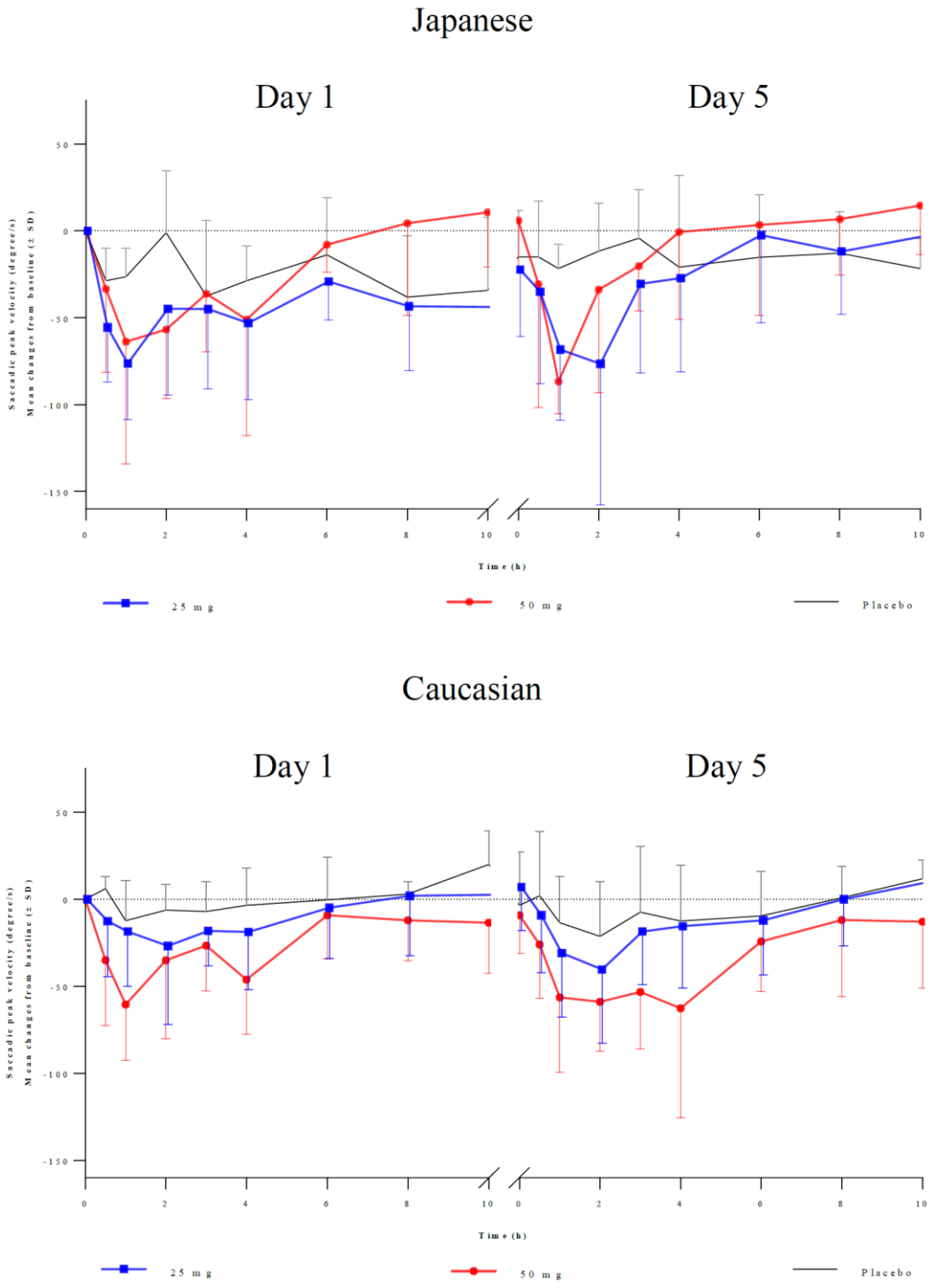
図 1.5-6. Saccadic peak velocity（degree/s）：日本人（上図）及び白人（下図）の健康成人に、朝にダリドレキサント 25 若しくは 50 mg（8 例／用量）又はプラセボ（4 例）を 1 日 1 回 5 日間投与したときのベースラインからの変化量の平均値の時間的推移（+/- SD）（AC-078-105 試験）



SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 11-4

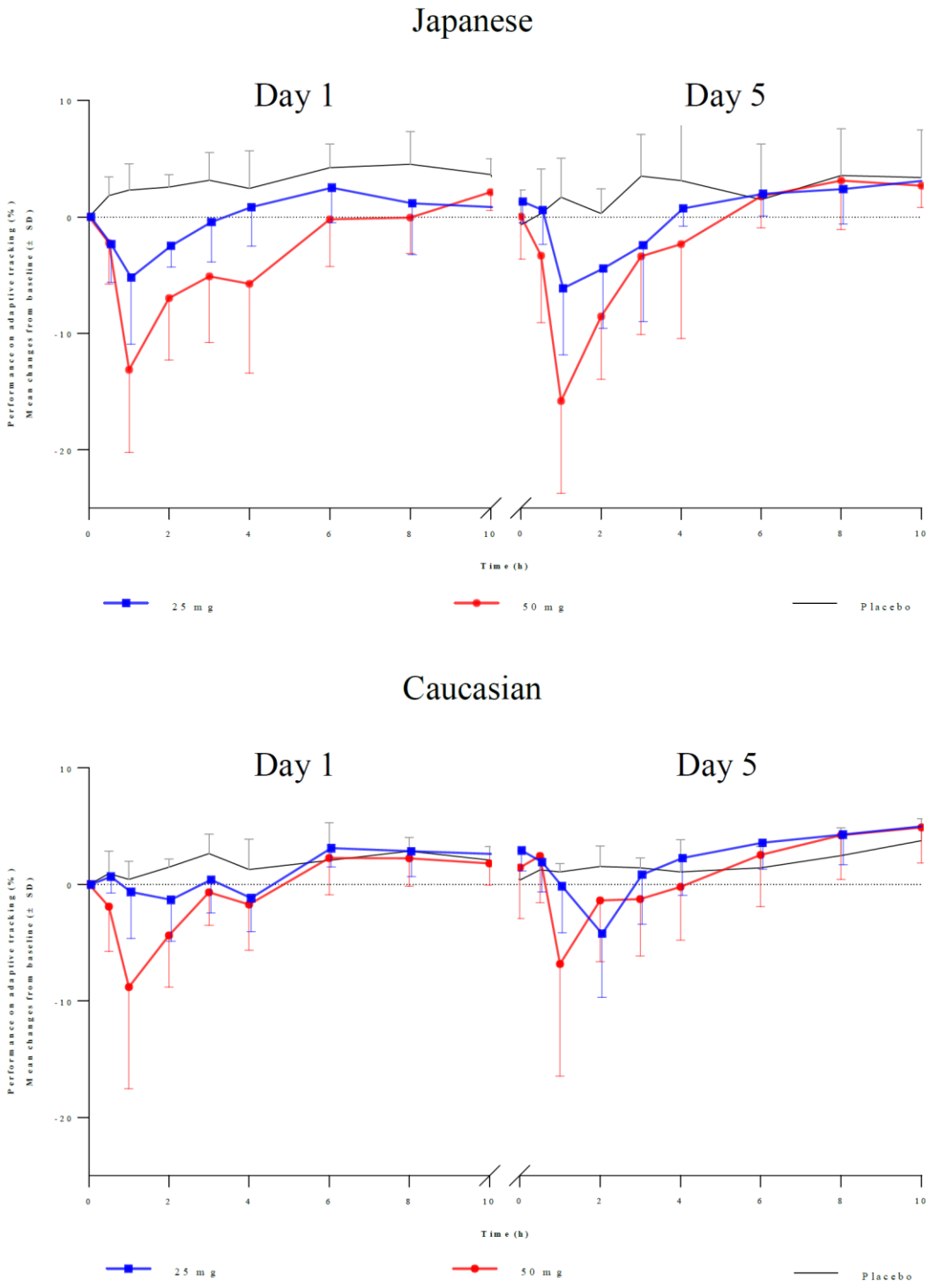
1.5.2.2.4.3 Adaptive tracking performance

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、プラセボと比較してダリドレキサント投与では Adaptive tracking performance が用量依存的に減少した。ただし、プラセボとの差はいずれの人種群も 50 mg のみで統計学的に有意であり（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-92）、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–15.8（8）%及び–8.8（9）%であった（図 1.5-7）。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 15-110）。

25 及び 50 mg のいずれも、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、25 mg で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）（図 1.5-7）。Adaptive tracking performance に対する作用は、Day 1 及び Day 5 の両日、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 15-75、Table 15-76）。

図 1.5-7. Adaptive tracking performance （%）：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 11-5

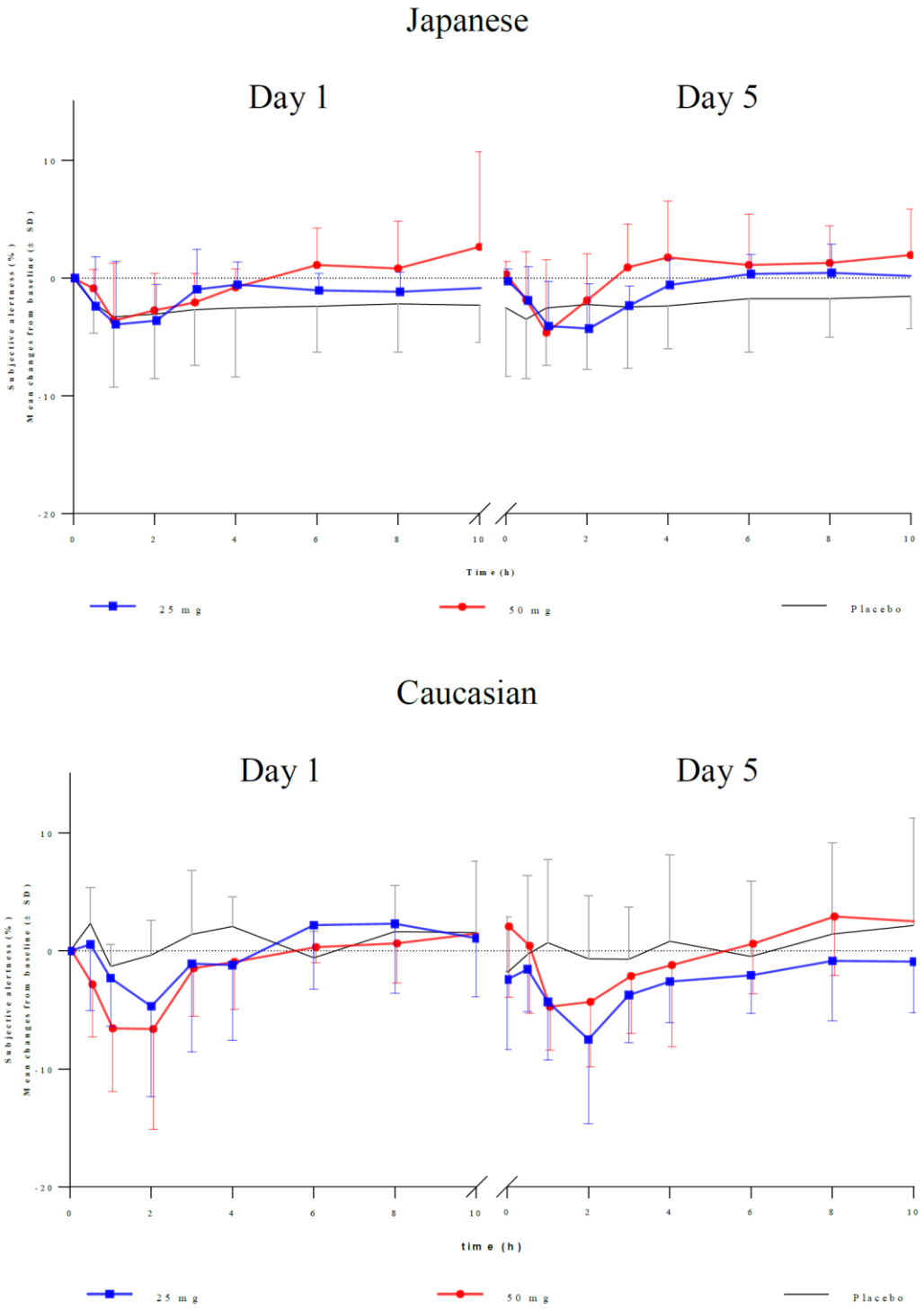
1.5.2.2.4.4 VAS Bond and Lader、Alertness

Day 1 及び Day 5 に、ダリドレキサント投与ではプラセボと比較して、白人被験者で Alertness が用量依存的に減少し、日本人被験者でも程度は小さいが減少した。ただし、プラセボとの差は 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 15-95）、最大変化量の平均値（SD）は日本人被験者及び白人被験者においてそれぞれ–4.6（6）%及び–7.5（7）%であった（図 1.5-8）。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 15-113）。

Alertness に対する最大作用はいずれの人種群、いずれの日も治験薬投与 1～2 時間後に認められた。Alertness の減少は両日ともに投与 4～6 時間後にベースラインに戻った（図 1.5-8）。

白人被験者の Alertness の減少は主に女性被験者に認められたが、日本人被験者では明らかな性差は認められなかった（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-78、Table 15-79）。

図 1.5-8. VAS Bond and Lader、Alertness（%）：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）



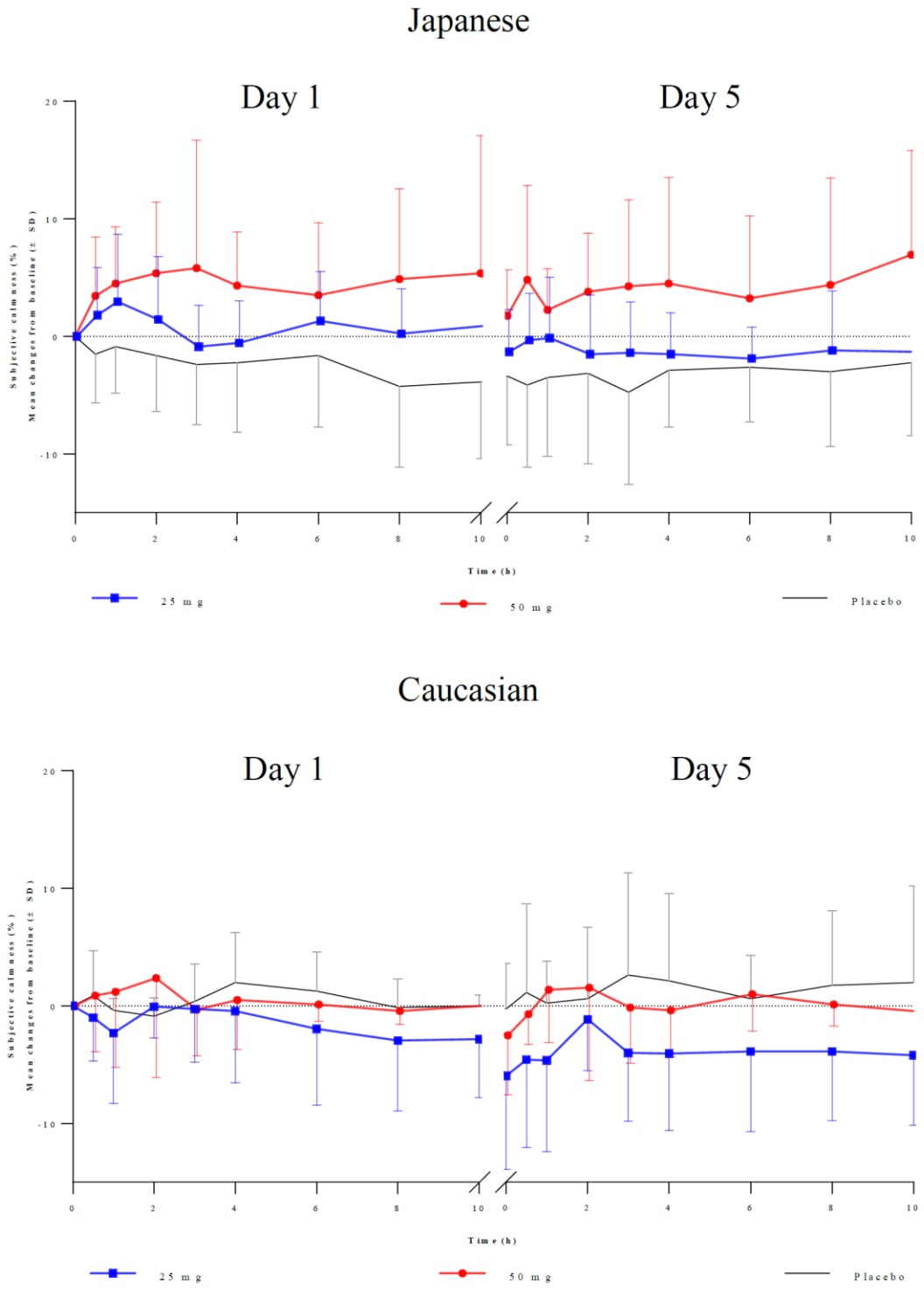
SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 11-6

1.5.2.2.4.5 VAS Bond and Lader、Calmness

Day 1 及び Day 5 に、プラセボと比較して、ダリドレキサント投与による Calmness に対する明らかな作用は、白人被験者の 25 及び 50 mg 並びに日本人被験者の 25 mg で認められなかった（図 1.5-9）。日本人の 50 mg で Calmness のわずかな増加が認められ、最大変化量の平均値（SD）は 6.9（9）%であった。プラセボとの差はいずれの人種群も統計学的に有意ではなかった（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-98）。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 15-116）。

男女の被験者間で明らかな差は認められなかった（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-81、Table 15-82）。

図 1.5-9. VAS Bond and Lader、Calmness（%）：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、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 11-7

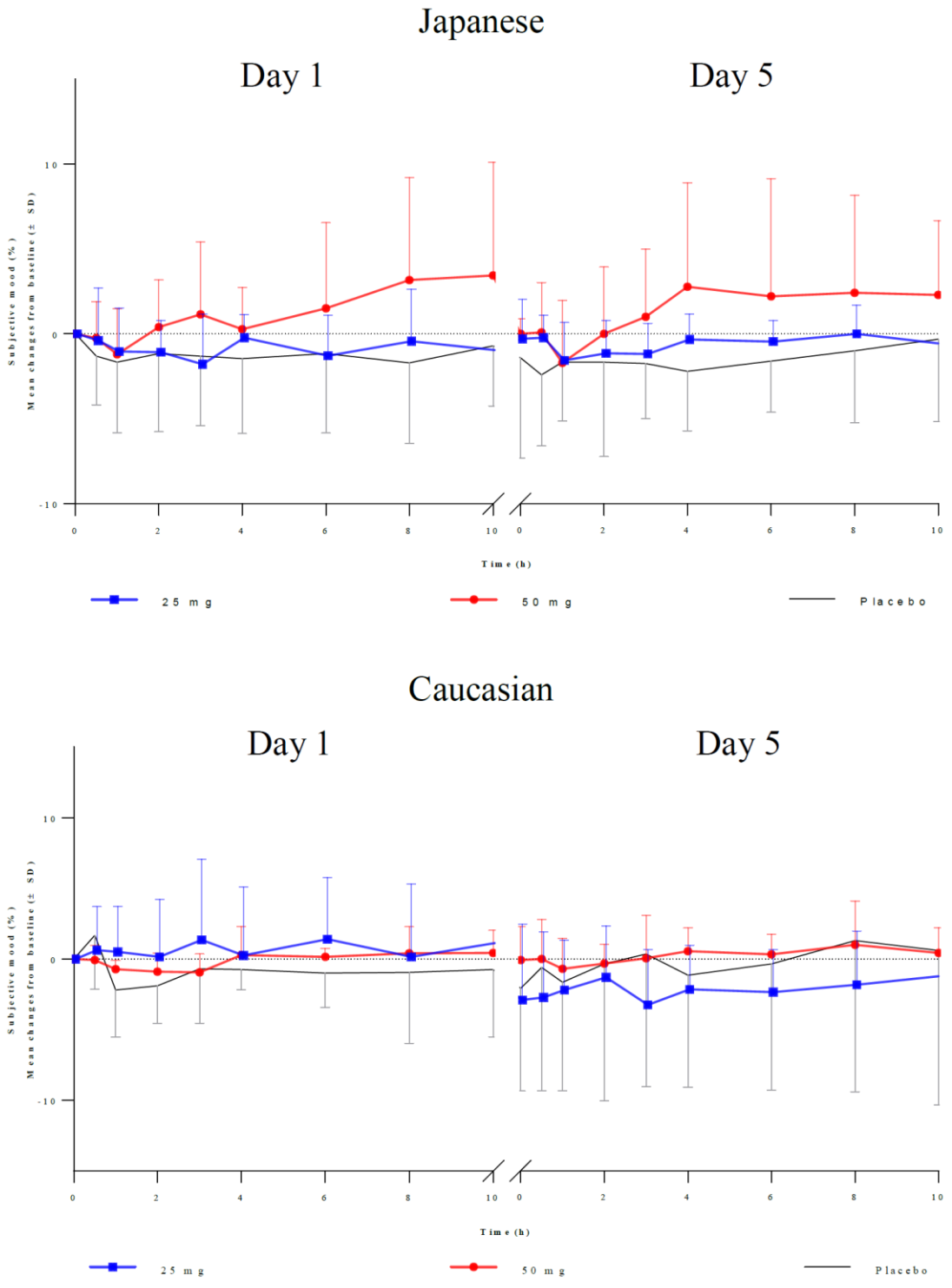
1.5.2.2.4.6 VAS Bond and Lader、Mood

Day 1 及び Day 5 に、ダリドレキサント投与ではプラセボと比較して、日本人被験者では主観的な Mood スコアが増加したが白人被験者では増加しないことが認められた。この増加は 50 mg 用量でより顕著であり（図 1.5-10）、プラセボとの統計学的な有意差があり、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 3.5（7）%及び 1.4（4）%であった（図 1.5-10）。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 15-119）。

日本人被験者の 50 mg での Mood に対する最大作用は、Day 1 では治験薬投与 8～10 時間後に認められ、Day 5 では治験薬投与 4 時間後に認められた。両日ともに、Mood の増加は治験薬投与から 10 時間後まで持続した（図 1.5-10）。

男女の被験者間で明らかな差は認められなかった（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-84、Table 15-85）。

図 1.5-10. VAS Bond and Lader、Mood（%）：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、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Figure 11-8

1.5.2.3 安全性

1.5.2.3.1 治験薬の曝露量

1.5.2.3.1.1 治験薬への曝露

すべての被験者が治験薬（ダリドレキサント又はプラセボのいずれか）の投与を受けた（表 1.5-1）。被験者 16 例はダリドレキサント 25 mg の 1 日 1 回 5 日間の反復経口投与、被験者 16 例はダリドレキサント 50 mg の 1 日 1 回 5 日間の反復経口投与、被験者 8 例はダリドレキサントと外観が同一のプラセボの 1 日 1 回 5 日間の反復経口投与を受けた。治験薬投与を早期中止した被験者（同意撤回）（1.5.2.1.1 項参照）は、ダリドレキサント 25 mg の単回投与を受けた。

1.5.2.3.1.2 試験期間中の併用薬の使用

女性被験者 9/21 例（日本人 2 例及び白人 7 例）で、併用薬としてホルモン避妊法が報告され、白人女性被験者 2 例は子宮内避妊具を使用した。白人男性被験者 1 例は脂漏性皮膚炎の治療に外用ケトコナゾールを使用したが、この病状は治験期間中持続した（1.5.2.1.6 項参照）。25 mg 群の白人男性被験者及び女性被験者各 1 例、並びに 50 mg 群の白人女性被験者 1 例及び日本人女性被験者 1 例は、それぞれ筋骨格不快感、下部背部痛、頭痛及びカテーテル留置部位損傷のため、アセトアミノフェンの投与を受けた。

1.5.2.3.2 有害事象

1.5.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

ダリドレキサント 25 及び 50 mg 群の投与を受けた被験者のうち、25 mg 群の白人被験者 1 例を除く全被験者に、TEAE が 1 件以上発現した（表 1.5-11）。プラセボ群の半数の被験者に有害事象が 1 件以上発現した。ダリドレキサントの投与を受けた被験者では傾眠が最も多く報告された有害事象であり、日本人被験者全例及び白人被験者の 75%（12/16 例）で報告され、プラセボでは被験者の 37.5%（3/8 例）で報告された。疲労は、実薬の投与を受けた日本人被験者の 17.6%（3/17 例）及び白人被験者の 50%（8/16 例）で報告された。有害事象の合計件数は用量依存的に増加し、日本人被験者の 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 37 件及び 47 件報告され、白人被験者の 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 29 件及び 42 件報告された（表 1.5-11）。

特に注目すべき有害事象（Adverse event of special interest）は、傾眠、疲労、注意力障害、睡眠時麻痺及び突発的睡眠であった。これらの有害事象は白人被験者よりも日本人被験者で多く発現した（表 1.5-11）。有害事象の睡眠時麻痺は 1.5.2.3.4.5 項で詳細に考察した。

中等度の有害事象 4 件を除き、報告されたすべての有害事象は軽度であった。重度の有害事象は報告されなかった。日本人被験者により報告された中等度の有害事象は、睡眠時麻痺、傾眠及びカテーテル留置部位損傷であり、白人被験者により口渇 1 件が報告された（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-128、Table 15-144）。

試験期間中に報告された計 164 件の有害事象のうち、138 件は治験担当医師により治験薬投与

と関連ありと判断され、26 件は関連なしと判断された。傾眠及び突発的睡眠はすべて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。治験薬投与と関連なしと判断された 26 件の有害事象には 19 種類の有害事象があり、その中には、初期不眠症、睡眠の質低下、口渇、カテーテル留置部位損傷、筋痙縮、筋骨格不快感及び浮動性めまいが含まれていた（モジュール 5.3.3.3.1 Table 15-141）。

4 件を除くすべての有害事象は EOS までに回復した。EOS 時点で持続していた有害事象は、筋痙縮、鼻漏、カテーテル留置部位損傷及び疲労であり、それぞれ 25 mg 群の白人女性 1 例、50 mg 群の日本人女性 1 例、50 mg 群の日本人女性 1 例及びプラセボ群の日本人女性 1 例で報告された。

ダリドレキサント群において、計 72 件の有害事象（日本人被験者 40 件、白人被験者 32 件）が男性被験者で、83 件の有害事象（日本人被験者 44 件、白人被験者 39 件）が女性被験者で報告された。プラセボ被験者により報告された 9 件の有害事象のうち、2 件は日本人男性、4 件は日本人女性、3 件は白人女性により報告された。有害事象の報告に関して男女の被験者間で明らかな差は認められなかった。

表 1.5-11. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（発現割合順）（AC-078-105 試験、All-treated set）

	日本人									白人								
	ダリドレキサント 25 mg (N = 9)			ダリドレキサント 50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 4)			ダリドレキサント 25 mg (N = 8)			ダリドレキサント 50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 4)		
基本語	AE	n	%	AE	n	%	AE	n	%	AE	n	%	AE	n	%	AE	n	%
1 件以上の AE が発現した被験者数		9	100.0		8	100.0		2	50.0		7	87.5		8	100.0		2	50.0
AE の件数	37			47			6			29			42			3		
傾眠	23	9	100.0	36	8	100.0	4	2	50.0	8	5	62.5	22	7	87.5	1	1	25.0
疲労	4	3	33.3	-	-	-	1	1	25.0	7	4	50.0	4	4	50.0	-	-	-
頭痛	1	1	11.1	2	2	25.0	-	-	-	1	1	12.5	7	4	50.0	1	1	25.0
冷感	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	1	1	12.5	3	3	37.5	-	-	-
悪心	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	4	3	37.5	-	-	-
注意力障害	-	-	-	3	2	25.0	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
浮動性めまい	1	1	11.1	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
睡眠時麻痺	2	2	22.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口内乾燥	1	1	11.1	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
口腔咽頭痛	1	1	11.1	-	-	-	1	1	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
背部痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	25.0	-	-	-	-	-	-
初期不眠症	2	2	22.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
四肢不快感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	25.0	-	-	-	-	-	-
睡眠の質低下	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
失神寸前の状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
突発的睡眠	1	1	11.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
カテーテル留置部位損傷	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 1.5-11. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（発現割合順）（AC-078-105 試験、All-treated set）（続き）

	日本人									白人								
	ダリドレキサント 25 mg (N = 9)			ダリドレキサント 50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 4)			ダリドレキサント 25 mg (N = 8)			ダリドレキサント 50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 4)		
基本語	AE	n	%	AE	n	%	AE	n	%	AE	n	%	AE	n	%	AE	n	%
異常感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
熱感	1	1	11.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
非心臓性胸痛	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
口渇	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	25.0
鼻漏	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
筋骨格不快感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
精神緩慢	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
四肢痛	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

プラセボ被験者は割付けられた投与群にかかわらずまとめて解析した。
AE：有害事象、N：被験者数、n：1 件以上の AE が発現した被験者数、%：1 件以上の AE が発現した被験者の割合
基本語は MedDRA version 20.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 12-1 改変

1.5.2.3.2.2 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

試験期間中に、死亡、その他の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報告されなかった。

1.5.2.3.3 臨床検査

1.5.2.3.3.1 血液学的検査

要約統計量の検討では、平均値において、Day 1 のダリドレキサント投与前に得られた数値を EOS 時点の数値及びプラセボの数値と比較したとき、ダリドレキサント投与の影響は認められなかった。多くの被験者に正常範囲外の血液学的検査値が 1 件以上認められた。これらの所見は偶発的なものであり、治験薬投与に関連するパターンは確認されず、治験担当医師により臨床的に意味はないと判断された。ダリドレキサントを投与したとき、日本人と白人の被験者間及び男女の被験者間で血液学的検査値に明らかな差は認められなかった。

1.5.2.3.3.2 血液生化学的検査

要約統計量の検討では、平均値において、Day 1 のダリドレキサント投与前に得られた数値を EOS 時点の数値及びプラセボの数値と比較したとき、ダリドレキサント投与の影響は認められなかった。多くの被験者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。これらの所見は偶発的なものであり、治験薬投与に関連するパターンは確認されず、治験担当医師により臨床的に意味はないと判断された。血液生化学的検査値に対するダリドレキサントの想定される影響に関して、日本人と白人の被験者の被験者間及び男女の被験者間で検査値に明らかな差は認められなかった。

1.5.2.3.4 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

1.5.2.3.4.1 バイタルサイン

日本人被験者では、EOS に至るまで、ベースラインから各測定時点までの収縮期血圧の変化量の平均値は、ダリドレキサント及びプラセボを投与した被験者で、それぞれ–16.4～5.8 mmHg 及び–14.0～–3.3 mmHg の範囲であった。白人被験者での収縮期血圧の変化量の平均値は、ダリドレキサント群で–8.4～5.4 mmHg、プラセボ群で–13.0～–0.3 mmHg の範囲であった。

日本人被験者では、EOS に至るまで、ベースラインから各測定時点までの拡張期血圧の変化量の平均値は、ダリドレキサント及びプラセボを投与した被験者で、それぞれ–12.0～–0.9 mmHg 及び–12.5～–2.5 mmHg の範囲であった。白人被験者での拡張期血圧の変化量の平均値は、ダリドレキサント投与群で−6.5～3.5 mmHg、プラセボ群で–14.5～–6.5 mmHg の範囲であった（。

要約統計量の検討からは、収縮期血圧及び拡張期血圧に対するダリドレキサントの影響は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧に対するダリドレキサントの想定される影響に関して、日本人と白人の被験者間で明らかな差はなく、明らかな性差もなかった。

ベースライン後の正常範囲外の収縮期血圧又は拡張期血圧の値は、日本人被験者及び白人被験

者ともに、ダリドレキサント群及びプラセボ群の多くの被験者で報告された。これらの所見のうち、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。

心拍数（HR）のベースラインからの変化量の平均値については 1.5.2.3.4.4 項で考察する。

1.5.2.3.4.2 体温

ベースラインから EOS までの体温の変化量の平均値について、特記すべきものはなかった。体温に対するダリドレキサントの想定される影響に関して、日本人と白人の被験者間及び男女の被験者間で明らかな差はなかった。

1.5.2.3.4.3 体重

ベースラインから EOS までの体重の変化量の平均値について、特記すべきものはなかった。体重に対するダリドレキサントの想定される影響に関して、日本人と白人の被験者間で明らかな差はなく、性別の影響もなかった。

1.5.2.3.4.4 心電図所見

EOS に至るまで、ベースラインから各測定時点までの HR の変化量の平均値は、日本人のダリドレキサント投与被験者及び日本人のプラセボ投与被験者でそれぞれ–14.8～9.0 bpm 及び–3.5～13.8 bpm の範囲であった。白人被験者の HR の変化量の平均値は、ダリドレキサント投与被験者で–8.4～14.8 bpm、プラセボ投与被験者で–6.5～11.8 bpm の範囲であった。HR が正常範囲内（45～90 bpm）のベースライン値から 45 bpm 未満となったケースが、白人被験者 4 例及び日本人被験者 1 例で報告された（すべて男性）：日本人男性 1 例はダリドレキサント 25 mg の投与を受け、白人被験者 4 例はダリドレキサント 50 mg の投与を受けた。これらの被験者で HR の減少と関連した有害事象は報告されなかった。試験期間中に HR 値が 40 bpm 未満となったケースは報告されなかった。HR が正常範囲内（45～90 bpm）のベースライン値から 1 回 90 bpm 超となったケースが白人女性被験者 1 例（97 bpm）で報告された。

要約統計量の検討では、ベースライン又はプラセボと比較した場合の PR 間隔に対するダリドレキサント投与の影響は日本人被験者及び白人被験者のいずれにおいても認められなかった。PR 間隔が正常範囲内（120～200 ms）のベースライン値から臨床的に意味のない 310 ms までの増加が、日本人被験者 2 例（25 mg の男性及び 50 mg の女性が各 1 例）及び 50 mg の白人女性被験者 1 例で報告された。

EOS に至るまで、ベースラインから各測定時点までの QRS 間隔の変化量の平均値については、ダリドレキサント又はプラセボを投与した日本人被験者及び白人被験者において特記すべきものはなかった。

EOS に至るまで、ベースラインから各測定時点までの Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）の変化量の平均値については、日本人のダリドレキサント投与被験者及び日本人のプラセボ投与被験者でそれぞれ–13.8～3.9 ms 及び–12.3～–6.8 ms の範囲であった。白人被験者の QTcF の変化量の平均値は、ダリドレキサント投与被験者で–15.6～17.0 ms、プラセボ投与被験者

で–5.5～8.3 ms の範囲であった。正常範囲内（男性：330～429 ms、女性：330～449 ms）のベースライン値から正常範囲を超えた QTcF 値が、日本人女性被験者 2 例（25 及び 50 mg 群でそれぞれ 1 例）、白人女性被験者 3 例（すべて 25 mg 群）で報告された。これらの所見は偶発的なものであり、ほとんどが単発的であった。これらの異常値で 500 ms を上回るものはなかった。

日本人のダリドレキサント投与被験者 13/17 例（76.5%）及び日本人のプラセボ投与被験者 3/4 例（75.0%）で、治験薬投与下で発現した ECG 異常所見が 1 件以上認められた。白人被験者でも同様の件数の異常所見が報告された（表 1.5-12）。ダリドレキサント群全体では、いずれの人種群にも ECG 異常所見の発現割合の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多く報告された ECG 異常所見は、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）延長、PR 間隔短縮及び早期再分極であった。ダリドレキサント投与時に、日本人被験者よりも白人被験者で多く報告された ECG 異常所見は、洞性徐脈（白人 4 例 vs 日本人 1 例）及び洞性不整脈（白人 4 例 vs 日本人 0 例）であった。特に、投与中に HR 値が徐脈となった白人 3/4 例は、ベースライン時に既に HR が 49 bpm 以下であった。性別による比較では、ダリドレキサント群の男性被験者 12/16 例（75.0%）及び女性被験者 14/17 例（82.4%）で、治験薬投与下で発現した ECG 異常所見が 1 件以上認められ、男性被験者と女性被験者で同様の総件数の ECG 異常所見が報告された（男性 60 件 vs 女性 50 件）。各人種群内で明らかな性差は認められなかった。

表 1.5-12. 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-078-105 試験、All-treated set）

	日本人									白人								
	ダリドレキサント 25 mg (N = 9)			ダリドレキサント 50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 4)			ダリドレキサント 25 mg (N = 8)			ダリドレキサント 50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 4)		
基本語	ABN	n	%	ABN	n	%	ABN	n	%	ABN	n	%	ABN	n	%	ABN	n	%
1 件以上の ABN が発現した被験者数		6	66.7		7	87.5		3	75.0		6	75.0		7	87.5		2	50.0
ABN の件数	31			24			10			18			37			8		
QTcB 延長	3	2	22.2	4	2	25.0	1	1	25.0	3	2	25.0	1	1	12.5	1	1	25.0
PR 間隔短縮	-	-	-	2	2	25.0	3	1	25.0	1	1	12.5	2	2	25.0	6	1	25.0
早期再分極	9	3	33.3	-	-	-	2	1	25.0	-	-	-	4	2	25.0	-	-	-
洞性徐脈	4	1	11.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	4	50.0	-	-	-
洞性不整脈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	4	50.0	1	1	25.0
QTcF 延長	1	1	11.1	6	1	12.5	-	-	-	3	2	25.0	-	-	-	-	-	-
第一度房室ブロック	8	1	11.1	6	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
心房性期外収縮	4	1	11.1	1	1	12.5	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
QTc 間隔短縮	1	1	11.1	-	-	-	1	1	25.0	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
Q 波軸、右軸偏位	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	2	25.0	-	-	-
非特異的心室内伝導遅延	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1	12.5	1	1	12.5	-	-	-
QT 延長	-	-	-	4	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
QTc 延長	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	25.0	-	-	-	-	-	-
異所性心房調律	-	-	-	1	1	12.5	1	1	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
不完全右脚ブロック	-	-	-	-	-	-	1	1	25.0	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
QTcB 短縮	1	1	11.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T 波逆転	-	-	-	-	-	-	1	1	25.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 1.5-12. 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-078-105 試験、All-treated set）（続き）

	日本人									白人								
	ダリドレキサント 25 mg (N = 9)			ダリドレキサント 50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 4)			ダリドレキサント 25 mg (N = 8)			ダリドレキサント 50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 4)		
基本語	ABN	n	%	ABN	n	%	ABN	n	%	ABN	n	%	ABN	n	%	ABN	n	%
右脚ブロック	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
右室伝導遅延	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
洞性頻脈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-

プラセボ被験者は、割付けられた投与群にかかわらずまとめて解析した。
ABN：治験薬投与下で発現した心電図異常所見の件数、N：被験者数、n：1 件以上の ABN が発現した被験者数、QTc：補正した QT 間隔、QTcB：Bazett 式で補正した QT 間隔、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔、%：1 件以上の ABN が発現した被験者の割合
出典：モジュール 5.3.3.3.1 Table 12-2 改変

1.5.2.3.4.5 ナルコレプシー及び簡易運動質問票

スクリーニング時のみ、全被験者が Modified Swiss Narcolepsy Scale Questionnaire に記入した。総スコアが 0 未満の被験者はおらず、スクリーニング時にナルコレプシー様症状はなかったことが示された。そのため、スクリーニング時に Narcolepsy 2nd Step Questionnaire への記入が必要な被験者はいなかった。

簡易運動質問票は、治験薬投与 24 時間後及び EOS 時に記入した。2 つの質問（「感情喚起下における足のすくみ」及び「感情喚起下における顎のたるみ」）のいずれかに「はい」と回答した被験者はいなかった。

治験薬投与期にナルコレプシーと思われる症状が認められた又は簡易運動質問票のいずれかの質問に「はい」と回答した被験者は、治験薬投与期に Narcolepsy 2nd Step Questionnaire への記入が必要とされた。

25 mg 群で睡眠時麻痺が報告された日本人女性 2 例は、治験薬投与期に Narcolepsy 2nd Step Questionnaire に記入した。被験者 [redacted] は、Day 1 の投与約 1 時間後に両腕に短時間（1 分未満）の睡眠時麻痺が認められた。本被験者は、本イベント後に治験薬の投与を中止することにした。しかし、治験担当医師は中止理由を同意撤回と判断した。Day 5 に、被験者 [redacted] で投与約 1 時間後に 5 分間持続した「全身に影響を及ぼす」睡眠時麻痺が報告された。

また、注意力障害が報告された 25 mg 群の白人男性 1 例は、特定の所見はなかったが、治験薬投与期に Narcolepsy 2nd Step Questionnaire に記入した。

1.5.3 結論

- 日本人及び白人の健康成人におけるダリドレキサント 25 及び 50 mg 反復投与の忍容性は良好であった。
- 全体として、ダリドレキサントの PK 及び PD 特性は日本人及び白人の被験者間で同様であり、その結果は先行試験の所見と一致した。
- 日本人及び白人の健康成人において、ダリドレキサントの PD 特性のわずかな違い及び認められた有害事象プロファイルは、ダリドレキサントの作用に対して日本人被験者の感受性が高いことを示している可能性が考えられた。
- 先行試験（AC-078-104 試験）の所見と一致して、両人種群及び両用量群において M3 が最も多い代謝物で、その $AUC_{0\text{-}24}$ は未変化体のダリドレキサントと同程度であり、次いで多いのが M1（未変化体の 18.7～25.3%）及び M10（未変化体の 7.0～10.3%）であった。

1.5.4 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“. Ther Innov Regul Sci. 1995;29(3):1039–48.

1.6 ID-078-106 試験（モジュール 5.3.3.4.3）

1.6.1 試験方法

治験の標題	健康成人男性を対象に、ロスバスタチンの薬物動態に及ぼす定常状態でのダリドレキサント投与の影響を検討する単一施設、非盲検、1 シークエンス、2 剤投与試験		
実施国	チェコ共和国		
治験期間	2017 年 10 月 30 日～2017 年 12 月 2 日	臨床試験の相	1
目的	主要目的： • 健康成人男性を対象に、単回投与したロスバスタチンの薬物動態（PK）に及ぼす定常状態でのダリドレキサント投与の影響を評価する。 副次目的： • 健康成人男性を対象に、ダリドレキサント + ロスバスタチン併用投与の忍容性及び安全性を評価する。 • トラフ時のダリドレキサントの PK を評価する。		
試験デザイン	単一施設、非盲検、1 シークエンス、2 剤投与、第 1 相試験		
方法	本試験の試験デザインを図 1.6-1 に示した。 スクリーニングから試験終了（EOS）までの最長試験期間は 5 週間であった。 スクリーニング： 治験薬初回投与（投与 A）21～3 日前にスクリーニング評価を実施した。 投与及び観察： 被験者は Day –1 の夜から Day 2 の午前まで及び Day 5 の午前から Day 13 の午前まで治験実施施設に入院した。 各被験者は、以下の投与を受けた： • 処方 A（ロスバスタチン）： Day 1 の午前に絶食下でロスバスタチン 10 mg を単回投与し、その後の 96 時間、経過観察を行った。 • 処方 B1（ダリドレキサント）： Day 5～7 の午前にダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回投与した。 • 処方 B2（ロスバスタチン + ダリドレキサント）： Day 8 の午前に絶食下でロスバスタチン 10 mg 及びダリドレキサト 25 mg を単回投与し、その後の 120 時間、経過観察を行った。 Day 9 から Day 12 までダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回投与し		

	た。 試験終了来院： 治験薬最終投与 48 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： 治験薬最終投与 30～32 日後に、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に、以下について電話により安全性フォローアップを実施した。 • EOS 時に継続していた有害事象 • EOS 後、新たに発現した重篤な有害事象
被験者数	目標症例数：20 例（評価可能な被験者 16 例以上を確保するため）（1 シークエンスの試験で 1 群） 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文書で試験参加の同意を署名した者 • 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 50～90 bpm である者 • スクリーニング時に仰臥位で 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及び血液生化学的検査の結果に、臨床的に意味のある正常範囲からの逸脱がない者 • スクリーニング時及び 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、ロスバスタチン、治験薬と同じ薬効分類の薬

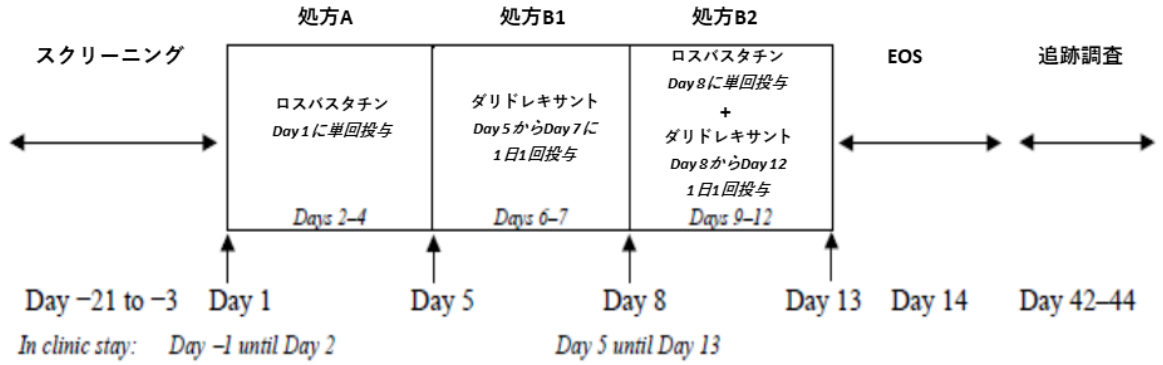
	剤、又はこれらの薬剤に含まれる添加剤にアレルギー反応を示すこと又は過敏であることが明らかな者 • ロスバスタチン投与が禁忌である者 • 筋疾患の既往歴又は臨床的証拠を有する者 • アジア人又はインド系アジア人 • 天然ゴム、ラテックスに過敏であること又はアレルギーを示すことが明らかな者 • 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性のある疾患及び／又は外科的若しくは医学的状態の既往歴又は臨床的証拠を有する者（虫垂切除及びヘルニア切除は許容し、胆嚢切除は許容しない） • 失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往歴を有する者 • スクリーニング時に Modified Swiss 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） • ダリドレキサントへの曝露歴がある者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内にロスバスタチンの投与を受けた者 • 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 4 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 400 mg 以上）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 • 治験薬初回投与前 3 週間以内に処方薬（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	ロスバスタチン： ロスバスタチン 10 mg を含有する市販の経口剤（錠剤）を治験担当医師がチェコ共和国で購入した。ロスバスタチン 10 mg を Day 1 には単剤で、Day 8 にはダリドレキサントの投与直前に、それぞれ単回経口投与した。 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。Day 5～12 の午前に、1 カプセルのダリドレキサント 25 mg を投与した。
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、ロスバスタチンの以下に示す血漿中薬物動態パラメータを算出した： • ロスバスタチン単剤投与後（処方 A）又はダリドレキサント＋ロスバスタチン併用投与後（処方 B2）での、ロスバスタチンの 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}） • ロスバスタチン単剤投与後（処方 A）又はダリドレキサント＋ロスバスタチン併用投与後（処方 B2）での、ロスバスタチンの 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$） • ロスバスタチン単剤投与後（処方 A）又はダリドレキサント＋ロスバスタチン併用投与後（処方 B2）での、ロスバスタチンの最高血漿中濃度（C_{max}） • ロスバスタチン単剤投与後（処方 A）又はダリドレキサント＋ロスバスタチン併用投与後（処方 B2）での、ロスバスタチンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • ロスバスタチン単剤投与後（処方 A）又はダリドレキサント＋ロスバスタチン併用投与後（処方 B2）での、ロスバスタチンの終末相消失半減期（$t_{1/2}$） • 処方 B1 及び処方 B2 時の、血漿中投与前（トラフ）濃度（C_{trough}） 安全性：

	忍容性及び安全性評価項目は処方ごと［処方 A（ロスバスタチン）、処方 B1（ダリドレキサント）、処方 B2（ロスバスタチン＋ダリドレキサント）］に解析した。 ベースラインは、各処方の治験薬投与前に得られた最後の測定値とした（処方 A では Day 1、処方 B1 では Day 5、処方 B2 では Day 8 の治験薬投与前に得られた最後の測定値）。 • 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（各処方の各測定時点でのベースラインからの変化量）。 • 体重のベースラインからの変化量（各処方の各測定時点でのベースラインからの変化量）。 • ECG 所見［心拍数、PQ/PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、RR 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（各処方の各測定時点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（各処方の各測定時点でのベースラインからの変化量）。 • 各処方の治験薬投与下で発現した ECG 異常。 • 各処方の治験薬投与下で発現した有害事象。 • 各処方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： C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を比較する際に、過去のロスバスタチン試験結果を基に精度推定した。ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数（CV_w）をそれぞれ 34%及び 21%と仮定すると、評価可能な被験者数が 16 例の場合、処方 B2：処方 A の幾何平均の比が 1 のとき、幾何平均の比の 90%信頼区間（CI）は C_{max} で約 0.81～1.23、$AUC_{0-\infty}$ で約 0.88～1.14 となると考えられた。 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） 治験薬を 1 回以上投与されたすべての登録被験者からなる集団。 ATS は人口統計学的特性、ベースライン時の特性及び安全性に関する変数の解析に用いた。 (2) Per protocol set（PPS） ATS のうち、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（治験実施計画書からの重大な逸脱が認められない集

	団)。 PPS は薬物動態パラメータの解析に用いた。 薬物動態： • ロスバスタチンの血漿中濃度を投与及び測定時点ごとに、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% CI を用いて要約した。 • ダリドレキサントの C_{trough} を測定日ごとに算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE 及び平均値の両側 95% 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。 • ロスバスタチンの C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ を被験者番号及び処方ごとに一覧表に示した。 • ロスバスタチンの 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）(%)、CV_w（%)、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を用いて要約した。 • ロスバスタチンの 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。 • ロスバスタチンの C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ に及ぼすダリドレキサントの影響を、test 投与［処方 B2（ダリドレキサント + ロスバスタチン併用投与)］と reference 投与［処方 A（ロスバスタチン単剤投与)］の幾何平均の比及びその 90% CI を用いて検討した。対数変換した測定値を、投与を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルで解析した。単剤投与又は併用投与時のロスバスタチンの C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ に関して、混合モデルで対数変換された測定値を逆変換した値から幾何平均の比及びその 90% CI を算出した。 • ロスバスタチンの T_{max} の投与間の差は、中央値の差及びその 90% CI を算出し、Wilcoxon の符号付き順位検定により評価した。 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及び処方ごとに一覧表に示し、処方ごとに記述的に要約した。

図 1.6-1. 試験デザイン（ID-078-106 試験）



EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.3.4.3 Figure 9-1 改変

1.6.2 試験の結果

1.6.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.6.2.1.1 被験者の内訳

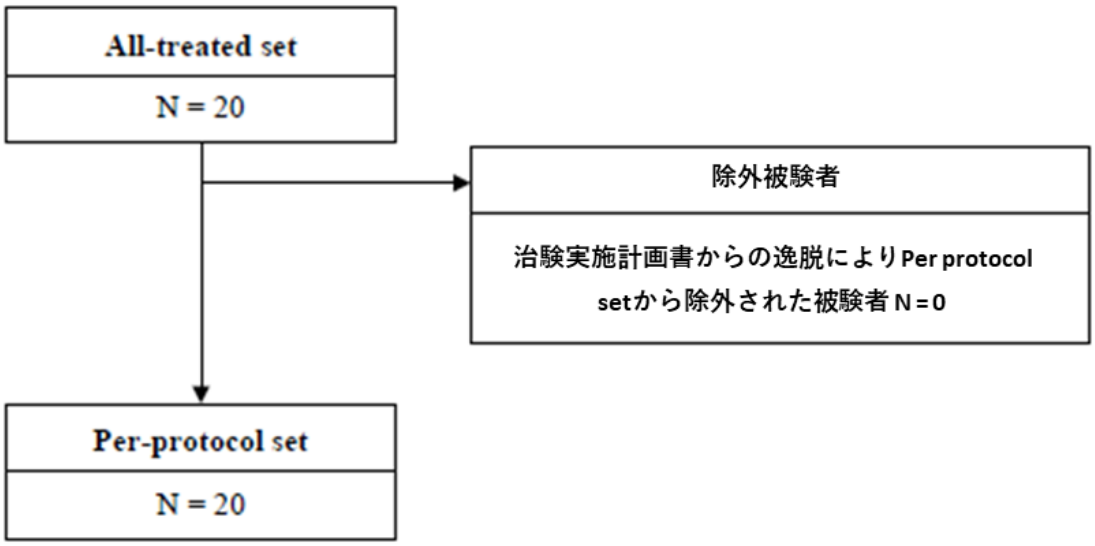
健康成人男性被験者 20 例が本試験に登録され、全 20 例が処方 A（ロスバスタチン）、処方 B1（ダリドレキサント）及び処方 B2（ロスバスタチン＋ダリドレキサント併用投与）を受けた。治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

全 20 例が試験を完了し、EOS 時に来院した。

1.6.2.1.2 解析対象集団

登録された全被験者は 1 回以上治験薬を投与され、ATS に含まれた（図 1.6-2）。治験実施計画書からの重大な逸脱の報告はなかったため（1.6.2.1.4 項）、全被験者が PPS に含まれた（図 1.6-2）。

図 1.6-2. 被験者の内訳（ID-078-106 試験、All-treated set）



N：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.4.3 Figure 10-1 改変

1.6.2.1.3 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。

1.6.2.1.4 治験実施計画書からの逸脱

解析対象集団から被験者を除外する必要がある治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

1 例で、治験実施計画書の時間枠から 5%外れた時点で PK 解析用試料 1 サンプルが採取されたが、これは、試験結果に影響しない軽微な逸脱と考えられた。

1.6.2.1.5 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

登録された全被験者が白人男性であった。人口統計学的特性の要約を表 1.6-1 に示した。

表 1.6-1. 人口統計学的特性の要約（ID-078-106 試験、All-treated set）

	全体 (N = 20) 平均値 (SD) 範囲
年齢 (歳)	34.9 (7.18)
	21 － 45
体重 (kg)	81.78 (9.941)
	61.1 – 104.0
身長 (cm)	182.83 (7.252)
	172.0 – 197.0
BMI (kg/m^2)	24.47 (2.656)
	20.2 – 27.9

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 5.3.3.4.3 Table 10-1 改変

1.6.2.1.6 ベースライン時の既往症及び合併症

20 例中 10 例に病歴があったが、報告された状況はいずれも被験者の試験参加の適格性に影響しなかった。

Day 1 の時点で 2 例に季節性アレルギーが発症していたが、その他に発症中の疾患又は診断の報告はなかった。

1.6.2.1.7 ベースライン時の前治療及び併用療法

前治療及び併用療法の報告はなかった。

1.6.2.2 薬物動態

1.6.2.2.1 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に記録した。試験期間中に得られた血漿中ロスバスタチン及びダリドレキサントの測定値から服薬遵守を確認した。

1.6.2.2.2 生物学的分析法

ロスバスタチン

生体分析実施施設の [redacted] は、凍結され状態の良い血漿試料 900 サンプルを受け取り、ロスバスタチンについて分析した。

ダリドレキサント

Idorsia Pharmaceuticals Ltd.の Preclinical Pharmacokinetics and Metabolism department は、凍結され

状態の良い血漿試料 180 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。

1.6.2.2.3 薬物動態の結果

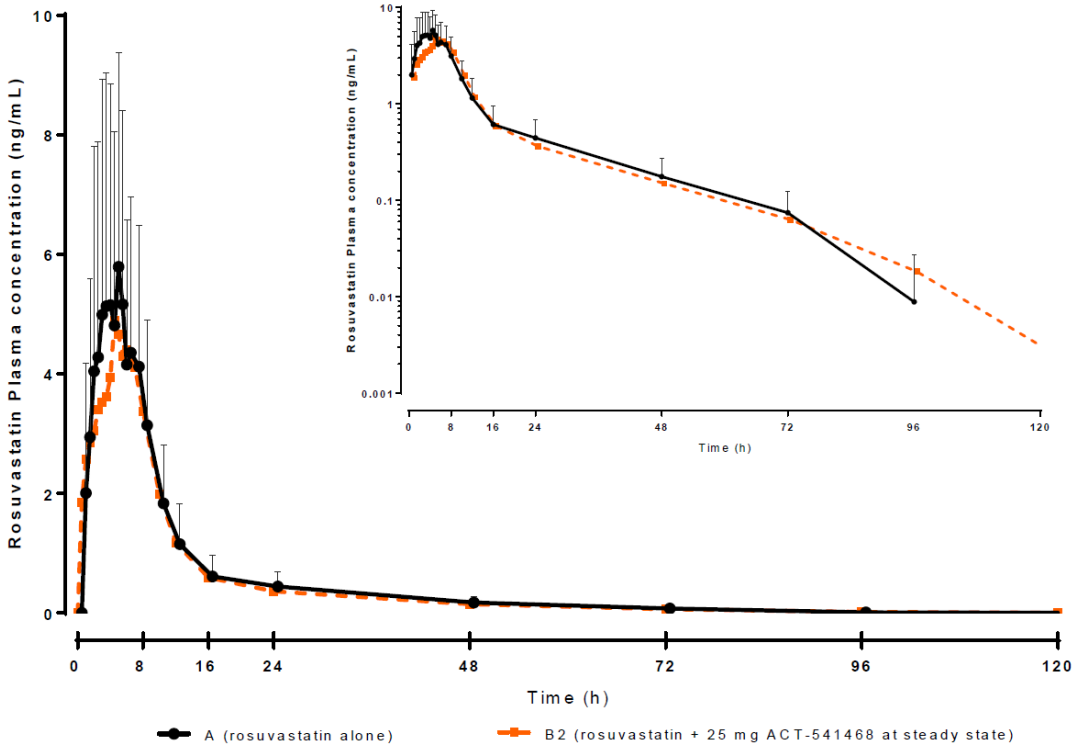
1.6.2.2.3.1 ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすダリドレキサントの影響

ロスバスタチン 10 mg 単剤投与後及びダリドレキサント 25 mg との併用投与後の血漿中ロスバスタチン濃度を図 1.6-3 に、ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約を表 1.6-2 に、薬物動態パラメータの比較の要約（処方 A と処方 B2 の比較）を表 1.6-3 に示した。

ダリドレキサントを投与しないとき（処方 A）、ロスバスタチンの血漿中濃度推移は、C_{max} の幾何平均（95% CI）が 5.0（3.7～6.7）ng/mL、T_{max} の中央値がロスバスタチン投与 4.50 時間後、$t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）が 20.2（16.9～24.0）時間であった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均（95% CI）は、それぞれ 50.9（39.0～66.4）ng·h/mL 及び 54.2（42.1～69.7）ng·h/mL であった（表 1.6-2）。

定常状態でダリドレキサントを併用投与したとき（処方 B2）、ロスバスタチンの薬物動態パラメータは、ロスバスタチン単剤投与時と比べ、ほぼ変化がないが示され、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比（処方 B2／処方 A）はそれぞれ 0.93、0.94 及び 0.93 であった。$t_{1/2}$ も本質的に変化がなく、幾何平均の比（処方 B2／処方 A）は 1.09 であった。ロスバスタチンの吸収はダリドレキサントの併用投与によりわずかに遅くなり、T_{max} の中央値が 0.25 時間延長し、T_{max} の各被験者での投与間の差（処方 B2 – 処方 A）の中央値は 0.75 時間であった（表 1.6-3）。

図 1.6-3. ロスバスタチン 10 mg 単剤投与後（処方 A）及びダリドレキサント 25 mg との併用投与後（処方 B2）のロスバスタチンの血漿中濃度推移（0～120 時間）（算術平均 標準偏差）（線形目盛及び対数目盛、n = 20）（ID-078-106 試験、Per protocol set）



A：ロスバスタチン、B2：ロスバスタチン + ダリドレキサント
ACT-541468：ダリドレキサント、n：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.4.3 Figure 11-1

表 1.6-2. ロスバスタチンの主な薬物動態パラメータの要約（処方別）（ID-078-106 試験、Per protocol set）

薬物動態パラメータ (単位)	統計値	処方A	処方B2
C_{max} (ng/mL)	N／欠測	20/0	20/0
	幾何平均	4.96	4.59
	幾何平均の95% CI	3.66, 6.71	3.64, 5.79
T_{max} (h)	N／欠測	20/0	20/0
	中央値	4.50	4.75
	最小値, 最大値	1.5, 8.0	4.0, 8.0
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	N／欠測	20/0	20/0
	幾何平均	50.89	47.68
	幾何平均の95% CI	38.99, 66.41	37.60, 60.47
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	N／欠測	20/0	20/0
	幾何平均	54.16	50.26
	幾何平均の95% CI	42.09, 69.69	40.11, 62.99
$t_{1/2}$(h)	N／欠測	20/0	20/0
	幾何平均	20.168	21.950
	幾何平均の95% CI	16.918, 24.043	19.084, 25.246

処方 A：ロスバスタチン、処方 B2：ロスバスタチン + 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 5.3.3.4.3 Table 11-1 改変

表 1.6-3. ロスバスタチンの薬物動態パラメータの比較（ID-078-106 試験、Per protocol set）

統計値	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
N／欠測	20/0	20/0	20/0	20/0	20/0
幾何平均の比 (処方B2／処方A)	0.9252		0.9371	0.9281	1.0883
比の90% CI	0.8235, 1.0395		0.8468, 1.0369	0.8440, 1.0206	0.9197, 1.2879
p値 (併用効果)	0.2628		0.2809	0.1906	0.3954
処方間差の中央値 (処方B2－処方A)		0.7500			
差の中央値の90% CI		0.2500, 1.5000			
p値 (Wilcoxon検定)		0.0203			

処方 A：ロスバスタチン、処方 B2：ロスバスタチン + ダリドレキサント
$AUC_{0-\tau}$：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 5.3.3.4.3 Table 11-2 改変

1.6.2.2.3.2 ダリドレキサントの血漿中投与前（トラフ）濃度

ロスバスタチンを投与しないとき（処方 B1、Day 6～8 のトラフ試料）、血漿中ダリドレキサント濃度の中央値は、Day 6 で 40.2 ng/mL、Day 7 で 44.1 ng/mL、Day 8 で 52.6 ng/mL であった（Day 5 の投与前試料はダリドレキサント初回投与前に採取された）（表 1.6-4）。

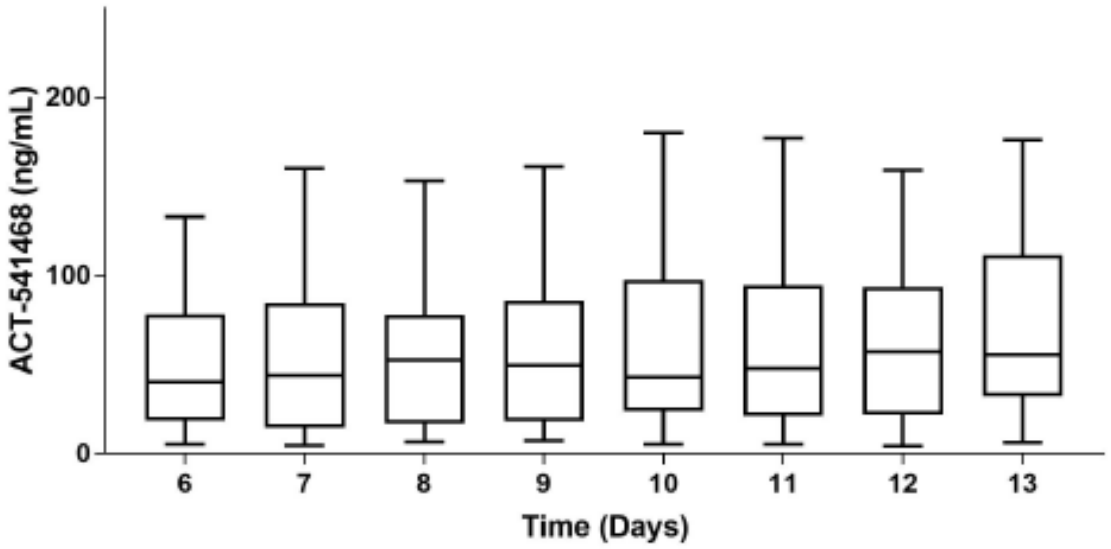
Day 8 にロスバスタチン単回投与との併用を開始したとき（処方 B2、Day 9～13 のトラフ試料）、血漿中ダリドレキサント濃度の中央値は、Day 9 で 49.6 ng/mL、Day 10 で 43.1 ng/mL、Day 11 で 47.7 ng/mL、Day 12 で 57.2 ng/mL、Day 13 で 55.5 ng/mL であった（表 1.6-4）。

ダリドレキサントの C_{trough} を分析した際、被験者 [redacted] の測定値は他の被験者よりも高く、ダリドレキサントの濃度が定常的に上昇し、Day 13 に最大値 440 ng/mL となった。被験者 [redacted] に有害事象の報告はなく、高濃度ダリドレキサントによるロスバスタチンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータへの影響は認められなかった。治験実施施設にて綿密にフォローアップを実施し、一部の血漿試料に関して再分析を行ったが、当該被験者で認められた濃度上昇の妥当な原因は不明であった。

その他すべての被験者では、ダリドレキサントのトラフ時の蓄積はわずか又はなしであった。

全体として、ダリドレキサントの濃度は Day 6（ダリドレキサント投与 2 日目）で定常状態に達していた（図 1.6-4）。

図 1.6-4. ダリドレキサント単剤投与時（Day 5～7）又はロスバスタチン併用投与時（Day 8～12）のダリドレキサント 25 mg、1 日 1 回投与（Day 5～12）後のダリドレキサントの血漿中投与前（トラフ）濃度（ID-078-106 試験、Per protocol set）



ボックス：第 1 四分位～第 3 四分位（第 2 四分位：50 パーセンタイル）、ボックス中の線：中央値、
ひげ：1.5 × 四分位範囲
ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.3.4.3 Figure 11-2

表 1.6-4. ダリドレキサントの血漿中投与前（トラフ）濃度（日別）（ID-078-106 試験、Per protocol set）

パラメータ (単位)	統計値	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13
C_{trough} (ng/mL)	N／欠測	20/0	20/0	20/0	20/0	20/0	20/0	20/0	20/0	20/0
	算術平均	0	46.81	51.67	52.29	55.76	63.32	68.07	77.76	87.17
	算術平均の 95% CI	N/A	30.38, 63.25	32.22, 71.13	33.27, 71.31	34.99, 76.54	35.93, 90.70	36.06, 100.07	37.72, 117.81	41.75, 132.59
	中央値	0	40.20	44.05	52.55	49.55	43.05	47.65	57.20	55.50

CI：信頼区間、C_{trough}：血漿中投与前（トラフ）濃度、N：被験者数、N/A：該当なし
出典：モジュール 5.3.3.4.3 Table 11-3 改変

1.6.2.3 安全性

1.6.2.3.1 治験薬の曝露量

1.6.2.3.1.1 治験薬への曝露

本試験を通して、各被験者は合計 200 mg のダリドレキサント及び 20 mg のロスバスタチンの投与を受けた。

1.6.2.3.1.2 試験期間中の併用薬の使用

併用薬の使用の報告はなかった。

1.6.2.3.2 有害事象

1.6.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

治験薬投与下で発現した有害事象は 3 例で報告された。治験薬投与下で発現した有害事象を表 1.6-5 に示した。

重症度は、白血球増加症及び頭痛が軽度、不眠症が中等度であった。重度の有害事象の報告はなかった。頭痛及び不眠症は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

表 1.6-5. 治験薬投与下で発現した有害事象（ID-078-106 試験、All-treated set）

	処方A (N = 20)			処方B1 (N = 20)			処方B2 (N = 20)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1件以上のAEが発現した被験者数					2	10.0		1	5.0
AEの件数				2			1		
不眠症	-	-	-	-	-	-	1	1	5.0
頭痛	-	-	-	1	1	5.0	-	-	-
白血球増加症	-	-	-	1	1	5.0	-	-	-

処方 A：ロスバスタチン、処方 B1：ダリドレキサント、処方 B2：ロスバスタチン + ダリドレキサント
AE(s)：有害事象、N：投与期間中に治験薬を 1 回以上投与された被験者数、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 20.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.4.3 Table 12-1 改変

1.6.2.3.2.2 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及び治験薬投与の中止に至った有害事象は発現しなかった。

1.6.2.3.3 臨床検査

1.6.2.3.3.1 血液学的検査

各処方での血液学的検査値（ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、血小板数、好塩基球数、好酸球数、好中球数、リンパ球数及び単球数）の平均値及び中央値のベースラインから各評価時点までの変化量には特に注目すべき点は見られなかった。

ほとんどの被験者で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なかった。EOS 時に 1 例で認められた白血球数（16.0 × 10^9/L、正常値は 4.0～10.0 × 10^9/L）及び好中球数（14.1 × 10^9/L、正常値は 2.0～7.0 × 10^9/L）の増加を除き、正常範囲外の検査値はいずれも、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。白血球数及び好中球数の増加が認められた被験者では、炎症又は感染の臨床徴候又は症状はなかったが、有害事象である白血球増加症が報告された（1.6.2.3.2.1 項）。本有害事象は、治験実施計画書の有害事象に関する定義に従い、処方 B1 で発現した事象とされた。

1.6.2.3.3.2 血液生化学的検査

各投与での血液生化学的検査値（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、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、乳酸脱水素酵素、クレアチニン、尿酸、尿素、血糖、コレステロール、トリグリセリド、アルブミン、タンパク、ナトリウム、カリウム、クロール及びカルシウム）の平

均値及び中央値のベースラインから各評価時点までの変化量には特に注目すべき点は見られなかった。

全被験者で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。

1.6.2.3.4 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

1.6.2.3.4.1 バイタルサイン

各処方でのバイタルサイン（仰臥位の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値及び中央値のベースラインから各評価時点までの変化量には特に注目すべき点は見られなかった。

3 例で正常範囲外の脈拍数が 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なかった。正常範囲外の収縮期血圧及び拡張期血圧の報告はなかった。

1.6.2.3.4.2 体重及び体格指数

体重に及ぼすダリドレキサント又はロスバスタチンの影響を示す治験薬投与に関連するパターンは認められなかった。

1.6.2.3.4.3 心電図所見

各処方での ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 及び QTcB）の平均値及び中央値のベースラインから各評価時点までの変化量には特に注目すべき点は見られなかった。ほとんどの被験者で正常範囲外の ECG パラメータが 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なかった。

3 処方を通して、治験薬投与下で発現した ECG 異常所見が 12 例（処方 A 及び B1 で各 5 例、処方 B2 で 2 例）で 15 件認められた。最も多く報告された ECG 異常所見は、非特異的心室内伝導遅延（3 処方を通して 6 例）で、第一度房室ブロック（処方 A で 2 例、処方 B1 で 1 例）がそれに続いた。これらの ECG 異常所見は、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.6.2.3.4.4 身体検査

治験薬の投与開始後、身体検査所見に関連する有害事象の報告はなかった。

1.6.2.4 結論

- ダリドレキサントを併用投与したとき（定常状態でダリドレキサント 25 mg を 1 日 1 回投与 + ロスバスタチンを単回投与）、ロスバスタチンの T_{max} は 0.25 時間延長したが、$t_{1/2}$ 並びに

曝露量パラメータである C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は影響を受けなかった。

- ダリドレキサントは乳癌耐性タンパク質（BCRP）を阻害しないため、BCRP を介して動態が変化する併用薬とダリドレキサントとの薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。
- P-糖タンパク質（P-gp）及び BCRP はともに消化管及び肝臓に存在すること、P-gp の 50%阻害濃度は BCRP よりも著しく高いこと及び本試験では BCRP の阻害が認められなかったことから、排出ポンプである P-gp を介して動態が変化する併用薬とダリドレキサントとの薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。
- ロスバスタチン 10 mg の単回投与、午前中のダリドレキサント 25 mg の反復投与及びロスバスタチン 10 mg の単回投与 + ダリドレキサント 25 mg の反復投与の忍容性は良好であった。
- 臨床検査、バイタルサイン、ECG 測定値及び体重の解析結果からは、臨床的に意味があり治験薬投与に関連する影響は認められなかった。
- これらの結果は、ダリドレキサントと BCRP の基質は、用量調節を必要とせず、安全に併用投与できることを示している。

1.7 ID-078-107 試験（モジュール 5.3.4.1.1）

1.7.1 試験方法

治験の標題	健康成人にダリドレキサントを単回経口投与したときの乱用の可能性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー（6 期）試験		
実施国	アメリカ合衆国		
治験期間	2018 年 8 月 24 日～2019 年 8 月 27 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	主要目的： • プラセボを対照、スボレキサント及びゾルピデムを実薬対照としたときのダリドレキサントの乱用の可能性を確認する。 副次目的： • ダリドレキサント単回投与の治療用量及び supratherapeutic dose での安全性及び忍容性を評価する。 • ダリドレキサント 50 mg、100 mg 及び 150 mg 単回経口投与の薬物動態（PK）を評価する。 • ダリドレキサント血漿中濃度（及び／又は薬物動態パラメータ）と乱用の可能性に関する評価との間の PK／薬力学（PD）相関を調査する。		
試験デザイン	レクリエーションドラッグの使用経験のある健康成人にダリドレキサントを単回経口投与したときの乱用の可能性を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー（6 期）試験		
方法	本試験は 3 つの期間の Qualification フェーズ（パート A）、6 つの期間の Core フェーズ（パート B）から構成された（図 1.7-1 及び図 1.7-2）。 各期間は初回投与日（Day 1）に開始し、投与スケジュールに関連した最終評価日に終了した。Core フェーズの各期間では、単回投与（ダリドレキサント、スボレキサント、ゾルピデム、又はプラセボ）による治療を実施した。被験者ごとの試験期間［スクリーニングから試験終了（EOS）まで］は最長で約 9 週間であった。 スクリーニング： スクリーニング評価は Qualification フェーズにおける治験薬の初回投与の 2～28 日前に実施した。 治療及び観察期間： Qualification フェーズ		

	スクリーニングを通過し、適格性基準を満たした被験者は Qualification フェーズに移行した。このフェーズの目的は、感受性のある反応例の集団を Core フェーズに含めることを保証することであった。 Qualification フェーズは二重盲検、クロスオーバー、対象者選択の形式で実施した。各被験者に対して、少なくとも 3 日間のウォッシュアウト期間でスボレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg 又はプラセボを無作為に単回経口投与した。Qualification フェーズを通して、被験者は施設に入院した。 Core フェーズの適格性基準に合致しない被験者は、Period 3 の治験薬最終投与の 3 日目以降に EOS 来院を実施した。安全性フォローアップは治験薬投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者に適用し、本評価は EOS 又は治験薬の投与中止の 30～40 日後に実施した。 女性の被験者に対しては、施設来院時に妊娠検査を含む調査を行い、男性に対しては電話による安全性フォローアップを実施した。 Core フェーズ Qualification フェーズ及びそれに続く少なくとも 3 日間のウォッシュアウト期間を完了した後で、Core フェーズの適格性基準に合致した被験者を 6 つの異なる治療群のいずれかに無作為に割付けた。各被験者に対して 6 つの治療期を設定し、それぞれの治療の間に少なくとも 3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。Core フェーズを通して、被験者は施設に入院した。 EOS 来院： Core フェーズ完了後に、各被験者は治験薬最終投与の 3 日目以降に EOS 来院を実施した。 治験薬投与を中止した被験者は、計画どおり EOS 来院（治験薬最終投与の 3 日目以降）時に評価を進めた。 試験終了： 試験終了は最終被験者の最終来院（安全性フォローアップは除く）と定義した。 治療後の安全性フォローアップ： 治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者に対し、安全性フォローアップを実施した。安全性フォローアップは EOS 来院又は治験中止 30～40 日後に実施し、EOS 来院又は治験中止時に継続中であった有害事象及び EOS 来院又は治験中止から 30 日以内に発現した重篤な有害事象の状況を確認した。 女性の被験者に対しては、施設来院時に妊娠検査を含む調査を行い、男性に対しては電話による安全性フォローアップを実施した。

被験者数	Qualification フェーズへの適格性基準に合致する被験者を約 80 例特定するのに十分な被験者数を Qualification フェーズに無作為化した。これらの被験者は、Core フェーズの 6 つの治療期それぞれで主要な PD データの評価が可能な 60 例以上の被験者を確保するために、Core フェーズに無作為化した。実際には、72 例が Core フェーズに無作為化され、63 例が治験を完了し PD analysis set に含められた。
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サインした者 (2) スクリーニング時に 18～55 歳で、身体所見、血圧、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査（血液生化学、尿、血液学的パラメータ）に基づき、治験担当医師が健康と判定した男女 (3) スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.0～33.0 kg/m^2 かつ体重が 50.0 kg 以上の者 (4) 治験担当医師及び実施医療機関のスタッフと現地の言語で良好な意思疎通ができ、試験要件を理解し、従うことができる者 (5) 過去に少なくとも 10 回の娯楽用（治療ではない、精神活性作用）鎮静剤（例：ベンゾジアゼピン、ゾルピデム、エスゾピクロン、ガンマヒドロキシブチレート、バルビツール剤）の使用経験があり、かつスクリーニング前 12 週間で少なくとも 1 回の使用経験があり、現在、鎮静剤を使用している者 (6) 妊娠可能な女性の場合、失敗率が年間 1%未満の信頼できる避妊法（例：ホルモン避妊薬又は二重バリアー避妊法）を（スクリーニング時から、試験期間を通して及び治験薬最終投与から少なくとも 30 日間）一貫して正しく使用する、性欲がない又はパートナーが精管切除をしている者。ホルモン避妊薬を使用する場合、治験薬投与開始の少なくとも 1 ヵ月前に開始しなければならない。 (7) 妊娠可能でない女性［閉経後（別の医学的原因がない場合で、無月経が 12 ヵ月連続し、卵胞刺激ホルモン検査で閉経後と確認した場合と定義）である、以前に両側卵管摘出術、卵管結紮術、両側卵管卵巣摘出術若しくは子宮摘出術を受けた、又は専門医が確認した早期卵巣機能不全、XY 遺伝子型、ターナー症候群、子宮形成不全］ (8) 男性の場合、試験期間を通して及び治験薬最終投与から少なくとも 90 日間は医学的に許容できる避妊法（例：性交中のコンドーム）を使用する必要がある。治験薬最終投与から少なくとも 90 日間の精子提供は許容されない。 (9) 治験担当医師の判断による要求があった場合、オーバーカプセル

	に入ったスボレキサント又はゾルピデムを必要な錠数飲み込める者
除外基準	(1) 過去にダリドレキサントの曝露がある又はダリドレキサント、スボレキサント、ゾルピデム、同クラスの薬剤若しくは治験薬に含まれる添加剤（例：乳糖）に対し過敏症の者 (2) 本試験への参加前 30 日以内に他の低分子の治験薬を投与された、あるいは 90 日以内又は終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の 5 倍以内のいずれか長い方にモノクローナル抗体の治験薬を投与された者 (3) スクリーニング時、過度にカフェインを摂取（1 日の摂取量が 800 mg 以上と定義）している者 (4) 治験薬投与開始前 2 週間以内又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に、避妊薬を除く処方薬（ワクチンを含む）あるいは一般薬（セントジョーンズワートなどのハーブや漢方薬、ホメオパシー製剤、ビタミン及びミネラルを含む）の投与を受けた者 (5) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性があると、治験担当医師が考える重大な医学的又は外科的障害の既往を有する者（虫垂切除術及びヘルニア切開術は許容されるが、胆のう切除術は許容されない） (6) スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス検査又は B/C 型肝炎検査が陽性の者（肝炎ワクチンを接種した者又は過去に肝炎に罹患し回復した者を除く） (7) 妊娠中（妊娠検査が陽性）又は授乳中の女性被験者、若しくは治験薬最終投与から 1 ヵ月以内に妊娠を計画している女性。試験期間中及び治験薬の投与中止後 1 ヵ月間の卵子提供は許容されない。 (8) 治験担当医師により臨床的に意味があると判断された失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往のある者 (9) 静脈への穿刺が適切にできない又は困難な者 (10) スクリーニング前 56 日以内に約 500 mL の献血を行った者 (11) スクリーニング時に法的能力がない又は法的能力が限定的若しくは脆弱（例：拘束状態）である者 (12) 天然ゴム、ラテックスに対する過敏症又はアレルギーがある者 (13) 本試験の評価を妨げる可能性のある急性、継続中、再発性、又は慢性の全身疾患を有する者 (14) 試験の実施に直接かかわるスタッフの一員又はスタッフの一員の親類 (15) スクリーニング前 2 年以内に精神疾患の診断・統計マニュアル

	（DSM）第 4 版で定義された薬物若しくはアルコール依存（ニコチン及びカフェインは除く）を有する、過去若しくは現在治療中の薬物若しくはアルコールに関連した障害（ニコチン及びカフェインは除く）を有する、又は過去に薬物若しくはアルコール依存に対するリハビリテーションプログラムの参加経験のある者 (16)Qualification フェーズ又は Core フェーズへの参加時の尿薬物スクリーニング検査が陽性であった者［カンナビノイド（テトラヒドロカンナビノール）を除く］。尿薬物スクリーニング検査が陽性であった場合、治験担当医師の判断で被験者の日程を再調整する場合がある。 (17)医学的治療を必要とし、治験薬初回投与の 1 週間前までに消失しない臨床的に意味のある疾患又は感染症を有する者 (18)初回投与前 4 週間以内に試験の評価に影響する可能性のある疾患のエビデンスがある者（例：精神疾患又は神経障害） (19)ヘビースモーカー（スクリーニング前 30 日間に巻きたばこ又は同等のもので 1 日平均 20 本超）又は各投与の少なくとも 1 時間前～5 時間後まで禁煙することができないと思われる者 (20)スクリーニング前 2 週間以内に交代勤務をした者 (21)自己申告による不眠障害、呼吸関連睡眠障害、レストレスレッグス症候群（RLS）、悪夢障害、非急速眼球運動（non-REM）、睡眠覚醒障害（夜驚症又は睡眠時遊行症）、急速眼球運動（REM）睡眠行動障害、概日リズム睡眠障害、又はナルコレプシーを含む睡眠障害（DSM 第 5 版で定義されたもの）を有する者 (22)スクリーニング時の SLEEP-50 Questionnaire スコアが以下の者 • 無呼吸サブスケールが 15 以上 • ナルコレプシーサブスケールが 7 以上 • RLS 又は周期性四肢運動障害サブスケールが 7 以上 • 概日リズムサブスケールが 8 以上 • 睡眠時遊行症サブスケールが 7 以上 • 32 項目が 3 以上及び 33～35 項目が 9 以上（悪夢サブスケール） • Impact サブスケールが 15 以上 (23)重症筋無力症又は呼吸障害のリスクを増加させるその他の疾患を有する者 (24)自殺企図又は自殺行動に関連する既往歴を有する者。スクリーニング時にコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いた評価で、「自殺ではない自傷行為」（この項目も自殺行動の項に含まれる）を除き、評価前 6 ヵ月以内の自殺念慮（カテゴリー4 又は

	5）又は過去 2 年間に自殺行動を有すると治験担当医師に判断された者 (25)治験実施機関への入院前又はクリニック滞在中に、違法薬物の調査に協力できない者 (26)治験担当医師により、治験すべてへの参加や治験実施計画書の遵守（例：試験中のレクリエーションドラッグの使用を禁止する）に影響を与える可能性のある事情や状況を有すると判断された者 (27)アルコール呼気検査陽性により確認されるスクリーニング検査 24 時間前に禁酒をしていなかった者（注：この基準を満たさなかった場合、後日再スクリーニングを行う場合がある） (28)現在、法的責任を保留中又は執行猶予中の者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	Core フェーズでは、ダリドレキサントを以下の用量で朝に単回経投与した。 • 50 mg（ダリドレキサント 50 mg × 1 錠 + ダリドレキサントのプラセボ × 2 錠） • 100 mg（ダリドレキサント 50 mg × 2 錠 + 1 × ダリドレキサントのプラセボ× 1 錠） • 150 mg（ダリドレキサント 50 mg × 3 錠） ダリドレキサントは 50 mg の力価で、圧縮顆粒を封入したフィルムコート錠を使用した。フィルムコート錠は経口投与で即時放出型の剤形である。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	対照薬 スボレキサント スボレキサント（ベルソムラ）は 15 mg の力価の錠剤を使用した。Qualification フェーズ及び Core フェーズにおいて、スボレキサントを以下の用量で朝に単回経口投与した。 • 150 mg（スボレキサント 15 mg 錠 × 10 錠、オーバーカプセルに再封入した） 各スボレキサントオーバーカプセルには 15 mg の力価のスボレキサント 2 錠を充填したため、合計 5 つのオーバーカプセルが必要であった。 ゾルピデム ゾルピデムは 10 mg の力価の錠剤を使用した。 Qualification フェーズ及び Core フェーズにおいて、ゾルピデムを以下の用量で朝に単回経口投与した。 • 30 mg（ゾルピデム 10 mg 錠 × 3 錠、オーバーカプセルに再封入した） 各ゾルピデムオーバーカプセルには 10 mg の力価のゾルピデムを 1 錠

	充填したため、合計 3 つのオーバーカプセルが必要であった。 プラセボ ダブルダミーの試験デザインに則り、被験者が各期間で同数の錠剤（ダリドレキサント錠又はプラセボ錠を 3 錠）及びカプセル剤（スボレキサント、ゾルピデム、又はプラセボを 5 カプセル、メチルセルロースを充填したオーバーカプセル）を使用できるように、ダリドレキサントのプラセボ及び各対照薬に対応したプラセボを投与した。 ダリドレキサントのプラセボ ダリドレキサントのプラセボは、同じ成分（ダリドレキサントを除く）の経口投与用のフィルムコート錠剤を使用した。 スボレキサント及びゾルピデムのプラセボ スボレキサント又はゾルピデムのオーバーカプセルに対応したメチルセルロースを充填したオーバーカプセルをそれぞれの対照薬のプラセボとして使用した。
評価基準	PK 以下の PK の評価項目を評価するために、ダリドレキサントの血漿中濃度を測定した。 • 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}） • 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$） • $t_{1/2}$ スボレキサント及びゾルピデムの血漿中濃度は測定しなかった。 PD ほとんどの PD の評価項目は視覚的アナログ尺度（VAS）のデータを基にしており、最大／最小スコア、最大／最小スコアまでの時間及び時間平均化した作用曲線下面積（AUE）（TA_AUE）に関して評価した。 PD の主要評価項目 各治療期の投与 24 時間後まで繰り返し評価した薬物嗜好性の視覚的評価尺度（Drug Liking VAS）（「この時点での」）の観察された最大作用（E_{max}）を本試験の主要評価項目に使用した。50 ポイントを反応の中立として、0（とても嫌い）～100 ポイント（とても好き）の二極性 VAS を用いた Drug Liking VAS を、投与 24 時間後まで 12 回評価した。

	PD の副次評価項目 作用のバランス、正／負、鎮静、幻覚及びその他の作用を評価するために、以下の PD の副次評価項目を適用した。 作用のバランス • Drug Liking VAS（二極性）：最大作用までの時間（TE_{max}）、最小作用（E_{min}）、最小作用までの時間（TE_{min}）、TA_AUE • Overall Drug Liking VAS（二極性）：E_{max} 及び E_{min} • Take Drug Again VAS（二極性）：E_{max} 及び E_{min} 正の作用 • Good Effects VAS（単極性）：E_{max}、TE_{max}、TA_AUE • Feeling High VAS（単極性）：E_{max}、TE_{max}、TA_AUE 負の作用 • Bad Effects VAS（単極性）：E_{max}、TE_{max}、TA_AUE 鎮静作用 • Alertness/Drowsiness VAS（二極性）：E_{min}、TE_{min}、時間平均化した作用曲線上面積（TA_AOE） • Observer's Assessment of Alertness/Sedation（OAA/S）複合及び合計スコア（単極性）：E_{min}、TE_{min}、TA_AOE 幻覚作用 • Bowdle VAS（単極性）：内的及び外的知覚の複合スコアの E_{max} <u>安全性及び忍容性</u> 安全性及び忍容性は以下を基に評価した。 • 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、又は治験薬投与後に発現したその他の有害事象 • 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、ECG の変数（例：心拍数）、間隔（例：PQ/PR、QRS、QT、RR、Bazett 式で補正した QT 間隔、Fridericia 式で補正した QT 間隔）又は異常及び各投与 24 時間後まで繰り返し評価した臨床検査値 • C-SSRS
症例数の設定根拠	ゾルピデムを実薬対照薬として過去に実施したヒトの乱用傾向に関する 3 試験 [Cruz 2014] 、[Schoedel 2016] 、[Shram 2011] を基に、主要評価項目におけるゾルピデムとプラセボの真の平均値の差は 24.3 ポイント以上で、対応のある差の被験者内標準偏差（SD）は最大 21.7 ポイントであると仮定した。 それに応じて、スボレキサントを試験薬として実施したヒトの乱用傾向に関する 1 試験 [Schoedel 2016] を基に、主要評価項目におけるゾ

	ルピデムとプラセボの真の平均値の差は 22.5 ポイント以上で、対応のある差の被験者内 SD は最大 20.0 ポイント（用量に依存する）であると仮定した。 　各群を完了した十分な被験者数を得るために、必要な完了例数を 6 つの治療期それぞれで評価可能な PD データを有する 60 例以上と予測した。この被験者数により、少なくとも 80%の検出力で有意水準 5%の片側検定において 15 ポイント（δ_1）のマージンを用いた 6 × 6 Williams クロスオーバーでの、ゾルピデムとプラセボ間又はスボレキサントとプラセボ間の Drug Liking VAS E_{max} の平均値の差を検出可能であった。 　理由を問わず治験薬投与を早期に中止した被験者を補完する場合がある。補完する被験者には、中止した被験者が割当てられたものと同じ治療手順で投与した。 　Core フェーズへの参加に適格な被験者の目標数である約 80 例に到達するまで、被験者を引き続き Qualification フェーズに無作為化した。
統計手法	解析には以下の解析対象集団を用いた。 Qualification phase analysis set 　本解析対象集団は Qualification フェーズのデータに限定し、本試験で無作為化され、Qualification フェーズで治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含めた。 All-treated analysis set 　本解析対象集団は Core フェーズのデータに限定し、本試験で無作為化され、Core フェーズで治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を含めた。 PK analysis set 　PK analysis set には、All-treated analysis set のうち評価可能なダリドレキサントの PK データを有し、PK に影響を与える治験実施計画書からの逸脱のないすべての被験者を含めた。 PD analysis set 　PD analysis set には、All-treated analysis set のうち評価可能な PD データを有し、PD に影響を与える治験実施計画書からの逸脱のないすべての被験者を含めた。評価可能な PD データを有する被験者は、各投与の T_{max} の前後 2 時間以内に少なくとも 1 回の Drug Liking VAS の評価がある被験者と定義した。 主要評価項目 　主解析（Drug Liking VAS E_{max}）は、PD analysis set のうち 6 つの治療期すべてで Drug Liking VAS E_{max} のある被験者を対象とした。 　統計解析では以下の有無を検討した。

(1) 対照薬であるゾルピデム及びスボレキサントがプラセボに比べ乱用に関連した明確な反応を引き起こす。
(2) 試験薬であるダリドレキサントが引き起こす乱用に関連した反応は、実薬対照薬よりも小さい。
(3) ダリドレキサントが引き起こす乱用に関連した反応は、プラセボと同程度である。

帰無仮説及び対立仮説

本試験の Core フェーズで以下の仮説を検定した。

(1) 実薬対照薬は、乱用の可能性を示す平均反応をプラセボよりも大きく引き起こし、試験の妥当性を主張できるか。

$H_0: \mu_{C1} - \mu_P \leq \delta_1$ versus $H_a: \mu_{C1} - \mu_P > \delta_1$ where $\delta_1 > 0$

$H_0: \mu_{C2} - \mu_P \leq \delta_1$ versus $H_a: \mu_{C2} - \mu_P > \delta_1$ where $\delta_1 > 0$

C1：ゾルピデム、C2：スボレキサント、P：プラセボ

試験の妥当性を主張するため、Core フェーズでの各実薬対照薬の薬物嗜好性の平均値はプラセボよりも最低 15 ポイント大きい（$\delta_1 \geq 15$）必要がある。

(2) 試験薬であるダリドレキサントが引き起こす乱用の可能性を示す平均反応は、実薬対照薬よりも小さいか。

$H_0: \mu_{C1} - \mu_T \leq \delta_2$ versus $H_a: \mu_{C1} - \mu_T > \delta_2$ where $\delta_2 \geq 0$

$H_0: \mu_{C2} - \mu_T \leq \delta_2$ versus $H_a: \mu_{C2} - \mu_T > \delta_2$ where $\delta_2 \geq 0$

C1：ゾルピデム、C2：スボレキサント、T：ダリドレキサント

薬物嗜好性が有意に低い場合（$\delta_2 = 0$）、ダリドレキサントに対する乱用に関連した反応はスボレキサント又はゾルピデムよりも小さいとみなした。

(3) 試験薬であるダリドレキサントが引き起こす乱用の可能性を示す平均反応は、プラセボと同程度か。

$H_0: \mu_T - \mu_P \geq \delta_3$ versus $H_a: \mu_T - \mu_P < \delta_3$ where $\delta_3 > 0$

T：ダリドレキサント、P：プラセボ

δ：治療間の差、H_0：帰無仮説、H_a：対立仮説、μ：平均反応

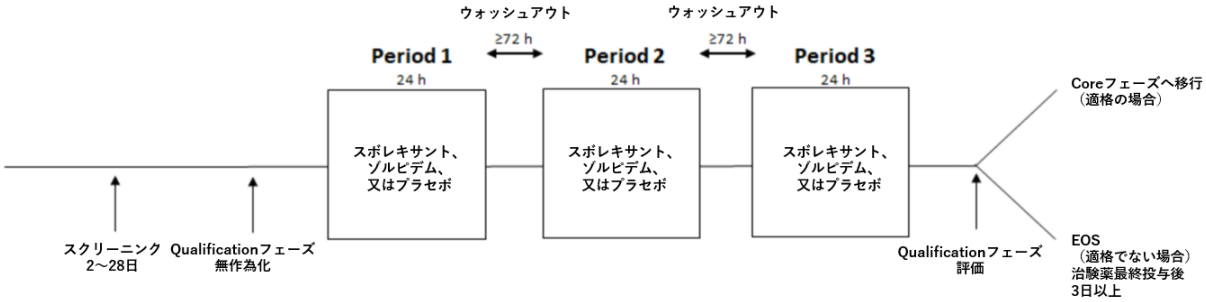
薬物嗜好性の平均値の差が 11 ポイント以下の場合（$\delta_3 \leq 11$）、ダリドレキサントの乱用に関連した作用がプラセボと同等であると主張するのに適切であるとみなした。

仮説（2）及び仮説（3）では、ダリドレキサントのすべての投与に対して統計学的な有意差が達成されなければならない。したがって、多重性の調整は実施しなかった。

薬物嗜好性の主解析はダリドレキサント群、ゾルピデム 30 mg 群、スボレキサント 150 mg 群及びプラセボ群における「この時点での」Drug Liking VAS E_{max} の平均値の差の検定に基づいた。

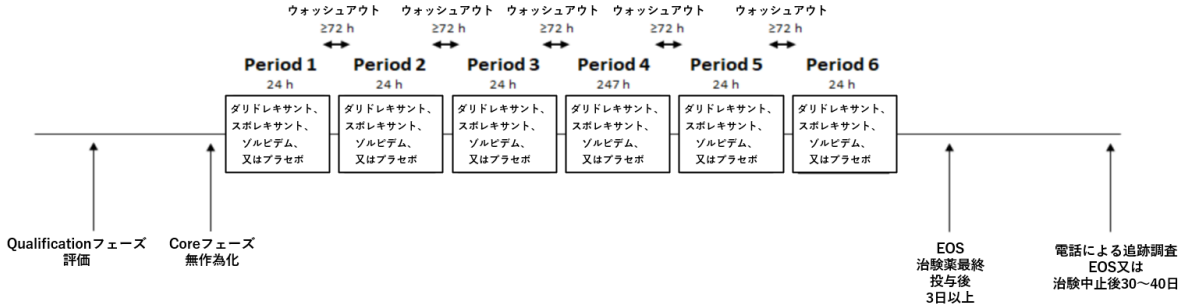
	統計学的手法 期間、順序及び投与群を固定効果、被験者をランダム効果とした線形性混合モデルを適用した。Core フェーズでは、持ち越し効果の可能性を軽減するために、Williams square デザインを用いて被験者を 6 つの投与順序のいずれかに無作為化した。 PK • ダリドレキサントの血漿中濃度は時点及び投与群ごとに、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、標準誤差（SE）及び平均値の両側 95%信頼区間（CI）を用いて要約した。 • C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ は被験者番号及び投与群ごとに一覧にし、投与群ごとに要約した。 • C_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ は算術平均、幾何平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、被験者間変動係数（CV）%、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を用いて要約した。 • T_{max} は最小値、中央値、最大値、SD、SE、被験者間 CV%を用いて要約した。 • 自然対数変換した C_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ は、対数 SD を用いて要約した。 PD PD の評価項目を一覧にし、入手できる観察値の数、平均値、中央値、SE、最小二乗平均、ベースラインからの変化（可能な場合）、最小値、最大値及び平均値の信頼限界を含む記述統計量を要約した。 PK/PD 相関 PK/PD 相関を検討した（ダリドレキサントの C_{max} 対 Drug Liking VAS E_{max} のデータ）。 安全性及び忍容性 忍容性及び安全性データは、被験者番号及び治療群ごとに一覧にし、治療群ごとに記述統計量を要約した。

図 1.7-1. 試験デザイン：Qualification フェーズ（パート A）（ID-078-107 試験）



スボレキサント：150 mg、ゾルピデム：30 mg
EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 9-1 改変

図 1.7-2. 試験デザイン：Core フェーズ（パート B）（ID-078-107 試験）



スボレキサント：150 mg、ゾルピデム：30 mg、ダリドレキサント：50 mg、100 mg、150 mg
EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 9-2 改変

1.7.2 試験の結果

1.7.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.7.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 1.7-3 に示した。

Qualification フェーズにおいて、225 例が無作為化され、186 例（82.7%）が Qualification フェーズを完了した。39 例（17.3%）が Qualification フェーズを中止し、中止理由は有害事象が 16 例（7.1%）、自発的な同意の撤回が 5 例（2.2%）、追跡不能が 1 例（0.4%）及びその他の理由による同意の撤回（家族の緊急事態、不遵守など）が 17 例（7.6%）であった。なお、Qualification フェーズで無作為化され、治験薬を投与されなかった被験者が 6 例認められたが、これらの被験者は Qualification フェーズの安全性の解析対象集団に含まれないため、詳細な要約は実施していない。

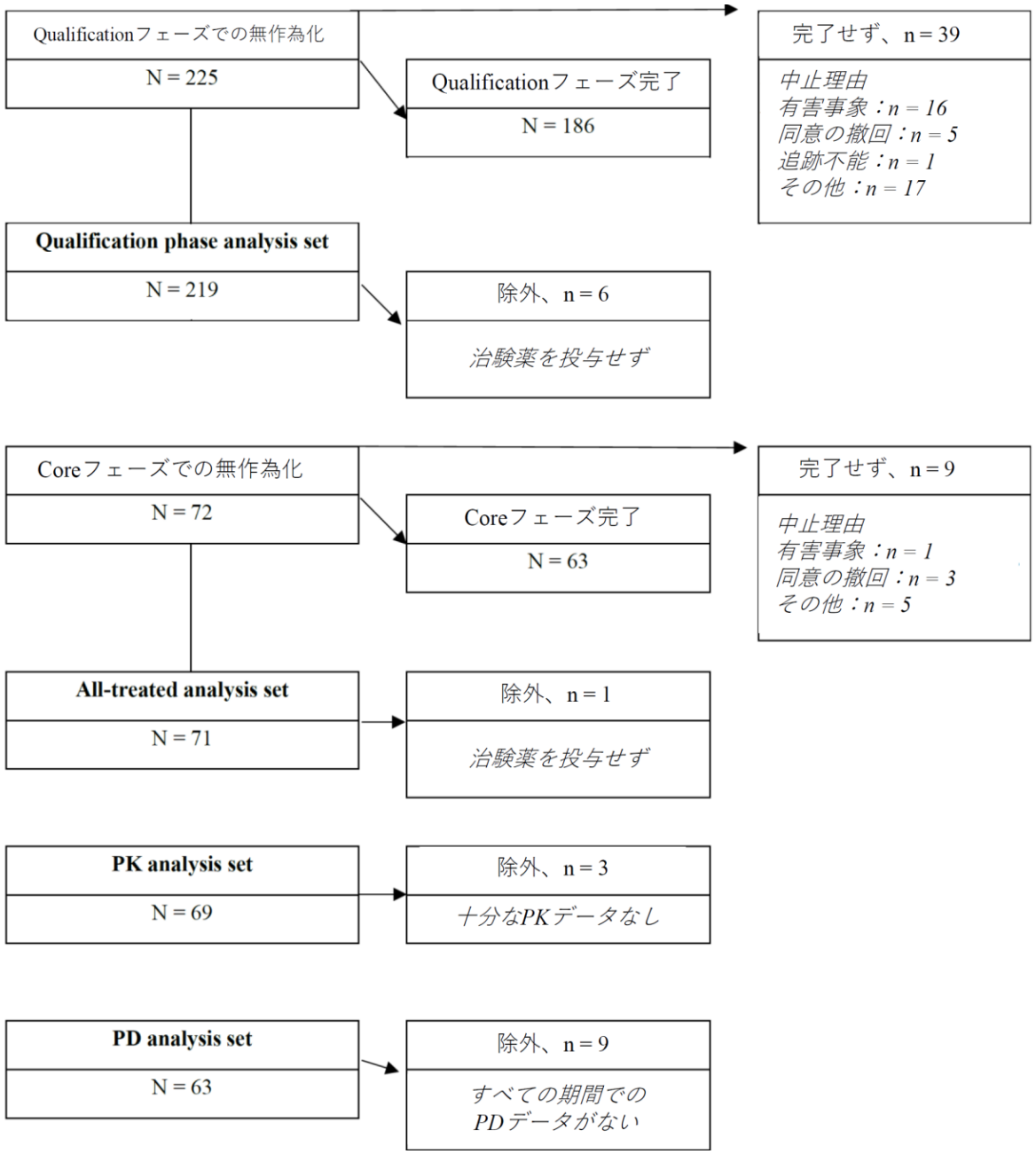
Coreフェーズでは72例が無作為化された。71例に治験薬が少なくとも1回投与され、63例（87.5%）がCoreフェーズを完了した。無作為化されたがCoreフェーズで治験薬を投与されなかった1例及び治験薬を少なくとも1回投与後に中止した8例を含む9例（12.5%）が完了前に中止した。これらの中止理由は、家族の問題などのその他の理由が5例（6.9%）と最も多く、次いで自発的な同意の撤回が3例（4.2%）及び有害事象が1例（1.4%）であった。

適格性基準を満たしたすべての被験者が、選択基準及び除外基準の要件に合致していることが確認された。

Coreフェーズを早期中止し、そのためPD analysis setに含めるのに十分なPDデータがない被験者を除き、試験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱は認められず、治験実施計画書からの逸脱のために解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

治験実施計画書からの軽微な逸脱は、規定時間枠外のPD及びPK検体採取、評価順序の不遵守、PD、PK及び安全性評価の欠測など、治験の管理に関する逸脱がほとんどであった。

図 1.7-3. 被験者の内訳（ID-078-107 試験）



N：被験者数、n：除外または中止した被験者数、PD：薬力学、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 10-1 改変

各解析対象集団の被験者数を表 1.7-1 に示した。

Qualification フェーズにおいて、219 例が無作為化され、少なくとも 1 回治験薬投与を受けた。これらの被験者を Qualification phase analysis set とした。Qualification フェーズで無作為化されたものの治験薬が投与されなかった 6 例は本解析対象集団に含めない。

Core フェーズにおいて、無作為化された被験者の 98.6%（71/72 例）が治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性評価のための All-treated analysis set に含まれた。なお、1 例は Core フェーズ

で無作為化されたものの、治験薬が投与されなかったため、All-treated analysis set に含まれなかった。All-treated analysis set の 71 例のうち、Core フェーズを完了し、かつ十分な PD データが得られた 87.5%（63/71 例）が PD analysis set に含まれ、十分な PK データが得られた 95.8%（69/71 例）が PK analysis set に含まれた。すべての期間を完了した被験者において、治験薬の T_{max} 付近で Drug Liking VAS の評価がなかった被験者はいなかった。2 例の被験者において、投与 5 時間後以降の Drug Liking VAS の評価が 1 回又は 2 回欠測（スタッフのミス又は Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery の技術的な問題のため）していたが、評価の欠測は治験薬の T_{max} よりも 2 時間以上経過していたため、PD analysis set への割当てに影響はなかった。Core フェーズの全期間を完了せず、そのため各投与の T_{max} の前後 2 時間以内での Drug Liking VAS の評価が一度も行われなかった被験者は PD analysis set から除外した。また、試験を早期中止した被験者も PK analysis set から除外した。

表 1.7-1. 解析対象集団の概要（ID-078-107 試験）

フェーズ名 パラメータ		全体
Qualification フェーズ		
組み入れられた被験者、N		225
Qualification フェーズで無作為化された被験者、N		225
Qualification フェーズを完了した被験者、n (%)	Yes	186 (82.7)
	No	39 (17.3)
治療中止理由、n (%)	有害事象	16 (7.1)
	同意の撤回	5 (2.2)
	追跡不能	1 (0.4)
	その他	17 (7.6)
Coreフェーズ		
組み入れられた被験者、N		72
Core フェーズで無作為化された被験者、N		72
Core フェーズを完了した被験者、n (%)	Yes	63 (87.5)
	No	9 (12.5)
治療中止理由、n (%)	有害事象	1 (1.4)
	同意の撤回	3 (4.2)
	その他	5 (6.9)

パーセンテージは各フェーズで無作為化された被験者数に基づく。
N：母集団内の被験者数、n：イベントを経験した被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 10-1 改変

1.7.2.1.2 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 1.7-2 に示した。

人口統計学的特性は解析対象集団間で類似していた。年齢の平均値（SD）は、Qualification フェーズの 30.7（7.81）歳から PD analysis set の 31.7（7.20）歳の範囲であった。いずれの解析対象集団でも男性（76.1～81.7%）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人（73.1～76.8%）が多かった。BMI の平均値（SD）は 25.1（3.43）～25.4（3.60）kg/m^2 の範囲であった。

表 1.7-2. 解析対象集団ごとの人口統計学的特性（ID-078-107 試験）

パラメータ (単位)、統計値	Qualification phase analysis set (N = 219)	All-treated analysis set (N = 71)	PD analysis set (N = 63)	PK analysis set (N = 69)
年齢 (歳)、平均値 (SD)	30.7 (7.81)	31.5 (7.60)	31.7 (7.20)	31.6 (7.66)
性別、n (%)				
男性	179 (81.7)	54 (76.1)	49 (77.8)	53 (76.8)
女性	40 (18.3)	17 (23.9)	14 (22.2)	16 (23.2)
人種、n (%)				
黒人又はアフリカ系アメリカ人	160 (73.1)	54 (76.1)	47 (74.6)	53 (76.8)
白人	53 (24.2)	15 (21.1)	14 (22.2)	14 (20.3)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2 (0.9)	0	0	0
その他	2 (0.9)	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (1.4)
アジア人	1 (0.5)	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (1.4)
ヒスパニック又はラテン系	1 (0.5)	0	0	0
体重 (kg)、平均値 (SD)	77.0 (13.34)	76.6 (12.54)	77.2 (12.75)	76.9 (12.52)
身長 (cm)、平均値 (SD)	174.8 (8.56)	174.2 (8.92)	174.1 (7.82)	174.4 (8.64)
BMI (kg/m^2)、平均値 (SD)	25.1 (3.43)	25.2 (3.56)	25.4 (3.60)	25.3 (3.59)

BMI：体格指数、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、PD：薬力学、PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 10-2 改変

1.7.2.1.3 既往症及び合併症

Qualification phase analysis set では 219 例中 119 例に既往歴があり、比較的割合が高かったのは季節性アレルギー（7.8%）、ざ瘡（6.8%）、月経困難症及び頭痛（各 6.4%）であった。

All-treated analysis set で 3 例以上に認められた既往歴を表 1.7-3 に示した。38 例に既往歴があり、最も多かったのは季節性アレルギー（11.3%）、月経困難症（9.9%）、頭痛（8.5%）及び薬物過敏症及びざ瘡（各 4.2%）であった。その他の既往歴はいずれも 2 例以下であった。

記録されたこれらの既往歴のうち、本試験での被験者の適格性に影響するものはなかった。

表 1.7-3. 3 例以上に認められた既往歴の要約（ID-078-107 試験、All-treated analysis set）

器官別大分類 基本語	被験者数 (%) (N = 71)
既往歴のある被験者数	38
免疫系障害	11 (15.5)
季節性アレルギー	8 (11.3)
薬物過敏症	3 (4.2)
生殖系および乳房障害	8 (11.3)
月経困難症	7 (9.9)
神経系障害	7 (9.9)
頭痛	6 (8.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.6)
ざ瘡	3 (4.2)

N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 10-3 改変

1.7.2.1.4 前治療及び併用薬

All-treated analysis set 及び Qualification phase analysis set のいずれでも、多くの被験者が調査研究の関連としてヒドロコドン、ナロキソン及びナルトレキソンを前治療で使用しており、2 例では疼痛緩和を目的としてヒドロコドンを使用していた。ただし、いずれの前治療薬でも投与終了日は Qualification フェーズの治験薬初回投与の 1 ヵ月以上前であり、本試験の結果に影響するおそれはなかった。その他の被験者で使用されていた治療薬は、イブプロフェン、アセトアミノフェン、又はグアイフェネシンなど、本試験の結果に影響するおそれがないものであった。

レクリエーションドラッグの使用歴を、解析対象集団ごとに表 1.7-4 に要約した。

治験実施計画書の選択基準に従って、各解析対象集団のすべての被験者に鎮静剤の使用経験があった。その他の乱用薬物の娯楽経験について、異なる解析対象集団間で顕著な差はなかった。カンナビノイドの使用歴は 3 つの解析対象集団のいずれでも比較的多かった（93.6～94.4%）。各解析対象集団でのオピオイド（73.2～78.1%）及び覚醒剤（67.1～70.4%）の使用歴も半数以上であった。一方、幻覚剤（42.9～49.2%）及び麻酔薬（9.1～11.3%）など、その他の乱用薬物の使用歴は半数以下であった。

表 1.7-4.解析対象集団ごとのレクリエーションドラッグの使用歴の要約（ID-078-107 試験）

レクリエーションドラッグクラス	Qualification phase analysis set (N = 219)	All-treated analysis set (N = 71)	PD analysis set (N = 63)
レクリエーションドラッグを使用した被験者数 (%)	219	71	63
鎮静剤	219 (100.0)	71 (100.0)	63 (100.0)
カンナビノイド	205 (93.6)	67 (94.4)	59 (93.7)
オピオイド	171 (78.1)	52 (73.2)	47 (74.6)
覚醒剤	147 (67.1)	50 (70.4)	44 (69.8)
幻覚剤	94 (42.9)	33 (46.5)	31 (49.2)
麻酔薬	20 (9.1)	8 (11.3)	7 (11.1)
精神安定剤	1 (0.5)	0	0

各レクリエーションドラッグを複数回使用した場合、各クラスで 1 回とカウントした。
N：母集団内の被験者数、PD：薬力学
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 10-4 改変

1.7.2.2 薬物動態

大部分の被験者で、PK 用検体の採取が VAS の評価完了の 5 分以内でなかったことが 1 時点以上あり、16 例では PK 用検体の採取の時間の記録がないことが 1 回以上あった。しかし、薬物動態パラメータの計算には実際に採取した時間を用いており、これらの逸脱が PK の結果に重大な影響を与えることは予想されない。

Period 1（投与 1 時間後）又は Period 6（投与 1.5 時間後）において、1 例（被験者番号[redacted]）が PK 用の採血をされなかった。また、被験者番号[redacted]のダリドレキサント 100 mg 投与前の検体は、生物学的分析用の施設により報告可能でないとされた。

被験者番号[redacted]は、Period 6 の 0.5 時間の予定ポイント（ダリドレキサント 50 mg 投与後）におけるダリドレキサントの血漿中濃度が定量下限未満であった。被験者番号[redacted]は、Period 6 の 0.5 時間の予定ポイント（ゾルピデム 30 mg 投与後）におけるダリドレキサントの血漿中濃度が 701 ng/mL であった。これらの結果の説明として、上記の 2 検体が誤って入れ替わった可能性がある。これらの逸脱は PK 全体の結果に重大な影響を与えるとは考えられない（少数例に限定されるため）。

投与群ごとのダリドレキサントの平均血漿中濃度対時間プロファイルを図 1.7-4（線形目盛）及び図 1.7-5（片対数目盛）に示した。

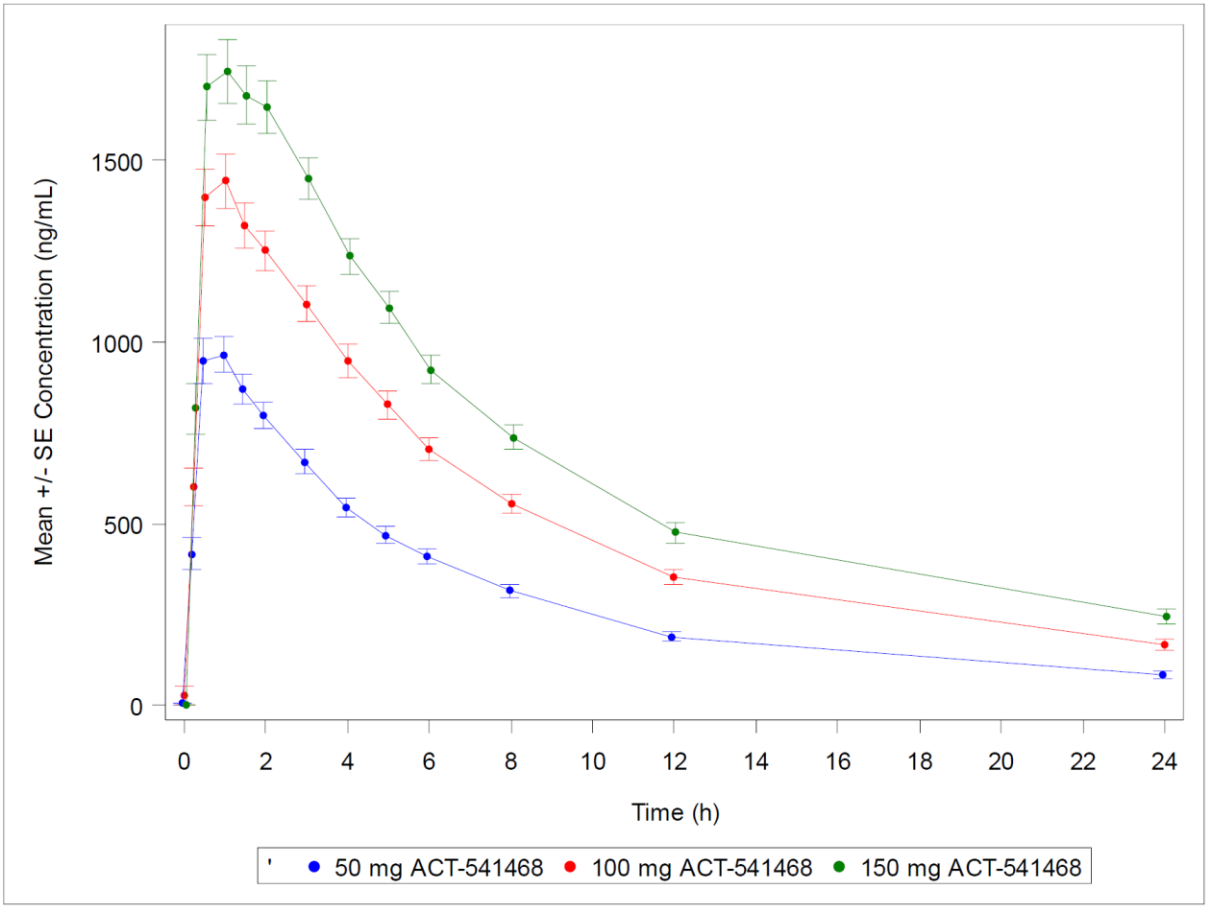
ダリドレキサント投与期間中に、大多数の被験者（ダリドレキサント 50 mg 群の 18 例、ダリドレキサント 100 mg 群の 14 例及びダリドレキサント 150 mg 群の 14 例）でダリドレキサント投与前にダリドレキサント濃度が検出された。被験者番号[redacted]において、ダリドレキサント 50 mg 投与前の濃度（190 ng/mL）が前の治療群（ダリドレキサント 100 mg 群）の C_{max} 幾何平均の約 11.5%であった以外は、いずれの濃度も前の治療群の C_{max} 幾何平均の 5%未満であった。なお、

被験者番号[redacted]の投与前濃度はダリドレキサント 100 mg 投与後の最高濃度（3670 ng/mL）の約 5%であった。

さらに、被験者番号[redacted]のダリドレキサント 100 mg 投与前の濃度は 1710 ng/mL であった。ただし、当該被験者の 0.25 時間の検体での濃度は 0 であったことから、誤って検体が入れ替わった可能性がある。大多数の被験者では、スボレキサント 150 mg 群又はゾルピデム 30 mg 群の投与期間中でも検出可能なダリドレキサント濃度が認められた。しかし、いずれの濃度もダリドレキサント 50 mg 群の C_{max} 幾何平均の 5%未満であった（上述の検体の入れ替わりのあった被験者番号[redacted]を除く）。

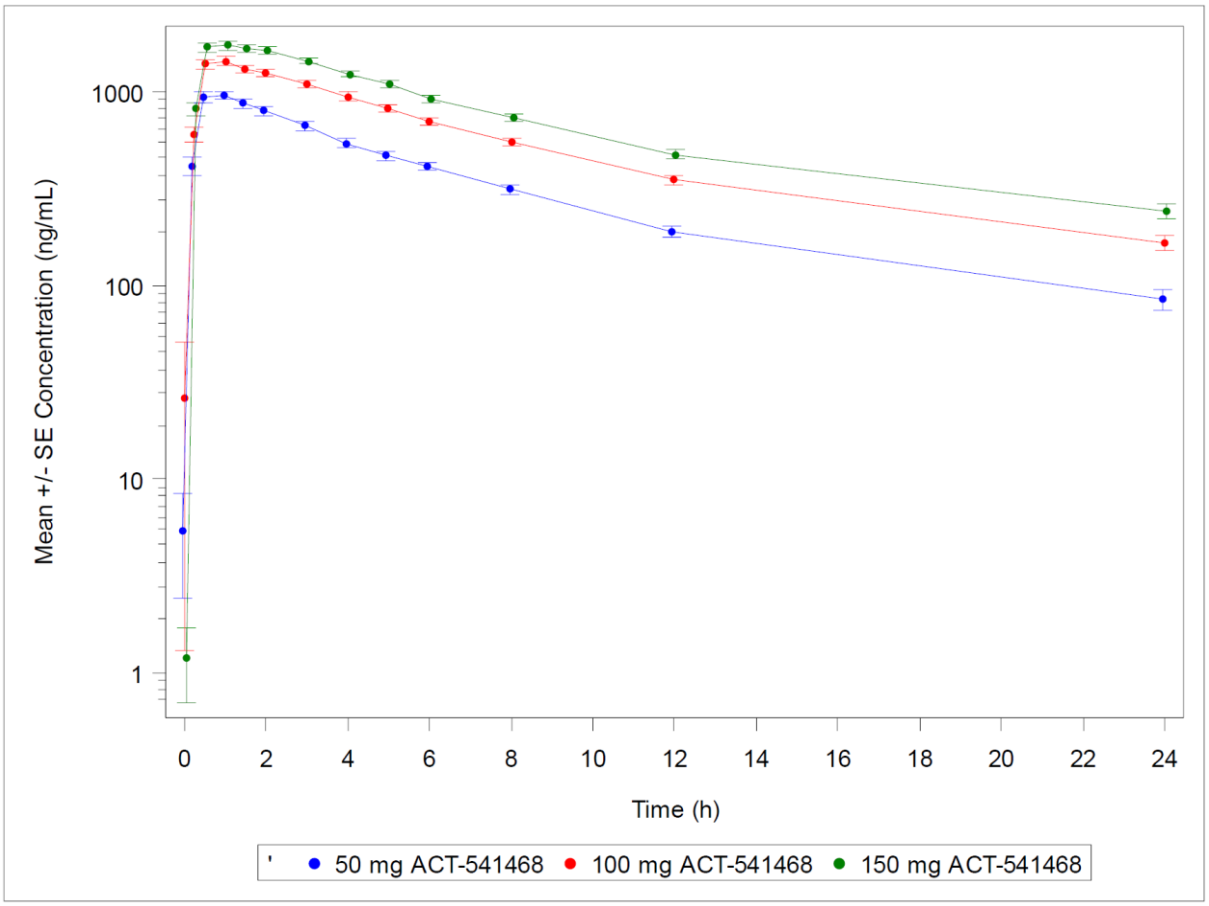
全体として、残存する血漿中ダリドレキサント濃度は臨床的に意味があるとは予測されない。

図 1.7-4.投与群ごとのダリドレキサントの平均血漿中濃度対時間プロファイル（線形目盛、投与群あたり 67～69 例、ID-078-107 試験、PK analysis set）



ACT-541468：ダリドレキサント、PK：薬物動態、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 11-1

図 1.7-5. 投与群ごとのダリドレキサントの平均血漿中濃度対時間プロファイル（片対数目盛、投与群あたり 67～69 例、ID-078-107 試験、PK analysis set）



ACT-541468：ダリドレキサント、PK：薬物動態、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 11-2

血漿中ダリドレキサントの主要な薬物動態パラメータの要約を表 1.7-5 に示した。

投与群の増加に伴って、ダリドレキサントの C_{max} の幾何平均は増加した。しかし、C_{max} の増加は投与群の増加の比率よりも小さく、ダリドレキサントが 50 mg 群から 150 mg 群と 3 倍増加した一方で C_{max} の増加は約 1.8 倍であった。

AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均にも用量依存性が認められた（3 つの投与群でそれぞれ約 2.3 倍及び約 2.5 倍の増加）。これらのパラメータ（C_{max} を含む）の CV%（被験者間）は、ダリドレキサント 50 mg 群が 41.6～53.4%、ダリドレキサント 100 mg 群が 34.9～49.5%、ダリドレキサント 150 mg 群が 33.6～51.6%であった。

用量比例性に関する統計学的解析は実施しなかった。

T_{max} の中央値は投与約 1 時間後に認められたが、投与群全体では 0.3～6.1 時間の範囲であった。

$t_{1/2}$ の中央値は用量の増加とともにわずかに増加し、7.2（50 mg 群）～8.6 時間（150 mg 群）の範囲であった。ダリドレキサントの血漿中濃度は見かけ上二相性を示して減少した。

表 1.7-5. 投与群ごとの血漿中ダリドレキサントの主要な薬物動態パラメータの要約（ID-078-107 試験、PK analysis set）

パラメータ (単位)	ダリドレキサント 50 mg群	ダリドレキサント 100 mg群	ダリドレキサント 150 mg群
統計値	(N = 67)	(N = 69)	(N = 67)
C_{max} (ng/mL)			
n	67	69	67
幾何平均	1115.1	1653.4	1958.4
幾何平均の95% CI	1012.2, 1228.5	1523.6, 1794.3	1812.1, 2116.4
AUC_{0-24} (ng·h/mL)			
n	67	69	67
幾何平均	6714.7	11596.5	15420.9
幾何平均の95% CI	6067.38, 7431.18	10559.60, 12735.31	14116.93, 16845.36
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)			
n	67	69	67
幾何平均	7692.4	13847.6	18983.2
幾何平均の95% CI	6803.61, 8697.19	12365.02, 15508.01	16900.46, 21322.71
$t_{1/2}$ (h)			
n	67	69	67
中央値	7.2	8.4	8.6
最小値、最大値	3.16, 32.83	3.69, 28.84	3.91, 37.12
T_{max} (h)			
n	67	69	67
中央値	1.1	1.1	1.1
最小値、最大値	0.55, 6.13	0.55, 4.05	0.33, 4.10

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：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、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 5.3.4.1.1 Table 11-1 改変

人種ごとのダリドレキサントの薬物動態パラメータの事後解析では、白人の方が黒人／アフリカ系アメリカ人の被験者よりも若干高い曝露量が示された。この差は、曝露量を体重で調整して計算した場合でも同様であった。

1.7.2.3 薬力学

1.7.2.3.1 Qualification フェーズ

Qualification フェーズ中に、プラセボと比較したスボレキサント及びゾルピデムの PD 作用を、VAS、Reaction time task（RTI）、Rapid visual information processing（RVP）及び Paired associates learning（PAL）を含む一連の主観的及び客観的検査を用いて投与 24 時間後まで評価した。Drug Liking VAS を用いて Core フェーズへの無作為化のための適格性を判断し、適格性基準は実薬対

照群での最大スコアが 65 以上、プラセボ群とのスコアの差が 15 以上、プラセボ群でのスコアが 40～60 とした。

PD analysis set における Qualification フェーズ中の Drug Liking VAS E_{max} の要約統計量を表 1.7-6 に示した。

プラセボ群での Drug Liking VAS E_{max} の平均値は中立（スコアが 50）付近であり、すべての被験者が適格性基準のとおり適切な反応を示した（範囲：50～55）。

実薬対照群のスコアは著しく高く、プラセボ群との平均値の差はスボレキサント 150 mg 群が 34.6、ゾルピデム 30 mg 群が 32.7 であった。PD analysis set におけるすべての被験者がこれらの実薬対照薬に対して適切な反応を示し（範囲：65～100）、プラセボ群との差は 15 以上であった（スボレキサント 150 mg 群が 16～50、ゾルピデム 30 mg 群が 15～50）。これらの結果から、Core フェーズに組み入れられたすべての被験者（PD analysis set）が、Qualification フェーズ中に実薬対照薬及びプラセボに対して適切な反応を示したことが実証された。

表 1.7-6. Qualification フェーズ中の Drug Liking VAS E_{max} の要約統計量（ID-078-107 試験、PD analysis set）

統計値	スボレキサント 150 mg群 (N = 63)	ゾルピデム 30 mg群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 63)
平均値 (SE)	84.7 (1.38)	82.9 (1.34)	50.2 (0.10)
中央値 (最小値、最大値)	83.0 (68, 100)	80.0 (65, 100)	50.0 (50, 55)
対応のあるプラセボ群との差			
平均値 (SE)	34.6 (1.39)	32.7 (1.35)	-
中央値 (最小値、最大値)	33.0 (16, 50)	30.0 (15, 50)	-

E_{max}：最大作用、N：母集団内の被験者数、PD：薬力学、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-2 改変

一方で、スコアの平均値及びプラセボとの差は Qualification phase analysis set の方が低かったが、この集団には、プラセボ及び実薬対照群でのスコアの範囲が 50～100 で、Qualification フェーズの適格基準を満たさなかった被験者が含まれていたためである。

Qualification phase analysis set におけるその他の主観的な VAS 及び客観的測定値のピークスコアは、この解析対象集団の適格性基準を満たさなかった被験者が含まれていたため被験者間のばらつきの程度が大きかったものの、鎮静剤の結果と同様であり、実薬対照群及びプラセボ群で明確な差が認められた。

Qualification フェーズ及び Core フェーズ全体での Drug Liking VAS の平均値を比較して事後作成した図から、Core フェーズでの両実薬対照薬の平均値は Qualification フェーズに比べわずかに低いのみであった。Qualification フェーズ及び Core フェーズでの Drug Liking VAS E_{max} の平均値は、スボレキサントでそれぞれ 84.7 及び 80.7、ゾルピデムでそれぞれ 82.9 及び 79.9 であった。

1.7.2.3.2 Core フェーズ

Core フェーズ中に、スボレキサント、ゾルピデム及びプラセボと比較したダリドレキサントの PD 作用を、一連の主観的及び客観的検査を用いて投与 24 時間後まで評価した。Drug Liking VAS E_{max} は本試験の主要評価項目であった。

試験を完了したすべての被験者が各投与の T_{max} 前後 2 時間以内に Drug Liking VAS を少なくとも 1 回評価された。有害事象、スタッフのミス、又は次の測定時点の評価を開始するために評価を中止したなどの理由で、副次評価項目の VAS の測定及び／又は客観的評価に欠測のある被験者も認められた。

1.7.2.3.2.1 Drug Liking VAS（主要評価項目）

Drug Liking VAS スコアの平均値の推移を図 1.7-6 に示した。

プラセボ群の Drug Liking VAS スコアの平均値は、24 時間の評価期間中 50（中立の反応）付近で推移した（最大値 53、中央値 50.0）。すべての実薬治療群において、平均スコアは投与 1～3 時間後のピークまで増加した。

PD analysis set における Core フェーズ中の Drug Liking VAS E_{max} の要約統計量を表 1.7-7 に要約した。

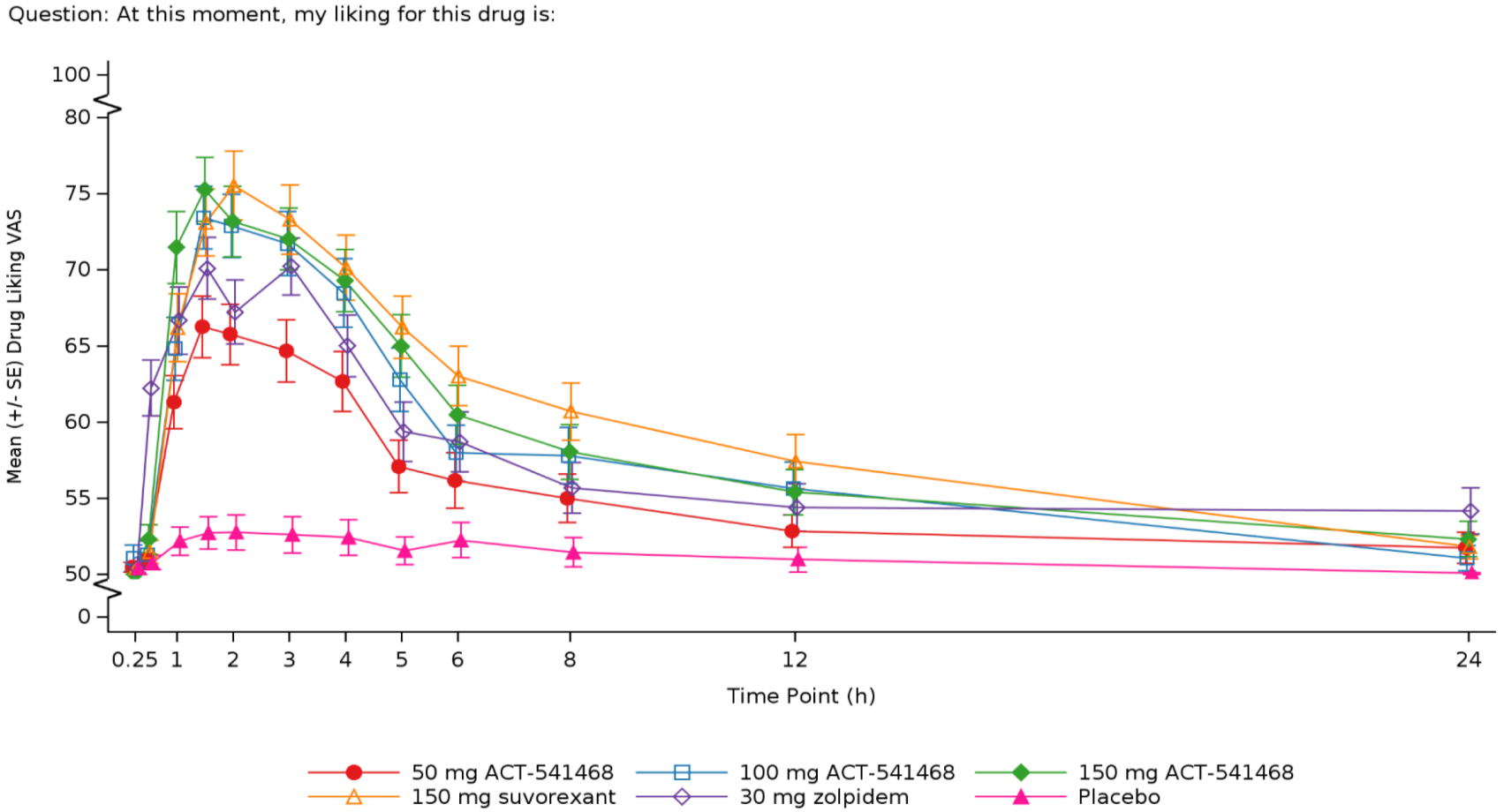
プラセボ群の Drug Liking VAS E_{max} は中立の範囲内（平均値 55.1、中央値 50.0）であり、実薬対照群の E_{max} は著しく高かった（スボレキサント 150 mg 群：平均値 80.7、中央値 80.0、ゾルピデム 30 mg 群：平均値 79.9、中央値 78.0）。

ダリドレキサント 50 mg 群の Drug Liking VAS E_{max}（平均値 73.2、中央値 73.0）は、いずれの実薬対照群よりも低かった。

しかし、ダリドレキサント 100 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群の E_{max}（ダリドレキサント 100 mg 群：平均値 79.1、中央値 80.0、ダリドレキサント 150 mg 群：平均値 81.3、中央値 84.0）は、両実薬対照群と同程度であった。

ダリドレキサント 50 mg、100 mg、150 mg 投与後の Drug Liking VAS E_{max} は、用量依存的に増加した。被験者内の差（対応あり）は投与群の平均と一致しており、プラセボ群に比べ実薬対照群及びダリドレキサントの高用量の 2 群で作用が大きく、プラセボ群とダリドレキサント 50 mg の差は小さいことが示された。

図 1.7-6. Drug Liking VAS スコアの平均値（± SE）の推移（ID-078-107 試験、PD analysis set）



Drug Liking VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。
Y 軸は見やすくするために上下（1～50 及び 80～99）を切り取っている。
ACT-541468：ダリドレキサント、PD：薬力学、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 11-3

表 1.7-7. Core フェーズでの Drug Liking VAS E_{max} の要約統計量（ID-078-107 試験、PD analysis set）

評価項目 (単位) 統計値	ダリドレキサント 50 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 100 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 150 mg群 (N = 63)	スボレキサント 150 mg群 (N = 63)	ゾルピデム 30 mg群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 63)
E_{max} (ポイント)						
平均値 (SE)	73.2 (2.11)	79.1 (2.07)	81.3 (1.79)	80.7 (1.88)	79.9 (1.81)	55.1 (1.54)
95% CI	69.0, 77.5	75.0, 83.3	77.7, 84.8	77.0, 84.5	76.2, 83.5	52.0, 58.1
中央値	73.0	80.0	84.0	80.0	78.0	50.0
(Q1, Q3)	(59.0, 86.0)	(68.0, 92.0)	(71.0, 93.0)	(71.0, 92.0)	(71.0, 90.0)	(50.0, 50.0)
対応のある差						
			平均値	95% CI	中央値	Q1, Q3
実薬対照群 vs プラセボ群						
スボレキサント150 mg群－プラセボ群			25.7	21.4, 29.9	28.0	12.0, 40.0
ゾルピデム30 mg群－プラセボ群			24.8	20.5, 29.0	26.0	12.0, 37.0
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント群						
スボレキサント150 mg群－ダリドレキサント50 mg群			7.5	3.4, 11.6	3.0	–4.0, 19.0
スボレキサント150 mg群－ダリドレキサント100 mg群			1.6	–1.5, 4.6	0.0	–2.0, 8.0
スボレキサント150 mg群－ダリドレキサント150 mg群			–0.6	–3.1, 2.0	0.0	–7.0, 5.0
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント群						
ゾルピデム30 mg群－ダリドレキサント50 mg群			6.6	2.7, 10.5	6.0	0.0, 19.0
ゾルピデム30 mg群－ダリドレキサント100 mg群			0.7	–3.2, 4.6	0.0	–7.0, 9.0
ゾルピデム30 mg群－ダリドレキサント150 mg群			–1.4	–5.2, 2.4	0.0	–7.0, 6.0
ダリドレキサント群 vs プラセボ群						
ダリドレキサント50 mg群－プラセボ群			18.2	13.8, 22.6	20.0	1.0, 29.0
ダリドレキサント100 mg群－プラセボ群			24.1	19.2, 29.0	23.0	9.0, 42.0
ダリドレキサント150 mg群－プラセボ群			26.2	22.1, 30.3	25.0	16.0, 39.0

Drug Liking VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。
CI：信頼区間、E_{max}：最大作用、N：母集団内の被験者数、PD：薬力学、Q1：第 1 四分位値、Q3：第 3 四分位値、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-3 改変

3 つの主要な仮説検定に関する推計統計の結果を表 1.7-8 に要約した。

- 仮説 1 – 試験の妥当性：実薬対照薬は、乱用の可能性を示す平均反応をプラセボよりも大きく引き起こし、試験の妥当性を主張できるか

  試験の妥当性の主要仮説は、各実薬対照薬に関して合致した。スボレキサント 150 mg

群及びゾルピデム 30 mg 群は、事前に定義した限度である 15 を用いた結果、プラセボ群と比べ Drug Liking VAS E_{max} が有意に大きかった（CI の下限はスボレキサント 150 mg 群が 26.0、ゾルピデム 30 mg 群は 22.0、$p < 0.0001$）。これらの結果により試験の妥当性が確認された。

- 仮説 2 – 相対的な乱用の可能性：試験薬であるダリドレキサントが引き起こす乱用の可能性を示す平均反応は、実薬対照薬よりも小さいか

  試験薬（ダリドレキサント）の薬物嗜好性が、いずれの用量群でも実薬対照群と比べ小さいということは示されなかった。

  ダリドレキサント投与のうち、事前に定義した限度である 0 を用いた結果、ダリドレキサント 50 mg 群の Drug Liking VAS E_{max} のみがスボレキサント 150 mg 群（CI の下限は 4.1、$p = 0.0003$）及びゾルピデム 30 mg 群（CI の下限は 3.3、$p = 0.0007$）と比べ有意に低かった。ダリドレキサント 100 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群の Drug Liking VAS E_{max} は 2 つの実薬対照群と比べ、有意に低くはなかった（CI の下限の範囲：−4.0～−1.0、$p \geq 0.1958$）。
- 仮説 3 – 絶対的な乱用の可能性：試験薬であるダリドレキサントが引き起こす乱用の可能性を示す平均反応は、プラセボと同程度か

  仮説 2 がダリドレキサント 50 mg 群でのみ合致し、ダリドレキサント 100 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群では合致しなかったため、プラセボ群に対するダリドレキサント群の p 値は表 1.7-8 では示していない。しかし、ダリドレキサントの各群において Drug Liking VAS E_{max} の CI の上限が、事前に特定したプラセボ群と同等であることを定義する 11 の上限を超えていることは明らかであり、ダリドレキサントの各群の反応はプラセボ群と同様ではないと考えられた。

表 1.7-8. Drug Liking VAS E_{max}（主要評価項目）の治療間の比較の要約（ID-078-107 試験、PD analysis set）

比較	差の平均値 (SE)／対応のある差の中央値 (Q1, Q3)	片側CI	片側p値
試験の妥当性（仮説1）			
スボレキサント150 mg群 vs プラセボ群	29.0 (19.0, 40.0)[2)]	(26.0, +∞)	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs プラセボ群	26.0 (16.0, 38.0)[2)]	(22.0, +∞)	< 0.0001
相対的な乱用の可能性（仮説2）			
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	7.5 (2.05)[1)]	(4.1, +∞)	0.0003
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	3.0 (–4.0, 10.0)[2)]	(–1.0, +∞)	0.1958
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	–0.6 (1.29)[1)]	(–2.7, +∞)	0.6658
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	6.6 (1.97)[1)]	(3.3, +∞)	0.0007
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	1.0 (–10.0, 14.0)[2)]	(–2.0, +∞)	0.5000
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	–3.0 (–10.0, 6.0)[2)]	(–4.0, +∞)	0.6583
絶対的な乱用の可能性 (仮説3)			
ダリドレキサント 50 mg群 vs プラセボ群	22.0 (12.0, 32.0)[2)]	(–∞, 26.0)	N/A
ダリドレキサント 100 mg群 vs プラセボ群	24.1 (2.44)[1)]	(–∞, 28.2)	N/A
ダリドレキサント 150 mg群 vs プラセボ群	26.2 (2.06)[1)]	(–∞, 29.6)	N/A

Drug Liking VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。
0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。
全体の治療作用は Friedman 検定を用いて評価した（$p < 0.0001$）。試験の仮説は片側、$\alpha = 0.05$ とした。
試験の妥当性（仮説 1）：$H_0: \mu_C - \mu_P \leq 15$ vs $H_a: \mu_C - \mu_P > 15$
相対的な乱用の可能性（仮説 2）：$H_0: \mu_C - \mu_T \leq 0$ vs $H_a: \mu_C - \mu_T > 0$
絶対的な乱用の可能性（仮説 3）：$H_0: \mu_T - \mu_P \geq 11$ vs $H_a: \mu_T - \mu_P < 11$
P：プラセボ、C：実薬対照薬、T：ダリドレキサント
1)：2 治療間の差は対応のある t 検定を用いて評価した。差の平均値（SE）を提示した。
2)：2 治療間の差は符号検定を用いて評価した。対応のある差の中央値（Q1、Q3）を提示した。
N/A：仮説 2 がすべてのダリドレキサント群では合致しなかったため、仮説 3 の p 値は表に示していない。
CI：信頼区間、E_{max}：最大作用、PD：薬力学、Q1：第 1 四分位値、
Q3：第 3 四分位値、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-4 改変

信頼性の低い結果を有する被験者又は治療間で差が小さかった被験者を除外した感度分析の結果は主要解析と同様であり、3 つの仮説に基づく結論と一致していた。

Drug Liking VAS の副次評価項目の要約統計量を表 1.7-9 に要約した。

TE_{max} の中央値は、ダリドレキサント群では投与 1.5～2 時間後の範囲であり、2 つの実薬対照群ではいずれも投与 2 時間後であった。実薬投与群での Drug Liking VAS E_{min}（とても嫌い）は、プラセボ群と比べ影響が小さかった。スコアの範囲は第 1 四分位値及び第 3 四分位値でいずれも 50.0 であったが、最小値は 2 つの実薬対照群の方がプラセボ群よりも低く（スボレキサント 150 mg 群が 22、ゾルピデム 30 mg 群が 17、プラセボ群が 49）、ダリドレキサントの高用量群（ダリドレキサント 100 mg 群が 12、ダリドレキサント 150 mg 群が 8）でも同様であった。ダリドレキサントの高用量群で E_{min} スコアが「嫌い」の範囲（40 未満）であったのは、4 例又は 5 例のみであった。Drug Liking VAS TA_AUE の作用のパターンは E_{max} と同様であったが、治療間の

差はあまり明確でなく、平均値及び中央値はすべて 60 未満であった。

Drug Liking VAS の副次評価項目について、推計統計の結果を表 1.7-10 に要約した。スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群の Drug Liking VAS E_{min} は、ダリドレキサント 50 mg 群よりも統計学的に有意に低かったが（ダリドレキサント 50 mg 群と比較して「嫌い」がより強い）、差の中央値は比較的小さく、この評価項目では、それ以外で統計学的に有意な差はなかった。

実薬対照群ではプラセボ群と比べ Drug Liking VAS TA_AUE に有意に大きな作用が認められた（$p < 0.0001$）。同様に、実薬対照群ではダリドレキサント 50 mg 群及びダリドレキサント 100 mg 群に対しても有意な差（$p \leq 0.0406$）が認められたが、ダリドレキサント 150 mg 群に対しては有意な差ではなかった。

ダリドレキサントの各群ではプラセボ群と比べ Drug Liking VAS TA_AUE に有意に大きな作用が認められた（$p \leq 0.0006$）。

表 1.7-9. Core フェーズでの Drug Liking VAS の副次評価項目の要約統計量（ID-078-107 試験、PD analysis set）

評価項目 (単位) 統計値	ダリドレキサント 50 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 100 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 150 mg群 (N = 63)	スボレキサント 150 mg群 (N = 63)	ゾルピデム 30 mg群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 63)
TE_{max} (h)						
中央値	2.00	1.55	1.50	2.00	2.00	0.25
最小値、最大値	0.25, 12.00	0.23, 6.00	0.25, 24.00	0.25, 24.00	0.25, 24.00	0.23, 8.02
E_{min} (ポイント)						
平均値 (SE)	50.1 (0.29)	48.4 (0.75)	47.4 (1.07)	48.1 (0.73)	48.0 (0.78)	49.9 (0.03)
中央値	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
(Q1, Q3)	(50.0, 50.0)	(50.0, 50.0)	(50.0, 50.0)	(50.0, 50.0)	(50.0, 50.0)	(50.0, 50.0)
TE_{min} (h)						
中央値	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
最小値、最大値	0.23, 12.00	0.23, 24.00	0.23, 12.00	0.23, 24.00	0.23, 12.00	0.23, 5.00
TA_AUE (ポイント)						
平均値 (SE)	54.96 (0.917)	57.42 (1.127)	58.20 (1.184)	59.29 (1.175)	57.20 (1.262)	51.16 (0.626)
中央値	52.67	54.75	55.03	57.12	53.33	50.00
(Q1, Q3)	(50.38, 55.36)	(51.70, 58.94)	(52.58, 60.13)	(52.44, 63.61)	(51.64, 57.87)	(50.00, 50.00)

Drug Liking VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。
E_{min}：最小作用、h：時間、N：母集団内の被験者数、PD：薬力学、Q1：第 1 四分位値、Q3：第 3 四分位値、SE：標準誤差、TA_AUE：時間平均化した作用曲線下面積、TE_{max}：最大作用までの時間、TE_{min}：最小作用までの時間、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-5 改変

表 1.7-10. Drug Liking VAS の副次評価項目における治療間の比較の要約（ID-078-107 試験、PD analysis set）

比較	E_{min}		TA_AUE	
	差の平均値／中央値 (CI)	p値	差の平均値／中央値 (CI)	p値
仮説1 (片側、α = 0.05)				
スボレキサント150 mg群 vs プラセボ群	–10.0 (–∞, 1.0)[2)]	0.0547	6.8 (4.3, +∞)[2)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs プラセボ群	–1.0 (–∞, 1.0)[2)]	0.0592	3.1 (2.5, +∞)[2)]	< 0.0001
仮説2 (片側、α = 0.05)				
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	–14.0 (–∞, –3.0)[2)]	0.0059	3.8 (2.6, +∞)[2)]	< 0.0001
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	–3.5 (–∞, 8.0)[2)]	0.3872	1.9 (0.1, +∞)[1)]	0.0406
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	–1.0 (–∞, 6.0)[2)]	0.5000	1.1 (–0.6, +∞)[1)]	0.1358
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	–11.0 (–∞, –1.0)[2)]	0.0017	1.6 (0.8, +∞)[2)]	0.0036
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	–1.0 (–∞, 5.0)[2)]	0.2403	0.9 (0.0, +∞)[2)]	0.0385
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	–1.0 (–∞, 9.0)[2)]	0.2517	–1.0 (–3.4, +∞)[1)]	0.7580
仮説3 (両側、α = 0.10)				
ダリドレキサント50 mg群 vs プラセボ群	1.0 (–8.0, 16.0)[2)]	0.2188	3.8 (2.0, 5.6)[1)]	0.0006
ダリドレキサント100 mg群 vs プラセボ群	–5.5 (–16.0, 1.0)[2)]	0.3438	3.9 (2.9, 5. 5)[2)]	< 0.0001
ダリドレキサント150 mg群 vs プラセボ群	–7.5 (–23.0, 1.0)[2)]	0.3877	4.2 (3.3, 6.8)[2)]	< 0.0001

Drug Liking VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。
0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。
Drug Liking VAS E_{min}：全体の治療作用は Friedman 検定を用いて評価した（p = 0.0239）。
仮説 1：H_0: $\mu_C - \mu_P \geq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_P < 0$, $\alpha = 0.05$
仮説 2：H_0: $\mu_C - \mu_T \geq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_T < 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 3：H_0: $\mu_T - \mu_P = 0$ vs H_a: $\mu_T - \mu_P \neq 0$; $\alpha = 0.1$
P：プラセボ、C：実薬対照薬、T：ダリドレキサント
Drug Liking VAS TA_AUE：全体の治療作用は Friedman 検定を用いて評価した（p < 0.0001）。
仮説 1：H_0: $\mu_C - \mu_P \leq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_P > 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 2：H_0: $\mu_C - \mu_T \leq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_T > 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 3：H_0: $\mu_T - \mu_P = 0$ vs H_a: $\mu_T - \mu_P \neq 0$; $\alpha = 0.1$
P：プラセボ、C：実薬対照薬、T：ダリドレキサント
1)：2 治療間の差は対応のある t 検定を用いて評価した。差の平均値（CI）を提示した。
2)：2 治療間の差は符号検定を用いて評価した。差の中央値（CI）を提示した。
CI：信頼区間、E_{min}：最小作用、PD：薬力学、TA_AUE：時間平均化した作用曲線下面積、
VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-6 改変

白人の方が黒人／アフリカ系アメリカ人の被験者よりもダリドレキサントの曝露量が若干高いことが示されていた（1.7.2.2 項）が、事後解析の結果、人種ごとの Drug Liking VAS のパラメータは同程度であった。

1.7.2.3.2.2 作用のバランス – Take Drug Again VAS 及び Overall Drug Liking VAS（副次評価項目）

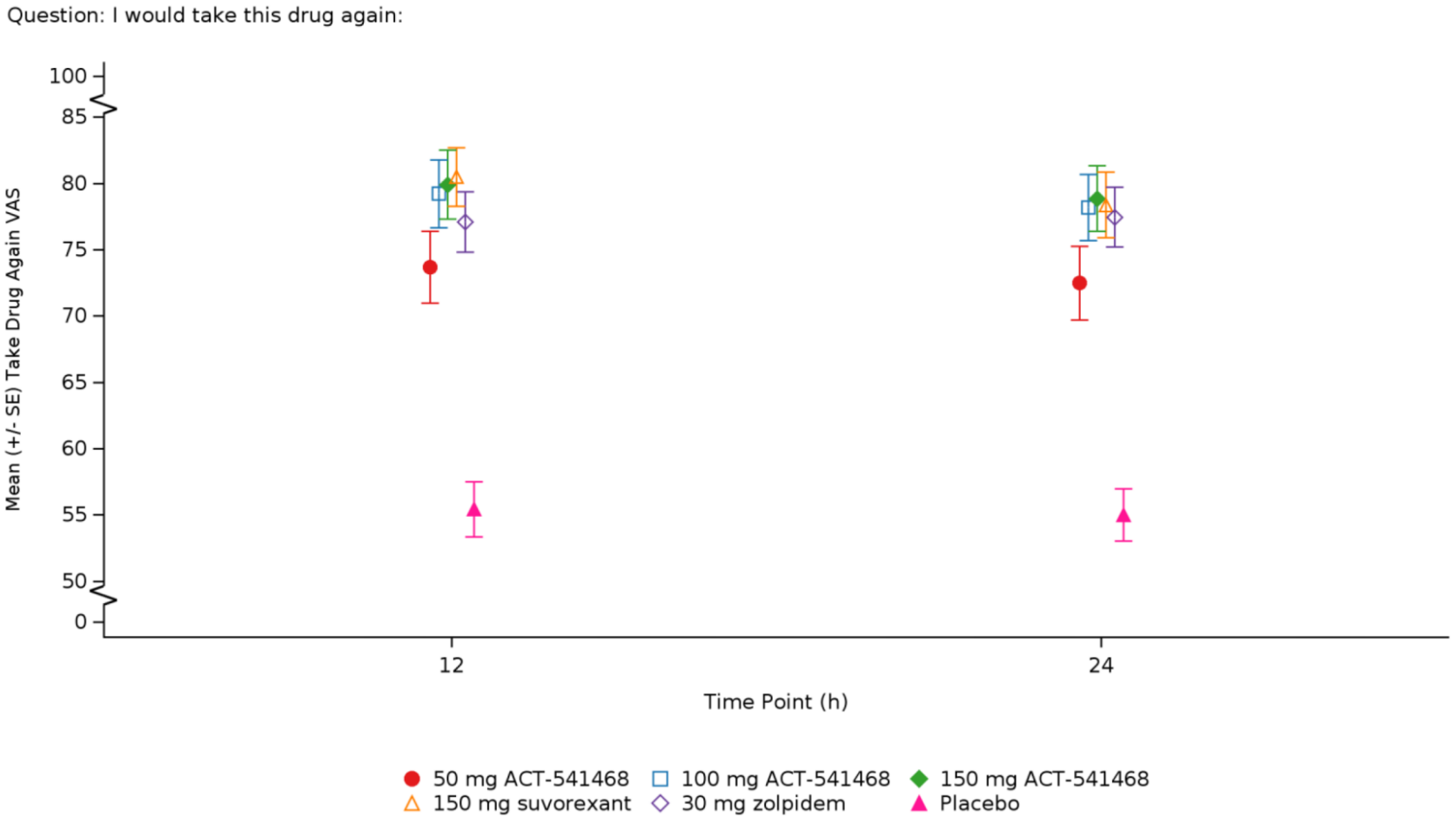
Take Drug Again VAS 及び Overall Drug Liking VAS（副次評価項目）の要約統計量を表 1.7-11 に、Take Drug Again VAS スコアの平均値を図 1.7-7（Overall Drug Liking VAS スコアは同様であった）に示した。

これらのすべての「作用のバランス」の評価項目について、実薬投与群の方がプラセボ群と比べスコアが高く、ダリドレキサント 50 mg 群では他の実薬投与群よりも若干スコアが低かった。

これらの結果は推計統計でも確認され、2 つの実薬対照群とプラセボ群の差及び 3 つのダリドレキサント群とプラセボ群の差は統計学的に有意であることが示された（いずれも $p < 0.0001$、表 1.7-12）。ダリドレキサント 50 mg 群の Take Drug Again VAS E_{max} 及び Overall Drug Liking VAS E_{max} はスボレキサント 150 mg 群よりも低く、両群の差は統計学的に有意であった（$p \leq 0.0297$）。ダリドレキサント 50 mg 群をゾルピデム 30 mg 群と比較した場合、Overall Drug Liking VAS E_{max} のみで統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.0460$）。ダリドレキサントの 2 つの高用量群と実薬対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

各評価項目の方向性が予想したものと異なっていたため（E_{min} はプラセボ群に比べ実薬投与群で減少することが予想されていたが、実際には E_{max} と同様に、E_{min} はプラセボ群に比べ実薬投与群で増加した）、各評価項目の E_{min} での計画した片側検定では、実薬対照群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。そのため、データに当てはまるように、仮説 1 及び仮説 2 と逆方向に事後解析を実施した。この解析では、Take Drug Again VAS 及び Overall Drug Liking VAS のいずれでもダリドレキサント 50 mg 群の E_{min} はゾルピデム 30 mg 群よりも有意に低かったものの、E_{min} は E_{max} と類似した結果のパターンを示した。

図 1.7-7. Core フェーズにおける投与 12 時間後及び 24 時間後の Take Drug Again VAS の平均値（± SE）（ID-078-107 試験、PD analysis set）



Take Drug Again VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの二極性尺度により測定された。0 ポイントは「全く当てはまらない」、50 ポイントは「中立」、100 ポイントは「完全に当てはまる」を表す。Y 軸は見やすくするために上下（1～50 及び 85～99）を切り取っている。
ACT-541468：ダリドレキサント、PD：薬力学、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 11-4

表 1.7-11. Core フェーズにおける Take Drug Again VAS 及び Overall Drug Liking VAS（副次評価項目）の要約統計量（ID-078-107 試験、PD analysis set）

評価項目 (単位) 統計値	ダリドレキサント 50 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 100 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 150 mg群 (N = 63)	スボレキサント 150 mg群 (N = 63)	ゾルピデム 30 mg群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 63)
Take Drug Again VAS						
E_{max} (ポイント)						
平均値 (SE)	75.6 (2.72)	80.6 (2.38)	82.2 (2.23)	82.2 (2.15)	80.6 (2.18)	56.2 (2.12)
中央値	77.0	83.0	83.0	84.0	81.0	50.0
(Q1, Q3)	(55.0, 100.0)	(69.0, 100.0)	(73.0, 100.0)	(71.0, 100.0)	(69.0, 100.0)	(50.0, 50.0)
E_{min} (ポイント)						
平均値 (SE)	70.6 (2.72)	76.9 (2.63)	76.6 (2.75)	76.9 (2.46)	74.0 (2.27)	54.2 (1.91)
中央値	71.0	78.0	79.0	78.0	73.0	50.0
(Q1, Q3)	(50.0, 91.0)	(63.0, 100.0)	(65.0, 99.0)	(64.0, 98.0)	(59.0, 92.0)	(50.0, 50.0)
Overall Drug Liking VAS						
E_{max} (ポイント)						
平均値 (SE)	74.3 (2.44)	80.0 (2.32)	81.2 (2.19)	81.8 (2.05)	79.4 (2.14)	55.7 (1.68)
中央値	75.0	83.0	81.0	82.0	83.0	50.0
(Q1, Q3)	(51.0, 92.0)	(71.0, 97.0)	(72.0, 99.0)	(72.0, 97.0)	(68.0, 94.0)	(50.0, 50.0)
E_{min} (ポイント)						
平均値 (SE)	68.8 (2.28)	74.8 (2.45)	74.9 (2.53)	74.5 (2.56)	72.2 (2.56)	53.8 (1.39)
中央値	70.0	74.0	77.0	76.0	74.0	50.0
(Q1, Q3)	(50.0, 82.0)	(58.0, 91.0)	(62.0, 93.0)	(61.0, 91.0)	(56.0, 86.0)	(50.0, 50.0)

Take Drug Again VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの二極性尺度により測定された。0 ポイントは「全く当てはまらない」、50 ポイントは「中立」、100 ポイントは「完全に当てはまる」を表す。
Overall Drug Liking VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの二極性尺度により測定された。0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。
E_{max}：最大作用、E_{min}：最小作用、N：母集団内の被験者数、PD：薬力学、Q1：第 1 四分位値、Q3：第 3 四分位値、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-7 改変

表 1.7-12. Take Drug Again VAS E_{max} 及び Overall Drug Liking VAS E_{max} の副次評価項目における治療間の比較の要約（ID-078-107 試験、PD analysis set）

比較	Take Drug Again VAS 差の平均値／中央値 (CI)	Take Drug Again VAS p値	Overall Drug Liking VAS 差の平均値／中央値 (CI)	Overall Drug Liking VAS p値
仮説1 (片側、α = 0.05)				
スボレキサント150 mg群 vs プラセボ群	26.0 (21.4, +∞)[1)]	< 0.0001	27.0 (23.0, +∞)[2)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs プラセボ群	25.0 (20.0, +∞)[2)]	< 0.0001	25.0 (19.0, +∞)[2)]	< 0.0001
仮説2 (片側、α = 0.05)				
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	3.5 (1.0, +∞)[2)]	0.0297	5.5 (2.0, +∞)[2)]	0.0088
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	2.0 (–3.0, +∞)[2)]	0.2612	1.0 (–2.0, +∞)[2)]	0.5000
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	–1.0 (–3.0, +∞)[2)]	0.5000	–1.0 (–2.0, +∞)[2)]	0.7200
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	3.0 (–1.0, +∞)[2)]	0.1562	4.0 (1.0, +∞)[2)]	0.0460
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	–2.0 (–3.0, +∞)[2)]	0.8144	0.0 (–3.0, +∞)[2)]	0.5000
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	–2.0 (–4.0, +∞)[2)]	0.9670	–1.0 (–4.0, +∞)[2)]	0.7121
仮説3 (両側、α = 0.10)				
ダリドレキサント50 mg群 vs プラセボ群	19.4 (14.9, 23.9)[1)]	< 0.0001	18.6 (14.2, 23.0)[1)]	< 0.0001
ダリドレキサント100 mg群 vs プラセボ群	24.4 (19.5, 29.2)[1)]	< 0.0001	24.3 (19.8, 28.7)[1)]	< 0.0001
ダリドレキサント150 mg群 vs プラセボ群	25.9 (21.1, 30.7)[1)]	< 0.0001	27.5 (22.0, 36.0)[2)]	< 0.0001

Take Drug Again VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの二極性尺度により測定された。0 ポイントは「全く当てはまらない」、50 ポイントは「中立」、100 ポイントは「完全に当てはまる」を表す。
Overall Drug Liking VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの二極性尺度により測定された。0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。
全体の治療作用は Friedman 検定を用いて評価した（$p < 0.0001$）。
仮説 1：H_0: $\mu_C - \mu_P \leq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_P > 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 2：H_0: $\mu_C - \mu_T \leq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_T > 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 3：H_0: $\mu_T - \mu_P = 0$ vs H_a: $\mu_T - \mu_P \neq 0$; $\alpha = 0.1$
P：プラセボ、C：実薬対照薬、T：ダリドレキサント
1)：2 治療間の差は対応のある t 検定を用いて評価した。差の平均値（CI）を提示した。
2)：2 治療間の差は符号検定を用いて評価した。差の中央値（CI）を提示した。
CI：信頼区間、E_{max}：最大作用、PD：薬力学、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-8 改変

1.7.2.3.2.3 正の作用 – Feeling High VAS 及び Good Effects VAS（副次評価項目）

Good Effects VAS スコアの平均値の推移を図 1.7-8 に、Feeling High VAS 及び Good Effects VAS の評価項目の要約統計量を表 1.7-13 に示した。

Feeling High VAS 及び Good Effects VAS のピークスコアの平均値はプラセボ群で中立（10 未満）付近であり、一方で実薬投与群ではプラセボ群より高く、ピークスコアの平均値は投与約 1.5～2 時間後に到達した。

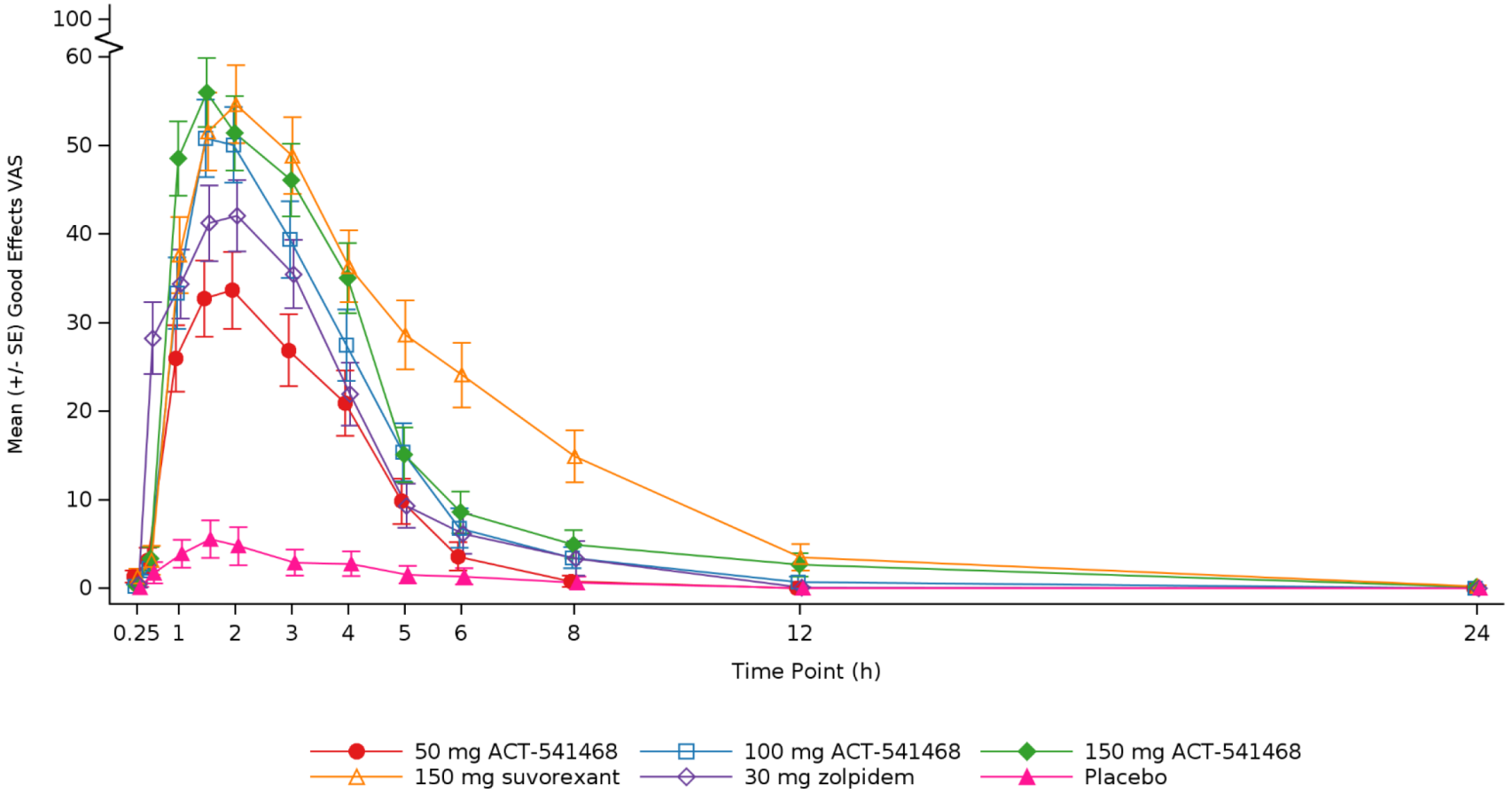
推計統計では、すべての実薬投与群における両評価項目の E_{max} は、プラセボ群と比べ有意に高かった（$p < 0.0001$）（表 1.7-14）。しかし、実薬投与群の中でダリドレキサント 50 mg 群は最も低く、両評価項目で実薬対照群と統計学的に有意な差が認められた（$p \leq 0.0046$）。ダリドレキサン

トの高用量の 2 群で E_{max} スコアは実薬対照群と全般的に同程度であったが、全実薬投与群の中でのそれぞれの順位は両評価項目で異なっており、Feeling High VAS E_{max} はゾルピデム 30 mg 群で最も高く、Good Effects VAS E_{max} はダリドレキサント 150 mg 群で最も高かった。しかし、これらの差の程度は比較的小さく、推計統計では Feeling High VAS E_{max} におけるゾルピデム 30 mg 群とダリドレキサント 100 mg 群の比較のみが統計学的に有意であった（$p = 0.0220$）。

スボレキサント 150 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群の Good Effects VAS TA_AUE がやや長期間の作用（最長で投与約 12 時間後）と一致して若干中立よりも高かった（それぞれの平均値はスボレキサント 150 mg 群が 13.1、ダリドレキサント 150 mg 群が 10.0）以外は、比較的短期間の作用と一致しており、Feeling High VAS 及び Good Effects VAS TA_AUE は実薬投与群で中立（10 未満）付近であった（表 1.7-13）。

TA_AUE において、スボレキサント 150 mg 群でダリドレキサント 100 mg 群（Feeling High VAS 及び Good Effects VAS）及びダリドレキサント 150 mg 群（Good Effects VAS）と比較して高い作用が認められた（いずれも $p \leq 0.0182$）ことを含め、投与間の統計学的な有意差（例：実薬投与群とプラセボ群、$p < 0.0001$）が認められたが、評価項目でスコアの程度が比較的小さいため、解釈には注意が必要である。

図 1.7-8. Core フェーズにおける Good Effects VAS スコアの平均値（± SE）の推移（ID-078-107 試験、PD analysis set）



Good Effects VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの単極性尺度により測定された。0 ポイントは「全くそうではない」、100 ポイントは「極端にそうである」を表す。
Y 軸は見やすくするために上（60～99）を切り取っている。
ACT-541468：ダリドレキサント、PD：薬力学、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 11-5

表 1.7-13. Core フェーズにおける Feeling High VAS 及び Good Effects VAS の副次評価項目の要約統計量（ID-078-107 試験、PD analysis set）

評価項目 (単位) 統計値	ダリドレキサント 50 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 100 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 150 mg群 (N = 63)	スボレキサント 150 mg群 (N = 63)	ゾルピデム 30 mg群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 63)
Feeling High VAS						
E_{max} (ポイント)						
平均値 (SE)	38.2 (4.56)	48.4 (4.81)	58.1 (4.41)	50.1 (4.68)	60.2 (4.11)	5.5 (2.10)
中央値	34.0	54.0	65.0	58.0	69.0	
(Q1, Q3)	(0.0, 73.0)	(8.0, 89.0)	(26.0, 86.0)	(9.0, 80.0)	(32.0, 89.0)	0.0 (0.0, 0.0)
TA_AUE (ポイント)						
平均値 (SE)	4.02 (0.677)	5.77 (0.810)	7.07 (0.915)	9.15 (1.432)	5.97 (0.813)	0.61 (0.347)
中央値	1.52	3.46	5.28	5.94	4.66	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 5.75)	(0.28, 9.05)	(1.90, 9.60)	(0.63, 15.33)	(1.58, 8.43)	(0.00, 0.00)
Good Effects VAS						
E_{max} (ポイント)						
平均値 (SE)	45.0 (4.31)	59.0 (4.17)	65.4 (3.57)	63.1 (3.99)	60.4 (3.71)	7.7 (2.43)
中央値	46.0	63.0	66.0	72.0	67.0	
(Q1, Q3)	(12.0, 75.0)	(38.0, 91.0)	(48.0, 89.0)	(38.0, 88.0)	(41.0, 86.0)	0.0 (0.0, 0.0)
TA_AUE (ポイント)						
平均値 (SE)	5.11 (0.707)	7.94 (0.935)	10.0 (1.111)	13.1 (1.528)	7.04 (0.797)	0.85 (0.387)
中央値	2.65	6.14	8.12	10.03	5.49	0.00
(Q1, Q3)	(0.42, 9.37)	(3.53, 11.24)	(3.73, 13.27)	(3.72, 20.16)	(2.97, 8.74)	(0.00, 0.00)

Feeling High VAS 及び Good Effects VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの単極性尺度により測定された。0 ポイントは「全くそうではない」、100 ポイントは「極端にそうである」を表す。
E_{max}：最大作用、N：母集団内の被験者数、PD：薬力学、Q1：第 1 四分位値、Q3：第 3 四分位値、
SE：標準誤差、TA_AUE：時間平均化した作用曲線下面積、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-9 改変

表 1.7-14. Feeling High VAS E_{max} 及び Good Effects VAS E_{max} の副次評価項目における治療間の比較の要約（ID-078-107 試験、PD analysis set）

比較	Feeling High VAS		Good Effects VAS	
	差の平均値／中央値 (CI)	p値	差の平均値／中央値 (CI)	p値
仮説1 (片側、α = 0.05)				
スボレキサント150 mg群 vs プラセボ群	59.0 (40.0, +∞)[2)]	< 0.0001	66.0 (52.0, +∞)[2)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs プラセボ群	63.0 (47.0, +∞)[2)]	< 0.0001	60.5 (48.0, +∞)[2)]	< 0.0001
仮説2 (片側、α = 0.05)				
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	11.9 (4.5, +∞)[1)]	0.0046	18.2 (11.3, +∞)[1)]	< 0.0001
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	1.7 (–3.7, +∞)[1)]	0.2978	4.1 (–0.5, +∞)[1)]	0.0723
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	–6.5 (–16.0, +∞)[2)]	0.9675	–2.2 (–6.7, +∞)[1)]	0.7929
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	21.9 (14.7, +∞)[1)]	< 0.0001	15.4 (8.6, +∞)[1)]	0.0002
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	7.0 (2.0, +∞)[2)]	0.0220	1.4 (–5.8, +∞)[1)]	0.3764
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	2.1 (–5.6, +∞)[1)]	0.3254	–5.0 (–9.0, +∞)[2)]	0.7441
仮説3 (両側、α = 0.10)				
ダリドレキサント50 mg群 vs プラセボ群	32.7 (25.0, 40.4)[1)]	< 0.0001	37.3 (29.5, 45.1)[1)]	< 0.0001
ダリドレキサント100 mg群 vs プラセボ群	42.9 (34.6, 51.2)[1)]	< 0.0001	51.4 (43.4, 59.3)[1)]	< 0.0001
ダリドレキサント150 mg群 vs プラセボ群	52.5 (45.1, 60.0)[1)]	< 0.0001	57.7 (51.0, 64.4)[1)]	< 0.0001

Feeling High VAS 及び Good Effects VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの単極性尺度により測定された。0 ポイントは「全くそうではない」、100 ポイントは「極端にそうである」を表す。
全体の治療作用は Friedman 検定を用いて評価した（$p < 0.0001$）。
仮説 1：H_0: $\mu_C - \mu_P \leq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_P > 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 2：H_0: $\mu_C - \mu_T \leq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_T > 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 3：H_0: $\mu_T - \mu_P = 0$ vs H_a: $\mu_T - \mu_P \neq 0$; $\alpha = 0.1$
P：プラセボ、C：実薬対照薬、T：ダリドレキサント
1)：2 治療間の差は対応のある t 検定を用いて評価した。差の平均値（CI）を提示した。
2)：2 治療間の差は符号検定を用いて評価した。差の中央値（CI）を提示した。
CI：信頼区間、E_{max}：最大作用、PD：薬力学、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-10 改変

1.7.2.3.2.4 負の作用 – Bad Effects VAS（副次評価項目）

実薬投与群の Bad Effects VAS は最小限の作用を示し、スコアの平均値はすべての評価時点で 10 未満、E_{max} の平均値はすべての投与群で 15 未満（ゾルピデム 30 mg 群では最大 14）であった。

プラセボ群と比べ実薬対照群（$p < 0.0001$）及びダリドレキサントの高用量の 2 群（$p \leq 0.0015$）の方が統計学的に高い作用を示し、ダリドレキサント 50 mg 群よりも実薬対照群の方が高いスコアを示した（$p < 0.0001$）ことを含め、推計統計での統計学的な有意差が認められた。しかし、大部分の被験者ではこの評価に対する反応の程度が小さく（いずれの群でも E_{max} の中央値は 0.0、第 3 四分位値が最も高かったのは、ゾルビデム 30 mg 群で 16.0）、被験者内の対比の差は少数の被験者の反応と関連した可能性がある。したがって、推論的な結果の解釈には注意が必要である。

Bad Effects TA_AUE も、投与群間の差はより小さかったが同様の結果であった。

1.7.2.3.2.5 鎮静作用 – Alertness/Drowsiness VAS 及び OAA/S（副次評価項目）

Alertness/Drowsiness VAS スコアの平均値を図 1.7-9 に、要約統計量及び推論的な結果を表 1.7-15 及び表 1.7-16 に示した。

プラセボ群ではいずれの評価でも作用が小さかった一方で、Alertness/Drowsiness VAS 及び OAA/S サブスケールスコアの E_{min}（スコアの減少は高い鎮静を示す）の平均値は治療により顕著な作用を示し、トラフのスコア（及び TE_{min}）は投与約 1～2 時間後で認められた。

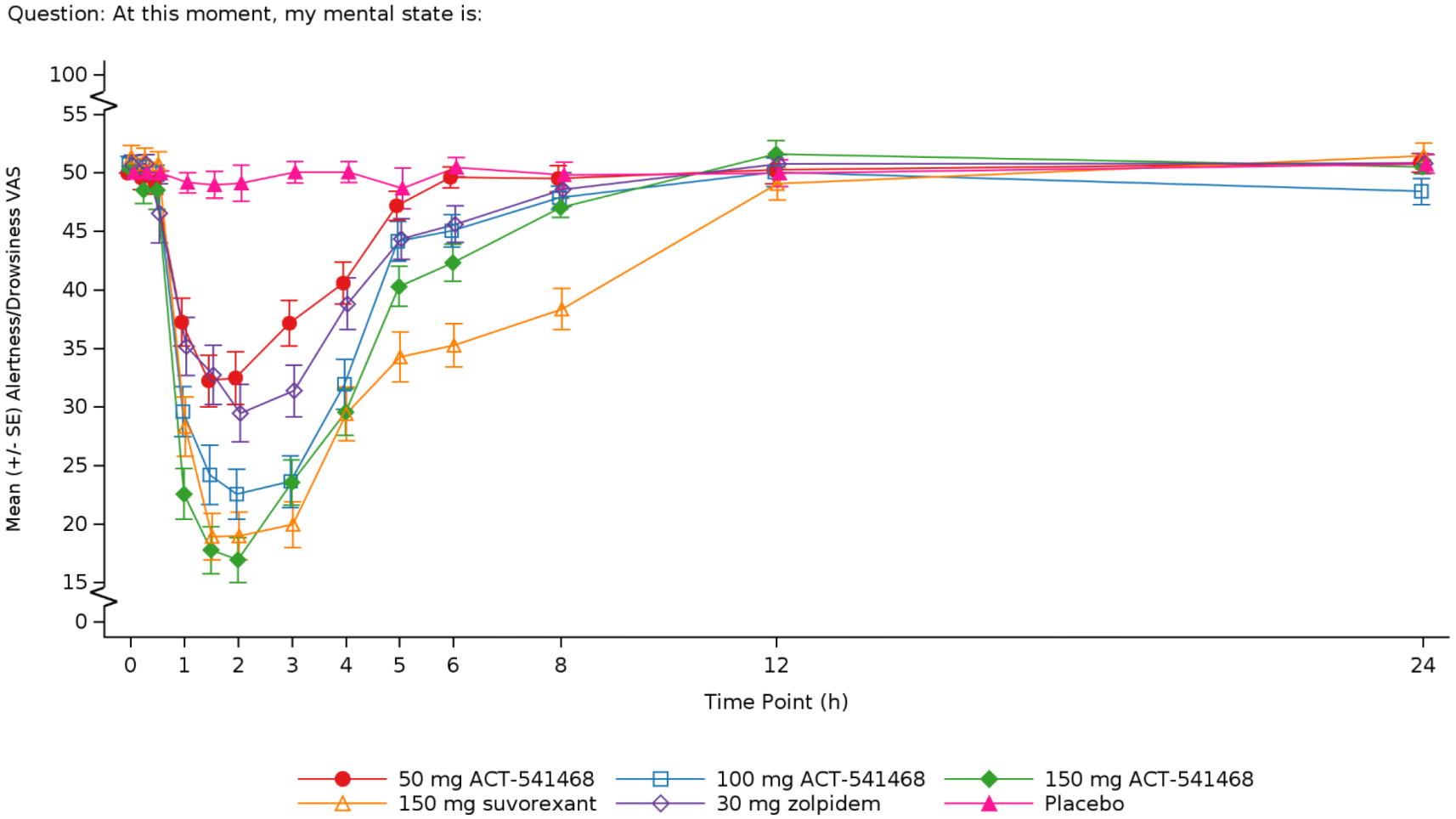
推計統計では、実薬投与群の全 3 種類（Alertness/Drowsiness VAS、OAA/S 複合スコア及び合計スコア）の E_{min} スコアは、プラセボ群と比べ有意に低かった（眠気／鎮静作用がより優れていることを示す、いずれも $p < 0.0001$）。また、スボレキサント 150 mg 群では、ダリドレキサント 50 mg 群と比べてすべての評価項目で有意に優れた作用（スコアが低い）が認められた（$p < 0.0001$）。スボレキサント 150 mg 群では、ダリドレキサント 100 mg 群に対しても OAA/S 合計スコアの E_{min} で有意に優れた鎮静作用（スコアが低い）が認められた（$p = 0.0094$）。

対照的に、ゾルピデム 30 mg 群の Alertness/Drowsiness VAS E_{min} は、統計学的に有意ではなかったがダリドレキサント 100 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群と比べ高かった（ゾルピデム 30 mg 群では鎮静作用が少ない）。

ゾルピデム 30 mg 群の OAA/S はダリドレキサントのすべての投与群と比べ統計学的に有意に低かった（ゾルピデムでの鎮静作用が高い）（いずれも $p \leq 0.0106$）。なお、観察者の評価による OAA/S での鎮静作用は顕著ではなかった［ゾルピデム 30 mg 群における E_{min} の平均値は OAA/S 複合スコア（スコア 1 が「深い睡眠」、スコア 5 が「覚醒」）が 3.5、合計スコア（スコア 4 が「深い睡眠」、スコア 20 が「強い覚醒」）が 15.7 であった］。

大部分の被験者では本評価項目の治療作用が小さかったことから、治療作用がはっきりとせず、統計学的な差の解釈には注意が必要であるが、これらの評価項目の TA_AOE は、E_{min} と結果のパターンが同様であった。

図 1.7-9. Core フェーズにおける Alertness/Drowsiness VAS スコアの平均値（± SE）の推移（ID-078-107 試験、PD analysis set）



Alertness/Drowsiness VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの二極性尺度により測定された。0 ポイントは「眠気が強い」、50 ポイントは「眠気も覚醒も強くない」、100 ポイントは「覚醒が強い」を表す。
Y 軸は見やすくするために上下（1～15 及び 55～99）を切り取っている。
ACT-541468：ダリドレキサント、PD：薬力学、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 11-6

表 1.7-15. Core フェーズにおける Alertness/Drowsiness VAS 及び OAA/S の副次評価項目の要約統計量（ID-078-107 試験、PD analysis set）

評価項目 (単位) 統計値	ダリドレキサント 50 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 100 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 150 mg群 (N = 63)	スボレキサント 150 mg群 (N = 63)	ゾルピデム 30 mg群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 63)
Alertness/Drowsiness VAS						
E_{min} (ポイント)						
平均値 (SE)	23.3 (2.25)	13.8 (1.78)	9.3 (1.31)	12.1 (1.53)	18.8 (1.93)	42.1 (1.99)
中央値	21.0	11.0	5.0	9.0	19.0	50.0
(Q1, Q3)	(8.0, 38.0)	(0.0, 24.0)	(0.0, 16.0)	(1.0, 18.0)	(0.0, 29.0)	(39.0, 50.0)
TA_AOE (ポイント)						
平均値 (SE)	2.02 (0.813)	5.55 (0.600)	5.16 (0.482)	8.50 (0.774)	3.51 (0.517)	–0.07 (0.755)
中央値	1.77	4.50	4.81	7.82	3.16	0.00
(Q1, Q3)	(0.41, 4.55)	(2.47, 7.85)	(2.69, 7.97)	(3.82, 12.08)	(1.21, 4.58)	(0.00, 0.40)
OAA/S – 複合スコア						
E_{min} (ポイント)						
平均値 (SE)	4.2 (0.09)	3.9 (0.09)	3.9 (0.09)	3.7 (0.11)	3.5 (0.09)	4.8 (0.05)
中央値	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	5.0
(Q1, Q3)	(4.0, 5.0)	(3.0, 4.0)	(3.0, 4.0)	(3.0, 4.0)	(3.0, 4.0)	(5.0, 5.0)
TA_AOE (ポイント)						
平均値 (SE)	0.07 (0.011)	0.10 (0.013)	0.14 (0.018)	0.19 (0.029)	0.14 (0.013)	0.01 (0.005)
中央値	0.03	0.07	0.11	0.11	0.11	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 0.11)	(0.03, 0.16)	(0.04, 0.19)	(0.04, 0.26)	(0.05, 0.20)	(0.00, 0.00)
OAA/S – 合計スコア						
E_{min} (ポイント)						
平均値 (SE)	18.0 (0.26)	17.0 (0.28)	16.5 (0.27)	16.4 (0.32)	15.7 (0.28)	19.6 (0.13)
中央値	18.0	17.0	16.0	16.0	16.0	20.0
(Q1, Q3)	(17.0, 20.0)	(16.0, 19.0)	(16.0, 18.0)	(15.0, 18.0)	(14.0, 17.0)	(20.0, 20.0)
TA_AOE (ポイント)						
平均値 (SE)	0.16 (0.028)	0.26 (0.038)	0.36 (0.044)	0.50 (0.082)	0.36 (0.037)	0.02 (0.008)
中央値	0.06	0.17	0.28	0.30	0.30	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 0.22)	(0.04, 0.34)	(0.06, 0.49)	(0.08, 0.61)	(0.12, 0.50)	(0.00, 0.00)

Alertness/Drowsiness VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの二極性尺度により測定された。0 ポイントは「眠気が強い」、50 ポイントは「眠気も覚醒も強くない」、100 ポイントは「覚醒が強い」を表す。
OAA/S 複合スコアは、1（深い睡眠）～5（覚醒）の範囲で、4 つの評価項目（反応性、話し方、顔の表情、眼の状態）のうちスコアが最低の評価と定義する。
OAA/S 合計スコアは、4（深い睡眠）～20（強い覚醒）の範囲で、4 つの評価項目（反応性、話し方、顔の表情、眼の状態）の合計スコアと定義する。
E_{min}：最小作用、N：母集団内の被験者数、OAA/S：Observer's Assessment of Alertness/Sedation、
PD：薬力学、Q1：第 1 四分位値、Q3：第 3 四分位値、SE：標準誤差、
TA_AOE：時間平均化した作用曲線上面積、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-11 改変

表 1.7-16. Alertness/Drowsiness VAS E_{min} 及び OAA/S E_{min} の副次評価項目における治療間の比較の要約（ID-078-107 試験、PD analysis set）

	Alertness/Drowsiness VAS		OAA/S – 複合スコア		OAA/S – 合計スコア	
比較	差の平均値／中央値 (CI)	p値	差の平均値／中央値 (CI)	p値	差の平均値／中央値 (CI)	p値
仮説1 (片側、α = 0.05)						
スボレキサント150 mg群 vs プラセボ群	–34.5 (–∞, –32.0)[2)]	< 0.0001	–1.0 (–∞, –1.0)[2)]	< 0.0001	–3.3 (–∞, –2.7)[1)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs プラセボ群	–25.0 (–∞, –21.0)[2)]	< 0.0001	–1.3 (–∞, –1.1)[1)]	< 0.0001	–3.9 (–∞, –3.4)[1)]	< 0.0001
仮説2 (片側、α = 0.05)						
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	–11.2 (–∞, –7.5)[1)]	< 0.0001	–0.5 (–∞, –0.3)[1)]	< 0.0001	–1.6 (–∞, –1.1)[1)]	< 0.0001
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	–1.7 (–∞, 1.1)[1)]	0.1528	–0.2 (–∞, 0.0)[1)]	0.0526	–0.6 (–∞, –0.2)[1)]	0.0094
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	2.5 (–∞, 5.0)[2)]	0.8987	–0.2 (–∞, 0.0)[1)]	0.0664	–0.1 (–∞, 0.3)[1)]	0.2957
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	–4.6 (–∞, –0.1)[1)]	0.0447	–0.6 (–∞, –0.4)[1)]	< 0.0001	–2.2 (–∞, –1.7)[1)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	2.0 (–∞, 11.0)[2)]	0.7084	–0.3 (–∞, –0.2)[1)]	0.0010	–1.3 (–∞, –0.8)[1)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	9.4 (–∞, 12.9)[1)]	> 0.9999	–0.3 (–∞, –0.1)[1)]	0.0016	–1.0 (–∞, –1.0)[2)]	0.0106
仮説3 (両側、α = 0.10)						
ダリドレキサント50 mg群 vs プラセボ群	–27.0 (–30.0, –18.0)[2)]	< 0.0001	–0.7 (–0.8, –0.5)[1)]	< 0.0001	–2.0 (–3.0, –1.0)[2)]	< 0.0001
ダリドレキサント100 mg群 vs プラセボ群	–37.0 (–41.0, –30.0)[2)]	< 0.0001	–1.0 (–1.1, –0.8)[1)]	< 0.0001	–3.0 (–3.0, –3.0)[2)]	< 0.0001
ダリドレキサント150 mg群 vs プラセボ群	–38.5 (–46.0, –35.0)[2)]	< 0.0001	–1.0 (–1.1, –0.8)[1)]	< 0.0001	–3.1 (–3.6, –2.7)[1)]	< 0.0001

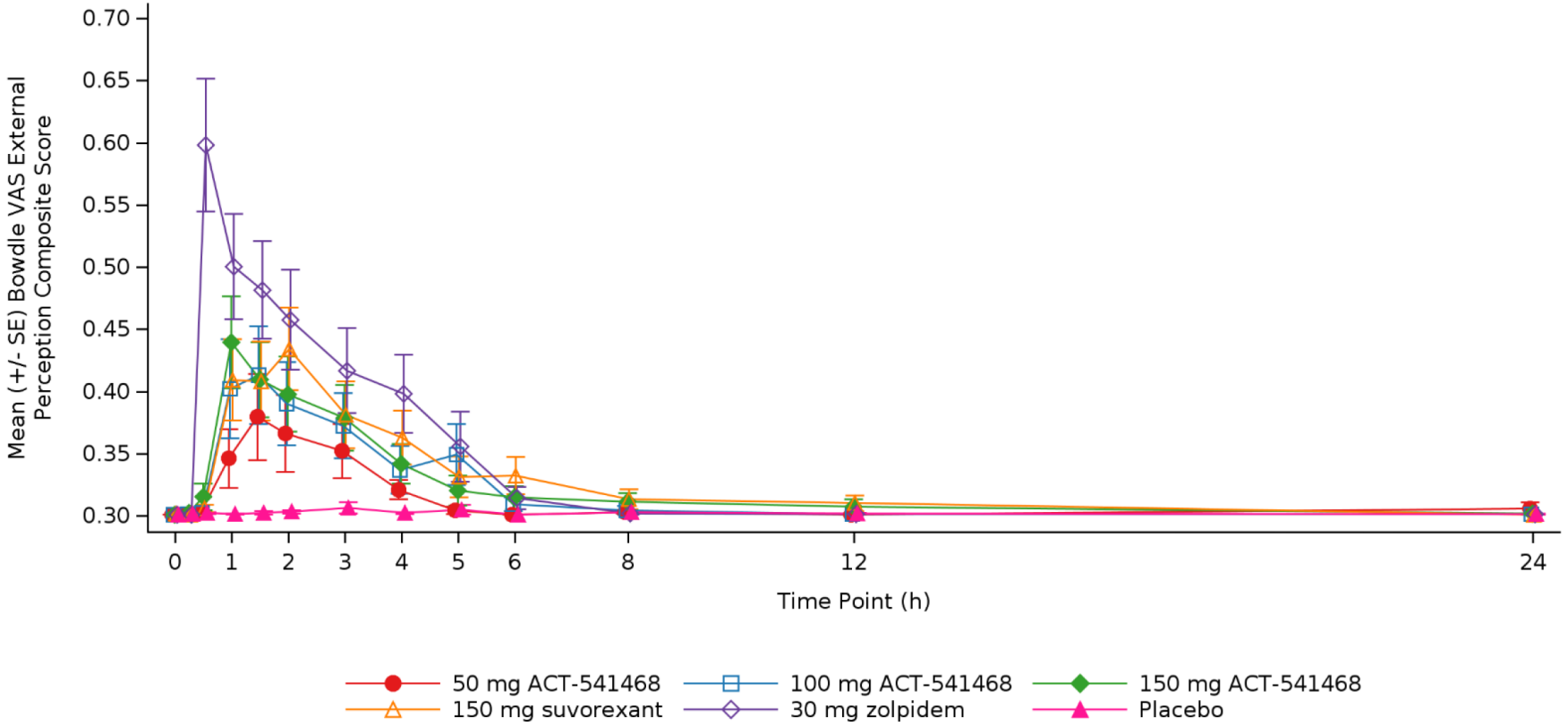
Alertness/Drowsiness VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの二極性尺度により測定された。0 ポイントは「眠気が強い」、50 ポイントは「眠気も覚醒も強くない」、100 ポイントは「覚醒が強い」を表す。
OAA/S 複合スコアは、1（深い睡眠）～5（覚醒）の範囲で、4 つの評価項目（反応性、話し方、顔の表情、眼の状態）のうちスコアが最低の評価と定義する。
OAA/S 合計スコアは、4（深い睡眠）～20（強い覚醒）の範囲で、4 つの評価項目（反応性、話し方、顔の表情、眼の状態）の合計スコアと定義する。
全体の治療作用は Friedman 検定を用いて評価した（$p < 0.0001$）。
仮説 1：H_0: $\mu_C - \mu_P \geq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_P < 0$, $\alpha = 0.05$
仮説 2：H_0: $\mu_C - \mu_T \geq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_T < 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 3：H_0: $\mu_T - \mu_P = 0$ vs H_a: $\mu_T - \mu_P \neq 0$; $\alpha = 0.1$
P：プラセボ、C：実薬対照薬、T：治験薬
1)：2 治療間の差は対応のある t 検定を用いて評価した。差の平均値（CI）を提示した。
2)：2 治療間の差は符号検定を用いて評価した。差の中央値（CI）を提示した。
CI：信頼区間、E_{min}：最小作用、OAA/S：Observer’s Assessment of Alertness/Sedation、PD：薬力学、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-12 改変

1.7.2.3.2.6 幻覚作用 – Bowdle VAS（副次評価項目）

Core フェーズにおける各評価時点での Bowdle VAS 外的知覚スコアを図 1.7-10 に示した。

表 1.7-17 及び表 1.7-18 に要約したように、実薬対照群（$p < 0.0001$）及びダリドレキサント群（$p \leq 0.0872$）の外的及び内的知覚の E_{max} はプラセボ群と比べてやや高く、スボレキサント 150 mg 群の E_{max} はダリドレキサント 50 mg 群及びダリドレキサント 100 mg 群の 2 つの用量群と比べ有意に高かった（$p \leq 0.0168$）。また、ゾルピデム 30 mg 群のスコアは最も高く、すべてのダリドレキサント群よりも有意に高かった（$p \leq 0.0001$）。

図 1.7-10. Core フェーズにおける Bowdle VAS 外的知覚複合スコアの平均値（± SE）の推移（ID-078-107 試験、PD analysis set）



それぞれの Bowdle VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。0 ポイントは「全くそうではない」、100 ポイントは「極端にそうである」を表す。
複合スコアは、質問グループのすべての質問を log2 変換したスコアの平均値として計算した。
いずれかのスコアが欠測の場合、複合スコアは算出しなかった。
外的知覚では以下の質問を用いてスコアを算出した。「自分の体又は体の一部の形や位置が変わったように思う」、「自分の周囲の大きさ、深さ、形が変わったように思う」、「時間の経ち方が変化した」、「自分の思考をコントロールすることが難しい」「色の強さが変わった」及び「音の強さが変わった」。
ACT-541468：ダリドレキサント、PD：薬力学、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 11-7

表 1.7-17. Core フェーズにおける Bowdle VAS 外的及び内的知覚の複合スコア（副次評価項目）の要約統計量（ID-078-107 試験、PD analysis set）

評価項目 (単位) 統計値	ダリドレキサント 50 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 100 mg群 (N = 63)	ダリドレキサント 150 mg群 (N = 63)	スボレキサント 150 mg群 (N = 63)	ゾルピデム 30 mg群 (N = 63)	プラセボ群 (N = 63)
外的知覚の複合スコア						
E_{max} (ポイント)						
平均値 (SE)	0.4 (0.04)	0.5 (0.05)	0.5 (0.04)	0.5 (0.04)	0.7 (0.06)	0.3 (0.01)
中央値	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.3
(Q1, Q3)	(0.3, 0.3)	(0.3, 0.5)	(0.3, 0.5)	(0.3, 0.6)	(0.3, 1.1)	(0.3, 0.3)
内的知覚の複合スコア						
E_{max} (ポイント)						
平均値 (SE)	0.4 (0.03)	0.4 (0.04)	0.4 (0.03)	0.4 (0.03)	0.6 (0.05)	0.3 (0.00)
中央値	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.3
(Q1, Q3)	(0.3, 0.3)	(0.3, 0.4)	(0.3, 0.4)	(0.3, 0.5)	(0.3, 0.9)	(0.3, 0.3)

それぞれの Bowdle VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。0 ポイントは「全くそうではない」、100 ポイントは「極端にそうである」を表す。複合スコアは、質問グループのすべての質問を log2 変換したスコアの平均値として計算した。
いずれかのスコアが欠測の場合、複合スコアは算出しなかった。
外的知覚では以下の質問を用いてスコアを算出した。「自分の体又は体の一部の形や位置が変わったように思う」、「自分の周囲の大きさ、深さ、形が変わったように思う」、「時間の経ち方が変化した」、「自分の思考をコントロールすることが難しい」「色の強さが変わった」及び「音の強さが変わった」。
内的知覚では以下の質問を用いてスコアを算出した。「非現実感がある」、「実際にはしない声や音が聞こえた」、「できごと、もの、又は他の人々が、自分にとって特別な意味があるという考えがある」、「他人が自分に敵対するという疑念や信念がある」及び「不安を感じる」。
E_{max}：最大作用、N：母集団内の被験者数、PD：薬力学、Q1：第 1 四分位値、Q3：第 3 四分位値、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-13 改変

表 1.7-18. Core フェーズにおける Bowdle VAS 外的及び内的知覚の複合スコア（副次評価項目）：E_{max} の治療間の比較の要約（ID-078-107 試験、PD analysis set）

比較	外的知覚 差の平均値／中央値 (CI)	外的知覚 p値	内的知覚 差の平均値／中央値 (CI)	内的知覚 p値
仮説1 (片側、α = 0.05)				
スボレキサント150 mg群 vs プラセボ群	0.2 (0.1, +∞)[2)]	< 0.0001	0.1 (0.0, +∞)[2)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs プラセボ群	0.3 (0.2, +∞)[2)]	< 0.0001	0.3 (0.2, +∞)[2)]	< 0.0001
仮説2 (片側、α = 0.05)				
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	0.1 (0.0, +∞)[2)]	0.0001	0.1 (0.0, +∞)[2)]	0.0020
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	0.0 (0.0, +∞)[2)]	0.0113	0.0 (0.0, +∞)[2)]	0.0168
スボレキサント150 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	0.0 (0.0, +∞)[2)]	0.5000	0.0 (0.0, +∞)[2)]	0.2148
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント50 mg群	0.2 (0.1, +∞)[2)]	< 0.0001	0.2 (0.2, +∞)[2)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント100 mg群	0.2 (0.1, +∞)[2)]	< 0.0001	0.2 (0.1, +∞)[2)]	< 0.0001
ゾルピデム30 mg群 vs ダリドレキサント150 mg群	0.2 (0.0, +∞)[2)]	0.0001	0.2 (0.1, +∞)[2)]	< 0.0001
仮説3 (両側、α = 0.10)				
ダリドレキサント50 mg群 vs プラセボ群	0.0 (0.0, 0.1)[2)]	0.0872	0.0 (0.0, 0.2)[2)]	0.0525
ダリドレキサント100 mg群 vs プラセボ群	0.1 (0.0, 0.2)[2)]	0.0012	0.2 (0.0, 0.3)[2)]	0.0002
ダリドレキサント150 mg群 vs プラセボ群	0.2 (0.1, 0.2)[2)]	< 0.0001	0.1 (0.0, 0.2)[2)]	< 0.0001

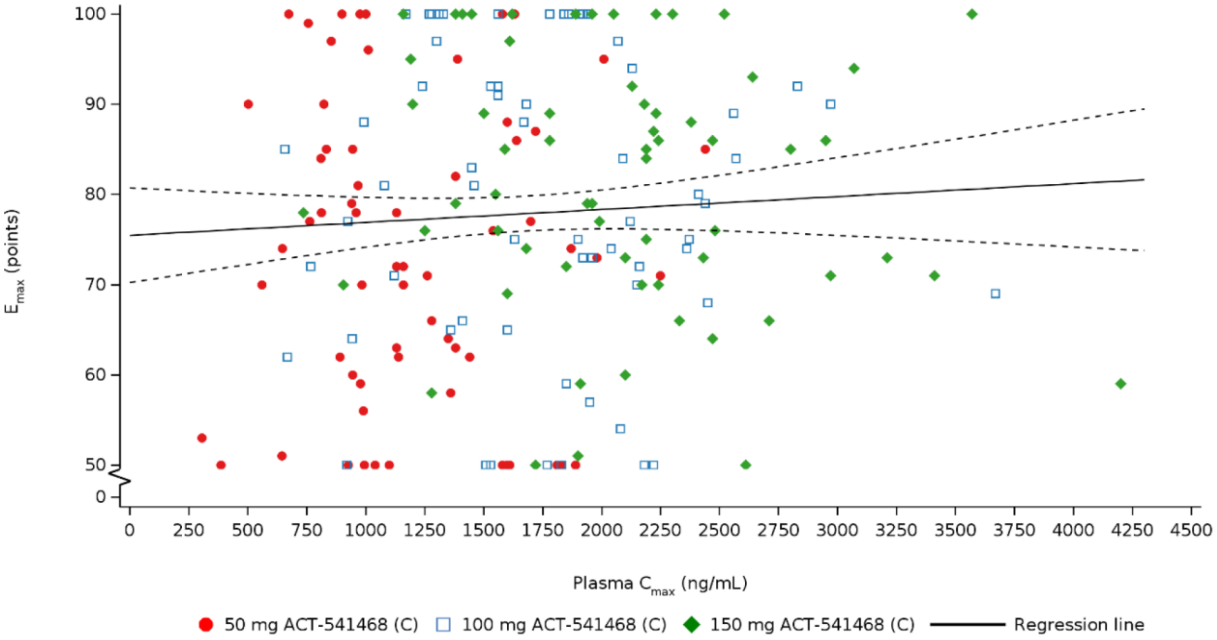
それぞれの Bowdle VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。0 ポイントは「全くそうではない」、100 ポイントは「極端にそうである」を表す。複合スコアは、質問グループのすべての質問を log2 変換したスコアの平均値として計算した。
いずれかのスコアが欠測の場合、複合スコアは算出しなかった。
外的知覚では以下の質問を用いてスコアを算出した。「自分の体又は体の一部の形や位置が変わったように思う」、「自分の周囲の大きさ、深さ、形が変わったように思う」、「時間の経ち方が変化した」、「自分の思考をコントロールすることが難しい」「色の強さが変わった」及び「音の強さが変わった」。
内的知覚では以下の質問を用いてスコアを算出した。「非現実感がある」、「実際にはしない声や音が聞こえた」、「できごと、もの、又は他の人々が、自分にとって特別な意味があるという考えがある」、「他人が自分に敵対するという疑念や信念がある」及び「不安を感じる」。
全体の治療作用は Friedman 検定を用いて評価した（$p < 0.0001$）。
仮説 1：H_0: $\mu_C - \mu_P \leq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_P > 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 2：H_0: $\mu_C - \mu_T \leq 0$ vs H_a: $\mu_C - \mu_T > 0$; $\alpha = 0.05$
仮説 3：H_0: $\mu_T - \mu_P = 0$ vs H_a: $\mu_T - \mu_P \neq 0$; $\alpha = 0.1$
P：プラセボ、C：実薬対照薬、T：治験薬
1)：2 治療間の差は対応のある t 検定を用いて評価した。差の平均値（CI）を提示した。
2)：2 治療間の差は符号検定を用いて評価した。差の中央値（CI）を提示した。
CI：信頼区間、E_{max}：最大作用、PD：薬力学、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-14 改変

1.7.2.4 薬物動態／薬力学相関

Drug Liking VAS E_{max} とダリドレキサントの C_{max} との潜在的な相関を散布図及び回帰分析を用いて検討した。この解析の結果、Drug Liking VAS E_{max} とダリドレキサントの C_{max} との間に相関

は認められなかった（R^2 = 0.0035、p = 0.4167）（図 1.7-11）。Drug Liking VAS TA_AUE とダリドレキサントの $AUC_{0\text{-}24}$ との間にも相関は認められなかった（R^2 = 0.0068、p = 0.2604）。

図 1.7-11. Drug Liking VAS E_{max} 及びダリドレキサント C_{max} の散布図（ID-078-107 試験）



点線は 90% CI を表している。
Y 軸は見やすくするために下（1～50）を切り取っている。
VAS は結果を 0～100 で提示する 100 ポイントの尺度により測定された。0 ポイントは「とても嫌い」、50 ポイントは「好きでも嫌いでもない」、100 ポイントは「とても好き」を表す。
Model：Drug Liking E_{max} = Intercept + C_{max}
Equation：Drug Liking E_{max} = 75.480 + 0.0014 * C_{max}、傾きの 90% CI：（–0.0015、0.0043）、
傾きの p 値：0.4167、R^2 = 0.0035。
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、E_{max}：最大作用、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Figure 11-10

1.7.2.5 薬物動態／薬力学のまとめ

1.7.2.5.1 薬物動態のまとめ

ダリドレキサントの各群すべてにおいて、投与 1 時間後にダリドレキサントの血漿中濃度の平均値がピークに達し、その後、血漿中濃度は見かけ上二相性を示して減少した。

曝露量のピーク（C_{max}）及び全体の曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）の幾何平均は用量依存的に増加した。この増加は用量の比率よりは小さいように思われた。被験者間変動（CV%）はこれらの薬物動態パラメータでは中等度（約 30～55%）であった。

T_{max} の中央値は投与約 1 時間後であった。$t_{1/2}$ の中央値は用量の増加とともにわずかに増加し、約 7～9 時間の範囲であった。

1.7.2.5.2 薬力学のまとめ

1.7.2.5.2.1 主要評価項目の仮説検定

Drug liking VAS E_{max} に基づく PD の主要評価項目は以下に要約される。

(1) 実薬対照薬は、乱用の可能性を示す平均反応をプラセボよりも大きく引き起こし、試験の妥当性を主張できたか（仮説 1）

実薬対照薬（スボレキサント 150 mg 及びゾルピデム 30 mg）はプラセボよりも大きな薬物嗜好性を示す反応を引き起こした。

- スボレキサント 150 mg 群とプラセボ群との差は 29.0、差の CI の下限は 26.0（$p < 0.0001$）であり、事前に定義した限度である 15 よりも大きかった。
- ゾルピデム 30 mg 群とプラセボ群との差は 26.0、差の CI の下限は 22.0（$p < 0.0001$）であり、事前に定義した限度である 15 よりも大きかった。

これらのデータから、事前に特定した基準により試験全体が妥当であると考えられることが示された。

(2) 試験薬であるダリドレキサントが引き起こす乱用の可能性を示す平均反応は、実薬対照薬よりも小さかったか（仮説 2）

試験薬（ダリドレキサント）の薬物嗜好性が、いずれの用量群でも実薬対照群と比べ小さいということは示されなかった。

- スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群のダリドレキサント 50 mg 群に対する差（CI の下限）は、それぞれ 7.5（4.1）及び 6.6（3.3）であった（$p \leq 0.0007$）。
- スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群のダリドレキサント 100 mg 群に対する差（CI の下限）は、それぞれ 3.0（−1.0）及び 1.0（−2.0）であった（$p \geq 0.1958$）。
- スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群のダリドレキサント 150 mg 群に対する差（CI の下限）は、それぞれ−0.6（−2.7）及び−3.0（−4.0）であった（$p \geq 0.6583$）。

ダリドレキサントの薬物嗜好性はダリドレキサント 50 mg 群で実薬対照群と比べ有意に小さかったが、ダリドレキサント 100 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群では有意ではなかった。

(3) 試験薬であるダリドレキサントが引き起こす乱用の可能性（薬物嗜好性）を示す平均反応は、プラセボと同程度だったか（仮説 3）

ダリドレキサント群が実薬対照群と有意な差があったのはダリドレキサント 50 mg 群のみであり、ダリドレキサント 100 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群では有意ではなかった（仮説 2 を参照）ことから、ダリドレキサント群とプラセボ群を比較した p 値は示さなかった。しかし、記述統計量の結果から CI の上限が事前に特定した 11 ポイントを上回っており、ダリドレキサント群の平均反応はプラセボ群と同様ではないことが示された。

1.7.2.5.2.2 薬物嗜好性に対する作用の経時変化

スボレキサント、ゾルピデム及びダリドレキサントのピーク作用（TE_{max}）までの時間は類似

しており、主に投与 1.5～2 時間後であった。しかし、PD 作用の持続時間はスボレキサント 150 mg 群がゾルピデム 30 mg 群及びダリドレキサントのすべての投与群と比べて若干長く、スボレキサント 150 mg 群では投与 12 時間後におおむねベースラインまで戻り、ゾルピデム 30 mg 群及びダリドレキサント群では投与 6～8 時間後に戻った。

1.7.2.5.2.3 薬物動態／薬力学解析

すべての投与群の被験者における回帰分析の結果、PD の主要評価のデータ（Drug Liking VAS E_{max}）とダリドレキサントの C_{max} に相関は認められなかった（$R^2 = 0.0035$、$p = 0.4167$）。Drug Liking VAS TA_AUE とダリドレキサントの $AUC_{0\text{-}24}$ との間にも相関は認められなかった（$R^2 = 0.0068$、$p = 0.2604$）。

1.7.2.5.2.4 PD の主観的副次評価項目の要約

PD の主観的副次評価項目に関する推計統計の結果の要約を表 1.7-19 に示した。PD の副次評価項目のデータを以下に要約する。

作用のバランス、正の作用、負の作用、鎮静作用、幻覚作用及びその他の作用

これら 7 つの VAS を用いた評価に関して、スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群のいずれでもプラセボ群と有意な差が認められた。スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群に対するダリドレキサント 50 mg 群のスコアは、Take Drug Again VAS におけるゾルピデム 30 mg 群との比較以外は一貫して有意な差（ダリドレキサント 50 mg 群の方が有利な結果）であることが示された。しかし、ダリドレキサント 100 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群では、大部分の評価において実薬対照群と有意な差が認められなかった。

知覚的影響の評価のための Bowdle VAS

外的及び内的知覚複合スコアの評価に関して、スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群のいずれでもプラセボ群と有意な差が認められた。ダリドレキサントのすべての投与群でゾルピデム 30 mg 群と比べ有意に低いスコア（外的及び内的知覚の変化が少ない）が、ダリドレキサント 50 mg 群及びダリドレキサント 100 mg 群でスボレキサント 150 mg 群と比べ有意に低いスコアが示された。ダリドレキサントのすべての投与群でプラセボ群と差が認められた。

Drug Similarity VAS

Drug Similarity VAS のデータに基づき、ゾルピデム、スボレキサント及びダリドレキサントによって得られた作用は、一貫してオピオイドや大麻などのその他の向精神薬よりも、ベンゾジアゼピン及びその他の鎮静剤の作用により類似していると考えられた。ベンゾジアゼピン及びその他の鎮静剤に関するこれらの VAS は、実薬投与群の中ではダリドレキサント 50 mg 群が最も低かった。

Alertness/Sedation の観察者評価

スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群の OAA/S の複合スコア及び合計スコアは、

いずれもプラセボ群と差が認められ、プラセボ群よりも優れた鎮静作用が示された。鎮静の程度は、実薬投与群の中ではダリドレキサント 50 mg 群が最も低かった。ダリドレキサントのすべての投与群でプラセボ群と差が認められた。

1.7.2.5.2.5 PD の客観的副次評価項目の要約

客観的（cognitive/motor）評価項目に関するピーク作用（E_{max} 又は E_{min}）の推計統計について、結果の要約を表 1.7-20 に示した。

スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群では、RTI five-choice reaction time、RVP response latency 及び PAL total errors を含む大部分の評価項目で有意な Cognition の低減を示した。ゾルピデム 30 mg 群と比べ、ダリドレキサントのすべての投与群ではこれら 3 つの評価項目に関する低減が有意に少なかった。スボレキサント 150 mg 群と比べ、ダリドレキサント 50 mg 群では低減が少なかった。ダリドレキサント 100 mg 群及びダリドレキサント 150 mg 群のいずれでも、プラセボ群と差が認められた。一方、ダリドレキサント 50 mg 群でプラセボ群と差が認められたのは RVP response latency のみであった。

表 1.7-19. PD の主観的副次評価項目の結果（E_{max} 又は E_{min}）の要約（ID-078-107 試験、PD analysis set）

評価項目	実薬対照群 – プラセボ群 (C – P)		実薬対照群 – ダリドレキサント群 (C – T)						ダリドレキサント群 – プラセボ群 (T – P)		
	C1 (Z) – P	C2 (S) – P	C1 (Z) – 50 mg	C1 (Z) – 100 mg	C1 (Z) – 150 mg	C2 (S) – 50 mg	C2 (S) – 100 mg	C2 (S) – 150 mg	50 mg – P	100 mg – P	150 mg – P
バランス及び正の作用											
ODL VAS E_{max}	↑	↑	↑	NS	NS	↑	NS	NS	↑	↑	↑
ODL VAS E_{min}	NS (↑)[1)]	NS (↑)[1)]	NS (↑)[1)]	NS	NS	NS (↑)[1)]	NS	NS	↑	↑	↑
TDA VAS E_{max}	↑	↑	NS	NS	NS	↑	NS	NS	↑	↑	↑
TDA VAS E_{min}	NS (↑)[1)]	NS (↑)[1)]	NS (↑)[1)]	NS	NS	NS (↑)[1)]	NS	NS	↑	↑	↑
Feeling High VAS E_{max}	↑	↑	↑	↑	NS	↑	NS	NS	↑	↑	↑
Good Effects VAS E_{max}	↑	↑	↑	NS	NS	↑	NS	NS	↑	↑	↑
負の作用											
Bad Effects VAS E_{max}	↑	↑	↑	NS	NS	↑	NS	NS	NS	↑	↑
Disliking (DL VAS E_{min})	NS	NS	↑	NS	NS	↑	NS	NS	NS	NS	NS
鎮静作用											
Drowsiness (A/D VAS E_{min})	↑	↑	↑	NS	NS	↑	NS	NS	↑	↑	↑
Sedation (OAA/S sum E_{min})	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	↑	↑	↑
Sedation (OAA/S composite E_{min})	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	NS	↑	↑	↑
幻覚作用											
外的感覚 E_{max}	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	↑	↑	↑
内的感覚 E_{max}	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	↑	↑	↑
その他の作用											
Any Effects VAS E_{max}	↑	↑	↑	NS	NS (↓)[1)]	↑	↑	NS	↑	↑	↑

1) 括弧の中の結果は、実際の観察データに当てはまるように、仮説と逆方向に実施した事後解析に基づく。
いずれも、片側 $\alpha = 0.05$（C – P 及び C – T）又は両側 $\alpha = 0.10$（T – P）。
A/D：Alertness/Drowsiness、C：実薬対照薬、C1 (Z)：ゾルピデム 30 mg 群、C2 (S)：スボレキサント 150 mg 群、DL：Drug Linking、E_{max}：最大作用、E_{min}：最小作用、NS：有意ではない、OAA/S：Observer's Assessment of Alertness/Sedation、ODL：Overall Drug Liking、PD：薬力学、P：プラセボ、
T：ダリドレキサント、TDA：Take Drug Again、VAS：視覚的アナログ尺度、↑：統計学的に有意に高い作用（評価項目の方向性にかかわらない）、
↓：統計学的に有意に低い作用（評価項目の方向性にかかわらない）。
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-20 改変

表 1.7-20. PD の客観的副次評価項目の結果（E_{max} 又は E_{min}）の要約（ID-078-107 試験、PD analysis set）

評価項目	実薬対照群 – プラセボ群（C – P）		実薬対照群 – ダリドレキサント群（C – T）						ダリドレキサント群 – プラセボ群（T – P）		
	C1 (Z) – P	C2 (S) – P	C1 (Z) – 50 mg	C1 (Z) – 100 mg	C1 (Z) – 150 mg	C2 (S) – 50 mg	C2 (S) – 100 mg	C2 (S) – 150 mg	50 mg – P	100 mg – P	150 mg – P
RTI											
Reaction time E_{max}	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	↑	↑	↑
Error score E_{max}	↑	↑	↑	↑	NS	↑	↑	NS	NS	NS	↑
RVP											
Target sensitivity E_{min}	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	↑	↑	↑
Response latency E_{max}	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	NS	↑	↑	↑
PAL											
Total errors E_{max}	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	NS	NS	↑	↑
First attempt memory score E_{min}	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NS	NS	NS	↑	↑

いずれも、片側 $\alpha = 0.05$（C – P 及び C – T）又は両側 $\alpha = 0.10$（T – P）。
C：実薬対照薬、C1 (Z)：ゾルピデム 30 mg 群、C2 (S)：スボレキサント 150 mg 群、E_{max}：最大作用、E_{min}：最小作用、NS：有意ではない、P：プラセボ、PAL：Paired Associates Learning、PD：薬力学、RTI：Reaction time task、RVP：Rapid visual information processing、T：ダリドレキサント
↑：統計学的に有意に高い作用（評価項目の方向性にかかわらない）、↓：統計学的に有意に低い作用（評価項目の方向性にかかわらない）。
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 11-21 改変

1.7.2.6 安全性

1.7.2.6.1 治験薬の曝露量

Qualification フェーズでは、All-treated analysis set のすべての被験者がスボレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg 及びプラセボを単回経口投与された。Qualification フェーズの完了前に 39 例が中止しており、これらの被験者の大部分は 3 回の治験薬投与をすべて実施したわけではなかった。

Core フェーズを完了した被験者は、スボレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg 及びプラセボ単回経口投与の他に、ダリドレキサント 50 mg、100 mg 及び 150 mg をそれぞれ単回経口投与された。All-treated analysis set において、試験を永続的に中止した被験者が Core フェーズで中止前に受けていた治療の要約を表 1.7-21 に示した。これらの 8 例に加え、被験者番号 [redacted] は Core フェーズで無作為化されたが、Core フェーズの中止前に治療を受けなかった。したがって、当該被験者は表 1.7-21 には含めなかった。

表 1.7-21. Core フェーズを早期中止した被験者の曝露の要約（ID-078-107 試験、All-treated analysis set）

被験者番号	中止前に受けていた治療
[redacted]	ダリドレキサント 150 mg、スボレキサント 150 mg、ダリドレキサント 100 mg、ゾルピデム 30 mg
[redacted]	ダリドレキサント 100 mg
[redacted]	ゾルピデム 30 mg
[redacted]	ダリドレキサント 50 mg、ダリドレキサント 100 mg、プラセボ、ダリドレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg
[redacted]	プラセボ、ダリドレキサント 50 mg、ゾルピデム 30 mg、ダリドレキサント 100 mg、スボレキサント 150 mg
[redacted]	ダリドレキサント 100 mg、ダリドレキサント 150 mg、ダリドレキサント 50 mg、スボレキサント 150 mg
[redacted]	ダリドレキサント 50 mg、ダリドレキサント 100 mg、プラセボ、ダリドレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg
[redacted]	スボレキサント 150 mg、ゾルピデム 30 mg

本試験を早期中止したのは 9 例であったが、このうち 1 例は無作為化されたものの治験薬投与がなかったため原資料の一覧には掲載されていない。そのため、当該被験者は定義に従い All-treated analysis set には含まれなかった。
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 12-1 改変

1.7.2.6.2 試験期間中の併用薬の使用

All-treated analysis set 及び Qualification phase analysis set のいずれでも、治験実施計画書で許容されているホルモン避妊薬が投与された被験者は少数であった。また、頭痛、月経痛又は歯痛の有害事象の治療のために治験実施計画書で許容されているアセトアミノフェン及びイブプロフェンを投与された被験者も認められた。

All-treated analysis set の 1 例が、重篤な有害事象である物質誘発性精神病性障害及び自殺行為の治療のため、複数の治療薬を投与された。ただし、これらの重篤な有害事象は Core フェーズの治験薬最終投与の 7～10 日後に発現しているため、本試験のデータに影響するおそれはなかった。

1.7.2.6.3 有害事象

1.7.2.6.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

1.7.2.6.3.1.1 Qualification フェーズ

Qualification フェーズ中に、スボレキサント 150 mg 群の 74.6%（153/205 例）、ゾルピデム 30 mg 群の 90.2%（184/204 例）及びプラセボ群の 23.6%（47/199 例）を含め、全体で 97.3%（213/219 例）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度（64.8%）又は中等度（31.5%）であった。中等度の TEAE の発現割合は、スボレキサント 150 mg 群（9.8%）及びプラセボ群（2.5%）よりもゾルピデム 30 mg 群（25.5%）の方が高かった。重度の TEAE がスボレキサント 150 mg 群（睡眠時麻痺及び不安）及びゾルピデム 30 mg 群（不安）で各 1 例発現し、3 件とも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。TEAE のほとんどが、治験薬との因果関係が否定できなかった。

Qualification フェーズ中に、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。スボレキサント 150 mg 群の 1.5%（3/205 例）、ゾルピデム 30 mg 群の 4.9%（10/204 例）及びプラセボ群の 1.5%（3/199 例）を含め、全体で 7.3%（16/219 例）に治験中止に至った有害事象が発現した。

発現割合の高かった TEAE（5%超）は、スボレキサント 150 mg 群が傾眠（62.9%）、睡眠時麻痺（9.3%）及び多幸気分（7.3%）、ゾルピデム 30 mg 群が傾眠（62.7%）、複視（26.0%）、嘔吐（12.7%）、多幸気分（12.3%）、錯乱状態（12.3%）、悪心（11.3%）、異常感（10.3%）、しゃっくり（10.3%）、幻視（9.3%）及び浮動性めまい（6.4%）、プラセボ群が傾眠（7.0%）及び頭痛（6.0%）であった。これら以外の TEAE の発現割合は、いずれの投与群でも 5%未満であった。プラセボ群の頭痛を除き、発現割合の高かった TEAE（5%超）の大部分は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

1.7.2.6.3.1.2 Core フェーズ

Core フェーズ中の有害事象の要約を表 1.7-22 に、発現割合が 5%超の器官別大分類及び基本語別の TEAE の要約を表 1.7-23 に示した。

Core フェーズでは、大部分の被験者［98.6%（70/71 例）］で 1 件以上の TEAE が発現した。ただし、発現割合はゾルピデム 30 mg 群［92.8%（64/69 例）、156 件］が最も高く、スボレキサント 150 mg 群［83.6%（56/67 例）、103 件］、ダリドレキサント 100 mg 群［79.7%（55/69 例）、85 件］及びダリドレキサント 150 mg 群［88.1%（59/67 例）、99 件］は同程度であり、ダリドレキサント 50 mg 群［58.2%（39/67 例）、68 件］及びプラセボ群［24.2%（16/66 例）、21 件］は低かった。

ほとんどの被験者が、治験薬と関連のある TEAE を発現し、大部分の被験者で発現した TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。ダリドレキサント 50 mg 投与後の 1 例に重篤な TEAE が発現したが、治験薬との因果関係はないと判断された（1.7.2.6.3.2.1 項）。Core フェーズにおいて、ゾルピデム 30 mg 投与後に発現した軽度の錯感覚に関連した治験中止が 1 例に認められた。さらに、ダリドレキサント 150 mg 投与後に、光視症、歯痛、錯感覚の順に TEAE が発現し、それらにより、被験者は中止の決断をした。Core フェーズ中に死亡は認められなかった。

上述した発現割合の高かった TEAE を含め、大部分の TEAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。そのため、治験薬との因果関係がないと判断された頭痛及びしゃっくりを発現した被験者を除き、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、TEAE 全体の発現割合と非常に類似していた。

Core フェーズ中では重度の TEAE は発現しなかった。中等度の TEAE の発現割合はゾルピデム 30 mg 群（33.3%）で最も高く、すべてのダリドレキサント群（7.5～15.9%）、スボレキサント 150 mg 群（10.4%）及びプラセボ群（4.5%）は低かった。

特に注目すべき有害事象（傾眠、多幸気分、幻覚（幻視）及び睡眠時麻痺）

多幸気分の TEAE は、主に投与 1 時間後以内の早期に発現し、ほとんどの被験者で 1～5 時間持続した。幻覚（幻視）の TEAE は、スボレキサント又はゾルピデム投与後にのみ報告され、投与 0.25～1.5 時間後で発現し、発現後 1.5 時間以内に消失した。ほとんどの傾眠の TEAE は、投与から約 1～2 時間以内に発現し、持続期間は大部分が 1～10 時間の範囲で大きくばらついた。睡眠時麻痺の TEAE のほとんどは、治験薬投与から約 0.5～2.5 時間以内に発現し、1～5 分持続した。

1.7.2.6.3.1.2.1 ダリドレキサント

表 1.7-23 に示したように、ダリドレキサントを投与した全 3 群の TEAE で発現割合の高かったものは、傾眠及び頭痛であった。傾眠の発現割合（ダリドレキサント 50 mg 群 44.8%、ダリドレキサント 100 mg 群 59.4%、ダリドレキサント 150 mg 群 80.6%）はダリドレキサントの投与群に比例して増加したが、頭痛の発現割合［7.5（ダリドレキサント 150 mg 群）～10.4%（ダリドレキサント 50 mg 群）］に用量相関は認められなかった。

これらの TEAE の他に、ダリドレキサントの高用量の 2 群において睡眠時麻痺が 5%超（ダリドレキサント 100 mg 群 10.1%、ダリドレキサント 150 mg 群 6.0%）、ダリドレキサント 150 mg 群において疲労が 6.0%に発現した。ダリドレキサント群での睡眠時麻痺の発現割合はスボレキサント 150 mg 群（13.4%）よりも若干低かったが、ゾルピデム 30 mg 群（1.4%）及びプラセボ群（1.5%）よりは高かった。睡眠時麻痺の TEAE は、5 例がダリドレキサント 100 mg 又は 150 mg 投与後、3 例がダリドレキサント 100 mg 又は 150 mg 投与後とスボレキサント 150 mg 投与後、2 例はダリドレキサントのいずれか 2 つの投与群であった（ダリドレキサント 50 mg 群と 100 mg 群、ダリドレキサント 100 mg 群と 150 mg 群が各 1 例）。睡眠時麻痺の TEAE はいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。睡眠時麻痺の TEAE の重症度はほとんどが軽度であり、ダリドレキサント 100 mg 群の 3 例及びスボレキサント 150 mg 群の 4 例に発現した睡眠時麻痺の TEAE のみ中等度であった。睡眠時麻痺の TEAE について、被験者の素因に関連する既往歴（例：精神障害又は睡眠障害）は認められないと考えられた。

多幸気分はダリドレキサント100 mg群で5.8%に報告されたが、発現割合に用量相関は認められないと考えられた（ダリドレキサント50 mg群3.0%及びダリドレキサント150 mg群4.5%）。その他のTEAEは、いずれもダリドレキサント各投与群での発現割合が5%未満であった。

1.7.2.6.3.1.2.2 スボレキサント

スボレキサント150 mg群で最も発現割合の高かったTEAEは、傾眠（68.7%）であった。次いで睡眠時麻痺（13.4%）及び多幸気分（9.0%）であり、睡眠時麻痺及び多幸気分はダリドレキサント群よりも発現割合が高かった。発現割合が5%超のTEAEは頭痛（7.5%）及び複視（6.0%）であった。

1.7.2.6.3.1.2.3 ゾルピデム

ゾルピデム30 mg群で最も発現割合の高かったTEAEも傾眠（53.6%）であり、発現割合はスボレキサント150 mg群及びダリドレキサント高用量の2群よりも低かった。対照的に、多幸気分の発現割合（20.3%）はダリドレキサント群よりも顕著に高かった。その他にゾルピデム30 mg群で発現割合の高かったTEAE（5%超）は、複視（26.1%）、異常感（14.5%）、錯乱状態（11.6%）、しゃっくり（10.1%）、悪心及び頭痛（各8.7%）、変視症（7.2%）、浮動性めまい及び幻視（各5.8%）であった。その他のゾルピデム30 mg群に発現したTEAEは、いずれも発現割合が5%未満であった。

1.7.2.6.3.1.2.4 プラセボ

プラセボ群において、発現割合が5%超のTEAEは頭痛（10.6%）のみであった。

表 1.7-22. Core フェーズの有害事象の概要（ID-078-107 試験、All-treated analysis set）

	被験者数（%）						
	ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 67)	ダリドレキサント 100 mg 群 (N = 69)	ダリドレキサント 150 mg 群 (N = 67)	スボレキサント 150 mg 群 (N = 67)	ゾルピデム 30 mg 群 (N = 69)	プラセボ群 (N = 66)	全体 (N = 71)
1 件以上の TEAE を発現した被験者[件数]	39 (58.2) [68]	55 (79.7) [85]	59 (88.1) [99]	56 (83.6) [103]	64 (92.8) [156]	16 (24.2) [21]	70 (98.6) [532]
治験薬と関連のある TEAE	35 (52.2)	53 (76.8)	58 (86.6)	54 (80.6)	63 (91.3)	11 (16.7)	70 (98.6)
中等度の TEAE [件数]	5 (7.5) [7]	11 (15.9) [12]	8 (11.9) [8]	7 (10.4) [8]	23 (33.3) [30]	3 (4.5) [3]	39 (54.9) [68]
重度の TEAE	0	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	1 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
治験薬と関連のある重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った TEAE	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
死亡に至った TEAE	0	0	0	0	0	0	0

N：母集団内の被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 12-2 改変

表 1.7-23. Core フェーズにおいて発現割合が 5%超の器官別大分類及び基本語別の TEAE の要約（ID-078-107 試験、All-treated analysis set）

	被験者数（%）						
器官別大分類 基本語	ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 67)	ダリドレキサント 100 mg 群 (N = 69)	ダリドレキサント 150 mg 群 (N = 67)	スボレキサント 150 mg 群 (N = 67)	ゾルピデム 30 mg 群 (N = 69)	プラセボ群 (N = 66)	全体 (N = 71)
神経系障害	33 (49.3)	46 (66.7)	56 (83.6)	49 (73.1)	47 (68.1)	11 (16.7)	69 (97.2)
傾眠	30 (44.8)	41 (59.4)	54 (80.6)	46 (68.7)	37 (53.6)	3 (4.5)	68 (95.8)
頭痛	7 (10.4)	6 (8.7)	5 (7.5)	5 (7.5)	6 (8.7)	7 (10.6)	25 (35.2)
睡眠時麻痺	2 (3.0)	7 (10.1)	4 (6.0)	9 (13.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	19 (26.8)
浮動性めまい	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (5.8)	1 (1.5)	7 (9.9)
精神障害	4 (6.0)	6 (8.7)	4 (6.0)	9 (13.4)	27 (39.1)	1 (1.5)	36 (50.7)
多幸気分	2 (3.0)	4 (5.8)	3 (4.5)	6 (9.0)	14 (20.3)	1 (1.5)	24 (33.8)
錯乱状態	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	8 (11.6)	0	10 (14.1)
幻視	0	0	0	1 (1.5)	4 (5.8)	0	5 (7.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.0)	6 (8.7)	10 (14.9)	9 (13.4)	20 (29.0)	0	31 (43.7)
異常感	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.5)	3 (4.5)	10 (14.5)	0	15 (21.1)
疲労	2 (3.0)	3 (4.3)	4 (6.0)	2 (3.0)	2 (2.9)	0	9 (12.7)
眼障害	3 (4.5)	2 (2.9)	5 (7.5)	6 (9.0)	22 (31.9)	0	28 (39.4)
複視	1 (1.5)	0	3 (4.5)	4 (6.0)	18 (26.1)	0	23 (32.4)
変視症	0	0	0	0	5 (7.2)	0	5 (7.0)
胃腸障害	4 (6.0)	8 (11.6)	7 (10.4)	6 (9.0)	7 (10.1)	4 (6.1)	22 (31.0)
悪心	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (3.0)	6 (8.7)	0	10 (14.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	7 (10.1)	0	9 (12.7)
しゃっくり	0	0	0	0	7 (10.1)	0	7 (9.9)

N：母集団内の被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 12-3 改変

1.7.2.6.3.2 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

本試験のQualificationフェーズでは、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。しかし、治験中止に至ったTEAEが16例に認められた。

本試験のCoreフェーズで死亡は認められなかったが、重篤なTEAEが1例に、治験中止に至ったTEAEが別の被験者1例に認められた。

1.7.2.6.3.2.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象として物質誘発性精神病性障害（「幻覚を伴う物質誘発性精神病性障害」）及び自殺行為（「物質誘発性精神病性障害に続発した自殺行為」）が1例に発現した。これらの重篤な有害事象は治験薬（ダリドレキサント50 mg）最終投与7日後及び10日後に発現し、重症度は中等度であり、テトラヒドロカンナビノール、メタンフェタミン、アンフェタミン、コカイン及びphencyclidineを含む多種の違法薬物並びに三環系抗うつ薬に対する検査が陽性であったことから、治験薬との因果関係は否定された。被験者には不安及びうつ病の既往歴もあったが、自殺念慮の既往歴又は試験中にC-SSRSの所見に関する報告はなかった。重篤な有害事象の発現時点で被験者は試験を既に完了していたため、治験薬又は試験参加に対する処置は行わなかった。重篤な物質誘発性精神病性障害は11日後に、重篤な自殺行為は1日後に消失した。

1.7.2.6.3.2.2 治験薬投与又は治験中止に至った有害事象

Qualificationフェーズにおいて、治験中止に至ったTEAEが、スボレキサント150 mg群及びプラセボ群の各3例（1.4%）及びゾルピデム30 mg群の10例（4.6%）を含む16例に認められた。

スボレキサント150 mg群に認められた治験中止に至ったTEAEは、軽度の第一度房室ブロック（治験薬との因果関係が否定できない）及び下痢（治験薬との因果関係なし）、中等度の不安（治験薬との因果関係が否定できない）であった。プラセボ群に認められた治験中止に至ったTEAEは、軽度の浮動性めまい（治験薬との因果関係なし）及び嘔吐（治験薬との因果関係が否定できない）、中等度の上気道感染（治験薬との因果関係なし）であった。ゾルピデム30 mg群に認められた治験中止に至ったTEAEは、治験薬との因果関係が否定できないと判断された軽度の心房細動を発現した1例、中等度の傾眠を発現した1例を除き、ほとんどが軽度の嘔吐（治験薬との因果関係が否定できない）であった。

Coreフェーズにおいて、1例がTEAEにより中止した。当該被験者はダリドレキサント150 mgを投与された23時間後に軽度の光視症（「閃光の視覚障害」）を発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判断され、同日の治験薬投与から約2日後に中等度の歯痛（「歯痛の悪化」、治験薬との因果関係なし）を発現した。被験者には継続中の歯痛の既往歴があったが、光視症の既往歴は報告されなかった。これらのTEAEはその後の治療期でも継続中であり、その期間に被験者はゾルピデム30 mg投与から12時間後に軽度の錯感覚（「左腕の錯感覚」）を発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。両期間で発現したこれらの有害事象により被験者は試験を中止したため、いずれの治験薬投与（ダリドレキサント150 mg及びゾルピデム30 mg）で

も中止の原因とした。

1.7.2.6.4 臨床検査

1.7.2.6.4.1 血液学的検査

要約統計量のレビューにより、Period 6及びEOSの検査値をベースライン値と比較したときに、本試験のCoreフェーズ中における血液学的検査の平均値は治療による影響を受けないことが明らかになった。Period 6及びEOSの測定値がベースラインから減少する傾向が認められたパラメータもあったが、この結果はプラセボ群を含めた多くの投与群で認められた。

Qualificationフェーズ及びCoreフェーズ中に、数例の被験者で正常範囲外の血液学的検査値が1回以上認められた。これらの検査結果は偶発的であり、治療に関連したパターンは検出されず、治験担当医師により臨床的に意味はないと判断された。

1.7.2.6.4.2 血液生化学的検査

Qualificationフェーズ及びCoreフェーズ中の要約統計量のレビューにより、ベースライン値と比較したときのPeriod 6及びEOSの血液生化学検査の平均値は治療による顕著な影響を受けないことが明らかになった。また、大部分の血液生化学検査の平均値は、試験期間を通して正常範囲内であった。

しかし、Coreフェーズにおいて、ダリドレキサント100 mg投与後のEOSのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の平均値は46.2 U/L（ベースライン値から16.7 U/L増加）及び39.1 U/L（ベースライン値から16.1 U/L増加）であり、正常範囲外又は正常範囲上限に近かった（ALTの正常範囲は女性6～29 U/L及び男性9～46 U/L、ASTの正常範囲は女性10～30 U/L及び男性10～40 U/L）。いずれも中央値（ALT：20.0 U/L、AST：19.5 U/L）は正常範囲内であり、中央値のベースラインからの変化量（ALT：0.5 U/L増加、AST：1.5 U/L増加）も最小限であったことから、この結果は主に1例に認められた臨床的に意味のある異常値（後述）と関連したものと思われる。ダリドレキサントの他の2群におけるALT及びASTの平均値は正常範囲内であった。

Qualificationフェーズ及びCoreフェーズ中に、多くの被験者で正常範囲外の血液生化学検査値が1回以上認められた。これらの検査結果は偶発的であり、治療に関連したパターンは検出されず、大部分は治験担当医師により臨床的に意味はないと判断された。

Qualificationフェーズ中、4例に臨床的に意味のある異常値が認められた。

2例の異常値はプラセボ投与後のPeriod 3又はEOSで認められた。いずれの異常値も軽度のTEAEとして記録され、内訳は1例（被験者番号[redacted]）が「血中乳酸脱水素酵素増加」及び「AST増加」（いずれも治験薬との因果関係が否定できない）、もう1例（被験者番号[redacted]）が「血中トリグリセリド増加」（治験薬との因果関係なし）であった。

残りの2例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）は、でゾルピデム30 mg投与後に軽度の血中ビリルビン増加のTEAEを発現した（治験薬との因果関係なし）。

Coreフェーズの EOSであるダリドレキサント100 mg投与4日後に、1例（被験者番号[redacted]）

に臨床的に意味のある ALT 及び AST の異常値が認められ、測定値は ALT が 272 U/L（正常範囲：9～46 U/L）、AST が 217 U/L（正常範囲：10～40 U/L）であった。ベースライン（Day –1）の ALT は高値（64 U/L）であったが、臨床的に意味のある値ではなく、Period 6 では正常範囲内（24 U/L）であった。一方、AST はベースライン（31 U/L）及び Period 6（16 U/L）において正常範囲内であった。関連する既往歴又は併用薬は認められなかった。これらの異常値は軽度の TEAE である肝酵素上昇 1 件として記録された。当該事象は EOS 時点で継続中であり、治験薬との因果関係なしと判断された。原資料によると、被験者は治験実施医療機関を退院して以降、EOS 前にアルコールを摂取したことを認めた。このことが ALT 及び AST の上昇に起因した可能性がある。

1.7.2.6.4.3 尿検査

Qualification フェーズ及び Core フェーズ中の要約統計量のレビューにより、ベースライン値と比較したときの尿検査の平均値は治療による顕著な影響を受けないことが示された。

多くの被験者で正常範囲外の尿検査値が 1 回以上認められた。しかし、これらの検査結果は偶発的であり、治療に関連したパターンは検出されず、臨床的に意味はないと判断された。

1.7.2.6.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

1.7.2.6.5.1 バイタルサイン

要約統計量のレビューにより、投与 24 時間以降に繰り返し評価した収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、治療により一過性で軽微な影響を受けることが明らかになった。

心拍数では投与群間に軽微な差があり、ダリドレキサントの各群、スボレキサント 150 mg 群及びプラセボ群では心拍数の平均値にわずかな一過性の減少（投与 2 時間後でダリドレキサントの各群が–6.2～–9.6 bpm、スボレキサント 150 mg 群が–7.4 bpm、プラセボ群が–2.7 bpm）が認められた一方で、ゾルピデム 30 mg 群では一過性の増加（投与 6 時間後で最大+14.9 bpm）が認められた。同様の傾向は Qualification フェーズのスボレキサント 150 mg 群（投与 2 時間後で–8.5 bpm）及びゾルピデム 30 mg 群（投与 6 時間後で+11.1 bpm）でも認められた。

Qualification フェーズ又は Core フェーズにおいて、多くの被験者に正常範囲外のバイタルサイン値が認められた。Qualification フェーズ中に、ゾルピデム 30 mg 投与後の 1 例で臨床的に意味のある心拍数に関連した所見（投与 1 時間後で最大 128 bpm、ベースラインから+45 bpm）が認められた。この所見は軽度の TEAE である頻脈として記録され、持続時間は約 1 時間、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

Core フェーズでは、正常範囲外のバイタルサインと関連のある有害事象の報告はなく、正常範囲外であった個々のバイタルサインのうち治験担当医師により臨床的に関連性があると判断されたものはなかった。

1.7.2.6.5.2 心電図

要約統計量のレビューにより、Qualification フェーズ及び Core フェーズの ECG の平均値は、ベースラインと比べて、治療により軽微な影響を受けることが明らかになった。特に、バイタルサインの評価の心拍数で認められたように、Core フェーズ中の投与 3 時間後での心拍数の平均値は、ベースラインと比べてダリドレキサントの各群（–6.5～–11.3 bpm）及びスボレキサント 150 mg 群（–10.4 bpm）でわずかな一過性の減少を示し、プラセボ群では程度は少なかったが同様の減少（–4.1 bpm）が認められ、ゾルピデム 30 mg 群では減少が認められなかった（+0.8 bpm）。

同様に、投与 3 時間後の RR 間隔の平均値は、ゾルピデム 30 mg 群（–12.8 msec）及びプラセボ群（+67.2 msec）と比べ、ダリドレキサントの各群（+106.6～+182.3 msec）及びスボレキサント 150 mg 群（+171.9 msec）で増加した。

Core フェーズの被験者の 5%超に認められた治験薬投与下で発現した ECG 異常の要約を表 1.7-24 に示した。

Core フェーズを通して発現の多かった ECG 異常は、早期再分極及び洞性不整脈であり、次いで洞性徐脈であった。心房性期外収縮、ST 上昇、PR 間隔短縮、第一度房室ブロック及び Q 軸、右軸偏位も比較的多く、それ以外の異常はいずれの投与群でも発現割合が 5%未満であった。

洞性徐脈の発現割合は、プラセボ群と比べダリドレキサント 100 mg 群又はダリドレキサント 150 mg 群及びスボレキサント 150 mg 群で高く、第一度房室ブロック及び洞性不整脈の発現割合はわずかに高いのみであった。ST 上昇及び PR 間隔短縮の発現割合は、プラセボ群に比べゾルピデム 30 mg 群でわずかに高かった。しかし、Core フェーズでは臨床的に意味のある ECG 異常は認められず、ECG 異常に関連する TEAE も報告されなかった。

Qualification フェーズの ECG パラメータ及び異常値について、スボレキサント 150 mg 群及びゾルピデム 30 mg 群では、結果に同様の傾向が認められた。Qualification フェーズ中に、臨床的に意味のある ECG 異常が 2 例に認められ、いずれも軽度かつ治験薬と関連のある TEAE（ゾルピデム 30 mg 群の 1 例が心房細動、スボレキサント 150 mg 群の 1 例が第一度房室ブロック）として記録され、2 例とも試験を中止した。

表 1.7-24. Core フェーズにおいて治験薬投与下で発現した ECG 異常値の要約（ID-078-107 試験、All-treated analysis set）

	被験者数（%）						
基本語	ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 67)	ダリドレキサント 100 mg 群 (N = 69)	ダリドレキサント 150 mg 群 (N = 67)	スボレキサント 150 mg 群 (N = 67)	ゾルピデム 30 mg 群 (N = 69)	プラセボ群 (N = 66)	全体 (N = 71)
早期再分極	16 (23.9)	19 (27.5)	19 (28.4)	14 (20.9)	15 (21.7)	20 (30.3)	37 (52.1)
洞性不整脈	9 (13.4)	12 (17.4)	13 (19.4)	13 (19.4)	10 (14.5)	10 (15.2)	34 (47.9)
洞性徐脈	10 (14.9)	12 (17.4)	14 (20.9)	14 (20.9)	4 (5.8)	7 (10.6)	26 (36.6)
心房性期外収縮	1 (1.5)	2 (2.9)	4 (6.0)	5 (7.5)	2 (2.9)	2 (3.0)	12 (16.9)
ST 上昇	4 (6.0)	1 (1.4)	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (7.2)	2 (3.0)	12 (16.9)
PR 間隔短縮	3 (4.5)	4 (5.8)	2 (3.0)	6 (9.0)	7 (10.1)	4 (6.1)	10 (14.1)
第一度房室ブロック	4 (6.0)	6 (8.7)	5 (7.5)	5 (7.5)	4 (5.8)	3 (4.5)	8 (11.3)
Q 軸、右軸偏位	2 (3.0)	4 (5.8)	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (2.9)	3 (4.5)	5 (7.0)

ECG：心電図、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.1 Table 12-4 改変

1.7.2.6.5.3 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

Qualification フェーズ及び Core フェーズ中に C-SSRS の所見は認められなかった。重篤な有害事象である自殺行為を発現した被験者（被験者番号[redacted]）では、重篤な有害事象の発現前である EOS 及び重篤な有害事象が消失したと判断された数日後に実施した安全性フォローアップの C-SSRS に所見はなかった。

1.7.3 結論

- 実薬対照薬であるゾルピデム及びスボレキサントとプラセボとの間の Drug Liking VAS E_{max} の差が、事前に定義した限度である 15 を超えたため、対照薬 2 剤に対する試験の妥当性が達成された。
- 主要評価項目の解析により、ダリドレキサント 50 mg（第 3 相試験での最高用量）の Drug Liking VAS E_{max} は両対照薬に比べ有意に低いことが明らかとなった。ダリドレキサント 100 mg 及び 150 mg では有意な差が認められなかった。
- 大部分の副次評価項目（作用のバランス、正の作用、負の作用、鎮静作用、幻覚作用及びその他の作用）において、両対照薬と比べたダリドレキサントの影響は 50 mg では小さかったが、100 mg 及び 150 mg では小さくなかった。
- ダリドレキサントのいずれの用量でもプラセボに対する Drug Liking VAS E_{max} の同等性は決定されなかった。
- レクリエーションドラッグ使用経験のある健康成人に対して、ダリドレキサント（50 mg、100 mg 及び 150 mg）、ゾルピデム（30 mg）及びスボレキサント（150 mg）単回経口投与は安全であり、許容できる忍容性を示した。治験薬との因果関係を否定できる重篤な有害

事象が1例、治験薬との因果関係が否定できない治験中止に至った有害事象が1例に発現した。多幸気分の有害事象の発現割合はスボレキサント及びゾルピデムに比べ、ダリドレキサントのすべての用量で低かった。
- ダリドレキサントの平均最高血漿中濃度には投与約1時間後で到達し、C_{max}及びAUCは健康成人における早期臨床試験のデータと一致した。
- ダリドレキサント投与後のC_{max}及びDrug Liking VAS E_{max}の間に、PK/PD相関は認められなかった。

1.7.4 被験者の叙述

1.7.4.1 重篤な有害事象

被験者番号：[redacted]
事象：物質誘発性精神病性障害［基本語（PT）：物質誘発性精神病性障害］
自殺行為（PT：自殺行為）

Period 6であるダリドレキサント50 mgを最終投与した10日後のDay 25、被験者は自殺行為により警察によって救急センターに搬送された。自殺行為の際、本被験者は複数の違法薬物による中毒に続発する精神病であった。臨床検査の結果、複数の違法薬物（メタンフェタミン塩酸塩、エスクロルビノール、コカイン塩酸塩、塩酸N-イソプロピルーpーヨードアンフェタミン（123I）、phencyclidine、並びに三環系抗うつ薬）について陽性であった。これらの事象のために、中等度の重篤な有害事象である物質誘発性精神病性障害（「幻覚を伴う物質誘発性精神病性障害」）及び自殺行為（「物質誘発性精神病に続発する自殺行為」）が記録された。複数の併用薬が重篤な有害事象である物質誘発性精神病性障害の治療（ハロペリドールとロラゼパム）及び自殺行為の治療（ヒドロキシジン塩酸塩、オランザピン、トラゾドン塩酸塩）のために病院で使用された。自殺行為は一過性であり、約1日後に回復した。被験者は、物質誘発性精神病性障害が回復したと判断されたDay 32に退院した（合計11日間）。

改善後、被験者は自殺念慮を否定し、自殺行為は精神病症状に続発するものであったと報告した。被験者は既に本試験のコア期を完了していたため、治験薬に対する処置は取らなかった。被験者の既往歴にはうつ病及び不安があったが、スクリーニング時にも本試験期間中にもC-SSRSにおいて陽性所見は認められなかった。ダリドレキサント50 mg投与に関連するその他のTEAEは発現しなかった。四肢損傷、挫傷、皮膚擦過傷の軽度のTEAEがダリドレキサント50 mg投与の5日後に発現したが、治験薬との関連はなかった。

被験者が摂取していた複数の違法薬物を考慮し、治験責任医師は本重篤な有害事象がダリドレキサントとは関連しないと判定した。

1.7.5 参考文献

[Cruz 2014] Cruz HG, Hoever P, Chakraborty B, Schoedel K, Sellers EM, Dingemanse J. Assessment of the abuse liability of a dual orexin receptor antagonist: a crossover study of almorexant and zolpidem in recreational drug users. CNS Drugs. 2014;28(4):361-72.

[Schoedel 2016] Schoedel KA, Sun H, Sellers EM, Faulknor J, Levy-Cooperman N, Li X, et al. Assessment of the abuse potential of the orexin receptor antagonist, suvorexant, compared with zolpidem in a randomized crossover study. J Clin Psychopharmacol. 2016;36(4):314-23.

[Shram 2011] Shram MJ, Schoedel KA, Bartlett C, Shazer RL, Anderson CM, Sellers EM. Evaluation of the abuse potential of lorcaserin, a serotonin 2C (5-HT2C) receptor agonist, in recreational polydrug users. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):683-92.

1.8 ID-078-108 試験（モジュール 5.3.4.1.2）

1.8.1 試験方法

治験の標題	ミドルエイジ及び高齢の男性及び女性を対象にダリドレキサントを夜に単回及び反復投与した際の翌日の運転能力を評価する単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、4-way クロスオーバー試験		
実施国	1 ヵ国 1 施設：オランダ		
治験期間	2019 年 3 月 16 日～2019 年 10 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	試験の妥当性は、ドライビングシミュレータの分析感度を確認するための実薬対照薬としてゾピクロンを使用して明らかにした。 主要目的： • ミドルエイジ（50～64 歳）及び高齢（65～80 歳）の男性及び女性を対象にダリドレキサントを夜に単回投与及び反復投与（Day 1 及び Day 4）した後の、シミュレーションによる客観的運転能力、すなわち横方向位置の標準偏差（SDLP）に及ぼす作用を評価する。 その他の目的： • シミュレーションによるその他の客観的運転能力パラメータ、すなわち速度制御及び走行車線からのはみ出し（Lapses）に及ぼすダリドレキサントの作用を評価する。 • 主観的な（自己評価による）運転の質及び労力に及ぼすダリドレキサントの作用を評価する。 • 運転能力パラメータとダリドレキサントの血漿中濃度の潜在的な関連性を評価する。 • ダリドレキサント（反復経口投与）及びゾピクロン（2 回の個別投与）の反復経口投与の忍容性及び安全性を評価する。		
試験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、4-way クロスオーバー		
方法	本試験の試験デザインを図 1.8-1 に示した。 スクリーニング期：スクリーニング来院（妊娠可能な女性被験者は治験薬初回投与の 28～10 日前、男性及び妊娠可能でない女性は治験薬初回投与の 28～3 日前）及びドライビングシミュレーショントレーニングセッションから構成された。このセッションの目的は、シミュレータによる酔いに関する問題点を取り除き、システム全体について被験者に熟知してもらうことにあった。		

	投与及び観察期：二重盲検クロスオーバー投与期は、5 日間の 4 投与期からなり、各投与期の間にそれぞれ 1 週間以上の休薬期間を設けた。Treatment Period 1 Day 1 の治験薬初回投与の前に、被験者を以下の 4 つの投与シーケンス（Williams design を用いて規定）の 1 つに無作為に割付けた。 • Treatment A（50 mg ダリドレキサント）：ダリドレキサント 50 mg 1 錠 + ダリドレキサントのプラセボ 1 錠 + ゾピクロンのプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回夜に 4 日間投与 • Treatment B（100 mg ダリドレキサント）：ダリドレキサント 50 mg 2 錠 + ゾピクロンのプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回夜に 4 日間投与 • Treatment C（7.5 mg ゾピクロン）：Day 1 及び Day 4 にダリドレキサントのプラセボ 2 錠 + ゾピクロン 7.5 mg 1 カプセルを夜に投与。Day 2 及び Day 3 にダリドレキサントのプラセボ 2 錠 + ゾピクロンのプラセボ 1 カプセルを夜に投与 • Treatment D（プラセボ）：ダリドレキサントのプラセボ 2 錠 + ゾピクロンのプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回夜に 4 日間投与 被験者は各投与期の Day 1 の午後に治験実施施設を訪れ、Day 1～4 の夜、最後の食事から 3 時間後以降、かつ就寝時刻（22:00～00:00）の約 10 分前（± 5 分）に治験薬投与を受けることとした。Day 2 及び Day 5 の朝、投与 8 時間後に、被験者は薬物動態の採血のために起床し、投与 9 時間後にドライビングシミュレーションテストを受けた。被験者は、各投与期の終了時（Day 5）に投与終了（EOT）時の評価を終えた後、医学的状態に基づいて許可された場合に退院した。 試験終了（EOS）：EOS 時の診察は、最後の投与期の Day 5 の午後、すなわち治験薬最終投与から 15 時間後以降に実施された。 安全性フォローアップ：投与を受けたすべての被験者に対し、安全性フォローアップのための電話連絡を EOS 又は治験中止の 30～40 日後に行うこととし、EOS 又は治験中止時に継続していた有害事象及び重篤な有害事象、並びに EOS 又は治験中止から 30 日間で新たに発現した重篤な有害事象について追跡調査情報を収集した。
被験者数	計画どおり、60 例［男性及び女性（性別比 1：1）のミドルエイジ被験者（50～64 歳）30 例及び高齢被験者（65～80 歳）30 例］を無作為割付けし、治験薬投与及び解析した。
選択基準	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、被験者に理解できる言語の同意説明文書に試験参加への同意を署名した者 • スクリーニング時に 50～80 歳の男女

	• 妊娠可能な女性：スクリーニング時の妊娠血清検査結果及び各投与期の Day 1 投与前の妊娠尿検査結果が陰性であること。妊娠可能な女性は、継続して（スクリーニング時から全試験期間及び治験薬最終投与から少なくとも 90 日間）かつ適切に、失敗率が年 1%未満の効果の高い避妊法を用いるか、性行為を慎む、又はパートナーが精管切除術を行っていること。ホルモン避妊薬を使用する場合は、治験薬初回投与の 1 ヵ月以上前に開始すること。 • 妊娠可能でない女性［閉経後（別の医学的理由がなく、12 ヵ月連続して月経がないことと規定、卵胞刺激ホルモン検査で確定）、以前に両側卵管切除術、両側卵管卵巣摘除術若しくは子宮摘出術を受けている、又は早発卵巣不全（専門医により確定）、XY 遺伝子型、ターナー症候群、子宮無形成］ • スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の者 • スクリーニング時に仰臥位で 5 分後にいずれかの腕で測定した収縮期血圧が 100～160 mmHg、拡張期血圧が 50～95 mmHg、脈拍が 45～100 bpm の者 • スクリーニング時及び Day 1 投与前に尿中薬物スクリーニング及び呼気アルコール検査の結果が陰性の者 • 年齢で調整した Cockcroft and Gault の式によるスクリーニング時のクレアチニンクリアランスにより正常な腎機能が確認された者： − 50～60 歳の被験者については 70 mL/min/1.73 m^2 以上 − 61～80 歳の被験者については 60 mL/min/1.73 m^2 以上 • スクリーニング時の肝機能パラメータ（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、アルブミン、総ビリルビン）の正常範囲からの逸脱が臨床的に意味のある程度でなく、正常な肝機能を有する者 • 被験者に理解できる言語で治験担当医師と良好な意思疎通ができ、試験要件を理解し遵守できる者 • 試験開始前に 5 年を超えて有効な運転免許を有し、試験開始前の 2 年間に平均で 3000 km/年以上運転を行った者 • 正常な視力（矯正又は矯正なし）を有する者 • 規則的な睡眠パターン（就寝時刻 21:00～00:30、睡眠時間 6.5 時間以上）を有する者
除外基準	以下の除外基準のいずれにも該当しない被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • 妊娠中又は授乳中の女性

	• ダリドレキサント、ゾピクロン、若しくは同じ薬効分類の治療薬、又はそれらの添加剤に過敏であることが明らかな者 • 天然ゴム、ラテックスに過敏又はアレルギーがあることが明らかな者 • 重大な内科的又は外科的障害の既往歴があり、これらが治験薬の吸収、分布、代謝、又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した者（虫垂切除術及びヘルニア切開術は許容するが、胆嚢摘出術は許容しない） • スクリーニング前 2 ヵ月以内に不安定な医学的状態、著明な医学的障害、又は急性疾患が認められ、これらが被験者の安全性又は試験評価に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した者 • 投薬レジメンの不遵守、精神疾患、又は睡眠、運動能力若しくは認知能力に影響を与える可能性のある、パーキンソン病、認知症前駆状態、認知症、その他の神経変性障害及び脳卒中を含む神経障害の既往歴など、投与の遵守、試験実施、又は結果の解釈に影響を与える可能性のある既知の要因又は疾患のある者 • 心調律異常の既往歴又は合併症（洞房ブロック、洞不全症候群、第二度若しくは第三度の房室ブロック、QT 延長症候群、症候性徐脈、心房粗動、又は心房細動など）を有する者 • 両腕の静脈が静脈穿刺に不適当である者（位置特定、アクセス又は穿刺が困難な静脈、穿刺中又は穿刺後に破裂しやすい静脈） • スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬投与を伴う臨床試験に参加した、又はスクリーニング前 1 年以内に 4 試験を超える臨床試験に参加した者 • スクリーニング時に 1 日 800 mg 以上の過剰なカフェイン摂取が認められる者 • 大量のタバコ使用者（1 日当たり紙巻きタバコ 15 本以上又は等量）、夜間に覚醒して喫煙する喫煙者、又は治験実施施設により規定された喫煙制限の遵守に同意しない喫煙者 • 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血清検査結果が陽性の者（ワクチン接種を受けた被験者、過去に肝炎が認められたが回復した被験者を除く） • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス血清検査結果が陽性の者 • 試験への完全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況が認められ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 • スクリーニング時に Mini Mental State Examination スコアが 25 未満の者 • 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版の基準により不眠障害関連の障害と診断されている者又は以前に診断された者 • スクリーニング前 3 年以内にアルコール依存症、薬物乱用、又は鎮静剤若しくは催眠薬常用の既往歴を有する者 • 試験の 6 ヵ月以内に、1 週間に平均 21 単位超若しくは 1 日に平均 3 単位超（男性）、又は 1 週間に平均 14 単位超若しくは 1 日に平均 2 単位超（女性）の摂取と規定されたアルコールの日常的摂取の摂取歴を有する者。1 単位はビール半パイント（約 250 mL）又は蒸留酒 1 杯（25 mL）又はワイン 1 杯（125 mL）に相当 • スクリーニング時に Modified Swiss Narcolepsy Scale の総スコアが 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歴を有する者 • 各治験薬投与前 2 週間以内に概日リズムを乱す活動（夜間シフト労働、3 つの時間帯にわたる旅行など）をした者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント：力価 50 mg のフィルムコーティング錠。ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の投与期間中の 4 日間、それぞれ 1 日 1 回夜［最後の食事から 3 時間後以降、かつ就寝時刻の約 10 分前（± 5 分）］に 50 mg 又は 100 mg を経口投与
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ゾピクロン：力価 7.5 mg の錠剤をメチルセルロース充填オーバーカプセルで提供。ゾピクロン投与期の Day 1 及び Day 4 の夜［最後の食事から 3 時間後以降、かつ就寝時刻の約 10 分前（± 5 分）］に経口投与 ダリドレキサントのプラセボ：ダリドレキサントと外観・重量同一の錠剤。ダリドレキサント 50 mg、ゾピクロン及びプラセボ投与期間中の 4 日間、1 日 1 回夜［最後の食事から 3 時間後以降、かつ就寝時刻の約 10 分前（± 5 分）］に経口投与 ゾピクロンのプラセボ：オーバーカプセル化ゾピクロンと外観同一のメチルセルロース充填オーバーカプセル。ゾピクロン投与期の Day 1 及び Day 4 を除き、すべての 4 投与期間中の 4 日間、1 日 1 回夜［最後の食事から 3 時間後以降、かつ就寝時刻の約 10 分前（± 5 分）］に経口投与

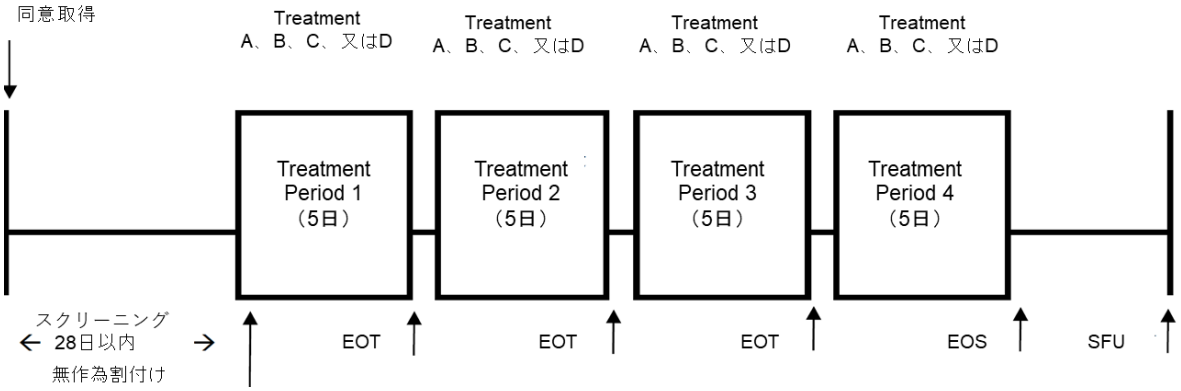
評価基準	薬物動態： • Day 2～4 の投与前（トラフ）のダリドレキサントの血漿中濃度 • Day 2～5 の投与 8 時間後（朝）のダリドレキサントの血漿中濃度 運転能力： 運転の主要評価項目 • Day 2 及び Day 5 の投与 9 時間後の SDLP で測定した運転能力（プラセボとの差、単位 cm） 運転のその他の評価項目 以下の項目を Day 2 及び Day 5 の投与 9 時間後に測定 • 平均横方向位置 • 平均速度及び平均速度の標準偏差（SD） • Lapses（走行車線からのはみ出し。定常横方向位置からの変化量が 4 秒以上 100 cm 以上と規定）の回数 • 主観的な運転能力及び労力［視覚的アナログ尺度（VAS）に基づき被験者が報告］ 安全性： • 各投与期の治験薬投与から EOT までのバイタルサイン（仰臥位血圧、脈拍）のベースラインから各評価時点までの変化量 • 各投与期の治験薬投与から EOT までの心電図（ECG）パラメータ（心拍数、PQ/PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔、Fridericia 式で補正した QT 間隔）のベースラインから各評価時点までの変化量 • 臨床検査値のベースラインから EOS までの変化量 • 各投与期の治験薬投与から EOT まで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から EOT までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） • 各投与期の治験薬投与から EOT までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与の中止に至った有害事象
症例数の設定根拠	SDLP の SD の推定値 4.01 cm は、Green Dino 社のドライビングシミュレータを用いた 4-way クロスオーバー試験から得られた（データは治験実施計画書執筆時に Centre for Human Drug Research に掲載され、後に刊行された [Huizinga 2019] ）。保守的な症例数を確保するために、SDLP についてのプラセボとダリドレキサントの被験者内測定の間の相関をゼロ（かつ負ではない）と仮定した。さらに、観察された SD（4.01 cm）が各投与間で同じであると仮定した。

	Huizinga による試験 [Huizinga 2019] では、0.05%の血中アルコール濃度では同一被験者でのプラセボ投与と比較して SDLP が平均 2.6 cm 増加することが観察された。この増加は臨床的に意味がある [Verster 2011] と考え、症例数の推定に使用した。 Day 2 及び Day 5 にダリドレキサント 50 mg がプラセボと比較して SDLP を 2.6 cm 以上増加させないこと（すなわち平均値の差の真の値が 0 cm であること）を、両側 2.5%の第 1 種の過誤、SD 4.01 cm、80%超の検出力で証明するために必要な症例数は 60 例であった。 各分析感度検定は 90%超の検出力を有した。症例数は 10%の脱落率を考慮した。症例数の推定はシミュレーションにより行った。
統計手法	解析対象集団： 以下の 3 つの解析対象集団を規定した。 All-treated set：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての無作為割付けされた被験者 Pharmacokinetic set：評価可能なダリドレキサントの血漿中濃度を有し、薬物動態評価項目の評価に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの逸脱がない、All-treated set のすべての被験者 Driving performance set：評価可能な運転能力データを有し、運転に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない、All-treated set のすべての被験者。評価可能な運転能力データを有する被験者は、少なくとも 1 つの投与期の少なくとも 1 つの運転評価を終了した被験者と規定した。 試験仮説： 本試験は、図 1.8-2 に示した階層検定手法を用いた。すなわち、 • ゾピクロンとプラセボの SDLP を比較する分析感度のための 2 回の連続する検定（最初に Day 2、続いて Day 5） その後に、 • ダリドレキサント（50 mg 及び 100 mg）とプラセボの SDLP の差と臨床的に意味のある閾値 2.6 cm とを Day 2 及び Day 5 に比較する、運転の主要評価項目に関する 4 つの検定 これら 2 つの分析感度検定は、運転の主要評価項目の検定を可能にするために、両側 α 水準 5%（片側 α 水準 2.5%）で順次棄却されることを必要とした。 運転の主要評価項目は、全体の第 1 種の過誤を維持するために両側 α 水準 2.5%（片側 α 水準 1.25%）で検定した。まず、ダリドレキサント 50 mg を Day 2 及び Day 5 に検定し（それぞれ α/2 = 2.5%）、続いて、ダリドレキサント 50 mg の Day 2 / Day 5 の対応する検定が棄却さ

	れた場合に、ダリドレキサント 100 mg を検定した（それぞれ α/2 = 2.5%）。 分析感度の仮説： ゾピクロン（実薬対照薬）はプラセボと比較して信頼できる効果を示すか H_{AS0}：Day 2 及び Day 5 の SDLP の平均差（ゾピクロン – プラセボ）が 0 cm 以下 H_{AS1}：Day 2 及び Day 5 の SDLP の平均差（ゾピクロン – プラセボ）が 0 cm 超 運転の主要評価項目の仮説： 被験薬（ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg）はプラセボと同様の効果を示すか H_0：Day 2 及び Day 5 の SDLP の平均差（ダリドレキサント – プラセボ）が 2.6 cm 以上 H_1：Day 2 及び Day 5 の SDLP の平均差（ダリドレキサント – プラセボ）が 2.6 cm 未満 運転能力の評価項目の解析： 試験の妥当性は SDLP に及ぼすゾピクロンの作用を用いて評価した。 運転の主要評価項目： 分析感度及び運転の主要評価項目［Day 2 及び Day 5 の投与 9 時間後の SDLP におけるプラセボとの差（cm）］の解析は Driving performance set を対象に行った。 分析感度及び運転の主要評価項目は、投与、試験日、期間、性別、年齢層（50～64 歳、65～80 歳）及び投与 × 試験日の交互作用を固定効果、被験者をランダム効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）に基づいて解析した。同一被験者の反復測定値間の相関を考慮するために非構造化共分散行列を用いた。モデル効果は各仮説の最小二乗平均（LS Mean）の差［すなわち、H_0 では、同じ MMRM に基づく Day 2 及び Day 5 のダリドレキサント（50 mg 及び 100 mg）とプラセボとの LS Mean の差］から推定した。仮説検定は、分析感度については両側 α 水準 5%（片側 α 水準 2.5%）、主要評価項目の検定については両側 α 水準 2.5%（片側 α 水準 1.25%）に基づいて実施した。探索的に年齢及び性別のサブグループに関して主解析を反復した（上記の試験仮説の項で記載したすべての検定を含む）。 対称性解析： プラセボと比較して SDLP が 2.6 cm を超えて増加した（能力低下）被験者数とプラセボと比較して SDLP が 2.6 cm を超えて減少した（能

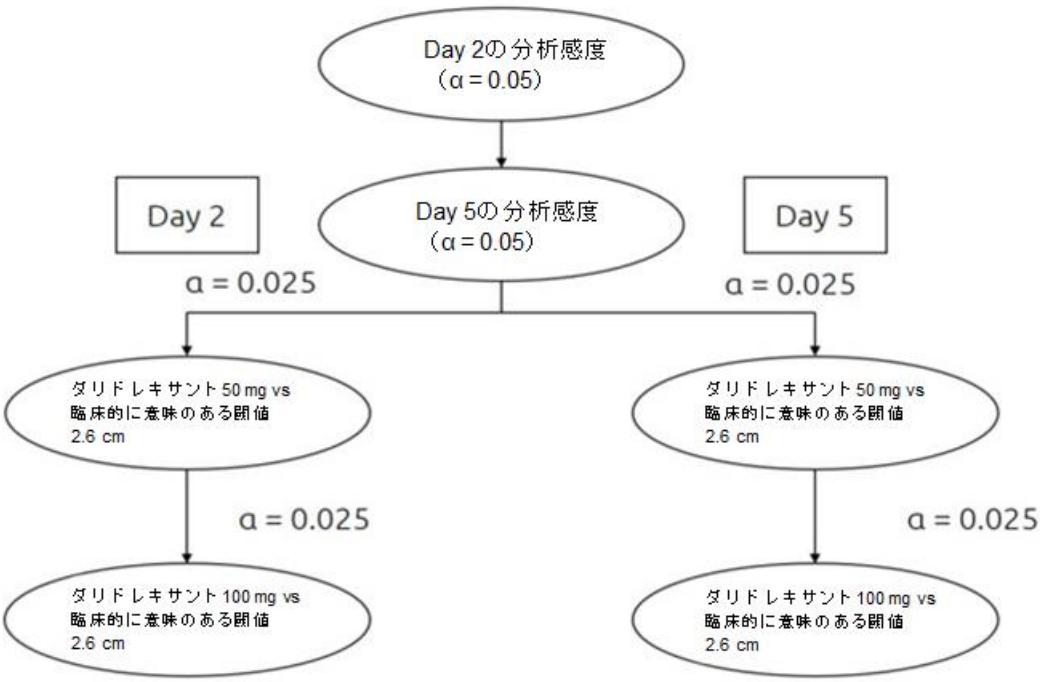
	力向上）被験者数に差があるかどうかを評価するために、Driving performance set を対象に SDLP の対称性解析も実施した。 運転のその他の評価項目： 運転のその他の評価項目は、Driving performance set を対象に、投与別、年齢層別、性別及び全体について記述的に要約した。個々の被験者データは All-treated set を対象として一覧にした。 薬物動態： トラフ（投与前）及び投与 8 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度は、Pharmacokinetic set を対象に、各評価時点について投与別、年齢層別及び性別に、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、標準誤差（SE）及び 95%信頼区間（CI）を用いて要約した。個々の被験者のダリドレキサントの血漿中濃度のすべてのデータを一覧にした。 安全性及び忍容性： 安全性及び忍容性のデータとして、臨床検査値及び ECG パラメータ、バイタルサイン、並びに有害事象を被験者番号別に一覧にし、投与別に記述的に要約した。 曝露量と効果の関連： 曝露量と効果の関連を探索的に調査した（ダリドレキサントの血漿中濃度 vs Day 2 及び Day 5 の運転データ）。

図 1.8-1. 試験デザイン（ID-078-108 試験）



各被験者を 4 つの投与シーケンスの 1 つに無作為割付けした。
各投与期の間には 1 週間以上の休薬期間を設けた。
EOS 又は治験中止の 30～40 日後の安全性フォローアップのために電話連絡を行った。
EOS：試験終了、EOT：投与終了、SFU： 安全性フォローアップ
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 9-1 改変

図 1.8-2. 仮説検定ストラテジー（ID-078-108 試験）



α：有意水準
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 9-2 改変

1.8.2 試験の結果

1.8.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.8.2.1.1 被験者の内訳

合計 60 例の被験者が本試験に無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた（表 1.8-1）。58 例（96.7%）が 4 つすべての投与期の治験薬投与を完了し、59 例（98.3%）が EOS 来院をもって治験を完了した。

1 例が治験薬投与を中止し、1 例が治験薬投与及び治験を中止した。

- 被験者[redacted]（6[redacted] 歳男性）は、Period 1（ダリドレキサント 100 mg）及び Period 2（プラセボ）を完了し、Period 2 の Day 3 の後に転倒により関節脱臼の有害事象を発現して治験薬投与を中止した。本被験者は EOS 来院をもって治験を完了した。
- 被験者[redacted]（6[redacted] 歳男性）は、Period 1（ダリドレキサント 50 mg）完了後にアルコール呼気検査陽性のため治験薬投与を中止した。本被験者は EOS 来院のために治験実施施設に戻ることを拒否し、治験を完了しなかった。

これらの中止被験者はいずれの解析対象集団からも除外されなかった。

試験中に重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。治験実施計画書からの逸脱により解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

表 1.8-1. 被験者の内訳並びに治験薬投与及び試験の中止の理由（ID-078-108 試験、All-treated set）

	全体 (N = 60) n (%)
1 回以上治験薬投与を受けた被験者	60 (100%)
すべての治験薬投与を完了した被験者	58 (96.7%)
治験薬投与を中止した被験者	2 (3.3%)
2 回目のアルコール呼気検査陽性	1 (1.7%) [1)]
有害事象	1 (1.7%) [2)]
治験を完了した(EOS 評価実施) 被験者	59 (98.3%)
治験を中止した(EOS 評価なし) 被験者	1 (1.7%)
2 回目のアルコール呼気検査陽性。(被験者は EOS 来院のために治験実施施設に戻ることを望まず)	1 (1.7%)

1) 被験者[redacted]は Period 1（ダリドレキサント 50 mg）完了後に中止した。
2) 被験者[redacted]は Period 2（プラセボ）完了後に中止した。
%：N に基づく被験者の割合、EOS：試験終了、N：母集団内の被験者数、n：イベントを経験した被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 10-1 改変

本試験で治験薬投与を 1 回以上受けた 60 例が薬物動態及び運転に関して評価可能であった。したがって 60 例すべてがすべての解析対象集団（All-treated set、Pharmacokinetic set、Driving performance set）に含まれた。各解析対象集団に含まれる投与期別の被験者数は類似していた（表 1.8-2）。

表 1.8-2. 解析対象集団の概要（投与別）（ID-078-108 試験、All-treated set）

	ダリドレキサント 50 mg（N = 59）n（%）	ダリドレキサント 100 mg（N = 59）n（%）	ゾピクロン 7.5 mg（N = 58）n（%）	プラセボ（N = 59）n（%）	全体（N = 60）n（%）
All-treated set	59 (100%)	59 (100%)	58 (100%)	59 (100%)	60 (100%)
Pharmacokinetic set	59 (100%)	59 (100%)	58 (100%)	59 (100%)	60 (100%)
Driving performance set	59 (100%)	59 (100%)	58 (100%)	59 (100%)	60 (100%)

%：N に基づく被験者の割合、N：該当する投与における被験者数、n：解析集団における被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 10-2 改変

6 例で 6 つの運転評価が、統計解析計画書に規定した解析（Driving performance set）からの除外基準に合致した（予定評価時点より 1 時間を超えて前又は後に評価を実施した）。これらの運転評価は運転の評価項目の解析から除外された（表 1.8-3）。

表 1.8-3. 運転の評価項目の解析から除外された運転評価被験者数（ID-078-108 試験、Driving performance set）

予定評価日	ダリドレキサント 50 mg n/N (%)	ダリドレキサント 100 mg n/N (%)	ゾピクロン 7.5 mg n/N (%)	プラセボ n/N (%)
Day 2	2/59 (3.4%)	-	1/58 (1.7%)	1/59 (1.7%)
Day 5	-	-	2/58 (3.4%)	-

%：N に基づく被験者の割合、N：該当する年齢層、投与及び試験日において運転を行った被験者数、
n：イベントを経験した被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 10-3 改変

1.8.2.1.2 人口統計学的特性

人口統計学的及びベースラインの特性は、クロスオーバー試験デザインのため、全体とともに、投与別でなく年齢層別に示した。

All-treated set（Pharmacokinetic set 及び Driving performance set と同一）の被験者の人口統計学的特性を表 1.8-4 に示した。被験者の多くは白人（88.3%）であった。

全体及び性別の人口統計学的特性は、ミドルエイジ及び高齢の健康成人集団で予測されたとおりであった。

表 1.8-4. 人口統計学的特性の記述統計量（ID-078-108 試験、All-treated set）

パラメータ (単位)	統計値	ミドルエイジ被験者 (N = 30)	高齢被験者 (N = 30)	全体 (N = 60)
性別				
男性	n (%)	15 (50.0%)	15 (50.0%)	30 (50.0%)
女性	n (%)	15 (50.0%)	15 (50.0%)	30 (50.0%)
人種				
白人	n (%)	25 (83.3%)	28 (93.3%)	53 (88.3%)
黒人又はアフリカ人	n (%)	-	2 (6.7%)	2 (3.3%)
アジア人	n (%)	2 (6.7%)	-	2 (3.3%)
その他	n (%)	3 (10.0%)	-	3 (5.0%)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	58.5 (4.44)	70.7 (3.49)	64.6 (7.31)
	中央値	58.0	70.0	64.5
	範囲	50 - 64	65 - 79	50 - 79
体重 (kg)[1)]	平均値 (SD)	75.84 (12.780)	77.63 (12.589)	76.73 (12.609)
	中央値	74.45	76.30	75.30
	範囲	54.4 - 104.8	57.1 - 98.6	54.4 - 104.8
身長 (cm)	平均値 (SD)	171.5 (10.92)	172.3 (10.15)	171.9 (10.46)
	中央値	172.2	173.5	172.8
	範囲	151 - 194	153 - 195	151 - 195
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	25.66 (2.638)	26.08 (3.191)	25.87 (2.910)
	中央値	26.10	26.00	26.05
	範囲	19.9 - 30.1	19.2 - 31.9	19.2 - 31.9

算術平均で示した。
ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
1) スクリーニング時の体重。
%：N に基づく被験者の割合、BMI：体格指数、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 15-7 改変

本試験の除外基準を遵守したため、スクリーニング時にすべての被験者が Mini Mental State Examination スコア 25 以上［平均値（SD）：28.6（1.18）］、Modified Swiss Narcolepsy Scale 総スコア 0 以上［平均値（SD）：13.4（8.82）］であった。

1.8.2.1.3 既往症及び合併症

ほとんどの被験者は既往歴を有しており、報告されたこれらの異常の多くはスクリーニング前に回復していた。報告された異常で本試験の被験者の適格性に影響を及ぼすものはなかった。

1.8.2.1.4 前治療及び併用薬

スクリーニング前 2 ヵ月以内に使用した前治療薬（治験薬投与開始前に終了）が 6 例（10.0%）

で報告された。

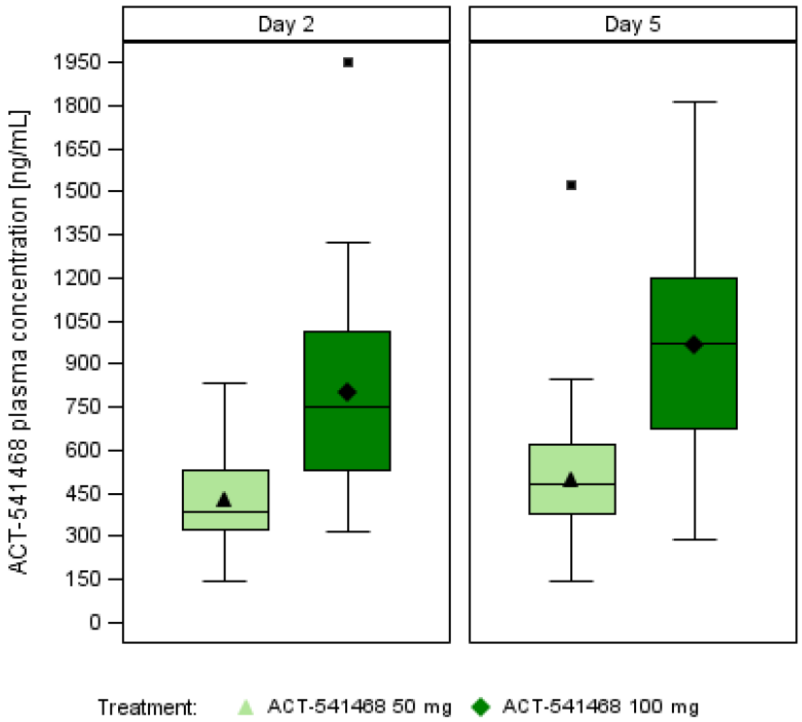
試験前に開始し、EOS 時点で継続していた併用薬が 7 例（11.7%）で報告された。禁止薬剤の併用薬としての使用が 1 例（被験者[redacted]）で報告され、試験開始前から EOS までジルチアゼム 200 mg を 1 日 1 回使用していた。全体集団と比較して、本被験者に血漿中濃度の上昇は認められなかった。

1.8.2.2 薬物動態

Day 2 及び Day 5 における投与 8 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度を図 1.8-3 にボックスプロットで示し、表 1.8-5 に要約した。Day 2～4 におけるダリドレキサントのトラフ血漿中濃度の要約を表 1.8-6 に示した。

全体集団では、投与 8 時間後（Day 2 及び Day 5 の朝）並びにトラフ（Day 2～4 の夜）の濃度はダリドレキサント 50 mg と 100 mg の間でほぼ比例して上昇した。濃度の平均値に基づき、4 日間の二重盲検クロスオーバー投与期を通じて、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の両方でわずかな上昇が認められ、血漿中濃度はミドルエイジ被験者と高齢被験者、男性被験者と女性被験者でそれぞれ類似していた。

図 1.8-3. 投与 8 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）のボックスプロット（ID-078-108 試験、Pharmacokinetic set）



箱の下端と上端は四分位範囲（IQR）を表す。箱内の印は平均値、箱内の線は中央値を表す。
各箱から延びるひげは、IQR の外側にあるが、十分近接しているので外れ値とみなさない値の範囲を表す。
ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-1

表 1.8-5. 投与 8 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）の要約（年齢層及び投与別）（ID-078-108 試験、Pharmacokinetic set）

年齢層	投与	統計量	Day 2	Day 5
全体	ダリドレキサント 50 mg	n/miss	56/4	58/2
		平均値	424.0	498.3
		平均値の 95% CI	379.5, 468.6	441.0, 555.7
		中央値	387.5	480.0
	ダリドレキサント 100 mg	n/miss	59/1	59/1
		平均値	797.3	966.9
		平均値の 95% CI	712.5, 882.0	875.9, 1057.9
		中央値	748.0	969.0
ミドルエイジ被験者	ダリドレキサント 50 mg	n/miss	26/4	28/2
		平均値	445.8	487.1
		平均値の 95% CI	375.2, 516.5	388.4, 585.7
		中央値	379.5	430.5
	ダリドレキサント 100 mg	n/miss	29/1	29/1
		平均値	792.9	943.8
		平均値の 95% CI	676.5, 909.3	802.5, 1085.0
		中央値	783.0	964.0
高齢被験者	ダリドレキサント 50 mg	n/miss	30/0	30/0
		平均値	405.1	508.9
		平均値の 95% CI	345.8, 464.4	441.1, 576.6
		中央値	400.5	510.0
	ダリドレキサント 100 mg	n/miss	30/0	30/0
		平均値	801.5	989.3
		平均値の 95% CI	671.6, 931.5	865.6, 1113.0
		中央値	718.5	994.0

算術平均で示した。
ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
CI：信頼区間、n：被験者数、miss：欠測値のある被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-1 改変

表 1.8-6. ダリドレキサントのトラフ血漿中濃度（ng/mL）の要約（年齢層及び投与別）（ID-078-108 試験、Pharmacokinetic set）

年齢層	投与	統計量	Day 2	Day 3	Day 4
全体	ダリドレキサント 50 mg	n/miss	56/4	58/2	59/1
		平均値	145.3	169.8	182.9
		平均値の 95% CI	122.9, 167.8	143.2, 196.5	154.5, 211.3
		中央値	135.0	163.0	178.0
	ダリドレキサント 100 mg	n/miss	59/1	59/1	58/2
		平均値	297.3	360.9	398.0
		平均値の 95% CI	259.9, 334.6	313.7, 408.1	346.7, 449.2
		中央値	288.0	346.0	401.0
ミドルエイジ被験者	ダリドレキサント 50 mg	n/miss	27/3	28/2	29/1
		平均値	149.3	161.8	170.1
		平均値の 95% CI	111.4, 187.1	119.4, 204.3	124.8, 215.4
		中央値	127.0	158.5	151.0
	ダリドレキサント 100 mg	n/miss	29/1	29/1	28/2
		平均値	296.0	342.8	381.0
		平均値の 95% CI	235.1, 357.0	268.5, 417.1	296.6, 465.5
		中央値	267.0	337.0	360.5
高齢被験者	ダリドレキサント 50 mg	n/miss	29/1	30/0	30/0
		平均値	141.6	177.3	195.3
		平均値の 95% CI	114.1, 169.2	142.1, 212.5	158.6, 232.1
		中央値	143.0	172.0	183.0
	ダリドレキサント 100 mg	n/miss	30/0	30/0	30/0
		平均値	298.4	378.5	413.8
		平均値の 95% CI	250.8, 346.0	315.9, 441.1	349.2, 478.4
		中央値	292.0	368.0	413.5

算術平均で示した。
ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
CI：信頼区間、n：被験者数、miss：欠測値のある被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-2 改変

1.8.2.3 運転

1.8.2.3.1 運転能力（SDLP）

SDLP（cm）について観察された値の要約統計量及びプラセボとの差を表 1.8-7 に示した。運転の主要評価項目の主解析は 1.8.2.3.1.2 項に示した。

表 1.8-7. SDLP（cm）：要約統計量及びプラセボとの差（年齢層及び投与別、評価時点ごと）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

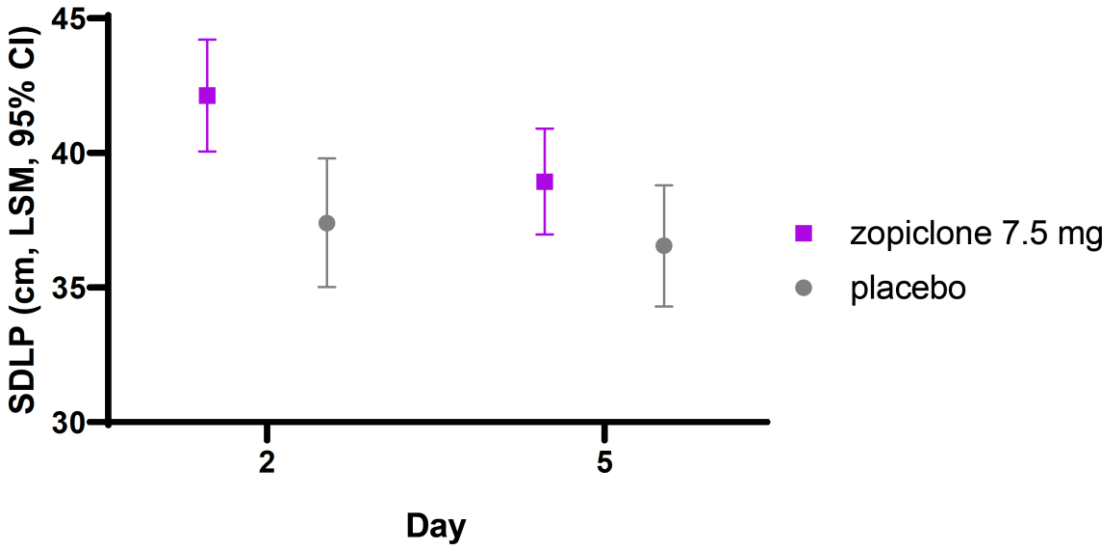
		予定						プラセボとの差				
年齢層	投与	評価日	n/miss	平均値	95% lCI	95% uCI	中央値	n/miss	平均値	95% lCI	95% uCI	中央値
全体	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	57/3	39.80	37.67	41.93	38.57	55/5	2.023	0.928	3.117	2.260
		Day 5	59/1	36.87	34.92	38.83	35.94	58/2	0.208	–0.862	1.278	0.305
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	59/1	41.64	39.39	43.89	39.61	58/2	4.501	3.094	5.909	4.080
		Day 5	59/1	37.32	35.31	39.32	35.81	58/2	0.917	0.062	1.773	1.070
	ゾピクロン	Day 2	57/3	41.75	39.61	43.90	41.17	56/4	4.762	3.154	6.370	4.055
		Day 5	56/4	38.85	36.72	40.98	38.13	56/4	2.320	1.136	3.504	2.545
	プラセボ	Day 2	58/2	37.28	35.40	39.15	37.07					
		Day 5	58/2	36.45	34.38	38.51	34.99					
ミドルエイジ被験者	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	28/2	40.69	37.43	43.95	41.72	27/3	3.274	1.490	5.058	3.140
		Day 5	29/1	35.60	32.71	38.49	33.24	28/2	0.068	–1.234	1.369	0.610
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	29/1	41.09	37.41	44.78	39.10	29/1	4.678	2.413	6.942	4.150
		Day 5	29/1	35.50	32.62	38.38	34.56	28/2	0.501	–0.674	1.677	0.085
	ゾピクロン	Day 2	27/3	41.34	37.73	44.94	39.97	27/3	5.401	2.560	8.242	3.870
		Day 5	26/4	36.88	33.80	39.96	36.92	26/4	1.784	0.003	3.565	2.015
	プラセボ	Day 2	29/1	36.42	33.76	39.08	35.30					
		Day 5	28/2	35.03	32.15	37.91	34.09					
高齢被験者	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	29/1	38.93	36.01	41.86	38.25	28/2	0.816	–0.417	2.049	0.880
		Day 5	30/0	38.11	35.39	40.83	36.86	30/0	0.339	–1.414	2.092	–0.270
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	30/0	42.16	39.32	45.00	42.49	29/1	4.325	2.508	6.142	3.850
		Day 5	30/0	39.08	36.27	41.88	38.91	30/0	1.305	0.016	2.595	1.675
	ゾピクロン	Day 2	30/0	42.13	39.44	44.81	44.03	29/1	4.167	2.376	5.958	4.240
		Day 5	30/0	40.55	37.58	43.53	40.41	30/0	2.785	1.122	4.447	3.335
	プラセボ	Day 2	29/1	38.14	35.37	40.91	37.38					
		Day 5	30/0	37.77	34.72	40.82	37.52					

ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
CI：信頼区間、lCI：CI の下限、n：被験者数、miss：欠測値のある被験者数、SDLP：横方向位置の標準偏差、uCI：CI の上限
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-3 改変

1.8.2.3.1.1 分析感度

SDLP に及ぼす薬剤の作用を検出するためのドライビングシミュレータの感度は、実薬対照薬としてのゾピクロンを用いて明らかにした。Day 2 及び Day 5 における SDLP の LS Mean の推定値（cm、95%CI）及びプラセボとの差をそれぞれ図 1.8-4 及び表 1.8-8 に示した。全体として、試験の妥当性確認検定の 2 つの帰無仮説は Day 2 及び Day 5（順番に検定）に棄却され、SDLP は、プラセボと比較して、ゾピクロンにより顕著に増加した（$p < 0.0001$）。

図 1.8-4. 分析感度分析：Day 2 及び Day 5 におけるゾピクロンとプラセボの SDLP の LS Mean 推定値（cm、95%CI）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-2

表 1.8-8. 分析感度分析：Day 2 及び Day 5 におけるゾピクロンとプラセボの SDLP の差（cm）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 95%CI	SE	プラセボとの差 LS Mean	プラセボとの差 LS Mean の 95% CI	プラセボとの差 SE	閾値 0 cm についての p 値(片側)
Day 2								
ゾピクロン	57	42.13	40.06, 44.21	1.056	4.75	3.23, 6.26	0.770	< 0.0001*
プラセボ	58	37.39	35.32, 39.46	1.053				
Day 5								
ゾピクロン	56	38.94	36.97, 40.91	1.001	2.37	1.19, 3.56	0.602	< 0.0001*
プラセボ	58	36.56	34.60, 38.52	0.997				

Day 2 及び Day 5 における SDLP のゾピクロン – プラセボの平均差が 0 cm 以下との帰無仮説は片側有意水準 2.5%で検定した。解析は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて行った。
*統計学的に有意な p 値
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SDLP：横方向位置の標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-4 改変

分析感度に及ぼす年齢及び性別の影響

分析感度を年齢層別及び性別に分析した結果は全体の分析と類似しており、Day 2 及び Day 5 のいずれにおいても、ミドルエイジ被験者と高齢被験者及び男性被験者と女性被験者の運転能力はゾピクロンにより顕著に低下した。

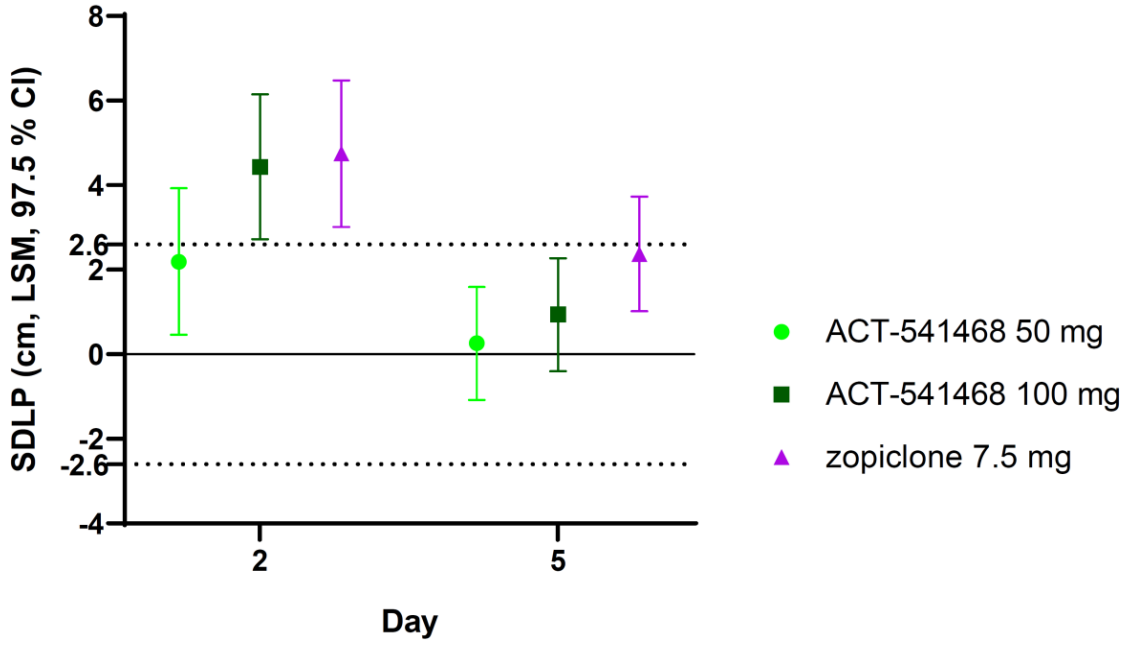
1.8.2.3.1.2 運転の主要評価項目 SDLP の解析

試験の妥当性確認検定の 2 つの仮説が棄却されたため、運転の主要評価項目による検定を再開した。

運転の主要評価項目の解析は、ダリドレキサント（50 mg 及び 100 mg）とプラセボの SDLP の差と、事前に規定した 2.6 cm の閾値（Day 2 及び Day 5）を比較して行った（図 1.8-2）。

ダリドレキサント 50 mg の最初の 2 つの検定を並行して行った（それぞれ両側 α 水準 2.5%）。初回投与後の Day 2 に帰無仮説は棄却されず（p 値 = 0.2991）、97.5%CI の上限は事前に規定した閾値 2.6 cm より大きかったが、Day 5 では検定は棄却された（p 値 < 0.0001）。Day 2 では α が消費されたので、ダリドレキサント 100 mg の検定は継続しないこととした。反復投与後の Day 5 における SDLP に及ぼすダリドレキサント 100 mg 及びプラセボの作用は類似していた（p 値 = 0.0027）（図 1.8-5、表 1.8-9）。評価可能なすべての運転及び全 8 回の運転を完了したすべての被験者を用いた感度分析により、主要評価項目の結果が確認された。

図 1.8-5. 運転の主要評価項目：Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサント 50 mg、100 mg 及びゾピクロンのプラセボで補正した SDLP の LS Mean 推定値（cm、97.5%CI）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



水平の破線は能力低下（> 2.6 cm）及び能力向上（< –2.6 cm）の閾値を表す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-3

表 1.8-9. 運転の主要評価項目：Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサント、ゾピクロン及びプラセボの SDLP の差（cm）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

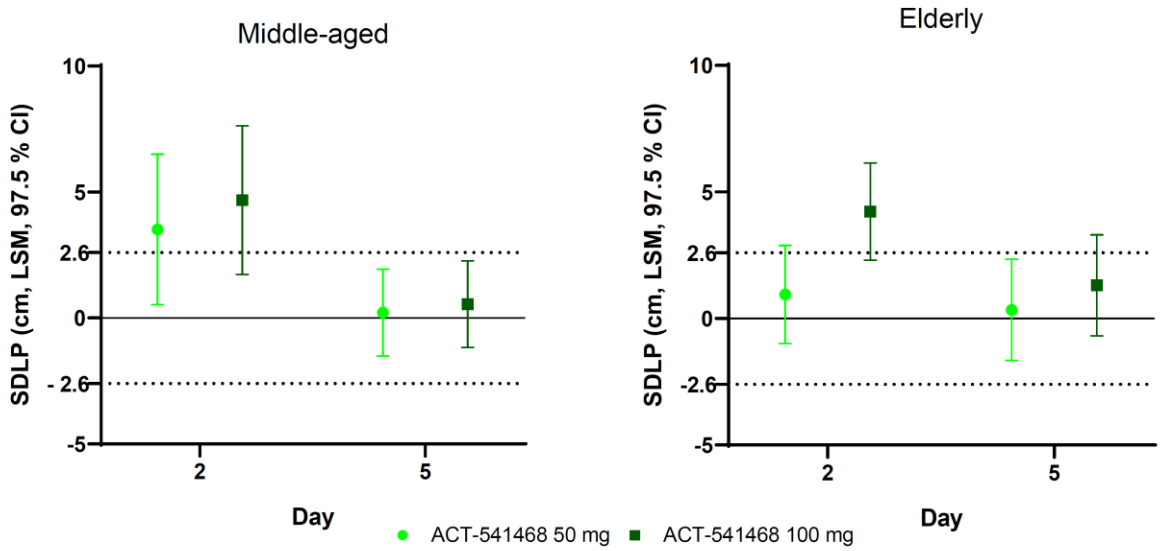
予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 97.5%CI	SE	プラセボとの差 LS Mean	プラセボとの差 LS Mean の 97.5% CI	プラセボとの差 SE	閾値 2.6 cm についての p 値 (片側)
Day 2								
ダリドレキサント 50 mg	57	39.58	37.21, 41.96	1.055	2.19	0.46, 3.93	0.772	0.2991
ダリドレキサント 100 mg	59	41.82	39.46, 44.19	1.051	4.43	2.72, 6.15	0.763	0.9917
ゾピクロン	57	42.13	39.76, 44.51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

Day 2 及び Day 5 における SDLP のダリドレキサント – プラセボの平均差が 2.6 cm 以上であるとする帰無仮説は片側有意水準 1.25%で検定した。
*統計学的に有意な p 値
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SDLP：横方向位置の標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-5 改変

SDLP に及ぼす年齢の影響

Day 2 において、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg はプラセボで補正した SDLP を用量依存的に増加させたものの、高齢被験者における影響は明確ではなかった。Day 5 において、ミドルエイジ被験者はダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg のいずれでも、プラセボで補正した SDLP 値に類似した値を示したが、高齢被験者では、ダリドレキサント 50 mg での SDLP 値のみがプラセボの値と類似し、ダリドレキサント 100 mg でのプラセボで補正した SDLP 値はわずかに増加した（図 1.8-6、表 1.8-10、表 1.8-11）。

図 1.8-6. 年齢層別の運転の主要評価項目：Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg のプラセボで補正した SDLP の LS Mean 推定値（cm、97.5%CI）（ミドルエイジ被験者及び高齢被験者）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



水平の破線は能力低下（> 2.6 cm）及び能力向上（< –2.6 cm）の閾値を表す。
ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-4

表 1.8-10. 運転の主要評価項目：Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサントとプラセボの SDLP の差（cm）（ミドルエイジ被験者）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	プラセボとの差 LS Mean	プラセボとの差 LS Mean の 97.5% CI	プラセボとの差 SE	閾値 2.6 cm についての p 値 (片側)
Day 2								
ダリドレキサント 50 mg	28	40.31	36.83, 43.78	1.539	3.52	0.53, 6.50	1.322	0.7555
ダリドレキサント 100 mg	29	41.47	38.01, 44.93	1.530	4.68	1.73, 7.63	1.306	0.9435
プラセボ	29	36.79	33.33, 40.25	1.530				
Day 5								
ダリドレキサント 50 mg	29	35.54	32.53, 38.54	1.331	0.21	–1.51, 1.94	0.764	0.0010*
ダリドレキサント 100 mg	29	35.87	32.86, 38.88	1.332	0.55	–1.17, 2.27	0.762	0.0039*
プラセボ	28	35.32	32.30, 38.34	1.337				

解析は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて行った。
Day 2 及び Day 5 における SDLP のダリドレキサント – プラセボの平均差が 2.6 cm 以上との帰無仮説は片側有意水準 1.25%で検定した。
*統計学的に有意な p 値
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SDLP：横方向位置の標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-6 改変

表 1.8-11. 運転の主要評価項目：Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサントとプラセボの SDLP の差（cm）（高齢被験者）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

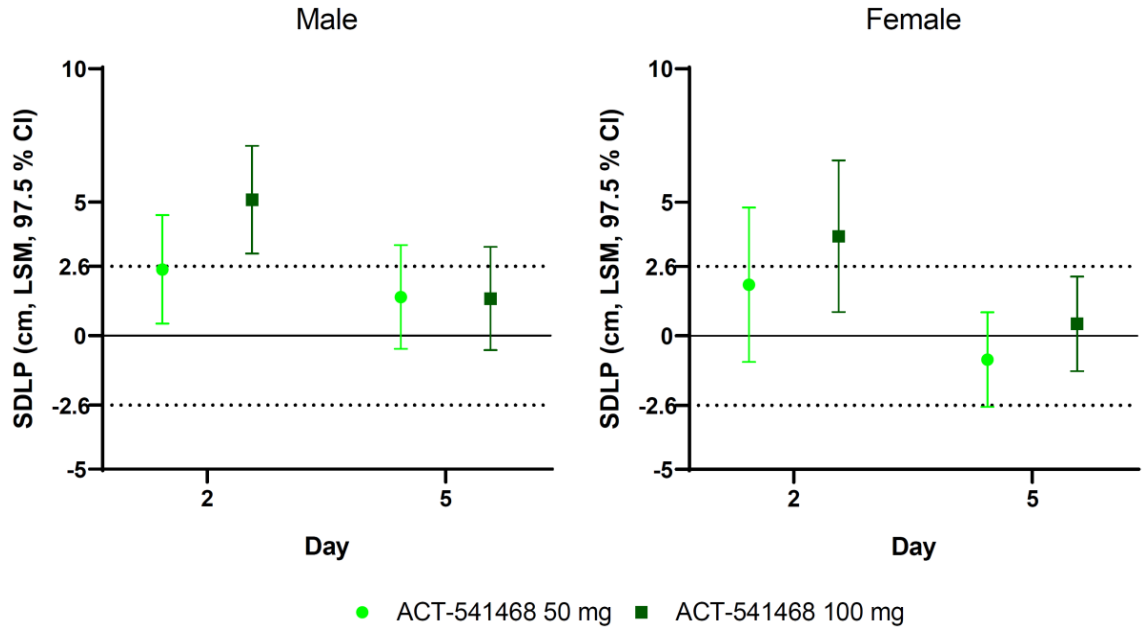
予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	プラセボとの差 LS Mean	プラセボとの差 LS Mean の 97.5% CI	プラセボとの差 SE	閾値 2.6 cm についての p 値（片側）
Day 2								
ダリドレキサント 50 mg	29	38.90	35.73, 42.07	1.402	0.95	–0.99, 2.89	0.860	0.0284
ダリドレキサント 100 mg	30	42.17	39.01, 45.33	1.398	4.22	2.30, 6.15	0.852	0.9708
プラセボ	29	37.95	34.78, 41.11	1.402				
Day 5								
ダリドレキサント 50 mg	30	38.10	34.92, 41.29	1.410	0.34	–1.66, 2.34	0.884	0.0056*
ダリドレキサント 100 mg	30	39.08	35.90, 42.26	1.410	1.31	–0.68, 3.31	0.884	0.0736
プラセボ	30	37.77	34.58, 40.95	1.410				

解析は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて行った。
Day 2 及び Day 5 における SDLP のダリドレキサント – プラセボの平均差が 2.6 cm 以上との帰無仮説は片側有意水準 1.25%で検定した。
*統計学的に有意な p 値
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SDLP：横方向位置の標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-7 改変

SDLP に及ぼす性別の影響

Day 2 において、男性及び女性の被験者ではダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg はプラセボで補正した SDLP を用量依存的に増加させた。Day 5 において、女性被験者で観察されたダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg 投与時の SDLP 値はプラセボと類似していたが、男性被験者ではダリドレキサントの両用量においてプラセボで補正した SDLP 値がわずかに増加した（図 1.8-7、表 1.8-12、表 1.8-13）。

図 1.8-7. 性別の運転の主要評価項目：Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg のプラセボで補正した SDLP の LS Mean 推定値（cm、97.5%CI）（男性被験者及び女性被験者）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



水平の破線は能力低下（> 2.6 cm）及び能力向上（< –2.6 cm）の閾値を表す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-5

表 1.8-12. 運転の主要評価項目：Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサントとプラセボの SDLP の差（cm）（男性被験者）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	プラセボとの差 LS Mean	プラセボとの差 LS Mean の 97.5% CI	プラセボとの差 SE	閾値 2.6 cm についての p 値（片側）
Day 2								
ダリドレキサント 50 mg	29	40.80	37.51, 44.10	1.458	2.48	0.45, 4.52	0.900	0.4483
ダリドレキサント 100 mg	29	43.41	40.11, 46.71	1.460	5.09	3.08, 7.11	0.893	0.9971
プラセボ	29	38.32	35.02, 41.62	1.460				
Day 5								
ダリドレキサント 50 mg	29	38.95	35.68, 42.21	1.445	1.45	–0.49, 3.39	0.859	0.0909
ダリドレキサント 100 mg	29	38.89	35.62, 42.16	1.446	1.39	–0.54, 3.33	0.856	0.0799
プラセボ	28	37.50	34.22, 40.77	1.451				

解析は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて行った。
Day 2 及び Day 5 における SDLP のダリドレキサント – プラセボの平均差が 2.6 cm 以上との帰無仮説は片側有意水準 1.25%で検定した。
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SDLP：横方向位置の標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-8 改変

表 1.8-13. 運転の主要評価項目：Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサントとプラセボの SDLP の差（cm）（女性被験者）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	プラセボとの差 LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	閾値 2.6 cm についての p 値(片側)
Day 2								
ダリドレキサント 50 mg	28	38.38	34.97, 41.78	1.508	1.91	–0.98, 4.80	1.279	0.2953
ダリドレキサント 100 mg	30	40.19	36.83, 43.56	1.490	3.73	0.89, 6.57	1.257	0.8143
プラセボ	29	36.46	33.08, 39.85	1.499				
Day 5								
ダリドレキサント 50 mg	30	34.73	31.74, 37.71	1.323	–0.89	–2.66, 0.88	0.784	< 0.0001*
ダリドレキサント 100 mg	30	36.06	33.08, 39.05	1.323	0.45	–1.32, 2.22	0.784	0.0033*
プラセボ	30	35.62	32.63, 38.60	1.323				

解析は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて行った。
Day 2 及び Day 5 における SDLP のダリドレキサント – プラセボの平均差が 2.6 cm 以上との帰無仮説は片側有意水準 1.25%で検定した。
*統計学的に有意な p 値
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SDLP：横方向位置の標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-9 改変

1.8.2.3.1.3 対称性解析

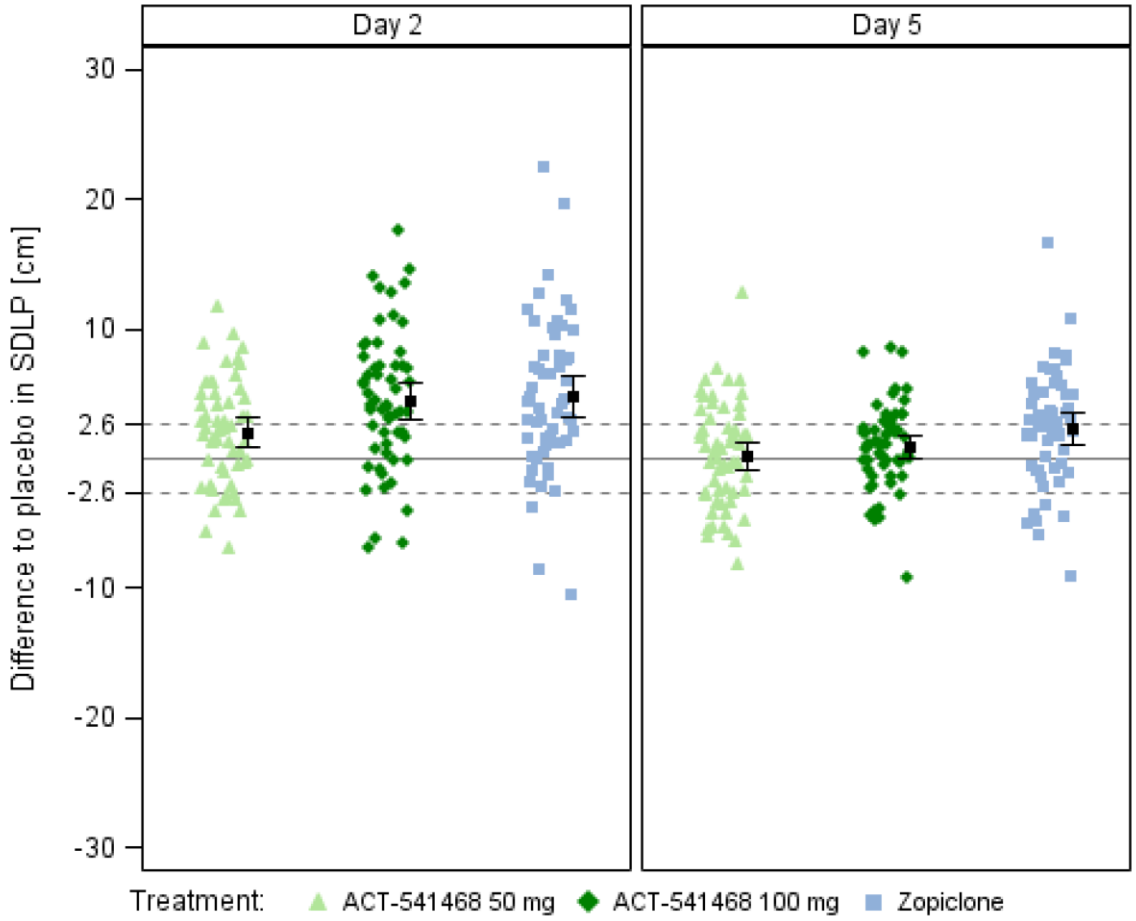
試験母集団全体の Day 2 及び Day 5 における SDLP（cm）の対称性解析を図 1.8-8 に、統計学的結果を表 1.8-14 に示した。

ゾピクロン投与では Day 2 及び Day 5 のいずれも、対応するプラセボ下での運転と比較すると、2.6 cm を超える SDLP の減少（= 能力向上）よりも 2.6 cm を超える増加（= 能力低下）を示した被験者が多かった。

Day 2 において、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の投与では、対応するプラセボ下での運転と比較すると、能力向上よりも能力低下を示した被験者が多かった。

Day 5 において、ダリドレキサント 50 mg 投与ではプラセボ投与時と類似しており、能力低下を示した被験者数と能力向上を示した被験者数は均衡が取れていたが、ダリドレキサント 100 mg では、プラセボと比較すると能力向上よりも能力低下を示す被験者が多い傾向が認められた。さらに、ダリドレキサント 100 mg で能力低下を示した被験者数は、Day 2 ではゾピクロンにより能力低下を示した被験者数と類似していたが、Day 5 ではゾピクロンにより能力低下を示した被験者数より少なかった。

図 1.8-8. 対称性解析：Day 2 及び Day 5 における各投与の SDLP のプラセボとの差（cm、95%CI を含む）（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



個々の値（プラセボとの差）は、反復測定混合モデルからの平均値及びその 95%CI とともに示す。水平の破線は能力低下（> 2.6 cm）及び能力向上（< –2.6 cm）の閾値を表す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-6

表 1.8-14. Day 2 及び Day 5 における SDLP（cm）の対称性解析（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

対照	予定評価日	閾値 (cm)	能力低下を示した被験者 n (%)	能力向上を示した被験者 n (%)	中間の被験者 n(%)	McNemar 統計量	p 値
ゾピクロン vs プラセボ	Day 2	2.6	35 (62.5%)	3 (5.4%)	18 (32.1%)	26.95	< 0.0001*
	Day 5	2.6	28 (50.0%)	7 (12.5%)	21 (37.5%)	12.60	0.0005*
ダリドレキサント 50 mg vs プラセボ	Day 2	2.6	24 (43.6%)	8 (14.5%)	23 (41.8%)	8.00	0.0070*
	Day 5	2.6	15 (25.9%)	16 (27.6%)	27 (46.6%)	0.03	1.0000
ダリドレキサント 100 mg vs プラセボ	Day 2	2.6	38 (65.5%)	4 (6.9%)	16 (27.6%)	27.52	< 0.0001*
	Day 5	2.6	14 (24.1%)	7 (12.1%)	37 (63.8%)	2.33	0.1892

p 値は正確二項検定を用いて算出した。
*統計学的に有意な p 値
能力低下を示した被験者：該当する投与により、SDLP がプラセボと比較して閾値を超えて増加した被験者、
能力向上を示した被験者：該当する投与により、SDLP がプラセボと比較して閾値を超えて減少した被験者、
中間の被験者：該当する投与による SDLP がプラセボと比較して 2.6～–2.6 cm の被験者、
n：被験者数、SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-10 改変

対称性解析に及ぼす年齢及び性別の影響

プラセボと比較したダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の年齢層別の SDLP の対称性解析の結果は、試験母集団全体の対称性解析と類似していた。

男性及び女性の被験者は、初回投与後の Day 2 において全体集団と同じパターンを示し、プラセボと比較すると、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg 投与で能力低下を示した被験者は能力向上を示した被験者より多かった。Day 5 では、ダリドレキサントの両用量で、能力低下を示した男性被験者が能力向上を示した男性被験者より多かった（50 mg：42.9% vs 17.9%、100 mg：21.4% vs 3.6%）。女性被験者は Day 5 ではわずかに異なるパターンを示し、ダリドレキサント 50 mg 投与時に能力向上を示した女性被験者は能力低下を示した女性被験者より多く（36.7% vs 10.0%）、ダリドレキサント 100 mg ではプラセボと類似していた（能力向上が 20.0%、能力低下が 26.7%）。

両年齢層及び男性と女性の被験者に関しては、ゾピクロン投与の場合も、プラセボと比較したときに、Day 2 及び Day 5 のいずれも能力低下を示した被験者が能力向上を示した被験者より多かった。

1.8.2.3.2 平均横方向位置

平均横方向位置は SDLP を導き出すために用いた。平均横方向位置の要約統計量はいずれの投与に関しても明確な影響を示さなかった。

1.8.2.3.3 平均速度及び平均速度の標準偏差

各投与についての平均速度の SD の要約統計量を表 1.8-15 に示した。すべての投与に関する平均速度の SD の絶対値を図 1.8-9 に、各投与の平均速度の SD についての投与効果（プラセボとの

差）を表 1.8-16 に示した。

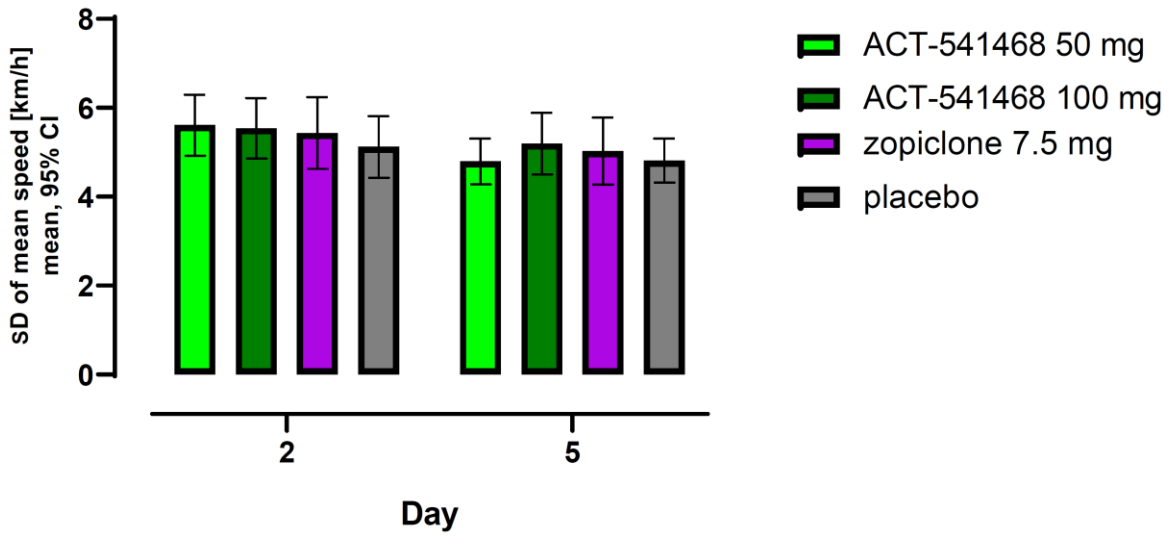
全体として、ダリドレキサントの両用量及びゾピクロンでの平均速度の SD は Day 5 と比較して Day 2 でわずかに高かった。プラセボと比較すると、平均速度の SD の値は、Day 5 にプラセボと類似していたダリドレキサント 50 mg を除くすべての投与でわずかに高かった。平均速度の SD に及ぼす年齢及び性別の明確な影響は認められなかった。

表 1.8-15. 平均速度の標準偏差（km/h）：Day 2 及び Day 5 の要約統計量（年齢層及び投与別）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

年齢層	投与	予定評価日	予定評価時刻	n/miss	平均値	95% lCI	95% uCI	中央値
全体	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	57/3	5.610	4.925	6.295	5.500
		Day 5	9 h	59/1	4.796	4.281	5.311	4.950
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	59/1	5.538	4.856	6.219	4.990
		Day 5	9 h	59/1	5.194	4.502	5.886	4.850
	ゾピクロン	Day 2	9 h	57/3	5.434	4.629	6.240	4.610
		Day 5	9 h	56/4	5.028	4.271	5.785	4.180
	プラセボ	Day 2	9 h	58/2	5.119	4.425	5.814	4.350
		Day 5	9 h	58/2	4.812	4.312	5.311	4.480
ミドルエイジ被験者	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	28/2	5.293	4.291	6.294	4.155
		Day 5	9 h	29/1	4.438	3.777	5.098	4.290
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	29/1	5.450	4.255	6.645	4.000
		Day 5	9 h	29/1	5.013	3.881	6.145	4.180
	ゾピクロン	Day 2	9 h	27/3	4.787	3.801	5.774	3.760
		Day 5	9 h	26/4	4.595	3.413	5.777	3.615
	プラセボ	Day 2	9 h	29/1	4.826	3.751	5.900	3.780
		Day 5	9 h	28/2	4.653	3.931	5.375	4.305
高齢被験者	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	29/1	5.917	4.933	6.901	5.700
		Day 5	9 h	30/0	5.142	4.337	5.948	5.030
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	30/0	5.623	4.863	6.382	5.265
		Day 5	9 h	30/0	5.369	4.495	6.243	5.385
	ゾピクロン	Day 2	9 h	30/0	6.017	4.751	7.282	5.290
		Day 5	9 h	30/0	5.403	4.383	6.422	4.985
	プラセボ	Day 2	9 h	29/1	5.413	4.478	6.348	5.080
		Day 5	9 h	30/0	4.960	4.229	5.690	4.575

算術平均で示した。
ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
CI：信頼区間、lCI：CI の下限、miss：欠測値のある被験者数、n：被験者数、uCI：CI の上限
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-11 改変

図 1.8-9. 平均速度の標準偏差（95%CI、km/h）：Day 2 及び Day 5 における各投与の絶対値（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



算術平均で示した。
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-7

表 1.8-16. Day 2 及び Day 5 におけるダリドレキサント及びゾピクロンの平均速度の SD（km/h）のプラセボとの差（LS Mean、97.5%CI）（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

					プラセボとの差			
予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	閾値 0 cm についての p 値(片側)
Day 2								
ゾピクロン	57	5.43	4.67, 6.19	0.338	0.32	–0.58, 1.22	0.400	0.2115
ダリドレキサント 50 mg	57	5.58	4.82, 6.34	0.338	0.47	–0.43, 1.37	0.401	0.1188
ダリドレキサント 100 mg	59	5.51	4.76, 6.26	0.333	0.40	–0.49, 1.29	0.396	0.1555
プラセボ	58	5.11	4.35, 5.86	0.336				
Day 5								
ゾピクロン	56	4.97	4.24, 5.70	0.323	0.19	–0.65, 1.03	0.373	0.3041
ダリドレキサント 50 mg	59	4.78	4.07, 5.49	0.317	0.00	–0.82, 0.83	0.368	0.4959
ダリドレキサント 100 mg	59	5.17	4.45, 5.88	0.317	0.39	–0.44, 1.22	0.368	0.1445
プラセボ	58	4.78	4.06, 5.50	0.319				

解析は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて行った。
正の差（LS Mean）はプラセボと比較して平均速度の SD が高いことを表す。
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SD：標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-12 改変

1.8.2.3.4 Lapses

Day 2 において、3 つの実薬投与すべてでプラセボと比較してより多くの lapses（定常横方向位置からの変化量が 4 秒以上 100 cm 以上）が検出され、lapses 回数はダリドレキサントとゾピクロンで類似していた。これに対して Day 5 ではすべての投与で lapses 回数が類似していた（表 1.8-17）。

Lapses 回数に及ぼす年齢及び性別の影響

ミドルエイジ被験者は、Day 2 においてプラセボと比較して実薬投与で lapses 回数の増加傾向を示したが、Day 5 の lapses 回数はすべての投与で類似していた。これに対し、高齢被験者では、Day 2 に他の投与と比較して lapses 回数のわずかな増加が報告された（Day 5 では報告されなかった）ダリドレキサント 100 mg を除き、Day 2 及び Day 5 のいずれもダリドレキサント、ゾピクロン及びプラセボで lapses 回数は類似していた（表 1.8-17）。

男性及び女性の被験者のいずれも、Day 2 においてプラセボと比較して 3 つすべての実薬投与でより多くの lapses を示し、男性被験者におけるプラセボとの差はより大きかった。Day 5 では、男性及び女性の被験者のいずれも、lapses 回数はすべての投与で類似していた（表 1.8-18）。

表 1.8-17. Lapses 回数（年齢層及び投与別）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

年齢層	予定評価日	Lapses 回数	ダリドレキサント 50 mg	ダリドレキサント 100 mg	ゾピクロン	プラセボ
全体	Day 2	合計 lapses 回数	74	72	72	48
		N	57	59	57	58
	Day 5	合計 lapses 回数	51	55	47	53
		N	59	59	56	58
ミドルエイジ被験者	Day 2	合計 lapses 回数	43	33	39	20
		N	28	29	27	29
	Day 5	合計 lapses 回数	21	21	20	20
		N	29	29	26	28
高齢被験者	Day 2	合計 lapses 回数	31	39	33	28
		N	29	30	30	29
	Day 5	合計 lapses 回数	30	34	27	33
		N	30	30	30	30

ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
N：被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-13 改変

表 1.8-18. Lapses 回数（性別及び投与別）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

性別	予定評価日	Lapses 回数	ダリドレキサント 50 mg	ダリドレキサント 100 mg	ゾピクロン	プラセボ
男性	Day 2	合計 lapses 回数	43	42	37	21
		N	29	29	27	29
	Day 5	合計 lapses 回数	36	34	31	33
		N	29	29	27	28
女性	Day· 2	合計 lapses 回数	31	30	35	27
		N	28	30	30	29
	Day 5	合計 lapses 回数	15	21	16	20
		N	30	30	29	30

N：被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-14 改変

1.8.2.3.5 VAS による主観的な運転の質

VAS による主観的な運転の質（mm）の要約統計量及びプラセボとの差をそれぞれ表 1.8-19 及び表 1.8-20 に、絶対値（平均値、SD）を図 1.8-10 に示した。Day 2 において、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg を投与された被験者の自己評価による運転の質はプラセボと比較して低く、一方、ゾピクロン投与ではプラセボよりわずかに低かった。Day 5 において、自己評価による運転の質はすべての実薬投与とプラセボとの間で類似していた（図 1.8-10 及び表 1.8-20）。

主観的な運転の質に及ぼす年齢及び性別の影響

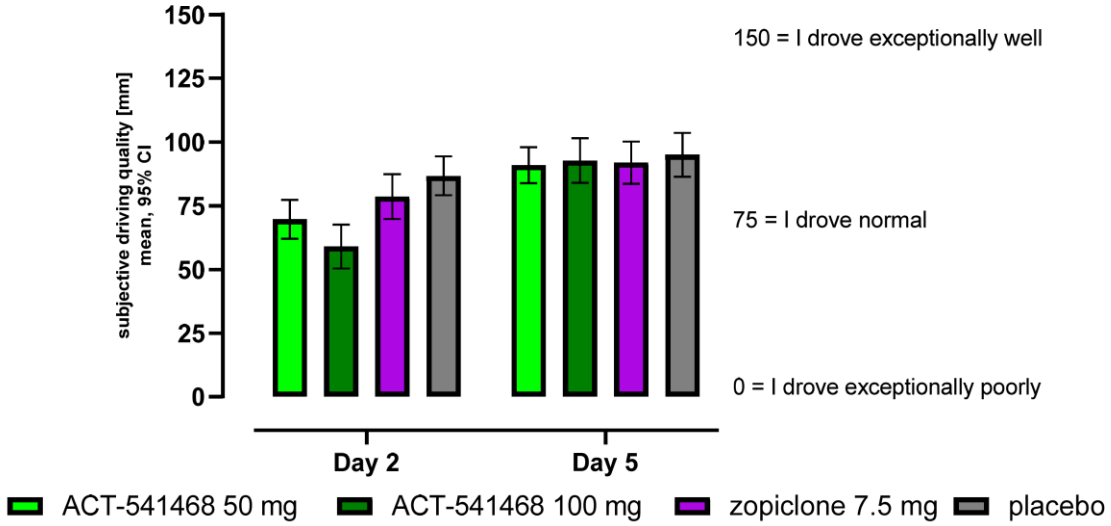
Day 2 において、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg を投与されたミドルエイジの被験者の自己評価による運転の質はプラセボと比較して低かった。これらのグループについてはゾピクロン投与でもプラセボと比較して低下が認められたが、差は小さかった。高齢の被験者では、Day 2 の自己評価による運転の質はプラセボと比較してダリドレキサント 100 mg で低く、ダリドレキサント 50 mg でわずかに低かった。ゾピクロンによる作用はプラセボと類似していた。
Day 5 において、両年齢層の被験者及び男性と女性の被験者で意味のある投与間の差は認められなかった。

表 1.8-19. VAS による主観的な運転の質（mm）：要約統計量（年齢層及び投与別）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

年齢層	投与	予定評価日	予定評価時刻	n/miss	平均値	95% lCI	95% uCI	中央値
全体	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	57/3	69.7	62.0	77.3	74.0
		Day 5	9 h	59/1	90.9	83.8	98.0	78.0
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	59/1	59.0	50.4	67.6	66.0
		Day 5	9 h	58/2	92.7	83.9	101.5	78.0
	ゾピクロン	Day 2	9 h	57/3	78.6	69.8	87.3	75.0
		Day 5	9 h	55/5	91.9	83.6	100.2	77.0
	プラセボ	Day 2	9 h	58/2	86.7	79.1	94.4	76.0
		Day 5	9 h	58/2	95.0	86.3	103.6	78.0
ミドルエイジ被験者	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	28/2	62.0	51.2	72.8	70.0
		Day 5	9 h	29/1	91.7	80.5	102.8	79.0
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	29/1	60.0	48.0	72.0	63.0
		Day 5	9 h	28/2	88.2	75.4	101.0	77.0
	ゾピクロン	Day 2	9 h	27/3	74.6	62.5	86.8	75.0
		Day 5	9 h	26/4	91.6	81.2	101.9	82.5
	プラセボ	Day 2	9 h	29/1	89.3	76.5	102.2	76.0
		Day 5	9 h	28/2	94.1	80.8	107.5	81.0
高齢被験者	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	29/1	77.1	66.4	87.7	75.0
		Day 5	9 h	30/0	90.2	80.7	99.7	78.0
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	30/0	58.1	45.1	71.1	69.5
		Day 5	9 h	30/0	96.9	84.3	109.5	78.0
	ゾピクロン	Day 2	9 h	30/0	82.1	69.1	95.2	77.0
		Day 5	9 h	29/1	92.2	78.9	105.5	76.0
	プラセボ	Day 2	9 h	29/1	84.2	75.1	93.3	76.0
		Day 5	9 h	30/0	95.7	83.8	107.6	77.5

算術平均で示した。
ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
CI：信頼区間、lCI：CI の下限、miss：欠測値のある被験者数、n：被験者数、uCI：CI の上限、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-15 改変

図 1.8-10. VAS による主観的な運転の質（mm）：Day 2 及び Day 5 における各投与の絶対値（平均値、95%CI）（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



算術平均で示した。
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-8

表 1.8-20. Day 2 及び Day 5 における VAS による主観的な運転の質（mm）に関するダリドレキサント及びゾピクロンのプラセボとの差（LS Mean、97.5%CI）（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

					プラセボとの差			
予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	閾値 0 cm についての p 値（片側）
Day 2								
ゾピクロン	57	78.53	68.79, 88.27	4.329	–7.69	–19.24, 3.85	5.131	0.0673
ダリドレキサント 50 mg	57	70.50	60.78, 80.23	4.324	–15.72	–27.28, –4.16	5.138	0.0012*
ダリドレキサント 100 mg	59	58.92	49.31, 68.52	4.269	–27.31	–38.74, –15.87	5.082	＜0.0001*
プラセボ	58	86.23	76.56, 95.90	4.297				
Day 5								
ゾピクロン	55	92.42	83.49, 101.36	3.972	–2.98	–13.04, 7.08	4.470	0.2526
ダリドレキサント 50 mg	59	91.63	82.93, 100.34	3.868	–3.77	–13.65, 6.11	4.391	0.1954
ダリドレキサント 100 mg	58	92.60	83.85, 101.36	3.892	–2.80	–12.73, 7.12	4.410	0.2628
プラセボ	58	95.41	86.64, 104.17	3.894				

解析は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて行った。
Day 2 及び Day 5 における主観的な運転の質のプラセボとの平均差が 0 以上との帰無仮説は片側有意水準 1.25%で検定した。
正の差（LS Mean）はプラセボと比較して主観的な運転の質が高いことを表す。
*統計学的に有意な p 値
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-16 改変

1.8.2.3.6 主観的な運転の労力

VAS による主観的な運転の労力（mm）の要約統計量及びプラセボとの差をそれぞれ表 1.8-21 及び表 1.8-22 に、絶対値（平均値、95%CI）を図 1.8-11 に示した。

Day 2 において、ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg を投与された被験者では、運転試験を完了するために要した主観的な運転の労力がプラセボと比較して大きかったが、ゾピクロン投与ではプラセボと類似していた。Day 5 では、自己評価による運転の労力はすべての実薬投与とプラセボの間で類似していた（図 1.8-11 及び表 1.8-22）。

主観的な運転の労力に及ぼす年齢及び性別の影響

Day 2 において、すべてのサブグループ（男性及び女性、ミドルエイジ及び高齢）でダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg ではプラセボと比較して大きい主観的な運転の労力が報告された。女性及びミドルエイジの被験者では、ゾピクロン投与でプラセボと比較して主観的な運転の労力の増加が認められたが、差は小さかった。男性及び高齢の被験者では、ゾピクロンによる主観的な運転の労力はプラセボと類似していた。

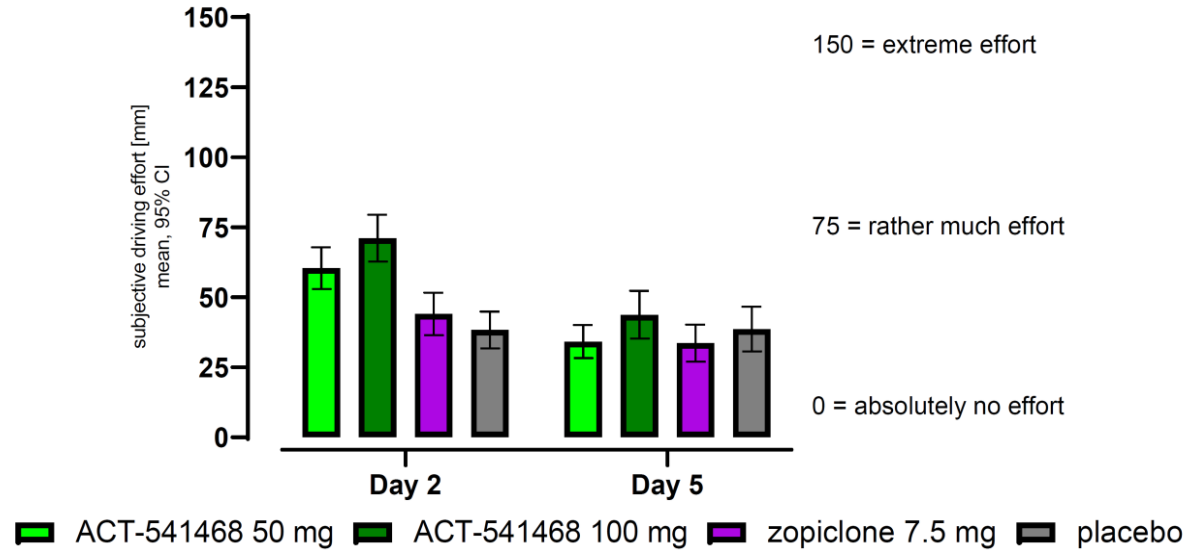
Day 5 では、プラセボと比較して大きい労力を要したダリドレキサント 100 mg でのミドルエイジ被験者を除いて、両年齢層の被験者及び男性と女性の被験者で意味のある投与間の差は認められなかった。

表 1.8-21. 主観的な運転の労力（mm）：評価時点ごとの要約統計量（年齢層及び投与別）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

年齢層	投与	予定評価日	予定評価時刻	n/miss	平均値	95% lCI	95% uCI	中央値
全体	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	57/3	60.4	53.0	67.8	58.0
		Day 5	9 h	59/1	34.2	28.3	40.1	26.0
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	59/1	71.1	62.7	79.5	73.0
		Day 5	9 h	58/2	43.7	35.2	52.3	37.5
	ゾピクロン	Day 2	9 h	57/3	44.0	36.4	51.7	38.0
		Day 5	9 h	55/5	33.6	27.0	40.2	26.0
	プラセボ	Day 2	9 h	58/2	38.4	31.8	44.9	28.0
		Day 5	9 h	58/2	38.6	30.7	46.6	27.0
ミドルエイジ被験者	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	28/2	67.7	56.0	79.4	63.0
		Day 5	9 h	29/1	29.2	22.2	36.1	25.0
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	29/1	69.9	58.1	81.8	70.0
		Day 5	9 h	28/2	48.4	34.0	62.9	38.0
	ゾピクロン	Day 2	9 h	27/3	45.2	33.3	57.2	38.0
		Day 5	9 h	26/4	32.3	23.4	41.1	26.5
	プラセボ	Day 2	9 h	29/1	38.6	27.9	49.2	27.0
		Day 5	9 h	28/2	34.3	24.5	44.0	26.0
高齢被験者	ダリドレキサント 50 mg	Day 2	9 h	29/1	53.2	44.1	62.4	58.0
		Day 5	9 h	30/0	39.0	29.5	48.6	29.5
	ダリドレキサント 100 mg	Day 2	9 h	30/0	72.2	59.6	84.8	75.0
		Day 5	9 h	30/0	39.4	29.3	49.4	26.0
	ゾピクロン	Day 2	9 h	30/0	42.9	32.5	53.4	38.0
		Day 5	9 h	29/1	34.8	24.7	45.0	26.0
	プラセボ	Day 2	9 h	29/1	38.2	29.8	46.6	29.0
		Day 5	9 h	30/0	42.7	29.9	55.6	33.0

算術平均で示した。
ミドルエイジ被験者は 50～64 歳、高齢被験者は 65～80 歳を選択基準とした。
CI：信頼区間、lCI：CI の下限、n：被験者数、miss：欠測値のある被験者数、uCI：CI の上限
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-17 改変

図 1.8-11. VAS による主観的な運転の労力（mm）：Day 2 及び Day 5 における各投与の絶対値（平均値、95%CI）（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



算術平均で示した。
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-9

表 1.8-22. Day 2 及び Day 5 における VAS による主観的な運転の労力（mm）に関するダリドレキサント及びゾピクロンのプラセボとの差（LS Mean、97.5%CI）（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

					プラセボとの差			
予定評価日 投与	n	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	LS Mean	LS Mean の 97.5% CI	SE	閾値 0 cm についての p 値(片側)
Day 2								
ゾピクロン	57	44.35	35.94, 52.75	3.735	6.23	–3.50, 15.95	4.322	0.0752
ダリドレキサント 50 mg	57	60.33	51.94, 68.72	3.730	22.21	12.47, 31.95	4.329	< 0.0001*
ダリドレキサント 100 mg	59	70.78	62.49, 79.07	3.685	32.66	23.03, 42.29	4.280	< 0.0001*
プラセボ	58	38.12	29.78, 46.46	3.708				
Day 5								
ゾピクロン	55	34.03	25.70, 42.35	3.701	–4.36	–13.85, 5.13	4.217	0.8490
ダリドレキサント 50 mg	59	34.08	25.97, 42.18	3.603	–4.31	–13.63, 5.01	4.143	0.8505
ダリドレキサント 100 mg	58	43.51	35.35, 51.67	3.626	5.13	–4.23, 14.49	4.160	0.1092
プラセボ	58	38.38	30.22, 46.55	3.628				

解析は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて行った。
Day 2 及び Day 5 における主観的な運転の労力のプラセボとの平均差が 0 以下との帰無仮説は片側有意水準 1.25%で検定した。
正の差（LS Mean）はプラセボと比較して主観的な運転の労力が大きいことを表す。
*統計学的に有意な p 値
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SE：標準誤差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-18 改変

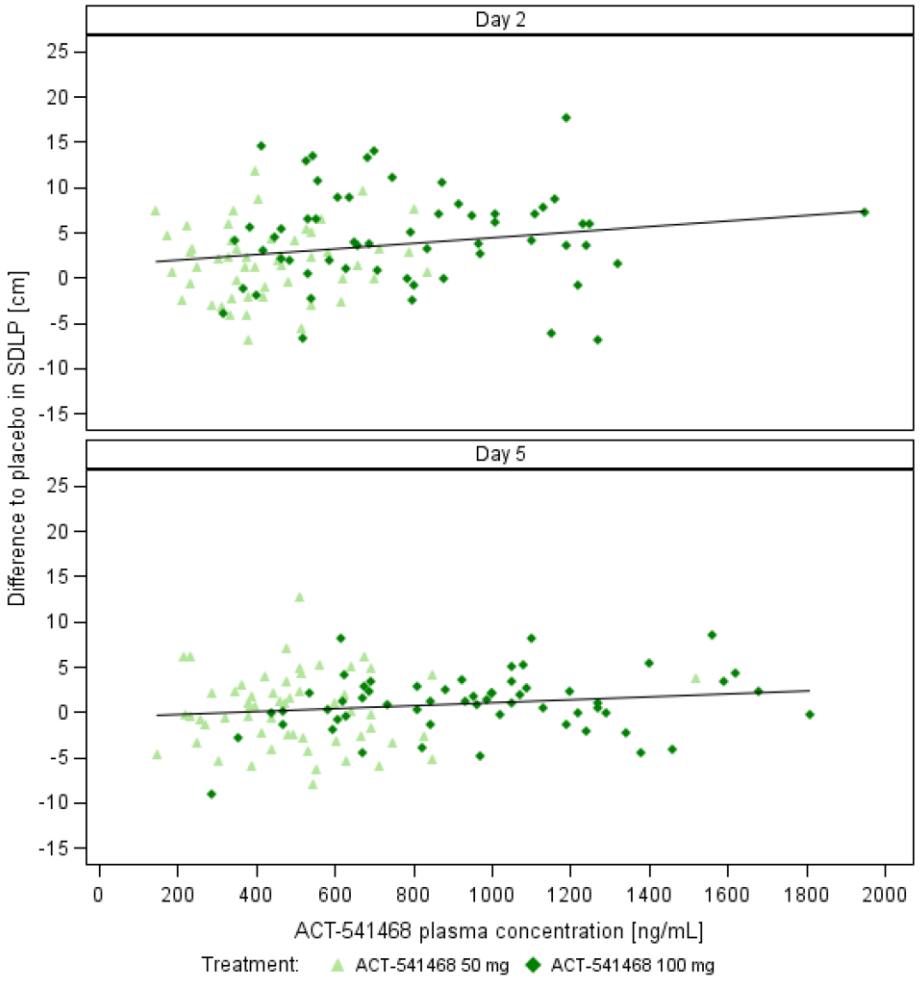
1.8.2.4 曝露量と効果の関連

曝露量と効果の関連は探索的に解析した。ダリドレキサント投与後の SDLP（cm）におけるプラセボとの差とダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）の散布図を図 1.8-12 に、その線形回帰相関係数を表 1.8-23 示した。

プラセボと比較して、SDLP の増加とダリドレキサントの血漿中濃度はわずかに相関傾向を示し、初回投与後の Day 2 では血漿中濃度の上昇に伴って SDLP が増加したが、反復投与後の Day 5 では相関傾向はあまり認められなかった。

ダリドレキサント投与後の SDLP におけるプラセボとの差とダリドレキサントの血漿中濃度との相関に及ぼす年齢及び性別の明確な影響は認められなかった。

図 1.8-12. Day 2 及び Day 5 のダリドレキサント投与後の SDLP（cm）におけるプラセボとの差とダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）の散布図（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）



ACT-541468：ダリドレキサント、SDLP：横方向位置の標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Figure 11-10

表 1.8-23. ダリドレキサント投与後の SDLP（cm）におけるプラセボとの差とダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）との相関の探索（全体）（ID-078-108 試験、Driving performance set）

投与	予定評価日	n/miss	Pearson 相関係数
全体	Day 2	110/10	0.201
	Day 5	115/5	0.164

SDLP：横方向位置の標準偏差、n：被験者数、miss：欠測値のある被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 11-19 改変

1.8.2.5 安全性

1.8.2.5.1 治験薬の曝露量

60 例中 58 例が 4 つすべての投与期の治験薬投与を完了し、合計で 600 mg のダリドレキサント（ダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg、それぞれ 4 日間 1 日 1 回）並びに 15 mg のゾピクロン（ゾピクロン 7.5 mg、ゾピクロン投与期の Day 1 及び Day 4）の投与を受けた。

ミドルエイジ男性被験者 2 例は、ダリドレキサントを投与されたがゾピクロンは投与されなかった。被験者[redacted]には合計 400 mg のダリドレキサント（ダリドレキサント 100 mg、4 日間 1 日 1 回）、被験者[redacted]は合計 200 mg のダリドレキサント（ダリドレキサント 50 mg、4 日間 1 日 1 回）の投与を受けた。

ダブルダミー試験デザインのため、60 例すべてが、プラセボ投与期間中並びに／又はダリドレキサント及びゾピクロン投与期間中の各治験薬投与日に 1 回以上プラセボの錠剤又はカプセルの投与を受けた。

1.8.2.5.2 試験期間中の併用薬の使用

治験薬初回投与後に併用薬の使用を開始した被験者数はすべての投与期で類似していた［8～10 例（13.6～17.2%）］。最もよく処方された薬剤はアセトアミノフェン［すべての投与期で 8～9 例（13.6～15.5%）］で、その他の薬剤は個別の被験者によってのみ使用された。

女性と男性の被験者間及びミドルエイジと高齢の被験者間で併用薬投与の不均衡は認められなかった。

1.8.2.5.3 有害事象

1.8.2.5.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE はすべての投与期で報告された。1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合はダリドレキサント 100 mg 投与期で最も高かった（71.2%）。いずれかの投与時に 2 例以上に報告された TEAE を表 1.8-24 に示した。

最も多く発現した有害事象（少なくとも 1 つの投与期で 10 例以上に発現）は、傾眠［ダリドレキサント 50 mg：39.0%（23/59 例）、ダリドレキサント 100 mg：50.8%（30/59 例）、ゾピクロ

ン：36.2%（21/58 例）、プラセボ：16.9%（10/59 例）］（以下同順）、頭痛［27.1%（16/59 例）、16.9%（10/59 例）、13.8%（8/58 例）、20.3%（12/59 例）］及び疲労［15.3%（9/59 例）、16.9%（10/59 例）、5.2%（3/58 例）、3.4%（2/59 例）］であり、ダリドレキサント投与時にゾピクロン投与時よりも多く報告された。傾眠、疲労及び異常な夢の発現割合はダリドレキサントの用量とともに増加する傾向を示したが、その他の有害事象についてはダリドレキサントの用量との明確な関連は認められなかった。

有害事象の多くは Day 2、すなわち所定の投与期における治験薬初回投与後に報告された。最も多く報告された有害事象（傾眠、頭痛及び疲労）の各投与期全体、Day 2 及び Day 5 の発現割合を表 1.8-25 に示した。

表 1.8-24. いずれかの投与時に 2 例以上に報告された、治験薬投与下で発現した有害事象（PT 別）（ID-078-108 試験、All-treated set）

	ダリドレキサント 50 mg N = 59			ダリドレキサント 100 mg N = 59			ゾピクロン 7.5 mg N = 58			プラセボ N = 59			全体 N = 60		
基本語	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数		39	66.1		42	71.2		38	65.5		28	47.5		56	93.3
有害事象の件数	91			94			72			60			317		
傾眠	29	23	39.0	37	30	50.8	24	21	36.2	13	10	16.9	103	47	78.3
頭痛	23	16	27.1	14	10	16.9	8	8	13.8	17	12	20.3	62	23	38.3
疲労	12	9	15.3	15	10	16.9	3	3	5.2	3	2	3.4	33	22	36.7
夜間頻尿	4	4	6.8	2	2	3.4	4	4	6.9	3	3	5.1	13	11	18.3
背部痛	2	2	3.4	1	1	1.7	6	6	10.3	1	1	1.7	10	9	15.0
睡眠の質低下	1	1	1.7	-	-	-	5	5	8.6	2	2	3.4	8	7	11.7
異常な夢	2	1	1.7	5	3	5.1	1	1	1.7	2	2	3.4	10	6	10.0
悪心	4	4	6.8	1	1	1.7	-	-	-	2	1	1.7	7	6	10.0
注意力障害	2	2	3.4	2	2	3.4	1	1	1.7	-	-	-	5	5	8.3
味覚不全	1	1	1.7	-	-	-	5	3	5.2	-	-	-	6	4	6.7
浮動性めまい	1	1	1.7	1	1	1.7	-	-	-	3	2	3.4	5	4	6.7
頭部不快感	-	-	-	3	2	3.4	2	2	3.4	-	-	-	5	4	6.7
突発的睡眠	2	2	3.4	-	-	-	1	1	1.7	1	1	1.7	4	4	6.7
不眠症	-	-	-	1	1	1.7	-	-	-	2	2	3.4	3	3	5.0
丘疹性皮疹	1	1	1.7	-	-	-	2	2	3.4	-	-	-	3	3	5.0
口内乾燥	-	-	-	-	-	-	2	2	3.4	-	-	-	2	2	3.3
鼓腸	-	-	-	2	2	3.4	-	-	-	-	-	-	2	2	3.3

%：N に基づく被験者の割合、AEs：有害事象の件数、N：該当する投与の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、PT：基本語
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 12-1 改変

表 1.8-25. 最も多く報告された、治験薬投与下で発現した有害事象（傾眠、頭痛及び疲労）の要約（各投与期、Day 2 及び Day 5）（ID-078-108 試験、All-treated set）

	ダリドレキサント 50 mg N = 59			ダリドレキサント 100 mg N = 59			ゾピクロン 7.5 mg N = 58			プラセボ N = 59			全体 N = 60		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
傾眠 [1)]	29	23	39.0	37	30	50.8	24	21	36.2	13	10	16.9	103	47	78.3
傾眠 (Day 2)	20	20	33.9	25	25	42.4	18	18	31.0	5	5	8.5	68	43	71.7
傾眠 (Day 5)	1	1	1.7	1	1	1.7	3	3	5.2	2	2	3.4	7	7	11.7
頭痛 [1)]	23	16	27.1	14	10	16.9	8	8	13.8	17	12	20.3	62	23	38.3
頭痛 (Day 2)	12	12	20.3	11	10	16.9	4	4	6.9	10	10	16.9	37	15	25.0
頭痛 (Day 5)	3	3	5.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
疲労 [1)]	12	9	15.3	15	10	16.9	3	3	5.2	3	2	3.4	33	22	36.7
疲労 (Day 2)	8	7	11.9	9	9	15.3	3	3	5.2	1	1	1.7	21	18	30.0
疲労 (Day 5)	-	-	-	1	1	1.7	-	-	-	1	1	1.7	2	2	3.3

1) 治験薬投与下で発現したすべての有害事象
%：N に基づく被験者の割合、AEs：有害事象の件数、N：該当する投与の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.4.1.2 Table 12-2 改変

有害事象の多く（86.7%、52/60 例）は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。1 例で治験薬の投与中止に至った重度の有害事象（プラセボ投与期間中の転倒及び関節脱臼）を除き、すべての報告された有害事象は軽度であった。突発的睡眠（ベッド又はソファーに横たわっていないときの入眠）の有害事象が、ダリドレキサント 50 mg を投与された 2 例、ゾピクロンを投与された 1 例及びプラセボ投与期間中の 1 例に報告された。午後に発現した突発的睡眠の有害事象はすべて軽度であり、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたが、ナルコレプシー様症状及びカタプレキシー様症状ではなかった。

TEAE は、女性被験者（各投与期で 50.0～80.0%）で男性被験者（44.8%～62.1%）より高い割合で報告されたが、有害事象の分布及び重症度は男性被験者と女性被験者で類似していた。

ミドルエイジ及び高齢の被験者における有害事象の発現割合、分布及び重症度は類似していた。

1.8.2.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象

1.8.2.5.4.1 死亡及び重篤な有害事象

本試験中に発現した死亡及び重篤な有害事象はなかった。

1.8.2.5.4.2 治験薬投与の中断又は中止に至った有害事象

1 例が有害事象により治験薬投与を中断した。被験者[redacted]（女性、ミドルエイジ）はプラセボ投与期の開始前に上咽頭炎を発現し、本事象はプラセボ投与期を通じて継続したため、治験薬投与が 1 日間中断された（プラセボ投与期の Day 3 に投与を行わなかった）。

1 例が有害事象により治験薬投与を中止した。被験者[redacted]（男性、ミドルエイジ）は、プラセボ投与期に転倒による関節脱臼の有害事象を発現した。本被験者は運転評価が不可能になったため試験を継続できず、プラセボ投与期の終了後に治験薬投与を中止した。

1.8.2.5.5 臨床検査

1.8.2.5.5.1 血液学的検査

試験母集団全体における血液学的パラメータの要約統計量について、性別及び年齢層別に検討した。EOS 時の平均値をスクリーニング時及び Day 1 投与前（ベースライン）の値と比較したときに、治験薬投与の影響は認められなかった。

被験者の約半数において 1 つ以上の血液学的パラメータが正常範囲外にあった。これらの検査結果は偶発的なもので、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外であった血液学的検査結果に関連する有害事象は報告されなかったことから、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.8.2.5.5.2 血液生化学的検査

試験母集団全体における血液生化学的パラメータの要約統計量について、性別及び年齢層別に

検討した。EOS時の平均値をスクリーニング時及びDay 1投与前（ベースライン）の値と比較したときに、治験薬投与の影響は認められなかった。

すべての被験者において1つ以上の血液生化学的パラメータが正常範囲外にあった。これらの検査結果は偶発的なもので、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外であった血液生化学的検査結果に関連する有害事象は報告されなかったことから、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.8.2.5.5.3 尿検査

尿検査の結果は原資料にのみ記録されている。治験担当医師はいずれの結果も臨床的な意味はないと判断した。したがって、臨床的に意味のある尿検査値異常に関連する有害事象は報告されなかった。

1.8.2.5.6 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

1.8.2.5.6.1 バイタルサイン

試験母集団全体における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の要約統計量について、性別及び年齢層別に検討した。各投与期についてDay 2、3、4及び5の平均値をDay 1（投与前）の値と比較したときに、治験薬投与の影響は認められなかった。

被験者の半数未満で1つ以上のバイタルサインの値が正常範囲外であった。これらの検査結果は偶発的なもので、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外であったバイタルサインに関連する有害事象は報告されなかったことから、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.8.2.5.6.2 体重

試験母集団全体における体重の要約統計量について、性別及び年齢層別に検討した。スクリーニングからEOSまでの平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

1.8.2.5.6.3 心電図

試験母集団全体におけるECGの要約統計量について、性別及び年齢層別に検討した。各投与期についてDay 5の平均値をDay 1（投与前）の値と比較したときに、治験薬投与の影響は認められなかった。

治験薬投与下で発現したECG異常が報告された被験者数は、各投与期で類似していた［4～6例（6.8～10.2%）］。治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたECG異常は認められず、したがってECG異常に関連する有害事象は報告されなかった。

1.8.2.5.6.4 身体検査

治験薬投与開始後に実施された身体検査において、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された所見は認められず、したがって身体検査異常に関連する有害事象は報告されなかった。

1.8.3 結論

- 試験の妥当性は、Day 2 及び Day 5 に SDLP に及ぼすゾピクロンの作用を用いて明らかになった。
- 主要評価項目の解析により、プラセボの作用と比較して、初回投与後の Day 2 の SDLP に及ぼすダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の用量依存的な作用が示された。
- 反復投与後の Day 5 において、SDLP に及ぼすダリドレキサント 50 mg 及び 100 mg の作用は減少し、プラセボとの差が認められなかった。
- 被験者の自己評価による運転の質及び労力に及ぼすダリドレキサントの作用は SDLP に及ぼす作用と一致していたが、ゾピクロンを投与された被験者では自己評価による運転能力の低下及び運転の労力の増加は認められなかった。
- ダリドレキサントの血漿中濃度は以前の試験のデータと類似していた。血漿中濃度と SDLP との間に強い相関は認められなかった。
- 運転能力に及ぼす作用は年齢（ミドルエイジ／高齢）及び性別の各サブグループでおおむね類似していた。
- 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び ECG データを評価した結果、ダリドレキサントは安全であり、被験者における忍容性は良好であった。最も多く報告された有害事象のうち、頭痛はすべての投与群において均等に認められたが、疲労及び傾眠は実薬投与群でより多く報告された。有害事象の多くは、Day 2 の治験薬初回投与後に報告された。ゾピクロンを投与された被験者は、ダリドレキサント 50 mg 又は 100 mg とは異なり、Day 5 においても引き続き運転能力の低下を示した。
- Day 2 に被験者報告による傾眠の頻度が Day 5 と比較して高いことは、客観的な運転パラメータ（SDLP）及び主観的な運転パラメータ（VAS による運転の質及び労力）の結果と一致しており、初回投与後の運転能力に及ぼすダリドレキサントの作用が認められたが、反復投与後に観察された作用はプラセボと類似していた。

1.8.4 参考文献

[Huizinga 2019] Huizinga CR, Zuiker RG, de Kam ML, Ziagkos D, Kuipers J, Mejia Y, et al. Evaluation of simulated driving in comparison to laboratory-based tests to assess the pharmacodynamics of alprazolam and alcohol. J Psychopharmacol. 2019;33(7):791-800.

[Verster 2011] Verster JC, Spence DW, Shahid A, Pandi-Perumal SR, Roth T. Zopiclone as positive control in studies examining the residual effects of hypnotic drugs on driving ability. Current Drug Safety. 2011;6(4):209-18.

1.9 ID-078-109 試験（モジュール 5.3.4.2.1）

1.9.1 試験方法

治験の標題	中等度の慢性閉塞性肺疾患患者を対象に夜間の呼吸機能に及ぼすダリドレキサントの影響を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2-way クロスオーバー試験		
実施国	1 ヵ国 5 施設：ドイツ		
治験期間	2018 年 9 月 19 日～2019 年 9 月 19 日	臨床試験の相	1
目的	主要目的： • 中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に酸素飽和度（SaO_2）に及ぼすダリドレキサントの影響を評価する。 探索的目的： • 中等度の COPD 患者を対象に無呼吸低呼吸指数（AHI）に及ぼすダリドレキサント単回投与及び反復投与の影響を評価する。 • 中等度の COPD 患者を対象にダリドレキサント単回投与及び反復投与の安全性及び忍容性を評価する。 • 中等度の COPD 患者を対象にダリドレキサントの薬物動態パラメータを評価する。 • 中等度の COPD 患者を対象に客観的睡眠パラメータ［持続入眠潜時（LPS）、中途覚醒時間（WASO）、総睡眠時間（TST）及び睡眠ポリグラフ（PSG）記録の持続時間で割った TST と規定した睡眠効率の指標（SEI）］に及ぼすダリドレキサント単回投与及び反復投与の影響を探索的に検討する。		
試験デザイン	プロスペクティブ、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期、クロスオーバー、第 1 相試験		
方法	本試験の試験デザインを図 1.9-1 に示した。 スクリーニング評価は第 1 試験期（Period 1）Day 1 の治験薬初回投与の 28～2 日前（妊娠可能な女性は 28～10 日前）に実施され、2 回の来院から構成された。Screening Visit 1 の評価で選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しなかった被験者のみを Screening Visit 2 に適格とした。 • Screening Visit 1［被験者の臨床評価、治験薬初回投与の 28～7 日前（妊娠可能な女性は 28～15 日前）］：被験者はスクリーニング評価のために午前に治験実施施設を訪れ、「睡眠習慣」日誌を受け取って、夜間 PSG スクリーニング来院（Screening Visit 2）前の連続 5 日以上の就寝時刻及び全就床時間を記入することとした。 • Screening Visit 2［夜間 PSG スクリーニング、治験薬初回投与の		

	23～2 日前（妊娠可能な女性は 23～10 日前）］：被験者は、予定された評価のために午後に治験実施施設を訪れ、まだ適格である場合、8 時間の PSG 記録／SaO_2 モニタリングのために治験実施施設に一晩滞在した。 試験期： 各被験者は 2 つの試験期に参加することとした。いずれの試験期も Day 1（初回投与）の夜から Day 6［期間終了（EOP）と規定］の朝までとした。 両試験期とも、被験者は一晩滞在するために Day 1 に治験実施施設を訪れた。 被験者は一方の試験期にダリドレキサント 50 mg（処方 A）、他方の試験期にプラセボ（処方 B）を投与されるものとした。 最終的な適格性検査の後、Period 1 の Day 1 に、被験者は 2 つの投与シーケンス（処方 AB 又は BA）の一方に 1：1 の比（1 つのシーケンスにつき 14 例）で無作為割付けされた（図 1.9-1）。 Day 1 の夜、就寝時刻（「消灯」）（「睡眠習慣」日誌により規定した被験者の習慣的な就寝時刻の前後 1 時間以内とした）の約 30 分前に治験薬が投与された。PSG 記録は「消灯」時に開始し、8 時間継続した。SaO_2 モニタリングは治験薬投与の 20～15 分前に開始し、PSG 記録の終了時に停止した。 Day 2 の朝に、Night 1 の SaO_2 データを評価した。被験者は、すべての予定された評価を終えた後、医学的状態に基づいて治験担当医師の判断により許可された場合に退院した。 Day 2～Day 4 の夜に、被験者は自宅で治験薬の服用を継続した。被験者は、就寝時刻の約 30 分前、かつ夕食から 2 時間後以降に治験薬を服用するよう指示された。被験者は「投与観察」日誌に各治験薬自己投与を記録すること、すなわち、夕食の時間、治験薬投与、就寝時刻、全就床時間及び有害事象を報告することとした。治験実施施設の職員は 1 日 1 回被験者に連絡し、治験薬投与の確認及び有害事象の聞き取りを行った。 Day 5 の午後、被験者は当該試験期の最終投与のために再び治験実施施設を訪れた。投与スケジュール及び手順は Day 1 と同じであった。 Day 6 の朝、Night 5 の SaO_2 データを評価した。被験者は、すべての予定された評価を終えた後、医学的状態に基づいて治験担当医師の判断により許可された場合に退院した。 2 つの試験期の間には 1～2 週間の中間期（前の試験期の EOP から次の試験期の Day 1 まで）を設けた。

	いずれかの試験期の Day 2 又は Period 1 の Day 6 に以下のうちのいずれかが認められた場合、治験薬投与を中止することとした。 • AHI がベースラインと比較して 10 回／h 超 • TST の 10%超にわたって（連続的に）SaO_2 が 90%未満 • 連続 5 分を超えて SaO_2 が 85%未満 さらに、いずれかの試験期の初回投与後に、QT 間隔／心拍数で補正した QT 間隔が 500 ms 超に延長又はベースラインと比較して 60 ms 超の延長が認められた場合にも治験薬投与を中止することとした。 試験終了（EOS）： EOS 時の診察は、Period 2 の最終投与の 1～2 週間後又は治験薬投与中止の場合は最終投与の 4～7 日後に実施した。 試験後安全性フォローアップ： 治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し、EOS 又は治験中止の 30～40 日後に安全性フォローアップのための電話連絡を行い、以下の情報を収集した。 • EOS 又は治験中止時に継続していた有害事象及び重篤な有害事象 • EOS 又は治験中止から 30 日間に発現した重篤な有害事象 電話による追跡調査時に、妊娠可能な女性は、EOS 時に提供された市販で入手可能なキットを使用して自宅で妊娠尿検査を行った。 被験者は、Screening Visit 2 の午後から翌朝まで（夜間 PSG スクリーニング）、2 つの試験期の Day 1 の午後から Day 2 の朝まで（Night 1 中）及び Day 5 の午後から Day 6 の朝まで（Night 5 中）、治験実施施設に入院した。 各被験者の全試験期間は、安全性フォローアップのための電話連絡期を除いて、スクリーニングから EOS まで最長 10 週間であった。
被験者数	24 例以上の評価可能な被験者（治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、2 つの試験期を完了した被験者）を確保するために、合計 28 例の男性及び女性の被験者が無作為割付けされ、治験薬投与を 1 回以上受けた。 このうち 2 例が治験薬投与を中止したが、他の 26 例は治験薬投与を完了し、Single dose set に組み入れられた。Period 2 Night 5 のデータが評価不能であるために 1 例が Multiple-dose set から除外されたため、25 例が反復投与に関連する主要評価項目及び探索的評価項目の両方について評価された。 感度分析は、治験薬投与を 1 回以上受けた 28 例に基づき、主要評価項目のデータに対してのみ実施した。
選択基準	投与開始時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、被験者に理解できる言語の同意説明文書による説明を受け、試験参加同意の署名をした者 • スクリーニング時に 18 歳以上の男女 • スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の者 • 被験者に理解できる言語で治験担当医師と良好な意思疎通ができ、試験要件を理解し遵守できる者 • スクリーニング時の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）に臨床的に意味のある異常が認められない者 • スクリーニング時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び／若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2 倍以下並びに／又は直接ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下の者 • スクリーニング時及び Day 1 の投与前に仰臥位で 5 分後に測定した 12 誘導心電図（ECG）に臨床的に意味のある異常が認められない者。これには Fridericia 式で補正した QT 間隔の延長が認められないこと（男性で 450 ms 以下、女性で 470 ms 以下）及び心拍数が 50 bpm 以上 100 bpm 未満であることが含まれるが、それに限定されない。 • スクリーニング時（夜間 PSG スクリーニング来院を含む）及び Period 1 Day 1 に尿中薬物スクリーニング及び呼気アルコール検査の結果が陰性の者 • 妊娠可能な女性は、スクリーニング時の妊娠血清検査結果並びに Screening Visit 2 及び Period 1 Day 1 の投与前の妊娠尿検査結果が陰性であること。妊娠可能な女性は、継続して（スクリーニング時から全試験期間及び治験薬最終投与後少なくとも 30 日間）かつ適切に、失敗率が年 1%未満の効果の高い避妊法を用いること［経口、膣内、経皮、注射及び／若しくはインプラントのホルモン（エストロゲンとプロゲステロンの併用若しくは排卵抑制に関連するプロゲステロン）避妊薬、子宮内避妊器具若しくはホルモン放出システム、両側卵管閉塞、パートナーの精管切除、並びに／又は性行為を慎む（被験者の好ましい日常の生活様式であると判断される場合）］。ホルモン避妊薬を使用する場合は、初回投与の 1 ヵ月以上前に開始すること。 • 妊娠可能でない女性［閉経後（別の医学的理由がなく、12 ヵ月連続して月経がないことと規定、卵胞刺激ホルモン検査で確定）、以前に両側卵管切除術、両側卵管卵巣摘除術若しくは子宮摘出術を受けている、又は早発卵巣不全（専門医により確

	定）、XY 遺伝子型、ターナー症候群及び／若しくは子宮無形成］ • 中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の既往歴（リスク因子及び家族歴を含む）があり、Modified British Medical Research Council（mMRC）質問票、COPD アセスメントテスト（CAT）及び気管支拡張剤吸入後の肺機能検査を用いた呼吸困難の評価により確定診断され、modified Global initiative for obstructive lung disease（GOLD）の中等度閉塞の基準に合致する者： – 中等度 COPD：1 秒率［1 秒間の努力性呼気肺活量（FEV_1）／努力性肺活量］が 70%以下、かつ FEV_1 が予測値の 40%以上 80%未満 – 前年の悪化が 0～1（入院に至らない）の被験者（GOLD 分類の Group A 又は B に属する者） • スクリーニング期間中に記入することとした「睡眠習慣」日誌（Screening Visit 1 で提供）で報告された日常的な（治験担当医師の判断による）就寝時刻が 21:30～00:30 である者 • スクリーニング期間中に記入することとした「睡眠習慣」日誌で報告された通常の全就床時間が 6～9 時間である者
除外基準	投与開始時に以下の除外基準のいずれにも該当しない被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • ダリドレキサントと同じ薬効分類の治療薬、又はその添加剤に過敏であることが明らかな者 • 重大な内科的又は外科的障害の既往歴があり、これらが治験薬の吸収、分布、代謝、又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した者［例えば、虫垂切除術及びヘルニア切開術は許容するが、胆嚢摘出術及び重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault の式により推定したクレアチニンクリアランスが 30 mL/min/1.73 m^2 未満）は許容しない］ • 投薬レジメンの不遵守、精神疾患、又は睡眠、運動能力若しくは認知能力に影響を与える可能性のある、パーキンソン病、認知症前駆状態、認知症、その他の神経変性障害及び脳卒中を含む神経障害の既往歴など、投与の遵守、試験実施、又は結果の解釈に影響を与える可能性のある既知の要因又は疾患のある者 • スクリーニング前 2 ヵ月以内に不安定な医学的状態、著明な医学的障害、又は急性疾患が認められ、これらが被験者の安全性又は試験評価に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した者 • 心調律異常の合併症（洞房ブロック、洞不全症候群、2 度若し

	くは 3 度の房室ブロック、QT 延長症候群、症候性徐脈、心房粗動、又は心房細動など）及びトルサード・ド・ポアントの付加的なリスク因子（心不全、低カリウム血症など）を有する者 • スクリーニング前 3 年以内に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 1 日 600 mg 以上の過剰なカフェイン摂取が認められる者（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） • 大量のタバコ使用者（目下の摂取量が 1 日当たり紙巻きタバコ 20 本超若しくは等量）、夜間に覚醒して喫煙する喫煙者、又は治験実施施設での喫煙制限の遵守に同意しない喫煙者 • スクリーニング時に肝炎血清検査結果が陽性の者（ワクチン接種を受けた被験者、過去に肝炎が認められたが回復した被験者を除く） • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス血清検査結果が陽性の者 • 試験への完全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況が認められると治験担当医師が判断した者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬投与を伴う臨床試験に参加した、又は以前にダリドレキサントに関連する試験に参加した者 • 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 • 妊娠中又は授乳中の女性 • スクリーニング時に modified Swiss Narcolepsy Scale の総スコアが 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歴を有する者 • スクリーニング時に意図的な自殺念慮（計画性の有無は問わない）が確認された者：コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）lifetime version の自殺念慮の項の質問 4 若しくは 5 に「はい」と回答した、又は C-SSRS lifetime version の自殺行動の項の自殺企図の既往歴を有する者 • スクリーニング前 2 週間以内にシフト労働をした、又は試験期間中にシフト労働を予定している者 • スクリーニング前 1 週間以内に 3 つ以上の時間帯にわたる旅行をした、又は試験期間中に 3 つ以上の時間帯にわたる旅行を予

	定している者 • 臨床的に意味のある他の活動性肺疾患の証拠があると治験担当医師が判断した者 • Grade 3 以上の高血圧（英国高血圧学会の分類による）の証拠を有する者：スクリーニング時及び Day 1 の投与前に仰臥位で 5 分後にいずれかの腕で測定した収縮期血圧が 180 mmHg 以上、拡張期血圧が 110 mmHg 以上、かつ脈拍が 50～100 bpm の範囲外 • 糖尿病患者及び糖化ヘモグロビンが 7.5%超の者 • Grade 3 以上の心不全（ニューヨーク心臓協会ガイドラインによる）を有する者及び駆出率 45%未満の者 • 国際糖尿病連合により新たに規定されたメタボリックシンドロームの既往歴又は合併症（過去 2 年以内）を有する者：BMI が 30 kg/m^2 超でトリグリセリド高値（150 mg/dL 又は 1.7 mmol/L 以上）、高密度リポタンパク質コレステロール低値［男性 40 mg/dL（1.03 mmol/L）未満、女性 50 mg/dL（1.29 mmol/L）未満］、収縮期血圧 130 mmHg 以上又は拡張期血圧 85 mmHg 以上及び空腹時血糖値 100 mg/dL（5.6 mmol/L）以上を伴う。 • 持続酸素療法又は非侵襲的換気の必要があり、それが（例えば夜間に要求される）試験評価に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した者 • 夜間 PSG スクリーニングで臨床的に意味のある異常があると治験担当医師が判断した者［覚醒指数 15／時間以上の周期性四肢運動障害、レストレスレッグス症候群、概日リズム睡眠障害、急速眼球運動（REM）睡眠行動障害、悪夢障害、夜驚症及び／又は睡眠時遊行症を含む睡眠時随伴症の証拠を含む。ただし COPD に関連する異常は除く］ • スクリーニング前 2 ヵ月以内に COPD により抗生剤若しくは全身性コルチコステロイドによる救急療法を受けた、又は入院した者 • 覚醒中の SaO_2 が 90%未満、又は夜間 PSG スクリーニング中に連続 5 分を超えて SaO_2 が 85%未満の者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に、又は Screening Visit 1 のポリグラフ検査（以前のデータが入手可能でない被験者のみ）若しくは夜間 PSG スクリーニング（Screening Visit 1 若しくはポリグラフ検査後に AHI が 10 回／h 未満の被験者）で AHI が 10 回／h 超の者 • 以前に（治験薬初回投与前 2 週間以内又は該当する薬剤の終末

	相消失半減期の 5 倍のいずれか長い方）及び継続して、処方された中枢神経系活性剤（COPD の治療に用いる長期作用型 β 刺激薬などの吸入薬を除く）、夜間の休息に影響を及ぼす可能性のある利尿剤及び／又は中等度から強度のチトクローム P450 3A4 阻害剤若しくは誘導剤による治療を受けている者 • スクリーニング前 2 ヵ月以内に COPD の併用療法に変更があった、又は試験実施中に変更が予測される者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント（処方 A）は、フィルムコーティング錠（力価 50 mg）として、1 日 1 回、Period A の Day 1～Day 5 の夜に 50 mg の用量で経口投与した。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	プラセボ（処方 B）は、ダリドレキサントと外観同一の錠剤として、1 日 1 回、Period B の Day 1～Day 5 の夜に経口投与した。
評価基準	薬力学： 本試験の主要評価項目はダリドレキサント反復投与後のフィンガーパルスオキシメータ（SaO_2 用）及び PSG（TST 用）で測定した TST 中（Night 5 中）の SaO_2 平均値とした。 薬力学の探索的評価項目は以下のとおり： • 単回投与後のフィンガーパルスオキシメータ及び PSG で測定した TST 中（Night 1 中）の SaO_2 平均値 • 単回投与及び反復投与後の、フィンガーパルスオキシメータ及び PSG で測定した、SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合 • 単回投与及び反復投与後のフィンガーパルスオキシメータ及び PSG で測定した各夜間フェーズ［TST、覚醒、非急速眼球運動（non-REM）及び REM］中の SaO_2 平均値 • 単回投与及び反復投与後の、PSG で測定した AHI[a] の平均値 • 単回投与及び反復投与後の、PSG で測定した TST、覚醒時間、non-REM 及び REM の持続時間 • 単回投与及び反復投与後の、PSG で測定した客観的睡眠パラメータ LPS、WASO 及び SEI a AHI は TST 中の無呼吸及び低呼吸の総数であり、TST（単位：分）で除して 60 を乗じた。無呼吸は 10 秒以上の呼吸停止と規定した。低呼吸は、イベント前のベースラインからの 30%以上のピークシグナルの低下が 10 秒以上継続し、イベント前のベースラインからの 4%以上の SaO_2 の低下を伴う状態と規定した。 薬物動態：

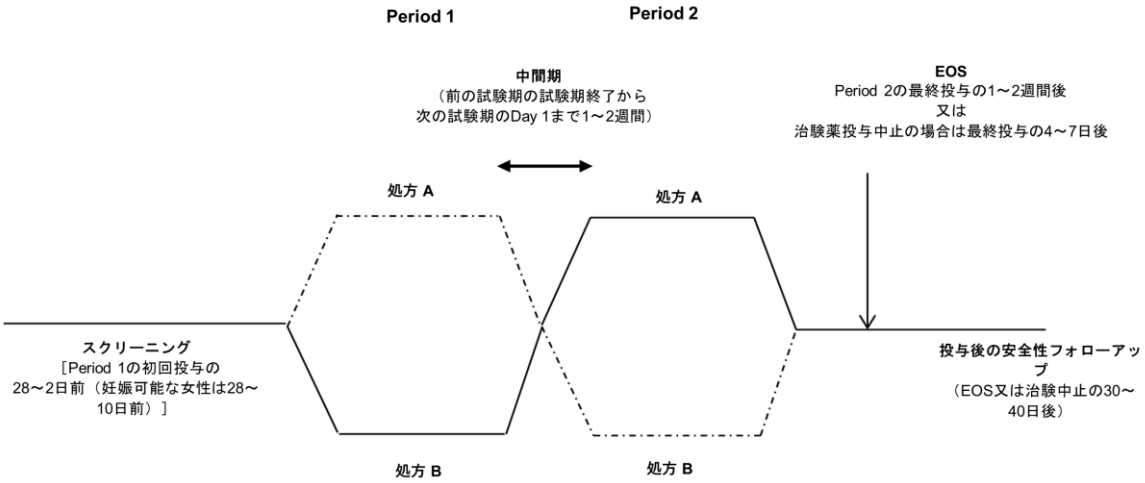
	血漿中薬物動態パラメータは、Day 1 の投与前及び Day 5 のダリドレキサントのトラフ（投与前）の濃度、並びに Day 2 及び Day 6 の朝（投与 9 時間後）の濃度とした。 安全性： ベースラインは、各試験期の Day 1 の治験薬投与前の最後の測定値と規定した。EOS については、ベースラインは Period 1 の治験薬初回投与前の最後の測定値と規定した。 • Period 1 の治験薬初回投与から Period 2 の投与前まで及び Period 2 の治験薬初回投与から EOS までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） • Period 1 の治験薬初回投与から Period 2 の投与前まで及び Period 2 の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 • Day 1 の治験薬投与から各試験期の EOP 及び EOS までの各測定時点におけるバイタルサイン（仰臥位血圧、脈拍数及び呼吸数）のベースラインからの変化量 • Day 1 の治験薬投与から各試験期の EOP 及び EOS までの各測定時点における ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔及び Fridericia 式で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量 • Day 1 の治験薬投与から各試験期の EOP 及び EOS までの治験薬投与下で発現した ECG 異常 • 各試験期の EOP 及び EOS の臨床検査値のベースラインからの変化量
症例数の設定根拠	真の母集団差を–1%としたときに、2 つの試験期を完了した被験者が合計 24 例であれば、Night 5 の SaO_2 の平均値の平均差（ダリドレキサント – プラセボ）に対する 90%信頼区間（CI）の下限が–2%より大きい（よりゼロに近い）確率は 0.95 であった。これは、SaO_2 の平均値に対する真の被験者内変動を 1.07%と仮定しており（軽度から中等度の COPD 患者を対象として睡眠導入剤を用いた以前の試験に基づく）、有意水準 $\alpha = 0.05$（片側、すなわち両側 10%）を適用している。
統計手法	解析対象集団： 以下の 4 つの解析対象集団を規定した。 • Randomized set： この解析対象集団には、初回投与を受けたか否かにかかわらず、治験薬投与番号を割り当てられたすべての被験者を含め

	た。 Randomized set は All-treated set と異なる場合にのみ、人口統計学的及びベースラインの特性の解析に使用した。 • All-treated set： この解析対象集団には、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。 All-treated set は人口統計学的及びベースラインの特性（All-treated set が Randomized set と異なる場合のみ）、並びに安全性及び忍容性のパラメータの解析に使用した。主要評価項目のデータの感度分析にも使用した。 • Multiple-dose set： この解析対象集団には、All-treated set のうちの治験実施計画書を十分に遵守し、反復投与の投与作用を示すと思われるすべての被験者を含めた（安全性及び忍容性を除く、反復投与に関連する主要／探索的評価項目の評価を可能にするため）。十分な遵守の基準には、治験薬への曝露、測定値の入手可能性及び投与作用に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないことを含めた。基準の完全な一覧表はデータベースロック前に最終化した。 Multiple-dose set は、反復投与に関連する薬力学／薬物動態の評価項目に及ぼす治験薬投与の影響の解析に使用した。 • Single-dose set： この解析対象集団には、All-treated set のうち治験実施計画書を十分に遵守し、単回投与の投与作用を示すと思われるすべての被験者を含めた（安全性及び忍容性を除く、単回投与に関連する探索的評価項目の評価を可能にするため）。十分な遵守の基準には、治験薬への曝露、測定値の入手可能性及び投与作用に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないことを含めた。基準の完全な一覧表はデータベースロック前に最終化した。 Single-dose set は、単回投与に関連する評価項目に及ぼす治験薬投与の影響の解析に使用した。 主要評価項目： 主要評価項目は反復投与後のフィンガーパルスオキシメータ及び PSG で測定した TST 中の SaO_2 平均値とした。 中等度の COPD 患者において、TST 中の SaO_2 の平均値は約 92～93%である。したがって、2%以上の低下（すなわち SaO_2 が 90%未満）は、低酸素血症につながりうるため、臨床的に意味があると判断された。

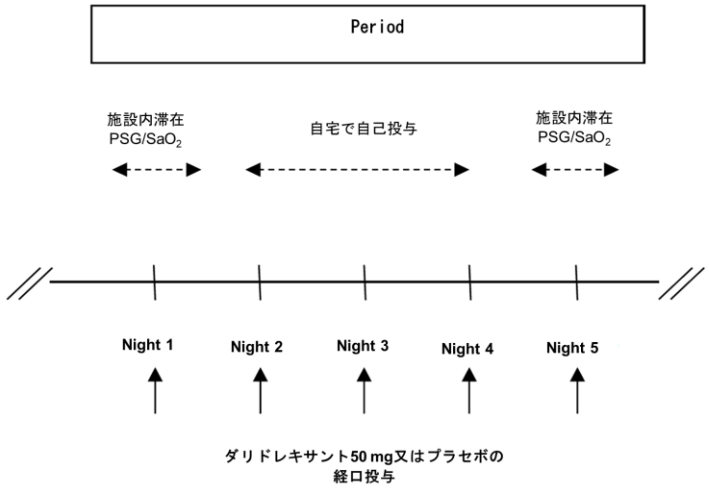
	帰無仮説及び対立仮説： 帰無仮説は、ダリドレキサント 50 mg の反復投与が、中等度の COPD 患者において TST 中の SaO_2 の平均値の臨床的に意味のある低下（2%以上）を引き起こすこと、すなわち投与差の真の平均値（ダリドレキサント – プラセボ）が–2%以下、すなわち–2%の値に等しいか、–2%の値よりもゼロから離れていることとした。 対立仮説は、ダリドレキサント 50 mg の反復投与が、中等度の COPD 患者において TST 中の SaO_2 の平均値の臨床的に意味のある低下を引き起こさないこと、すなわち投与差の真の平均値（ダリドレキサント – プラセボ）が–2%超、すなわち–2%の値よりもゼロに近いこととした。 統計手法： 個々の被験者の SaO_2 の平均値を、投与、投与期間（単回投与及び反復投与）、夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）及び被験者別に一覧に示した。絶対値は投与別に、算術平均、最小値、中央値、最大値、標準偏差（SD）及び 95%CI を用いて要約した。 • 主要評価項目 個々の被験者の Night 5 の SaO_2 の平均値は、2 期クロスオーバー試験に適切な線形混合効果モデルで評価した。このモデルでは、投与、試験期及びベースライン（夜間 PSG スクリーニング）を固定効果、被験者をランダム効果とした。帰無仮説を検定するために、Night 5 の TST 中の SaO_2 の最小二乗平均の差（ダリドレキサント – プラセボ）の両側 90%CI を用いた。帰無仮説は、両側 90%CI の下限が–2%より大きい（すなわち、よりゼロに近い）場合に棄却された。 • 主要評価項目のデータの感度分析 主要評価項目のデータについて 2 つの感度分析を実施した。これらは治験薬投与を 1 回以上受けた全 28 例（Multiple-dose set から除外された 3 例を含む）に基づいていた。 第 1 の感度分析は、Period 1 Night 5 の TST 中の SaO_2 の欠測値について Last observation carried forward（LOCF）を適用し、Period 2 の欠測値についてはランダムな欠測とした。 第 2 の感度分析は統計モデルの最大バイアスを用いて実施した。 • 薬力学の探索的評価項目 他の個々の薬力学パラメータ（単回投与後の TST 中の SaO_2 の平均値、単回投与及び反復投与後の覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値、SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%

	未満の時間の TST に占める割合、覚醒、TST、non-REM 及び REM の持続時間、並びに LPS、WASO 及び SEI）は、投与、投与期間及び被験者別に一覧に示した。薬力学パラメータの絶対値は、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD 及び 95%CI を用いて要約した。 薬力学の探索的評価項目は、主要評価項目について記載したように線形混合効果モデルにより解析した。 薬物動態： トラフ及び投与後の血漿中濃度は、測定時点ごと及び投与別に、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、標準誤差及び 95%CI を用いて要約した。 安全性及び忍容性： 安全性及び忍容性のデータ、すなわち臨床検査値、ECG パラメータ、バイタルサイン及び有害事象は、被験者番号別に一覧にし、投与及び投与期間別に記述的に要約した。

図 1.9-1. 試験デザイン（ID-078-109 試験）



EOS ： 試験終了
処方A：ダリドレキサント50 mg投与
処方B：プラセボ投与



PSG：睡眠ポリグラフ、SaO_2：酸素飽和度
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 9-1 改変

1.9.2 試験の結果

1.9.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.9.2.1.1 被験者の内訳

28 例が組み入れられ、2 つの投与シーケンス処方 AB 又は処方 BA（それぞれ 14 例）に無作為割付けされた。

26 例が治験薬投与を完了した（2 つの試験期ですべての投与を受けた）が、2 例は Period 1 中

に治験薬投与を中止した。

1 例（被験者[redacted]）は、ダリドレキサント投与後の Period 1 Night 1 の後に、SaO_2 が TST の 10%超にわたって 90%未満であったことにより治験薬投与を中止した。もう 1 例（被験者[redacted]）は、ダリドレキサント投与後の Period 1 Night 5 の後に、SaO_2 が連続 5 分を超えて 85%未満であったことにより治験薬投与を中止した。両被験者は Single-dose set 及び Multiple-dose set から除外された。

これらの治験薬投与中止例のいずれも治験実施計画書による治験中止とはみなされなかった（いずれも EOS 来院を実施した）（表 1.9-1）。したがって、28 例すべてが治験を完了した。これらの治験薬投与中止例のいずれも有害事象又は重篤な有害事象によるものではなく、盲検解除を必要としなかった。

表 1.9-1. 被験者の内訳及び中止の理由（ID-078-109 試験、All-treated set）

	全体 N = 28 n (%)
治験薬投与を 1 回以上受けた被験者	28 (100%)
治験薬投与を完了した被験者	26 (92.9%)
治験薬投与を中止した被験者	2 (7.1%)
治験薬投与中止の理由：	
Period 1 Night 5 の SaO_2 測定値が連続 5 分を超えて 85%未満	1 (3.6%)
PSG において SaO_2 が TST の 10%超にわたって 90%未満	1 (3.6%)
治験を完了した被験者	28 (100%)

%：被験者の割合、N：母集団全体の被験者数、n：当該状況の被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 10-1 改変

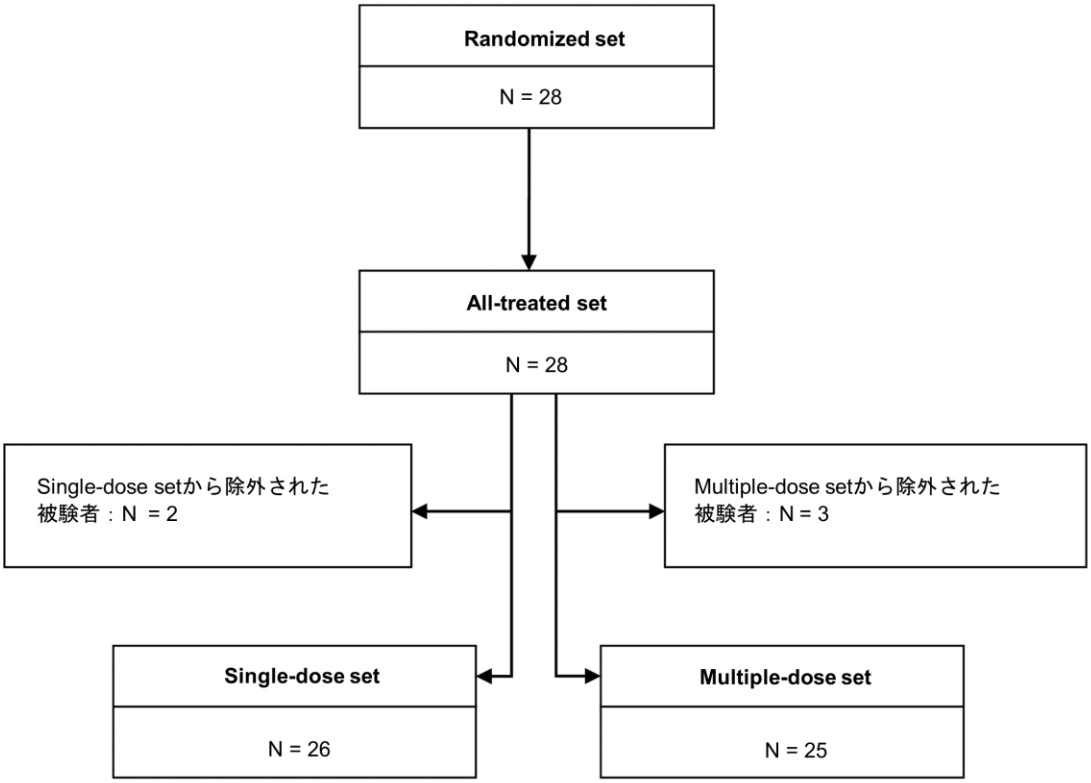
合計 28 例が All-treated set に含まれた（図 1.9-2）。

Single-dose set 及び Multiple-dose set からの除外に至った重大な治験実施計画書からの逸脱が 2 例（被験者[redacted] 及び[redacted]）に認められた。これらの逸脱は治験薬投与に関連し、治験薬投与中止の結果として Period 2 の Night 1 及び Night 5 が欠測となったことによる。

さらに、被験者[redacted] は、技術的問題により Period 2 Night 5 の SaO_2 データが評価不能であったため、Multiple-dose set から除外された。

したがって、Single-dose set には 26 例、Multiple-dose set には 25 例が含まれた（図 1.9-2）。

図 1.9-2. 解析対象集団（ID-078-109 試験）



N：被験者数
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 10-1 改変

1.9.2.1.2 人口統計学的特性

All-treated set における全体の人口統計学的パラメータを表 1.9-2 に要約した。

人口統計学的特性は、投与シーケンス AB と BA で、また各解析対象集団で類似していた。

All-treated set（N = 28）では 16 例（57.1%）が女性、12 例（42.9%）が男性であった。すべての被験者が白人であった。全体として、年齢の平均値は 64.0 歳（範囲：49～76 歳）、BMI の平均値は 25.8 kg/m^2（範囲：18.5～34.4 kg/m^2）であった。

クレアチニンクリアランスに基づく重度の腎機能障害を有する被験者及び modified Swiss Narcolepsy Scale 質問票に基づくナルコレプシーを有する被験者はいなかった。

All-treated set において、すべての被験者が mMRC 質問票、CAT 及び肺活量測定の結果に基づき、中等度の COPD と確定診断された。

28 例すべてが喫煙者（COPD 発現の主なリスク因子の 1 つとして知られている）であった。

Single-dose set から除外された被験者は男性 1 例及び女性 1 例で、さらに Multiple-dose set から除外された 1 例は男性であった。

表 1.9-2. 人口統計学的パラメータの記述統計量（ID-078-109 試験、All-treated set）

特性		統計量	全体 N = 28
性別	男性	n (%)	12 (42.9)
	女性	n (%)	16 (57.1)
年齢 (歳)		平均値 (SD)	64.0 (5.51)
		範囲	49 – 76
体重 [1)] (kg)		平均値 (SD)	73.34 (12.011)
		範囲	50.0 – 93.0
身長 (cm)		平均値 (SD)	168.8 (10.25)
		範囲	150 – 189
BMI (kg/m^2)		平均値 (SD)	25.81 (4.060)
		範囲	18.5 – 34.4

1) Screening Visit 1 に測定した体重
%：被験者の割合、BMI：体格指数、N：母集団全体の被験者数、n：当該状況の被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 10-2 改変

1.9.2.1.3 既往症及び合併症

All-treated set のうち 26 例がベースライン時に COPD とは別の合併症を呈していた。最もよく認められた合併症は動脈性高血圧症及び高コレステロール血症であった。

1 例で胆嚢摘出術が報告され、除外基準に該当したが、主要評価項目が薬物動態ではなかったため、本被験者は本試験に含まれた。

不眠障害の既往歴を有する被験者はいなかった。

1.9.2.1.4 前治療及び併用薬

3 件の前治療薬（終了日が初回投与前）が報告された。

- 急性咳嗽の治療のためのコデインリン酸塩水和物（被験者 [redacted]）
- 尿路感染の予防治療のための Fosfomycin trometamol（被験者 [redacted]）
- COPD の以前の治療のためのベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩水和物 吸入（被験者 [redacted]）

これらの治療はいずれも除外基準に該当しなかった。

初回投与時に継続していた併用薬は、すべて各被験者の継続中の COPD の治療のために用いられた。

1.9.2.2 薬物動態

測定時点ごとのダリドレキサントの血漿中濃度の平均値を図 1.9-3 に示した。

Night 1 の投与 9 時間後（Day 2 の朝）及び Night 5 の投与 9 時間後（Day 6 の朝）のダリドレキサントの血漿中濃度の算術平均（95%CI）は、それぞれ 488 ng/mL（426～551）及び 662 ng/mL

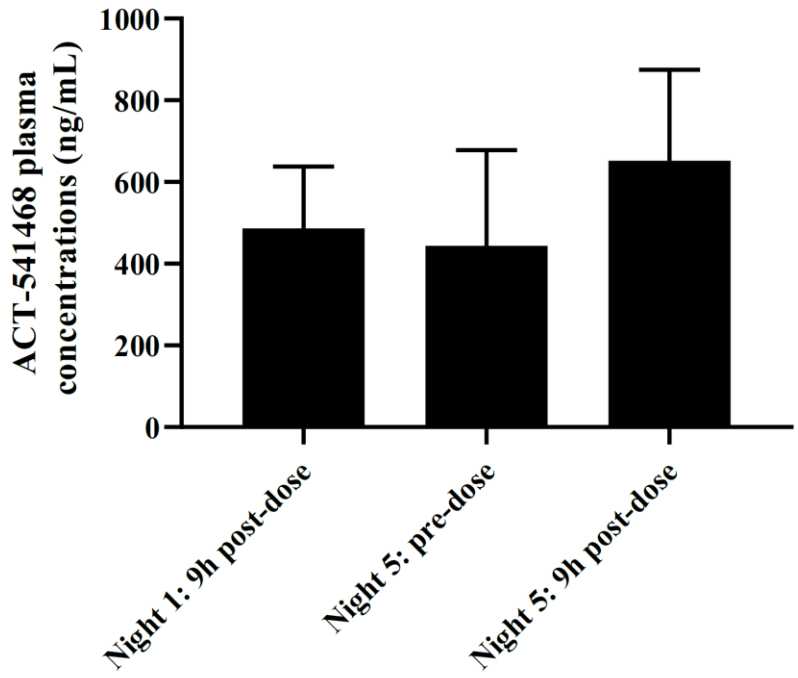
（568～755）であった。

Night 5 と Night 1 に得られた血漿中濃度の比較により、約 1.4（SD：0.3、範囲：0.9～2.0）の蓄積比が示された。

Night 5 の投与前に得られたトラフの血漿中濃度の算術平均（95%CI）は 441 ng/mL（345～537）であった。数例の被験者において、トラフの採血が誤って Day 5 の夜ではなく朝に行われた。その結果、測定されたトラフの血漿中濃度の平均値は治験実施計画書に従って採血された場合よりも高いと思われる。

被験者 [redacted] は Period 1 の初回投与後に誤って中止となったが、Night 2～Night 5 の投与を実施するために 11 日後に Period 1 Night 2 から本試験に再組み入れされ、Night 5 の投与前（夜）及び投与 9 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度はそれぞれ 462 ng/mL 及び 817 ng/mL であり、他の被験者で観察された値と同程度であった。

図 1.9-3. 測定時点ごとのダリドレキサントの血漿中濃度の平均値（SD）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-1

1.9.2.3 薬力学

1.9.2.3.1 主要評価項目

主要評価項目は、反復投与後のフィンガーパルスオキシメータ及び PSG で測定した TST 中の SaO_2 平均値とした。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中の SaO_2 の要約を表 1.9-3 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中の SaO_2 の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-4 に示した。

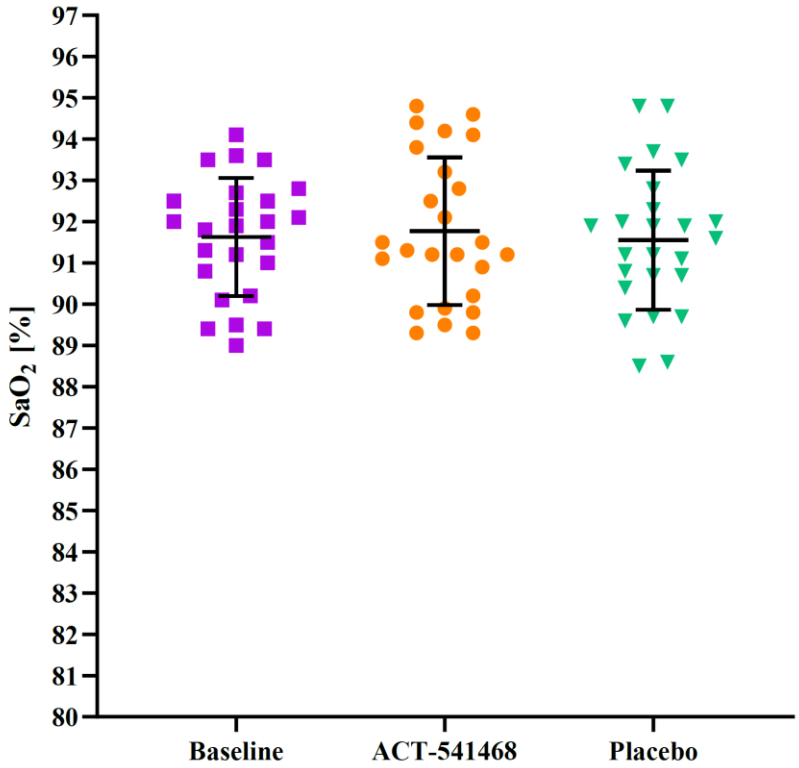
ベースライン時の TST 中の SaO_2 の平均値（95%CI）は 91.6%（91.0～92.2）であった。

表 1.9-3. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を反復投与後の TST 中の SaO_2 の平均値の要約（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ（単位）	統計量	処方 A N = 25	処方 B N = 25
TST 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	91.77	91.55
	算術平均の 95%CI	91.03, 92.51	90.86, 92.25

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-1 改変

図 1.9-4. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中の SaO_2 の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、SaO_2：酸素飽和度、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-2

TST 中の SaO_2 平均値に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用を表 1.9-4 に示した。

表 1.9-4. TST 中の SaO_2 平均値に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ（単位）	統計量	N = 25
TST 中の SaO_2 平均値（%）	n/miss	25/0
	差（処方 A – 処方 B）	0.18
	差の 90%CI	–0.21*, 0.57
	p 値	< 0.0001**

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
*CI の下限が–2.0%より大きい。
「ダリドレキサント – プラセボ」が–2%以下との帰無仮説のための片側 p 値を示した。
**有意水準 5%で統計学的に有意
CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-2 改変

TST 中の SaO_2 にダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：91.8%（91.0～92.5）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：91.6%（90.9～92.3）］との差は認められなかった。

プラセボとの投与差の平均値（90%CI）が 0.18%（–0.21～0.57）であることが示すように、ダリドレキサントは、TST 中の SaO_2 平均値に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（表 1.9-4）。90%CI の下限は、臨床的に意味があると考えられる最小減少値と規定された–2%より大きく、「ダリドレキサント – プラセボ」が–2%以下とした帰無仮説 H_0 は棄却された。

Multiple-dose set から除外された 3 例を含む All-treated set に基づく以下の 2 つの感度分析により、主解析の結果の妥当性が確認された。

- LOCF 及びランダムな欠測を適用した感度分析の結果、投与間の差は 0.11%（90%CI：–0.28～0.49）であった。
- 最大バイアスを適用した感度分析の結果、投与間の差は–0.30%（90%CI：–0.93～0.33）であった。

1.9.2.3.2 探索的評価項目

1.9.2.3.2.1 覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値の要約を表 1.9-5 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-5 に示した。

ベースライン時の覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値（95%CI）は、それぞれ

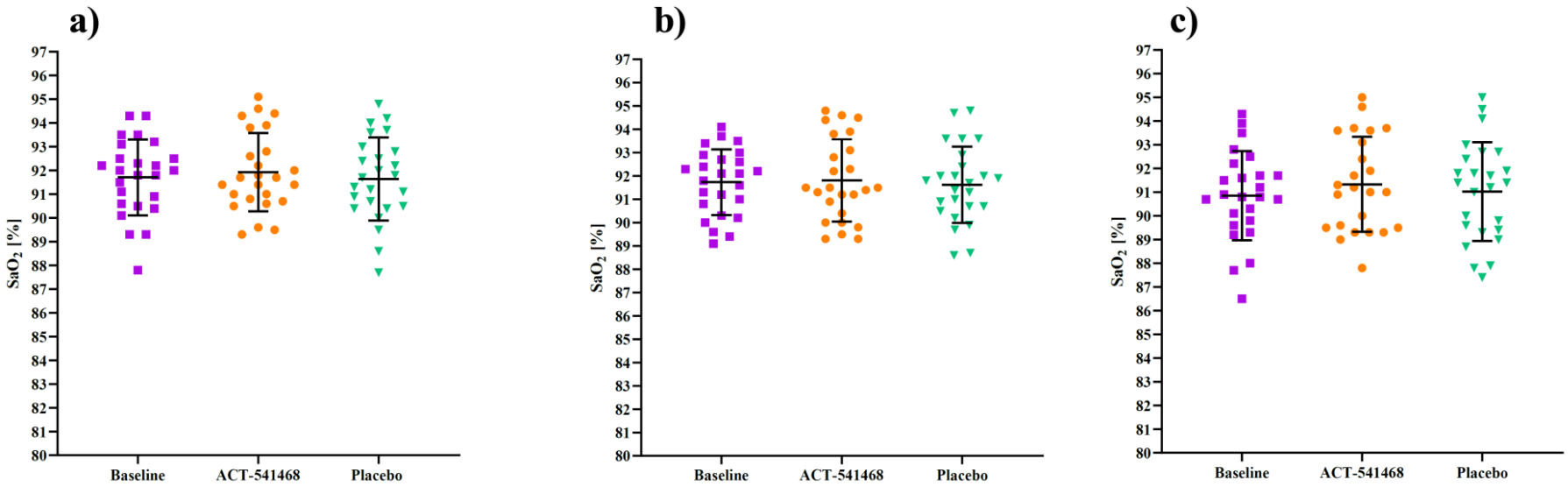
91.7%（91.1～92.4）、91.7%（91.2～92.3）及び 90.9%（90.1～91.6）であった。

表 1.9-5. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を反復投与後の覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値の要約（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 25	処方 B N = 25
覚醒時間中の SaO_2 の平均値 (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	91.92	91.64
	算術平均の 95%CI	91.24, 92.60	90.92, 92.36
non-REM 中の SaO_2 の平均値 (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	91.81	91.62
	算術平均の 95%CI	91.08, 92.54	90.95, 92.30
REM 中の SaO_2 の平均値 (%)	n/miss	24/1	25/0
	算術平均	91.33	91.02
	算術平均の 95%CI	90.49, 92.18	90.16, 91.88

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SaO_2：酸素飽和度
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-3 改変

図 1.9-5. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の a) 覚醒時間、b) non-REM 及び c) REM 中の SaO_2 の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SaO_2：酸素飽和度、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-3

覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用を表 1.9-6 に示した。

表 1.9-6. 覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 25
覚醒時間中の SaO_2 の平均値 (%)	n/miss	25/0
	差（処方 A – 処方 B）	0.25
	差の 90%CI	–0.18, 0.69
	p 値	0.3226
non-REM 中の SaO_2 の平均値 (%)	n/miss	25/0
	差（処方 A – 処方 B）	0.15
	差の 90%CI	–0.22, 0.52
	p 値	0.5022
REM 中の SaO_2 の平均値 (%)	n/miss	25/0
	差（処方 A – 処方 B）	0.40
	差の 90%CI	–0.20, 1.01
	p 値	0.2587

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SaO_2：酸素飽和度
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-4 改変

覚醒時間中に、ダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：91.9%（91.2～92.6）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：91.6%（90.9～92.4）］との差は認められず、投与差の平均値（90%CI）は 0.25%（–0.18～0.69）であった（表 1.9-6）。

non-REM 及び REM 中の結果も類似しており、反復投与後のダリドレキサントとプラセボとの投与差は認められなかった（表 1.9-6）。

1.9.2.3.2.2 SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の要約を表 1.9-7 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-6 に示した。

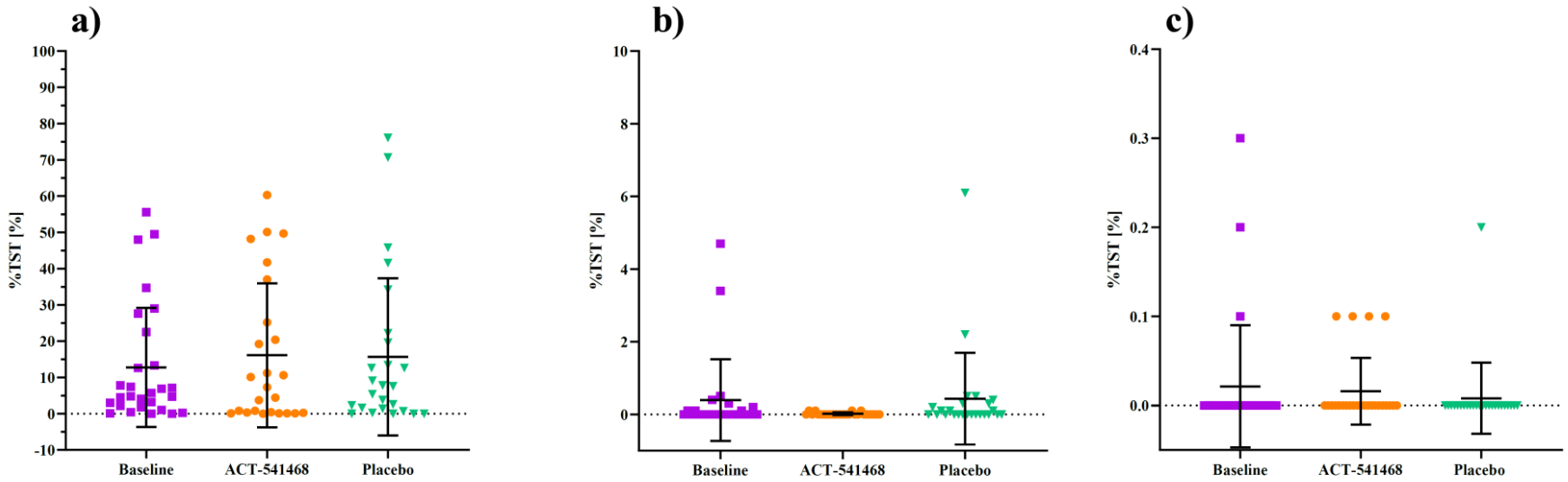
ベースライン時の SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の平均値（95%CI）は、それぞれ 13.7%（6.66～20.8）、0.39%（–0.07～0.86）及び 0.02%（–0.01～0.05）であった。

表 1.9-7. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を反復投与後の SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の要約（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 25	処方 B N = 25
TST (SaO_2 < 90%) (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	16.08	15.65
	算術平均の 95%CI	7.90, 24.26	6.70, 24.61
TST (SaO_2 < 85%) (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	0.27	0.43
	算術平均の 95%CI	0.07, 0.47	–0.09, 0.95
TST (SaO_2 < 80%) (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	0.02	0.01
	算術平均の 95%CI	0.00, 0.03	–0.01, 0.02

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-5 改変

図 1.9-6. ベースライン時並びにダリドレキサント及びプラセボを反復投与後の SaO_2 が a) 90%未満、b) 85%未満及び c) 80%未満の時間の TST に占める割合の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、SaO_2：酸素飽和度、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-4

SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用を表 1.9-8 に示した。

表 1.9-8. SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 25
TST (SaO_2 < 90%) (%)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	1.13
	差の 90%CI	–5.88, 8.13
	p 値	0.7852
TST (SaO_2 < 85%) (%)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–0.20
	差の 90%CI	–0.65, 0.25
	p 値	0.4575
TST (SaO_2 < 80%) (%)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	0.01
	差の 90%CI	–0.01, 0.02
	p 値	0.3867

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、
n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-6 改変

SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に関して、ダリドレキサント 50 mg 反復投与によるプラセボとの差は認められず、投与差の平均値（90%CI）は、それぞれ 1.13%（–5.88～8.13）、–0.20%（–0.65～0.25）及び 0.01%（–0.01～0.02）であった（表 1.9-8）。

1.9.2.3.2.3 夜間フェーズ中の SaO_2 並びに SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の要約を表 1.9-9 に示した。ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の要約を表 1.9-10 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-7 に示した。ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-8 に示した。

ベースライン時の TST、覚醒、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値（95%CI）は、それぞれ 91.7%（91.1～92.2）、91.7%（91.1～92.4）、91.8%（91.2～92.3）及び 90.9%（91.2～91.7）であった。全体として、SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の平均値（95%CI）は、それぞれ 13.5%（6.70～20.3）、0.38%（–0.07～0.83）及び 0.02%（–0.01～0.05）であった。

表 1.9-9. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を単回投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の要約（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 26	処方 B N = 26
TST 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	91.53	91.26
	算術平均の 95%CI	90.79, 92.26	90.36, 92.16
覚醒時間中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	91.69	91.32
	算術平均の 95%CI	91.01, 92.38	90.47, 92.16
non-REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	91.57	91.36
	算術平均の 95%CI	90.81, 92.32	90.48, 92.23
REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	26/0	24/2
	算術平均	91.17	90.66
	算術平均の 95%CI	90.33, 92.01	89.42, 91.90

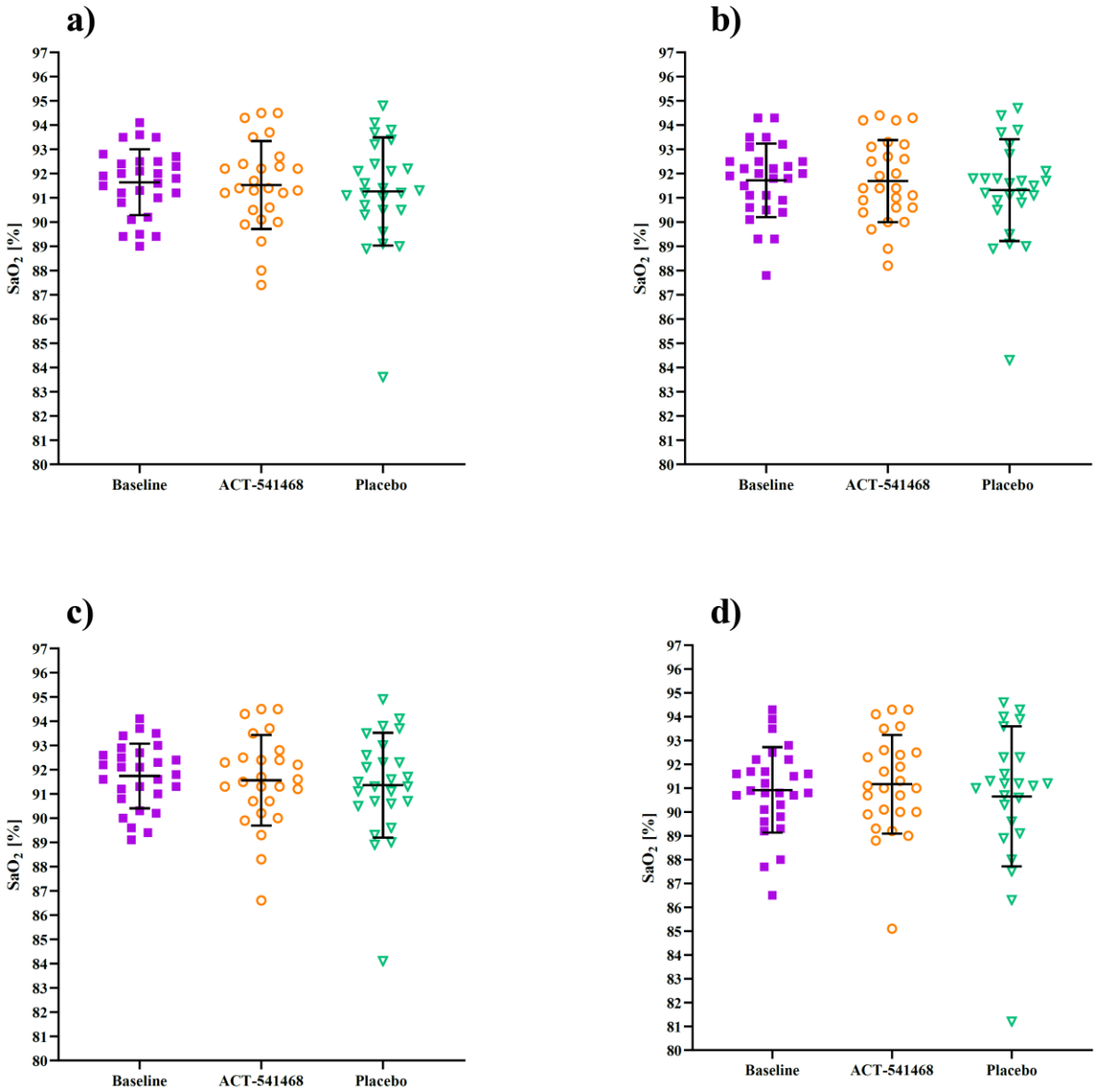
処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-7 改変

表 1.9-10. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を単回投与後の SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の要約（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 26	処方 B N = 26
TST (SaO_2 < 90%) (%)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	15.12	20.48
	算術平均の 95%CI	7.10, 23.14	9.65, 31.31
TST (SaO_2 < 85%) (%)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	0.63	2.68
	算術平均の 95%CI	0.01, 1.24	–2.32, 7.69
TST (SaO_2 < 80%) (%)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	0.13	0.63
	算術平均の 95%CI	–0.13, 0.39	–0.65, 1.91

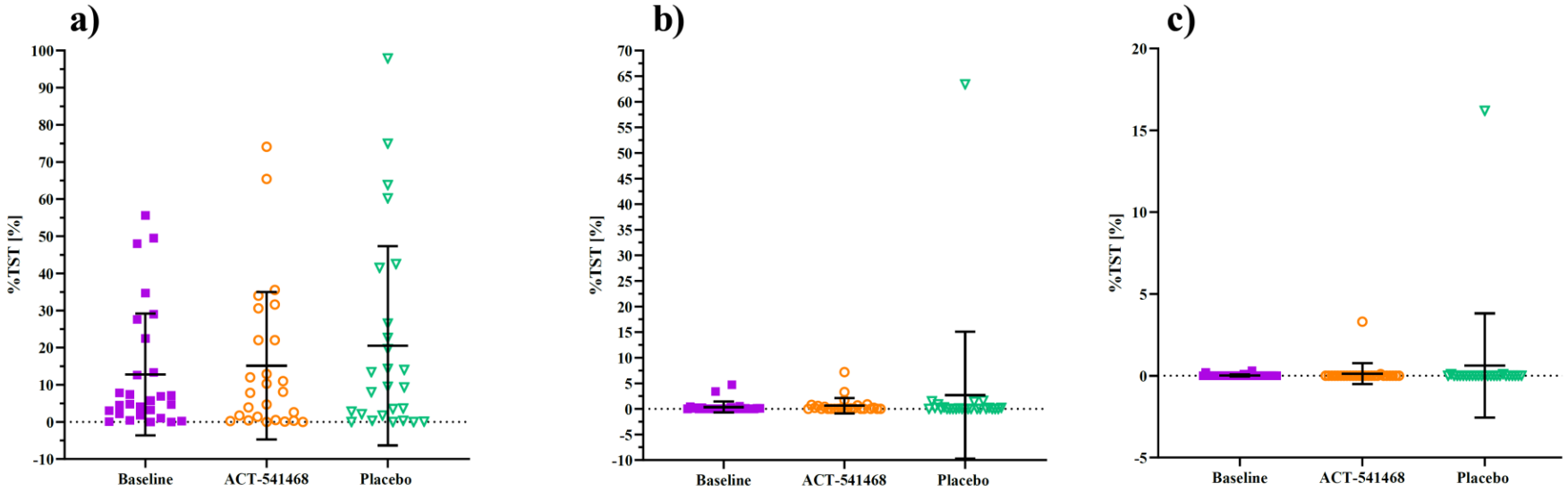
処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-8 改変

図 1.9-7. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の a) TST、b) 覚醒時間、c) non-REM 及び d) REM 中の SaO_2 の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 26）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SaO_2：酸素飽和度、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-5

図 1.9-8. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の SaO_2 が a) 90%未満、b) 85%未満及び c) 80%未満の時間の TST に占める割合の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 26）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、SaO_2：酸素飽和度、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-6

夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の平均値に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用を表 1.9-11 に示した。

SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用を表 1.9-12 に示した。

表 1.9-11. 夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）中の SaO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 26
TST 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	0.29
	差の 90%CI	–0.31, 0.88
	p 値	0.4151
覚醒時間中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	0.40
	差の 90%CI	–0.14, 0.94
	p 値	0.2161
non-REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	0.23
	差の 90%CI	–0.35, 0.82
	p 値	0.5002
REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	0.61
	差の 90%CI	–0.23, 1.45
	p 値	0.2244

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、
n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、
REM：急速眼球運動、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-9 改変

表 1.9-12. SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 26
TST (SaO_2 < 90%) (%)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–5.41
	差の 90%CI	–12.64, 1.81
	p 値	0.2122
TST (SaO_2 < 85%) (%)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–2.29
	差の 90%CI	–6.58, 2.00
	p 値	0.3691
TST（SaO_2 < 80%）（%）	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–0.56
	差の 90%CI	–1.65, 0.53
	p 値	0.3866

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、
n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-10 改変

TST 中の SaO_2 にダリドレキサント 50 mg 単回投与［算術平均（95%CI）：91.5%（90.8～92.3)］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：91.3%（90.4～92.2)］との差は認められず、投与差の平均値（90%CI）は 0.29%（–0.31～0.88）であった（表 1.9-11)。

覚醒時間、non-REM 及び REM 中の結果も類似しており、単回投与後のダリドレキサントとプラセボに投与差は認められなかった（表 1.9-11)。

SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に関して、ダリドレキサント 50 mg 単回投与によるプラセボとの差は認められず、投与差の平均値（90%CI）は、それぞれ–5.41%（–12.6～1.81)、–2.29%（–6.58～2.00）及び–0.56%（–1.65～0.53）であった（表 1.9-12)。

1.9.2.3.2.4 TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中の AHI の要約を表 1.9-13 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中の AHI の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-9 に示した。

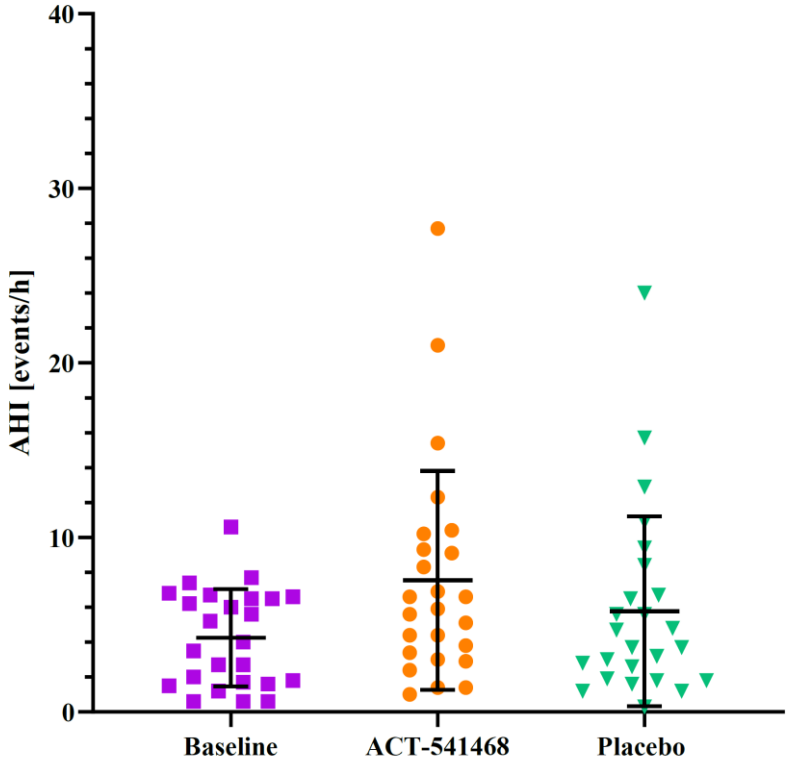
ベースライン時の TST 中の AHI の平均値（95%CI）は 4.25 回／h（3.10～5.40）であった。

表 1.9-13. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を反復投与後の TST 中の AHI の要約（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 25	処方 B N = 25
TST 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	7.54	5.76
	算術平均の 95%CI	4.95, 10.13	3.52, 8.00

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-11 改変

図 1.9-9. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中の AHI の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、AHI：無呼吸低呼吸指数、N：投与を受けた被験者数、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-7

TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用を表 1.9-14 に示した。

表 1.9-14. TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 25
TST 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	1.81
	差の 90%CI	0.85, 2.77
	p 値	0.0036

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-12 改変

TST 中の AHI について、ダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：7.54 回／h（4.95～10.1）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：5.76 回／h（3.52～8.00）］とのわずかな差が認められ、投与差の平均値（90%CI）は 1.81 回／h（0.85～2.77）であった（表 1.9-14）。

1.9.2.3.2.5 TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の TST 中の AHI の要約を表 1.9-15 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の TST 中の AHI の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-10 に示した。

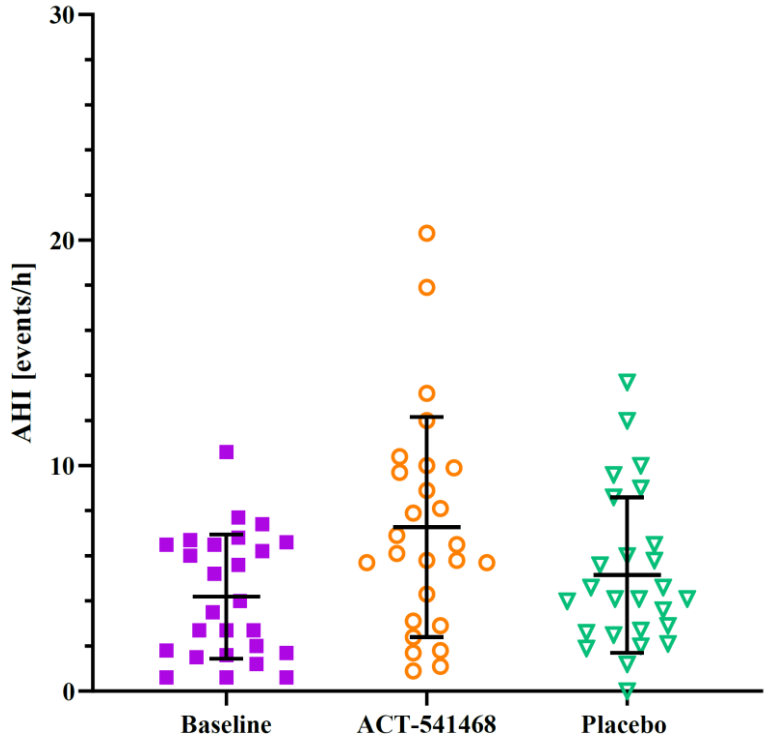
ベースライン時の TST 中の AHI の平均値（95%CI）は 4.19 回／h（3.08～5.30）であった。

表 1.9-15. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を単回投与後の TST 中の AHI の要約（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 26	処方 B N = 26
TST 中の AHI (回／h)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	7.27	5.15
	算術平均の 95%CI	5.30, 9.24	3.75, 6.54

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-13 改変

図 1.9-10. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の TST 中の AHI の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 26）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、AHI：無呼吸低呼吸指数、N：投与を受けた被験者数、SD：標準偏差、
TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-8

TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用を表 1.9-16 に示した。

表 1.9-16. TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 26
TST 中の AHI (回／h)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	2.16
	差の 90%CI	0.79, 3.54
	p 値	0.0126

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、
N：投与を受けた被験者数、n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、
TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-14 改変

TST 中の AHI について、ダリドレキサント 50 mg 単回投与［算術平均（95%CI）：7.27 回／h（5.30～9.24）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：5.15 回／h（3.75～6.54）］との差はわずか

であり、投与差の平均値（90%CI）は 2.16 回／h（0.79～3.54）であった（表 1.9-16）。

1.9.2.3.2.6 夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間の要約を表 1.9-17 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-11 に示した。

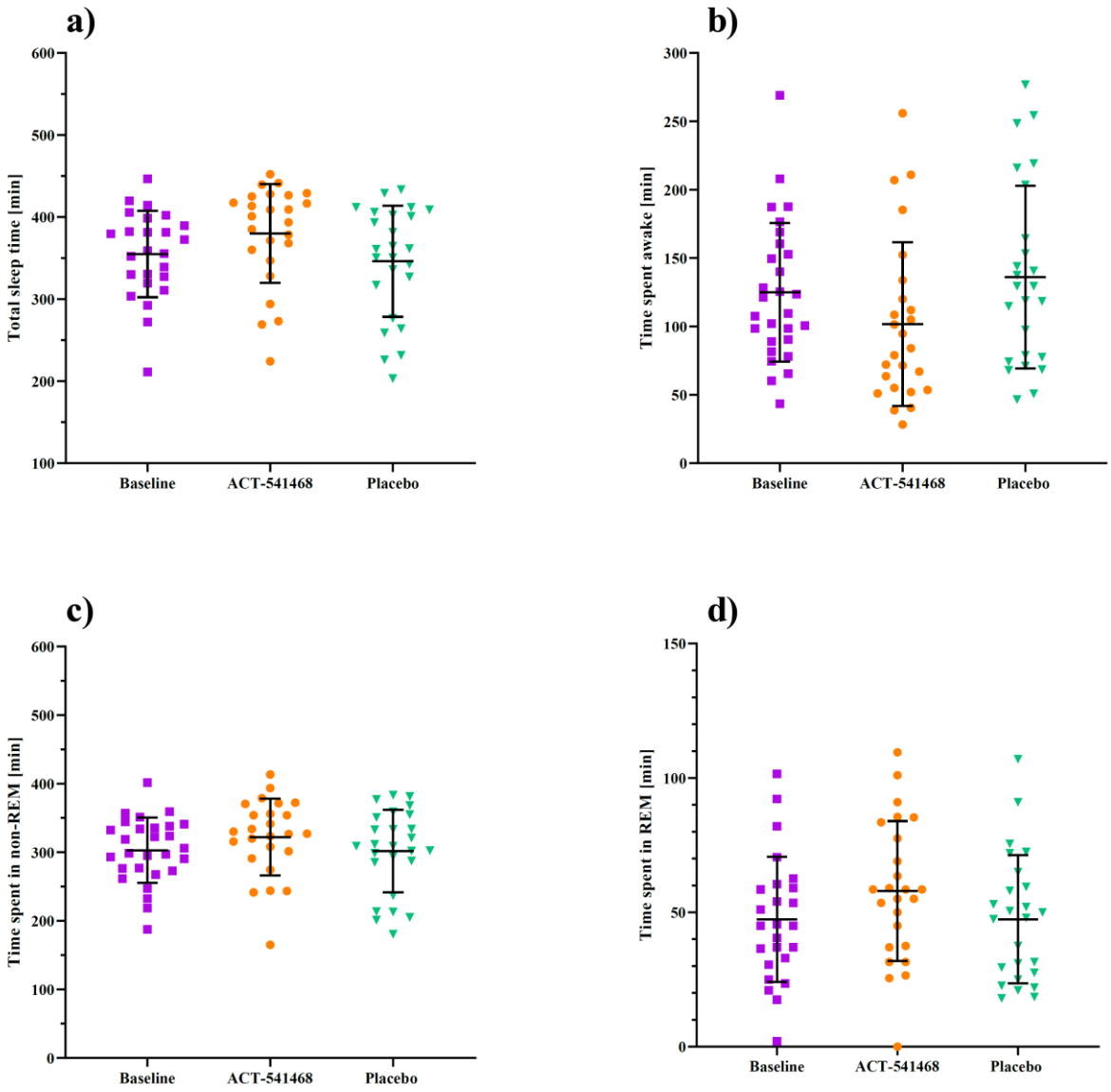
ベースライン時の TST、覚醒、non-REM 及び REM の持続時間の平均値（95%CI）は、それぞれ 355 分（333～377）、123 分（102～145）、308 分（288～327）及び 47.4 分（37.8～57.0）であった。

表 1.9-17. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を反復投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間の要約（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 25	処方 B N = 25
TST (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	379.98	346.02
	算術平均の 95%CI	355.07, 404.90	318.10, 373.93
総覚醒時間 (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	101.71	136.09
	算術平均の 95%CI	77.03, 126.40	108.49, 163.69
総 non-REM 時間 (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	322.05	298.59
	算術平均の 95%CI	298.96, 345.14	274.27, 322.90
総 REM 時間 (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	57.93	47.43
	算術平均の 95%CI	47.20, 68.66	37.60, 57.26

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-15 改変

図 1.9-11. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の a) TST、b) 覚醒時間、c) non-REM 及び d) REM の持続時間の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、non-REM：非急速眼球運動、
REM：急速眼球運動、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-9

夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用を表 1.9-18 に示した。

表 1.9-18. 夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 25
TST (分)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	33.17
	差の 90%CI	8.62, 57.71
	p 値	0.0298
総覚醒時間 (分)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–33.57
	差の 90%CI	–58.01, –9.12
	p 値	0.0275
総 non-REM 時間 (分)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	23.00
	差の 90%CI	2.00, 43.99
	p 値	0.0733
総 REM 時間 (分)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	10.17
	差の 90%CI	–0.49, 20.83
	p 値	0.1157

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、
n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-16 改変

TST について、ダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：380 分（355～405）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：346 分（318～374）］との差が認められ、投与差の平均値（90%CI）は 33.2 分（8.62～57.7）であった（表 1.9-18）。

覚醒時間、non-REM 及び REM についての結果は類似しており、反復投与後のダリドレキサントとプラセボとの投与差が認められたが、non-REM 及び REM については、その程度は比較的小さかった（表 1.9-18）。

1.9.2.3.2.7 夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間の要約を表 1.9-19 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-12 に示した。

ベースライン時の TST、覚醒、non-REM 及び REM の持続時間の平均値（95%CI）は、それぞれ 355 分（334～376）、123 分（102～144）、306 分（287～325）及び 49.2 分（39.2～59.2）であ

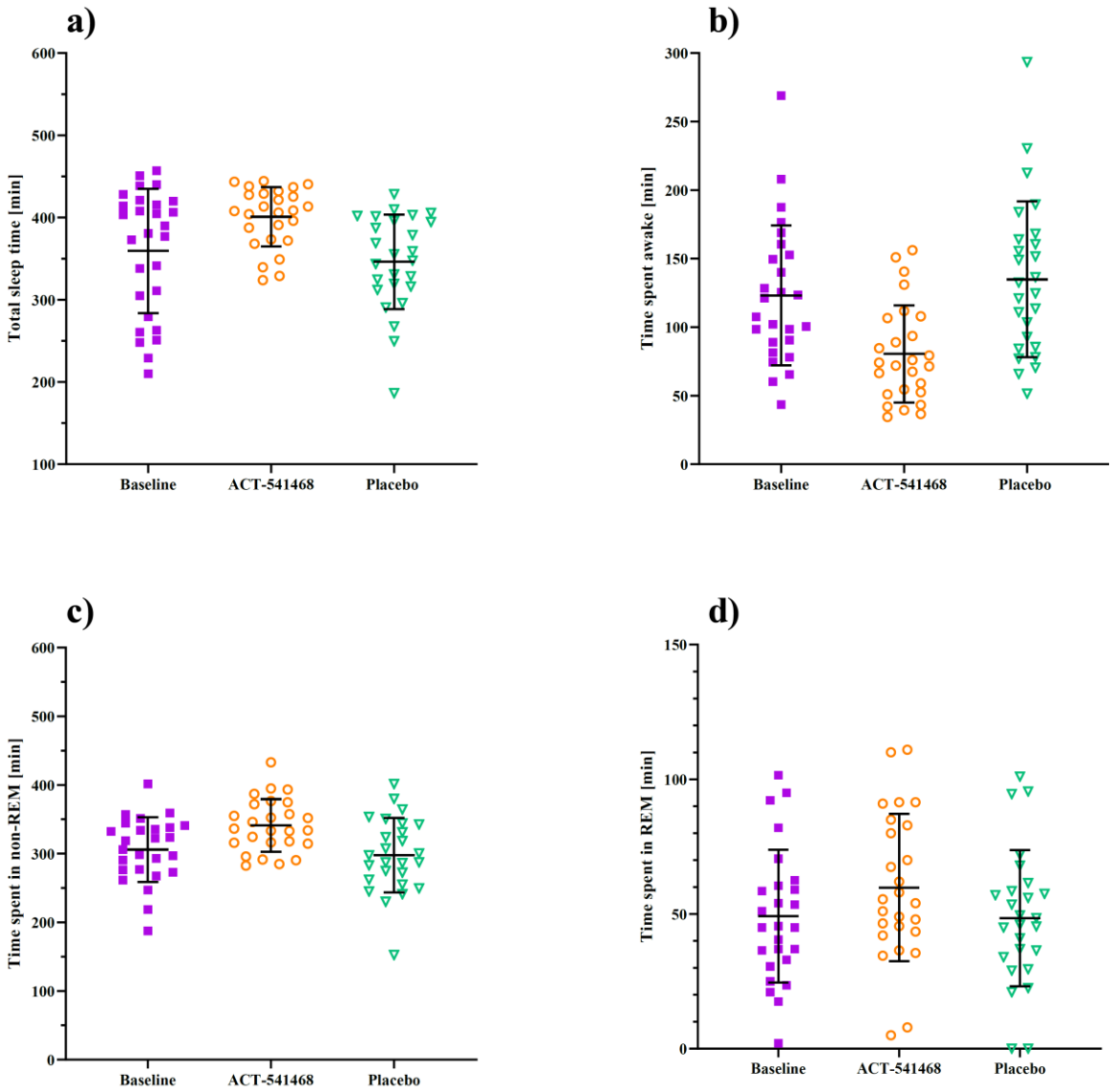
った。

表 1.9-19. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を単回投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間の要約（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 26	処方 B N = 26
TST (分)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	400.82	346.26
	算術平均の 95%CI	386.27, 415.37	323.05, 369.47
総覚醒時間 (分)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	80.47	134.88
	算術平均の 95%CI	66.13, 94.80	111.92, 157.84
総 non-REM 時間 (分)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	341.02	297.80
	算術平均の 95%CI	325.51, 356.53	275.95, 319.66
総 REM 時間 (分)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	59.80	48.46
	算術平均の 95%CI	48.76, 70.84	38.25, 58.67

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-17 改変

図 1.9-12. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の a) TST、b) 覚醒時間、c) non-REM 及び d) REM の持続時間の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 26）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-10

夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用を表 1.9-20 に示した。

表 1.9-20. 夜間フェーズ（TST、覚醒、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 26
TST (分)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	55.28
	差の 90%CI	36.77, 73.79
	p 値	< 0.0001
総覚醒時間 (分)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–55.07
	差の 90%CI	–73.67, –36.47
	p 値	< 0.0001
総 non-REM 時間 (分)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	43.39
	差の 90%CI	28.01, 58.77
	p 値	< 0.0001
総 REM 時間 (分)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	11.89
	差の 90%CI	4.11, 19.67
	p 値	0.0152

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、
n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、
REM：急速眼球運動、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-18 改変

TST について、ダリドレキサント 50 mg 単回投与［算術平均（95%CI）：401 分（386～415）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：346 分（323～369）］との差が認められ、投与差の平均値（90%CI）は 55.3 分（36.8～73.8）であった（表 1.9-20）。

覚醒時間、non-REM 及び REM についての結果は類似しており、単回投与後にダリドレキサントとプラセボとの投与差が認められた（表 1.9-20）。

1.9.2.3.2.8 客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）の要約を表 1.9-21 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-13 に示した。

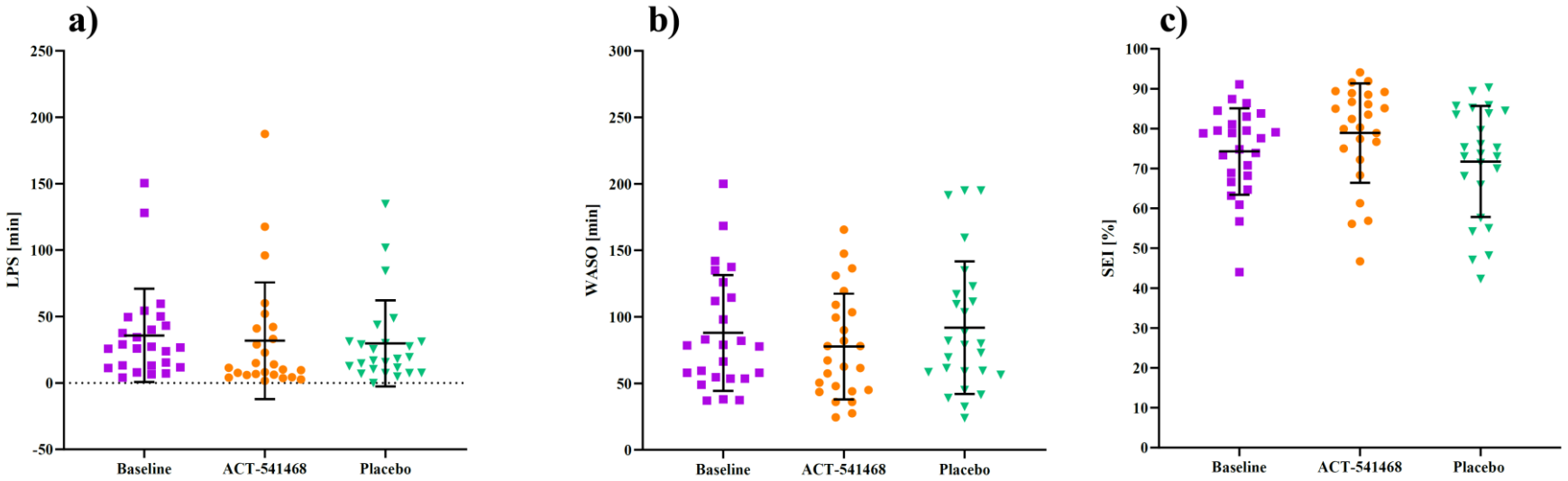
ベースライン時の LPS、WASO 及び SEI の平均値（95%CI）は、それぞれ 35.8 分（21.3～50.3）、88.0 分（70.0～106）及び 74.3%（69.8～78.7）であった。

表 1.9-21. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を反復投与後の客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）の要約（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 25	処方 B N = 25
LPS (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	31.68	29.67
	算術平均の 95%CI	13.54, 49.81	16.31, 43.03
WASO (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	77.75	94.62
	算術平均の 95%CI	61.38, 94.12	74.40, 114.84
SEI (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	78.88	71.76
	算術平均の 95%CI	73.74, 84.03	66.01, 77.51

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-19 改変

図 1.9-13. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の a) LPS、b) WASO 及び c) SEI の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、LPS：持続入眠潜時、N：投与を受けた被験者数、SD：標準偏差、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-11

客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用を表 1.9-22 に示した。

表 1.9-22. 客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の作用（ID-078-109 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	N = 25
LPS (分)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	3.06
	差の 90%CI	–16.94, 23.06
	p 値	0.7956
WASO (分)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–15.33
	差の 90%CI	–34.69, 4.03
	p 値	0.1879
SEI (%)	n/miss	25/0
	差 (処方 A – 処方 B)	6.96
	差の 90%CI	1.86, 12.06
	p 値	0.0284

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-20 改変

LPS について、ダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：31.7 分（13.5～49.8）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：29.7 分（16.3～43.0）］との差は認められず、投与差の平均値（90%CI）は 3.06 分（–16.9～23.1）であった（表 1.9-22）。

WASO についての結果は類似しており、反復投与後のダリドレキサントとプラセボとの投与差は認められなかったが、SEI については投与差が認められた（表 1.9-22）。

1.9.2.3.2.9 客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）の要約を表 1.9-23 に示した。

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.9-14 に示した。

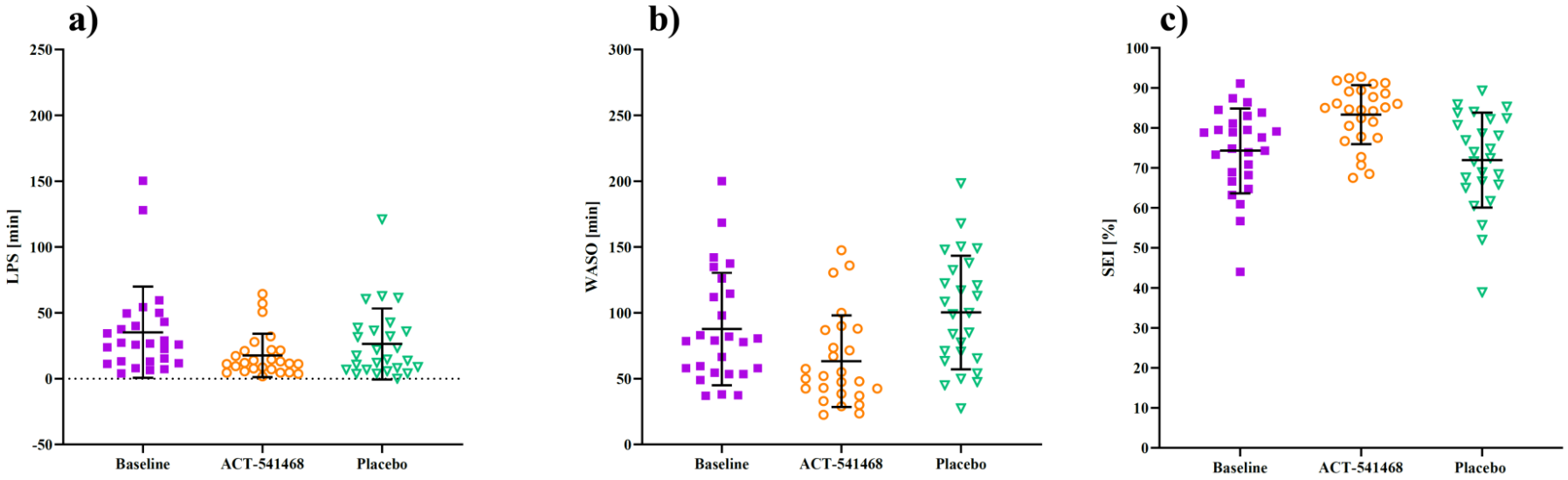
ベースライン時の LPS、WASO 及び SEI の平均値（95%CI）は、それぞれ 35.3 分（21.4～49.3）、87.7 分（70.4～105）及び 74.3%（70.0～78.6）であった。

表 1.9-23. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）を単回投与後の客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）の要約（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	処方 A N = 26	処方 B N = 26
LPS (分)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	17.65	26.35
	算術平均の 95%CI	10.97, 24.34	15.43, 37.26
WASO (分)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	63.17	100.25
	算術平均の 95%CI	49.13, 77.22	82.84, 117.66
SEI (%)	n/miss	26/0	26/0
	算術平均	83.28	71.97
	算術平均の 95%CI	80.29, 86.27	67.18, 76.76

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、
n：パラメータに該当する被験者数、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-21 改変

図 1.9-14. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の a) LPS、b) WASO 及び c) SEI の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 26）（ID-078-109 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、LPS：持続入眠潜時、N：投与を受けた被験者数、SD：標準偏差、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Figure 11-12

客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用を表 1.9-24 に示した。

表 1.9-24. 客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の作用（ID-078-109 試験、Single-dose set）

パラメータ（単位）	統計量	N = 26
LPS (分)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–8.52
	差の 90%CI	–17.04, 0.01
	p 値	0.1002
WASO (分)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	–38.01
	差の 90%CI	–51.98, –24.05
	p 値	< 0.0001
SEI (%)	n/miss	26/0
	差 (処方 A – 処方 B)	11.45
	差の 90%CI	7.58, 15.33
	p 値	< 0.0001

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、miss：両方の投与で欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：少なくとも一方の投与で入手可能なデータを有する被験者数、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 11-22 改変

LPS について、ダリドレキサント 50 mg 単回投与［算術平均（95%CI）：17.7 分（11.0～24.3）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：26.4 分（15.4～37.3）］との差は認められず、投与差の平均値（90%CI）は–8.52 分（–17.0～0.01）であった（表 1.9-24）。

WASO 及び SEI については、ダリドレキサント 50 mg 単回投与［算術平均（95%CI）：それぞれ 63.2 分（49.1～77.2）及び 83.3%（80.3～86.3）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：それぞれ 100 分（82.8～118）及び 72.0%（67.2～76.8）］との差が認められ、投与差の平均値（90%CI）は、それぞれ–38.0 分（–52.0～–24.1）及び 11.5%（7.58～15.3）であった（表 1.9-24）。

1.9.2.4 安全性

1.9.2.4.1 治験薬の曝露量

28 例が本試験に組み入れられ、被験者 [redacted] を除いて、無作為割付け表及び治験実施計画書に従って治験薬を投与された。

28 例がダリドレキサントを投与された。27 例（Period 1 Night 5 の後に中止した被験者 [redacted] を含む）が 5 日間ダリドレキサントの投与を受け、1 例（被験者 [redacted]）は Period 1 Night 1 の後に中

止したため 1 回のみダリドレキサントの投与を受けた。

1.9.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

被験者[redacted]は、肩腕症候群の悪化に対する治療として Period 2 Night 1 の朝（夜の投与前）にメタミゾールナトリウム、その翌日にイブプロフェンを投与された。

試験期間中に投与された他のすべての併用薬は、治験薬初回投与前に開始された。

1.9.2.4.3 有害事象

1.9.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

全体として、被験者の 53.6%（15/28 例）に 18 件の TEAE が報告された（ダリドレキサント投与後の 9 例に 10 件、プラセボ投与後の 7 例に 8 件が報告された）（表 1.9-25）。

有害事象に関連した治験薬投与中止及び治験中止はなかった。試験期間中に報告された死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

最も多く報告された TEAE は、胃腸炎、上咽頭炎及び頭痛であった。

上咽頭炎はダリドレキサント投与後の 7.1%（2/28 例）に報告されたが、胃腸炎及び頭痛はいずれもプラセボ投与後の 7.7%（2/26 例）に発現した。治験担当医師はこれらの有害事象を軽度と報告し、1 件の頭痛（プラセボ投与後）を除き、治験薬投与との関連なしと判断した。

他のすべての有害事象は 1 例にのみ発現した。ダリドレキサント投与後に報告された有害事象のうち、疲労、呼吸困難及び口内乾燥は、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。

疲労は軽度の日中の疲労として報告され、Period 1 の初回投与の翌日から同じ Period の最終投与の翌日まで継続した。

中等度の呼吸困難（15 分間）の重大なエピソードが Period 2 のダリドレキサント最終投与の 1 時間 45 分後（Night 5）に報告された。本被験者（被験者[redacted]）については、ダリドレキサント反復投与後の TST が、治験実施施設で過ごした他のすべての夜の平均と比較して短かった（294 分 vs 約 380 分）。特に、Period 2 Night 5 の TST 中の SaO_2 及び SaO_2 が 90%未満の時間の TST に占める割合はベースラインと類似しており（それぞれ 89.9% vs 89.4%及び 41.7% vs 49.5%）、臨床的に意味のある飽和度低下は認められなかった。

口内乾燥は中等度と報告され、Period 1 の 4 回目のダリドレキサント投与後に発現した。本事象は同じ Period の最終投与の翌日に回復した。

いくつかの血液生化学的パラメータの臨床的に意味のある異常値に基づいて、軽度の脱水が EOS 時に被験者[redacted]に報告された。本事象は治験薬投与との関連なしと判断され、安全性フォローアップの電話連絡の時点で回復していた。

表 1.9-25. 治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合（ID-078-109 試験、All-treated set）

	処方 A N = 28			処方 B N = 26			全体 N = 28		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1 件以上の有害事象が発現した被験者数		9	32.1		7	26.9		15	53.6
有害事象の件数	10			8			18		
胃腸炎	-	-	-	2	2	7.7	2	2	7.1
上咽頭炎	2	2	7.1	-	-	-	2	2	7.1
頭痛	-	-	-	2	2	7.7	2	2	7.1
尿路感染	1	1	3.6	-	-	-	1	1	3.6
関節痛	-	-	-	1	1	3.8	1	1	3.6
背部痛	1	1	3.6	-	-	-	1	1	3.6
関節腫脹	-	-	-	1	1	3.8	1	1	3.6
頚腕症候群	1	1	3.6	-	-	-	1	1	3.6
複視	1	1	3.6	-	-	-	1	1	3.6
口内乾燥	1	1	3.6	-	-	-	1	1	3.6
疲労	1	1	3.6	-	-	-	1	1	3.6
ゴム過敏症	-	-	-	1	1	3.8	1	1	3.6
脱水	1	1	3.6	-	-	-	1	1	3.6
呼吸困難	1	1	3.6	-	-	-	1	1	3.6
そう痒症	-	-	-	1	1	3.8	1	1	3.6

処方 A：ダリドレキサント 50 mg、処方 B：プラセボ
%：被験者の割合、AEs：有害事象の件数、N：該当する群の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.4.2.1 Table 12-1 改変

1.9.2.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象

試験期間中に発現した死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象はなかった。

1.9.2.4.5 臨床検査

1.9.2.4.5.1 血液学的検査

投与後の各測定時点及び EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、要約統計量の検討からは、試験期間中の血液学的パラメータの平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

数例の被験者において 1 つ以上の血液学的パラメータが正常範囲外であった。これらの検査結果は偶発的なものであり、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外であった血液学的

検査結果に関連する有害事象は報告されなかったことから、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.9.2.4.5.2 血液生化学的検査

投与後の各測定時点及び EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、要約統計量の検討からは、全試験期間中の血液生化学的パラメータの平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

数例の被験者において 1 つ以上の血液生化学的パラメータが正常範囲外であった。これらの検査結果は偶発的なものであり、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外であった血液生化学的検査結果に関連する有害事象は、被験者[redacted]が EOS 時に呈したナトリウム、クロール、カルシウム及びタンパク質の臨床的に意味のある値を除き報告されなかったことから、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.9.2.4.5.3 尿検査

尿検査の結果は原資料にのみ記録されている。正常範囲外であった尿検査結果に関連する有害事象は報告されなかったことから、治験担当医師により臨床的な意味があると判断された尿検査結果はなかった。

1.9.2.4.6 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

1.9.2.4.6.1 バイタルサイン

投与後の各測定時点及び EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、要約統計量の検討からは、試験期間中の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数の平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

数例の被験者において 1 つ以上のバイタルサインパラメータが正常範囲外であり、主に収縮期血圧と拡張期血圧が高かった。これらの検査結果は主としてベースラインの状態（高血圧の既往歴）に関連しており、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外であったバイタルサイン検査結果に関連する有害事象は報告されなかったことから、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.9.2.4.6.2 体重

試験期間を通して体重又は BMI に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

1.9.2.4.6.3 心電図

投与後の各測定時点及び EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、要約統計量の検討からは、試験期間中の ECG パラメータの平均値に及ぼすダリドレキサント投与の

影響は認められなかった。

全体として、被験者の 14.3%（4/28 例）に 8 件の治験薬投与下で発現した ECG 異常が認められた。そのうち 3 件はダリドレキサント投与後に発現した（左室肥大、P 波異常及び心室性期外収縮）。ECG 異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、8 件の治験薬投与下で発現した 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。

1.9.2.4.6.4 身体検査

身体検査異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された身体検査異常はなかった。

1.9.2.4.6.5 コロンビア自殺重症度評価尺度

C-SSRS を使用して評価した結果、自殺念慮及び自殺行動は認められなかった。

1.9.3 結論

- 中等度の COPD 患者における TST 中の SaO_2 の平均値に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与の臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- non-REM 及び REM 中での、SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合及び TST 中の AHI において、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与は意味のある影響を示さなかった。
- 客観的睡眠パラメータについて、ダリドレキサント単回投与後及び反復投与後のいずれも、SEI は増加し、WASO は減少した。対照的に、LPS は単回投与後にのみ減少した。
- ダリドレキサント単回投与及び反復投与により TST が延長した。したがって、non-REM 及び REM も延長したが、その程度は比較的小さかった。
- ダリドレキサントの血漿中濃度は以前の試験のデータと類似していた。
- 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び ECG データにより評価した結果、中等度の COPD 患者におけるダリドレキサントは安全であり、忍容性は良好であった。