第 2 部（モジュール 2）

CTD の概要

2.7.6 個々の試験の概要

ネクセラファーマジャパン株式会社

目次

略語一覧.....3
1. 個々の試験の概要（第 1 相）.....11
1.1 AC-078-101 試験（参考 モジュール 5.3.3.1.1）.....22
1.2 AC-078-102 試験（参考 モジュール 5.3.3.1.2）.....65
1.3 AC-078-103 試験（モジュール 5.3.3.4.1）.....129
1.4 AC-078-104 試験（モジュール 5.3.3.4.2）.....149
1.5 AC-078-105 試験（モジュール 5.3.3.3.1）.....178
1.6 ID-078-106 試験（モジュール 5.3.3.4.3）.....224
1.7 ID-078-107 試験（モジュール 5.3.4.1.1）.....241
1.8 ID-078-108 試験（モジュール 5.3.4.1.2）.....305
1.9 ID-078-109 試験（モジュール 5.3.4.2.1）.....352
1.10 ID-078-110 試験（モジュール 5.3.4.2.2）.....402
1.11 ID-078-111 試験（モジュール 5.3.4.1.3）.....461
1.12 ID-078-112 試験（モジュール 5.3.3.3.2）.....509
1.13 ID-078-113 試験（モジュール 5.3.1.1.1）.....535
1.14 ID-078-114 試験（モジュール 5.3.4.1.4）.....547
1.15 ID-078-115 試験（モジュール 5.3.3.3.3）.....585
1.16 ID-078-116 試験（モジュール 5.3.3.1.3）.....604
1.17 ID-078-117 試験（モジュール 5.3.4.1.5）.....631
1.18 ID-078-120 試験（モジュール 5.3.3.4.4）.....666
1.19 ID-078-124 試験（モジュール 5.3.1.2.1）.....682
1.20 ID-078-125 試験（モジュール 5.3.3.4.5）.....696
1.21 ID-078-126 試験（モジュール 5.3.3.4.6）.....724
1.22 ID-078-127 試験（モジュール 5.3.1.2.3）.....754
1.23 ID-078-118 試験（モジュール 5.3.4.1.6）.....767
1.24 ID-078-121 試験（モジュール 5.3.4.2.3）.....794
1.25 ID-078-122 試験（モジュール 5.3.3.1.4）.....840
2.個々の試験の概要（第 2 相及び第 3 相）.....862
2.1 AC-078A201 試験（参考 モジュール 5.3.5.1.5）.....865
2.2 AC-078A202 試験（参考 モジュール 5.3.5.1.6）.....941
2.3 ID-078A206 試験（モジュール 5.3.5.1.7）.....1000
2.4 ID-078A301 試験（モジュール 5.3.5.1.1）.....1044
2.5 ID-078A302 試験（モジュール 5.3.5.1.2）.....1152
2.6 ID-078A303 試験（参考 モジュール 5.3.5.1.3）.....1252
2.7 ID-078A304 試験（モジュール 5.3.5.1.4）.....1355
2.8 ID-078A305 試験（モジュール 5.3.5.2.1）.....1411

略語一覧

略語	略さない用語	日本語訳
AASM	American Academy of Sleep Medicine	米国睡眠医学会
AAT	Auditory awakening threshold	聴覚的覚醒閾値
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event 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
AI	Accumulation index	累積係数
AIC	Akaike Information Criterion	赤池情報量規準
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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
$aPTT_{max}$	Maximum effect on activated partial thromboplastin time	aPTT における最大作用
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
ATS	All-treated set	-
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty,m}$	Area under the milk concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの母乳中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-8}	AUC from zero to 8 h	0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from zero to 24 h	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-48}	AUC from zero to 48 h	0 時間から 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-144}	AUC from zero to 144 h	0 時間から 144 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	AUC from zero to time t of the last measured concentration above the limit of quantification	0 時間から定量可能な最終測定時間(t)までの血漿中濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0\text{-}t,m}$	Area under the milk concentration-time curve from zero to time t of the last measured concentration above the limit of quantification	0 時間から定量可能な最終測定時間(t)までの母乳中濃度－時間曲線下面積
AUC_{aPTT}	AUC from zero to time t of the last measured value	0 時間から最終測定時間までの活性化部分トロンボプラスチン時間－時間曲線下面積
AUC_{extra}	AUC representing an extrapolated value obtained by C_t/λ_z	C_t/λ_z で得られた外挿値を表す血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{INR}	$AUC_{0\text{-}144}$ for the international normalized ratio	INR－時間曲線下面積
AUC_{TT}	AUC from zero to time t of the last measured value	0 時間から最終測定時間までのトロンビン時間－時間曲線下面積
AUC_{VII}	$AUC_{0\text{-}144}$ for Factor VII activity	第 VII 因子活性－時間曲線における $AUC_{0\text{-}144}$
AUE	Area under the effect-time curve	作用曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BrEC	Breath ethanol concentration(s)	呼気中エタノール濃度
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
CAT	Chronic obstructive pulmonary disease assessment test	COPD アセスメントテスト
CBT	Cognitive behavioral therapy	認知行動療法
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Confidence limit	信頼限界
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total plasma clearance	見かけの全身クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_u/F	Apparent unbound plasma clearance	見かけの非結合型血漿クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,m}$	Maximum milk concentration	最高母乳中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
C_t	Last plasma concentration measured above the limit of quantification	定量限界を超える血漿中濃度の最終測定値

C_{trough}	Pre-dose (trough) plasma concentrations	血漿中投与前（トラフ）濃度
C_u/C	Ratio of free to total plasma concentration	血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比
CV	Coefficient of variation	変動係数
CV_b	Between-subject coefficient of variation	被験者間変動係数
CV_{ln}	Geometric coefficient of variation	幾何変動係数
CV_w	Within-subject coefficient of variation	被験者内変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神疾患の診断・統計マニュアル
DSST	Digit Symbol Substitution Test	数字符号置換検査
ECG	Electrocardiogram	心電図
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
ED_{50}	Dose givining half of maximum effect	50%効果用量
EDS	Excessive daytime sleepiness	日中の過剰な眠気
EEG	Electroencephalography	脳波
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect	最大作用
E_{min}	Minimum effect	最小作用
EODBT	End-of-double-blind treatment	二重盲検期の投与終了
EOP	End of Period	期間終了
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
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 sec	1 秒間の努力性呼気肺活量
FPE	Percentage of dose of 14C-labeled ACT-541468 excreted in feces	投与量に対する糞便中排泄率
gAIC	generalized Akaike Information Criterion	一般化赤池情報量規準
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM	Geometric mean	幾何平均
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GOLD	Global initiative for obstructive lung disease	-
H_0	Null hypothesis	帰無仮説
H_A	Alternative hypothesis	対立仮説

HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA	-
HR	Heart rate	心拍数
HR_{OBS}	Observed HR	観察された心拍数
IC_{50}	Concentration that causes 50% inhibition	50%阻害濃度
ICF	Informed consent form	同意説明文書
ICH	International council for harmonization	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その影響に関する質問票
INR	International normalized ratio	国際標準比
INR_{max}	Maximum effect on international normalized ratio	INR における最大作用
IQR	intra-quartile range	四分位範囲
ISB	Independent safety board	独立安全性委員会
ISI	Insomnia Severity Index	不眠重症度指数
IU	International unit	国際単位
JESS	Japanese epworth sleepiness scale	ESS 日本語版
$kel_{(0-24)}$	Apparent Elimination rate from 0 to 24 hour	投与 24 時間後までの見かけの消失速度定数
K_i	Inhibition constant	阻害定数
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ眠気尺度
LOCF	Last observation carried forward	-
LOESS	locally estimated scatterplot smoothing	局所的に重み付けされた散布図平滑化
LOQ	Limit of quantification	定量下限
LPS	Latency to persistent sleep	持続入眠潜時
LS	Least squares	最小二乗
LS Mean	Least squares mean	最小二乗平均
LSEQ	Leeds Sleep Evaluation Questionnaire	リーズ睡眠評価質問票
MAR	Missing at random	ランダムな欠測
MCP	Multiple comparison procedure	多重比較法
MCP-Mod	Multiple comparison procedure-modeling	多重比較モデリング法
MDR1	multidrug resistance protein 1	多剤耐性タンパク質 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
mFAS	Modified full analysis set	修正された FAS
MI	Multiple imputation	多重代入法
mMRC	Modified British Medical Research Council	-

MMRM	Mixed model for repeated measurements	反復測定混合効果モデル
MNAR	Missing not at random	ランダムでない欠測
MR	Metabolic ratio	代謝比
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
mRNA	Messenger ribonucleic acid	-
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MRT_{0-t}	Mean residence from 0 to time t of the last measured concentration above the limit of quantification	0 時間から定量可能な最終測定時間(t)までの平均滞留時間
o.d.	Once daily	1 日 1 回
ODI	Oxygen desaturation index	酸素飽和度低下指数
OSA	Obstructive sleep apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PDS	Pharmacodynamic set	-
PGA-S	Patient Global Assessment of Disease Severity	被験者による日中の全般的な疾患重症度の評価
PGI-C	Patient Global Impression of Change	被験者による日中及び夜間の症状の全般改善度の評価
PGI-S	Patient Global Impression of Disease Severity	被験者による夜間の全般的な疾患重症度の評価
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKS	Pharmacokinetic set	-
PPDS	Per protocol PD Set	-
PPKS	Per protocol PK Set	-
PPS	Per protocol set	-
PR_{OBS}	Observed PR	観察された PR 間隔
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
PT	Preferred term	基本語
P.V.T	Psychomotor Vigilance Task	-
QRS_{OBS}	Observed QRS	観察された QRS 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected with Bazett's formula	Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
$QTcF_{BTP}$	QTcF derived from the by-time-point analysis	モデル予測した時点ごとの QTc 分析から導き出した QTcF

$QTcF_{CQT}$	QTcF derived from the concentration-QT analysis	モデル予測した濃度-QT 分析から導き出した QTcF
$QTcF_{OBS}$	Observed QTcF	観察された QTcF
REM	Rapid eye movement	急速眼球運動
RLS	Restless legs syndrome	レストレスレッグス症候群
RR_{OBS}	Observed RR	観察された RR 間隔
RTI	Reaction time task	-
RVP	Rapid visual information processing	-
S1	Stage1	睡眠段階 1
S2	Stage2	睡眠段階 2
S3	Stage3	睡眠段階 3
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SaO_2	Oxygen saturation	酸素飽和度
SCR	Screening	スクリーニング
SCR set	Screened analysis set	スクリーニング解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SDLP	Standard deviation of the lateral position	横方向位置の標準偏差
SDQ	Sleep diary questionnaire	睡眠日誌
SDS	Sheehan Disability Scale	シーハン機能障害評価尺度
SDw	Within-subject standard deviation	被験者内標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SEI	Sleep efficiency index	睡眠効率の指標
SFU	Safety follow-up	安全性フォローアップ
sLSO	Subjective latency to sleep onset	主観的入眠潜時
SOC	System organ class	器官別大分類
SOP	Standard operating procedure	標準操作手順書
SpO_2	Blood oxygen saturation level by pulse oximetry	パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度
SRT	Simple reaction time	単純反応時間
SS	Safety set	安全性解析対象集団
sTST	Subjective total sleep time	主観的総睡眠時間
sWASO	Subjective wake after sleep onset	主観的中途覚醒時間
SWS	Slow wave sleep	徐波睡眠
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相消失半減期
$t_{1/2(0-24)}$	Half-life from 0 to 24 hour	投与 24 時間後までの半減期
$t_{1/2,m}$	Terminal half-life in breast milk	母乳中終末相消失半減期
T3	Triiodothyronine	トリヨードチロニン
T4	Thyroxine	チロキシン

TA_AOE	Time-averaged area over the effect curve	時間平均化した作用曲線上面積
TA_AUE	Time-averaged area under the effect curve	時間平均化した作用曲線下面積
TBIL	Total bilirubin	総ビリルビン
TDR	Total percentage of dose of 14C-labeled ACT-541468 excreted in urine and feces	投与量に対する尿中及び糞便中の総排泄率
TEAE	Treatment emergent adverse event	治療下（又は治験薬投与下）で発現した有害事象
TE_{max}	Time to peak effect	最大作用までの時間
TE_{min}	Time to peak minimum effect	最小作用までの時間
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event	治療下（又は治験薬投与下）で発現した重篤な有害事象
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$T_{max,m}$	Time to reach maximum milk concentration	最高母乳中濃度到達時間
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TST	Total sleep time	総睡眠時間
TT	thrombin time	トロンビン時間
TT_{max}	Maximum effect on thrombin time	TT における最大作用
TUG	Timed Up and Go	-
TWS	Treatment withdrawal set	-
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UPE	Percentage of dose of 14C-labeled ACT-541468 excreted in urine	投与量に対する尿中排泄率
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
VII_{max}	Maximum effect on Factor VII activity	第 VII 因子活性における最大作用
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
VVLT	Visual Verbal Learning Test	-
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
w/v	Weight per volume	容積あたりの重量
WASO	Wake after sleep onset	中途覚醒時間
γ-GTP	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Δ	Change from baseline	ベースラインからの変化量
ΔΔ	Placebo-corrected change from baseline	プラセボで補正したベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	Placebo-corrected change from baseline in the heart rate-corrected QTcF	QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量

λ_z	First order rate constant associated with the terminal log-linear portion of the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線の消失相の対数線形部分に関連した一次速度定数

1. 個々の試験の概要（第 1 相）

第 1 相臨床試験の一覧を表 1-1 に示した。

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相 (参考)	AC-078-101 モジュール 5.3.3.1.1	ダリドレキサントの PK、薬力学、安全性、忍容性、2 種製剤の生物学的比較、マスバランス、代謝及び絶対的バイオアベイラビリティの評価	プラセボ対照、二重盲検	ダリドレキサント 5 mg、25 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg プラセボ 使用した製剤： ダリドレキサント HGC 及びダリドレキサント SGC（25 mg のみ）	登録：40 例	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
第 1 相 (参考)	AC-078-102 モジュール 5.3.3.1.2	ダリドレキサントの PK、薬力学、安全性、忍容性の検討 パート A：用量漸増反復、朝投与 パート B：用量漸増単回、朝投与 パート C：反復、夜投与	プラセボ対照、二重盲検	パート A：ダリドレキサント 10 mg、25 mg、又は 75 mg、プラセボ パート B：ダリドレキサント 5 mg、15 mg 又は 25 mg、プラセボ パート C：ダリドレキサント 25 mg、プラセボ 使用した製剤：パート A 及び B は HGC、パート C は SGC	登録：85 例	パート A：健康成人 パート B：健康高齢者 パート C：健康成人及び健康高齢者	パート A：5 日間 パート B：単回投与 パート C：最大 8 日間	完了 完全な報告書
第 1 相	AC-078-103 モジュール 5.3.3.4.1	中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムの、ダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性への影響の検討	2 期クロスオーバー、オープンラベル	処方 A：ダリドレキサント 25 mg 処方 B：ジルチアゼム 240 mg+ダリドレキサント 25 mg 使用したダリドレキサント製剤：SGC	登録：14 例	健康被験者	単回投与×2	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	AC-078-104 モジュール 5.3.3.4.2	ダリドレキサントの PK への食事の影響の検討及び CYP3A4 の基質であるミダゾラム及びその代謝物 1-水酸化ミダゾラムの PK、安全性及び忍容性へのダリドレキサントの影響の評価	シークエンシャル、オープンラベル	処方 A：Day 1 に、ミダゾラム 2 mg、絶食 処方 B：Day 2 に、ダリドレキサント 25 mg+ミダゾラム 2 mg、絶食 処方 C：Day 4 に、ダリドレキサント 25 mg、食後 処方 D：Day 5 – 7 に、ダリドレキサント 25 mg、Day 8 に、ダリドレキサント 25 mg+ミダゾラム 2 mg、絶食 使用したダリドレキサント製剤：HGC	登録：20 例	健康被験者	単回投与及び反復 5 日間	完了 完全な報告書
第 1 相	AC-078-105 モジュール 5.3.3.3.1	日本人及び白人被験者を対象としたダリドレキサントの PK、薬力学、安全性及び忍容性の検討	プラセボ対照、二重盲検	Day 1 – 5 に、ダリドレキサント 25 mg、50 mg 又はプラセボ 使用した製剤：HGC	登録：41 例	健康被験者	5 日間	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	ID-078-106 モジュール 5.3.3.4.3	BCRP の基質であるロスバスタチンの PK へのダリドレキサント（定常状態）の影響及びトラフ時のダリドレキサントの PK の検討	シークエンシャル、オープンラベル	処方 A：Day 1 に、ロスバスタチン 10 mg 処方 B1：Day 5 – 7 に、ダリドレキサント 25 mg 処方 B2：Day 8 に、ロスバスタチン 10 mg+ダリドレキサント 25 mg、Day 9 – 12 に、ダリドレキサント 25 mg 使用したダリドレキサント製剤：HGC	登録：20 例	健康被験者	8 日間	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-107 モジュール 5.3.4.1.1	ダリドレキサントの乱用性、PK、薬力学、安全性及び忍容性の検討	6 期クロスオーバー、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照	ダリドレキサント 50 mg、100 mg、150 mg スボレキサント 150 mg ゾルピデム 30 mg プラセボ 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	適格性評価期への登録：225 例 コア期への登録：72 例	レクリエーショナルドラッグ使用者	単回投与 ×3	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	ID-078-108 モジュール 5.3.4.1.2	ダリドレキサントの自動車運転能力への影響、PK、安全性及び忍容性の検討	4 期クロスオーバー、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照	処方 A：ダリドレキサント 50 mg 4 日間 処方 B：ダリドレキサント 100 mg 4 日間 処方 C：Day 1 及び 4 にのみゾピクロン 7.5 mg 処方 D：プラセボ 4 日間 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	登録：60 例	健康被験者	4 日間×2	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-109 モジュール 5.3.4.2.1	中等度の COPD 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [3]、安全性及び忍容性への影響の検討 投与前、トラフ及び投与 9 時間後の PK の評価	二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験	処方 A：Day 1 – 5 にダリドレキサント 50 mg 処方 B：Day 1 – 5 にプラセボ 使用した製剤：錠剤	登録：28 例	COPD 患者	5 日間	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	ID-078-110 モジュール 5.3.4.2.2	軽度から中等度の OSA 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [3]、安全性及び忍容性への影響の検討 投与前、トラフ及び投与 9 時間後の PK の評価	二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験	処方 A：Day 1 – 5 に、ダリドレキサント 50 mg 処方 B：Day 1 – 5 にプラセボ 使用した製剤：錠剤	登録：28 例	OSA 患者	5 日間	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-111 モジュール 5.3.4.1.3	ダリドレキサントとエタノールの PK、薬力学に対する相互作用、安全性及び忍容性の検討	ダブルダミー、4 期クロスオーバー、プラセボ対照、二重盲検	処方 A：エタノール（血中維持濃度）0.6 g/L+ダリドレキサント 50 mg 処方 B：ダリドレキサント 50 mg 処方 C：エタノール（血中維持濃度）0.6 g/L 処方 D：プラセボ 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	登録：22 例	健康被験者	単回投与×2	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-112 モジュール 5.3.3.3.2	健康被験者と比較した、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者を対象としたダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性の検討	オープンラベル	ダリドレキサント 25 mg。 使用した製剤：錠剤	登録：24 例	肝機能障害患者及び健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	ID-078-113 モジュール 5.3.1.1.1	ダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性への食事の影響の検討	2 期クロスオーバー、オープンラベル	処方 A：ダリドレキサント 50 mg（絶食） 処方 B：ダリドレキサント 50 mg（食後） 使用した製剤：錠剤	登録：20 例	健康被験者	単回投与×2	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-114 モジュール 5.3.4.1.4	ダリドレキサントと選択的セロトニン再取り込み阻害剤 citalopram を併用した際の PK、薬力学に対する相互作用、安全性及び忍容性の検討	シークエンシャル、プラセボ対照、単盲検、二重盲検ネスト化された 2 つのクロスオーバーパートを含む	処方 A：ダリドレキサント 50 mg（Day 1 又は 2） 処方 B：プラセボ（Day 1 又は 2） 処方 C：citalopram 20 mg（単回投与）+ダリドレキサント 50 mg（Day 3） 処方 D：citalopram 20 mg+プラセボ（Day 4 – 8） 処方 E：citalopram 20 mg（定常状態）+ダリドレキサント 50 mg（Day 9 又は 10） 処方 F：citalopram 20 mg（定常状態）+プラセボ（Day 9 又は 10） 使用したダリドレキサントの製剤：錠剤	登録：24 例	健康被験者	単回投与×3	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-115 モジュール 5.3.3.3.3	健康被験者と比較した、重度の腎機能障害患者を対象としたダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性の検討	オープンラベル	ダリドレキサント 25 mg 使用した製剤：錠剤	登録：15 例	腎機能障害患者及び健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	ID-078-116 モジュール 5.3.3.1.3	日本人の健康な高齢者及び非高齢者を対象としたダリドレキサントの PK、薬力学、安全性及び忍容性の検討	プラセボ対照、二重盲検	Day 1 – 4 に、ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 又はプラセボ 使用した製剤：錠剤	登録：48 例	健康成人及び健康高齢者	4 日間	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-117 モジュール 5.3.4.1.5	ダリドレキサントの治療用量及び supratherapeutic dose での QTc への影響及び PK、安全性、忍容性の検討	二重盲検、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、4 期クロスオーバー試験	処方 A：ダリドレキサント 50 mg 処方 B：ダリドレキサント 200 mg 処方 C：プラセボ 処方 D：モキシフロキサシン 400 mg 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	登録：36 例	健康被験者	単回投与×2	完了 完全な報告書
第 1 相	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	二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験	処方 A：ダリドレキサント 25 mg 処方 B：ダリドレキサント 50 mg 処方 C：プラセボ 使用した製剤：錠剤	登録：36 例	健康被験者	単回投与×2	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	ID-078-120 モジュール 5.3.3.4.4	胃内 pH 調整剤ファモチジン及び中程度の CYP3A4 誘導剤エファビレンツのダリドレキサントの PK、安全性及び忍容性への影響の検討	オープンラベル、クロスオーバー、サブパート及び 1-シークエンシャルクロスオーバーサブパートを含む	処方 A：ダリドレキサント 50 mg 処方 B：ファモチジン 40 mg+ダリドレキサント 50 mg 処方 C：エファビレンツ 600 mg 処方 D：ダリドレキサント 50 mg+エファビレンツ 600 mg 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	登録：24 例	健康被験者	単回投与×3	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-121 モジュール 5.3.4.2.3	重度の OSA 患者を対象としたダリドレキサントの夜間呼吸機能、薬力学 [3)]、安全性及び忍容性への影響の検討、投与 9 時間後の PK の評価	二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験	処方 A：Day 1 – 5 に、ダリドレキサント 50 mg 処方 B：Day 1 – 5 にプラセボ 使用した製剤：錠剤	登録：16 例	OSA 患者	5 日間	完了 完全な報告書
第 1 相	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	オープンラベル試験	ダリドレキサント 50 mg 使用した製剤：錠剤	登録：10 例	健康な授乳婦	単回投与	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	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	2 期クロスオーバー、オープンラベル	処方 A：ダリドレキサント 50 mg 錠×1 錠 処方 B：ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠 使用した製剤：錠剤	登録：64 例	健康被験者	単回投与×2	完了 完全な報告書
第 1 相	ID-078-125 モジュール 5.3.3.4.5	P-gp の基質であるダビガトラン及び BCRP の基質であるロスバスタチンの PK、安全性及び忍容性へのダリドレキサント（定常状態）の影響の検討	オープンラベル、3 期、順序固定	処方 A1：Day 1 にダビガトランエテキシラート 75 mg 処方 A2：Day 3 にロスバスタチン 10 mg 処方 B：Day 7 及び 8 にダリドレキサント 50 mg 処方 C1：Day 9 にダビガトランエテキシラート 75 mg+ダリドレキサント 50 mg、Day 10 にダリドレキサント 50 mg 処方 C2：Day 11 にロスバスタチン 10 mg、Day11 – 14 にダリドレキサント 50 mg 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	登録：24 例	健康被験者	8 日間	完了 完全な報告書

表 1-1. 臨床試験の一覧（第 1 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1)] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間 [2)]	試験の進行状況 報告書の種類
第 1 相	ID-078-126 モジュール 5.3.3.4.6	CYP3A4 の基質であるミダゾラムとその代謝物 1-水酸化ミダゾラムの PK、安全性及び忍容性へのダリドレキサント（単回及び定常状態）の影響の検討、及び CYP2C9 の基質であるワルファリンの PK、安全性及び忍容性へのダリドレキサント（単回及び定常状態）の影響の検討	オープンラベル、3 期、順序固定	処方 A：A 期の Day 1 にミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg 処方 B：B 期の Day 1 - 7 にダリドレキサント 50 mg、Day 1 はミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg をダリドレキサントの 1 時間後に投与 処方 C：C 期の Day 1 にダリドレキサント 50 mg（定常状態）投与の 1 時間後にミダゾラム 2 mg を投与 使用したダリドレキサント製剤：錠剤	登録：18 例	健康被験者	8 日間	完了 完全な報告書
第 1 相	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	2 期クロスオーバー、オープンラベル	処方 A：ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠 処方 B：ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠 使用した製剤：錠剤	登録：38 例	健康被験者	単回投与×2	完了 完全な報告書

1：ダリドレキサントの用法はすべて 1 日 1 回経口投与
2：ダリドレキサントの投与に関するもの
3：呼吸機能及び睡眠パラメータで評価した薬力学

1.1 AC-078-101 試験（参考 モジュール 5.3.3.1.1）

1.1.1 試験方法

治験の標題	健康成人男性を対象としたダリドレキサントの忍容性、安全性、薬物動態、薬力学、絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス及び代謝を検討する二重盲検、プラセボ対照、無作為化、用量漸増単回投与試験		
実施国	オランダ		
治験期間	2015 年 2 月 16 日～2015 年 5 月 31 日（最初の被験者の最初の来院日～最終被験者の最終来院日）	臨床試験の相	1
目的	• 健康成人男性にダリドレキサントを用量漸増単回経口投与した際の、忍容性及び安全性を評価する • 健康成人男性にダリドレキサントを単回経口投与した際の、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する • ダリドレキサントの異なる用量間での用量比例性を検討する • 健康成人男性に単回投与した際の、ダリドレキサントの 2 種類の経口製剤の薬物動態プロファイルを比較する • ダリドレキサントの単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（F）を ^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与時と比較する • ^{14}C-ダリドレキサントを単回経口投与した際の、排泄率及び排泄経路並びに尿中及び糞便中のマスバランスを検討する • ^{14}C-ダリドレキサントを経口投与した際の、全血中及び血漿中の総放射能の薬物動態プロファイルを検討する • 血漿中、尿中及び糞便中のダリドレキサント代謝物を同定し、定量する		
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増単回投与、第 1 相試験		
方法	本用量漸増単回投与試験には、2 種類のカプセル製剤を比較する比較バイオアベイラビリティパート、並びに ^{14}C-ダリドレキサントを投与する絶対的バイオアベイラビリティパート、マスバランス及び代謝パートが含まれていた（図 1.1-1、図 1.1-2）。 試験期間 各被験者の試験期間は、最長約 4 週間であった。ただし、用量群 2 の被験者の試験期間は、最長約 7 週間であった。 スクリーニング期		

	治験薬（初回）投与前 3～21 日以内に、スクリーニング評価及び PD トレーニングを実施した。 投与期及び観察期 用量群及び治験薬投与の概要を表 1.1-1 に示した。本試験には、5 つの用量群（5、25、50、100 及び 200 mg）で計 40 例（各群 8 例）の被験者が参加した。 最低用量から投与を開始し、用量段階ごとに新たな被験者群で検討した。次の用量段階への移行は、前の用量段階での中間時点の忍容性及び PD データに基づき判断した。治験責任医師等と治験依頼者が共同でデータの評価及び試験継続に関する判断を行った。用量段階ごとに 6 例にダリドレキサント製剤 A を単回経口投与し、2 例に製剤 A に対応するプラセボを単回経口投与した。最大 7 群に 56 例（各群 8 例）を組み入れる計画であったが、用量群 5（200 mg）の後の用量漸増を中止した。 用量段階ごとに治験薬の逐次投与ルールを適用した。最初に各用量群の 2 例に治験薬を投与した。この 2 例のうち少なくとも 1 例にダリドレキサントを投与した。最初の 2 例での治験薬投与が安全で、忍容性が認められると判断された場合に、早くとも翌日に同用量段階の残る 6 例に治験薬を投与した。 最後の被験者の最終来院の日を、最後の被験者の試験終了（EOS）と定義した。 (1) 用量群 1 被験者は Day –1 の夕方に来院した。翌朝（Day 1）にダリドレキサント 5 mg 製剤 A を投与した後、被験者を施設内で 48 時間観察した。体調に基づき退院が許可された被験者は Day 3（治験薬投与から 48 時間後）に退院した。被験者は治験薬投与から 72 時間後及び 96 時間後に再び来院し、Day 5 の朝に EOS 評価を実施した。 (2) 用量群 2：製剤比較パート 2 つの投与期を設けており、各投与期の間に 10～14 日間のウォッシュアウト期間を設定し、各投与期にダリドレキサント 25 mg を 1 回ずつ投与した。各投与期における実施施設滞在期間は、上記の用量群 1 と同じであった。 二重盲検、無作為化、クロスオーバーデザインに基づき、6 例にダリドレキサント 25 mg 製剤 A 及びダリドレキサント 25 mg 製剤 B を 1 回ずつ経口投与した。2 例に製剤 A 及び製剤 B に対応するプラセボ

	を 1 回ずつ経口投与した。 投与期 2 の Day 5 の朝に EOS 評価を実施した。試験を早期中止した被験者には、治験薬（最終）投与の 4～7 日後に EOS 評価を実施することとした。 (3) 用量群 3：マスバランス及び代謝パート 被験者は Day –1 の夕方に来院した。翌朝（Day 1）にダリドレキサント 50 mg（25 mg 製剤 A を 2 カプセル）と ^{14}C-ダリドレキサントを同時に単回経口投与した後、被験者を施設内で 168 時間観察し、全血、血漿、尿及び糞便を採取した。体調に基づき退院が許可された被験者は Day 8（治験薬投与から 168 時間後）に退院し、Day 8 の午前中に EOS 評価を実施した。試験を早期中止した被験者には、治験薬投与から 7～9 日後に EOS 評価を実施することとした。 (4) 用量群 4：絶対的バイオアベイラビリティパート 被験者は Day –1 の夕方に来院した。翌朝（Day 1）にダリドレキサント 100 mg 製剤 A を単回経口投与した後、経口投与時に予測される最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）時点で、^{14}C-ダリドレキサント 2.02 µg（250 nCi）を短時間で静脈内投与し、被験者を施設内で 48 時間観察した。体調に基づき退院が許可された被験者は Day 3（治験薬投与から 48 時間後）に退院した。被験者は治験薬投与から 72 時間後及び 96 時間後に再び来院し、Day 5 の朝に EOS 評価を実施した。 (5) 用量群 5 被験者は Day –1 の夕方に来院した。翌朝（Day 1）にダリドレキサント 200 mg（100 mg 製剤 A を 2 カプセル）を投与した後、被験者を施設内で 48 時間観察した。体調に基づき退院が許可された被験者は Day 3（治験薬投与から 48 時間後）に退院した。被験者は治験薬投与から 72 時間後及び 96 時間後に再び来院し、Day 5 の朝に EOS 評価を実施した。 治験薬投与後の安全性フォローアップ EOS から治験薬（最終）投与 30 日後までの間に発現した重篤な有害事象及び EOS 時に継続中の有害事象に関して、電話によるフォローアップを治験薬（最終）投与 30～40 日後に実施した。
被験者数	目標症例数：最大 56 例（7 群、各群 8 例） 組み入れ例数及び解析対象例数：40 例（5 群）
選択基準	(1) 試験手順を実施する前に、試験参加への同意を文書に署名した者

	(2) スクリーニング時に 18～45 歳の健康男性 (3) スクリーニング時の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査で臨床的に意味のある異常値がない者 (4) スクリーニング時の身体所見で臨床的に意味のある異常がない者 (5) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 の者 (6) スクリーニング時に仰臥位で 5 分間安静後に利き腕で測定した収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg 及び脈拍数が 45～90 bpm である者 (7) スクリーニング時に仰臥位で測定した 12 誘導心電図（ECG）に臨床的に意味のある異常所見がない者 (8) スクリーニング時及び Day 1 に実施したアルコール呼気検査及び尿中薬物検査の結果が陰性であった者 (9) 治験担当医師と良好な意思疎通ができ、試験要件を理解して遵守できる者 (10)マスバランス及び代謝パートに参加する被験者のみ：規則正しく（毎日）便通がある者
除外基準	(1) 失神、虚脱、起立性低血圧、又は血管迷走神経反応の既往がある者 (2) 両腕とも静脈穿刺に適した静脈がない者（静脈への注射針の留置、刺入、穿刺が困難である、穿刺中又は穿刺後に静脈を損傷する可能性が高い等） (3) 治験薬（初回）投与前 2 週以内に、処方薬（ワクチンを含む）又は一般用医薬品（セントジョーンズワート等のハーブや漢方薬を含む）を使用した者 (4) スクリーニング前 3 ヵ月以内にほかの治験薬を使用した者、又はスクリーニング前 1 年以内に 4 件を超える治験薬の臨床試験に参加した者 (5) スクリーニング前 3 年以内にアルコール依存又は薬物乱用の既往又は臨床的根拠を有する者 (6) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性がある疾患の既往若しくは臨床的根拠、又は外科的状態若しくは医学的状態を有する者（虫垂切除術やヘルニア切開術を受けた者は許容されるが、胆嚢切除術を受けた者は許容されない） (7) スクリーニング時に 1 日 800 mg 以上の過量のカフェインを摂取している者 (8) スクリーニング前 3 ヵ月以内に喫煙しており、試験期間中（スクリーニングから EOS まで）の禁煙が不可能である者 (9) スクリーニング前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の血液又は相当量の

	血漿を失った者 (10)スクリーニング時の血清学的検査で肝炎ウイルス陽性であった者（肝炎ワクチンを接種した者又は肝炎の既往はあるが回復した者を除く） (11)スクリーニング時の血清学的検査でヒト免疫不全ウイルスに陽性であった者 (12)治験薬の成分に対する過敏症の既往がある者 (13)スクリーニング時の Modified Swiss Narcolepsy Scale の合計スコアが 0 未満の者、又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往がある者 (14)治験担当医師の判断で、試験の完了又は治験実施計画書の遵守が難しいと思われる状況又は状態を有する者 (15)スクリーニング時に法的能力が欠如している又は制限されている者 (16)マスバランス及び代謝パート又は絶対的アベイラビリティパートに参加する被験者のみ：本試験での曝露を含め、バックグランド放射線を除く診断用 X 線やその他の医療放射線を含めた放射線曝露が、過去 12 ヵ月間で 5 ミリシーベルト（mSv）、過去 5 年間で 10 mSv を超えている者。電離放射線規制に従い、電離放射線に被曝する業務に従事している者 (17)スクリーニング前 12 ヵ月以内に ^{14}C 標識化合物の投与を伴う試験に参加していた者 (18)マスバランス及び代謝パートに参加する被験者のみ：スクリーニング前 4 週間で臨床的に意味のある便秘（3 日を超えて排便がない状態と定義）を有していた者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサントとして 2 種類の製剤を使用し、朝の空腹時に単回投与した。 製剤 A：ハードゼラチンカプセルにダリドレキサント（塩酸塩として）5 mg、25 mg 及び 100 mg を充填した経口用ハードカプセル剤。 製剤 B：ソフトゼラチンカプセルにダリドレキサント（遊離塩基として）25 mg を含む lipid-based liquid-filled を充填した経口用ソフトカプセル剤。 また、用量群 3 及び 4 には ^{14}C-ダリドレキサントを投与した。 ^{14}C-ダリドレキサントは、実施施設の薬剤部で ^{14}C-ダリドレキサントの原液を滅菌生理食塩液で希釈して調製した。 ^{14}C-ダリドレキサントは、マスバランス及び代謝パート及び絶対的バイオアベイラビリティパートで使用した。この 2 つのパートでは、ダリドレキサント 2.02 µg に相当する 250 nCi（9.25 kBq）を被験者に

	単回投与した。マスバランス及び代謝パートでは経口投与し、絶対的バイオアベイラビリティパートでは短時間で（15 分かけて）静脈内投与した。^{14}C-ダリドレキサントの正確な投与量は、実施施設での調製時及び投与時に複数の分析法を用いて測定した。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサントに対応するプラセボとして 2 種類の製剤を使用し、朝の空腹時に単回投与した。 • ダリドレキサント製剤 A に対応する経口用プラセボカプセル • ダリドレキサント製剤 B に対応する経口用プラセボカプセル ^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与及び経口投与に対応するプラセボとして滅菌生理食塩液を使用した。
評価基準	ダリドレキサントの PK ダリドレキサントの PK に関して以下の項目を評価した。各項目は血漿中濃度－時間データのノンコンパートメント解析により算出した。 • 最高血漿中濃度（C_{max}） • T_{max} • 終末相消失半減期（$t_{1/2}$） • 0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}） • 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$） • 0 時間から 8 時間までの AUC（AUC_{0-8}） • 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}） さらに、以下の項目を評価した。 • 投与 1.5 時間後のダリドレキサント（25 mg 及び 200 mg）の血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比（C_u/C） • ダリドレキサントの用量間での用量比例性 マスバランス及び代謝パート： マスバランス • 尿中及び糞便中の累積放射能排泄率 ^{14}C-総放射能の PK • 全血中及び血漿中の総放射能の C_{max} • 全血中及び血漿中の総放射能の T_{max} • 全血中及び血漿中の総放射能の $t_{1/2}$ • 全血中及び血漿中の総放射能の AUC_{0-t} • 全血中及び血漿中の総放射能の $AUC_{0-\infty}$ • 尿中及び糞便中の総放射能の PK

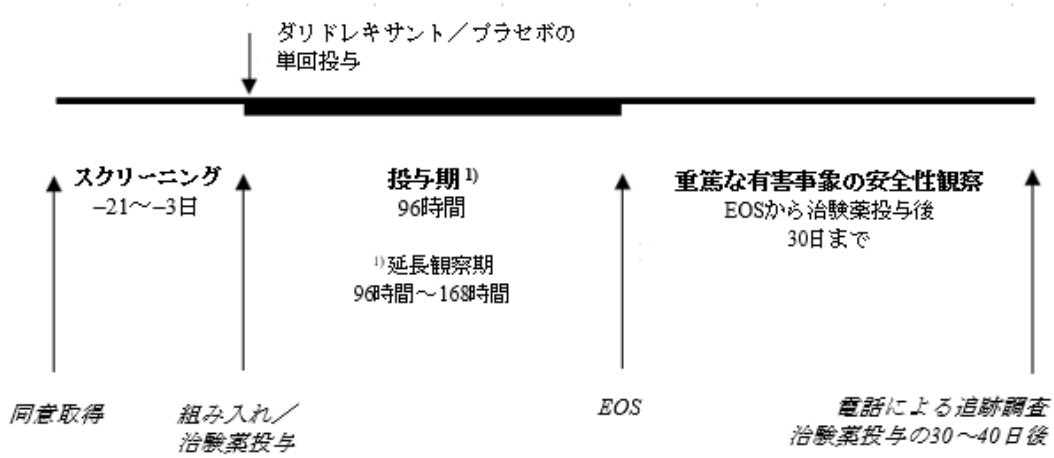
	絶対的バイオアベイラビリティパート： 絶対的バイオアベイラビリティ、全身クリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（V_{ss}）を評価した。 さらに、以下の項目を評価した。 • 血漿中の ^{14}C-ダリドレキサントの C_{max} • 血漿中の ^{14}C-ダリドレキサントの T_{max} • 血漿中の ^{14}C-ダリドレキサントの $t_{1/2}$ • 血漿中の ^{14}C-ダリドレキサントの AUC_{0-t} • 血漿中の ^{14}C-ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$ 用量群 3、4、5 で尿を採取した。用量群 5 で測定された尿中ダリドレキサントが極微量であったため、用量群 3 及び 4 では尿中ダリドレキサントを測定しなかった。 マスバランス及び代謝パートで糞便を採取し、^{14}C-ダリドレキサントの糞便中排泄量を測定した。 PD 評価項目 PD 評価項目のベースラインは、Day 1 の治験薬投与前の朝に実施した 2 回の評価の平均値と定義した。 以下の項目の各測定時点のベースラインからの変化量を評価した。 • Saccadic peak velocity • Body sway（2 分間の前後方向の身体動揺、単位：mm） • Adaptive tracking • 主観的 Alertness、Mood 及び Calmness に関する Bond and Lader の視覚的アナログ尺度（VAS） 脳波（EEG）： • 治験薬投与の 90 分後、6 時間後及び 8 時間後に 25 分間記録した EEG の各周波数成分の平均応答の平均値 • 日中の EEG の睡眠段階の自動スコアリングにより評価した主要睡眠パラメータの差の探索的評価 安全性及び忍容性評価項目 安全性及び忍容性評価項目のベースラインは、Day 1 の治験薬投与前の最終測定値と定義した。バイタルサイン及び体温のベースラインは、治験薬投与前の 2 回の測定値から算出した平均値と定義した。 クロスオーバーデザインでの比較バイオアベイラビリティパート

	（用量群 2）のベースラインは、各投与期の Day 1 の治験薬投与前の最終測定値と定義した。両方の投与期で安全性及び忍容性評価項目を評価した。 • バイタルサイン（仰臥位で測定した血圧及び心拍数）、体温及び体重の各測定時点でのベースラインからの変化量 • ECG パラメータの各測定時点でのベースラインからの変化量 • 尿検査結果を含む臨床検査値の各測定時点でのベースラインからの変化量 • 各投与期で治験薬投与から 96 時間後（用量群 3 は 168 時間後）までに発現した ECG 異常所見 • 各投与期で治験薬投与から 96 時間後（用量群 3 は 168 時間後）までに発現した有害事象 • 治験薬（初回）投与後 EOS までに発現した重篤な有害事象
症例数の設定根拠	本試験はヒト初回投与試験であるため、形式的な統計的仮説を設定しなかった。本試験の症例数は経験的な検討に基づき設定した。
統計手法	以下の 3 つの解析対象集団を定義した。 All-treated set 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者。この集団を安全性評価項目の解析に用いた。 Pharmacokinetic set All-treated set のうち、すべての治験薬投与を完了し、評価可能な血漿中濃度が得られ、PK 評価項目の解析に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がない全被験者。この集団を PK 評価項目の解析に用いた。 Pharmacodynamic set All-treated set のうち、すべての治験薬投与を完了し、少なくとも 1 回の妥当な PD 評価が得られ、PD 評価項目に対する治験薬の影響の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がない全被験者。この集団を PD 評価項目の解析に用いた。 PK 評価項目の解析 <u>血漿中ダリドレキサント</u>： • 各測定時点でのダリドレキサント及び ^{14}C-放射能の全血中濃度及び血漿中濃度の評価可能例数、算術平均、最小値、中央値、最大値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）及び平均の 95%信頼区間（CI）を用量及び製剤別に要約した。 • $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、C_{max}、C_u/C、$t_{1/2}$ 及び T_{max} を用量、製剤及び被験者別に一覧にし、用量及び製剤別に要約し

	た。 • $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、C_{max}、C_u/C、$t_{1/2}$ 及び T_{max} の算術平均、幾何平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、被験者間変動係数（CV_b、単位：%）、被験者内変動係数（CV_w、単位：%）（比較バイオアベイラビリティパートのみ）、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を用量及び製剤別に要約した。なお、T_{max} の幾何平均とその 95% CI は算出しなかった。 • $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、C_{max}、C_u/C 及び $t_{1/2}$ の対数変換値とその SD を要約した。 ダリドレキサント（製剤 A）の用量間での用量比例性を[Gough 1995]のパワーモデルを用いて評価した。このパワーモデルを $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の自然対数データに適用し、母平均の傾きの点推定値とその 90% CI を算出した。母平均の傾きの 90% CI が（1+log(0.5)/log(r), 1+log(2)/log(r)）（r = 高用量／低用量）の範囲内に完全に含まれる場合に、おおむね用量比例的であると判断することとした。 比較バイオアベイラビリティパート： 製剤 A と製剤 B における AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、C_u/C 及び $t_{1/2}$ の差を、幾何平均の比とその 90% CI を用いて探索的に評価した。また、製剤 A と製剤 B における T_{max} の差を、中央値の差とその 90% CI を用いて探索的に評価した。 絶対的バイオアベイラビリティパート： • 各被験者の絶対的バイオアベイラビリティを被験者番号別で一覧にし、評価可能例数、算術平均とその 95% CI、最小値、中央値、最大値、SD 及び CV（%）で要約した。 • 以下の式を用いて、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均から絶対的バイオアベイラビリティ（F）を算出した。 $$F = \frac{[AUC]_{po} * dose_{IV}}{[AUC]_{IV} * dose_{po}}$$ $[AUC]_{po}$ = ダリドレキサント製剤 A 経口投与時の $AUC_{0-\infty}$、$[AUC]_{IV}$ = ^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ ^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与時の薬物動態パラメータも同様に示した。 PD 評価項目の解析 各被験者の PD データの一覧を用量、製剤及び被験者別に示した。各評価時点での薬力学パラメータの絶対値及びベースラインからの変

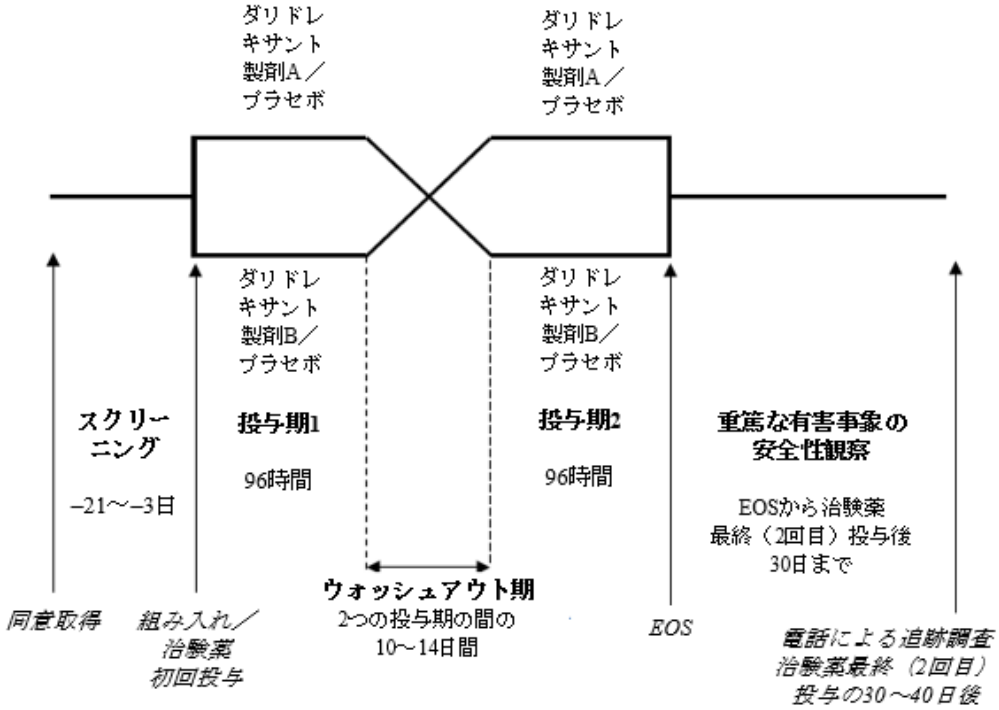
	化量を、算術平均、中央値、SD、SE、95% CI、最小値及び最大値で要約した。 PD 評価項目は、用量、製剤、投与順序、投与期、時間、用量×時間（dose by time）を固定効果とし、被験者をランダム効果とし、（平均）ベースライン値を共変量とする混合モデルを用いた分散分析により解析した。 各 PD 評価項目の対比とその 95% CI を示した。最小二乗平均とその 95% CI の推移を用量及び製剤別に示した。投与による作用をプラセボとダリドレキサントの各用量との対比及び製剤 A と製剤 B の対比として解析した。 統計学的検定はすべて探索的に実施した。 安全性及び忍容性評価項目の解析 安全性及び忍容性データを一覧にして記述的に要約した。

図 1.1-1. 用量群 1、3、4 及び 5 の試験デザイン（AC-078-101 試験）



用量群 1：ダリドレキサント 5 mg 経口投与（5 mg 製剤 A）、用量群 3：ダリドレキサント 50 mg 経口投与（25 mg 製剤 A を 2 カプセル）+ ^{14}C-ダリドレキサント 2.02 µg（250 nCi）経口投与、用量群 4：ダリドレキサント 100 mg (100 mg 製剤 A) + ^{14}C-ダリドレキサント 2.02 µg（250 nCi）静脈内投与、用量群 5：ダリドレキサント 200 mg (100 mg 製剤 A を 2 カプセル)
1) 用量群 3（マスバランス及び代謝パート）の被験者は、尿糞試料採取のために観察期間が延長された。
^{14}C-ダリドレキサント：^{14}C で標識したダリドレキサント、製剤 A：ハードゼラチンカプセル、EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 9-2 改変

図 1.1-2. 用量群 2（比較バイオアベイラビリティパート）の試験デザイン（AC-078-101 試験）



用量群 2：ダリドレキサント 25 mg (25 mg 製剤 A) 又は(25 mg 製剤 B)
EOS：試験終了、製剤 A：ハードゼラチンカプセル、製剤 B：ソフトゼラチンカプセル
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 9-3 改変

1.1.2 試験の結果

1.1.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.1.2.1.1 被験者の内訳

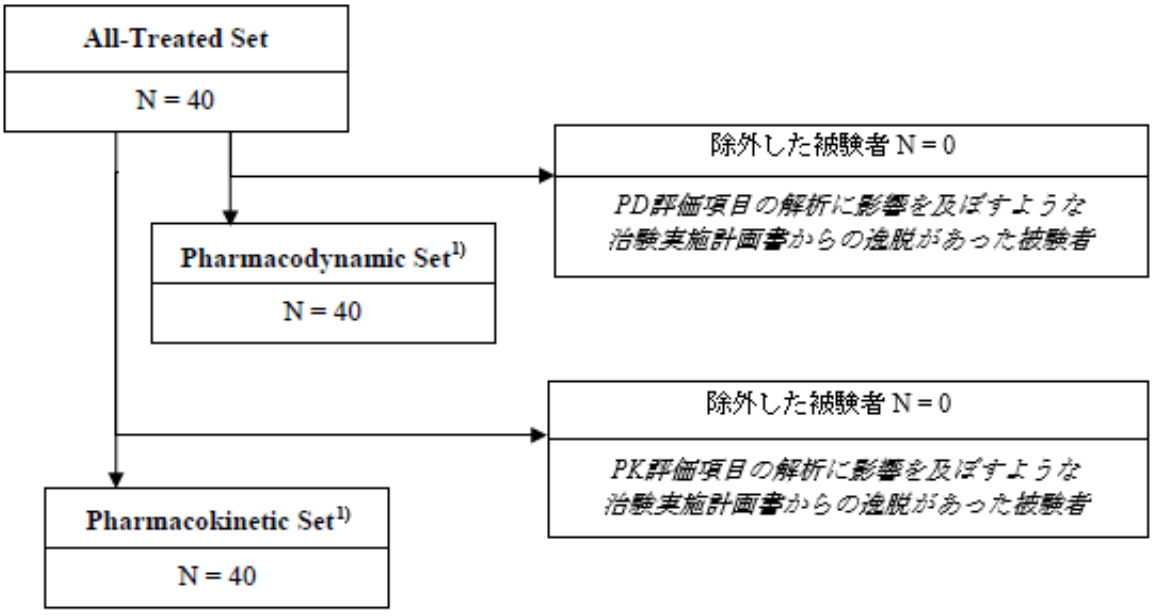
用量群及び治験薬投与の概要を表 1.1-1、被験者の内訳を図 1.1-3 に示した。本試験には、5 つの用量群（5、25、50、100 及び 200 mg）で計 40 例（各群 8 例）の被験者が参加した。各用量群の 6 例にダリドレキサント、2 例にプラセボを投与した。40 例全員にダリドレキサント製剤 A 又は対応するプラセボを投与した。なお用量群 2 の 8 例にはクロスオーバーとしてダリドレキサント製剤 B 又は対応するプラセボを投与した。

表 1.1-1. 用量群及び治験薬投与の概要（AC-078-101 試験）

ダリドレキサント用量群	治験薬及び用量	N
1	ダリドレキサント 5 mg (5 mg 製剤 A)	6
2	ダリドレキサント 25 mg (25 mg 製剤 A) 及び	6
2	ダリドレキサント 25 mg (25 mg 製剤 B) [1]	
3	ダリドレキサント 50 mg (25 mg 製剤 A) + p.o. ^{14}C[2]	6
4	ダリドレキサント 100 mg (100 mg 製剤 A) + i.v. ^{14}C[3]	6 [4]
5	ダリドレキサント 200 mg (100 mg 製剤 A)	6
	プラセボ（製剤 A）	10
	プラセボ（製剤 B）	2
	合計（製剤 A）	40
	合計（製剤 B） [1]	8

1) 25 mg 群の被験者には 2 つの投与期でそれぞれ 1 回ずつ経口投与した。
2) 50 mg 群の被験者には ^{14}C-ダリドレキサントを同時に経口投与した。
3) 100 mg 群の被験者には経口投与後 T_{max} 付近で、^{14}C-ダリドレキサントを静脈内投与した。
4) 2 例には ^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与を実施しなかった。
^{14}C：^{14}C で標識したダリドレキサント、製剤 A：ハードゼラチンカプセル、製剤 B：ソフトゼラチンカプセル、i.v.：静脈内投与、N：被験者数、p.o.：経口投与
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 10-1 改変

図 1.1-3. 被験者の内訳（AC-078-101 試験）



1) プラセボを投与した被験者を含む。
N：被験者数、PD：薬力学、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 10-1 改変

本試験に組み入れた被験者はいずれも PD、PK、安全性及び忍容性の評価が可能であり、解析対象集団から除外した被験者はいなかった。解析には All-treated set、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set の 3 つの解析対象集団を用いたが、いずれも同一であった（図 1.1-3 及び表 1.1-2）。

表 1.1-2. 被験者の内訳及び解析対象集団（AC-078-101 試験）

	全体 (N = 40) N (%)
治験薬を投与した被験者数	40
試験を完了した被験者数	38 (95.0%)
試験を中止した被験者数	2 (5.0%)
Pharmacokinetic set	40 (100.0%)
Pharmacodynamic set	40 (100.0%)

N：被験者数、%：被験者のパーセンテージ
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 10-2 改変

試験中止に至った 2 例（50 mg 群）は、規定どおり Day 8 に退院したが、EOS 評価の実施を誤って Day 5 に実施したため、治験実施計画書に従い試験中止とみなした。

1.1.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の人口統計学的特性を表 1.1-3 に要約した。40 例全員が男性であった。2 例（5.0%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人、34 例（85.0%）は白人、4 例（10.0%）はその他の人種であった。被験者の平均年齢は 23.9 歳（範囲：18～44 歳）で、平均 BMI（SD）は 22.97（2.52） kg/m^2 であった。人口統計学的特性は用量群間で類似していた。

表 1.1-3. 人口統計学的特性（AC-078-101 試験）

特性	統計量	ダリドレキサント 5 mg 群 (N = 6)	ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 6)	ダリドレキサント 50 mg +p.o. ^{14}C 群 (N = 6)	ダリドレキサント 100 mg +i.v. ^{14}C 群 (N = 6)	ダリドレキサント 200 mg 群 (N = 6)	プラセボ群 (N = 10)	全体 (N = 40)
性別								
男性	N (%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	40 (100%)
人種								
黒人又はアフリカ系アメリカ人	N (%)		1 (16.7%)				1 (10.0%)	2 (5.0%)
その他	N (%)			2 (33.3%)	1 (16.7%)		1 (10.0%)	4 (10.0%)
白人	N (%)	6 (100%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	6 (100%)	8 (80.0%)	34 (85.0%)
年齢 (歳)	平均値	26.5	26.3	22.7	24.2	20.3	23.4	23.9
	SD	6.41	9.16	4.32	3.82	1.63	6.52	5.89
	中央値	24.5	24.0	21.5	24.5	20.5	23.0	22.5
	最小値	22	19	19	20	18	18	18
	最大値	39	44	30	30	22	40	44
体重 (kg)	平均値	82.70	81.49	72.05	80.52	76.34	74.47	77.58
	SD	12.252	8.579	6.113	7.525	9.367	9.730	9.432
	中央値	79.30	80.10	71.90	82.75	74.35	72.33	75.70
	最小値	71.2	71.4	63.7	68.3	67.2	55.3	55.3
	最大値	102.7	96.0	82.1	88.5	88.5	93.4	102.7
身長 (cm)	平均値	188.5	184.7	183.0	183.1	182.7	181.9	183.8
	SD	6.84	9.03	5.42	9.43	2.83	6.90	6.97
	中央値	189.6	183.5	184.1	181.1	182.3	181.2	183.3
	最小値	177	176	173	173	179	169	169
	最大値	196	198	189	200	187	191	200
BMI (kg/m^2)	平均値	23.25	23.90	21.52	24.07	22.88	22.52	22.97
	SD	3.195	2.018	1.568	1.652	3.035	2.921	2.521
	中央値	22.05	23.70	21.10	23.70	21.80	22.15	22.55
	最小値	20.1	21.7	19.8	22.2	20.2	19.4	19.4
	最大値	28.8	27.4	24.4	26.5	27.8	30.0	30.0

プラセボを投与した被験者は、用量群を問わず併合して解析した。
BMI：体格指数、i.v. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与、N：被験者数、p.o. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサントの経口投与、SD：標準偏差、%：被験者のパーセンテージ
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 10-3 改変

スクリーニング時に被験者が入力した Modified Swiss Narcolepsy Scale 質問票の回答から算出したナルコレプシー合計スコアを、被験者のベースライン特性とした。ベースライン時のナルコレプシー合計スコアが 0 未満の被験者はいなかった。

1.1.2.1.3 既往症及び合併症

本試験の適格性に影響するような既往症を有する被験者はいなかった。治験薬の投与開始時点で合併症を有する被験者は 2 例であった［用量群 3 の被験者[redacted]（ダリドレキサント）：頬及び

鼻周囲の紅斑、用量群 2 の被験者[redacted]（プラセボ）：アレルギー性鼻炎］。

1.1.2.1.4 前治療及び併用薬

スクリーニング前 3 ヵ月以内に治療を受けていた被験者は 2 例であった。被験者[redacted]（ダリドレキサント）は顔面の紅斑にヒドロコルチゾンを使用し、被験者[redacted]（プラセボ）はアレルギー性鼻炎に対してモメタゾンを使用していた。この 2 例はベースライン時に治療薬を使用していなかった。

試験期間中に併用薬を使用した被験者は 2 例であった。被験者[redacted]（ダリドレキサント）はジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチン（DPT ワクチン）、肝炎ワクチン及び腸チフスワクチンの接種を受けた。被験者[redacted]（プラセボ）は頭痛の治療のためアセトアミノフェンを単回使用し、便秘による腹痛の治療のためアセトアミノフェンを頓用し、便秘の治療のためビサコジルを単回使用した。

1.1.2.2 薬物動態

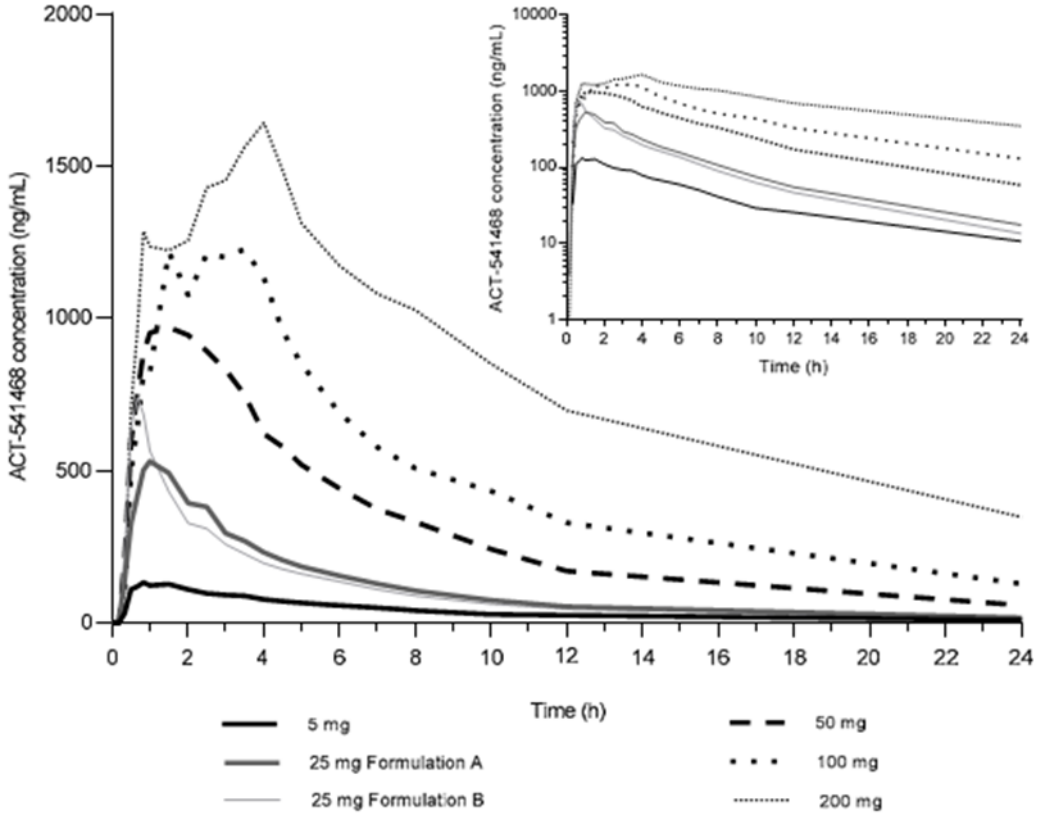
1.1.2.2.1 血漿中ダリドレキサント

ダリドレキサントの平均血漿中濃度－時間推移を用量群別に図 1.1-4（線形スケール及び片対数スケール）に示した。また、血漿中ダリドレキサントの主要な薬物動態パラメータを表 1.1-4 に要約した。

ダリドレキサントは速やかに吸収された。T_{max} 中央値は、ダリドレキサント 5 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群では 0.7～2 時間、100 mg 群及び 200 mg 群では 2.5～2.8 時間であった。ダリドレキサントの血漿中濃度は C_{max} に到達した後、多相性な低下を示した。これは組織への分布過程と排泄過程が並行して進行するためと考えられた。

ダリドレキサント 25 mg 製剤 A 群、25 mg 製剤 B 群、50 mg 群、100 mg 群及び 200 mg 群での投与 8 時間後の平均血漿中濃度は、それぞれ C_{max} の約 17%、11%、27%、32%及び 55%で、$t_{1/2}$ 幾何平均はそれぞれ 6.1 時間、5.9 時間、5.9 時間、7.5 時間及び 8.8 時間であった。ダリドレキサントの血漿中濃度の初回測定後に、25 mg 群及び 200 mg 群で投与 1.5 時間後のダリドレキサントの血漿タンパク結合率を調べた。投与 1.5 時間後の血漿タンパク結合率は、両用量群の 18 検体中 17 検体で 99.9%、1 検体（200 mg 群）で 99.8%であった。投与 1.5 時間後の C_u/C は、両用量群とも 0.1%であった（表 1.1-4）。その他の検体採取時点での血漿タンパク結合率は 99.7～99.9%であった。

図 1.1-4. 用量群別のダリドレキサントの平均血漿中濃度－時間推移（線形スケール及び片対数スケール、各群 6 例）（AC-078-101 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 11-1

表 1.1-4. 血漿中ダリドレキサントの主要薬物動態パラメータの要約（AC-078-101 試験）

パラメータ (単位)	統計量	5 mg 群 (N = 6)	25 mg 製剤 A 群 (N = 6)	25 mg 製剤 B 群 (N = 6)	50 mg +p.o. ^{14}C 群 (N = 6)	100 mg +i.v. ^{14}C 群 (N = 6)	200 mg 群 (N = 6)
T_{max} (h)	N／欠測例数	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
	中央値	0.80	1.00	0.70	2.00	2.50	2.75
	最小値, 最大値	0.5, 2.0	0.8, 2.5	0.5, 0.8	0.7, 3.0	1.5, 3.5	1.5, 4.0
C_{max} (ng/mL)	N／欠測例数	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	159.67	631.58	805.45	1231.48	1556.81	1868.94
	幾何平均の 95% CI	122.46, 208.18	515.50, 773.79	735.88, 881.59	962.51, 1575.61	1245.21, 1946.39	1179.33, 2961.78
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	N／欠測例数	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	971.27	2703.18	2672.05	7417.21	12337.87	22906.35
	幾何平均の 95% CI	553.24, 1705.18	1632.26, 4476.74	2241.96, 3184.65	4999.60, 11003.88	8991.28, 16930.05	15506.00, 33838.58
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	N／欠測例数	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	987.30	2716.42	2688.93	7433.04	12349.62	22970.72
	幾何平均の 95% CI	567.44, 1717.82	1638.90, 4502.37	2253.57, 3208.39	5006.72, 11035.19	9001.58, 16942.91	15577.32, 33873.23
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	N／欠測例数	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	598.04	1927.49	1939.67	4782.69	6750.06	8844.36
	幾何平均の 95% CI	425.74, 840.07	1321.09, 2812.25	1607.58, 2340.36	3669.26, 6233.99	5786.38, 7874.22	5174.15, 15117.98
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測例数	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	894.42	2568.35	2558.14	6947.21	10997.53	17864.00
	幾何平均の 95% CI	555.84, 1439.23	1612.03, 4091.99	2174.67, 3009.24	4837.95, 9976.07	8488.40, 14248.34	10890.96, 29301.60
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測例数	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	6.51	6.10	5.85	5.92	7.45	8.84
	幾何平均の 95% CI	4.75, 8.92	4.09, 9.09	3.59, 9.53	4.77, 7.35	5.29, 10.49	6.64, 11.78

表 1.1-4. 血漿中ダリドレキサントの主要薬物動態パラメータの要約（AC-078-101 試験）（続き）

パラメータ (単位)	統計量	5 mg 群 (N = 6)	25 mg 製剤 A 群 (N = 6)	25 mg 製剤 B 群 (N = 6)	50 mg +p.o. ^{14}C 群 (N = 6)	100 mg +i.v. ^{14}C 群 (N = 6)	200 mg 群 (N = 6)
C_u/C (%) (投与 1.5 時間後)	N／欠測例数	-	6/0	6/0	-	-	6/0
	幾何平均	-	0.10	0.10	-	-	0.11
	幾何平均の 95% CI	-	N/A	N/A	-	-	0.08, 0.15

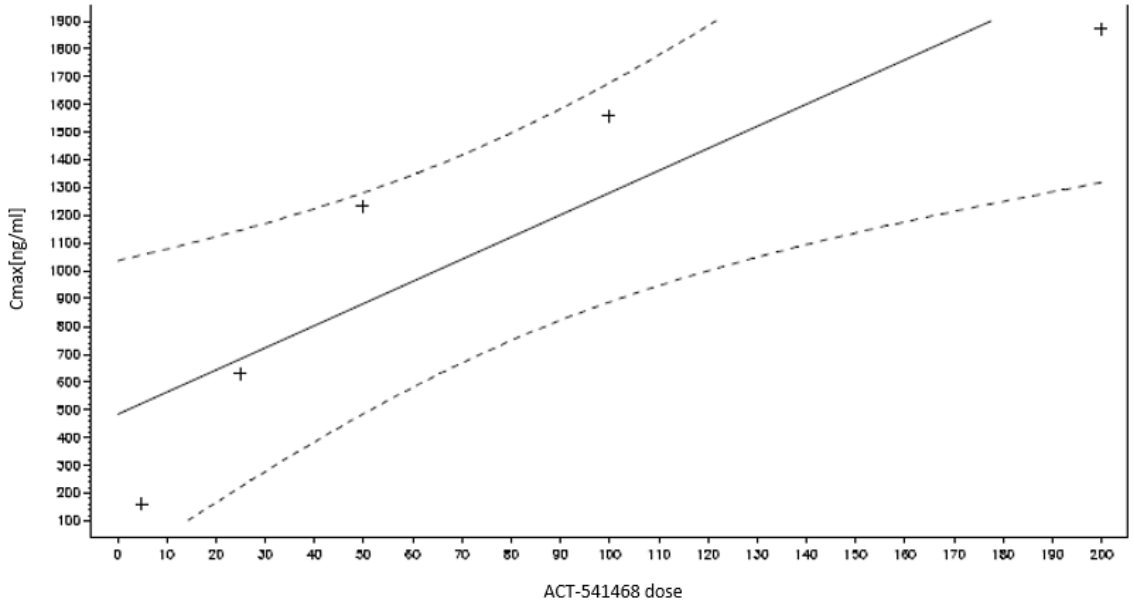
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-8}：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_u/C：血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比、i.v. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与、N：被験者数、N/A：該当なし、p.o. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサントの経口投与、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 11-1 改変

1.1.2.2.2 用量比例性

用量に対する C_{max}（図 1.1-5）及び $AUC_{0-\infty}$（図 1.1-6）の線形回帰分析により用量比例性を検定した。

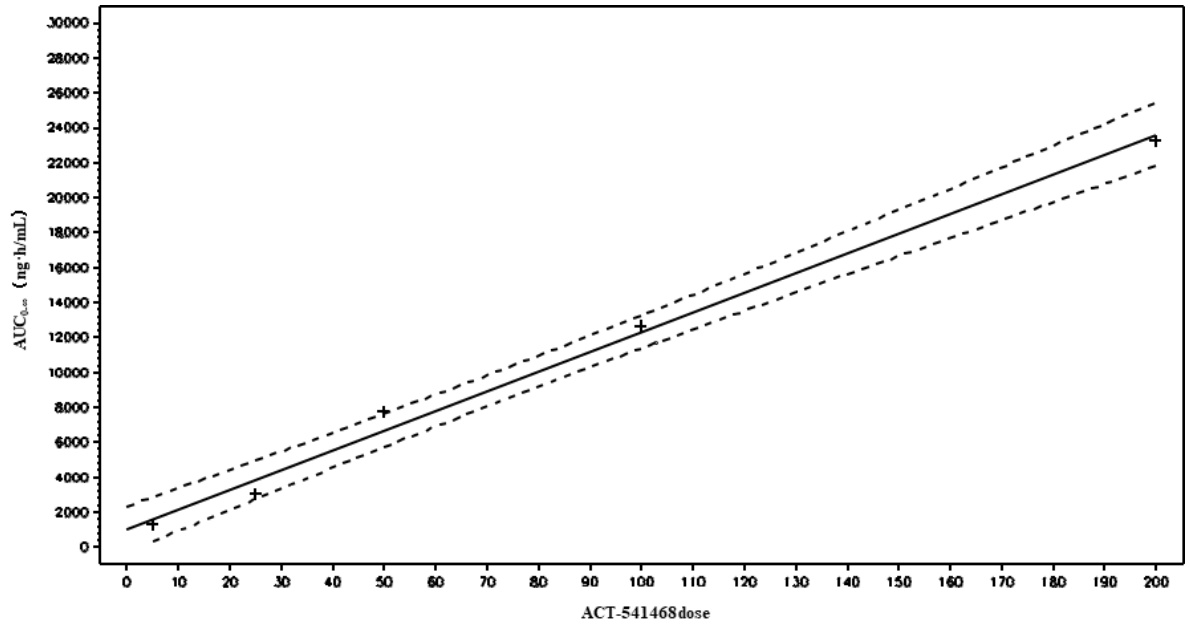
C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれに関しても、回帰直線の傾きの 90% CI が（0.81, 1.19）の範囲内に完全に収まらなかったことから（表 1.1-5）、用量の増加に伴う曝露量、特に C_{max} の増加は用量比を下回ると判断した。

図 1.1-5. ダリドレキサントの C_{max} の幾何平均（ng/mL）及び線形回帰分析の結果（AC-078-101 試験）



+：観測された C_{max} の幾何平均、実線：観測された回帰直線（傾き）、点線：推定量の 90% CI
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 11-2 改変

図 1.1-6. ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均（ng·h/mL）及び線形回帰分析の結果（AC-078-101 試験）



+：観測された $AUC_{0-\infty}$の幾何平均、実線：観測された回帰直線（傾き）、点線：推定量の 90%CI
ACT-541468：ダリドレキサント、$AUC_{0-\infty}$：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、
CI：信頼区間
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure11-3 改変

表 1.1-5. 用量比例性（AC-078-101 試験）

パラメータ（単位）	統計量	回帰直線の傾きの推定量	用量比例性の判定基準（傾きの範囲）
C_{max} (ng/mL)	N／欠測例数	30/0	
	傾きの推定量	0.69	
	推定量の 90% CI	0.60844, 0.77123	0.81- 1.19
	p 値	< 0.0001	
$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)	N／欠測例数	30/0	
	傾きの推定量	0.87	
	推定量の 90% CI	0.76997, 0.97825	0.81- 1.19
	p 値	< 0.0001	

$AUC_{0-\infty}$：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、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 11-2 改変

1.1.2.2.3 製剤比較

製剤比較に関する結果を表 1.1-6 に示した。本試験の製剤比較パートにおいて、クロスオーバ

ーデザインに基づき、ダリドレキサント 25 mg の製剤 A 及び製剤 B を被験者に投与した。製剤 B 投与後の T_{max} は、製剤 A 投与後に比べて短く、その中央値の差は–0.59 時間（90% CI：–1.09, –0.34）であった。また、製剤 B 投与後の C_{max} は、製剤 A 投与後に比べてやや高く、幾何平均の比は 1.28（90% CI：1.06, 1.53）であった。AUC、$t_{1/2}$ 及び C_u/C は製剤間で類似していた。

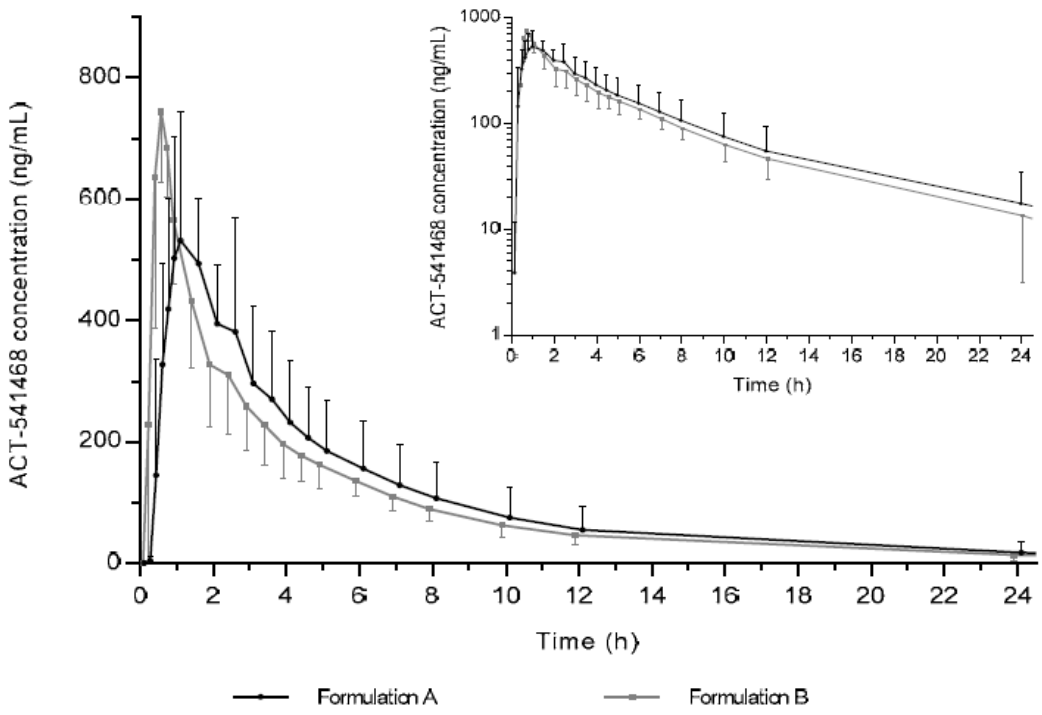
表 1.1-6. ダリドレキサント 25 mg 製剤 A 及び製剤 B の製剤比較（AC-078-101 試験）

パラメータ (単位)	統計量	
T_{max} (h)	N／欠測例数	6/0
	中央値の差 （製剤 B – 製剤 A）	–0.59
	差の 90% CI	–1.09, –0.34
C_{max}	N／欠測例数	6/0
	幾何平均の比（製剤 B／製剤 A)	1.28
	比の 90% CI	1.06, 1.53
AUC_{0-t}	N／欠測例数	6/0
	幾何平均の比（製剤 B／製剤 A)	0.99
	比の 90% CI	0.70, 1.41
$AUC_{0-\infty}$	N／欠測例数	6/0
	幾何平均の比（製剤 B／製剤 A)	0.99
	比の 90% CI	0.70, 1.41
AUC_{0-8}	N／欠測例数	6/0
	幾何平均の比（製剤 B／製剤 A)	1.01
	比の 90% CI	0.73, 1.38
AUC_{0-24}	N／欠測例数	6/0
	幾何平均の比（製剤 B／製剤 A)	1.00
	比の 90% CI	0.70, 1.41
$t_{1/2}$	N／欠測例数	6/0
	幾何平均の比（製剤 B／製剤 A)	0.96
	比の 90% CI	0.79, 1.16
C_u/C	N／欠測例数	6/0
	幾何平均の比（製剤 B／製剤 A)	1.00
	比の 90% CI	N/A, N/A

製剤 A：ダリドレキサント 25 mg のハードゼラチンカプセル、製剤 B：ダリドレキサント 25 mg のソフトゼラチンカプセル
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-8}：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_u/C：血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比、N：被験者数、N/A：該当なし、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 11-3 改変

ダリドレキサント 25 mg 製剤 A 及び製剤 B の平均血漿中濃度－時間推移を図 1.1-7 に示した。製剤 B の薬物動態パラメータは変動が極めて小さいという特徴が認められた。

図 1.1-7. ダリドレキサント 25 mg 製剤 A 及び製剤 B の血漿中濃度－時間推移（平均値+/-SD、線形スケール、挿入図は片対数スケール。n = 6）（AC-078-101 試験）



製剤 A：ダリドレキサント 25 mg のハードゼラチンカプセル、製剤 B：ダリドレキサント 25 mg のソフトゼラチンカプセル
ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 11-4

1.1.2.2.4 マスバランス

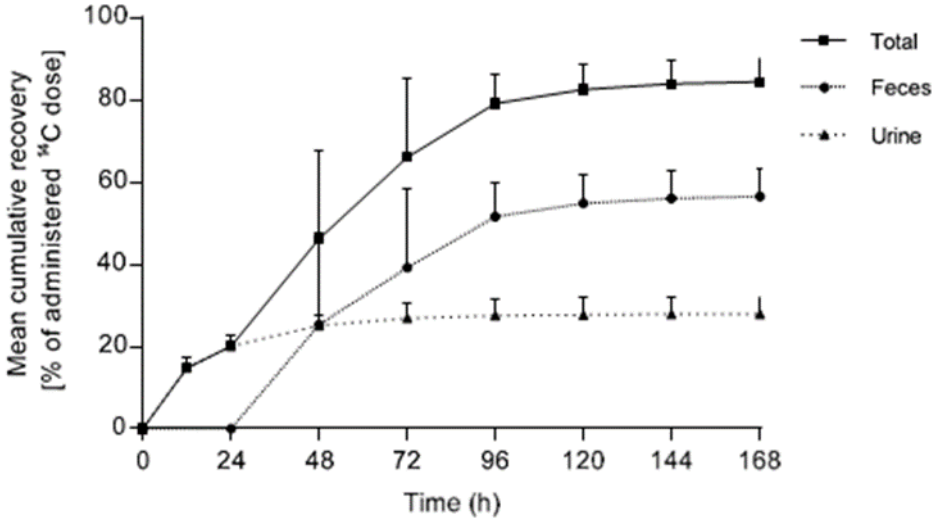
マスバランスパートでは、ダリドレキサント 50 mg の単回投与と同時に ^{14}C-ダリドレキサント 0.00175 mg を被験者に経口投与し、投与 168 時間後までの血液、尿及び糞便を採取した。

1.1.2.2.4.1 尿中及び糞便中の総放射能回収率

^{14}C-ダリドレキサント経口投与後の総放射能回収率を図 1.1-8 に示した。また、尿中及び糞便中の総放射能回収率の要約を表 1.1-7 に示した。

検体採取期間終了時の尿中及び糞便中の総放射能回収率の算術平均（SD）は、放射能投与量の 84.45%（5.83）であった。ヒトでの総放射能の主要な排泄経路は糞便であった。糞便中の総放射能回収率の算術平均（SD）は、放射能投与量の 56.57%（6.61）であった。尿中の総放射能回収率の算術平均（SD）は、放射能投与量の 27.88%（4.32）であった（表 1.1-7）。

図 1.1-8. ^{14}C-ダリドレキサント経口投与後の総放射能回収率（平均値+SD、n = 6）（AC-078-101 試験）



n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 11-5

表 1.1-7. 投与量に対する尿中及び糞便中の総放射能回収率の要約（AC-078-101 試験）

パラメータ（単位）	統計量	50 mg+p.o. ^{14}C 群 (N = 6)
UPE (%)	N／欠測例数	6/0
	算術平均	27.88
	平均の 95% CI	23.35, 32.42
FPE (%)	N／欠測例数	6/0
	算術平均	56.57
	平均の 95% CI	49.64, 63.50
TDR (%)	N／欠測例数	6/0
	算術平均	84.45
	平均の 95% CI	78.33, 90.57

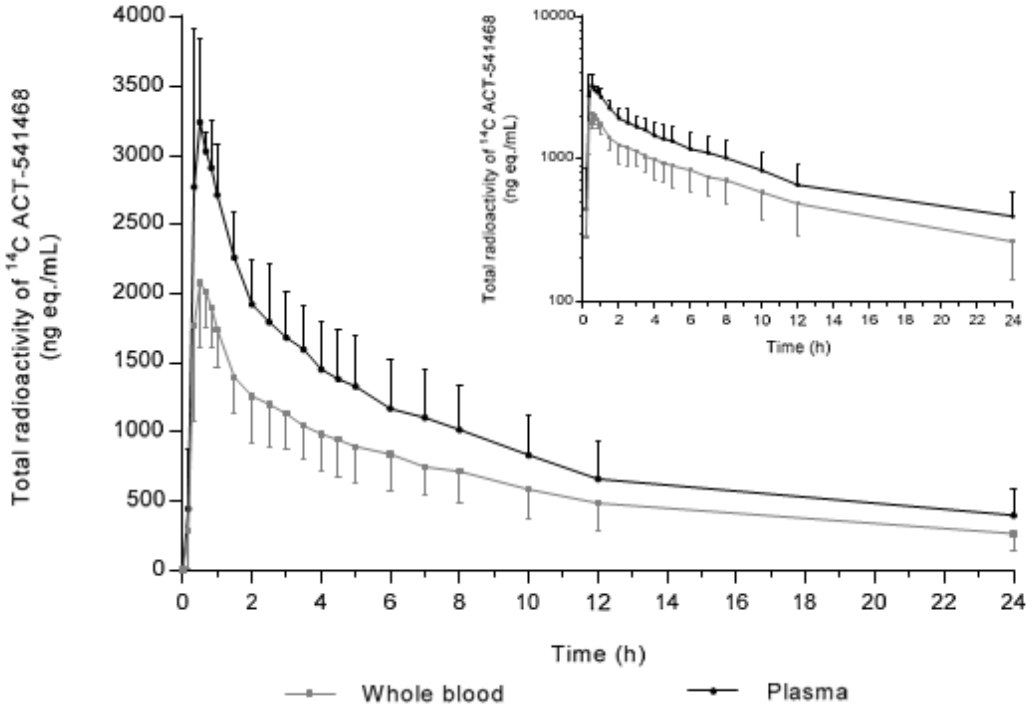
CI：信頼区間、FPE：投与量に対する糞便中排泄率、N：被験者数、p.o. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサント経口投与、TDR：投与量に対する尿中及び糞便中の総排泄率、UPE：投与量に対する尿中排泄率
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 11-4 改変

1.1.2.2.4.2 ^{14}C-ダリドレキサント経口投与後の薬物動態

全血中及び血漿中の総放射能（ng eq./mL）の平均濃度－時間推移を図 1.1-9 に示した。全血中及び血漿中の総放射能の薬物動態パラメータの要約を表 1.1-8 に示した。すべての検体中の放射

能濃度（dpm/mL 又は dpm/g）を加速器質量分析法での測定結果から算出した。^{14}C-ダリドレキサントの比放射能（274.4 dpm/ng）及び投与量に基づき、全血中、血漿中、尿中及び糞便中の総放射能濃度（ng eq./mL）を算出した。

図 1.1-9. ダリドレキサント 50 mg 及び ^{14}C-ダリドレキサント 1.75 µg の単回経口投与後の全血中及び血漿中の総放射能濃度－時間推移（平均+/-SD、線形スケール、挿入図は片対数スケール、n = 6）（AC-078-101 試験）



^{14}C-ACT-541468：^{14}C で標識したダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure11-6

^{14}C-ダリドレキサントは、経口投与後速やかに吸収され、投与 10 分後にはすべての被験者で血漿中濃度が測定可能となり、投与 20 分後から 60 分後にはすべての被験者で全血中及び血漿中の C_{max} に到達した。全血中及び血漿中の総放射能の濃度－時間推移は、吸収が速やかであるという特徴を示し、総放射能の T_{max} 中央値はそれぞれ投与 0.4 時間後及び 0.5 時間後であった。血漿中の総放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均は 25.52 時間（95% CI：13.98, 46.58）で、全血中の総放射能の $t_{1/2}$［13.95 時間（95% CI：11.49, 16.93）］よりも長かった。全血中の曝露量は血漿中の曝露量に比べて全体的にかなり低かった（表 1.1-8）。血漿中の C_{max} の幾何平均は 3590 ng eq./mL（95% CI：3352, 3845）、$AUC_{0-\infty}$は 29478 ng eq.·h/mL（95% CI：20790, 41797）、全血中の C_{max} は 2328 ng eq./mL（95% CI：2062, 2630）、$AUC_{0-\infty}$は 19337 ng eq.·h/mL（95% CI：13224, 38274）であった。

ダリドレキサントの赤血球中への移行比を、全血中及び血漿中の C_{max} 時に測定した総放射能濃度（それぞれ 2329 ng eq./mL 及び 3590 ng eq./mL）から算出した。推定した全血中濃度／血漿

中濃度比は 0.64 であった。

全血中の総放射能は、すべての被験者で投与 48 時間後まで加速器質量分析法で定量可能であった。投与 72 時間後に全血中の放射能が定量可能であったのは 2 例のみであった。血漿中の総放射能は、すべての被験者で投与 72 時間後まで定量可能であった。投与 168 時間後まで定量可能であったのは 2 例のみであった。

表 1.1-8. 全血中及び血漿中の総放射能の薬物動態パラメータの要約（マスバランス及び代謝パート）（AC-078-101 試験）

パラメータ（単位）	統計量	50 mg+p.o. ^{14}C 群 血漿 (N = 6)	50 mg+p.o. ^{14}C 群 全血 (N = 6)
C_{max} (ng eq./mL)	N／欠測例数	6/0	6/0
	幾何平均	3590.34	2328.68
	幾何平均の 95% CI	3352.79, 3844.72	2061.62, 2630.34
T_{max} (h)	N／欠測例数	6/0	6/0
	中央値	0.415	0.500
	最小値, 最大値	0.33, 1.00	0.33, 1.00
AUC_{0-t} (ng eq.· h/mL)	N／欠測例数	6/0	6/0
	幾何平均	28971.24	18287.32
	幾何平均の 95% CI	20400.31, 41143.13	12441.75, 26879.34
$AUC_{0-\infty}$(ng eq.· h/mL)	N／欠測例数	6/0	6/0
	幾何平均	29478.00	19336.68
	幾何平均の 95% CI	20789.84, 41796.98	13224.38, 28274.09
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測例数	6/0	6/0
	幾何平均	25.52	13.95
	幾何平均の 95% CI	13.98, 46.58	11.49, 16.93

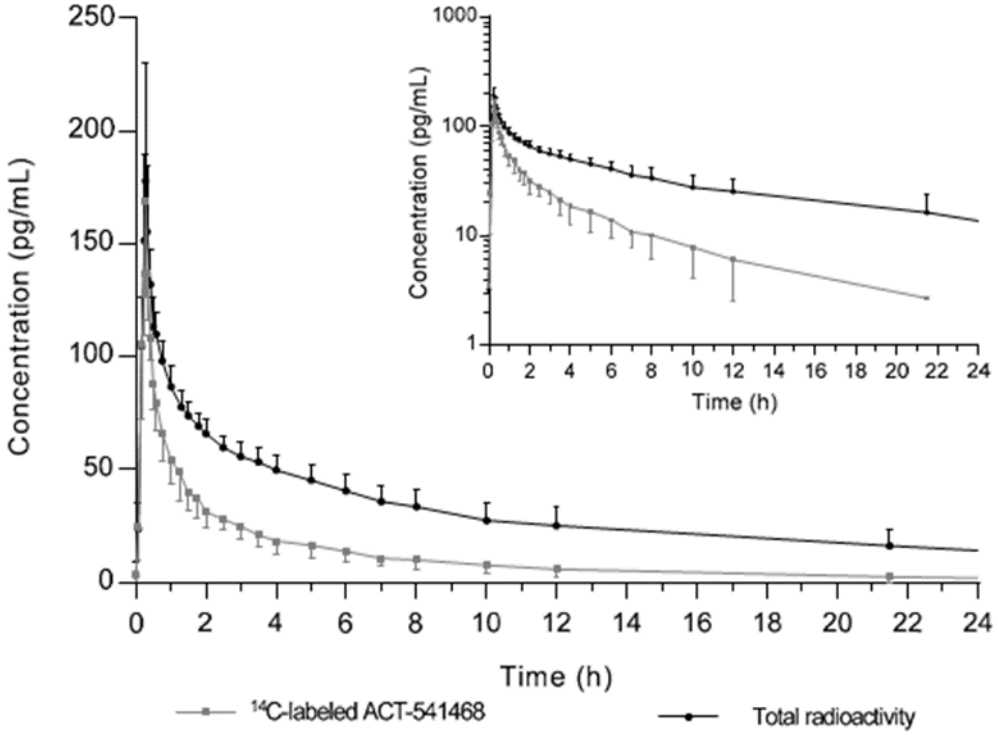
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの全血中又は血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの全血中又は血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高全血中又は血漿中濃度、N：被験者数、p.o. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサント経口投与、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高全血中又は血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 11-5 改変

1.1.2.2.4.3 ^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与時の薬物動態

^{14}C-ダリドレキサントを静脈内投与後の総放射能（未変化体及び代謝物と考えられる化合物）と未変化体の平均血漿中濃度－時間推移を図 1.1-10 に示した。

^{14}C-ダリドレキサントを静脈内投与後速やかに C_{max} に到達し、T_{max} の中央値は 0.28 時間（範囲：0.28～0.33 時間）であった（表 1.1-9）。

図 1.1-10. 健康成人男性における ^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与時の総放射能及び ^{14}C-ダリドレキサントの血漿中濃度－時間推移（平均+/-SD、線形スケール、挿入図は片対数スケール、n = 4）（AC-078-101 試験）



^{14}C-ACT-541468：^{14}C で標識したダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 11-7

表 1.1-9. ^{14}C-ダリドレキサントの血漿中薬物動態パラメータの要約（絶対的バイオアベイラビリティパート）（AC-078-101 試験）

パラメータ (単位)	統計量	100 mg+i.v. ^{14}C 群 (N = 6)
C_{max} (pg/mL)	N／欠測例数	4/2
	幾何平均	154.51
	幾何平均の 95% CI	101.90, 234.30
T_{max} (h)	N／欠測例数	4/2
	中央値	0.280
	最小値, 最大値	0.28, 0.33
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	N／欠測例数	4/2
	幾何平均	295.90
	幾何平均の 95% CI	158.88, 551.10

表 1.1-9. ^{14}C-ダリドレキサントの血漿中薬物動態パラメータの要約（絶対的バイオアベイラビリティパート）（AC-078-101 試験）（続き）

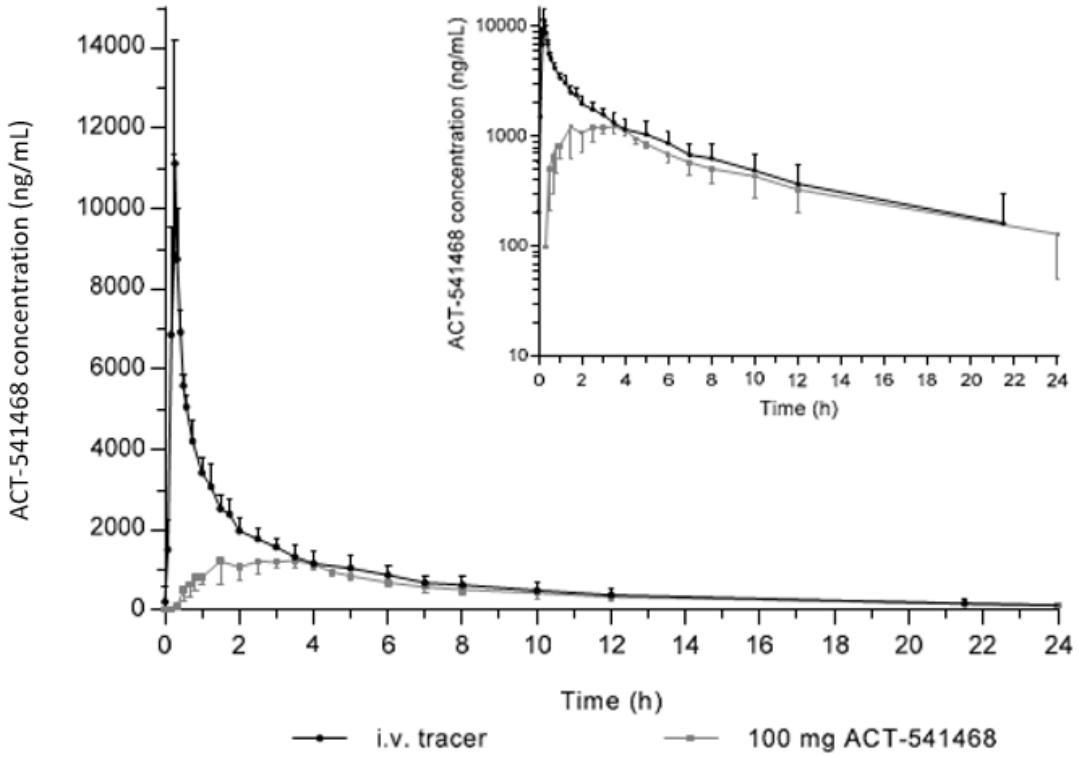
パラメータ (単位)	統計量	100 mg+i.v. ^{14}C 群 (N = 6)
$AUC_{0-\infty}$(pg· h/mL)	N／欠測例数	4/2
	幾何平均	315.03
	幾何平均の 95% CI	174.16, 569.85
AUC_{0-8} (pg·h/mL)	N／欠測例数	4/2
	幾何平均	224.62
	幾何平均の 95% CI	157.32, 320.73
AUC_{0-24} (pg·h/mL)	N／欠測例数	4/2
	幾何平均	295.99
	幾何平均の 95% CI	175.37, 499.57
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測例数	4/2
	幾何平均	6.19
	幾何平均の 95% CI	3.49, 10.98

$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-8}：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、i.v. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与、N：被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 11-6 改変

1.1.2.2.4.4 絶対的バイオアベイラビリティ、クリアランス及び分布容積

^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与時の分布及び排泄は速やかであった。静脈内投与時と経口投与時では $t_{1/2}$ に大きな差はなかった。ダリドレキサント（100 mg）経口投与時の総曝露量と、^{14}C-ダリドレキサント（2.02 µg）静脈内投与時の総曝露量（用量補正）を比較して推定した絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 62.10%（95% CI：51.55, 74.83）であった。また、観測された CL の幾何平均は 4.97 L/h（95% CI：3.04, 8.11）、V_{ss} の幾何平均は 30.98 L（95% CI：26.32, 36.47）であった（図 1.1-11 及び表 1.1-10）。

図 1.1-11.ダリドレキサント経口投与時及び ^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与時（用量補正）の血漿中濃度－時間推移の比較（平均値+/-SD、線形スケール、挿入図は片対数スケール、ダリドレキサント 100 mg 経口投与 n = 6、^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与 n = 4）（AC-078-101 試験）



100 mg ACT-541468：ダリドレキサント 100 mg 経口投与、i.v. tracer：^{14}C-ダリドレキサント 2.02 µg 静脈内投与（血漿中ダリドレキサント濃度は投与量で補正した値）
n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure11-8

表 1.1-10. 絶対的バイオアベイラビリティ、クリアランス及び分布容積の要約（AC-078-101 試験）

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

CI：信頼区間、CL：全身クリアランス、F：絶対的バイオアベイラビリティ、i.v. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与、N：被験者数、V_{ss}：定常状態での分布容積
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 11-7 改変

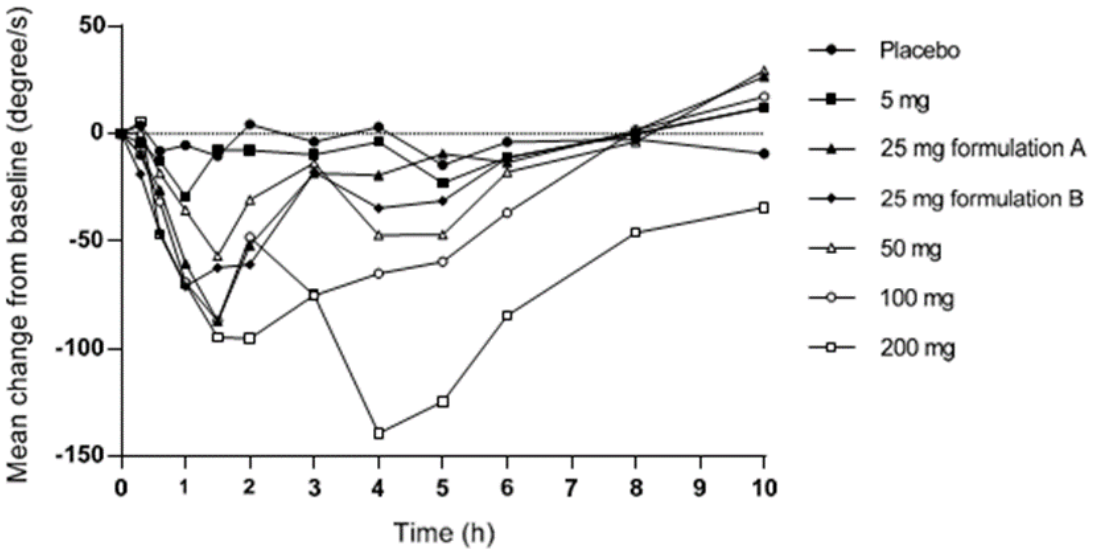
1.1.2.3 薬力学

ダリドレキサントの投与 10 時間後の PD を、バリデートされた一連の客観的検査（Saccadic peak velocity、Body sway 及び Adaptive tracking）を用いて評価した。また、Bond and Lader の VAS を用いて、Alertness、Mood 及び Calmness に関する主観的な作用を評価した。EEG 測定を投与前、投与 1.5 時間後、6 時間後及び 8 時間後に実施した。

1.1.2.3.1 Saccadic peak velocity

投与後の Saccadic peak velocity をダリドレキサント群とプラセボ群で比較したとき、ダリドレキサントの最低用量（5 mg）群では Saccadic peak velocity の低下が最も小さかった。25 mg 群、50 mg 群及び 100 mg 群において、ベースラインから最も低下した Saccadic peak velocity は、それぞれ–87 度／秒、–57 度／秒及び–87 度／秒で、投与 1～1.5 時間後で認められた。この作用は投与後 6～8 時間以内にベースラインまで戻った。最高用量（200 mg）群では、投与 4 時間後に最大低下（–139 度／秒）が認められ、投与 10 時間後でもベースラインまで完全には戻らなかった（図 1.1-12）。

図 1.1-12. Saccadic peak velocity：ベースラインからの平均変化量の推移（ダリドレキサント各用量群 n = 6、プラセボ群 n = 10）（AC-078-101 試験）



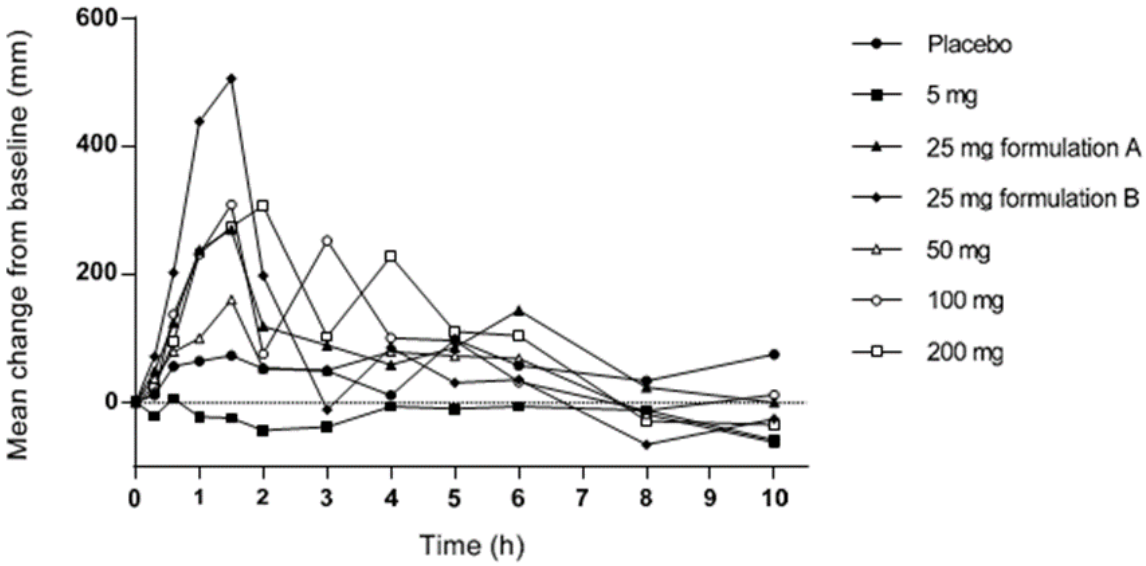
n：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 11-9

1.1.2.3.2 Body sway

ダリドレキサント 25 mg 以上の用量群では、Body sway への明らかな作用が認められ、25 mg 製剤 A 群、100 mg 群及び 200 mg 群では、Body sway のベースラインからの平均変化量が投与 1.5～2 時間後に最大となり（それぞれ 238 mm、309 mm 及び 307 mm）、用量の増加に伴い作用の持続時間が長くなる傾向が認められ、投与後 8 時間以内にベースラインまで戻った。

ダリドレキサント 50 mg 群で認められた最大作用は 25 mg 群に比べてやや小さく、プラセボ群及び 5 mg 群では意味のある作用が認められなかった。ダリドレキサント 25 mg 製剤 B 群では、ほかの用量群に比べて作用発現までの時間が短く、最大作用が大きく、作用持続時間が短かった（図 1.1-13）。

図 1.1-13 Body sway：ベースラインからの平均変化量の推移（ダリドレキサント各用量群 n = 6、プラセボ群 n = 10）（AC-078-101 試験）

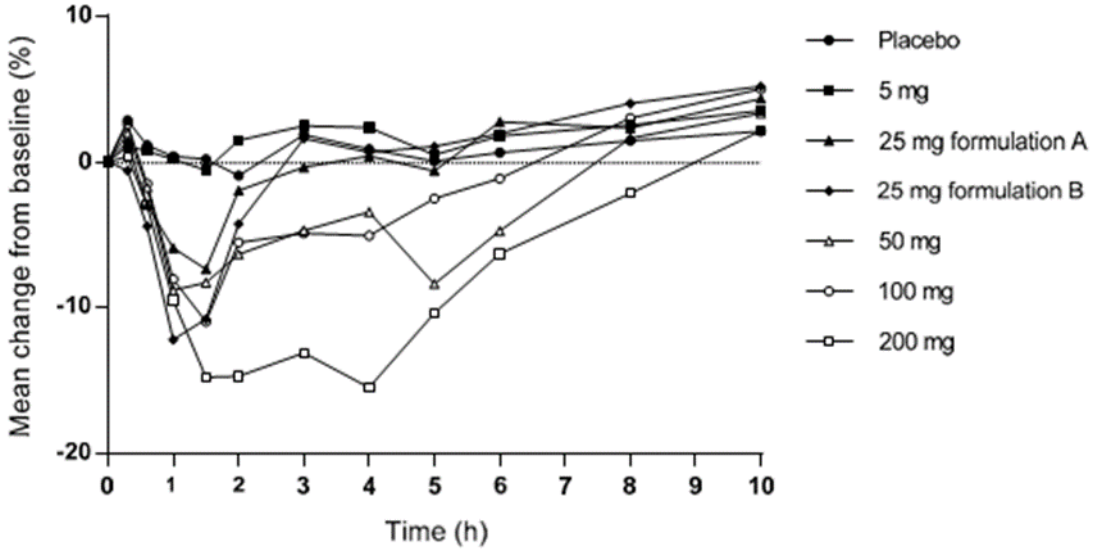


n：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure 11-10

1.1.2.3.3 Adaptive tracking

ダリドレキサント 25 mg から 200 mg までの用量群では、投与後に Adaptive tracking performance の低下が認められ、特に作用持続時間に用量依存的な傾向が認められた。Adaptive tracking のベースラインからの平均変化量の最大低下が投与 1～1.5 時間後に認められ（25 mg 製剤 A 群：–7%、25 mg 製剤 B 群：–12%、50 mg 群：–9%、100 mg 群：–11%、200 mg 群：–15%）、投与 3～8 時間後にベースラインまで回復した。この作用は 5 mg 群では認められなかった。プラセボ群では平均値のベースラインからの変化が認められなかった（図 1.1-14）。

図 1.1-14. Adaptive tracking：ベースラインからの平均変化量の推移（ダリドレキサント各用量群 n = 6、プラセボ群 n = 10）（AC-078-101 試験）



n：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure11-11

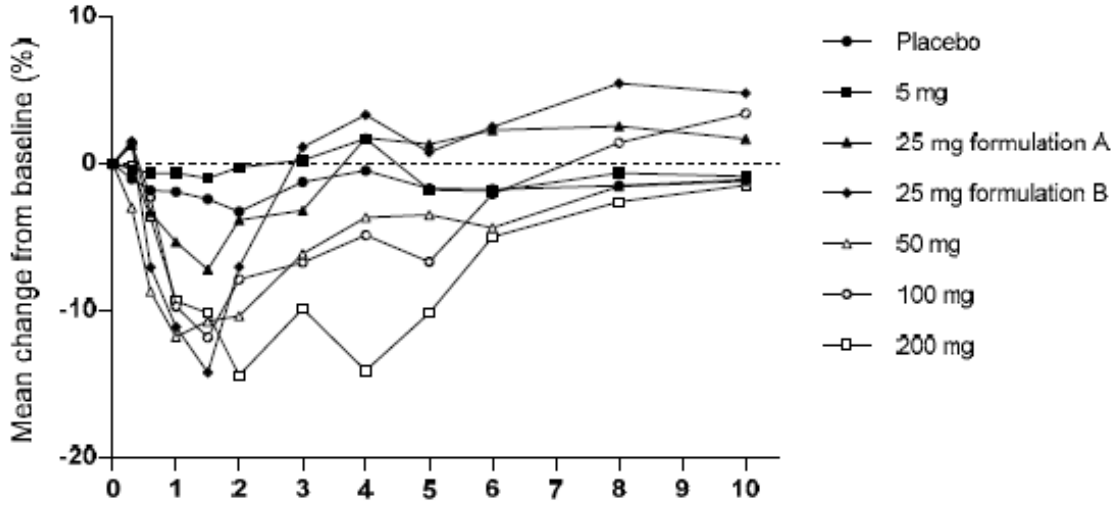
1.1.2.3.4 Alertness、Mood 及び Calmness に関する Bond and Lader の視覚的アナログ尺度

プラセボ群及びダリドレキサント 5 mg 群では、Alertness スコア（16 項目の Bond and Lader VAS から算出）に変化はなかった。ダリドレキサント 25 mg 以上の用量群では、主観的 Alertness の用量依存的な低下が認められ、投与 1～2 時間後にベースラインからの平均変化量が最大となり、用量の増加に伴い作用持続時間が長くなる（4～6 時間）傾向が認められた。ダリドレキサント 25 mg 群及び 50～200 mg 群では、それぞれ投与 3～4 時間後及び 8～10 時間後に Alertness スコアがベースラインまで戻った（図 1.1-15）。

プラセボ群及びダリドレキサント 5～100 mg 群では、Mood スコアのベースラインからの変化量の推移に明らかなパターンが認められなかったが、最高用量（200 mg）群では、Mood スコアの若干の低下が認められ、投与から約 8 時間後にベースラインまで戻った（図 1.1-16）。

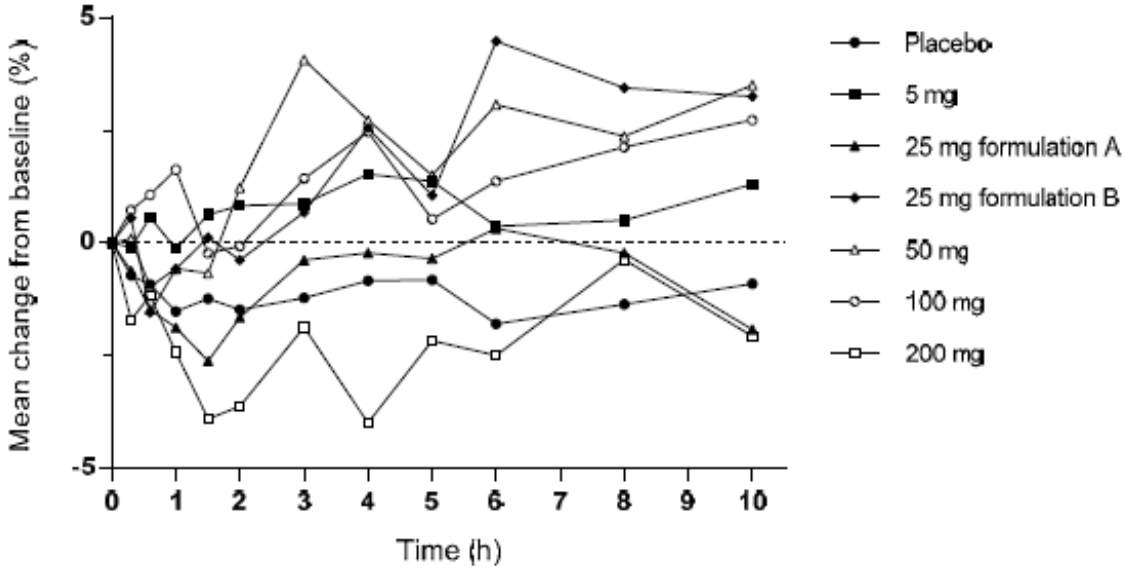
プラセボ群、ダリドレキサント 5 mg 群及び 25 mg 群では、Calmness スコアに変化は認められなかったが、ダリドレキサント 50 mg 以上のすべての用量群で Calmness スコアの上昇が認められ、投与 1～2 時間後にベースラインからの平均変化量が最大となり、50 mg 群を除いて投与約 8 時間後にはベースラインまで回復した。50 mg 群では投与 10 時間後までにベースラインまで戻らなかった（図 1.1-17）。

図 1.1-15. Bond and Lader の VAS による Alertness スコア：ベースラインからの平均変化量の推移（ダリドレキサント各用量群 n = 6、プラセボ群 n = 10）（AC-078-101 試験）



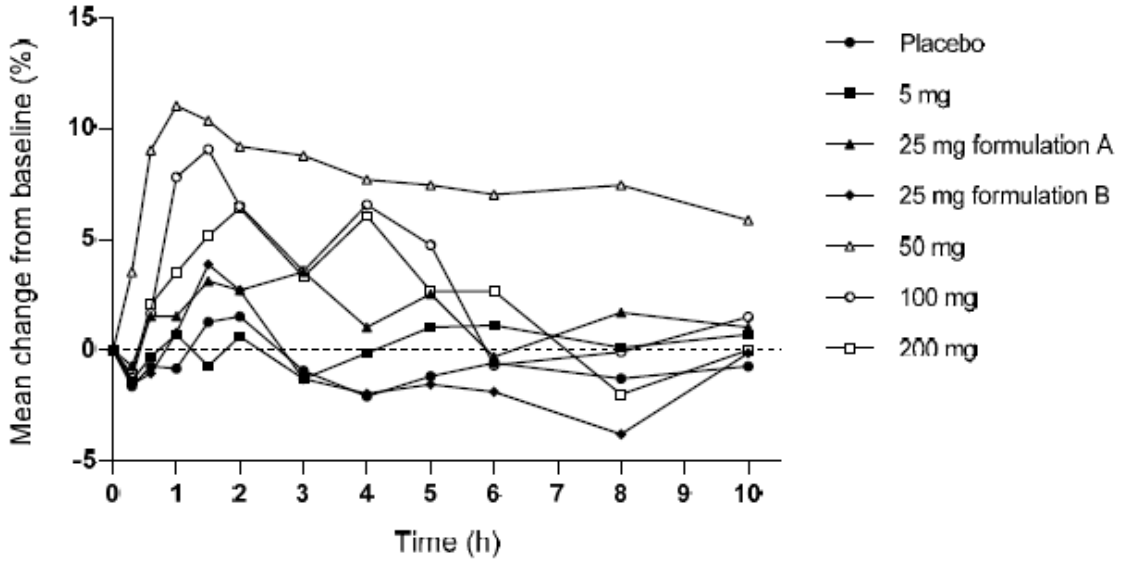
n：被験者数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure11-12

図 1.1-16. Bond and Lader の VAS による Mood スコア：ベースラインからの平均変化量の推移（ダリドレキサント各用量群 n = 6、プラセボ群 n = 10）（AC-078-101 試験）



n：被験者数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure11-13

図 1.1-17. Bond and Lader の VAS による Calmness スコア：ベースラインからの平均変化量の推移（ダリドレキサント各用量群 n = 6、プラセボ群 n = 10）（AC-078-101 試験）



n：被験者数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Figure11-14

1.1.2.3.5 脳波

膝屈曲位及び閉眼状態での EEG 測定を、治験薬投与前（4 分間覚醒時 EEG）、投与 1.5 時間後、6 時間後及び 8 時間後（25 分間 EEG）に実施した。日中 25 分間の EEG 測定であったため、被験者は深睡眠には達していないと考えられ、大まかな睡眠段階の判定しかできなかった。

ダリドレキサント 25 mg 以上の用量群では、明らかな睡眠促進傾向が認められ、総睡眠時間が増加し、入眠潜時が短縮し、睡眠段階 2 の睡眠時間が増加した（睡眠段階 1 の睡眠時間にはほとんど変化がなかった）。しかし、明らかな用量依存性は認められず、むしろ 50 mg 以上の用量群では、場合によっては 25 mg 群でも、ある程度の天井効果が認められた。

ダリドレキサント 25 mg の製剤 A 群と製剤 B 群を比較したとき、製剤 B 群では製剤 A 群よりも睡眠段階 2 の睡眠への潜時が短く、作用発現が速やかであった。

1.1.2.4 安全性

1.1.2.4.1 治験薬の曝露量

用量群 1～5 の被験者に、ダリドレキサント 5、25、50、100 及び 200 mg 又はプラセボを単回経口投与した。用量群 2 では、ウォッシュアウト期間を挟んだ 2 つの投与期に、ダリドレキサント 25 mg 製剤 A 及びダリドレキサント 25 mg 製剤 B をそれぞれ単回投与した。用量群 3 及び用量群 4 では、ダリドレキサントの経口投与と併せて ^{14}C-ダリドレキサント 2.02 µg をそれぞれ経口投与及び静脈内投与した。

1.1.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

1.1.2.1.4 項を参照。

1.1.2.4.3 有害事象

1.1.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

本試験中に計 71 件の有害事象（治験薬との因果関係の有無を問わず）が発現した。その内訳は、プラセボ群 17 件、ダリドレキサント 5 mg 群 2 件、25 mg 群 16 件（製剤 A 8 件及び製剤 B 8 件）、50 mg 群 10 件、100 mg 群 9 件及び 200 mg 群 17 件であった（表 1.1-12）。

最も報告の多かった（発現割合 10%以上）有害事象は、傾眠（57.5%、23/40 例）、疲労（22.5%、9/40 例）、注意力障害（17.5%、7/40 例）、頭痛（15.0%、6/40 例）、筋力低下（10.0%、4/40 例）であった。有害事象のほとんどは睡眠導入薬で予測される PD 作用と一致していた。

200 mg 群の 4 例で 4 件の軽度の筋力低下（手、下肢）が発現した。当該事象は投与 40 分～2.5 時間後に発現し、持続時間は 1 分～3 時間であった。

また、200 mg 群の 1 例で投与 3 日後の運動中に関節損傷が発現した。当該事象は Day 1 に認められた筋力低下との因果関係が否定された。

中枢神経系の抑制と関連する有害事象（表 1.1-11）に関しては、特に 200 mg 群で用量の増加に伴う持続期間の延長傾向が示された。傾眠はプラセボ群でも認められた。

治験薬の薬理作用と関連するその他の有害事象として、霧視（50 mg 群 1 件）及び複視（200 mg 群 1 件）が発現した。プラセボ群の 1 例に 2 件の歩行障害が発現した。

プラセボ群の 1 例と 100 mg 群の 1 例で、^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与中及び PK 用検体の採取中に、失神寸前の状態が発現した。

32 例で発現した 56 件の有害事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本試験中に発現した 71 件の有害事象の重症度は、軽度（67 件）又は中等度（4 件）であった。

EOS 時点で 3 件の有害事象（200 mg 群の関節損傷 1 件、プラセボ群の便秘 1 件及び咽頭炎 1 件）が継続中であった。その他の有害事象はすべて後遺症なく完全に回復した。

表 1.1-11. 中枢神経系の抑制と関連する有害事象

ダリドレキサント用量群 (被験者数)	中枢神経系の有害事象 発現例数 (発現件数)	持続期間 (時間)
5 mg 群 (N = 6)	注意力障害 1 (1)	0.9
25 mg 製剤 A 群 (N = 6)	疲労 3 (3)	0.8-2.8
	傾眠 2 (2)	2-3.5
	注意力障害 1 (1)	2
25 mg 製剤 B 群 (N = 6)	傾眠 4 (4)	2-6.5
	注意力障害 2 (2)	1-2
	疲労 1 (1)	2
50 mg 群 (N = 6)	傾眠 5 (5)	1.5-9.8
	疲労 1 (1)	6.5
	注意力障害 1 (1)	7.8
100 mg 群 (N = 6)	傾眠 4 (4)	1-8
	疲労 3 (3)	1.5-5.5
200 mg 群 (N = 6)	傾眠 5 (5)	1-7.8
	注意力障害 2 (2)	1-7
	疲労 1 (1)	7

N：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 12-1 改変

表 1.1-12. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約

	5 mg 群 (N = 6)			25 mg 群 (N = 6)			25 mg 製剤 B 群 (N = 6)			50 mg +p.o. ^{14}C 群 (N = 6)			100 mg +i.v. ^{14}C 群 (N = 6)			200 mg 群 (N = 6)			プラセボ群 (N = 10)			プラセボ 製剤 B 群 (N = 2)			全体 (N = 40)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1 件以上の有害事象を発現した被験者		2	33.3		5	83.3		6	100.0		6	100.0		6	100.0		6	100.0		7	70.0		1	50.0		33[1)]	82.5
有害事象の件数	2			8			8			10			9			17			15			2			71		
傾眠	-	-	-	2	2	33.3	4	4	66.7	5	5	83.3	4	4	66.7	5	5	83.3	2	2	20.0	1	1	50.0	23	23	57.5
疲労	-	-	-	3	3	50.0	1	1	16.7	1	1	16.7	3	3	50.0	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	9	9	22.5
注意力障害	1	1	16.7	1	1	16.7	2	2	33.3	1	1	16.7	-	-	-	2	2	33.3	-	-	-	-	-	-	7	7	17.5
頭痛	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	5	4	40.0	-	-	-	7	6	15.0
筋力低下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	66.7	-	-	-	-	-	-	4	4	10.0
失神寸前の状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	2	2	5.0
便秘	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	1	1	10.0	-	-	-	2	2	5.0
悪心	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	2	2	5.0
上咽頭炎	-	-	-	1	1	16.7	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	5.0
鼻漏	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	50.0	2	2	5.0
歩行障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	10.0	-	-	-	2	1	2.5
冷感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2.5
熱感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	1	1	2.5
背部痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	1	1	2.5
筋骨格系胸痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2.5
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	1	1	2.5
咽頭炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	1	1	2.5
複視	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	1	1	2.5
霧視	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2.5
関節損傷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	1	1	2.5

1) 25 mg 群では 2 つの投与期に製剤 A 及び製剤 B をそれぞれ単回投与した。ダリドレキサントを投与した 6 例全員で両投与期中に 1 件以上の有害事象が発現したが、発現例数では 1 例につき 1 回しかカウントされていない。同様に、25 mg 群でプラセボを投与した 1 例で両投与期中に 1 件以上の有害事象が発現したが、1 回しかカウントされていない。25 mg 群で製剤 B のプラセボを投与した被験者を除き、プラセボを投与した被験者は割り当てた用量群を問わず併合して解析した。
AEs：有害事象の発現件数、%：発現割合、i.v. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサント静脈内投与、N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、p.o. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサント経口投与
基本語は MedDRA version 18.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 12-2 改変

1.1.2.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象

本試験期間中に死亡例はなく、その他の重篤な有害事象の報告もなかった。

1.1.2.4.5 臨床検査

1.1.2.4.5.1 血液学的検査

EOS 時点で得た血液学的検査値の平均値をベースラインと比較した結果、ダリドレキサントの投与による影響は認められなかった。被験者の多くで 1 件以上の正常範囲を超えた血液学的検査値が認められた。これらは偶発的所見であり、治験薬投与と関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的に意味のある所見ではないと判断された。

1.1.2.4.5.2 血液生化学的検査

被験者[redacted]（ダリドレキサント 25 mg 群）では、投与期 1（25 mg 製剤 A）のベースライン時の甲状腺刺激ホルモン値が 5.55 mU/L（正常範囲：0.30～4.80 mU/L）であった。Day 5 には 5.79 mU/L、Day 14 には 6.72 mU/L までわずかに上昇した。投与期 2（25 mg 製剤 B）のベースライン時には正常範囲まで回復していたが、Day 5（EOS）には 5.42 mU/L まで上昇していた。トリヨードチロニン及びチロキシンは両投与期とも正常範囲内であった。

上記の被験者以外の被験者では、EOS 時点での血液生化学的検査値の平均値をベースラインと比較した結果、ダリドレキサントの投与による影響は認められなかった。被験者の多くで 1 件以上の正常範囲を超えた血液生化学的検査値が認められた。これらは偶発的所見であり、治験薬投与と関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的に意味のある所見ではないと判断された。

1.1.2.4.5.3 尿検査

尿の pH 及び比重の平均値には特筆すべき所見はなかった。投与期終了時又は EOS 時の尿検査で 20 例に 25 件（ビリルビン、ケトン体、潜血、タンパク、白血球）の陽性判定があった。この 25 件のうち 19 件はダリドレキサント群、6 件はプラセボ群での陽性判定であったが、いずれの所見も臨床的に意味のある所見ではないと判断された。EOS 時の尿検査で糖、ウロビリノーゲン及び亜硝酸塩に関する陽性判定はなかった。

1.1.2.4.6 バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性に関する所見

1.1.2.4.6.1 バイタルサイン

投与後から EOS 時の収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、ダリドレキサント群では–10.0～+9.8 mmHg / −8.7～+8.0 mmHg、プラセボ群では –6.4～+10.5 mmHg / –8.8～+4.0 mmHg であった。ダリドレキサント群とプラセボ群を比較して、明らかな差や用量効果は認められなかった。臨床的に意味のある所見と判断された正常範囲を超えた値はなかった。

心拍数のベースラインからの平均変化量については 1.1.2.4.6.4 項に記載した。

1.1.2.4.6.2 体温

用量を問わず、ダリドレキサントの投与による体温への臨床的に意味のある影響はなかった。

1.1.2.4.6.3 体重及び体格指数

ダリドレキサントの投与による体重への影響はなかった。

1.1.2.4.6.4 心電図

治験薬投与を受けた被験者のうち 26 例（65.0%）で 77 件の心電図異常が発現した。77 件のうち 56 件はダリドレキサント群、21 件はプラセボ群で発現した（表 1.1-13）。しかし、いずれの心電図異常も臨床的に意味のある異常ではないと判断された。QTc に対する用量効果は認められず、ダリドレキサント群とプラセボ群を比較して明らかな差はなかった。

投与後から EOS 時までの心拍数（ECG 上）のベースラインからの平均変化量は、ダリドレキサント群では–9.7～+12.7 bpm、プラセボ群では–9.5～+16.5 bpm であった。45 bpm 未満の心拍数が 10 例で 21 件発現した［ダリドレキサント群 8 例 17 件（5 mg 群 1 件、25 mg 製剤 A 群 3 件、25 mg 製剤 B 群 1 件、100 mg 群 9 件、200 mg 群 3 件）及びプラセボ群 2 例 4 件］。100 mg 群の 2 例（被験者[redacted] 及び[redacted]）のスクリーニング時の心拍数は 45 bpm 未満で、被験者[redacted] はベースライン時の心拍数も 45 bpm 未満であった。心拍数が 90 bpm を超えた被験者はダリドレキサント群にもプラセボ群にもいなかった。ダリドレキサント群とプラセボ群を比較して心拍数に明らかな差はなく、心拍数に対する用量効果も認められなかった。試験中に徐脈や第一度又は第二度房室ブロックの有害事象の発現はなかった。

表 1.1-13. 治験薬投与下で発現した心電図異常

	5 mg 群 (N = 6)			25 mg 群 (N = 6)			25 mg 製剤 B 群 (N = 6)			50 mg +p.o. ^{14}C 群 (N = 6)			100 mg +i.v. ^{14}C 群 (N = 6)			200 mg 群 (N = 6)			プラセボ群 (N = 10)			プラセボ 製剤 B 群 (N = 2)			全体 (N = 40)		
基本語	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%
1 件以上の TE ECG 異常を発現した被験者		5	83.3		4	66.7		5	83.3		4	66.7		4	66.7		2	33.3		5	50.0		1	50.0		26[1)]	65.0
TE ECG 異常の件数	10			16			12			7			8			3			20			1			77		
QT 延長	2	2	33.3	11	4	66.7	8	5	83.3	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	5	2	20.0	-	-	-	27	10	25.0
洞性徐脈	1	1	16.7	2	1	16.7	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	3	2	33.3	4	2	20.0	-	-	-	11	7	17.5
QTc 延長	2	2	33.3	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	2	1	10.0	-	-	-	6	5	12.5
その他の ECG 異常	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	2	2	33.3	-	-	-	-	-	-	1	1	10.0	1	1	50.0	5	5	12.5
早期再分極	3	1	16.7	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	6	4	10.0
PR 間隔短縮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	16.7	4	2	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	3	7.5
第一度房室ブロック	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	3	1	10.0	-	-	-	5	3	7.5
右軸偏位	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	2	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	5.0
洞調律	-	-	-	2	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	2.5
非特異的心室内伝導遅延	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	1	1	2.5
心室性期外収縮	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2.5
QTcB 延長	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2.5
ST 上昇	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	1	1	2.5
洞性不整脈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	1	1	2.5
T 波逆転	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	10.0	-	-	-	1	1	2.5

1) 25 mg 群では 2 つの投与期に製剤 A 及び製剤 B をそれぞれ単回投与した。両投与期中に心電図異常が認められた被験者は、発現例数では 1 例につき 1 回しかカウントされていない。25 mg 群で製剤 B のプラセボを投与した被験者を除き、プラセボを投与した被験者は割り当てた用量群を問わず併合して解析した。
ABNs：治験薬投与下で発現した心電図異常の件数、ECG：心電図、i.v. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサントの静脈内投与、N：母集団内の被験者数、n：イベントを経験した被験者数、p.o. ^{14}C：^{14}C-ダリドレキサントの経口投与、QTc：補正した QT 間隔、QTcB：Bazett 式で補正した QT 間隔、TE：治験薬投与下で発現した
基本語は MedDRA version 18.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.1.1 Table 12-3 改変

1.1.2.4.7 ナルコレプシー質問票

投与期間中にナルコレプシー症状が発現した被験者、又は簡易版運動質問票のいずれかの質問に「はい」と回答した被験者に、ナルコレプシー2 段階質問票による調査を実施した。

ダリドレキサント 200 mg 群の 4 例で軽度の筋力低下（手及び下肢、投与 40 分～2.5 時間後に発現、持続時間 1 分～3 時間）が発現したため、この 4 例にナルコレプシー2 段階質問票による調査を実施した。4 例はいずれも問 4（「短時間の筋力低下が起こりましたか」）に「はい」と回答した。問 10（「その症状のきっかけは何ですか」）に対して情動と回答した被験者はいなかった。しかし、被験者[redacted]に対して投与 24 時間後に実施した簡易版運動質問票の回答から、情動が誘発因子であると考えられた（1.1.2.4.8 項を参照）。

被験者にはスクリーニング時に電子版の Modified Swiss Narcolepsy Scale 質問票による調査を実施した。この質問票の回答結果についてはベースライン特性として 1.1.2.1.2 項に記載した。

1.1.2.4.8 簡易版運動質問票

治験薬（各）投与 24 時間後及び 96 時間後（又は EOS 時）に、紙の簡易版運動質問票による調査を実施した。比較バイオアベイラビリティパートの被験者には 2 回目の治験薬投与前にもこの調査を実施した。

簡易版運動質問票の 2 つの質問のいずれかに「はい」と回答した被験者には、ナルコレプシー2 段階質問票による調査も（簡易版運動質問票の直後に）実施した。

200 mg 群の被験者[redacted]が、投与 24 時間後に問 1（情動時の筋力低下）及び問 2（情動時の顎の緩み）に「はい」と回答した。当該被験者では投与 210 分後に短時間の膝座屈が突然発現したが、歩行以外に明らかな誘発因子はなかった。当該事象は筋力低下の直前に明らかな情動がなく発現したことから、治験担当医師はナルコレプシー様症状ではないと判断した。

被験者[redacted]が投与 24 時間後に問 1 に「はい」、問 2 に「いいえ」と回答した。当該被験者では投与 226 分後、歩行中に大笑いした後に短時間の膝座屈が突然発現した。治験担当医師は当該事象をおそらくカタプレキシー様症状であると判断した。

1.1.2.4.9 身体所見

試験中の身体診察において、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

1.1.3 結論

- ダリドレキサントは速やかに吸収され（T_{max} 中央値 0.7～2.8 時間）、血漿から速やかに消失した（$t_{1/2}$ 幾何平均 5.9～8.8 時間）。投与 1.5 時間後の血漿タンパク結合率は 99.9%であった。主要な排泄経路は糞便で、投与した放射能の平均糞便中回収率は 57%、尿中回収率は 28%であった。ダリドレキサントの平均絶対的バイオアベイラビリティは約 60%で、CL は 5 L/h、V_{ss} は 31 L であった。
- 製剤 B は製剤 A に比べて T_{max} が短く、C_{max} がやや高かった。

- 薬力学パラメータの臨床的に意味のある変化（ヴィジランスと注意力、Alertness 及び運動協調性の低下）は、25 mg 以上の用量で投与後 1 時間以内に発現し、投与 8～10 時間後にはベースラインまで戻った（5 mg では発現なし）。
- ダリドレキサントは、200 mg 以下の用量で単回投与したとき、おおむね良好な忍容性を示した。

1.1.4 参考文献

[Gough 1995] Gough K, Hutchison M, Keene O, Byrom B, Ellis S, Lacey L, et al. Assessment of dose proportionality: report from the statisticians in the pharmaceutical industry/pharmacokinetics UK joint working party. Drug Inform J. 1995;29(3):1039-48.

1.2 AC-078-102 試験（参考 モジュール 5.3.3.1.2）

1.2.1 試験方法

治験の標題	ダリドレキサントの忍容性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討する二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験： パート A：健康成人を対象とした反復漸増投与（朝投与） パート B：健康高齢者を対象とした単回漸増投与（朝投与） パート C：健康成人及び健康高齢者を対象とした反復投与（夜投与）		
実施国	オランダ		
治験期間	2015 年 9 月 30 日～2016 年 2 月 10 日 （最初の被験者の最初の来院日～最終被験者の最終来院日）	臨床試験の相	1
目的	• 健康成人男女にダリドレキサントを反復漸増投与した際の忍容性及び安全性を評価する。 • 健康成人男女にダリドレキサントを反復経口投与した際の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討する。 • 健康高齢男女にダリドレキサントを単回漸増投与した際の忍容性及び安全性を評価する。 • 健康高齢男女にダリドレキサントを単回経口投与した際の PK 及び PD を検討する。 • 健康成人男女及び健康高齢男女にダリドレキサントを反復経口投与（夜投与）した際の忍容性、安全性、PK 及び PD を検討する。		
試験デザイン	前向き、単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 パート、第 1 相試験		
方法	スクリーニング期： スクリーニングは治験薬初回投与の 2～21 日前に実施し、スクリーニング評価と PD トレーニング期間が含まれた。妊娠可能な女性被験者のスクリーニング評価は、治験薬初回投与の 11～28 日前に実施した。被験者は、スクリーニング評価前に同意説明文書に署名した。 治験薬投与・観察期： パート A では、健康成人（18 歳以上 45 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、5 日間反復経口投与し、その後 48 時間の観察期を設けた。観察期間中、被験者は治験実施施設への入院を継続した。 パート B では、健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性		

	を対象に、ダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg 又はプラセボを朝に単回経口投与し、その後 48 時間の観察期を設けた。観察期間中、被験者は治験実施施設への入院を継続した。 パート A 及び B では、忍容性及び PD データの盲検下中間レビューに基づいて、次に予定された用量群への継続（用量漸増）を決定した。 パート C では、健康成人（18 歳以上 45 歳以下）又は健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜、7 日間反復経口投与した。健康成人 20 例中 6 例には、夜間 PK サンプリングのため、Day 8 の夜に 8 回目の治験薬を追加で投与した。7 又は 8 日間の治験薬投与後、36 時間の観察期を設けた。観察期間中、被験者は治験実施施設への入院を継続した。 試験終了（EOS）： パート A では、Day 8 の朝（治験薬最終投与 72 時間後）に EOS 評価を実施した。パート B では、Day 4 の朝（治験薬投与 72 時間後）に EOS 評価を実施した。パート C では、Day 10 の朝（治験薬最終投与 60 時間後）に EOS 評価を実施した。夜間 PK サンプリングを追加で実施した被験者も、Day 10 の朝（治験薬最終投与 36 時間後）に EOS 評価を実施した。 投与終了後の安全性フォローアップ： 重篤な有害事象及び EOS で継続中の有害事象の安全性フォローアップを、治験薬最終投与 30～40 日後に実施した（電話調査）。
被験者数	パート A、B 及び C にそれぞれ 30 例、24 例及び 30 例の被験者を男女比 1：1 で登録する計画であった。その結果、パート A、B 及び C にそれぞれ 31 例、24 例及び 30 例の被験者が以下のように登録された。 パート A 及び B では、各用量はそれぞれ新たに組み入れた被験者グループで評価した。 パート A： 健康成人男女 31 例（ダリドレキサント群 8 例及びプラセボ群 2 例のグループを計 2 グループ、ダリドレキサント群 8 例及びプラセボ群 3 例を 1 グループ） パート B： 健康高齢者男女 24 例（ダリドレキサント群 6 例及びプラセボ群 2 例のグループを計 3 グループ）

	パート C： 健康成人男女 20 例（ダリドレキサント群 16 例及びプラセボ群 4 例を 1 グループ）及び健康高齢者男女 10 例（ダリドレキサント群 8 例及びプラセボ群 2 例を 1 グループ）
選択基準	以下の選択基準をすべて満たす被験者を組み入れ対象とした。 • 試験手順を実施する前に、現地語で同意説明文書に署名した者 • 成人（パート A 及び C）：スクリーニング時に 18 歳以上 45 歳以下の健康な男女 • 高齢者（パート B 及び C）：スクリーニング時に 65 歳以上 80 歳以下の健康な男女 • 通常の睡眠パターンが 6 時間以上の夜間睡眠である者 • スクリーニング時の身体検査で臨床的に意味のある所見が認められない者 • スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下である者 • 成人：スクリーニング時に仰臥位 5 分後、利き腕で測定したとき、収縮期血圧が 100 mmHg 以上 145 mmHg 以下、拡張期血圧が 50 mmHg 以上 90 mmHg 以下、脈拍数が 45 bpm 以上 90 bpm 以下である者 • 高齢者：スクリーニング時に仰臥位 5 分後、利き腕で測定したとき、収縮期血圧が 100 mmHg 以上 160 mmHg 以下、拡張期血圧が 50 mmHg 以上 95 mmHg 以下、脈拍数が 45 bpm 以上 100 bpm 以下である者 • スクリーニング時の仰臥位 5 分後の 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に意味のある異常所見が認められない者 • スクリーニング時の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果に、臨床的に意味のある正常範囲からの逸脱がない者 • スクリーニング時の尿薬物スクリーニング検査結果が陰性の者 • 治験担当医師と現地語で上手くコミュニケーションがとれ、治験の要件を理解し遵守できる者
除外基準	以下に示すいずれの除外基準にも該当しない被験者を組み入れ対象とした。 • 妊娠中又は授乳中の女性 • 治験薬、治験薬と同じ薬効分類の薬剤、又は治験薬に含まれる賦形剤に過敏であることが明らかな者 • 治験薬の投与を受けた経験がある者 • 失神性めまい、虚脱、起立性低血圧又は血管迷走神経反応の既往歴を有する者

	• 両腕の静脈が静脈内投与の穿刺に適さない者（例：静脈が見つけづらい、アクセスしづらい又は穿刺しづらい。静脈が穿刺時又は穿刺後に破裂しやすい） • 成人（パート A 及び C）：治験薬投与前 2 週間以内に処方薬（ワクチンを含む）又は一般薬（セントジョーンズワートなどの漢方薬を含む）を使用した者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者、又はスクリーニング前 1 年以内に治験に 5 回以上参加した者 • スクリーニング前 3 年以内のアルコール依存症又は薬物乱用の既往歴又は臨床的証拠を有する者 • 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性のある疾患及び／又は外科的若しくは内科的状態の既往歴又は臨床的証拠を有する者（虫垂切除及びヘルニア切開術は許容し、胆嚢摘出は許容しない） • スクリーニング時にカフェインの過剰摂取（1 日のカフェイン摂取量 800 mg 以上）が認められた者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に喫煙した者及び試験期間中（スクリーニングから EOS まで）禁煙することができない者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内（男性）又は 4 ヵ月以内（女性）に 250 mL 以上の血液又は等価量の血漿を失った者 • スクリーニング時に肝炎の血清検査の結果が陽性であった者。ただし、ワクチンを接種した者又は過去に肝炎であったが、現在は回復している者は除く • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルスの血清検査の結果が陽性であった者 • スクリーニング時に Modified Swiss Narcolepsy Scale の総スコアが 0 未満である者又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往歴を有する者 • 治験の全手順への参加又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす可能性のある環境又は状態にあると治験担当医師が判断した者 • スクリーニング時に法的責任能力がない者、又は法的責任能力に制限がある者 • 高齢者のみ – スクリーニング前 2 ヵ月以内に、安定した用量及び／又は安定したレジメンで投与されていない薬物による慢性的な治療歴がある者 – スクリーニング前 2 ヵ月以内に中枢神経系作用薬による治療歴がある者

	− スクリーニング前 2 週間から EOS までに、チトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤（例：アゾール誘導体、リトナビル、クラリスロマイシン）による治療を行った者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	本試験のパート A 及び B では、ダリドレキサントとして 5 又は 25 mg を含有するようダリドレキサント塩酸塩を充填した経口投与用ハードゼラチンカプセルを提供した。 本試験のパート C では、ダリドレキサントとして 25 mg を含有するようにダリドレキサント遊離塩基を充填した、脂質を基材とした液体入りの経口投与用ソフトゼラチンカプセルを提供した。 パート A：ダリドレキサント 10、25 又は 75 mg を 1 日 1 回 5 日間投与 パート B：ダリドレキサント 5、15 又は 25 mg を単回投与 パート C：ダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回 7 又は 8 日間投与
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	本試験のパート A、B 及び C では、ダリドレキサントの剤型に合わせたプラセボカプセルを使用し、ダリドレキサントと同じ投与レジメンで経口投与した。
評価基準	<u>PK</u> パート A： Day 1 及び Day 5： • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 終末相消失半減期（$t_{1/2}$） • 血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC） − 0 時間から 8 時間までの AUC（AUC_{0-8}） − 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}） • 用量比例性 Day 5 のみ： • 0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの AUC（AUC_{0-t}） • 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$） • 累積係数（AI） 血漿中トラフ（投与前）濃度は、毎日、治験薬投与前に測定した。 パート B： Day 1 の朝の治験薬投与後、以下の薬物動態パラメータを測定した。 • C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ • 用量比例性

パート C：

Day 1～Day 7 の夜の治験薬投与後、以下を測定した。

- Day 1、Day 3、Day 5 及び Day 7 の夜のトラフ濃度
- Day 2、Day 4、Day 6 及び Day 8 の朝の治験薬血漿中濃度（治験薬投与 8 時間後）

Day 8 の朝から治験薬最終投与 60 時間後まで、以下の薬物動態パラメータを測定した。

- $t_{1/2}$

夜間 PK：Day 8 の夜から治験薬最終投与 36 時間後まで、以下の薬物動態パラメータを測定した。

- C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$

<u>PD</u>

以下の評価項目について、ベースラインから各測定時点までの変化量を測定した。

パート A～C：

- Saccadic peak velocity
- Body sway（前後方向の揺れ mm/2 min)
- Adaptive tracking
- Bond and Lader 視覚的アナログ尺度（VAS）による主観的な Alertness、Mood 及び Calmness
- カロリンスカ眠気尺度（KSS）による主観的な Sleepiness
- Bowdle VAS による主観的な幻覚作用
- ナルコレプシー質問票

パート C のみ：

- 数字符号置換検査（DSST）
- 単純反応時間検査（Simple Reaction Time Test）
- リーズ睡眠評価質問票（LSEQ）

<u>安全性</u>

パート A～C：

- バイタルサイン（仰臥位での血圧及び脈拍数)、体温及び体重のベースラインから各測定時点までの変化量
- ECG 所見のベースラインから各測定時点までの変化量
- 臨床検査結果（尿検査を含む）のベースラインから各測定時点までの変化量
- 治験薬投与下で発現した ECG 異常（EOS まで）
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（EOS まで）

	• 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（治験薬初回投与から EOS まで） • 治験薬の投与中止に至った有害事象（パート A 及び C のみ）
症例数の設定根拠	本試験では、正式な統計的仮説は設定しなかった。本試験の被験者数は経験的考察に基づいた。
統計手法	解析対象集団： 解析対象集団として、以下の 3 集団を設定した。 (1) All-treated set 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者からなる集団。All-treated set は安全性評価項目の評価に用いた。 (2) Per protocol PK set All-treated set のうち、PK 評価項目に対する治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱が認められない（治験実施計画書からの重大な逸脱が認められない）被験者からなる集団。Per protocol PK set は、薬物動態パラメータの解析に用いた。プラセボを投与された被験者は本集団から除外した。 (3) Per protocol PD set All-treated set のうち、すべての投与を完了し、有効な PD 評価を 1 回以上受けており、PD 評価項目に対する治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱が認められない（治験実施計画書からの重大な逸脱が認められない）被験者からなる集団。Per protocol PD set は、PD 評価項目の解析に用いた。 PK 評価項目の解析： PK 解析には Per protocol PK set を用いた。 パート A、B 及び C の PK 評価項目は記述的に解析した。投与量、性別及び被験者番号ごとに一覧に示した。また、投与量ごと、投与量と性別ごと及び年齢グループごとに、被験者数、算術平均、幾何平均、最小値、中央値、最大値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）、変動係数及び平均値の 95%信頼区間（CI）を用いて要約した（T_{max} については、幾何平均とその 95% CI は算出しなかった）。対数変換した $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は、対数の SD とともに要約した。 用量比例性はパワーモデルを用いてダリドレキサントの各投与量間で評価した。パワーモデルは、$AUC_{0-\infty}$ 又は AUC_{0-24} 及び C_{max} の対数（パート A の Day 1 及び Day 5 の AUC_{0-24}、パート B の $AUC_{0-\infty}$）に適用した。母集団平均の傾きについて点推定値及び 90% CI を算出し

	た。傾きの 90% CI が以下の範囲に完全に含まれる場合、おおよその用量比例性が成立する。 (1+log(0.5)/log(r), 1+log(2)/log(r))、r = 高用量／低用量 男女差についても探索的に検討した。 パート A 及び C パート A の Day 5 で算出した AI について、記述統計量を用いて要約した。定常状態への到達は血漿中トラフ濃度推移の目視検査により判定した。 PD 評価項目の解析： PD 解析には Per protocol PD set を用いた。 個々の PD データは、試験パート、投与量、製剤及び被験者ごとに一覧表に示した。各時点における PD 評価項目の絶対値及びベースラインからの変化量は、算術平均、中央値、SD、SE、95% CI、最小値及び最大値を用いて要約した。 連続的な PD 評価項目は、性別、投与量、時間及び時間ごとの投与量を固定効果、被験者をランダム効果、並びにベースライン値の平均値を共変量とした混合モデル分散分析により個別に分析した。 各 PD 評価項目の対照となるデータを 95% CI とともに示した。投与量ごとの経時的な最小二乗平均推定値を、95% CI とともに示した。治験薬の作用は、プラセボとダリドレキサントの各用量間を比較して解析した。 統計学的検定はすべて探索的であった。 安全性及び忍容性評価項目の解析： 安全性の解析には All-treated set を用いた。 安全性及び忍容性のデータを一覧表に示し、記述的に要約した。

1.2.2 試験の結果

1.2.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.2.2.1.1 被験者の内訳

パート A では、計 31 例の被験者（ダリドレキサント群 24 例、プラセボ群 7 例）が 3 つの用量群に無作為に割付けられた（表 1.2-1）。すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を早期に中止した被験者は 2 例であった（ダリドレキサント 75 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）。プラセボ群には他の被験者を補充した。治験薬の投与を中止した理由は、1.2.2.1.3 項に記載した。31 例の被験者はすべて試験を完了した。

パート B では、計 24 例の被験者（ダリドレキサント群 18 例、プラセボ群 6 例）が 3 つの用量

群に無作為に割付けられた（表 1.2-1）。すべての被験者が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

パート C では、計 30 例の被験者が登録され、治験薬の投与を受けた（表 1.2-1）。このうち、成人群に割付けられた被験者は 20 例（ダリドレキサント群 16 例、プラセボ群 4 例）、高齢者群に割付けられた被験者は 10 例（ダリドレキサント群 8 例、プラセボ群 2 例）であった。すべての被験者が試験を完了した。

表 1.2-1. 被験者の内訳（AC-078-102 試験）

	パートA ダリドレキサント群 (N = 24) n (%)	パートB ダリドレキサント群 (N = 18) n (%)	パートC ダリドレキサント群 成人 (N = 16) n (%)	パートC ダリドレキサント群 高齢者 (N = 8) n (%)	プラセボ群 成人 (N = 11) n (%)	プラセボ群 高齢者 (N = 8) n (%)
スクリーニングを受けた被験者数	24	18	16	8	11	8
無作為割付けされた被験者数	24	18	16	8	11	8
治験薬を投与された被験者数	24	18	16	8	11	8
試験を完了した被験者数	24 (100.0%)	18 (100.0%)	16 (100.0%)	8 (100.0%)	11 (100.0%)	8 (100.0%)
治験薬の投与を中止した被験者数	1 (4.2%)				1 (9.1%)	
被験者による治験薬投与の中止	1 (4.2%)				1 (9.1%)	
Per protocol PK set	23 (95.8%)	18 (100.0%)	16 (100.0%)	8 (100.0%)	-	-
Per protocol PD set	23 (95.8%)	18 (100.0%)	16 (100.0%)	8 (100.0%)	10 (90.9%)	8 (100.0%)

プラセボ群の被験者は、どのパートのどの用量群に属するかにかかわらず、年齢グループごとにまとめて解析した。
プラセボ群の被験者は規定どおり Per protocol PK set から除外した。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PD：薬力学、PK：薬物動態、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 10-1 改変

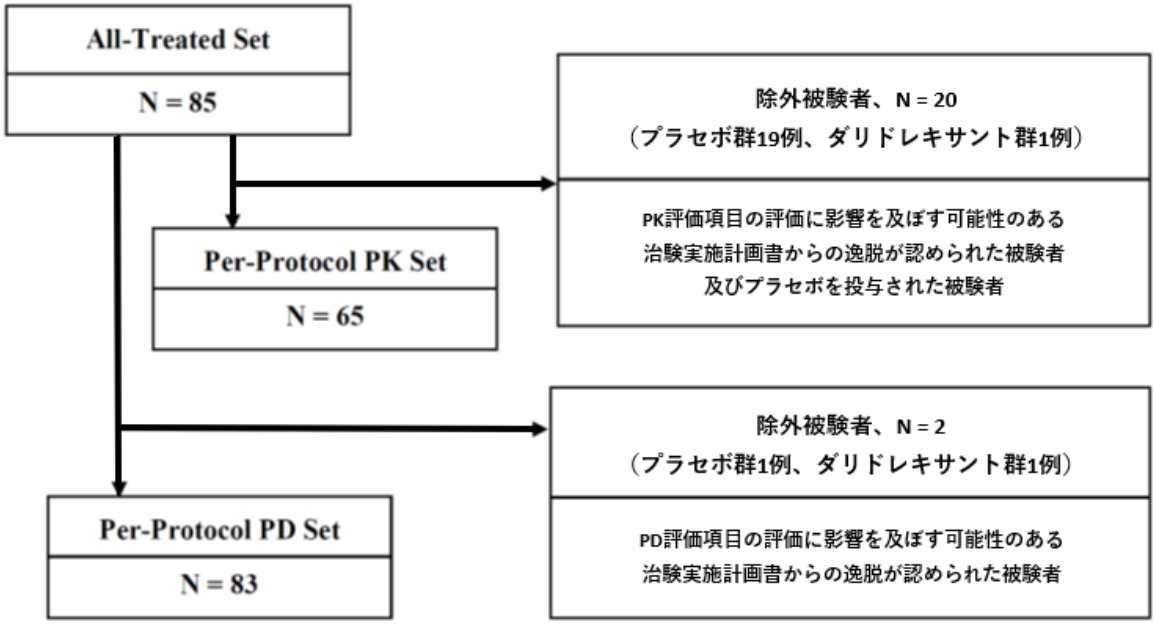
1.2.2.1.2 解析対象集団

パート A～C では、無作為割付けされたすべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け、All-treated set に含まれた（図 1.2-1）。

プラセボを投与されたすべての被験者は、規定どおり Per protocol PK set から除外した。パート A のダリドレキサント 75 mg 群の 1 例は、予定された主要な PK 解析用血液試料が採取されず評価可能な PK データが得られなかったため、Per protocol PK set から除外した（表 1.2-1）。パート B 及び C のダリドレキサント群の被験者はすべて Per protocol PK set に含まれた。

パート A で無作為割付けされた被験者のうち、主要な PD 評価が行われなかった 2 例（ダリドレキサント 75 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）は Per protocol PD set から除外した（表 1.2-1）。パート B 及び C で無作為割付けされた被験者はすべて Per protocol PD set に含まれた。

図 1.2-1. 解析対象集団（AC-078-102 試験）



N：被験者数、PD：薬力学、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 10-1 改変

1.2.2.1.3 治験薬投与の早期中止

パート A の被験者 2 例（ダリドレキサント 75 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）が治験薬の投与を早期に中止した。いずれの被験者も治験薬投与に対する同意を撤回した。ダリドレキサント 75 mg 群の被験者は、睡眠時麻痺の有害事象を発現した同日に同意を撤回した。

パート B 及び C では、治験薬の投与を早期に中止した被験者はいなかった。

試験を早期に中止した被験者はいなかった。

1.2.2.1.4 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱のうち、解析対象集団からの除外に至ったものは 1.2.2.1.2 項に記載した。

試験結果に影響しないと思われる軽微な逸脱は、パート A では 31 例（100.0%）、パート B では 19 例（79.2%）、パート C では 26 例（86.7%）で報告された。その主な内容は以下のとおりであった。

- 来院／評価が治験実施計画書で規定された順序どおりに実施されなかった。
- PK 解析用血液試料が予定時間枠から 5%を超える時間に採取された。
- 来院／評価日時が記録されていなかった。
- 来院／評価が治験実施計画書に従って実施されなかった。

1.2.2.1.5 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

All-treated set の人口統計学的特性の要約を表 1.2-2 に示した。

All-treated set では、男性 42 例、女性 43 例が登録された（表 1.2-2）。被験者の大部分（83.5%）は白人であった。パート A 及びパート C の成人（プラセボ群を含む）において、平均年齢は 23.4～24.1 歳（範囲：18～44 歳）、平均 BMI は 22.23～22.75 kg/m^2（範囲：18.0～29.4 kg/m^2）であった。パート B 及びパート C の高齢者（プラセボ群を含む）では、平均年齢は 69.0～70.4 歳（範囲：65～77 歳）、平均 BMI は 23.01～25.36 kg/m^2（範囲：18.9～29.8 kg/m^2）であった。

表 1.2-2. 人口統計学的特性の要約（AC-078-102 試験、All-treated set）

	パートA ダリドレキサント群 (N = 24) 平均値 (SD) 範囲	パートB ダリドレキサント群 (N = 18) 平均値 (SD) 範囲	パートC ダリドレキサント群 成人 (N = 16) 平均値 (SD) 範囲	パートC ダリドレキサント群 高齢者 (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	プラセボ群 成人 (N = 11) 平均値 (SD) 範囲	プラセボ群 高齢者 (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	全体 (N = 85) 平均値 (SD) 範囲
性別							
男性 [n (%)]	12 (50.0%)	9 (50.0%)	8 (50.0%)	4 (50.0%)	5 (45.5%)	4 (50.0%)	42 (49.4%)
女性 [n (%)]	12 (50.0%)	9 (50.0%)	8 (50.0%)	4 (50.0%)	6 (54.5%)	4 (50.0%)	43 (50.6%)
人種							
白人 [n (%)]	15 (62.5%)	18 (100%)	14 (87.5%)	7 (87.5%)	9 (81.8%)	8 (100%)	71 (83.5%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人 [n (%)]	2 (8.3%)			1 (12.5%)			3 (3.5%)
アジア人 [n (%)]	1 (4.2%)		1 (6.3%)				2 (2.4%)
その他 [n (%)]	6 (25.0%)		1 (6.3%)		2 (18.2%)		9 (10.6%)
年齢 (歳)	24.1	70.4	23.4	69.0	23.9	70.4	42.3
	(4.56)	(3.71)	(6.27)	(3.51)	(4.70)	(4.10)	(23.23)
	19, 36	65, 77	18, 44	66, 75	19, 36	66, 77	18, 77
体重 (kg)	70.14	72.30	70.40	72.59	66.07	68.04	70.15
	(13.521)	(11.275)	(8.970)	(8.309)	(10.434)	(9.801)	(11.002)
	51.5, 100.9	55.7, 95.1	56.1, 84.3	63.0, 84.4	50.0, 83.2	56.6, 82.7	50.0, 100.9
身長 (cm)	174.98	168.59	176.26	169.08	172.33	172.33	172.72
	(8.757)	(8.691)	(8.418)	(10.692)	(10.225)	(9.466)	(9.337)
	160.6, 196.3	154.9, 183.0	158.2, 188.7	153.4, 184.6	159.5, 193.1	156.2, 187.4	153.4, 196.3
BMI (kg/m^2)	22.75	25.29	22.68	25.36	22.23	23.01	23.48
	(2.725)	(2.150)	(2.535)	(1.181)	(2.951)	(3.520)	(2.801)
	18.3, 26.8	21.9, 29.8	18.0, 26.5	23.4, 27.2	18.5, 29.4	18.9, 27.8	18.0, 29.8

算術平均を示した。プラセボ群の被験者は、どのパートのどの用量群に属するかにかかわらず、年齢グループごとにまとめて解析した。
BMI：体格指数、N：被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 10-2 改変

1.2.2.1.6 ベースライン時の既往症及び合併症

パート A では、6 例の被験者に合併症として喘息、傾眠及び悪心などが報告された。

パート B では、11 例の被験者に合併症として四肢痛、変形性関節症、頭痛、骨粗鬆症、胃食道逆流性疾患、高血圧及び傾眠などが報告された。

パート C では、成人 2 例に合併症として乾癬及び筋骨格痛が報告され、高齢者 5 例に合併症として変形性関節症、頭痛、胃食道逆流性疾患及び高血圧などが報告された。

しかしながら、報告された異常はいずれも本試験に対する被験者の適格性に影響を与えるものではなかった。

1.2.2.1.7 ベースライン時の前治療及び併用療法

前治療薬には、ホルモン避妊薬、鎮痛薬、漢方薬、抗生物質及び酸関連疾患の薬剤などが含まれた。ベースライン時及び試験期間中に継続中の併用薬については 1.2.2.3.1.2 項に記載した。

1.2.2.2 薬物動態及び薬力学

1.2.2.2.1 治験薬投与の遵守状況遵守に関する測定

治験担当医師又はその代理人が治験薬の投与を監督し、投与状況を電子症例報告書に記録した。試験期間中に得られた血漿中ダリドレキサントの測定値からも服薬遵守を確認した。

1.2.2.2.2 生物学的分析法

スイスの [redacted] に所在する [redacted] の [redacted] において凍結され状態の良い血漿試料について分析した。定量下限は 0.5 ng/mL であった。

1.2.2.2.3 パート A の薬物動態（成人における反復漸増投与）

解析には Per protocol PK set を用いた。パート A では、ハードゼラチンカプセルで製剤化したダリドレキサント塩酸塩を使用した。

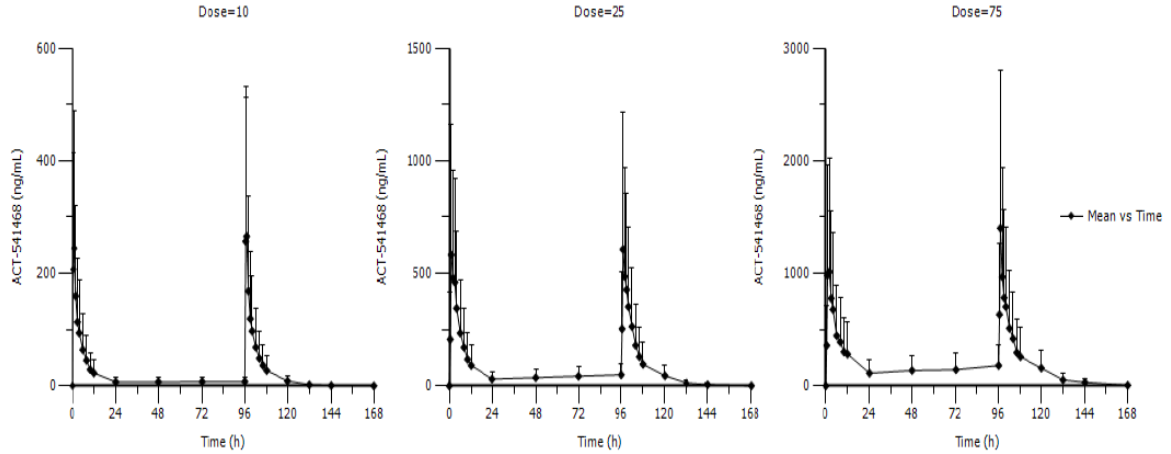
1.2.2.2.3.1 血漿中ダリドレキサント

健康成人にダリドレキサント 10、25 又は 75 mg を 1 日 1 回朝に絶食下で反復投与したときのダリドレキサントの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移をそれぞれ表 1.2-3 及び図 1.2-2 に示した。

各投与群において、ダリドレキサントの Day 1 の T_{max} の中央値は 1.00～1.98 時間、Day 5 の $t_{1/2}$ の幾何平均は 5.60～8.54 時間であった。反復投与時のプロファイルから、定常状態には 3 日以内に到達した（図 1.2-2）。また、Day 5 及び Day 1 の AUC_{0-24} の幾何平均比から推定される AI は、ダリドレキサント 10、25 又は 75 mg 投与後にそれぞれ 1.13、1.10 及び 1.07 であり、蓄積はわず

かであることが示された。ダリドレキサントの薬物動態パラメータに対する性別の影響に関して、傾向は認められなかった。ダリドレキサントの AI は、いずれの投与群においても男女間で同程度であった。

図 1.2-2. 健康成人にダリドレキサント 10、25 又は 75 mg を絶食下で 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの血漿中ダリドレキサント濃度の算術平均（SD）の推移（線形目盛）（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）



10 及び 25 mg の被験者数は 8 例、75 mg の被験者数は 7 例、Day 1 及び Day 5 の薬物濃度プロファイルを示した。
ACT-541468：ダリドレキサント、PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-1

表 1.2-3. パート A におけるダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）

Day	パラメータ (単位)	統計値	10 mg (N = 8)	25 mg (N = 8)	75 mg (N = 7)
1	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	256.49	614.42	1224.98
		幾何平均の 95% CI	223.93, 293.77	465.82, 810.42	765.72, 1959.68
	T_{max} (h)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		中央値	1.00	1.17	1.98
		最小値, 最大値	0.5, 1.0	1.0, 3.0	1.0, 4.0
	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	861.74	2461.54	4899.60
		幾何平均の 95% CI	737.41, 1007.02	1797.54, 3370.82	3196.00, 7511.30
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	1155.69	3502.43	8583.13
		幾何平均の 95% CI	962.35, 1387.87	2412.95, 5083.83	5797.42, 12707.40
	$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	5.86	5.88	9.21
		幾何平均の 95% CI	4.54, 7.55	4.75, 7.28	6.25, 13.58

表 1.2-3. パート A におけるダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）（続き）

Day	パラメータ (単位)	統計値	10 mg (N = 8)	25 mg (N = 8)	75 mg (N = 7)
5	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	279.54	615.51	1308.23
		幾何平均の 95% CI	213.70, 365.67	444.73, 851.86	885.47, 1932.82
	T_{max} (h)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		中央値	1.00	1.00	1.07
		最小値, 最大値	0.5, 1.1	1.0, 4.0	1.0, 1.1
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	1675.73	6159.16	17662.98
		幾何平均の 95% CI	1270.77, 2209.73	3930.36, 9651.87	10607.40, 29411.64
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	1688.04	6174.06	17745.73
		幾何平均の 95% CI	1278.67, 2228.46	3941.90, 9670.21	10641.61, 29592.42
	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	943.89	2561.84	5379.85
		幾何平均の 95% CI	801.31, 1111.85	1861.84, 3525.01	3869.56, 7479.60
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	1292.64	3804.88	8940.39
		幾何平均の 95% CI	1068.80, 1563.34	2695.30, 5371.26	6440.90, 12409.86
	$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		幾何平均	5.60	6.71	8.54
		幾何平均の 95% CI	4.23, 7.40	5.09, 8.84	6.77, 10.78
	AI	N／欠測	8/0	8/0	7/0
		算術平均	1.13	1.10	1.07
		算術平均の 95% CI	0.98, 1.28	0.96, 1.23	0.86, 1.28

パート A：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、5 日間反復経口投与
AI：累積係数、AUC_{0-8}：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 11-1 改変

1.2.2.2.3.2 用量比例性

パワーモデル評価の結果、Day 1 及び Day 5（定常状態）において、AUC_{0-24} の傾きの 90% CI（Day 1：0.8262、1.1608、Day 5：0.8052、1.1111）は、臨界区間（0.6560、1.3440）の範囲内であり、健康成人にダリドレキサント 10、25 又は 75 mg を絶食下で反復投与した結果、AUC_{0-24} は用量比例的に増加したことが示された（表 1.2-4）。C_{max} の傾きの 90% CI（Day 1：0.6180、0.9313、Day 5：0.6013、0.9291）の下限値は臨界区間（0.6560、1.3440）のわずかに範囲外であり、C_{max} の増加は用量比よりもわずかに小さいことが示された（表 1.2-4）。Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の線形回帰の結果をそれぞれ図 1.2-3 及び図 1.2-4 に示した。

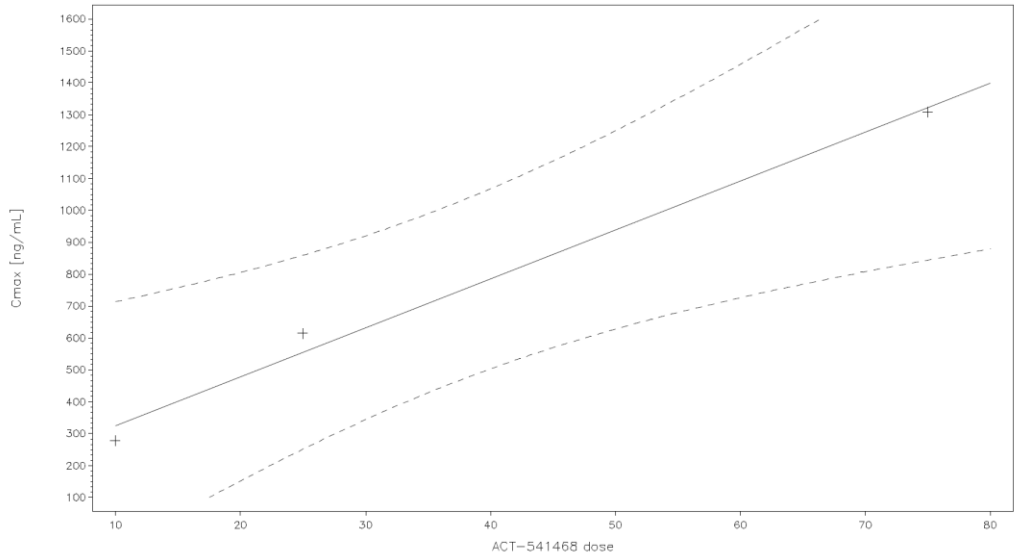
AUC_{0-24} の増加は、男女ともに用量比例的であった。C_{max} の増加が用量比よりも小さかったことは、主に女性被験者によって引き起こされたことが確認された。

表 1.2-4. 用量比例性（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）

Day	パラメータ	統計値	予測される用量比例の傾き	傾きの臨界区間
パートA Day 1	C_{max}	N／欠測	23/0	
（健康成人）		傾きの推定値	0.7747	
		推定値の90% CI	0.6180, 0.9313	0.6560, 1.3440
		p値	< 0.0001	
	AUC_{0-24}	N／欠測	23/0	
		傾きの推定値	0.9935	
		推定値の90% CI	0.8262, 1.1608	0.6560, 1.3440
		p値	< 0.0001	
パートA Day 5	C_{max}	N／欠測	23/0	
（健康成人）		傾きの推定値	0.7652	
		推定値の90% CI	0.6013, 0.9291	0.6560, 1.3440
		p値	< 0.0001	
	AUC_{0-24}	N／欠測	23/0	
		傾きの推定値	0.9581	
		推定値の90% CI	0.8052, 1.1111	0.6560, 1.3440
		p値	< 0.0001	
パートB	C_{max}	N／欠測	18/0	
（健康高齢者）		傾きの推定値	0.9748	
		推定値の90% CI	0.8691, 1.0804	0.5693, 1.4307
		p値	< 0.0001	
	$AUC_{0-\infty}$	N／欠測	18/0	
		傾きの推定値	0.9901	
		推定値の90% CI	0.7940, 1.1861	0.5693, 1.4307
		p値	< 0.0001	

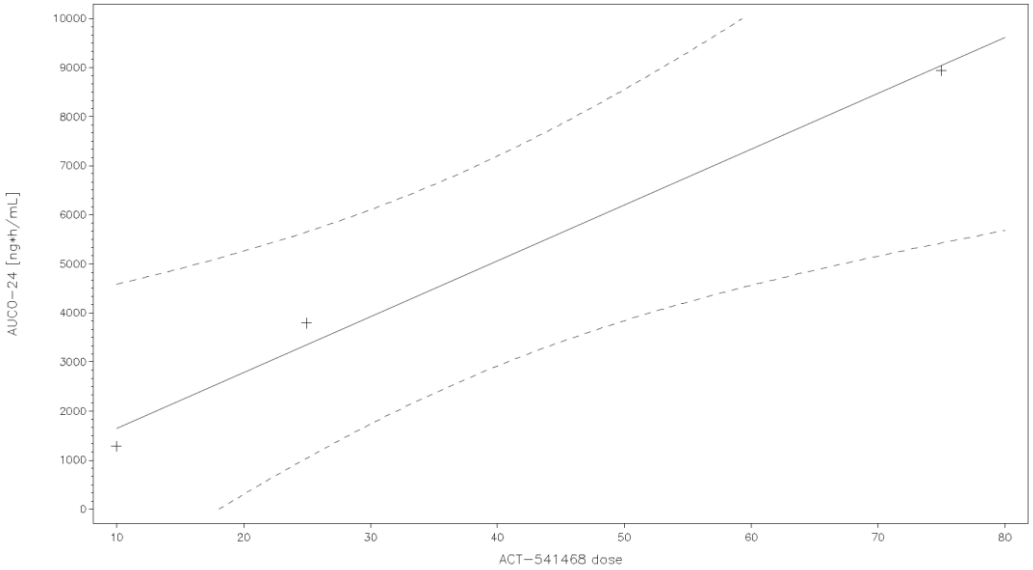
パート A：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、5 日間反復経口投与
パート B：健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg 又はプラセボを朝に単回経口投与
傾きの 90% CI が臨界区間に完全に収まる場合に用量比例性があるとする。
(1+log(0.5)/log(r), 1+log(2)/log(r))、r：最高用量／最低用量（パート A：r = 75/10 = 7.5、パート B：r = 25/5 = 5）
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 11-2 改変

図 1.2-3. パート A Day 5：ダリドレキサントの C_{max}（ng/mL）の幾何平均及び線形回帰の結果（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）



パート A：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、5 日間反復経口投与
+：観察された C_{max} の幾何平均、直線：観察された回帰（傾き）、点線：推定値の 90% CI
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-2

図 1.2-4. パート A Day 5：ダリドレキサントの AUC_{0-24}（ng·h/mL）の幾何平均及び線形回帰の結果（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）



パート A：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、5 日間反復経口投与
+：観察された AUC_{0-24} の幾何平均、直線：観察された回帰（傾き）、点線：推定値の 90% CI
ACT-541468：ダリドレキサント、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-3

1.2.2.2.4 パート B の薬物動態（高齢者における単回漸増投与）

解析には Per protocol PK set を用いた。パート B では、ハードゼラチンカプセルで製剤化したダリドレキサント塩酸塩を使用した。

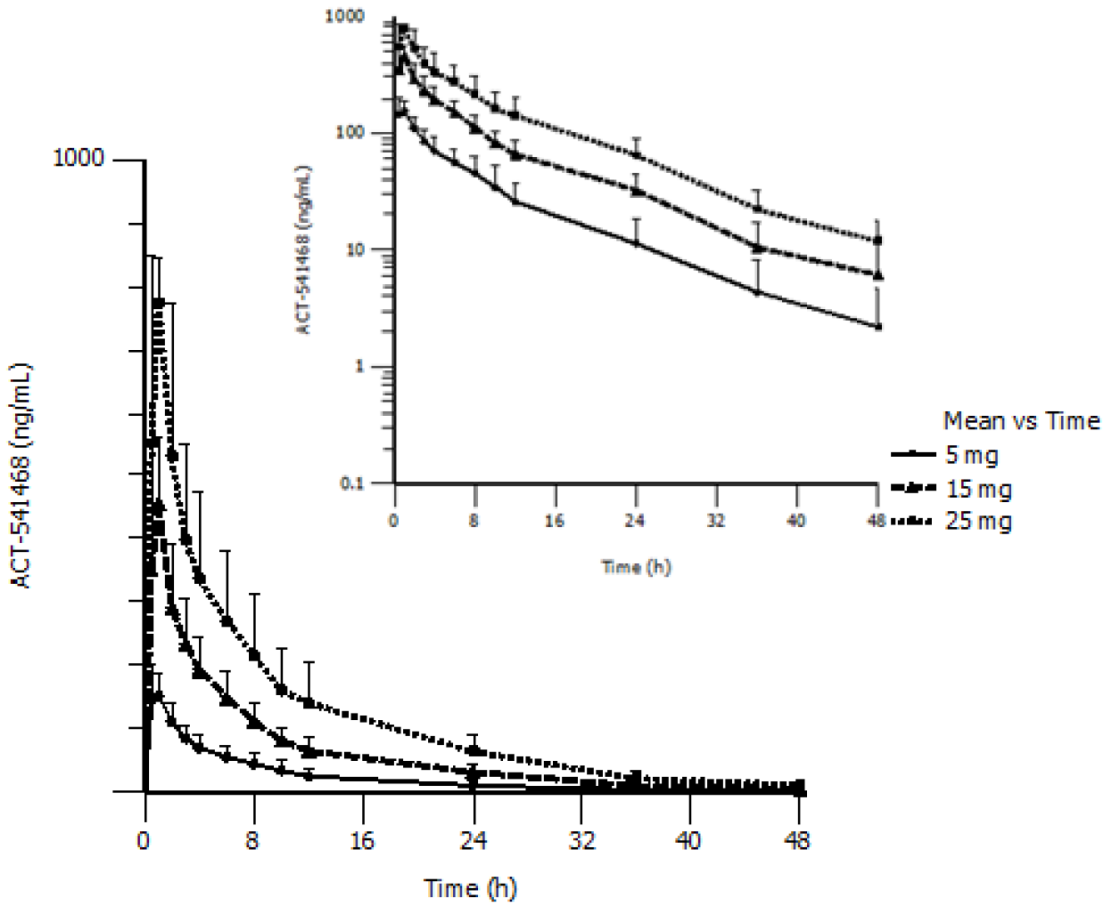
1.2.2.2.4.1 血漿中ダリドレキサント

健康高齢者にダリドレキサント 5、15 又は 25 mg を朝に絶食下で単回投与したときのダリドレキサントの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移をそれぞれ表 1.2-5 及び図 1.2-5 に示した。

各投与群において、ダリドレキサントの T_{max} の中央値は 0.75～1.00 時間（範囲：0.5～2.0 時間）、$t_{1/2}$ の幾何平均は 8.52～9.79 時間であった。ダリドレキサントの曝露量（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は投与量とともに増加し、ダリドレキサント 25 mg 投与後の幾何平均はそれぞれ 837.33 ng/mL、5578.85 ng·h/mL 及び 5615.59 ng·h/mL であった。5 及び 15 mg では、ダリドレキサントの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均）は、男性被験者と比較して女性被験者でわずかに高かった。いずれの投与群においても、$t_{1/2}$ の幾何平均は男性被験者と比較して女性被験者でわずかに長かった。

全体として、ダリドレキサント 25 mg を絶食下で単回経口投与した結果、健康高齢者におけるダリドレキサントの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、健康成人と比較してそれぞれ 36%、35%及び 66%増加した（表 1.2-3：パート A：25 mg 群、Day 1）。

図 1.2-5. 健康高齢者にダリドレキサントの 5、15 又は 25 mg を朝に絶食下で単回投与したときの血漿中ダリドレキサント濃度の算術平均（SD）の推移（各群 6 例）（線形及び片対数目盛）（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）



ACT-541468：ダリドレキサント、PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-4

表 1.2-5. パート B におけるダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）

パラメータ (単位)	統計値	5 mg (N = 6)	15 mg (N = 6)	25 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	N／欠測	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	171.60	472.31	837.33
	幾何平均の95% CI	139.74, 210.72	381.99, 584.00	745.58, 940.37
T_{max} (h)	N／欠測	6/0	6/0	6/0
	中央値	0.75	1.00	1.00
	最小値, 最大値	0.5, 1.0	0.5, 1.0	0.5, 2.0
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	N／欠測	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	1103.84	3038.32	5578.85
	幾何平均の95% CI	750.58, 1623.37	2319.57, 3979.77	3872.42, 8037.25
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	N／欠測	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	1116.67	3063.60	5615.59
	幾何平均の95% CI	760.37, 1639.94	2335.07, 4019.43	3905.10, 8075.30
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	N／欠測	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	631.32	1703.88	2927.38
	幾何平均の95% CI	485.82, 820.40	1319.34, 2200.48	2124.75, 4033.22
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	973.09	2618.00	4722.94
	幾何平均の95% CI	706.46, 1340.35	2032.32, 3372.45	3280.74, 6799.13
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	6/0	6/0	6/0
	幾何平均	8.52	9.03	9.79
	幾何平均の95% CI	6.15, 11.81	6.98, 11.69	7.83, 12.23

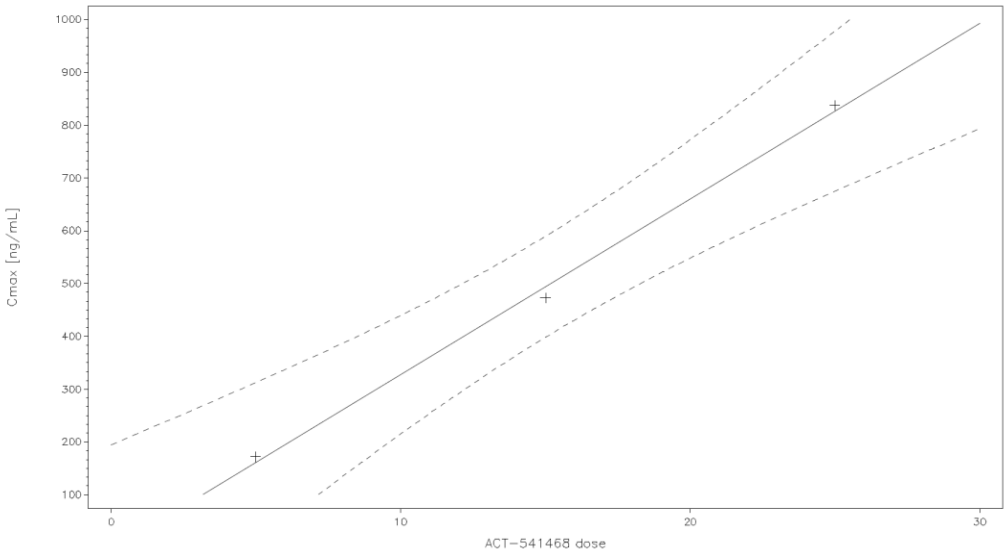
パート B：健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg 又はプラセボを朝に単回経口投与
AUC_{0-8}：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 11-3 改変

1.2.2.2.4.2 用量比例性

パワーモデル評価の結果、傾きの 90% CI は C_{max} が（0.8691、1.0804）$AUC_{0-\infty}$が（0.7940、1.1861）であり、いずれも臨界区間（0.5693、1.4307）の範囲内であった。このことから、健康高齢者にダリドレキサント 5、15 又は 25 mg を絶食下で単回投与した結果、ダリドレキサントの曝露量は用量比例的に増加したことが示された（表 1.2-4）。

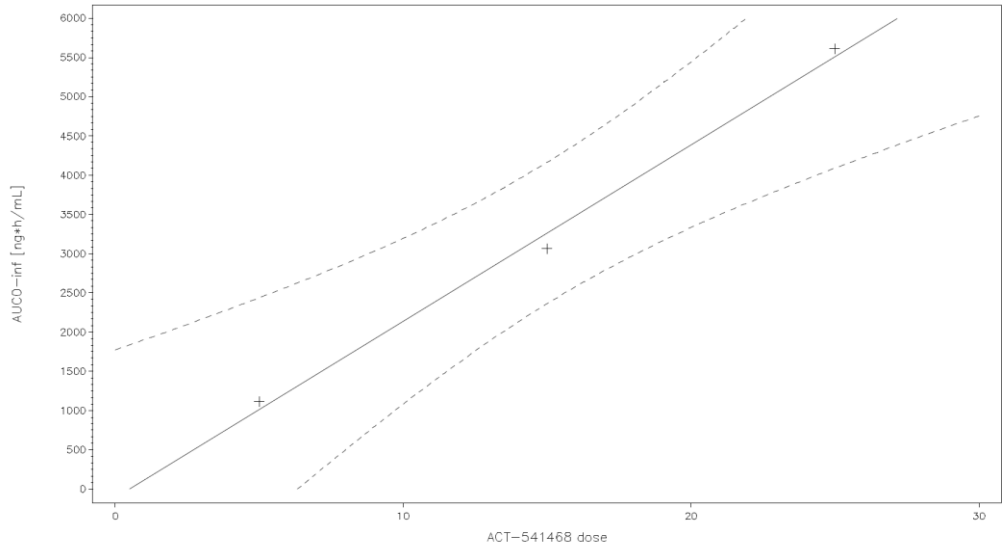
C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の線形回帰の結果をそれぞれ図 1.2-6 及び図 1.2-7 に示した。

図 1.2-6. パート B：ダリドレキサントの C_{max}（ng/mL）の幾何平均及び線形回帰の結果（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）



パート B：健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg 又はプラセボを朝に単回経口投与
+：観察された C_{max} の幾何平均、直線：観察された回帰（傾き）、点線：推定値の 90% CI
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-5

図 1.2-7. パート B：ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）の幾何平均及び線形回帰の結果（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）



パート B：健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg 又はプラセボを朝に単回経口投与
+：観察された $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均、直線：観察された回帰（傾き）、点線：推定値の 90% CI
ACT-541468：ダリドレキサント、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの AUC、CI：信頼区間、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-6

1.2.2.2.5 パート C の薬物動態（健康成人及び高齢者における反復投与）

解析には Per protocol PK set を用いた。パート C では、脂質を基材とした液体入りのソフトゼラチンカプセルで製剤化したダリドレキサント遊離塩基を使用した。

1.2.2.2.5.1 血漿中ダリドレキサント

健康成人にダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回夜（夕食後 3 時間以上経過後）に 7 日間反復投与したときのダリドレキサントの血漿中濃度推移を図 1.2-8 に示した。

Day 2、Day 4 及び Day 6 の朝（治験薬投与 8 時間後）のダリドレキサント血漿中濃度の幾何平均は、142.38～169.16 ng/mL であった。Day 3、Day 5 及び Day 7 の夜のダリドレキサント血漿中トラフ濃度の幾何平均は、それぞれ 20.28、20.77 及び 24.13 ng/mL であり、Day 3 のダリドレキサント濃度は定常状態であることが示され、蓄積は認められなかった。

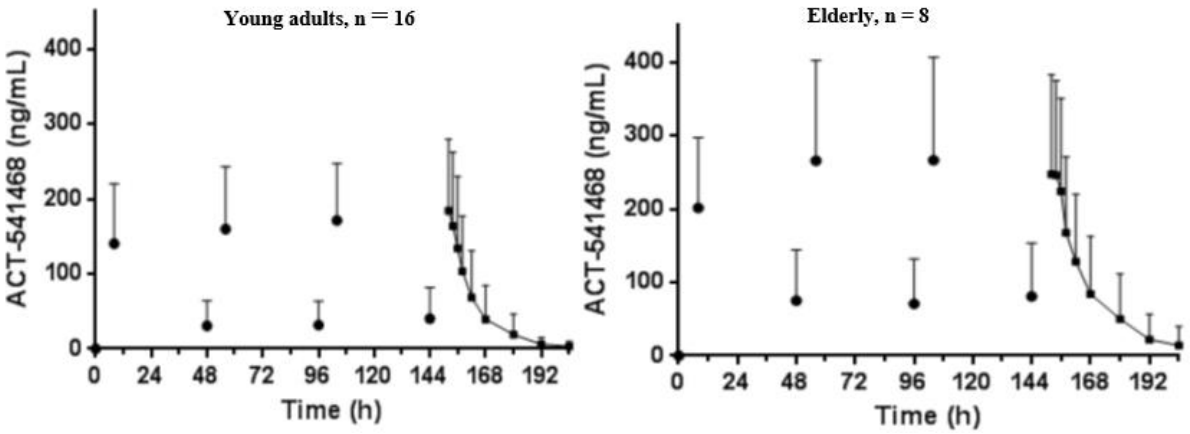
健康高齢者にダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回夜（夕食後 3 時間以上経過後）に 7 日間反復投与したときのダリドレキサントの血漿中濃度推移を図 1.2-8 に示した。

Day 2、Day 4、Day 6 及び Day 8 の朝（治験薬投与 8 時間後）のダリドレキサント血漿中濃度の幾何平均は、183.74～237.17 ng/mL であった。Day 3、Day 5 及び Day 7 の夜のダリドレキサント血漿中トラフ濃度の幾何平均は、それぞれ 54.05、53.45 及び 62.00 ng/mL であり、Day 3 で定常状態に達したことが示され、蓄積は認められなかった。

Day 8 の夜にダリドレキサント 25 mg を投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均は、健康成人が 6.06 時間、健康高齢者が 9.92 時間であった（表 1.2-6）。

Day 8 の朝（治験薬投与 8 時間後）のダリドレキサント血漿中濃度の幾何平均は、健康成人が 169.48 ng/mL、健康高齢者が 219.07 ng/mL であり、高齢者の方が 29%高かった。薬物動態パラメータに対する性別の影響に関して、明らかな傾向は認められなかった。

図 1.2-8. 健康成人及び高齢者にダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回夜に反復投与したときの血漿中ダリドレキサント濃度の算術平均（SD）の推移（線形目盛）（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）



0～144 時間の薬物動態：上のマーカーは投与 8 時間後の濃度、下のマーカーはトラフ濃度を示す。
144 時間以降の薬物動態プロファイル：Day 8 の投与 8 時間後に開始した。
ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-7

表 1.2-6. パート C におけるダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）

Day	パラメータ (単位)	統計値	25 mg 成人 (N = 16)	25 mg 高齢者 (N = 8)
8	$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	16/0	8/0
		幾何平均	6.06	9.92
		幾何平均の95% CI	4.96, 7.40	7.64, 12.88

パート C：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）又は健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜、反復経口投与
CI：信頼区間、N：被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 11-4 改変

1.2.2.2.5.2 夜間 PK サンプリングを実施した健康成人の薬物動態パラメータ

Day 8 の夜（夕食後 3 時間以上経過後）にダリドレキサント 25 mg を投与し、夜間 PK サンプリングを行った健康成人のダリドレキサントの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移をそれぞれ表 1.2-7 及び図 1.2-9 に示した。

T_{max} の中央値は 1.53 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均は 6.14 時間であった。ダリドレキサントの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均はそれぞれ 474.71 ng/mL 及び 3728.77 ng·h/mL であった（表 1.2-7）。

夜投与後のダリドレキサントの曝露量及び $t_{1/2}$ は、パート A の Day 5 の日中に観察された反復投与後のものと同程度であった（表 1.2-3）。夜間に観察された C_{max} の低値は、PK サンプリングの頻度が低かったことが最も影響していると考えられた。また、夜間 PK サンプリングでの性差

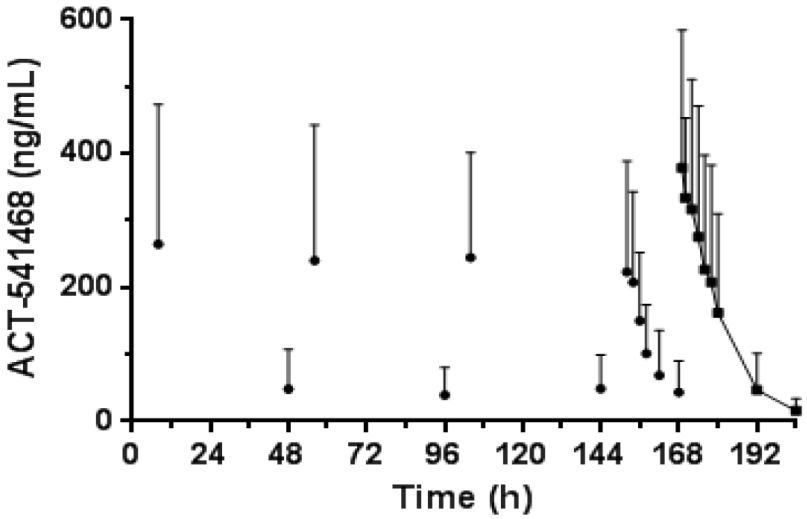
については、投与群ごとの被験者数が少ないため検討しなかった。

表 1.2-7. パート C で夜間 PK サンプリングを実施した被験者におけるダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）

Day	パラメータ (単位)	統計値	25 mg 健康成人 (N = 4)
9	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	4/0
		幾何平均	474.71
		幾何平均の95% CI	287.17, 784.72
	T_{max} (h)	N／欠測	4/0
		中央値	1.53
		最小値, 最大値	1.0, 4.0
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	N／欠測	4/0
		幾何平均	3975.52
		幾何平均の95% CI	1319.26, 11979.99
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	N／欠測	4/0
		幾何平均	4078.61
		幾何平均の95% CI	1314.97, 12650.60
	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	N／欠測	4/0
		幾何平均	2133.72
		幾何平均の95% CI	1039.18, 4381.10
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	4/0
		幾何平均	3728.77
		幾何平均の95% CI	1314.92, 10573.80
	$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	4/0
		幾何平均	6.14
		幾何平均の95% CI	4.25, 8.85

パート C：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）又は健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜、反復経口投与
AUC_{0-8}：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 11-5 改変

図 1.2-9. 夜間 PK サンプリングを実施した健康成人における血漿中ダリドレキサント濃度の算術平均（SD）の推移（n = 4）（線形目盛）（AC-078-102 試験、Per protocol PK set）



0～144 時間の薬物動態：上のマーカーは投与 8 時間後の濃度、下のマーカーはトラフ濃度を示す。
144 時間以降の薬物動態プロファイル：Day 8 の投与 8 時間後に開始し、追加の夜間薬物動態プロファイルは Day 9 の投与 1 時間後に開始した。
ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-8

1.2.2.2.6 薬力学

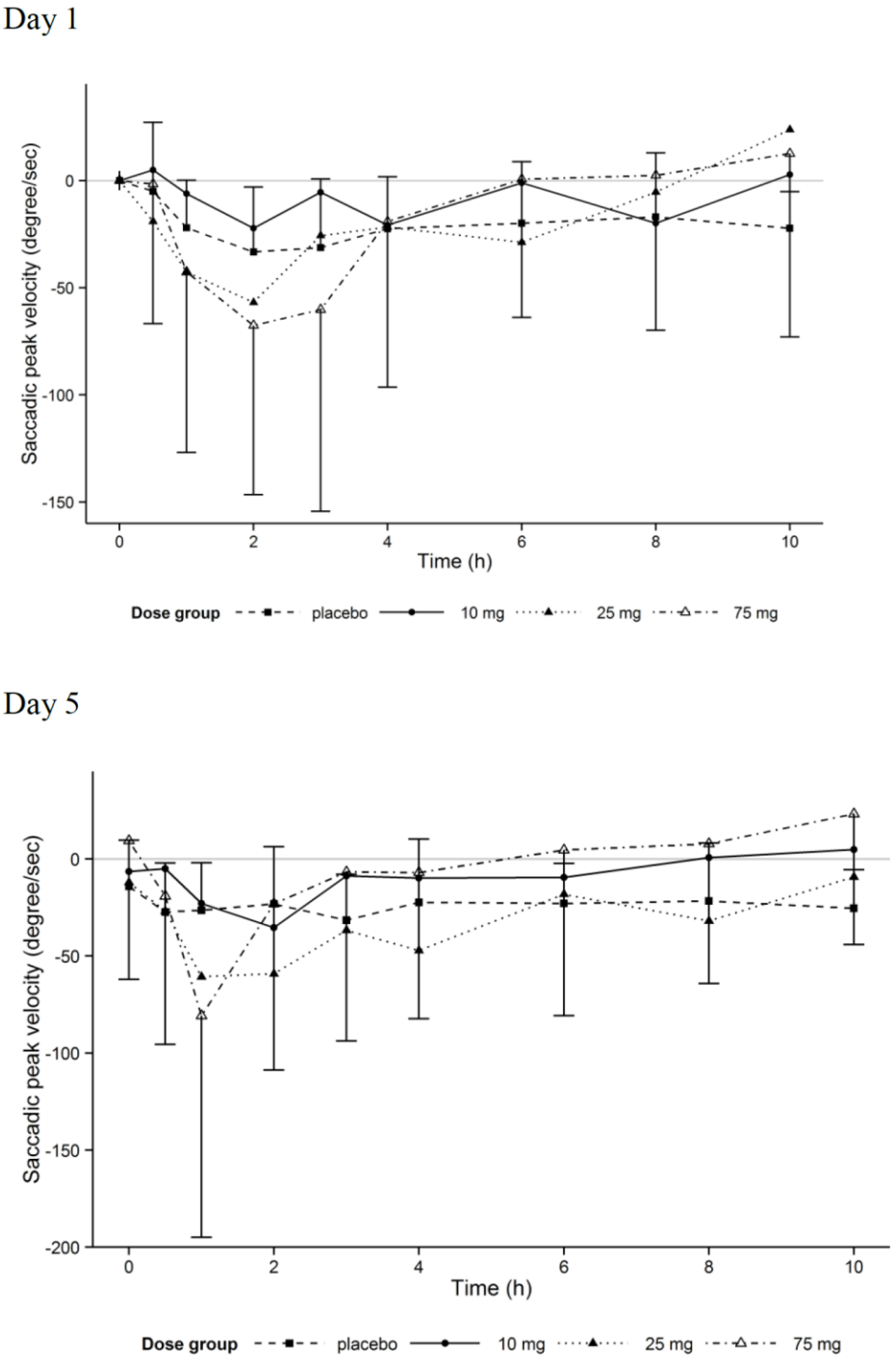
パート A～C の PD 解析には Per protocol PD set を用いた。パート A～C におけるダリドレキサントの PD は、バリデートされた客観的及び主観的検査バッテリーを用いて評価した。

1.2.2.2.6.1 パート A の薬力学の結果

1.2.2.2.6.1.1 Saccadic peak velocity

健康成人にダリドレキサント又はプラセボを朝に投与した結果、すべての投与群で Saccadic peak velocity の低下が観察された（図 1.2-10）。ダリドレキサント 25 mg 群及び 75 mg 群では、プラセボ群と比較して Saccadic peak velocity の低下が認められた。Day 1 における Saccadic peak velocity の最大低下は投与 2 時間後に確認され（25 mg 群：–57 degrees/s、75 mg 群：–87 degrees/s）、投与約 6～10 時間後にベースラインに戻った（図 1.2-10）。Day 5 では、Saccadic peak velocity の最大低下は投与 1 時間後に確認され、投与約 10 時間後にベースラインに戻った。Day 1 と Day 5 の作用の大きさに意味のある違いは認められなかったが、最大作用は、Day 1（投与 2 時間後）と比較して Day 5（投与 1～1.5 時間後）でより早く認められる傾向があった。ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群では男女で同様の作用が認められ、75 mg 群では、女性被験者と比較して男性被験者でより顕著な作用が認められる傾向があった。

図 1.2-10. Saccadic peak velocity（degrees/s）：健康成人にダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg（各投与群 7～8 例）又はプラセボ（6 例）を 1 日 1 回 5 日間朝反復投与したときの Day 1 及び Day 5 のベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）



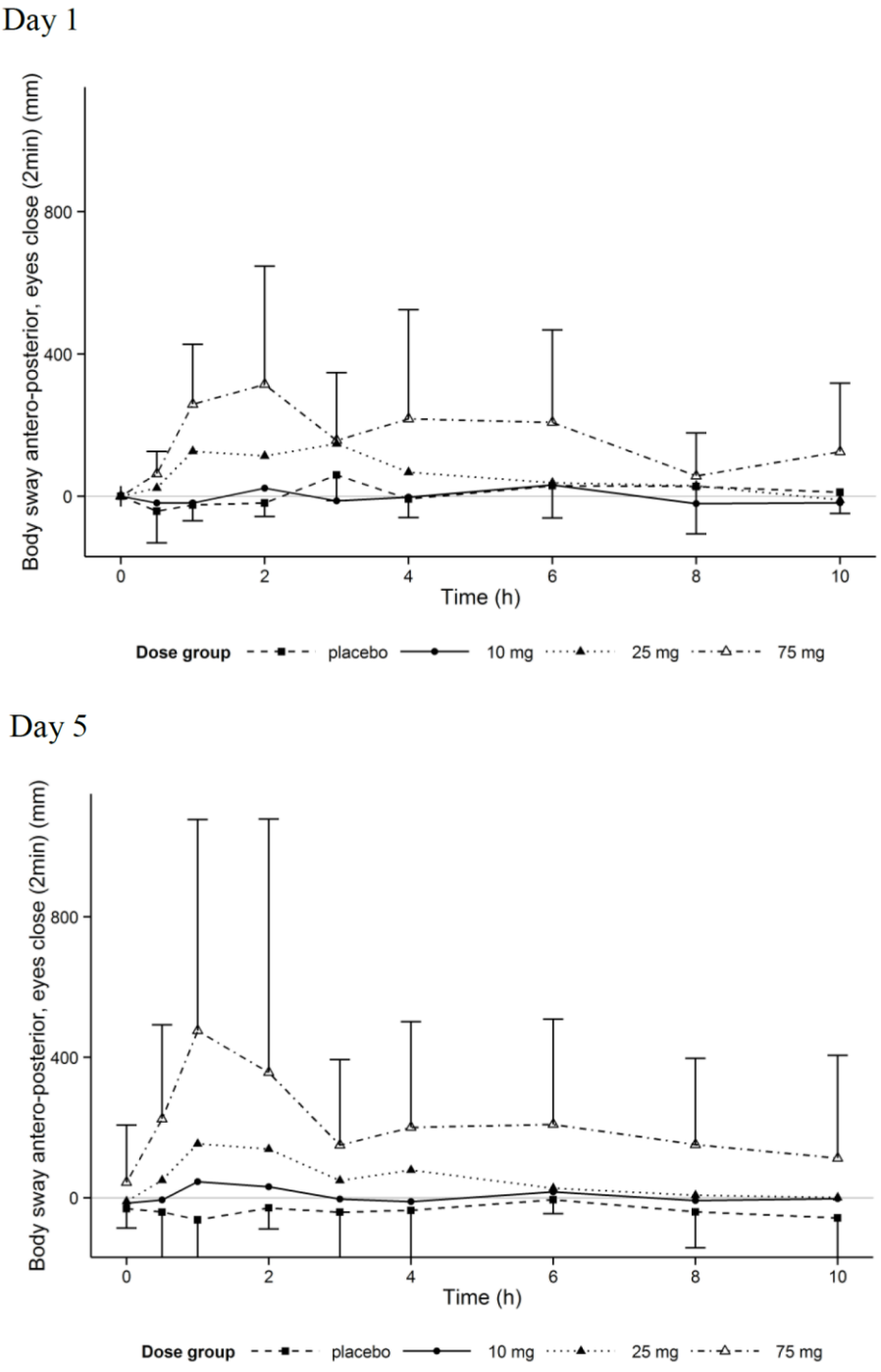
PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-9

1.2.2.2.6.1.2 Body sway

ダリドレキサント 10 mg 群では、Body sway に対する作用は認められなかった。一方、健康成人にダリドレキサント 25 又は 75 mg を朝投与したところ、プラセボ群と比較して用量依存的な Body sway の増加が認められた（図 1.2-11）。Day 1 の最大作用は投与約 2 時間後に観察され、投与約 8 時間後にベースラインに戻った。Day 5 では、Body sway に対する最大作用は投与 1 時間後に観察され、25 mg 群では投与約 6 時間後にベースラインに戻り、75 mg 群では作用が 10 時間を超えて持続した（図 1.2-11）。男女とも同様の作用が認められた。

健康成人における Body sway について、絶対値の推移及びプラセボ群との差の推移（混合モデルに基づく最小二乗平均）から、Body sway に対するダリドレキサントの用量依存的な作用が確認された。

図 1.2-11. 前後方向の Body sway（mm）：健康成人にダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg（各投与群 7～8 例）又はプラセボ（6 例）を 1 日 1 回 5 日間朝反復投与したときの Day 1 及び Day 5 のベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）



PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-10

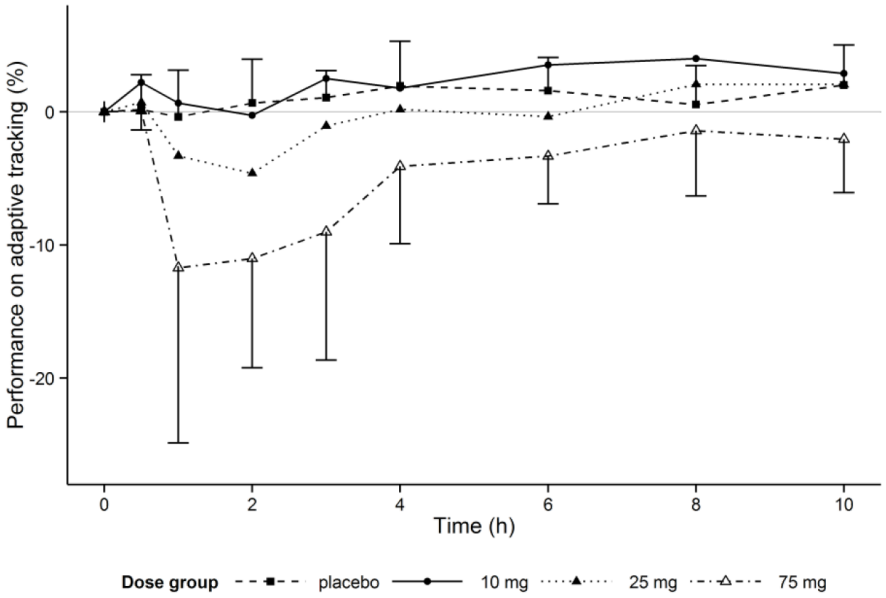
1.2.2.2.6.1.3 Adaptive tracking

ダリドレキサント 10 mg 群では、Adaptive tracking 能力への作用は認められなかった。一方、健康成人にダリドレキサント 25 又は 75 mg を朝投与したところ、プラセボ群と比較して用量依存的な Adaptive tracking 能力の低下が認められた（図 1.2-12）。Day 1 におけるベースラインからの最大低下は投与 1～2 時間後に観察され、25 mg 群では投与約 4 時間後にベースラインに戻ったが、75 mg 群ではベースラインに戻ることはなかった。Day 5 における作用の大きさは Day 1 で観察されたものと同程度であったが、作用の持続期間は Day 1 と比較して Day 5 の方が短い傾向であった。男女とも同様の作用が認められた。

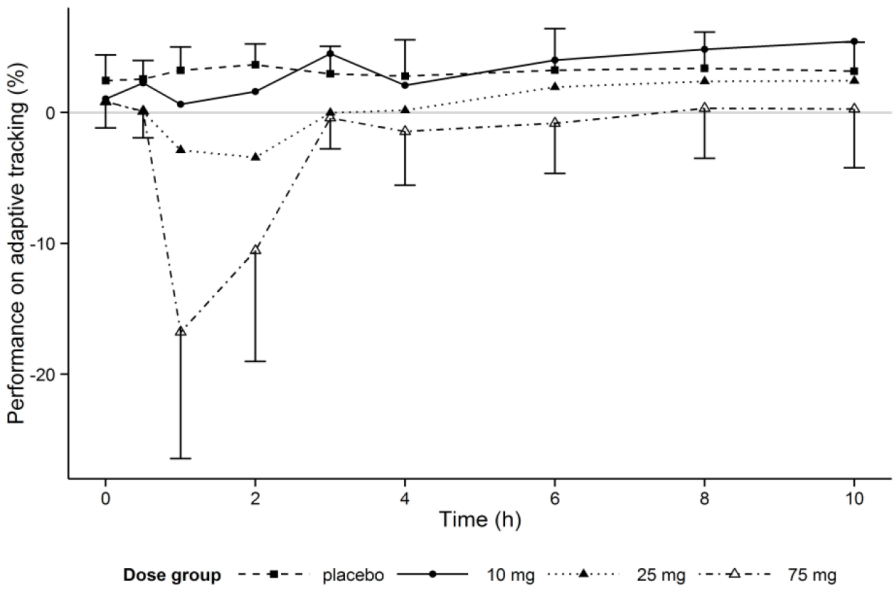
健康成人における Adaptive tracking の平均能力について、絶対値の推移及びプラセボ群との差の推移（混合モデルに基づく最小二乗平均）から、Adaptive tracking に対するダリドレキサントの用量依存的な作用が確認された。

図 1.2-12. Adaptive tracking の平均能力（%）：健康成人にダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg（各投与群 7～8 例）又はプラセボ（6 例）を 1 日 1 回 5 日間朝反復投与したときの Day 1 及び Day 5 のベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）

Day 1



Day 5



PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-11

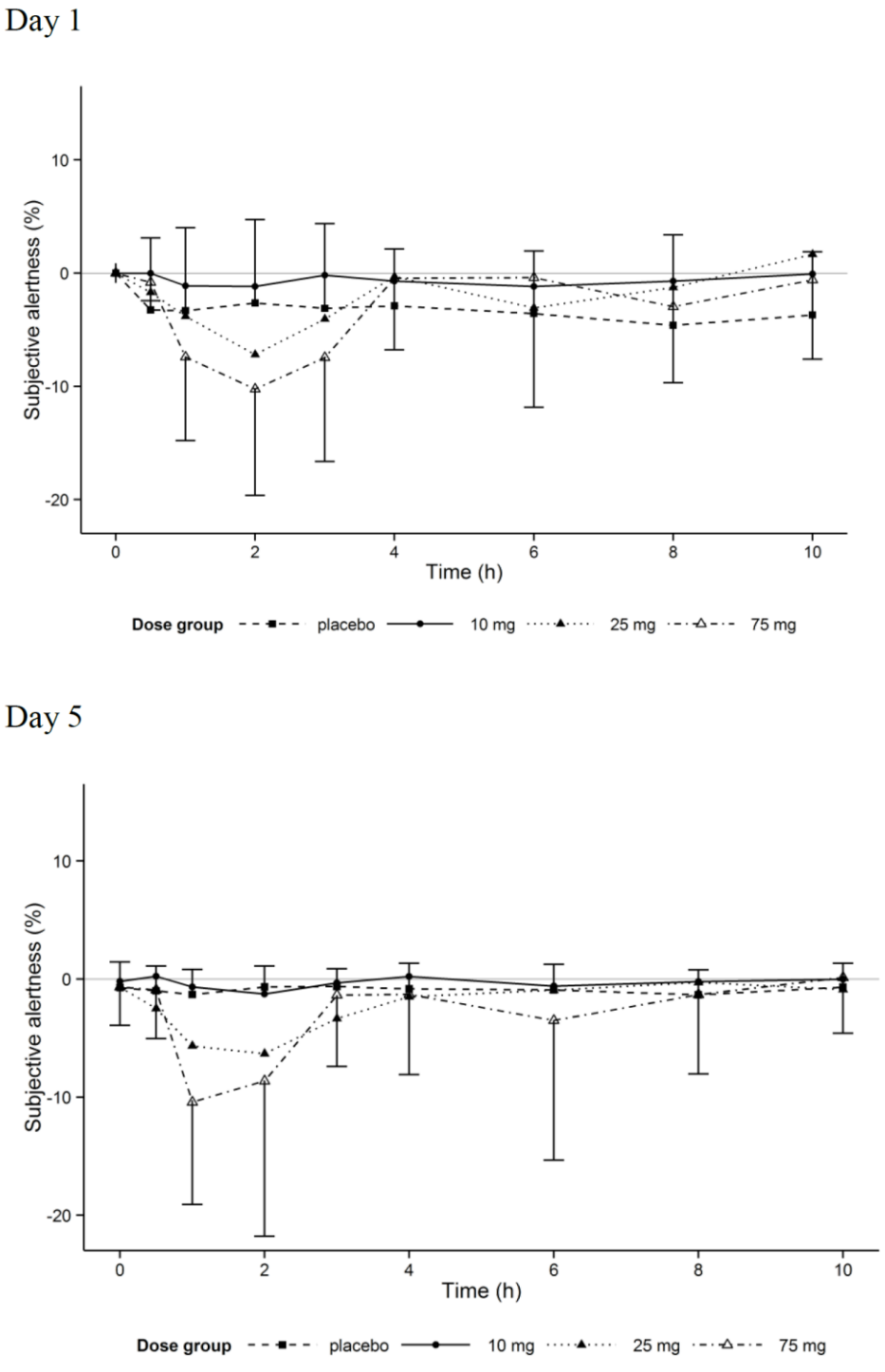
1.2.2.2.6.1.4 Bond and Lader VAS

健康成人にダリドレキサント又はプラセボを朝投与した結果、ダリドレキサント群で Bond and Lader VAS の Alertness スコアの減少が観察された（図 1.2-13）。ダリドレキサント 10 mg 群ではプラセボ群と同程度の作用であったが、ダリドレキサント 25 mg 群及び 75 mg 群の Alertness スコアは、プラセボ群と比較して用量依存的な減少が認められた。Day 1 におけるベースラインからの最大減少は投与 2 時間後に観察され、投与約 4 時間後にベースラインに戻った。Day 5 における作用は Day 1 で観察されたものと同程度であったが、最大作用が得られるまでの時間は Day 5 の方がわずかに短い傾向であった。性差については、女性被験者では 25 mg 群及び 75 mg 群で Alertness スコアの減少が見られたが、男性被験者では 75 mg 群のみで Alertness スコアの減少が見られた。

健康成人にダリドレキサントを朝投与した結果、Bond and Lader VAS の Mood スコアについて、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった。

健康成人にダリドレキサント又はプラセボを朝投与した結果、Bond and Lader VAS の Calmness スコアの増加が観察された。ダリドレキサント 10 mg 群ではプラセボ群と比較して作用に顕著な差は認められなかったが、ダリドレキサント 25 mg 群及び 75 mg 群では、プラセボ群と比較して Calmness スコアの増加が認められた。女性被験者では、25 mg 群で Calmness スコアの増加が認められたが、75 mg 群では作用は顕著ではなかった。男性被験者では、75 mg 群で Calmness スコアの増加が認められたが、プラセボ群、ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で観察された作用は同程度であった。

図 1.2-13. Bond and Lader VAS – Alertness（%）：健康成人にダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg（各投与群 7～8 例）又はプラセボ（6 例）を 1 日 1 回 5 日間朝反復投与したときの Day 1 及び Day 5 のベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）



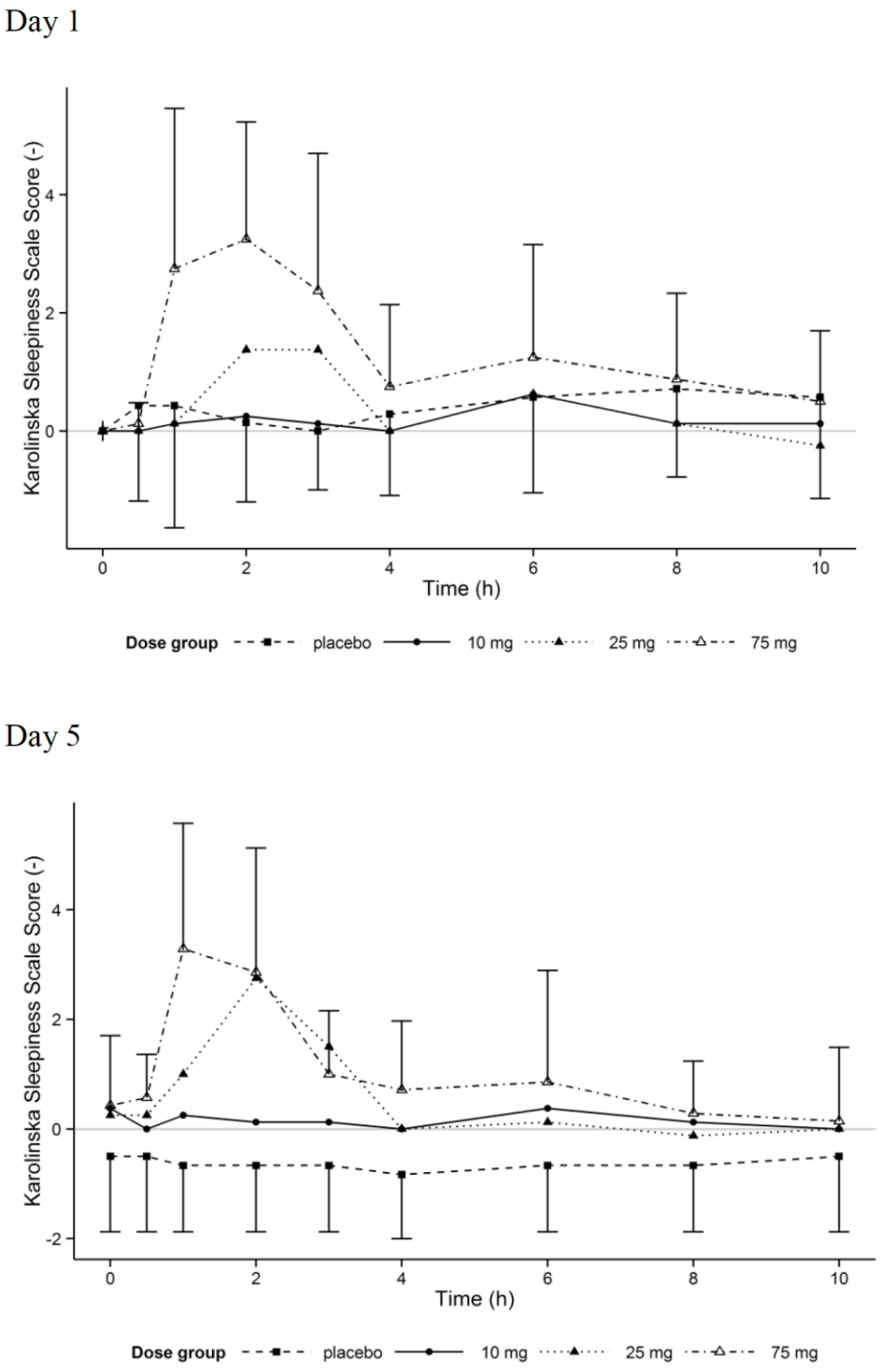
PD：薬力学、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-12

1.2.2.2.6.1.5 KSS

ダリドレキサント 10 mg 群では、KSS への作用は認められなかった。一方、健康成人にダリドレキサント 25 又は 75 mg を朝投与したところ、プラセボ群と比較して KSS のベースラインからの増加が認められた（図 1.2-14）。Day 1 における最大作用は投与 2 時間後に観察され、投与約 8 時間後にベースラインに戻った。Day 2～Day 4 のトラフ時及び投与 10 時間後に評価された KSS について、ダリドレキサント 25 mg 群及び 75 mg 群では、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった。Day 5 における作用は Day 1 で観察されたものと同程度であったが、最大作用が得られるまでの時間は Day 5 の方がわずかに短い傾向であった。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

健康成人における KSS について、絶対値の推移及びプラセボ群との差の推移（混合モデルに基づく最小二乗平均）から、KSS に対するダリドレキサントの用量依存的な作用が確認された。

図 1.2-14. KSS：健康成人にダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg（各投与群 7～8 例）又はプラセボ（6 例）を 1 日 1 回 5 日間朝反復投与したときの Day 1 及び Day 5 のベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）



KSS：カロリンスカ眠気尺度、PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-13

1.2.2.2.6.1.6 Bowdle VAS

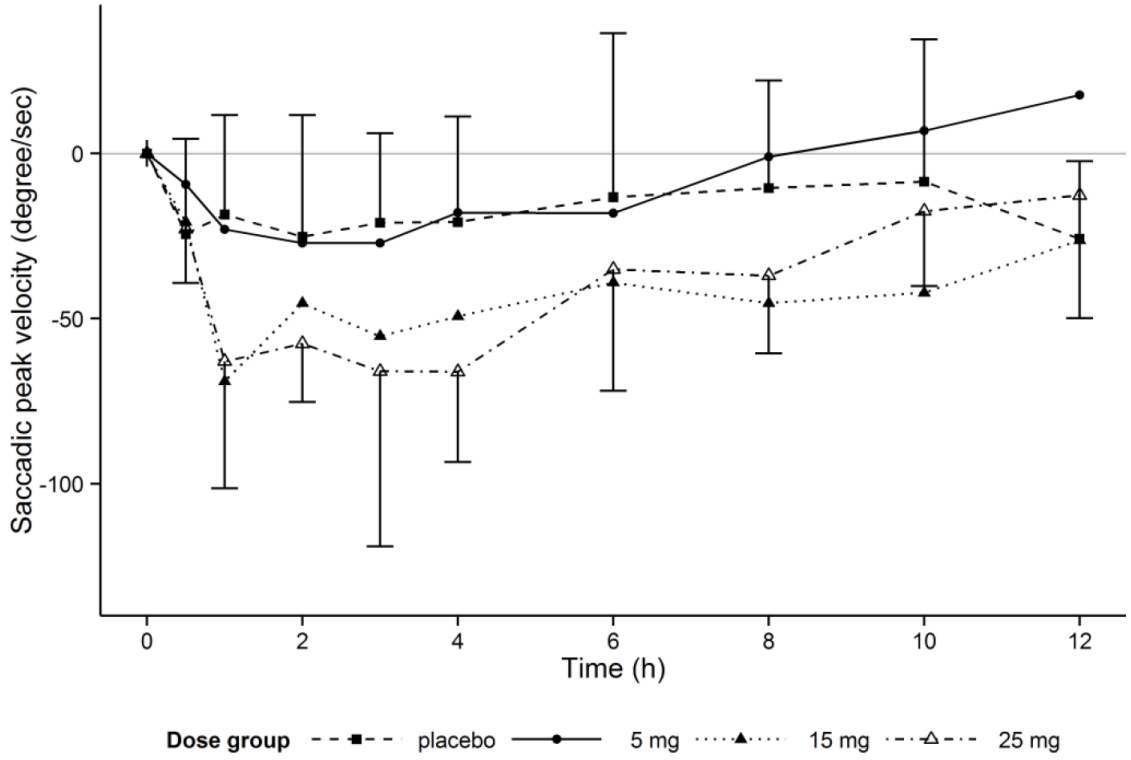
健康成人にダリドレキサントを朝に投与した結果、10 mg 群及び 25 mg 群において、主観的な外的／内的知覚、高揚感及び眠気に関する Bowdle VAS スコアについて、プラセボ群と比較して意味のある変動は認められなかった。75 mg 群では、Bowdle VAS の 4 つの構成要素のすべてにおいて、ベースラインからのわずかな平均値の増加が認められた。Day 5 における作用は Day 1 で観察されたものと同程度であった。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

1.2.2.2.6.2 パート B の薬力学の結果

1.2.2.2.6.2.1 Saccadic peak velocity

健康高齢者にダリドレキサント又はプラセボを投与した結果、Saccadic peak velocity の低下が観察された（図 1.2-15）。ダリドレキサント 5 mg 群で観察された作用は、プラセボ群で観察されたものと同程度であった。ダリドレキサント 15 mg 群及び 25 mg 群では、用量依存性はないものの、プラセボ群と比較して Saccadic peak velocity の低下が認められた。Saccadic peak velocity の最大低下は投与 1～4 時間後に観察され（15 mg 群：–69.00 degrees/s、25 mg 群：–66.12 degrees/s）、その作用は投与 12 時間後でもベースライン値まで完全には戻らなかった。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

図 1.2-15. Saccadic peak velocity（degrees/s）：健康高齢者にダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg（各投与群 6 例）又はプラセボ（6 例）を朝に単回投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（パート A と同じスケール）（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）

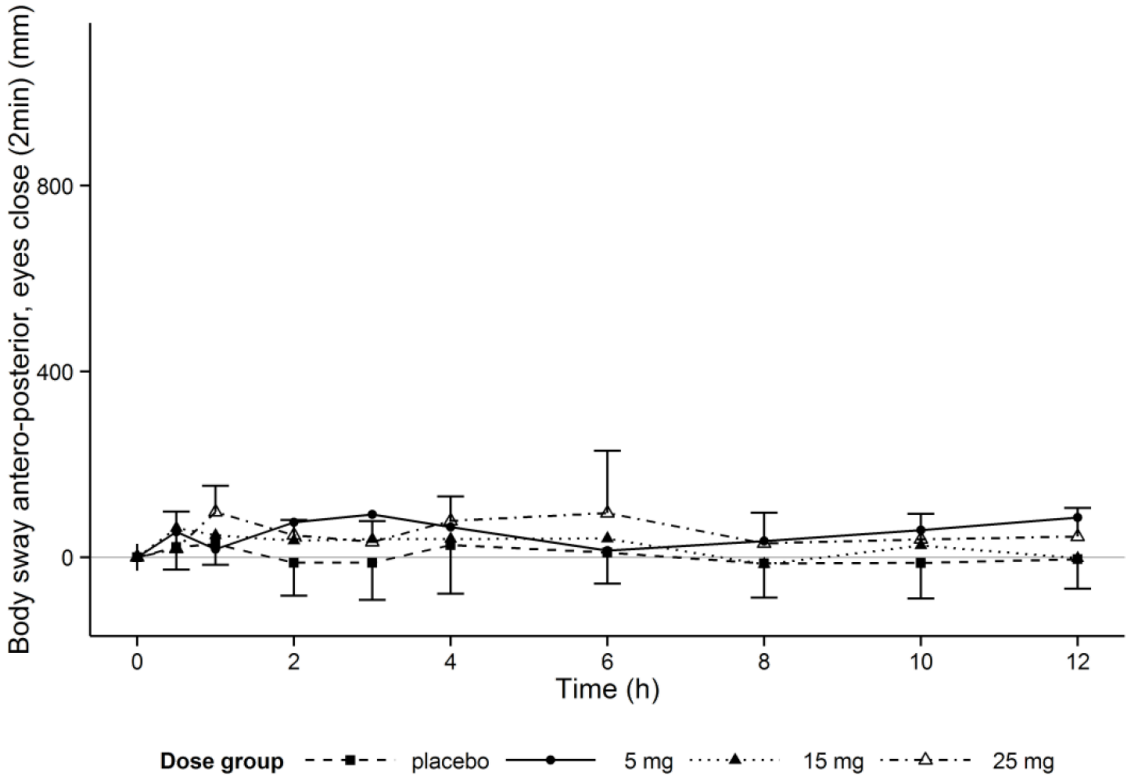


PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-14

1.2.2.2.6.2.2 Body sway

健康高齢者にダリドレキサント又はプラセボを投与したところ、観察された Body sway の増加はわずかであった（図 1.2-16）。ダリドレキサント 5 mg 群及び 25 mg 群では、プラセボ群と比較してわずかに作用が高かったが、15 mg 群では作用が見られず、用量依存性は認められなかった。ダリドレキサント 25 mg 群では、投与約 1 時間後に最大作用（+97 mm）が認められた。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

図 1.2-16. 前後方向の Body sway（mm）：健康高齢者にダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg（各投与群 6 例）又はプラセボ（6 例）を朝に単回投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（パート A と同じスケール）（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）

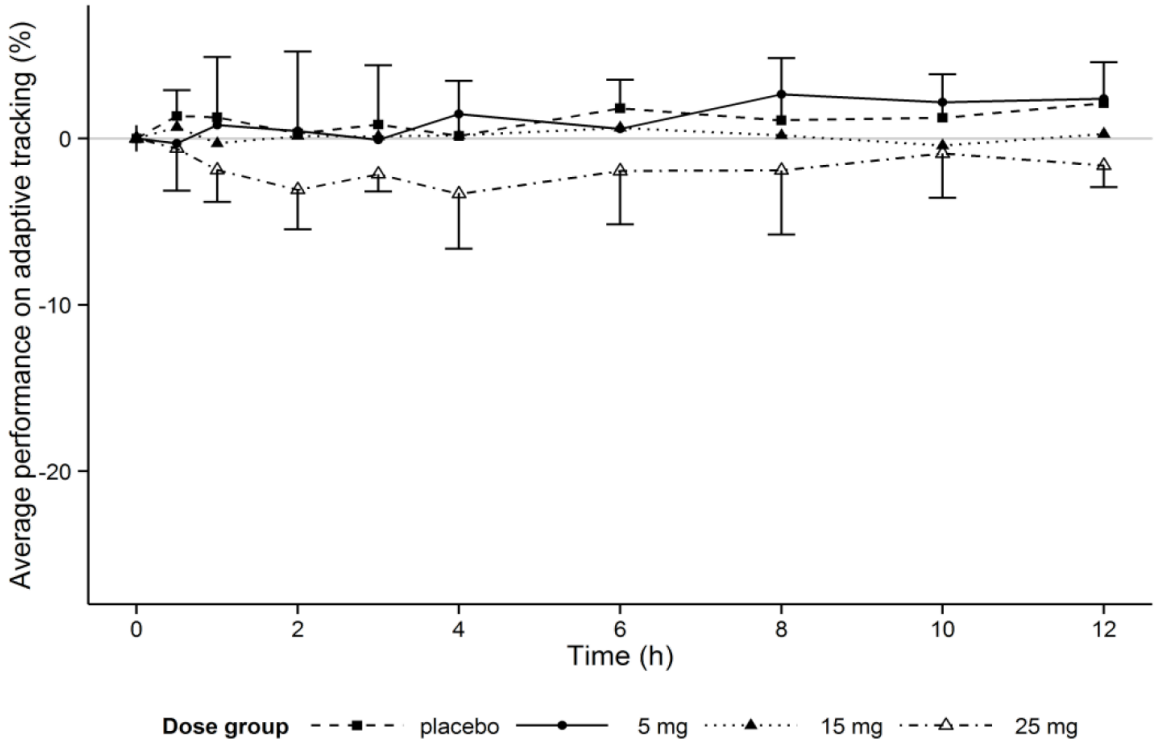


PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-15

1.2.2.2.6.2.3 Adaptive tracking

健康高齢者にダリドレキサント 5 若しくは 15 mg 又はプラセボを投与した結果、Adaptive tracking 能力について、意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった（図 1.2-17）。ダリドレキサント 25 mg を投与した結果、Adaptive tracking 能力にプラセボ群と比較してわずかな低下が認められた。ベースラインからの最大低下（–3.1%）は投与 2 時間後に観察され、その作用は投与 12 時間後まで持続した。

図 1.2-17. Adaptive tracking の平均能力（%）：健康高齢者にダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg（各投与群 6 例）又はプラセボ（6 例）を朝に単回投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（パート A と同じスケール）（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）



PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-16

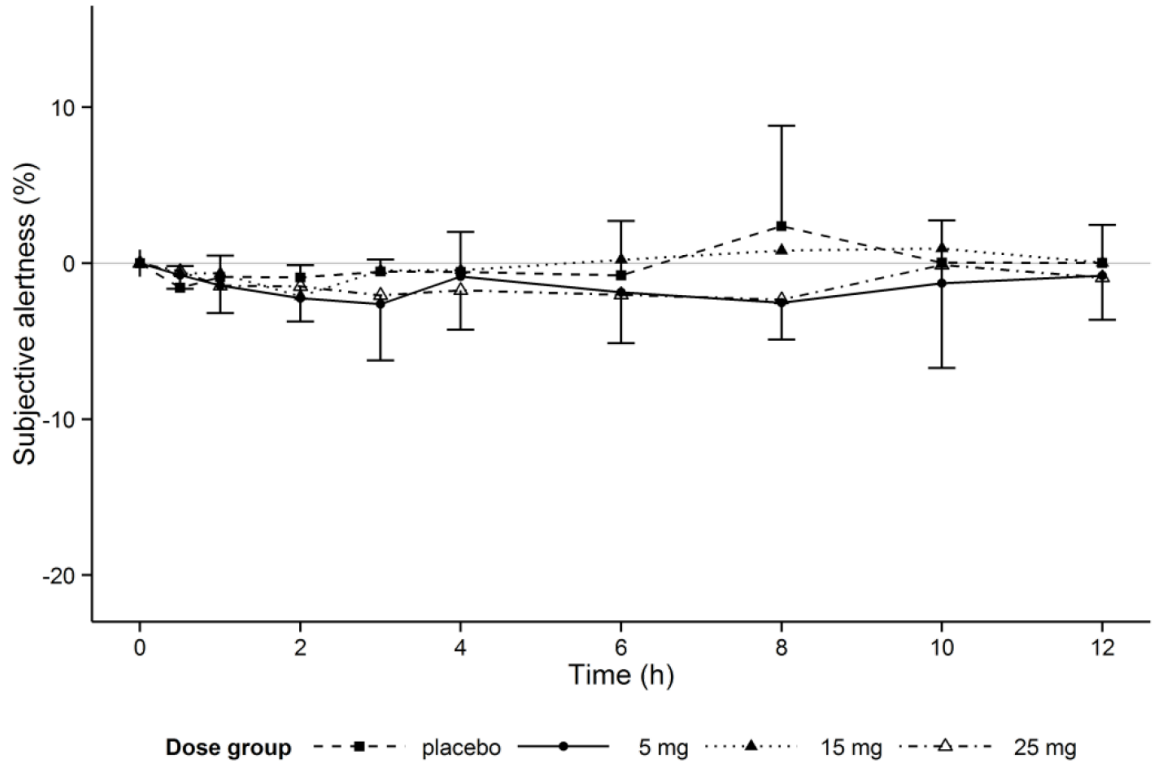
1.2.2.2.6.2.4 Bond and Lader VAS

健康高齢者にダリドレキサントを投与した結果、Bond and Lader VAS の Alertness スコアに対する、プラセボ群と比較して観察された作用は認められなかった（図 1.2-18）。

ダリドレキサント 5 mg 群では、Bond and Lader VAS の Mood スコアにおいてプラセボ群と比較してベースラインからの平均値の増加が認められた。ダリドレキサント 15 mg 群及び 25 mg 群では、Mood スコアのベースラインからの平均値の減少はわずかであった。

ダリドレキサント 5 mg 又はプラセボを投与した結果、Bond and Lader VAS の Calmness スコアのベースラインからの増加が観察された。ダリドレキサント 15 mg 群及び 25 mg 群では、Calmness スコアに対する作用は認められなかった。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

図 1.2-18. Bond and Lader VAS – Alertness（%）：健康高齢者にダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg（各投与群 6 例）又はプラセボ（6 例）を朝に単回投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（パート A と同じスケール）（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）



PD：薬力学、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-17

1.2.2.2.6.2.5 KSS

KSS はベースライン時及び投与 8 時間後に評価した。健康高齢者にダリドレキサント又はプラセボを投与した結果、KSS スコアに意味のある変動は認められなかった。

1.2.2.2.6.2.6 Bowdle VAS

健康高齢者にダリドレキサントを投与した結果、主観的な外的／内的知覚、高揚感及び眠気に関する Bowdle VAS スコアについて、プラセボ群と比較して意味のある変動は認められなかった。

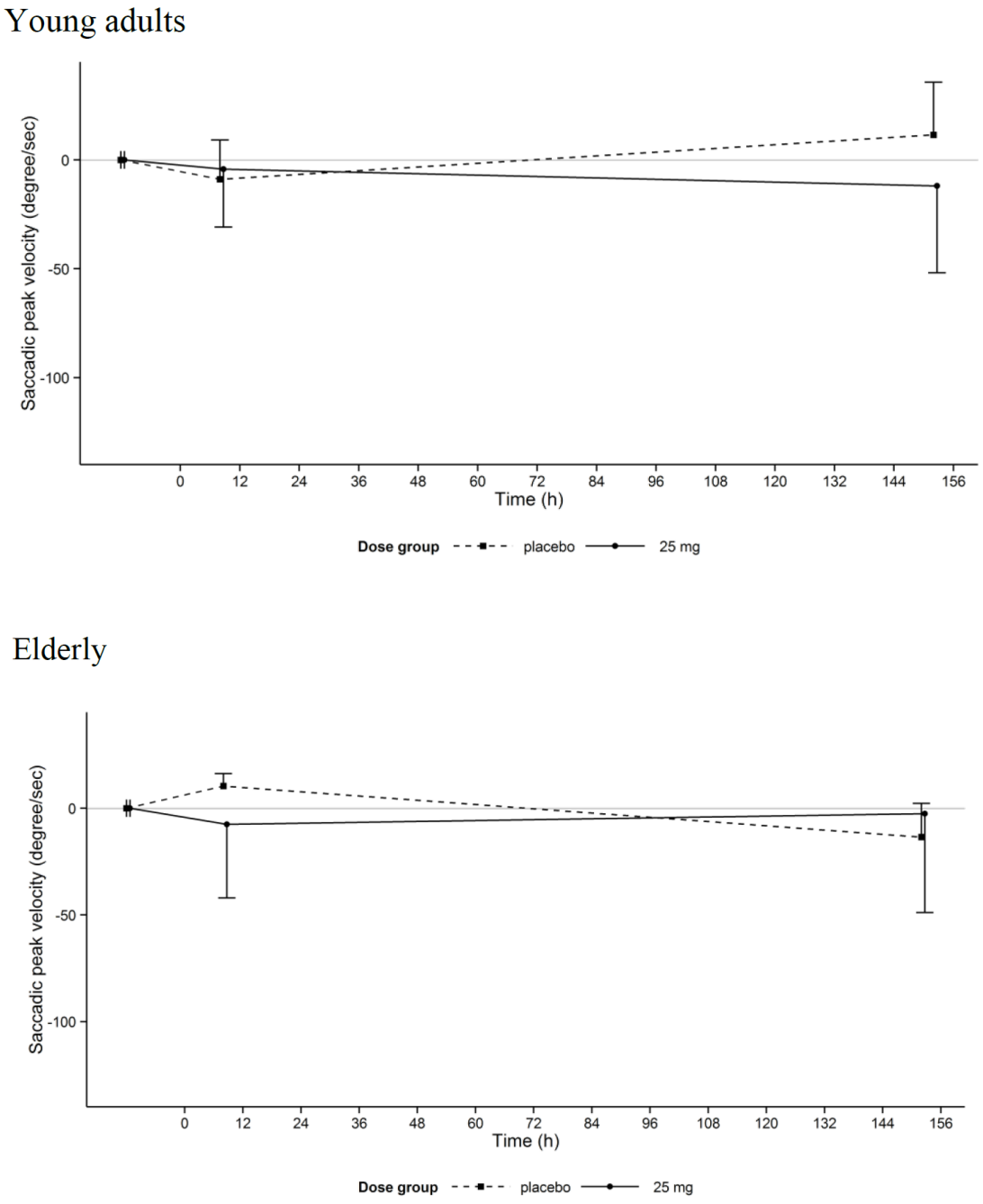
1.2.2.2.6.3 パート C の薬力学の結果

1.2.2.2.6.3.1 Saccadic peak velocity

健康成人及び高齢者に、脂質を基材とした液体入りのソフトゼラチンカプセルで製剤化したダ

リドレキサント遊離塩基 25 mg を 7 日間夜に反復投与した結果、Day 2 の朝（投与 8 時間後）の Saccadic peak velocity について、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった。Day 8 では、ダリドレキサントを投与された健康成人の Saccadic peak velocity に、プラセボ群と比較してわずかな低下が認められた（ベースラインからの平均変化量：–11.89 vs 11.50 degrees/s）。一方、健康高齢者においては、ダリドレキサントを投与された被験者の平均変化量が–2.54 degrees/s であるのに対し、プラセボを投与された被験者の平均変化量は–13.50 degrees/s であった（図 1.2-19）。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

図 1.2-19. Saccadic peak velocity（degrees/s）：健康成人（ダリドレキサント群 16 例、プラセボ群 4 例）及び高齢者（ダリドレキサント群 8 例、プラセボ群 2 例）にダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間夜反復投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）

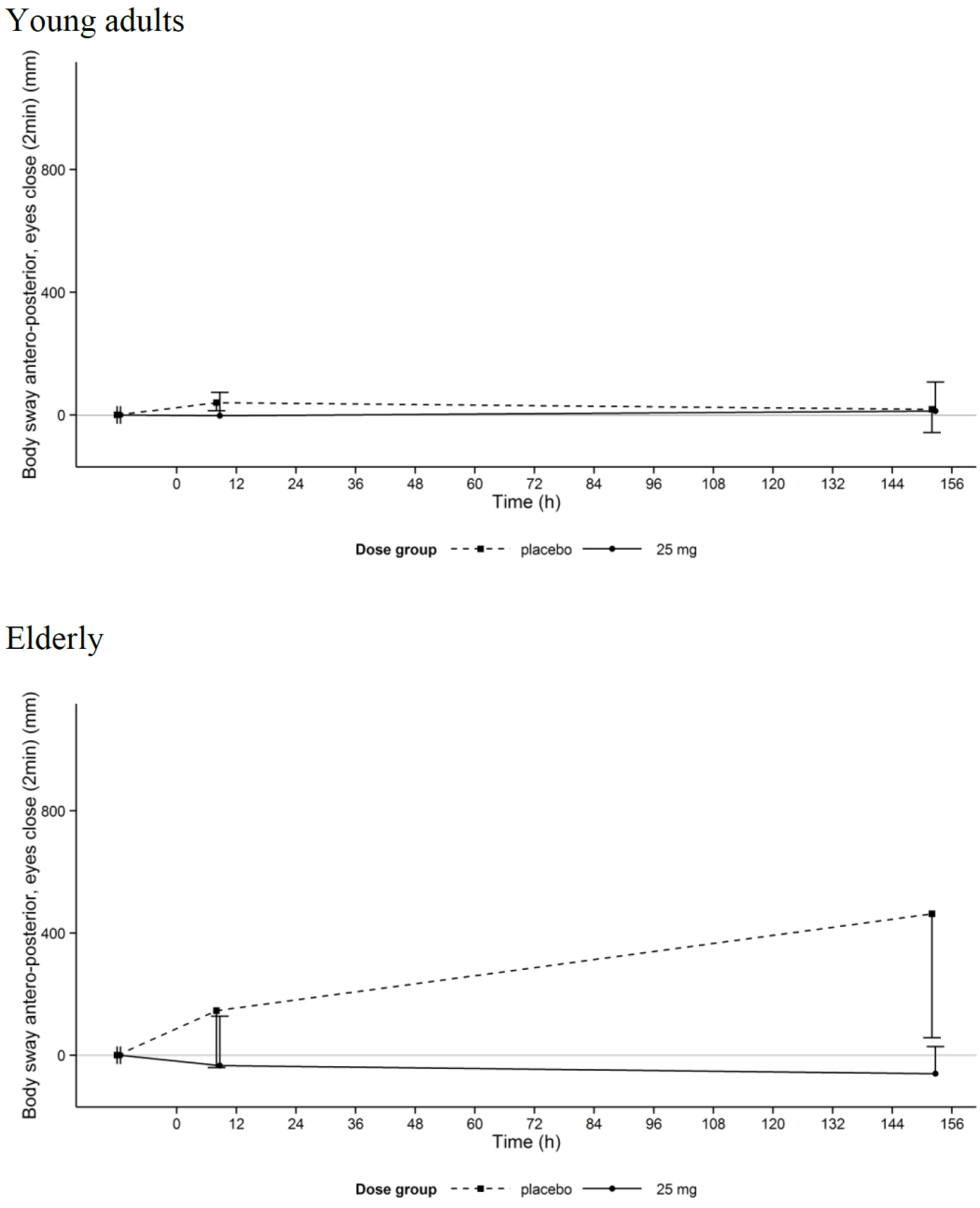


PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-18

1.2.2.2.6.3.2 Body sway

健康成人及び高齢者にダリドレキサントを 7 日間夜に反復投与した結果、Day 2 及び Day 8 の朝（投与 8 時間後）の Body sway について、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった（図 1.2-20）。プラセボ群の健康高齢者で Day 8 に観察された高値（400 mm 超）は、プラセボ群の被験者数が少ない（2 例）ことに影響されたものである。また、男性被験者と女性被験者の間に明確な差は観察されなかった。

図 1.2-20. 前後方向の Body sway（mm）：健康成人（ダリドレキサント群 16 例、プラセボ群 4 例）及び高齢者（ダリドレキサント群 8 例、プラセボ群 2 例）にダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間夜反復投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）

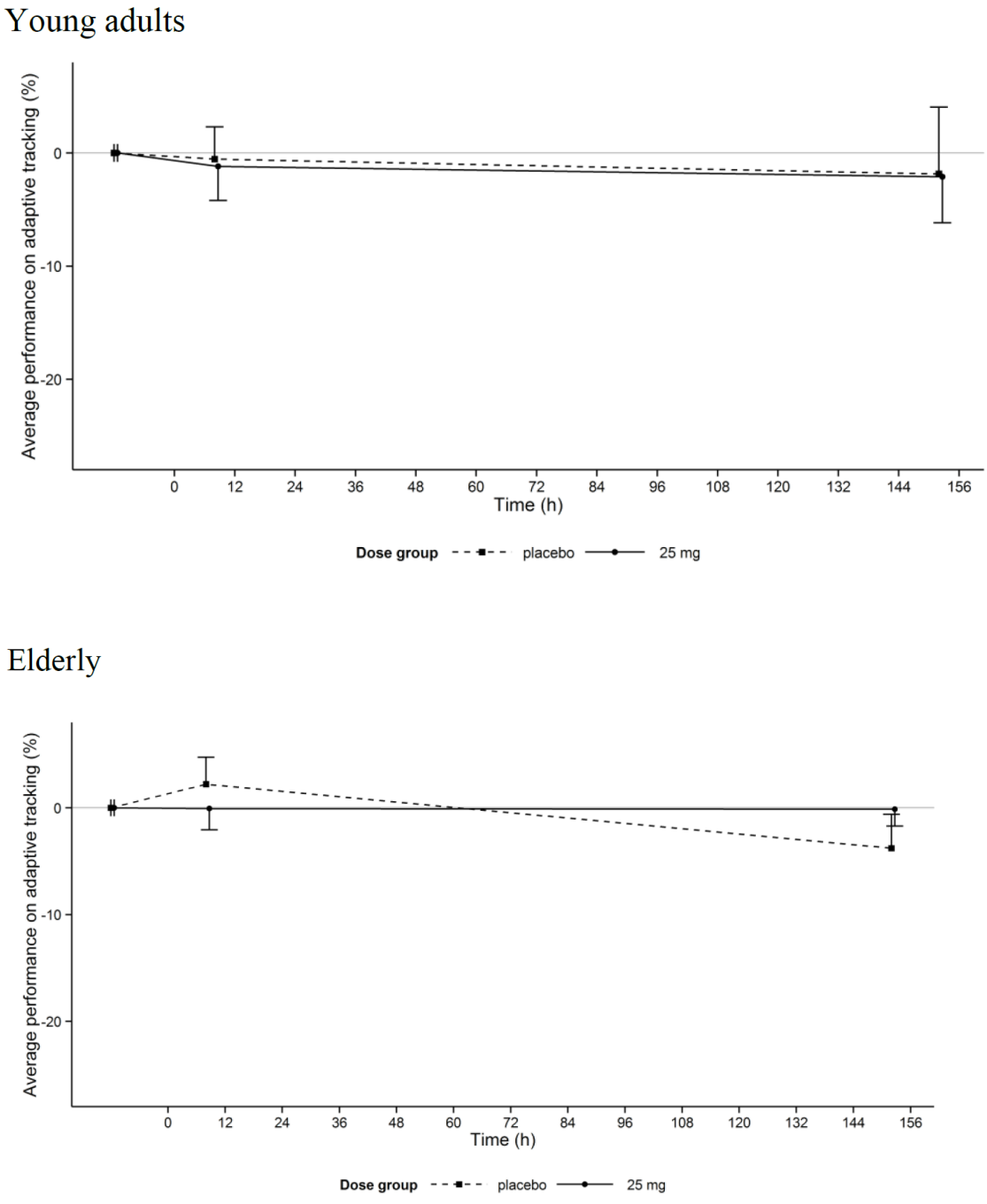


PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-19

1.2.2.2.6.3.3 Adaptive tracking

健康成人及び高齢者にダリドレキサントを 7 日間夜に反復投与した結果、Day 2 及び Day 8 の朝（投与 8 時間後）の Adaptive tracking 能力について、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった（図 1.2-21）。また、男性被験者と女性被験者の間に明確な差は観察されなかった。

図 1.2-21. Adaptive tracking の平均能力（%）: 健康成人（ダリドレキサント群 16 例、プラセボ群 4 例）及び高齢者（ダリドレキサント群 8 例、プラセボ群 2 例）にダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間夜反復投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）

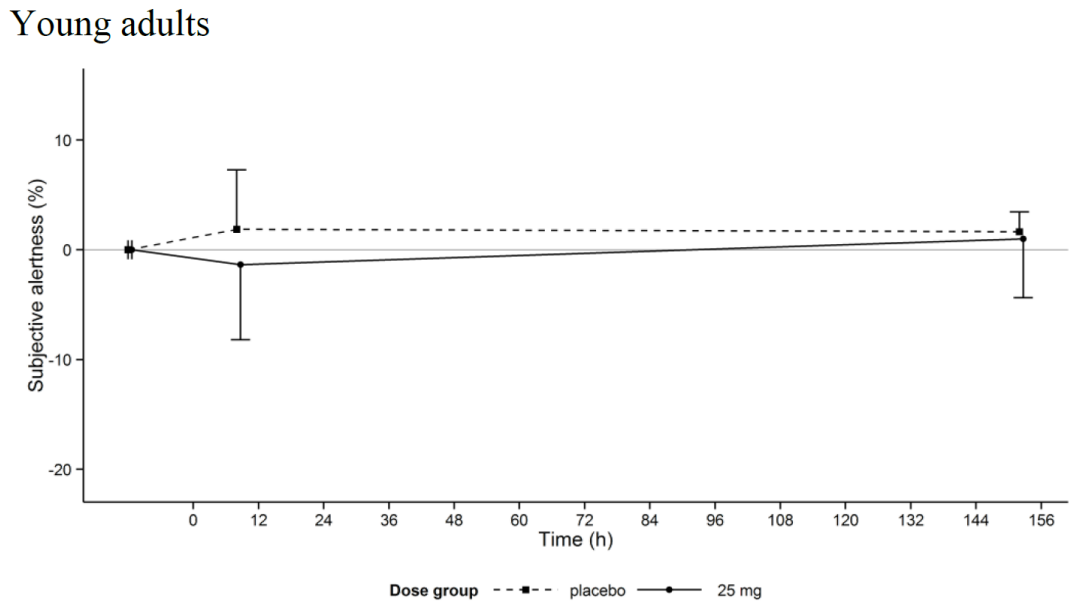


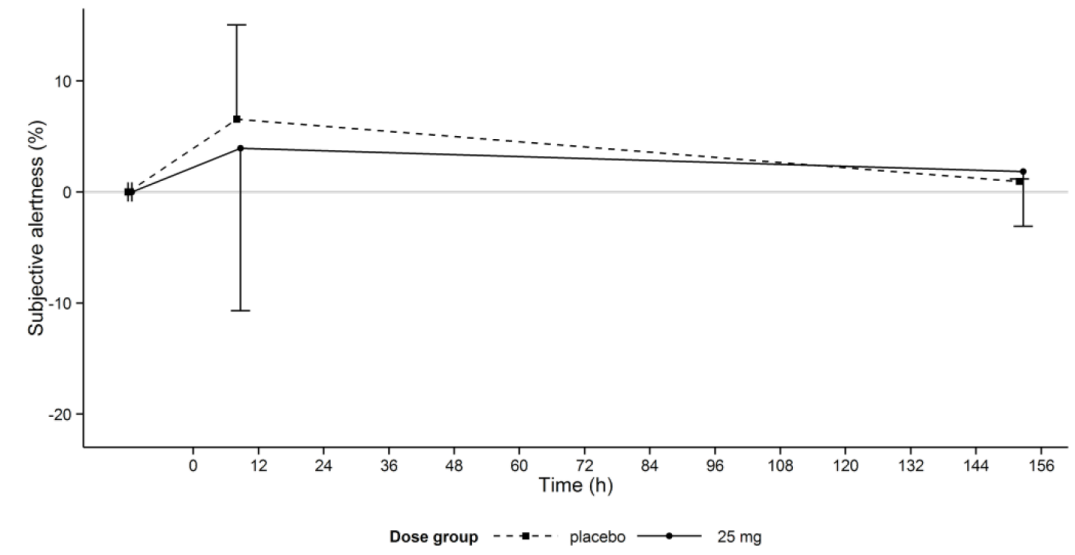
PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-20

1.2.2.2.6.3.4 Bond and Lader VAS

健康成人及び高齢者にダリドレキサントを 7 日間夜に反復投与した結果、Day 2 及び Day 8 の朝（投与 8 時間後）の Bond and Lader VAS の Alertness スコア（図 1.2-22）及び Mood スコアについて、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった。健康成人にダリドレキサントを投与した結果、Day 2 及び Day 8 の朝（投与 8 時間後）の Bond and Lader VAS の Calmness スコアについて、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった。一方、ダリドレキサントを投与した健康高齢者では、Bond and Lader VAS の Calmness スコアについて、プラセボ群と比較してベースラインからの増加は小さかった。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

図 1.2-22. Bond and Lader VAS – Alertness（%）：健康成人（ダリドレキサント群 16 例、プラセボ群 4 例）及び高齢者（ダリドレキサント群 8 例、プラセボ群 2 例）にダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間夜反復投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）





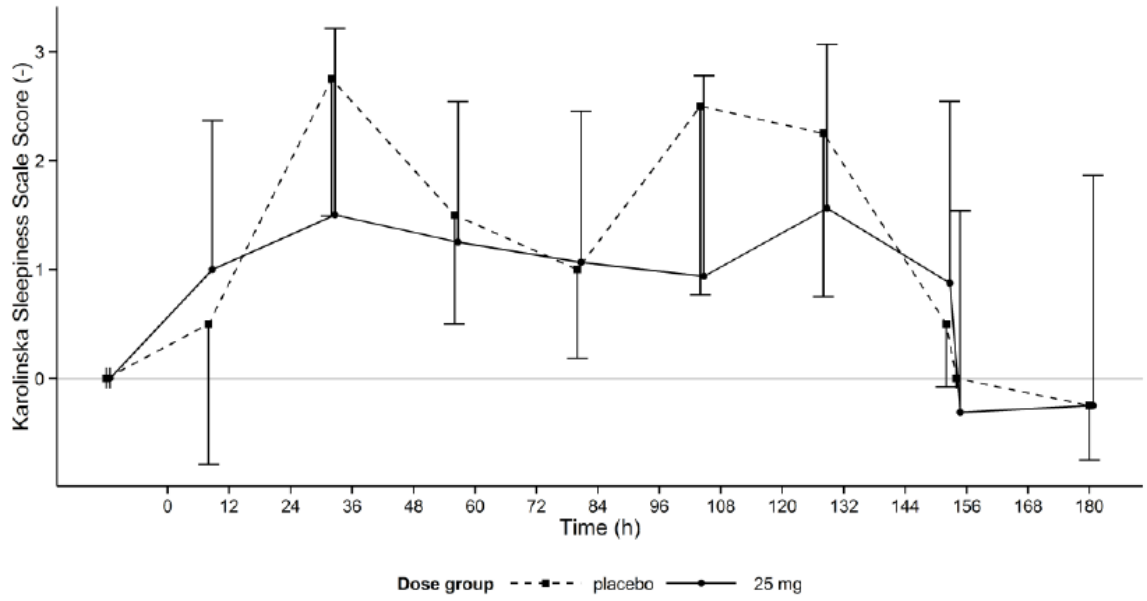
PD：薬力学、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-21

1.2.2.2.6.3.5 KSS

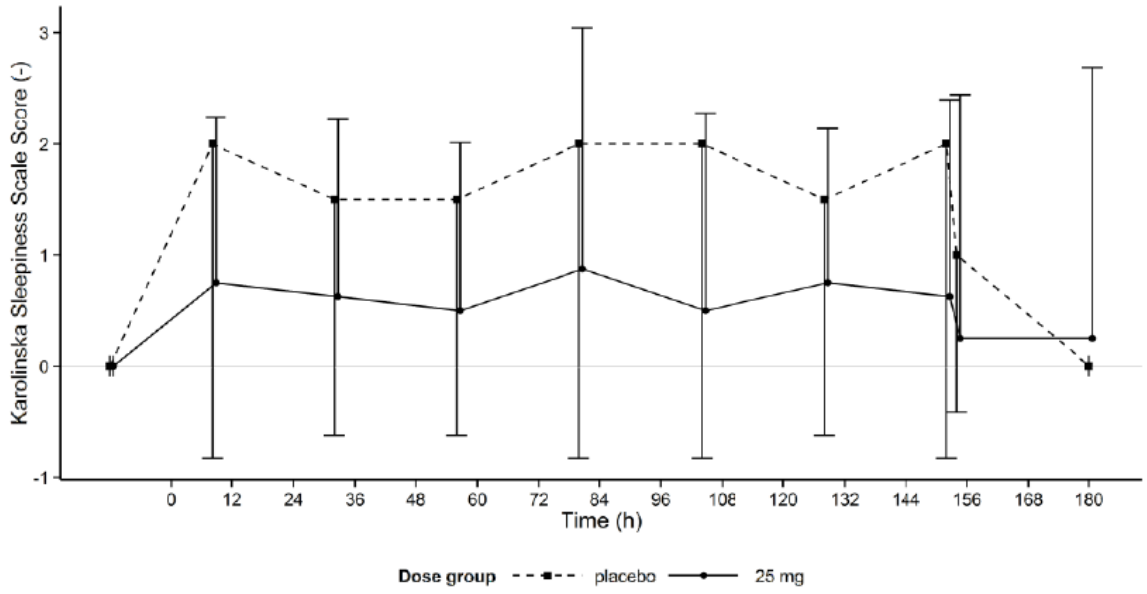
健康成人及び高齢者にダリドレキサントを 7 又は 8 日間夜に反復投与した結果、Day 2 から Day 8 又は Day 9 の各朝（投与 8 時間後）の KSS スコアについて、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった（図 1.2-23）。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

図 1.2-23. KSS：健康成人（ダリドレキサント群 16 例、プラセボ群 4 例）及び高齢者（ダリドレキサント群 8 例、プラセボ群 2 例）にダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 又は 8 日間夜反復投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）

Young adults



Elderly subjects



KSS：カロリンスカ眠気尺度、PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-22

1.2.2.2.6.3.6 Bowdle VAS

健康成人及び高齢者にダリドレキサントを 7 又は 8 日間夜に反復投与した結果、Day 2 から Day 8 又は Day 9 の各朝（投与 8 時間後）の、主観的な外的／内的知覚、高揚感及び眠気に関する Bowdle VAS スコアについて、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

1.2.2.2.6.3.7 DSST

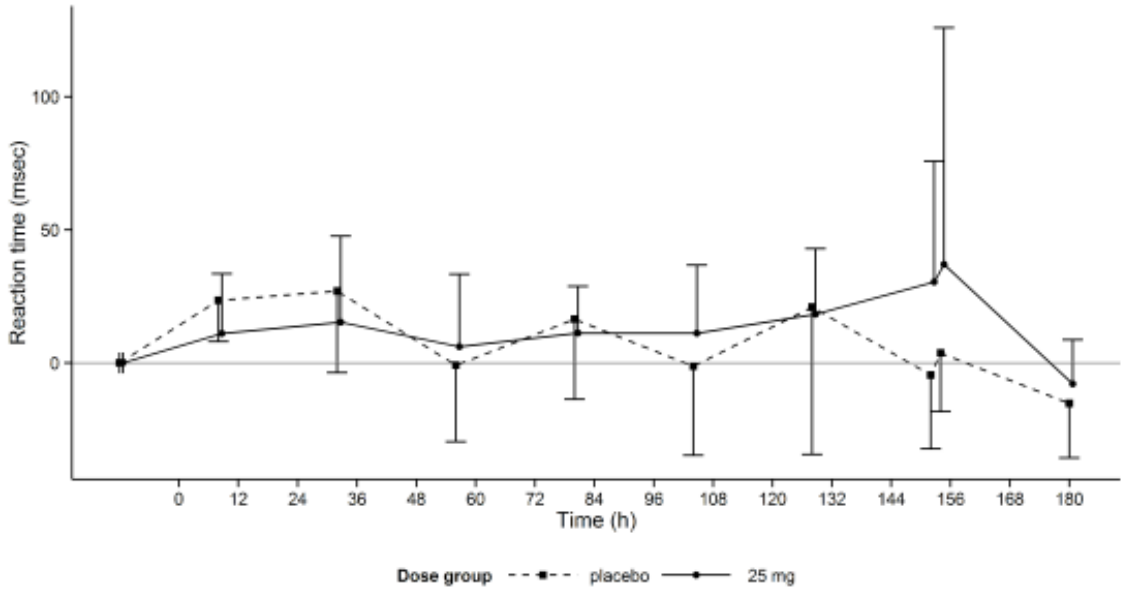
健康成人及び高齢者にダリドレキサントを 7 又は 8 日間夜に反復投与した結果、Day 2 から Day 8 又は Day 9 の各朝（投与 8 時間後）の DSST（正答数及び誤反応数）について、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった。投与期間中、ダリドレキサント群及びプラセボ群のいずれにおいても、DSST の平均応答時間が短縮し、正答数が増加した。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

1.2.2.2.6.3.8 単純反応時間検査

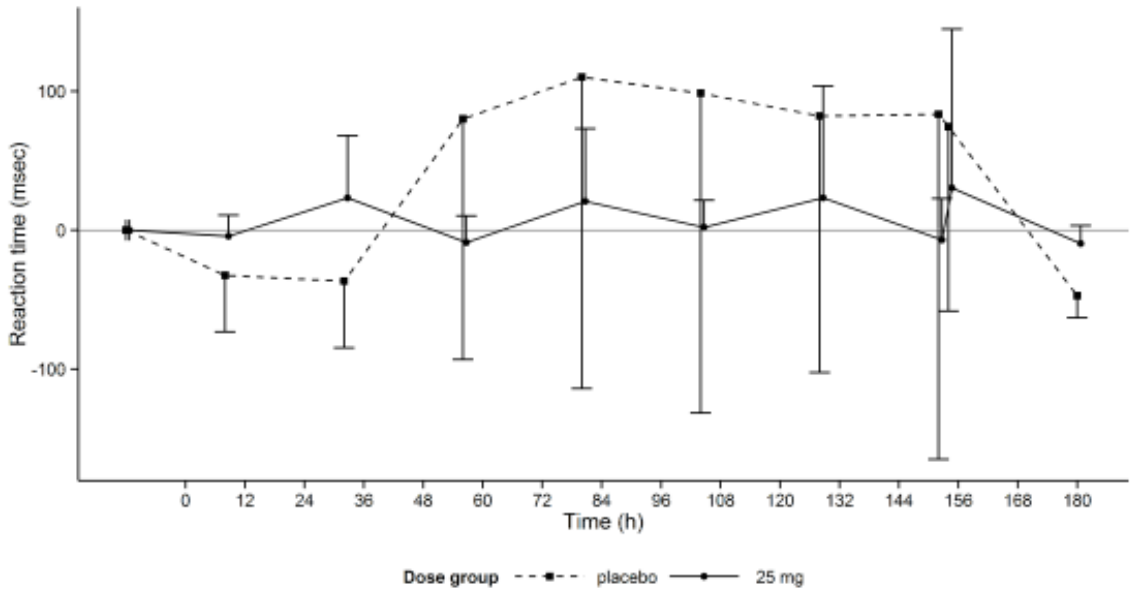
健康成人及び高齢者にダリドレキサントを 7 又は 8 日間夜に反復投与した結果、Day 2 から Day 8 又は Day 9 の各朝（投与 8 時間後）の単純反応時間検査について、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった（図 1.2-24）。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

図 1.2-24. 単純反応時間検査（msec）：健康成人（ダリドレキサント群 16 例、プラセボ群 4 例）及び高齢者（ダリドレキサント群 8 例、プラセボ群 2 例）にダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 又は 8 日間夜反復投与したときのベースラインからの平均変化量（SD）の推移（AC-078-102 試験、Per protocol PD set）

Young adults



Elderly subjects



PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Figure 11-23

1.2.2.2.6.3.9 LSEQ

健康成人及び高齢者にダリドレキサントを 7 又は 8 日間夜に反復投与した結果、Day 2 から Day 8 又は Day 9 の各朝（投与 8 時間後）における LSEQ の 4 つの構成要素（入眠、睡眠の質、睡眠からの目覚め及び覚醒後の行動）の VAS スコアについて、プラセボ群と比較して意味のあるベースラインからの平均値の変動は認められなかった。また、男性被験者と女性被験者で観察された作用の間に顕著な差は認められなかった。

1.2.2.3 安全性

1.2.2.3.1 曝露量

1.2.2.3.1.1 治験薬の曝露量

パート A～C のすべての被験者が、ダリドレキサント又はプラセボを投与された。パート A 及び B ではハードゼラチンカプセルで製剤化したダリドレキサント塩酸塩を使用し、パート C では脂質を基材とした液体入りのソフトゼラチンカプセルで製剤化したダリドレキサント遊離塩基を使用した。

パート A では、健康成人男女 31 例にダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に絶食下で反復経口投与した。31 例のうち、5 日間の治験薬の投与を受けた被験者は 29 例であった（ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群：各 8 例、ダリドレキサント 75 mg 群：7 例、プラセボ群：6 例）。治験薬の投与を早期に中止した 2 例（1.2.2.1.1 項）のうち、1 例はダリドレキサント 75 mg を 4 日間投与され、1 例はプラセボを 1 日投与された。

パート B では、健康高齢者男女 24 例にダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg 又はプラセボを朝に絶食下で単回経口投与した（ダリドレキサント 5 mg 群、15 mg 群又は 25 mg 群：各 6 例、プラセボ群：各用量群に 2 例）。

パート C では、健康成人男女 20 例にダリドレキサント 25 mg（16 例）又はプラセボ（4 例）を 1 日 1 回 7 日間夜に反復経口投与し、健康高齢者男女 10 例にダリドレキサント 25 mg（8 例）又はプラセボ（2 例）を 1 日 1 回 7 日間夜に反復経口投与した。健康成人のうち 6 例（ダリドレキサント群：4 例、プラセボ群：2 例）は、Day 8 の夜に 8 回目の治験薬を追加投与し、夜間薬物動態パラメータを測定した。

1.2.2.3.1.2 ベースライン時及び試験期間中の併用薬

パート A では、女性被験者 16 例中 12 例に併用薬としてホルモン避妊薬の使用が報告され、女性被験者 4 例は子宮内避妊具を使用した。プラセボ群の 2 例は、試験期間中に頭痛のためアセトアミノフェンを使用した。

パート B では、初回投与時の併用薬が 7 例に報告された（ダリドレキサント群：5 例、プラセボ群：2 例）。これらには、脂質改善剤、酸関連疾患治療薬、眼科用剤、ビタミン剤、降圧剤及び漢方薬が含まれた。試験期間中、2 例の被験者（ダリドレキサント群及びプラセボ群各 1 例）がそれぞれ頭痛及び下肢痛のためアセトアミノフェンを使用した。

パート C では、健康成人女性被験者 10 例中 9 例に併用薬としてホルモン避妊薬の使用が報告され、女性被験者 1 例は外科的な不妊手術を受けていた。健康成人被験者 1 例が初回投与時に乾癬の治療のためコルチコステロイドを使用していた。試験期間中、ダリドレキサント群の健康成人 2 例がアセトアミノフェンを使用した（1 例は頭痛のため、もう 1 例は頭痛と上腹部痛のため）。健康高齢被験者では、初回投与時の併用薬が 3 例に報告された（ダリドレキサント群：2 例、プラセボ群：1 例）。これらには、酸関連疾患治療薬、ビタミン剤、降圧剤及び漢方薬が含まれた。試験期間中、2 例の健康高齢被験者（ダリドレキサント群及びプラセボ群各 1 例）がそれぞれ頭痛及び背部痛のためアセトアミノフェンを使用した。

1.2.2.3.2 有害事象

1.2.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

パート A

パート A において、TEAE が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 75 mg 群全体の 75.0%（18/24 例）であった（表 1.2-8）。プラセボ群では、TEAE が 1 件以上認められた割合は 57.1%（4/7 例）であった。ダリドレキサント群で最も多く報告された有害事象は傾眠であり［50.0%（12/24 例）］、プラセボ群における発現割合は 28.6%（2/7 例）であった。ダリドレキサント群で傾眠が認められた 12 例の内訳は、10 mg 群が 1 例、25 mg 群が 5 例及び 75 mg 群が 6 例であった。頭痛はダリドレキサント群の 16.7%（4/24 例）、プラセボ群の 28.6%（2/7 例）で報告された。報告された有害事象の総数は用量依存的に増加し、ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 75 mg 群でそれぞれ 10 件、18 件及び 60 件の有害事象が報告された。

ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 75 mg 群全体において報告頻度が高かったその他の有害事象は、突発的睡眠（それぞれ 0 例、1 例及び 6 例、以下同順）、浮動性めまい（1 例、1 例、2 例）及び筋力低下（1 例、0 例、2 例）であった。

ダリドレキサント 75 mg 群でのみ報告された有害事象には、冷感、不眠症、そう痒症及び睡眠時麻痺（各 2 例）、複視、悪心及び頻呼吸（各 1 例）などが含まれた。また、不眠症の有害事象は Day 3 の夜間に女性 2 例に報告された。

ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群並びにプラセボ群で報告されたすべての有害事象は軽度であった。ダリドレキサント 75 mg 群では、中等度の突発的睡眠 2 例 2 件を除いたすべての有害事象が軽度であった。重度の有害事象は報告されなかった。

ダリドレキサント 25 mg 群及び 75 mg 群で報告された有害事象の大部分（筋力低下及び睡眠時麻痺を含む）は、治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された。また、傾眠及び突発的睡眠の有害事象はすべて、治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された。

筋力低下及び睡眠時麻痺の有害事象については、1.2.2.3.5 項で詳述する。

1 件を除くすべての有害事象が EOS 時点で回復していた。EOS 時点で継続中の有害事象はダリドレキサント 10 mg 群で報告された背部痛であった。

性別による違いとしては、TEAE が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント群の健康成人女性が 91.7%（11/12 例）、健康成人男性が 58.3%（7/12 例）であった。傾眠は女性の 75.0%

（9/12 例）、男性の 25.0%（3/12 例）に報告され、女性の発現割合が高かった。男性と比較して女性で多く報告されたその他の有害事象は、浮動性めまい（女性 3 例、男性 1 例）及び筋力低下（女性 3 例、男性 0 例）であった。プラセボ群では、TEAE が 1 件以上認められた割合は、女性が 50.0%（2/4 例）、男性が 66.7%（2/3 例）であった。

表 1.2-8. パート A における TEAE の発現頻度別の要約（AC-078-102 試験、All-treated set）

	10 mg (N = 8)			25 mg (N = 8)			75 mg (N = 8)			ダリドレキサント全体 (N = 24)			プラセボ (N = 7)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1件以上の有害事象が発現した被験者数		6	75.0		5	62.5		7	87.5		18	75.0		4	57.1
有害事象の総数	10			18			60			88			9		
傾眠	1	1	12.5	9	5	62.5	22	6	75.0	32	12	50.0	2	2	28.6
突発的睡眠	-	-	-	1	1	12.5	13	6	75.0	14	7	29.2	-	-	-
頭痛	1	1	12.5	3	1	12.5	2	2	25.0	6	4	16.7	5	2	28.6
浮動性めまい	1	1	12.5	1	1	12.5	2	2	25.0	4	4	16.7	-	-	-
紅斑	-	-	-	-	-	-	4	1	12.5	4	1	4.2	-	-	-
筋力低下	1	1	12.5	-	-	-	2	2	25.0	3	3	12.5	-	-	-
錯感覚	-	-	-	-	-	-	3	1	12.5	3	1	4.2	-	-	-
上腹部痛	-	-	-	1	1	12.5	1	1	12.5	2	2	8.3	-	-	-
背部痛	1	1	12.5	1	1	12.5	-	-	-	2	2	8.3	-	-	-
冷感	-	-	-	-	-	-	2	2	25.0	2	2	8.3	-	-	-
不眠症	-	-	-	-	-	-	2	2	25.0	2	2	8.3	-	-	-
そう痒症	-	-	-	-	-	-	2	1	12.5	2	1	4.2	-	-	-
睡眠時麻痺	-	-	-	-	-	-	2	2	25.0	2	2	8.3	-	-	-
怒り	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
複視	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	1	1	4.2	-	-	-
ゆったり感	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
関節硬直	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
筋肉痛	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
悪心	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	1	1	4.2	-	-	-
動悸	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
失神寸前の状態	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
失神	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
頻呼吸	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	1	1	4.2	-	-	-
カテーテル留置部位疼痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	14.3
熱感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	14.3

パート A：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、5 日間反復経口投与
プラセボ群の被験者は、どの用量群に属する被験者であっても対応するパート及び年齢グループでまとめて解析した。

AEs：有害事象の件数、N：被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、%：被験者の割合
基本語は MedDRA version 18.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 12-1 改変

パート B

パート B では、TEAE が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント 5 mg 群、15 mg 群及び 25 mg 群全体の 50.0%（9/18 例）であった（表 1.2-9）。ダリドレキサント群で最も多く報告された有害事象は傾眠であり［38.9%（7/18 例）］、5 mg 群では 3 例、15 mg 群及び 25 mg 群では各 2 例に報告された。ダリドレキサント 5 mg 群で四肢痛が 33.3%（2/6 例）に報告された。その他の有害事象はすべて 1 例のみの報告であった。プラセボ群で報告された有害事象は四肢痛［16.7%（1/6 例）］のみであった。

ダリドレキサント群で報告されたすべての有害事象は軽度であった。ダリドレキサント群で報告された有害事象の大部分（すべての傾眠を含む）は、治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された。1 件を除くすべての有害事象が EOS 時点で回復していた。EOS 時点で継続中の有害事象はダリドレキサント 5 mg 群で報告された四肢痛であった。

性別による違いとしては、TEAE が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント群の女性が 77.8%（7/9 例）、男性が 22.2%（2/9 例）であった。傾眠は女性の 66.7%（6/9 例）に報告されたのに対し、男性では 11.1%（1/9 例）のみであった。

表 1.2-9. パート B における TEAE の発現頻度別の要約（AC-078-102 試験、All-treated set）

	5 mg (N = 6)			15 mg (N = 6)			25 mg (N = 6)			ダリドレキサント全体 (N = 18)			プラセボ (N = 6)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1件以上の有害事象が発現した被験者数		4	66.7		3	50.0		2	33.3		9	50.0		1	16.7
有害事象の総数	7			7			3			17			1		
傾眠	3	3	50.0	2	2	33.3	2	2	33.3	7	7	38.9	-	-	-
頭痛	-	-	-	2	1	16.7	-	-	-	2	1	5.6	-	-	-
四肢痛	2	2	33.3	-	-	-	-	-	-	2	2	11.1	1	1	16.7
突発的睡眠	-	-	-	2	1	16.7	-	-	-	2	1	5.6	-	-	-
背部痛	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	1	1	5.6	-	-	-
浮動性めまい	1	1	16.7	-	-	-	-	-	-	1	1	5.6	-	-	-
冷感	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	1	1	5.6	-	-	-
神経過敏	-	-	-	1	1	16.7	-	-	-	1	1	5.6	-	-	-

パート B：健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg 又はプラセボを朝に単回経口投与
プラセボ群の被験者は、どの用量群に属する被験者であっても対応するパート及び年齢グループでまとめて解析した。
AEs：有害事象の件数、N：被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、%：被験者の割合
基本語は MedDRA version 18.0 に従った。

出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 12-2 改変

パート C 健康成人

パート C の健康成人では、TEAE が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント 25 mg 群が 87.5%（14/16 例）、プラセボ群が 100%（4/4 例）であった（表 1.2-10）。最も多く報告された有害事象は頭痛であり、ダリドレキサント 25 mg 群では 50.0%（8/16 例）、プラセボ群では 50.0%（2/4 例）に報告された。ダリドレキサント 25 mg 群又はプラセボ群の 2 例以上に報告されたその他の有害事象は、傾眠（それぞれ 5 例及び 0 例）、不眠症（それぞれ 2 例及び 1 例）、悪心（各 2 例）及び浮動性めまい（それぞれ 0 例及び 2 例）であった。突発的睡眠、注意力障害、疲労及び失神は 25 mg 群の 1 例のみに報告された。

不眠症の有害事象は女性 2 例（ダリドレキサント 25 mg 群）及び男性 1 例（プラセボ群）で夜間に報告された。

健康成人において、ダリドレキサント 25 mg 群及びプラセボ群で報告されたすべての有害事象は軽度であった。25 mg 群で報告された有害事象の大部分は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。傾眠の約 50.0%は治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された。2 件を除くすべての有害事象が EOS 時点で回復していた。EOS 時点で継続中の 2 件の有害事象は 25 mg 群で報告された多汗症及び唾液腺結石であった。

健康成人における性別による違いとしては、TEAE が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント 25 mg 群の女性が 100%（8/8 例）、男性が 75.0%（6/8 例）であった。頭痛は女性の 62.5%（5/8 例）に報告されたのに対し、男性では 37.5%（3/8 例）に報告された。傾眠は女性の 25.0%（2/8 例）、男性の 37.5%（3/8 例）に報告された。

パート C 健康高齢者

パート C の健康高齢者では、TEAE が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント 25 mg 群が 62.5%（5/8 例）、プラセボ群が 100%（2/2 例）であった（表 1.2-10）。最も多く報告された有害事象は頭痛であり、25 mg 群では 37.5%（3/8 例）、プラセボ群では 50.0%（1/2 例）に報告された。傾眠及び突発的睡眠はいずれも、25 mg 群の 25.0%（2/8 例）、プラセボ群の 50.0%（1/2 例）に報告された。

健康高齢者において、ダリドレキサント 25 mg 群及びプラセボ群で報告されたすべての有害事象は軽度であった。25 mg 群で報告された有害事象の大部分（傾眠を含む）は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。1 件を除くすべての有害事象が EOS 時点で回復していた。EOS 時点で継続中の有害事象は 25 mg 群の 1 例で報告された筋痙縮であった。

健康高齢者における性別による違いとしては、TEAE が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント 25 mg 群の女性が 75.0%（3/4 例）、男性が 50.0%（2/4 例）であった。頭痛は女性 50.0%（2/4 例）、男性 25.0%（1/4 例）に報告された。傾眠及び突発的睡眠はそれぞれ女性及び男性各 1 例に報告された。

表 1.2-10. パート C における TEAE の発現頻度別の要約（AC-078-102 試験、All-treated set）

	25 mg 健康成人 (N = 16)			25 mg 健康高齢者 (N = 8)			ダリドレキサント全体 (N = 24)			プラセボ 健康成人 (N = 4)			プラセボ 健康高齢者 (N = 2)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1件以上の有害事象が発現した被験者数		14	87.5		5	62.5		19	79.2		4	100		2	100
有害事象の件数	39			11			50			8			6		
頭痛	12	8	50.0	4	3	37.5	16	11	45.8	2	2	50.0	1	1	50.0
傾眠	9	5	31.3	2	2	25.0	11	7	29.2	-	-	-	2	1	50.0
突発的睡眠	1	1	6.3	2	2	25.0	3	3	12.5	-	-	-	1	1	50.0
不眠症	2	2	12.5	-	-	-	2	2	8.3	1	1	25.0	-	-	-
筋肉痛	1	1	6.3	1	1	12.5	2	2	8.3	-	-	-	-	-	-
悪心	2	2	12.5	-	-	-	2	2	8.3	2	2	50.0	-	-	-
上腹部痛	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
背部痛	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
注意力障害	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
疲労	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
冷感	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
多汗症	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
低血圧	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	-	1	1	12.5	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
起立性低血圧	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
末梢腫脹	-	-	-	1	1	12.5	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
発熱	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
鼻漏	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
唾液腺結石	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
失神	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
浮動性めまい	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	50.0	2	1	50.0
動悸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	25.0	-	-	-

パート C：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）又は健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜、反復経口投与
プラセボ群の被験者は、どの用量群に属する被験者であっても対応するパート及び年齢グループでまとめて解析した。
AEs：有害事象の件数、N：被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象、%：被験者の割合
基本語は MedDRA version 18.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 12-3 改変

1.2.2.3.2.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

パート A～C において、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

1.2.2.3.3 臨床検査

1.2.2.3.3.1 血液学的検査

パートA～Cにおいて、血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、白血球、血小板、好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球、平均赤血球ヘモグロビン及び平均赤血球ヘモグロビン濃度）のベースラインからEOSまでの平均変化量を観察した。これらの変動のいくつかは、一部の被験者で正常範囲外の値として報告された。これらの所見は偶発的であり、治験薬に関連したパターンは検出されず、治験担当医師によりいずれも臨床的な意味はないと判断された。

1.2.2.3.3.2 血液生化学的検査

1.2.2.3.3.2.1 肝機能検査

パートA～Cにおいて、肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン）のベースラインからEOSまでの平均変化量について、特筆すべき事項は認められなかった。

正常範囲外のベースライン後の肝機能検査値（直接ビリルビンを含む）のうち、正常範囲内のベースライン値から、正常値上限の2倍を超える値に変動したものはなかった。いずれの肝機能検査所見も、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.2.2.3.3.2.2 その他の血液生化学的変数

パートA～Cにおいて、その他の血液生化学的変数（乳酸脱水素酵素、クレアチニン、尿素、尿酸、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、タンパク質及びアルブミン）及び甲状腺マーカー（サイロトロピン、トリヨードサイロニン及びサイロキシン）のベースラインからEOSまでの平均変化量について、特筆すべき事項は認められなかった。

一部の被験者で報告されたベースライン後の正常範囲外の値は、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.2.2.3.3.2.3 尿検査

パート A～C における尿 pH 及び比重の平均値について、特筆すべき事項は認められなかった。EOS時点で、ダリドレキサント群及びプラセボ群の一部の被験者で異常所見（血液、白血球、タンパク質、ケトン体及び亜硝酸塩）が報告されたが、これらの所見はいずれも治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.2.2.3.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察所見

1.2.2.3.4.1 バイタルサイン

パート A における収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから EOS までの各測定時点の平均変化量は、ダリドレキサント群で–6.6～12.8 mmHg / –5.6～7.7 mmHg、プラセボ群で–4.8～1.2 mmHg / –9.3～–0.9 mmHg であった。

パート B では、収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから EOS までの各測定時点の平均変化量は、ダリドレキサント群で–18.7～7.3 mmHg / –11.5～2.2 mmHg、プラセボ群で–7.1～6.1 mmHg / –5.8～–0.8 mmHg であった。

パート C の成人では、収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから EOS までの各測定時点の平均変化量は、ダリドレキサント群で–4.8～3.7 mmHg / –3.6～2.7 mmHg、プラセボ群で–11.5～5.8 mmHg / –19.0～0.8 mmHg であった。パート C の高齢者では、収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから EOS までの各測定時点の平均変化量は、ダリドレキサント群で–13.6～7.8 mmHg / –9.4～1.8 mmHg、プラセボ群で–6.8～10.3 mmHg / –5.0～7.5 mmHg であった。

成人のダリドレキサント群では、収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから Day 8 の朝（投与 10 時間後）までの平均変化量は–1.7 / –1.9 mmHg であったが、高齢者のダリドレキサント群では–13.6 / –9.3 mmHg であった。

パート A～C において、収縮期血圧／拡張期血圧のベースライン後の正常範囲外の値が、ダリドレキサント群及びプラセボ群の一部の被験者で報告されたが、これらの所見はいずれも治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

心拍数のベースラインからの平均変化量については 1.2.2.3.4.3 項に記載した。

パート A～C において、体温のベースラインから EOS までの平均変化量に特筆すべき事項は認められなかった。

1.2.2.3.4.2 体重

パート A～C において、体重のベースラインから EOS までの平均変化量に特筆すべき事項は認められなかった。

1.2.2.3.4.3 心電図

パート A における心拍数のベースラインから EOS までの各測定時点の平均変化量は、ダリドレキサント群で–10.0～8.0 bpm、プラセボ群で–4.4～7.8 bpm であった。心拍数が正常範囲内のベースライン値（45～90 bpm）から 45 bpm 未満に変動した被験者は、ダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 1 例ずつ認められた。10 mg 群の 1 例（投与前心拍数：50 bpm）では、45 bpm 未満の値が 4 回認められた（Day 1 の投与 1 時間後及び 2 時間後：いずれも 44 bpm、並びに Day 5 の投与 1 時間後及び 2 時間後：それぞれ 43 bpm 及び 44 bpm）。25 mg 群の 1 例（投与前心拍数：49 bpm）では、45 bpm 未満の値が 2 回認められた（Day 1 の投与 1 時間後及び 2 時間後：それぞれ 43 bpm 及び 42 bpm）。なお、心拍数の低下は、これらの 2 例の被験者で報告され

たいずれの有害事象の発現とも関連していなかった。また、プラセボ群の 1 例で、正常範囲内のベースライン値から 90 bpm 超への変動が報告された。

PR 間隔のベースラインから EOS までの各測定時点における平均変化量は、ダリドレキサント群では–20.3～4.9 ms、プラセボ群では–2.0～4.3 ms であった。ダリドレキサント 25 mg 群の 1 例で PR 間隔が正常範囲内のベースライン値（120～200 ms）から 200 ms 超へ変動し、ベースライン値 198 ms から 202 ms に延長した。

プラセボ群の男性被験者 1 例で Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）値が正常範囲内のベースライン値（男性：330～429 ms、女性：330～449 ms）から正常値上限を超える値に変動し、Day 1 の投与 4 時間後が 432 ms、EOS 時が 438 ms であった。

パート A において、治験薬投与下で発現した ECG 異常が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント群 41.7%（10/24 例）、プラセボ群 28.6%（2/7 例）であった（表 1.2-11）。ダリドレキサント群で ECG 異常の発現割合に用量依存的な増加は認められなかった。ダリドレキサント群及びプラセボ群で報告頻度が高かった ECG 異常は、PR 間隔短縮（それぞれ 4 例及び 0 例）、QT 延長（それぞれ 3 例及び 2 例）及び洞性徐脈（それぞれ 2 例及び 0 例）であった。治験薬投与下で発現した QT 延長はダリドレキサント群の 3 例で認められ、対応する QTcF 値は正常範囲内であった。性別による比較では、ダリドレキサント群において治験薬投与下で発現した ECG 異常が 1 件以上認められた割合は、女性 50.0%（6/12 例）、男性 33.3%（4/12 例）であり、男性と比較して女性で報告された ECG 異常の総数が多かった。

表 1.2-11. パート A における治験薬投与下で発現した ECG 異常の発現頻度別の要約（AC-078-102 試験、All-treated set）

	10 mg (N = 8)			25 mg (N = 8)			75 mg (N = 8)			ダリドレキサント全体 (N = 24)			プラセボ (N = 7)		
基本語	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%
1件以上のECG異常が発現した被験者数		3	37.5		4	50.0		3	37.5		10	41.7		2	28.6
ECG異常の総数	14			7			6			27			3		
PR間隔短縮	5	1	12.5	2	1	12.5	3	2	25.0	10	4	16.7	-	-	-
QT延長	3	1	12.5	2	1	12.5	1	1	12.5	6	3	12.5	3	2	28.6
洞性徐脈	4	1	12.5	2	1	12.5	-	-	-	6	2	8.3	-	-	-
心室性期外収縮	-	-	-	-	-	-	2	1	12.5	2	1	4.2	-	-	-
第一度房室ブロック	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
不完全右脚ブロック	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-
QTc間隔短縮	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-

パート A：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 10、25 若しくは 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、5 日間反復経口投与
プラセボ群の被験者は、どの用量群に属する被験者であっても対応するパート及び年齢グループでまとめて解析した。
ABNs：治験薬投与下で発現した ECG 異常の数、ECG：心電図、N：被験者数、n：発現した被験者数、QTc：補正した QT 間隔、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 12-4 改変

パート B では、心拍数のベースラインから EOS までの各測定時点の平均変化量は、ダリドレキサント群で–9.2～5.3 bpm、プラセボ群で–4.2～3.3 bpm であった。ダリドレキサント 25 mg 群の 1 例（投与前心拍数：46 bpm）では、45 bpm 未満の値が 2 回認められた（投与 1 時間後及び 2 時間後：それぞれ 39 bpm 及び 44 bpm）。

PR 間隔のベースラインから EOS までの各測定時点における平均変化量は、ダリドレキサント群では–8.7～10.0 ms、プラセボ群では–5.7～–3.0 ms であった。ダリドレキサント 5 mg 群の 1 例では、PR 間隔が正常範囲内のベースライン値（184 ms）から 200 ms 超（208 ms）に延長したが、当該被験者のスクリーニング時の PR 間隔は 208 ms であった。

ダリドレキサント群の男性被験者 2 例（15 mg 群：431 ms、25 mg 群：434 ms）及びプラセボ群の 2 例（男性：435 ms、女性：460 ms）で、QTcF 値が正常範囲内のベースライン値（男性：330～429 ms、女性：330～449 ms）から正常値上限を超える値に変動した。

パート B において、治験薬投与下で発現した ECG 異常が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント 25 mg 群 50.0%（3/6 例）、プラセボ群 66.7%（4/6 例）であった（表 1.2-12）。ダリドレキサント 5 mg 群及び 15 mg 群では ECG 異常は報告されなかった。ダリドレキサント 25 mg 群で認められた ECG 異常は、すべて別々の被験者から報告されたものであった。治験薬投与下で発現した ECG 異常は、男性と女性の両方で報告され、性差を示唆する傾向は認められなかった。

表 1.2-12. パート B における治験薬投与下で発現した ECG 異常の発現頻度別の要約（AC-078-102 試験、All-treated set）

	5 mg (N = 6)			15 mg (N = 6)			25 mg (N = 6)			ダリドレキサント全体 (N = 18)			プラセボ (N = 6)		
基本語	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%
1件以上のECG異常が発現した被験者数								3	50.0		3	16.7		4	66.7
ECG異常の総数							5			5			6		
洞性徐脈	-	-	-	-	-	-	2	1	16.7	2	1	5.6	-	-	-
心房性期外収縮	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	1	1	5.6	1	1	16.7
QT延長	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	1	1	5.6	4	2	33.3
PR間隔短縮	-	-	-	-	-	-	1	1	16.7	1	1	5.6	1	1	16.7

パート B：健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 5、15 若しくは 25 mg 又はプラセボを朝に単回経口投与
プラセボ群の被験者は、どの用量群に属する被験者であっても対応するパート及び年齢グループでまとめて解析した。
ABNs：治験薬投与下で発現した ECG 異常の数、ECG：心電図、N：被験者数、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 12-5 改変

パート C における心拍数（ECG）のベースラインから EOS までの各測定時点の平均変化量は、健康成人ではダリドレキサント群–6.5～–1.2 bpm、プラセボ群–4.5～5.5 bpm、健康高齢者では、

ダリドレキサント群–3.1～–0.3 bpm、プラセボ群–0.5～7.5 bpm であった。ダリドレキサント群の健康成人 1 例で、正常範囲内のベースライン値（73 bpm）から 90 bpm 超（EOS 時：91 bpm）への変動が報告された。

PR 間隔のベースラインから EOS までの各測定時点における平均変化量は、健康成人ではダリドレキサント群–3.6～1.5 ms、プラセボ群–4.0～13.0 ms、健康高齢者ではダリドレキサント群 2.0～6.5 ms、プラセボ群–9.0～6.0 ms であった。ダリドレキサント群の健康成人 1 例で、PR 間隔が正常範囲内のベースライン値（184 ms）から 200 ms 超（EOS 時：202 ms）に延長した。

プラセボ群の健康成人女性 1 例で、QTcF 値が正常範囲内のベースライン値から正常値上限を超える値に変動し、Day 1 の夜投与 10 時間後の QTcF 値は 460 ms であった。

パート C の健康成人において、治験薬投与下で発現した ECG 異常が 1 件以上認められた割合は、ダリドレキサント群 37.5%（6/16 例）、プラセボ群 50.0%（2/4 例）であった（表 1.2-13）。ダリドレキサント群で最も報告頻度が高かった ECG 異常は、QT 延長及び頻脈（各 2 例）であった。健康高齢者では、プラセボ群の 1 例に ECG 異常が認められたが、ダリドレキサント群では ECG 異常は報告されなかった。性別による比較では、ダリドレキサント群の健康成人において治験薬投与下で発現した ECG 異常が 1 件以上認められた割合は、女性 50.0%（4/8 例）、男性 25.0%（2/8 例）であった。

パート A～C の ECG 異常はいずれも治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。補正した QT 間隔（QTc）に対する明らかな用量依存性は認められず、ダリドレキサント群とプラセボ群との間に明白な差は認められなかった。

独立した外部の心臓専門医が、データベースロック後にすべての ECG 記録及び変数のレビューを行い、治験担当医師の評価を確認した。

表 1.2-13. パート C における治験薬投与下で発現した ECG 異常の発現頻度別の要約（AC-078-102 試験、All-treated set）

	25 mg 健康成人 (N = 16)			25 mg 健康高齢者 (N = 8)			ダリドレキサント全体 (N = 24)			プラセボ 健康成人 (N = 4)			プラセボ 健康高齢者 (N = 2)		
基本語	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%
1件以上のECG異常が発現した被験者数		6	37.5					6	25.0		2	50.0		1	50.0
ECG異常の総数	7						7			2			7		
QT延長	2	2	12.5	-	-	-	2	2	8.3	-	-	-	-	-	-
頻脈	2	2	12.5	-	-	-	2	2	8.3	-	-	-	-	-	-
心房性期外収縮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	25.0	1	1	50.0
心室性期外収縮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	1	50.0
第一度房室ブロック	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	1	1	25.0	-	-	-
PR間隔短縮	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-
QTc間隔短縮	1	1	6.3	-	-	-	1	1	4.2	-	-	-	-	-	-

パート C：健康成人（18 歳以上 45 歳以下）又は健康高齢者（65 歳以上 80 歳以下）の男性及び女性を対象に、ダリドレキサント 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜、反復経口投与
プラセボ群の被験者は、どの用量群に属する被験者であっても対応するパート及び年齢グループでまとめて解析した。
ABNs：治験薬投与下で発現した ECG 異常の数、ECG：心電図、N：被験者数、n：発現した被験者数、QTc：補正した QT 間隔、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.1.2 Table 12-6 改変

1.2.2.3.4.4 身体所見

本試験のすべての被験者において、臨床的に意味のある身体所見の異常は認められなかった。

1.2.2.3.5 ナルコレプシー質問票及び簡易運動機能質問票

パート A～C のすべての被験者は、スクリーニング時にのみ Modified Swiss Narcolepsy Scale Questionnaire を記入した。スクリーニング時に合計スコアが 0 未満であった被験者はおらず、パート A～C のすべての被験者が、スクリーニング時にナルコレプシー様症状がなかったことが示された。したがって、スクリーニング時に Narcolepsy 2nd Step Questionnaire の記入が必要となった被験者はいなかった。

簡易運動機能質問票は、各治験薬投与 24 時間後及び EOS 時に記入した。パート A～C の被験者で、2 つの質問（「興奮時の膝の震え」及び「興奮時の顎の下垂」）の両方に「はい」と答えた被験者はいなかった。

投与期間中にナルコレプシー症状の可能性があった被験者、又は簡易運動機能質問票のいずれかの質問に「はい」と答えた被験者は、投与期間中に Narcolepsy 2nd Step Questionnaire に記入するよう義務づけた。

パート A では、投与期間中に Narcolepsy 2nd Step Questionnaire に記入した被験者は 6 例（ダリ

ドレキサント 10 mg 群 2 例及び 75 mg 群 4 例）であった。10 mg 群では、被験者[redacted] が Narcolepsy 2nd Step Questionnaire の「頻回採血のストレスに伴う筋力低下」を報告した。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係は否定され、データベース中の対応する有害事象の基本語（PT）は「失神寸前の状態」に変更された。被験者[redacted] は、Day 3 の投与約 5 時間後に筋力低下の有害事象を発現した。本事象は、心理的誘因（怒り）によるものであったが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

ダリドレキサント 75 mg 群では、投与期間中に 2 例の被験者［被験者[redacted]（男性）、被験者[redacted]（女性）］に睡眠時麻痺の有害事象が認められた。いずれの事象も軽度であり、投与約 2～3 時間後に発現し、持続時間は数秒～1 分であった。これらの事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断されたが、ナルコレプシーとの関連はないと判断された。この 2 例で報告された他の有害事象は、突発的睡眠、頭痛、浮動性めまい、錯感覚及び頻呼吸（被験者[redacted]）並びに傾眠、複視、突発的睡眠、紅斑及び冷感（被験者[redacted]）であった。被験者[redacted] は、睡眠時麻痺を発現した後、Day 4 に治験薬の投与を早期に中止した（同意撤回）。女性被験者 1 例（被験者[redacted]）は、投与期間中に筋力低下の有害事象を発現した。本事象は軽度であり、投与約 1 時間後に発現し、持続時間は 3 時間であった。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断されたが、ナルコレプシーとの関連はないと判断された。当該被験者で報告された他の有害事象は、傾眠、悪心、突発的睡眠、頭痛及び冷感であった。男性被験者 1 例（被験者[redacted]）は、Narcolepsy 2nd Step Questionnaire を記入するよう誤った指示を受けた。当該被験者には、傾眠と突発的睡眠の有害事象が認められた。

パート A で筋力低下の有害事象が 1 件報告されていたが（被験者[redacted]、75 mg 群）、治験担当医師は軽度の筋力低下がナルコレプシー症状の可能性であるとは考えなかったため、被験者は Narcolepsy 2nd Step Questionnaire の記入を指示されなかった。パート B、パート C では該当した被験者はいなかった。

1.2.3 結論

<u>薬物動態</u>

健康成人男女を対象とした反復漸増投与試験（パート A、ハードゼラチンカプセル）におけるダリドレキサントの薬物動態パラメータは、以前に実施した健康成人男性を対象とした単回漸増投与試験［AC-078-101 試験（モジュール 5.3.3.1.1）］で認められたものと同様であった。蓄積性は認められなかった。健康高齢者男女を対象とした単回漸増投与試験（パート B、ハードゼラチンカプセル）では、ダリドレキサントの C_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24} は、パート A の健康成人における同一用量（25 mg）の Day 1 と比較してそれぞれ 36%、66%及び 35%増加した。パート C（ソフトゼラチンカプセル）では、夜投与後の健康成人及び高齢者における $t_{1/2}$（それぞれ 6.1 時間及び 9.9 時間）は、パート A 及び B の朝投与後に認められたものと同様であった。夜投与後のダリドレキサントの夜間薬物動態プロファイルは、朝投与後のものと同様であった。

<u>薬力学</u>

健康成人男女を対象としたパート A では、25 mg 群及び 75 mg 群において、中枢神経系の運動

機能及び認知機能を評価するPD変数に対する作用（すなわち、ヴィジランスと注意力の低下、視覚運動協応及び姿勢安定性）が観察された。PD作用は、Day 1と比較してDay 5の方がわずかに早く最大値に達した（2時間 vs 1～1.5時間）。

健康高齢者男女を対象としたパートBでは、15 mg群において、最も感度の高い変数であるSaccadic peak velocityへの作用が投与12時間後まで観察された。25 mg群では、すべての客観的変数に対するPD作用が認められ、その作用は投与12時間後まで持続した。しかしながら、VASのAlertness又はKSSに対する作用はいずれの用量群においても認められなかった。パートCで夜投与の翌朝に評価を行った場合、パートBの健康高齢者で日中に観察されたSaccadic peak velocityの長期持続作用（低下）と比較して、客観的及び主観的なPD変数に対する翌日の持ち越し効果は観察されなかった。また、健康成人では翌日のPD作用は観察されなかった。

安全性

本試験の健康成人及び高齢者における安全性及び忍容性の結果に基づくと、高齢者での25 mgまでの単回経口投与及び成人での75 mgまでの1日1回5日間の反復経口投与において、ダリドレキサントは良好な忍容性を示した。最高用量の75 mg群（パートA）では、突発的睡眠（6/8例）、筋力低下（2/8例）及び睡眠時麻痺（2/8例）の有害事象が報告されたが、これらの事象はいずれもナルコレプシーとの関連性は報告されていない。

成人及び高齢者にダリドレキサント25 mgを1日1回7又は8日間夜に反復投与した結果も、忍容性は良好であり、翌日の中枢神経系の運動機能及び認知機能に明らかな障害は認められなかった。

重篤な有害事象及び重度の有害事象は報告されず、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。臨床検査値、バイタルサイン、体温及びECGパラメータに関して、プラセボと比較して臨床的に意味のある変動は認められなかった。

1.3 AC-078-103 試験（モジュール 5.3.3.4.1）

1.3.1 試験方法

治験の標題	健康男性被験者を対象に、25 mg 単回投与時のダリドレキサントの薬物動態に及ぼすジルチアゼム反復投与の影響を検討する単一施設、非盲検、無作為化、2way クロスオーバー試験		
実施国	ドイツ		
治験期間	2015 年 9 月 15 日～2015 年 11 月 9 日	臨床試験の相	1
目的	主要目的： 25 mg 単回投与時のダリドレキサントの薬物動態（PK）に及ぼすジルチアゼム反復投与の影響を評価する。 その他の目的： ダリドレキサント投与、ジルチアゼム投与及びジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与の安全性及び忍容性を評価する。		
試験デザイン	単一施設、非盲検、無作為化、2 クロスオーバー、第 1 相試験		
方法	本試験の試験デザインを図 1.3-1 に示した。 スクリーニング期： 治験薬初回投与 3～21 日前にスクリーニング評価を実施した。 投与期： Period 1、Day 1 の治験薬投与直前に被験者を 2 つの投与順（処方 AB 又は処方 BA）のいずれかに 1：1 の比（各 7 例）で無作為に割付けた。各被験者は Period 1 又は Period 2 で、以下に示す投与を受けた。 • 処方 A： 被験者は Day –1 の夜に治験実施施設に入院した。Day 1 の午前に絶食下でダリドレキサント 25 mg を単回経口投与した。Day 2 の午前に、医学的状態から判断し、許可が出た被験者は退院した。その後の評価はすべて通院時に実施した。被験者はダリドレキサント投与 36、48、72 及び 96 時間後（Day 2 の夜、並びに Day 3、4 及び 5 の午前）に評価のために治験実施施設へ再来院した。 • 処方 B： ダリドレキサント 25 mg を処方 B の Day 4 午前に絶食下で単回経口投与した。 ジルチアゼム 240 mg を処方 B の Day 1、2、3、5、6 及び 7 の午前に食後で、Day 4（ダリドレキサントと併用投与）の午前に絶食下で 1 日 1 回、経口投与した。 各投与は規定された臨床的評価を終えたあとに実施した。		

	被験者は Day –1 の夜から Day 1 の午前まで及び Day 3 の夜から Day 5 の午前まで入院した。治験薬投与後、医学的状態から判断し、許可が出た被験者は退院した。 Day 2 及び 3 の午前に、被験者はバイタルサイン及び心電図（ECG）評価、並びにその後のジルチアゼム投与のために来院した。被験者はダリドレキサント投与 36、48、72 及び 96 時間後（Day 5 の夜、並びに Day 6、7 及び 8 の午前）に評価のために治験実施施設へ再来院（通院）した。 Period 1 と Period 2 の間に 10～14 日間の休薬期間を設けた。 試験終了来院： ダリドレキサント最終投与 96 時間後（投与順 BA では処方 A の Day 5、投与順 AB では処方 B の Day 8）に試験終了（EOS）評価を実施した。 投与終了後の安全性フォローアップ： 治験薬最終投与 30～40 日後に電話による安全性フォローアップを実施した。
被験者数	目標症例数：健康男性被験者 14 例（評価可能な被験者 12 例以上を確保するため） 組み入れ及び解析例数：14 例を組み入れ、無作為に割付けた。そのうちの 13 例は計画どおり試験を完了し、1 例は治験実施計画書からの逸脱が理由で治験薬の投与を中止した。
選択基準	治験薬初回投与前に以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • 試験手順を実施する前に、地域の言語で作成された同意説明文書に署名した者 • スクリーニング時に 18 歳以上 45 歳以下の健康な男性 • スクリーニング時の身体検査で臨床的に意味のある所見が認められない者 • スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 以下の者 • スクリーニング時及び Period 1、Day 1 の治験薬投与前に、仰臥位で 5 分経過後に利き腕で測定したとき、収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 60～90 bpm である者 • スクリーニング時及び Period 1、Day 1 の治験薬投与前に仰臥位で 5 分経過後の 12 誘導 ECG で臨床的に意味のある異常が認められない

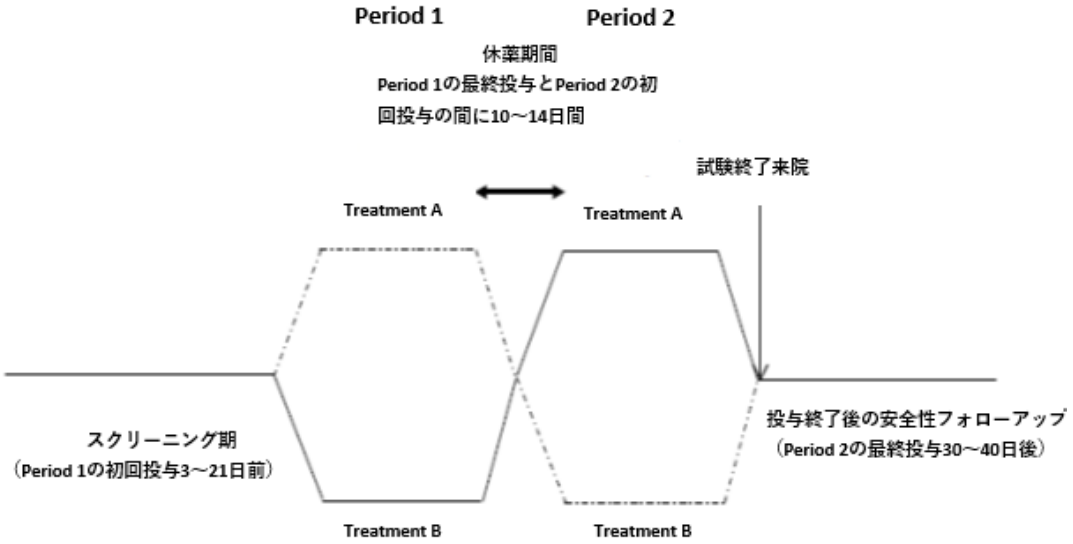
	者 • スクリーニング時の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果に、臨床的に意味のある正常範囲からの逸脱がない者 • スクリーニング時、並びに Period 1 及び Period 2 の Day –1 に実施した尿薬物スクリーニング検査結果及びアルコール呼気検査結果が陰性の者 • 治験担当医師と地域の言語で正しくコミュニケーションがとれ、治験の要件を理解し遵守できる者
除外基準	治験薬初回投与前に以下に示すいずれの除外基準にも該当しない被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • ジルチアゼム、ダリドレキサント、治験薬と同じ薬効分類の薬剤、又はこれらの薬剤に含まれる添加剤に過敏であることが明らかな者 • ジルチアゼム投与が禁忌である者 • 心血管疾患（例：狭心症、左室不全）の既往歴又は所見を有する者 • 心調律異常［例：洞房ブロック、洞不全症候群、房室ブロック（第 1 度、第 2 度又は第 3 度）、QT 延長症候群、症候性の徐脈、心房粗動、心房細動］の既往歴又は所見を有する者 • フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症であることが遺伝的に明らかな者 • 天然ゴム、ラテックスに過敏であること又はアレルギーを示すことが明らかな者 • 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性のある疾患及び／又は外科的若しくは医学的状態の既往歴又は臨床的証拠を有する者（虫垂切除及びヘルニア切除は許容し、胆嚢切除は許容しない） • 失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往歴を有する者 • スクリーニング時に Modified Swiss Narcolepsy Scale の総スコアが 0 未満である者又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往歴を有する者 • いずれの腕の静脈も静脈内投与の穿刺に適さない者（例：静脈が見つけづらい、アクセスしづらい又は穿刺しづらい。静脈が穿刺時又は穿刺後に裂傷しやすい） • スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者、又はスクリーニング前 1 年以内に 5 回以上治験に参加した者 • スクリーニング前 3 年以内のアルコール依存症又は薬物乱用の既往歴又は臨床的証拠を有する者 • スクリーニング時にカフェインの過剰摂取（1 日のカフェイン摂取量が 800 mg 以上。1 杯のコーヒーには約 100 mg、1 杯の茶又はグ

	ラス 1 杯のコーラには約 40 mg、1 缶の Red Bull には約 80 mg のカフェインが含まれる）が認められた者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に喫煙した者及びスクリーニングから EOS まで喫煙を控えることができない者 • 治験薬初回投与前 2 週間以内に処方薬（ワクチンを含む）又は市販薬（ホメオパシー製剤、セントジョーンズワートなどの漢方薬、ビタミン剤及びミネラル剤を含む）を使用した者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の血液を失った者 • スクリーニング時に肝炎の血清検査の結果が陽性であった者。ただし、ワクチンを接種した者又は過去に肝炎であったが、現在は回復している者は除く • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルスの血清検査の結果が陽性であった者 • 試験への完全な参加又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす環境又は状態にあると治験担当医師が判断した者 • スクリーニング時に法的責任能力がない者、又は法的責任能力に制限がある者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント： ダリドレキサント 25 mg を含有する脂質を基材とした液体入りのソフトゼラチンカプセル剤 1 カプセルを、処方 A では Day 1 の午前に、処方 B では Day 4 の午前に絶食下で単回経口投与する。 ジルチアゼム： ジルチアゼム 120 mg を含有する徐放性のハードカプセル剤 2 カプセルを処方 B の Day 1、2、3、5、6 及び 7 の午前に食後で、Day 4（ダリドレキサントと併用投与）の午前に絶食下で 1 日 1 回、経口投与する。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	該当なし
評価基準	薬物動態： 血漿中濃度推移をノンコンパートメントモデルで解析し、各投与期の血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータを算出した。 • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}） • 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$） • 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）

	安全性： ダリドレキサントのベースライン： 処方 A では Day 1、処方 B では Day 4 でダリドレキサント投与前に得られた最後の測定値とした。 ジルチアゼムのベースライン： 処方 B の Day 1 でジルチアゼム投与前に得られた最後の測定値とした。 • バイタルサイン（仰臥位での血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量。ダリドレキサントについては、各投与期でダリドレキサント投与後の各測定時点でのベースラインからの変化量。ジルチアゼム単独投与での変化量については、処方 B、Day 4 のジルチアゼム投与前までのベースラインからの変化量。 • ECG 所見［心拍数、PQ 間隔、QRS 時間、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）］のベースラインからの変化量。ダリドレキサントについては、各投与期でダリドレキサント投与後の各測定時点でのベースラインからの変化量。ジルチアゼム単独投与での変化量については、処方 B、Day 4 のジルチアゼム投与前までのベースラインからの変化量。 • 臨床検査結果のベースラインからの変化量。ダリドレキサントについては、各投与期でダリドレキサント投与後の各測定時点でのベースラインからの変化量。ジルチアゼム単独投与での変化量については、処方 B、Day 4 のジルチアゼム投与前までのベースラインからの変化量。 • 治験薬投与下で発現した ECG 異常。ダリドレキサントについては、各投与期でダリドレキサント投与後に発現した ECG 異常。ジルチアゼム単独投与での変化量については、処方 B、Day 4 のジルチアゼム投与前までに発現した ECG 異常。 • 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）。ダリドレキサントについては、各投与期でダリドレキサント投与後に発現した有害事象。ジルチアゼム単独投与での変化量については、処方 B、Day 4 のジルチアゼム投与前までに発現した有害事象。 • 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象。ダリドレキサントについては、各投与期でダリドレキサント投与後に発現した重篤な有害事象。ジルチアゼム単独投与での変化量については、処方 B、Day 4 のジルチアゼム投与前までに発現した重篤な有害事象。 • 治験薬の投与中止に至った有害事象。

症例数の設定根拠	本試験では正式な統計的仮説を設定しなかった。症例数は $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} を比較する際の推定値の精度を基に設定した。
統計手法	解析対象集団： 解析対象集団として、以下の 2 集団を設定した。 (1) All treated set（ATS） 無作為に割付けられ、ダリドレキサント又はジルチアゼムのどちらかを 1 回以上投与されたすべての被験者からなる集団。 (2) Per protocol set（PPS） ATS のうち、PK 評価項目の評価に影響を及ぼす可能性のある、治験実施計画書からの逸脱が認められない被験者からなる集団（治験実施計画書からの重大な逸脱が認められない集団）。 薬物動態： PK 解析には PPS を用いた。 血漿中ダリドレキサント濃度について投与法及び測定時点ごとに、被験者数、算術平均、最小値、中央値、最大値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）及び平均値の両側 95%信頼区間（CI）を用いて要約した。 薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデルを用いて算出した。 • C_{max}、T_{max}（幾何平均及びその 95% CI は算出せず）、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ を投与法及び被験者番号ごとに一覧表に示し、投与法ごとに被験者数、算術平均、幾何平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、被験者間の変動係数、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を用いて要約した。 • C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の対数変換値を対数変換した SD とともに要約した。 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の投与群間差（ダリドレキサントの単剤投与を reference、ダリドレキサント + ジルチアゼムの併用投与を test とした）を幾何平均の比及びその 90% CI（混合モデルで算出した推定値を逆変換した）を用いて検討した。T_{max} の reference と test の差は、中央値の差（ノンパラメトリック分析）及びその 90% CI を用いて検討した。 安全性及び忍容性： 安全性の解析には ATS を用いた。 安全性及び忍容性のデータを被験者番号ごとに一覧表に示し、投与法ごとに記述的に要約した。

図 1.3-1. 試験デザイン（AC-078-103 試験）



出典：モジュール 5.3.3.4.1 Figure 9-1 改変

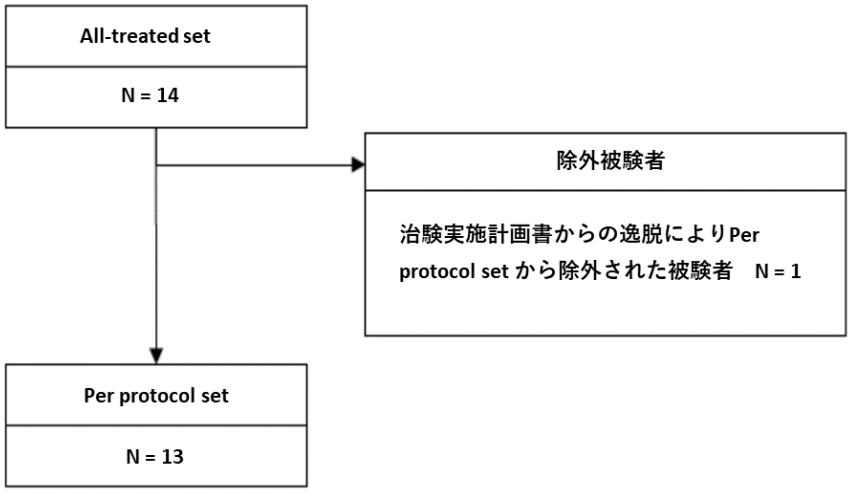
1.3.2 試験の結果

1.3.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者 14 例を 2 つの投与順（AB 又は BA）のいずれかに 1：1 の比（各 7 例）で無作為に割付けた。投与順 BA に割付けられた 1 例（被験者[redacted]）は治験薬の投与を中止し（図 1.3-2）（詳細を 1.3.2.1.3 項に示した）、PPS から除外した（詳細を 1.3.2.1.2 項に示した）。

図 1.3-2. 被験者の内訳（AC-078-103 試験）



N：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Figure 10-1 改変

1.3.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団ごとの被験者の内訳を図 1.3-2 に、被験者の内訳及び解析対象集団を表 1.3-1 に示した。

本試験で無作為に割付けられた全 14 例が ATS に含まれ、安全性及び忍容性評価項目の解析時に評価可能であった。しかし、治験薬の投与を中止した被験者（被験者[redacted]）は、ダリドレキサント投与を受けなかったことで試験全体を完了した他の 13 例とは比較できなくなったため、臨床検査、バイタルサイン及び ECG の測定値のベースラインからの平均変化量は評価しなかった。

治験薬投与を早期に中止した被験者[redacted]（治験実施計画書からの逸脱）は、PPS からは除外された。

全体で 13 例が PPS（投与順 AB に 7 例、投与順 BA に 6 例）に含まれ、PK 評価項目の解析時に評価可能であった。

表 1.3-1. 被験者の内訳及び解析対象集団（AC-078-103 試験、All-treated set）

	合計 N (%)
治験薬を投与された被験者数	14
試験を完了した被験者数	14 (100.0 %)
治験薬の投与を中止した被験者数	1 (7.1 %)
その他の理由による投与中止	1 (7.1 %)
Per protocol set	13 (92.9 %)

N：被験者数、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Table 10-1 改変

1.3.2.1.3 早期中止

投与順 BA に無作為に割付けられた被験者[redacted]には、Period 1 の Day 1 にジルチアゼムを初回投与した。被験者は Period 1 の Day 2 に、2 回目の投与のために治験実施施設に来院しなかったため、治験担当医師の判断により治験薬の投与が中止された。EOS 評価は治験実施計画書の要件に準じて実施された。

1.3.2.1.4 治験実施計画書からの逸脱

すべての被験者は選択基準を満たし、除外基準には該当しなかった。

治験実施計画書からの逸脱は 7 例で計 10 件認められた。

治験薬の投与を早期に中止した被験者[redacted]で、PPS からの除外に至った治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 件認められた。当該被験者について、主要な PK 試料は、採取時間に欠測あり、未採取、又は未評価であり、ダリドレキサントは投与されず、PK 解析用の血液試料は採取されなかった。

治験実施計画書からの軽微な逸脱は 9 件認められ、これらは試験結果に影響しないと考えられた。9 件の軽微な逸脱を以下に示した：

- 治験依頼者の同意を得ずに再スクリーニングが実施された（2 例で 2 件）：本治験では処方 B にてジルチアゼムの投与が必要であるが、投与期にジルチアゼムを被験者に供給できないことが明らかとなったため、スクリーニング手順を中止した。スクリーニング期から治験薬初回投与までの期間は最大 21 日間と規定していたが、治験実施計画書の大幅な改訂が必要となったため、その期間に被験者に治験薬が投与されなかった。被験者は治験依頼者の事前承認を得ずに再スクリーニングを受けた。
- 治験実施計画書の時間枠どおりに治験薬が投与されなかった（2 例で 2 件）：1 例はジルチアゼム投与日である Period 2 の Day 6 に遅れて来院し、もう 1 例（被験者[redacted]）はジルチアゼムの 2 回目の投与日である Period 1 の Day 2 に来院しなかった。
- 主要でない PK 試料が採取されなかった、又は主要でない PK 試料の採取時間に欠測があった（1 例で 1 件）：被験者[redacted]はダリドレキサントが投与されなかったため、PK 解析用の血液試料は採取されなかった。
- 治験実施計画書の要件どおりに食事を摂らなかった（1 例で 1 件）：1 例は、治験実施計画書で計画されていた Period 1、Day 1 での軽食及び夕食を拒否した。
- 治験実施計画書の要件どおりに投与終了後の安全性評価が行われなかった（1 例で 1 件）：試験を中止した被験者[redacted]は、EOS 来院時に尿検査のための採尿を拒否した。
- 治験実施計画書で規定した順番どおりに来院／評価が行われなかった（2 例で 2 件）：1 例では、Period 1、Day 1 の治験薬投与前で、安全性臨床検査用の血液試料が採取される前に、誤って PK 解析用の血液試料が採取された。もう 1 例では、Period 1、Day 4 の治験薬投与前で、バイタルサインが評価される前に、誤って PK 解析用の血液試料が採取された。

1.3.2.1.5 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

ATS 及び PPS の人口統計学的特性の要約を表 1.3-2 及び表 1.3-3 に示した。

ATS では、13 例が白人、1 例がアジア人であった。全体で、年齢の平均値は 29.9 歳（範囲：18.0～44.0 歳）、BMI の平均値は 23.79 kg/m^2（範囲：18.1～27.6 kg/m^2）であった。

PPS では、12 例が白人、1 例がアジア人であった。全体で、年齢の平均値は 29.2 歳（範囲：18.0～44.0 歳）、BMI の平均値は 23.49 kg/m^2（範囲：18.1～27.6 kg/m^2）であった。

人口統計学的特性は、ATS と PPS の間で同様であり、投与順 AB と投与順 BA の間でも同様であった。

Modified Swiss Narcolepsy Scale 質問票（スクリーニング時のみ）の結果、全被験者のベースラインのナルコレプシー総合スコアが 0 を超えたため、ナルコレプシーは認められなかった。

表 1.3-2. 人口統計学的特性の要約（AC-078-103 試験、All-treated set）

	投与順AB (N = 7)	投与順BA (N = 7)	合計 (N = 14)
	平均値 (SD) 範囲	平均値 (SD) 範囲	平均値 (SD) 範囲
年齢 (歳)	28.9 (6.82)	30.9 (12.14)	29.9 (9.52)
	21-43	18-44	18-44
体重 (kg)	80.31 (13.568)	75.83 (7.325)	78.07 (10.731)
	61.5-99.5	64.0-82.5	61.5-99.5
身長 (cm)	181.9 (8.63)	180.6 (5.16)	181.2 (6.86)
	165-190	173-188	165-190
BMI (kg/m^2)	24.21 (3.074)	23.36 (3.064)	23.79 (2.982)
	18.4-27.6	18.1-27.6	18.1-27.6

投与順 AB：ダリドレキサントのみ → ジルチアゼム + ダリドレキサント、
投与順 BA：ジルチアゼム + ダリドレキサント → ダリドレキサントのみ。算術平均を示した。
BMI：体格指数、N：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Table 10-2 改変

表 1.3-3. 人口統計学的特性の要約（AC-078-103 試験、Per protocol set）

	投与順AB (N = 7)	投与順BA (N = 6)	合計 (N = 13)
	平均値 (SD) 範囲	平均値 (SD) 範囲	平均値 (SD) 範囲
年齢 (歳)	28.9 (6.82)	29.7 (12.85)	29.2 (9.60)
	21-43	18-44	18-44
体重 (kg)	80.31 (13.568)	74.72 (7.349)	77.73 (11.090)
	61.5-99.5	64.0-82.3	61.5-99.5
身長 (cm)	181.9 (8.63)	181.8 (4.31)	181.8 (6.71)
	165-190	176-188	165-190
BMI (kg/m^2)	24.21 (3.074)	22.65 (2.658)	23.49 (2.886)
	18.4-27.6	18.1-26.0	18.1-27.6

投与順 AB：ダリドレキサントのみ → ジルチアゼム + ダリドレキサント、
投与順 BA：ジルチアゼム + ダリドレキサント → ダリドレキサントのみ。算術平均を示した。
BMI：体格指数、N：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Table 10-3 改変

1.3.2.1.6 ベースライン時の既往症及び合併症

いずれの被験者にも考慮すべき病歴はなかった。

1.3.2.1.7 ベースライン時の前治療及び併用療法

スクリーニング前 2 週間以内の前治療は認められず、ベースライン時で継続中の併用療法も認められなかった。

1.3.2.2 薬物動態

1.3.2.2.1 服薬遵守の評価

治験担当医師又はその代理人が治験薬の投与を管理し、投与状況を電子症例報告書（eCRF）に記録した。試験期間中に得られた血漿中ダリドレキサントの測定値からも服薬遵守を確認した。投与順 BA に無作為に割付けられた被験者では、Period 1 の終わりに時刻が冬時間へと切り替わった。そのため、ジルチアゼムの投与間隔を、規定された 24 時間（Day 1 ± 15 分の投与時刻と同時刻に投与）に保つため、切り替わり日前よりも 1 時間早い時刻でジルチアゼムを投与した。

1.3.2.2.2 生物学的分析法

スイスの [redacted] に所在する [redacted] の [redacted] は、凍結され状態の良い血漿試料 494 サンプルを受け取り、ダリドレキサントについて分析した。定量下限は 0.5 ng/mL とした。

1.3.2.2.3 薬物動態の結果

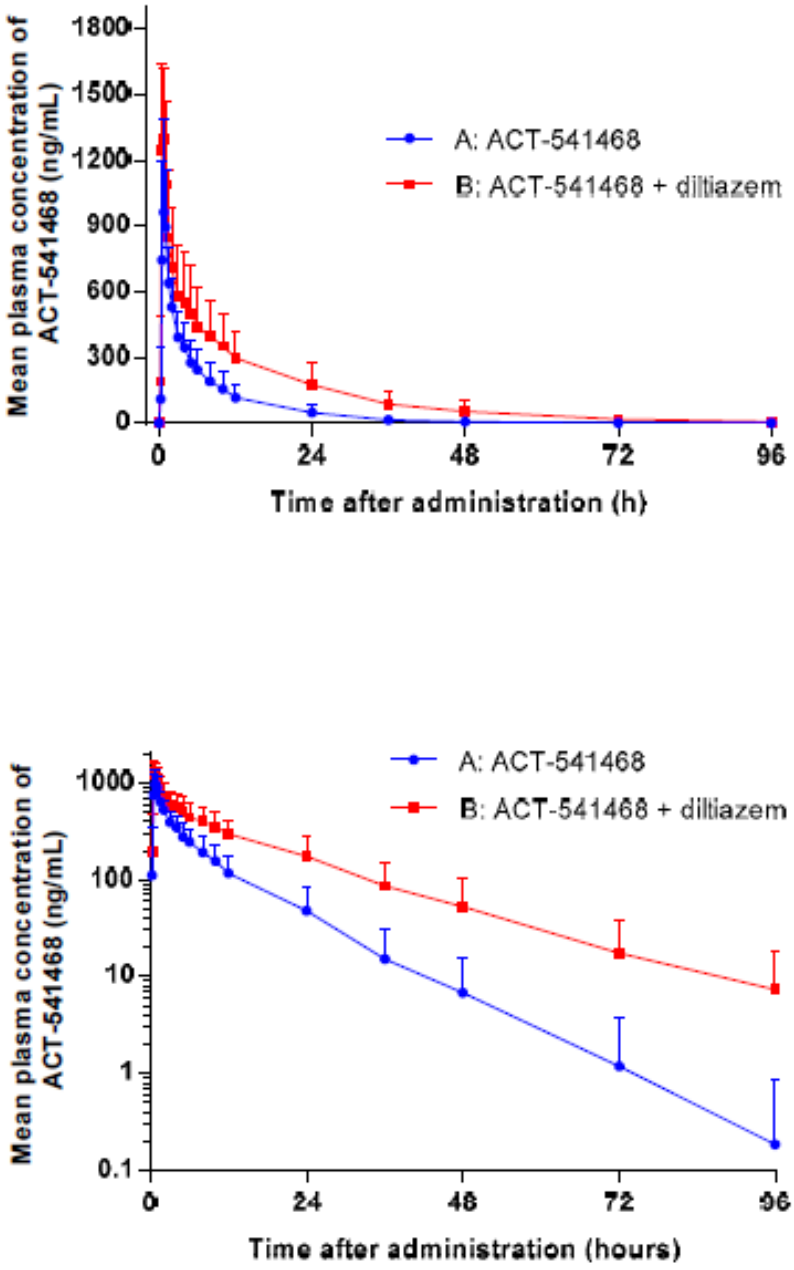
PK 用採血はすべて、予定採血時刻から± 5%の範囲内で実施された。投与順 BA に無作為に割付けられた被験者では、Period 1 の終わりに時刻が冬時間へと切り替わった。これに対し、治験実施施設には理論上の時点（ダリドレキサント投与 72 及び 96 時間後に計画された評価を行う）を遵守するよう要請があったため、切り替わり日前よりも 1 時間早い時刻で採血が実施された。

1.3.2.2.3.1 ダリドレキサントの薬物動態に及ぼすジルチアゼムの影響

ジルチアゼムを投与しないとき（処方 A）、ダリドレキサントの血漿中濃度推移は、C_{max} の幾何平均（95% CI）が 991.30（789.55～1244.61）ng/mL、T_{max} の中央値がダリドレキサント投与 0.75 時間後（45 分）と吸収が早く、$t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）が 6.92（5.53～8.65）時間であった（図 1.3-3 及び表 1.3-4）。曝露量（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の幾何平均（95% CI）はそれぞれ 4837.65（3655.26～6402.52）ng·h/mL 及び 4855.92（3669.43～6426.05）ng·h/mL であった（表 1.3-4）。

Day 4 にジルチアゼムを併用投与したとき、ダリドレキサントの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、ダリドレキサントを単剤投与したときに比べ、それぞれ約 1.4、2.3 及び 2.4 倍に増加し（図 1.3-3 及び表 1.3-5）、ダリドレキサントの吸収はわずかに速くなり、T_{max} の中央値は 15 分短くなった（図 1.3-3 及び表 1.3-4）。また、ジルチアゼムを併用投与したときの方がダリドレキサントの消失が遅かった［$t_{1/2}$ の幾何平均が約 1.8 倍に延長した（12.25 時間に延長した）］（表 1.3-4 及び表 1.3-5）。

図 1.3-3. ダリドレキサント 25 mg 単剤投与後（処方 A）及びジルチアゼム併用投与時（処方 B）のダリドレキサントの血漿中濃度推移（算術平均 + 標準偏差）（上図：線形目盛、下図：片対数目盛、n = 13）（AC-078-103 試験、Per protocol set）



ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Figure 11-1

表 1.3-4. ダリドレキサントの主な薬物動態パラメータの要約（処方別）（AC-078-103 試験、Per protocol set）

パラメータ (単位)	統計値	処方A	処方B
T_{max} (h)	N／欠測	13/0	13/0
	中央値	0.75	0.50
	最小値, 最大値	0.5, 1.5	0.5, 0.8
C_{max} (ng/mL)	N／欠測	13/0	13/0
	幾何平均	991.30	1405.51
	幾何平均の95% CI	789.55, 1244.61	1221.29, 1617.52
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	N／欠測	13/0	13/0
	幾何平均	4837.65	11445.73
	幾何平均の95% CI	3655.26, 6402.52	8826.35, 14842.45
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	N／欠測	13/0	13/0
	幾何平均	4855.92	11590.52
	幾何平均の95% CI	3669.43, 6426.05	8882.44, 15124.23
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	13/0	13/0
	幾何平均	6.92	12.25
	幾何平均の95% CI	5.53, 8.65	9.65, 15.55

処方 A：ダリドレキサントのみ、処方 B：ジルチアゼム + ダリドレキサント
AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Table 11-1 改変

表 1.3-5. ダリドレキサントの薬物動態に及ぼすジルチアゼムの影響の評価（AC-078-103 試験、Per protocol set）

パラメータ (単位)	統計値	
T_{max} (h)	N／欠測	13/0
	投与群間差の中央値 (B–A)	–0.235
	中央値の90% CI	–0.375, –0.110
	p値 (Wilcoxon検定)	0.0156
C_{max}	N／欠測	13/0
	幾何平均の比 (B/A)	1.408
	比の90% CI	1.234, 1.608
	p値	0.0007
AUC_{0-t}	N／欠測	13/0
	幾何平均の比 (B/A)	2.330
	比の90% CI	1.936, 2.806
	p値	< 0.0001
$AUC_{0-\infty}$	N／欠測	13/0
	幾何平均の比 (B/A)	2.350
	比の90% CI	1.955, 2.826
	p値	< 0.0001
$t_{1/2}$	N／欠測	13/0
	幾何平均の比 (B/A)	1.764
	比の90% CI	1.628, 1.911
	p値	< 0.0001

処方 A：ダリドレキサントのみ、処方 B：ジルチアゼム + ダリドレキサント
AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Table 11-2 改変

1.3.2.3 安全性

1.3.2.3.1 治験薬の曝露量

1.3.2.3.1.1 治験薬への曝露

14 例のうち 13 例では治験実施計画書どおり、処方 A では Day 1 に、処方 B では Day 4 にダリドレキサント 25 mg が単回経口投与され、処方 B の Day 1～7 にジルチアゼム 240 mg が 1 日 1 回投与された。

1 例（被験者 [redacted]、投与順 BA）が治験実施計画書からの逸脱により、Period 1（処方 B）の Day 2 に治験薬の投与を早期に中止した（1.3.2.1.3 項にて詳述）。当該被験者には、Period 1 の Day 1 にジルチアゼム 240 mg が 1 回分投与されたが、ダリドレキサントは単剤又は併用のいずれでも投与されなかった。

1.3.2.3.1.2 試験期間中の併用薬の使用

2 例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）には頭痛の治療のために、それぞれ処方 A（Period 2）の Day 1 及

び処方 B（Period 1）の Day 2 にアセトアミノフェン 500 mg が単回経口投与された。

1.3.2.3.2 有害事象

1.3.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

被験者[redacted]は処方 B1 の Day 2 に治験薬の投与を中止したため、ダリドレキサントは投与されなかった。そのため、被験者数が投与期間によって異なり、処方 A（ダリドレキサントのみ）及び処方 B2（ダリドレキサント + ジルチアゼム）は各 13 例、処方 B1（ジルチアゼムのみ）は 14 例であった。

全体として、被験者の 92.9%（13/14 例）で治験薬との因果関係は問わず、37 件の有害事象が報告された（表 1.3-6）：

- 処方 A（ダリドレキサントのみ）では、被験者の 92.3%（12/13 例）で 15 件の有害事象が報告された。
- 処方 B1（ジルチアゼムのみ）では、被験者の 35.7%（5/14 例）で 9 件の有害事象が報告された。
- 処方 B2（ダリドレキサント + ジルチアゼム）では、被験者の 100.0%（13/13 例）で 13 件の有害事象が報告された。

有害事象の発現が原因で試験を中止した被験者はいなかった。また、試験中、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

最も多く報告された有害事象は傾眠であり、次いで頭痛であった。

傾眠は被験者の 92.9%（13/14 例）で 25 件が報告されたが、13 例はいずれも単剤又は併用投与によりダリドレキサントが投与された被験者であった（表 1.3-6）。処方 B2 のみで傾眠が発現した被験者[redacted]を除き、他の被験者では処方 A（ダリドレキサントのみ）及び処方 B2（ダリドレキサント + ジルチアゼム）の両方で傾眠が報告された。重症度は、9 件が軽度、11 件が中等度、5 件が重度と判定された。25 件の傾眠はいずれも治験担当医師により治験薬（ダリドレキサントのみ又はダリドレキサント + ジルチアゼム）と関連ありと判断された。このことは、ダリドレキサントによる予想された影響と一致する。

頭痛は被験者の 50.0%（7/14 例）で 9 件が報告され、その内訳は、処方 A で 2 例に 2 件、処方 B1 で 5 例に 7 件であった（表 1.3-6）。処方 A では、1 件が Day 1 のダリドレキサント投与後に発現し、アセトアミノフェンの併用投与が必要であった（1.3.2.3.1.2 項）。もう 1 件は処方 B1（Period 2）の Day 1 でジルチアゼム投与前に発現したため、処方 A に発現した事象とされた。処方 B1 では、7 件中 5 件が Day 1 のジルチアゼム初回投与後に発現した。他の 2 件は 2 例で Day 2 に再発現した事象であり、そのうちの 1 件はアセトアミノフェンの併用投与が必要であった（1.3.2.3.1.2 項）。重症度は、7 件が軽度、2 件が中等度と判定された。処方 A では、治験担当医師によりダリドレキサントと関連ありと判断された事象はなかった。一方で、処方 B1 で認められた 7 件の事象はすべて、治験担当医師によりジルチアゼムと関連ありと判断された。頭痛はジルチアゼム投与時によく見られる有害事象である。

悪心及びそれに続発する嘔吐が 1 例で報告された。これらの事象は処方 B1、Day 1 のジルチア

ゼム初回投与後に発現した。両事象は軽度と判定され、ジルチアゼムと関連ありと判断された。

低血圧が被験者[redacted]で、処方 A、Day 1 のダリドレキサント投与後に発現した。ダリドレキサント投与 30 分後では、当該被験者の収縮期血圧／拡張期血圧は低かった（70/42 mmHg。正常範囲は収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg。ベースラインは 125/68 mmHg）。その 5 分後にバイタルサインを再度測定したところ、血圧は正常範囲内に戻った（102/60 mmHg）。本事象は軽度と判定され、ダリドレキサントと関連なしと判断された（おそらく PK 解析用採血によるものと考えられた）。

表 1.3-6.治験薬投与下で発現した有害事象の要約（発現割合順）（AC-078-103 試験、All-treated set）

	処方A (N = 13)			処方B1 (N = 14)			処方B2 (N = 13)			全体 (N = 14)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1件以上の有害事象が発現した被験者数		12	92.3		5	35.7		13	100.0		13	92.9
有害事象の件数	15			9			13			37		
傾眠	12	12	92.3	-	-	-	13	13	100.0	25	13	92.9
頭痛	2	2	15.4	7	5	35.7	-	-	-	9	7	50.0
悪心	-	-	-	1	1	7.1	-	-	-	1	1	7.1
嘔吐	-	-	-	1	1	7.1	-	-	-	1	1	7.1
低血圧	1	1	7.7	-	-	-	-	-	-	1	1	7.1

処方 A：ダリドレキサントのみ、処方 B1：ジルチアゼムのみ、処方 B2：ジルチアゼム + ダリドレキサント
AEs：有害事象、N：被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、%：被験者の割合
基本語は MedDRA version 18.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Table 12-1 改変

1.3.2.3.2.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験中に、死亡、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その他の重要な有害事象は発現しなかった。

1.3.2.3.3 臨床検査

ジルチアゼムの影響をダリドレキサント単剤投与時とジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与時で区別するために、処方 B に 2 つのベースラインを設定した。1 つは、Day 1 から Day 4 の治験薬投与前までのベースラインとして Day 1 の治験薬投与前の値を用い、もう 1 つは、Day 4 の治験薬投与時から EOS までのベースラインとして Day 4 の治験薬投与前の値を用いた。そのため、処方 B（ダリドレキサント単剤投与及びジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与）については、各測定時点のベースラインからの変化量を投与状況ごとに算出した。

1.3.2.3.3.1 血液学的検査

処方 A での血液学的検査値を Day 5（投与順 BA の EOS）とベースラインで比較したところ、要約統計量からは、処方 A での血液学的検査値の平均値に対するダリドレキサント投与の影響は認められなかった。処方 B での血液学的検査値を Day 8（投与順 AB の EOS）と各ベースラインで比較したところ、要約統計量からは、処方 B での血液学的検査値の平均値に対するジルチアゼム投与及びジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与の影響は認められなかった。

14 例中 7 例に正常範囲外の血液学的検査値が 1 件以上認められた。これらの検査値は偶発的なもので、治験薬投与に関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.3.2.3.3.2 血液生化学的検査

処方 A での血液生化学的検査値を Day 5（投与順 BA の EOS）とベースラインで比較したところ、要約統計量からは、処方 A での血液生化学的検査値の平均値に対するダリドレキサント投与の影響は認められなかった。処方 B での血液生化学的検査値を Day 8（投与順 AB の EOS）と各ベースラインで比較したところ、要約統計量からは、処方 B での血液生化学的検査値の平均値に対するジルチアゼム投与及びジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与の影響は認められなかった。

14 例中 12 例に正常範囲外の血液生化学的検査値が 1 件以上認められた。これらの検査値は偶発的なもので、治験薬投与に関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

被験者[redacted]（投与順 AB）では、試験期間を通してトリグリセリド値が正常範囲（0～149 mg/dL）から大きく外れており、スクリーニング時は 340 mg/dL、Period 1、Day 1 の治験薬投与前及び Day 5 ではそれぞれ 459 及び 330 mg/dL、Period 2、Day 1 の治験薬投与前及び Day 4 の治験薬投与前ではそれぞれ 519 及び 572 mg/dL、並びに EOS 時は 471 mg/dL であった。いくつかの時点で、コレステロール値も正常範囲外であったが、程度は小さかった。これらの測定値で治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたものはなく、来院前数日間で摂取した脂肪分の多い夕食により説明可能であった。

1.3.2.3.3.3 尿検査

治験担当医師により観察された臨床的に意味のある検査値はなく、そのため、臨床的に意味のある尿検査結果の異常を示す有害事象が eCRF に記録されることはなかった。

1.3.2.3.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察所見

ジルチアゼムの影響をダリドレキサント単剤投与時とジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与時で区別するために、処方 B に 2 つのベースラインを設定した。1 つは、Day 1 から Day 4 の治験薬投与前までのベースラインとして Day 1 の治験薬投与前の値を用い、もう 1 つは、Day 4

の治験薬投与時から EOS までのベースラインとして Day 4 の治験薬投与前の値を用いた。そのため、処方 B（ダリドレキサント単剤投与及びジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与）については、各測定時点のベースラインからの変化量を投与状況ごとに算出した。

1.3.2.3.4.1 バイタルサイン

検査値のほとんどは正常範囲内であった。予定どおり実施された評価時点で認められた正常範囲外の測定値のうち、治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたものはなかった。

しかし、予定外に実施された評価時点で、被験者[redacted]の収縮期血圧／拡張期血圧は低く、このことは有害事象（低血圧）として報告された（詳細を 1.3.2.3.2.1 項に示した）。

被験者[redacted]では、試験期間をとおして（ジルチアゼム、ダリドレキサント及びジルチアゼム + ダリドレキサントを投与後）収縮期血圧（137～160 mmHg、正常範囲は 100～145 mmHg）及び拡張期血圧（76～109 mmHg、正常範囲は 50～90 mmHg）が高かった。当該被験者のスクリーニング時の収縮期血圧／拡張期血圧（143/85 mmHg）は正常範囲上限に近かったため、高かった測定値は、いずれの治験薬投与ともおそらく関連ないと考えられた。

要約統計量から、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化量の平均値は生理的変動範囲内にあることが示され、これらの変化量に臨床的意味はないと考えられた。

ほとんどの被験者で、ダリドレキサント単剤投与及びジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与後数時間は、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数がわずかに低くなる傾向があった。これは、ダリドレキサントの薬力学（PD）作用［傾眠（詳細を 1.3.2.3.2.1 項に示した）］及び治験実施計画書で規定されている治験薬投与後 4 時間の安静位が原因である可能性があった。

1.3.2.3.4.2 体重及び体格指数

スクリーニング時及び EOS 時に体重を測定した。試験期間をとおして体重に臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

1.3.2.3.4.3 心電図所見

測定値の平均値及び各測定値のベースラインからの変化量の平均値からは、QRS 時間並びに PQ 間隔、QT 間隔、QTcB 及び QTcF に対するダリドレキサント単剤投与及びジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与の意味のある影響は認められなかった。心拍数はバイタルサイン評価時に見られた脈拍数と類似したパターン（わずかな低下）を示した（1.3.2.3.4.1 項）。

全体として、14 例中 11 例（78.6%）に治験薬投与下で発現した ECG 異常所見が認められ、その投与法別の内訳は、処方 A（ダリドレキサントのみ）では 13 例中 8 例（61.5%）、処方 B1（ジルチアゼムのみ）では 14 例中 4 例（28.6%）、処方 B2（ジルチアゼム + ダリドレキサント）では 13 例中 8 例（61.5%）であった（表 1.3-7）。試験期間をとおして、8 つの異なる ECG 異常が認められた：

- 被験者[redacted]（投与順 AB）で処方 A（Period 1）の Day 5 に QTcB 延長（454 ms、正常範囲は 450 ms 以下）が認められた。本異常値は治験担当医師により臨床的な意味はないと判断さ

れた。

- 洞性不整脈：処方 A では 13 例中 4 例に 7 件、処方 B1 では 14 例中 2 例に 2 件、処方 B2 では 13 例中 5 例に 9 件が認められた。
- 徐脈：処方 A では 13 例中 4 例に 5 件、処方 B2 では 13 例中 1 例に 1 件が認められた。徐脈は 50 bpm 未満の心拍数と定義された。正常範囲外の測定値は 45～49 bpm で、臨床症状を伴わなかった。
- 洞性徐脈：処方 A で 13 例中 2 例に 2 件が認められた。正常範囲外の測定値は 46 及び 49 bpm で、臨床症状を伴わなかった。
- 非特異的 ST–T 変化：処方 A では 13 例中 2 例に 6 件、処方 B2 では 13 例中 3 例に 7 件が認められた。
- 非特異的心室内伝導遅延：処方 A では 13 例中 1 例に 4 件、処方 B1 では 14 例中 1 例に 1 件、処方 B2 では 13 例中 1 例に 1 件が認められた。1 例に発現した 1 件を除き、他のすべての所見は同一の被験者（被験者 [redacted]）で認められた。正常範囲外の QRS 時間の測定値は 110 及び 112 ms（正常範囲は 110 ms 未満）であった。
- 不完全右脚ブロック：処方 A では 13 例中 1 例に 1 件、処方 B1 では 14 例中 1 例に 1 件、処方 B2 では 13 例中 1 例に 3 件が認められた。これらの所見はすべて同一被験者（被験者 054）で発現した。正常範囲外の QRS 時間の測定値は 110～114 ms（正常範囲は 110 ms 未満）であった。
- 第一度房室ブロック：処方 B2 で 13 例中 2 例に 2 件が認められた。正常範囲外の PQ 間隔の測定値は 226 及び 230 ms（正常範囲は 120～210 ms）であった。

治験担当医師によって臨床的に意味があると判断された ECG 異常所見はなかった。

ダリドレキサントの T_{max} とダリドレキサント投与下で発現した ECG 異常所見の間には明確な時間的関連はなかった。

表 1.3-7. 治験薬投与下で発現した心電図異常所見の要約（発現割合順）（AC-078-103 試験、All-treated set）

	処方A (N = 13)			処方B1 (N = 14)			処方B2 (N = 13)			全体 (N = 14)		
基本語	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%
1件以上のECG異常が発現した被験者数		8	61.5		4	28.6		8	61.5		11	78.6
ECG異常の総数	26			4			23			53		
洞性不整脈	7	4	30.8	2	2	14.3	9	5	38.5	18	8	57.1
徐脈	5	4	30.8	-	-	-	1	1	7.7	6	4	28.6
非特異的ST−T変化	6	2	15.4	-	-	-	7	3	23.1	13	3	21.4
非特異的心室内伝導遅延	4	1	7.7	1	1	7.1	1	1	7.7	6	2	14.3
第一度房室ブロック	-	-	-	-	-	-	2	2	15.4	2	2	14.3
洞性徐脈	2	2	15.4	-	-	-	-	-	-	2	2	14.3
不完全右脚ブロック	1	1	7.7	1	1	7.1	3	1	7.7	5	1	7.1
QTcB延長	1	1	7.7	-	-	-	-	-	-	1	1	7.1

処方 A：ダリドレキサントのみ、処方 B1：ジルチアゼムのみ、処方 B2：ジルチアゼム + ダリドレキサント
ABNs：治験薬投与下で発現した ECG 異常数、ECG：心電図、N：被験者数、n：発現した被験者数、QTcB：Bazett 式で補正した QT 間隔、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.4.1 Table 12-2 改変

1.3.3 結論

- ダリドレキサントの PK は中程度のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬であるジルチアゼムの併用投与によって影響を受けた。ジルチアゼムの併用投与によりダリドレキサントの C_{max}（90% CI）は約 1.4（1.234～1.608）倍に増加、$AUC_{0-\infty}$（90% CI）は約 2.4（1.955～2.826）倍に増加し、$t_{1/2}$（90% CI）は約 1.8（1.628～1.911）倍に延長した。これらの結果はダリドレキサントが CYP3A4 の反応性の高い基質であることを示している。
- ダリドレキサント 25 mg の単剤単回投与及びダリドレキサント 25 mg の単回投与 + ジルチアゼム 240 mg の反復投与による併用投与の忍容性は良好であった。
- 最も多く報告された有害事象は傾眠であり、次いで頭痛であった。有害事象はすべて EOS までに回復し、後遺症はなかった。
- バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値に対する、ダリドレキサント投与、ジルチアゼム投与、又はジルチアゼム + ダリドレキサント併用投与の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

1.4 AC-078-104 試験（モジュール 5.3.3.4.2）

1.4.1 試験方法

治験の標題	健康成人男性を対象に、ダリドレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響、並びにミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼすダリドレキサントの単回及び反復投与の影響を検討する単一施設、非盲検試験		
実施国	ドイツ		
治験期間	2017 年 1 月 10 日～2017 年 2 月 13 日	臨床試験の相	1
目的	主要目的： • 25 mg 単回投与時のダリドレキサントの薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響を評価する。 • ミダゾラム 2 mg 単回投与後のミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラム（1-OH ミダゾラム）の PK に及ぼすダリドレキサント 25 mg 単回及び反復投与の影響を評価する。 その他の目的： • ダリドレキサント投与（食後及び絶食下の単回投与、並びに反復投与）、ミダゾラム投与及びミダゾラムとダリドレキサント併用投与の安全性及び忍容性を評価する。 • 反復投与後のダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）の PK を探索的に評価する。		
試験デザイン	単一施設、非盲検、第 1 相試験		
方法	本試験の試験デザインを図 1.4-1 に示した。 スクリーニング期： 治験薬初回投与 3～21 日前にスクリーニング評価を実施した。 投与期： 被験者は Day –1 の夜から Day 3 の午前まで及び Day 3 の夜から Day 9 の午前まで治験実施施設に入院した。 各被験者は以下に示す決められた順序に従い投与を受けた。 • 投与期 A： Day 1 の朝に絶食下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。その後 24 時間のミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態プロファイルを評価した。 • 投与期 B： Day 2 の朝に絶食下でダリドレキサント 25 mg を単回経口投与し		

	（投与期 B1）、その 1 時間後にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した（投与期 B2）。その後 24 時間のダリドレキサント、ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態プロファイルを評価した。Day 3 の午前に、医学的状態から判断し、許可が出た被験者は退院した。 • 投与期 C： 被験者は Day 3 の夜から治験実施施設に入院した。Day 4 の朝に高脂肪・高カロリー食（朝食）の摂取開始から 30 分後、ダリドレキサント 25 mg を経口投与した。その後 24 時間のダリドレキサントの薬物動態プロファイルを評価した。 • 投与期 D： Day 5～7 の朝に、絶食下でダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回、経口投与した（投与期 D1）。Day 8 の朝に絶食下でダリドレキサント 25 mg とミダゾラム 2 mg を併用投与した（投与期 D2）。その後 24 時間のダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）、並びにミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態プロファイルを評価した。Day 9 の午前に、医学的状態から判断し、許可が出た被験者は退院した。 試験終了来院： ダリドレキサント最終投与 3～5 日後に試験終了（EOS）評価を実施した。 投与終了後の安全性フォローアップ： EOS 後又は治験薬投与中止 30～40 日後に、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象に電話による安全性フォローアップを実施した。 評価項目を以下に示した： • EOS 時又は治験薬投与中止時に発現していた有害事象及び重篤な有害事象 • EOS 時又は治験薬投与中止時からその後 30 日間で発現した重篤な有害事象
被験者数	目標症例数：健康成人男性被験者 20 例（評価可能な被験者 16 例以上を確保するため） 組み入れ及び解析例数：20 例が組み入れられ、計画どおり試験を完了した。
選択基準	治験薬投与前に以下の選択基準をすべて満たす被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • 試験手順を実施する前に、現地語で作成された同意説明文書に試験参加に同意の署名をした者

	• スクリーニング時に 18 歳以上 45 歳以下の健康な男性 • スクリーニング時の身体検査で臨床的に意味のある異常所見が認められない者 • スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 • スクリーニング時及び Day 1 の治験薬投与前に、仰臥位で 5 分経過後にいずれかの腕で測定したとき、収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 45～90 bpm である者 • スクリーニング時及び Day 1 の治験薬投与前に仰臥位で 5 分経過後の 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に意味のある異常が認められない者 • スクリーニング時の血液学的検査、生化学的検査及び尿検査の結果に、正常範囲からの臨床的に意味のある逸脱がない者 • スクリーニング時及び Day –1 に実施した尿検査結果及びアルコール呼気検査結果が陰性の者 • 治験担当医師と現地語で正しくコミュニケーションがとれ、治験の要件を理解し遵守できる者
除外基準	治験薬初回投与時に以下に示すいずれの除外基準にも該当しない被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • ダリドレキサント、ミダゾラム、治験薬と同じ薬効分類の薬剤、又はこれらの薬剤に含まれる賦形剤に過敏であることが明らかな者 • ミダゾラム投与が禁忌である者 • 天然ゴム、ラテックスに過敏であること又はアレルギーを示すことが明らかな者 • 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性のある疾患及び／又は外科的若しくは内科的病状の既往歴又は臨床的証拠を有する者（虫垂切除及びヘルニア切除は許容し、胆嚢切除は許容しない） • 失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往歴を有する者 • スクリーニング時に Modified Swiss Narcolepsy Scale 質問票のナルコレプシー合計スコアが 0 未満である者又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往歴を有する者 • いずれの腕の静脈も静脈内投与の穿刺に適さない者（例：静脈の特定、アクセス、穿刺が困難、又は穿刺中又は穿刺後に静脈が破裂傾向にある者） • スクリーニング前 3 年以内のアルコール依存症又は薬物乱用の既往歴又は臨床的証拠を有する者

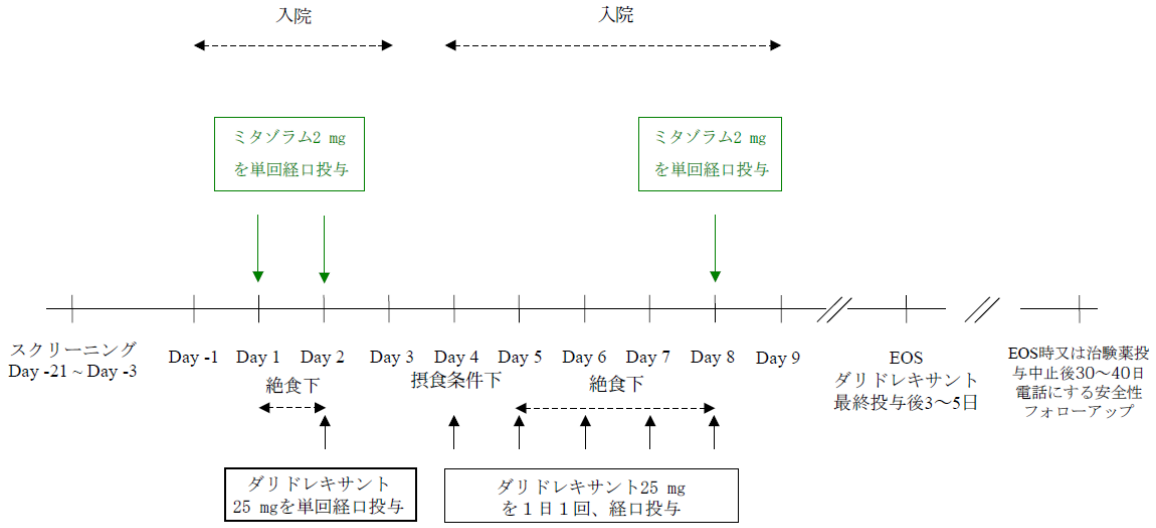
	• スクリーニング時にカフェインの過剰摂取（1 日のカフェイン摂取量が 800 mg 以上。1 杯のコーヒーには約 100 mg、1 杯の茶又はグラス 1 杯のコーラには約 40 mg、1 缶の Red Bull には約 80 mg のカフェインが含まれる）が認められた者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内にニコチンを摂取（例：喫煙、ニコチンパッチ、ニコチンチューイングガム又は電子タバコ）した者及びスクリーニングから EOS までニコチン摂取を控えることができない者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者、又はスクリーニング前 1 年以内に 4 回以上治験に参加した者 • 処方薬（全タイプのワクチンを含む）又は市販薬（セントジョーンズワートなどの植物薬、ホメオパシー製剤、ビタミン剤及びミネラル剤を含む）を治験薬初回投与前 2 週間以内又は上記薬剤の終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の 5 倍以内（どちらか長い方）に使用した者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の血液を失った者 • スクリーニング時に肝炎の血清検査の結果が陽性であった者。ただし、ワクチンを接種した者又は過去に肝炎であったが、現在は回復している者は除く • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルスの血清検査の結果が陽性であった者 • 治験の全手順への参加又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす可能性のある環境又は状態にあると治験担当医師が判断した者 • スクリーニング時に法的責任能力がない者、又は法的責任能力に制限がある者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント： ダリドレキサントは、ハードゼラチンカプセルに封入された力価 25 mg の塩酸塩として提供された。ダリドレキサントの投与方法を以下に示す： • 絶食下では、Day 2（投与期 B1）の午前に単回経口投与、Day 5～8（投与期 D1 及び D2）では 1 日 1 回反復経口投与した。 • 食後では、Day 4（投与期 C）の午前に単回経口投与した。 ミダゾラム： ミダゾラムの剤形は力価 2 mg/mL の経口液剤であった。 ミダゾラム 2 mg を絶食下で、以下のように単回経口投与した： • Day 1（投与期 A）にミダゾラムを単剤投与した。 • Day 2（投与期 B2）のダリドレキサント投与から 1 時間後に投与した。

	• Day 8（投与期 D2）にダリドレキサントと併用投与した。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	該当なし
評価基準	薬物動態： 血漿中濃度推移をノンコンパートメントモデルで解析し、ダリドレキサント及びその代謝物［M1（ACT-776537）、M3（ACT-776063）及び M10（ACT-1016-3307）］（投与期 D2 のみ）、並びにミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの以下に示す血漿中薬物動態パラメータを算出した： • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-24}） • $t_{1/2}$ Day 4～8 のダリドレキサント投与前に、ダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）の血漿中トラフ濃度を毎日測定した。 安全性： ダリドレキサント投与のベースライン： Day 2（投与期 B1）及び Day 4（投与期 C）のダリドレキサント投与前に得られた最後の測定値とした。 ミダゾラム投与のベースライン： Day 1（投与期 A）のミダゾラム投与前に得られた最後の測定値とした。 ミダゾラム＋ダリドレキサント併用投与のベースライン Day 2（投与期 B2）のミダゾラム投与前及び Day 8（投与期 D2）のミダゾラム＋ダリドレキサント併用投与前に得られた最後の測定値とした。 安全性評価項目を以下に示す： • バイタルサイン（仰臥位血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量。投与期 A～D1 はベースラインから次の投与期の治験薬投与前までの各測定時点の変化量で、投与期 D2 はベースラインから EOS までの各測定時点の変化量。 • ECG 測定値［心拍数、PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式

	で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）］のベースラインから EOS までの各測定時点の変化量。 • 臨床検査値のベースラインから EOS までの各測定時点の変化量。 • 体重のベースラインから EOS までの変化量。 • EOS までの期間の治験薬投与下で発現した ECG 異常。 • 各投与期の治験薬投与下で発現した有害事象。 • 各投与期の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象。 • 治験薬投与の中止に至った有害事象。
統計手法	被験者数は、ダリドレキサント、ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの AUC_{0-24} 及び C_{max} を比較する際の推定値の精度を基に設定した。 解析対象集団： 解析対象集団として、以下の 2 集団を設定した。 (1) All-treated set（ATS） ミダゾラムを 1 回以上投与されたすべての登録被験者からなる集団。 (2) Per protocol set（PPS） ATS のうち、ダリドレキサント、ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの PK 評価項目に対する治験薬投与の評価に影響を及ぼす可能性のある、治験実施計画書からの逸脱が認められない被験者からなる集団（重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない集団）。 薬物動態： PK 解析には PPS を用いた。 • ダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）（投与期 C の投与前、並びに投与期 D1 及び投与期 D2 のみ）、並びにミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの血漿中濃度を投与期及び測定時点ごとに、被験者数、算術平均、最小値、中央値、最大値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）及び平均値の両側 95%信頼区間（CI）を用いて一覧表に示し、要約した。 ダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）（投与期 D2 のみ）、並びにミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータは記述的に解析し、ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。 • C_{max}、T_{max}（幾何平均及びその 95% CI は算出せず）、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ を投与期及び被験者番号ごとに一覧表に示し、投与期ごとに

	被験者数、算術平均、幾何平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、被験者間変動係数（CV）、幾何 CV（CV_{ln}）、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を用いて要約した。 • C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の対数変換値を対数変換した SD とともに要約した。 ダリドレキサント、ミダゾラム又は 1-OH ミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ について、reference 投与と test 投与の群間差を幾何平均の比及びその 90% CI（混合モデルで算出した推定値を逆変換した）を用いて検討した。T_{max} の reference 投与と test 投与の群間差は、中央値の差及びその 90% CI を用いて検討した。各群間差の比較における reference 投与及び test 投与の組み合わせ以下に示す： • 絶食下のダリドレキサント投与（reference）及び食後にダリドレキサント投与（test） • ミダゾラム単剤投与（reference）及びダリドレキサント単回投与時にミダゾラム併用投与（test） • ミダゾラム単剤投与（reference）及びダリドレキサント反復投与時にミダゾラム併用投与（test） 安全性及び忍容性： 安全性の解析には ATS を用いた。 安全性及び忍容性のデータを被験者番号ごとに一覧表に示し、投与期ごとに記述的に要約した。

図 1.4-1. 試験デザイン（AC-078-104 試験）



EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Figure 9-1 改変

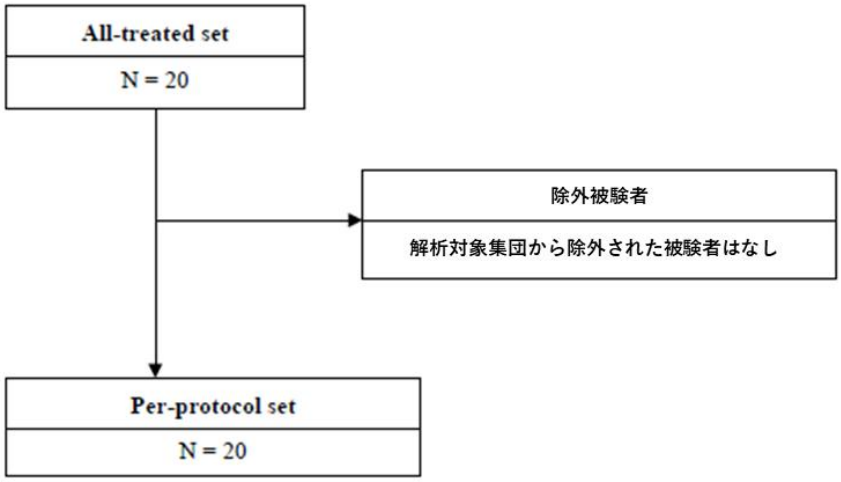
1.4.2 試験の結果

1.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.4.2.1.1 被験者の内訳

20 例が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受け、試験を完了した。治験薬の投与若しくは試験を中止した被験者（図 1.4-2）（詳細を 1.4.2.1.3 項に示した）、又は解析対象集団から除外された被験者（図 1.4-2）（詳細を 1.4.2.1.2 項に示した）はいなかった。

図 1.4-2. 被験者の内訳（AC-078-104 試験）



N：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Figure 10-1 改変

1.4.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団ごとの被験者の内訳を図 1.4-2 に、被験者の内訳及び解析対象集団を表 1.4-1 に示した。

ATS に含まれた全 20 例が PK、安全性及び忍容性評価項目の解析について評価可能であった。

PPS から除外された被験者はおらず（モジュール 5.3.3.4.2 Table 15-2）、全 20 例が PPS に含まれた。

表 1.4-1. 被験者の内訳及び解析対象集団（AC-078-104 試験、All-treated set）

	合計 N (%)
治験薬を投与された被験者数	20
試験を完了した被験者数	20 (100)
治験薬の投与を中止した被験者数	-
試験を中止した被験者数	-
Per protocol set	20 (100)

N：被験者数、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 10-1 改変

1.4.2.1.3 早期中止

早期治験中止又は早期治験薬投与中止は認められなかった。

1.4.2.1.4 治験実施計画書からの逸脱

全被験者は選択基準を満たし、除外基準には該当しなかった。

治験実施計画書からの逸脱は 4 例で計 4 件認められた。

治験実施計画書からの軽微な逸脱は 4 件認められ、これらは試験結果に影響しないと考えられた。軽微な逸脱を以下に示した：

- 3 例で 3 件において、PK 用採血の予定時刻から± 5%の範囲を超えて採血が実施された：これらの治験実施計画書からの逸脱は、採血時のカテーテルの問題又は有害事象の発現による遅れ（詳細を 1.4.2.3.2.1 項に示した）のいずれかが原因であった。
- 治験実施計画書の時間枠に従って EOS 評価が実施されなかった（1 例で 1 件）：1 例が個人的な理由により治験実施計画書の時間枠どおり EOS 評価に参加できなかった。当該被験者の EOS 評価は 3 日遅れて実施された。

1.4.2.1.5 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

ATS の人口統計学的特性の要約を表 1.4-2 に示した。

表 1.4-2. 人口統計学的特性の要約（AC-078-104 試験、All-treated set）

	All-treated set (N = 20)
	平均値 (SD) 範囲
年齢 (歳)	28.9 (8.53)
	18 - 45
体重 (kg)	78.53 (11.349)
	51.2 - 99.4
身長 (cm)	178.3 (7.33)
	165 - 193
BMI (kg/m^2)	24.63 (2.522)
	18.8 - 29.3

算術平均を示した。
BMI：体格指数、N：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 10-2 改変

ATS では 19 例が白人、1 例がアジア人であった。全体で、年齢の平均値は 28.9 歳（範囲：18.0～45.0 歳）、BMI の平均値は 24.63 kg/m^2（範囲：18.8～29.3 kg/m^2）であった。

Modified Swiss Narcolepsy Scale 質問票（スクリーニング時のみ）の結果、全被験者のベースラインのナルコレプシー合計スコアが 0 を超えており、ナルコレプシーは認められなかった。

1.4.2.1.6 ベースライン時の既往症及び合併症

いずれの被験者にも意味のある病歴はなかった。

1.4.2.1.7 ベースライン時の前治療及び併用療法

スクリーニング前 2 週間以内の前治療は認められず、ベースライン時で継続中の併用療法も認められなかった（1.4.2.3.1.2 項）。

1.4.2.2 薬物動態

1.4.2.2.1 服薬遵守の評価

治験担当医師又はその代理人が治験薬の投与を管理し、投与状況を電子症例報告書（eCRF）に記録した。試験期間中に得られた血漿中ダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）、並びにミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの測定値からも服薬遵守を確認した。

1.4.2.2.2 生物学的分析法

スイスの [redacted] に所在する [redacted] の [redacted] は、凍結され状態の良い血漿試料 1000 サンプルを受け取り、ダリドレキサントについて分析した。最終分析結果は生物学的分析報告書に示し、当該報告書には採用され

た分析法の真度、線形性及び精度も記載した。

スイスの Allschwil に所在する Idorsia Pharmaceuticals Ltd.の Preclinical Pharmacokinetics and Metabolism department は、凍結され状態の良い血漿試料 400 サンプルを受け取り、ダリドレキサントの代謝物（M1、M3 及び M10）について分析した。最終分析結果は生物学的分析報告書に示し、当該報告書には採用された分析法の真度、線形性及び精度も記載した。

ドイツの [redacted] に所在する [redacted] は、凍結され状態の良い血漿試料 960 サンプルを受け取り、ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムについて分析した。最終分析結果は生物学的分析報告書に示し、当該報告書には採用された分析法の真度、線形性及び精度も記載した。

1.4.2.2.3 薬物動態の結果

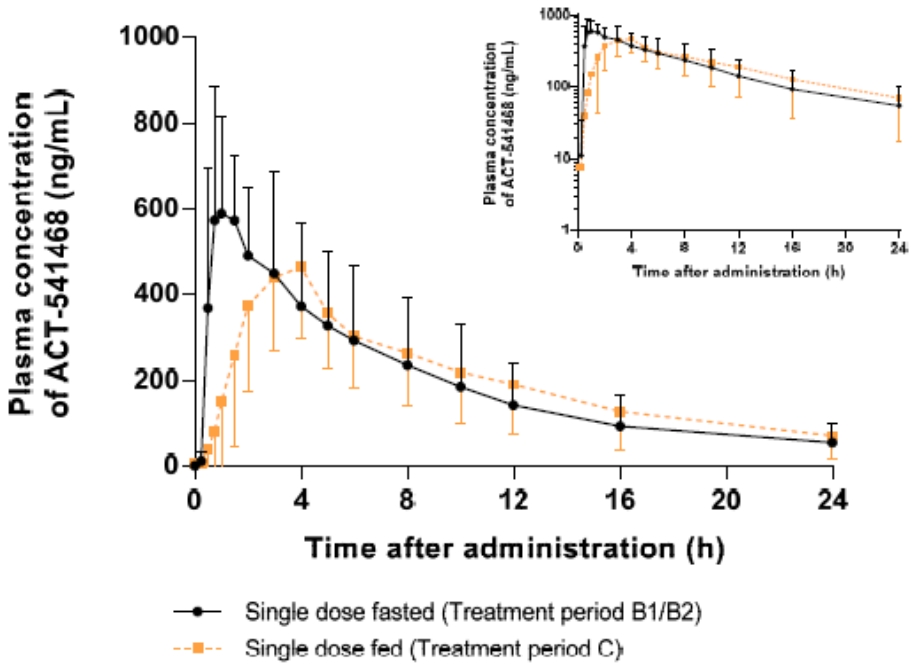
1.4.2.2.3.1 ダリドレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響

食後にダリドレキサントを投与したとき（投与期 C）の各被験者の PK を解析したところ、被験者 [redacted] の T_{max}（12 時間）が他の被験者（被験者 [redacted] を除く被験者の最小値～最大値：1～5 時間）と比較して外れ値であると考えられた。外れ値の原因は、投与 12 時間後の血漿中ダリドレキサント濃度（459 ng/mL）が予測された T_{max} の濃度（304 ng/mL）よりも高かったことにあった。この高値は生物学的分析法による再測定でも確認された（再測定の値：432 ng/mL）。また、治験実施施設にて、試験実施時の試料のラベル、採血、処理及び管理に問題がないことが確認された。これらの理由から、上記時点の測定値を PK 解析に含め、当該被験者を PPS（1.4.2.1.2 項）から除外しなかった。PK 評価に関する治験依頼者の標準操作手順書（[redacted]）に従い、$t_{1/2}$ の決定に必要とされる少なくとも 3 時点に T_{max} が含まれる場合、$t_{1/2}$ は算出しないこととした。それでも、$t_{1/2}$ を算出する場合、その値は要約統計量に用いないこととした。この手順は被験者 [redacted] に適用され、$t_{1/2}$ は薬物動態パラメータの要約及びダリドレキサントの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の評価に用いなかった。

絶食下（投与期 B1/B2）で投与したとき、ダリドレキサントの血漿中濃度推移は吸収が早いことを特徴とし、血漿中ダリドレキサント濃度は T_{max}［中央値：0.97 時間（範囲：0.5～3.0 時間）］で C_{max}［幾何平均（95% CI）：715.66（612.93～835.60）ng/mL］に達した（図 1.4-3、表 1.4-3）。ダリドレキサントは血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）は 7.60（6.30～9.18）時間であった。AUC_{0-24} の幾何平均（95% CI）は 4251.97（3414.32～5295.14）ng·h/mL であった（表 1.4-3）。

高脂肪・高カロリー食（朝食）の摂取（投与期 C）開始から 30 分後に投与したとき、ダリドレキサントの C_{max} の幾何平均は絶食下と比べ 24.2%低下した［幾何平均の比（食後／絶食下）の 90% CI：0.6940～0.8272］（図 1.4-3、表 1.4-4）。食後ではダリドレキサントの吸収は遅くなった［T_{max} の中央値が 1.88 時間（1 時間 53 分）延長した（中央値の差の 90% CI：1.38～2.39 時間）］（図 1.4-3、表 1.4-4）。ダリドレキサントの $t_{1/2}$ 及び血漿中 AUC_{0-24} の幾何平均は、食後及び絶食下で同程度であった［$t_{1/2}$ は食後で 2.6%（8 分）短くなり（幾何平均の比の 90% CI：0.8888～1.0675）、AUC_{0-24} は食後でわずかに（3.2%）増加した（幾何平均の比の 90% CI：0.9866～1.0794）］（表 1.4-4）。

図 1.4-3. 絶食下（投与期 B1/B2）及び食後（投与期 C）にダリドレキサントを投与したときの血漿中濃度推移（算術平均 +/- SD）（線形目盛及び片対数目盛、n = 20）（AC-078-104 試験、Per protocol set）



ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Figure 11-1

表 1.4-3. ダリドレキサントの主な薬物動態パラメータの要約（投与期別）（AC-078-104 試験、Per protocol set）

パラメータ（単位）	統計値	投与期B (単回投与／絶食下)	投与期C (単回投与／食後)	投与期D1 (反復投与)
T_{max}（h）	N／欠測	20/0	20/0	20/0
	中央値	0.97	3.00	1.25
	最小値, 最大値	0.5, 3.0	1.0, 12.0	0.5, 3.0
C_{max}（ng/mL）	N／欠測	20/0	20/0	20/0
	幾何平均	715.66	542.25	782.76
	幾何平均の95% CI	612.93, 835.60	470.23, 625.31	655.13, 935.24
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
	幾何平均	4251.97	4387.82	4916.88
	幾何平均の95% CI	3414.32, 5295.14	3579.80, 5378.23	3923.52, 6161.73
$t_{1/2}$（h）	N／欠測	20/0	19/1[1)]	20/0
	幾何平均	7.60	7.48	8.50
	幾何平均の95% CI	6.30, 9.18	6.29, 8.89	7.18, 10.06

投与期 B：絶食下でダリドレキサント 25 mg を単回投与、投与期 C：食後にダリドレキサント 25 mg を単回投与、投与期 D1：ダリドレキサント 25 mg を反復投与（5 日間）

1) 1 例は $t_{1/2}$ のみ要約統計量から除外した（1.4.2.2.3.1 項にて詳述）。
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、
N：パラメータに該当する被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 11-1 改変

表 1.4-4. ダリドレキサントの薬物動態に及ぼす食事の影響の評価（AC-078-104 試験、Per protocol set）

パラメータ（単位）	統計値	
T_{max} (h)	N／欠測	20/0
	投与群間差の中央値（投与期C － 投与期B）	1.88
	中央値の90% CI	1.38, 2.39
	p値（Wilcoxon）	< 0.0001
C_{max} (ng/mL)	N／欠測	20/0
	幾何平均の比（投与期C／投与期B）	0.7577
	比の90% CI	0.6940, 0.8272
	p値	< 0.0001
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	20/0
	幾何平均の比（投与期C／投与期B）	1.0319
	比の90% CI	0.9866, 1.0794
	p値	0.2409
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	19/1[1)]
	幾何平均の比（投与期C／投与期B）	0.9741
	比の90% CI	0.8888, 1.0675
	p値	0.6250

投与期 B：絶食下でダリドレキサント 25 mg を単回投与、投与期 C：食後にダリドレキサント 25 mg を単回投与
1) 1 例は $t_{1/2}$ のみ要約統計量から除外した（1.4.2.2.3.1 項にて詳述）。
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、
N：パラメータに該当する被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 11-2 改変

1.4.2.2.3.2 ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの薬物動態に及ぼすダリドレキサントの影響

ダリドレキサント未投与時（投与期 A）では、ミダゾラムの血漿中濃度推移は吸収が早いことを特徴とし、血漿中ミダゾラム濃度は T_{max} の中央値（範囲）が 0.50（0.3～1.0）時間で C_{max}［幾何平均（95% CI）：12.12（10.29～14.26）ng/mL］に達した（図 1.4-4、表 1.4-5）。ミダゾラムは血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）は 5.23（4.14～6.62）時間であった。AUC_{0-24} の幾何平均（95% CI）は 28.13（23.61～33.51）ng·h/mL であった（表 1.4-5）。

1-OH ミダゾラムの血漿中濃度推移の特徴はミダゾラムと同様であり、血漿中 1-OH ミダゾラム濃度は T_{max} の中央値（範囲）が 0.50（0.5～1.0）時間で C_{max}［幾何平均（95% CI）：4.36（3.59～5.30）ng/mL］に達した（図 1.4-5、表 1.4-5）。ミダゾラムと同様に、1-OH ミダゾラムは血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）は 3.67（2.55～5.30）時間であった。AUC_{0-24} の幾何平均（95% CI）は 8.08（6.60～9.89）ng·h/mL であった（表 1.4-5）。

ダリドレキサント 25 mg の単回投与から 1 時間後にミダゾラムを投与したとき（投与期 B2）、

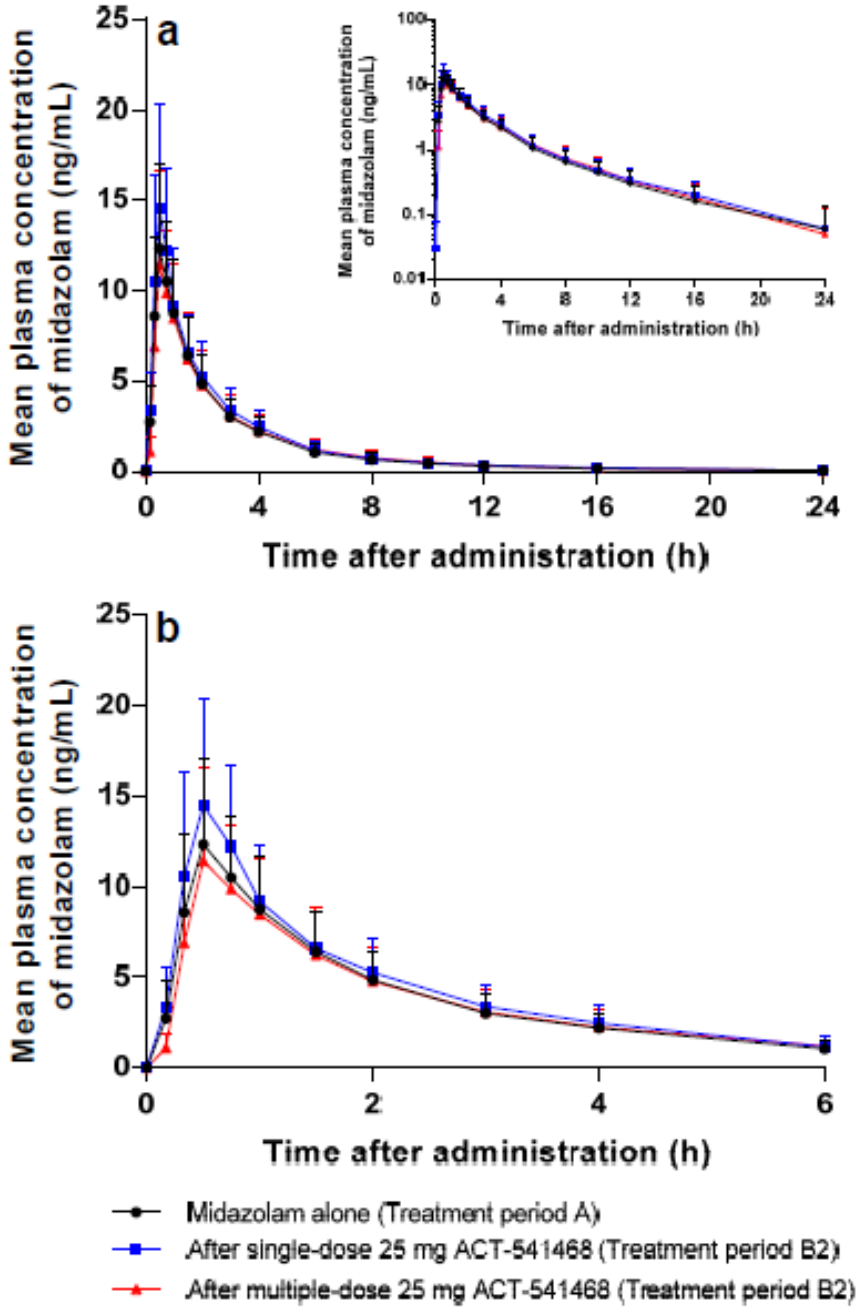
ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの血漿中濃度推移は、ミダゾラムを単剤投与したとき（投与期 A）と同様であった。

- ミダゾラムの C_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24} は、投与期 B2 の方がわずかに高く、幾何平均の比（投与期 B2／投与期 A）（90% CI）は C_{max} が 1.1979（1.0716～1.3391）、$t_{1/2}$ が 1.0532（0.9265～1.1971）、AUC_{0-24} が 1.1054（1.0274～1.1893）であった。T_{max} の差（投与期 B2 – 投与期 A）の中央値（90% CI）は 0.00（–0.13～0.00）時間であった（表 1.4-6）。
- 1-OH ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-24} も、投与期 B2 の方がわずかに高く、幾何平均の比（投与期 B2／投与期 A）（90% CI）は C_{max} が 1.0496（0.9277～1.1875）、AUC_{0-24} が 1.0497（0.9824～1.1215）であった。$t_{1/2}$［幾何平均の比（90% CI）：1.0042（0.7947～1.2690）］及び T_{max}［差の中央値（90% CI）：0.00（–0.13～0.00）時間］はダリドレキサント投与の影響を受けなかった（表 1.4-7）。

ダリドレキサント 25 mg の反復投与（5 日間）後にミダゾラムを投与したとき（投与期 D2）、ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの血漿中濃度推移は、ミダゾラムを単剤投与したとき（投与期 A）と同様であった。

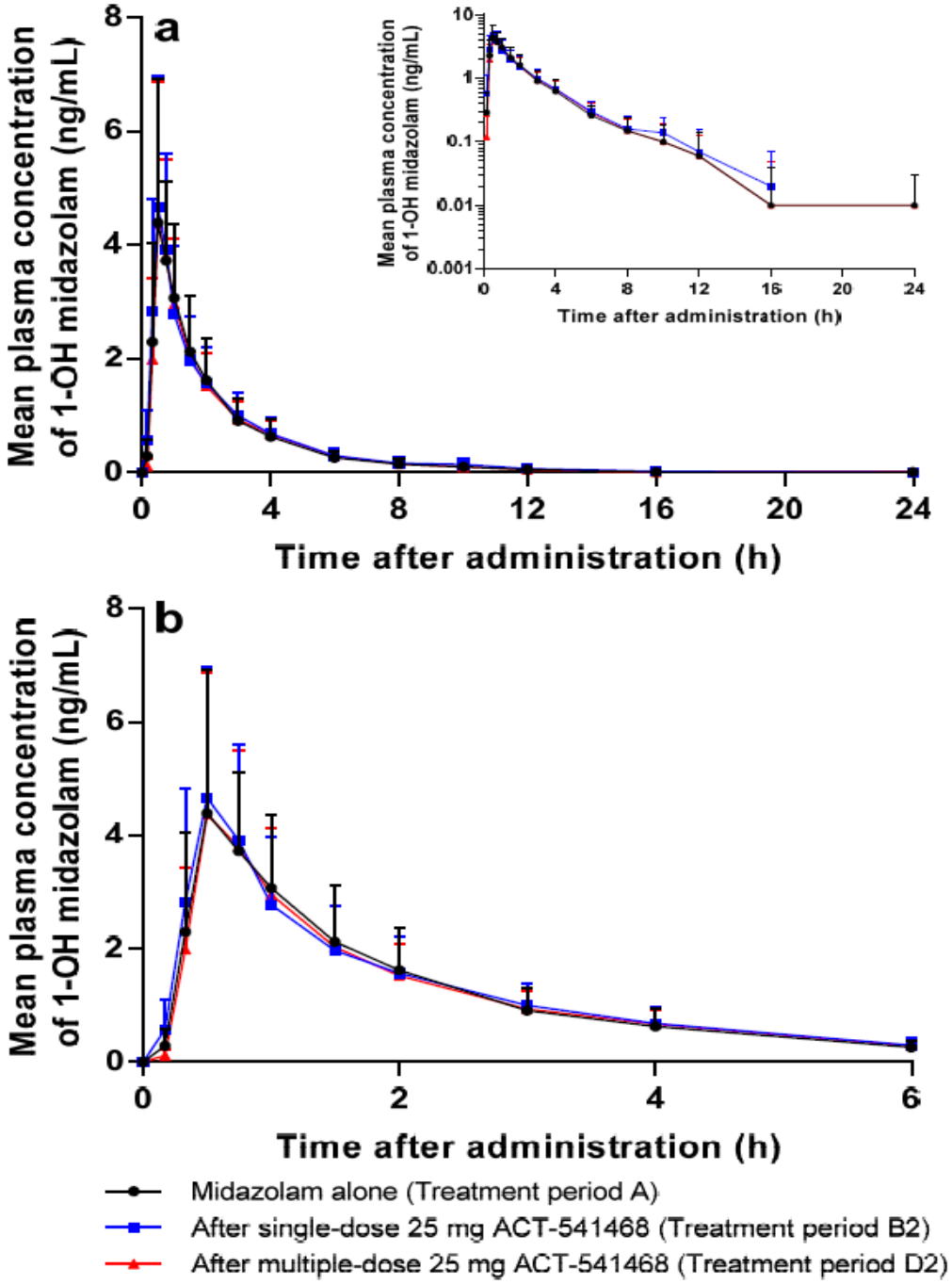
- ミダゾラムの C_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24} は、投与期 D2 の方がわずかに低く、幾何平均の比（投与期 D2／投与期 A）（90% CI）は C_{max} が 0.9360（0.8348～1.0496）、$t_{1/2}$ が 0.8764（0.7811～0.9834）、AUC_{0-24} が 0.9750（0.9090～1.0459）であった。T_{max}［差の中央値（90% CI）：0.00（0.00～0.13）時間］はダリドレキサント投与の影響を受けなかった（表 1.4-6）。
- 1-OH ミダゾラムの C_{max} 及び $t_{1/2}$ は、投与期 D2 の方がわずかに低かったのに対して、AUC_{0-24} はわずかに高く、幾何平均の比（投与期 D2／投与期 A）（90% CI）は C_{max} が 0.9817（0.8386～1.1492）、$t_{1/2}$ が 0.8933（0.7030～1.1350）で、AUC_{0-24} が 1.0076（0.8992～1.1291）であった。T_{max}［差の中央値（90% CI）：0.00（0.00～0.13）時間］はダリドレキサント投与の影響を受けなかった（表 1.4-7）。

図 1.4-4. ミダゾラム単剤投与時（投与期 A）、ダリドレキサント単回投与 1 時間後にミダゾラム投与時（投与期 B2）及びダリドレキサント反復投与後にミダゾラム投与時（投与期 D2）のミダゾラムの血漿中濃度推移（算術平均 ± SD）［線形目盛（a：0～24 時間、b：0～6 時間）及び片対数目盛、n = 20］（AC-078-104 試験、Per protocol set）



ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Figure 11-2

図 1.4-5. ミダゾラム単剤投与時（投与期 A）、ダリドレキサント単回投与 1 時間後にミダゾラム投与時（投与期 B2）及びダリドレキサント反復投与後にミダゾラム投与時（投与期 D2）の 1-OH ミダゾラムの血漿中濃度推移（算術平均 ± SD）［線形目盛（a：0～24 時間、b：0～6 時間）及び片対数目盛、n = 20］（AC-078-104 試験、Per protocol set）



ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Figure 11-3

表 1.4-5. ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの主な薬物動態パラメータの要約（投与期別）（AC-078-104 試験、Per protocol set）

	パラメータ (単位)	統計値	投与期A (ミダゾラム単剤)	投与期B2 (ダリドレキサント単回投与、ミダゾラム併用)	投与期D2 (ダリドレキサント反復投与、ミダゾラム併用)
ミダゾラム	T_{max} (h)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
		中央値	0.50	0.50	0.50
		最小値, 最大値	0.3, 1.0	0.3, 0.8	0.5, 1.0
	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
		幾何平均	12.12	14.51	11.34
		幾何平均の95% CI	10.29, 14.26	12.30, 17.12	9.45, 13.61
	AUC_{0-24} (ng·h /mL)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
		幾何平均	28.13	31.09	27.42
		幾何平均の95% CI	23.61, 33.51	26.13, 36.99	22.71, 33.12
	$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
		幾何平均	5.23	5.51	4.59
		幾何平均の95% CI	4.14, 6.62	4.55, 6.67	3.74, 5.62
1-OHミダゾラム	T_{max} (h)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
		中央値	0.50	0.50	0.50
		最小値, 最大値	0.5, 1.0	0.3, 0.8	0.5, 1.0
	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
		幾何平均	4.36	4.58	4.28
		幾何平均の95% CI	3.59, 5.30	3.72, 5.64	3.43, 5.35
	AUC_{0-24} (ng·h /mL)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
		幾何平均	8.08	8.48	8.14
		幾何平均の95% CI	6.60, 9.89	6.90, 10.42	6.76, 9.81
	$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	20/0	20/0	20/0
		幾何平均	3.67	3.69	3.28
		幾何平均の95% CI	2.55, 5.30	2.78, 4.90	2.40, 4.50

投与期 A：ミダゾラム 2 mg を単剤投与、投与期 B2：ダリドレキサント 25 mg の単回投与から 1 時間後にミダゾラム 2 mg を投与、投与期 D2：ダリドレキサント 25 mg を反復投与後、ミダゾラム 2 mg + ダリドレキサント 25 mg を併用投与
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 11-3 改変

表 1.4-6. ミダゾラムの薬物動態パラメータに及ぼすダリドレキサントの影響の評価（AC-078-104 試験、Per protocol set）

	パラメータ (単位)	統計値	ダリドレキサント 単回投与	ダリドレキサント 反復投与
ミダゾラム	T_{max} (h)	N／欠測	20/0	20/0
		差の中央値：投与期B2 – 投与期A又は投与期D2 – 投与期A	0.00	0.00
		中央値の90% CI	−0.13, 0.00	0.00, 0.13
		p値 (Wilcoxon検定)	0.4980	0.2891
	C_{max}	N／欠測	20/0	20/0
		幾何平均の比：投与期B2／投与期A又は投与期D2／投与期A	1.1979	0.9360
		比の90% CI	1.0716, 1.3391	0.8348, 1.0496
		p値	0.0114	0.3309
	AUC_{0-24}	N／欠測	20/0	20/0
		幾何平均の比：投与期B2／投与期A又は投与期D2／投与期A	1.1054	0.9750
		比の90% CI	1.0274, 1.1893	0.9090, 1.0459
		p値	0.0287	0.5409
	$t_{1/2}$	N／欠測	20/0	20/0
		幾何平均の比：投与期B2／投与期A又は投与期D2／投与期A	1.0532	0.8764
		比の90% CI	0.9265, 1.1971	0.7811, 0.9834
		p値	0.4930	0.0624

投与期 A：ミダゾラム 2 mg を単剤投与、投与期 B2：ダリドレキサント 25 mg の単回投与から 1 時間後にミダゾラム 2 mg を投与、投与期 D2：ダリドレキサント 25 mg を反復投与後、ミダゾラム 2 mg + ダリドレキサント 25 mg を併用投与
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 11-4 改変

表 1.4-7. 1-OH ミダゾラムの薬物動態パラメータに及ぼすダリドレキサントの影響の評価（AC-078-104 試験、Per protocol set）

	パラメータ (単位)	統計値	ダリドレキサント単回投与	ダリドレキサント反復投与
1-OHミダゾラム	T_{max} (h)	N／欠測	20/0	20/0
		差の中央値：投与期B2 − 投与期A (阻害) 又は投与期D2 − 投与期A	0.00	0.00
		中央値の90% CI	−0.13, 0.00	0.00, 0.13
		p値 (Wilcoxon検定)	0.1563	1.0000
	C_{max}	N／欠測	20/0	20/0
		幾何平均の比：投与期B2／投与期A又は投与期D2／投与期A	1.0496	0.9817
		比の90% CI	0.9277, 1.1875	0.8386, 1.1492
		p値	0.5058	0.8417
	AUC_{0-24}	N／欠測	20/0	20/0
		幾何平均の比：投与期B2／投与期A又は投与期D2／投与期A	1.0497	1.0076
		比の90% CI	0.9824, 1.1215	0.8992, 1.1291
		p値	0.2211	0.9094
	$t_{1/2}$	N／欠測	20/0	20/0
		幾何平均の比：投与期B2／投与期A又は投与期D2／投与期A	1.0042	0.8933
		比の90% CI	0.7947, 1.2690	0.7030, 1.1350
		p値	0.9754	0.4253

投与期 A：ミダゾラム 2 mg を単剤投与、投与期 B2：ダリドレキサント 25 mg の単回投与から 1 時間後にミダゾラム 2 mg を投与、投与期 D2：ダリドレキサント 25 mg を反復投与後、ミダゾラム 2 mg + ダリドレキサント 25 mg を併用投与
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 11-5 改変

1.4.2.2.3.3 ダリドレキサント反復投与後のダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）の薬物動態

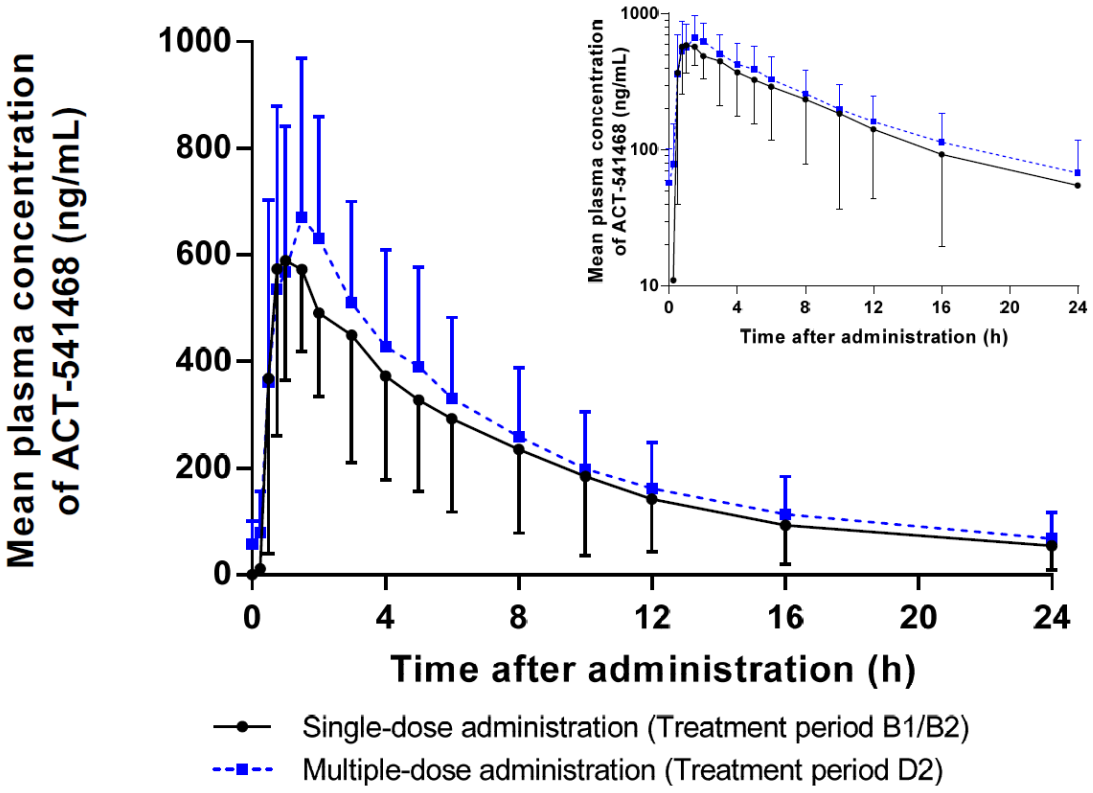
血漿中ダリドレキサントのトラフ濃度（投与前）の算術平均（95% CI）は、Day 5（反復投与の 2 日目）の 70.06（45.25～94.87）ng/mL から Day 8 の 57.40（36.86～77.94）ng/mL へと変化した（モジュール 5.3.3.4.2 Table 15-8）。このことは、血漿中ダリドレキサント濃度は反復投与の 2 日目に定常状態に達したことを示している（図 1.4-7）。

反復投与時のダリドレキサントの血漿中濃度推移を単回投与時と比較したところ、蓄積は認められなかった。蓄積の指標は、AUC_{0-24} の幾何平均の比から推定し、Day 1 及び Day 5 で 1.16 であった。

反復投与後、ダリドレキサントの血漿中濃度推移は吸収が早いことを特徴とし、血漿中ダリド

レキサント濃度は T_{max} の中央値（範囲）は 1.25（0.5～3.0）時間で C_{max}［幾何平均（95% CI）：782.76（655.13～935.24）ng/mL］に達した（図 1.4-6、表 1.4-3）。ダリドレキサントは血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）は 8.50（7.18～10.06）時間であった。AUC_{0-24} の幾何平均（95% CI）は 4916.88（3923.52～6161.73）ng·h/mL であった（表 1.4-3 及びモジュール 5.3.3.4.2 Table 15-9）。

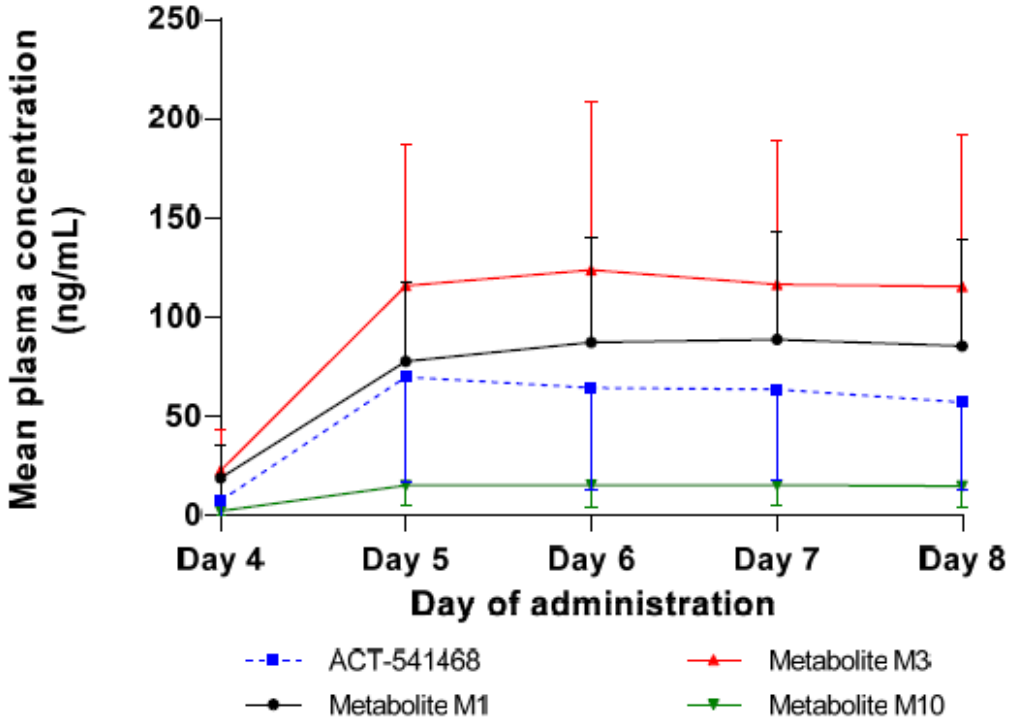
図 1.4-6. 単回投与後（投与期 B1/B2）及び反復投与後（投与期 D2）のダリドレキサントの血漿中濃度推移（算術平均 +/- SD）（線形目盛及び片対数目盛、n = 20）（AC-078-104 試験、Per protocol set）



ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Figure 11-4

ダリドレキサントの代謝物のトラフ濃度（投与前）の算術平均は、未変化体と同じく、代謝物の濃度が反復投与の 2 日目に定常状態に達することを示している（図 1.4-7）。

図 1.4-7. ダリドレキサントを反復投与後（Day 4～8）のダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）の血漿中トラフ濃度（算術平均 +/– SD）（n = 20）（AC-078-104 試験、Per protocol set）

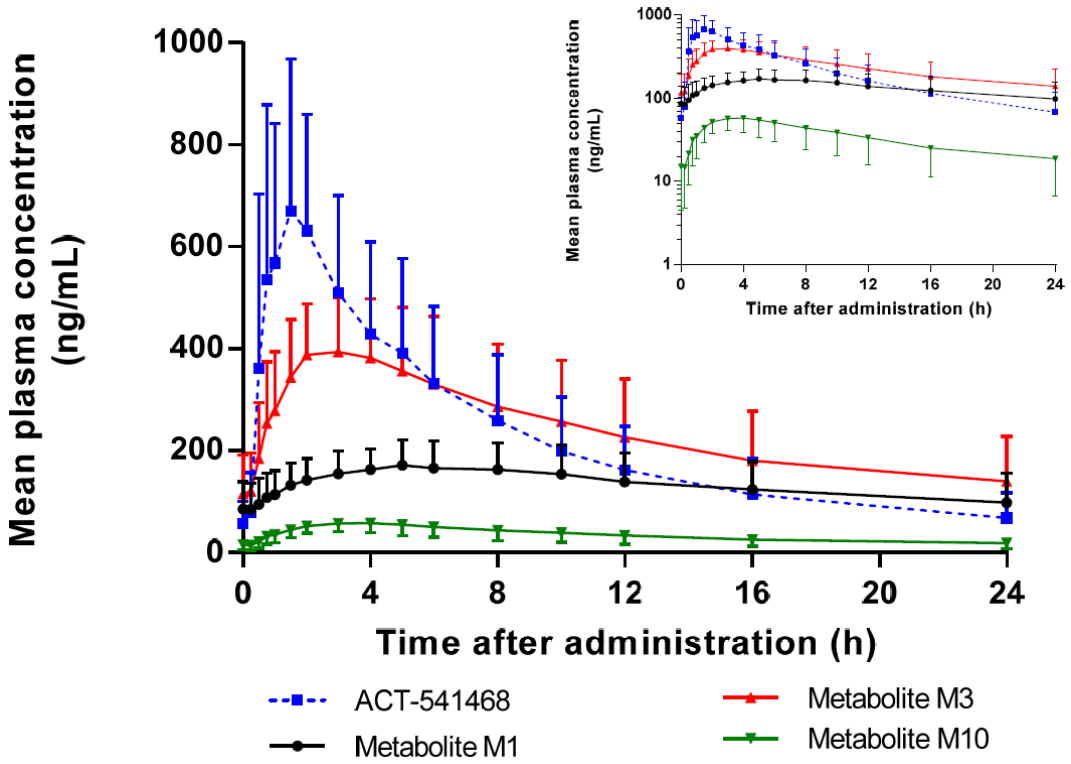


ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Figure 11-5

ダリドレキサントを反復投与後、ダリドレキサントの代謝物の血漿中濃度推移は未変化体と異なっていた（図 1.4-8）。ダリドレキサントの代謝物の C_{max} は未変化体と比べて低く、高い順に M3（未変化体の 52%）、M1（未変化体の 22%）、M10（未変化体の 7.4%）であった（図 1.4-8、表 1.4-8）。T_{max} の中央値は未変化体の 1.25 時間（範囲：0.5～3.0 時間）よりも長く、M3 が 3.00 時間（範囲：1.5～5.0 時間）、M10 が 3.00 時間（範囲：2.0～5.0 時間）、M1 が 5.00 時間（範囲：3.0～10.0 時間）であった（図 1.4-8、表 1.4-8）。

ダリドレキサントの代謝物の $t_{1/2}$ は未変化体よりも長かったが、CV_{ln} に基づくばらつきが大きく、$t_{1/2}$ の幾何平均は、ダリドレキサントが 8.5 時間（CV_{ln}：37.17%）、M1 が 21.6 時間（CV_{ln}：95.07%）、M3 が 15.4 時間（CV_{ln}：55.96%）、M10 が 14.1 時間（CV_{ln}：70.91%）であった（図 1.4-8、表 1.4-8 及びモジュール 5.3.3.4.2 Table 15-20）。M3 の AUC_{0-24}（未変化体の 106%）は未変化体と同程度であったが、M1 及び M10 の AUC_{0-24}（それぞれ未変化体の 61%及び 15%）は未変化体よりも低かった（図 1.4-8、表 1.4-8）。

図 1.4-8. ダリドレキサントを反復投与後のダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）の血漿中濃度推移（算術平均 +/- SD）（線形目盛及び片対数目盛、n = 20）（AC-078-104 試験、Per protocol set）



ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Figure 11-6

表 1.4-8. ダリドレキサント 25 mg を反復投与後（Day 8、投与期 D2）のダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）の主な薬物動態パラメータの要約（AC-078-104 試験、Per protocol set）

パラメータ (単位)	統計値	ダリドレキサント	M1	M3	M10
T_{max} (h)	N／欠測	20/0	20/0	20/0	20/0
	中央値	1.25	5.00	3.00	3.00
	最小値, 最大値	0.5, 3.0	3.0, 10.0	1.5, 5.0	2.0, 5.0
C_{max} (ng/mL)	N／欠測	20/0	20/0	20/0	20/0
	幾何平均	782.8	169.9	403.6	58.2
	幾何平均の95% CI	655.1, 935.2	150.0, 192. 5	356.3, 457.1	50.1, 67.4
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	20/0	20/0	20/0	20/0
	幾何平均	4917	2989	5216	742
	幾何平均の95% CI	3924, 6162	2478, 3607	4195, 6484	585, 943
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	20/0	20/0	20/0	20/0
	幾何平均	8.5	21.6	15.4	14.1
	幾何平均の95% CI	7.2, 10.1	14.9, 31.5	12.1, 19.7	10.5, 19.0

AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 11-6 改変

1.4.2.3 安全性

1.4.2.3.1 治験薬の曝露量

1.4.2.3.1.1 治験薬への曝露

全 20 例が治験実施計画書どおり治験薬の投与を受けた。

ただし、投与期 C（食後にダリドレキサントを投与）では、被験者[redacted]及び[redacted]に提供する高脂肪・高カロリー食（朝食）の一部を変更したが、変更した食事は炭水化物と脂肪の割合に関して、Food and Drug Administration（FDA）の”Guidance for industry, food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies” [FDA 2002]及び European Medicines Agency の”Guideline on the investigation of drug interactions” [EMA 2012]の要件に準拠していたため、これらを治験実施計画書からの逸脱とはみなさなかった。治験依頼者は直ちにこれらの報告を受けた。

1.4.2.3.1.2 試験期間中の併用薬の使用

4 例に併用薬が投与された：

- Day 1（投与期 A）に頭痛の治療のため、被験者[redacted]及び[redacted]にはアセトアミノフェン 500 mg が、被験者[redacted]にはアセトアミノフェン 1000 mg が単回経口投与された。
- Day 9 の夜（投与期 D2）に背部痛の治療のため、被験者[redacted]には自宅にてアセチルサリチル酸 500 mg が単回経口投与された。

1.4.2.3.2 有害事象

1.4.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

全体として、被験者の 100.0%（20/20 例）で治験薬との因果関係を問わず、130 件の有害事象の発現が報告された（投与期ごとの事象数の詳細を表 1.4-9）。

有害事象の発現が原因で治験薬の投与又は試験を中止した被験者はいなかった。試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

最も多く報告された有害事象は、傾眠及び頭痛であった。

傾眠は全被験者で 119 件、各投与期で 1 件以上報告された。

- 投与期 A（ミダゾラム 2 mg を単回投与）：12 例で 12 件
- 投与期 B1（ダリドレキサント 25 mg を単回投与）：1 例で 1 件
- 投与期 B2（ダリドレキサント 25 mg 投与の 1 時間後にミダゾラム 2 mg を投与）：17 例で 17 件
- 投与期 C（食後にダリドレキサント 25 mg を単回投与）：17 例で 17 件
- 投与期 D1（ダリドレキサント 25 mg を反復投与）：19 例で 51 件
- 投与期 D2（ミダゾラム 2 mg + ダリドレキサント 25 mg を併用投与）：19 例で 21 件

全体として、重症度は 39 件が軽度、80 件が中等度と判定された。119 件の傾眠はいずれも治験担当医師により治験薬（ダリドレキサント単剤投与、ミダゾラム単剤投与又はミダゾラム + ダリドレキサント併用投与）と関連ありと判断された。傾眠はダリドレキサント及びミダゾラム両薬剤の予想された作用であった。

頭痛は被験者の 25.0%（5/20 例）で 5 件が報告され、いずれの事象も投与期 A（ミダゾラム 2 mg を投与後）で報告された（表 1.4-9）。3 件は併用薬を必要とした（詳細を 1.4.2.3.1.2 項に示した）。重症度は、3 件が軽度、2 件が中等度と判定された。4 件がミダゾラム 2 mg 投与と関連あり、1 件が関連なしと判断された。頭痛はミダゾラムの望ましくない作用である。

起立性めまい（PT：体位性めまい）が被験者 [redacted] で、Day 6［投与期 D1（ダリドレキサント 25 mg を反復投与）］に報告された。本事象の重症度は軽度と判定され、治験担当医師によりダリドレキサント投与と関連なしと判断された。

左親指の異常感覚が被験者 [redacted] で、投与期 D1（ダリドレキサント 25 mg を反復投与）、Day 7 に実施した 24 時間 PK 用採血時に報告された。本事象の重症度は軽度と判定され、治験担当医師により治験薬投与と関連なしと判断された。

同被験者で左親指の感覚鈍麻が、Day 9（投与期 D2）に治験実施施設から退院した後に報告された。本事象は EOS 時には回復していなかったが、回復するまで治験スタッフにより適切に追跡調査（電話による安全性フォローアップ）が行われた。本事象の重症度は軽度と判定され、治験担当医師により治験薬投与と関連なしと判断された。

悪心及びその後の下痢が被験者 [redacted] で報告された。悪心は、投与期 B1 に絶食下でダリドレキサント 25 mg 投与後に発現し、投与期 B2 のミダゾラム 2 mg 投与後に回復した。下痢は、ミダゾラム投与後に発現した。両事象の重症度は軽度と判定され、治験担当医師により治験薬投与と

関連ありと判断された（悪心は以前、ダリドレキサント投与時に報告されている）。

背部痛が被験者[redacted]で、投与期 D2 の Day 9 に治験実施施設から退院した後に報告された。本事象は併用薬を必要とした（詳細を 1.4.2.3.1.2 項に示した）。本事象の重症度は中等度と判定され、治験担当医師により治験薬投与と関連なしと判断された。

表 1.4-9. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（発現割合順）（AC-078-104 試験、All-treated set）

	投与期A (N = 20)			投与期B1 (N = 20)			投与期B2 (N = 20)			投与期C (N = 20)			投与期D1 (N = 20)			投与期D2 (N = 20)			全体 (N = 20)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1件以上のAEが発現した被験者数		14	70.0		2	10.0		17	85.0		17	85.0		19	95.0		19	95.0		20	100.0
AEの件数	17			2			18			17			53			23			130		
傾眠	12	12	60.0	1	1	5.0	17	17	85.0	17	17	85.0	51	19	95.0	21	19	95.0	119	20	100.0
頭痛	5	5	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	5	25.0
体位性めまい	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	-	-	-	1	1	5.0
異常感覚	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	-	-	-	1	1	5.0
感覚鈍麻	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	5.0
下痢	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0
悪心	-	-	-	1	1	5.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0
背部痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0	1	1	5.0

投与期 A：ミダゾラム 2 mg を単回投与、投与期 B1：ダリドレキサント 25 mg を単回投与、投与期 B2：ダリドレキサント 25 mg を投与から 1 時間後にミダゾラム 2 mg を投与、投与期 C：食後にダリドレキサント 25 mg を単回投与、投与期 D1：ダリドレキサント 25 mg を反復投与（5 日間）、投与期 D2：ミダゾラム 2 mg + ダリドレキサント 25 mg を併用投与
AE：有害事象、N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、%：被験者の割合
基本語は MedDRA version 19.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 12-1 改変

1.4.2.3.2.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験中に、死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象は発現しなかった。

1.4.2.3.3 臨床検査

1.4.2.3.3.1 血液学的検査

血液学的検査値を Day 9（投与期 D2 の最終日）とベースラインで比較したところ、要約統計量からは、血液学的検査値の平均値に及ぼす治験薬投与の臨床的に意味のある影響は全投与期（投与期 A～D2）で認められなかった。

20 例中 11 例に正常範囲外の血液学的検査値が 1 件以上認められた。これらの検査値は偶発的なもので、治験薬投与に関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.4.2.3.3.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査値を Day 9（投与期 D2 の最終日）とベースラインで比較したところ、要約統計量からは、血液生化学的検査値の平均値に及ぼす治験薬投与の臨床的に意味のある影響は全投与期（投与期 A～D2）で認められなかった。

20 例中 18 例に正常範囲外の血液生化学的検査値が 1 件以上認められた。これらの検査値は偶発的なもので、治験薬投与に関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.4.2.3.3.3 尿検査

治験薬投与による臨床的に意味のある検査値への影響はなく、そのため、検査項目に関連する有害事象が eCRF に記録されることはなかった。

1.4.2.3.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察所見

1.4.2.3.4.1 バイタルサイン

検査値のほとんどは正常範囲内であった。予定どおり実施された評価時点で認められた正常範囲外の測定値のうち、治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたものはなかった。

要約統計量から、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化量の平均値は生理的変動範囲内にあることが示された。

食後投与を除き、ほとんどの被験者で、ダリドレキサント単剤投与、ミダゾラム単剤投与及びミダゾラム＋ダリドレキサント併用投与 1 時間後は、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数がわずかに低くなった。

これは、ダリドレキサント及びミダゾラムの薬力学的作用［傾眠（詳細を 1.4.2.3.2.1 項に示した）］及び治験実施計画書で規定されている治験薬投与 4 時間後の安静位が原因である可能性がある。上記所見のうち、治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたものはなかった。

1.4.2.3.4.2 体重及び体格指数

スクリーニング時及び EOS 時に体重を測定した。試験期間を通して体重に臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

1.4.2.3.4.3 心電図所見

測定値の平均値及びベースラインからの変化量の平均値からは、ECG 測定値（心拍数、QRS 時間、PQ 間隔、QT 間隔、QTcB 及び QTcF）に及ぼす治験薬投与の臨床的に意味のある影響は全投与期（投与期 A～D2）で認められなかった。

全体として、20 例中 3 例（15.0%）に治験薬投与下で発現した、それぞれ異なる ECG 異常所見が認められた（表 1.4-10）：

- 被験者 [redacted] で EOS 時に心房性期外収縮が認められた。本所見は一般的な心臓不整脈であり、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。
- 被験者 [redacted] で EOS 時に QTcB 延長（472 ms。正常範囲：450 ms 以下）が認められた。本所見は、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断され、eCRF にコメントが示された。翌日、ECG を再検査したところ、正常（QTcB：429 ms）であった。
- 被験者 [redacted] で Day 9（投与期 D2 でミダゾラム 2 mg +ダリドレキサント 25 mg の併用投与から 24 時間後）に洞性徐脈が認められた。心拍数は 45 bpm（正常範囲：50～100 bpm）で、臨床症状を伴わなかった。本所見は、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。EOS 時（2 日後）の心拍数は 70 bpm であった。

表 1.4-10. 治験薬投与下で発現した心電図異常所見の要約（発現割合順）（AC-078-104 試験、All-treated set）

	全体 (N = 20)		
基本語	ABNs	n	%
1件以上のECG異常所見が発現した被験者数		3	15.0
ECG異常の件数	3		
心房性期外収縮	1	1	5.0
QTcB延長	1	1	5.0
洞性徐脈	1	1	5.0

ABN：治験薬投与下で発現した ECG 異常所見数、ECG：心電図、N：母集団内の被験者数、n：発現した被験者数、QTcB：Bazett 式で補正した QT 間隔、%：被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.4.2 Table 12-2 改変

1.4.3 結論

- FDA 基準の高脂肪・高カロリー食（朝食）を摂取することにより、ダリドレキサント（25 mg を投与）の T_{max} は 1.88 時間延長し、吸収速度は影響を受けたが（C_{max} が 24.2%低下）、吸収量は影響を受けなかった（AUC_{0-24} への影響は認められず）。食事摂取によりダリドレキサントの作用が遅れる可能性がある。
- 健康成人男性を対象にした本試験では、ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラムの PK は、ダリドレキサント 25 mg の単回投与及び反復投与による影響を受けなかった。そのため、チトクローム P450（CYP）3A4 の基質を用量調節せず、ダリドレキサントと併用することが可能である。
- ダリドレキサントを反復投与後、ダリドレキサントの代謝物では M3 が最も多く存在し、AUC_{0-24} はダリドレキサントと同程度であった。M1 及び M10 は M3 よりも少なく、AUC_{0-24} はそれぞれダリドレキサントの 61%及び 15%であった。ダリドレキサントと同様に、3 つの代謝物に関しても反復投与後の蓄積は認められなかった。
- 有害事象及びその他の安全性データ（バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値）より、ダリドレキサント単剤投与（食後及び絶食下、並びに単回投与及び反復投与）、ミダゾラム単剤投与及びミタゾラムとダリドレキサントの併用投与は安全で、忍容性が良好であった。

1.4.4 参考文献

[FDA 2002] FDA. Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. December. 2002 Dec.
Available from: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Food-Effect-Bioavailability-and-Fed-Bioequivalence-Studies.pdf

[EMA 2012] EMA. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012 Jun 21.
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf

1.5 AC-078-105 試験（モジュール 5.3.3.3.1）

1.5.1 試験方法

治験の標題	日本人及び白人の健康成人を対象に、ダリドレキサントを単回投与及び反復投与した際の忍容性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討する単一施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験		
実施国	オランダ		
治験期間	2017 年 3 月 15 日～2017 年 4 月 26 日	臨床試験の相	1
目的	主要目的： • 日本人及び白人の健康成人の男性及び女性にダリドレキサントを単回投与及び反復投与した際の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）特性を比較評価する • 日本人及び白人の健康成人の男性及び女性にダリドレキサントを単回投与及び反復投与した際の忍容性及び安全性を評価する		
試験デザイン	単一施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、第 1 相試験		
方法	試験デザインを図 1.5-1 に示した。 スクリーニング期： 男性及び妊娠する可能性のない女性の場合は、スクリーニング期を治験薬初回投与の前 3～21 日以内とした。妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング期を治験薬初回投与の前 11～28 日とした。スクリーニング期にはスクリーニング評価及び PD 研修期間を含めた。 治験薬投与期及び観察期： 被験者は Day –1 の夕方から Day 7 の朝［試験終了（EOS）］まで治験実施施設に入院した。 ダリドレキサントの用量は 25 及び 50 mg の 2 用量を計画した。25 mg 群から開始し、2 用量をそれぞれの新たな被験者群で検討した。1 用量につき、8 例の日本人／白人被験者にダリドレキサントを経口投与し、2 例の日本人／白人被験者にダリドレキサントと外観が同一のプラセボを経口投与した。PK 及び PD のプロファイルにおいて、白人と日本人で臨床的に意味のある違いが認められた場合は、50 mg 群の完了後に、新たな被験者群（日本人 10 例及び白人 10 例）を対象に、10 mg の追加投与も可能とした。 Day 1～Day 5 の朝に絶食下で治験薬を 1 日 1 回反復投与し、その後、被験者を治験実施施設に入院下で 48 時間の観察期を設けた。 Day 1 及び Day 5 には、治験薬投与後、それぞれ 24 時間及び 48 時間まで薬物動態プロファイルを評価した。両日ともに、投与 10 時間後まで PD を評価した。 試験終了来院：		

	Day 7 の朝、すなわち治験薬最終投与 48 時間後に EOS 検査を行った。治験薬投与を早期中止した場合は、ダリドレキサントの最終投与 2～7 日後に EOS を来院下で行った。 治験薬投与後の安全性フォローアップ： 治験薬投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者に対し、EOS 又は治験薬投与中止 30～40 日後に安全性フォローアップの電話連絡を行った。
被験者数	目標症例数：2 つの用量群のそれぞれで日本人 10 例、白人 10 例の男女（男女比 1：1）、計 40 例 解析対象症例数：41 例
選択基準	適格被験者は、以下に示すすべての選択基準を満たした者とした。 • 試験に必要な手順を実施する前に同意書に署名した者 • スクリーニング時に 20 歳以上 50 歳以下の健康な男女 • 妊娠可能な女性は、以下に示す基準を満たした者 – スクリーニング時に妊娠血清検査結果が陰性 – Day 1 に妊娠尿検査結果が陰性 – （スクリーニングから全試験期間中及び治験薬最終投与後 90 日以上の期間）に信頼性の高い避妊法を一貫して、かつ正しく使用することに同意した者 • スクリーニング時の身体検査で臨床的に意味のある所見が認められない者 • スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 26.0 kg/m^2 以下の者 • スクリーニング時及び Day 1 の治験薬投与前に、仰臥位で 5 分経過後に左右いずれかの腕で測定した収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 45～90 bpm である者 • スクリーニング時及び Day 1 の治験薬投与前に、仰臥位で 5 分経過後に測定した 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に意味のある異常所見が認められない者 • スクリーニング時の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査の結果において、臨床的に意味のある正常範囲からの逸脱がない者 • スクリーニング時及び Day –1 の尿検査結果及びアルコール呼気検査結果が陰性の者 • オランダ語、英語又は日本語で治験担当医師と良好な意思疎通が可能であり、試験の要件を理解し、遵守できる者 • 白人又は日本人であること

	日本人被験者のみ： • ネイティブ日本人の家系（両親／祖父母が日本人の家系） • （スクリーニング来院時）10 年を超えて日本国外に居住していない者 • 日本から移住した場合、生活様式が著しく変化していない者
除外基準	適格被験者は、以下の除外基準のいずれにも該当しない者とした。 • ダリドレキサント若しくは同じ薬効分類の薬剤、又はこれらの薬剤に含まれる添加剤に過敏であることが明らかな者 • 過去に本治験薬に曝露した者 • 天然ゴム、ラテックスに対する過敏症又はアレルギーを示すことが明らかな者 • 治験薬の吸収、分布、代謝、又は排泄に影響する可能性がある疾患及び／又は外科的若しくは内科的状態（虫垂切除及びヘルニア切除は許容し、胆嚢切除は許容しない）の既往又は臨床所見を有する者 • 重要な失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往を有する者 • スクリーニング時に Modified Swiss Narcolepsy Scale 総スコアが 0 未満である者又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往を有する者 • いずれの腕の静脈も静脈内穿刺に適さない者（例：静脈の特定、アクセス、穿刺が困難、又は穿刺中若しくは穿刺後に静脈が破裂傾向にある者） • スクリーニングの前 3 年以内のアルコール依存症又は薬物乱用の既往又は臨床所見を有する者 • スクリーニング時に 1 日 800 mg 以上の過剰なカフェインを摂取している者（1 杯のコーヒーは約 100 mg、1 杯の茶又はグラス 1 杯のコーラは約 40 mg、1 缶の Red Bull は約 80 mg のカフェインを含む） • スクリーニングの前 3 ヵ月以内にニコチンを摂取した者（例：喫煙、ニコチンパッチ、ニコチンチューイングガム又は電子タバコ）及びスクリーニングから EOS までニコチン摂取を控えることができない者 • スクリーニングの前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者、又はスクリーニングの前 1 年以内に治験薬を投与する試験に 5 試験以上参加した者 • 処方薬（あらゆる種類のワクチンを含む）又は市販薬（セントジョーンズワートなどの漢方薬、ホメオパシー製剤、ビタミン

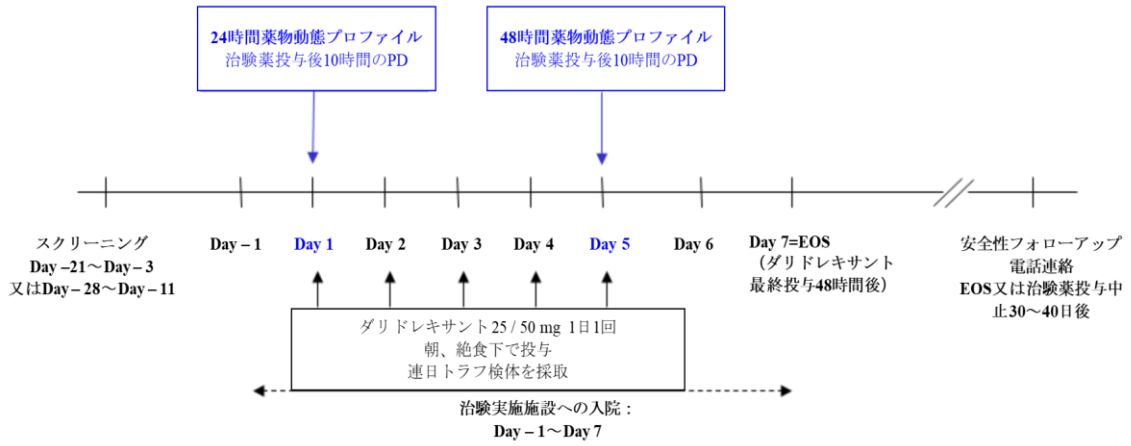
	剤及びミネラル剤を含む）を治験薬初回投与の前 2 週間以内又は消失半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に使用した者 • スクリーニングの前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の血液を失った者 • スクリーニング時に肝炎の血清学的検査の結果が陽性であった者（ただし、ワクチン接種を受けた者又は肝炎の既往があるが治癒した者は除く） • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルスの血清学的検査の結果が陽性の者 • 治験の全手順への参加又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす可能性がある環境又は状態にあると治験担当医師が判断した者 • スクリーニング時に法的責任能力がない者、又は法的責任能力に制限がある者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	被験薬：ダリドレキサント 25 mg のハードゼラチンカプセル 用法・用量：Day 1 から Day 5 の朝に絶食下でダリドレキサント 25 又は 50 mg を 1 回経口投与
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	対照薬：ダリドレキサントカプセルと外観が同一のプラセボカプセル 用法・用量：ダリドレキサントと同じ投与レジメンにより経口投与
評価基準	薬物動態： Day 1： • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 終末相消失半減期（$t_{1/2}$） • 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-8}） • 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}） • 用量比例性 Day 5： • C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-8}、AUC_{0-24} • 用量比例性 • 累積係数（AI） • ダリドレキサントの主要代謝物 M1、M3 及び M10 の C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-24} 薬力学 Day 1 及び Day 5 に実施した以下の評価項目のベースラインから各測定時点までの変化量：

	• Body sway［前後方向の揺れ（mm/2 分）］ • Saccadic peak velocity • Adaptive tracking performance • 主観的な Alertness、Calmness 及び Mood に関して、Bond and Lader に従った視覚的アナログ尺度（VAS） • ナルコレプシー質問票 安全性 • バイタルサイン（仰臥位での血圧及び脈拍数）、体温及び体重のベースラインから各測定時点までの変化量 • ECG 検査値のベースラインから各測定時点までの変化量 • 尿検査を含む臨床検査値のベースラインから各測定時点までの変化量 • EOS までの治験薬投与下で発現した ECG 異常所見 • EOS までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） • 治験薬初回投与から EOS までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象
症例数の設定根拠	AC-078-102 試験のデータを用いたシミュレーションに基づくアプローチにより、C_{max} 及び AUC_{0-24} において特定の差を検出する確率を推定した。これらの結果に基づき、2 つの人種群間で、C_{max} 及び AUC_{0-24} の両者に関して、幾何平均における約 25%の相対的差異を検出力 80%、対象被験者数 8 例で検出可能であった。
統計手法	精度推定法を AUC_{0-24} 及び C_{max} の比較に適用した。C_{max} 及び AUC_{0-24} について、対数目盛での標準偏差（SD）をそれぞれ 0.33 及び 0.45 と仮定し［AC-078-102 試験（モジュール 5.3.3.1.2）の 25 mg 群の白人被験者データから推定］、人種群及び用量群ごとに評価可能な症例 8 例を用いて、対照群（白人）に対する被験群（日本人）の真の比における 90%信頼区間（CI）の下限及び上限は、C_{max} が約（0.81、1.23）、AUC_{0-24} が約（0.76、1.32）と推定された（推定比 1 の場合）。 解析対象集団 3 種類の解析対象集団を定義した。 All-treated set 本解析集団は、無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者から構成された。 Per protocol PK set 本解析集団は、All-treated set に含まれ、PK 評価項目に対する治験薬投与の評価に影響を及ぼす可能性が考えられる治験実施計画書から

	の逸脱（重大な治験実施計画書からの逸脱）がなかったすべての被験者から構成された。 Per protocol PD set 本解析集団は、All-treated set に含まれ、PD 評価項目に対する治験薬投与の評価に影響を及ぼす可能性が考えられる治験実施計画書からの逸脱（重大な治験実施計画書からの逸脱）がなかったすべての被験者から構成された。 薬物動態評価項目の解析 すべての PK 解析に Per protocol PK set を用いた。 • ダリドレキサント及び主要代謝物 M1、M3 及び M10（主要代謝物は Day 5 のみ）の C_{max}、T_{max}（幾何平均及びその 95% CI は算出せず）、AUC_{0-8}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ を、人種群、性別、用量及び被験者番号ごとに一覧表に示し、人種群、性別及び用量ごとに、算術平均、幾何平均、最小値、中央値、最大値、SD、標準誤差（SE）、総変動係数（CV）（%）、幾何 CV（%）、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を用いて要約した。 • AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ の対数変換値を、対数変換した SD とともに要約した。 • AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ について、日本人被験者と白人被験者の群間差を、白人を対照群とした幾何平均の比とその 90% CI を用いて検討した。T_{max} の人種群間差は、中央値の差とその 90% CI を用いて検討した（Hodges and Lehmann 型点推定）。また、AUC_{0-24} 及び C_{max} における日本人被験者と白人被験者の群間差について、これらの薬物動態パラメータを体重により補正して検討した。体重による補正のため、それぞれの数値は被験者の体重を乗じ、70 で除した。 • Day 1 及び Day 5 の $\log_e AUC_{0-24}$ 及び $\log_e C_{max}$ のデータにパワーモデルを適用し、ダリドレキサント用量全体で用量比例性を評価した。当該集団の傾きの平均値についての点推定値及び 90% CI を算出した。傾きの 90% CI が、［1+log(0.5)/log(r)、1+log(2)/log(r)］（ここで r = 高用量／低用量）の範囲内に完全に収まった場合、おおむね用量比例性ありと結論づけた。 • AUC_{0-24} の Day 5/Day 1 比に基づく AI は、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD 及び SE により要約した。 • 定常状態への到達は、トラフ濃度の時間的推移の目視による精査により判定した。 薬力学評価項目の解析

	すべての PD 解析に Per protocol PD set を用いた。 個々の PD データは、人種群、性別、用量及び被験者番号ごとに一覧表に示した。各評価時点で、PD 変数の絶対値及びベースラインからの変化量を算術平均、中央値、SD、SE、95% CI、最小値及び最大値により要約した。 PD 評価項目については、別途、人種、性別、用量、時点及び用量と時点の交互作用を固定効果とし、被験者及び被験者と時点の交互作用をランダム効果とし、ベースライン値（平均値）を共変量とした混合モデル分散分析により解析した。Day 1 と「定常状態」（Day 5）の状態の差異について、このモデルを使用して算出した。 安全性及び忍容性 安全性の解析には、All-treated set を用いた。安全性及び忍容性データは一覧表に示し、記述的に要約した。

図 1.5-1. 試験デザイン（AC-078-105 試験）



スクリーニングは、妊娠可能な女性で Day –28～Day –11、その他の被験者で Day –21～Day –3 に行った。
EOS：試験終了、PD：薬力学
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 9-1 改変

1.5.2 試験の結果

1.5.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.5.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を、表 1.5-1 に示した。計 41 例を 2 つの投与群（ダリドレキサント群 33 例、プラセボ群 8 例）に無作為割付けし、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。被験者 1 例（ダリドレキサント 25 mg 群の日本人被験者 1 例）は治験薬の投与を早期中止した。この中止した被験者の代わりに 1 例を補充した。治験薬の投与を中止した理由を 1.5.2.1.3 項に示した。全被験者

41 例が EOS 来院を完了した。

表 1.5-1. 被験者の内訳（AC-078-105 試験、All-treated set）

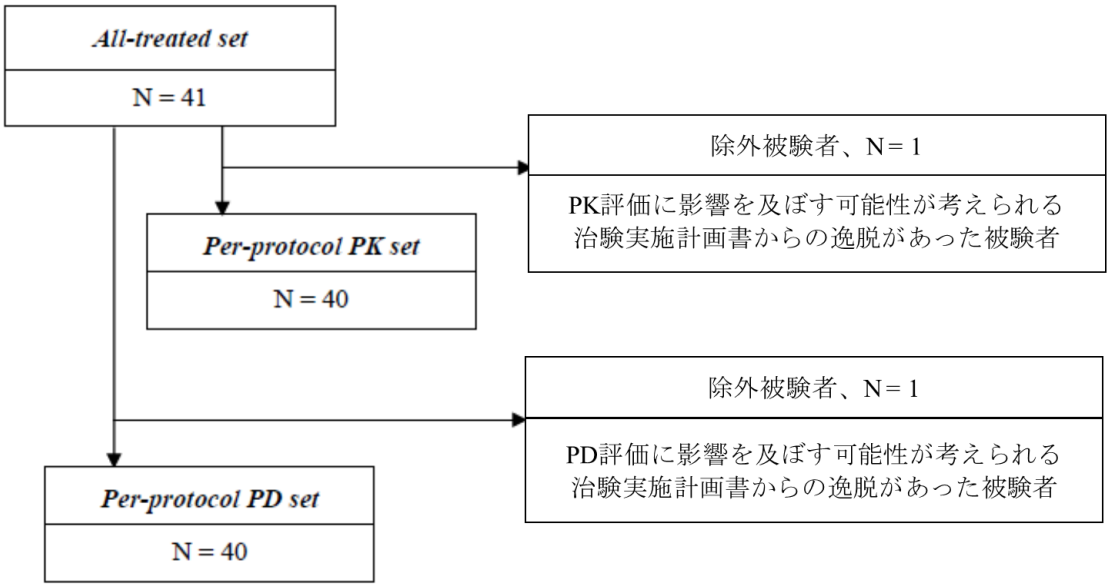
	日本人			白人		
	ダリドレキサント 25 mg (N = 9) n (%)	ダリドレキサント 50 mg (N = 8) n (%)	プラセボ (N = 4) n (%)	ダリドレキサント 25 mg (N = 8) n (%)	ダリドレキサント 50 mg (N = 8) n (%)	プラセボ (N = 4) n (%)
スクリーニングした被験者数	9	8	4	8	8	4
無作為割付けした被験者数	9	8	4	8	8	4
治験薬を投与した被験者数	9	8	4	8	8	4
試験を完了した被験者数	8 (88.9)	8 (100.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	4 (100.0)
試験を中止した被験者数	1 (11.1)	-	-	1 (12.5)	-	-
その他	-	-	-	1 (12.5)	-	-
被験者による中止	1 (11.1)	-	-	-	-	-
治験薬の投与を中止した被験者数	1 (11.1)	-	-	-	-	-
その他	1 (11.1)	-	-	-	-	-
Per protocol PK set	8 (88.9)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)
Per protocol PD set	8 (88.9)	8 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)

N：被験者数、n：該当する被験者数、%：被験者の割合、PD：薬力学、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 10-1 改変

1.5.2.1.2 解析対象集団

本試験において、無作為割付けされたすべての被験者（41 例）が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、全被験者が All-treated set に含まれた（図 1.5-2）。被験者 1 例が治験を早期中止し（1.5.2.1.3 項）、予定した主要な PK 血液検体採取及び PD 評価を実施しなかったため、Per protocol PK set 及び Per protocol PD set から除外した。

図 1.5-2. 解析対象集団（AC-078-105 試験）



N：被験者数、PD：薬力学、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 10-1 改変

1.5.2.1.3 早期中止

被験者 1 例（被験者[redacted]、日本人女性、25 mg 群）が、中等度の傾眠及び睡眠時麻痺、並びに軽度の突発的睡眠の報告後、Day 1 に治験薬投与の早期中止を決めた。この被験者は主要な PK 及び PD 評価が行われなかったため、Per protocol PK set 及び Per protocol PD set から除外した。

被験者[redacted]（白人女性、25 mg 群）は Day 5 終了後に試験を早期中止したが、EOS は Day 6 に行った。治験担当医師は電子症例報告書（eCRF）に「本被験者は自身の胃腸炎の症状に関して担当医と相談の上、早期中止を決定した」のコメントを入力した。本被験者は Per protocol PK set 及び Per protocol PD set に含めた。

1.5.2.1.4 治験実施計画書からの逸脱

被験者を解析対象集団から除外することになった治験実施計画書からの逸脱を 1.5.2.1.2 項に示した。

無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた被験者 24/41 例に、試験結果に影響しないと考えられた多くの軽微な逸脱が報告された。これらの逸脱には以下が含まれた。

- スクリーニング時又は Day 1 の投与前に、仰臥位での収縮期血圧が 100 mmHg 以上 145 mmHg 以下の範囲外又は拡張期血圧が 50 mmHg 以上 90 mmHg 以下の範囲外及び脈拍数が 45 bpm 以上 90 bpm 以下の範囲外であった。
- 治験実施計画書に従った来院／評価を実施しなかった。
- PK 血液検体が予定した 5%の許容時間枠外で採血された。
- 来院／評価の日時を記録しなかった。

1.5.2.1.5 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

All-treated set、Per protocol PK set 及び Per protocol PD set の人口統計学的特性の要約を、それぞれ表 1.5-2、表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示した。

All-treated set には、男性被験者 20 例（日本人 10 例、白人 10 例）及び女性被験者 21 例（日本人 11 例、白人 10 例）が組み入れられた。全体として、日本人群と白人群は、年齢及び BMI に関して同様であった。これに対して、白人被験者は日本人被験者よりも平均して体重が重く、身長が高かった（表 1.5-2）。

1.5.2.1.4 項に示す逸脱を除き、本試験に組み入れられたすべての被験者は選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しなかった。

表 1.5-2. 被験者の人口統計学的特性の要約（AC-078-105 試験、All-treated set）

	日本人			白人		
	ダリドレキサント 25 mg (N = 9) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 50 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	プラセボ (N = 4) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 25 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 50 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	プラセボ (N = 4) 平均値 (SD) 範囲
性別						
男性 [n (%)]	4 (44.4)	4 (50.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (50.0)
女性 [n (%)]	5 (55.6)	4 (50.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (50.0)
人種						
日本人 [n (%)]	9 (100)	8 (100)	4 (100)	-	-	-
白人 [n (%)]	-	-	-	8 (100)	8 (100)	4 (100)
年齢 (歳)	32.1 (8.67)	28.1 (3.68)	31.5 (6.24)	24.6 (2.07)	25.1 (2.36)	29.0 (12.03)
	21, 49	23, 34	25, 39	21, 27	21, 29	22, 47
体重 (kg)	61.63 (7.657)	59.63 (5.757)	59.70 (9.872)	74.24 (8.681)	72.63 (10.025)	67.33 (12.084)
	52.2, 73.0	52.0, 67.7	46.4, 68.7	67.3, 91.4	55.3, 81.3	58.5, 84.9
身長 (cm)	163.89 (7.071)	163.25 (8.492)	167.10 (9.095)	179.48 (7.844)	181.36 (9.132)	171.73 (8.329)
	152.5, 174.4	147.4, 176.1	156.2, 174.7	164.8, 188.6	165.4, 197.7	166.2, 184.1
BMI (kg/m^2)	22.88 (1.497)	22.43 (2.143)	21.23 (1.563)	23.05 (2.281)	22.04 (2.517)	22.68 (2.047)
	19.9, 24.7	19.2, 25.8	19.0, 22.6	20.5, 25.7	18.4, 26.0	20.5, 25.0

算術平均を示した。
プラセボ被験者は、当該人種群内で用量群を問わず併合して解析した。
BMI：体格指数、N：被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 10-2 改変

表 1.5-3. 被験者の人口統計学的特性の要約（AC-078-105 試験、Per protocol PK set）

	日本人		白人	
	ダリドレキサント 25 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 50 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 25 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 50 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲
性別				
男性 [n (%)]	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
女性 [n (%)]	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
人種				
日本人 [n (%)]	8 (100)	8 (100)	-	-
白人 [n (%)]	-	-	8 (100)	8 (100)
年齢 (歳)	32.8 (9.04)	28.1 (3.68)	24.6 (2.07)	25.1 (2.36)
	21, 49	23, 34	21, 27	21, 29
体重 (kg)	62.68 (7.473)	59.63 (5.757)	74.24 (8.681)	72.63 (10.025)
	52.2, 73.0	52.0, 67.7	67.3, 91.4	55.3, 81.3
身長 (cm)	163.91 (7.559)	163.25 (8.492)	179.48 (7.844)	181.36 (9.132)
	152.5, 174.4	147.4, 176.1	164.8, 188.6	165.4, 197.7
BMI (kg/m^2)	23.25 (1.066)	22.43 (2.143)	23.05 (2.281)	22.04 (2.517)
	21.4, 24.7	19.2, 25.8	20.5, 25.7	18.4, 26.0

算術平均を示した。
BMI：体格指数、N：被験者数、n：該当する被験者数、PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 10-3 改変

表 1.5-4. 被験者の人口統計学的特性の要約（AC-078-105 試験、Per protocol PD set）

	日本人			白人		
	ダリドレキサント 25 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 50 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	プラセボ (N = 4) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 25 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	ダリドレキサント 50 mg (N = 8) 平均値 (SD) 範囲	プラセボ (N = 4) 平均値 (SD) 範囲
性別						
男性 [n (%)]	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (50.0)
女性 [n (%)]	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (50.0)
人種						
日本人 [n (%)]	8 (100)	8 (100)	4 (100)	-	-	-
白人 [n (%)]	-	-	-	8 (100)	8 (100)	4 (100)
年齢 (歳)	32.8 (9.04)	28.1 (3.68)	31.5 (6.24)	24.6 (2.07)	25.1 (2.36)	29.0 (12.03)
	21, 49	23, 34	25, 39	21, 27	21, 29	22, 47
体重 (kg)	62.68 (7.473)	59.63 (5.757)	59.70 (9.872)	74.24 (8.681)	72.63 (10.025)	67.33 (12.084)
	52.2, 73.0	52.0, 67.7	46.4, 68.7	67.3, 91.4	55.3, 81.3	58.5, 84.9
身長 (cm)	163.91 (7.559)	163.25 (8.492)	167.10 (9.095)	179.48 (7.844)	181.36 (9.132)	171.73 (8.329)
	152.5, 174.4	147.4, 176.1	156.2, 174.7	164.8, 188.6	165.4, 197.7	166.2, 184.1
BMI (kg/m^2)	23.25 (1.066)	22.43 (2.143)	21.23 (1.563)	23.05 (2.281)	22.04 (2.517)	22.68 (2.047)
	21.4, 24.7	19.2, 25.8	19.0, 22.6	20.5, 25.7	18.4, 26.0	20.5, 25.0

算術平均を示した。

プラセボ被験者は、当該人種群内で用量群を問わず併合して解析した。
BMI：体格指数、N：被験者数、n：該当する被験者数、PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 10-4 改変

1.5.2.1.6 ベースライン時の既往症及び合併症

ほとんどの被験者は病歴の記録があった。しかし、報告された病歴のいずれも、本試験の適格性に影響しなかった。

投与初日に持続中の疾患が 11 例（日本人 4 例、白人 7 例）で報告され、それらは、頭痛、中耳炎、脂漏性皮膚炎、神経圧迫及び種々のアレルギーであった。

1.5.2.1.7 ベースライン時の前治療及び併用療法

前治療薬はイブプロフェン、避妊薬及びニトロフラントインなどであった。ベースライン時及び試験期間中に継続中の併用療法は、1.5.2.3.1.2 項に示した。

1.5.2.2 薬物動態及び薬力学

1.5.2.2.1 服薬遵守の評価

治験担当医師又はその代理人が治験薬の投与を管理し、eCRF に具体的に記録した。試験期間中に得られた血漿中ダリドレキサント濃度の測定値からも服薬遵守を確認した。

1.5.2.2.2 生物学的分析法

スイスの [redacted] に所在する [redacted] の [redacted] は、凍結され良好な状態の血漿検体計 1726 検体を受領し、ダリドレキサントについて 1148 検体を分析した。定量限界は、未変化体ダリドレキサントが 0.5 ng/mL、その代謝物が 2 ng/mL であった。

1.5.2.2.3 薬物動態

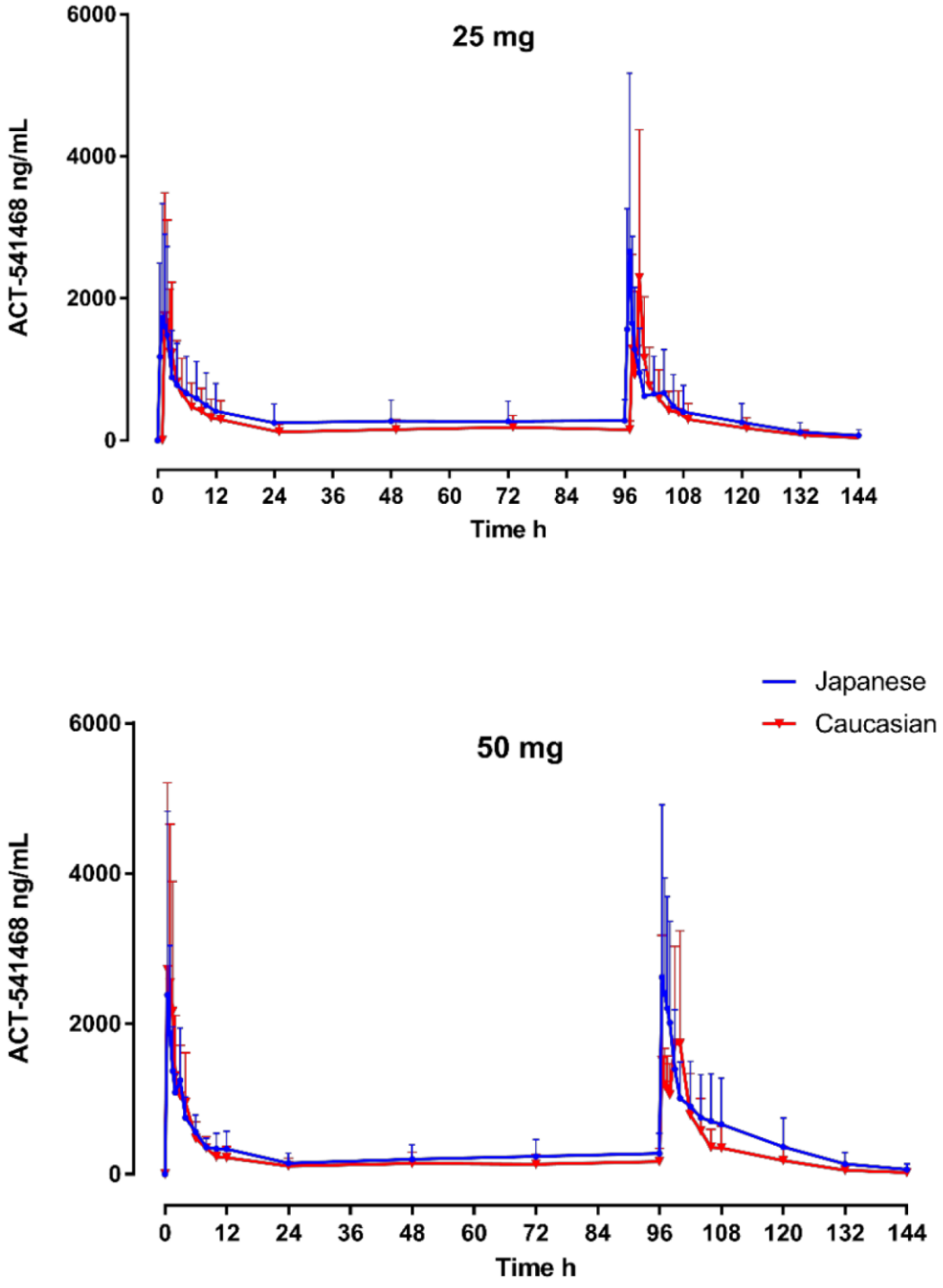
Per protocol PK set を用いた。薬物動態パラメータは実際の検体採取時点をもとに算出した。

1.5.2.2.3.1 血漿中ダリドレキサント

日本人及び白人の健康成人男女に、朝、絶食下でダリドレキサント 25 又は 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのダリドレキサントの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 1.5-3 及び表 1.5-5 に示した。Day 1 のダリドレキサントの T_{max} 中央値は、日本人被験者で 1.10～1.25 時間、白人被験者で 0.75～1.25 時間の範囲であった。C_{max} に達した後、血漿中ダリドレキサント濃度は速やかに減少した。$t_{1/2}$ 幾何平均は、25 及び 50 mg の用量において日本人被験者でそれぞれ 8.73 時間及び 7.16 時間、白人被験者でそれぞれ 7.63 時間及び 5.97 時間であった。

Day 5 の T_{max} 中央値及び $t_{1/2}$ 幾何平均を Day 1 と比較すると、両人種群ともに同程度であった。日本人被験者に認められた高い AI（AUC_{0-24} の Day 5/Day 1 比に基づく）は主に被験者 2 例（各用量群 1 例）によるものであり、25 及び 50 mg での当該被験者の AI はそれぞれ 3.2 及び 2.6 と高かった。AUC_{0-24} の Day 5/Day 1 幾何平均の比により推定した AI の算術平均（個々の被験者の範囲）は、白人被験者で 1.06～1.11（0.77～1.38）の範囲であり、日本人被験者で 1.29～1.45（0.91～3.23）の範囲であった。ダリドレキサントのトラフ濃度を目視で精査すると、定常状態には 2～3 日以内に達し、白人被験者で極めてわずかな蓄積、日本人被験者でわずかな蓄積が認められた（図 1.5-3）。

図 1.5-3. 日本人及び白人の健康成人に絶食下でダリドレキサント 25 及び 50 mg を 1 日 1 回、5 日間投与したときのダリドレキサントの薬物動態プロファイル（血漿中濃度推移）（算術平均 + SD）（線形目盛、8 例／群）（AC-078-105 試験）



Day 1：24 時間薬物動態プロファイル、Day 2～Day 4：トラフ濃度、Day 5：48 時間薬物動態プロファイル
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 11-1

表 1.5-5. ダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約（AC-078-105 試験、Per protocol PK set）

試験日	パラメータ (単位)	統計量	日本人		白人	
			ダリドレキサント 25 mg (N = 8)	ダリドレキサント 50 mg (N = 8)	ダリドレキサント 25 mg (N = 8)	ダリドレキサント 50 mg (N = 8)
Day 1	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		幾何平均	736.80	1183.44	740.30	1215.27
		幾何平均の 95% CI	518.76, 1046.48	973.52, 1438.62	491.02, 1116.14	883.00, 1672.56
	T_{max} (h)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		中央値	1.10	1.25	1.25	0.75
		Min、Max	0.5, 3.0	0.5, 3.0	1.0, 2.0	0.5, 2.0
	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		幾何平均	2555.99	4642.84	2829.92	4137.71
		幾何平均の 95% CI	1779.37, 3671.56	4140.10, 5206.63	2072.22, 3864.66	3300.67, 5187.01
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		幾何平均	3870.49	6756.04	4448.55	5741.24
		幾何平均の 95% CI	2631.82, 5692.15	5792.24, 7880.22	2983.58, 6632.82	4724.83, 6976.30
	$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		幾何平均	8.73	7.16	7.63	5.97
		幾何平均の 95% CI	8.14, 9.37	5.70, 8.98	5.36, 10.86	4.20, 8.48
Day 5	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		幾何平均	977.32	1402.93	903.36	1005.68
		幾何平均の 95% CI	739.40, 1291.80	1147.36, 1715.42	588.31, 1387.13	855.53, 1182.18
	T_{max} (h)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		中央値	1.85	1.00	1.00	2.25
		Min、Max	1.0, 3.7	1.5, 3.0	1.0, 2.0	2.0, 4.0
	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		幾何平均	3343.07	5562.82	3115.77	4411.85
		幾何平均の 95% CI	2532.76, 4412.63	4649.43, 6655.64	2164.63, 4484.86	3598.65, 5408.80
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		幾何平均	5241.54	8255.59	4672.64	6306.32
		幾何平均の 95% CI	3816.00, 7199.62	6439.29, 10584.21	3017.04, 7236.75	4999.76, 7954.32
	$t_{1/2}$(h)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		幾何平均	8.21	6.78	7.19	5.59
		幾何平均の 95% CI	7.06, 9.56	5.16, 8.91	5.06, 10.22	4.31, 7.24
	AI (AUC_{0-24} の Day 5/Day 1 比に基づく)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0
		算術平均	1.454	1.289	1.055	1.114

AI：累積係数、AUC_{0-8}：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、Max：最大値、Min：最小値、N：被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 11-1 改変

表 1.5-6 に、ダリドレキサントの薬物動態パラメータに対する人種群の影響を検討した結果を要約した。Day 1 では 25 及び 50 mg ともに、いずれの薬物動態パラメータについても、日本人被験者と白人被験者で統計学的有意差は認められなかった。日本人被験者に蓄積が認められたが、白人被験者には認められなかったことに一致して、Day 5 の 50 mg 群（25 mg 群ではなく）では白人被験者と比較して日本人被験者で C_{max} 値が有意に高かったが、AUC 値の差の有意性は境界線上であった。

日本人被験者で血漿中ダリドレキサント濃度が高いという同様の傾向が、男性の日本人被験者と白人被験者の比較及び女性の日本人被験者と白人被験者の比較において認められた（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-19、Table 15-20）。

日本人被験者では白人被験者よりもダリドレキサント（50 mg）曝露量がわずかに高かったが、これは C_{max} 値及び AUC 値を体重により補正すると認められなくなった（表 1.5-7）。

表 1.5-6. ダリドレキサントの薬物動態パラメータに対する人種群の影響の検討（AC-078-105 試験、Per protocol PK set）

治験薬及び用量	試験日	パラメータ(単位)	統計量	
ダリドレキサント 25 mg	Day 1	C_{max}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	0.9953
			比の 90% CI	0.6656, 1.4882
			p 値	0.9837
		AUC_{0-8}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	0.9032
			比の 90% CI	0.6327, 1.2893
			p 値	0.6222
		AUC_{0-24}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	0.8701
			比の 90% CI	0.5753, 1.3157
			p 値	0.5628
		$t_{1/2}$	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.1448
			比の 90% CI	0.8754, 1.4970
			p 値	0.3897
		T_{max} (h)	N／欠測	16/0
			差の中央値 (J-C)[1)]	0.0000
			中央値の 90% CI	–0.5000, 0.5000
			Wilcoxon 検定の p 値	0.9674
ダリドレキサント 25 mg	Day 5	C_{max}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.0819
			比の 90% CI	0.7390, 1.5837
			p 値	0.7215
		AUC_{0-8}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.0730
			比の 90% CI	0.7629, 1.5091
			p 値	0.7216
		AUC_{0-24}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.1218
			比の 90% CI	0.7500, 1.6778
			p 値	0.6230
		$t_{1/2}$	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.1427
			比の 90% CI	0.8592, 1.5197
			p 値	0.4238
		T_{max} (h)	N／欠測	16/0
			差の中央値 (J-C)[1)]	0.5000
			中央値の 90% CI	0.0000, 1.0000
			Wilcoxon 検定の p 値	0.1341

表 1.5-6. ダリドレキサントの薬物動態パラメータに対する人種群の影響の検討（AC-078-105 試験、Per protocol PK set）（続き）

治験薬及び用量	試験日	パラメータ (単位)	統計量	
ダリドレキサント 50 mg	Day 1	C_{max}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	0.9738
			比の 90% CI	0.7368, 1.2870
			p 値	0.8692
		AUC_{0-8}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.1221
			比の 90% CI	0.9291, 1.3552
			p 値	0.3006
		AUC_{0-24}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.1768
			比の 90% CI	0.9781, 1.4158
			p 値	0.1434
		$t_{1/2}$	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.1996
			比の 90% CI	0.8780, 1.6389
			p 値	0.3219
		T_{max} (h)	N／欠測	16/0
			差の中央値 (J-C)[1)]	0.5000
			中央値の 90% CI	0.0000, 1.0000
			Wilcoxon 検定の p 値	0.2664
ダリドレキサント 50 mg	Day 5	C_{max}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.3950
			比の 90% CI	1.1511, 1.6906
			p 値	0.0086
		AUC_{0-8}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.2609
			比の 90% CI	1.0301, 1.5434
			p 値	0.0630
		AUC_{0-24}	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.3091
			比の 90% CI	1.0162, 1.6865
			p 値	0.0821
		$t_{1/2}$	N／欠測	16/0
			幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.2136
			比の 90% CI	0.9164, 1.6071
			p 値	0.2449
		T_{max} (h)	N／欠測	16/0
			差の中央値 (J-C)[1)]	–0.9000
			中央値の 90% CI	–2.0000, 0.0000
			Wilcoxon 検定の p 値	0.0723

1) J：日本人（被験群）、C：白人（対照群）
AUC_{0-8}：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 11-2 改変

表 1.5-7. ダリドレキサントの PK に対する人種群の影響の検討（体重により補正）（AC-078-105 試験、Per protocol PK set）

治験薬及び用量	試験日	統計量	C_{max}	AUC_{0-24}
ダリドレキサント 25 mg	Day 1	N／欠測	16/0	16/0
		幾何平均の比 (J/C)[1)]	0.8396	0.7340
		比の 90% CI	0.5393, 1.3073	0.4719, 1.1416
		p 値	0.4983	0.2378
	Day 5	N／欠測	16/0	16/0
		幾何平均の比 (J/C)[1)]	0.9127	0.9463
		比の 90% CI	0.6100, 1.3656	0.6216, 1.4406
		p 値	0.6957	0.8205
ダリドレキサント 50 mg	Day 1	N／欠測	16/0	16/0
		幾何平均の比 (J/C)[1)]	0.8035	0.9709
		比の 90% CI	0.6030, 1.0705	0.8166, 1.1544
		p 値	0.2006	0.7684
	Day 5	N／欠測	16/0	16/0
		幾何平均の比 (J/C)[1)]	1.1510	1.0801
		比の 90% CI	0.9288, 1.4263	0.8206, 1.4216
		p 値	0.2676	0.6289

1) J：日本人（被験群）、C：白人（対照群）
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：被験者数、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 11-3 改変

1.5.2.2.3.2 用量比例性

用量比例性の評価は 2 種類の投与量（25 及び 50 mg）のみに基づくため、その妥当性は限定的である。また、用量ごと、人種ごとの男女被験者数が少なかった（4 例）ことから、性差の解析の妥当性は限定的である。

C_{max} 及び AUC_{0-24} パラメータの傾きの推定値は日本人被験者及びとりわけ白人被験者で 1 未満であり、これらのパラメータは用量比を下回る増加が示唆された。しかし、パワーモデル評価[Gough 1995]の結果、日本人被験者では Day 1 及び Day 5（定常状態）において、C_{max} 及び AUC_{0-24} いずれの傾きの 90% CI も critical interval（0.0000、2.0000）の範囲内であったことから、両パラメータの用量比例的な増加が示唆された（表 1.5-8）。一方、白人被験者では Day 5 における C_{max} の傾き並びに Day 1 及び Day 5 における AUC_{0-24} の傾きの 90% CI の下限は critical interval（0.0000、2.0000）の範囲外であったことから、これらのパラメータは用量比を下回る増加が示唆された（表 1.5-8）。

日本人及び白人の男性では、Day 1 と Day 5 ともに、C_{max} 及び AUC_{0-24} の用量比を下回る増加が認められた（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-24）。日本人女性では、Day 5 の C_{max} を除き、用量比例的な増加が認められたが、白人女性ではいずれの試験日も C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は用量比を下回った（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-25）。

表 1.5-8. 薬物動態パラメータ C_{max} 及び AUC_{0-24} の用量比例性の検討（試験日別及び人種群別）
（AC-078-105 試験、Per protocol PK set）

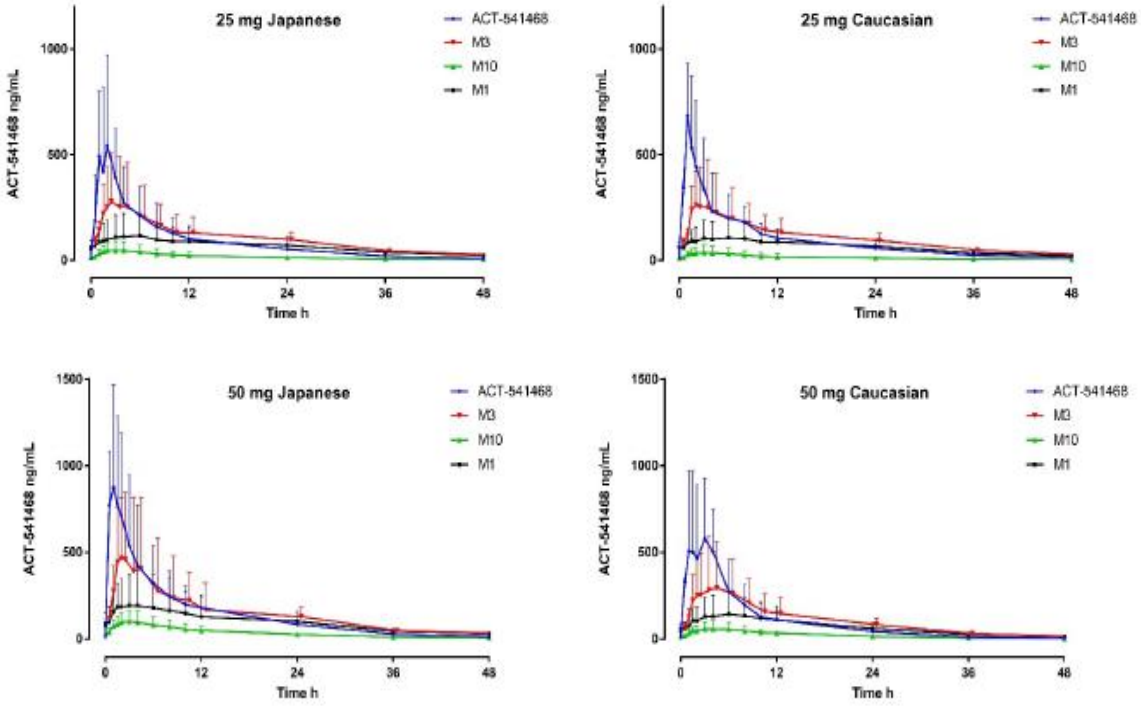
人種群	試験日	パラメータ (単位)	統計量	予測される用量比例性の傾き	傾きの critical interval
日本人	Day 1	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	16/0	
			傾きの推定値	0.6836	
			推定値の 90% CI	0.2521, 1.1151	0.0000, 2.0000
			p 値	0.0144	
		AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	16/0	
			傾きの推定値	0.8037	
			推定値の 90% CI	0.3574, 1.2499	0.0000, 2.0000
			p 値	0.0068	
	Day 5	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	16/0	
			傾きの推定値	0.5215	
			推定値の 90% CI	0.1520, 0.8911	0.0000, 2.0000
			p 値	0.0262	
		AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	16/0	
			傾きの推定値	0.6554	
			推定値の 90% CI	0.2222, 1.0886	0.0000, 2.0000
			p 値	0.0185	
白人	Day 1	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	16/0	
			傾きの推定値	0.7151	
			推定値の 90% CI	0.1561, 1.2741	0.0000, 2.0000
			p 値	0.0408	
		AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	16/0	
			傾きの推定値	0.3680	
			推定値の 90% CI	–0.1096, 0.8456	0.0000, 2.0000
			p 値	0.1962	
	Day 5	C_{max} (ng/mL)	N／欠測	16/0	
			傾きの推定値	0.1548	
			推定値の 90% CI	–0.3377, 0.6473	0.0000, 2.0000
			p 値	0.5886	
		AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	16/0	
			傾きの推定値	0.4326	
			推定値の 90% CI	–0.0996, 0.9647	0.0000, 2.0000
			p 値	0.1742	

用量比例性は、傾きの 90% CI が完全に critical interval ［1+log(0.5)/log(r), 1+log(2)/log(r)］の範囲内である場合と定義した［ここで r = 高用量／低用量 (r = 50/25)とした］。
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、
N：被験者数、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 11-4 改変

1.5.2.2.3.3 ダリドレキサント反復投与後のダリドレキサント代謝物 M1、M3 及び M10 の薬物動態

ダリドレキサント 25 及び 50 mg を反復投与したときの主要代謝物 M1、M3 及び M10 の血漿薬物動態パラメータを推定した（図 1.5-4、表 1.5-9、表 1.5-10）。これらの代謝物の C_{max} 値は、25 及び 50 mg の用量のそれぞれで未変化体と比較して低く、C_{max} 値は M3（日本人：未変化体の 49.2%及び 58.9%、白人：未変化体の 47.2%及び 55.0%）で認められ、次いで M1（日本人：未変化体の 20.1%及び 25.3%、白人：未変化体の 18.7%及び 24.9%）及び M10（日本人：未変化体の 8.2%及び 10.3%、白人：未変化体の 7.0%及び 9.9%）であった。T_{max} 中央値及び $t_{1/2}$ は、3 種の代謝物のすべてで未変化体と比較して長かった。AUC_{0-24} は、両人種群で M3 及び未変化体については同程度であったが、M1（日本人：未変化体の 61.8%及び 66.4%、白人：未変化体の 59.7%及び 58.8%）及び M10（日本人：未変化体の 17.9%及び 20.6%、白人：未変化体の 15.9%及び 17.3%）については 25 及び 50 mg のそれぞれで未変化体と比べて低かった（表 1.5-9、表 1.5-10）。未変化体と同様に、これらの代謝物の曝露パラメータ C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は、投与量に対する用量比を下回った。

図 1.5-4. 日本人及び白人の健康成人に絶食下でダリドレキサント 25 及び 50 mg を 1 日 1 回反復投与したときのダリドレキサント及び代謝物（M1、M3 及び M10）の血漿中濃度推移（算術平均 + SD）（Day 5、線形目盛、8 例／群）（AC-078-105 試験）



Day 5 の 48 時間薬物動態プロファイルを示した。
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 11-2

表 1.5-9. ダリドレキサント 25 mg を投与したときの Day 5 のダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）の薬物動態パラメータの要約（AC-078-105 試験、Per protocol PK set）

パラメータ (単位)	統計量	日本人 ダリドレキサント (N = 8)	日本人 M1 (N = 8)	日本人 M3 (N = 8)	日本人 M10 (N = 8)	白人 ダリドレキサント (N = 8)	白人 M1 (N = 8)	白人 M3 (N = 8)	白人 M10 (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
	幾何平均	977.32	196.81	480.83	80.51	903.36	169.33	426.75	62.87
	幾何平均の 95% CI	739.40, 1291.80	168.18, 230.32	412.72, 560.18	67.36, 96.22	588.31, 1387.13	136.50, 210.06	347.91, 523.44	55.89, 70.73
T_{max} (h)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
	中央値	1.85	4.45	2.50	3.00	2.00	6.00	1.75	3.00
	Min, Max	1.0, 3.7	2.8, 8.0	1.5, 4.0	1.8, 5.7	2.0, 4.0	3.0, 8.0	1.0, 100.0	1.5, 4.0
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
	幾何平均	5241.54	3238.15	5079.96	937.38	4672.64	2791.28	4657.31	740.34
	幾何平均の 95% CI	3816.00, 7199.62	2607.64, 4021.12	3813.07, 6767.76	770.32, 1140.67	3017.04, 7236.75	1998.01, 3899.50	3217.14, 6742.20	603.25, 908.57
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
	幾何平均	8.21	12.34	11.41	10.37	7.19	11.99	10.73	9.66
	幾何平均の 95% CI	7.06, 9.56	9.82, 15.52	9.31, 13.99	8.76, 12.28	5.06, 10.22	8.43, 17.05	7.66, 15.03	7.34, 12.69

AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、Max：最大値、Min：最小値、N：被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 11-5 改変

表 1.5-10. ダリドレキサント 50 mg を投与したときの Day 5 のダリドレキサント及びその代謝物（M1、M3 及び M10）の薬物動態パラメータの要約（AC-078-105 試験、Per protocol PK set）

パラメータ (単位)	統計量	日本人				白人			
		ダリドレキサント (N = 8)	M1 (N = 8)	M3 (N = 8)	M10 (N = 8)	ダリドレキサント (N = 8)	M1 (N = 8)	M3 (N = 8)	M10 (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
	幾何平均	1402.93	355.34	825.31	143.77	1005.68	250.75	552.72	99.12
	幾何平均の 95% CI	1147.36, 1715.42	321.51, 392.74	737.08, 924.10	106.37, 194.31	855.53, 1182.18	220.35, 285.34	495.87, 616.09	80.28, 122.39
T_{max} (h)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
	中央値	1.00	4.00	2.50	3.00	2.25	5.00	3.00	3.65
	Min, Max	1.5, 3.0	1.5, 8.0	1.5, 4.2	2.0, 4.2	2.0, 4.0	3.0, 8.0	1.8, 4.0	3.0, 6.2
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
	幾何平均	8255.59	5484.79	8533.37	1700.41	6306.32	3707.60	5923.39	1089.72
	幾何平均の 95% CI	6439.29, 10584.21	4790.45, 6279.77	7309.07, 9962.75	1145.77, 2523.53	4999.76, 7954.32	3108.84, 4421.69	4924.80, 7124.46	784.42, 1513.84
$t_{1/2}$ (h)	N／欠測	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
	幾何平均	6.78	10.77	9.84	9.85	5.59	9.58	8.67	7.96
	幾何平均の 95% CI	5.16, 8.91	8.52, 13.60	7.34, 13.20	7.74, 12.53	4.31, 7.24	7.41, 12.40	6.86, 10.95	6.37, 9.95

AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、Max：最大値、Min：最小値、N：被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 11-6 改変

1.5.2.2.4 薬力学

Per protocol PD set を用いた。

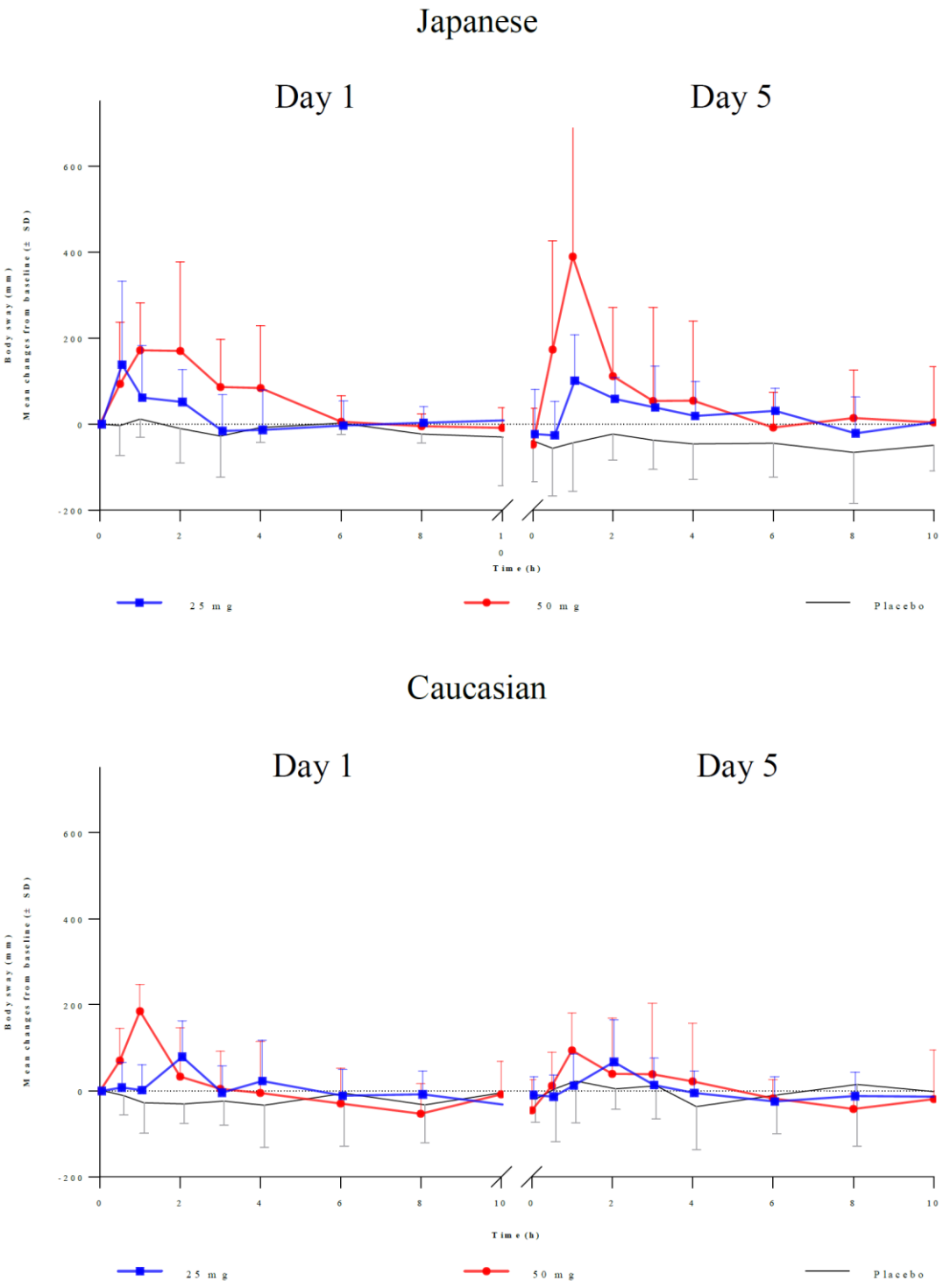
1.5.2.2.4.1 Body sway

Day 1 及び Day 5 に、日本人被験者及び白人被験者のいずれにおいても、プラセボ投与と比較してダリドレキサント投与では Body sway が用量依存的に増加した。ただし、プラセボとの差は日本人被験者の 50 mg 用量のみで統計学的に有意であり（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-86）、ベースラインからの最大増加量の平均値（SD）は、日本人被験者及び白人被験者でそれぞれ 389（315）mm 及び 185（63）mm であった（図 1.5-5）。試験日間の差は小さかった（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-104）。

25 mg 用量では、最大作用の平均値は両群、両日ともに同程度と考えられたが、白人被験者（2 時間）と比較して日本人被験者（0.5～1 時間）でやや早く得られた。50 mg 用量では、Day 5 の最大作用は白人被験者と比較して日本人被験者で大きかった（図 1.5-5）。Body sway に対する作用は、両日、両人種群ともに、投与 6～8 時間後にベースラインに戻った。

男女の被験者間で明らかな作用の差は認められなかった（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-69、Table 15-70）。

図 1.5-5. Body sway（前後、mm）：日本人（上図）及び白人（下図）の健康成人に、朝にダリドレキサント 25 若しくは 50 mg（8 例／用量）又はプラセボ（4 例）を 1 日 1 回 5 日間投与したときのベースラインからの変化量の平均値の時間的推移（+/- SD）（AC-078-105 試験）



SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 11-3

1.5.2.2.4.2 Saccadic peak velocity

Day 1 及び Day 5 に、日本人被験者及び白人被験者のいずれにおいても、プラセボ投与と比較してダリドレキサント投与では Saccadic peak velocity が用量依存的に減少した。ただし、プラセボとの差は白人の 50 mg 用量のみで統計学的に有意であり（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-89）、最大変化量の平均値（SD）は、日本人被験者及び白人被験者でそれぞれ–87（19）及び–63（63）degree/sec（図 1.5-6）であった。試験日間で有意差は認められなかった（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-107）。

25 mg 用量では、最大作用は白人被験者と比較して日本人被験者で大きく、より早く得られたと考えられた（日本人 1 時間、白人 2 時間）。50 mg 用量では、Day 5 の最大作用は両群で同程度であったが、白人被験者で長く持続したと考えられた（図 1.5-6）。Saccadic peak velocity に対する作用は、両日、両人種群ともに、投与 6～8 時間後にベースラインに戻った。

男女の被験者間で明らかな作用の差は認められなかった（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-72、Table 15-73）。