1.10 ID-078-110 試験（モジュール 5.3.4.2.2）

1.10.1 試験方法

治験の標題	軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸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作用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 1 施設：ドイツ		
治験期間	2019 年 3 月 6 日～2019 年 11 月 5 日	臨床試験の相	1
目的	主要目的： • 軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者を対象に呼吸機能に及ぼすダリドレキサントの作用を評価する。 探索的目的： • 軽度から中等度の OSA 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。 • 軽度から中等度の OSA 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。 • 軽度から中等度の OSA 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、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2-way 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 1.10-1 に示した。 スクリーニング評価は Period 1 の 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）に実施された。スクリーニングは 2 回の来院から構成された。 •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」日誌を受け取り、夜間睡眠ポリグラフ（PSG）を実施する 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 1 の評価で選択基準に該当し、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 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、適格である場合、8 時間の PSG 記録／酸素飽和度（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。被験者は翌朝治験実施施設から退院し		

	た。 Study periods： 各被験者は 2 つの study period に参加することとした。いずれの study period 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。 被験者は一方の study period にダリドレキサント 50 mg（処方 A）、他方の study period にプラセボ（処方 B）を投与されるものとした。 両 study period 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。 最終的な適格性検査の後、Period 1 の Day 1 に、被験者は 2 つの投与順序（AB 又は BA）の一方に 1：1 の比（1 つの投与につき 14 例）で無作為割付けされた。 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 分前に治験実施施設で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 及び無呼吸低呼吸指数（AHI）のデータを評価した。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、治験薬服用、就寝時刻、全就床時間、有害事象及び sleep quality と daytime alertness の視覚的アナログ尺度（VAS）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、治験薬服用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 study period 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要件は Day 1 と同じであった。 Day 6 の朝、Night 5 の SaO_2 及び AHI のデータを評価した。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 study period の間には 1～2 週間の in-between period（前の study period の EOP から次の study period の Day 1 まで）を設けた。 当初の治験実施計画書では、両 study period の Day 2 又は Period 1

	の Day 6 に以下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になっていた。 • TST 中の AHI がベースライン（夜間 PSG スクリーニング）と比較して 10 回／h 超増加及び／又は非無呼吸時の SaO_2 の平均値が連続 5 分を超えて 85%未満及び／又は TST 中の非無呼吸時の SaO_2 の平均値がベースライン（夜間 PSG スクリーニング）から 4%超低下 • Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が 500 ms 超、又は当該 study period の初回投与後にベースライン［Day 1 の投与前の心電図（ECG）評価］と比較して 60 ms 超増加 OSA 患者では、AHI の増加は SaO_2 の低下を伴う場合にのみ安全上の懸念となる。したがって、治験実施計画書第 2 版以降、以下のいずれかが認められた場合に治験薬投与を中止することとした。 • TST 中の AHI がベースライン（夜間 PSG スクリーニング）と比較して 10 回／h 超増加、かつ TST 中の非無呼吸時の SaO_2 の平均値がベースラインから 4%超（絶対値）低下 • 非無呼吸時の SaO_2 の平均値が連続 5 分を超えて 85%未満 • QTcF が 500 ms 超、又は当該 study period の初回投与後にベースライン（Day 1 の投与前の ECG 評価）と比較して 60 ms 超増加 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 電話による安全性フォローアップ時に、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 study period の Day 1 の午後から翌朝まで（Night 1 中）及び Day 5 の午後から翌朝まで（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（重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、2 つの study period 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組み入れられ、治験薬投与を 1 回以上受けた。 このうち 3 例が治験薬投与を中止したが、他の 25 例は治験を完了し、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、治験薬投与を受けた 28 例に基づき、主要評価項目の解析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、被験者が理解できる言語で記載された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 18 歳以上の男女 • スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.0～35.0 kg/m^2 の者 • 被験者が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 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、男女いずれについても QTcF が 450 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から少なくとも 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］ • 睡眠障害国際分類（International Classification of Sleep Disorders）による OSA の既往歴があり、過去 3 年以内に OSA 診断に関連して睡眠検査室で確定診断された者 • OSA 診断の間に軽度から中等度の OSA と判定され、夜間 PSG スクリーニングで確定診断され、AHI の範囲が 5 回／h 以上 30 回／h 未満と規定された者 • 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、ヘルニア切開術及び胆嚢摘出術は許容するが、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） • 夜間に覚醒して喫煙するタバコ使用者、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 • 覚醒反応を伴う周期性四肢運動（過去 3 年以内の既往歴として、又は夜間 PSG スクリーニング中）が 10 回／h 超認められる者 • 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 • 慢性閉塞性肺疾患（Global Initiative for Obstructive Lung Disease に

	よる）のような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 • OSA のための外科的介入の既往歴を有する者（鼻の手術は除く） • 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 • 糖化ヘモグロビンが 8%超の糖尿病患者 • 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 • OSA 治療のために持続陽圧呼吸装置又は歯科装置を必要とする者 • 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［重度の不眠障害（睡眠時間 5 時間未満）、覚醒指数 10 回／h 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］ • 覚醒時間中の SaO_2 が 90%未満、又は非無呼吸時の SaO_2（無呼吸／低呼吸のイベント以外）の平均値が夜間 PSG スクリーニング中に連続 5 分を超えて 85%未満の者 • 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及び／又は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
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 で 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 で 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（Night 5）の PSG 及びフィンガーパルスオキシメータで測定した TST 中の AHI とした。 AHI は TST 中の無呼吸及び低呼吸の総数であり、TST（単位：分）

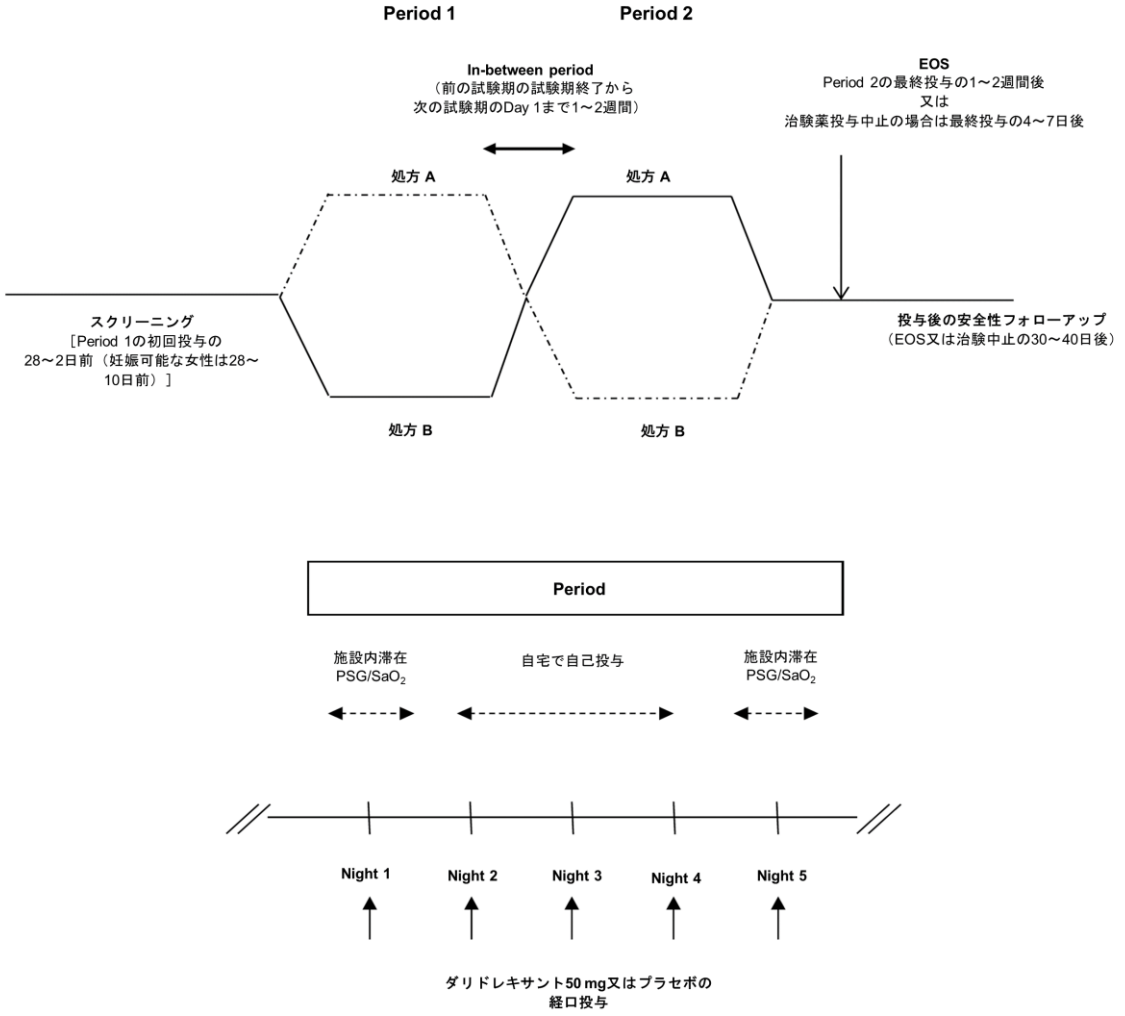
	で除して 60 を乗じた。 無呼吸は 10 秒以上の呼吸停止と規定した。 低呼吸は、イベント前のベースラインからの 30%以上のピークシグナルの低下が 10 秒以上継続し、イベント前のベースラインからの 4%以上の SaO_2 の低下を伴う状態と規定した。 薬力学の探索的評価項目は以下のとおり： • 単回投与後（Night 1）の PSG 及びフィンガーパルスオキシメータで測定した TST 中の AHI • 単回投与及び反復投与後の PSG 及びフィンガーパルスオキシメータで測定した異なる夜間フェーズ［非急速眼球運動（non-REM）及び REM］中の AHI • 単回投与及び反復投与後のフィンガーパルスオキシメータ及び PSG で測定した TST 中並びに異なる夜間フェーズ（覚醒時間、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 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、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、PSG で測定した客観的睡眠パラメータ LPS、WASO 及び SEI • VAS で評価した主観的な翌日のパフォーマンス（朝の Sleepiness、daytime alertness 及び日中の機能能力）のベースラインから両 study period の EOP までの変化量 薬物動態： 血漿中薬物動態パラメータは、各 study period の 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 study period 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 • 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 study period 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 study period 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 QTcF）のベースラインからの変化量 • Day 1 の治験薬投与から各 study period の EOP 及び EOS までの治験薬投与下で発現した ECG 異常 • 各 study period 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	症例数は、臨床的に意味があると考えられる TST の AHI の最小の変化量、すなわち 5 回／h の増加に基づいて決定した。 OSA 患者の AHI の真の母集団差（ダリドレキサント – プラセボ）を 1.5 としたときに、真の被験者内変動が 14.62（軽度から中等度の OSA 患者を対象とした睡眠導入剤の以前の試験に基づく）、2 つの study period を完了した被験者が合計 24 例、有意水準 $\alpha = 0.05$ であれば、Night 5 の AHI の平均差（ダリドレキサント – プラセボ）に対する両側 90%信頼区間（CI）の上限が 5 回／h 未満である確率は 0.92 であった。
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： 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、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。 • Multiple-dose set： この解析対象集団には、（主要評価項目の評価を可能にするために）治験実施計画書を十分に遵守し、反復投与の治療効果を示すと思われる、All-treated set のうちのすべての被験者を含めた。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治療効果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。 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（主要及び探索的）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、（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に）治験実施計画書を十分に遵守し、単回投与の治療効果を示すと思われる、All-treated set のうちのすべての被験者を含めた。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治療効果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。 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（Night 5）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 AHI とした。フィンガーパルスオキシメータは、SaO_2 を測定し、低呼吸、すなわち SaO_2 の 4%以上の低下の有無を評価するために使用した。PSG は、それぞれ 10 秒を超える無呼吸（呼吸停止）及び低呼吸（気流の 30%以上の低下）の有無を評価し、TST を判定するために使用した。 帰無仮説及び対立仮説： 長期的な集団ベース研究の知見に基づいて、5 回／h の AHI の平均増加を臨床的に意味があると考えられる最小変化量とした。 帰無仮説は、ダリドレキサント 50 mg の反復投与が、軽度から中等度の OSA 患者において TST 中の AHI の臨床的に意味のある増加を引き起こすこと、すなわち真の投与差の平均値（ダリドレキサント – プラセボ）が 5 以上であることとした。 対立仮説は、ダリドレキサント 50 mg の反復投与が、軽度から中等度の OSA 患者において TST 中の AHI の臨床的に意味のある増加を引き起こさないこと、すなわち真の投与差の平均値（ダリドレキサント – プラセボ）が 5 未満であることとした。 統計手法： 個々の被験者の AHI を、投与、投与期間（単回投与及び反復投与）、状態（TST、non-REM 及び REM）、並びに被験者別に表に記載した。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。 軽度又は中等度の OSA 患者を対象に薬力学の主要評価項目及び探索的評価項目のデータのサブグループ解析を行った。 • 主要評価項目 個々の被験者の Night 5 の AHI は、2way 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、study period 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 AHI 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 の上限が 5 未満、かつ投与差（ダリドレキサント – プラセボ）が臨床的に意味のある閾値 5 回／h とは有意に異なる（$p<0.05$）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 中の欠測値について Last observation carried forward（LOCF）を適用し、Period 2 Night 5 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（TST、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、覚醒時間、TST、non-REM 及び REM の持続時間、並びに LPS、WASO、SEI 及び VAS スコア）は、投与、投与期間及び被験者別に表に記載した。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、投与別及び測定時点ごとに、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、被験者番号別に表に記載し、投与及び投与期間別に記述的に要約した。

図 1.10-1. 試験デザイン（ID-078-110 試験）



処方 A：ダリドレキサント 50 mg が投与される期間
処方 B：プラセボが投与される期間
EOS：試験終了、PSG：睡眠ポリグラフ、SaO_2：酸素飽和度
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 9-1 改変

1.10.2 試験の結果

1.10.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.10.2.1.1 被験者の内訳

28 例が組み入れられ、2 つの投与順序、処方 AB 又は処方 BA（それぞれ 14 例）に無作為割付けされた。いずれの被験者も治験薬投与を 1 回以上受けた。

25 例が治験薬投与を完了した（2 つの Period ですべての投与を受けた）が、3 例は治験薬投与を中止した。3 件の治験薬投与中止はいずれも治験実施計画書第 2 版の施行前に発生した。

2 件の治験薬投与中止は Period 1 Night 1 の後（1 件はプラセボ投与後、1 件はダリドレキサント投与後）に、1 件は Period 1 Night 5 の後（プラセボ投与後）に発生した。3 件の治験薬投与中

止はいずれも、治験実施計画書どおり、ベースラインと比較して AHI が 10 回／h 超増加したことによるものであった。

- 被験者[redacted]は、Period 1 Night 1 のプラセボ投与後に中止した。TST 中の AHI は 10.6 回／h から 27.9 回／h に増加した。TST 中の SaO_2 はベースラインの 92.4%から Period 1 Night 1 の 93.1%に変化した。
- 被験者[redacted]は、Period 1 Night 5 のプラセボ投与後に中止した。TST 中の AHI は 29.9 回／h から 50.2 回／h に増加した。TST 中の SaO_2 はベースラインの 94.6%から Period 1 Night 5 の 93.1%に変化した。Period 1 Night 1 での、本被験者の TST 中の AHI 及び SaO_2 はそれぞれ 16.6 回／h 及び 93.8%であった。
- 被験者[redacted]は、Period 1 Night 1 のダリドレキサント投与後に中止した。TST 中の AHI は 28.2 回／h から 53.3 回／h に増加した。TST 中の SaO_2 はベースラインの 93.8%から Period 1 Night 1 の 93.1%に変化した。

当該被験者はいずれも 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はいずれも治験実施計画書による治験中止とはみなされず（いずれも EOS 来院を実施した）、また有害事象又は重篤な有害事象によるものではなかったため、盲検解除を必要としなかった。したがって、28 例すべてが治験を完了した。

選択／除外基準からの逸脱は認められなかった。

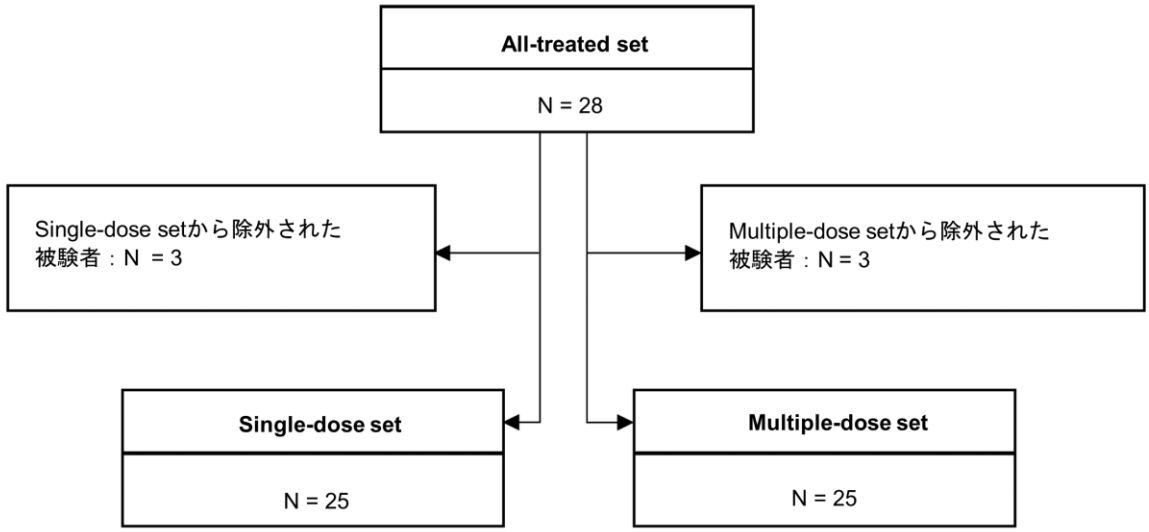
治験薬投与を中止した 3 例に当てはまる重大な治験実施計画書からの逸脱が 3 件認められた（2 つの Period 中にすべての投与を受けなかった、重要な PSG データの欠測及び少なくとも 1 つの Period での Night 1 の治験薬投与の欠如）。これらの逸脱により Single-dose set 及び Multiple-dose set からの除外に至った。

28 例が All-treated set に含まれた（図 1.10-2）。

このうち 3 例は治験薬投与中止により Single-dose set 及び Multiple-dose set から除外された。

Single-dose set と Multiple-dose set は同一であるため、人口統計学的特性の解析は All-treated set 及び Multiple-dose set のみで行った。

図 1.10-2. 解析対象集団（ID-078-110 試験）



N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 10-1 改変

1.10.2.1.2 人口統計学的及びベースラインの特性

All-treated set における全体の人口統計学的パラメータを表 1.10-1 に要約した。

人口統計学的特性は投与順序処方 AB と処方 BA で類似していた。

All-treated set（N = 28）では 10 例（35.7%）が女性、18 例（64.3%）が男性であった。27 例が白人、1 例がヒスパニック／ラテンであった。全体として、年齢の平均値は 60.1 歳（範囲：40～79）、BMI の平均値は 28.6 kg/m^2（範囲：23.4～34.0）であった。

人口統計学的特性は All-treated set（N = 28）と Multiple-dose set（N = 25）で類似していた。

スクリーニング時に評価し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はいなかった。

スクリーニング時に被験者により記入された 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、16/28 例（57.1%、女性 7 例、男性 9 例）が軽度の OSA、12/28 例（42.9%、女性 3 例、男性 9 例）が中等度の OSA であった。全体として、AHI の範囲は 5.5～29.8 回／h であった。

Multiple-dose 解析から除外された 3 例の人口統計学的特性は以下のとおりであった。

- 被験者[redacted]：白人男性、7[redacted] 歳、BMI は 25.9 kg/m^2、OSA は軽度
- 被験者[redacted]：白人男性、4[redacted] 歳、BMI は 34.0 kg/m^2、OSA は中等度
- 被験者[redacted]：白人男性、5[redacted] 歳、BMI は 30.8 kg/m^2、OSA は中等度

表 1.10-1. 人口統計学的パラメータの記述統計量（ID-078-110 試験、All-treated set）

特性		統計量	全体 N = 28
性別	男性	n (%)	18 (64.3%)
	女性	n (%)	10 (35.7%)
年齢 (歳)		平均値 (SD)	60.1 (11.18)
		範囲	40 – 79
体重 [1] (kg)		平均値 (SD)	83.71 (14.546)
		範囲	57.8 – 114.0
身長 (cm)		平均値 (SD)	170.5 (9.14)
		範囲	150 – 186
BMI (kg/m^2)		平均値 (SD)	28.60 (3.076)
		範囲	23.4 – 34.0

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 5.3.4.2.2 Table 10-1 改変

1.10.2.1.3 既往症及び合併症

17/28 例（60.7%）がベースライン時に OSA 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甲状腺機能低下症であった。それらはいずれも除外基準として規定されたものではなかった。1 例で軽度の不眠障害の既往歴が報告された。

1.10.2.1.4 前治療及び併用薬

前治療薬（終了日が初回投与前）は報告されなかった。

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合併症の治療のために用いられた。

1.10.2.2 薬物動態

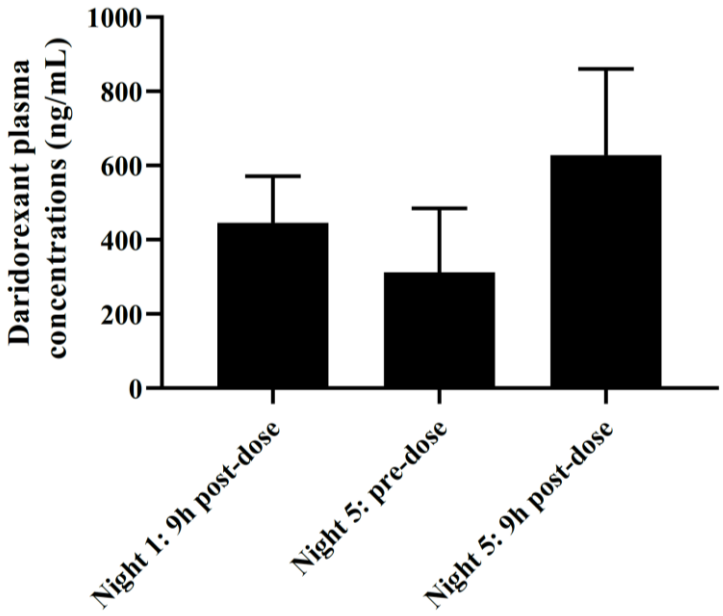
測定時点ごとのダリドレキサントの血漿中濃度の平均値を図 1.10-3 に示した。

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 445.1 ng/mL（393.0～497.1）及び 627.9 ng/mL（532.0～723.8）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：0.4、範囲：0.8～2.9）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 311.9 ng/mL（240.8～383.1）であった。

図 1.10-3.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）（ダリドレキサント 50 mg、1 日 1 回反復投与、ID-078-110 試験）



Daridorexant：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-1

1.10.2.3 薬力学

1.10.2.3.1 主要評価項目：TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響

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 1.10-2 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 1.10-4 に示した。

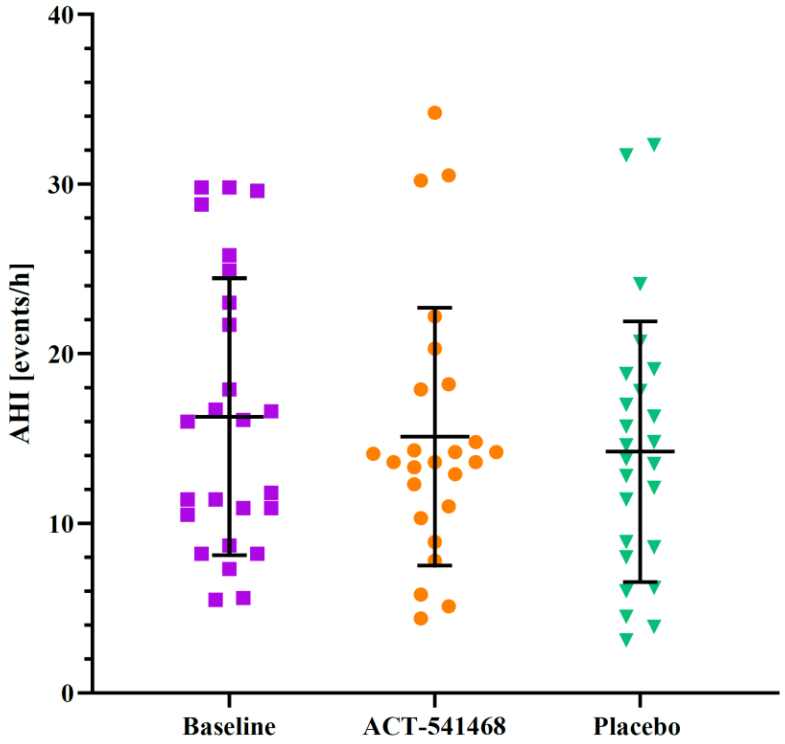
ベースライン時に、TST 中の AHI の平均値（95%CI）は 16.3 回／h（12.9～19.7）であった。

表 1.10-2. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の反復投与後の TST 中の AHI の要約（ID-078-110 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	15.11	14.23
	算術平均の 95%CI	11.97, 18.24	11.06, 17.40

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 5.3.4.2.2 Table 11-1 改変

図 1.10-4. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 中の AHI の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-110 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、AHI：無呼吸低呼吸指数、N：該当する投与における被験者数、
SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-2

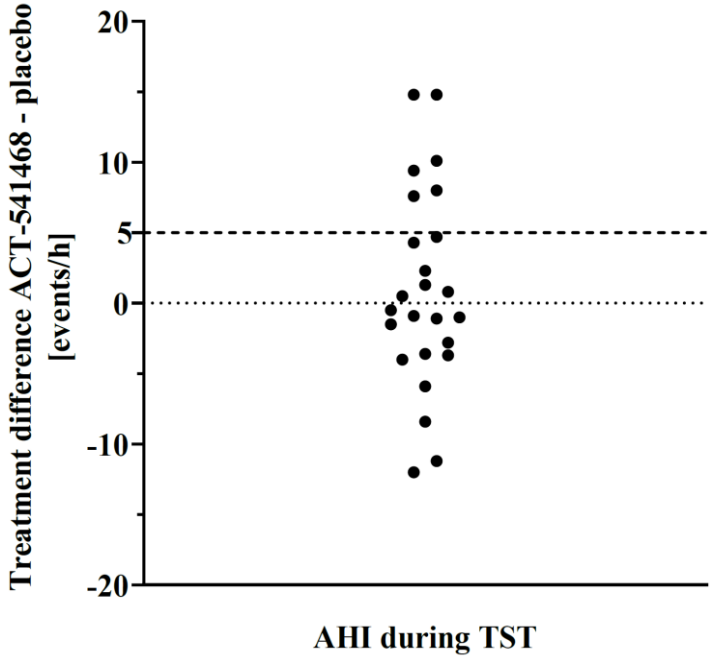
TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を表 1.10-3 及び図 1.10-5 に示した。

表 1.10-3. TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-110 試験、Multiple-dose set）

パラメータ（単位）	統計量	
TST 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	0.74
	差の 90%CI	–1.43, 2.92*
	p 値	0.0014**

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 の上限が 5 未満（ダリドレキサント – プラセボ）が 5 以上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
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：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 5.3.4.2.2 Table 11-2 改変

図 1.10-5. 反復投与後の TST 中の AHI の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-3

TST 中の AHI にダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：15.1 回／h（12.0～18.2）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：14.2 回／h（11.1～17.4）］との差は認められず、投与差の 90%CI（平均値）は–1.43～2.92 回／h（0.74）であった（表 1.10-3）。

90%CI の上限は、臨床的に意味のある影響を検出するための最小閾値と規定された投与差 5 回／h を十分に下回っており、ダリドレキサントは、TST 中の AHI に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。また、投与差（ダリドレキサント – プラセボ）は 5 回／h の閾値とは統計学的に異なっており、p 値 = 0.0014 であった。これらの理由から、（ダリドレキサント – プラセボ）が 5 以上とした帰無仮説 H_0 は棄却された（表 1.10-3）。

Multiple-dose set により得られた結果の妥当性は 2 つの感度分析により確認され、投与差の 90%CI（平均値）はそれぞれ–1.56～2.75 回／h（0.59）（LOCF／ランダムな欠測）及び–0.22～4.97 回／h（2.38）（最大バイアス）であった。

1.10.2.3.2 探索的評価項目

1.10.2.3.2.1 non-REM 及び REM 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響

ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の non-REM 及び REM 中の AHI の要約を表 1.10-4 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 non-REM 及び REM 中の AHI の個々の

被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.10-6 に示した。

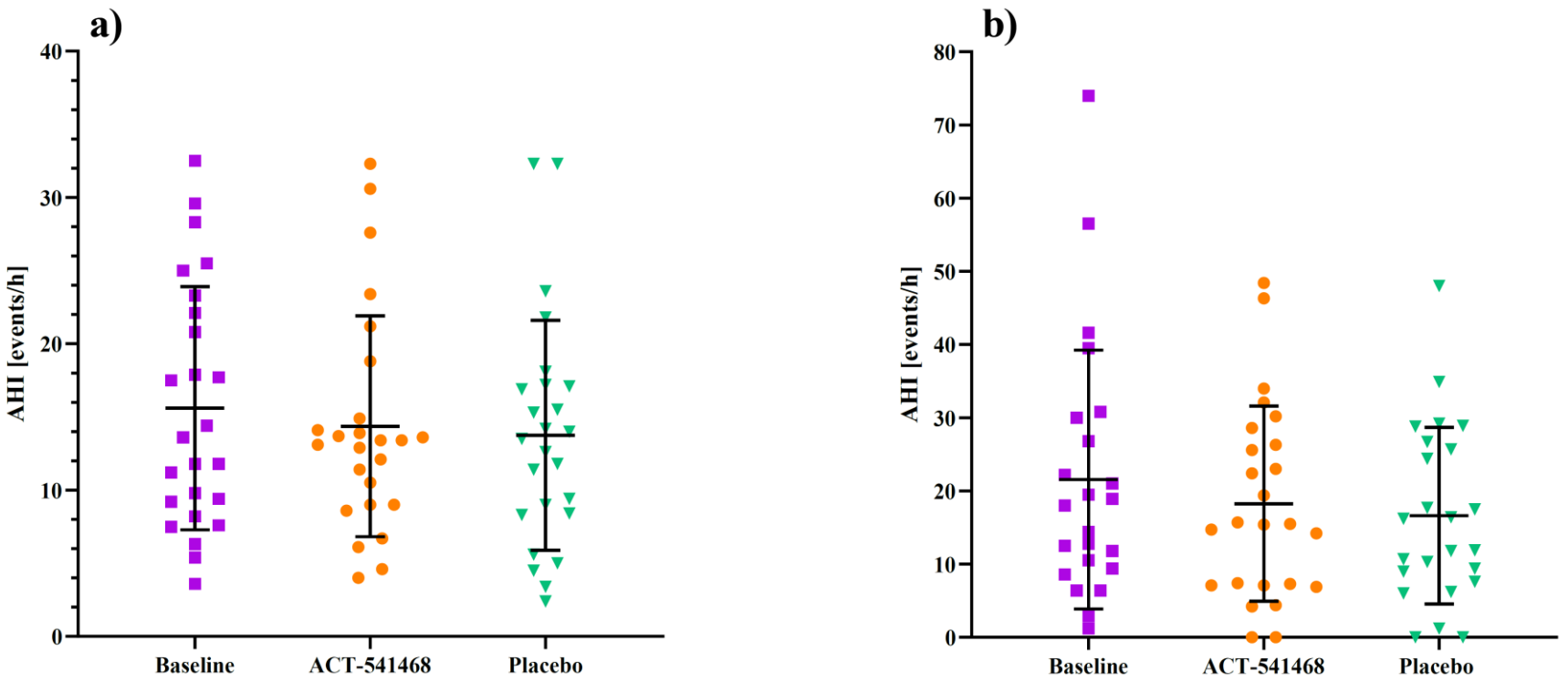
ベースライン時の non-REM 及び REM 中の AHI の平均値（95%CI）は、それぞれ 15.6 回／h（12.2～19.0）及び 21.6 回／h（13.9～29.2）であった。

表 1.10-4. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の反復投与後の non-REM 及び REM 中の AHI の要約（ID-078-110 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
non-REM 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	14.36	13.74
	算術平均の 95%CI	11.24, 17.47	10.50, 16.99
REM 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0	24/1
	算術平均	18.25	16.60
	算術平均の 95%CI	12.74, 23.75	11.51, 21.70

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、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Table 11-3 改変

図 1.10-6. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の a) non-REM 及び b) REM 中の AHI の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-110 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、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-4

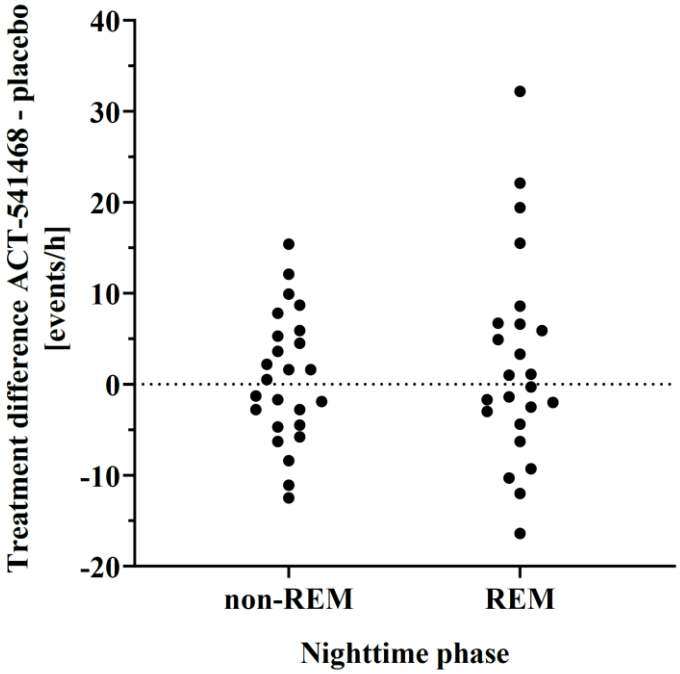
non-REM 及び REM 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を表 1.10-5 及び図 1.10-7 に示した。

表 1.10-5. non-REM 及び REM 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-110 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
non-REM 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	0.48
	差の 90%CI	–1.72, 2.69
	p 値	0.7100
REM 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	1.31
	差の 90%CI	–2.65, 5.26
	p 値	0.5751

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：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
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Table 11-4 改変

図 1.10-7. 反復投与後の non-REM 及び REM 中の AHI の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-5

non-REM 中に、ダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：14.4 回／h（11.2～17.5)］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：13.7 回／h（10.5～17.0)］との差は認められず、投与差の 90%CI（平均値）は–1.72～2.69 回／h（0.48）であった（表 1.10-5)。

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 1.10-5)。

1.10.2.3.2.2 夜間フェーズ（TST、non-REM 及び REM）中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響

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、non-REM 及び REM）中の AHI の要約を表 1.10-6 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、non-REM 及び REM）中の AHI の個々の被験者の値を平均値（SD）とともに図 1.10-8 に示した。

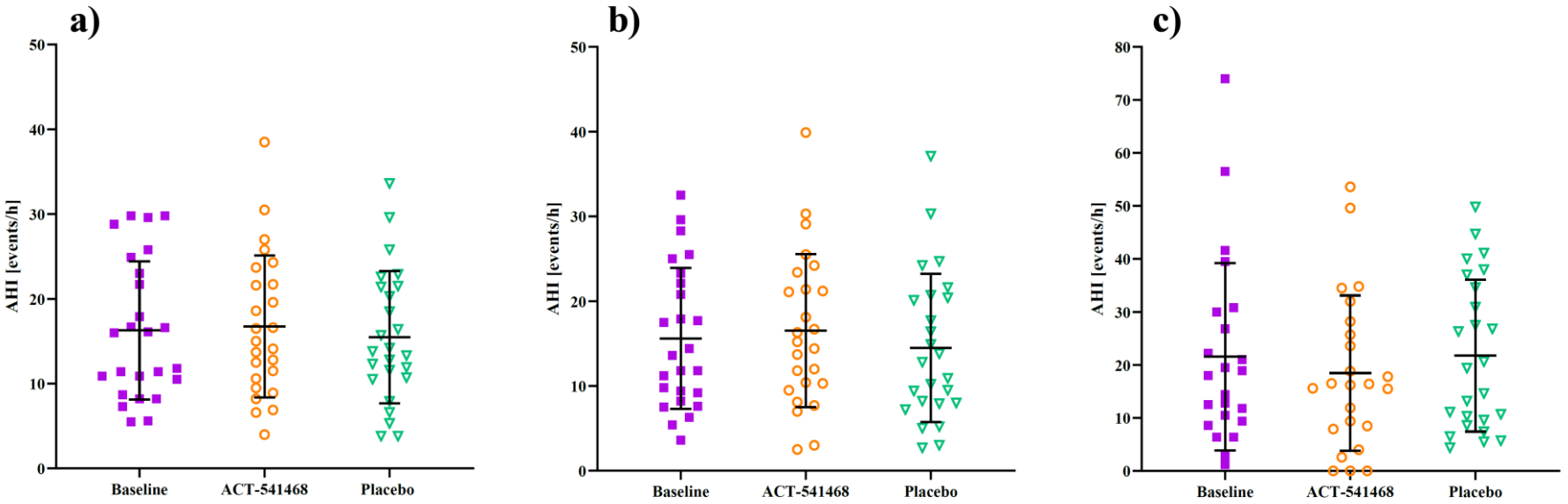
ベースライン時に、TST、non-REM 及び REM 中の AHI の平均値（95%CI）は、それぞれ 16.3 回／h（12.9～19.7)、15.6 回／h（12.2～19.0）及び 21.6 回／h（13.9～29.2）であった。

表 1.10-6. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の単回投与後の夜間フェーズ（TST、non-REM 及び REM）中の AHI の要約（ID-078-110 試験、Single-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	16.75	15.47
	算術平均の 95%CI	13.29, 20.20	12.25, 18.69
non-REM 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	16.51	14.48
	算術平均の 95%CI	12.79, 20.23	10.86, 18.09
REM 中の AHI (回／h)	n/miss	24/1	25/0
	算術平均	18.46	21.77
	算術平均の 95%CI	12.28, 24.65	15.86, 27.69

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、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 5.3.4.2.2 Table 11-5 改変

図 1.10-8. ベースライン時並びにダリドレキサント及びプラセボの単回投与後の a) TST、b) non-REM 及び c) REM 中の AHI の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-110 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、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 5.3.4.2.2 Figure 11-6

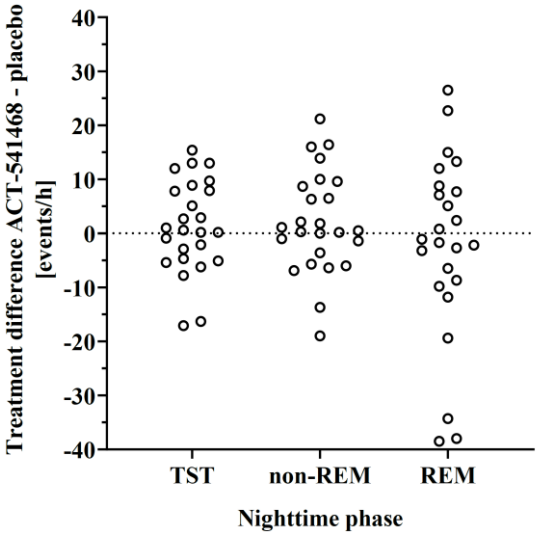
夜間フェーズ（TST、non-REM 及び REM）中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を表 1.10-7 及び図 1.10-9 に示した。

表 1.10-7. 夜間フェーズ（TST、non-REM 及び REM）中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響（ID-078-110 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
TST 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	1.18
	差の 90%CI	–1.70, 4.07
	p 値	0.4898
non-REM 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	1.97
	差の 90%CI	–1.29, 5.24
	p 値	0.3110
REM 中の AHI (回／h)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–4.35
	差の 90%CI	–10.28, 1.59
	p 値	0.2208

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-6 改変

図 1.10-9. 単回投与後の TST、non-REM 及び REM 中の AHI の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、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 5.3.4.2.2 Figure 11-7

TST 中の AHI にダリドレキサント 50 mg 単回投与［算術平均（95%CI）：16.8 回／h（13.3～20.2)］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：15.5 回／h（12.3～18.7)］との差は認められず、投与差の 90%CI（平均値）は–1.70～4.07 回／h（1.18）であった（表 1.10-7)。

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 1.10-7)。

1.10.2.3.2.3 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 反復投与の影響

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、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の要約を表 1.10-8 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 に占める割合の要約を表 1.10-9 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 1.10-10 に示した。

ベースライン時に、TST、覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値（95%CI）は、それぞれ 93.8%（93.3～94.4)、93.5%（92.9～94.2)、93.8%（93.2～94.4）及び 94.0%（93.3～94.7）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（95%CI）は、それぞれ 2.56%（1.40～3.71)、0.15%（0.04～0.26）及び 0.02%（–0.00～0.04）であった。

表 1.10-8. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の反復投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の要約（ID-078-110 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	93.88	93.72
	算術平均の 95%CI	93.32, 94.44	92.98, 94.45
覚醒時間中の SaO_2 平均値（%）	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	93.36	93.54
	算術平均の 95%CI	92.69, 94.03	92.76, 94.31
non-REM 中の SaO_2 平均値（%）	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	93.87	93.68
	算術平均の 95%CI	93.30, 94.44	92.95, 94.42
REM 中の SaO_2 平均値（%）	n/miss	25/0	23/2
	算術平均	94.01	93.94
	算術平均の 95%CI	93.44, 94.58	93.05, 94.82

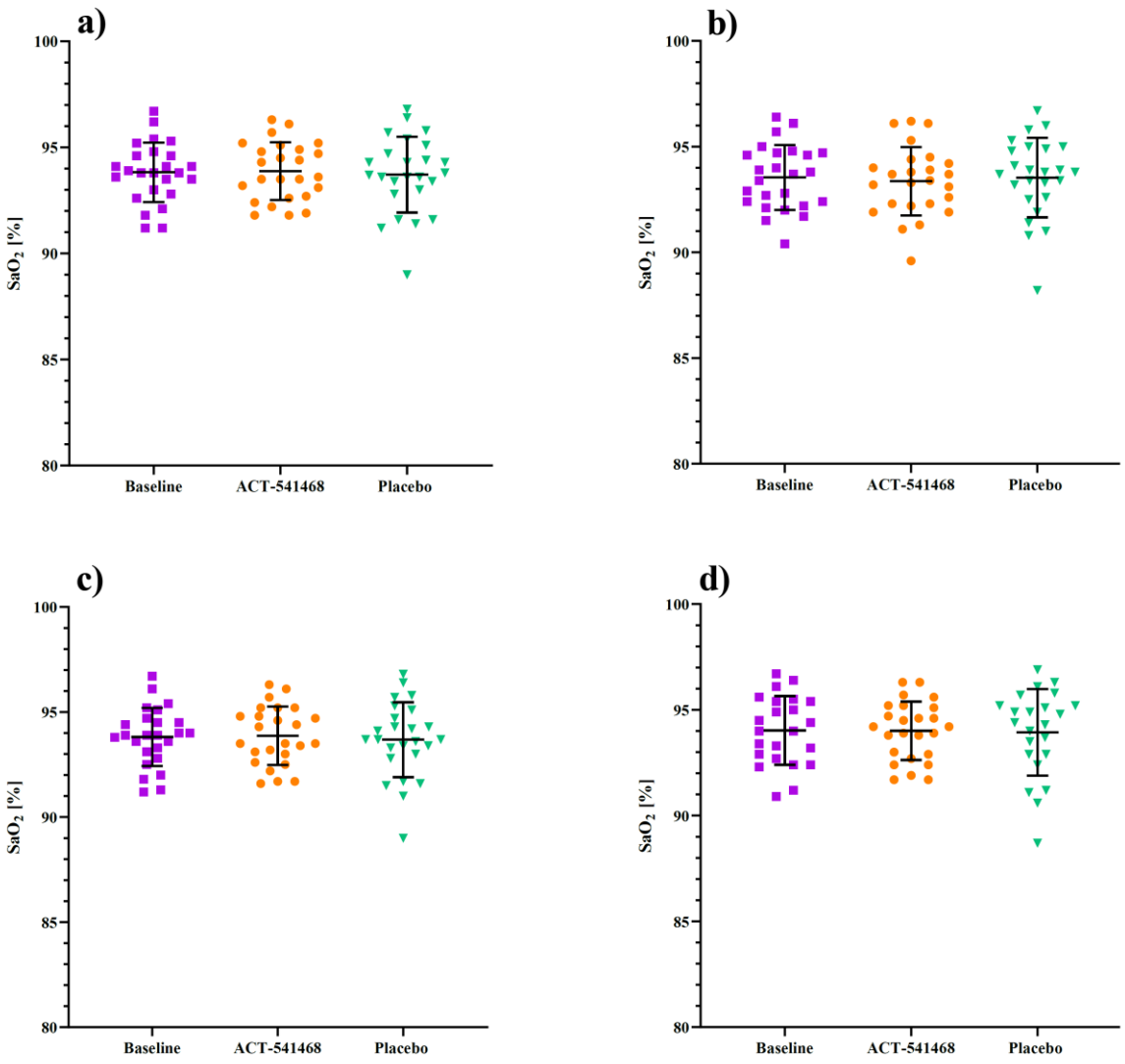
処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、
n：パラメータに該当する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Table 11-7 改変

表 1.10-9. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の反復投与後の 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-078-110 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 が 90%未満）（%）	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	2.10	5.39
	算術平均の 95%CI	1.22, 2.99	–0.11, 10.89
TST（SaO_2 が 85%未満）（%）	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	0.20	0.14
	算術平均の 95%CI	–0.05, 0.44	0.03, 0.25
TST（SaO_2 が 80%未満）（%）	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	0.10	0.02
	算術平均の 95%CI	–0.09, 0.29	–0.01, 0.05

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 5.3.4.2.2 Table 11-8 改変

図 1.10-10. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の 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 = 25）（ID-078-110 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 5.3.4.2.2 Figure 11-8

夜間フェーズ（TST、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 反復投与の影響を表 1.10-10 及び図 1.10-11 に示した。

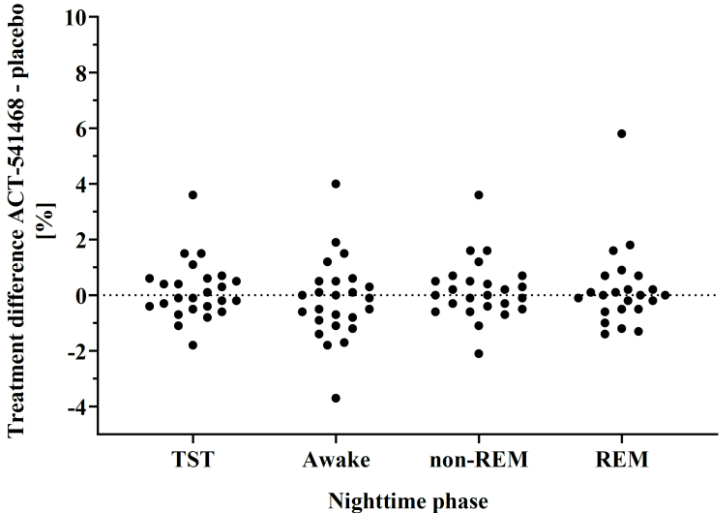
SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を表 1.10-11 に示した。

表 1.10-10. 夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の SaO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-110 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
TST 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	0.16
	差の 90%CI	–0.21, 0.53
	p 値	0.4559
覚醒時間中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–0.18
	差の 90%CI	–0.70, 0.34
	p 値	0.5651
non-REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	0.19
	差の 90%CI	–0.19, 0.56
	p 値	0.4083
REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	0.16
	差の 90%CI	–0.39, 0.71
	p 値	0.6211

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-9 改変

図 1.10-11. 反復投与後の TST、覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-9

表 1.10-11. SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-110 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
TST (SaO_2 が 90%未満) (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–3.42
	差の 90%CI	–7.84, 0.99
	p 値	0.1970
TST (SaO_2 が 85%未満) (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	0.06
	差の 90%CI	–0.14, 0.26
	p 値	0.6341
TST (SaO_2 が 80%未満) (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	0.08
	差の 90%CI	–0.08, 0.23
	p 値	0.3881

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-10 改変

TST 中の SaO_2 について、ダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：93.9%（93.3～94.4）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：93.7%（93.0～94.5）］との差は認められず、投与差の 90%CI（平均値）は–0.21～0.53%（0.16）であった（表 1.10-10）。

覚醒時間、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に投与差は認められなかった（表 1.10-10）。

SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合について、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 90%CI（平均値）は、それぞれ–7.84～0.99%（–3.42）、–0.14～0.26%（0.06）及び–0.08～0.23%（0.08）であった（表 1.10-11）。

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、2 例（90%未満：1 例、85%未満及び 80%未満：1 例）に平均値データと異なる外れ値が認められた。

- 被験者 [redacted] は、SaO_2 が 85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合の個別の投与差が 2.5%及び 2.2%であった（平均投与差はそれぞれ 0.06%及び 0.08%）。ダリドレキサント反復投与後に TST 中の SaO_2 はプラセボと比較して 1.8%低下した。これは、本被験者の TST 中の AHI の投与差が–4 回／h であることから AHI とは関連していなかった。しかし、プラセボ反復投与後の SaO_2 の値はベースライン時の測定値より高かった（+0.8%）。
- 被験者 [redacted] は、SaO_2 が 90%未満の時間の TST に占める割合の個別の投与差が–63.9%であった（平均投与差は–3.42%）。これは、プラセボ反復投与後の SaO_2 が 90%未満の時間の TST に占

める割合が 65.6%であったことによるものであった。ダリドレキサントと比較して、プラセボ反復投与後の TST 中の SaO_2 は 3.6%低下した。AHI についての投与差は、プラセボ投与後にダリドレキサントと比較して 12 回／h の増加を示した。

1.10.2.3.2.4 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 単回投与の影響

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、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の要約を表 1.10-12 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 1.10-13 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 1.10-12 に示した。

ベースライン時に、TST、覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の平均値（95%CI）は、それぞれ 93.8%（93.3～94.4）、93.5%（92.9～94.2）、93.8%（93.2～94.4）及び 94.0%（93.3～94.7）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（95%CI）は、それぞれ 2.56%（1.40～3.71）、0.15%（0.04～0.26）及び 0.02%（–0.00～0.04）であった。

表 1.10-12. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の単回投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の要約（ID-078-110 試験、Single-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	93.68	94.00
	算術平均の 95%CI	93.13, 94.22	93.43, 94.58
覚醒時間中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	93.64	94.06
	算術平均の 95%CI	93.12, 94.16	93.52, 94.61
non-REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	93.66	94.02
	算術平均の 95%CI	93.13, 94.19	93.46, 94.58
REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	24/1	25/0
	算術平均	93.98	94.00
	算術平均の 95%CI	93.30, 94.67	93.29, 94.70

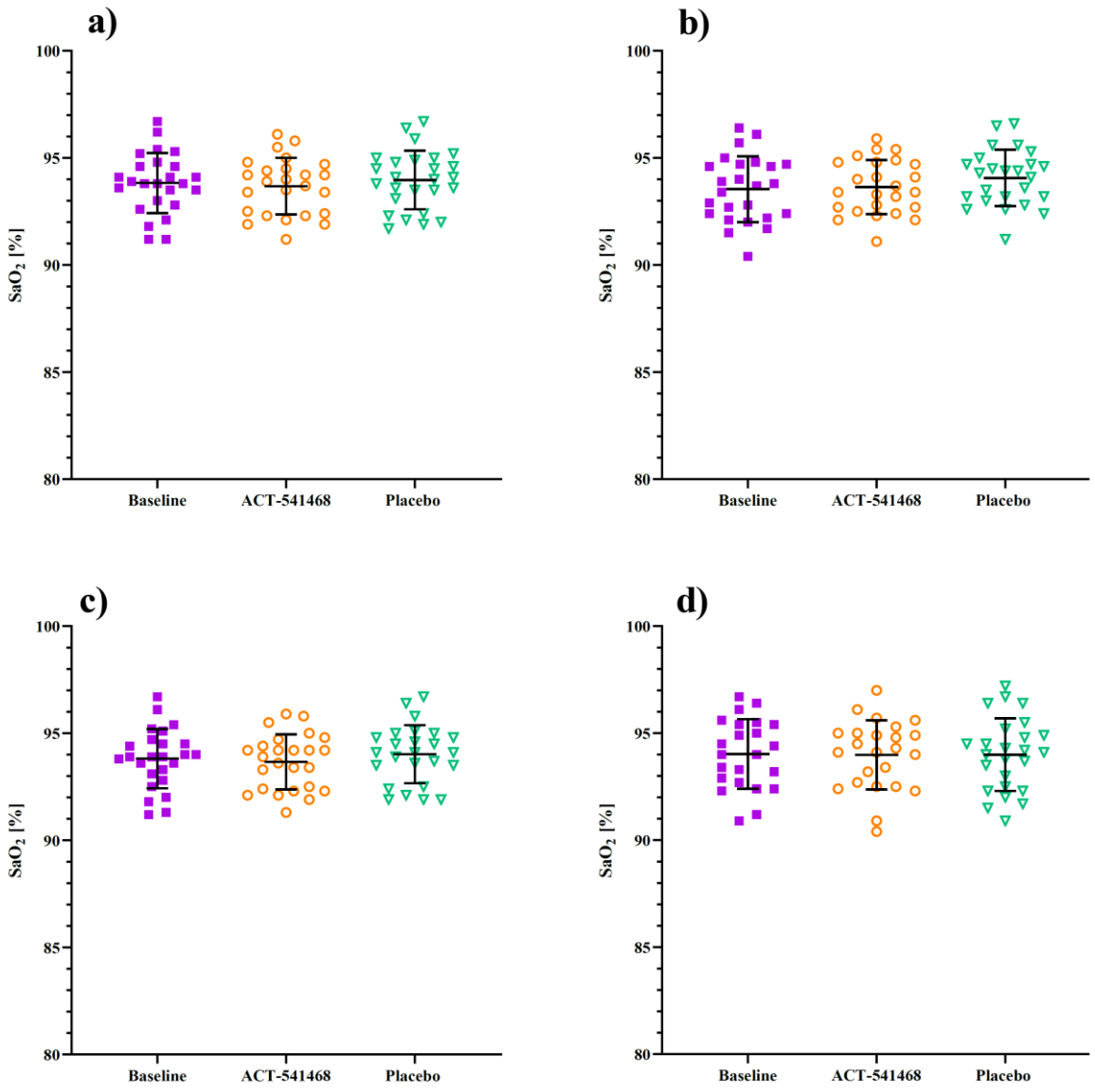
処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、miss：欠測値のある被験者数、N：投与を受けた被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SaO_2：酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Table 11-11 改変

表 1.10-13. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の単回投与後の 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-078-110 試験、Single-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 が 90%未満) (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	3.13	2.16
	算術平均の 95%CI	1.84, 4.42	1.03, 3.28
TST (SaO_2 が 85%未満) (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	0.22	0.11
	算術平均の 95%CI	0.09, 0.36	0.01, 0.20
TST (SaO_2 が 80%未満) (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	0.03	0.00
	算術平均の 95%CI	–0.00, 0.06	–0.00, 0.01

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 5.3.4.2.2 Table 11-12 改変

図 1.10-12. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の 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 = 25）（ID-078-110 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 5.3.4.2.2 Figure 11-10

夜間フェーズ（TST、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 単回投与の影響を表 1.10-14 及び図 1.10-13 に示した。

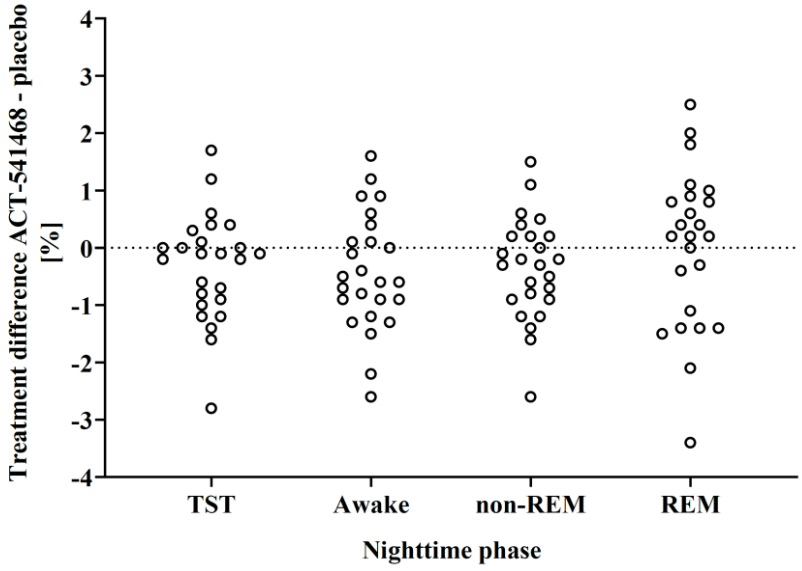
SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を表 1.10-15 に示した。

表 1.10-14. 夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の SaO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響（ID-078-110 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
TST 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–0.34
	差の 90%CI	–0.66, –0.02
	p 値	0.0840
覚醒時間中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–0.42
	差の 90%CI	–0.78, –0.06
	p 値	0.0579
non-REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–0.36
	差の 90%CI	–0.66, –0.06
	p 値	0.0520
REM 中の SaO_2 平均値 (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–0.02
	差の 90%CI	–0.57, 0.53
	p 値	0.9465

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-13 改変

図 1.10-13. 単回投与後の TST、覚醒時間、non-REM 及び REM 中の SaO_2 の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-11

表 1.10-15. 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 単回投与の影響（ID-078-110 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
TST (SaO_2 が 90%未満) (%)	n/miss	25/0
	投与差 (A – B)	0.98
	差の 90%CI	–0.28, 2.23
	p 値	0.1975
TST (SaO_2 が 85%未満) (%)	n/miss	25/0
	投与差 (A – B)	0.11
	差の 90%CI	–0.02, 0.24
	p 値	0.1581
TST (SaO_2 が 80%未満) (%)	n/miss	25/0
	投与差 (A – B)	0.02
	差の 90%CI	–0.00, 0.05
	p 値	0.1476

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-14 改変

TST 中の SaO_2 について、ダリドレキサント 50 mg 単回投与［算術平均（95%CI）：93.7%（93.1～94.2)］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：94.0%（93.4～94.6)］とのわずかな差が認められ、投与差の 90%CI（平均値）は–0.66～–0.02%（–0.34）であった（表 1.10-14）。

この差は主として単独の被験者（被験者[redacted]）によるもので、本被験者はベースラインと比較してプラセボ投与期の Period 1 Night 5 から約 3%の顕著な低下を示した。

覚醒時間及び non-REM 中の結果も TST 中に観察された結果と類似しており、単回投与後のダリドレキサントとプラセボのわずかな投与差が認められたが、REM については、投与差は認められず、投与差の 90%CI（平均値）は–0.57～0.53%（–0.02）であった（表 1.10-14）。

SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合について、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 90%CI（平均値）は、それぞれ–0.28～2.23%（0.98）、–0.02～0.24%（0.11）及び–0.00～0.05%（0.02）であった（表 1.10-15）。

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

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、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間の要約を表 1.10-16 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、覚醒時間、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 1.10-14 に示した。

ベースライン時に、TST、覚醒時間、non-REM 及び REM の持続時間の平均値（95%CI）は、それぞれ 359 分（328～390）、121 分（90.6～152）、315 分（288～342）及び 43.7 分（34.7～52.8）であった。

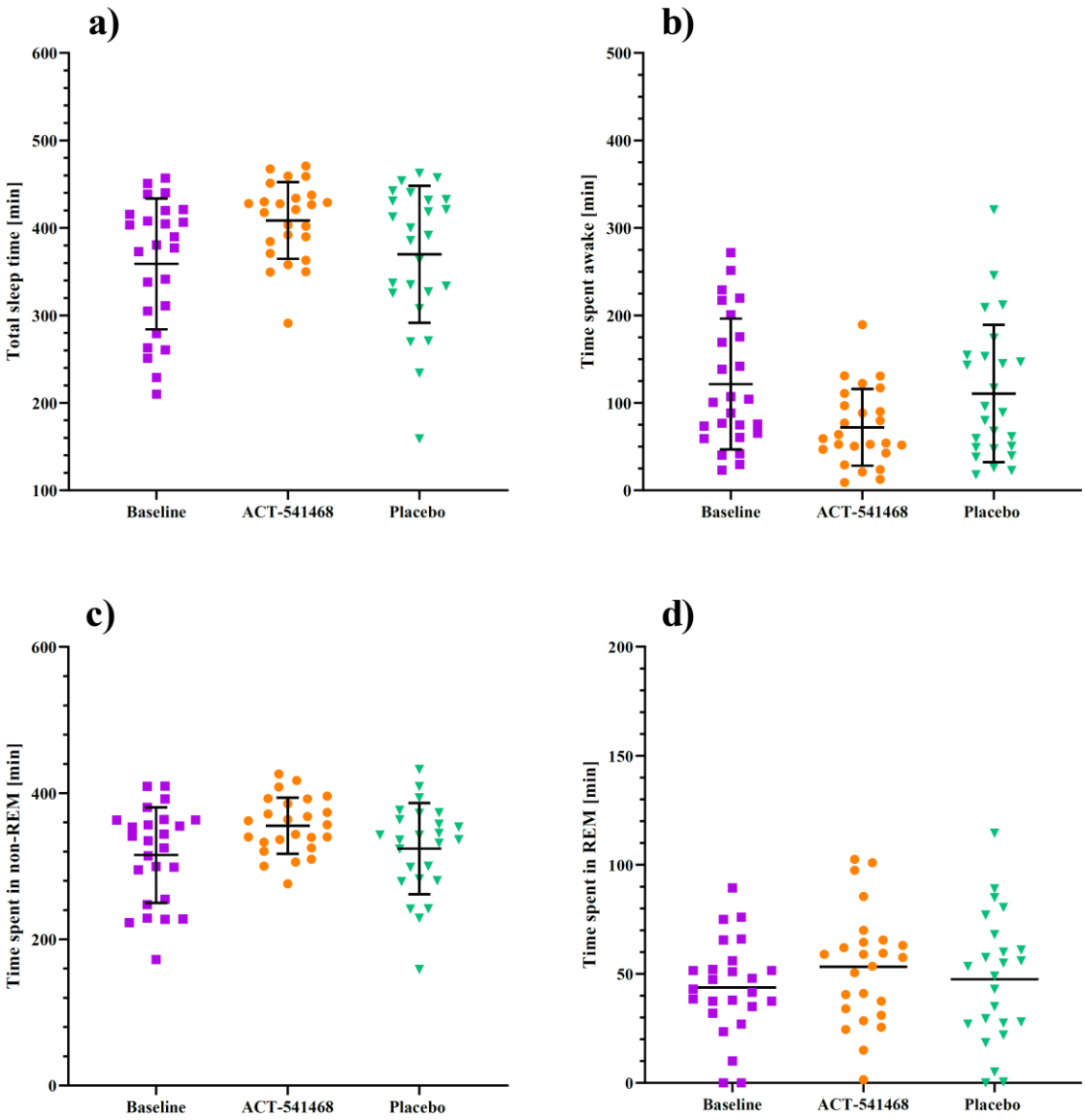
ベースライン時に 28 例中 6 例で短い TST が認められた（5 時間未満、範囲：210～280 分）。治験担当医師は、この短い TST を不眠障害の徴候ではなく、PSG のケーブルや記録状態に起因する治験実施施設での不十分な睡眠と判断した。1 例（スクリーニング時の TST：248 分、Period 1 Night 1 の TST：172 分）を除くすべての被験者で、ダリドレキサント投与、プラセボ投与にかかわらず、Period 1 Night 1 に TST が改善した（範囲：296～412 分）。

表 1.10-16. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の反復投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間の要約（ID-078-110 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	408.49	369.76
	算術平均の 95%CI	390.42, 426.55	337.41, 402.12
総覚醒時間 (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	72.12	110.65
	算術平均の 95%CI	54.04, 90.19	78.29, 143.01
総 non-REM 睡眠時間 (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	355.31	324.08
	算術平均の 95%CI	339.40, 371.22	298.37, 349.80
総 REM 睡眠時間 (分)	n/miss	25/0	24/1
	算術平均	53.18	47.58
	算術平均の 95%CI	42.41, 63.95	35.11, 60.06

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 5.3.4.2.2 Table 11-15 改変

図 1.10-14. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の 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-078-110 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 5.3.4.2.2 Figure 11-12

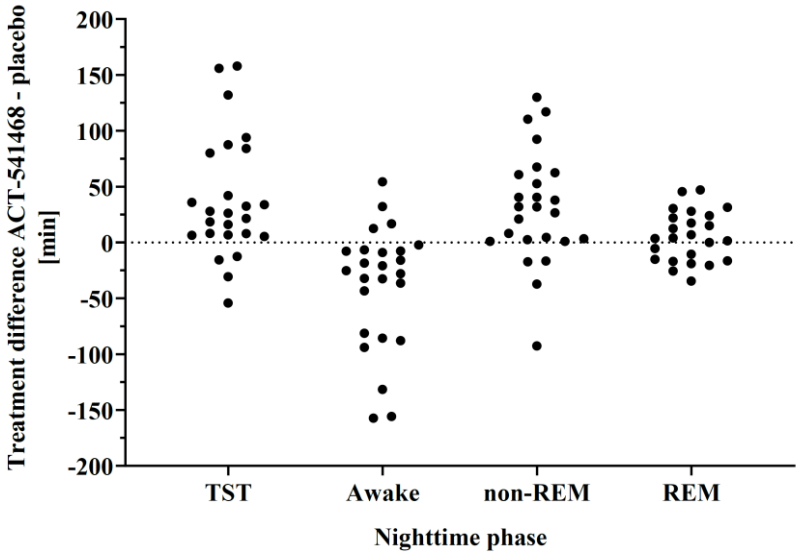
夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を表 1.10-17 及び図 1.10-15 に示した。

表 1.10-17. 夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-110 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
TST (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	38.82
	差の 90%CI	19.71, 57.93
	p 値	0.0020
総覚醒時間 (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–38.63
	差の 90%CI	–57.81, –19.45
	p 値	0.0022
総 non-REM 睡眠時間 (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	31.19
	差の 90%CI	13.60, 48.77
	p 値	0.0058
総 REM 睡眠時間 (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	6.21
	差の 90%CI	–1.86, 14.27
	p 値	0.1999

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-16 改変

図 1.10-15. 反復投与後の夜間フェーズの持続時間の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-13

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）：408 分（390～427）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：370 分（337～402）］との差が認められ、投与差の 90%CI（平均値）は 19.7～57.9 分（38.8）であった（表 1.10-17）。

覚醒時間及び non-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の投与差が認められたが、REM については、投与差は認められなかった（表 1.10-17）。

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

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、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間の要約を表 1.10-18 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、覚醒時間、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 1.10-16 に示した。

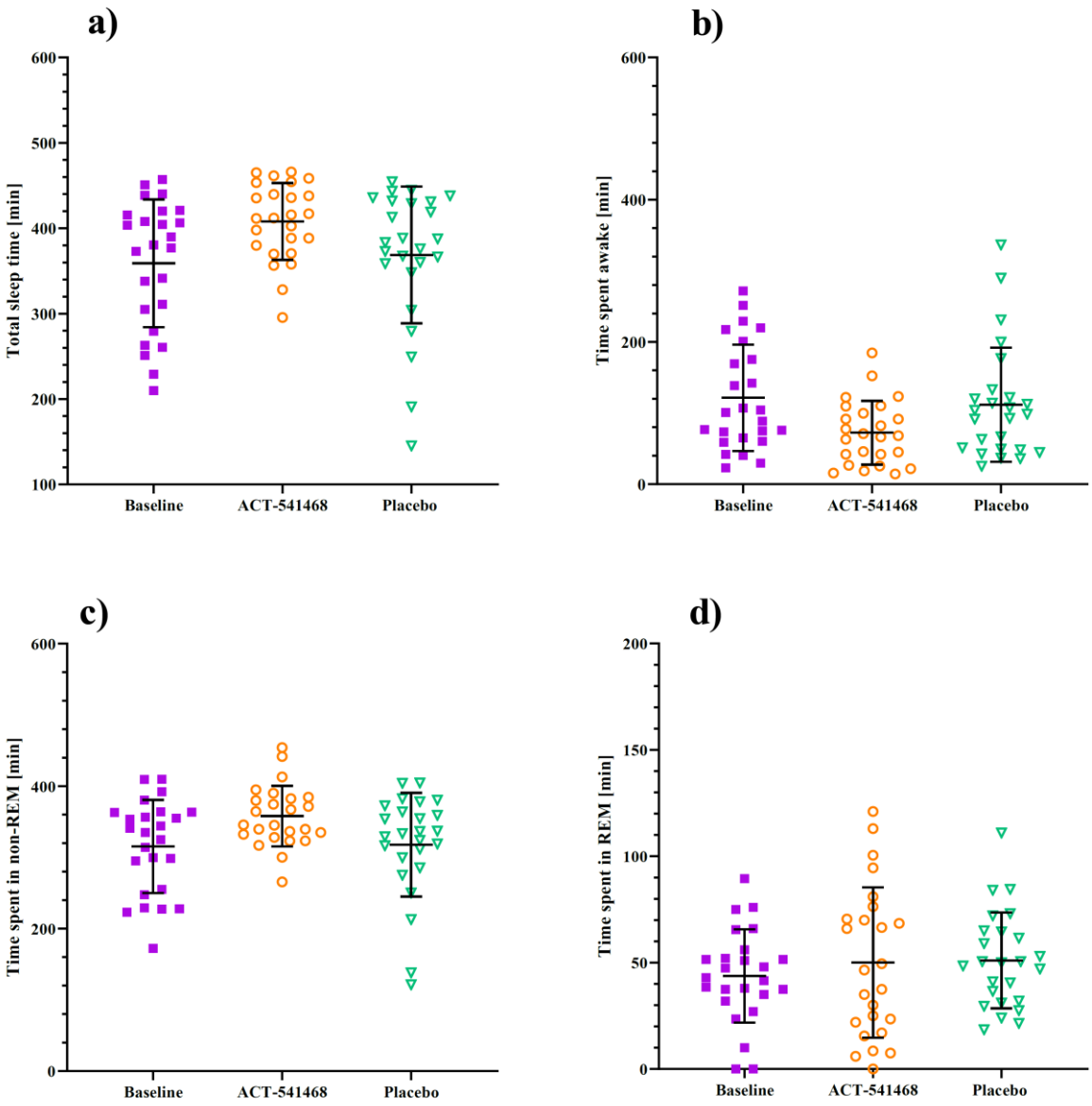
ベースライン時に、TST、覚醒時間、non-REM 及び REM の持続時間の平均値（95%CI）は、それぞれ 359 分（328～390）、121 分（90.6～152）、315 分（288～342）及び 43.7 分（34.7～52.8）であった。

表 1.10-18. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の単回投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間の要約（ID-078-110 試験、Single-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	407.99	368.72
	算術平均の 95%CI	389.41, 426.56	335.70, 401.75
総覚醒時間 (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	72.44	111.73
	算術平均の 95%CI	53.94, 90.95	78.65, 144.80
総 non-REM 睡眠時間 (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	357.94	317.68
	算術平均の 95%CI	340.35, 375.52	287.64, 347.73
総 REM 睡眠時間 (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	50.05	51.04
	算術平均の 95%CI	35.45, 64.65	41.75, 60.33

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 5.3.4.2.2 Table 11-17 改変

図 1.10-16. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の 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 = 25）（ID-078-110 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 5.3.4.2.2 Figure 11-14

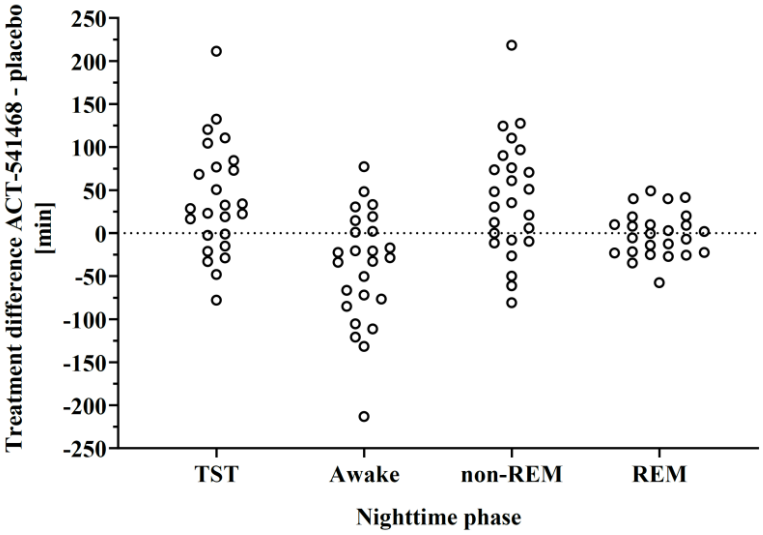
夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を表 1.10-19 及び図 1.10-17 に示した。

表 1.10-19. 夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響（ID-078-110 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
TST (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	39.61
	差の 90%CI	16.91, 62.31
	p 値	0.0065
総覚醒時間 (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–39.62
	差の 90%CI	–62.38, –16.86
	p 値	0.0066
総 non-REM 睡眠時間 (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	40.59
	差の 90%CI	17.05, 64.13
	p 値	0.0071
総 REM 睡眠時間 (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–0.98
	差の 90%CI	–10.27, 8.31
	p 値	0.8585

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-18 改変

図 1.10-17. 単回投与後の夜間フェーズの持続時間の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-15

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）：408 分（389～427）］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：369 分（336～402）］との差が認められ、投与差の 90%CI（平均値）は 16.9～62.3 分（39.6）であった（表 1.10-19）。

覚醒時間及び non-REM 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の投与差が認められたが、REM については、投与差は認められなかった（表 1.10-19）。

1.10.2.3.2.7 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 反復投与の影響

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）の値の要約を表 1.10-20 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 1.10-18 に示した。

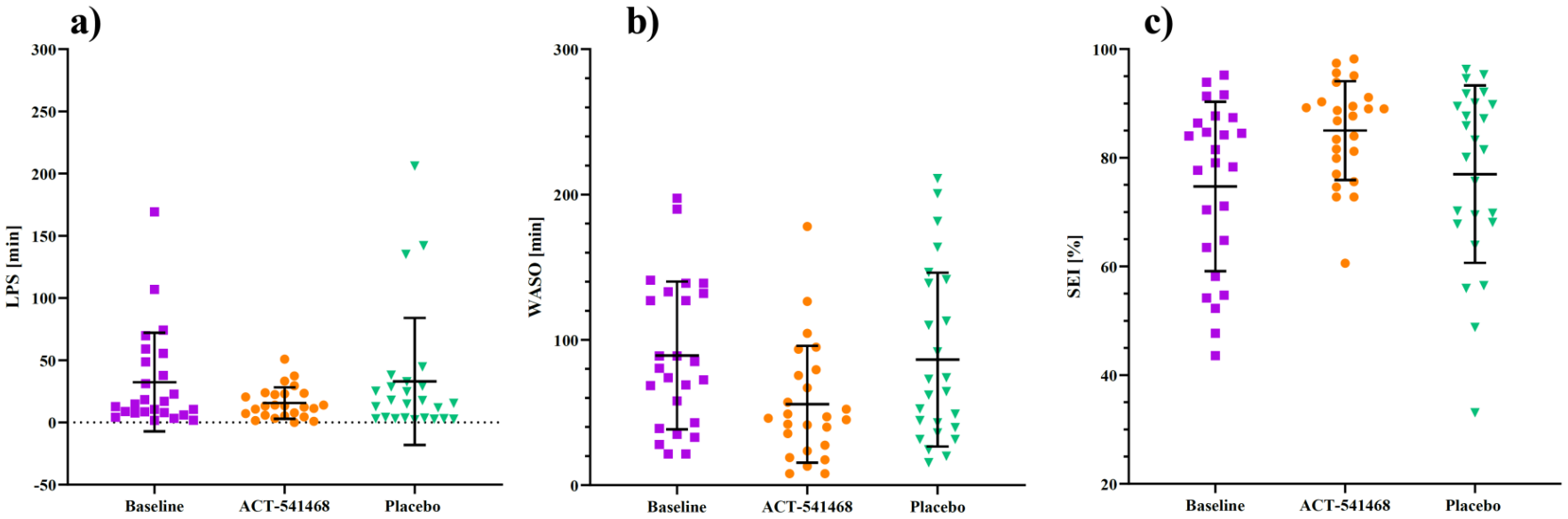
ベースライン時に、LPS、WASO 及び SEI の平均値（95%CI）は、それぞれ 32.3 分（16.0～48.7）、89.3 分（68.3～110）及び 74.7%（68.3～81.2）であった。

表 1.10-20. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の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-078-110 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	15.56	33.01
	算術平均の 95%CI	10.35, 20.77	11.93, 54.10
WASO (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	55.66	86.40
	算術平均の 95%CI	39.06, 72.25	61.70, 111.09
SEI (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	85.00	76.98
	算術平均の 95%CI	81.24, 88.76	70.24, 83.72

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 5.3.4.2.2 Table 11-19 改変

図 1.10-18. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の 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-078-110 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 5.3.4.2.2 Figure 11-16

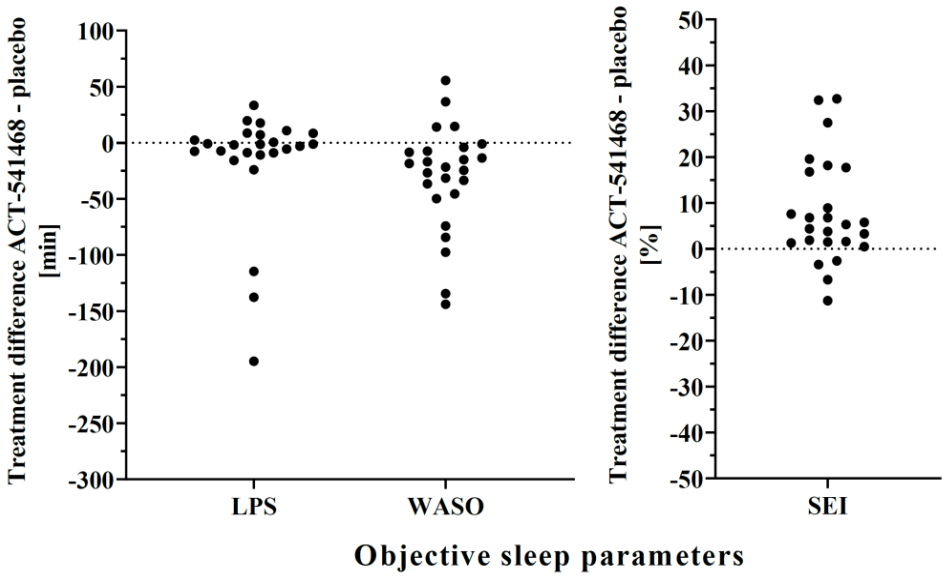
客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を表 1.10-21 及び図 1.10-19 に示した。

表 1.10-21. 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 反復投与の影響（ID-078-110 試験、Multiple-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
LPS (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–17.24
	差の 90%CI	–35.50, 1.02
	p 値	0.1192
WASO (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–31.00
	差の 90%CI	–47.32, –14.68
	p 値	0.0035
SEI (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	8.04
	差の 90%CI	4.05, 12.03
	p 値	0.0022

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-20 改変

図 1.10-19. 反復投与後の客観的睡眠パラメータの個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、
SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-17

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）：15.6 分（10.4～20.8)］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：33.0 分（11.9～54.1)］との差は認められず、投与差の 90%CI（平均値）は–35.5～1.02 分（–17.2）であった（表 1.10-21）。16/25 例で LPS の短縮が認められた。

WASO 及び SEI について、ダリドレキサント 50 mg 反復投与［算術平均（95%CI）：それぞれ 55.7 分（39.1～72.3）及び 85.0%（81.2～88.8)］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：それぞれ 86.4 分（61.7～111）及び 77.0%（70.2～83.7)］との差が認められ、投与差の 90%CI（平均値）はそれぞれ–47.3～–14.7 分（–31.0）及び 4.05～12.0%（8.04）であった（表 1.10-21）。

1.10.2.3.2.8 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 単回投与の影響

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）の値の要約を表 1.10-22 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 1.10-20 に示した。

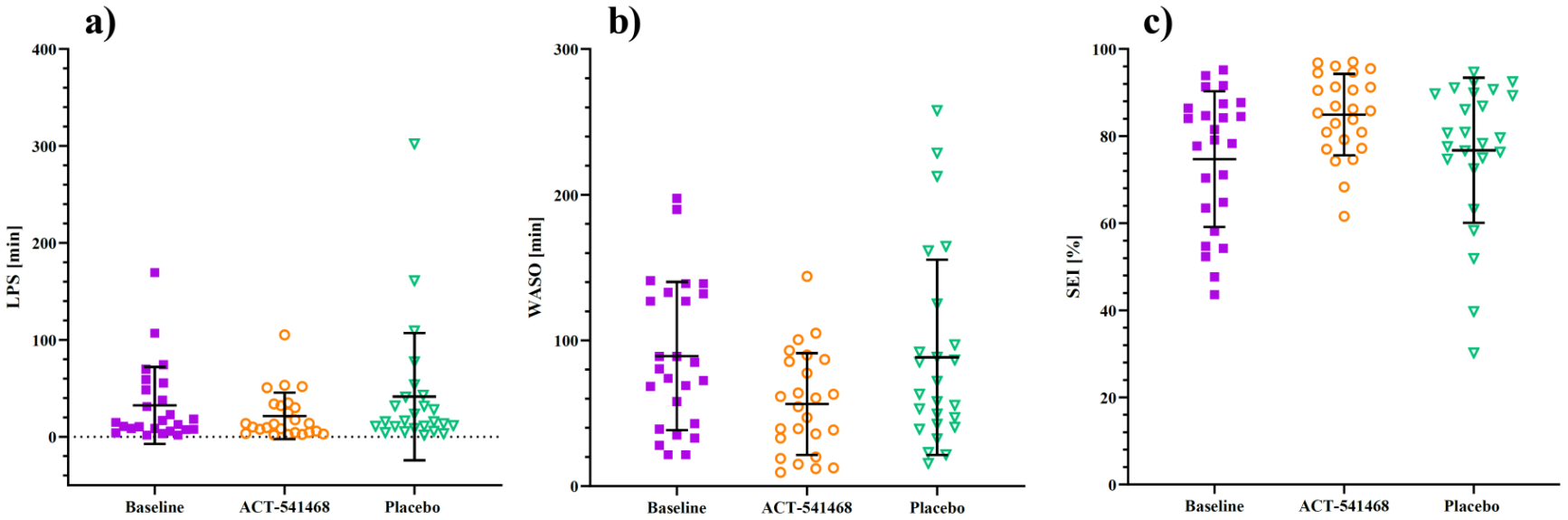
ベースライン時に、LPS、WASO 及び SEI の平均値（95%CI）は、それぞれ 32.3 分（16.0～48.7)、89.3 分（68.3～110）及び 74.7%（68.3～81.2）であった。

表 1.10-22. ダリドレキサント 50 mg（処方 A）及びプラセボ（処方 B）の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-078-110 試験、Single-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	21.57	41.46
	算術平均の 95%CI	11.69, 31.45	14.35, 68.58
WASO (分)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	56.30	88.46
	算術平均の 95%CI	41.87, 70.72	60.80, 116.11
SEI (%)	n/miss	25/0	25/0
	算術平均	84.92	76.75
	算術平均の 95%CI	81.07, 88.78	69.88, 83.62

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 5.3.4.2.2 Table 11-21 改変

図 1.10-20. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の a) LPS、b) WASO 及び c) SEI の個々の被験者の値及び平均値（SD）（N = 25）（ID-078-110 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 5.3.4.2.2 Figure 11-18

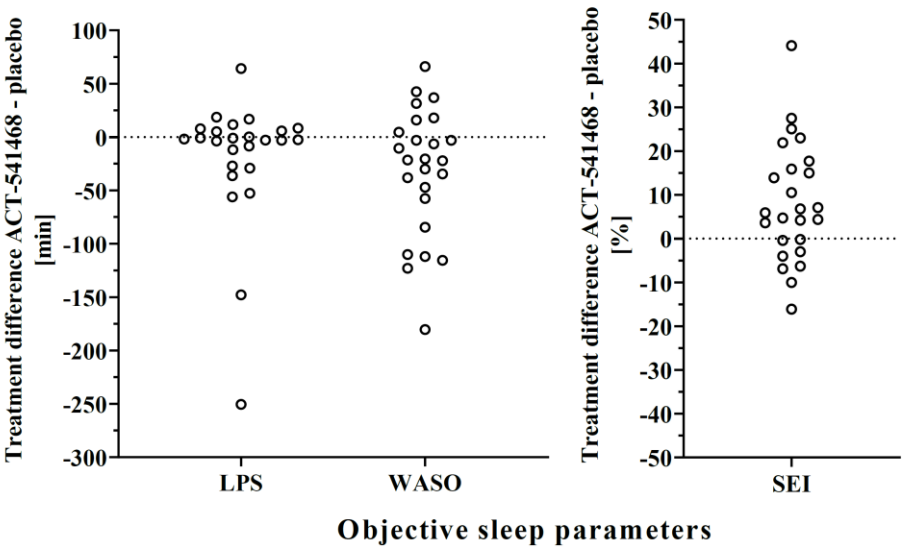
客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を表 1.10-23 及び図 1.10-21 に示した。

表 1.10-23. 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 単回投与の影響（ID-078-110 試験、Single-dose set）

パラメータ (単位)	統計量	
LPS (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–19.84
	差の 90%CI	–41.14, 1.47
	p 値	0.1243
WASO (分)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	–32.32
	差の 90%CI	–53.33, –11.32
	p 値	0.0147
SEI (%)	n/miss	25/0
	投与差 (処方 A – 処方 B)	8.25
	差の 90%CI	3.52, 12.97
	p 値	0.0065

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：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 5.3.4.2.2 Table 11-22 改変

図 1.10-21. 単回投与後の客観的睡眠パラメータの個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、LPS：持続入眠潜時、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-19

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）：21.6 分（11.7～31.5)］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：41.5 分（14.4～68.6)］との差は認められず、投与差の 90%CI（平均値）は–41.1～1.47 分（–19.8）であった（表 1.10-23）。

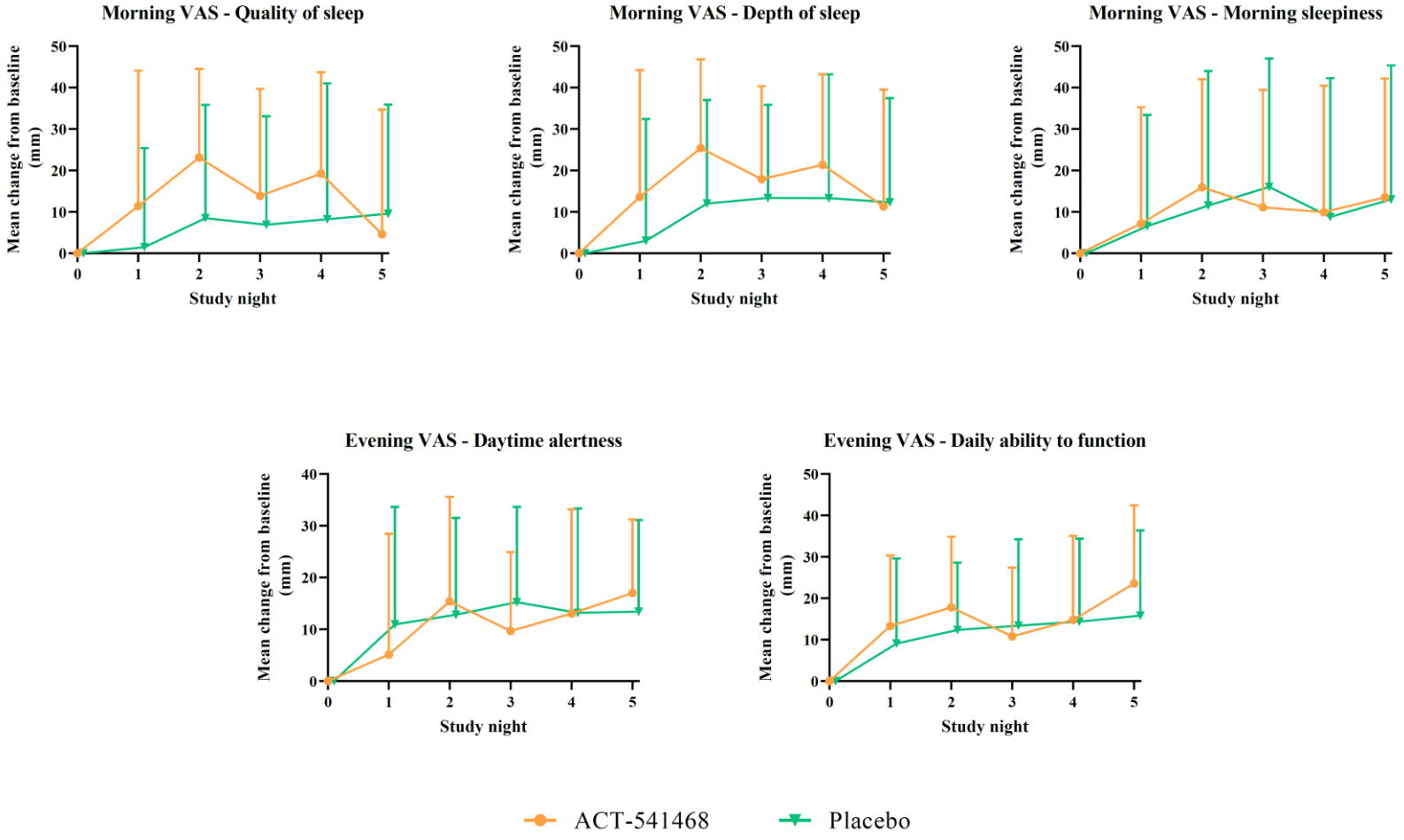
WASO 及び SEI について、ダリドレキサント 50 mg 単回投与［算術平均（95%CI）：それぞれ 56.3 分（41.9～70.7）及び 84.9%（81.1～88.8)］によるプラセボ［算術平均（95%CI）：それぞれ 88.5 分（60.8～116）及び 76.8%（69.9～83.6)］との差が認められ、投与差の 90%CI（平均値）は、それぞれ–53.3～–11.3 分（–32.3）及び 3.52～13.0%（8.25）であった（表 1.10-23）。

1.10.2.3.2.9 主観的な翌日のパフォーマンス：VAS スコア

VAS スコア［朝（sleep quality、睡眠の深さ、朝の Sleepiness）及び夜（daytime alertness、日中の機能能力）の VAS］のベースラインからの平均変化量の推移を図 1.10-22 に示した。

評価したすべてのパラメータについて、主観的な反応の高い変動性が認められた。このため、ダリドレキサントとプラセボとの意味のある差の証拠を確認することはできなかった。

図 1.10-22. ダリドレキサント 50 mg 又はプラセボの投与後の朝及び夜の VAS スコアのベースラインからの平均変化量（SD）（投与別、評価時点ごと）（ID-078-110 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-20

1.10.2.3.3 事後解析

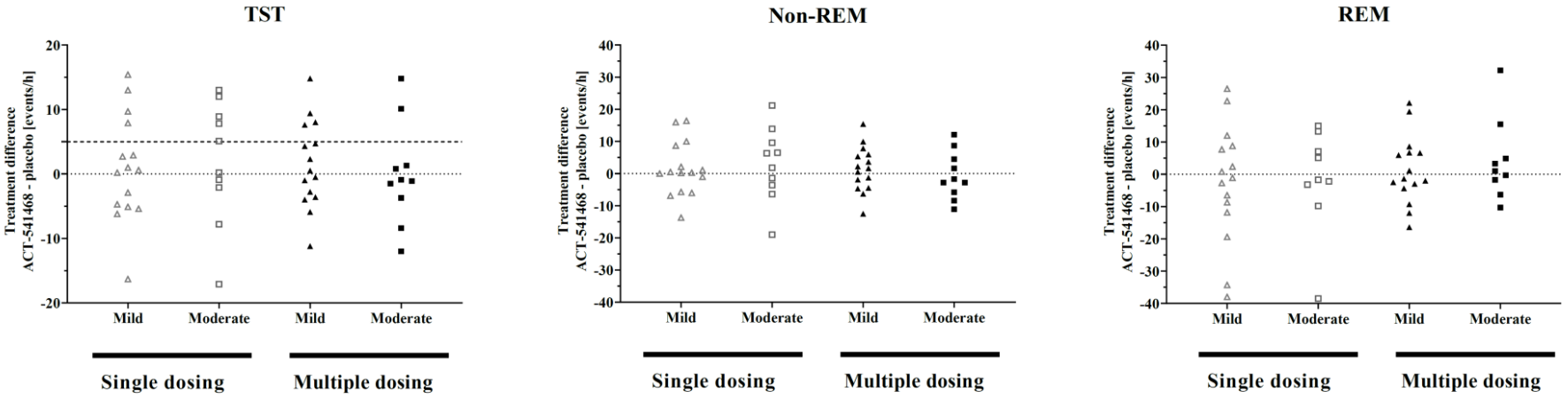
1.10.2.3.3.1 軽度又は中等度の OSA 患者における夜間フェーズ（TST、non-REM 及び REM）中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与の影響

OSA の重症度別の夜間フェーズ（TST、non-REM 及び REM）中の AHI 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影響を図 1.10-23 に示した。

TST 中の AHI について、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与によるプラセボとの差は、軽度の OSA 患者［90%CI（平均値）：それぞれ–2.74～4.77 回／h（1.02）及び–1.32～4.65 回／h（1.67）］においても、中等度の OSA 患者［90%CI（平均値）：それぞれ–4.36～7.29 回／h（1.47）及び–4.72～2.48 回／h（–1.12）］においても認められなかった。

軽度又は中等度の OSA 患者における non-REM 及び REM について、プラセボとの投与差は認められなかった。

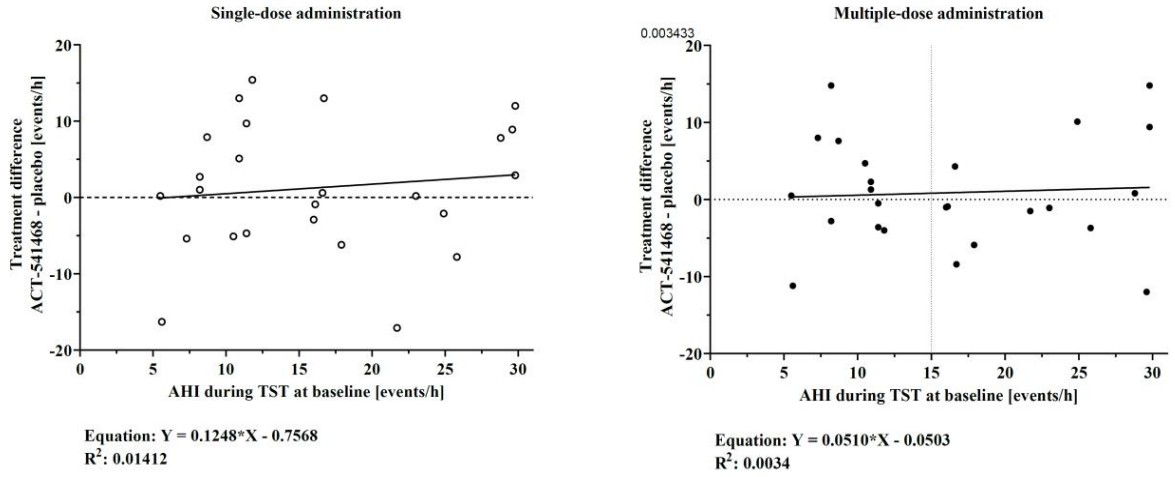
図 1.10-23. 軽度又は中等度の OSA 患者における単回投与及び反復投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の AHI の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 試験）



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、OSA：閉塞性睡眠時無呼吸、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 5.3.4.2.2 Figure 11-21

ベースライン時の AHI（OSA の重症度）に対する TST 中の AHI への治療効果の線形回帰分析により、本試験で検討した OSA の重症度の範囲内では、単回投与及び反復投与後のプラセボとの投与差は OSA の重症度とは無関係であることが示唆された（図 1.10-24）。

図 1.10-24. 単回投与及び反復投与後のベースライン時の AHI に対する TST 中の AHI の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-22

1.10.2.3.3.2 軽度又は中等度の OSA 患者における SaO_2 関連データ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影響

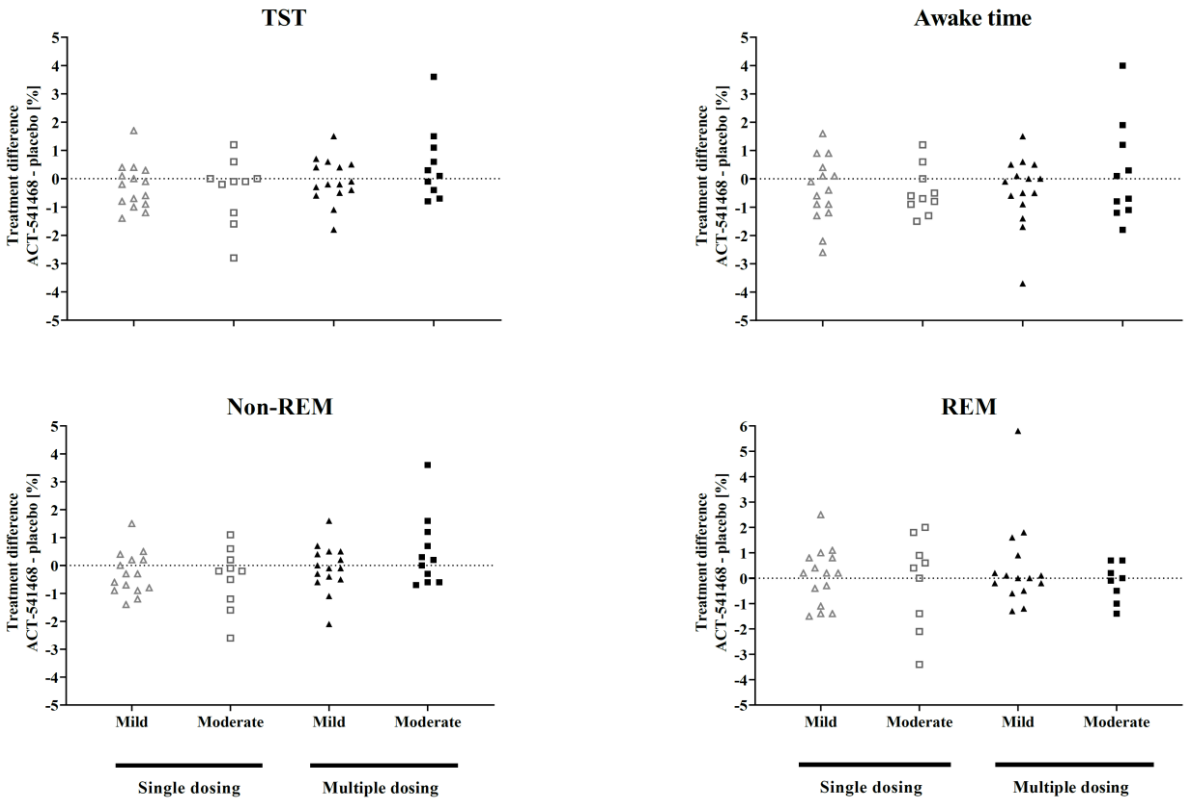
OSA の重症度別の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の SaO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与の影響を図 1.10-25 に示した。

TST 中の SaO_2 について、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与によるプラセボとの差は、軽度の OSA 患者［90%CI（平均値）：それぞれ–0.66～0.13%（–0.27）及び–0.45～0.33%（–0.06）］においても、中等度の OSA 患者［90%CI（平均値）：それぞれ–1.23～0.17%（–0.53）及び–0.30～1.46%（0.58）］においても認められなかった。

軽度又は中等度の OSA 患者における覚醒時間、non-REM 及び REM について、プラセボとの投与差は認められなかった。

軽度又は中等度の OSA 患者における単回投与及び反復投与後の SaO_2 が 90%未満、85%未満及び 80%未満の時間の TST に占める割合について、中等度の OSA 患者において単回投与後の SaO_2 が 90%未満の時間の TST に占める割合及び反復投与後の SaO_2 が 85%未満の時間の TST に占める割合の 90%CI（平均値）がそれぞれ 0.28～4.67%（2.48）及び–0.28～–0.04%（–0.16）であったことを除き、プラセボとの投与差は認められなかった。

図 1.10-25. 軽度又は中等度の OSA 患者における単回投与及び反復投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）中の SaO_2 の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、OSA：閉塞性睡眠時無呼吸、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 5.3.4.2.2 Figure 11-23

1.10.2.3.3.3 軽度又は中等度の OSA 患者における夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与の影響

OSA の重症度別の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与の影響を図 1.10-26 に示した。

軽度の OSA 患者では、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与により TST の延長が認められた［90%CI（平均値）：それぞれ 13.8～64.2 分（39.0）及び 9.77～51.8 分（30.8）］が、中等度の OSA 患者では反復投与後にのみ延長が認められた［90%CI（平均値）：4.43～92.0 分（48.2）］。

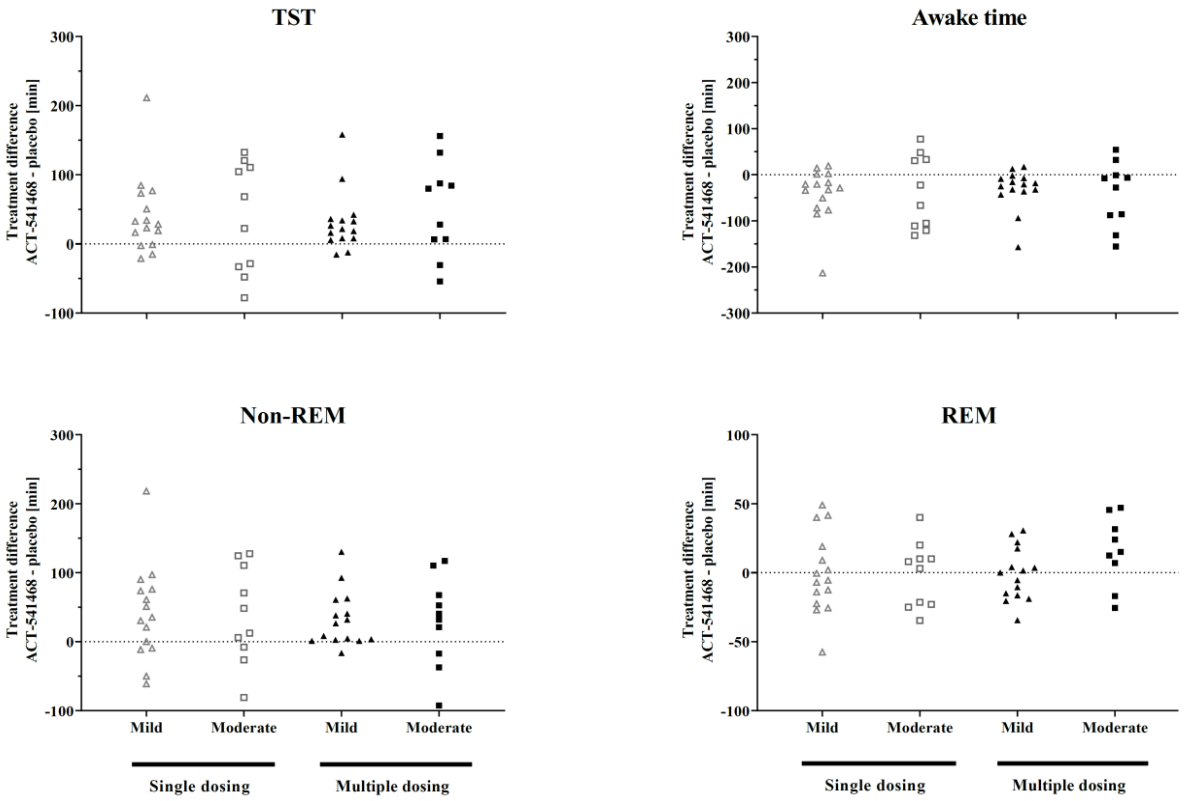
したがって、軽度の OSA 患者では、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与により覚醒時間の短縮が認められた［90%CI（平均値）：それぞれ–63.5～–15.0 分（–39.2）及び–50.4～–10.3 分（–30.3）］が、中等度の OSA 患者では反復投与後にのみ短縮が認められた［90%CI（平均値）：–92.2～–4.45 分（–48.3）］。

軽度の OSA 患者においてのみ、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与により non-

REM の延長が認められた［90%CI（平均値）：それぞれ 8.47～70.8 分（39.6）及び 12.4～51.3 分（31.8）］。

軽度又は中等度の OSA 患者における単回投与及び反復投与後の REM について、反復投与後に延長が認められた中等度の OSA 患者［90%CI（平均値）：1.61～36.4 分（19.0）］を除き、プラセボとの投与差は認められなかった。

図 1.10-26. 軽度又は中等度の OSA 患者における単回投与及び反復投与後の夜間フェーズ（TST、覚醒時間、non-REM 及び REM）の持続時間の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：投与を受けた被験者数、OSA：閉塞性睡眠時無呼吸、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 5.3.4.2.2 Figure 11-24

1.10.2.3.3.4 軽度又は中等度の OSA 患者における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 単回投与及び反復投与の影響

OSA の重症度別の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 単回投与及び反復投与の影響を図 1.10-27 に示した。

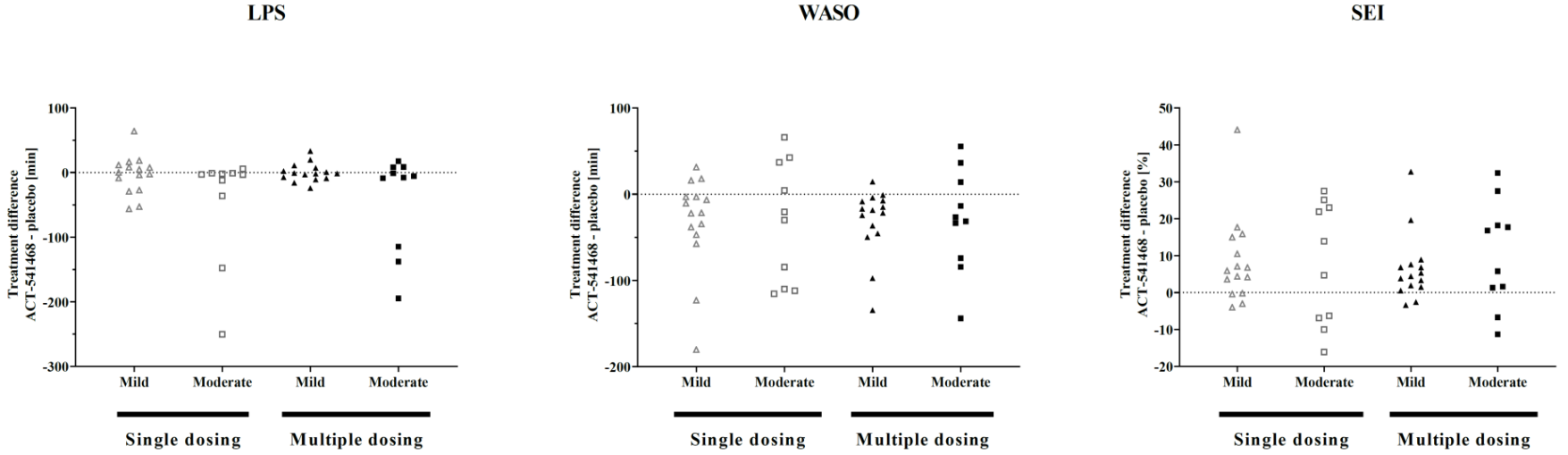
単回投与及び反復投与後の LPS について、軽度の OSA 患者［90%CI（平均値）：それぞれ–16.5～11.1 分（–2.70）及び–6.72～6.65 分（–0.04）］においても、中等度の OSA 患者［90%CI（平均値）：それぞれ–97.9～10.6 分（–43.6）及び–90.5～5.69 分（–42.4）］においても、プラセボ

との投与差は認められなかった。

軽度の OSA 患者では、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与により WASO の短縮が認められた［90%CI（平均値）：それぞれ–56.5～–5.75 分（–31.1）及び–48.3～–12.6 分（–30.5）］が、中等度の OSA 患者では単回投与後、反復投与後のいずれもプラセボとの投与差は認められなかった［90%CI（平均値）：それぞれ–73.5～13.7 分（–29.9）及び–68.2～7.54 分（–30.3）］。

軽度の OSA 患者では、ダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与により SEI の改善が認められた［90%CI（平均値）：それぞれ 3.14～13.2%（8.16）及び 2.15～10.5%（6.33）］が、中等度の OSA 患者では反復投与後にのみ SEI の改善が認められた［90%CI（平均値）：0.89～19.2%（10.0）］。

図 1.10-27. 軽度又は中等度の OSA 患者における単回投与及び反復投与後の客観的睡眠パラメータ（LPS、WASO 及び SEI）の個々の被験者における投与差（N = 25）（ID-078-110 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、OSA：閉塞性睡眠時無呼吸、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.2 Figure 11-25

1.10.2.4 安全性

1.10.2.4.1 治験薬の曝露量

Multiple-dose set に含まれた各被験者は無作為割付けに従って治験薬投与を受けた。被験者[redacted]は、Period 1 Night 5（ダリドレキサント投与）に治療用キットを自宅に置き忘れたため、治験実施施設での Period 1 の最終投与の際、キットを取りに自宅に戻らなくてはならなかった。そのため、治験実施施設での投与は他の試験日の投与時刻と比較して 1 時間 45 分遅延した。

治験薬投与を中止した 3 例のうち、1 例はダリドレキサント 50 mg の投与を 1 回（Period 1 Night 1）、1 例はプラセボの投与を 1 回（Period 1 Night 1）、もう 1 例はプラセボの投与を 5 回（Period 1 Night 1～Night 5）受けた。

1.10.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

治験薬初回投与後に開始した併用薬を投与された被験者はいなかった。試験期間中に投与された併用薬はすべて治験薬初回投与前に開始していた。

1.10.2.4.3 有害事象

1.10.2.4.3.1 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 32.1%（9/28 例）に 11 件の TEAE が報告された（表 1.10-24）。

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 は宿酔及び膀胱炎であった。

宿酔は 10.7%（3/28 例）に報告された（2 例はダリドレキサント投与後、1 例はプラセボ投与後）。これらの 3 例（被験者[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）は、反復する朝の Sleepiness と傾眠状態を報告した（被験者は、朝、通常より疲れていると感じ、完全に目覚めるまでにより多くの時間を要した）。治験担当医師はこれらの宿酔を軽度と報告し、治験薬投与と関連ありと判断し、またアルコール摂取と関係ないことを確認した。被験者[redacted]（ダリドレキサント投与後）は、宿酔に随伴する軽度の注意力障害を報告した。

膀胱炎は 10.7%（3/28 例）に報告された（ダリドレキサント投与後の被験者[redacted]、プラセボ投与後の被験者[redacted] 及び[redacted]）。これらはいずれも治験担当医師により軽度と評価され、治験薬投与との関連なしと判断された。被験者[redacted] の膀胱炎は EOS 時点でまだ継続していたが、安全性フォローアップの電話連絡で回復が確認された。

他のすべての有害事象は 1 例にのみ発現し（上咽頭炎、血小板減少症、心電図 PR 延長及び血尿）、いずれも治験薬投与と関連なしと判断された。軽度の血尿は Period 2 のダリドレキサント最終投与後に報告され、EOS 時点で回復していた。その他のすべての有害事象はプラセボ投与後に報告された。

表 1.10-24. 治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合（ID-078-110 試験、All-treated set）

	処方 A N = 26			処方 B N = 27			全体 N = 28		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1 件以上の有害事象を発現した被験者数		4	15.4		6	22.2		9	32.1
有害事象の件数	5			6			11		
膀胱炎	1	1	3.8	2	2	7.4	3	3	10.7
宿酔	2	2	7.7	1	1	3.7	3	3	10.7
上咽頭炎	-	-	-	1	1	3.7	1	1	3.6
血小板減少症	-	-	-	1	1	3.7	1	1	3.6
心電図ＰＲ延長	-	-	-	1	1	3.7	1	1	3.6
注意力障害	1	1	3.8	-	-	-	1	1	3.6
血尿	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 5.3.4.2.2 Table 12-1 改変

1.10.2.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象、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。有害事象により治験薬投与／治験を中止した被験者はいなかった。

1.10.2.4.5 臨床検査

被験者[redacted]について、不適切な正常範囲（誤った年齢範囲又は性別）が適用されていたことがデータ処理（データベースロック後）の時点で確認された。これにより 3 つの血液学的パラメータ（赤血球、ヘマトクリット及びヘモグロビン）及び 1 つの血液生化学的パラメータ（尿素）が影響を受け、当初は正常と判断されていたが、異常と確認されて注釈がつけられた。しかし、修正後の範囲に基づいて、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。対照的に、クレアチニンは当初 EOS 時の異常と評価されていたが、修正後の範囲に基づいて正常範囲内であった。

1.10.2.4.5.1 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、血小板減少症の有害事象を発

現した 1 例を除いて、治験担当医師により臨床的な意味はないと判断された。

1.10.2.4.5.2 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。

1.10.2.4.5.3 尿検査

1 例で血尿の有害事象が報告されたことを除き、治験担当医師により臨床的に意味のある値は認められなかった。

1.10.2.4.6 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

1.10.2.4.6.1 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、全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。

1.10.2.4.6.2 体重

試験期間を通して体重及び BMI に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

1.10.2.4.6.3 心電図

特定の測定時点及び 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 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。

治験薬投与を受けた被験者 28 例中 2 例に 1 度の房室ブロックが認められた（1 例はダリドレキサント投与後、1 例はプラセボ投与後）。

このうちの 1 件（プラセボ投与後）は、治験担当医師により臨床的に意味があると判断され、心電図 PR 延長の有害事象として報告された。

1.10.2.4.6.4 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。

1.10.2.4.6.5 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。

1.10.3 結論

- 軽度から中等度の OSA 患者における TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 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。
- 軽度から中等度の OSA 患者において、ダリドレキサント単回投与及び反復投与後の TST 中の AHI の変化量はベースライン時の OSA の重症度とは無関係であった。
- 軽度から中等度の OSA 患者における呼吸機能に及ぼすダリドレキサント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ず、夜間フェーズ中の AHI 及び SaO_2 はプラセボと変わらなかった。
- ダリドレキサント単回投与及び反復投与により、プラセボと比較して客観的睡眠パラメータが改善し、TST の延長、LPS 及び WASO の短縮が認められた。これは、関連する不眠障害を伴わない睡眠呼吸障害患者において、ダリドレキサントが客観的睡眠パラメータを改善しうることを示唆している。
- 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、軽度から中等度の OSA 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。

1.11 ID-078-111 試験（モジュール 5.3.4.1.3）

1.11.1 試験方法

治験の標題	健康成人を対象に、ダリドレキサントとエタノールの薬物相互作用を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、ダブルダミー、4way クロスオーバー試験		
実施国	オランダ		
治験期間	2018 年 8 月 9 日～2018 年 10 月 9 日	臨床試験の相	1
目的	健康成人を対象に、4 つの投与（処方 A：エタノール＋ダリドレキサント併用投与、処方 B：エタノールのプラセボ ＋ ダリドレキサント、処方 C：エタノール ＋ ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ ＋ ダリドレキサントのプラセボ）をした結果から、50 mg のダリドレキサント投与と血中濃度 0.6 g/L で 5 時間のエタノール投与を併用した際の薬力学（PD）作用を評価する。 • PD 変数に及ぼすエタノールとダリドレキサント間の相互作用の大きさを探索的に評価する。 • 健康成人を対象に、エタノール（血中濃度 0.6 g/L で 5 時間）投与とダリドレキサント（50 mg）単回投与間の潜在的な薬物動態（PK）相互作用を評価する。 • 健康成人を対象に、ダリドレキサント（50 mg）単回投与＋エタノール（血中濃度 0.6 g/L で 5 時間）併用投与の安全性及び忍容性を評価する。		
試験デザイン	健康成人を対象に、エタノールとダリドレキサントの薬物相互作用を検討する単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、ダブルダミー、4 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 1.11-1 に示した。 試験期間： スクリーニングから試験終了（EOS）までの各被験者の最長試験期間は約 8 週間で、その後、治験薬最終投与 30～40 日後に電話による安全性フォローアップを実施した。 スクリーニング期： スクリーニング期にスクリーニング来院があり、来院期間は、妊娠の可能性がある女性の場合、治験薬初回投与 10～28 日前とし、男性及び妊娠の可能性がない女性の場合、治験薬初回投与 3～21 日前とした。被験者は、スクリーニング評価前に同意文書に署名する必要があった。被験者の適格性は、スクリーニング評価の結果に基づき判断し		

	た。 非適格の理由が一時的なもの（臨床検査値異常又は禁止薬剤の休薬期間が不十分など）である場合、治験依頼者が文書にて事前承認した後であれば、当該被験者の再スクリーニングが 1 回のみ許容された。 スクリーニング期には、PD に関する講習会が実施された。 投与期及び観察期： 被験者は、各投与期の Day –1 の夜に治験実施施設に来院した。Day 1 の午前に治験薬を投与し、その後、24 時間の観察期が続き、Day 2 の午前（ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 24 時間後）には投与終了（EOT）時評価を実施した。無作為化は、投与期 1、Day 1 のエタノール／エタノールのプラセボ注入前に実施した。 各被験者は、二重盲検、4way クロスオーバー方式で 4 つの処方（A、B、C 及び D）をすべて受け、一次持ち越し効果に関して均衡がとれた Williams デザインで規定した処方順序の 1 つに無作為に割付けられた。 各被験者は、以下の処方を受けた： • 処方 A（エタノール + ダリドレキサント）： アルコールクランプ法を用いて血中濃度 0.6 g/L を 5 時間維持するエタノール静脈内投与 + ダリドレキサント（50 mg）を単回経口投与 • 処方 B（エタノールのプラセボ + ダリドレキサント）： アルコールクランプ法を用いてエタノールのプラセボを 5 時間静脈内投与 + ダリドレキサント（50 mg）を単回経口投与 • 処方 C（エタノール + ダリドレキサントのプラセボ）： アルコールクランプ法を用いて血中濃度 0.6 g/L を 5 時間維持するエタノール + ダリドレキサントのプラセボを単回経口投与 • 処方 D（エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ） アルコールクランプ法を用いてエタノールのプラセボを 5 時間静脈内投与 + ダリドレキサントのプラセボを単回経口投与 上記各処方の間に 6～14 日間の休薬期間を設けた。 試験終了来院： 投与期 4 の Day 2（ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ最終投与 24 時間後）に EOS 評価を実施した。 治験薬投与を早期に中止した被験者は、計画どおり治験薬最終投与後 1 週間以内に EOS 評価を受けた。

	投与終了後の安全性フォローアップ： EOS から 28～38 日後に、継続していた有害事象及び EOS 後に発現した重篤な有害事象に関して、電話によるフォローアップを実施した。
被験者数	目標症例数：22 例（男性 11 例、女性 11 例）（評価可能な被験者 20 例以上を確保するため） 解析例数：21 例が計画どおり試験を完了し、安全性及び忍容性の評価を受けた。PD 及び PK 解析は 19 例（男性 10 例、女性 9 例）を対象に実施した。
選択基準	治験薬投与前に以下の基準をすべて満たす被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • 試験手順を実施する前に、地域の言語で作成された同意説明文書に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 45 歳以下の健康な男性及び女性 • 妊娠の可能性がある女性の場合、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 の治験薬投与前に実施した妊娠尿検査結果が陰性である者。これらの被験者は、年間の失敗率が 1%未満の信頼できる避妊法を一貫して正確に使用する、性的に不活発である、又はパートナーが精管切除術を受けている必要がある。ホルモン避妊剤を使用する場合、治験薬初回投与の 1 ヵ月以上前に使用を開始する必要がある • 妊娠の可能性がない女性［すなわち、閉経後の女性（他の医学的理由を伴わずに無月経が 12 ヵ月間連続して卵胞刺激ホルモン検査で確認された）、過去に両側卵管切除術、両側卵管卵巣摘除術若しくは子宮摘出術を受けた女性、又は早発卵巣不全（専門医が確認）、XY 遺伝子型、ターナー症候群若しくは子宮形成不全である女性］ • スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の者 • スクリーニング時の身体検査で臨床的に意味のある所見が認められない者 • スクリーニング時に、仰臥位で 5 分経過後にいずれかの腕で測定したとき、収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 45～90 bpm である者 • スクリーニング時に仰臥位で 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臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）で臨床的に意味のある所見が認められない者 • スクリーニング時及び Day 1 の治験薬投与前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、試験の要件を理解し遵守できる者 本試験特有の基準： • アルコール摂取の経験があり、そのため、アルコールの作用に精通している者
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。 • 妊娠中又は授乳中の女性 • ダリドレキサント、治験薬と同じ薬効分類の薬剤、又はダリドレキサントの薬剤に含まれる添加剤に過敏であることが明らかな者 • 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判断した重大な内科的又は外科的疾患の既往歴（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）がある者 • 試験の評価を妨げる可能性のある急性、進行中、再発性又は慢性の全身疾患を有する者 • 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 • いずれかの腕の静脈が静脈内投与の穿刺に適さない者（例：静脈が見つけづらい、アクセスしづらい又は穿刺しづらい。静脈が穿刺中又は穿刺後に裂傷しやすい傾向がある） • スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬投与がある治験に参加した者、又はスクリーニング前 1 年以内に 5 回以上治験に参加した者 • スクリーニング時にカフェインの過剰摂取（1 日のカフェイン摂取量が 800 mg 以上）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 まで喫煙を控えることができない者 • 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漢方薬、ホメオパシー製剤、ビタミン剤及びミネラル剤を含む）を治験薬初回投与前 2 週間以内に使用した者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の血液を失った者 • スクリーニング時に肝炎の血清検査の結果が陽性であった者。ただし、ワクチンを接種した者又は過去に肝炎であったが、現在は回復している者は除く • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルスの血清検査の結果が陽性であった者 • 治験の全手順への参加又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす環

	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 本試験特有の基準： • 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 • 本試験前 6 ヵ月以内での習慣的なアルコール摂取の既往歴を有する者。習慣的なアルコール摂取の定義は、男性の場合、21 単位を超える週平均摂取量又は 3 単位を超える日平均摂取量、女性の場合、14 単位を超える週平均摂取量又は 2 単位を超える日平均摂取量とする。1 単位は、半パイント（220 mL）のビール、1 メジャーカップ（25 mL）のスピリッツ、又は 1 グラス（125 mL）のワインに相当する。 • アジア系の者又はアルコール不耐性が認められるその他の者（アジア系の定義は、本人がアジア人又は両親若しくは祖父母のうち 1 名以上がアジア人である者とする） • 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
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント： 顆粒ダリドレキサントをフィルムコーティング錠に成形した力価 50 mg の速放性製剤として提供された。 午前中（11 時前）、軽めの朝食から 2 時間後に、座った状態の被験者にダリドレキサントを水 240 mL とともに単回経口投与した（処方 A 及び処方 B）。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサントのプラセボ： ダリドレキサントを含まないが、被験薬と同じ添加剤で成形した、経口フィルムコーティング錠として提供された。 午前中（11 時前）、軽めの朝食から 2 時間後、座った状態の被験者にダリドレキサントのプラセボを水 240 mL とともに単回経口投与した（処方 C 及び処方 D）。 エタノール： 午前中（11 時前）、軽めの朝食から 1.5 時間後に、座った状態の被験者にエタノール（5%ブドウ糖溶液中 10% w/v）を 5 時間、静脈内投与し、アルコールクランプ法により血中濃度を 0.6 g/L に維持した（処方 A 及び処方 C）。 エタノールのプラセボ：

	午前中（11 時前）、軽めの朝食から 1.5 時間後に、座った状態の被験者にエタノールのプラセボ（5%ブドウ糖溶液）を 5 時間、静脈内投与した（処方 B 及び処方 D）。
評価基準	薬物動態： ダリドレキサント： 処方 A 及び処方 B ではダリドレキサントについて、以下の評価項目を解析した。これらは、血漿中濃度推移をノンコンパートメントモデルで解析することにより算出した。 • 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（$AUC_{0-\infty}$） • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 終末相消失半減期（$t_{1/2}$） エタノール： 処方 A 及び処方 C ではエタノールについて、以下の評価項目を解析した。 • 呼気中エタノール濃度（BrEC） • アルコールクランプ法で血中濃度を 0.6 g/L に維持するのに必要なエタノール総用量（g）：エタノール代謝能に関するパラメータのモデル非依存的な推定値を、特定の投与期間中に注入したエタノールの総容量から算出した。 薬力学： PD 評価に用いたベースライン： 各投与期の Day 1 の午前中でエタノール／エタノールのプラセボ注入開始前に得られた最後の測定値と定義した（エタノール／エタノールのプラセボ注入は、ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 30 分前に開始した）。 以下に示す評価項目について、各投与期の各評価時点でのベースラインからの変化量を解析した： • Saccadic peak velocity（度／秒）で鎮静作用を評価 • Smooth pursuit（%）で眼球運動調整及び注意力を評価 • Adaptive tracking（%）で視覚運動制御及びヴィジランスを評価 • Body sway（前後で mm／2 分）で姿勢安定性を評価 • Bond & Lader の視覚的アナログ尺度（VAS）で主観的な Alertness、Mood 及び Calmness を評価

	• アルコール酩酊の VAS で主観的なエタノールの作用を評価 ランダムな欠測値： PD 評価の際に、ランダムな欠測値は「M」と表記し、データの補完は行わなかった。 治験薬投与の作用による欠測値： 眼球運動及び Adaptive tracking の値が、ランダムな欠測値ではなく、治験薬投与の作用による欠測値である場合、「L」と表記した。このとき、Saccadic peak velocity 及び Adaptive tracking performance の値を、各処方群（処方 A、B、C 及び D）の全同性被験者から得られた最も低い値で補完した。 Body sway の値が、ランダムな欠測値ではなく、治験薬投与の作用による欠測値である場合、「H」と表記した。このとき、Body sway の値を、各処方群（処方 A、B、C 及び D）の全同性被験者から得られた最も高い値で補完した。 一覧表では、補完データに印をつけた。補完データが多い場合、感度分析を実施することとした。 安全性： ベースラインの定義は、最初の投与期の Day 1（臨床検査、体重及び Swiss Narcolepsy 質問票）又は各投与期の Day 1（バイタルサイン、ECG 及び有害事象）で、エタノール／エタノールのプラセボ注入開始前に得られた最後の測定値とした。 • バイタルサイン（仰臥位血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量。各投与期の各評価時点（治験薬投与後から EOT まで）でのベースラインからの変化量 • ECG 所見［心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）］のベースラインからの変化量。各投与期の各評価時点（治験薬投与後から EOT まで）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。各評価時点（EOT まで）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。各評価時点（EOT まで）でのベースラインからの変化量 • ナルコレプシー様イベントに関する Swiss Narcolepsy 質問票スコアのベースラインからの変化量 • 各投与期の治験薬投与を受けた被験者で、治験薬投与後から EOT までに発現した ECG 異常

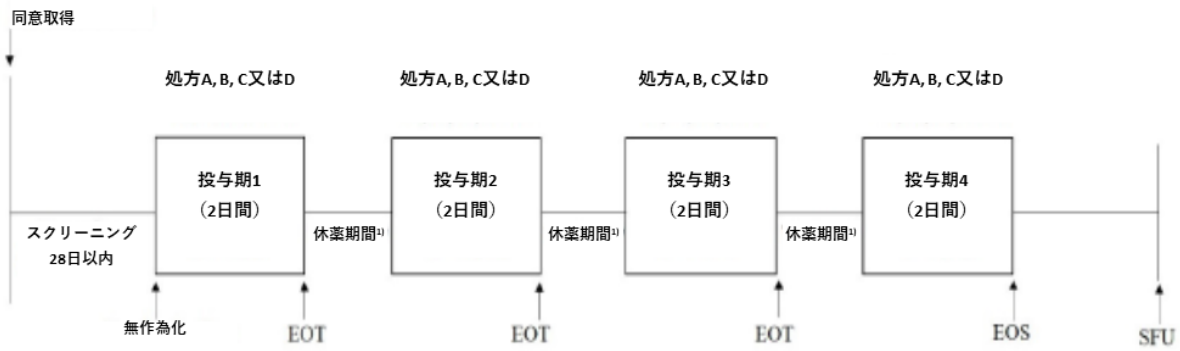
	• 各投与期の治験薬投与を受けた被験者で、治験薬投与後から EOT までに発現した有害事象 • 各投与期の治験薬投与を受けた被験者で、治験薬投与後から EOT までに発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与の中止に至った有害事象
症例数の設定根拠	エタノールの作用に最も反応しやすい中枢神経系の測定方法である Smooth pursuit テストでエタノールの作用を検出する際、過去のアルコールクランプ相互作用試験の結果に基づき、エタノールの作用による変化量の平均値を 3.96（パーセントポイント）、変化量の標準偏差（SD）を 6.0（パーセントポイント）と仮定すると、対応のある t-検定で両側有意水準 5%とした場合、被験者数 20 例で 80%の検出力が得られる。 また、Adaptive tracking、VAS Alertness、Body sway 及び Saccadic peak velocity の変化量の平均値でエタノール又はダリドレキサントの作用を検出する際、過去の試験結果から SD の推定値を仮定した場合、被験者数 20 例で 80%の検出力が得られる。 クロスオーバー試験である本試験では、休薬期間後の投与期の効果及び持ち越し効果はないものと仮定した。
統計手法	解析対象集団： 解析対象集団として、以下の 3 集団を設定した。 • All-treated set（ATS） 無作為化されて治験薬を投与されたすべての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測定値の解析に用いた。 • Pharmacokinetic set ATS のうち、血漿中ダリドレキサント濃度及び BrEC が評価可能であり、PK 評価項目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。 Pharmacokinetic set は薬物動態パラメータの解析に用いた。 • Pharmacodynamic set ATS のうち、PD が評価可能であり、PD 評価項目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。 Pharmacodynamic set は PD 変数の解析に用いた。 薬物動態： ダリドレキサント： 薬物動態パラメータの解析には Pharmacokinetic set を用いた。

	各被験者のダリドレキサントの血漿中濃度推移データを一覧表に示し、投与ごとに測定した被験者数、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。 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。 • AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}（幾何平均、並びにその SD 及び 95% CI は算出せず）及び $t_{1/2}$ を一覧表に示し、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、変動係数（CV）（%）、被験者間変動係数（CV_b）（%）、被験者内変動係数（CV_w）（%）、幾何平均、幾何平均の SD（対数変換したデータ）、幾何変動係数（CV_{ln}）（%）、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を用いて要約した。 ダリドレキサントの PK に及ぼすエタノールの影響を、投与及び期間を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルで解析した。ダリドレキサントの AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ に及ぼすエタノールの影響を、処方 A（エタノール + ダリドレキサント）（reference）と処方 B（エタノールのプラセボ + ダリドレキサント）（test）の幾何平均の比及びその 90% CI を用いて検討した。T_{max} の投与間の差は、中央値の差及びその 90% CI から検討した。 エタノール： 呼気中エタノール濃度： 各被験者の BrEC 推移データを一覧表に示し、投与ごとに測定した被験者数、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。 注入期間を通しての BrEC の平均値について、処方 C（エタノール + ダリドレキサントのプラセボ）と処方 A（エタノール + ダリドレキサント）の潜在的な差を評価するために、各被験者の BrEC 推移データを投与、時間及び時間ごとの投与を固定因子、被験者、時間ごとの被験者及び投与ごとの被験者を変量因子とした混合モデル分散分析（ANOVA）で解析した。 エタノール総用量： 各被験者のエタノール用量（代謝能の推定値）は、注入速度（mL/h）、注入時間（h）及び注入溶液中のエタノール濃度（g/mL）から求めた。エタノール用量を一覧表に示し、投与ごとに測定した被験者数、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、CV_b、CV_w、幾何平均、CV_{ln}、幾何平均の SD、並びに算術平均及び幾何平均の両

	側 95% CI を用いて要約した。 エタノール用量について処方 C（エタノール + ダリドレキサントのプラセボ）と処方 A（エタノール + ダリドレキサント）の差は、投与を固定因子、被験者を変量因子とした混合モデル ANOVA で解析した。 薬力学： Pharmacodynamic set を用いた。 本試験では、エタノール及びダリドレキサントに関する複数の PD 評価項目を評価した。統計解析は探索的に実施し、多重性の調整は行わなかった。 各被験者の PD データを一覧表に示した。各評価時点での絶対値及び PD 測定値のベースラインからの変化量を算術平均、最小値、中央値、最大値、SD 及び SE を用いて要約した。 PD 評価項目は項目ごとに、投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量とした混合モデル ANOVA で解析した。 PD 評価項目に関しては、持ち越し効果を解析した（持ち越し効果がある場合、これを共変量とした）。 各 PD 評価項目について、投与間差を 95% CI とともに示した。最小二乗平均（LS Mean）の推定値を経時的に、かつ投与ごとに 95% CI とともに示した。投与の作用は、プラセボと各投与の投与間差として解析した。測定値は、初めは変換せずに解析し、必要であれば（データが正規分布を示さない場合）、対数変換した。 以下の投与間差をモデル内で算出した： • 処方 A（エタノール + ダリドレキサント）vs 処方 C（エタノール + ダリドレキサントのプラセボ） • 処方 A（エタノール + ダリドレキサント）vs 処方 B（エタノールのプラセボ + ダリドレキサント） • 処方 A（エタノール + ダリドレキサント）vs 処方 D（エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ） • 処方 B（エタノールのプラセボ + ダリドレキサント）vs 処方 D（エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ） • 処方 C（エタノール + ダリドレキサントのプラセボ）vs 処方 D（エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ） また、相乗作用及び拮抗作用を以下の比較結果を解析することで評価した： • ［処方 A（エタノール + ダリドレキサント）– 処方 B（エタノー

	ルのプラセボ＋ダリドレキサント)］vs［処方 C（エタノール＋ダリドレキサントのプラセボ）– 処方 D（エタノールのプラセボ＋ダリドレキサントのプラセボ)］ また、各評価時点でのダリドレキサントとエタノールの相互作用を、ダリドレキサント、エタノール、ダリドレキサントとエタノールの相互作用を因子とした ANOVA モデルを用いて評価した。相互作用は、タイプ 3 の平方和を用いて推定した。統計学的に有意な相互作用が認められない場合、ダリドレキサントとエタノールそれぞれの全体的な作用を単独で評価した。モデルの各項について係数及び 95% CI を示した。統計学的に有意な相互作用が認められた場合、図を用いて解析し、結果を解釈した。

図 1.11-1. 試験デザイン（ID-078-111 試験）



1) 各投与期の間に 6～14 日間の休薬期間を設けた。
治験薬最終投与 30～40 日後に電話による安全性フォローアップを行った。
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 5.3.4.1.3 Figure 9-1 改変

1.11.2 試験の結果

1.11.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.11.2.1.1 被験者の内訳

オランダの治験実施施設で 22 例（男女各 11 例）の健康成人が登録された。21 例が処方 A（エタノール＋ダリドレキサント)、処方 B（エタノールのプラセボ＋ダリドレキサント)、処方 C（エタノール＋ダリドレキサントのプラセボ）を受け、22 例が処方 D（エタノールのプラセボ＋ダリドレキサントのプラセボ）を受けた（表 1.11-1)。1 例が治験薬投与に関連のない理由で試験を中止した（1.11.2.1.3 項)。本試験は 2018 年 8 月から 10 月にかけて実施され、最初の被験者の初来院日は 2018 年 8 月 9 日で、初回投与日は 2018 年 8 月 28 日、最終投与日は 2018 年 10 月 8 日であった。最終 EOS 来院日は 2018 年 10 月 9 日であった。21 例が EOS 来院し試験を完了した。

表 1.11-1. 被験者の内訳及び中止の理由（ID-078-111 試験）

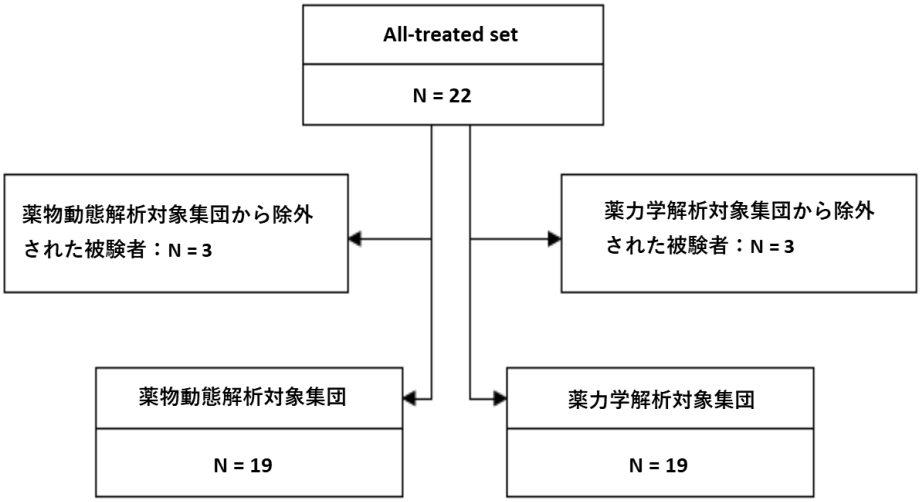
	全体 (N = 22) n (%)
治験薬を 1 回以上投与された被験者	22 (100%)
治験薬投与を完了した被験者	21 (95.5%)
治験薬投与を中止した被験者	1 (4.5%)
被験者による申し出	1 (4.5%)
試験を完了した被験者	21 (95.5%)
試験を中止した被験者	1 (4.5%)
被験者による申し出	1 (4.5%)

%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 10-1 改変

1.11.2.1.2 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 1.11-2）。治験薬投与を早期に中止した被験者に加え、2 例が重大な治験実施計画書からの逸脱により Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set から除外された。解析対象集団の要約を図 1.11-2、個々の治験実施計画書からの逸脱を 1.11.2.1.4 項に示した。

図 1.11-2. 解析対象集団（ID-078-111 試験）



N：各集団の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 10-1 改変

1.11.2.1.3 早期中止

治験薬投与に関連のない理由による試験の早期中止が 1 件認められた。被験者[redacted]（男性）は最初の投与期を完了した。当該被験者は処方 D（エタノールのプラセボ＋ダリドレキサントのプラセボ）を受けた。当該被験者は投与期 2、Day 1 の治験薬投与前に同意を撤回し、試験中止の

決断に至った個人的な理由を述べた。当該被験者は EOS 来院を完了しなかった。

1.11.2.1.4 治験実施計画書からの逸脱

表 1.11-2 に示すように、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set からの除外に至った治験実施計画書からの逸脱が 3 件認められた。

表 1.11-2. 解析対象集団からの除外の要約（ID-078-111 試験）

		全体 (N = 22)	
解析対象集団	解析対象集団からの除外の理由	n	%
Pharmacokinetic set	治験薬投与の未完了（治験薬投与の一時中止、治験薬投与の中断かつ 1 回分以上の治験薬未投与及び治験薬投与の中止）	2	9.1
	ダリドレキサント濃度が不明瞭	1	4.5
	合計	3	13.6
Pharmacodynamic set	治験薬投与の未完了（治験薬投与の一時中止、治験薬投与の中断かつ 1 回分以上の治験薬未投与及び治験薬投与の中止）	2	9.1
	ダリドレキサント濃度が不明瞭	1	4.5
	合計	3	13.6

%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、
PD：薬力学、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 10-2 改変

被験者[redacted]は、投与期 3 の治験薬経口投与から 1 分後に嘔吐し、被験者[redacted]は、治験薬投与の一部を受けなかった。両被験者はデータベースロック前に除外され、その時点で Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set に含まれた被験者は 20 例となった。

被験者[redacted]は、ダリドレキサントの濃度推移データが治験依頼者の試験担当者のみに提供され、データベースロック後に除外された。被験者[redacted]は、投与期 4 の PK サンプルから測定したダリドレキサント濃度の信頼性が低いため除外された（詳細を 1.11.2.2.3.1 項に示した）。

よって、19 例が Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set に含まれた。

1.11.2.1.5 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

ATS、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set の人口統計学的特性を表 1.11-3 に要約した。

ATS の男女の割合はいずれも 50.0%であった。PK/PD 解析対象集団の 52.6%が男性、47.4%が女性であった。ATS の平均年齢（範囲）は 25.6（18～44）歳、BMI の平均値（範囲）は 23.6（19.0～30.1）kg/m^2 で、PK/PD 解析対象集団の BMI の平均値（範囲）23.3（19.0～30.1）kg/m^2 は ATS よりもわずかに低かった。

ATS では、「白人」の割合が 90.9%（20 例）［PK/PD 解析対象集団では 89.5%（17 例）］であり、9.1%（2 例）［PK/PD 解析対象集団では 10.5%（2 例）］が「黒人又はアフリカ系アメリカ

人」であった。

表 1.11-3. 人口統計学的特性の記述統計（ID-078-111 試験）

	統計値	All-treated set (N = 22)	Pharmacokinetic set (N = 19)	Pharmacodynamic set (N = 19)
男性	n (%)	11 (50.0%)	10 (52.6%)	10 (52.6%)
女性	n (%)	11 (50.0%)	9 (47.4%)	9 (47.4%)
白人	n (%)	20 (90.9%)	17 (89.5%)	17 (89.5%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	2 (9.1%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)
年齢 (歳)	n	22	19	19
	平均値 (SD)	25.6 (6.23)	25.6 (6.52)	25.6 (6.52)
	範囲	18–44	18–44	18–44
体重[1)] (kg)	n	22	19	19
	平均値 (SD)	69.90 (10.117)	69.49 (10.337)	69.49 (10.337)
	範囲	53.8–84.1	53.8–84.1	53.8–84.1
身長 (cm)	n	22	19	19
	平均値 (SD)	172.12 (9.441)	172.76 (9.523)	172.76 (9.523)
	範囲	157.1–192.3	161.3–192.3	161.3–192.3
BMI (kg/m^2)	n	22	19	19
	平均値 (SD)	23.60 (3.014)	23.29 (3.055)	23.29 (3.055)
	範囲	19.0–30.1	19.0–30.1	19.0–30.1

算術平均を示した。
1）体重はスクリーニング時に測定した。
%：被験者の割合、BMI：体格指数、N：母集団の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 10-3 改変

1.11.2.1.6 ベースライン時の既往症及び合併症

ほとんどの被験者に病歴の記録があった。しかし、報告された異常のうち、試験の適格性に影響するものはなかった。

試験期間中に病歴に追加された睡眠時麻痺（被験者[redacted]）を除き、いずれの被験者にも意味のある病歴の記録はなかった（詳細を 1.11.2.3.2.1 項に示した）。

1.11.2.1.7 ベースライン時の前治療及び併用療法

併用療法として、ホルモン避妊が女性 11 例中 7 例で報告された。また、被験者[redacted]は、処方 A を受ける前（エタノールを注入開始前）に、頭痛治療のためにアセトアミノフェン 1000 mg の単回経口投与を受けた。スクリーニング前に報告されたその他の前治療はなく、ベースライン時に継続していたその他の併用療法もなかった。

1.11.2.2 薬物動態及び薬力学の評価

1.11.2.2.1 治療遵守の評価

治験担当医師又はその代理人が治験薬の投与を管理し、投与状況を電子症例報告書（eCRF）に記録した。試験期間中に得られた血漿中ダリドレキサント及びエタノール呼気検査の測定値から治療遵守を確認した。

1.11.2.2.2 生物学的分析法

スイスの Allschwil に所在する Idorsia Pharmaceuticals Ltd の Preclinical Pharmacokinetics and Metabolism は、凍結された状態のサンプルを分析した。定量下限は 0.5 ng/mL であった。

オランダの [redacted] に所在する [redacted] で呼気試料 1978 サンプル（アルコールスクリーニングに用いた呼気試料を除く）が分析された。呼気中エタノール濃度はポータブルデバイスを用いて呼気試料から推定した。定量下限及び定量上限は、それぞれ 0.01 g/L 及び 4.00 g/L であった。

1.11.2.2.3 薬物動態の結果

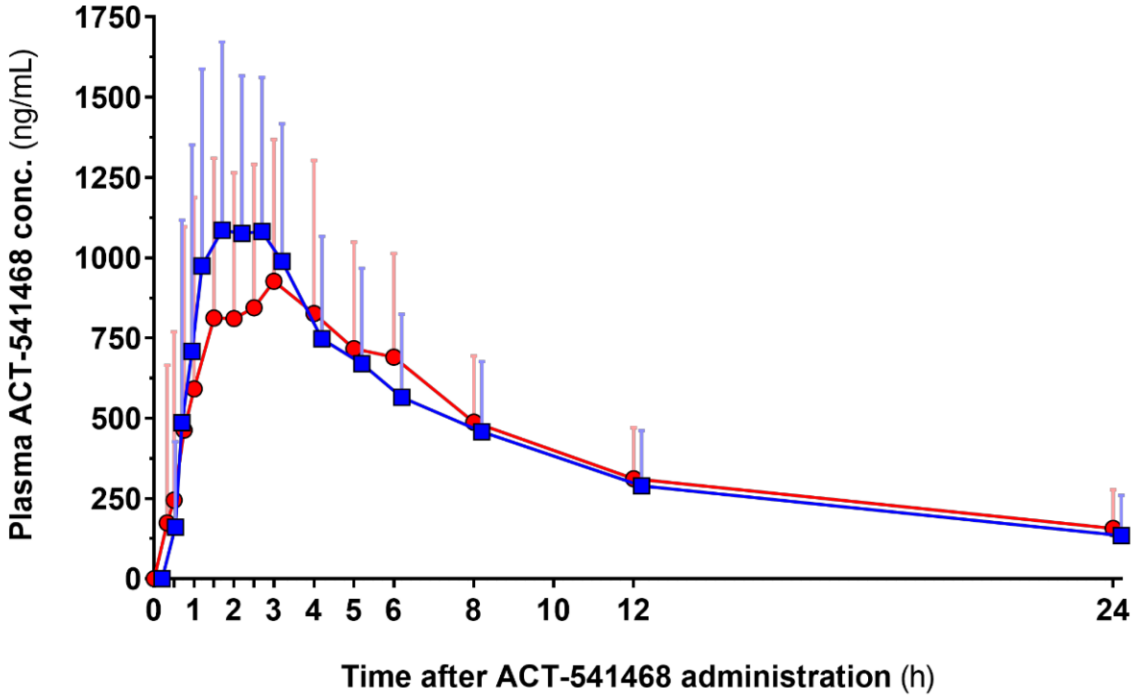
1.11.2.2.3.1 ダリドレキサントの薬物動態に及ぼすエタノールの影響

ダリドレキサントを朝に単回投与した後、24 時間にわたり評価したダリドレキサント（単剤投与及びエタノールとの併用投与）の血漿中薬物動態パラメータを表 1.11-4 に要約した。

エタノールを未投与時（処方 B）、ダリドレキサントの血漿中濃度推移は、吸収及び分布が早く、T_{max}［中央値（範囲）：1.5（0.5～5.0）時間］で C_{max}［幾何平均（95% CI）：1348（1133～1604）ng/mL］に達した。ダリドレキサントは血漿中から消失し、$t_{1/2}$［幾何平均（95% CI）］は 7.94（6.60～9.55）時間であった。AUC_{0-24} の幾何平均（95% CI）は 8834（7016～11122）ng·h/mL で、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均（95% CI）は 10287（7810～13550）ng·h/mL であった（表 1.11-4）。

ダリドレキサントの薬物濃度推移に及ぼすエタノールの意味のある影響は認められなかった（処方 A）。血漿中の C_{max}［幾何平均の比（90% CI）：0.96（0.86～1.08）］、AUC_{0-24}［幾何平均の比（90% CI）：1.04（0.96～1.14）］、$AUC_{0-\infty}$［幾何平均の比（90% CI）：1.08（0.98～1.19）］及び $t_{1/2}$［幾何平均の比（90% CI）：1.09（1.01～1.18）］はエタノール投与により変化しなかったが、T_{max} はエタノール併用時に、ダリドレキサント単剤投与時より長くなった［投与間差の中央値（90% CI）：1.25（0.51～1.78）時間］（図 1.11-3、表 1.11-5）。

図 1.11-3. 健康成人（19 例）：ダリドレキサント 50 mg 単回単剤投与後（処方 B）及びエタノール 0.6 g/L との併用投与後（処方 A）のダリドレキサントの血漿中濃度推移（算術平均 + SD）（ID-078-111 試験、Pharmacokinetic set）



● = Treatment A (ACT-541468 + ethanol), ■ = Treatment B (ACT-541468 + ethanol placebo).
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-1

表 1.11-4. ダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約（ID-078-111 試験、Pharmacokinetic set）

パラメータ (単位)	統計値	処方A (N = 19)	処方B (N = 19)
C_{max} (ng/mL)	n／欠測	19/0	19/0
	幾何平均	1302.0	1348.2
	幾何平均の95% CI	1106.2, 1532.3	1133.0, 1604.2
T_{max}(h)	n／欠測	19/0	19/0
	中央値	3.000	1.500
	最小値 , 最大値	0.75, 6.07	0.48, 5.00
$AUC_{0-\infty}$ (ng· h/mL)	n／欠測	19/0	19/0
	幾何平均	11080.5	10286.9
	幾何平均の95% CI	8801.9, 13949.0	7809.8, 13549.6
AUC_{0-24} (ng· h/mL)	n／欠測	19/0	19/0
	幾何平均	9194.5	8833.5
	幾何平均の95% CI	7666.6, 11026.9	7015.7, 11122.2
$t_{1/2}$(h)	n／欠測	19/0	19/0
	幾何平均	8.641	7.941
	幾何平均の95% CI	7.321, 10.199	6.602, 9.552

処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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、$t_{1/2}$：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 5.3.4.1.3 Table 11-1 改変

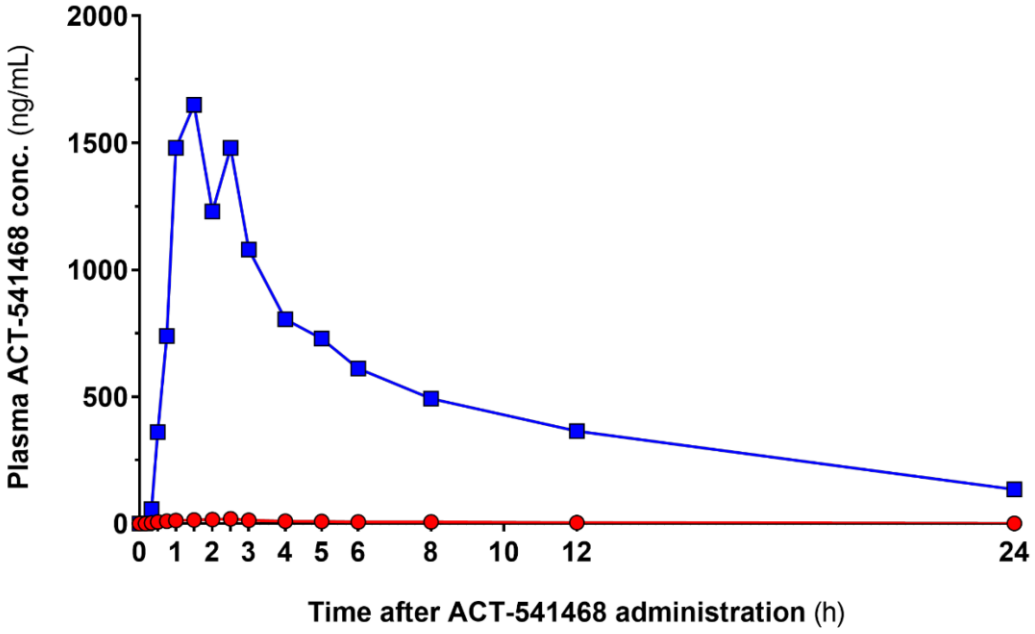
表 1.11-5. ダリドレキサントの薬物動態パラメータに及ぼすエタノールの影響（ID-078-111 試験、Pharmacokinetic set）

パラメータ	統計値	全体 (N = 19)
C_{max}	n／欠測	19/0
	幾何平均の比 (処方A／処方B)	0.9638
	比の90% CI	0.8606, 1.0793
	p値 (治療効果)	0.5760
T_{max}(h)	n／欠測	19/0
	投与間差の中央値 (処方A–処方B)	1.2500
	中央値の90% CI	0.5100, 1.7750
	p値 (Wilcoxon検定)	0.0021
$AUC_{0-\infty}$	n／欠測	19/0
	幾何平均の比 (処方A／処方B)	1.0780
	比の90% CI	0.9760, 1.1908
	p値 (治療効果)	0.2052
AUC_{0-24}	n／欠測	19/0
	幾何平均の比(処方A／処方B)	1.0423
	比の90% CI	0.9563, 1.1360
	p値 (治療効果)	0.4120
$t_{1/2}$	n／欠測	19/0
	幾何平均の比 (処方A／処方B)	1.0909
	比の90% CI	1.0117,1.1762
	p値 (治療効果)	0.0611

処方 A：エタノール + ダリドレキサント（test）、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント （reference）
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：母集団の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-2 改変

被験者[redacted]は、処方 A で測定したダリドレキサントの濃度が極めて低かったため、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set から除外された。治験実施施設にて綿密にフォローアップを実施し、一部の血漿試料の再分析を行ったが、当該被験者で認められた濃度低下の妥当な原因は不明であった。被験者[redacted]のダリドレキサントの血漿中濃度推移を図 1.11-4 に示した。

図 1.11-4. 被験者[redacted]：ダリドレキサント 50 mg 単回単剤投与後（処方 B）及びエタノール 0.6 g/L との併用投与後（処方 A）のダリドレキサントの血漿中濃度推移（ID-078-111 試験）



● = Treatment A (ACT-541468 + ethanol), ■ = Treatment B (ACT-541468 + ethanol placebo).

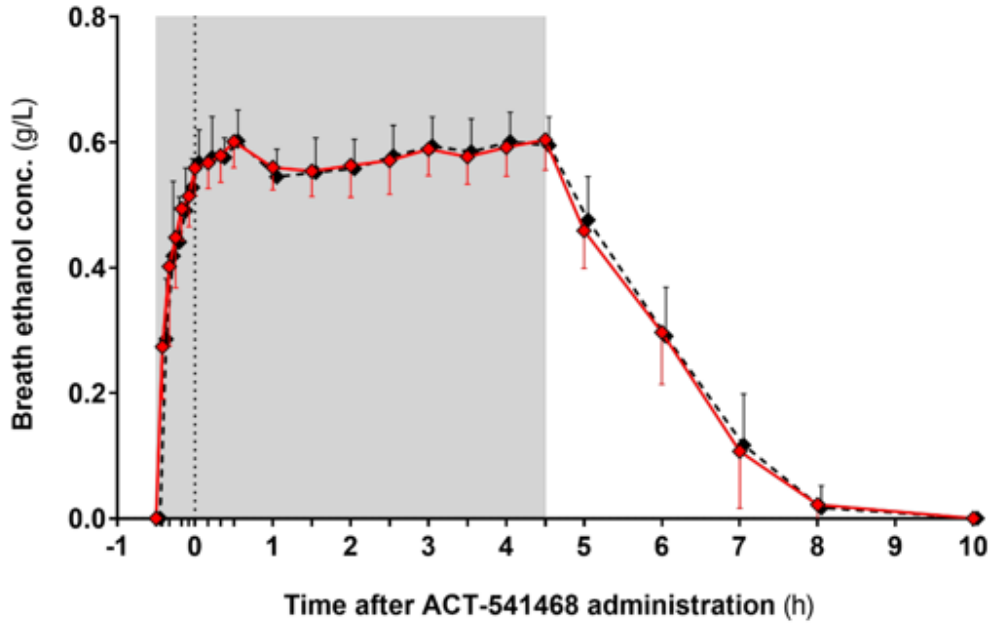
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント
ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-2

1.11.2.2.3.2 エタノールの薬物動態に及ぼすダリドレキサントの影響

1.11.2.2.3.2.1 呼気中エタノール濃度

エタノール注入開始から 10 時間にわたり測定した BrEC（エタノール単剤投与時及びダリドレキサントとの併用投与時）を投与ごとに図 1.11-5 に、投与の影響及び比較を投与ごとに表 1.11-6 に示した。BrEC が 0.6 g/L を維持するようにエタノールを静脈内投与したとき、ダリドレキサント投与の有無にかかわらず、BrEC は急速に上昇し、注入期間中、濃度が一定に保たれた。注入を停止すると、エタノール排泄時に特徴的なゼロ次速度過程に従い BrEC は急速に低下した。エタノール注入停止 5.5 時間後（ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 10 時間後）（最終測定時）、少数の被験者でのみ BrEC が測定可能であった。

図 1.11-5. 健康成人（19 例）：単剤でエタノールを 5 時間注入後（処方 C）及びダリドレキサント 50 mg 単回投与との併用投与後（処方 A）の呼気中エタノール濃度推移（算術平均 +/– SD）（ID-078-111 試験、Pharmacokinetic set）



◆ = Treatment A (ACT-541468 + ethanol), ◆ = Treatment C (ACT-541468 placebo + ethanol), ■ = duration of ethanol infusion(5h).

処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、
灰色：エタノールの注入期間（5 時間）
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-3

表 1.11-6. 呼気中エタノール濃度（g/L）：投与の影響及び比較（投与間差及び幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacokinetic set）

	全体 (N = 19)	
統計値	[1] 最小二乗平均	[2] 幾何平均
推定値		
処方A	0.4319	0.4282
処方C	0.4347	0.4299
投与間差 (処方A–処方C) [1]	−0.0028	
幾何平均の比 (処方A／処方C) [2]		0.9961
投与間差の95% CI [1]	−0.0115, 0.0058	
比の95% CI [2]		0.9721, 1.0206
p値	0.4980	0.7378

投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者、時間ごとの被験者及び投与ごとの被験者を変量因子とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント（test）、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ（reference）
CI：信頼区間、N：母集団の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-3 改変

1.11.2.2.3.2.2 エタノール総用量

投与したエタノール用量を投与ごとに表 1.11-7 に示した。エタノールを投与した 2 つの投与間の統計比較を表 1.11-8 に示した。

ダリドレキサント未投与時、アルコールクランプ法で濃度を 0.6 g/L で 5 時間維持するのに必要なエタノール用量の幾何平均（95% CI）は、61.3（56.7～66.3）g であった。呼気中エタノール濃度を 0.6 g/L に維持するのに必要なエタノール総用量がダリドレキサント投与により変化することはなく、エタノール単剤投与時に対するエタノール + ダリドレキサント併用投与時のエタノール用量の幾何平均の比（95% CI）（処方 A／処方 C）は 1.00（0.97～1.02）であった。

表 1.11-7. 総エタノール用量の要約（投与別）（ID-078-111 試験、Pharmacokinetic set）

パラメータ (単位)	統計値	処方A (N = 19)	処方C (N = 19)
総エタノール用量 (g)	n／欠測	19/0	19/0
	算術平均	61.69	62.08
	算術平均の95% CI	57.19, 66.19	57.20, 66.97
	SD	9.329	10.126
	SE	2.140	2.323
	CV (%)	15.12	16.31
	中央値	59.15	60.55
	最小値, 最大値	46.2, 81.7	47.2, 80.4
	幾何平均	61.04	61.32
	幾何平均の95% CI	56.81, 65.59	56.74, 66.27
	CVln (%)	14.99	16.23
	対数変換データのSD	0.149	0.161
	CVb (%)	15.12	15.12
	CVw (%)	3.85	3.85

処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、CV：変動係数、CV_b：被験者間変動係数、CV_{ln}：幾何変動係数、CV_w：被験者内変動係数、N：母集団の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-4 改変

表 1.11-8. 総エタノール用量（g）：投与の影響及び比較（投与間差及び幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacokinetic set）

統計値	全体 (N = 19) [1] 最小二乗平均	全体 (N = 19) [2] 幾何平均
n／欠測	19/0	19/0
推定値		
処方A	61.69	61.04
処方C	62.08	61.32
投与間差 (処方A–処方C) [1]	–0.3940	
幾何平均の比 (処方A／処方C) [2]		0.9954
投与間差の95% CI [1]	–1.9308, 1.1427	
比の95% CI [2]		0.9696, 1.0219
p値	0.5967	0.7188

投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者、時間ごとの被験者及び投与ごとの被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント（test）、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ（reference）
CI：信頼区間、N：母集団の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-5 改変

1.11.2.2.4 薬力学の結果

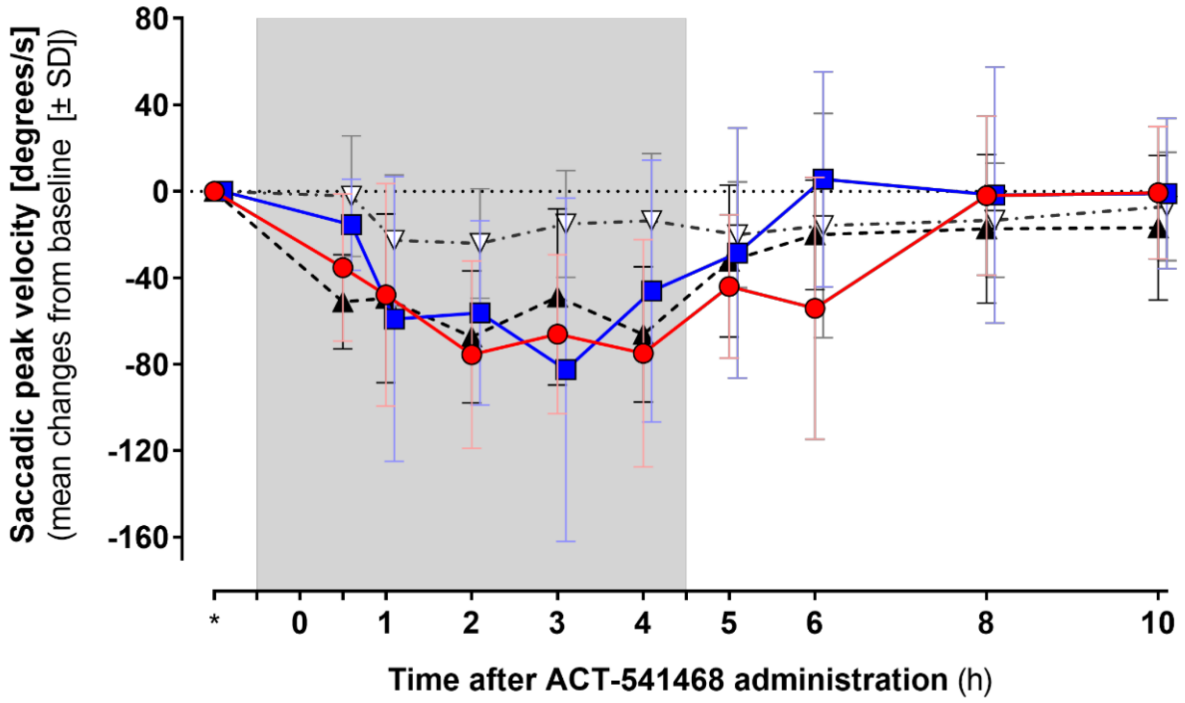
ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した PD 評価項目のベースラインからの変化量の平均値を図（図 1.11-6～図 1.11-13）に示した。また、最小二乗平均の投与間差及び幾何平均の比の要約統計量を表 1.11-9～表 1.11-23 に示した。

さらに、各評価時点でのダリドレキサントとエタノールの相互作用を、ダリドレキサント、エタノール及びダリドレキサントとエタノールの相互作用を因子とした ANOVA モデル（Investigational ANOVA）を用いて評価し、モジュール 5.3.4.1.3 Table 15-41～Table 15-48 及びモジュール 5.3.4.1.3 Figure 15-1～Figure 15-8 に示した。

1.11.2.2.4.1 Saccadic peak velocity

ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した Saccadic peak velocity のベースラインからの変化量の平均値を図 1.11-6 に示した。要約統計量を表 1.11-9 及び表 1.11-10 に示した。

図 1.11-6. Saccadic peak velocity（度／秒）：ベースラインからの変化量の平均値（投与及び評価時点別）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）



●：処方 A (エタノール + ダリドレキサント)、■：処方 B (エタノールのプラセボ + ダリドレキサント)、▲：処方 C (エタノール + ダリドレキサントのプラセボ)、▽：処方 D (エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ)、■：エタノール／エタノールのプラセボの注入期間（5 時間）、*：エタノール／エタノールのプラセボ注入前 2 時間以内に実施した投与前評価
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-4

ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）、Saccadic peak velocity は両プラセボ投与時（処方 D）よりも大きく低下し、ダリドレキサント投与の作用が最も大きかったのはダリドレキサント投与 3 時間後（–83 度／秒）で、投与約 6 時間後にベースラインに戻った。

エタノール単剤投与時（処方 C）、Saccadic peak velocity の平均値は、注入開始 2.5 時間後で最も大きく低下し（–67 度／秒）、エタノール注入期間中は概して一定であった。注入を停止すると、Saccadic peak velocity はゆっくりとベースラインに戻った。

エタノール＋ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、Saccadic peak velocity の平均値に及ぼす全体的な作用は、ダリドレキサント又はエタノールの単剤投与時（処方 B 又は処方 C）よりもわずかに認められ、長時間持続した。ダリドレキサント投与 2 時間後に Saccadic peak velocity の平均値は最も大きく低下した（–76 度／秒）。投与にかかわらず、Saccadic peak velocity の平均値はダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 8 時間後にベースラインに戻った。

（処方 A – 処方 C）の比較を除き、評価したすべての投与間の比較で、統計学的な有意差が認められた。また、（処方 A – 処方 B）vs（処方 C – 処方 D）の比較では統計学的な有意差は認められなかった。

上述した Investigational ANOVA を用いて、Saccadic peak velocity に及ぼす相互作用を評価したところ、ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 6 時間後のみで相互作用が認められ、未調整の p 値（0.0378）に基づくと解析結果は統計学的に有意であった（モジュール 5.3.4.1.3 Table 15-41 及び Figure 15-1）。

表 1.11-9. Saccadic peak velocity（度／秒）：投与の作用及び比較（最小二乗平均の投与間差）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比較 (処方)	LS Mean 投与1	LS Mean 投与2	投与間差の推定値	投与間差の95% CI	p値
A–B[1)]	460.36	472.01	–11.65	–18.72, –4.59	0.0013*
A–C[1)]	460.36	467.16	–6.80	–13.90, 0.30	0.0603
A–D[1)]	460.36	486.30	–25.95	–32.99, –18.90	< 0.0001*
B–D[1)]	472.01	486.30	–14.29	–21.40, –7.19	< 0.0001*
C–D[1)]	467.16	486.30	–19.15	–26.20, –12.09	< 0.0001*
(A–B) – (C–D)[2)]	–13.12	–18.14	5.02	–4.09, 14.13	0.2790

1) ANOVA 線形混合モデル 1：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
2) ANOVA 線形混合モデル 2：投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした（ANOVA 混合モデル 1 にのみ適用）。
処方 A：エタノール＋ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ＋ダリドレキサント、処方 C：エタノール＋ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ＋ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-6 改変

表 1.11-10. Saccadic peak velocity（度／秒）：投与の作用及び比較（幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

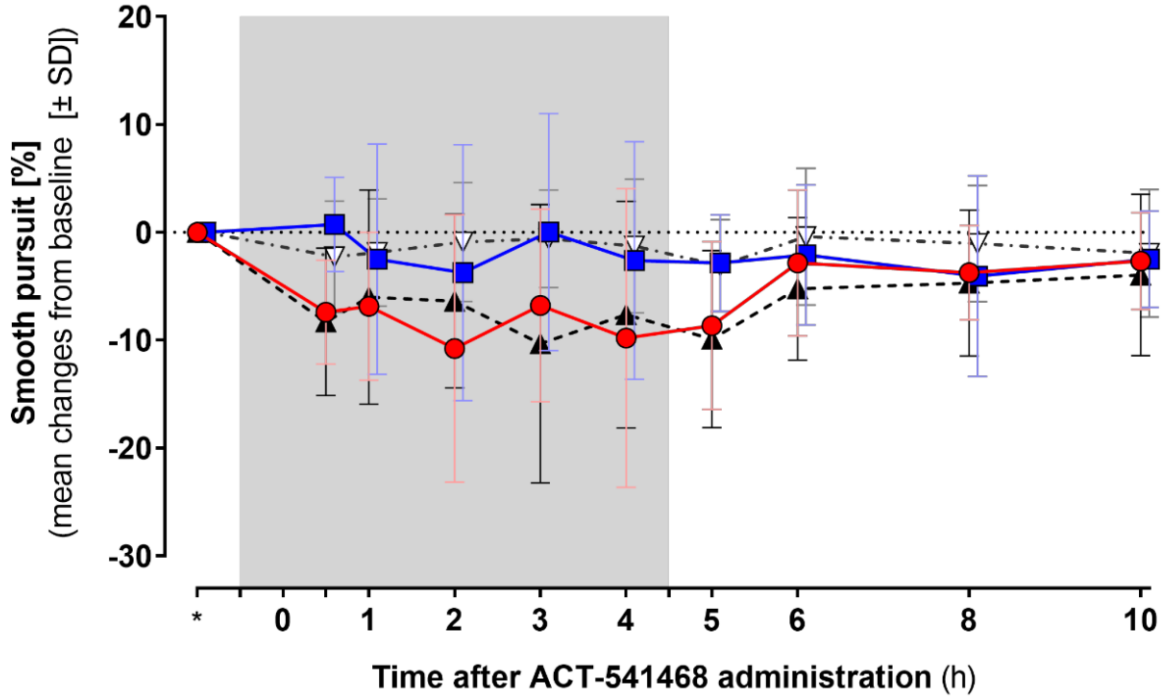
全体 (N = 19)					
比（処方）	幾何平均 投与1	幾何平均 投与2	幾何平均の比	比の95% CI	p値
A/B	454.20	466.66	0.9733	0.9578, 0.9891	0.0010*
A/C	454.20	462.87	0.9813	0.9655, 0.9973	0.0219*
A/D	454.20	482.77	0.9408	0.9258, 0.9561	< 0.0001*
B/D	466.66	482.77	0.9666	0.9511, 0.9824	< 0.0001*
C/D	462.87	482.77	0.9588	0.9435, 0.9743	< 0.0001*

ANOVA 線形混合モデル：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、
処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-7 改変

1.11.2.2.4.2 Smooth pursuit

ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した Smooth pursuit のベースラインからの変化量の平均値を図 1.11-7 に示した。要約統計量を表 1.11-11 及び表 1.11-12 に示した。

図 1.11-7. Smooth pursuit（%）：ベースラインからの変化量の平均値（投与及び評価時点別）
（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）



●：処方 A (エタノール + ダリドレキサント)、■：処方 B (エタノールのプラセボ + ダリドレキサント)、▲：処方 C (エタノール + ダリドレキサントのプラセボ)、▽：処方 D (エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ)、■：エタノール／エタノールのプラセボの注入期間（5 時間）、*：エタノール／エタノールのプラセボ注入前 2 時間以内に実施した投与前評価
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-5

ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）、Smooth pursuit に及ぼす作用は小さく、両プラセボ投与時（処方 D）と同程度であった。ダリドレキサント単剤投与 2 時間後及び 8 時間後のみで、両プラセボ投与時に比べわずかな低下（それぞれ–3.1%及び–3.2%）が認められた。

ところが、エタノール単剤投与時（処方 C）、Smooth pursuit は、両プラセボ投与時及びダリドレキサント単剤投与時よりも著しく低下した。Smooth pursuit に及ぼす作用はエタノール注入開始 3.5 時間後で最も大きく（–10.3%）、エタノール注入期間中は注入開始 5 時間後まで Smooth pursuit が比較的一定に維持された。

エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、Smooth pursuit に及ぼす作用は、エタノール単剤投与時（処方 C）と同程度であった。Smooth pursuit は、ダリドレキサント投与 2 時間後で最も大きく低下（–10.8%）した。

投与にかかわらず、Smooth pursuit の平均値はダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 10 時間後にベースラインに戻った。

統計学的解析の結果、（処方 A – 処方 B）、（処方 A – 処方 D）及び（処方 C – 処方 D）の比較では統計学的な有意差が認められ、（処方 A – 処方 C）及び（処方 B – 処方 D）の比較では統計学的な有意差は認められなかった。また、（処方 A – 処方 B）vs（処方 C – 処方 D）の比較では統

計学的な有意差は認められなかった（表 1.11-11 及び表 1.11-12）。

表 1.11-11. Smooth pursuit（%）：投与の作用及び比較（最小二乗平均の投与間差）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比較 (処方)	LS Mean 投与1	LS Mean 投与2	投与間差の推定値	投与間差の95% CI	p値
A–B[1)]	40.71	42.78	–2.06	–3.35, –0.77	0.0018*
A–C[1)]	40.71	39.53	1.19	–0.11, 2.48	0.0719
A–D[1)]	40.71	43.70	–2.98	–4.27, –1.70	< 0.0001*
B–D[1)]	42.78	43.70	–0.92	–2.22, 0.38	0.1639
C–D[1)]	39.53	43.70	–4.17	–5.46, –2.88	< 0.0001*
(A–B) – (C–D)[2)]	–2.02	–4.17	2.15	0.44, 3.86	0.0140

1) ANOVA 線形混合モデル 1：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
2) ANOVA 線形混合モデル 2：投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした（ANOVA 混合モデル 1 にのみ適用）。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-8 改変

表 1.11-12. Smooth pursuit（%）：投与の作用及び比較（幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

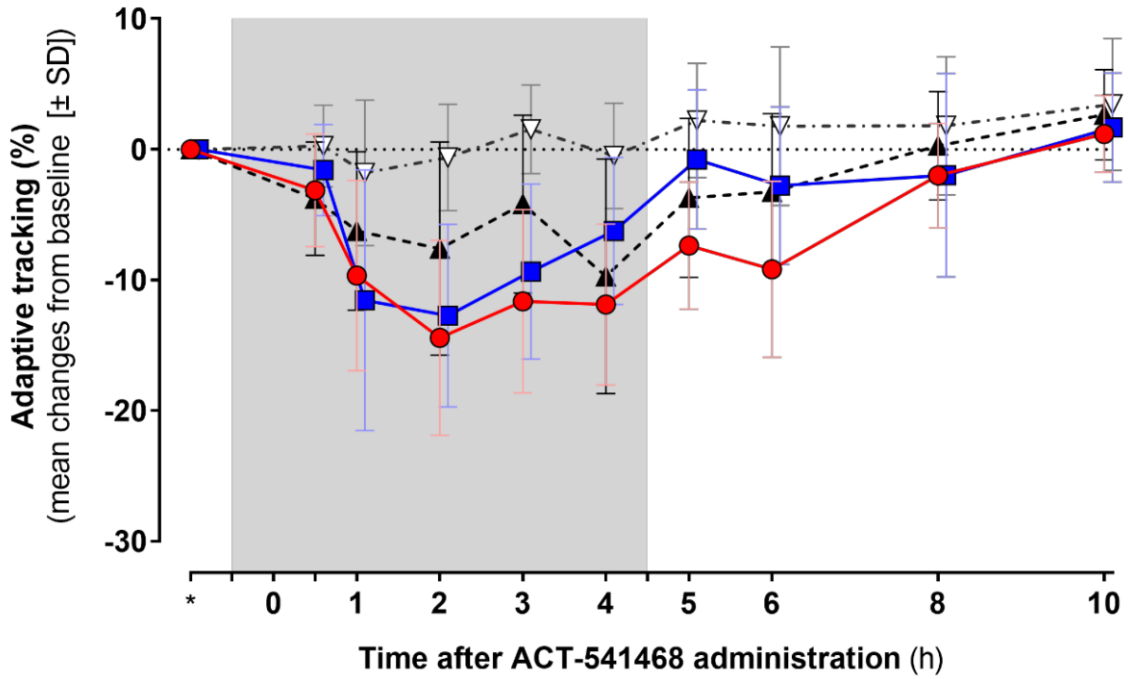
	全体 (N = 19)				
比 (処方)	幾何平均 投与1	幾何平均 投与2	幾何平均の比	比の95% CI	p値
A/B	39.26	41.61	0.9435	0.9010, 0.9880	0.0134*
A/C	39.26	38.32	1.0244	0.9781, 1.0728	0.3069
A/D	39.26	42.93	0.9145	0.8734, 0.9575	0.0001*
B/D	41.61	42.93	0.9692	0.9254, 1.0152	0.1862
C/D	38.32	42.93	0.8927	0.8526, 0.9348	< 0.0001*

ANOVA 線形混合モデル：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-9 改変

1.11.2.2.4.3 Adaptive tracking

ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した Adaptive tracking のベースラインからの変化量の平均値を図 1.11-8 に示した。要約統計量を表 1.11-13 及び表 1.11-14 に示した。

図 1.11-8. Adaptive tracking（%）：ベースラインからの変化量の平均値（投与及び評価時点別）
（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）



●：処方 A (エタノール + ダリドレキサント)、■：処方 B (エタノールのプラセボ + ダリドレキサント)、▲：処方 C (エタノール + ダリドレキサントのプラセボ)、▽：処方 D (エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ)、■：エタノール／エタノールのプラセボの注入期間（5 時間）、*：エタノール／エタノールのプラセボ注入前 2 時間以内に実施した投与前評価
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-6

ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）、Adaptive tracking は、両プラセボ投与時（処方 D）よりも大きく低下した。Adaptive tracking の平均値は、ダリドレキサント投与 2 時間後に最も大きく低下し（–12.8%）、投与約 5 時間後にベースラインに戻った。

エタノール単剤投与時（処方 C）、Adaptive tracking の低下は、ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）ほど顕著ではなかった。Adaptive tracking の平均値は、エタノール注入開始 4.5 時間後で最も大きく低下した（–9.7%）。エタノールの注入を停止すると、Adaptive tracking はエタノール注入開始約 8.5 時間後にベースラインに戻った。

エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、Adaptive tracking に及ぼす障害作用は、ダリドレキサント又はエタノールの単剤投与時（処方 B 又は処方 C）よりも長く、より顕著であった。ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）と同様に、Adaptive tracking はダリドレキサント投与 2 時間後、最も大きく低下した（–14.4%）。しかし、ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）とは異なり、おそらくエタノール注入が継続されていたことが原因で、Adaptive tracking はダリドレキサント投与 6 時間後まで比較的低いままであり、ダリドレキサント投与 8 時間後にベースラインに戻った。

統計学的解析の結果、評価したすべての投与間の比較で、統計学的な有意差が認められた。また、（処方 A – 処方 B）vs（処方 C – 処方 D）の比較では、絶対値は（処方 C – 処方 D）の方が大

きく、このことは、評価期間全般で、エタノール + ダリドレキサント併用投与時の作用は、各単剤投与の相加作用を下回ったことを示している（表 1.11-13 及び表 1.11-14）。

表 1.11-13. Adaptive tracking（%）：投与の作用及び比較（最小二乗平均の投与間差）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比較 (処方)	LS Mean 投与1	LS Mean 投与2	投与間差の 推定値	投与間差の 95% CI	p値
A–B[1)]	22.519	23.838	–1.318	–2.310, –0.327	0.0092*
A–C[1)]	22.519	24.562	–2.042	–3.038, –1.047	< 0.0001*
A–D[1)]	22.519	29.025	–6.506	–7.495, –5.516	< 0.0001*
B–D[1)]	23.838	29.025	–5.187	–6.185, –4.190	< 0.0001*
C–D[1)]	24.562	29.025	–4.463	–5.454, –3.473	< 0.0001*
(A–B) – (C–D)[2)]	–1.322	–4.361	3.039	1.810, 4.267	< 0.0001**

1) ANOVA 線形混合モデル 1：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
2) ANOVA 線形混合モデル 2：投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした（ANOVA 混合モデル 1 にのみ適用）。
** 薬力学パラメータの数値を Bonferroni 補正し、有意水準 0.625%未満で統計学的に有意とした（ANOVA 混合モデル 2 にのみ適用）。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-10 改変

表 1.11-14. Adaptive tracking（%）：投与の作用及び比較（幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比 (処方)	幾何平均 投与1	幾何平均 投与2	幾何平均の比	比の95% CI	p値
A/B	19.600	21.240	0.9228	0.8538, 0.9973	0.0426*
A/C	19.600	22.800	0.8597	0.7951, 0.9294	0.0002*
A/D	19.600	28.231	0.6943	0.6425, 0.7502	< 0.0001*
B/D	21.240	28.231	0.7524	0.6958, 0.8135	< 0.0001*
C/D	22.800	28.231	0.8076	0.7473, 0.8728	< 0.0001*

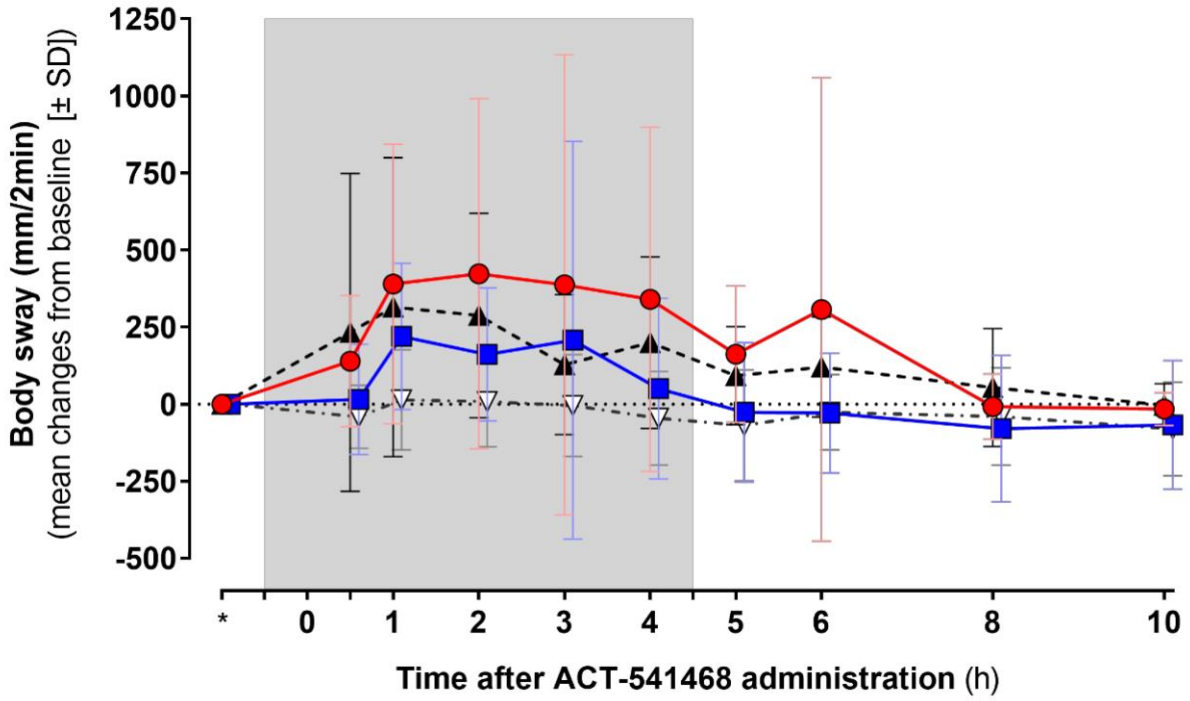
ANOVA 線形混合モデル：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-11 改変

1.11.2.2.4.4 Body sway

ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した姿勢安定

性（Body sway）のベースラインからの変化量の平均値を図 1.11-9 に示した。要約統計量を表 1.11-15 及び表 1.11-16 に示した。

図 1.11-9. Body sway（mm/2 分）：ベースラインからの変化量の平均値（投与及び評価時点別）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）



●：処方 A (エタノール + ダリドレキサント)、■：処方 B (エタノールのプラセボ + ダリドレキサント)、▲：処方 C (エタノール + ダリドレキサントのプラセボ)、▽：処方 D (エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ)、■：エタノール／エタノールのプラセボの注入期間（5 時間）、*：エタノール／エタノールのプラセボ注入前 2 時間以内に実施した投与前評価
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-7

ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）、Body sway は、両プラセボ投与時（処方 D）よりも大きく上昇し、ダリドレキサント投与 1 時間後に最も大きく上昇した（220 mm/2 分）。Body sway の測定値は、ダリドレキサント投与 4 時間後までにゆっくりとベースラインに戻った。

エタノール単剤投与時（処方 C）、Body sway は、両プラセボ投与時（処方 D）よりも大きく上昇し、エタノール注入開始 1.5 時間後に最も大きく上昇した（314 mm/2 分）。その後、Body sway は、アルコールクランプ法でエタノール濃度を更に 3.5 時間維持したにもかかわらず低下し、エタノール注入開始約 8.5 時間後にベースラインに戻った。

エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、Body sway の平均値は、ダリドレキサント投与 2 時間後に最も大きく上昇した（423 mm/2 分）。Body sway はダリドレキサント投与 8 時間後にベースラインに戻った。

エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、Body sway に及ぼす作用は、ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）よりも長く継続し、ダリドレキサント又はエタノールの単剤投与

時（処方 B 又は処方 C）より顕著であり、このことは、ダリドレキサント及びエタノール投与の相加作用を示唆しているが、相加作用の閾値［(処方 A – 処方 D）=（[処方 B – 処方 D］+［処方 C – 処方 D])］には達しなかった（表 1.11-15)。また、ベースラインからの変化量及び変化量の最小二乗平均の投与間差（図 1.11-9 及び表 1.11-15）が大きいことも Body sway の結果の解釈を更に複雑にしている。

統計学的解析の結果、評価したすべての投与間の比較で、統計学的な有意差が認められたが、（処方 A – 処方 B）vs（処方 C – 処方 D）の比較では、統計学的な有意差は認められなかった（表 1.11-15 及び表 1.11-16)。

表 1.11-15. Body sway（前後で mm/2 分）：投与の作用及び比較（最小二乗平均の投与間差）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比較 (処方)	LS Mean 投与1	LS Mean 投与2	投与間差の推定値	投与間差の95% CI	p値
A–B[1)]	472.55	383.42	89.13	31.82, 146.44	0.0023*
A–C[1)]	472.55	390.89	81.66	24.11, 139.21	0.0055*
A–D[1)]	472.55	277.46	195.09	137.92, 252.25	< 0.0001*
B–D[1)]	383.42	277.46	105.95	48.32, 163.59	0.0003*
C–D[1)]	390.89	277.46	113.43	56.18, 170.67	0.0001*
(A–B) – (C–D)[2)]	84.45	111.24	–26.79	–101.04, 47.46	0.4784

1) ANOVA 線形混合モデル 1：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
2) ANOVA 線形混合モデル 2：投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした（ANOVA 混合モデル 1 にのみ適用）。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-12 改変

表 1.11-16. Body sway（前後で mm/2 分）：投与の作用及び比較（幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比 (処方)	幾何平均 投与1	幾何平均 投与2	幾何平均 の比	比の95% CI	p値
A/B	338.21	293.62	1.1519	1.0676, 1.2427	0.0003*
A/C	338.21	297.12	1.1383	1.0547, 1.2285	0.0009*
A/D	338.21	230.23	1.4690	1.3618, 1.5846	< 0.0001*
B/D	293.62	230.23	1.2753	1.1816, 1.3765	< 0.0001*
C/D	297.12	230.23	1.2905	1.1963, 1.3922	< 0.0001*

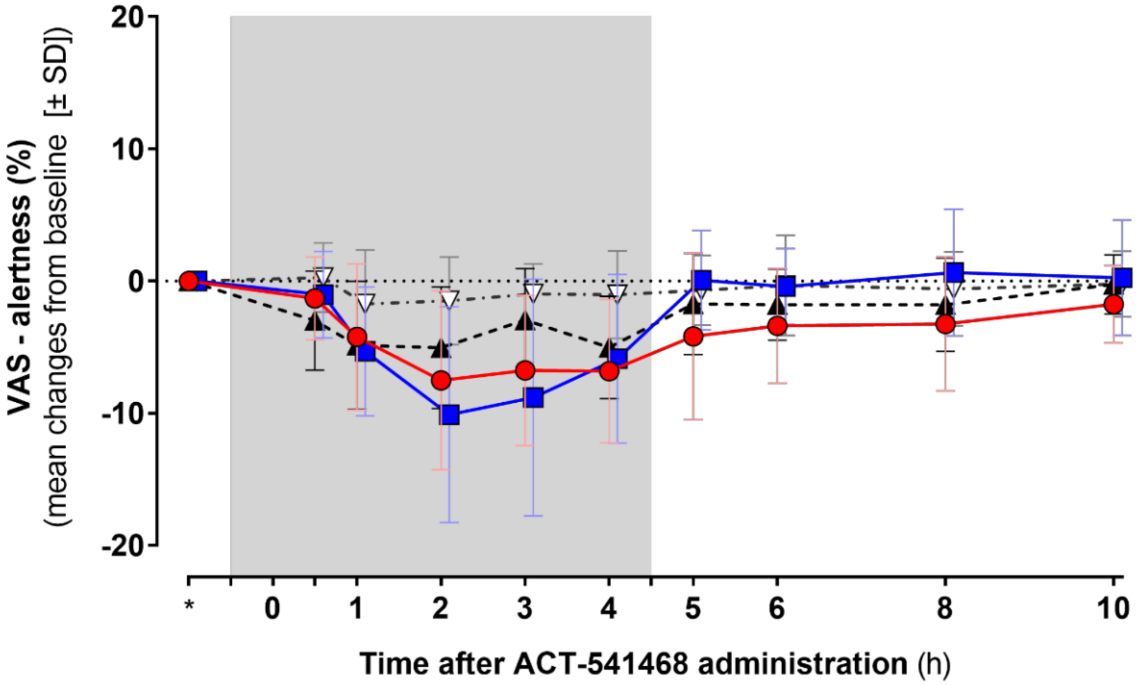
ANOVA 線形混合モデル：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-13 改変

1.11.2.2.4.5 Bond & Lader の視覚的アナログ尺度

1.11.2.2.4.5.1 VAS alertness

ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した主観的な VAS (Bond & Lader) alertness サブスコアのベースラインからの変化量の平均値を図 1.11-10 に示した。要約統計量を表 1.11-17 及び表 1.11-18 に示した。

図 1.11-10. VAS alertness（%）：ベースラインからの変化量の平均値（投与及び評価時点別）
（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）



●：処方 A (エタノール + ダリドレキサント)、■：処方 B (エタノールのプラセボ + ダリドレキサント)、▲：処方 C (エタノール + ダリドレキサントのプラセボ)、▽：処方 D (エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ)、■：エタノール／エタノールのプラセボの注入期間（5 時間）、*：エタノール／エタノールのプラセボ注入前 2 時間以内に実施した投与前評価
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-8

ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）、Alertness サブスコアは、両プラセボ投与時（処方 D）よりも大きく低下した。Alertness サブスコアは、ダリドレキサント投与 2 時間後に最も大きく低下し（–10.1%）、ダリドレキサント投与 5 時間後にベースラインに戻った。

エタノール単剤投与時（処方 C）、Alertness サブスコアは、両プラセボ投与時（処方 D）よりも大きく低下したが、Alertness サブスコアの低下は、ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）よりも小さかった。エタノール単剤投与時（処方 C）、Alertness サブスコアは、エタノール注入開始 2.5 時間後で最も大きく低下し（–5.0%）、エタノール注入停止時まで変わらなかった。Alertness サブスコアは、処方 B と同様に、エタノール注入開始 5.5 時間後にほぼベースラインのレベルに戻った。

エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、Alertness に及ぼす作用は、ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）よりも顕著ではなく、ダリドレキサント投与 2 時間後にベースラインからの変化量の平均値が最大となった（–7.5%）。その後、Alertness サブスコアはエタノール注入停止時まで継続的に上昇し、ダリドレキサント投与 10 時間後までにゆっくりとベースラインに戻った。そのため、エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、Alertness サブスコアに及ぼす作用は、ダリドレキサント又はエタノールの単剤投与時（処方 B 又は処方 C）よりも

長かった。

統計学的解析の結果、評価したすべての投与間の比較で、統計学的な有意差が認められたが、（処方 A – 処方 B）vs（処方 C – 処方 D）の比較では、統計学的な有意差は認められなかった（表 1.11-17 及び表 1.11-18）。

Investigational ANOVA を用いて、Alertness サブスコアに及ぼす相互作用を評価したところ、ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 2 時間後のみで相互作用が認められ、未調整の p 値（0.0377）に基づくと解析結果は統計学的に有意であった（モジュール 5.3.4.1.3 Table 15-45）。

表 1.11-17. VAS alertness（%）：投与の作用及び比較（最小二乗平均の投与間差）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比較 (処方)	LS Mean 投与1	LS Mean 投与2	投与間差の推定値	投与間差の95% CI	p値
A–B[1)]	45.91	47.39	–1.48	–2.24, –0.72	0.0001*
A–C[1)]	45.91	47.67	–1.76	–2.52, –0.99	< 0.0001*
A–D[1)]	45.91	49.73	–3.81	–4.57, –3.06	< 0.0001*
B–D[1)]	47.39	49.73	–2.34	–3.10, –1.57	< 0.0001*
C–D[1)]	47.67	49.73	–2.06	–2.82, –1.30	< 0.0001*
(A–B) – (C–D)[2)]	–1.33	–2.18	0.86	–0.12, 1.83	0.0842

1) ANOVA 線形混合モデル 1：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
2) ANOVA 線形混合モデル 2：投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした（ANOVA 混合モデル 1 にのみ適用）。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-14 改変

表 1.11-18. VAS alertness（%）：投与の作用及び比較（幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	合計 (N = 19)				
比 (処方)	幾何平均 投与1	幾何平均 投与2	幾何平均の比	比の95% CI	p値
A/B	45.51	46.91	0.9701	0.9523, 0.9883	0.0014*
A/C	45.51	47.49	0.9583	0.9406, 0.9764	< 0.0001*
A/D	45.51	49.65	0.9166	0.8998, 0.9337	< 0.0001*
B/D	46.91	49.65	0.9448	0.9273, 0.9626	< 0.0001*
C/D	47.49	49.65	0.9565	0.9389, 0.9744	< 0.0001*

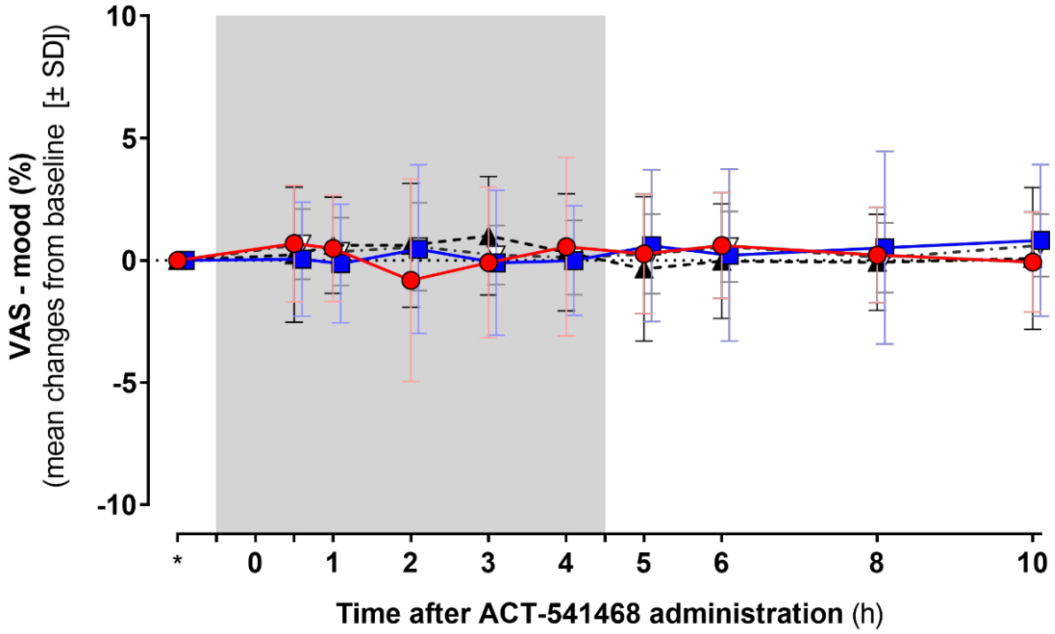
ANOVA 線形混合モデル：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ

CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-15 改変

1.11.2.2.4.5.2 VAS mood

ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した主観的な VAS (Bond & Lader) mood サブスコアのベースラインからの変化量の平均値を図 1.11-11 に示した。要約統計量を表 1.11-19 及び表 1.11-20 に示した。

図 1.11-11. VAS mood（%）：ベースラインからの変化量の平均値（投与及び評価時点別）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）



●：処方 A (エタノール + ダリドレキサント)、■：処方 B (エタノールのプラセボ + ダリドレキサント)、▲：処方 C (エタノール + ダリドレキサントのプラセボ)、▽：処方 D (エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ)、■：エタノール／エタノールのプラセボの注入期間（5 時間）、*：エタノール／エタノールのプラセボ注入前 2 時間以内に実施した投与前評価
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-9

Mood サブスコアについて、ベースラインからの変化量の推移に明確なパターンは認められなかった。ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）、Mood サブスコアは、全評価期間を通してほとんど変化しなかった。同様の結果が、両プラセボ投与時（処方 D）及びエタノール単剤投与時（処方 C）［エタノール注入開始 3.5 時間後にみられた Mood サブスコアの上昇（最大の上昇は 1.01%）を除く］でも認められた。エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、ダリドレキサント投与 2 時間後［Mood サブスコアは最も大きく低下（–0.82%）］に他の投与とのわずかな差が認められた。

統計学的解析の結果、統計学的に辛うじて有意であった処方 A と処方 B の幾何平均の比（処

方 A／処方 B）を除き、評価したすべての投与間の比較で、統計学的な有意差は認められなかった。また、（処方 A – 処方 B）vs（処方 C – 処方 D）の比較では、統計学的な有意差は認められなかった（表 1.11-19 及び表 1.11-20）。

表 1.11-19. VAS mood（%）：投与の作用及び比較（最小二乗平均の投与間差）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比較 (処方)	LS Mean 投与1	LS Mean 投与2	投与間差の推定値	投与間差の95% CI	p値
A–B[1)]	50.41	50.82	–0.40	–0.82, 0.01	0.0581
A–C[1)]	50.41	50.41	0.01	–0.41, 0.42	0.9743
A–D[1)]	50.41	50.76	–0.35	–0.76, 0.07	0.1010
B–D[1)]	50.82	50.76	0.05	–0.36, 0.47	0.7961
C–D[1)]	50.41	50.76	–0.35	–0.77, 0.06	0.0949
(A–B) – (C–D)[2)]	–0.49	–0.21	–0.27	–0.83, 0.29	0.3430

1) ANOVA 線形混合モデル 1：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
2) ANOVA 線形混合モデル 2：投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-16 改変

表 1.11-20. VAS mood（%）：投与の作用及び比較（幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比 (処方)	幾何平均 投与1	幾何平均 投与2	幾何平均の比	比の95% CI	p値
A/B	50.31	50.73	0.9916	0.9834, 1.0000	0.0495*
A/C	50.31	50.33	0.9996	0.9913, 1.0081	0.9301
A/D	50.31	50.72	0.9920	0.9838, 1.0003	0.0601
B/D	50.73	50.72	1.0004	0.9920, 1.0088	0.9291
C/D	50.33	50.72	0.9924	0.9841, 1.0007	0.0735

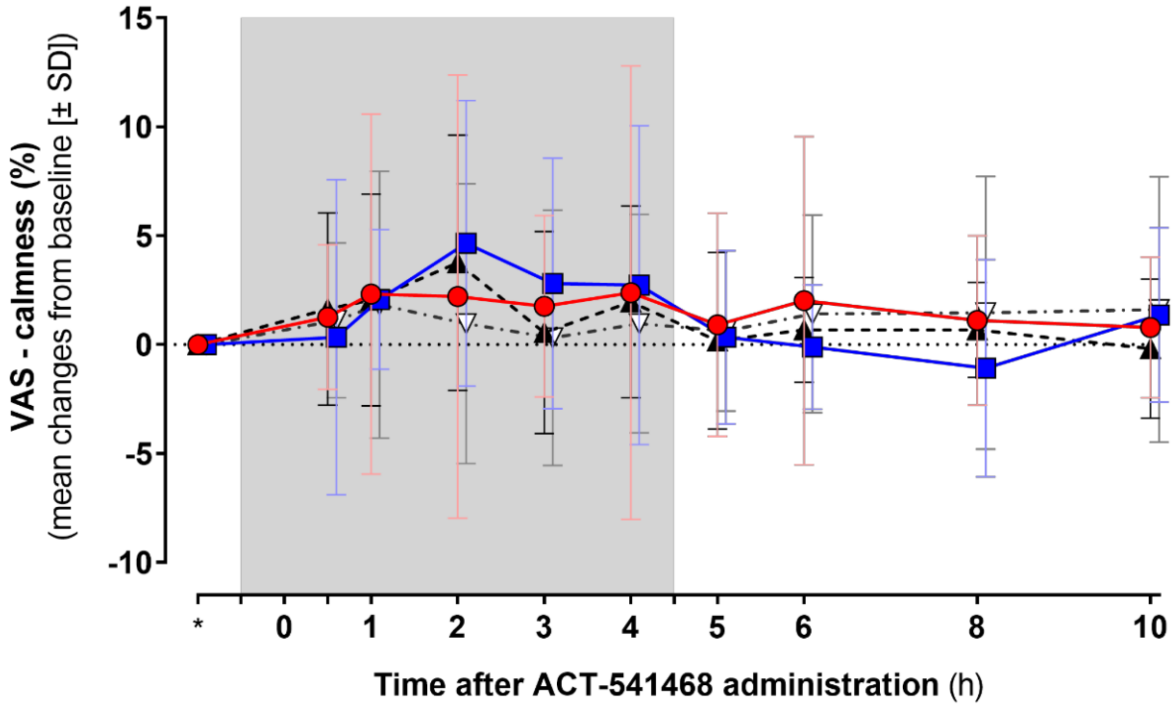
ANOVA 線形混合モデル：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-17 改変

1.11.2.2.4.5.3 VAS calmness

ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した主観的な VAS (Bond & Lader) calmness サブスコアのベースラインからの変化量の平均値を図 1.11-12 に示し

た。要約統計量を表 1.11-21 及び表 1.11-22 に示した。

図 1.11-12. VAS calmness（%）：ベースラインからの変化量の平均値（投与及び評価時点別）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）



●：処方 A (エタノール + ダリドレキサント)、■：処方 B (エタノールのプラセボ + ダリドレキサント)、▲：処方 C (エタノール + ダリドレキサントのプラセボ)、▽：処方 D (エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ)、■：エタノール／エタノールのプラセボの注入期間（5 時間）、*：エタノール／エタノールのプラセボ注入前 2 時間以内に実施した投与前評価
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-10

ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）及びエタノール単剤投与時（処方 C）、Calmness サブスコアは、ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 2 時間後のみでベースラインからの顕著な変化が認められた。両プラセボ投与時（処方 D）の結果は、エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）と同様で、明確なパターンは認められなかった。要約すると、Calmness サブスコアについて、ベースラインからの変化量の平均値は概して小さかった。

統計学的解析の結果、評価したすべての投与間の比較で、統計学的な有意差は認められなかった（表 1.11-21）。また、評価期間全般で、エタノール + ダリドレキサント併用投与時の作用が、各単剤投与時の相加作用を上回るか、又は下回るか評価するために、（処方 A – 処方 B）vs（処方 C – 処方 D）の比較を解析したが、VAS calmness サブスコアに統計学的な有意差は認められなかった（表 1.11-21 及び表 1.11-22）。

表 1.11-21. VAS calmness（%）：投与の作用及び比較（最小二乗平均の投与間差）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比較 (処方)	LS Mean 投与1	LS Mean 投与2	投与間差 の推定値	投与間差の 95% CI	p値
A–B[1)]	52.29	52.14	0.16	–0.70, 1.01	0.7217
A–C[1)]	52.29	52.14	0.15	–0.71, 1.01	0.7243
A–D[1)]	52.29	51.57	0.73	–0.13, 1.58	0.0948
B–D[1)]	52.14	51.57	0.57	–0.29, 1.43	0.1922
C–D[1)]	52.14	51.57	0.57	–0.28, 1.43	0.1885
(A–B) – (C–D)[2)]	–0.13	0.85	–0.99	–2.10, 0.12	0.0815

1) ANOVA 線形混合モデル 1：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
2) ANOVA 線形混合モデル 2：投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-18 改変

表 1.11-22. VAS calmness（%）：投与の作用及び比較（幾何平均の比）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

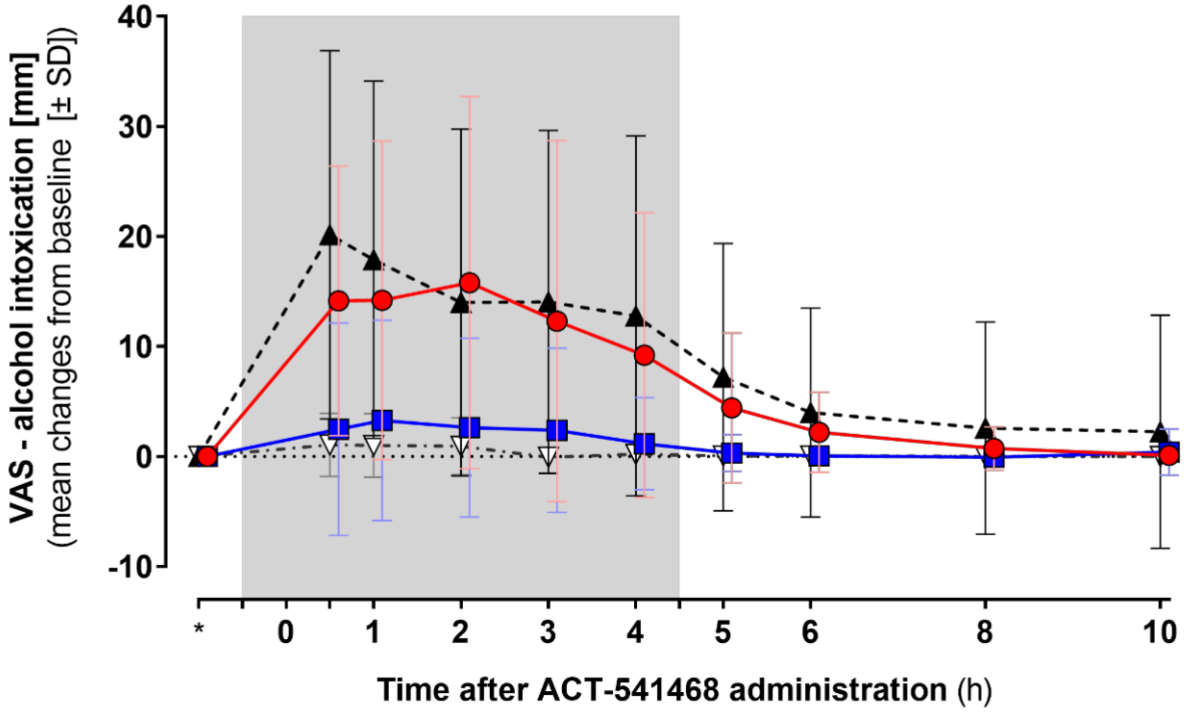
	全体 (N = 19)				
比 (処方)	幾何平均 投与1	幾何平均 投与2	幾何平均 の比	比の95% CI	p値
A/B	51.93	51.81	1.0024	0.9860, 1.0191	0.7764
A/C	51.93	51.98	0.9991	0.9826, 1.0157	0.9106
A/D	51.93	51.43	1.0099	0.9934, 1.0266	0.2418
B/D	51.81	51.43	1.0075	0.9909, 1.0243	0.3793
C/D	51.98	51.43	1.0108	0.9943, 1.0276	0.1999

ANOVA 線形混合モデル：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-19 改変

1.11.2.2.4.6 アルコール酩酊の VAS

ダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与から 10 時間にわたり評価した主観的なアルコール酩酊の VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値を図 1.11-13 に示した。アルコール酩酊の VAS の要約統計量を表 1.11-23 に示した。対数変換後のデータのうち 50%を超えるデータが欠測であったため、評価した投与の幾何平均の比は算出せず、その解析も行わなかった。

図 1.11-13. アルコール酩酊の VAS（mm）：ベースラインからの変化量の平均値（投与及び評価時点別）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）



●：処方 A (エタノール + ダリドレキサント)、■：処方 B (エタノールのプラセボ + ダリドレキサント)、▲：処方 C (エタノール + ダリドレキサントのプラセボ)、▽：処方 D (エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ)、■：エタノール／エタノールのプラセボの注入期間（5 時間）、*：エタノール／エタノールのプラセボ注入前 2 時間以内に実施した投与前評価
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Figure 11-11

両プラセボ投与時（処方 D）及びダリドレキサント単剤投与時（処方 B）のいずれでも、自己報告によるアルコール酩酊スコアに及ぼす投与の作用は認められず、最も大きかった投与の作用はそれぞれ 1.1 mm 及び 3.3 mm であった。

エタノール単剤投与時（処方 C）、アルコール酩酊スコアは急上昇し、エタノール注入 1 時間後（ダリドレキサントのプラセボ投与 30 分後）に投与の作用が最も大きかった（20.2 mm）。その後、アルコールクランプ法でエタノール濃度を更に 4 時間、0.6 g/L に維持したにもかかわらず、アルコール酩酊スコアは 9.5 時間かけてベースラインに戻った。アルコール酩酊スコアはエタノール注入停止約 8 時間後にベースラインに戻った。

エタノール + ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、アルコール酩酊スコアへの作用は、エタノール単剤投与時（処方 C）よりも小さく、遅れて現れ、エタノール注入開始 2.5 時間後が最も大きかった（15.8 mm）。アルコール酩酊スコアはエタノール注入停止 3.5 時間後にベースラインに戻った。

統計学的解析の結果、ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）と両プラセボ投与時（処方 D）の比較を除き、最小二乗平均で評価したすべての投与間の比較で、統計学的な有意差が認められた（表 1.11-23）。

統計学的に（処方 A – 処方 B）vs（処方 C – 処方 D）の比較を評価したところ、エタノール + ダリドレキサント併用投与時の作用が、各単剤投与時の相加作用を下回ることが示された［(処方 C – 処方 D）の方が絶対値が大きかったため］が、モジュール 5.3.4.1.3 第 9.9.5 項の定義によると、正確には、エタノール + ダリドレキサント併用投与時の作用が相加作用を下回ったとは言えない可能性がある（表 1.11-23）。

表 1.11-23. アルコール酩酊の VAS（mm）：投与の作用及び比較（最小二乗平均の投与間差）（ID-078-111 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 19)				
比較 (処方)	LS Mean 投与1	LS Mean 投与2	投与間差の推定値	投与間差の 95% CI	p値
A–B[1)]	7.715	1.808	5.907	4.188, 7.626	< 0.0001*
A–C[1)]	7.715	9.936	–2.221	–3.947, –0.495	0.0118*
A–D[1)]	7.715	0.504	7.211	5.496, 8.926	< 0.0001*
B–D[1)]	1.808	0.504	1.304	–0.425, 3.032	0.1390
C–D[1)]	9.936	0.504	9.432	7.715, 11.148	< 0.0001*
(A–B) – (C–D)[2)]	5.369	9.682	–4.313	–6.943, –1.683	0.0014**

1) ANOVA 線形混合モデル 1：投与、期間、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
2) ANOVA 線形混合モデル 2：投与、時間及び時間ごとの投与を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの平均値を共変量として解析した。
* 有意水準 5%未満で統計学的に有意とした（ANOVA 混合モデル 1 にのみ適用）。
** 薬力学パラメータの数値を Bonferroni 補正し、有意水準 0.625%未満で統計学的に有意とした（ANOVA 混合モデル 2 にのみ適用）。
処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数数、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 11-20 改変

1.11.2.3 安全性の評価

1.11.2.3.1 治験薬の曝露量

1.11.2.3.1.1 治験薬への曝露

21 例が計画された全投与を受けた。1 例（被験者[redacted]）が治験薬投与に関連のない理由により試験を早期中止した。当該被験者は最初の投与期を完了し、処方 D（エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ）を受けた。

処方 C（エタノール + ダリドレキサントのプラセボ）でのエタノールの最大用量及び最小用量はそれぞれ 80.4 g 及び 47.2 g であった。処方 A（エタノール + ダリドレキサント）でのエタノールの最大用量及び最小用量はそれぞれ 81.7 g 及び 46.2 g であった（表 1.11-7）。

1.11.2.3.1.2 試験期間中の併用薬の使用

併用療法として、ホルモン避妊が女性被験者 11 例中 7 例で報告され、子宮内避妊具が 2 例で使用された。

以下の 4 例は併用薬の投与を受けた：

- 被験者[redacted]（女性）：処方 C、Day 1 の 22 時 55 分に頭痛の治療のためにアセトアミノフェン 1000 mg の単回直腸投与を受けた。被験者は当日、異なる時間に 3 回嘔吐していたため、アセトアミノフェンは直腸から投与された。
- 被験者[redacted]（女性）：頭痛の治療のために、アセトアミノフェン 1000 mg の単回経口投与を 3 回受けた。アセトアミノフェンは処方 C、Day 1 の 14 時 00 分及び 20 時 00 分、並びに同 Day 2 の 10 時 50 分に投与された。
- 被験者[redacted]（女性）：処方 A 後の休薬期間中（エタノール＋ダリドレキサント投与の 5 日後）に発現した頭痛の治療のために、アセトアミノフェン 1000 mg の単回経口投与を受けた。
- 被験者[redacted]（男性）：処方 A 時に倦怠感の治療のために、アセトアミノフェン 500 mg の投与を受けた。また、処方 A 後の休薬期間中に発現した蕁麻疹の治療のために、クーリングクリーム（ローズ油無添加）を使用した（エタノール＋ダリドレキサント投与の 6 日後）。

1.11.2.3.2 有害事象

1.11.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

ATS に含まれた 22 例のうち 21 例（95.5%）で、治験薬との関連の有無にかかわらず、144 件の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が報告された（投与ごとの件数の詳細を表 1.11-24 に示した）。両プラセボ投与時（処方 D）後に試験を早期に中止した被験者では TEAE の報告はなかった。

試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象の発現による治験薬投与中止及び試験中止はなかった。

両プラセボ投与時（処方 D）、被験者の 36.4%（8/22 例）で 3 種類の TEAE が報告された。ダリドレキサント単剤投与時（処方 B）、被験者の 95.2%（20/21 例）で 11 種類の TEAE が報告された。エタノール単剤投与時（処方 C）、被験者の 76.2%（16/21 例）で 17 種類の TEAE が報告された。エタノール＋ダリドレキサント併用投与時（処方 A）、被験者の 85.7%（18/21 例）で 21 種類の TEAE が報告された。

多く報告された TEAE は、傾眠、頭痛、疲労、突発的睡眠、浮動性めまい、酩酊感、カテーテル留置部位疼痛、悪心、注意力障害及び注入部位疼痛であった。これらの事象は、頭痛を除き、プラセボ投与時よりも実薬投与時（ダリドレキサント単剤投与、エタノール単剤投与、又はエタノール＋ダリドレキサント併用投与）に多く報告された。

酩酊感、悪心、口内乾燥、筋痙縮及び嘔吐の有害事象は、エタノール注入時のみ（単剤投与又は併用投与）で報告された。また、ブドウ糖溶液を併用したにもかかわらず、エタノール注入時（処方 A 及び C）のみ注入部位疼痛の有害事象が報告された。さらに、頭痛、突発的睡眠及び浮

動性めまいの有害事象は、エタノール注入時（処方 A 及び C で 27 件）の方がエタノール未注入時（処方 B 及び D で 7 件）よりも多く報告された。

傾眠は、ダリドレキサント単剤投与時（71.4%、15/21 例）の方が、エタノール＋ダリドレキサント併用投与時（66.7%、14/21 例）、エタノール単剤投与時（33.3%、7/21 例）、プラセボ投与時（22.7%、5/22 例）に比べ多く発現した。注意力障害は、ダリドレキサント単剤投与時に 2 件、エタノール＋ダリドレキサント併用投与時に 1 件報告された。

失神寸前の状態は、エタノール＋ダリドレキサント併用投与時に男性被験者 1 例で報告され、失神は、エタノール単剤投与時に女性被験者 1 例で報告された。失神寸前の状態及び失神はいずれも、Body sway 評価時に発現が認められた。また、睡眠時麻痺（数秒間）は、ダリドレキサント投与約 4 時間後に男性被験者 1 例で報告され、重症度は軽度であった。当該被験者では、過去（20[redacted] 年[redacted] 月）に、睡眠時麻痺が発現しており、このことは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の Narcolepsy 2nd Step Questionnaire 完了日に被験者から報告された。この時の睡眠時麻痺は、遡及的に病歴に追記された。

報告されたほぼすべての有害事象が、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。報告された 144 件の TEAE のうち、125 件（TEAE の 86.8%）は治験薬と関連ありと判断され、これらの事象は 95.5%（21/22 例）の被験者で発現した（モジュール 5.3.4.1.3 Table 15-54）。

報告された有害事象のうち、重症度が重度の事象はなかった。重症度は、139 件の事象が軽度、残りの 5 件が中等度（悪心が 2 件、嘔吐、傾眠及び突発的睡眠が各 1 件）と判定された。中等度と判定された事象はすべて、エタノール注入後（単剤投与又は併用投与）に報告された（モジュール 5.3.4.1.3 Table 15-55）。

表 1.11-24. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（ID-078-111 試験、All-treated set）

	処方A (N = 21)			処方B (N = 21)			処方C (N = 21)			処方D (N = 22)			全体 (N = 22)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
1件以上のAEが発現した被験者数		18	85.7		20	95.2		16	76.2		8	36.4		21	95.5
AEの件数	60			32			44			8			144		
傾眠	14	14	66.7	15	15	71.4	7	7	33.3	5	5	22.7	41	19	86.4
頭痛	6	6	28.6	2	1	4.8	4	4	19.0	2	2	9.1	14	10	45.5
疲労	3	3	14.3	3	3	14.3	3	3	14.3	1	1	4.5	10	9	40.9
突発的睡眠	6	6	28.6	1	1	4.8	2	2	9.5	-	-	-	9	8	36.4
浮動性めまい	4	4	19.0	2	2	9.5	5	4	19.0	-	-	-	11	7	31.8
酩酊感	4	4	19.0	-	-	-	5	5	23.8	-	-	-	9	7	31.8
カテーテル留置部位疼痛	1	1	4.8	2	2	9.5	2	2	9.5	-	-	-	5	5	22.7
悪心	5	4	19.0	-	-	-	5	3	14.3	-	-	-	10	4	18.2
注意力障害	1	1	4.8	2	2	9.5	-	-	-	-	-	-	3	3	13.6
注入部位疼痛	2	2	9.5	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	3	3	13.6
冷感	-	-	-	2	2	9.5	1	1	4.8	-	-	-	3	2	9.1
口内乾燥	2	2	9.5	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	3	2	9.1
倦怠感	2	2	9.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	9.1
筋痙縮	1	1	4.8	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	2	2	9.1
嘔吐	2	1	4.8	-	-	-	3	1	4.8	-	-	-	5	1	4.5
失神寸前の状態	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5
睡眠時麻痺	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5
失神	-	-	-	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	1	1	4.5
カテーテル留置部位内出血	-	-	-	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	1	1	4.5
カテーテル留置部位関連反応	-	-	-	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	1	1	4.5
熱感	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5
消化不良	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5
口腔内痛	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5
複視	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5
眼充血	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5
過剰警戒	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5
不眠症	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5

表 1.11-24. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（ID-078-111 試験、All-treated set）（続き）

	処方A (N = 21)			処方B (N = 21)			処方C (N = 21)			処方D (N = 22)			全体 (N = 22)		
基本語	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%	AEs	n	%
鼻出血	-	-	-	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	1	1	4.5
多汗症	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5

処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
%：被験者の割合、AEs：治験薬投与下で発現した有害事象の件数、N：各集団の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数
基本語は MedDRA version 21.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 12-1 改変

1.11.2.3.2.2 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その他の重要な有害事象は発現しなかった。

1.11.2.3.3 臨床検査

1.11.2.3.3.1 血液学的検査

要約統計量からは、ベースラインからEOS時までの変化量の平均値に及ぼす治験薬投与の影響は認められなかった。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。

1.11.2.3.3.2 血液生化学的検査

要約統計量からは、ベースラインからEOS時までの変化量の平均値に及ぼす治験薬投与の影響は認められなかった。ほとんどの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。

1.11.2.3.3.3 尿検査

尿検査結果は原資料にのみ記録した。尿検査結果に臨床的に意味のある治験薬投与の影響は認められず、そのため、尿検査パラメータに関する有害事象がeCRFに記録されることはなかった

1.11.2.3.4 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

1.11.2.3.4.1 バイタルサイン

検査値のほとんどは正常範囲内であった。予定どおり実施された評価時点で認められた正常範囲外の測定値のうち、治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたものはなかった。処方A及びC（エタノール注入後）で拡張期血圧の上昇が認められ、上昇が最も顕著だったのはダリドレキサント（処方A）／ダリドレキサントのプラセボ（処方C）投与20分後で、ベースラインからの最大変化量の平均値（SD）は、処方Aで7.2（6.2）mmHg、処方Cで7.3（6.3）mmHgであった。

要約統計量から、上述した拡張期血圧のわずかな上昇を除き、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化量の平均値は生理的変動範囲内にあることが示された。

1.11.2.3.4.2 体重及び体格指数

体重に及ぼす治験薬投与の影響を示し、治験薬投与に関連するパターンは認められなかった。

1.11.2.3.4.3 心電図所見

要約統計量からは、プラセボと比較して、ECG の測定値の平均値に及ぼすダリドレキサント単剤投与（処方 B）、エタノール単剤投与（処方 C）及びエタノール＋ダリドレキサント併用投与（処方 A）の影響は認められなかった。

平均値及びベースラインからの変化量の平均値をみると、全投与期間で、ECG の測定値（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF、QTcB 及び RR 間隔）に及ぼす意味のある治験薬投与の影響は認められなかった。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ず、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。

治験薬投与下で発現した ECG 異常は 16 例（72.7%）で報告され、その内訳は、PR 間隔短縮、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）短縮、早期再分極、洞性徐脈、Q 軸／右軸偏位、不完全右脚ブロック、第一度房室（AV）ブロック、洞性頻脈及び心房性期外収縮であった（表 1.11-25）。

1 件以上 ECG 異常が発現した被験者数は、投与間でばらつきがあった。ECG 異常が発現した被験者数が最も少なかったのは処方 C［エタノール単剤投与、23.8%（5/21 例）］で、最も多かったのは処方 D［両プラセボ投与、54.5%（12/22 例）］であった。ダリドレキサント投与時（処方 A 及び B）、1 件以上 ECG 異常が発現した被験者の割合はそれぞれ 33.3%（7/21 例）であった。

被験者[redacted]で 2 件の洞性頻脈が報告された。両事象はダリドレキサント／ダリドレキサントのプラセボ投与 10 分前（処方 B で 1 件、処方 D で 1 件）に報告された。

本試験で報告された 3 件の治験投与後に発現した洞性徐脈のうち、2 件は処方 B（両事象ともダリドレキサント投与 4 時間後）で報告された。もう 1 件は処方 D（ダリドレキサントのプラセボ投与 4 時間後）で報告された。被験者[redacted]では最小心拍数が 39 bpm（処方 B でのベースラインは 44 bpm）であった。

2 件の第一度 AV ブロックはいずれも同一の被験者で報告された。1 件は処方 D でダリドレキサントのプラセボ投与 24 時間後に発現し、もう 1 件は処方 A（ダリドレキサント投与 4 時間後）で報告された。

表 1.11-25. 治験薬投与下で発現した ECG 異常の要約（ID-078-111 試験、All-treated set）

	処方A (N = 21)			処方B (N = 21)			処方C (N = 21)			処方D (N = 22)			全体 (N = 22)		
基本語	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%
1件以上のECG異常が発現した被験者数		7	33.3		7	33.3		5	23.8		12	54.5		16	72.7
ECG異常の件数	9			12			9			20			50		
PR間隔短縮	2	2	9.5	2	2	9.5	4	3	14.3	4	2	9.1	12	5	22.7
QTc短縮	4	3	14.3	3	1	4.8	2	2	9.5	3	2	9.1	12	4	18.2
早期再分極	2	1	4.8	3	2	9.5	-	-	-	3	2	9.1	8	3	13.6
Q軸／右軸偏位	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	13.6	3	3	13.6
洞性徐脈	-	-	-	2	2	9.5	-	-	-	1	1	4.5	3	3	13.6
不完全右脚ブロック	-	-	-	1	1	4.8	3	1	4.8	3	2	9.1	7	2	9.1
第一度AVブロック	1	1	4.8	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5	2	1	4.5
洞性頻脈	-	-	-	1	1	4.8	-	-	-	1	1	4.5	2	1	4.5
心房性期外収縮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	4.5	1	1	4.5

処方 A：エタノール + ダリドレキサント、処方 B：エタノールのプラセボ + ダリドレキサント、処方 C：エタノール + ダリドレキサントのプラセボ、処方 D：エタノールのプラセボ + ダリドレキサントのプラセボ
%：被験者の割合、ABNs：治験薬投与下で発現した ECG 異常の件数、AV：房室、ECG：心電図、N：各集団の被験者数、n：該当する被験者数、QTc：補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.3 Table 12-2 改変

1.11.2.3.4.4 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。

1.11.3 結論

薬物動態

- アルコールクランプ法でエタノール濃度を 5 時間にわたり 0.6 g/L に維持するのに必要なエタノール総用量に及ぼすダリドレキサントの影響は認められなかった。
- エタノールの併用によって、ダリドレキサントの T_{max} が長くなった。ダリドレキサントのその他の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$）に変化はなかった。

薬力学

- ダリドレキサントを朝に単剤投与したときの結果から、客観的及び主観的な PD 変数に及ぼすダリドレキサントの作用は、睡眠導入剤としての作用を裏付けるものであり、ダリドレキサントの PK の結果とも一致するものである。過去の試験結果と同様に、中枢神経系（ヴィジランス、注意力、視覚運動制御及び姿勢安定性の低下）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 投与の明確な作用が示された。
- エタノール + ダリドレキサント併用投与により、Adaptive tracking、Saccadic peak velocity、Body sway 及び VAS alertness に対する薬物作用が強化されたが、強化の度合いは相加作用を上回ることはなかった。
- 最も重要な点は、いずれの薬力学パラメータでもダリドレキサントとエタノールの相加作用を上回る統計学的に有意な結果が得られなかったことである。

安全性及び忍容性

- ダリドレキサント 50 mg 投与は、単剤投与時及びエタノール（0.6 g/L）併用投与時のいずれでも、忍容性が概して良好であった。重度の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による早期中止は認められなかった。
- 多く報告された TEAE は、傾眠、頭痛、疲労、突発的睡眠、浮動性めまい、酩酊感、カテーテル留置部位疼痛、悪心、注意力障害及び注入部位疼痛であった。これらの事象は、頭痛を除き、プラセボ投与時よりも実薬投与時（ダリドレキサント単剤投与、エタノール単剤投与、又はエタノール＋ダリドレキサント併用投与）に多く報告された。
- ダリドレキサント単剤投与時、エタノール単剤投与時、又はエタノール＋ダリドレキサント併用投与時に、治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたバイタルサインの測定値が認められた被験者はいなかった。
- 治験薬投与時に、臨床的に意味があると判断された ECG 異常値及び臨床検査値が認められた被験者はいなかった。

全体的結論

- エタノール＋ダリドレキサント併用投与時、薬物動態パラメータに重要な変化は認められなかった。全投与の忍容性は概して良好で、重篤な有害事象は認められなかった。エタノール＋ダリドレキサント併用投与により、薬物作用が強化されたが、強化の度合いは相加作用を上回ることはなかった。いずれの薬力学パラメータでもダリドレキサントとエタノールの相加作用を上回る統計学的に有意な結果が得られなかった。

1.12 ID-078-112 試験（モジュール 5.3.3.3.2）

1.12.1 試験方法

治験の標題	軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者を対象としてダリドレキサントの薬物動態を評価する多施設共同、非盲検、単回投与、第 1 相試験		
実施国	スイス スイス及びドイツの最大 4 施設で試験を実施する計画であったが、試験を完了したのはスイスの 1 施設のみであった。		
治験期間	2019 年 1 月 28 日～2020 年 2 月 27 日	臨床試験の相	1
目的	• 肝硬変による軽度、中等度及び重度の肝機能障害が、ダリドレキサントの単回経口投与後の薬物動態（PK）に及ぼす影響を、健康成人と比較して評価する • 軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でのダリドレキサントの安全性及び忍容性を評価する		
試験デザイン	前向き、多施設共同、非盲検、単回投与、第 1 相試験		
方法	試験期間 肝機能障害患者の試験期間（スクリーニング期及び安全性フォローアップ期を除く）は最長 4 日間、健康成人の試験期間は最長 3 日間であった。 スクリーニング期 Day 1 の治験薬投与前 28～1 日以内（妊娠の可能性がある女性の場合は 28～10 日以内）に、被験者のスクリーニング評価を実施した。スクリーニング評価の実施前に、被験者から試験参加への同意を文書で取得した。 Day –1 に治験実施施設にて、被験者の尿中薬物検査、妊娠尿検査（妊娠の可能性がある女性のみ）、尿検査、アルコール呼気検査、身体診察及び臨床検査を実施した。肝機能障害患者のうち Day –1 の 11 日以上前にスクリーニング評価を実施した被験者に関しては、スクリーニング時に測定したアルブミン値、ビリルビン値及びプロトロンビン時間を用いて Child-Pugh 分類を確認した。被験者の適格性はスクリーニング時及び Day –1 の評価結果に基づき判定した。 不適格の理由が一過性のものである場合（臨床検査値異常、併用禁止薬のウォッシュアウト期間の不足等）、治験依頼者から書面による了承を得た上で 1 回の再スクリーニングを認めた。 投与及び観察期 Day 1 の前夜から 10 時間以上絶食し、Day 1 の朝 7～9 時にダリドレキサント 25 mg を単回経口投与した。 軽度（A 群）、中等度（B 群）及び重度（C 群）の肝機能障害患者		

	には、A 群から順に治験薬投与を実施した。次群への投与は、前群の被験者 6 例以上での投与 72 時間後までの薬物動態、安全性及び忍容性データの中間解析後に開始した。C 群では少なくとも 2 つのサブグループに 1 週間の間隔を置いて投与することとした。 データのレビュー及び試験継続に関する判断は、治験担当医師及び治験依頼者が行った。中間解析結果に基づき減量が必要であると判断された場合には、次群にダリドレキサント 10 mg を経口投与することとした。 治験実施計画書に従い肝機能障害患者でのすべての試験手順が完了した後、対応する健康成人の選定及び組み入れを実施した。 試験終了（EOS） 肝機能障害患者では治験薬投与 72 時間後、健康成人では 48 時間後に EOS 時の評価を実施した。 フォローアップ 治験薬を投与したすべての被験者に対し、EOS 又は試験中止の 30～40 日後に、以下に関する電話による安全性フォローアップを実施した。 • EOS 又は試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 又は試験中止後 30 日間に発現した重篤な有害事象
被験者数	目標症例数： 4 群、男女 32 例 • A 群：軽度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 5～6）患者 8 例 • B 群：中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 7～9）患者 8 例 • C 群：重度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 10～15）患者 8 例 • D 群：対応する健康成人 8 例［年齢（±10 歳差まで許容）、体重及び身長（±15%差まで許容）、並びに性別に関して、重症度の最も高い肝機能障害患者群の各被験者に対応する健康成人］ 組み入れ例数及び解析対象例数： 3 群、男女 24 例（男性 11 例、女性 13 例） • A 群：軽度の肝機能障害患者 8 例（男性 5 例、女性 3 例） • B 群：中等度の肝機能障害患者 8 例（男性 3 例、女性 5 例） • D 群：対応する健康成人 8 例（男性 3 例、女性 5 例） なお、A 群及び B 群の薬物動態中間解析後、重度の肝機能障害患者（C 群）には治験薬を投与しないことを決定した。
選択基準	• 試験手順を実施する前に、被験者が理解できる言語で作成された同意説明文書に、試験参加への同意の署名をした者 • スクリーニング時に 18～80 歳の男性及び女性

	• 妊娠の可能性がある女性の場合は、スクリーニング時の妊娠血清検査結果が陰性で、かつ Day –1 の妊娠尿検査結果が陰性であり、1 年間の避妊失敗率が 1%未満の効果の高い避妊法を一貫して適正に（スクリーニング時から試験期間を通じて、少なくとも治験薬投与 1 ヵ月後まで）使用するか、性行為を行わないか、又はそのパートナーが精管切除済みである者。ホルモン避妊薬を使用する場合は、治験薬投与の 1 ヵ月以上前から使用を開始した者 • 妊娠の可能性がない［例：閉経後である（他に医学的な原因がなく 12 ヵ月連続して月経がなく、卵胞刺激ホルモン検査で閉経を確認した）、過去に両側卵管摘除術、両側卵管卵巣摘除術、子宮摘出術を受けた、専門医から早期卵巣機能不全の診断を受けた、XY 型、ターナー症候群、又は子宮欠損症を有する］女性 • スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0～35.0 kg/m^2 の者 • 治験担当医師と理解可能な言語を用い良好な意思疎通ができ、試験要件を理解して遵守できる者 • Cockcroft-Gault 式で求めたスクリーニング時のクレアチニンクリアランスから腎機能が正常であることが確認された者 　－ 50 歳以下の場合、80 mL/min/1.73 m^2 以上 　－ 51～60 歳の場合、70 mL/min/1.73 m^2 以上 　－ 61～80 歳の場合、60 mL/min/1.73 m^2 以上 • スクリーニング時に仰臥位で 5 分間安静後に測定した 12 誘導心電図に臨床的に意味のある異常所見がない者 • スクリーニング時及び Day –1 の尿中薬物検査及びアルコール呼気検査の結果が陰性である者 肝機能障害患者に関する試験特有の基準 • Child-Pugh 分類に基づく肝硬変による肝機能障害の程度 　－ A 群：軽度の肝機能障害、Child-Pugh スコア 5～6 　－ B 群：中等度の肝機能障害、Child-Pugh スコア 7～9 　－ C 群：重度の肝機能障害、Child-Pugh スコア 10～15 Child-Pugh スコアはスクリーニング時のビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、肝性脳症の程度及び腹水の有無に基づき算出した。入手した臨床検査値が Day –1 の 11 日以上前のものである場合は、Day –1 の臨床検査値で再確認した。 • スクリーニング時及び Day –1 の臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）で、肝硬変に関連する異常値以外の臨床的に意味のある異常値がない者

	• スクリーニング時の国際標準比（INR）が 5 未満の者 • スクリーニング前に 3 週間以上使用し、かつ Day 1 まで使用していた併用薬に変更がなく、試験期間中も変更がないと予想される者 • スクリーニング時及び Day 1 の投与前に仰臥位で 5 分間安静後に利き腕で測定した収縮期血圧が 95～180 mmHg、拡張期血圧が 50～105 mmHg、脈拍数が 45～100 bpm である者 • スクリーニング時の身体診察で、肝硬変に関連する所見以外に臨床的に意味のある異常所見がない者 健康成人に関するその他の基準 • スクリーニング時の年齢（±10 歳差まで許容）、体重及び身長（±15%差まで許容）、並びに性別に関して、重症度の最も高い肝機能障害患者群の各被験者に対応する健康な者（D 群） • スクリーニング時の身体診察で臨床的に意味のある異常所見がない者 • スクリーニング時及び Day –1 の臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）で臨床的に意味のある異常値がない者 • スクリーニング時及び Day 1 の投与前に仰臥位で 5 分間安静後に利き腕で測定した収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 45～95 bpm である者
除外基準	• 治験薬の成分に対する過敏症の既往がある者 • 両腕とも静脈穿刺に適した静脈がない者（静脈への注射針の留置、刺入及び穿刺が困難である、穿刺中又は穿刺後に静脈を損傷する可能性が高い等） • スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬を投与する臨床試験に参加した者、又はスクリーニング前 1 年以内に 4 件を超える臨床試験に参加した者 • 中枢神経系の疾患（てんかん、発作等）、精神疾患、又は神経疾患を有する者 • 明らかな慢性便秘症又は慢性下痢症を有する者 • 妊婦又は授乳婦 • スクリーニング時に 1 日 800 mg 以上の過量のカフェインを摂取している者 • 治験実施施設での禁煙を遵守できない者 • 治験薬投与前 2 週以内又は試験期間中に、試験の結果に相当な影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用した者。チトクローム

	P450（CYP）3A4 の阻害作用又は誘導作用を有する併用薬を使用した者 • スクリーニング前 2 週以内に 250 mL 以上の失血があった者 • スクリーニング時の Modified Swiss Narcolepsy Scale の合計スコアが 0 未満の者、又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往がある者 • スクリーニング前 4 週以内に臨床的に意味のある疾患（細菌、ウイルス、又は真菌感染症等）の症状を有していた者 • スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス血清検査で陽性であった者 • 治験担当医師の判断で、試験の完了又は治験実施計画書の遵守が難しいと思われる状況又は状態を有する者 • スクリーニング時に法的能力が欠如している又は不十分である者 肝機能障害患者に関する試験特有の基準 • 治験担当医師の判断で、肝硬変以外に治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性がある内科的若しくは外科的疾患の既往がある者（虫垂切除術、胆嚢切除術及びヘルニア切開術を受けた者は許容される） • 肝細胞癌の既往、臨床的根拠、又は疑いがある者 • 治験担当医師の判断で、急性肝不全の臨床的根拠又は疑いがある者 • スクリーニング時又は Day –1 の血清中アンモニア濃度が 200 µg/dL を超えている者 • スクリーニング前 3 日以内に消化管出血を起こした者 • 重度の腹水及び／又は胸水を呈する者 • 併用薬の変更を要する不安定な疾患を有する者（重度の器質的心疾患又は腎疾患、反復性出血等） • スクリーニング前 3 ヵ月以内に心筋梗塞を発症した者 • スクリーニング前 6 ヵ月以内に脳卒中（脳血管発作）の既往がある者、又は脳に血液を送る血管に臨床的に意味のある狭窄の徴候が認められた者 • 心臓、腎臓、又は肝臓の移植を受けた者 • Child-Pugh 分類の Grade 2 を超える肝性脳症を有する者 • アルコール依存症又は薬物乱用の臨床的根拠を有する者。アルコール依存症とは、男性で 1 日 60 g、女性で 1 日 40 g を超えるアルコールを定期的に摂取することと定義する

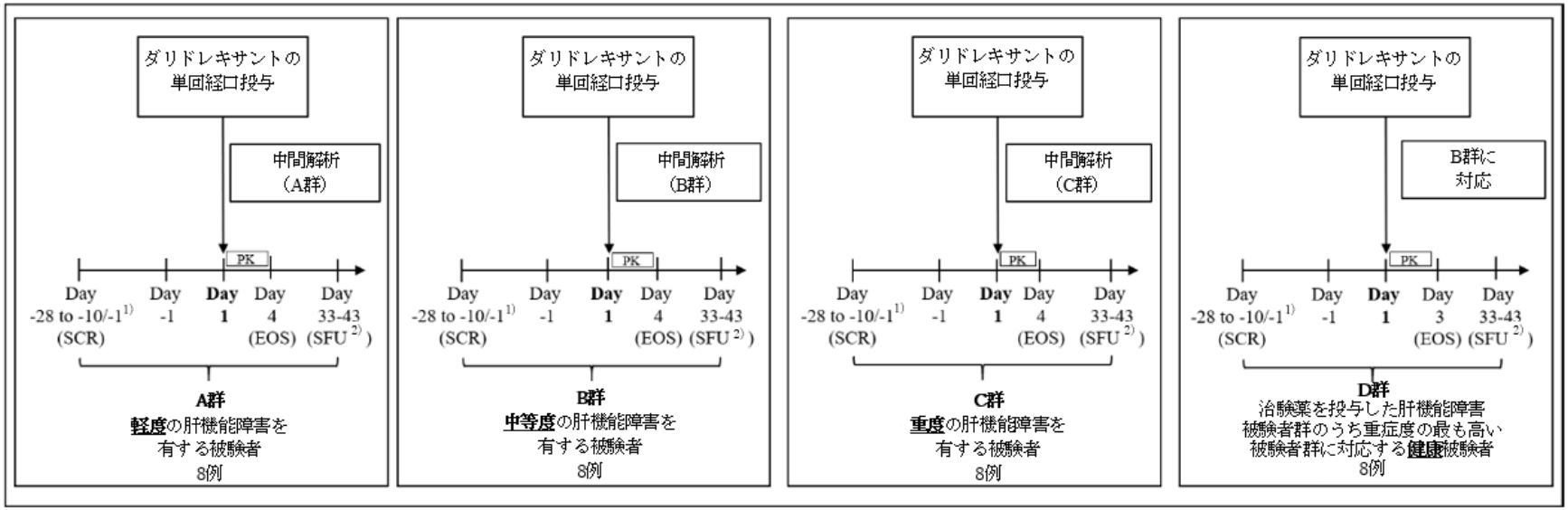
	• 心調律障害（洞房ブロック、洞不全症候群、第二度又は第三度房室ブロック、QT 延長症候群、症候性徐脈、心房粗動、心房細動等）の既往がある者、又は心調律障害を有する者 健康成人に関するその他の基準 • スクリーニング前 3 年以内にアルコール依存症又は薬物乱用の既往がある者 • 失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧、又は血管迷走神経反応に関連する既往がある者 • スクリーニング時の血清学的検査で肝炎ウイルス陽性であった者（肝炎ワクチンを接種した者又は肝炎の既往はあるが回復した者を除く） • 治験薬投与前 3 週以内又は使用した薬剤の終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の 5 倍の期間内（いずれか長い方）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等のハーブや漢方薬、ホメオパシー薬、ビタミン剤及びミネラル剤を含む）を使用した者 • 治験薬の吸収、分布、代謝、若しくは排泄に影響を及ぼす可能性がある疾患の既往がある及び／又は外科的状態若しくは医学的状態を有する者（虫垂切除術、胆嚢切除術及びヘルニア切開術を受けた者は許容される）
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント 顆粒圧縮法で打錠しフィルムコーティングを施したダリドレキサント 25 mg 速放性製剤を使用した。 朝食 2 時間前に座位でダリドレキサントの 1 回量を 240 mL の水とともに経口投与した。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	該当なし
評価基準	薬物動態評価項目 ダリドレキサント（総ダリドレキサント及び非結合型ダリドレキサント）並びにダリドレキサントの 3 つのヒト主要代謝物［ACT-776537（M1）、ACT-776063（M3）及び ACT-1016-3307（M10）］の以下の血漿中薬物動態パラメータを、血漿中濃度-時間推移のノンコンパートメント解析により算出した。 • 0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}） • 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）

	• 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}） • 0 時間から 48 時間までの AUC（AUC_{0-48}） • 最高血漿中濃度（C_{max}） • C_{max} 到達時間（T_{max}） • $t_{1/2}$ • （ダリドレキサントのみ）投与 1 時間後及び 3 時間後の血漿中総ダリドレキサント濃度に対する血漿中非結合型ダリドレキサント濃度の比で示した血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比（C_u/C） • ダリドレキサントの AUC_{0-48} に対する M1、M3 及び M10 の AUC_{0-48} の代謝比（MR） • （ダリドレキサントのみ）ダリドレキサントの見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F） • 非結合型ダリドレキサントの血漿中濃度は、各被験者で投与 1 時間後及び 3 時間後に測定した総ダリドレキサント（非結合型及び血漿タンパク結合型）の血漿中濃度と C_u/C の平均値から算出した。 • 非結合型ダリドレキサントの C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F［見かけの非結合型血漿クリアランス（CL_u/F)］を評価した。 仮定 • C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は対数正規分布すると仮定した。 安全性評価項目 ダリドレキサントに関するベースラインは、Day 1 のダリドレキサント投与前の最終測定値と定義した。 • 治験薬投与後 EOS までの各測定時点でのバイタルサインの測定値（仰臥位での血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量 • 各測定時点でのカロリンスカ眠気尺度スコアのベースラインからの変化量 • EOS までの各測定時点での体重のベースラインからの変化量 • 治験薬投与後 EOS までの各測定時点での心電図パラメータ［心拍数、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量］ • 治験薬投与後 EOS までの各測定時点での臨床検査値のベースラインからの変化量 • 治験薬投与後 EOS までの治験薬投与下で発現した心電図異常

	• 治験薬投与後 EOS までの治験薬投与下で発現した有害事象 • 治験薬投与後 EOS までの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
症例数の設定根拠	事前に統計的仮説を設定しなかったため、本試験の症例数は経験的な検討に基づき設定した。肝機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を健康成人と比較する推定精度アプローチを用いた。対数変換後の $AUC_{0-\infty}$ の群内の標準偏差（SD）を 0.46 と仮定すると（AC-078-103 試験の結果に基づく）、各群の症例数が 8 例のとき、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均（GM）の比の 90%信頼区間（CI）の下限及び上限は、それぞれ観測された比の約–33%及び+50%と推定された。観測された比が 1 であれば、90% CI は約（0.67、1.50）となる。また、対数変換後の C_{max} の群内の SD を 0.38 と仮定すると（AC-078-103 試験の結果に基づく）、観測された比が 1 であれば、90% CI は約（0.72、1.40）となる。真の平均値の差の推定精度は t 分布に基づき算出した。
統計手法	以下の 2 つの解析対象集団を定義した。 • All-treated set 治験薬の投与を受けた全被験者。この集団を人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性評価項目の解析に用いた。 • Per protocol PK set All-treated set のうち、薬物動態評価項目の解析に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がない全被験者。この集団を薬物動態評価項目の解析に用いた。 薬物動態 各測定時点での血漿中濃度を、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 95% CI を用いて群別に要約した。 ダリドレキサント（総ダリドレキサント及び非結合型ダリドレキサント）、M1、M3 及び M10 の薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}[a]、AUC_{0-t}[b]、AUC_{0-24}、AUC_{0-48}[b]、$AUC_{0-\infty}$、C_u/C（各測定時点）[c]、CL/F[c]、V_z/F[c]、$t_{1/2}$ 及び MR］を群別及び被験者番号別の一覧に示し、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、変動係数（CV）（%）、GM、（対数変換後のデータの）GM の SD、幾何 CV（%）、並びに算術平均及び GM の 95% CI で要約した。 a T_{max} の GM とその SD 及び 95% CI は算出しなかった。 b 非結合型ダリドレキサントの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-48} は評価しなかった。

	c　C_u/C（各測定時点）、CL/F 及び V_z/F はダリドレキサントのみ評価した。 肝機能障害患者（A 群及び B 群）でのダリドレキサント（総ダリドレキサント及び非結合型ダリドレキサント）、M1、M3 及び M10 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}48}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_u/C（各測定時点）、CL/F、V_z/F、$t_{1/2}$ 及び MR を健康成人と比較したときの差を、GM の比とその 90% CI から探索的に評価した（該当する場合は混合モデル推定量の逆変換値を用いた）。また、肝機能障害患者（A 群及び B 群）での T_{max} を健康成人と比較したときの差を、中央値の差とその 90% CI から探索的に評価した。 安全性及び忍容性 安全性評価項目のデータを一覧で示し、群別及び被験者番号別に記述統計量を用いて要約した。

図 1.12-1. 試験デザイン（ID-078-112 試験）



1) スクリーニングは、妊娠可能な女性には Day 1 の治験薬投与前 28～10 日以内に実施し、その他の被験者には Day 1 の治験薬投与前 28～1 日以内に実施した。
2) 治験薬の投与を受けた全被験者に対する電話による安全性フォローアップは、EOS 又は試験中止の 30～40 日後に実施した。EOS 後 30 日間に発現した重篤な有害事象及び EOS 又は試験中止時点で継続していた有害事象についてフォローアップを実施した。
補足) A 群及び B 群の薬物動態中間解析後、重度の肝機能障害患者（C 群）には治験薬を投与しなかった。
EOS：試験終了、PK：薬物動態、SCR：スクリーニング、SFU：安全性フォローアップ
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Figure 9-1 改変

1.12.2 試験の結果

1.12.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.12.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1.12-1 に示した。3 群に 24 例の男女（男性 11 例、女性 13 例）を組み入れた。

その内訳は、A 群（軽度の肝機能障害）8 例（男性 5 例、女性 3 例）、B 群（中等度の肝機能障害）8 例（男性 3 例、女性 5 例）、D 群（B 群に対応する健康成人）8 例（男性 3 例、女性 5 例）であった。

A 群（軽度の肝機能障害）及び B 群（中等度の肝機能障害）の薬物動態データの中間解析結果、$t_{1/2}$ の遅延が認められたことから、重度の肝機能障害患者（C 群）には治験薬を投与しなかった。本試験に組み入れた 24 例全員が治験実施計画書に従い治験完了となった。また、24 例全員の薬物動態、安全性及び忍容性の評価が可能であった。したがって、All-treated set 及び Per protocol PK set は同一であった。

表 1.12-1. 被験者の内訳（ID-078-112 試験）

群	n (%)
A	8 (33.3%)
B	8 (33.3%)
D	8 (33.3%)
全体	24 (100%)

A 群：軽度の肝機能障害患者、B 群：中等度の肝機能障害患者、D 群：B 群に対応する健康成人
%：試験の全被験者数に基づく被験者の割合、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Table 10-1 改変

1.12.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の人口統計学的特性の要約を表 1.12-2 に示した。本試験には 24 例（男性 11 例、女性 13 例）を組み入れた。女性は A 群では 3 例（37.5%、3/8 例）、B 群及び D 群では各 5 例（62.5%、5/8 例）、全体では 13 例（54.2%、13/24 例）であった。被験者の平均年齢は 54.1 歳、平均 BMI は 28.6 kg/m^2 であった。2 例（A 群 1 例、D 群 1 例）が黒人又はアフリカ系アメリカ人（8.3%、2/24 例）で、それ以外の全員が白人（91.7%、22/24 例）であった（表 1.12-2）。B 群（中等度の肝機能障害患者）と D 群（健康成人）は、スクリーニング時の年齢（±10 歳差まで許容）、体重及び身長（±15%差まで許容）、並びに性別に関して対応していた。A 群、B 群及び D 群の年齢、身長、体重及び BMI は類似していた。

表 1.12-2. 人口統計学的特性（ID-078-112 試験、All-treated set）

特性	統計量	A 群 (N = 8)	B 群 (N = 8)	D 群 (N = 8)	全体 (N = 24)
性別					
男性	n (%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	11 (45.8%)
女性	n (%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	13 (54.2%)
人種					
白人	n (%)	7 (87.5%)	8 (100%)	7 (87.5%)	22 (91.7%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	1 (12.5%)		1 (12.5%)	2 (8.3%)
Child-Pugh スコア [1)]					
スコア 5	n (%)	8 (100%)			8 (33.3%)
スコア 7	n (%)		6 (75.0%)		6 (25.0%)
スコア 8	n (%)		1 (12.5%)		1 (4.2%)
スコア 9	n (%)		1 (12.5%)		1 (4.2%)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	51.6 (9.47)	56.4 (10.90)	54.3 (13.45)	54.1 (11.06)
	範囲	33–60	40–67	31–68	31–68
体重 (kg)[2)]	平均値 (SD)	84.01 (23.126)	84.10 (11.284)	80.64 (7.024)	82.92 (14.807)
	範囲	51.3–117.0	66.8–104.0	67.5–92.3	51.3–117.0
身長 (cm)	平均値 (SD)	172.45 (12.385)	167.94 (10.105)	170.38 (5.624)	170.25 (9.536)
	範囲	152.6–186.0	153.0–183.0	162.0–180.0	152.6–186.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	27.93 (5.813)	29.93 (4.007)	27.88 (3.285)	28.58 (4.405)
	範囲	20.5–35.0	22.7–35.0	22.8–32.9	20.5–35.0

1) Day –1 時点での Child-Pugh 分類の合計スコア。
2) スクリーニング時に測定した体重。
A 群：軽度の肝機能障害患者、B 群：中等度の肝機能障害患者、D 群：健康成人
%：被験者の割合、BMI：体格指数、N：各群の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Table 10-3 改変

1.12.2.1.3 既往症及び合併症

A 群及び B 群の被験者は全員肝硬変の既往があり（選択基準）、ほとんどの被験者はスクリーニング時に合併症を有していた。試験参加の適格性に影響するような異常を有する者はいなかった。

D 群の被験者は全員健康で、ほとんどの被験者に既往歴があったが、合併症や不安定な疾患を有する者はいなかった。

1.12.2.1.4 前治療及び併用薬

A 群の 6 例（75.0%、6/8 例）及び B 群の 8 例（100%、8/8 例）は、スクリーニング時に肝機能障害及び合併症の治療のための併用薬を使用していた。その内容は、循環器官用薬、ビタミン剤、ミネラル剤、糖尿病治療薬、鎮痛薬、抗炎症及び抗リウマチ製剤、並びに胃酸関連疾患用薬

等であった。D 群では 1 例（12.5%、1/8 例）が甲状腺ホルモン製剤及び抗うつ薬を使用していた。

1.12.2.2 薬物動態

1.12.2.2.1 血漿中ダリドレキサント

ダリドレキサントの平均血漿中濃度－時間推移を群別に図 1.12-2（線形スケール及び片対数スケール）に示した。また、血漿中ダリドレキサントの主な薬物動態パラメータの要約を表 1.12-3 に示した。

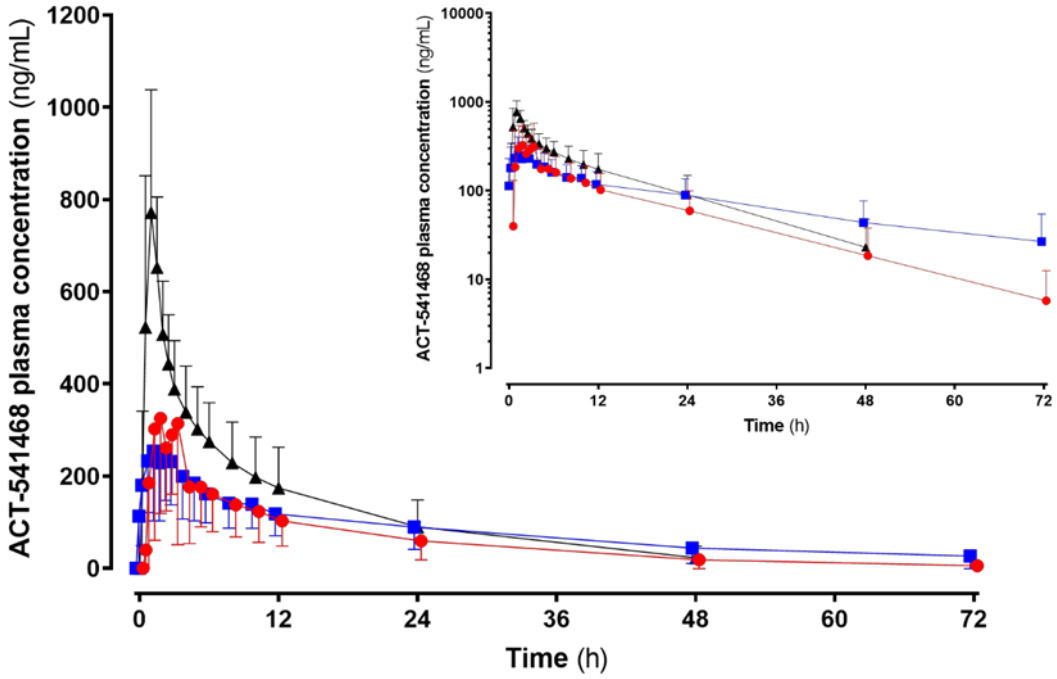
健康成人（D 群）でのダリドレキサントの平均血漿中濃度－時間推移は、吸収及び分布が速やかであるという特徴を示し、C_{max} の GM は 846 ng/mL（95% CI：697、1027）、T_{max} の中央値は 1.0 時間（範囲：0.5～1.5 時間）であった。AUC_{0-24} の GM は 5165 ng·h/mL（95% CI：4021、6634）、$AUC_{0-\infty}$の GM は 6707 ng·h/mL（95% CI：4857、9263）、$t_{1/2}$ の GM は 11.0 時間（95% CI：8.5、14.2）であった。また、CL/F の GM は 3.73 L/h（95% CI：2.70、5.15）、V_z/F の GM は 59.0 L（95% CI：46.0、75.8）であった。

C_{max} の GM は、軽度の肝機能障害患者（A 群）では D 群に比べて 50%（90% CI：0.35、0.72）低下し、中等度の肝機能障害患者（B 群）では 58%（90% CI：0.29、0.60）低下した（表 1.12-4）。T_{max} 中央値は、A 群及び B 群では D 群に比べて遅延し、差の中央値は A 群では 1.0 時間（90% CI：0.0、2.0）、B 群では 0.5 時間（90% CI：0.0、1.5）であった。また、$t_{1/2}$ の GM は、A 群では D 群とほとんど差がなく［GM の比 0.98（90% CI：0.62、1.55）］、B 群では D 群に比べて延長した［GM の比 2.08（90% CI：1.32、3.30）］。

その結果として、AUC_{0-24} の GM は、A 群では D 群に比べて 51%（90% CI：0.30、0.79）低下し、B 群では 40%（90% CI：0.37、0.97）低下した。$AUC_{0-\infty}$の GM は、A 群では D 群に比べて 49%（90% CI：0.28、0.92）低下し、B 群では 26%（90% CI：0.39、1.41）低下した。

さらに、CL/F の GM は、A 群では D 群に比べて 1.97 倍（90% CI：1.09、3.58）に増加し、B 群では 1.35 倍（90% CI：0.71、2.58）に増加した。V_z/F の GM は、A 群では D 群に比べて 1.93 倍（90% CI：1.34、2.78）に増加し、B 群では 2.04 倍（90% CI：1.37、3.03）に増加した。

図 1.12-2. 軽度（A 群）及び中等度（B 群）の肝機能障害患者と健康成人（D 群）でのダリドレキサントの平均血漿中濃度（平均値+/-SD）ー時間推移の比較（線形スケール及び片対数スケール、各群 8 例）（ID-078-112 試験）



●：A 群（軽度の肝機能障害患者）、■：B 群（中等度の肝機能障害患者）、▲：D 群（健康成人）
ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Figure 11-1

表 1.12-3. 軽度（A 群）及び中等度（B 群）の肝機能障害患者及び健康成人（D 群）でのダリドレキサントの主な薬物動態パラメータの要約（ID-078-112 試験）

パラメータ（単位）	統計量	A 群 (N = 8)	B 群 (N = 8)	D 群 (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	n／欠測例数	8/0	8/0	8/0
	GM	423.1	351.8	846.0
	GM の 95% CI	245.1, 730.4	282.9, 437.4	697.0, 1026.8
T_{max} (h)	n／欠測例数	8/0	8/0	8/0
	中央値	2.00	1.25	1.00
	最小値, 最大値	0.5, 3.0	0.5, 4.0	0.5, 1.5
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n／欠測例数	8/0	8/0	8/0
	GM	3318.7	5191.3	6357.6
	GM の 95% CI	1485.1, 7416.1	3424.4, 7869.8	4747.2, 8514.2
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	n／欠測例数	8/0	6/2 [1)]	8/0
	GM	3402.1	4957.3	6707.2
	GM の 95% CI	1506.6, 7682.5	2879.4, 8534.7	4856.6, 9262.8
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	n／欠測例数	8/0	8/0	8/0
	GM	2516.5	3089.8	5164.6
	GM の 95% CI	1250.6, 5063.7	2236.3, 4269.2	4020.6, 6634.2
AUC_{0-48} (ng·h/mL)	n／欠測例数	8/0	8/0	8/0
	GM	3154.0	4501.5	6357.6
	GM の 95% CI	1452.0, 6851.1	3093.6, 6550.2	4747.2, 8514.2
$t_{1/2}$ (h)	n／欠測例数	8/0	8/0	8/0
	GM	10.73	22.87	10.97
	GM の 95% CI	6.99, 16.49	12.67, 41.26	8.47, 14.22
CL/F (L/h)	n／欠測例数	8/0	6/2 [1)]	8/0
	GM	7.347	5.044	3.727
	GM の 95% CI	3.253, 16.594	2.931, 8.680	2.698, 5.148
V_z/F (L)	n／欠測例数	8/0	6/2 [1)]	8/0
	GM	113.78	120.13	59.02
	GM の 95% CI	69.88, 185.28	88.37, 163.30	45.98, 75.76
C_u/C (投与 1 時間後) (%)	n／欠測例数	8/0	8/0	8/0
	GM	0.30	0.40	0.18
	GM の 95% CI	0.18, 0.51	0.34, 0.48	0.15, 0.23
C_u/C (投与 3 時間後) (%)	n／欠測例数	8/0	8/0	8/0
	GM	0.33	0.37	0.15
	GM の 95% CI	0.23, 0.45	0.32, 0.43	0.11, 0.21

A 群：軽度の肝機能障害患者、B 群：中等度の肝機能障害患者、D 群：健康成人
1) 一部の被験者の%AUC_{extra}が $AUC_{0-\infty}$の 20%を超え、$AUC_{0-\infty}$の信頼性が低いとみなされたため、$AUC_{0-\infty}$（並びに $AUC_{0-\infty}$に基づき算出されるパラメータ CL/F 及び V_z/F）を解析に含めなかった。
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、AUC_{0-48}：0 時間から 48 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、AUC_{extra}：Ct/λz で得られた外挿値を表す血漿中濃度–時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、C_u/C：血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比、GM：幾何平均、N：各群の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：見かけの分布容積
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Table 11-1 改変

表 1.12-4. 健康成人でのダリドレキサントの薬物動態に対する軽度及び中等度の肝機能障害の影響の探索的評価（ID-078-112 試験）

パラメータ (単位)	統計量	A 群と D 群の比較	B 群と D 群の比較
C_{max}	n／欠測例数	16/0	16/0
	GM の比	0.5001	0.4158
	比の 90% CI	0.3462, 0.7224	0.2879, 0.6007
	p 値	0.0039	0.0005
T_{max}(h)	n／欠測例数	16/0	16/0
	差の中央値	1.0000	0.5000
	中央値の 90% CI	0.0000, 2.0000	0.0000, 1.5000
	p 値	0.0393	0.2747
AUC_{0-t}	n／欠測例数	16/0	16/0
	GM の比	0.5220	0.8166
	比の 90% CI	0.2966, 0.9187	0.4640, 1.4370
	p 値	0.0611	0.5439
$AUC_{0-\infty}$	n／欠測例数	16/0	14/2 [1)]
	GM の比	0.5072	0.7391
	比の 90% CI	0.2795, 0.9205	0.3883, 1.4070
	p 値	0.0637	0.4268
AUC_{0-24}	n／欠測例数	16/0	16/0
	GM の比	0.4873	0.5983
	比の 90% CI	0.3011, 0.7885	0.3697, 0.9681
	p 値	0.0178	0.0805
AUC_{0-48}	n／欠測例数	16/0	16/0
	GM の比	0.4961	0.7081
	比の 90% CI	0.2889, 0.8518	0.4124, 1.2157
	p 値	0.0367	0.2842
$t_{1/2}$	n／欠測例数	16/0	16/0
	GM の比	0.9780	2.0837
	比の 90% CI	0.6173, 1.5493	1.3153, 3.3010
	p 値	0.9345	0.0121
CL/F (L/h)	n／欠測例数	16/0	14/2 [1)]
	GM の比	1.9714	1.3534
	比の 90% CI	1.0862, 3.5778	0.7110, 2.5764
	p 値	0.0637	0.4264
V_z/F (L)	n／欠測例数	16/0	14/2 [1)]
	GM の比	1.9279	2.0354
	比の 90% CI	1.3350, 2.7842	1.3685, 3.0272
	p 値	0.0060	0.0060
C_u/C (投与 1 時間後) (%)	n／欠測例数	16/0	16/0
	GM の比	1.6275	2.2068
	比の 90% CI	1.1449, 2.3135	1.5524, 3.1370
	p 値	0.0267	0.0009

表 1.12-4. 健康成人でのダリドレキサントの薬物動態に対する軽度及び中等度の肝機能障害の影響の探索的評価（ID-078-112 試験）（続き）

パラメータ (単位)	統計量	A 群と D 群の比較	B 群と D 群の比較
C_u/C (投与 3 時間後) (%)	n／欠測例数	16/0	16/0
	GM の比	2.1180	2.3943
	比の 90% CI	1.5989, 2.8057	1.8075, 3.1717
	p 値	0.0002	< 0.0001

A 群：軽度の肝機能障害患者、B 群：中等度の肝機能障害患者、D 群：健康成人
1) 一部の被験者の%AUC_{extra}が $AUC_{0-\infty}$の 20%を超え、$AUC_{0-\infty}$の信頼性が低いとみなされたため、$AUC_{0-\infty}$（並びに $AUC_{0-\infty}$に基づき算出されるパラメータ CL/F 及び V_z/F）を解析に含めなかった。
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度–時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、AUC_{0-48}：0 時間から 48 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積、AUC_{extra}：Ct/λz で得られた外挿値を表す血漿中濃度–時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、C_u/C：血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比、GM：幾何平均、n：パラメータに該当する被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：見かけの分布容積
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Table 11-2 改変

1.12.2.2.2 ダリドレキサントの血漿タンパク結合

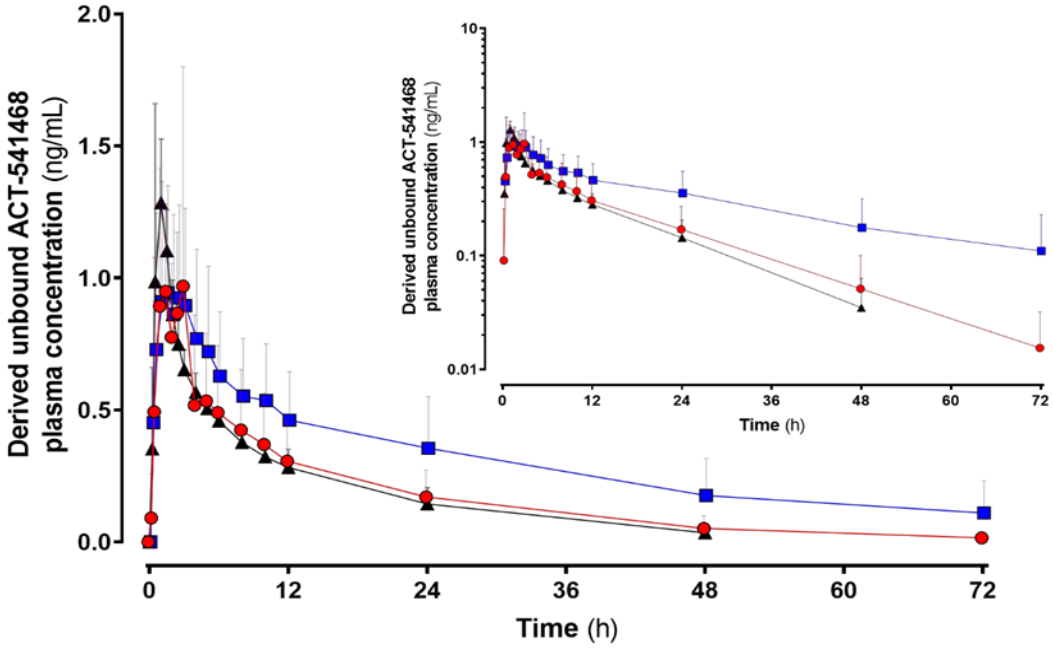
非結合型ダリドレキサントの平均血漿中濃度-時間推移を群別に図 1.12-3（線形スケール及び片対数スケール）に示した。

健康成人（D 群）での投与 1 時間後及び 3 時間後のダリドレキサントの C_u/C の GM は、それぞれ 0.18%及び 0.15%であった（表 1.12-3）。軽度（A 群）及び中等度（B 群）の肝機能障害患者では、投与 1 時間後の C_u/C の GM が D 群に比べてそれぞれ 1.63 倍及び 2.21 倍に増加し、投与 3 時間後の C_u/C の GM がそれぞれ 2.12 倍及び 2.39 倍に増加した（表 1.12-4）。

A 群におけるダリドレキサント 25 mg 投与後の非結合型ダリドレキサントの C_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、CL_u/F 及び $t_{1/2}$ は、D 群とほとんど差がなかったが、T_{max} は D 群に比べて遅延した［中央値の差 1.0 時間（90% CI：0.0、2.0）］（モジュール 5.3.3.3.2 Table 15-18）。

B 群における C_{max} 及び T_{max} は、D 群と同程度であったが、AUC_{0-24} の GM は D 群に比べて 1.35 倍（90% CI：0.91、2.00）に上昇し、$AUC_{0-\infty}$は 1.60 倍（90% CI：0.93、2.73）に上昇した。また、CL_u/F は 37%（90% CI：0.37、1.07）低下し、$t_{1/2}$ は 2.09 倍（90% CI：1.32、3.30）に延長した（モジュール 5.3.3.3.2 Table 15-18）。

図 1.12-3. 軽度（A 群）及び中等度（B 群）の肝機能障害患者並びに健康成人（D 群）での非結合型ダリドレキサントの平均血漿中濃度（平均値+標準偏差）－時間推移（線形スケール及び片対数スケール、各群 8 例）（ID-078-112 試験）



●：A 群（軽度の肝機能障害患者）、■：B 群（中等度の肝機能障害患者）、▲：D 群（健康成人）
ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Figure 11-2

1.12.2.2.3 血漿中ダリドレキサント代謝物

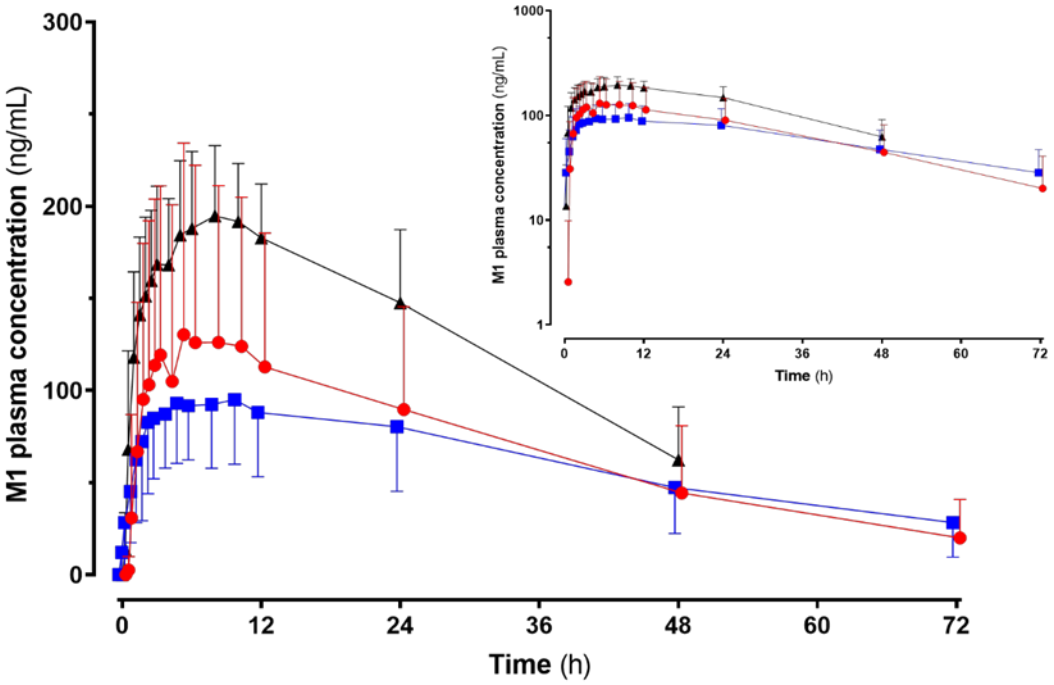
ダリドレキサント代謝物 M1、M3 及び M10 の平均血漿中濃度-時間推移を、それぞれ図 1.12-4、図 1.12-5 及び図 1.12-6（線形スケール及び片対数スケール）に示した。

健康成人（D 群）では、C_{max} の GM は M3 が最も高く（ダリドレキサントの 39.7%）で、次いで M1（ダリドレキサントの 24.1%）及び M10（ダリドレキサントの 6.40%）で、いずれも親化合物ダリドレキサントに比べて低かった。また、3 つの代謝物の T_{max} 中央値及び $t_{1/2}$ の GM はいずれもダリドレキサントに比べて長く、M1 及び M3 の AUC_{0-48} はダリドレキサントと同程度であったが、M10 の AUC_{0-48} はダリドレキサントに比べてかなり低かった（モジュール 5.3.3.3.2 Table 15-12、Table 15-14、Table 15-15、Table 15-16）。

肝機能障害患者では、健康成人と同様に、最も多く生成した代謝物が M3 で、次いで M1 及び M10 であった。この 3 つの代謝物の血漿中濃度-時間推移はダリドレキサントとおおむね一致していた（図 1.12-2、図 1.12-4、図 1.12-5、図 1.12-6）。肝機能障害患者では、3 つの代謝物の C_{max} 及び AUC は健康成人に比べて低下し、$t_{1/2}$ は延長し、T_{max} は遅延する傾向が認められた。M1／ダリドレキサント及び M3／ダリドレキサントの MR は、軽度の肝機能障害患者（A 群）では健康成人（D 群）とほとんど差がなかったが、中等度の肝機能障害患者（B 群）では D 群に比

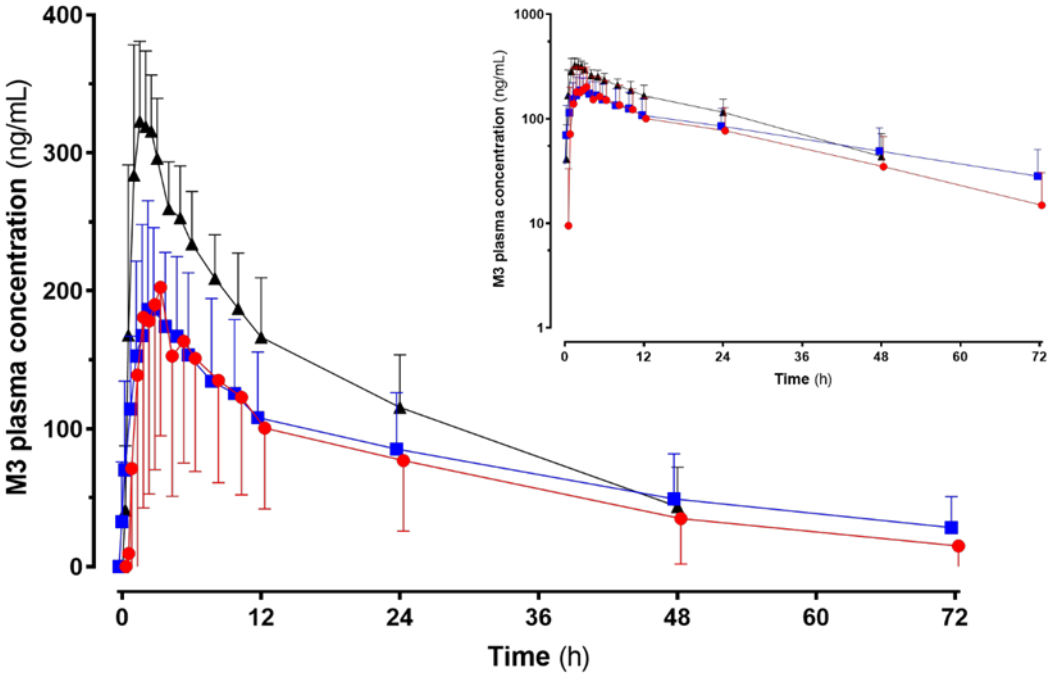
べてそれぞれ 28.0%及び 8.10%低下した。さらに、M10／ダリドレキサントの MR は、A 群では D 群に比べて 1.67 倍に増加し、B 群では 1.44 倍に増加した（モジュール 5.3.3.3.2 Table 15-19、Table 15-20、Table 15-21）。

図 1.12-4. 軽度（A 群）及び中等度（B 群）の肝機能障害患者並びに健康成人（D 群）でのダリドレキサント代謝物 M1 の平均血漿中濃度（平均値+/-標準偏差）－時間推移（線形スケール及び片対数スケール、各群 8 例）（ID-078-112 試験）



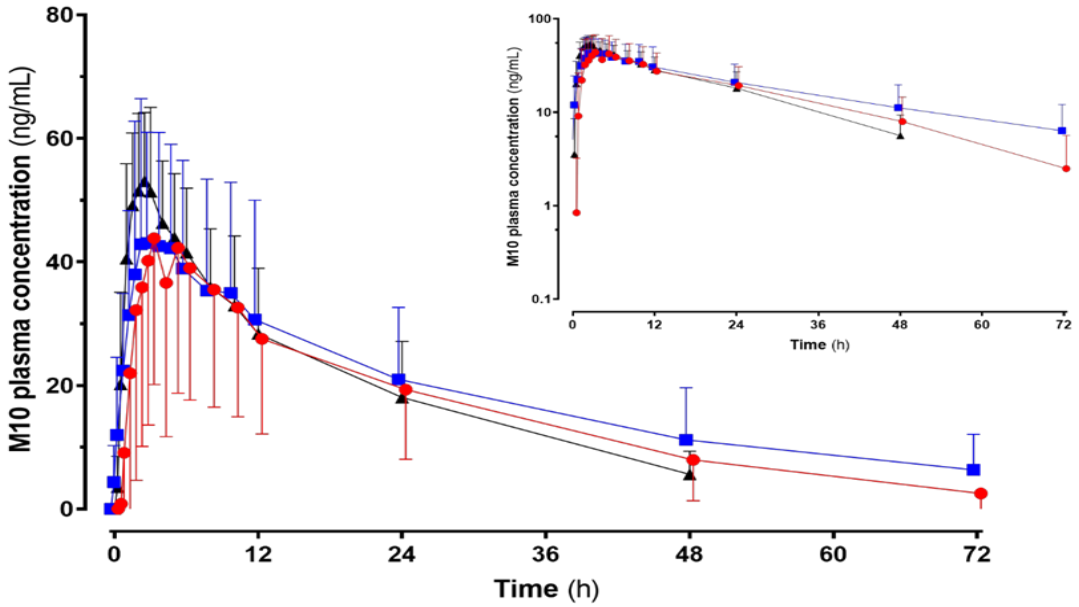
●：A 群（軽度の肝機能障害患者）、■：B 群（中等度の肝機能障害患者）、▲：D 群（健康成人）
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Figure 11-3

図 1.12-5. 軽度（A 群）及び中等度（B 群）の肝機能障害患者並びに健康成人（D 群）でのダリドレキサント代謝物 M3 の平均血漿中濃度（平均値+/-標準偏差）－時間推移（線形スケール及び片対数スケール、各群 8 例）（ID-078-112 試験）



●：A 群（軽度の肝機能障害患者）、■：B 群（中等度の肝機能障害患者）、▲：D 群（健康成人）
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Figure 11-4

図 1.12-6. 軽度（A 群）及び中等度（B 群）の肝機能障害患者並びに健康成人（D 群）でのダリドレキサント代謝物 M10 の平均血漿中濃度（平均値+/-標準偏差）－時間推移（線形スケール及び片対数スケール、各群 8 例）（ID-078-112 試験）



●：A 群（軽度の肝機能障害患者）、■：B 群（中等度の肝機能障害患者）、▲：D 群（健康成人）
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Figure 11-5

1.12.2.3 薬力学

該当なし。

1.12.2.4 安全性

1.12.2.4.1 治験薬の曝露量

本試験では、A 群、B 群及び D 群の全被験者 24 例に対し、治験実施計画書に従い Day 1 にダリドレキサント 25 mg を単回経口投与した。

1.12.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

試験期間中に併用薬を使用した被験者は、A 群では 6 例（75.0%、6/8 例）、B 群では 8 例（100%、8/8 例）であった。肝機能障害及び合併症の治療のため、循環器官用薬、ビタミン剤、ミネラル剤、糖尿病治療薬、鎮痛薬、抗炎症及び抗リウマチ製剤、並びに胃酸関連疾患用薬等を使用していた。D 群では 1 例（12.5%、1/8 例）が甲状腺ホルモン製剤及び抗うつ薬を使用していた（1.12.2.1.4 項参照）。

1.12.2.4.3 有害事象

1.12.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

本試験中に治験薬投与下で発現した有害事象の要約を表 1.12-5 に示した。本試験中に 1 件以上の有害事象を発現した被験者は 5 例（20.8%、5/24 例）であった。5 例はいずれも肝機能障害患者で、有害事象の重症度は軽度（2 件）及び中等度（3 件）であった。重度の有害事象は認められなかった（モジュール 5.3.3.3.2 Table 15-29）。

本試験中に発現した有害事象（器官別大分類）は、発現割合が高かったものから順に、神経系障害（12.5%、3/24 例）、胃腸障害（4.2%、1/24 例）及び臨床検査（4.2%、1/24 例）であった（モジュール 5.3.3.3.2 Table 15-22）。

本試験中に発現した有害事象（基本語）のうち、最も発現件数が多かったのは傾眠で、A 群の 1 例（12.5%、1/8 例）及び B 群の 2 例（25.0%、2/8 例）で計 3 件発現し、重症度はいずれも中等度であった。この他、A 群の 1 例で悪心、B 群の 1 例で心電図 QT 延長が各 1 件発現し、重症度はいずれも軽度であった。

B 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で治験薬投与 72 時間後（EOS 時）に QTcB 間隔延長（466 ms）が認められ、治験担当医師により臨床的に意味のある所見と判断された。スクリーニング時の QT 間隔は正常範囲内（447 ms）であったが、Day 1 の投与前（456 ms、臨床的に意味のない所見と判断）及び投与 4 時間後（459 ms、臨床的に意味のない所見と判断）に異常所見が認められた。EOS 時の所見は有害事象「心電図 QT 延長」として報告され、重症度は軽度と判断された。

本試験中に発現した有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された。

表 1.12-5. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（ID-078-112 試験、All-treated set）

	A 群 (N = 8)			B 群 (N = 8)			D 群 (N = 8)			全体 (N = 24)		
基本語	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		2	25.0		3	37.5					5	20.8
有害事象の件数	2			3						5		
傾眠	1	1	12.5	2	2	25.0	-	-	-	3	3	12.5
悪心	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2
心電図 QT 延長	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-	1	1	4.2

A 群：軽度の肝機能障害患者、B 群：中等度の肝機能障害患者、D 群：健康成人
%：被験者の割合、AEs：有害事象の件数、N：各群の被験者数、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 5.3.3.3.2 Table 12-1 改変

1.12.2.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象

本試験中に死亡例はなく、その他の重篤な有害事象や重要な有害事象の発現はなかった。有害事象により治験中止に至った被験者はいなかった。

1.12.2.4.5 臨床検査

1.12.2.4.5.1 血液学的検査

ベースラインから EOS までの試験期間中の血液学的検査値の記述統計量を精査した結果、血液学的検査値の平均値に対するダリドレキサントの投与による影響は認められなかった。

中等度の肝機能障害患者（B 群）では、ベースライン時に既に血小板減少症が認められたほか（37.5%、3/8 例）、ほとんどの被験者で 1 項目以上の血液学的検査値異常が認められた。治験薬投与に関連する傾向は認められず、血液学的検査値異常に関連する有害事象の報告はなかったことから（1.12.2.4.3.1 項参照）、これらの血液学的検査値異常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。肝機能障害患者で認められた血液学的検査値異常は、基礎疾患として肝硬変を有するという被験者背景を鑑みて、治験担当医師により臨床的に意味はないと判断された。

1.12.2.4.5.2 血液生化学的検査

ベースラインから EOS までの試験期間中の血液生化学的検査値の記述統計量を精査した結果、血液生化学的検査値の平均値に対するダリドレキサントの投与による影響は認められなかった。

肝機能障害患者（A 群及び B 群）の全員で 1 項目以上の血液生化学的検査値異常が認められた。これらの所見のほとんどはベースライン時に既に認められ、基礎疾患として肝硬変を有するという被験者背景を鑑みて、ほとんどの所見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。中等度の肝機能障害患者のうち 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）で認められた血液生化学的検査値異常は、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された。当該所見は、アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン／直接ビリルビン、クレアチニン、総タンパク、尿素及び尿酸の異常値で、ベースライン時に既に認められた。

A 群及び B 群の一部の被験者で、肝機能障害に関連する肝酵素［γ–グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アルカリホスファターゼ、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）］高値が認められ、その多くはスクリーニング時に既に認められた。健康成人（D 群）では、GGT 値、ALT 値及び AST 値はすべて正常範囲内で、2 例でのみアルカリホスファターゼ高値が認められた（スクリーニング時に既に認められ、試験期間中に更なる上昇は認められなかった）。スクリーニング時の総ビリルビン値は、A 群の全員（100%、8/8 例）及び B 群の 4 例（50.0%、4/8 例）で正常範囲内であった。スクリーニング時のアルブミン値は、A 群の 7 例（87.5%、7/8 例）及び B 群の 2 例（25.0%、2/8 例）で正常範囲内であった。ビリルビン及びアルブミンの異常値は A 群及び B 群の肝機能障害の重症度により説明可能であった。D 群では、全員のスクリーニング時のビリルビン値及びアルブミン値が正常範囲内であった。また、ベースライン時の α1 酸性糖タンパクを探索的に解析した結果、A 群の 3 例（37.5%、3/8 例）及び B 群の 4 例（50.0%、4/8 例）で正常範囲を下回っていたが、D 群の全員が正常範囲内であった。

D 群の全員で 1 項目以上の血液生化学的検査値異常が認められたが、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なかった。これらは偶発的所見であり、治験薬投与と関連す

る傾向は認められなかった。

ベースライン時の凝固パラメータ［プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）］異常値が 3 件認められた（プロトロンビン時間異常値 2 件、aPTT 異常値 1 件、いずれも B 群）。INR はすべて正常範囲内であったが、B 群では A 群及び D 群に比べて平均値が高い傾向が認められた。凝固パラメータの記述統計量を精査した結果、凝固パラメータの平均値に対するダリドレキサントの投与による影響は認められなかった。A 群、B 群及び D 群のすべてで 1 件以上の凝固パラメータ異常が認められたが、これらは偶発的所見であり、治験薬投与に関連する傾向は認められなかった。これらの所見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。

ベースライン時のクレアチンホスホキナーゼ値異常が A 群、B 群及び D 群のすべてで 1 件以上認められたが、臨床的に意味があると判断された異常値はなかった。これらは偶発的所見であり、治験薬投与に関連する傾向は認められなかった。

1.12.2.4.5.3 尿検査

臨床的に意味のある尿検査の異常所見に該当する有害事象の報告はなく、治験担当医師により臨床的に意味のある尿検査の異常所見と判断された所見もなかった。

1.12.2.4.6 バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性に関する所見

1.12.2.4.6.1 バイタルサイン

試験期間中の特定の時点及び EOS 時に測定した収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の記述統計量をベースラインと比較した結果、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値に対するダリドレキサントの投与による影響は認められなかった。

多くの被験者で 1 件以上のバイタルサインの異常値が認められたが、これらは偶発的所見であり、治験薬投与に関連する傾向は認められなかった。バイタルサインの異常値に関連する有害事象の報告はなく、これらの異常値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。

1.12.2.4.6.2 体重

試験期間中に臨床的に意味のある体重の変化が認められた被験者はいなかった。

1.12.2.4.6.3 心電図

試験期間中の特定の時点及び EOS 時に測定した心電図パラメータの記述統計量をベースラインと比較した結果、心電図パラメータの平均値に対するダリドレキサントの投与による影響は認められなかった。

治験薬投与下で発現した心電図異常の要約を表 1.12-6 に示した。全体で 4 例（16.7%、4/24 例）［A 群 2 例（25.0%、2/8 例）、D 群 2 例（25.0%、2/8 例）］において治験薬投与後に計 6 件の心電図異常が認められた。その内訳は QT 間隔短縮 3 件（A 群 2 件、D 群 1 件）、第一度房室ブ

ロック 2 件（D 群）及び洞性頻脈 1 件（A 群）であった。

1 例（B 群の被験者番号[redacted]）で治験薬投与 72 時間後（EOS 時）に QTcB 間隔延長（466 ms）が認められた。この所見は治験担当医師により臨床的に意味があると判断され、有害事象として報告された（1.12.2.4.3.1 項参照）。

別の 1 例（A 群の被験者番号[redacted]）で治験薬投与 72 時間後（EOS 時）に QT 間隔短縮（347 ms）が認められた。この心電図異常は臨床的に意味があると判断されたが、その後転記／データ入力ミスであることが判明した。治験担当医師はこの所見を臨床的に意味はなく、有害事象として報告する必要はないと判断し、治験薬投与との因果関係を否定した。

このほかに、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された心電図異常はなかった。

表 1.12-6. 治験薬投与下で発現した心電図異常の要約（ID-078-112 試験、All-treated set）

	A 群 (N = 8)			B 群 (N = 8)			D 群 (N = 8)			全体 (N = 24)		
基本語	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%	ABNs	n	%
1 件以上の ABN を発現した被験者数		2	25.0					2	25.0		4	16.7
ABN の件数	3						3			6		
QT 間隔短縮	2	2	25.0	-	-	-	1	1	12.5	3	3	12.5
第一度房室ブロック	-	-	-	-	-	-	2	1	12.5	2	1	4.2
洞性頻脈	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-	1	1	4.2

A 群：軽度の肝機能障害患者、B 群：中等度の肝機能障害患者、D 群：健康成人
%：被験者の割合、ABN：心電図異常、ABNs：心電図異常の件数、N：各群の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.3.3.2 Table 12-2 改変

1.12.2.4.6.4 身体所見

身体所見の異常に関連する有害事象の報告はなく、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所見の異常はなかった（1.12.2.4.3.1 項参照）。

1.12.2.4.6.5 カロリンスカ眠気尺度

治験薬投与 24 時間後のカロリンスカ眠気尺度スコアをベースラインと比較したとき、3 投与群のいずれにおいても明らかな変化は認められなかった。

1.12.3 結論

- 軽度及び中等度の肝機能障害患者（A 群及び B 群）、並びに健康成人（D 群）にダリドレキサント 25 mg を単回経口投与したとき、懸念される安全性上の問題は認められなかった。発現した有害事象はすべて一過性であり、その重症度は軽度又は中等度であった。そのほかに、治験薬投与に関連する影響は認められなかった。重度の肝機能障害患者については評価しなかった。

- 肝機能障害患者では、総ダリドレキサント（非結合型及びタンパク結合型）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} が健康成人に比べて約 25～60%低下し、T_{max} の中央値が健康成人に比べてやや遅延した。中等度の肝機能障害患者では、$t_{1/2}$ が健康成人に比べて約 2 倍延長した。軽度及び中等度の肝機能障害患者では、ダリドレキサントの血漿タンパク非結合型分率（C_u/C）がそれぞれ健康成人に比べて約 1.9 倍及び約 2.3 倍に上昇し、V_z/F も明らかに増加した。
- 肝機能障害患者での非結合型ダリドレキサントの C_{max} は健康成人と同程度であったが、中等度の肝機能障害患者では、非結合型ダリドレキサントの $AUC_{0-\infty}$が健康成人に比べて 1.60 倍に上昇し、相応して CL_u/F が 37%低下した。肝機能障害患者での総ダリドレキサントの曝露量の低下は、おそらく生理学的状態の変化による吸収の低下と分布容積の増加によるものと考えられた。したがって、肝機能障害患者で認められた血漿タンパク結合率の変化は、肝代謝能の低下によるものであることが明らかとなった。
- 軽度の肝機能障害を有する患者では、ダリドレキサントの用量調節は不要であるが、中等度の肝機能障害を有する患者にダリドレキサントを投与する際には、慎重に投与し、場合によっては用量調節を検討することが推奨される。重度の肝機能障害を有する患者を対象としたダリドレキサントの臨床試験は実施しておらず、重度の肝機能障害を有する患者への投与は推奨されない。

1.13 ID-078-113 試験（モジュール 5.3.1.1.1）

1.13.1 試験方法

治験の標題	健康成人男性を対象としたダリドレキサントの薬物動態への食事の影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、2way クロスオーバー試験		
実施国	チェコ共和国		
治験期間	2019 年 2 月 27 日～2019 年 3 月 19 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： 健康成人男性を対象として、ダリドレキサント（50 mg）単回投与後の薬物動態に対する食事の影響を評価する。 その他の目的： 健康成人男性を対象として、食後及び絶食下でのダリドレキサント単回投与後の安全性及び忍容性を評価する。		
試験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、2way クロスオーバー試験		
方法	各被験者のスクリーニングから試験終了（EOS）までの試験期間は、約 6 週間（安全性フォローアップ期を除く）であった。 スクリーニング： スクリーニング評価を治験薬初回投与の 3～21 日前に実施した。 試験期： 被験者は、投与期 1 の Day 1 の投与前に、投与を受ける可能性のある 2 つの投与順序のいずれか（処方 AB 又は処方 BA）に 1：1 の比率（各 10 例）で無作為割付けされた。各被験者は、投与期 1 又は投与期 2 に以下の投与を受けた。 処方 A 被験者は Day –1 の夕方に治験実施施設へ入院し、Day 1 に絶食下でダリドレキサント 50 mg の単回経口投与を受けた。 処方 B 被験者は Day –1 の夕方に治験実施施設へ入院し、Day 1 に高脂肪、高カロリーの朝食開始から 30 分後にダリドレキサント 50 mg の単回経口投与を受けた。 各治験薬投与後、48 時間の観察期を設け、Day 3 の朝（治験薬投与の 48 時間後）に投与終了（EOT）時の評価を実施した。 1 回目と 2 回目の治験薬投与の間に 6～14 日間のウォッシュアウト期を設定した。 EOS： 投与期 2 の Day 3（処方 A 又は B 投与の 48 時間後）に EOS 評価を実		

	施した。 試験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、EOS 又は試験中止の 30～40 日後に以下について安全性確認の電話調査を 1 回実施した。 • EOS 又は試験中止時点で継続中であった有害事象及び重篤な有害事象 • EOS 又は試験中止から 30 日後までに発現した重篤な有害事象 被験者は、各投与期の Day –1 の夕方から Day 3（EOT/EOS）の朝まで治験実施施設に入院し、EOT/EOS 評価完了後に医学的状態に基づき退院を許可された。
被験者数	目標症例数： 20 例の健康被験者（16 例以上の評価可能な被験者確保のため） 解析対象症例数： 安全性及び忍容性：20 例、薬物動態：19 例
選択基準	適格被験者は、初回投与時に以下の選択基準をすべて満たした者とした。 (1) 試験手順を実施する前に、被験者が理解可能な言語を用いた同意説明文書に、試験参加への同意の署名をした者 (2) スクリーニング時に 18～45 歳の健康な男性 (3) スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.0～28.0 kg/m^2 の者 (4) スクリーニング時の身体検査で臨床的に重要な所見が認められない者 (5) スクリーニング時に、5 分間の仰臥位後にいずれかの腕で計測した収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 60～90 mmHg、脈拍数が 50～90 bpm の者 (6) スクリーニング時に、5 分間の仰臥位後に計測した 12 誘導心電図で臨床的に重要な異常が認められない者 (7) スクリーニング時の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）で臨床的に重要な所見が認められない者 (8) スクリーニング時及び Day –1 の尿中薬物スクリーニング検査及び呼気アルコール検査の結果が陰性の者 (9) スクリーニング時及び Day –1 の尿中コチニン検査の結果が陰性の者 (10) チェコ共和国民であり、被験者が理解可能な言語で治験担当医師と意思疎通が取れ、試験の要件を理解及び遵守できる者
除外基準	適格被験者は、初回投与時に以下の除外基準のいずれにも該当しな

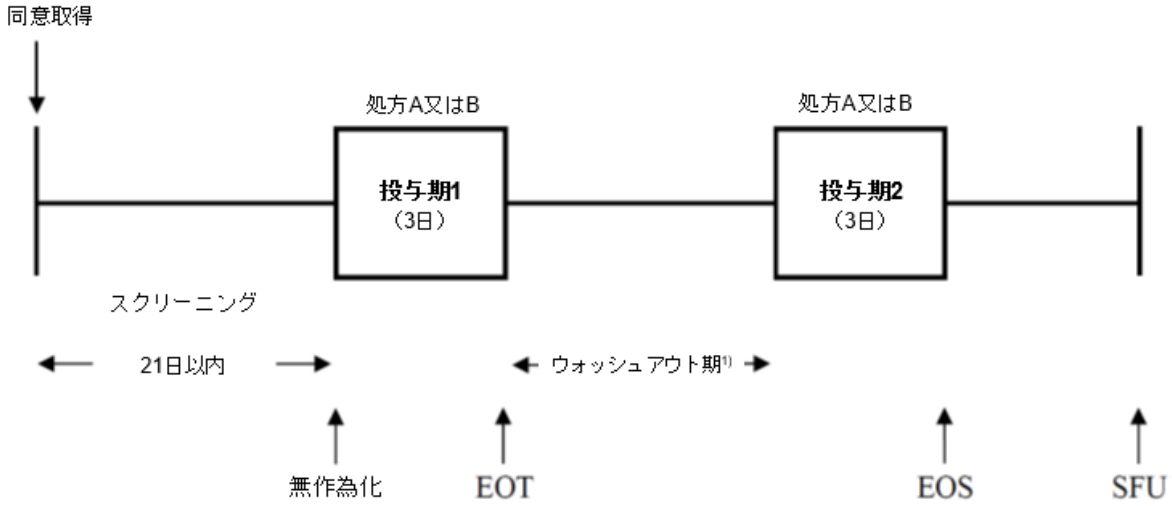
	い者とした。 (1) ダリドレキサント若しくはダリドレキサントと同じ薬効分類の薬剤又はダリドレキサントの添加剤に過敏であることが明らかな者 (2) 天然ゴム、ラテックスに過敏である又はアレルギーがあることが明らかな者 (3) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害する可能性があると治験担当医師が判断する重大な内科的又は外科的疾患の既往歴がある者（虫垂切除術及びヘルニア切開術は組み入れ可、胆嚢摘出術は組み入れ不可） (4) 試験の評価に影響を及ぼす可能性のある急性、継続中、再発又は慢性の全身性疾患がある者 (5) 失神性めまい、虚脱、気絶、起立性低血圧又は血管迷走神経反応の既往歴がある者 (6) いずれかの腕に静脈内穿刺に不適合な静脈（位置の特定、アクセス又は穿刺が困難な静脈、穿刺中又は穿刺後に断裂する傾向のある静脈等）がある者 (7) スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬投与がある臨床試験に参加した者、又はスクリーニング前 1 年以内に 5 つ以上の臨床試験に参加した者 (8) 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所見がある者 (9) スクリーニング時にカフェインの過剰摂取（1 日 400 mg 以上）がある者 (10) スクリーニング前 3 ヵ月以内にニコチン摂取（喫煙、ニコチンパッチ、ニコチンガム及び電子タバコ等）があり、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 (11) 治験薬初回投与前 2 週以内又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）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、ホメオパシー製剤、ビタミン及びミネラル等の漢方薬を含む）の投与を受けた者 (12) スクリーニング前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の失血があった者 (13) スクリーニング時に肝炎の血清学的検査の結果が陽性であった者（ワクチン接種者又は肝炎の既往歴があり回復した者を除く） (14) スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルスの血清学的検査の結果が陽性であった者 (15) 試験への完全な参加又は治験実施計画書の遵守が困難となる可能性があると治験担当医師が判断する状況又は状態にある者 (16) 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である

	者 (17)スクリーニング時に Modified Swiss Narcolepsy Scale の合計スコアが 0 未満又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往歴がある者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間／再検査日	被験薬：ダリドレキサント 50 mg は、顆粒を打錠しフィルムコーティングした速放性製剤として提供した。 用法・用量： • 朝に絶食下で 240 mL の水とともに単回経口投与（処方 A） • 朝食後に 240 mL の水とともに単回経口投与（処方 B） 再検査日：2019 年 5 月
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間／再検査日	該当なし
評価基準	薬物動態評価項目： 投与期 1 及び 2 に、血漿中濃度－時間プロファイルのノンコンパートメント解析に基づき以下の評価項目を算出した。 • 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血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 終末相消失半減期（$t_{1/2}$） 仮説 投与期又は持ち越しの影響なし。 安全性評価項目： ベースラインは、投与期 1 の Day –1 の最終測定値（臨床検査値及び体重）又は各投与期の Day 1 の治験薬投与前の最終測定値（バイタルサイン、心電図及び有害事象）と定義した。 • バイタルサイン（仰臥位での血圧及び脈拍数）のベースラインから各評価時点（各投与期の治験薬投与後から EOT）までの変化量 • 心電図パラメータ（心拍数、PQ/PR、QRS、QT、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各評価時点（各投与期の治験薬投与後から EOT）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 • 体重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心電図異常 • 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 • 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 ウォッシュアウト期（各投与期の EOT から次の投与期の治験薬投与まで）に発現した有害事象は、治験薬投与下で発現した有害事象とはみなさなかった。
症例数の設定根拠	本試験では、正式な統計学的仮説を設定しなかったため、症例数の算出を行わなかった。ダリドレキサントの AUC_{0-24} 及び C_{max} の各投与期の差には精度推定法を用いた。
統計手法	解析対象集団 以下の 2 つの集団を設定した。 • All-treated set 無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性評価項目の解析に用いた。 • Pharmacokinetic set All-treated set のうち、ダリドレキサントの薬物動態評価項目の評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱（すなわち治験実施計画書からの重大な逸脱）のないすべての被験者を含めた。薬物動態評価項目の解析に用いた。 薬物動態の解析 血漿中ダリドレキサント濃度は、被験者別及び処方別に一覧を作成し、処方別に評価数、最小値、中央値、最大値、標準偏差、標準誤差、平均値及び両側 95%信頼区間の要約を示した。 ダリドレキサントの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。 AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、被験者別及び処方別に一覧を作成し、処方別に算術平均、最小値、中央値、最大値、標準偏差、標準誤差、変動係数（CV）%、被験者間の CV%、被験者内の CV%、幾何平均、幾何平均の標準偏差（log 変換データ）、幾何 CV%、並びに算術平均及び幾何平均の 95%信頼区間の要約を示した（T_{max} の幾何平均並びにその標準偏差及び 95%信頼区間は算出しなかった）。 ダリドレキサントの AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ の絶食下投与と食後投与の差を、幾何平均の比及び 90%信頼区間（混合モデルに基づ

	く推定値の逆変換後）を用いて探索的に評価した。 安全性及び忍容性の解析 　安全性及び忍容性のデータは、被験者番号ごとの一覧を作成し、処方別に記述的に要約した。

図 1.13-1. 試験デザイン（ID-078-113 試験）



1) 治験薬投与の間に 6～14 日間のウォッシュアウト期を設定した。
EOS 又は試験中止の 30～40 日後に安全性確認の電話調査を実施した。
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 5.3.1.1.1 Figure 9-1 改変

1.13.2 試験の結果

1.13.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.13.2.1.1 被験者の内訳

本試験には、20 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。

20 例が EOS 来院を実施し試験を完了した。処方 A（ダリドレキサントの絶食下投与）を受けた被験者は 20 例、処方 B（ダリドレキサントの食後投与）を受けた被験者は 19 例であった。治験薬の投与を中止した被験者は 1 例であった。当該被験者（被験者番号[redacted]）は、ウォッシュアウト期中に自転車から落下し、怪我により試験の参加継続が不可能となった（1.13.2.3.4 項）。そのため Pharmacokinetic set から除外された（表 1.13-1）。

表 1.13-1. 被験者の内訳及び中止理由（ID-078-113 試験）

	全体 N = 20 n (%)
治験薬投与を受けた被験者	20 (100)
治験薬投与を完了した被験者	19 (95.0)
治験薬投与を中止した被験者	1 (5.0)
投与中止理由	
その他	1 (5.0)
試験を完了した被験者	20 (100)
試験を中止した被験者	0

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.1.1.1 Table 10-1 改変

本試験に組み入れられ治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（20 例）を All-treated set に含めた。そのうち、治験薬の投与を中止した 1 例（被験者番号[redacted]）を除く 19 例を Pharmacokinetic set に含めた。

1.13.2.1.2 人口統計学的特性

すべての被験者は白人男性であった。本試験の人口統計学的特性は、All-treated set と Pharmacokinetic set の間で類似していた（表 1.13-2）。

表 1.13-2. 人口統計学的特性（ID-078-113 試験、All-treated set 及び Pharmacokinetic set）

		All-treated set N = 20	Pharmacokinetic set N = 19
人種、白人	n (%)	20 (100)	19 (100)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	32.2 (6.99)	32.5 (7.07)
	範囲	22–44	22–44
体重 [1)] (kg)	平均値 (SD)	82.57 (8.992)	83.28 (8.636)
	範囲	68.9–95.0	68.9–95.0
身長 (cm)	平均値 (SD)	181.38 (6.228)	181.61 (6.310)
	範囲	168.0–191.5	168.0–191.5
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	25.08 (2.123)	25.24 (2.050)
	範囲	21.3–27.8	21.3–27.8

1) スクリーニング時の体重
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 5.3.1.1.1 Table 10-2 改変

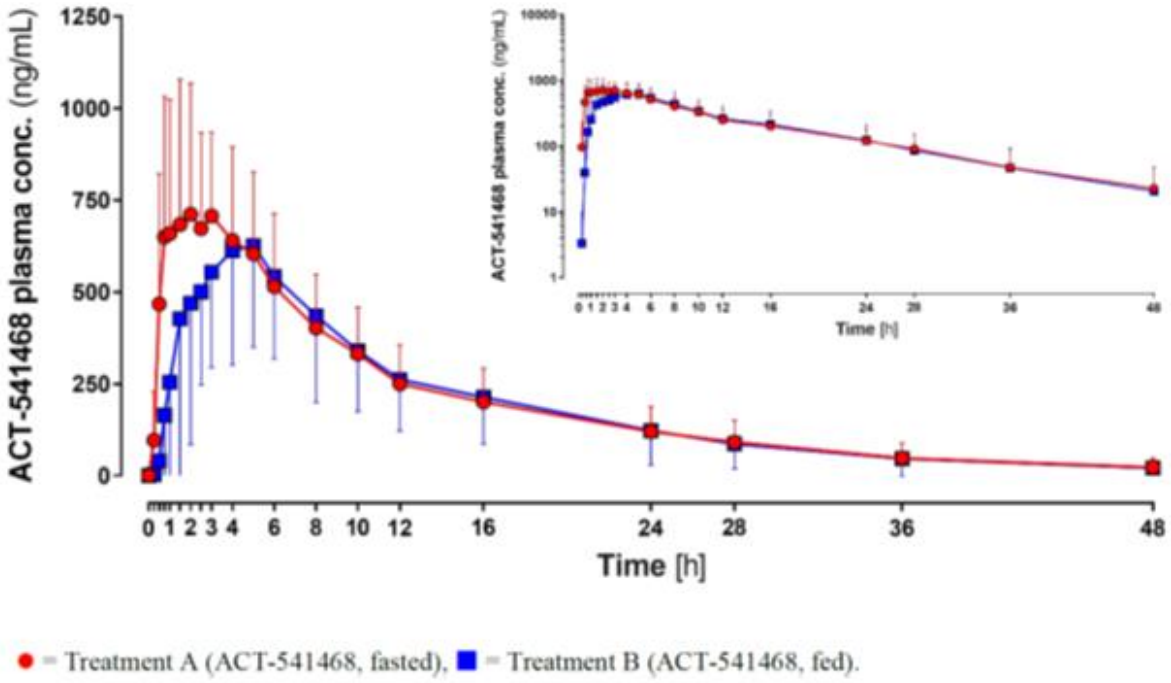
1.13.2.2 薬物動態

1.13.2.2.1 ダリドレキサントの薬物動態に対する食事の影響

絶食下投与（処方 A）では、ダリドレキサントの血漿中濃度–時間プロファイルは速やかな吸収を示した。C_{max} の幾何平均（95%信頼区間）は 947 ng/mL（806、1112）、T_{max} の中央値（範囲）は 2.00 時間（0.5～5.0）であった（図 1.13-2 及び表 1.13-3）。ダリドレキサントの血漿中からの消失は速く、$t_{1/2}$ の幾何平均（95%信頼区間）は 8.87 時間（7.66、10.26）であった。AUC_{0-24} の幾何平均（95%信頼区間）は 7556 ng·h/mL（6358、8981）、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均（95%信頼区間）は 9107 ng·h/mL（7508、11048）であった（表 1.13-3）。

高脂肪、高カロリーの朝食開始 30 分後投与（処方 B）では、絶食下投与と比較してダリドレキサントの C_{max} の幾何平均が 15.6%低下した（幾何平均比の 90%信頼区間：0.73、0.98）。食後投与時のダリドレキサントの吸収は遅く、絶食下投与と比較して T_{max} の中央値は 1.28 時間（すなわち 1 時間 17 分）延長した（差の中央値の 90%信頼区間：0.50、2.31）。$t_{1/2}$ の幾何平均は 11.6%（すなわち 1 時間 2 分）短縮した（幾何平均比の 90%信頼区間：0.83、0.94）。絶食下投与と比較して、AUC_{0-24} の幾何平均は 8.67%減少し（幾何平均比の 90%信頼区間：0.83、1.00）、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均は 9.58%減少した（幾何平均比の 90%信頼区間：0.82、1.00）（図 1.13-2、表 1.13-3 及び表 1.13-4）。

図 1.13-2. 線形及び片対数目盛でのダリドレキサントの絶食下投与（処方 A）及び食後投与（処方 B）の血漿中濃度–時間プロファイル［算術平均（+/- SD）］（ID-078-113 試験、Pharmacokinetic set）



ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.1.1.1 Figure 11-1

表 1.13-3. ダリドレキサントの主な薬物動態パラメータの要約（ID-078-113 試験、Pharmacokinetic set）

		全体 N = 19	
パラメータ (単位)	統計量	処方 A	処方 B
C_{max} (ng/mL)	n／欠測	19/0	19/0
	幾何平均	947.09	799.91
	幾何平均の 95%信頼区間	806.37, 1112.37	673.14, 950.55
T_{max} (h)	n／欠測	19/0	19/0
	中央値	2.00	4.00
	最小値、最大値	0.5, 5.0	1.0, 8.0
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	n／欠測	19/0	19/0
	幾何平均	7556.46	6858.47
	幾何平均の 95%信頼区間	6357.89, 8980.99	5649.18, 8326.62
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	n／欠測	19/0	19/0
	幾何平均	9107.36	8182.35
	幾何平均の 95%信頼区間	7507.75, 11047.78	6543.40, 10231.82
$t_{1/2}$ (h)	n／欠測	19/0	19/0
	幾何平均	8.87	7.83
	幾何平均の 95%信頼区間	7.66, 10.26	6.79, 9.02

処方 A は絶食下投与、処方 B は食後投与
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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、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、$t_{1/2}$：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 5.3.1.1.1 Table 11-1 改変

表 1.13-4. ダリドレキサントの薬物動態パラメータに対する食事の影響（ID-078-113 試験、Pharmacokinetic set）

パラメータ (単位)	統計量	全体 N = 19
C_{max}	n／欠測	19/0
	幾何平均比 (処方 B／処方 A)	0.8441
	幾何平均比の 90%信頼区間	0.7297, 0.9765
	p 値	0.0590
T_{max} (h)	n／欠測	19/0
	差の中央値 (処方 B－処方 A)	1.28
	差の中央値の 90%信頼区間	0.50, 2.31
	Wilcoxon 検定に基づく p 値	0.0065
AUC_{0-24}	n／欠測	19/0
	幾何平均比 (処方 B／処方 A)	0.9133
	幾何平均比の 90%信頼区間	0.8341, 1.0000
	p 値	0.1001
$AUC_{0-\infty}$	n／欠測	19/0
	幾何平均比 (処方 B／処方 A)	0.9042
	幾何平均比の 90%信頼区間	0.8197, 0.9975
	p 値	0.0924
$t_{1/2}$	n／欠測	19/0
	幾何平均比 (処方 B／処方 A)	0.8840
	幾何平均比の 90%信頼区間	0.8313, 0.9401
	p 値	0.0028

処方 A：絶食下投与、処方 B：食後投与
幾何平均の比及び 90%信頼区間は、処方及び投与期を固定効果、被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて算出した。
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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、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、$t_{1/2}$：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 5.3.1.1.1 Table 11-2 改変

1.13.2.3 安全性

1.13.2.3.1 治験薬の曝露量

本試験では、19 例が計画されていた治験薬投与を完了した。1 例（被験者番号[redacted]）は、治験薬と因果関係のない理由（ウォッシュアウト期中の自転車事故）により治験薬の投与を中止した。当該被験者は、最初の投与期［処方 A（絶食下投与）］を完了した。

1.13.2.3.2 試験期間中の併用薬の使用

1 例（被験者番号[redacted]）は、ウォッシュアウト期中の自転車事故後にイブプロフェン 400 mg の単回経口投与を 2 日連続で受けた。

1.13.2.3.3 治験薬投与下で発現した有害事象

本試験中、治験薬投与下で発現した有害事象はなかった。

1.13.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験中、死亡又は重篤な有害事象はなかった。

1例（被験者番号[redacted]）で、治験薬と因果関係のない有害事象として、ウォッシュアウト期中の自転車事故後に発現した肘の挫傷が報告され、治験薬投与の中止に至った。

1.13.2.3.5 臨床検査

1.13.2.3.5.1 血液学的検査

血液学的パラメータの平均値をEOSとスクリーニング時で比較した結果、本試験中に絶食下投与及び食後投与のいずれにおいてもダリドレキサントによる影響は認められなかった。

20例中9例に正常範囲外の値が1件以上認められた。これらはいずれも偶発的であり、治験薬投与に関連する傾向は認められず、これらの値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重要でないと判断された。

1.13.2.3.5.2 血液生化学的検査

血液生化学的パラメータの平均値をEOSとスクリーニング時で比較した結果、本試験中に絶食下投与及び食後投与のいずれにおいてもダリドレキサントによる影響は認められなかった。

20例中19例に正常範囲外の値が1件以上認められた。これらはいずれも偶発的であり、治験薬投与に関連する傾向は認められず、これらの値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重要でないと判断された。

1.13.2.3.5.3 尿検査

尿検査の結果は原資料にのみ記録された。電子症例報告書に臨床的に重要な尿検査値異常に関連する有害事象の記録はなかったことから、治験担当医師により臨床的に重要な尿検査値と判断された値はなかった。

1.13.2.3.6 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

1.13.2.3.6.1 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値を各評価時点及びEOSとスクリーニング時で比較した結果、本試験中にダリドレキサントによる影響は認められなかった。

20例中9例に正常範囲外の値が1件以上認められた。これらはいずれも偶発的であり、治験薬

投与に関連する傾向は認められず、これらの値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重要でないと判断された。

1.13.2.3.6.2 体重及び体格指数

本試験中、体重又はBMIに臨床的に重要な変化は認められなかった。

1.13.2.3.6.3 心電図

心電図パラメータの平均値を各評価時点及びEOSとスクリーニング時で比較した結果、本試験中にダリドレキサントによる影響は認められなかった。

20例中2例に治験薬投与下で発現した心電図異常［Q波軸（右軸偏位）及び洞性不整脈がそれぞれ1件］が認められた。

これらの心電図異常値に関連する有害事象は報告されなかったことから、これらの値は治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された。

1.13.2.3.6.4 身体所見

身体所見の異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、個々の身体所見異常はいずれも治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された。

1.13.3 結論

Food and Drug Administration（FDA）基準の高脂肪、高カロリーの朝食摂取により、ダリドレキサント50 mgのT_{max}に1.28時間の延長及びC_{max}に15.6%の低下が認められ、ダリドレキサントを高脂肪、高カロリーの食事とともに投与したとき、その効果が遅延する可能性が認められた。

有害事象、並びにバイタルサイン、心電図及び臨床検査値を含むその他の安全性データに基づき、ダリドレキサント50 mg投与（食後及び絶食下）は安全であり、忍容性は良好であることが示された。

1.14 ID-078-114 試験（モジュール 5.3.4.1.4）

1.14.1 試験方法

治験の標題	健康成人の男性及び女性を対象にダリドレキサントと citalopram の薬物相互作用を評価する、2 つのネストされた二重盲検クロスオーバーパートを含む単施設、単盲検、無作為化、プラセボ対照、連続デザイン第 1 相試験		
実施国	ドイツ		
治験期間	2019 年 3 月 26 日～2019 年 6 月 25 日 （最初の被験者の最初の来院日～最終被験者の最終来院日）	臨床試験の相	1
目的	• 健康な男性及び女性を対象にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与と citalopram 20 mg 単回及び反復経口投与の薬力学的相互作用を評価する。 • 健康な男性及び女性を対象にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与と citalopram 20 mg 単回及び反復経口投与の薬物動態学的相互作用を評価する。 • 健康な男性及び女性を対象にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与と citalopram 20 mg 単回及び反復経口投与の併用療法の安全性及び忍容性を評価する。		
試験デザイン	2 つのネストされた二重盲検クロスオーバーパートを含む単施設、単盲検、無作為化、プラセボ対照、連続デザイン第 1 相試験		
方法	試験期 各被験者のスクリーニングから試験終了（EOS）までの最長試験期間は約 6 週間であり、治験薬最終投与の 30～40 日後に安全性確認の電話調査を 1 回実施した（図 1.14-1）。 スクリーニング期 スクリーニング評価を治験薬初回投与の 3～21 日前（妊娠可能な女性では 10～28 日前）に実施した。スクリーニングの実施前に被験者から同意を取得した。 治験薬投与及び観察期 被験者は Day –1 の正午ごろから Day 11 の午前中まで治験実施施設へ入院した。 Day –1 に薬力学のトレーニングセッションを実施した。 被験者は、Day 1 の治験薬投与前に、処方 A から F の組み合わせとして考えられる 4 つの投与順序のいずれか（ABCDEF、ABCDFE、BACDEF 又は BACDFE、各 6 例、男女比 1：1）に無作為割付けされた。		

	処方 A 及び処方 B 被験者は、Day 1 及び Day 2 に以下のいずれかを投与された。 • Day 1 にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与（処方 A）、Day 2 にプラセボ単回経口投与（処方 B） • Day 1 にプラセボ単回経口投与（処方 B）、Day 2 にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与（処方 A） ダリドレキサント／プラセボは軽い朝食の 2 時間後に投与された。 処方 C 被験者は、Day 3 に軽い朝食とともに citalopram 20 mg 単回経口投与を受け、2 時間後にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与を受けた。 処方 D 被験者は、Day 4～8 に軽い朝食とともに citalopram 20 mg 1 日 1 回経口投与を受け、2 時間後にプラセボ 1 日 1 回経口投与を受けた。 処方 E 及び処方 F 被験者は、Day 9 及び Day 10 に軽い朝食とともに citalopram 20 mg 1 日 1 回経口投与を引き続き受け、2 時間後に以下のいずれかを投与された。 • Day 9 にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与（処方 E）、Day 10 にプラセボ単回経口投与（処方 F） • Day 9 にプラセボ単回経口投与（処方 F）、Day 10 にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与（処方 E） 被験者は、Day 11 の午前中に医学的状態に基づき退院を許可された。 EOS ダリドレキサント／プラセボの最終投与から 3～5 日後に EOS 評価を実施した。 試験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、治験薬最終投与の 30～40 日後に以下について電話調査を 1 回実施した。 • EOS 又は試験中止時点で継続中であった有害事象及び重篤な有害事象 • EOS 又は試験中止から 30 日後までに発現した重篤な有害事象 電話調査時に、妊娠可能な女性は EOS 時に提供された市販の検査キットを使用し自宅で妊娠尿検査を実施した。
被験者数	目標被験者数：24 例の健康成人の男性及び女性 解析被験者数：安全性及び忍容性：24 例、薬物動態及び薬力学：23 例

選択基準	(1) 試験手順を実施する前に、被験者が理解可能な言語を用いた同意説明文書に、試験参加への同意を署名した者 (2) スクリーニング時に 24～55 歳の健康な男性及び女性 (3) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠血清検査結果及び Day –1 の妊娠尿検査結果が陰性であり、効果の高い避妊法（失敗率が年 1%未満）をスクリーニング時から治験薬最終投与から少なくとも 30 日後まで継続的に正しく使用する、性交しない、又は男性パートナーが精管切除術を受けている者。ホルモン避妊薬を使用している場合、治験薬初回投与の 1 ヵ月以上前から使用している者 (4) 妊娠の可能性のない女性［閉経後（別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が連続 12 ヵ月にわたる場合と定義され、卵胞刺激ホルモン検査で確認された者）、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歴あり、早発閉経（専門家により確認された者）、XY 遺伝子型、ターナー症候群、又は子宮発育不全］ (5) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.5～29.9 kg/m^2 の者 (6) 被験者が理解可能な言語で治験責任医師等と十分な意思疎通が取れ、試験の要件を理解及び遵守できる者 (7) スクリーニング時の身体検査で臨床的に重要な所見が認められない者 (8) スクリーニング時に、5 分間の仰臥位後に計測した収縮期血圧が 100～140 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 50～90 bpm の者 (9) スクリーニング時に、5 分間の仰臥位後に計測した 12 誘導心電図で臨床的に重要な異常が認められない者［心拍数が 50～90 bpm、PR が 120～220 ms、QRS が 120 ms 未満、QT が 500 ms 未満、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が 350～450 ms］ (10) スクリーニング時の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）で臨床的に重要な所見が認められず、基準値範囲内の者（疾患の疑いがある症状がない場合、正常値下限の 0.9 倍超及び正常値上限の 1.1 倍未満は許容可能） (11) スクリーニング時及び Day –1 の尿中薬物スクリーニング検査、尿中アルコール検査及びコチニン検査の結果が陰性の者
除外基準	(1) 妊娠中又は授乳中の女性 (2) ダリドレキサント、citalopram 若しくはそれらと同じ薬効分類の薬剤又はそれらの添加剤に過敏であることが明らかである者

	(3) 天然ゴム、ラテックスに過敏である又はアレルギーがあることが明らかである者 (4) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害する可能性があると治験責任医師等が判断する重大な内科的又は外科的疾患の既往歴がある者（虫垂切除術及びヘルニア切開術は組み入れ可、胆嚢摘出術は組み入れ不可） (5) 試験の評価に影響を及ぼす可能性のある急性、継続中、再発又は慢性の全身性疾患がある者 (6) 失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経反応の既往歴がある者 (7) いずれかの腕に静脈内穿刺に不適合な静脈（位置の特定、アクセス又は穿刺が困難な静脈、穿刺中又は穿刺後に断裂する傾向のある静脈など）がある者 (8) スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬投与がある臨床試験に参加した者、又はスクリーニング前 1 年以内に 5 つ以上の臨床試験に参加した者 (9) 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所見がある者 (10)スクリーニング時にカフェインの過剰摂取（1 日 800 mg 以上）がある者 (11)スクリーニング前 3 ヵ月以内にニコチン摂取（喫煙、ニコチンパッチ、ニコチンガム及び電子タバコなど）があり、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 (12)治験薬初回投与前 2 週以内又は 5 半減期以内（いずれか長い方）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療法、ホメオパシー製剤、ビタミン及びミネラルなどを含む）の投与を受けた者 (13)スクリーニング前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の失血があった者 (14)スクリーニング時に肝炎の血清学的検査の結果が陽性であった者（ワクチン接種者又は肝炎の既往歴があり回復した者を除く） (15)スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルスの血清学的検査の結果が陽性であった者 (16)試験への完全な参加又は治験実施計画書の遵守が困難となる可能性があると治験責任医師等が判断する状況又は状態にある者 (17)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（拘束下にあるなど）である者 (18)本試験の実施に直接関わる治験責任医師等、リサーチアシスタント、薬剤師、治験コーディネーター若しくはその他のスタッフ又

	はその親戚 (19)スクリーニング時に Modified Swiss Narcolepsy Scale の合計スコアが 0 未満又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往歴がある者 (20)citalopram 又は他の選択的セロトニン再取り込み阻害薬に禁忌の者 (21)心血管疾患（先天性 QT 延長症候群、不整脈など）の既往歴がある者 (22)継続中、再発又は慢性の低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある者 (23)自殺企図又は自殺行動の既往歴がある者。スクリーニング時及び Day –1 に治験責任医師等がコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）に基づき、過去 6 ヵ月以内に自殺念慮があった（C-SSRS の質問 4 又は 5）又は過去 2 年以内に自殺行動があったと判断した者（自殺行動の項に含まれる「Non-Suicidal Self-Injurious Behavior」を除く）。Day –1 に最終評価後の自殺念慮及び自殺行動について評価した（「Since Last Visit」質問票）。 (24)スクリーニング時に精神疾患の既往歴又は家族歴があると評価された者［体系的な診断基準（Mini-International Neuropsychiatric Interview）に基づく精神疾患陽性］ (25)アジア系の者（アジア系の個人、又は片親、両親若しくは祖父母がアジア系の者と定義）
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント ダリドレキサントは顆粒を圧縮しフィルムコーティングした、力価 50 mg の速放性製剤を使用した。 用法・用量：処方 A、C 及び E では、標準的な軽い朝食の 2 時間後にダリドレキサント 50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	プラセボ ダリドレキサントを含まないが、被験薬と同じ添加剤で成形した、フィルムコーティング錠を使用した。 用法・用量：処方 B、D 及び F では、標準的な軽い朝食の 2 時間後にプラセボを 1 日 1 回投与した。 citalopram citalopram 20 mg 錠を使用した。 用法・用量：処方 C、D、E 及び F では、Day 3～10 に標準的な軽い朝食とともに citalopram 20 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
評価基準	薬物動態評価項目：

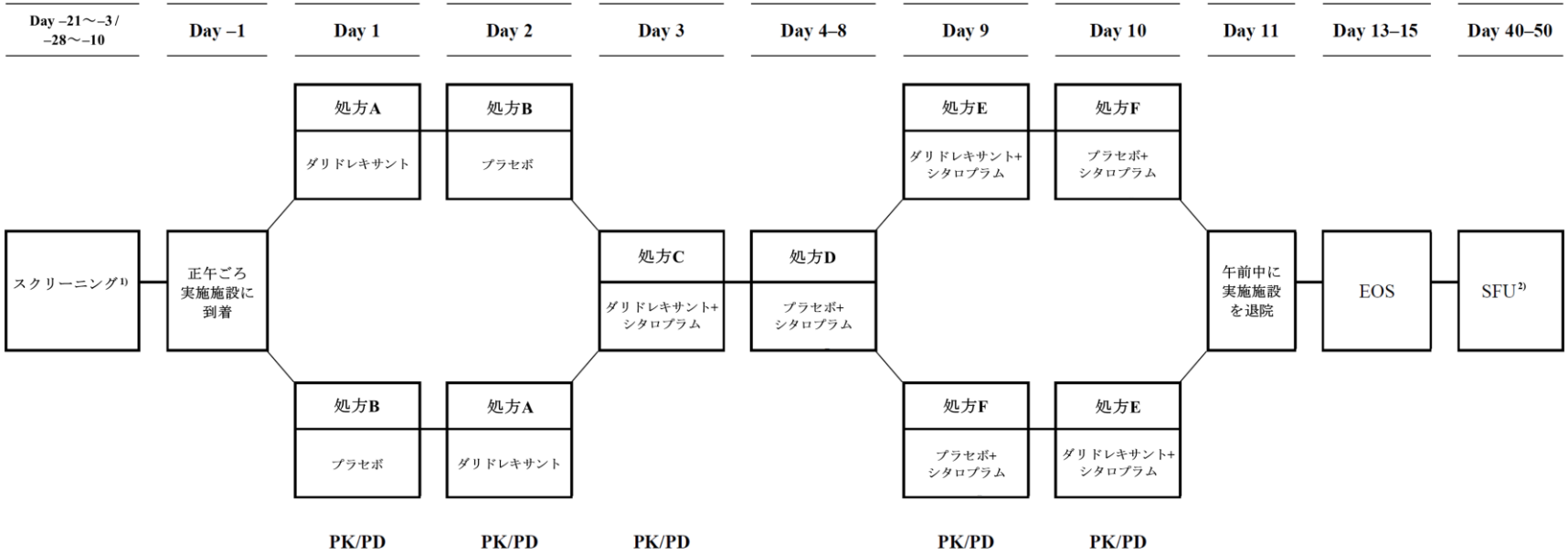
	ダリドレキサント及び citalopram の血漿中薬物動態パラメータを、血漿中濃度－時間プロファイルのノンコンパートメント解析により算出した。 ダリドレキサント 処方 A、C 及び E では、ダリドレキサントについて以下の評価項目を評価した。 • 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-24}） • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 終末相消失半減期（$t_{1/2}$） citalopram 処方 C、E 及び F では、citalopram について以下の評価項目を評価した。 • AUC_{0-24} • C_{max} • T_{max} 仮説 • 投与期の影響又は持ち越し効果の影響なし。 • AUC_{0-24}、C_{max} 及び T_{max} は対数正規分布を示す。 薬力学評価項目： ベースラインは、Day 1、Day 2、Day 3、Day 9 及び Day 10 の午前中の治験薬投与前の最終評価とした。 以下についてベースラインから各処方中の評価時点までの変化量を評価した。 • 眼球運動調整及び関連する鎮静状態を評価するための Saccadic peak velocity（degree／秒） • 視覚運動制御及びヴィジランスを評価するための Unstable tracking（平均 λ） • 姿勢安定性評価のための体の揺れ［前後方向（mm^2）］ • 処理速度評価のための単純反応時間（SRT） • 認知機能の変化を評価するための数字符号置換検査（DSST） • 主観的 Alertness、Mood 及び Calmness を評価するための Bond & Lader 視覚的アナログ尺度（VAS） • 主観的 Sleepiness を評価するためのカロリンスカ眠気尺度（KSS）スコア 安全性評価項目：

	安全性及び忍容性は処方別に評価した。 ダリドレキサント及び citalopram のベースラインは、Day 1 のダリドレキサント／プラセボ投与前の最終測定値とした。 • 治験薬投与後から EOS までのバイタルサイン（仰臥位での血圧及び脈拍数）のベースラインから各評価時点の変化量 • 体重のベースラインから EOS までの変化量 • 治験薬投与後から EOS までの心電図パラメータ（心拍数、PQ/PR、QRS、QT、QTcB 及び QTcF）のベースラインから各評価時点の変化量 • 臨床検査値のベースラインから EOS までの変化量 • 治験薬初回投与から EOS までの治験薬投与下で発現した心電図異常 • 治験薬初回投与から EOS までに治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） • 治験薬初回投与から EOS までに治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
症例数の設定根拠	本試験では、正式な統計学的仮説を設定しなかったため、ダリドレキサントの最も感度の高い中枢神経系の変数と考えられる Saccadic peak velocity の対応のある平均値の差（併用療法 vs 単剤療法）の算出に用いる精度推定法に基づいて被験者数を設定した。 Saccadic peak velocity の差の標準偏差（SD）を 40.0 と仮定し（過去のダリドレキサントの試験である AC-078-101 試験及び AC-078-105 試験に基づく）、評価可能な被験者数を 20 例とした場合、平均値の差の 95%信頼区間（CI）の上限及び下限は観察された差の約± 26 と推定された。観察された差が–26 の場合、95% CI は約（–52、–2）となる。 真の平均値の差の精度推定は t 分布に基づいて算出した。
統計手法	解析対象集団 以下の 3 つの集団を設定した。 • All-treated set 無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。人口統計学的特性、ベースライン特性及び安全性評価項目の解析に用いた。 • Pharmacokinetic set All-treated set のうち、ダリドレキサント及び citalopram の評価可能な血漿中濃度データを有し、薬物動態評価項目の評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱のないすべての被験者を含めた。薬物動態評価項目の解析に用いた。 • Pharmacodynamic set

	All-treated set のうち、評価可能な薬力学データを有し、薬力学評価項目の評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱のないすべての被験者を含めた。薬力学評価項目の解析に用いた。 薬物動態の解析 ダリドレキサント及び citalopram の個々の血漿中濃度は、処方別、被験者別及び性別に一覧を作成し、処方別に評価時点ごとの評価数、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% CI の要約を示した。 ダリドレキサント及び citalopram の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。 C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ は、処方別、性別及び被験者別に一覧を作成し、処方別に算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、幾何平均、変動係数（CV）%、幾何平均の SD（対数変換データ）、幾何 CV%、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI の要約を示した（T_{max} の幾何平均並びにその SD 及びその 95% CI は算出しなかった。$t_{1/2}$ はダリドレキサントについてのみ算出した）。 C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ について以下の対照療法と被験療法の差を幾何平均比及びその 90% CI（混合モデルに基づく推定値の逆変換後）を用いて、T_{max} については以下の対照療法と被験療法の差を中央値の差及びその 90% CI を用いて探索的に評価した。 ダリドレキサント： • 処方 A（ダリドレキサント、対照療法）と処方 C［ダリドレキサント+citalopram（単回投与）、被験療法］ • 処方 A（ダリドレキサント、対照療法）と処方 E［ダリドレキサント+citalopram（反復投与後、すなわち定常状態）、被験療法］ citalopram： • 処方 F［プラセボ+citalopram（反復投与後、すなわち定常状態）、対照療法］と処方 E［ダリドレキサント+citalopram（反復投与後、すなわち定常状態）、被験療法］ 薬力学の解析 本試験では、ダリドレキサント及び citalopram の複数の薬力学評価項目を複数の評価時点で評価した。統計解析は多重性の調整を行わず探索的に行った。 個々の薬力学データは、処方別、被験者別及び性別に一覧を作成し、薬力学パラメータの各評価時点の絶対値及びベースラインからの

	変化量は算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE 及び 95% CI の要約を示した。 薬力学評価項目は、処方、評価時点及び評価時点別の処方を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値（平均値）を共変数とした混合モデル分散分析（ANOVA）を用いて個別に解析した。 薬力学評価項目は持ち越し効果について解析し、持ち越し効果が認められた場合は共変数とした。 薬力学の各評価項目の最小二乗平均の差とその 95% CI を示した。処方別の最小二乗平均の経時的変化と 95% CI を示した。処方作用は処方間の差として以下のとおり評価した。パラメータは変換せずに解析する計画であったが、データが正規分布を示していない場合には対数変換を適用した。 以下の比較を示した。 • 処方 A（ダリドレキサント）vs 処方 B（プラセボ） • 処方 A（ダリドレキサント）vs 処方 C［ダリドレキサント+citalopram（単回投与）］ • 処方 A（ダリドレキサント）vs 処方 E［ダリドレキサント+citalopram（反復投与後、すなわち定常状態）］ • 処方 E［ダリドレキサント+citalopram（反復投与後、すなわち定常状態）］vs 処方 F［プラセボ+citalopram（反復投与後、すなわち定常状態）］ 中間解析は実施しなかった。 安全性の解析 安全性データは、被験者番号ごとの一覧を作成し、処方別に記述的に要約した。

図 1.14-1. 試験デザイン（ID-078-114 試験）



処方 A：ダリドレキサント（50 mg）、処方 B：プラセボ、処方 C：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、単回投与）、処方 D：プラセボ+ citalopram（20 mg）、処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）、処方 F：プラセボ+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）

1) スクリーニングは、妊娠可能な女性被験者では Day –28～–10、その他の被験者では Day –21～–3 に実施した。

2) 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、治験薬最終投与の 30～40 日後（Day 40～50）に安全性フォローアップの電話連絡を実施し、EOS から治験薬最終投与の 30 日後までに発現した重篤な有害事象及び EOS 時点で継続中であった有害事象について調査した。また、電話連絡時に、妊娠可能な女性は EOS 時に提供された市販の検査キットを使用し自宅で妊娠尿検査を実施した。

EOS：試験終了、PK/PD：薬物動態及び薬力学評価、SFU：安全性フォローアップ

出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 9-1 改変

1.14.2 試験の結果

1.14.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.14.2.1.1 被験者の内訳

- 本試験では 24 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた。処方 ABCDEF の投与順序に割付けられた 1 例（4.2%）が、処方 A の投与後に有害事象により治験薬の投与及び試験を中止した。当該被験者は、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set から除外された（表 1.14-1）。

表 1.14-1. 被験者の内訳（ID-078-114 試験、All-treated set）

	全体 N = 24 n (%)
治験薬投与を 1 回以上受けた被験者	24 (100)
治験薬投与を完了した被験者	23 (95.8)
治験薬投与を中止した被験者	1 (4.2)
投与中止理由	
有害事象	1 (4.2)
試験を完了した被験者	23 (95.8)
試験を中止した被験者	1 (4.2)
試験中止理由	
有害事象	1 (4.2)

N：母集団の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 10-1 改変

- 本試験に組み入れられ治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（24 例）を All-treated set に含めた。そのうち、治験薬の投与を中止した 1 例（被験者番号[redacted]）を除く 23 例を Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set に含めた。

1.14.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

- All-treated set の被験者は、男性 12 例、女性 12 例であり、平均年齢は 43.8 歳、BMI の平均値は 24.35 kg/m^2 であった。試験を中止した 1 例は女性であったため、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set は、男性 12 例、女性 11 例であり、平均年齢及び BMI の平均値は Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set と All-treated set で同程度であった（表 1.14-2）。

表 1.14-2. 人口統計学的特性（ID-078-114 試験）

パラメータ(単位)	統計値	All-treated set N = 24	Pharmacokinetic set N = 23	Pharmacodynamic set N = 23
性別　男性	n (%)	12 (50.0)	12 (52.2)	12 (52.2)
女性	n (%)	12 (50.0)	11 (47.8)	11 (47.8)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	43.8 (7.45)	43.7 (7.58)	43.7 (7.58)
	範囲	29–54	29–54	29–54
体重 [1] (kg)	平均値 (SD)	72.85 (11.147)	73.40 (11.060)	73.40 (11.060)
	範囲	53.0–96.6	53.0–96.6	53.0–96.6
身長 (cm)	平均値 (SD)	172.6 (10.34)	173.1 (10.32)	173.1 (10.32)
	範囲	155–191	155–191	155–191
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	24.35 (2.221)	24.41 (2.249)	24.41 (2.249)
	範囲	20.7–28.8	20.7–28.8	20.7–28.8

1) スクリーニング時の体重
算術平均を示した。
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 5.3.4.1.4 Table 10-2 改変

1.14.2.2 薬物動態

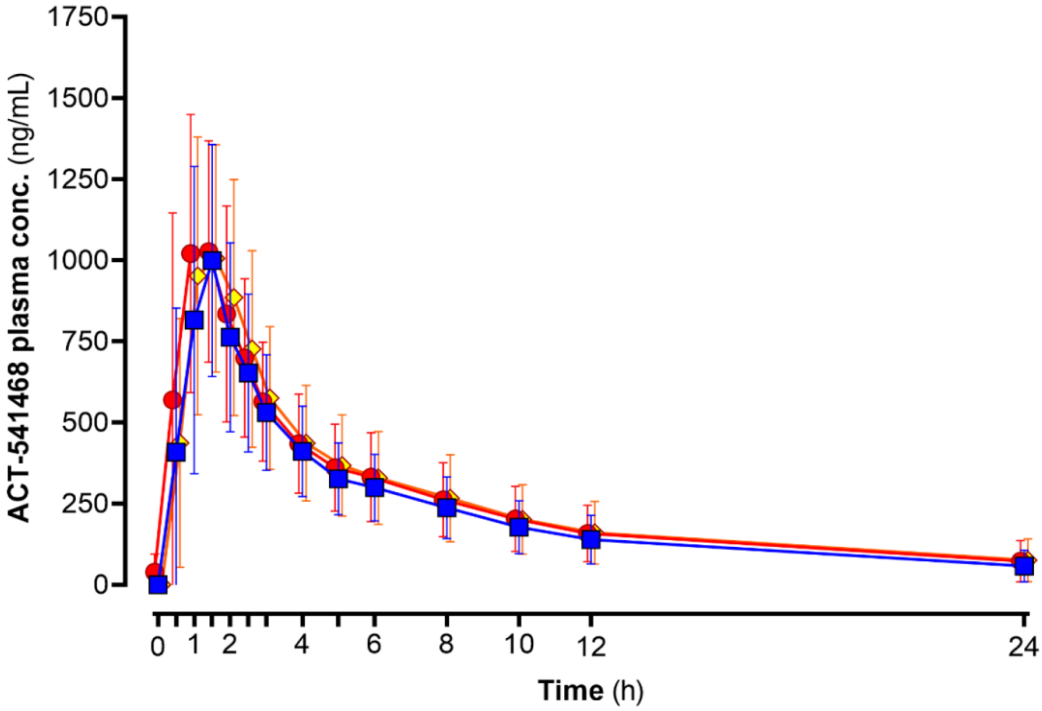
1.14.2.2.1 ダリドレキサントの薬物動態に対する citalopram の影響

ダリドレキサントの単独投与（処方 A）では、ダリドレキサントの C_{max} の幾何平均（95% CI）は 1050 ng/mL（904、1219）、T_{max} の中央値（範囲）は 1.5 時間（0.50～1.52）、AUC_{0-24} の幾何平均（95% CI）は 5194 ng·h/mL（4426、6096）、$t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）は 7.8 時間（6.6、9.1）であった（図 1.14-2 及び表 1.14-3）。

ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）では、ダリドレキサントの単独投与（処方 A）と比較して C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均はそれぞれ 1.11 倍、1.12 倍及び 1.07 倍とわずかに増加し、T_{max} の中央値は同程度であった（差の中央値は–0.01 時間）（表 1.14-4）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）と同様に、ダリドレキサントの単独投与（処方 A）と比較して C_{max}、AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均はそれぞれ 1.12 倍、1.10 倍及び 1.14 倍とわずかに増加し、T_{max} の中央値は同程度であった（差の中央値は 0.00 時間）（表 1.14-4）。

図 1.14-2. 健康成人（23 例）におけるダリドレキサント 50 mg の単独投与（処方 A）、citalopram 20 mg（単回投与）との併用投与（処方 C）及び citalopram 20 mg（反復投与後、すなわち定常状態）との併用投与（処方 E）の血漿中濃度–時間プロファイル［算術平均（SD）］（ID-078-114 試験 Pharmacokinetic set）



■ = Treatment A: ACT-541468 alone, ● = Treatment C: ACT-541468 + citalopram (single dose), ◆ = Treatment E: ACT-541468 + citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state).

ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-1

表 1.14-3. ダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約（ID-078-114 試験、Pharmacokinetic set）

パラメータ（単位）	統計値	処方 A N = 23	処方 C N = 23	処方 E N = 23
C_{max} (ng/mL)	n.／欠測値	23/0	23/0	23/0
	幾何平均	1049.8	1166.0	1171.5
	幾何平均の 95% CI	904.1, 1218.9	995.3, 1366.1	1033.9, 1327.5
T_{max} (h)	n／欠測値	23/0	23/0	23/0
	中央値	1.500	1.480	1.020
	最小値、最大値	0.50, 1.52	0.50, 2.02	0.50, 2.47
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	n／欠測値	23/0	23/0	23/0
	幾何平均	5193.8	5807.1	5725.1
	幾何平均の 95% CI	4425.5, 6095.6	4904.1, 6876.5	4753.7, 6895.1
$t_{1/2}$ (h)	n／欠測値	23/0	23/0	23/0
	幾何平均	7.76	8.28	8.84
	幾何平均の 95% CI	6.62, 9.09	7.07, 9.70	7.38, 10.60

処方 A：ダリドレキサント（50 mg）、処方 C：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、単回投与）、処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-1 改変

表 1.14-4. ダリドレキサントの薬物動態パラメータの差の探索的評価（ID-078-114 試験、Pharmacokinetic set）

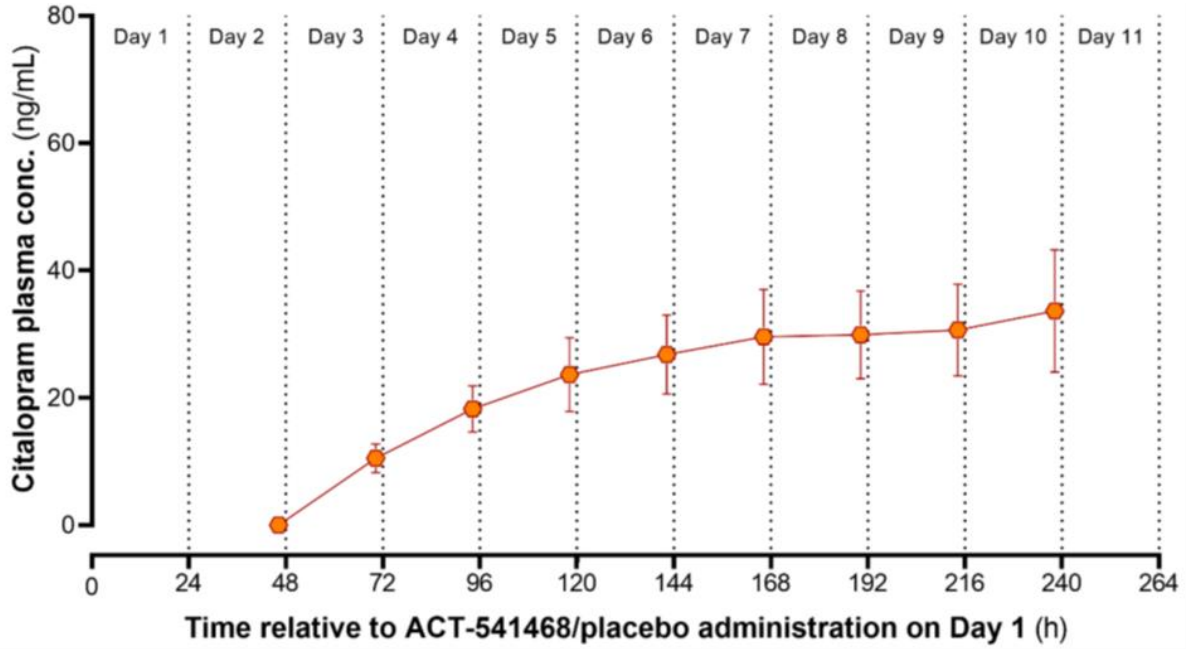
パラメータ（単位）	統計値	処方 C N = 23	処方 E N = 23
C_{max}	n／欠測値	23/0	23/0
	幾何平均の比（対照／処方 A）	1.11	1.12
	幾何平均の比の 90% CI	1.03, 1.20	1.04, 1.20
	p 値	0.0231	0.0179
T_{max} (h)	n／欠測値	23/0	23/0
	差の中央値（対照－処方 A）	–0.01	0.00
	差の中央値の 90% CI	–0.25, 0.01	–0.25, 0.25
	Wilcoxon 検定に基づく p 値	0.6113	0.9551
AUC_{0-24}	n／欠測値	23/0	23/0
	幾何平均の比（対照／処方 A）	1.12	1.10
	幾何平均の比の 90% CI	1.05, 1.19	1.04, 1.17
	p 値	0.0046	0.0125
$t_{1/2}$	n／欠測値	23/0	23/0
	幾何平均の比（対照／処方 A）	1.07	1.14
	幾何平均の比の 90% CI	1.01, 1.13	1.08, 1.20
	p 値	0.0488	0.0002

処方 A：ダリドレキサント（50 mg）、処方 C：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、単回投与）、処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-2 改変

1.14.2.2.2 citalopram の薬物動態に対するダリドレキサントの影響

目視評価では、citalopram の血漿中トラフ濃度は Day 7～8（citalopram 20 mg 1 日 1 回投与の 5～6 日後）に定常状態に達した（図 1.14-3）。

図 1.14-3. citalopram の血漿中トラフ濃度［算術平均（SD）］（ID-078-114 試験 Pharmacokinetic set）

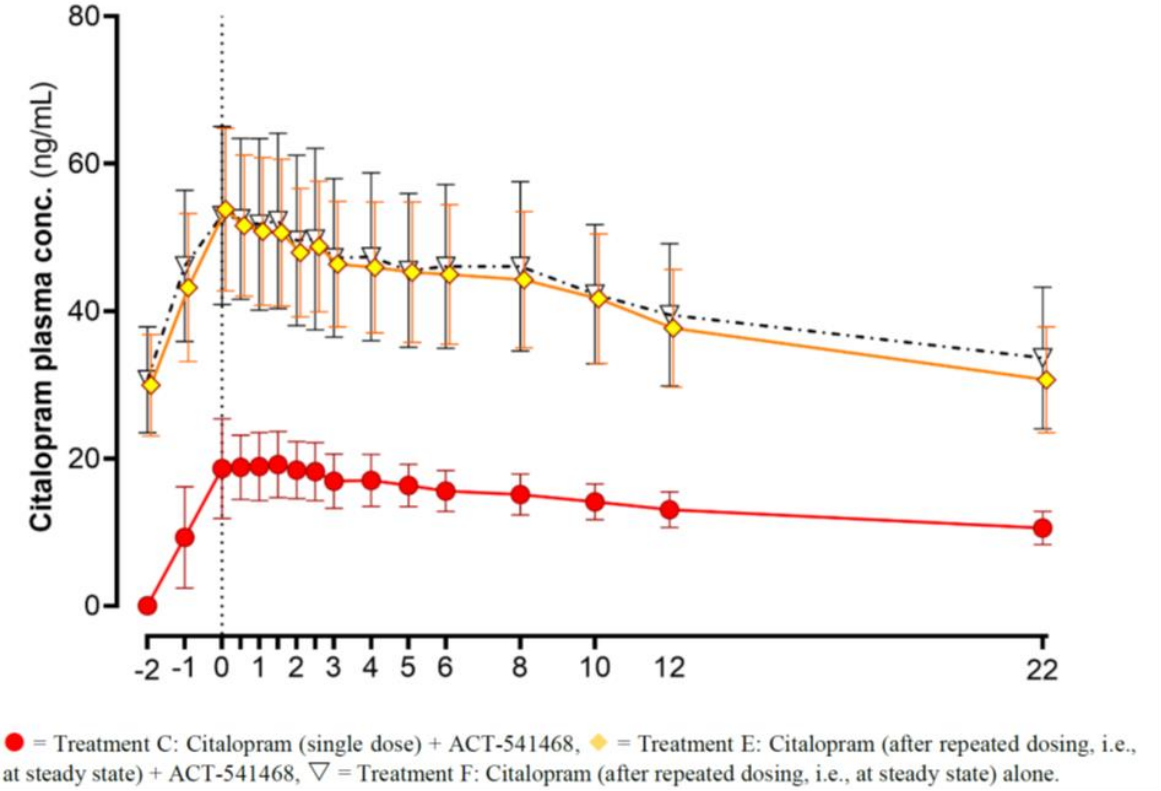


ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-2

citalopram（定常状態）の単独投与（処方 F）では、citalopram の C_{max} の幾何平均（95% CI）は 54.9 ng/mL（49.6、60.7）、T_{max} の中央値（範囲）は 2.5（1.0～4.5）時間、$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均（95% CI）は 967 ng·h/mL（868、1077）であった（図 1.14-4 及び表 1.14-5）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、citalopram の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はダリドレキサントの影響を受けず、幾何平均比はそれぞれ 1.02 及び 1.00 であった。T_{max} の中央値は、citalopram（定常状態）の単独投与（処方 F）と比較してわずかに減少した（差の中央値は–0.17 時間）（図 1.14-4 及び表 1.14-6）。

図 1.14-4. 健康成人（23 例）における citalopram 20 mg（単回投与）とダリドレキサント 50 mg の併用投与（処方 C）、citalopram 20 mg（反復投与後、すなわち定常状態）とダリドレキサント 50 mg（単回投与）の併用投与（処方 E）及び citalopram 20 mg（反復投与後、すなわち定常状態）の単独投与（処方 F）の血漿中濃度–時間プロファイル［算術平均（SD）］（ID-078-114 試験 Pharmacokinetic set）



● = Treatment C: Citalopram (single dose) + ACT-541468, ◆ = Treatment E: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) + ACT-541468, ▽ = Treatment F: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) alone.

ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-3

表 1.14-5. citalopram の薬物動態パラメータの要約（ID-078-114 試験、Pharmacokinetic set）

パラメータ（単位）	統計値	処方 C N = 23	処方 E N = 23	処方 F N = 23
C_{max} (ng/mL)	n／欠測値	23/0	23/0	23/0
	幾何平均	21.3	55.8	54.9
	幾何平均の 95% CI	19.3, 23.6	51.6, 60.3	49.6, 60.7
T_{max} (h)	n／欠測値	23/0	23/0	23/0
	中央値	3.470	1.930	2.500
	最小値、最大値	1.88, 6.00	1.00, 9.98	0.98, 4.50
AUC_{0-24}(ng·h/mL)	n／欠測値	23/0	23/0	23/0
	幾何平均	324.4	963.7	966.6
	幾何平均の 95% CI	300.8, 349.8	883.9, 1050.7	867.6, 1076.9

処方 C：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、単回投与）、処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）、処方 F：プラセボ+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-3 改変

表 1.14-6. citalopram の薬物動態パラメータの差の探索的評価（ID-078-114 試験、Pharmacokinetic set）

パラメータ (単位)	統計値	全体 N = 23
C_{max}	n／欠測値	23/0
	幾何平均比 (処方 E／処方 F)	1.02
	幾何平均比の 90% CI	0.96, 1.07
	p 値	0.6119
T_{max} (h)	n／欠測値	23/0
	差の中央値 (処方 F – 処方 E)	–0.17
	差の中央値の 90% CI	–0.49, 0.04
	Wilcoxon 検定に基づく p 値	0.5767
AUC_{0-24}	n／欠測値	23/0
	幾何平均比 (処方 E／処方 F)	1.00
	幾何平均比の 90% CI	0.96, 1.03
	p 値	0.8447

処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）、
処方 F：プラセボ+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-4 改変

1.14.2.3 薬力学

1.14.2.3.1 Saccadic peak velocity

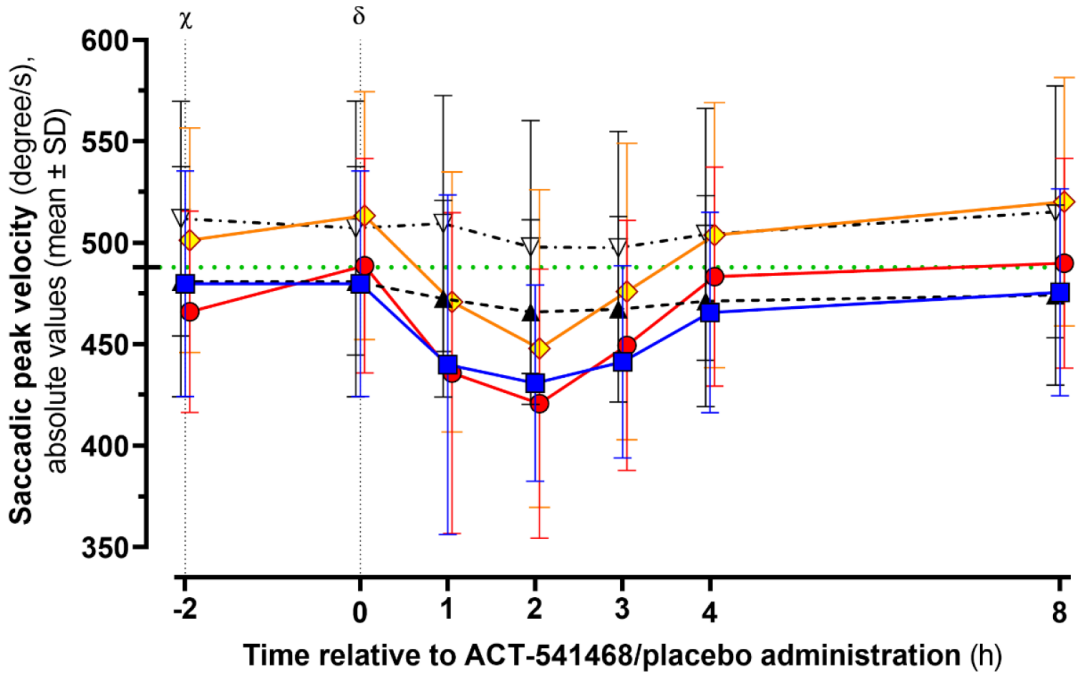
ダリドレキサントの単独投与（処方 A）では、プラセボ投与（処方 B）と比較して Saccadic peak velocity が減少した。Saccadic peak velocity の平均値はダリドレキサント投与から 2 時間後に最も減少し（431 degree／秒）、ダリドレキサント投与から約 4 時間後にベースライン値に回復した（図 1.14-5）。全体として、Saccadic peak velocity の幾何平均はプラセボ投与（処方 B）と比較して減少し、処方 A と処方 B の間に統計学的有意差が認められた［幾何平均比 0.9667（95% CI：0.9512、0.9825）］（表 1.14-7）。

ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）では、処方 A と同様の Saccadic peak velocity への影響が認められ、Saccadic peak velocity の平均値はダリドレキサント投与から 2 時間後に最も減少し（421 degree／秒）、ダリドレキサント投与から約 4 時間後にベースライン値に回復した（図 1.14-5）。処方 A と処方 C の間に統計学的有意差は認められなかった（表 1.14-7）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、目視評価で Saccadic peak velocity に処方 A と同様のカーブが認められた。Saccadic peak velocity の平均値はダリドレキサント投与から 2 時間後に最も減少した（448 degree／秒）。処方 E 及び処方 F［プラセボと

citalopram（定常状態）の併用投与］のベースライン値はわずかに増加した（処方 A 及び処方 B と比較して 20～30 degree／秒増加）（図 1.14-5）。全体として、Saccadic peak velocity に対する処方 E の影響は、処方 A と比較して大きく、処方 F と比較して少なかった。処方 E と処方 A［幾何平均比 1.0672（95% CI：1.0501、1.0846）］及び処方 E と処方 F［幾何平均比 0.9660（95% CI：0.9505、0.9817）］のいずれの間にも統計学的有意差が認められた（表 1.14-7）。

図 1.14-5. Saccadic peak velocity（degree／秒）の絶対値の経時的変化（ID-078-114 試験 Pharmacodynamic set）



■ = Treatment A: ACT-541468 alone, ▲ = Treatment B: Placebo, ● = Treatment C: Citalopram (single dose) + ACT-541468, ◆ = Treatment E: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) + ACT-541468, ▽ = Treatment F: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) alone; χ = citalopram administration, δ = ACT-541468/placebo administration, ···· = average baseline used as a covariate in ANOVA model.

ACT-541468：ダリドレキサント、ANOVA：分散分析、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-4

表 1.14-7. Saccadic peak velocity（degree／秒）への影響及び処方の比較（ID-078-114 試験、Pharmacodynamic set）

	全体（N = 23）				
処方の比較	最初の処方の幾何平均	次の処方の幾何平均	幾何平均比の推定値	幾何平均比の 95% CI	p 値
A/B	454.98	470.64	0.9667	0.9512, 0.9825	< 0.0001[1)]
C/A	457.30	454.98	1.0051	0.9890, 1.0215	0.5378
E/A	485.56	454.98	1.0672	1.0501, 1.0846	< 0.0001[1)]
E/F	485.56	502.67	0.9660	0.9505, 0.9817	< 0.0001[1)]

処方 A：ダリドレキサント（50 mg）、処方 B：プラセボ、処方 C：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、単回投与）、処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）、処方 F：プラセボ+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）
1) 有意水準 5%で統計学的に有意。
処方の比較は、処方、評価時点及び評価時点別の処方を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値（平均値）を共変数とした混合モデル ANOVA を用いて解析した。
ANOVA：分散分析、CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-5 改変

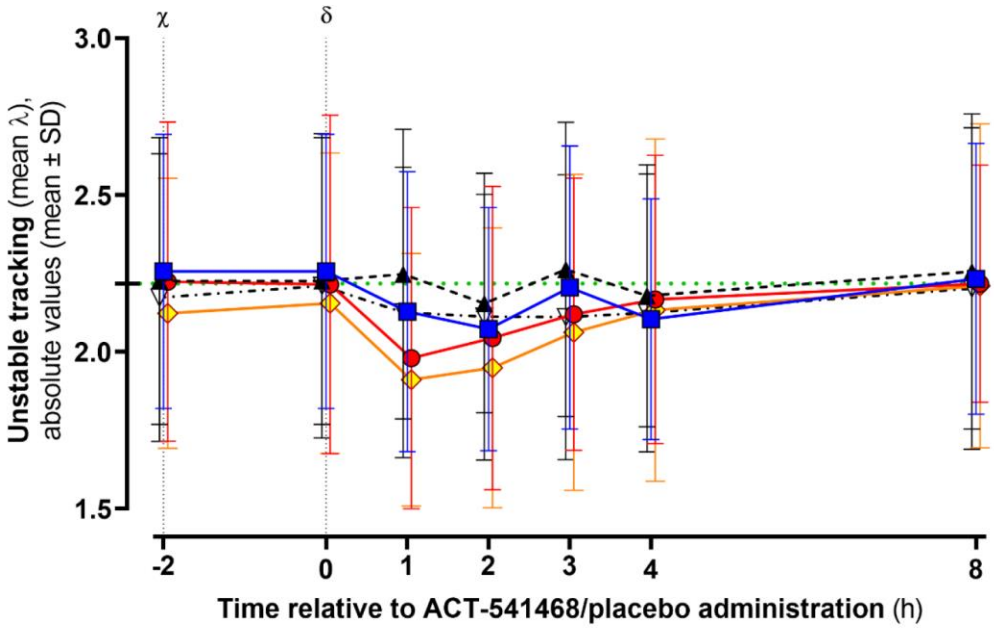
1.14.2.3.2 Unstable tracking

ダリドレキサントの単独投与（処方 A）では、プラセボ投与（処方 B）と比較して Unstable tracking が減少した。Unstable tracking の平均値は処方 A 及び処方 B のいずれもダリドレキサント又はプラセボ投与から 2 時間後に最も減少した（それぞれ 2.07 平均 λ 及び 2.15 平均 λ）（図 1.14-6）。Unstable tracking の幾何平均は、処方 A と処方 B で投与期を通じて同程度であり、統計学的有意差は認められなかった（表 1.14-8）。

ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）では、Unstable tracking の減少は処方 A と比較して全体的に小さく、Unstable tracking の平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も減少した（1.98 平均 λ）（図 1.14-6）。処方 A と処方 C の間に統計学的有意差は認められなかった（表 1.14-8）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、Unstable tracking の平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も減少した（1.91 平均 λ）（図 1.14-6）。Unstable tracking の幾何平均は、処方 A 及び処方 F［プラセボと citalopram（定常状態）の併用投与］と比較して処方 E で低かった。投与期を通じて、処方 E と処方 A［幾何平均比 0.9483（95% CI：0.9259、0.9713）］及び処方 E と処方 F［幾何平均比 0.9626（95% CI：0.9398、0.9859）］のいずれの間にも統計学的有意差が認められた（表 1.14-8）。

図 1.14-6. Unstable tracking（平均 λ）の絶対値の経時的変化（ID-078-114 試験 Pharmacodynamic set）



■ = Treatment A: ACT-541468 alone, ▲ = Treatment B: Placebo, ● = Treatment C: Citalopram (single dose) + ACT-541468, ◆ = Treatment E: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) + ACT-541468, ▽ = Treatment F: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) alone; χ = citalopram administration, δ = ACT-541468/placebo administration, ····· = average baseline used as a covariate in ANOVA model.

ACT-541468：ダリドレキサント、ANOVA：分散分析、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-5

表 1.14-8. Unstable tracking（平均 λ）への影響及び処方の比較（ID-078-114 試験、Pharmacodynamic set）

	全体（N = 23）				
処方の比較	最初の処方の幾何平均	次の処方の幾何平均	幾何平均比の推定値	幾何平均比の 95% CI	p 値
A/B	2.141	2.181	0.9815	0.9583, 1.0053	0.1260
C/A	2.092	2.141	0.9773	0.9541, 1.0009	0.0594
E/A	2.030	2.141	0.9483	0.9259, 0.9713	< 0.0001[1)]
E/F	2.030	2.109	0.9626	0.9398, 0.9859	0.0018[1)]

処方 A：ダリドレキサント（50 mg）、処方 B：プラセボ、処方 C：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、単回投与）、処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）、処方 F：プラセボ+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）
1) 有意水準 5%で統計学的に有意。
処方の比較は、処方、評価時点及び評価時点別の処方を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値（平均値）を共変数とした混合モデル ANOVA を用いて解析した。
ANOVA：分散分析、CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-6 改変

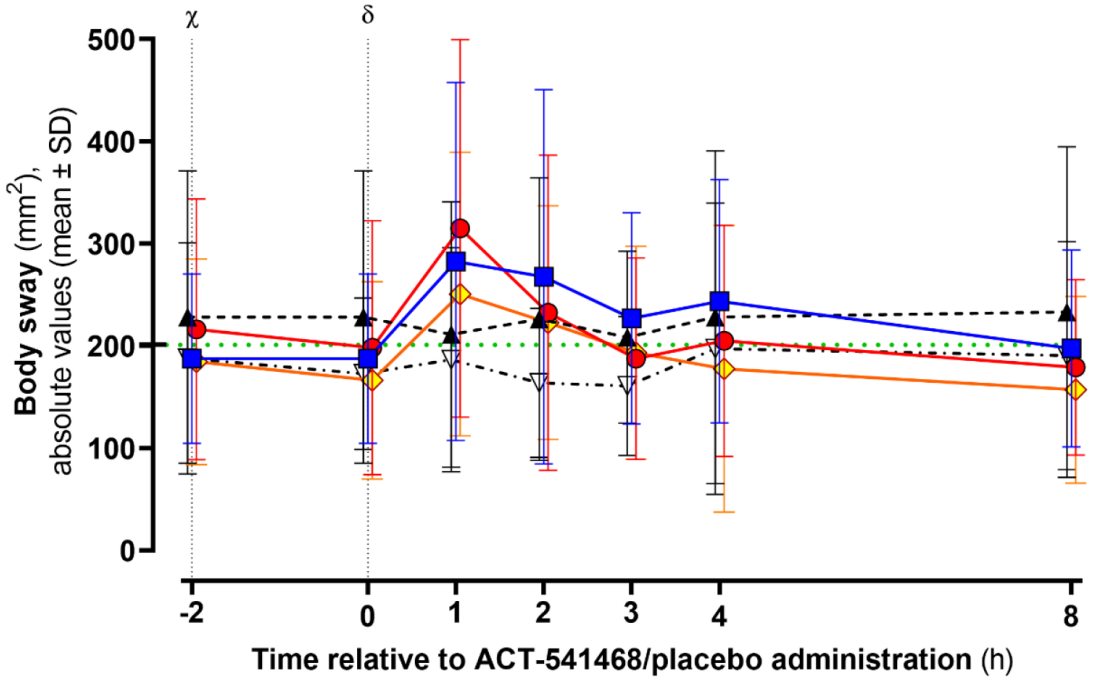
1.14.2.3.3 体の揺れ

ダリドレキサントの単独投与（処方 A）では、プラセボ投与（処方 B）と比較して目視評価で体の揺れに増加が認められ、体の揺れの平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も増加した（283 mm^2）（図 1.14-7）。処方 A と処方 B の幾何平均比に統計学的有意差は認められなかった（表 1.14-9）。

ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）では、体の揺れの平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も増加し（315 mm^2）、処方 A と同程度の増加であった。その後、体の揺れへの影響は徐々に減少した（図 1.14-7）。処方 A と処方 C の差は、統計学的有意差に近かったものの有意ではなかった（表 1.14-9）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、体の揺れの平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も増加した（251 mm^2）（図 1.14-7）。処方 E の体の揺れの幾何平均は処方 A と比較して低く、プラセボと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 F）と比較して高かった。処方 E と処方 A の間には統計学的有意差が認められ［幾何平均比 0.8318（95% CI：0.7732、0.8948）］、処方 E と処方 F の間には認められなかった（表 1.14-9）。

図 1.14-7. 体の揺れ（mm^2）の絶対値の経時的変化（ID-078-114 試験 Pharmacodynamic set）



■ = Treatment A: ACT-541468 alone, ▲ = Treatment B: Placebo, ● = Treatment C: Citalopram (single dose) + ACT-541468, ◆ = Treatment E: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) + ACT-541468, ▽ = Treatment F: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) alone; χ = citalopram administration, δ = ACT-541468/placebo administration, ···· = average baseline used as a covariate in ANOVA model.

ACT-541468：ダリドレキサント、ANOVA：分散分析、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-6

表 1.14-9. 体の揺れ（mm^2）への影響及び処方の比較（ID-078-114 試験、Pharmacodynamic set）

	全体（N = 23）				
処方の比較	最初の処方の幾何平均	次の処方の幾何平均	幾何平均比の推定値	幾何平均比の 95% CI	p 値
A/B	199.01	191.10	1.0414	0.9681, 1.1203	0.2755
C/A	186.77	199.01	0.9385	0.8724, 1.0095	0.0881
E/A	165.54	199.01	0.8318	0.7732, 0.8948	< 0.0001[1)]
E/F	165.54	158.50	1.0444	0.9709, 1.1235	0.2428

処方 A：ダリドレキサント（50 mg）、処方 B：プラセボ、処方 C：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、単回投与）、処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）、処方 F：プラセボ+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）
1) 有意水準 5%で統計学的に有意。
処方の比較は、処方、評価時点及び評価時点別の処方を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値（平均値）を共変数とした混合モデル ANOVA を用いて解析した。
ANOVA：分散分析、CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-7 改変

1.14.2.3.4 単純反応時間

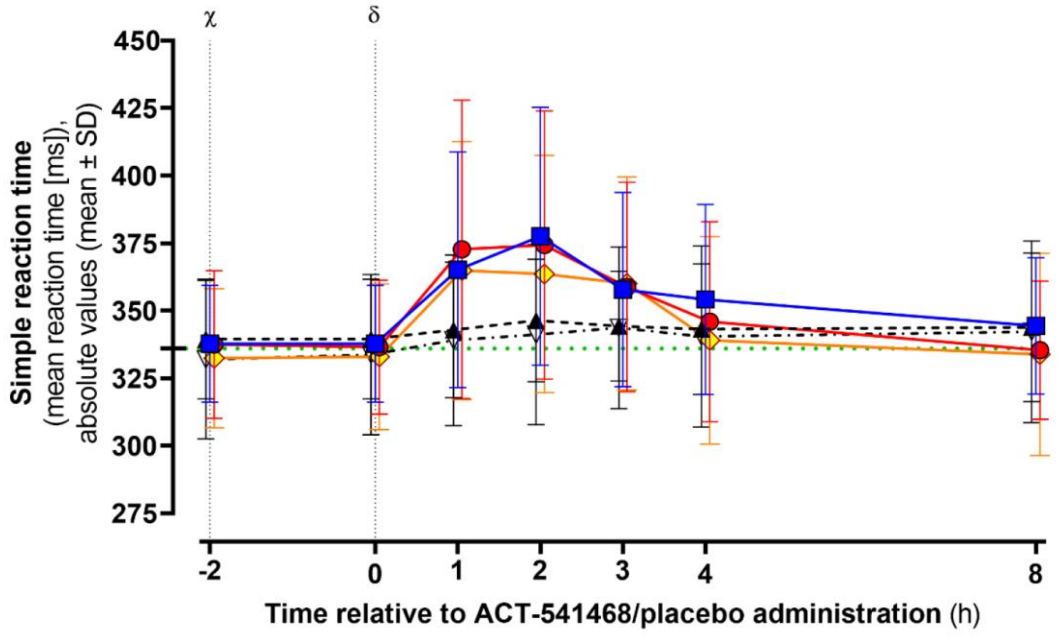
1.14.2.3.4.1 単純反応時間（平均反応時間）

ダリドレキサントの単独投与（処方 A）では、SRT の平均値はダリドレキサント投与から 2 時間後に最も増加した（377 ms）（図 1.14-8）。SRT の幾何平均はプラセボ投与（処方 B）と比較して増加し、処方 A と処方 B の間に統計学的有意差が認められた［幾何平均比 1.0284（95% CI：1.0140、1.0430）］（表 1.14-10）。

ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）では、SRT の平均値はダリドレキサント投与から 2 時間後に最も増加した（374 ms）（図 1.14-8）。処方 A と処方 C の SRT の幾何平均は同程度であった［幾何平均比 0.9934（95% CI：0.9795、1.0074）］（表 1.14-10）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、SRT の平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も増加した（365 ms）（図 1.14-8）。投与期を通じて、処方 E の SRT の幾何平均は処方 A と比較して低く、プラセボと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 F）と比較して高かった。処方 E と処方 A［幾何平均比 0.9794（95% CI：0.9657、0.9932）］及び処方 E と処方 F［幾何平均比 1.0209（95% CI：1.0066、1.0353）］のいずれの間にも統計学的有意差が認められた（表 1.14-10）。

図 1.14-8. SRT［平均反応時間（ms）］の絶対値の経時的変化（ID-078-114 試験 Pharmacodynamic set）



■ = Treatment A: ACT-541468 alone, ▲ = Treatment B: Placebo, ● = Treatment C: Citalopram (single dose) + ACT-541468, ◆ = Treatment E: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) + ACT-541468, ▽ = Treatment F: Citalopram (after repeated dosing, i.e., at steady state) alone; χ = citalopram administration, δ = ACT-541468/placebo administration, ···· = average baseline used as a covariate in ANOVA model.

ACT-541468：ダリドレキサント、ANOVA：分散分析、SD：標準偏差、SRT：単純反応時間
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-7

表 1.14-10. SRT［平均反応時間（ms）］への影響及び処方の比較（ID-078-114 試験、Pharmacodynamic set）

	全体 (N = 23)				
処方の比較	最初の処方の幾何平均	次の処方の幾何平均	幾何平均比の推定値	幾何平均比の 95% CI	p 値
A/B	351.68	341.97	1.0284	1.0140, 1.0430	0.0001[1)]
C/A	349.35	351.68	0.9934	0.9795, 1.0074	0.3528
E/A	344.42	351.68	0.9794	0.9657, 0.9932	0.0037[1)]
E/F	344.42	337.38	1.0209	1.0066, 1.0353	0.0041[1)]

処方 A：ダリドレキサント（50 mg）、処方 B：プラセボ、処方 C：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、単回投与）、処方 E：ダリドレキサント（50 mg）+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）、処方 F：プラセボ+citalopram（20 mg、反復投与後、すなわち定常状態）
1) 有意水準 5%で統計学的に有意。
処方の比較は、処方、評価時点及び評価時点別の処方を固定効果、被験者をランダム効果、ベースライン値（平均値）を共変数とした混合モデル ANOVA を用いて解析した。
ANOVA：分散分析、CI：信頼区間、N：母集団内の被験者数、SRT：単純反応時間
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-8 改変

1.14.2.3.4.2 単純反応時間（ミスの割合）

SRT の評価におけるミスの割合は、最小二乗平均の処方間の差を用いて評価した。それにより、統計学的に有意な減少はプラセボと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 F）とダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）の間のみで認められた［最小二乗平均の処方間の差–0.67（95% CI：–1.28、–0.06）］。

1.14.2.3.5 数字符号置換検査

生データの目視評価で learning の効果（特に投与期の効果）が Day 3、Day 9 及び Day 10、すなわち処方 C、E 及び F で認められた。しかし、混合モデル ANOVA に投与期を含めたところ、いずれの結果も導き出せず推定値は算出できなかった。そのため、モデルには固定効果として投与期を含めなかった。

ダリドレキサントの単独投与（処方 A）では、DSST の平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も減少した（図 1.14-9）。DSST の幾何平均はプラセボ投与（処方 B）と比較して減少し、処方 A と処方 B の間に統計学的有意差が認められた［幾何平均比 0.9643（95% CI：0.9514、0.9775）］（表 1.14-11）。

ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）では、DSST の平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も減少した（図 1.14-9）。処方 C の DSST に対する作用は処方 A と比較して大きく、処方 A との間に統計学的有意差が認められた［幾何平均比 1.0453（95% CI：1.0312、1.0595）］（表 1.14-11）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、DSST の平均値はダリドレキサント投与から 1 時間後に最も減少した（図 1.14-9）。処方 E の DSST の幾何平均は処方 A と比較して高く、プラセボと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 F）と比較して低かった。処方 E と処方 A［幾何平均比 1.0817（95% CI：1.0672、1.0965）］及び処方 E と処方 F［幾何平均比 0.9757（95% CI：0.9626、0.9890）］のいずれの間にも統計学的有意差が認められた（表 1.14-11）。