyroid mass	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Gastrointestinal disorders	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Gastrooesophageal reflux disease	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
General disorders and administration site conditions	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Polyp	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Metabolism and nutrition disorders	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Decreased appetite	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Myalgia	0	0.0	0	0.0	1 (6.7)	6.7	1 (2.8)	2.8
Injury, poisoning and procedural complications	1 (3.6)	3.6	1 (4.8)	4.8	0	0.0	1 (2.8)	2.8
Accidental overdose	1 (3.6)	3.6	1 (4.8)	4.8	0	0.0	1 (2.8)	2.8
Investigations	1 (3.6)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Aspartate aminotransferase increased	1 (3.6)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (3.6)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 6 month - < 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	-	-	-	-	-	-

Subgroup: >= 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	-	-	-	-	-	-

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.3-2 を改変

表 7-28. 発生時期別の TEAE（全体）

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	144 (18.5)	18.5	178 (21.4)	21.4	141 (24.7)	24.7	319 (22.7)	22.7
Nervous system disorders	33 (4.2)	4.2	64 (7.7)	7.7	54 (9.4)	9.4	118 (8.4)	8.4
Somnolence	9 (1.2)	1.2	28 (3.4)	3.4	28 (4.9)	4.9	56 (4.0)	4.0
Headache	16 (2.1)	2.1	23 (2.8)	2.8	17 (3.0)	3.0	40 (2.8)	2.8
Dizziness	4 (0.5)	0.5	8 (1.0)	1.0	9 (1.6)	1.6	17 (1.2)	1.2
Sleep paralysis	0	0.0	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Head discomfort	0	0.0	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Neuralgia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Sedation complication	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Hypoaesthesia	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Cervical radiculopathy	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Coordination abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Neuromuscular blockade	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Restless legs syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cervicobrachial syndrome	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Disturbance in attention	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysaesthesia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysgeusia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Guillain-Barre syndrome	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lethargy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lumbar radiculopathy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Amnesia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ataxia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depressed level of consciousness	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Memory impairment	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Paraesthesia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sciatica	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Infections and infestations	34 (4.4)	4.4	24 (2.9)	2.9	21 (3.7)	3.7	45 (3.2)	3.2
Nasopharyngitis	16 (2.1)	2.1	12 (1.4)	1.4	5 (0.9)	0.9	17 (1.2)	1.2
Influenza	3 (0.4)	0.4	4 (0.5)	0.5	2 (0.3)	0.3	6 (0.4)	0.4
Gastroenteritis	1 (0.1)	0.1	3 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2	4 (0.3)	0.3
COVID-19	2 (0.3)	0.3	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (0.2)	0.2
Bronchitis	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Pulpitis dental	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Cystitis	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Conjunctivitis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Herpes zoster	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Bacterial vaginosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Gastrointestinal infection	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Herpes simplex	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Pharyngitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Pharyngitis streptococcal	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinusitis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Viral pharyngitis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Upper respiratory tract infection	3 (0.4)	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastroenteritis viral	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Anal abscess	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pneumonia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory tract infection	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Rhinitis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	12 (1.5)	1.5	25 (3.0)	3.0	20 (3.5)	3.5	45 (3.2)	3.2
Fatigue	3 (0.4)	0.4	11 (1.3)	1.3	6 (1.0)	1.0	17 (1.2)	1.2
Pyrexia	3 (0.4)	0.4	10 (1.2)	1.2	1 (0.2)	0.2	11 (0.8)	0.8
Malaise	0	0.0	0	0.0	6 (1.0)	1.0	6 (0.4)	0.4
Feeling abnormal	2 (0.3)	0.3	4 (0.5)	0.5	0	0.0	4 (0.3)	0.3
Oedema peripheral	1 (0.1)	0.1	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Vaccination site pain	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Medical device site erythema	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hangover	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Medical device site bruise	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Thirst	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Gait disturbance	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Discomfort	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vessel puncture site haematoma	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	7 (0.9)	0.9	22 (2.6)	2.6	18 (3.1)	3.1	40 (2.8)	2.8
Diarrhoea	0	0.0	6 (0.7)	0.7	4 (0.7)	0.7	10 (0.7)	0.7
Nausea	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	7 (1.2)	1.2	9 (0.6)	0.6
Constipation	0	0.0	3 (0.4)	0.4	2 (0.3)	0.3	5 (0.4)	0.4
Dry mouth	1 (0.1)	0.1	3 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2	4 (0.3)	0.3
Abdominal pain upper	1 (0.1)	0.1	4 (0.5)	0.5	0	0.0	4 (0.3)	0.3
Vomiting	0	0.0	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Dyspepsia	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Toothache	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Anal fissure	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cheilitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Stomatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Abdominal pain	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Colitis ulcerative	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gastritis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Haemorrhoids	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal distension	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Haemorrhoids thrombosed	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Large intestine polyp	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (2.4)	2.4	17 (2.0)	2.0	13 (2.3)	2.3	30 (2.1)	2.1
Back pain	4 (0.5)	0.5	3 (0.4)	0.4	5 (0.9)	0.9	8 (0.6)	0.6
Arthralgia	2 (0.3)	0.3	3 (0.4)	0.4	2 (0.3)	0.3	5 (0.4)	0.4
Myalgia	1 (0.1)	0.1	3 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2	4 (0.3)	0.3
Joint swelling	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Muscle spasms	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Neck pain	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Pain in extremity	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Spinal osteoarthritis	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Musculoskeletal stiffness	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Groin pain	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Myokymia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Osteonecrosis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tendonitis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Osteoarthritis	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Bursitis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Costochondritis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint noise	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Osteoporosis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Psychiatric disorders	11 (1.4)	1.4	18 (2.2)	2.2	10 (1.7)	1.7	28 (2.0)	2.0
Nightmare	0	0.0	3 (0.4)	0.4	3 (0.5)	0.5	6 (0.4)	0.4
Apathy	0	0.0	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Rapid eye movements sleep abnormal	0	0.0	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (0.2)	0.2
Depressed mood	0	0.0	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Poor quality sleep	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Discouragement	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Anxiety	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Confusional state	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysphoria	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Feeling of despair	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hallucination, visual	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hallucinations, mixed	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypnagogic hallucination	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Libido decreased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Psychomotor retardation	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Schizophrenia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Stress	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Suicidal ideation	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Insomnia	3 (0.4)	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Irritability	3 (0.4)	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abnormal dreams	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depression	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypervigilance	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Mood altered	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Panic attack	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sleep inertia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	15 (1.9)	1.9	13 (1.6)	1.6	10 (1.7)	1.7	23 (1.6)	1.6
Accidental overdose	2 (0.3)	0.3	4 (0.5)	0.5	6 (1.0)	1.0	10 (0.7)	0.7
Contusion	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Fall	6 (0.8)	0.8	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Arthropod bite	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Ligament sprain	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Lower limb fracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Post procedural inflammation	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Limb injury	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tooth fracture	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dental restoration failure	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Foot fracture	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Overdose	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Product dose omission issue	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin abrasion	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ankle fracture	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint dislocation	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Meniscus injury	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Procedural nausea	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rib fracture	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Wound	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0.5)	0.5	13 (1.6)	1.6	6 (1.0)	1.0	19 (1.4)	1.4

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Rash	1 (0.1)	0.1	3 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2	4 (0.3)	0.3
Pruritus	1 (0.1)	0.1	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Photosensitivity reaction	0	0.0	2 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.1)	0.1
Acne	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dermatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Miliaria	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Urticaria	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Alopecia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dermatitis allergic	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dry skin	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Eczema	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Erythema	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Night sweats	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Solar dermatitis	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hair growth abnormal	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hyperhidrosis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations	16 (2.1)	2.1	6 (0.7)	0.7	12 (2.1)	2.1	18 (1.3)	1.3
Blood creatine phosphokinase increased	2 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1	5 (0.9)	0.9	6 (0.4)	0.4
Weight increased	3 (0.4)	0.4	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Blood potassium decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Blood potassium increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Eosinophil count increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Platelet count decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Thyroid function test abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
White blood cell count decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Blood urea increased	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Colonoscopy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Prothrombin time ratio increased	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Blood uric acid increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Liver function test increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Angiocardiogram	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood pressure increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lymphocyte count increased	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.3)	0.3	5 (0.6)	0.6	4 (0.7)	0.7	9 (0.6)	0.6
Hyperuricaemia	0	0.0	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Gout	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Decreased appetite	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hyperglycaemia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dehydration	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dyslipidaemia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vitamin D deficiency	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (0.5)	0.5	4 (0.5)	0.5	4 (0.7)	0.7	8 (0.6)	0.6
Cough	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Nasal congestion	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Asthma	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Rhinitis allergic	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Allergic cough	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Oropharyngeal pain	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Upper respiratory tract inflammation	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pleurisy	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ear and labyrinth disorders	5 (0.6)	0.6	1 (0.1)	0.1	5 (0.9)	0.9	6 (0.4)	0.4
Vertigo	3 (0.4)	0.4	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Tinnitus	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Vascular disorders	3 (0.4)	0.4	3 (0.4)	0.4	3 (0.5)	0.5	6 (0.4)	0.4
Hypertension	2 (0.3)	0.3	2 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	3 (0.2)	0.2
Hot flush	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Essential hypertension	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hypotension	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Surgical and medical procedures	0	0.0	3 (0.4)	0.4	3 (0.5)	0.5	6 (0.4)	0.4
Tooth extraction	0	0.0	1 (0.1)	0.1	2 (0.3)	0.3	3 (0.2)	0.2
Abscess drainage	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Myomectomy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Wisdom teeth removal	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Eye disorders	4 (0.5)	0.5	1 (0.1)	0.1	3 (0.5)	0.5	4 (0.3)	0.3
Eye irritation	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Asthenopia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cataract	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Retinal haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Blepharospasm	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Eye haemorrhage	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Periorbital swelling	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiac disorders	3 (0.4)	0.4	2 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	4 (0.3)	0.3
Supraventricular extrasystoles	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Ventricular extrasystoles	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Mitral valve incompetence	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Atrial tachycardia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cardiovascular insufficiency	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tachycardia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Renal and urinary disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	3 (0.5)	0.5	3 (0.2)	0.2
Renal impairment	0	0.0	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Nocturia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Bladder discomfort	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.3)	0.3	2 (0.1)	0.1
Eosinophilia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Lymphadenitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Anaemia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Iron deficiency anaemia	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Endocrine disorders	1 (0.1)	0.1	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Hypothyroidism	0	0.0	1 (0.1)	0.1	1 (0.2)	0.2	2 (0.1)	0.1
Hyperthyroidism	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled) N=779 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=833 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=572 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Hepatobiliary disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cholangitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hepatic function abnormal	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic steatosis	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Immune system disorders	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Immunisation reaction	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Basal cell carcinoma	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Product issues	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Product after taste	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=664 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=419 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1083 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	156 (25.2)	25.2	171 (25.8)	25.8	107 (25.5)	25.5	278 (25.7)	25.7
Infections and infestations	55 (8.9)	8.9	47 (7.1)	7.1	35 (8.4)	8.4	82 (7.6)	7.6
Nasopharyngitis	25 (4.0)	4.0	28 (4.2)	4.2	16 (3.8)	3.8	44 (4.1)	4.1
Upper respiratory tract infection	8 (1.3)	1.3	4 (0.6)	0.6	2 (0.5)	0.5	6 (0.6)	0.6
Influenza	4 (0.6)	0.6	4 (0.6)	0.6	2 (0.5)	0.5	6 (0.6)	0.6
Bronchitis	4 (0.6)	0.6	3 (0.5)	0.5	2 (0.5)	0.5	5 (0.5)	0.5
Gastroenteritis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	3 (0.7)	0.7	3 (0.3)	0.3
Urinary tract infection	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.5)	0.5	2 (0.2)	0.2
Gastrointestinal infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	2 (0.5)	0.5	2 (0.2)	0.2
Tonsillitis	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Gastroenteritis viral	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Rhinitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Conjunctivitis	3 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hordeolum	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Coronavirus infection	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Diverticulitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Tinea versicolour	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Tooth abscess	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Sinusitis	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Viral infection	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abscess jaw	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Herpes zoster	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Pulpitis dental	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinusitis bacterial	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tinea infection	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Acute sinusitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gingivitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Labyrinthitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Laryngitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nail infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Oral herpes	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pharyngitis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=664 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=419 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1083 n (%)	study size-adjusted %
Tooth infection	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nervous system disorders	24 (3.9)	3.9	39 (5.9)	5.9	25 (6.0)	6.0	64 (5.9)	5.9
Headache	11 (1.8)	1.8	15 (2.3)	2.3	13 (3.1)	3.1	28 (2.6)	2.6
Dizziness	3 (0.5)	0.5	6 (0.9)	0.9	4 (1.0)	1.0	10 (0.9)	0.9
Somnolence	5 (0.8)	0.8	7 (1.1)	1.1	3 (0.7)	0.7	10 (0.9)	0.9
Disturbance in attention	0	0.0	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Hypersomnia	0	0.0	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Head discomfort	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Paraesthesia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Sleep paralysis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Syncope	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Migraine	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Peripheral nerve palsy	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Tension headache	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cognitive disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Memory impairment	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Migraine with aura	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neuropathy peripheral	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Periodic limb movement disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sciatica	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ophthalmic migraine	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sedation complication	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Tremor	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (1.9)	1.9	17 (2.6)	2.6	18 (4.3)	4.3	35 (3.2)	3.2
Back pain	3 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	4 (1.0)	1.0	7 (0.6)	0.6
Pain in extremity	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	3 (0.7)	0.7	5 (0.5)	0.5
Osteoarthritis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	3 (0.7)	0.7	4 (0.4)	0.4
Myalgia	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Neck pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Arthralgia	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Joint swelling	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Dupuytren's contracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Exostosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Fasciitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Limb discomfort	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Lumbar spinal stenosis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Muscle twitching	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Periarthritis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Spinal disorder	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Musculoskeletal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Musculoskeletal stiffness	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Osteonecrosis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Spinal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tendonitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropathy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intervertebral disc protrusion	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint range of motion decreased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Muscle spasms	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rotator cuff syndrome	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	3 (0.5)	0.5	20 (3.0)	3.0	15 (3.6)	3.6	35 (3.2)	3.2
Pyrexia	0	0.0	4 (0.6)	0.6	6 (1.4)	1.4	10 (0.9)	0.9

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=664 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=419 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1083 n (%)	study size-adjusted %
Fatigue	1 (0.2)	0.2	7 (1.1)	1.1	3 (0.7)	0.7	10 (0.9)	0.9
Injection site pain	0	0.0	0	0.0	3 (0.7)	0.7	3 (0.3)	0.3
Influenza like illness	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	3 (0.3)	0.3
Peripheral swelling	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Oedema peripheral	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Injection site swelling	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Medical device site erythema	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Thirst	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Asthenia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Feeling hot	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gait disturbance	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vessel puncture site haematoma	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vessel puncture site haemorrhage	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Injury, poisoning and procedural complications	25 (4.0)	4.0	18 (2.7)	2.7	11 (2.6)	2.6	29 (2.7)	2.7
Accidental overdose	7 (1.1)	1.1	6 (0.9)	0.9	3 (0.7)	0.7	9 (0.8)	0.8
Fall	5 (0.8)	0.8	3 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	4 (0.4)	0.4
Ligament sprain	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.5)	0.5	3 (0.3)	0.3
Overdose	0	0.0	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	3 (0.3)	0.3
Contusion	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Procedural pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Animal bite	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Face injury	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Limb injury	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Post procedural haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Upper limb fracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Joint injury	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Radius fracture	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin laceration	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Arthropod sting	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Incorrect disposal of product	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Muscle rupture	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin abrasion	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hand fracture	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intentional overdose	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Muscle strain	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Foot fracture	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Inappropriate schedule of product administration	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint dislocation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Post-traumatic neck syndrome	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rib fracture	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Spinal column injury	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	24 (3.9)	3.9	17 (2.6)	2.6	9 (2.1)	2.1	26 (2.4)	2.4
Nausea	6 (1.0)	1.0	2 (0.3)	0.3	3 (0.7)	0.7	5 (0.5)	0.5
Diarrhoea	8 (1.3)	1.3	4 (0.6)	0.6	0	0.0	4 (0.4)	0.4
Dry mouth	0	0.0	1 (0.2)	0.2	2 (0.5)	0.5	3 (0.3)	0.3
Toothache	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	3 (0.3)	0.3
Vomiting	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Dental caries	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dyspepsia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dysphagia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Haemorrhoids	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Abdominal pain upper	4 (0.6)	0.6	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=664 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=419 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1083 n (%)	study size-adjusted %
Constipation	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gastritis	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal discomfort	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Gingival pain	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abdominal distension	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abdominal pain lower	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Chronic gastritis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Defaecation urgency	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Flatulence	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrointestinal pain	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations	14 (2.3)	2.3	14 (2.1)	2.1	9 (2.1)	2.1	23 (2.1)	2.1
Haemoglobin decreased	0	0.0	0	0.0	4 (1.0)	1.0	4 (0.4)	0.4
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	3 (0.7)	0.7	3 (0.3)	0.3
Blood bilirubin increased	0	0.0	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Weight increased	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Tandem gait test abnormal	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Electrocardiogram QT prolonged	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Blood creatinine increased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Glomerular filtration rate decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Bilirubin conjugated increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Blood pressure increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Blood triglycerides increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Intraocular pressure increased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lymph node palpable	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Thyroxine free decreased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
White blood cell count decreased	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Blood creatine phosphokinase increased	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood calcium decreased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood glucose increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Colonoscopy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Haemoglobin increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic enzyme increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Thyroid hormones increased	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Psychiatric disorders	5 (0.8)	0.8	11 (1.7)	1.7	3 (0.7)	0.7	14 (1.3)	1.3
Rapid eye movements sleep abnormal	0	0.0	0	0.0	2 (0.5)	0.5	2 (0.2)	0.2
Nightmare	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Insomnia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Depression	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Anxiety	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Abnormal dreams	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Depressive symptom	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=664 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=419 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1083 n (%)	study size-adjusted %
Hypnagogic hallucination	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Irritability	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Restlessness	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Somnambulism	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (1.0)	1.0	8 (1.2)	1.2	2 (0.5)	0.5	10 (0.9)	0.9
Cough	1 (0.2)	0.2	3 (0.5)	0.5	1 (0.2)	0.2	4 (0.4)	0.4
Oropharyngeal pain	3 (0.5)	0.5	3 (0.5)	0.5	0	0.0	3 (0.3)	0.3
Rhinitis allergic	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Haemoptysis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Sinus congestion	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Nasal congestion	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sinus pain	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Surgical and medical procedures	0	0.0	6 (0.9)	0.9	3 (0.7)	0.7	9 (0.8)	0.8
Endodontic procedure	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Haemorrhoid operation	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Mechanical ventilation	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Tooth extraction	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Goniotomy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Shoulder operation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Urinary incontinence surgery	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Wrist surgery	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cardiac disorders	6 (1.0)	1.0	5 (0.8)	0.8	3 (0.7)	0.7	8 (0.7)	0.7
Arrhythmia	0	0.0	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Acute coronary syndrome	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cardiovascular disorder	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Tachyarrhythmia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Atrial fibrillation	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Cardiac arrest	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Tachycardia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ventricular extrasystoles	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Atrioventricular block first degree	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Palpitations	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sinus bradycardia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Supraventricular tachycardia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (1.0)	1.0	5 (0.8)	0.8	3 (0.7)	0.7	8 (0.7)	0.7
Pruritus	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Eczema	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dermatitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dermatitis contact	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperhidrosis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Neurodermatitis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Rash pruritic	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Skin hyperpigmentation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dermatitis allergic	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Onychoclasis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Photosensitivity reaction	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Urticaria	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=664 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=419 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1083 n (%)	study size-adjusted %
Metabolism and nutrition disorders	5 (0.8)	0.8	5 (0.8)	0.8	2 (0.5)	0.5	7 (0.6)	0.6
Hyperglycaemia	3 (0.5)	0.5	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Hyperphagia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hyperuricaemia	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Decreased appetite	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Diabetes mellitus	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperlipidaemia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypercholesterolaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypertriglyceridaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Immune system disorders	2 (0.3)	0.3	2 (0.3)	0.3	3 (0.7)	0.7	5 (0.5)	0.5
Seasonal allergy	1 (0.2)	0.2	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	3 (0.3)	0.3
Immunisation reaction	0	0.0	0	0.0	2 (0.5)	0.5	2 (0.2)	0.2
Dust allergy	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Eye disorders	2 (0.3)	0.3	4 (0.6)	0.6	1 (0.2)	0.2	5 (0.5)	0.5
Eye irritation	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Ocular discomfort	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vision blurred	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vitreous floaters	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Conjunctival irritation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dry eye	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Renal and urinary disorders	0	0.0	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	3 (0.3)	0.3
Renal impairment	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Nephrolithiasis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Urinary retention	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Vascular disorders	3 (0.5)	0.5	0	0.0	2 (0.5)	0.5	2 (0.2)	0.2
Hypotension	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Varicose vein	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hypertension	3 (0.5)	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypertensive crisis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	0	0.0	2 (0.5)	0.5	2 (0.2)	0.2
Adenocarcinoma of colon	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Benign neoplasm of skin	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Endocrine disorders	4 (0.6)	0.6	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Autoimmune thyroiditis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Thyroiditis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hyperthyroidism	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypothyroidism	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Reproductive system and breast disorders	2 (0.3)	0.3	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Bartholin's cyst	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Prostatomegaly	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Dysmenorrhoea	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Menopausal symptoms	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ear and labyrinth disorders	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.2	2 (0.2)	0.2
Tinnitus	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Vertigo	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ear swelling	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled) N=618 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=664 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=419 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=1083 n (%)	study size-adjusted %
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Anaemia	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Increased tendency to bruise	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatobiliary disorders	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Hepatic function abnormal	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cholelithiasis	2 (0.3)	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Biliary dilatation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic cyst	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hepatic steatosis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled) N=28 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 25 mg (pooled) N=69 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント 50 mg (pooled) N=105 n (%)	study size-adjusted %	ダリドレキサント total N=174 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	2 (7.1)	7.1	15 (21.7)	21.7	36 (34.3)	34.3	51 (29.3)	29.3
General disorders and administration site conditions	0	0.0	4 (5.8)	5.8	9 (8.6)	8.6	13 (7.5)	7.5
Pyrexia	0	0.0	4 (5.8)	5.8	4 (3.8)	3.8	8 (4.6)	4.6
Vaccination site pain	0	0.0	1 (1.4)	1.4	2 (1.9)	1.9	3 (1.7)	1.7
Malaise	0	0.0	0	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
Feeling cold	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Polyp	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Vaccination site swelling	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Injection site pain	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0.0	4 (5.8)	5.8	7 (6.7)	6.7	11 (6.3)	6.3
Arthralgia	0	0.0	0	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
Myalgia	0	0.0	0	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
Lumbar spinal stenosis	0	0.0	2 (2.9)	2.9	0	0.0	2 (1.1)	1.1
Pain in extremity	0	0.0	2 (2.9)	2.9	0	0.0	2 (1.1)	1.1
Back pain	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Muscle spasms	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Musculoskeletal chest pain	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Osteoarthritis	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Spinal osteoarthritis	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Spondylolisthesis	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Nervous system disorders	0	0.0	4 (5.8)	5.8	7 (6.7)	6.7	11 (6.3)	6.3
Headache	0	0.0	1 (1.4)	1.4	5 (4.8)	4.8	6 (3.4)	3.4
Amnesia	0	0.0	2 (2.9)	2.9	0	0.0	2 (1.1)	1.1
Dizziness	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Somnolence	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Carpal tunnel syndrome	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Infections and infestations	0	0.0	4 (5.8)	5.8	4 (3.8)	3.8	8 (4.6)	4.6
Nasopharyngitis	0	0.0	1 (1.4)	1.4	1 (1.0)	1.0	2 (1.1)	1.1
Coronavirus infection	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Gastroenteritis	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Periodontitis	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=28 n (%)	study size-adjusted %	N=69 n (%)	study size-adjusted %	N=105 n (%)	study size-adjusted %	N=174 n (%)	study size-adjusted %
Pulpitis dental	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Cystitis	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Otitis media	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Urinary tract infection	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Gastrointestinal disorders	0	0.0	1 (1.4)	1.4	5 (4.8)	4.8	6 (3.4)	3.4
Abdominal discomfort	0	0.0	0	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
Gastrooesophageal reflux disease	0	0.0	0	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
Constipation	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Diarrhoea	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Nausea	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Dental caries	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Injury, poisoning and procedural complications	1 (3.6)	3.6	2 (2.9)	2.9	4 (3.8)	3.8	6 (3.4)	3.4
Procedural pain	0	0.0	1 (1.4)	1.4	1 (1.0)	1.0	2 (1.1)	1.1
Subdural haematoma	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Traumatic haematoma	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Wound contamination	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Accidental overdose	1 (3.6)	3.6	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Reproductive system and breast disorders	0	0.0	0	0.0	3 (2.9)	2.9	3 (1.7)	1.7
Benign prostatic hyperplasia	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Menstruation irregular	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Polycystic ovaries	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0.0	2 (2.9)	2.9	1 (1.0)	1.0	3 (1.7)	1.7
Asthma	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Rhinitis allergic	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Upper respiratory tract inflammation	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Renal and urinary disorders	0	0.0	0	0.0	2 (1.9)	1.9	2 (1.1)	1.1
Calculus bladder	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Nocturia	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Metabolism and nutrition disorders	0	0.0	1 (1.4)	1.4	1 (1.0)	1.0	2 (1.1)	1.1
Decreased appetite	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Dyslipidaemia	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Ear and labyrinth disorders	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Vertigo	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Endocrine disorders	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Thyroid mass	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Eczema asteatotic	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Urticaria chronic	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Vascular disorders	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Aortic dissection	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=28 n (%)	study size-adjusted %	N=69 n (%)	study size-adjusted %	N=105 n (%)	study size-adjusted %	N=174 n (%)	study size-adjusted %
Investigations	1 (3.6)	3.6	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Weight increased	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Aspartate aminotransferase increased	1 (3.6)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (3.6)	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Anaemia	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Hepatobiliary disorders	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Hepatic function abnormal	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Social circumstances	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6
Menopause	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6

Subgroup: 6 month - < 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=46 n (%)	study size-adjusted %	N=85 n (%)	study size-adjusted %	N=131 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	17 (37.0)	37.0	34 (40.0)	40.0	51 (38.9)	38.9
General disorders and administration site conditions	-	-	6 (13.0)	13.0	11 (12.9)	12.9	17 (13.0)	13.0
Pyrexia	-	-	4 (8.7)	8.7	8 (9.4)	9.4	12 (9.2)	9.2
Malaise	-	-	0	0.0	2 (2.4)	2.4	2 (1.5)	1.5
Feeling abnormal	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Vaccination site pain	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Feeling cold	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Pain	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Oedema	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Nervous system disorders	-	-	3 (6.5)	6.5	11 (12.9)	12.9	14 (10.7)	10.7
Headache	-	-	3 (6.5)	6.5	8 (9.4)	9.4	11 (8.4)	8.4
Carpal tunnel syndrome	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Dizziness	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Somnolence	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Infections and infestations	-	-	4 (8.7)	8.7	8 (9.4)	9.4	12 (9.2)	9.2
Nasopharyngitis	-	-	3 (6.5)	6.5	1 (1.2)	1.2	4 (3.1)	3.1
COVID-19	-	-	1 (2.2)	2.2	2 (2.4)	2.4	3 (2.3)	2.3
Cystitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Gingivitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Herpes simplex	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Periodontitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Pulpitis dental	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Sinusitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	-	4 (8.7)	8.7	4 (4.7)	4.7	8 (6.1)	6.1
Myalgia	-	-	2 (4.3)	4.3	1 (1.2)	1.2	3 (2.3)	2.3
Back pain	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5

Subgroup: 6 month - < 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=46 n (%)	study size-adjusted %	N=85 n (%)	study size-adjusted %	N=131 n (%)	study size-adjusted %
Muscle spasms	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Periarthritis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Gastrointestinal disorders	-	-	1 (2.2)	2.2	4 (4.7)	4.7	5 (3.8)	3.8
Diarrhoea	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Aphthous ulcer	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Dental caries	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Nausea	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Injury, poisoning and procedural complications	-	-	3 (6.5)	6.5	2 (2.4)	2.4	5 (3.8)	3.8
Contusion	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Skin abrasion	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Exposure during pregnancy	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Overdose	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Investigations	-	-	1 (2.2)	2.2	3 (3.5)	3.5	4 (3.1)	3.1
Blood bilirubin increased	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Blood creatine phosphokinase increased	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Weight increased	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Blood triglycerides increased	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Immune system disorders	-	-	0	0.0	3 (3.5)	3.5	3 (2.3)	2.3
Immunisation reaction	-	-	0	0.0	3 (3.5)	3.5	3 (2.3)	2.3
Metabolism and nutrition disorders	-	-	0	0.0	3 (3.5)	3.5	3 (2.3)	2.3
Decreased appetite	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Dyslipidaemia	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Hyperuricaemia	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Type 2 diabetes mellitus	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	-	0	0.0	3 (3.5)	3.5	3 (2.3)	2.3
Dermatitis contact	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Eczema	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Seborrhoeic dermatitis	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	-	1 (2.2)	2.2	2 (2.4)	2.4	3 (2.3)	2.3
Oropharyngeal pain	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Rhinitis allergic	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Idiopathic pulmonary fibrosis	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Vascular disorders	-	-	1 (2.2)	2.2	2 (2.4)	2.4	3 (2.3)	2.3
Hot flush	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Hypotension	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Hypertension	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Blood and lymphatic system disorders	-	-	0	0.0	2 (2.4)	2.4	2 (1.5)	1.5
Anaemia	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Iron deficiency anaemia	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Cardiac disorders	-	-	0	0.0	2 (2.4)	2.4	2 (1.5)	1.5
Angina unstable	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Bundle branch block right	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8

Subgroup: 6 month - < 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=46 n (%)	study size-adjusted %	N=85 n (%)	study size-adjusted %	N=131 n (%)	study size-adjusted %
Eye disorders	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Glaucoma	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Psychiatric disorders	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Anxiety	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Endocrine disorders	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8
Late onset hypogonadism syndrome	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8

Subgroup: >= 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=36 n (%)	study size-adjusted %	N=66 n (%)	study size-adjusted %	N=102 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	2 (5.6)	5.6	12 (18.2)	18.2	14 (13.7)	13.7
Infections and infestations	-	-	0	0.0	4 (6.1)	6.1	4 (3.9)	3.9
COVID-19	-	-	0	0.0	2 (3.0)	3.0	2 (2.0)	2.0
Bronchitis	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Coronavirus infection	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Immune system disorders	-	-	0	0.0	3 (4.5)	4.5	3 (2.9)	2.9
Immunisation reaction	-	-	0	0.0	3 (4.5)	4.5	3 (2.9)	2.9
General disorders and administration site conditions	-	-	0	0.0	2 (3.0)	3.0	2 (2.0)	2.0
Injection site swelling	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Pyrexia	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	-	0	0.0	2 (3.0)	3.0	2 (2.0)	2.0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Periarthritis	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Investigations	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Blood creatine phosphokinase increased	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Liver function test increased	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Thyroid hormones decreased	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Metabolism and nutrition disorders	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Hyperglycaemia	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Psychiatric disorders	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Nightmare	-	-	0	0.0	1 (1.5)	1.5	1 (1.0)	1.0
Nervous system disorders	-	-	1 (2.8)	2.8	0	0.0	1 (1.0)	1.0
Cervicobrachial syndrome	-	-	1 (2.8)	2.8	0	0.0	1 (1.0)	1.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	-	1 (2.8)	2.8	0	0.0	1 (1.0)	1.0

Subgroup: >= 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=36 n (%)	study size-adjusted %	N=66 n (%)	study size-adjusted %	N=102 n (%)	study size-adjusted %
Rhinitis allergic	-	-	1 (2.8)	2.8	0	0.0	1 (1.0)	1.0

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.3-3 を改変

表 7-29. 発生時期別の治療下で発現した重篤な有害事象（日本人）

Subgroup: < 1 month	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=164 n (%)	study size-adjusted %	N=215 n (%)	study size-adjusted %	N=264 n (%)	study size-adjusted %	N=479 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	1 (0.6)	0.6	1 (0.5)	0.5	4 (1.5)	1.5	5 (1.0)	1.0
Cholangitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Herpes zoster	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Ligament sprain	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Contusion	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
COVID-19	0	0.0	0	0.0	1 (0.4)	0.4	1 (0.2)	0.2
Guillain-Barre syndrome	0	0.0	1 (0.5)	0.5	0	0.0	1 (0.2)	0.2
Large intestine polyp	1 (0.6)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=18 n (%)	study size-adjusted %	N=70 n (%)	study size-adjusted %	N=116 n (%)	study size-adjusted %	N=186 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5
Dupuytren's contracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.9)	0.9	1 (0.5)	0.5

Subgroup: 3 month - < 6 month	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=48 n (%)	study size-adjusted %	N=90 n (%)	study size-adjusted %	N=138 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	1 (2.1)	2.1	2 (2.2)	2.2	3 (2.2)	2.2
Aortic dissection	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Subdural haematoma	-	-	0	0.0	1 (1.1)	1.1	1 (0.7)	0.7
Osteoarthritis	-	-	1 (2.1)	2.1	0	0.0	1 (0.7)	0.7

Subgroup:6 month - <12 month	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=46 n (%)	study size-adjusted %	N=85 n (%)	study size-adjusted %	N=131 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Angina unstable	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Idiopathic pulmonary fibrosis	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8

Subgroup: >= 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=36 n (%)	study size-adjusted %	N=66 n (%)	study size-adjusted %	N=102 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	0	0.0	0	0.0	0	0.0

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.5-1 を改変

表 7-30. 発生時期別の治療下で発現した重篤な有害事象（日本人以外）

Subgroup: < 1 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=615 n (%)	study size-adjusted %	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=308 n (%)	study size-adjusted %	N=926 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	5 (0.8)	0.8	2 (0.3)	0.3	0	0.0	2 (0.2)	0.2
Schizophrenia	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lumbar radiculopathy	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ankle fracture	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depression	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Herpes zoster	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Panic attack	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Anal abscess	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Meniscus injury	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=600 n (%)	study size-adjusted %	N=594 n (%)	study size-adjusted %	N=303 n (%)	study size-adjusted %	N=897 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	5 (0.8)	0.8	3 (0.5)	0.5	2 (0.7)	0.7	5 (0.6)	0.6
Syncope	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Adenocarcinoma of colon	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Haemoglobin decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Post procedural haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.3)	0.3	1 (0.1)	0.1
Cardiac arrest	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Haemoptysis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Influenza like illness	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypertensive crisis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint dislocation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rotator cuff syndrome	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 3 month - < 6 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=28 n (%)	study size-adjusted %	N=21 n (%)	study size-adjusted %	N=15 n (%)	study size-adjusted %	N=36 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 6 month - < 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	-	-	-	-	-	-

Subgroup: >= 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=0 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	-	-	-	-	-	-

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.5-2 を改変

表 7-31. 発生時期別の治療下で発現した重篤な有害事象（全体）

Subgroup: < 1 month	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=779 n (%)	study size-adjusted %	N=833 n (%)	study size-adjusted %	N=572 n (%)	study size-adjusted %	N=1405 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	6 (0.8)	0.8	3 (0.4)	0.4	4 (0.7)	0.7	7 (0.5)	0.5
Herpes zoster	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cholangitis	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Ligament sprain	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Contusion	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
COVID-19	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Guillain-Barre syndrome	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Schizophrenia	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Lumbar radiculopathy	0	0.0	1 (0.1)	0.1	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Ankle fracture	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Depression	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Panic attack	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Anal abscess	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Large intestine polyp	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Meniscus injury	1 (0.1)	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 1 month - < 3 month	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=618 n (%)	study size-adjusted %	N=664 n (%)	study size-adjusted %	N=419 n (%)	study size-adjusted %	N=1083 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	5 (0.8)	0.8	3 (0.5)	0.5	3 (0.7)	0.7	6 (0.6)	0.6
Syncope	2 (0.3)	0.3	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Adenocarcinoma of colon	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Dupuytren's contracture	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Haemoglobin decreased	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Post procedural haemorrhage	0	0.0	0	0.0	1 (0.2)	0.2	1 (0.1)	0.1
Cardiac arrest	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Haemoptysis	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Influenza like illness	0	0.0	1 (0.2)	0.2	0	0.0	1 (0.1)	0.1
Hypertensive crisis	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Joint dislocation	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rotator cuff syndrome	1 (0.2)	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subgroup: 3 month - < 6 month	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=28 n (%)	study size-adjusted %	N=69 n (%)	study size-adjusted %	N=105 n (%)	study size-adjusted %	N=174 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	0	0.0	1 (1.4)	1.4	2 (1.9)	1.9	3 (1.7)	1.7
Aortic dissection	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Subdural haematoma	0	0.0	0	0.0	1 (1.0)	1.0	1 (0.6)	0.6
Osteoarthritis	0	0.0	1 (1.4)	1.4	0	0.0	1 (0.6)	0.6

Subgroup: 6 month - < 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=46 n (%)	study size-adjusted %	N=85 n (%)	study size-adjusted %	N=131 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	1 (2.2)	2.2	1 (1.2)	1.2	2 (1.5)	1.5
Angina unstable	-	-	0	0.0	1 (1.2)	1.2	1 (0.8)	0.8
Idiopathic pulmonary fibrosis	-	-	1 (2.2)	2.2	0	0.0	1 (0.8)	0.8

Subgroup: >= 12 month

	プラセボ (pooled)		ダリドレキサント 25 mg (pooled)		ダリドレキサント 50 mg (pooled)		ダリドレキサント total	
	N=0 n (%)	study size-adjusted %	N=36 n (%)	study size-adjusted %	N=66 n (%)	study size-adjusted %	N=102 n (%)	study size-adjusted %
Subjects with at least one event	-	-	0	0.0	0	0.0	0	0.0

出典：モジュール 5.3.5.3.3 表 2.7.4.2.5-3 を改変

8. 参考文献

[Brisbare-Roch 2007] Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, Hoever P, Aissaoui H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med 2007; 13(2):150–5.

[Huizinga 2019] Huizinga CR, Zuiker RG, de Kam ML, Ziagkos D, Kuipers J, Mejia Y, et al. Evaluation of simulated driving in comparison to laboratory-based tests to assess the pharmacodynamics of alprazolam and alcohol. J Psychopharmacol. 2019;33(7):791-800.

[Janto 2018] Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An Update on Dual Orexin Receptor Antagonists and Their Potential Role in Insomnia Therapeutics. J Clin Sleep Med. 2018;14(8):1399-408.

[Saper 2005] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005;437(7063):1257-63.

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

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

[Zeitzer 2006] Zeitzer JM, Nishino S, Mignot E. The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. Trends Pharmacol Sci 2006; 27(7):368–74.