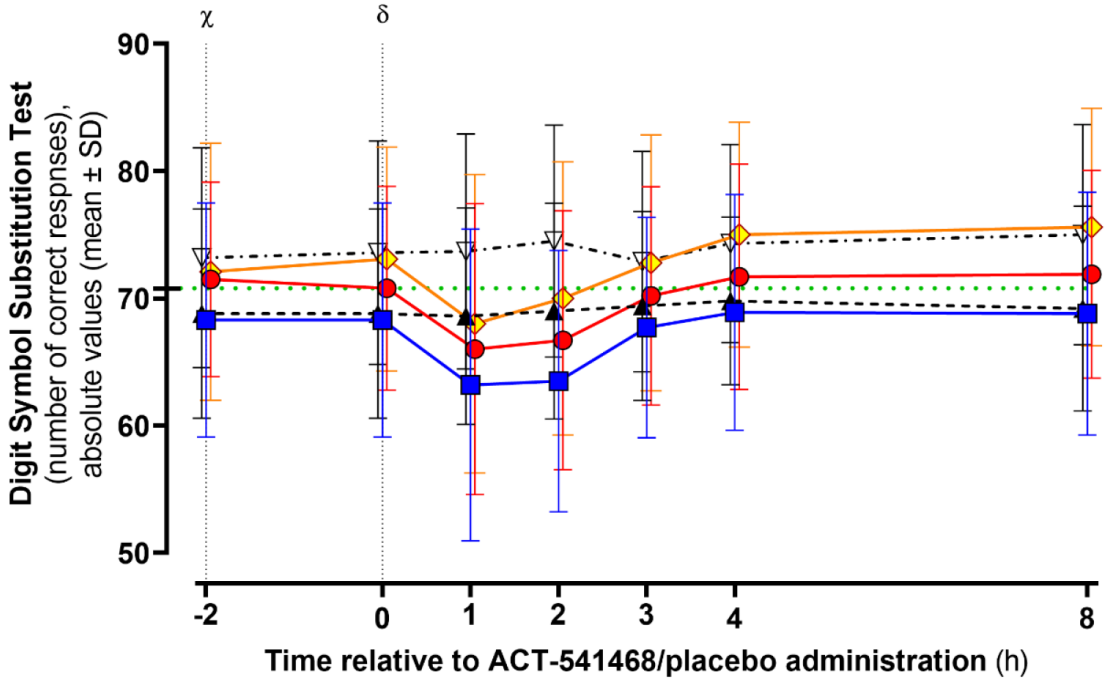
図 1.14-9. DSST（正確な反応の回数）の絶対値の経時的変化（ID-078-114 試験 Pharmacodynamic set）




■ = 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、DSST：数字符号置換検査、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-9

表 1.14-11. DSST（正確な反応の回数）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 | 66.2 | 68.6 | 0.9643 | 0.9514, 0.9775 | < 0.0001[1)] |
| C/A | 69.2 | 66.2 | 1.0453 | 1.0312, 1.0595 | < 0.0001[1)] |
| E/A | 71.6 | 66.2 | 1.0817 | 1.0672, 1.0965 | < 0.0001[1)] |
| E/F | 71.6 | 73.4 | 0.9757 | 0.9626, 0.9890 | 0.0004[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、DSST：数字符号置換検査、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 11-9 改変

#### 1.14.2.3.6 Bond & Lader VAS

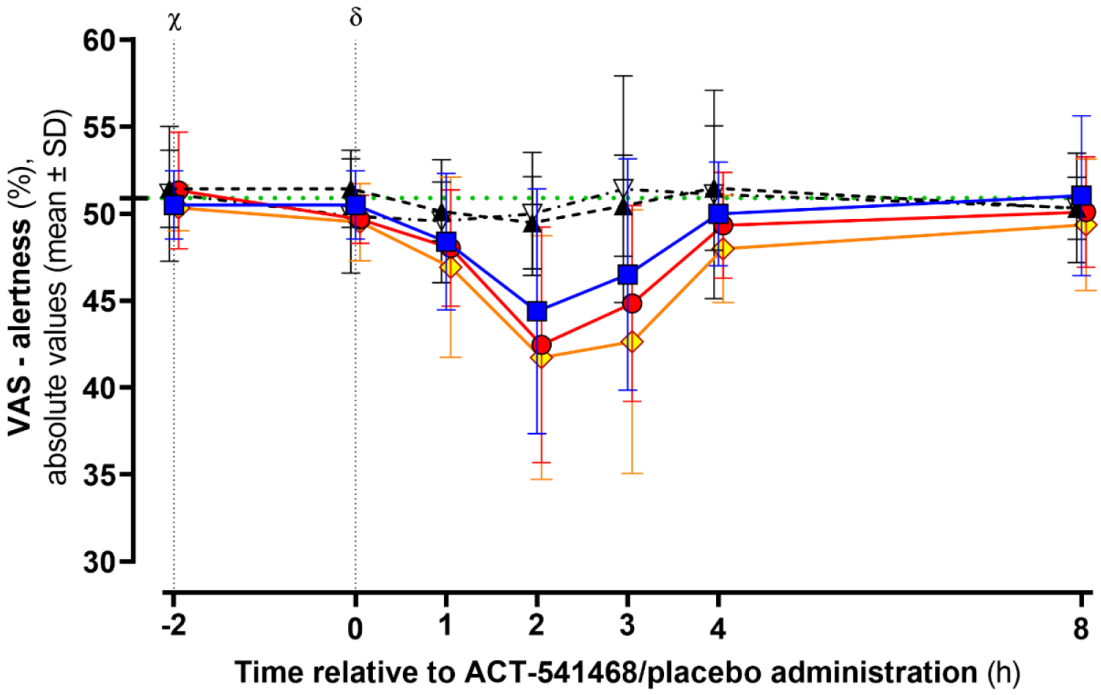
##### 1.14.2.3.6.1 VAS Alertness

ダリドレキサントの単独投与（処方 A）では、主観的な VAS Alertness 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（44.4%）（図 1.14-10）。全体として、VAS Alertness 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 0.9573（95% CI：0.9393、0.9755）］（表 1.14-12）。

ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）では、投与期間全体を通じて目視評価で処方 A と同様の VAS Alertness の減少が認められ、VAS Alertness 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（42.5%）（図 1.14-10）。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 1.14-12）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、VAS Alertness スコアの最低値が認められ、VAS Alertness 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（41.7%）（図 1.14-10）。全体的に VAS Alertness の幾何平均は、処方 A 及びプラセボと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 F、影響は認められなかった）と比較して処方 E で低かった。処方 E と処方 A［幾何平均比 0.9598（95% CI：0.9419、0.9781）］及び処方 E と処方 F［幾何平均比 0.9239（95% CI：0.9066、0.9416）］のいずれの間にも統計学的有意差が認められた（表 1.14-12）。

図 1.14-10. VAS Alertness（%）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、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-10

表 1.14-12. VAS Alertness（%）への影響及び処方の比較（ID-078-114 試験、Pharmacodynamic set）

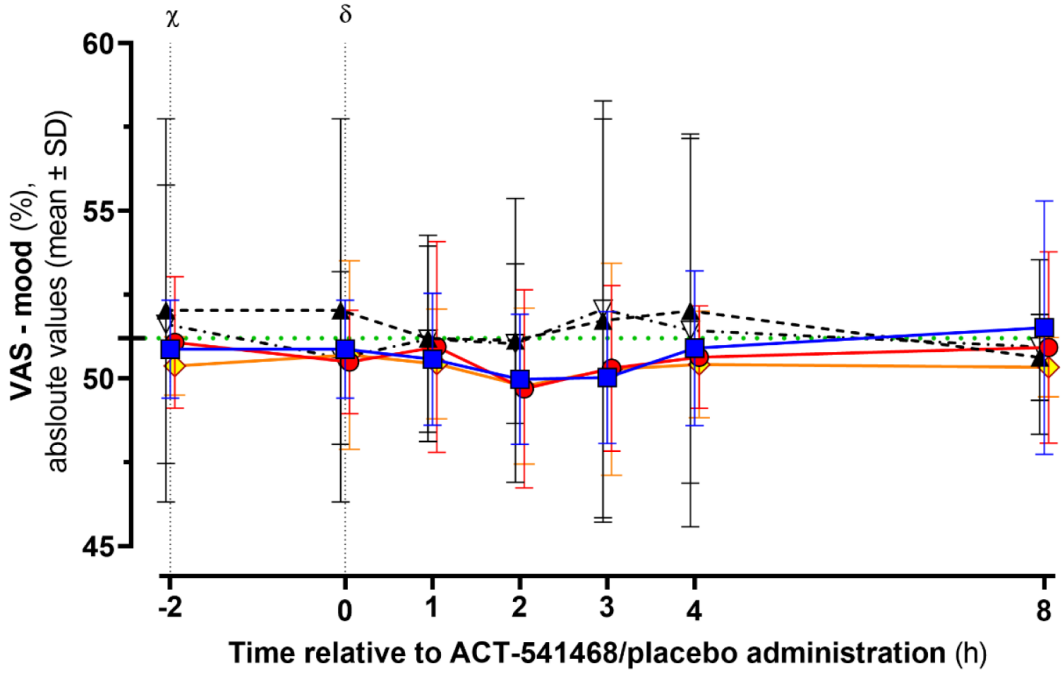
| | 全体 (N = 23) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 処方の比較 | 最初の処方の幾何平均 | 次の処方の幾何平均 | 幾何平均比の推定値 | 幾何平均比の 95% CI | p 値 |
| A/B | 48.44 | 50.60 | 0.9573 | 0.9393, 0.9755 | < 0.0001[1)] |
| C/A | 47.65 | 48.44 | 0.9838 | 0.9654, 1.0025 | 0.0895 |
| E/A | 46.49 | 48.44 | 0.9598 | 0.9419, 0.9781 | < 0.0001[1)] |
| E/F | 46.49 | 50.32 | 0.9239 | 0.9066, 0.9416 | < 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、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-10 改変

#### 1.14.2.3.6.2 VAS Mood

VAS Mood では、ダリドレキサントの単独投与（処方 A）とプラセボ投与（処方 B）［幾何平均比 0.9856（95% CI：0.9750、0.9964）］及びダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）とプラセボと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 F）［幾何平均比 0.9834（95% CI：0.9728、0.9942）］の間で統計学的有意差が認められた（図 1.14-11 及び表 1.14-13）。

図 1.14-11. VAS Mood（%）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、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-11

表 1.14-13. VAS Mood（%）への影響及び処方の比較（ID-078-114 試験、Pharmacodynamic set）

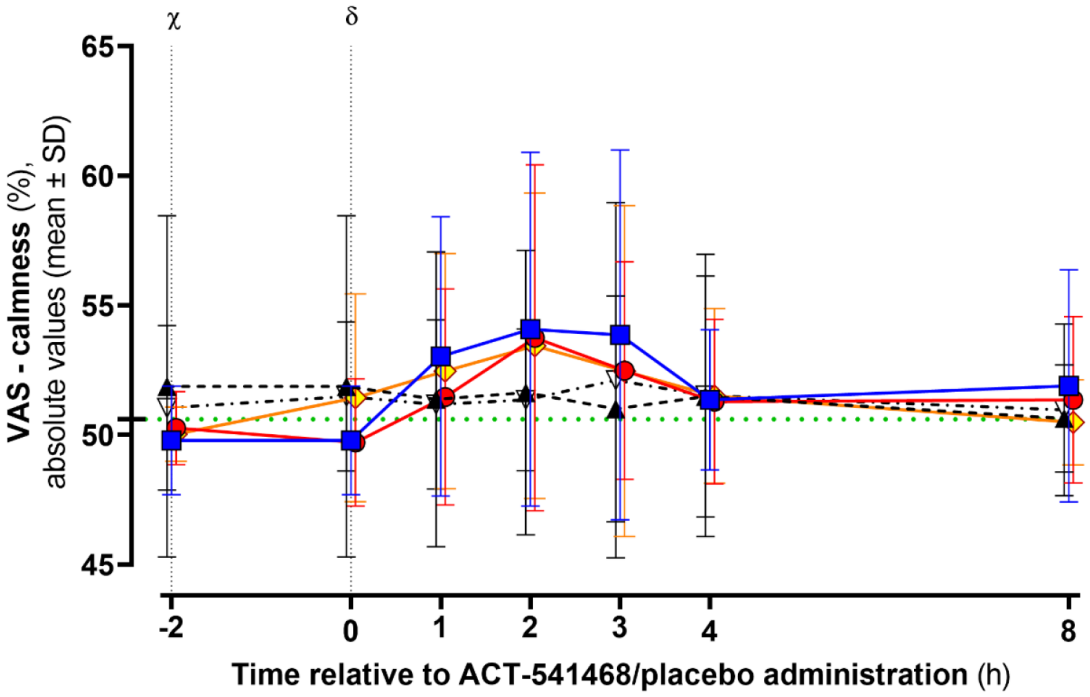
| | 全体 (N = 23) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 処方の比較 | 最初の処方の幾何平均 | 次の処方の幾何平均 | 幾何平均比の推定値 | 幾何平均比の 95% CI | p 値 |
| A/B | 50.63 | 51.36 | 0.9856 | 0.9750, 0.9964 | 0.0093[1)] |
| C/A | 50.52 | 50.63 | 0.9979 | 0.9871, 1.0088 | 0.7040 |
| E/A | 50.29 | 50.63 | 0.9933 | 0.9825, 1.0042 | 0.2247 |
| E/F | 50.29 | 51.13 | 0.9834 | 0.9728, 0.9942 | 0.0026[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、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-11 改変

#### 1.14.2.3.6.3 VAS Calmness

目視評価では、処方 A、C 及び E に VAS Calmness の増加が認められたものの（図 1.14-12）、いずれの処方間にも統計学的有意差は認められなかった（表 1.14-14）。

図 1.14-12. VAS Calmness（%）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、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-12

表 1.14-14. VAS Calmness（%）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 | 51.75 | 51.19 | 1.0110 | 0.9957, 1.0266 | 0.1600 |
| C/A | 51.32 | 51.75 | 0.9917 | 0.9767, 1.0070 | 0.2855 |
| E/A | 51.53 | 51.75 | 0.9956 | 0.9805, 1.0110 | 0.5750 |
| E/F | 51.53 | 51.24 | 1.0057 | 0.9904, 1.0212 | 0.4692 |

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）
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、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-12 改変

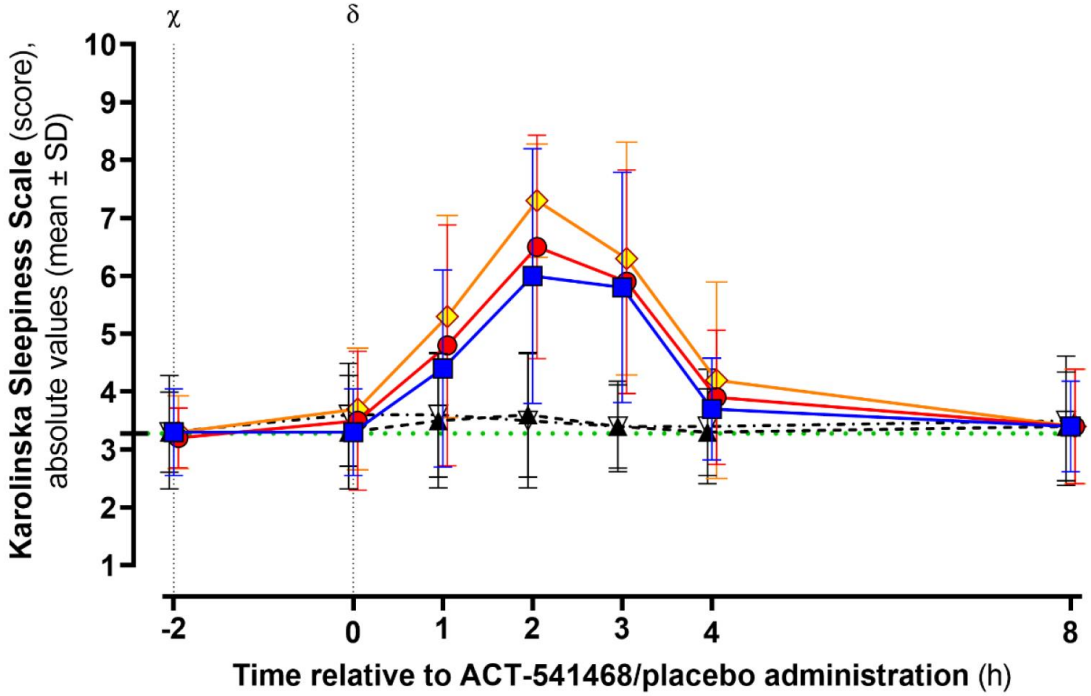
#### 1.14.2.3.7 カロリンスカ眠気尺度（KSS）

ダリドレキサントの単独投与（処方 A）では、KSS スコア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（図 1.14-13）。KSS スコア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 1.1961（95% CI：1.1358、1.2596）］（表 1.14-15）。

ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与（処方 C）では、KSS スコア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（図 1.14-13）。KSS スコアの幾何平均は全体的に、処方 A と比較して更に増加したものの、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 1.14-15）。

ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 E）では、KSS スコアの最高値が認められ、KSS スコア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（図 1.14-13）。KSS スコアの幾何平均は全体的に、処方 A 及びプラセボと citalopram（定常状態）の併用投与（処方 F、影響は認められなかった）と比較して処方 E で高かった。処方 E と処方 A［幾何平均比 1.1203（95% CI：1.0638、1.1797）］及び処方 E と処方 F［幾何平均比 1.3147（95% CI：1.2484、1.3845）］のいずれの間にも統計学的有意差が認められた（表 1.14-15）。

図 1.14-13. KSS（スコア）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、KSS：カロリンスカ眠気尺度、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Figure 11-13

表 1.14-15. KSS（スコア）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 | 3.95 | 3.30 | 1.1961 | 1.1358, 1.2596 | < 0.0001[1)] |
| C/A | 4.14 | 3.95 | 1.0474 | 0.9946, 1.1031 | 0.0792 |
| E/A | 4.43 | 3.95 | 1.1203 | 1.0638, 1.1797 | < 0.0001[1)] |
| E/F | 4.43 | 3.37 | 1.3147 | 1.2484, 1.3845 | < 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、KSS：カロリンスカ眠気尺度、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 11-13 改変

### 1.14.2.4 安全性

#### 1.14.2.4.1 治験薬の曝露量

本試験では、24 例中 23 例がダリドレキサント 50 mg の単回経口投与を 3 回（処方 A、C 及び E）、プラセボの単回経口投与を 2 回（処方 B 及び F）及び citalopram 20 mg の単回経口投与を 8 回（処方 C、D、E 及び F）受けた。

1 例（被験者番号 [redacted]）は、治験薬（処方 A）の初回投与後に試験を中止したため、ダリドレキサント 50 mg の経口投与を 1 回のみ受けた。

#### 1.14.2.4.2 有害事象

##### 1.14.2.4.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

本試験中、すべての被験者（24 例）に TEAE が 1 件以上認められた（表 1.14-16）。全体で 251 件の TEAE が認められ、重症度は軽度（121 件）及び中等度（130 件）であった。重度の TEAE は報告されなかった。

有害事象の発現割合が最も低かったのは処方 B（プラセボ、26.1%）であった。処方 C［ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与］及び処方 E［ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与］では、すべての被験者（100%）に有害事象が 1 件以上認められた。

有害事象の種類が最も多かったのは処方 C［ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与、28 件］であった。1 日の有害事象の発現件数が最も多かったのも処方 C（71 件）であった［処方 D（citalopram 単独投与）では、5 日間で 83 件の有害事象が認められた］。

全体で、最も多く認められた器官別大分類は神経系障害（100%）であり、次いで胃腸障害（45.8%）、精神障害（37.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（37.5%）、眼障害

（25.0%）であった。

最も多く認められた有害事象（基本語）は傾眠で全 24 例に認められ、傾眠の発現割合が高かった処方は処方 E［ダリドレキサントと citalopram（定常状態）の併用投与］で 100%、処方 C［ダリドレキサントと citalopram（単回投与）の併用投与］で 91.3%及び処方 A（ダリドレキサント単独投与）で 75.0%であった。99 件の傾眠はいずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断され、重症度は軽度（22 件）及び中等度（77 件）であった。

そのほかに多く認められた有害事象（発現割合が 25%以上）は、頭痛（41.7%）、浮動性めまい（37.5%）、口内乾燥（29.2%）、悪心（25.0%）及び睡眠障害（25.0%）であった。発現が報告された頭痛、浮動性めまい、口内乾燥及び睡眠障害の全件を含むほとんどの事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された。

睡眠障害（25%）、冷感（16.7%）、霧視（16.7%）、無感情（12.5%）、下痢（12.5%）、多幸気分（12.5%）及び筋肉痛（12.5%）は citalopram が単独又はダリドレキサントとの併用で投与された日、すなわち処方 C、D、E 又は F の投与日に報告され、口内乾燥（29.2%）及びトンネル状視野（4.2%）はダリドレキサントが単独又は citalopram との併用で投与された日、すなわち処方 A、C 又は E の投与日に報告された。

表 1.14-16. 基本語別の TEAE（ID-078-114 試験、All-treated set）

| | 処方A (N = 24) | | | 処方B (N = 23) | | | 処方C (N = 23) | | | 処方D (N = 23) | | | 処方E (N = 23) | | | 処方F (N = 23) | | | 全体 (N = 24) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 基本語 | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) |
| 1件以上の有害事象が発現した被験者数 | | 19 | 79.2 | | 6 | 26.1 | | 23 | 100.0 | | 17 | 73.9 | | 23 | 100.0 | | 8 | 34.8 | | 24 | 100.0 |
| 有害事象の件数 | 38 | | | 6 | | | 71 | | | 83 | | | 42 | | | 11 | | | 251 | | |
| 傾眠 | 18 | 18 | 75.0 | 3 | 3 | 13.0 | 22 | 21 | 91.3 | 26 | 11 | 47.8 | 25 | 23 | 100.0 | 5 | 5 | 21.7 | 99 | 24 | 100.0 |
| 頭痛 | 4 | 4 | 16.7 | 3 | 3 | 13.0 | 4 | 3 | 13.0 | 5 | 4 | 17.4 | 2 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | 19 | 10 | 41.7 |
| 浮動性めまい | 2 | 2 | 8.3 | - | - | - | 5 | 5 | 21.7 | 9 | 3 | 13.0 | 2 | 2 | 8.7 | 3 | 3 | 13.0 | 21 | 9 | 37.5 |
| 口内乾燥 | 2 | 2 | 8.3 | - | - | - | 5 | 5 | 21.7 | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 8 | 7 | 29.2 |
| 悪心 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | 3 | 3 | 13.0 | 9 | 5 | 21.7 | - | - | - | - | - | - | 13 | 6 | 25.0 |
| 睡眠障害 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 5 | 4 | 17.4 | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 7 | 6 | 25.0 |
| 冷感 | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 8.7 | 1 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 4 | 4 | 16.7 |
| 霧視 | - | - | - | - | - | - | 4 | 4 | 17.4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 4 | 4 | 16.7 |
| 無感情 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 4 | 2 | 8.7 | - | - | - | - | - | - | 5 | 3 | 12.5 |
| 下痢 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 2 | 2 | 8.7 | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 | 12.5 |
| 多幸気分 | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 | 13.0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 | 12.5 |
| 医療機器使用部位反応 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 3 | 3 | 12.5 |
| 筋肉痛 | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 | 13.0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 | 12.5 |
| 排尿困難 | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 8.7 | 8 | 2 | 8.7 | 2 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | 13 | 2 | 8.3 |
| 四肢不快感 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 3 | 2 | 8.3 |
| 注意力障害 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 2 | 2 | 8.3 |
| 体位性めまい | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 8.3 |
| 腹痛 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 8.3 |
| 疲労 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 8.7 | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 8.3 |
| 筋緊張 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 2 | 2 | 8.3 |
| ほてり | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 8.7 | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 8.3 |
| 食欲減退 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 2 | 2 | 8.3 |
| トンネル状視野 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 3 | 1 | 4.2 |
| おくび | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 | 4.2 |

表 1.14-16. 基本語別の TEAE（ID-078-114 試験、All-treated set）（続き）

| | 処方A (N = 24) | | | 処方B (N = 23) | | | 処方C (N = 23) | | | 処方D (N = 23) | | | 処方E (N = 23) | | | 処方F (N = 23) | | | 全体 (N = 24) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 基本語 | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) |
| 動悸 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 | 4.2 |
| 聴覚不全 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 | 4.2 |
| 灼熱感 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 味覚不全 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 頭部不快感 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 過眠症 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 錯感覚 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 振戦 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 腹部不快感 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 鼓腸 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 口唇乾燥 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 落ち着きのなさ | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| カテーテル留置部位疼痛 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 胸部不快感 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 不快感 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 空腹 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 口渇 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 複視 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 眼刺激 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 眼運動障害 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 静脈炎 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |
| 心電図PR延長 | 1 | 1 | 4.2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4.2 |

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、反復投与）、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）
N：該当する投与における被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 22.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.4.1.4 Table 12-1 改変

#### 1.14.2.4.3 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、死亡又はその他の重篤な有害事象はなかった。

##### 1.14.2.4.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

1 例（被験者番号[redacted]、女性、4[redacted] 歳）に心電図 PR 延長の有害事象として臨床的に重要な心電図異常が報告され、治験薬の投与中止に至った。当該被験者の PR 間隔は、スクリーニング時には 156 ms であったが、Day 1 の治験薬投与前は 206 ms と延長がみられた。その後、処方 A の治験薬投与（ダリドレキサント単独投与）から 2 時間後に予定されていた心電図検査で PR 延長（312 ms）の有害事象が認められ、PR 延長が継続したため治験責任医師等は治験薬の投与中止を勧めた。有害事象は治験責任医師等により治験薬と因果関係あり、重症度は中等度と判断された。被験者は、追加の心電図評価の実施（有害事象発現の約 2、3.5、5 及び 19.5 時間後）により、注意深く観察された。有害事象発現から 2 時間後に PR 間隔が正常範囲内に回復し、有害事象は消失したと判断された。EOS 時点の PR 間隔は 164 ms であった。

本試験中、当該被験者には心電図 PR 延長のほかに傾眠（中等度）、口内乾燥（軽度）及び頭痛（軽度）の有害事象が認められた。

当該被験者の Day 1（12 時間後まで）の薬物濃度は、処方 A（23 例）の薬物濃度と同程度であった。

#### 1.14.2.4.4 臨床検査

##### 1.14.2.4.4.1 血液学的検査

ベースラインから EOS までの血液学的パラメータの平均値を比較した結果、ダリドレキサント（単独投与又は citalopram との併用投与）による影響は認められなかった。

大半の被験者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、治験責任医師等により臨床的に重要でないと判断された。

##### 1.14.2.4.4.2 血液生化学的検査

ベースラインから EOS までの血液生化学的パラメータの平均値を比較した結果、ダリドレキサント（単独投与又は citalopram との併用投与）による影響は認められなかった。

大半の被験者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、治験責任医師等により臨床的に重要でないと判断された。

##### 1.14.2.4.4.3 尿検査

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、治験責任医師等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。

#### 1.14.2.4.5 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

##### 1.14.2.4.5.1 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（単独投与又は citalopram との併用投与）による影響は認められなかった。

大半の被験者に正常範囲外の値（特に脈拍数低値）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、治験責任医師等により臨床的に重要でないと判断された。

個々の正常範囲外の値は、これらの値に関連する有害事象が報告されなかったことから、治験責任医師等により臨床的に重要でないと判断された。

##### 1.14.2.4.5.2 体重

本試験中、体重に臨床的に重要な変化が認められた被験者はいなかった。

##### 1.14.2.4.5.3 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（単独投与又は citalopram との併用投与）による影響は認められなかった。

24 例中 11 例に治験薬投与下で発現した心電図異常が認められた。内訳は第一度房室ブロック（2 例に 9 件）、洞性徐脈（4 例に 7 件）、QTcF 延長（2 例に 6 件）、QTcB 延長（4 例に 4 件）、P 波異常（1 例に 1 件）及び PR 間隔短縮（1 例に 1 件）であった。

1 例（被験者番号 ■■）に、処方 A（ダリドレキサント単独投与）から 2 時間後に PR 間隔の延長（312 ms）が認められ、治験責任医師等により臨床的に重要な異常と判断された。当該所見は心電図 PR 延長の有害事象として報告され、治験薬の投与は中止された。

その他の心電図異常値は治験責任医師等により臨床的に重要でないと判断された。

##### 1.14.2.4.5.4 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責任医師等により臨床的に重要でないと判断された。

#### 1.14.2.4.6 コロンビア自殺重症度評価尺度

C-SSRS に基づく自殺念慮又は自殺行動は認められなかった。

### 1.14.3 結論

- ダリドレキサントの単独投与と citalopram（単回投与又は定常状態）との併用投与でのダリ

ドレキサントの $C_{max}$、$AUC_{0-24}$ 及び $t_{1/2}$ の幾何平均比は同程度で、いずれも生物学的同等性の範囲内であり（90% CI：0.8、1.25）、ダリドレキサントの薬物動態に対する citalopram の明らかな影響は認められなかった。

- 朝のダリドレキサント単独投与後に測定された客観的及び主観的薬力学パラメータの Saccadic peak velocity、DSST、VAS Alertness 及び VAS Mood に意味のある減少、並びに SRT 及び KSS に意味のある増加が認められ、睡眠促進剤と一致する作用が認められた。
- ダリドレキサントと citalopram（単回投与）との併用投与では、ダリドレキサント単独投与と比較して薬力学パラメータへの明らかな作用は認められなかった。
- ダリドレキサントと citalopram（定常状態）との併用投与では、Unstable tracking の減少を除き、ダリドレキサント単独投与と比較して客観的薬力学パラメータへの明らかな影響は認められなかった。主観的薬力学パラメータでは、VAS Alertness の減少及び KSS スコアの増加が認められた。
- 全体として、citalopram（定常状態）の単独投与で認められた作用はプラセボ投与と一致しており、ダリドレキサントと citalopram との併用投与で認められた客観的及び主観的薬力学パラメータへの作用は、主にダリドレキサントで予測される中枢神経系への作用によるものであることが示された。
- ダリドレキサント 50 mg 単回投与の単独投与又は citalopram（単回投与又は定常状態）との併用投与の忍容性は良好であった。
- ダリドレキサント 50 mg までと citalopram は安全に併用投与可能である。

## 1.15 ID-078-115 試験（モジュール 5.3.3.3.3）

### 1.15.1 試験方法

| | | | |
|---|---|---|---|
| 治験の標題 | 重症の腎機能障害患者にダリドレキサントを単回投与したときの薬物動態を健康成人と比較検討する単施設、非盲検試験 | | |
| 実施国 | ドイツ | | |
| 治験期間 | 2019 年 9 月 16 日～2020 年 8 月 14 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 | • 重症の腎機能障害患者に対するダリドレキサントの薬物動態（PK）を健康成人と比較検討する。<br>• 重症の腎機能障害患者に対するダリドレキサント単回投与後の安全性及び忍容性を健康成人と比較検討する。 | | |
| 試験デザイン | 前向き、単施設、非盲検、単回投与、第 1 相試験 | | |
| 方法 | 試験期間はスクリーニングから試験終了（EOS）まで最長 12 日間であった。試験デザインを図 1.15-1 に示した。<br>スクリーニング期：<br>スクリーニング検査は、妊娠の可能性のある女性では治験薬投与前 7～9 日以内、男性及び妊娠の可能性のない女性では治験薬投与前 6～10 日以内に実施した。<br>治療及び観察期：<br>A 群（健康成人）：<br>健康成人の選択及び登録は、B 群の対応する被験者（下記参照）が EOS を完了した後に実施した。被験者は Day –1 の朝に治験実施医療機関に入り、一連の診察及び臨床検査を受けた。<br>Day 1 の 07:00～09:00 の間に被験者に空腹下でダリドレキサント 25 mg を単回経口投与し、その後 24 時間の観察期を実施した。<br>Day 2 に治験薬投与 24 時間後の PK 用の採血及び安全性評価を実施した後に、被験者は治験実施医療機関を退院した。被験者は、投与 36 及び 48 時間後の PK 用検体の採取処置のため、外来（Day 2 及び Day 3）で治験実施医療機関に再来院した。<br>B 群（重症の腎機能障害患者）：<br>重症の腎機能障害患者から投与を開始した。被験者は Day –1 の朝に治験実施医療機関に入り、一連の診察及び臨床検査を受けた。<br>Day 1 の 07:00～09:00 の間に被験者に空腹下でダリドレキサント 25 mg を単回経口投与し、その後 24 時間の観察期を実施した。<br>Day 2 に治験薬投与 24 時間後の PK 用の採血及び安全性評価を実施した後に、被験者は治験実施医療機関を退院した。被験者は、PK 用 | | |

| | |
|---|---|
| | 検体の採取処置のため、投与 36、48、60 及び 72 時間後の外来（Day 2～Day 4）で治験実施医療機関に再来院した。<br>治験終了：<br>B 群における EOS 時の検査は Day 4 の投与 72 時間後の PK 用検体の採取後に予定した。また、対応する健康成人では、Day 3 の投与 48 時間後の PK 用検体の採取後に予定した。<br>治験の終了は最終被験者の最終来院、すなわち最終被験者の EOS と定義した。<br>治療後の安全性フォローアップ期：<br>試験治療を受けたすべての被験者に、EOS 又は治験中止 30～40 日後に電話による以下の安全性フォローアップ期を実施した。<br>• EOS 時又は治験中止時に継続中の有害事象及び重篤な有害事象<br>• EOS 後又は治験中止後 30 日以内に発現した重篤な有害事象 |
| 被験者数 | 計画時：2 群で男女 16 例<br>• A 群：健康成人 8 例<br>• B 群：重症の腎機能障害患者 8 例<br>健康成人は、スクリーニング時の性別、年齢（± 10 歳）及び体重（± 15%）に基づき、各腎機能障害を有する患者に対応させた。<br>解析時：2 群で男女 15 例<br>• A 群：健康成人 7 例（男性 4 例、女性 3 例）<br>• B 群：重症の腎機能障害患者 8 例（男性 4 例、女性 4 例） |
| 選択基準 | 投与開始時点で以下の選択基準の要件をすべて満たす被験者を適格とした。<br>すべての被験者に対する全般的な基準<br>(1) 試験手順を実施する前に、現地の言語の同意説明文書に試験参加への同意を署名した者<br>(2) スクリーニング時に 18～85 歳の男女<br>(3) スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18～35 kg/m$^2$ かつ体重が 50 kg 以上の者<br>(4) 妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり、Day –1 の尿妊娠検査が陰性であること。失敗率が年間 1%未満の効果の高い避妊法［例：バリアー避妊法を併用したホルモン避妊薬、両側卵管閉塞術、パートナーの精管切除及び／又は禁欲（被験者の望ましい通常の生活スタイルであるとみなされる場合）］を（スクリーニング時から、試験全体及び治験薬最終投与後少なくとも 30 日間）一貫して正しく使用しなければならない。ホルモン避妊薬を使用する場合、治験薬投与開始の少なくとも 1 ヵ月前に開始しなければならない |

| | |
|---|---|
| | (5) 妊娠可能でない女性［閉経後（無月経が 12 ヵ月連続し、別の医学的原因がない場合で、卵胞刺激ホルモン検査で確認した場合と定義）、以前に両側卵管摘出術、両側卵管卵巣摘出術又は子宮摘出術を受けた、又は専門医が確認した早期卵巣機能不全、XY 遺伝子型、ターナー症候群、子宮形成不全］：避妊法は必要としない<br>(6) スクリーニング時及び Day –1 のアルコール呼気検査及び尿薬物検査が陰性の者<br>(7) スクリーニング時の血清ヒト免疫不全ウイルス検査が陰性の者<br>(8) 治験担当医師と被験者の理解できる言語で良好な意思疎通ができ、試験要件を理解し、従うことができる者<br><br>健康成人（A 群）での追加の基準<br>(9) 年齢で調整した Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス（$CL_{cr}$）で腎機能が正常と確認された者<br>• 50 歳以下の健康成人：80 mL／分以上<br>• 51～60 歳の健康成人：70 mL／分以上<br>• 61～85 歳の健康成人：60 mL／分以上<br>$CL_{cr}$ =［140 – 年齢（歳）］× 体重（kg）／72 × 血清クレアチニン（mg/dL）<br>（女性の場合：× 0.85）<br>(10)治験薬投与がスクリーニング後 10 日を超えた場合、Day –1 の $CL_{cr}$ 値がスクリーニング時の±25%である者<br>(11)スクリーニング時の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査が正常範囲から臨床的に意味のある程度に逸脱していない者<br>(12)スクリーニング時及び Day –1 の身体所見に臨床的に意味のある異常がない者<br>(13)各健康成人は、重症の腎機能障害患者 1 例と、スクリーニング時の年齢（±10 歳の差は許容される）、体重（±15%の差は許容される）及び性別に関して対応していなければならない<br>(14)スクリーニング時に、仰臥位で 5 分経過後に利き腕で測定した収縮期血圧が 100～140 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg 及び心拍数が 45～90 bpm の者<br>(15)スクリーニング時に、仰臥位で 5 分経過後に測定した 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に意味のある異常所見が認められなかった者<br><br>重症の腎機能障害患者（B 群）での追加の基準 |

| | |
|---|---|
| | (16)透析を受けておらず、Cockcroft-Gault 式による $CL_{cr}$ で重症の腎機能障害（30 mL／分未満）と確認された者<br>(17)治験薬投与がスクリーニング後 10 日を超えた場合、Day –1 の $CL_{cr}$ 値がスクリーニング時の±25%である者<br>(18)スクリーニング時の血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査が重症の腎機能障害と一致する者<br>(19)スクリーニング時及び Day –1 の身体所見に、本試験の目的の妨げとなるような臨床的に意味のある異常がない者（重症の腎機能障害と関連するものは除く）<br>(20)スクリーニング時に、仰臥位で 5 分経過後に利き腕で測定した収縮期血圧が 100～160 mmHg、拡張期血圧が 50～95 mmHg 及び心拍数が 45～100 bpm の者<br>(21)スクリーニング時に、仰臥位で 5 分経過後に測定した 12 誘導 ECG で臨床的に意味のある異常が認められなかった者（腎機能障害と関連するものは除く）<br>(22)併用療法がスクリーニング前 3 週間以上及び Day 1 までの間安定しており、治験実施中も安定することが予想される者 |
| 除外基準 | 投与開始時点で以下の除外基準の要件のいずれにも該当しない被験者を適格とした。<br>すべての被験者での基準<br>(1) 妊娠中又は授乳中の女性<br>(2) ダリドレキサント、同クラスの薬剤又は治験薬に含まれる添加剤に対し過敏症であることがわかっている者<br>(3) 天然ゴム、ラテックスに対し過敏症又はアレルギーであることがわかっている者<br>(4) 臨床的に意味のある失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往のある者<br>(5) いずれの腕でも静脈への穿刺が適切にできない者（例：静脈を探す、アクセスする又は穿刺することが困難である、穿刺中又は穿刺後に静脈が裂けやすい）<br>(6) スクリーニング前 1 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた、又はスクリーニング前 1 年以内に 5 つ以上の治験薬の試験に参加した者<br>(7) 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又は臨床上のエビデンスがある者。アルコール乱用は日常の摂取量が男性で 24 g／日、女性で 12 g／日を超えるものと定義する<br>(8) 腎臓及び／又は肝臓移植の既往のある者<br>(9) 治験実施医療機関での喫煙制限を守れない者 |

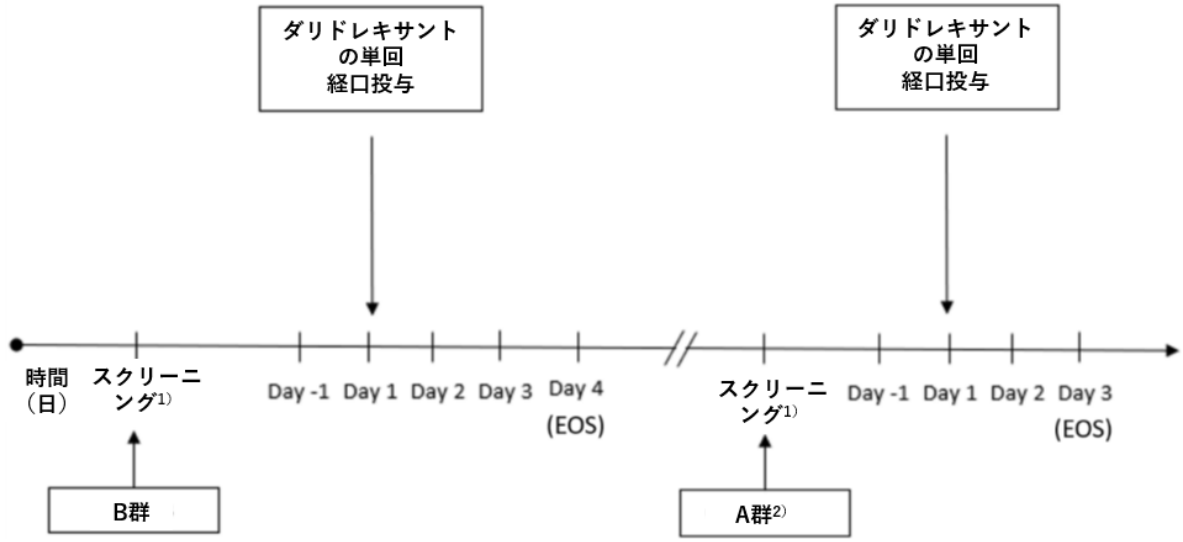
| | |
|---|---|
| | (10)肝臓がん、原発性胆汁性肝硬変又は種類を問わない胆汁うっ滞性疾患の者<br>(11)スクリーニング時の Modified Swiss Narcolepsy Scale の合計スコアが 0 未満あるいはナルコレプシー又はカタプレキシーの既往のある者<br>(12)スクリーニング時、過度にカフェインを摂取（1 日の摂取量が 800 mg 以上と定義）している者<br>(13)治験実施前の日常の喫煙量が巻きたばこで 1 日 15 本超の者<br>(14)ダリドレキサントの PK に影響を及ぼす可能性のある薬剤（中程度又は強力なチトクローム P4503A4 阻害剤又は誘導剤）を使用している者<br>(15)スクリーニング前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の失血のあった者<br>(16)スクリーニング時に血清肝炎検査が陽性の者（肝炎ワクチンを接種したもの又は過去に肝炎に罹患し回復したものを除く）<br>(17)スクリーニング前 4 週間以内に臨床的に意味のある疾患の症状がある者（例：細菌、ウイルス又は真菌感染）<br>(18)治験担当医師により、治験全体への参加や治験実施計画書規定の遵守に影響を与える可能性のある事情や状況を有すると判断された者<br>(19)スクリーニング時に法的無能力又は法的能力に限界がある者<br><br>健康成人（A 群）での追加の基準<br>(20)治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性がある、不安定な疾病の既往又は臨床上のエビデンスがある及び／又は外科的又は医学的状態を有する者（虫垂切除術、ヘルニア切開術及び胆のう切除術は許容される）<br>(21)スクリーニングから EOS までの間に何らかのクレアチンサプリメントを摂取する者<br>(22)アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限の 1.5 倍を超える者<br><br>重症の腎機能障害患者（B 群）での追加の基準<br>(23)透析が必要な終末期の腎疾患患者<br>(24)AST 及び ALT が正常範囲上限の 2.0 倍を超える者<br>(25)ヘモグロビン濃度が 9 g/dL 未満の者<br>(26)原疾患である腎疾患に関連するものを除き、呼吸器、消化管、心臓、血管、肝臓、内分泌、神経及び筋骨格系を含む器官系におい |

| | |
|---|---|
| | て、体の自由を奪う、入院が必要又は治験担当医師が本試験の組み入れに不適格と判断する正常からの臨床的に意味のある逸脱が認められた又は現在認められている者（虫垂切除術、ヘルニア切開術及び胆のう切除術は許容される）<br>(27)重症の腎動脈狭窄の既往のある者<br>(28)血清カリウム濃度が 6 mmol/L を超える者<br>(29)治療を要する不整脈、うっ血性心不全（New York Heart Association 分類が III 度又は IV 度）又は重大な狭窄性弁膜症など重度の心疾患を有する者<br>(30)スクリーニング前 3 ヵ月以内に心筋梗塞を発現した者<br>(31)スクリーニング前 6 ヵ月以内に、脳卒中（脳血管発作）又は脳に血液を供給する血管における臨床的に意味のある狭窄の徴候が認められた者<br>(32)不安定狭心症を有する者<br>(33)臨床的に意味のある出血性疾患の既往のある者。スクリーニング前 2 週間以内に胃腸管出血を発現した者<br>(34)厳格な水分制限（24 時間で 1.5 L 未満）を実施する者<br>(35)余命が 1 年未満の生命を脅かす疾患があることがわかっている者<br>(36)不安定糖尿病を有する者 |
| 被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | ダリドレキサントは顆粒を打錠しフィルムコーティングした力価 25 mg の速放性製剤として提供した。<br>ダリドレキサントを軽い朝食の約 3 時間前、被験者が座った姿勢で、水 240 mL とともに経口単回投与した。 |
| 対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | 該当なし |
| 評価基準 | PK<br>ダリドレキサントの血漿中薬物動態パラメータは、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より算出した。ダリドレキサントに対して以下の評価項目を検討した。<br>• 最高血漿中濃度（$C_{max}$）<br>• 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>• 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0-24}$）<br>• 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（$AUC_{0-t}$）<br>• 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（$AUC_{0-\infty}$） |

| | |
|---|---|
| | • 見かけの全身クリアランス（CL/F）<br>• 見かけの分布容積（$V_z$/F）<br>• 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）<br>• 投与 1 時間及び 3 時間後におけるダリドレキサントの血漿中全薬物濃度に対する遊離型薬物濃度比［$C_u$/C（%）］で示す血漿タンパク結合の程度<br>安全性<br>ダリドレキサント投与前の最終測定値をベースラインと定義した。<br>• 各測定時及び EOS 時におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）のベースラインからの変化量<br>• EOS 時における体重のベースラインからの変化量<br>• 各測定時及び EOS 時における ECG（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔、Fridericia 式で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量<br>• 各測定時及び EOS 時における臨床検査値のベースラインからの変化量<br>• EOS までに治験薬投与下で発現した ECG 異常<br>• EOS までに治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）<br>• EOS までの重篤な TEAE |
| 症例数の設定根拠 | 先験的に、本試験では正式な統計学的仮説は設定しなかった。本試験は探索的な試験のため、被験者数（2 群で被験者各 8 名）は規制ガイドライン及び経験的考察に基づいた。<br>腎機能障害患者（実験群）と健康成人（参照群）における $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ の比較には、精度推定手法を用いた。対数変換した $AUC_{0-\infty}$ の投与群内の標準偏差（SD）を 0.46 と仮定し（AC-078-103 試験に基づく）、各投与群での被験者数は 8 例とした場合、$AUC_{0-\infty}$において幾何平均の比（GMR）の 90%信頼区間（CI）の下限及び上限は、それぞれ観察された比の約–33%及び約+50%と推定された。観察された比が 1 の場合、90% CI は約 0.67～約 1.50 となる。対数変換した $C_{max}$ の投与群内の SD は 0.38 と仮定され（AC-078-103 試験に基づく）、観察された比が 1 近辺での 90% CI は約 0.72～約 1.40 となる。真の平均値の差の精度推定は、t 分布を基に算出した。 |
| 統計手法 | 解析対象集団<br>以下の 2 つの解析対象集団を定義した。<br>● All-treated set<br>All-treated set は試験治療を受けたすべての被験者で構成された。All-treated set は、人口統計学的特性、ベースラインの特性及び安全性変数（忍容性及び安全性評価項目）の解析に使用した。 |

| | |
|---|---|
| | ● Pharmacokinetic set<br>本解析対象集団は All-treated set のうち、ダリドレキサントの血漿中濃度が評価可能であり、PK の評価項目の評価に影響を与える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で構成された。<br><br>PK<br>薬物動態パラメータの解析には Pharmacokinetic set を用いた。<br>各測定時でのダリドレキサントの血漿中濃度は、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 を用いて投与群（A 群：健康成人、B 群：重症の腎機能障害患者）ごとに要約した。<br>薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。<br>• $C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$V_z$/F、$t_{1/2}$ 及び $C_u$/C を被験者番号ごとに一覧にし、投与群ごとに要約した。<br>• $C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$V_z$/F 及び $t_{1/2}$ を算術平均、幾何平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、算術平均及び幾何平均の変動係数（CV）及び 95% CI を用いて要約した。<br>（$T_{max}$ では幾何平均及びその 95% CI と CV は算出しなかった）<br>• 対数変換した $C_{max}$、$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$V_z$/F 及び $t_{1/2}$ を対数 SD とともに要約した。<br>• 投与 1 時間後及び 3 時間後の $C_u$/C を被験者番号ごとに一覧にし、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、CV 及び算術平均の 95% CI を用いて要約した。<br>実験群である重症の腎機能障害患者（B 群）及び参照群である健康成人（A 群）における $C_{max}$、$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$V_z$/F 及び $t_{1/2}$ の群間差を、GMR 及び 90% CI を用いて検討した。対数変換値は、投与群を固定効果及び被験者を変量効果とした混合効果モデルにより解析した。ダリドレキサントの $C_{max}$、$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$V_z$/F 及び $t_{1/2}$ の GMR 及びその 90% CI は、混合効果モデルの対応する逆対数変換の対比により算出した。<br>$T_{max}$ の群間差は差の中央値及び 90% CI を用いた Wilcoxon の符号順位検定により検討した。<br><br>安全性及び忍容性<br>安全性及び忍容性の評価項目を、投与群及び被験者番号ごとに一覧にし、記述的に要約した。解析には All-treated set を用いた。 |

図 1.15-1. 試験デザイン（ID-078-115 試験）




1) スクリーニングの評価は、妊娠の可能性のある女性では治験薬投与 7～9 日前に、男性及び妊娠の可能性のない女性では治験薬投与 6～10 日前に実施した。
2) 健康成人の選定及び登録は、B 群の対応する被験者が EOS を完了後に実施した。
EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.3.3.3 Figure 9-1 改変

## 1.15.2 試験の結果

### 1.15.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

#### 1.15.2.1.1 被験者の内訳

本試験には 15 例（男性 8 例、女性 7 例）が組み入れられ、全例に治験薬（ダリドレキサント 25 mg）が単回投与された（表 1.15-1）。

組み入れられた 15 例全例が計画どおり治験を完了、すなわち EOS 時来院を実施した。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響に伴い 2020 年 8 月 14 日に治験終了としたため、被験者番号 [redacted] に対応する健康成人は組み入れられなかった。

表 1.15-1. 被験者の内訳（ID-078-115 試験、All-treated set）

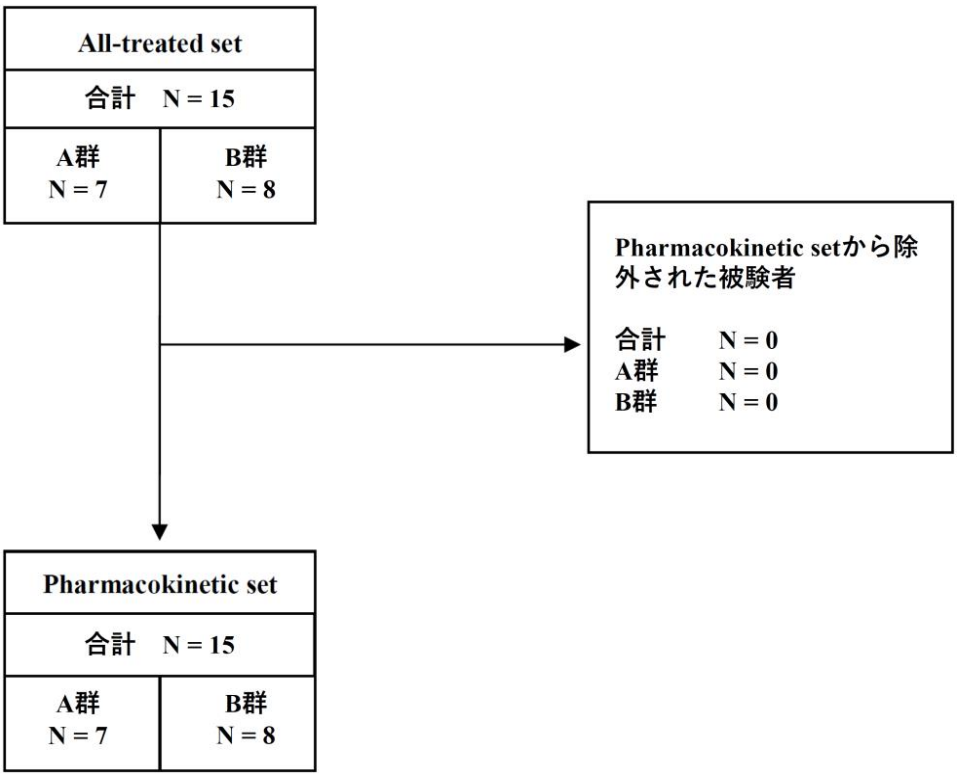
| | A 群<br>N = 7 | B 群<br>N = 8 |
|---|---|---|
| | n (%) | n (%) |
| 治験薬を投与された被験者 (ダリドレキサント 25 mg) | 7 (100) | 8 (100) |
| 治験を完了した被験者 | 7 (100) | 8 (100) |
| 治験を中止した被験者 | 0 | 0 |

A 群：健康成人、B 群：重症の腎機能障害患者
%：被験者の割合、N：各群の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.3.3.3 Table 10-1 改変

試験中に治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。そのため、解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

本試験に組み入れられたすべての被験者は、PK、安全性及び忍容性の評価が可能であった。治験実施計画書に従いすべての被験者が治験を完了したため、All-treated set 及び Pharmacokinetic set の 2 つの解析対象集団は同一であった（図 1.15-2 及び表 1.15-2）。

図 1.15-2. 解析対象集団（ID-078-115 試験）




A 群：健康成人、B 群：重症の腎機能障害患者
N：各解析対象集団の被験者数
出典：モジュール 5.3.3.3.3 Figure 10-1 改変

#### 1.15.2.1.2 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 1.15-2 に要約した。

A 群の健康成人は重症の腎機能障害患者（B 群、被験者番号[redacted]～[redacted]）と年齢、性別、体重及び身長が対応していた。COVID-19 の影響に伴い 2020 年 8 月 14 日に治験終了としたため、被験者番号[redacted]に対応する健康成人は組み入れられなかった。組み入れられた被験者のうち、女性は A 群の 42.8%（3/7 例）、B 群の 50%（4/8 例）、全体の 46.7%（7/15 例）であった。

表 1.15-2. 人口統計学的特性の記述統計量（ID-078-115 試験、All-treated set）

| パラメータ | 統計量 | A 群<br>N = 7 | B 群<br>N = 8 |
|---|---|---|---|
| 性別 | | | |
| 男性 | n (%) | 4 (57.1) | 4 (50.0) |
| 女性 | n (%) | 3 (42.9) | 4 (50.0) |
| 人種、白人 | n (%) | 7 (100) | 8 (100) |
| 年齢 (歳) | 平均値 (SD) | 63.0 (10.0) | 63.5 (13.3) |
| | 範囲 | 51 – 77 | 44 – 78 |
| 体重 [1)] (kg) | 平均値 (SD) | 70.5 (8.38) | 69.5 (6.19) |
| | 範囲 | 57.6 – 83.3 | 61.3 – 81.3 |
| 身長 (cm) | 平均値 (SD) | 171 (9.41) | 168 (10.5) |
| | 範囲 | 160 – 183 | 148 – 180 |
| BMI[1)] ($kg/m^2$) | 平均値 (SD) | 24.0 (2.06) | 24.7 (2.98) |
| | 範囲 | 21.2 – 26.4 | 21.0 – 28.5 |
| $CL_{cr}$[1)] (mL/min) | 平均値 (SD) | 89.0 (22.1) | 23.3 (5.24) |
| | 範囲 | 63.0 – 128 | 16.5 – 29.3 |

1) スクリーニング時に測定
A 群：健康成人、B 群：重症の腎機能障害患者
%：被験者の割合、BMI：体格指数、$CL_{cr}$：クレアチニンクリアランス、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 5.3.3.3.3 Table 10-2 改変

#### 1.15.2.1.3 既往症及び合併症

A 群（健康成人）の 3 例にそれぞれ胃炎、高コレステロール血症及び甲状腺機能低下症の既往が報告された。腎機能障害患者すべてでは、腎疾患に加え、ベースライン時に数種類の疾患が継続中であった。

B 群（重症の腎機能障害患者）の 8 例全例に、Day 1 時点で継続中の慢性腎臓病又は腎機能障害の病歴が認められた。ベースライン時に継続中であったその他の病歴は、高血圧（7/8 例）、高尿酸血症（4/8 例）及び糖尿病（3/8 例、うち 2 例が 2 型糖尿病、1 例が 1 型糖尿病）であった。

#### 1.15.2.1.4 前治療及び併用薬

A 群（健康成人）の 1 例に間欠性胃炎のためパントプラゾールが投与された（1.15.2.1.3 項を参照）。それ以外に A 群（健康成人）において、スクリーニング前 3 ヵ月以内の前治療は認められなかった。B 群（重症の腎機能障害患者）では、ダリドレキサント投与前 3 週間に投与を開始かつ中止した前治療薬は認められなかった。

腎疾患患者全例が、ベースライン時で原疾患及びその他の継続中の併存疾患の治療のために併用薬を投与していた。健康成人 1 例がベースライン時に併用薬（レボチロキシンナトリウム）を使用していた。

### 1.15.2.2 薬物動態

#### 1.15.2.2.1 ダリドレキサントの薬物動態における重症の腎機能障害の影響

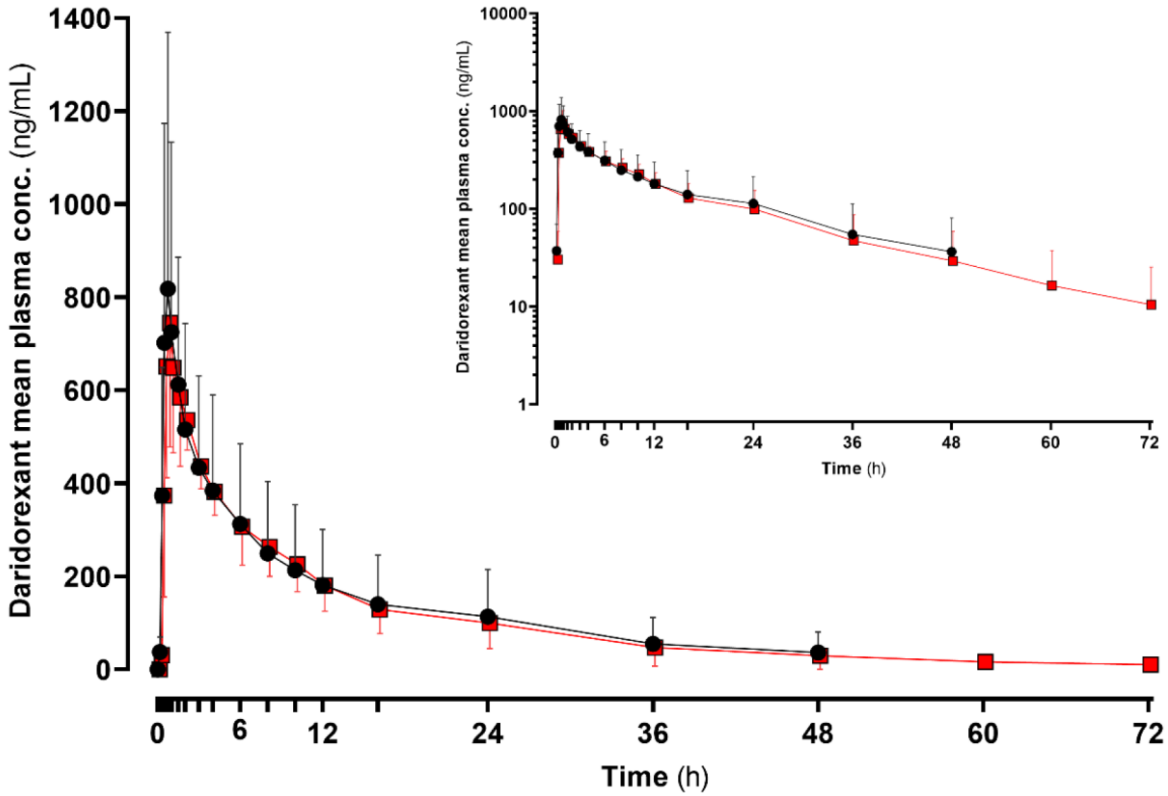
投与群ごとのダリドレキサントの平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 1.15-3（線形及び片対数目盛）、ダリドレキサントの主要な薬物動態パラメータの要約を表 1.15-3、健康成人におけるダリドレキサントの薬物動態に対する重症の腎機能障害の影響の探索を表 1.15-4 に示した。

A 群（健康成人）におけるダリドレキサントの血漿中濃度－時間プロファイルは、$C_{max}$ の幾何平均が 794 ng/mL（95% CI：445～1417）、$T_{max}$ の中央値が 0.75 時間（範囲：0.50～3.00 時間）であり、速やかな吸収及び体内動態で特徴づけられた。$AUC_{0-24}$ の幾何平均は 4804 ng·h/mL（95% CI：2496～9247）、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は 6223 ng·h/mL（95% CI：2780～13931）であった。A 群では 1 例の $AUC_{0-\infty}$ が 20,613 ng·h/mL であり、観察された $AUC_{0-\infty}$ のばらつきが予想より大きい原因となった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均は 11.4 時間（95% CI：7.6～17.1）、CL/F の幾何平均は 4.01 L/h（95% CI：1.79～8.99）、$V_z$/F の幾何平均は 65.9 L（95% CI：43.8～99.1）であった。

A 群（健康成人）と比較して、B 群（重症の腎機能障害患者）の $C_{max}$ の幾何平均は 6%低かった。$C_{max}$ の GMR は 0.94（90% CI：0.60～1.46）であった（表 1.15-3、表 1.15-4）。B 群の $T_{max}$ の中央値は A 群と視覚的に変わりがなく、差の中央値は–0.25 時間（90% CI：–0.75～0.25）であり、消失期についても B 群で変化がなかった（$t_{1/2}$ の GMR：0.99、90% CI：0.66～1.48）。

A 群（健康成人）と比較して、B 群（重症の腎機能障害患者）の $AUC_{0-24}$ の幾何平均は 1.15 倍（90% CI：0.72～1.83）、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は 1.16 倍（90% CI：0.63～2.12）に増加したが、CL/F は 13.0%（90% CI：0.47～1.59）、$V_z$/F は 15.0%（90% CI：0.64～1.15）減少した。

図 1.15-3. 健康成人（A 群、7 例）及び重症の腎機能障害患者（B 群、8 例）におけるダリドレキサントの平均（+/-SD）血漿中濃度－時間プロファイル（線形及び片対数目盛、ID-078-115 試験、Pharmacokinetic set）




●：健康成人（A 群、7 例）、■：重症の腎機能障害患者（B 群、8 例）
Daridorexant：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.3.3 Figure 11-1

表 1.15-3. 健康成人（A 群）及び重症の腎機能障害患者（B 群）におけるダリドレキサントの主要な薬物動態パラメータの要約（ID-078-115 試験、Pharmacokinetic set）

| パラメータ (単位) | 統計量 | A 群<br>N = 7 | B 群<br>N = 8 |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 幾何平均 | 794 | 744 |
| | 幾何平均の 95% CI | 445, 1417 | 573, 965 |
| $T_{max}$ (h) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 中央値 | 0.75 | 0.75 |
| | 最小値、最大値 | 0.50, 3.00 | 0.50, 1.50 |
| $AUC_{0-24}$ (ng·h/mL) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 幾何平均 | 4804 | 5505 |
| | 幾何平均の 95% CI | 2496, 9247 | 4488, 6753 |
| $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 幾何平均 | 5783 | 7000 |
| | 幾何平均の 95% CI | 2741, 12199 | 5136, 9541 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 幾何平均 | 6223 | 7192 |
| | 幾何平均の 95% CI | 2780, 13931 | 5138, 10068 |
| CL/F (L/h) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 幾何平均 | 4.01 | 3.48 |
| | 幾何平均の 95% CI | 1.79, 8.99 | 2.48, 4.87 |
| $V_z$/F (L) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 幾何平均 | 65.9 | 56.2 |
| | 幾何平均の 95% CI | 43.8, 99.1 | 49.1, 64.3 |
| $t_{1/2}$ (h) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 幾何平均 | 11.4 | 11.2 |
| | 幾何平均の 95% CI | 7.57, 17.1 | 7.74, 16.3 |
| 投与 1 時間後の $C_u$/C (%) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 算術平均 | 0.243 | 0.213 |
| | 算術平均の 95% CI | 0.138, 0.348 | 0.143, 0.282 |
| 投与 3 時間後の $C_u$/C (%) | n／欠測数 | 7/0 | 8/0 |
| | 算術平均 | 0.229 | 0.200 |
| | 算術平均の 95% CI | 0.101, 0.356 | 0.155, 0.245 |

A 群：健康成人、B 群：重症の腎機能障害患者
$AUC_{0-24}$：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、$AUC_{0-t}$：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、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、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、Vz/F：見かけの分布容積
出典：モジュール 5.3.3.3.3 Table 11-1 改変

表 1.15-4. 健康成人におけるダリドレキサントの薬物動態に対する重症の腎機能障害の影響の探索的解析（ID-078-115 試験、Pharmacokinetic set）

| パラメータ (単位) | 統計量 | Pharmacokinetic set<br>N = 15 |
|---|---|---|
| $C_{max}$ | n／欠測数 | 15/0 |
| | GMR (B 群／A 群) | 0.94 |
| | 比の 90% CI | 0.60, 1.46 |
| | p 値 | 0.7964 |
| $T_{max}$ (h) | n／欠測数 | 15/0 |
| | 中央値 (B 群 – A 群) | –0.25 |
| | 中央値の 90% CI | –0.75, 0.25 |
| | p 値 (Wilcoxon 検定) | > 0.9999 |
| $AUC_{0-24}$ | n／欠測数 | 15/0 |
| | GMR (B 群／A 群) | 1.15 |
| | 比の 90% CI | 0.72, 1.83 |
| | p 値 | 0.6169 |
| $AUC_{0-t}$ | n／欠測数 | 15/0 |
| | GMR (B 群／A 群) | 1.21 |
| | 比の 90% CI | 0.69, 2.12 |
| | p 値 | 0.5567 |
| $AUC_{0-\infty}$ | n／欠測数 | 15/0 |
| | GMR (B 群／A 群) | 1.16 |
| | 比の 90% CI | 0.63, 2.12 |
| | p 値 | 0.6794 |
| CL/F | n／欠測数 | 15/0 |
| | GMR (B 群／A 群) | 0.87 |
| | 比の 90% CI | 0.47, 1.59 |
| | p 値 | 0.6812 |
| $V_z/F$ | n／欠測数 | 15/0 |
| | GMR (B 群／A 群) | 0.85 |
| | 比の 90% CI | 0.64, 1.15 |
| | p 値 | 0.3574 |
| $t_{1/2}$ | n／欠測数 | 15/0 |
| | GMR (B 群／A 群) | 0.99 |
| | 比の 90% CI | 0.66, 1.48 |
| | p 値 | 0.9514 |

A 群：健康成人、B 群：重症の腎機能障害患者
$AUC_{0-24}$：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、$AUC_{0-t}$：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、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、GMR：幾何平均の比、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 5.3.3.3.3 Table 11-2 改変

#### 1.15.2.2.2 タンパク結合

健康成人と重症の腎機能障害患者の血漿タンパク結合濃度を比較するために、投与 1 時間及び 3 時間後に採取した血漿検体を用いてダリドレキサントの非結合型濃度及び総濃度を定量した。

いずれの測定時間でも、ダリドレキサントは血漿タンパクと強く結合した。治験薬投与 1 時間後の $C_u/C$ は、健康成人が 0.24%、重症の腎機能障害患者が 0.21%であった。治験薬投与 3 時間後の $C_u/C$ に変動はなく、A 群が 0.23%、B 群が 0.20%であった。平均値は 0.20～0.24%の範囲であり、両群で $C_u/C$ の差は認められなかった。

### 1.15.2.3 薬力学

該当なし。

### 1.15.2.4 安全性

#### 1.15.2.4.1 治験薬の曝露量

本試験では、治験実施計画書に従い Day 1 に A 群及び B 群のすべての被験者にダリドレキサント 25 mg が単回経口投与された。

#### 1.15.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

腎機能障害患者（B 群）では、心血管系の治療薬、抗糖尿病薬、抗血栓薬、抗痛風薬、利尿薬を含め、100%（8/8 例）の被験者に腎臓疾患及び関連する疾患を治療するために併用薬が使用された。A 群では 14.3%（1/7 例）に併用薬（レボチロキシンナトリウム）が使用された。

#### 1.15.2.4.3 有害事象

試験中に 40.0%（6/15 例）に 1 件以上の有害事象が報告され、各群での発現例数は 3 例であった。全体で 7 件の有害事象が報告された。詳細を表 1.15-5 に示した。発現した有害事象は 3 種類であり、いずれも軽度（6 例）又は中等度（1 例）であった。重度の有害事象は報告されなかった。

最も多く発現が認められた器官別大分類別の有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態［A 群 28.6%（2/7 例）、B 群 37.5%（3/8 例）］、胃腸障害［A 群 14.3%（1/7 例）］及び神経系障害［A 群 14.3%（1/7 例）］であった。

最も多く発現が認められた基本語別の有害事象は、疲労［A 群 28.6%（2/7 例）、B 群 37.5%（3/8 例）］であった。いずれも重症度は軽度であった。その他に、傾眠［A 群 14.3%（1/7 例）、重症度は中等度］及び口内乾燥［A 群 14.3%（1/7 例）、重症度は軽度］がそれぞれ 1 件報告された。いずれも EOS 時には後遺症もなく回復した。

いずれの有害事象も、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 1.15-5.基本語ごとの TEAE の概要（ID-078-115 試験、All-treated set）

| | A 群 N = 7 | | B 群 N = 8 | |
|---|---|---|---|---|
| 基本語 | 件数 | n (%) | 件数 | n (%) |
| 1 件以上の有害事象を発現した被験者 | | 3 (42.9) | | 3 (37.5) |
| 有害事象の件数 | 4 | | 3 | |
| 疲労 | 2 | 2 (28.6) | 3 | 3 (37.5) |
| 口内乾燥 | 1 | 1 (14.3) | 0 | 0 |
| 傾眠 | 1 | 1 (14.3) | 0 | 0 |

A 群：健康成人、B 群：重症の腎機能障害患者
%：被験者の割合、N：各群の被験者数、n：該当する被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 23.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.3.3 Table 12-1 改変

#### 1.15.2.4.4 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

本試験では、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認められなかった。有害事象の発現により試験治療及び治験を中止した被験者はいなかった。

#### 1.15.2.4.5 臨床検査

##### 1.15.2.4.5.1 血液学的検査

Day 2（投与 24 時間後）及び EOS 時の検査値をスクリーニング時の検査値と比較したとき、本試験中における血液学的検査の平均値はダリドレキサント投与による影響を受けないことが明らかになった。

ほとんどの被験者に正常範囲外の血液学的検査値が 1 回以上認められた。これらの検査結果は偶発的であり、治療に関連したパターンは検出されず、正常範囲外の血液学的検査値に関連した有害事象が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。

##### 1.15.2.4.5.2 血液生化学検査

Day 2（投与 24 時間後）及び EOS 時の検査値をスクリーニング時の検査値と比較したとき、本試験中における血液生化学検査の平均値はダリドレキサント投与による影響を受けないことが明らかになった。

治験実施計画書の要件により、重症の腎機能障害患者のすべての被験者のベースラインの $CL_{cr}$ 値はいずれも 30 mL／分未満であった。予想されたように、重症の腎機能障害患者のベースラインでのクレアチニン、尿素及び血液尿素窒素の平均値（いずれも正常範囲よりも高値）は、健康成人よりも高かった。

すべての被験者に正常範囲外の血液生化学検査値が 1 回以上認められた。これらの検査結果は偶発的であり、治療に関連したパターンは検出されず、正常範囲外の血液生化学検査値に関連した有害事象が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。

#### 1.15.2.4.5.3 心筋酵素及び凝固検査

Day 2（投与24時間後）及びEOS時の検査値をスクリーニング時の検査値と比較したとき、本試験中における心筋酵素値又は凝固検査値の平均値はダリドレキサント投与による影響を受けないことが明らかになった。

正常範囲外の心筋酵素値及び凝固検査値がそれぞれ腎機能障害患者の3例に認められ、健康成人の1例に正常範囲外の心筋酵素値が認められた。

これらの検査結果は偶発的であり、治療に関連したパターンは検出されず、正常範囲外の心筋酵素値及び凝固検査値に関連した有害事象が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。

#### 1.15.2.4.5.4 尿検査

電子症例報告書に臨床的に意味のある尿検査異常値の有害事象が記録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のある測定値はないと判断された。

### 1.15.2.4.6 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

#### 1.15.2.4.6.1 バイタルサイン

要約した表のレビューにより、規定の測定時点及びEOS時の検査値をベースライン時の検査値と比較したとき、本試験中における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値はダリドレキサント投与による影響を受けないことが明らかになった。

投与1.5時間後において、健康成人の2例に正常範囲外の収縮期血圧が認められた。これらの検査結果は偶発的であり、治療に関連したパターンは検出されず、正常範囲外のバイタルサインに関連した有害事象が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。

#### 1.15.2.4.6.2 体重及び体格指数

試験期間中に臨床的に意味のある体重又はBMIの変動が認められた被験者はいなかった。

#### 1.15.2.4.6.3 心電図

要約した表のレビューにより、特定の測定時点及びEOS時の検査値をベースライン時の検査値と比較したとき、本試験中におけるECGパラメータの平均値はダリドレキサント投与による影響を受けないことが明らかになった。

全体として、A群及びB群では治験薬投与下にECG異常の発現は認められなかった。

#### 1.15.2.4.6.4 身体所見

身体所見異常に関連した有害事象が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個々の身体所見異常は認められなかった。

### 1.15.3 結論

全体として、ダリドレキサントの PK は重症の腎機能障害患者と健康成人で類似していた。さらに、両群で観察された $C_u/C$ に差は認められなかった。

ダリドレキサント 25 mg を投与したときの忍容性は良好であった。すべての有害事象は一過性かつ重症度が軽度又は中等度であり、治療に関連したバイタルサイン、臨床検査及び ECG への影響が認められなかった。以上より、重症の腎機能障害患者と健康成人において、ダリドレキサント投与後に安全性で問題は認められなかった。

単回投与後の PK の結果から、重症の腎機能障害患者に対して、いずれの重症度の腎機能障害患者に対してもダリドレキサントを用量調整する必要なく投与することができることが確認された。

## 1.16 ID-078-116 試験（モジュール 5.3.3.1.3）

### 1.16.1 試験方法

| | | | |
|---|---|---|---|
| 治験の標題 | 日本人の健康高齢者及び非高齢者を対象としダリドレキサントの薬物動態、薬力学、安全性、忍容性を検討する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 1 相臨床試験 | | |
| 実施国 | 日本 | | |
| 治験期間 | 2019 年 9 月 24 日～2020 年 1 月 14 日 | 臨床試験の相 | 1 |
| 目的 | (1) 日本人健康高齢者（65～80 歳）におけるダリドレキサントの反復投与時の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を日本人健康非高齢者（20～50 歳）と比較し検討する<br>(2) 日本人健康高齢者及び非高齢者におけるダリドレキサントの反復投与時の安全性及び忍容性を検討する | | |
| 試験デザイン | 単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群、第 1 相臨床試験<br>治験期間は、スクリーニング時からフォローアップ期間 2 の終了までとした。<br>• スクリーニング期間：最大 23 日<br>• 入院期間：8 日<br>• 治験薬投与期間：4 日<br>• フォローアップ期間 1：3 日<br>• フォロ―アップ期間 2：30 日（+3 日）<br>• 総治験参加期間：64 日（最大） | | |
| 方法 | 本試験はスクリーニング期、試験期及び安全性フォローアップ期で構成された（図 1.16-1）。<br><br>スクリーニング期：<br>スクリーニング期間は最大 23 日とし、Day –24～Day –2 までをスクリーニング期間とした。<br>男性及び妊娠可能でない女性は、治験薬投与開始日の前 21 日（Day –21）から前々日（Day –2）まで、妊娠可能な女性は、治験薬投与開始日の前 24 日（Day –24）から Day –5 までに同意の取得、規定された検査及び選択除外基準の確認を行った。<br><br>試験期：<br>治験薬投与開始日を Day 1 とし、Day 1 から Day 4 までを治験薬投与期間とした。 | | |

| | |
|---|---|
| | 安全性フォローアップ期：<br>治験薬の最終投与の翌日（Day 5）から退院（Day 7）までをフォローアップ期間 1 とした。<br>フォローアップ期間 1 の観察は、Day 7 まで入院下にて実施し、退院をもって 試験終了（EOS）とした。退院から 30 日後（+3 日）に電話での安全性フォローアップをフォローアップ期間 2 とした。EOS の時点で継続していた有害事象及び治験中止（治験薬投与中止を含む）に至った有害事象の追跡を行った。また、EOS 以降の重篤な有害事象の発現及び妊娠可能な女性における妊娠の有無について調査を行った。<br><br>院内滞在期間：<br>投与開始日の前日（Day –1）から Day 7 まで入院した。ベースライン検査は、治験薬の初回投与前までに行った。また Day 1～Day 4 の朝に治験薬を投与し、規定された検査、観察を行った。また、Day 5～Day 7 は治験薬の投与はなく、規定された検査、観察を行った後 Day 7 に退院した（EOS）。 |
| 被験者数 | 本試験では、48 名の健康成人（非高齢者：24 名、高齢者：24 名）を対象とすることを計画した 。<br>本試験では 165 名から同意を取得し、このうち 48 名（非高齢者：24 名、高齢者：24 名）が 各用量群（10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボ）に 12 名（6 名の非高齢者及び 6 名の高齢者）ずつが割付けられた。<br>本試験では、48 例に治験薬が投与され、そのすべてが Safety set（SS）、Per protocol PK set（PPKS）及び Per protocol PD set（PPDS）の 3 つの解析対象集団のいずれにも含まれた。 |
| 選択基準 | 本試験では、健康な高齢者及び非高齢者を対象とし、以下のすべての基準に合致する被験者を選択した。<br>(1) 本試験で規定される手順が行われる前に、同意説明文書に文書にて同意したもの<br>(2) 同意取得時点で年齢が以下のもの<br>・非高齢者：20～50 歳<br>・高齢者：65～80 歳<br>(3) スクリーニング時、通常の睡眠が夜間であり、少なくとも 6 時間以上であるもの<br>(4) 妊娠可能な女性である場合、次の条件を満たすもの<br>– 血清妊娠検査が陰性であること（スクリーニング時）<br>– 尿妊娠検査が陰性であること（Day –1）<br>– スクリーニング期から少なくとも投与終了の 7 日後まで、定 |

| | |
|---|---|
| | められた避妊法による避妊に同意すること<br>なお、妊娠可能でない女性とは、閉経後の女性又は外科的不妊手術を受けたあるいは先天的に不妊である女性とする<br>(5) スクリーニング時の身体検査において明らかな異常のないもの<br>(6) スクリーニング時の BMI が、18.5～25.0 kg/m$^2$ であるもの<br>(7) スクリーニング時に、仰臥位にて 5 分経過した後に測定した血圧及び脈拍数が以下に該当するもの<br>【非高齢者】<br>収縮期血圧：90～145 mmHg<br>拡張期血圧：40～90 mmHg<br>脈拍数：40～100 回／分<br>【高齢者】<br>収縮期血圧：100～160 mmHg<br>拡張期血圧：50～95 mmHg<br>脈拍数：45～100 回／分<br>(8) スクリーニング時及び Day 1 に、仰臥位にて 5 分経過した後に実施した 12 誘導心電図にて、不整脈あるいは心不全の徴候等、臨床的に明らかな異常がみられないもの<br>(9) スクリーニング時の血液検査、血液生化学検査及び尿検査の結果が、臨床的に問題ないと判断される範囲のもの<br>(10) スクリーニング時の尿中薬物検査及び呼気アルコール検査の結果が陰性のもの<br>(11) 治験責任医師又は分担医師と十分なコミュニケーションがとれ、治験の実施において求められる事項を理解し遵守できるもの |
| 除外基準 | (1) 妊娠中又は授乳中の女性<br>(2) 本治験薬、治験薬と同クラスの薬剤又は治験薬に含まれる添加剤に対し過敏症であることがわかっているもの<br>(3) 天然ゴム、ラテックスに対し過敏症であることがわかっているもの<br>(4) 本治験薬の投与を受けたことのあるもの<br>(5) 失神、卒倒、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応に関連した既往のあるもの<br>(6) 左右どちらかの腕において静脈への穿刺が適切にできないもの（静脈の特定、アクセス、穿刺が困難、穿刺中又は穿刺後に静脈破裂の傾向のあるもの）<br>(7) スクリーニングの前 3 ヵ月以内に、他の治験薬の投与を受けたもの、あるいは 1 年以内に 3 つ以上の治験に参加したもの<br>(8) スクリーニングの前 3 年以内にアルコール依存症又は薬物依存症 |

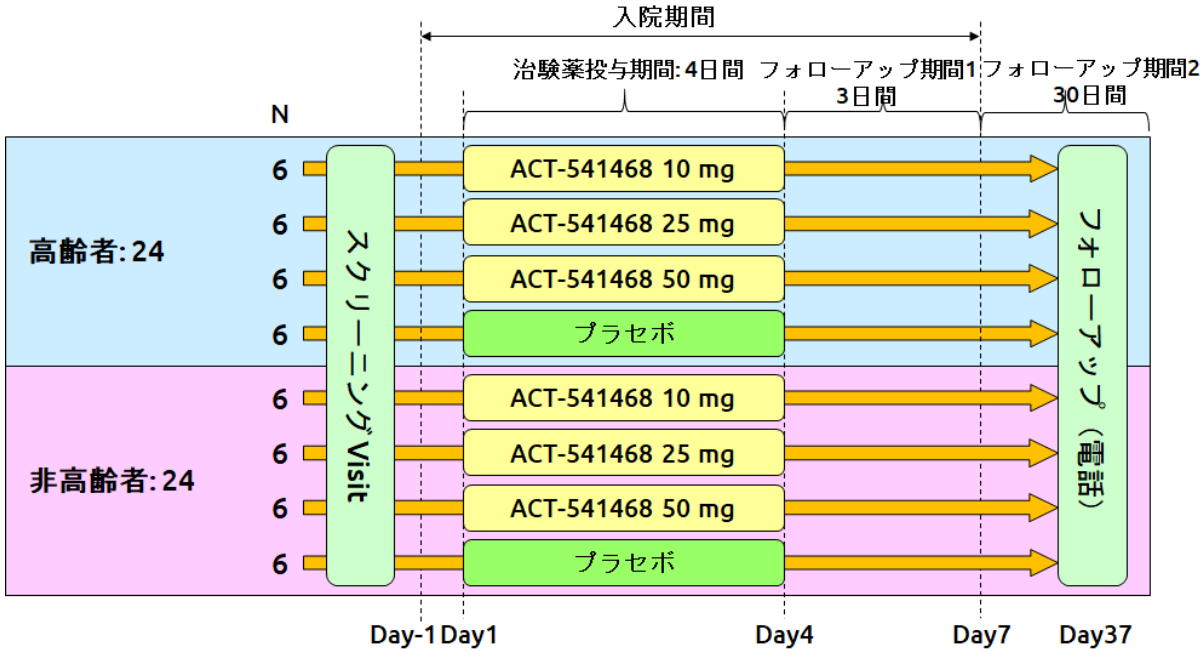
| | |
|---|---|
| | の既往（又は形跡）のあるもの<br>(9) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性のある、何らかの疾患の臨床的な形跡又は既往及び／又は外科的又は内科的徴候を有するもの（虫垂切除及びヘルニア切開術は許容されるが、胆のう切除術は除外）<br>(10)スクリーニング時、1 日のカフェインの摂取量が 800 mg 以上のもの<br>(11)スクリーニングの前 3 ヵ月間にニコチン摂取（喫煙、ニコチンパッチ、ニコチンガム、電子タバコ等を含む）したもの及び治験期間中（スクリーニングから EOS まで）ニコチン摂取をしないことができないもの<br>(12)スクリーニングの前 3 ヵ月（男性）、又は 4 ヵ月（女性）に、250 mL 以上の血液の喪失（献血、採血、出血）があったもの（女性における月経の出血を除く）<br>(13)スクリーニング時の肝炎血清検査が陽性のもの（肝炎ワクチンを接種したもの又は過去に肝炎に罹患し回復したものを除く）<br>(14)スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス血清検査が陽性のもの<br>(15)スクリーニング時に、修正版スイス発作性睡眠スコアアンケートの総スコアが 0 未満、あるいはナルコレプシー又はカタプレキシーの既往があるもの<br>(16)スクリーニング時のコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS、ベースライン評価）において、自殺念慮の項の 4 又は 5 で「はい」と回答したもの及び／又は自殺企図の既往のあるもの<br>(17)スクリーニングの前 2 ヵ月以内に、中枢神経作用薬の投与を受けたもの<br>(18)スクリーニングの前 2 週間以内に、チトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬／誘導薬（セントジョーンズワートを含む）の投与を受けたもの<br>(19)治験薬投与開始の前 2 週間以内に、処方薬あるいは一般薬などのすべての医薬品又はサプリメントの投与を受けたもの<br>＜高齢者のみの規定＞<br>中枢神経作用薬、CYP3A4 阻害薬／誘導薬（セントジョーンズワートを含む）を除く他の薬剤で、治験薬投与開始の前 2 週間以内に継続使用している薬剤の用法・用量が、スクリーニングの 2 ヵ月以上前から一定の場合、これらの薬剤を継続して使用することは許容される<br>(20)治験責任医師又は分担医師により、治験への参加や規定の遵守に影響を与える事情や状況を有すると判断されたもの。その他、治 |

| | |
|---|---|
| | 験責任医師又は分担医師が不適切と判断したもの |
| 被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | 被験薬：ダリドレキサント 10 mg 錠、ダリドレキサント 25 mg 錠、ダリドレキサント 50 mg 錠<br>用法・用量：1日1回、1錠毎朝、4日間連日経口投与する |
| 対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | 対照薬：ダリドレキサントプラセボ錠<br>用法・用量：1日1回、1錠毎朝、4日間連日経口投与する |
| 評価基準 | 薬物動態<br>ダリドレキサントの以下項目について評価した。これらは、血漿中濃度と時間のデータのノンコンパートメントモデルでの解析により得た。<br><br>Day 1<br>• 最高血漿中濃度（$C_{max}$）<br>• 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>• 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）<br>• 0時間から8時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0-8}$）<br>• 0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-24}$）<br>• 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（$AUC_{0-\infty}$）<br><br>Day 4<br>• $C_{max}$、$T_{max}$、$t_{1/2}$、$AUC_{0-8}$、$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-\infty}$<br>• 用量比例性<br>• $AUC_{0-24}$ に基づく累積係数（Day 4 / Day 1、AI）<br><br>薬力学<br>以下の項目のベースラインから各評価ポイントまでの変化<br>• Saccadic peak velocity<br>• 重心動揺<br>• Psychomotor Vigilance Task（P.V.T.）<br>• Bond & Lader の視覚的アナログ尺度<br>ベースライン：Day 1 の治験薬投与前に実施した最新のデータをベースラインとした<br><br>忍容性及び安全性<br>以下の項目について評価した。 |

| | |
|---|---|
| | • バイタルサイン、体重のベースラインから各測定ポイントまでの変化<br>• 12 誘導心電図のベースラインから各測定ポイントまでの変化<br>• 臨床検査値（尿検査を含む）のベースラインから各測定ポイントまでの変化<br>• EOS までの治験薬投与下で発現した心電図異常<br>• フォローアップ期間終了時までの治験薬投与下で発現した有害事象<br>• フォローアップ期間終了時までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象<br>• 治験薬投与中止に至った有害事象の発現<br>ベースライン：Day 1 の治験薬投与前に実施した最新のデータをベースラインとした |
| 症例数の設定根拠 | 本試験では、統計的仮説を定義していないため、それに基づいた症例数ではなく、実施可能で経験的に評価可能な症例数を考慮し設定した。 |
| 統計手法 | (1) 解析対象集団<br>All-treated set、SS<br>この解析集団は、無作為化割付けされ、治験薬を少なくとも一回投与されたすべての被験者で構成された。<br>PPKS<br>この解析集団は、All-treated set の被験者のうち、薬物動態評価項目での治験薬の評価に影響を与えるような治験実施計画書違反を起こしていない被験者で構成された。<br>PPDS<br>この解析集団は、All-treated set の被験者のうち、薬力学評価項目での治験薬の評価に影響を与えるような治験実施計画書違反を起こしていない被験者で構成された。<br><br>(2) 薬物動態評価項目の解析<br>PK 解析は、PPKS を用いた。<br>薬物動態評価項目は高齢者、非高齢者群に分けて、用量別に記述解析を行った。例数、算術平均、幾何平均、最大値、最小値、中央値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）、変動係数（CV）（%）、幾何 CV（CVln）（%）、算術平均及び幾何平均の 95%信頼区間（CI）を用いて要約をした（$T_{max}$ は幾何平均及びその 95% CI は算出しなかった）。<br>$AUC_{0-8}$、$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-\infty}$、$C_{max}$ 及び $t_{1/2}$ は対数変換後の SD も算出した。 |

| | |
|---|---|
| | 一方、AI は、Day 1 と Day 4 の $AUC_{0-24}$ を用いて算出し、算術平均、最大値、最小値、中央値、SD、SE などを用いて要約した。<br>さらに、用量比例性評価のために対数変換後の $AUC_{0-24}$ 及び $C_{max}$ を用いてべき乗モデルを用いて評価した。<br><br>(3) 薬力学項目の解析<br>PD 解析は、PPDS を用いた。<br>個々の PD データの高齢者群と非高齢者群、用量及び測定時刻別の一覧を作成した。各時点の PD 変数の絶対値及びベースラインからの変化量を、算術平均とその 95% CI、SD、SE、中央値及び最大最小を求めて作表した。<br>また、探索的評価として、薬力学評価指標それぞれに対して高齢者／非高齢者、用量、測定時期及び高齢者／非高齢者と用量、高齢者／非高齢者と測定時期、用量と測定時期の交互作用項を固定効果、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、線形混合モデルを用いて解析した。<br>薬力学評価指標の比較には 95% CI を用い、それぞれの平均値は、最小二乗平均を用いた。<br><br>(4) 安全性、忍容性及びその他のデータ解析<br>安全性評価は割付けられた治験薬が一度でも投与されたすべての被験者で構成される SS を用いて行った。<br>安全性及び忍容性データは、記述統計量を用いて要約した。<br><br>(5) 中間解析<br>本試験では中間解析は実施しなかった。 |

図 1.16-1. 試験デザイン（ID-078-116 試験）




ACT-541468：ダリドレキサント、N：被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 9-1

## 1.16.2 試験の結果

### 1.16.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

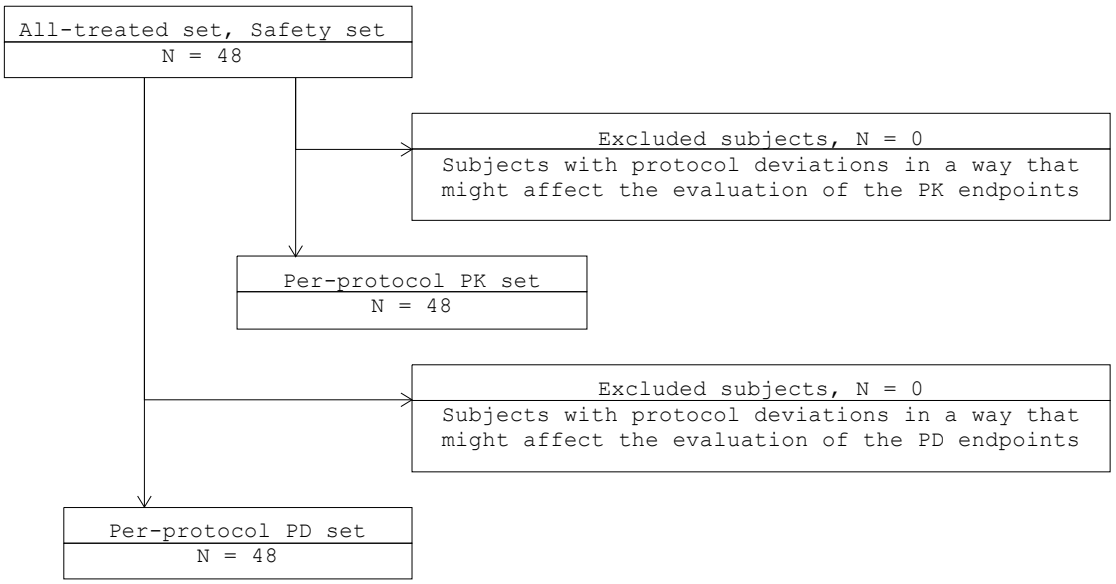
#### 1.16.2.1.1 被験者の内訳

本試験では 165 名から同意を取得し、48 名（非高齢者 24 名、高齢者 24 名）の被験者が無作為に、プラセボ又はダリドレキサントの 10 mg、25 mg、50 mg いずれかの群に割付けられ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた（表 1.16-1）。1 名の高齢被験者は 2 日間の投与を受けた後、3 日目の治験薬投与前に有害事象（頭位性回転性めまい）の発現により治験責任医師判断にて治験薬の投与を中止した。

早期中止例を含め、すべての症例が SS、PPKS 及び PPDS の 3 つの解析対象集団のいずれにも含まれた（図 1.16-2）。

本試験において、早期中止による被験者の補充は行わなかった（図 1.16-2 を参照）。

図 1.16-2. 被験者の内訳（ID-078-116 試験）




N：被験者数、PD：薬力学、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 10-1

表 1.16-1. 被験者の内訳（ID-078-116 試験）

| | ダリドレキサント 10 mg n (%) | ダリドレキサント 25 mg n (%) | ダリドレキサント 50 mg n (%) | Placebo n (%) | Total n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall | | | | | |
| Subjects informed consent | | | | | 165 |
| Subjects screened | | | | | 149 |
| Subjects randomized | 12 | 12 | 12 | 12 | 48 |
| Subjects who received at least one study treatment | 12 (100) | 12 (100) | 12 (100) | 12 (100) | 48 (100) |
| Subjects who completed the treatment period | 12 (100) | 11 (91.7) | 12 (100) | 12 (100) | 47 (97.9) |
| Subjects who completed the follow-up period | 12 (100) | 12 (100) | 12 (100) | 12 (100) | 48 (100) |
| Age group: Non-elderly | | | | | |
| Subjects informed consent | | | | | 76 |
| Subjects screened | | | | | 71 |
| Subjects randomized | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Subjects who received at least one study treatment | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 24 (100) |
| Subjects who completed the treatment period | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 24 (100) |
| Subjects who completed the follow-up period | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 24 (100) |
| Age group: Elderly | | | | | |
| Subjects informed consent | | | | | 89 |
| Subjects screened | | | | | 78 |
| Subjects randomized | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Subjects who received at least one study treatment | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 24 (100) |
| Subjects who completed the treatment period | 6 (100) | 5 (83.3) | 6 (100) | 6 (100) | 23 (95.8) |
| Subjects who completed the follow-up period | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 24 (100) |

n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 10-1 改変

### 1.16.2.1.2 解析対象集団

本試験に組み入れた被験者は、早期に投与を中止した 1 例を含め、すべてが薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価可能であった。したがって、すべての症例が SS、PPKS 及び PPDS の 3 つの解析対象集団のいずれにも含まれた（図 1.16-2）。

### 1.16.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SS における人口統計学的特性を、全体（表 1.16-2）、非高齢者（表 1.16-3）、高齢者（表 1.16-4）

でそれぞれ投与群別に要約した。

本試験では、PPKS 及び PPDS から除外した被験者はいなかったため、これらの集団における人口統計学的特性は SS と同一である。

非高齢者及び高齢者ともそれぞれ 24 名の男女の内訳は 12 名ずつであった。また、平均年齢は、非高齢者、高齢者でそれぞれ 26.9 歳及び 69.7 歳であった。

**表 1.16-2. 人口統計学的特性の記述統計量（全体）（ID-078-116 試験、Safety set）**

| | ダリドレキサント 10 mg N = 12 | ダリドレキサント 25 mg N = 12 | ダリドレキサント 50 mg N = 12 | Placebo N = 12 | Total N = 48 |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall | | | | | |
| Sex [n (%)] | | | | | |
| Female | 7 (58.3) | 7 (58.3) | 5 (41.7) | 5 (41.7) | 24 (50.0) |
| Male | 5 (41.7) | 5 (41.7) | 7 (58.3) | 7 (58.3) | 24 (50.0) |
| Age (years) | | | | | |
| n | 12 | 12 | 12 | 12 | 48 |
| Mean | 48.3 | 47.6 | 49.9 | 47.4 | 48.3 |
| SD | 25.15 | 24.05 | 21.73 | 20.85 | 22.29 |
| Median | 53.0 | 50.0 | 55.0 | 50.0 | 55.0 |
| Min, Max | 21, 78 | 20, 72 | 21, 74 | 21, 72 | 20, 78 |
| Body Weight (kg) | | | | | |
| n | 12 | 12 | 12 | 12 | 48 |
| Mean | 56.13 | 54.28 | 60.92 | 56.88 | 57.05 |
| SD | 6.976 | 6.272 | 7.693 | 7.060 | 7.220 |
| Median | 57.10 | 55.35 | 61.10 | 56.15 | 57.00 |
| Min, Max | 43.5, 67.3 | 42.8, 64.4 | 48.2, 73.4 | 47.0, 72.0 | 42.8, 73.4 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 12 | 12 | 12 | 12 | 48 |
| Mean | 161.45 | 159.15 | 163.78 | 162.44 | 161.70 |
| SD | 7.687 | 9.151 | 8.424 | 8.564 | 8.374 |
| Median | 161.30 | 157.50 | 162.60 | 164.50 | 160.55 |
| Min, Max | 149.7, 174.3 | 145.1, 175.1 | 148.2, 177.7 | 150.4, 173.2 | 145.1, 177.7 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| n | 12 | 12 | 12 | 12 | 48 |
| Mean | 21.49 | 21.43 | 22.64 | 21.55 | 21.78 |
| SD | 1.896 | 1.849 | 1.512 | 1.861 | 1.801 |
| Median | 21.70 | 21.30 | 23.05 | 21.40 | 21.80 |
| Min, Max | 18.7, 24.7 | 19.2, 24.9 | 19.5, 24.5 | 19.2, 24.9 | 18.7, 24.9 |

BMI：体格指数、N：被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 10-2 改変

表 1.16-3. 人口統計学的特性の記述統計量（非高齢者）（ID-078-116 試験、Safety set）

| | ダリドレキサント 10 mg N = 6 | ダリドレキサント 25 mg N = 6 | ダリドレキサント 50 mg N = 6 | Placebo N = 6 | Total N = 24 |
|---|---|---|---|---|---|
| Age group: Non-elderly | | | | | |
| Sex [n (%)] | | | | | |
| Female | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 12 (50.0) |
| Male | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 12 (50.0) |
| Age (years) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 24.7 | 25.0 | 30.2 | 27.8 | 26.9 |
| SD | 6.56 | 6.60 | 9.58 | 5.34 | 7.09 |
| Median | 22.0 | 21.0 | 28.0 | 27.0 | 23.5 |
| Min, Max | 21, 38 | 20, 34 | 21, 45 | 21, 35 | 20, 45 |
| Body Weight (kg) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 53.68 | 55.10 | 63.15 | 57.87 | 57.45 |
| SD | 6.898 | 6.871 | 9.214 | 8.946 | 8.374 |
| Median | 56.15 | 56.35 | 63.45 | 55.20 | 57.15 |
| Min, Max | 43.5, 61.0 | 45.3, 64.4 | 48.2, 73.4 | 47.0, 72.0 | 43.5, 73.4 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 163.47 | 160.20 | 168.90 | 164.45 | 164.25 |
| SD | 8.477 | 11.384 | 7.853 | 8.638 | 9.139 |
| Median | 164.00 | 158.05 | 169.25 | 167.30 | 166.45 |
| Min, Max | 151.2, 174.3 | 145.1, 175.1 | 157.2, 177.7 | 151.6, 173.2 | 145.1, 177.7 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 20.00 | 21.45 | 22.00 | 21.32 | 21.19 |
| SD | 1.105 | 1.285 | 1.420 | 1.856 | 1.541 |
| Median | 20.05 | 21.30 | 22.40 | 21.00 | 21.25 |
| Min, Max | 18.7, 21.8 | 19.6, 23.5 | 19.5, 23.2 | 19.2, 24.6 | 18.7, 24.6 |

BMI：体格指数、N：被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 10-3 改変

表 1.16-4. 人口統計学的特性の記述統計量（高齢者）（ID-078-116 試験、Safety set）

| | ダリドレキサント 10 mg N = 6 | ダリドレキサント 25 mg N = 6 | ダリドレキサント 50 mg N = 6 | Placebo N = 6 | Total N = 24 |
|---|---|---|---|---|---|
| Age group: Elderly | | | | | |
| Sex [n (%)] | | | | | |
| Female | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 12 (50.0) |
| Male | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 12 (50.0) |
| Age (years) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 71.8 | 70.2 | 69.7 | 67.0 | 69.7 |
| SD | 3.76 | 2.23 | 3.27 | 2.76 | 3.36 |
| Median | 72.0 | 70.5 | 70.0 | 66.0 | 70.0 |
| Min, Max | 68, 78 | 66, 72 | 65, 74 | 65, 72 | 65, 78 |
| Body Weight (kg) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 58.57 | 53.45 | 58.68 | 55.88 | 56.65 |
| SD | 6.721 | 6.141 | 5.774 | 5.222 | 6.005 |
| Median | 58.65 | 55.25 | 60.40 | 56.80 | 57.00 |
| Min, Max | 48.3, 67.3 | 42.8, 60.3 | 50.5, 66.0 | 47.8, 62.6 | 42.8, 67.3 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 159.43 | 158.10 | 158.65 | 160.43 | 159.15 |
| SD | 6.955 | 7.209 | 5.605 | 8.778 | 6.797 |
| Median | 161.30 | 156.50 | 160.45 | 158.60 | 160.10 |
| Min, Max | 149.7, 166.9 | 148.8, 170.6 | 148.2, 164.2 | 150.4, 171.7 | 148.2, 171.7 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 22.98 | 21.40 | 23.28 | 21.78 | 22.36 |
| SD | 1.162 | 2.423 | 1.423 | 2.010 | 1.881 |
| Median | 23.10 | 20.85 | 23.50 | 21.60 | 22.95 |
| Min, Max | 21.6, 24.7 | 19.2, 24.9 | 20.7, 24.5 | 19.4, 24.9 | 19.2, 24.9 |

BMI：体格指数、N：被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 10-4 改変

### 1.16.2.1.4 既往症及び合併症

いずれの被験者にも合併している慢性又は進行中の急性疾患は記録されなかった。一部の被験者において既往症が記録されていた。しかし、本試験への適格性に影響する異常はなく、本試験参加への同意時点で継続しているものはなかった。

### 1.16.2.1.5 前治療及び併用療法

いずれの被験者においても、スクリーニングの前 3 ヵ月以内の前治療はなく、ベースライン時に継続していた併用療法もなかった（1.16.2.4.2 項参照）。

### 1.16.2.2 薬物動態

#### 1.16.2.2.1 血漿中濃度

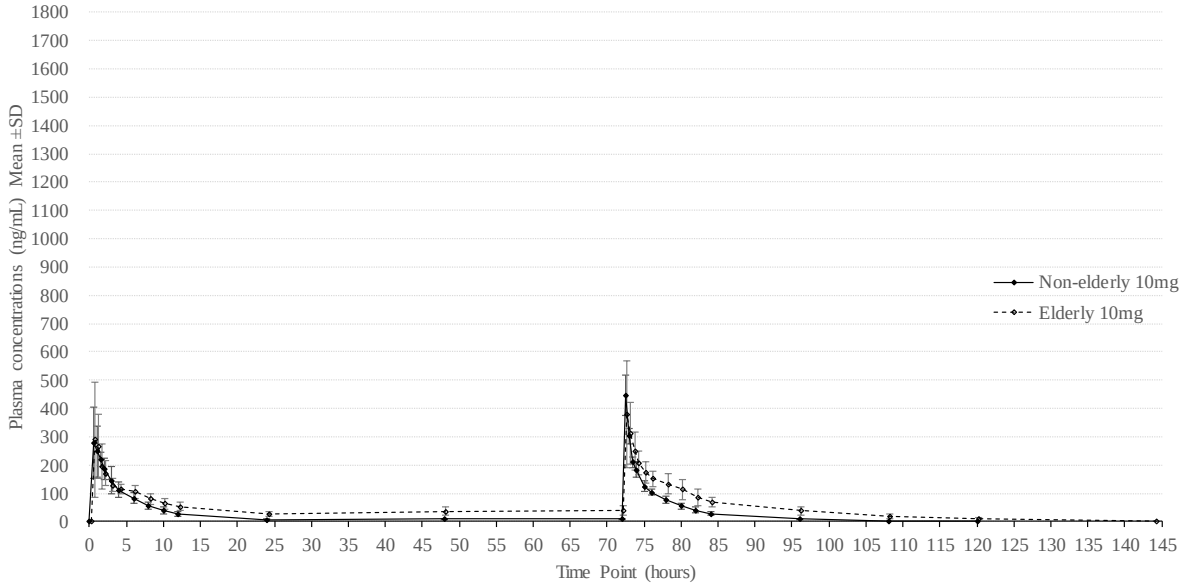
年齢群別のダリドレキサントの平均血漿中濃度の推移を用量ごとに図 1.16-3（10 mg）、図 1.16-4（25 mg）、図 1.16-5（50 mg）に示した（いずれも算術目盛）。

1 日目の投与では、いずれの用量、年齢群においてもダリドレキサントの平均血漿中濃度は、投与後速やかに上昇し、1.5 時間以内に $C_{max}$ を示した。

4 日目の投与においても、いずれの用量、年齢群においてもダリドレキサントの平均血漿中濃度は、投与後速やかに上昇し、1.5 時間以内に $C_{max}$ を示した。

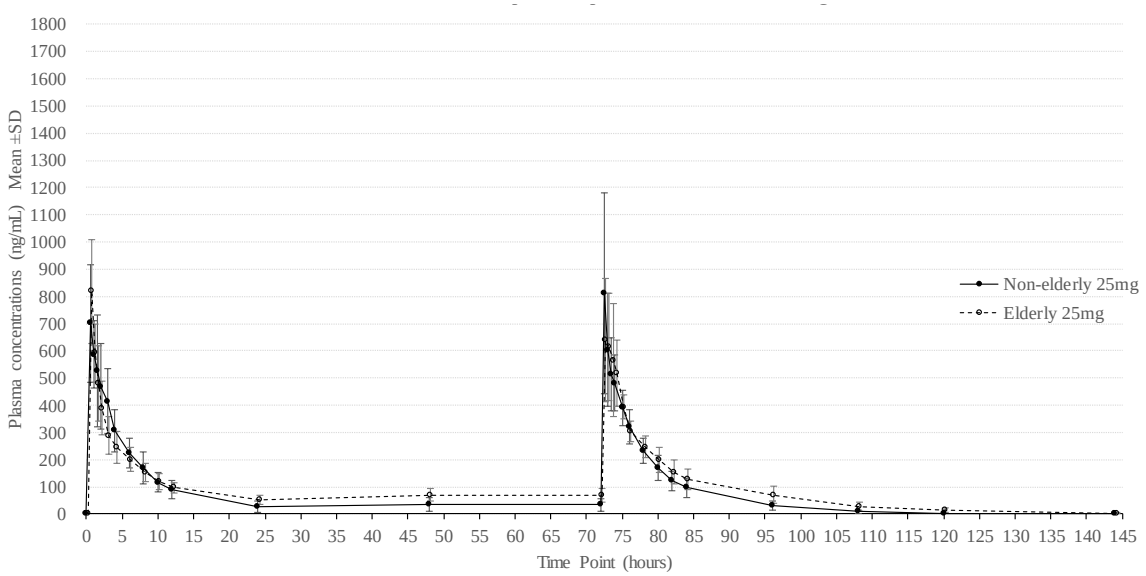
1 日目、4 日目のいずれの用量の投与後においてもダリドレキサントの平均血漿中濃度は、高齢者と非高齢者で類似した推移を示した。

図 1.16-3. 年齢群別投与量別のダリドレキサントの各測定ポイントでの血漿中濃度の推移
（10 mg、ID-078-116 試験、Per protocol PK set）



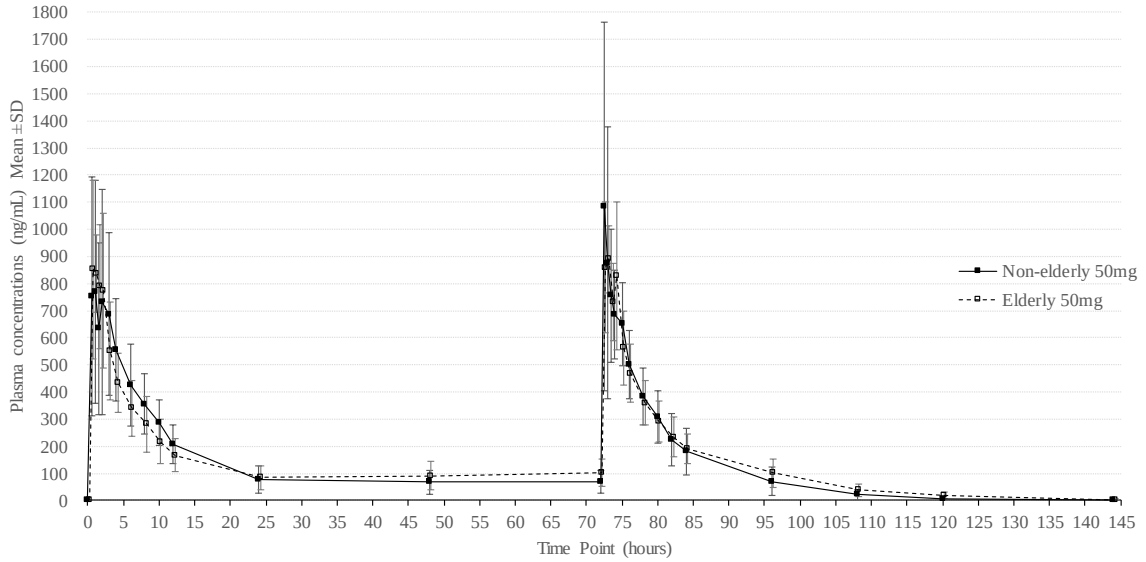

PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-1

図 1.16-4. 年齢群別投与量別のダリドレキサントの各測定ポイントでの血漿中濃度の推移
（25 mg、ID-078-116 試験、Per protocol PK set）




PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-2

図 1.16-5. 年齢群別投与量別のダリドレキサントの各測定ポイントでの血漿中濃度の推移
（50 mg、ID-078-116 試験、Per protocol PK set）




PK：薬物動態、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-3

血漿中ダリドレキサントの主な薬物動態パラメータを表 1.16-5（全例）、表 1.16-6（非高齢者）、表 1.16-7（高齢者）に示した。

ダリドレキサントの10～50 mg投与後の薬物動態パラメータの平均は、$T_{max}$は非高齢者の1日目で1.00～1.42時間、4日目で0.50～1.00時間、高齢者の1日目で0.58～1.00時間、4日目で0.75～1.25時間であり、非高齢者と高齢者及び1日目と4日目で類似していた。$t_{1/2}$は非高齢者の1日目で5.55～6.92時間、4日目で5.79～6.60時間、高齢者の1日目で9.73～11.66時間、4日目で8.87～11.00時間であり、いずれの年齢群においても1日目と4日目で類似していたが、いずれの投与量においても非高齢者より高齢者の$t_{1/2}$が長かった。

$C_{max}$、$AUC_{0-24}$は、用量依存的な増加を示し、非高齢者と高齢者では類似していた。$AUC_{0-24}$を用いた1日目に対する4日目のAIは、非高齢者で0.97～1.06、高齢者で1.10～1.34であった。

表 1.16-5. 投与 1 日目及び 4 日目のダリドレキサントの主な薬物動態パラメータ（全例、ID-078-116 試験、Per protocol PK set）

| | | ダリドレキサント 10 mg N = 12 | ダリドレキサント 25 mg N = 12 | ダリドレキサント 50 mg N = 12 |
|---|---|---|---|---|
| Overall | | | | |
| $T_{max}$ (h) | Day 1 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| | Mean | 1.04 | 0.79 | 1.21 |
| | 95% CI | (0.56, 1.52) | (0.33, 1.25) | (0.60, 1.82) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 12 | 11 | 12 |
| | Mean | 0.63 | 0.91 | 1.13 |
| | 95% CI | (0.43, 0.82) | (0.49, 1.33) | (0.62, 1.63) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| | Mean | 327.75 | 779.75 | 1001.17 |
| | 95% CI | (250.17, 405.33) | (672.31, 887.19) | (812.82, 1189.51) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 12 | 11 | 12 |
| | Mean | 428.00 | 787.91 | 1148.17 |
| | 95% CI | (351.34, 504.66) | (614.99, 960.83) | (885.68, 1410.65) |
| $AUC_{0-8}$ (ng·h/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| | Mean | 1072.44 | 2600.06 | 4171.01 |
| | 95% CI | (957.76, 1187.12) | (2243.67, 2956.46) | (3306.88, 5035.15) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 12 | 11 | 12 |
| | Mean | 1263.89 | 2848.80 | 4266.25 |
| | 95% CI | (1109.60, 1418.18) | (2524.94, 3172.66) | (3730.38, 4802.13) |
| $AUC_{0-24}$ (ng·h/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| | Mean | 1621.02 | 3872.82 | 6771.20 |
| | 95% CI | (1388.79, 1853.25) | (3309.29, 4436.35) | (5362.13, 8180.28) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 12 | 11 | 12 |
| | Mean | 1959.90 | 4370.04 | 6832.30 |
| | 95% CI | (1574.09, 2345.71) | (3741.73, 4998.36) | (5692.96, 7971.65) |
| $t_{1/2}$ (h) | Day 1 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| | Mean | 8.26 | 8.91 | 8.32 |
| | 95% CI | (6.31, 10.20) | (6.54, 11.29) | (6.89, 9.76) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 12 | 11 | 12 |
| | Mean | 8.39 | 7.95 | 7.73 |
| | 95% CI | (6.42, 10.36) | (6.34, 9.57) | (6.37, 9.10) |
| AI | Day 4 / Day 1 | | | |
| | n | 12 | 11 | 12 |
| | Mean | 1.20 | 1.11 | 1.04 |

AI：累積係数、$AUC_{0-8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、$C_{max}$：最高血漿中濃度、N：各群の被験者数、n：利用可能な測定値のある被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、$T_{max}$：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 11-1 改変

表 1.16-6. 投与 1 日目及び 4 日目のダリドレキサントの主な薬物動態パラメータ（非高齢者、ID-078-116 試験、Per protocol PK set）

| | | ダリドレキサント 10 mg N = 6 | ダリドレキサント 25 mg N = 6 | ダリドレキサント 50 mg N = 6 |
|---|---|---|---|---|
| Age group: Non-elderly | | | | |
| $T_{max}$ (h) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1.08 | 1.00 | 1.42 |
| | 95% CI | (0.06, 2.10) | (–0.05, 2.05) | (0.11, 2.72) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 0.50 | 0.75 | 1.00 |
| | 95% CI | (-, -) | (0.11, 1.39) | (–0.05, 2.05) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 314.67 | 735.33 | 943.50 |
| | 95% CI | (242.26, 387.08) | (566.54, 904.13) | (532.52, 1354.48) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 447.33 | 867.67 | 1262.17 |
| | 95% CI | (372.29, 522.38) | (597.41, 1137.92) | (674.93, 1849.40) |
| $AUC_{0-8}$ (ng·h/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1049.56 | 2750.13 | 4357.17 |
| | 95% CI | (912.46, 1186.65) | (2094.75, 3405.50) | (2543.11, 6171.22) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1109.90 | 2840.93 | 4367.13 |
| | 95% CI | (1013.47, 1206.33) | (2313.96, 3367.90) | (3316.18, 5418.07) |
| $AUC_{0-24}$ (ng·h/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1418.57 | 3927.03 | 7184.92 |
| | 95% CI | (1216.55, 1620.59) | (2804.25, 5049.80) | (4446.23, 9923.60) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1496.20 | 4114.05 | 6804.36 |
| | 95% CI | (1331.23, 1661.17) | (3185.29, 5042.81) | (4605.58, 9003.14) |
| $t_{1/2}$ (h) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 5.55 | 6.16 | 6.92 |
| | 95% CI | (4.22, 6.88) | (4.24, 8.08) | (5.30, 8.53) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 5.79 | 6.42 | 6.60 |
| | 95% CI | (4.91, 6.66) | (5.18, 7.65) | (4.48, 8.71) |
| AI | Day 4 / Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1.06 | 1.06 | 0.97 |

AI：累積係数、$AUC_{0-8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、$C_{max}$：最高血漿中濃度、N：各群の被験者数、n：利用可能な測定値のある被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、$T_{max}$：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 11-2 改変

表 1.16-7. 投与 1 日目及び 4 日目のダリドレキサントの主な薬物動態パラメータ（高齢者、ID-078-116 試験、Per protocol PK set）

| | | ダリドレキサント 10 mg N = 6 | ダリドレキサント 25 mg N = 6 | ダリドレキサント 50 mg N = 6 |
|---|---|---|---|---|
| Age group: Elderly | | | | |
| $T_{max}$ (h) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1.00 | 0.58 | 1.00 |
| | 95% CI | (0.43, 1.57) | (0.37, 0.80) | (0.34, 1.66) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 5 | 6 |
| | Mean | 0.75 | 1.10 | 1.25 |
| | 95% CI | (0.31, 1.19) | (0.29, 1.91) | (0.61, 1.89) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 340.83 | 824.17 | 1058.83 |
| | 95% CI | (166.41, 515.26) | (635.54, 1012.79) | (871.16, 1246.51) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 5 | 6 |
| | Mean | 408.67 | 692.20 | 1034.17 |
| | 95% CI | (239.41, 577.93) | (383.68, 1000.72) | (848.91, 1219.42) |
| $AUC_{0-8}$ (ng·h/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1095.33 | 2450.00 | 3984.86 |
| | 95% CI | (852.94, 1337.72) | (1927.23, 2972.77) | (2936.35, 5033.37) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 5 | 6 |
| | Mean | 1417.88 | 2858.24 | 4165.38 |
| | 95% CI | (1151.62, 1684.14) | (2218.34, 3498.14) | (3395.90, 4934.87) |
| $AUC_{0-24}$ (ng·h/mL) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1823.47 | 3818.61 | 6357.49 |
| | 95% CI | (1405.68, 2241.26) | (3020.12, 4617.09) | (4366.59, 8348.39) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 5 | 6 |
| | Mean | 2423.60 | 4677.24 | 6860.25 |
| | 95% CI | (1877.87, 2969.33) | (3440.89, 5913.59) | (5141.44, 8579.06) |
| $t_{1/2}$ (h) | Day 1 | | | |
| | n | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 10.96 | 11.66 | 9.73 |
| | 95% CI | (9.67, 12.25) | (8.47, 14.85) | (7.60, 11.86) |
| | Day 4 | | | |
| | n | 6 | 5 | 6 |
| | Mean | 11.00 | 9.80 | 8.87 |
| | 95% CI | (8.84, 13.15) | (7.06, 12.55) | (7.05, 10.69) |
| AI | Day 4 / Day 1 | | | |
| | n | 6 | 5 | 6 |
| | Mean | 1.34 | 1.16 | 1.10 |

AI：累積係数、$AUC_{0-8}$：0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、$C_{max}$：最高血漿中濃度、N：各群の被験者数、n：利用可能な測定値のある被験者数、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、$T_{max}$：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 11-3 改変

#### 1.16.2.2.2 性別の薬物動態の結果の比較

男女別のダリドレキサントの平均血漿中濃度の推移を用量群ごとに比較した（モジュール 5.3.3.1.3 11.3.2 項 参照）。

平均血漿中濃度の推移において、性別で特筆すべき違いはみられなかった。

ダリドレキサントの 10～50 mg 投与後の薬物動態パラメータの平均は、$T_{max}$ は男性の 1 日目で 0.50～1.50 時間、4 日目で 0.80～1.43 時間、女性の 1 日目で 0.80～1.21 時間、4 日目で 0.50～0.83 時間であった。$t_{1/2}$ は男性の 1 日目で 8.01～8.76 時間、4 日目で 6.92～9.04 時間、女性の 1 日目で 7.89～9.12 時間、4 日目で 7.88～8.88 時間であった。

$AUC_{0-24}$ を用いた 1 日目に対する 4 日目の AI は、男性で 0.95～1.25、女性で 1.07～1.17 であった。

### 1.16.2.3 薬力学

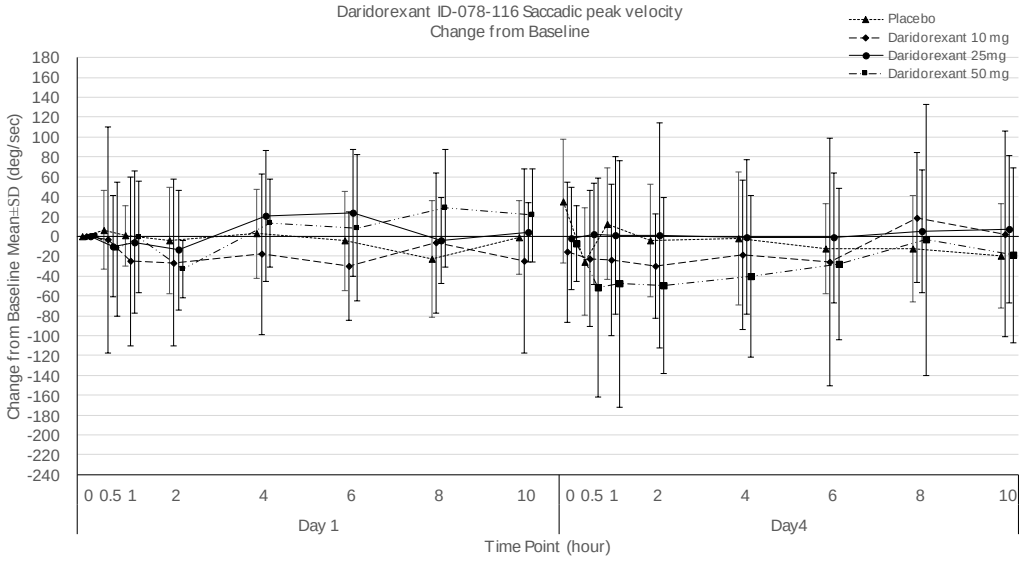
薬力学の解析には、PPDS を使用した。

#### 1.16.2.3.1 Saccadic peak velocity

ダリドレキサントの投与 1 日目及び 4 日目の、投与前及び投与 0.5、1、2、4、6、8 及び 10 時間後に Saccadic peak velocity を測定した。ダリドレキサントを投与した被験者において眼球運動速度が低下する傾向がみられたが、用量依存的な反応ではなかった。投与 4 日目では 50 mg 群が最も大きな低下を示した（図 1.16-6）。

非高齢者と高齢者での違いは明らかではなかった（モジュール 5.3.3.1.3 Table15.2-5.1.1 参照）。

図 1.16-6. Saccadic peak velocity のベースラインからの変化の推移（ID-078-116 試験、Per protocol PD set）



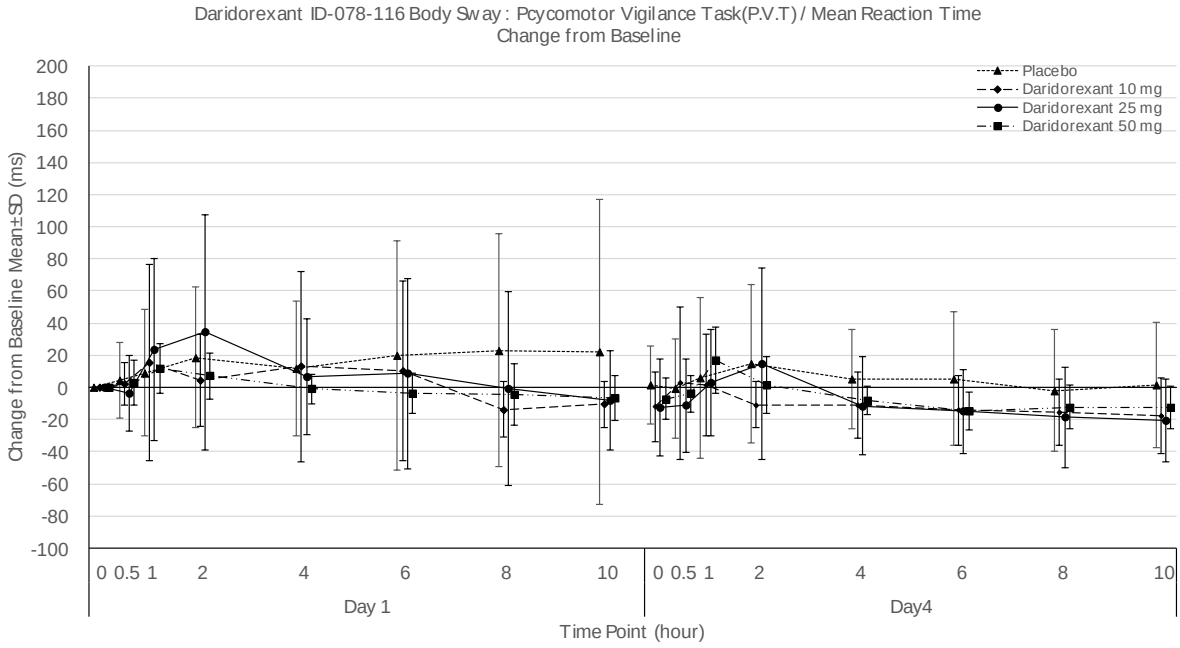

Daridorexant：ダリドレキサント、PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-7

#### 1.16.2.3.2 Psychomotor Vigilance Task（P.V.T.）

ダリドレキサントの投与 1 日目及び 4 日目の、投与前及び投与 0.5、1、2、4、6、8 及び 10 時間後に P.V.T.を測定した。ダリドレキサントを投与した被験者において投与直後に反応時間が延長する傾向がみられたが、用量依存的な反応ではなかった（図 1.16-7）。また、誤ってカウンターが表示される前にボタンを押してしまった false starts 及び反応時間が 500 ms を超えていた lapses の回数において、各用量群間で明確な違いはみられなかった。

いずれの項目においても、非高齢者と高齢者での違いは明らかではなかった（モジュール 5.3.3.1.3 Table15.2-5.3.1 参照）。

図 1.16-7. P.V.T.の反応時間のベースラインからの変化の推移（ID-078-116 試験、Per protocol PD set）



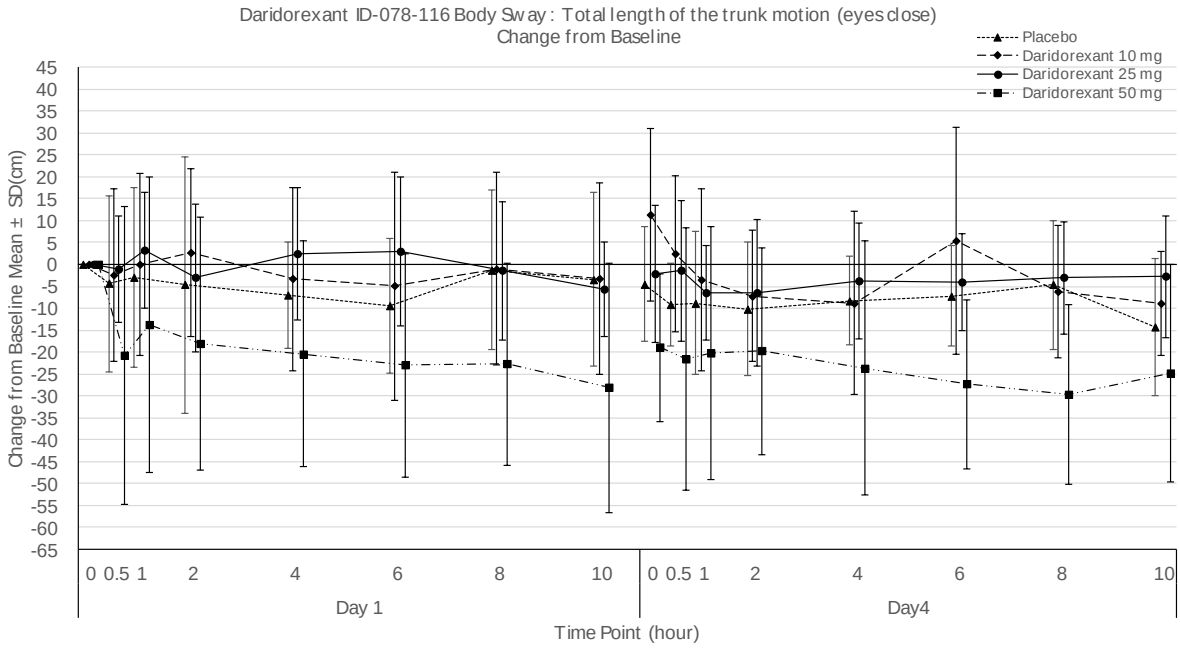

Daridorexant：ダリドレキサント、PD：薬力学、P.V.T.：Psychomotor Vigilance Task、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-8

#### 1.16.2.3.3 重心動揺

ダリドレキサントの投与 1 日目及び 4 日目の、投与前及び投与 0.5、1、2、4、6、8 及び 10 時間後に重心動揺を測定した。総軌跡長、動揺面積、ロンベルグ率のいずれにおいても、ダリドレキサント投与の影響を示す徴候はみられなかった（図 1.16-8）。

いずれの項目においても、非高齢者と高齢者での違いは明らかではなかった（モジュール 5.3.3.1.3 Table15.2-5.2.1 参照）。

図 1.16-8. 重心動揺の総軌跡長（閉眼）のベースラインからの変化の推移（ID-078-116 試験、Per protocol PD set）



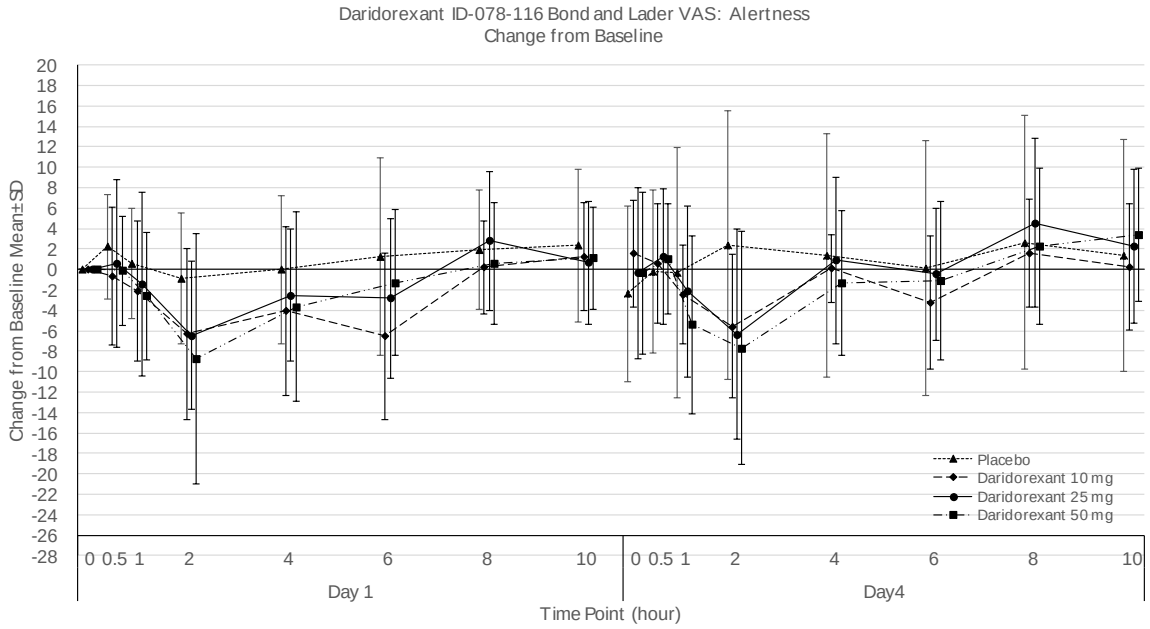

Daridorexant：ダリドレキサント、PD：薬力学、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-9

### 1.16.2.3.4 Bond & Lader の視覚的アナログ尺度

ダリドレキサントの投与 1 日目及び 4 日目の、投与前及び投与 0.5、1、2、4、6、8 及び 10 時間後に Bond & Lader の視覚的アナログ尺度を測定した（Alertness：図 1.16-9、Calmness：図 1.16-10、Mood：図 1.16-11）。ダリドレキサントを投与した被験者において Alertness が低下する傾向がみられたが、用量依存的な反応ではなかった。Calmness においては、ダリドレキサント投与の影響を示す徴候はみられなかった。また、Mood ではダリドレキサントの各用量群でプラセボよりも低下する傾向がみられたが、用量依存的な反応ではなかった。

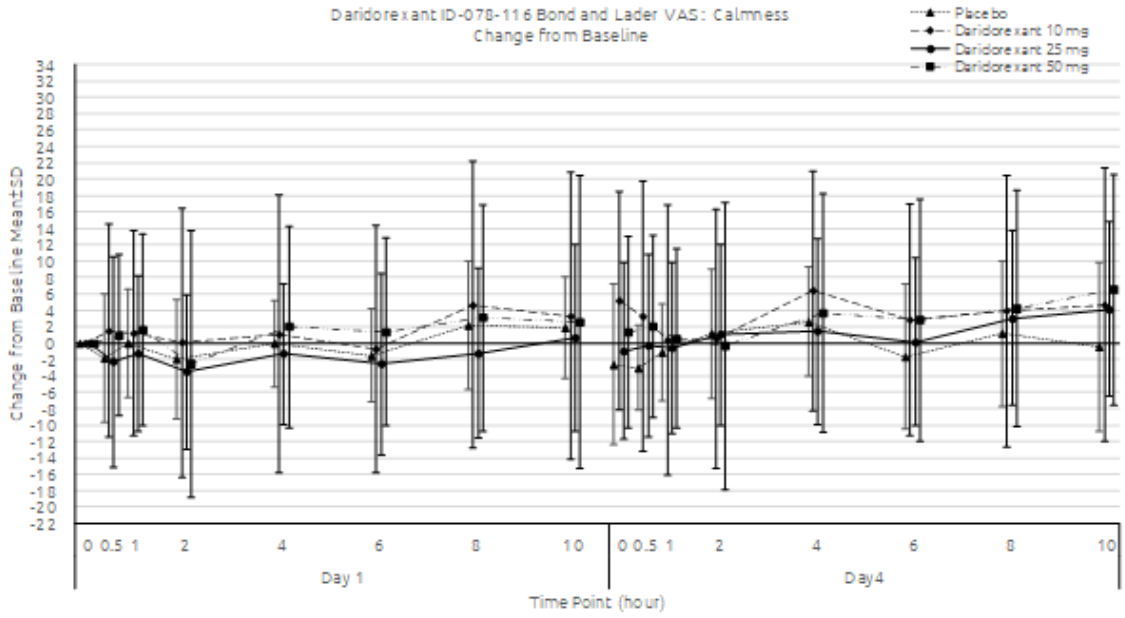
いずれの項目においても、非高齢者と高齢者での違いは明らかではなかった（モジュール 5.3.3.1.3 Table15.2-5.5.1 参照）。

図 1.16-9. Bond & Lader の視覚的アナログ尺度の Alertness のベースラインからの推移（ID-078-116 試験、Per protocol PD set）



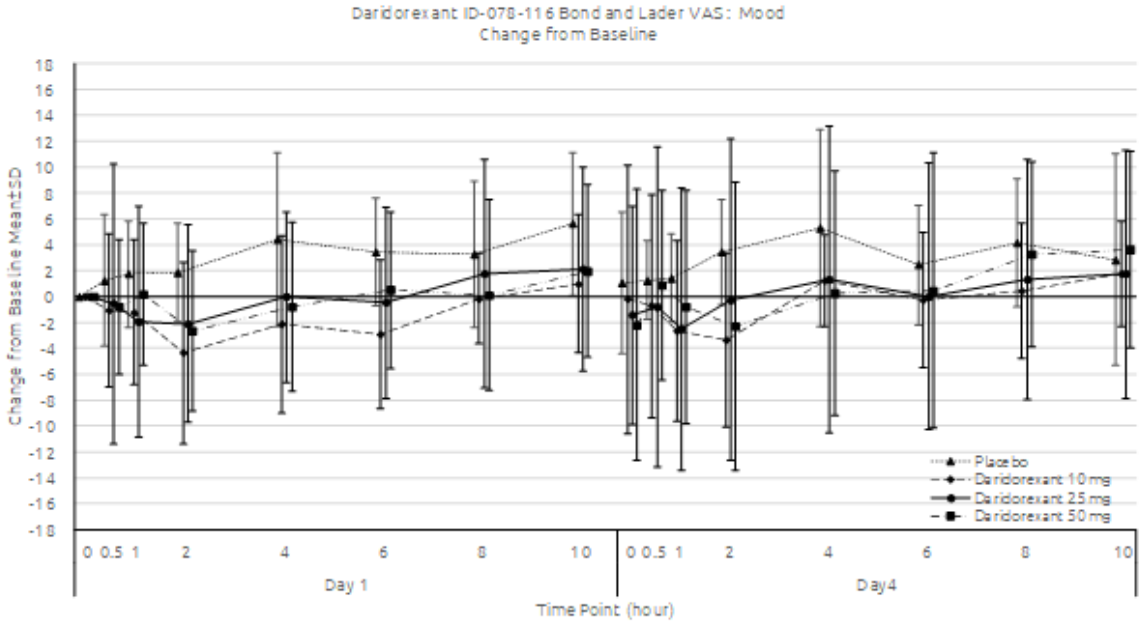

Daridorexant：ダリドレキサント、PD：薬力学、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-10

図 1.16-10. Bond & Lader の視覚的アナログ尺度の Calmness のベースラインからの推移（ID-078-116 試験、Per protocol PD set）




Daridorexant：ダリドレキサント、PD：薬力学、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-11

図 1.16-11. Bond & Lader の視覚的アナログ尺度の Mood のベースラインからの推移（ID-078-116 試験、Per protocol PD set）




Daridorexant：ダリドレキサント、PD：薬力学、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.3.1.3 図 11-12

### 1.16.2.4 安全性

#### 1.16.2.4.1 治験薬の曝露

治験期間中、各被験者にはダリドレキサントの 10 mg、25 mg、50 mg 又はプラセボを 4 日間連日投与した。各用量群は非高齢者 6 名、高齢者 6 例の 12 名であり、4 群で計 48 名が治験薬の投与を受け、このうち 36 名はダリドレキサントのいずれかの用量の実薬、12 名はプラセボが投与された。

#### 1.16.2.4.2 治験期間中の併用療法

治験期間中に併用薬が投与された被験者はいなかった。

#### 1.16.2.4.3 有害事象

##### 1.16.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

SS において、治験薬投与下で発現した有害事象（全例、非高齢者、高齢者）を表 1.16-8 に示した。

発現した TEAE はすべて軽度であった。最も多くみられた TEAE は傾眠で、ダリドレキサント

の 10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 50.0%、91.7%、91.7%及び 16.7%に発現した。傾眠はすべて治験薬との関連ありと判定された。年齢別での傾眠の発現は、10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボ群でそれぞれ、非高齢者で 83.3%、83.3%、83.3%及び 0%、高齢者で 16.7%、100%、100%及び 33.3%であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇がプラセボでそれぞれ 1 件みられた。

治験薬投与中止に至った TEAE は 1 件であり、ダリドレキサントの 25 mg 群の高齢者に発現した軽度の頭位性回転性めまいであり、治験薬との関連ありと判定された。

表 1.16-8. 治験薬投与下で発現した有害事象（ID-078-116 試験、Safety set）

| 基本語 | ダリドレキサント 10 mg N = 12 n (%) | ダリドレキサント 25 mg N = 12 n (%) | ダリドレキサント 50 mg N = 12 n (%) | Placebo N = 12 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Overall | | | | |
| Subjects with at least one TEAE | 6 (50.0) | 11 (91.7) | 11 (91.7) | 3 (25.0) |
| Ear and labyrinth disorders | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 |
| Vertigo positional | 0 | 1 (8.3) | 0 | 0 |
| Investigations | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Nervous system disorders | 6 (50.0) | 11 (91.7) | 11 (91.7) | 2 (16.7) |
| Somnolence | 6 (50.0) | 11 (91.7) | 11 (91.7) | 2 (16.7) |
| Age group: Non-elderly | | | | |
| Subjects with at least one TEAE | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 1 (16.7) |
| Investigations | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| Nervous system disorders | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 0 |
| Somnolence | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 0 |
| Age group: Elderly | | | | |
| Subjects with at least one TEAE | 1 (16.7) | 6 (100) | 6 (100) | 2 (33.3) |
| Ear and labyrinth disorders | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Vertigo positional | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 1 (16.7) | 6 (100) | 6 (100) | 2 (33.3) |
| Somnolence | 1 (16.7) | 6 (100) | 6 (100) | 2 (33.3) |

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 22.1 に従った
出典：モジュール 5.3.3.1.3 表 12-1 改変

### 1.16.2.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験の期間中、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象が発現したために治験薬投与又は治験を中止した被験者は、ダリドレキサント 25 mg 群の軽度の頭位性回転性めまいにより中止した高齢者の 1 例のみであった。

#### 1.16.2.4.4.1 死亡

本試験において死亡例はなかった。

#### 1.16.2.4.4.2 重篤な有害事象

本試験において、重篤な有害事象はなかった。

#### 1.16.2.4.4.3 治験薬／治験の中止に至った有害事象

本試験において、治験薬投与中止に至った症例は高齢者の 1 例であった。当該症例は、ダリドレキサント 25 mg を 2 日投与した後、3 日目に軽度の頭位性回転性めまいの発現により、3 日目の治験薬投与前に治験責任医師の判断により治験薬投与を中止した。

#### 1.16.2.4.4.4 妊娠

本試験において、妊娠した被験者はいなかった。

### 1.16.2.4.5 臨床検査

#### 1.16.2.4.5.1 血液学的検査

治験責任（分担）医師により、臨床的に重要と判断された異常値はなく、基準範囲外の血液学的検査結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.16.2.4.5.2 生化学検査

治験責任（分担）医師により、臨床的に重要と判断された異常値は、プラセボ群の非高齢者 1 例における ALT 及び AST の軽度上昇のみであり、有害事象として報告された。ダリドレキサントを投与した被験者で基準範囲外の生化学的検査結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.16.2.4.5.3 尿検査

治験責任（分担）医師により、臨床的に重要と判断された異常はなく、基準範囲外の尿検査結果に関連した有害事象は報告されなかった。

### 1.16.2.4.6 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項目

#### 1.16.2.4.6.1 バイタルサイン

治験責任（分担）医師により、臨床的に重要と判断された異常はなく、基準範囲外のバイタルサイン検査結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.16.2.4.6.2 体重

治験責任（分担）医師により、臨床的に重要と判断された異常はなく、体重測定結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.16.2.4.6.3 心電図

治験責任（分担）医師により、臨床的に重要と判断された異常はなく、基準範囲外の心電図結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.16.2.4.6.4 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

スクリーニング時及びEOSに実施したC-SSRSにおいて、自殺念慮を示した被験者はなかった。

### 1.16.3 結論

- 日本人の健康非高齢者及び高齢者にダリドレキサントの10～50 mgの4日間連日投与した際の良好な安全性及び忍容性が示された。
- 日本人の健康非高齢者及び高齢者にダリドレキサントの10～50 mgの4日間連日投与した際のダリドレキサントの平均血漿中濃度の推移は、非高齢者及び高齢者で類似していた。
- 日本人の健康非高齢者及び高齢者にダリドレキサントの10～50 mgの4日間連日投与した際、非高齢者よりも高齢者で$t_{1/2}$が延長する傾向がみられたが、これは、トラフ濃度付近における高齢者の血漿中濃度が、非高齢者よりわずかに高値を示したことによると考えられた。また、非高齢者と高齢者で$AUC_{0\text{-}24}$は類似していたことから、$t_{1/2}$違いの原因となった最終相のAUCに対する寄与は小さいと考えられた。したがって、非高齢者と高齢者では、同一用量を投与した際の曝露量に大きな違いはないと考えられた。
- 日本人の健康非高齢者及び高齢者にダリドレキサントの10～50 mgの4日間連日投与した際の薬力学では、Saccadic peak velocityにおける眼球運動速度、P.V.T.における反応時間、Bond &Laderの視覚的アナログ尺度におけるAlertnessにおいてダリドレキサントの投与の影響はみられたが、高齢者と非高齢者での違いは明らかではなかった。

## 1.17 ID-078-117 試験（モジュール 5.3.4.1.5）

### 1.17.1 試験方法

| | | | |
|---|---|---|---|
| 治験の標題 | 健康成人を対象に、ダリドレキサントを治療用量及び supratherapeutic dose で単回投与したときの QT 間隔への作用を評価する、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、第 1 相試験 | | |
| 実施国 | チェコ共和国 | | |
| 治験期間 | 2020 年 1 月 22 日～2020 年 7 月 27 日<br>（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：<br>• 補正した QT 間隔（QTc）に対して、治療用量及び supratherapeutic dose でのダリドレキサントの単回経口投与は臨床的に意味のある作用がないことを、健康男性及び女性を対象に血漿中濃度－QTc 分析を用いて検証する。<br>副次目的：<br>• 健康成人の男性及び女性に対する、治療用量及び supratherapeutic dose 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。<br>• 健康成人の男性及び女性に対する、治療用量及び supratherapeutic dose でのダリドレキサント単回投与後の薬物動態（PK）を評価する。<br>• モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの分析感度を検証する。<br>• 中心傾向解析を用いて、ダリドレキサントの用量と QT 間隔との関連性を評価する。<br>• その他の心電図（ECG）パラメータ［心拍数（HR）、PR 及び QRS 間隔］及び治験薬投与を受けた被験者での T 波の形態変化及び U 波の発現に関して、治療用量及び supratherapeutic dose でのダリドレキサントの作用を評価する。 | | |
| 試験デザイン | 健康成人の男性及び女性を対象とした前向き、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び非盲検モキシフロキサシン対照、4way クロスオーバー、第 1 相試験 | | |
| 方法 | 被験者ごとの試験期間は、試験後の安全性フォローアップ期を除き、スクリーニングから試験終了（EOS）までの最長 8 週間であった。<br>スクリーニング<br>スクリーニング検査は、男性及び妊娠の可能性のない女性では治験薬初回投与 21～3 日前以内、妊娠の可能性のある女性では治験薬初回 | | |

投与 28～10 日前以内に実施した。

投与及び観察期

スクリーニング後に 4 つの期間を設定し、以下に示す 4 つの投与群に被験者を無作為に割付けた。

A 群：治療用量のダリドレキサント

被験者にダリドレキサント 50 mg を単回経口投与した。

B 群：supratherapeutic dose のダリドレキサント

被験者にダリドレキサント 200 mg を単回経口投与した。

C 群：プラセボ

被験者にプラセボを単回経口投与した。

D 群：モキシフロキサシン（陽性対照）

分析感度を検証するために、被験者にモキシフロキサシン 400 mg を非盲検下で単回経口投与した。

すべての治験薬は、各期間の Day 1 の夕食から 4 時間以降の就寝時に投与した。A 群、B 群及び C 群では 4 錠を投与した。

A 群、B 群及び C 群の盲検性が維持されていることを保証するため及び最初の順番の持ち越し効果に関してバランスを取るため、期間 1 の Day 1 の治験薬投与直前に、各被験者を下表に示した 12 の投与順のどれか 1 つに無作為化した（3 × 4 × 4 Williams 方格法）。

投与順

| | 期間 1 | 期間 2 | 期間 3 | 期間 4 |
|---|---|---|---|---|
| 方格 1 | | | | |
| 1 | A | B | C | D |
| 2 | B | D | A | C |
| 3 | C | A | D | B |
| 4 | D | C | B | A |
| 方格 2 | | | | |
| 5 | B | C | A | D |
| 6 | C | D | B | A |
| 7 | A | B | D | C |
| 8 | D | A | C | B |
| 方格 3 | | | | |
| 9 | C | A | B | D |
| 10 | A | D | C | B |
| 11 | B | C | D | A |
| 12 | D | B | A | C |

すべての投与に続いて、血液検体の採取及び 12 誘導ホルターECG 測定を含む 24 時間の観察期を実施した。

各期間は Day 1 の治験薬投与で開始し、Day 2 の夜の期間終了来院、すなわち治験薬投与 24 時間以降に終了した。

| | |
|---|---|
| | ウォッシュアウト期<br>4 つの投与期は、前の治験薬投与期と次の治験薬投与期の間を 7～10 日間のウォッシュアウト期で区切った。<br>試験終了<br>EOS の評価は治験薬最終投与 7～10 日後（又は治験中止時）に実施した。<br>試験後の安全性フォローアップ期<br>EOS 又は治験中止 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。この連絡は、治験薬を少なくとも 1 回投与したすべての被験者（施設へ来院し、尿妊娠検査も実施した妊娠の可能性のある女性は除く）に適用し、以下のフォローアップを実施した。<br>1. EOS 又は治験中止時に継続中であった有害事象及び重篤な有害事象<br>2. EOS 又は治験中止から 30 日以内に発現した重篤な有害事象<br>被験者は各期間の Day 1 から Day 2 の夜まで治験実施医療機関に入院した。<br>被験者は Day 2（治験薬投与 24 時間以降）に、医学的状態に問題がなければ退院した。<br>妊娠の可能性のある女性は、試験後の安全性フォローアップのために施設へ再来院し、尿妊娠検査を実施した。 |
| 被験者数 | 計画時：健康成人 36 例（評価可能な被験者 30 例以上）<br>組み入れ及び解析時：合計 36 例（女性 18 例、男性 18 例）が本試験に組み入れられ、33 例が全 4 期間を完了した。本試験の主要評価項目の解析（血漿中濃度－QTc 分析）には 36 例が含まれた。PK、安全性及び忍容性は 36 例で評価した。 |
| 選択基準 | 投与開始時点で以下の選択基準の要件をすべて満たす被験者を適格とした。<br>(1) 必須の試験手順を実施する前に、現地の言語による同意説明文書に試験参加への同意を署名した者<br>(2) 被験者の理解できる言語で、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、従うことができるチェコの市民<br>(3) スクリーニング時に 18～55 歳の健康な男女<br>(4) 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かった者<br>(5) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.5～28.0 kg/$m^2$ の者<br>(6) 体重が 50 kg 以上の者<br>(7) スクリーニング時に、仰臥位で 5 分経過後に同じ腕で測定した収縮期血圧が 100～140 mmHg、拡張期血圧が 60～90 mmHg 及び HR |

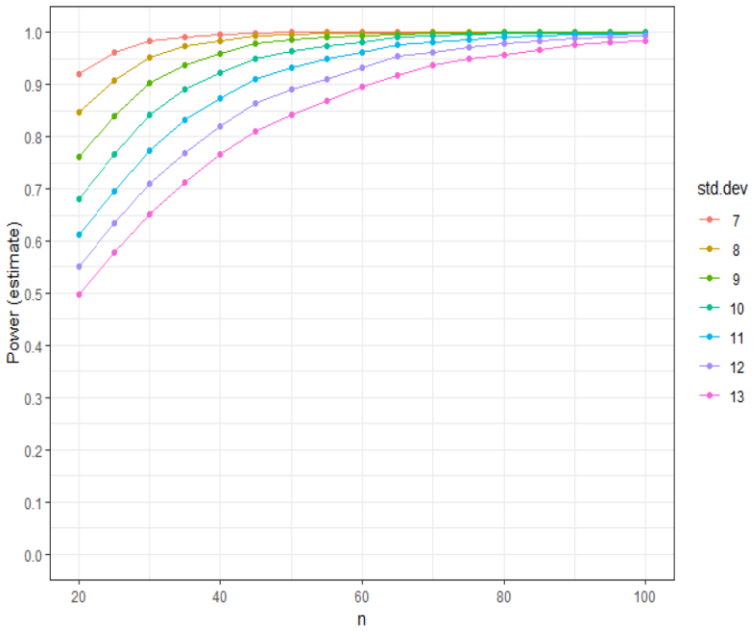
| | |
|---|---|
| | が 50～90 bpm の者<br>(8) 12 誘導 ECG：スクリーニング時及び期間 1 の Day 1 の投与前に、仰臥位で 5 分経過後に測定した Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）が男性で 450 ms 未満及び女性で 470 ms 未満、QRS 間隔が 110 ms 未満、PR 間隔が 220 ms 未満及び安静時 HR が 50 bpm 超かつ 90 bpm 未満であり、臨床的に意味のある 12 誘導 ECG 異常所見が認められなかった者<br>(9) スクリーニング時の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）で臨床的に意味のある所見が認められなかった者<br>(10)スクリーニング時及び期間 1 の Day 1 の尿薬物検査、尿コチニン検査及びアルコール呼気検査が陰性の者<br>(11)妊娠可能な女性は、以下に該当する場合のみ適格とする<br>• スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性である<br>• 期間 1 の Day 1 の血清妊娠検査が陰性である<br>• スクリーニング時から、最後の期間の治験薬最終投与からウォッシュアウト期を含め少なくとも 30 日後まで、失敗率が年間 1%未満の効果の高い避妊法を一貫して正しく使用する、性欲がない、又はパートナーが精管切除をしていることに同意する。ホルモン避妊薬を使用する場合、治験薬投与開始の少なくとも 1 ヵ月前に開始しなければならない<br>(12)妊娠可能でない女性は、以下に該当するいずれかの基準に合致する場合に適格とする<br>• 過去の両側卵管摘出術、卵管卵巣摘出術又は子宮摘出術<br>• 産婦人科専門医が確認した早期卵巣機能不全<br>• 閉経後（スクリーニング以前に無月経が 12 ヵ月連続し、別の医学的原因がない場合で、卵胞刺激ホルモン検査で確認した場合と定義）<br>• XY 遺伝子型<br>• ターナー症候群<br>• 子宮形成不全 |
| 除外基準 | 投与開始時点で以下の除外基準の要件のいずれにも該当しない被験者を適格とした。<br>(1) 妊娠中又は授乳中の女性<br>(2) 過去にダリドレキサントの曝露がある者<br>(3) ダリドレキサント、治験薬に含まれる添加剤又は同クラスの薬剤に対し過敏症であることがわかっている者<br>(4) モキシフロキサシン、治験薬に含まれる添加剤又はその他のフルオロキノロン系抗生物質に対し過敏症であることがわかっている |

| | |
|---|---|
| | 者<br>(5) 選択基準及び除外基準のいずれでも規定されていないモキシフロキサシンの投与が禁忌の者<br>• キノロン投与に関連した腱疾患／障害の既往<br>• 左室駆出率減少を伴う臨床的に意味のある心不全<br>• 肝機能障害（Child Pugh C）<br>• 正常範囲上限の 5 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇<br>• 乳糖不耐症<br>(6) 天然ゴム、ラテックスに対し過敏症又はアレルギーであることがわかっている者<br>(7) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性があると、治験担当医師が考える重大な医学的又は外科的障害の既往を有する者（虫垂切除術及びヘルニア切開術は許容されるが、胆のう切除術は許容されない）<br>(8) 本試験の評価を妨げる可能性のある急性、継続中、再発性、又は慢性の全身疾患を有する者<br>(9) 失神性めまい、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往のある者<br>(10)いずれの腕でも静脈への穿刺が適切にできない者（例：静脈を探す、アクセスする又は穿刺することが困難である、穿刺中又は穿刺後に静脈が裂けやすい）<br>(11)スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた、又はスクリーニング前 1 年以内に 5 つ以上の治験薬の試験に参加した者<br>(12)スクリーニング前の 3 年以内の期間でアルコール依存症又は薬物乱用の既往又は臨床的根拠がある者<br>(13)スクリーニング時の 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のある者<br>(14)スクリーニング時、過度にカフェインを摂取（1 日の摂取量が 800 mg 以上と定義）している者<br>(15)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、ニコチンガム又は電子タバコ）をしており、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<br>(16)女性での避妊薬を除く処方薬（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、ビタミン及びミネラルを含む）の投与を、治験薬初回投与前 2 週間以内又は半減期の 5 倍の期間以内（いずれか長い方）に受けた者 |

| | |
|---|---|
| | (17)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<br>(18)スクリーニング時に血清肝炎検査が陽性の者（肝炎ワクチンを接種した者又は過去に肝炎に罹患し回復した者を除く）<br>(19)スクリーニング時の血清ヒト免疫不全ウイルス検査が陽性の者<br>(20)治験担当医師により、治験すべてへの参加や治験実施計画書の遵守に影響を与える可能性のある事情や状況を有すると判断された者<br>(21)心調律障害（例：洞房心ブロック、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、心房粗動又は心房細動）又は電解質異常（特に低カリウム血症）の既往又は症状を有する者<br>(22)自己申告による不眠障害、呼吸関連睡眠障害、レストレスレッグス症候群、悪夢障害、ノンレム睡眠覚醒障害（夜驚症又は睡眠時遊行症）、レム睡眠行動障害、概日リズム睡眠障害を含む睡眠障害を有する者<br>(23)スクリーニング時に法的無能力又は法的能力が制限されている者 |
| 被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | ダリドレキサント（A 群及び B 群）<br>力価が 50 mg のフィルムコート錠を使用した。夜に 50 mg（A 群）及び 200 mg（B 群）を単回経口投与した。 |
| 対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | プラセボ（C 群）<br>ダリドレキサントに対応するフィルムコート錠を使用した。夜に単回経口投与した。<br>モキシフロキサシン（D 群）<br>市販の入手可能な剤形である、力価が 400 mg のモキシフロキサシンフィルムコート錠を治験実施医療機関で購入した。夜に 400 mg を単回経口投与した（非盲検）。 |
| 評価基準 | <u>薬物動態</u><br>ダリドレキサントの血漿中薬物動態パラメータは、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から導き出し、投与群ごとに解析した。<br>• 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0-24}$）<br>• 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（$AUC_{0-\infty}$）<br>• 最高血漿中濃度（$C_{max}$）<br>• 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>• 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）<br>仮定 |

| | |
|---|---|
| | 期間又は持ち越し効果はない。<br>$C_{max}$、AUC 及び $t_{1/2}$ 値は、対数正規分布と仮定する。<br>薬力学（PD）<br>主要評価項目<br>HR で補正した QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔ）（ΔΔQTcF）<br>副次評価項目<br>• ΔΔQTcF の中心傾向解析<br>• QTcF、HR、PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化量（Δ）（ΔQTcF、ΔHR、ΔPR 及び ΔQRS）<br>• プラセボで補正した ΔHR、ΔPR 間隔及び ΔQRS 間隔（ΔΔHR、ΔΔPR 及び ΔΔQRS）<br>• HR、QTcF、PR 間隔及び QRS 間隔におけるカテゴリー別分析<br>• 治験薬投与を受けた被験者での T 波の形態変化及び U 波の発現<br>各期間の ECG のすべての連続パラメータでのベースライン値は、各期間の Day 1 において治験薬投与前に測定した 3 時点（–0.75 時間、–0.5 時間及び–0.25 時間）の ECG 間隔の平均値とした。<br>観察された QTcF（$QTcF_{OBS}$）のベースラインからの変化量（$\Delta QTcF_{OBS}$）は、各期間での $QTcF_{OBS}$ とベースラインの $QTcF_{OBS}$ の差と定義した。プラセボで補正した $\Delta QTcF_{OBS}$（$\Delta\Delta QTcF_{OBS}$）は、各期間での $\Delta QTcF_{OBS}$ とプラセボを投与した期間での対応する $\Delta QTcF_{OBS}$ の差と定義した。<br>モデル予測した濃度－QT 分析から導き出した QTcF（$QTcF_{CQT}$）のベースラインからの変化量（$\Delta QTcF_{CQT}$）及びプラセボで補正した $\Delta QTcF_{CQT}$（$\Delta\Delta QTcF_{CQT}$）の平均値は、主解析の線形回帰モデルから導き出した。<br>モデル予測した時点ごとの QTc 分析から導き出した QTcF（$QTcF_{BTP}$）のベースラインからの変化量（$\Delta QTcF_{BTP}$）をプラセボで補正した値（$\Delta\Delta QTcF_{BTP}$）は、モデル予測した各期間での $\Delta QTcF_{BTP}$ とプラセボを投与した期間での対応する $\Delta QTcF_{BTP}$ の差と定義した。<br>分析感度は Bonferroni 補正した片側 1 標本 Student’s t 検定を用いて評価し、モキシフロキサシン 400 mg 投与 2～4 時間後の $\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ の平均値が 5 ms を上回るかを検定した。<br>主解析は、臨床的に意味のある血漿中濃度において、ΔΔQTcF が 10 ms を上回る作用を除外することを意図したダリドレキサント血漿中濃度及び ΔQTcF の関連性に関する濃度－QTcF モデリング[Garnett 2018]に基づいた。評価した用量範囲において、$\Delta\Delta QTcF_{CQT}$ の両側 90%信頼区間（CI）の上限が 10 ms を上回らない場合、ダリドレキサントは臨 |

| | |
|---|---|
| | 床的に意味のある QT 延長を引き起こさないと結論付けることができる。<br>遅発性の作用（ヒステリシス）の存在は視覚的に評価した。<br>線形モデルの妥当性は探索的解析及びモデル診断により評価した。<br>副次解析は、ΔQTcF の線形混合効果モデルを用いた時点ごとの中心傾向解析とした。投与量及び時点ごとの $\Delta\Delta QTcF_{BTP}$ の平均値及びその両側 90% CI により 10 ms の閾値を上回るかを評価した。<br>$QTcF_{OBS}$、観察された PR 間隔（$PR_{OBS}$）、観察された QRS 間隔（$QRS_{OBS}$）、観察された心拍数（$HR_{OBS}$）の変化量、T 波の形態変化及び U 波の発現により、カテゴリカル変数での外れ値の分析を実施した。<br><u>安全性</u><br>ベースラインは、各期間での Day 1 の治験薬投与前の最終測定値と定義した。<br>• ベースラインから各期間の治験薬投与から Day 2 の最終評価までの各測定時点でのバイタルサイン（仰臥位血圧及び脈拍数）の変化量及びベースラインから EOS までの変化量<br>• ベースラインから EOS までの体重の変化量<br>• ベースラインから各期間の治験薬投与から Day 2 の最終評価までの各測定時点での安全性 ECG パラメータ（HR）及び各間隔（PQ/PR、QRS 及び QTcF）の変化量並びにベースラインから EOS までの変化量<br>• ベースラインから EOS までの臨床検査値の変化量<br>• 各期間の Day 1 の治験薬投与から Day 2 の最終評価までに、治験薬投与下で発現した有害事象<br>• 各期間の Day 1 の治験薬投与から Day 2 の最終評価までに、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象<br>• 治験薬の投与中止に至った有害事象 |
| 症例数の設定根拠 | 本試験に評価可能な被験者 30 例を含めることで、10 ms を上回るダリドレキサントの QT 作用（ΔΔQTcF）を除外するための十分な検出力が得られる。本試験では、ダリドレキサントの ΔΔQTcF において 10 ms の作用を 95%［標準偏差（SD）は 8 ms と仮定］の検出力で評価する設定とした。SD を 11 と仮定した場合でも、検出力は約 80%であった。治験の設定は、最大濃度での QT 作用を 3 ms と仮定し行った 10000 回のシミュレーションに基づき、有意水準を 5%とした対応する観測値の片側 Student’s t 検定を用いて算出した（下図）。<br>異なる SD で推定される検出力及び被験者数 |

<table>
<tr><td></td><td>

シミュレーションでの被験者数の評価に加えて、同等性に関して対応のある t 検定を用いて被験者数を推定した。QTc への作用をダリドレキサントが 3 ms、プラセボが 0 ms で ΔQTcF の SD が各投与で 8 ms と仮定し、ΔΔQTcF の 90% CI が 10 ms 未満のときに「QTc への作用がない」ことが実証されると考えた場合、対応のある t 検定において片側有意水準 5%において被験者 30 例の検出力は 95%超である。<br>したがって、評価可能な被験者を 30 例以上達成するために、本試験では 36 例を組み入れた。</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>解析対象集団<br>以下の 4 つの異なる解析対象集団を定義した。<br>All-treated set：<br>• 本解析対象集団は、無作為化され、いずれかの治験薬（ダリドレキサント、モキシフロキサシン又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者で構成された。<br>• All-treated set は人口統計学的特性、ベースラインの特性、安全性及び忍容性評価項目の解析に用いた。<br>Pharmacokinetic set：<br>• 本解析対象集団は、All-treated set に含まれる被験者のうち、評価可能なダリドレキサントの血漿中濃度測定値があり、PK の評価項目に影響する可能性がある治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者で構成された。<br>• Pharmacokinetic set はダリドレキサントの薬物動態パラメータの解析に用いた。</td></tr>
</table>

ECG set：

- 本解析対象集団は、All-treated set に含まれる被験者のうち、ベースラインに加え投与中に少なくとも 1 時点で投与後の ΔQTcF 測定値があるすべての被験者で構成された。
- ECG set はダリドレキサントの ECG パラメータに関する中心傾向解析、時点ごと及びカテゴリー別分析、並びに分析感度評価に用いた。

PK/ECG set：

- PK/ECG set は PK set 及び ECG set の両方に含まれる被験者のうち、測定時間が対応した投与後の PK 及び QTcF が少なくとも 1 回ある、すなわち同じ時点で両方の測定値があるすべての被験者、並びにプラセボが投与された ECG set の被験者で構成された。
- PK/ECG set はダリドレキサントの濃度－QTc 作用の解析に用いた。

被験者の一覧は、All-treated set を用いて作成した。

ホルターECG 評価

分析感度

モキシフロキサシン投与後に得られたホルターECG のデータを用いて、分析感度（既知の QT 作用を検出する能力）を検証した。2～4 時間の間に $\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ の平均値が 5 ms を上回るかどうかを、有意水準を 0.05/4［多重検定を行うために評価した 4 時点（2、2.5、3 及び 4 時間）での Bonferroni 補正］とした片側 1 標本 Student's t 検定を用いて検定した。帰無仮説がモキシフロキサシン投与後の少なくとも 1 時点で棄却された場合、分析感度が検証されたとした。

濃度－QTc 分析（主解析）

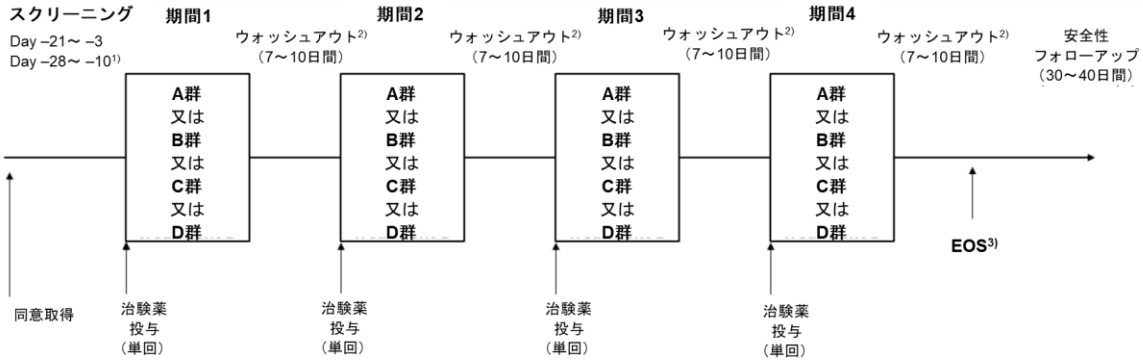
本試験の主要評価項目の解析は PK/ECG set を用いて実施した。主解析は、臨床的に意味のある血漿中濃度において、ΔΔQTcF が 10 ms を上回る作用を除外することを意図したダリドレキサント血漿中濃度及び ΔQTcF の関連性に関する濃度－QTcF モデリング[Garnett 2018]に基づいた。線形混合効果モデルを使用した。モデルは薬剤濃度に対する $\Delta QTcF_{OBS}$ に関連した。切片、傾き、予定された時間及び中心化したベースラインの $QTcF_{OBS}$ を固定効果とした。切片及び傾きに被験者間変動を含め、パラメータの正規分布を仮定した。評価した用量範囲において、$\Delta\Delta QTcF_{CQT}$ の両側 90% CI の上限が 10 ms を上回らない場合、ダリドレキサントは臨床的に意味のある QT 延長を引き起こさないと結論付けた。

ヒステリシスの評価

| | |
|---|---|
| | 血漿中濃度の ΔΔQTcF$_{OBS}$ に対する即時作用について、投与量で層別したヒステリシスプロット（予定された時点ごとの濃度－作用）の平均値（及び ΔΔQTcF$_{OBS}$ の両側 90% CI、垂直エラーバーで表示）を検討した。時間系列が反時計回りの場合は遅発性の作用のエビデンスと判断した。解析には PK/ECG set を用いた。<br>線形モデルの妥当性<br>探索的な解析として、被験者ごとの ΔQTcF$_{OBS}$ 及び ΔΔQTcF$_{OBS}$ 対濃度をプロットした。回帰を追加し、従来の最小二乗線形回帰及びノンパラメトリック回帰［局所的に重み付けされた散布図平滑化（LOESS）］の類似性を評価した。解析には PK/ECG set を用いた。<br>さらに、濃度－QT 分析のモデル構築でのモデル診断プロットを用いて、正規残差対ダリドレキサント濃度及びモデル予測された ΔQTcF$_{CQT}$ など、線形モデルの適合度の妥当性を評価した。<br>時点ごとの解析（副次解析）<br>時点ごとの中心傾向解析では、ΔQTcF の線形混合効果モデルを構築した。解析は ECG set を用いて実施した。時点、投与、期間、投与順、投与と時点の交互作用及び中心化したベースラインの QTcF$_{OBS}$ を固定効果とした。正規分布を仮定し、切片に被験者間変動を含めた。用量及び時点ごとの ΔΔQTcF$_{BTP}$ の平均値及びその両側 90% CI について、閾値 10 ms を上回るかどうか評価した。<br>カテゴリー別分析<br>ECG set を用いて分析を実施した。カテゴリカル変数の外れ値、T 波異常及び U 波の発現を投与群ごとに表にした。以下に定義した分類を用いた。<br>• QTcF$_{OBS}$ の絶対値：450 ms 超かつ 480 ms 以下、480 ms 超かつ 500 ms 以下、500 ms 超<br>• QTcF$_{OBS}$ のベースラインからの増加：30 ms 超かつ 60 ms 以下、60 ms 超<br>• PR$_{OBS}$ がベースラインから 25%超の増加かつ PR$_{OBS}$ が 200 ms 超<br>• QRS$_{OBS}$ がベースラインから 25%超の増加かつ QRS$_{OBS}$ が 120 ms 超<br>• HR$_{OBS}$ がベースラインから 25%超の減少かつ HR$_{OBS}$ が 50 bpm 未満<br>• HR$_{OBS}$ がベースラインから 25%超の増加かつ HR$_{OBS}$ が 100 bpm 超<br>カテゴリー別パラメータは投与群ごとの被験者数で要約した。<br>薬物動態<br>ダリドレキサント<br>各時点でのダリドレキサント及び 3 種類の主な代謝物の血漿中濃度 |

| | |
|---|---|
| | を、投与群ごとに被験者数、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% CI を用いて要約した。<br>ダリドレキサントの薬物動態パラメータは、血漿中濃度－時間データのノンコンパートメント解析から導き出した。薬物動態パラメータを、被験者番号、性別及び投与群ごとに一覧にした。要約統計量を記述的に提示した。<br>ダリドレキサントの $C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-24}$、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は算術平均、SD、SE、変動係数（CV）%、最小値、中央値、最大値、幾何平均、幾何平均の SD（対数変換データ）、幾何平均の CV%、被験者内 CV、被験者間 CV 並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を用いて投与群ごとに要約した。なお、$T_{max}$ では、幾何平均、幾何平均の SD 及び 95% CI は算出しなかった。<br>安全性及び忍容性データ<br>安全性及び忍容性データは被験者番号、性別及び投与順ごとに一覧にし、投与群ごとに記述的に要約した。 |

**図 1.17-1. 試験デザイン（ID-078-117 試験）**




A 群：ダリドレキサント 50 mg（治療用量）、B 群：ダリドレキサント 200 mg（supratherapeutic dose）、
C 群：プラセボ、D 群：モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）
1) 妊娠の可能性のある女性のみ。
2) 4 つの投与期は、前の治験薬投与期と次の治験薬投与期の間を 7～10 日間のウォッシュアウト期で区切った。
3) EOS の評価は治験薬最終投与 7～10 日後に実施した。
EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 9-1 改変

## 1.17.2 試験の結果

### 1.17.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

#### 1.17.2.1.1 被験者の内訳

本試験には合計 36 例の健康成人の男性及び女性が組み入れられ、33 例が治験薬投与を完了

し、3 例が中止した（表 1.17-1）。

- 被験者番号[redacted] は、有害事象のため期間 3 終了後に治験薬投与を中止した。本被験者はダリドレキサント 50 mg 投与後に嘔吐を発現した。
- 被験者番号[redacted] は、新型コロナウイルス感染症の危険地域への訪問後で行政機関のガイドラインにより隔離が必要であったため、期間 1 終了後の治験薬投与を中止した。
- 被験者番号[redacted] は、治験依頼者の決定のため期間 3 終了後の治験薬投与を中止した。報告によると本被験者は、期間 3 の投与前にケシの実を摂取しアヘン検査が陽性であったため、投与を中断した。本被験者は 1 週間後に期間 3 を実施したが、その時点で本試験を完了し評価可能であった被験者が 30 例であったため、本被験者を中止させることを決定した。

すべての被験者が EOS を完了しており、治験実施計画書の定義による中止は認められなかった。

**表 1.17-1. 被験者の内訳及び中止理由（ID-078-117 試験、All-treated set）**

| | All-treated set<br>N = 36<br>n (%) |
|---|---|
| 治験薬投与を少なくとも 1 回受けた被験者 | 36 (100) |
| 治験薬投与を完了した被験者 | 33 (91.7) |
| 治験薬投与を中止した被験者 | 3 (8.3) |
| 投与中止理由 | |
| 有害事象 | 1 (2.8) |
| その他 | 2 (5.6) |
| 治験を完了した被験者 | 36 (100) |
| 治験を中止した被験者 | 0 |

%：被験者の割合、N：被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Table 10-1 改変

適格性を満たした被験者全例が、各選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しなかった。

試験中に治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 件認められた。

期間 4 において、被験者番号[redacted] 及び[redacted] は、それぞれに投与する治験薬が誤って入れ替わってしまったため、無作為化の一覧表に沿った治験薬投与がされなかった（被験者番号[redacted] は被験者番号[redacted] に割当てられた治験薬を投与され、被験者番号[redacted] はその逆であった）。盲検解除後に、被験者番号[redacted] はモキシフロキサシンの代わりにダリドレキサント 50 mg が、被験者番号[redacted] はダリドレキサント 50 mg の代わりにモキシフロキサシンが投与されたことが判明した。両被験者の期間 4 に収集したデータは PK 及びホルターECG の解析から除外した（期間 1～3 の PK 及び ECG 評価のみ解析に含めた）。安全性データの解析は実際に投与された治験薬で評価した。

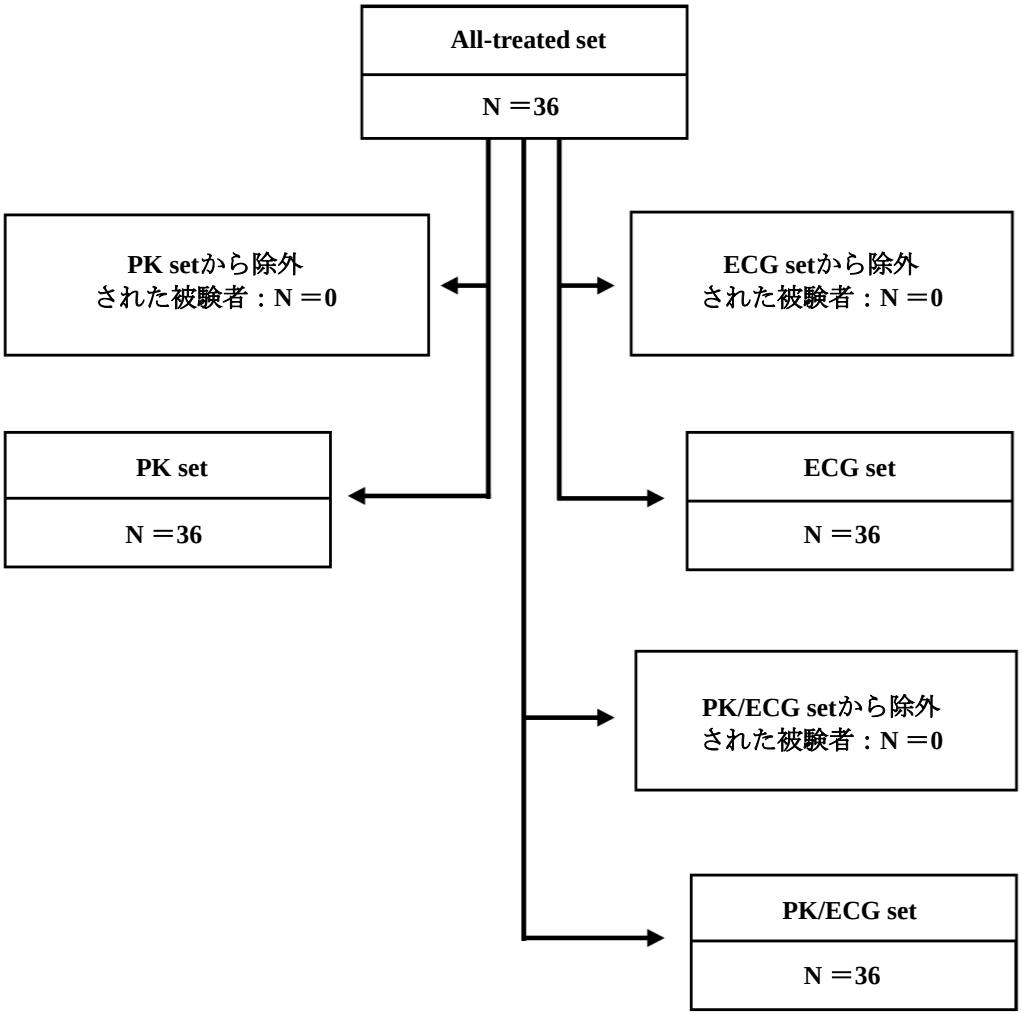
試験の結果に影響を与えないと判断された軽微な逸脱が報告されたほか、モキシフロキサシン

を投与された 1 例（被験者番号[redacted]）のいくつかの時点（2.5、3、4、10 及び 24 時間）の ECG データが、ホルター心電計の技術的な問題のため欠測となった。

本試験に組み入れられたすべての被験者は、PK、PD（ホルターECG）及び安全性評価が可能であった（図 1.17-2）。

治験薬投与を中止した被験者は解析対象集団に含め、実施されなかった期間のデータは欠測とした（試験期間を完了したすべてのデータを PK、PD 及び安全性解析に含めた）。

図 1.17-2. 解析対象集団（ID-078-117 試験）




ECG：心電図、N：被験者数、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 10-1 改変

### 1.17.2.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性の要約を表 1.17-2 に示した。

性別は男性及び女性が同数であった。すべての被験者は白人であり、年齢の平均値は 38.4 歳（範囲：18～53 歳）であった。

表 1.17-2.人口統計学的特性及びベースラインの特性（ID-078-117 試験、All-treated set）

| パラメータ | 統計量 | All-treated set<br>N = 36 |
|---|---|---|
| 性別 | | |
| 男性 | n (%) | 18 (50.0) |
| 女性 | n (%) | 18 (50.0) |
| 人種、白人 | n (%) | 36 (100) |
| 年齢 (歳) | 平均値 (SD) | 38.4 (8.86) |
| | 範囲 | 18 – 53 |
| 体重 (kg) | 平均値 (SD) | 75.6 (9.28) |
| | 範囲 | 58.0 – 96.3 |
| 身長 (cm) | 平均値 (SD) | 173 (7.91) |
| | 範囲 | 152 – 196 |
| BMI ($kg/m^2$) | 平均値 (SD) | 25.2 (1.94) |
| | 範囲 | 21.0 – 27.9 |

%：被験者の割合、BMI：体格指数、N：被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Table 10-2 改変

#### 1.17.2.1.3 既往症及び合併症

いずれの被験者でも意味のある病歴は記録されなかった。

#### 1.17.2.1.4 前治療及び併用薬

治験薬初回投与の 2 週間前以降に実施された前治療はなかった。また、9 例に使用されていたホルモン避妊薬を除き、ベースラインで継続中であった併用薬はなかった。

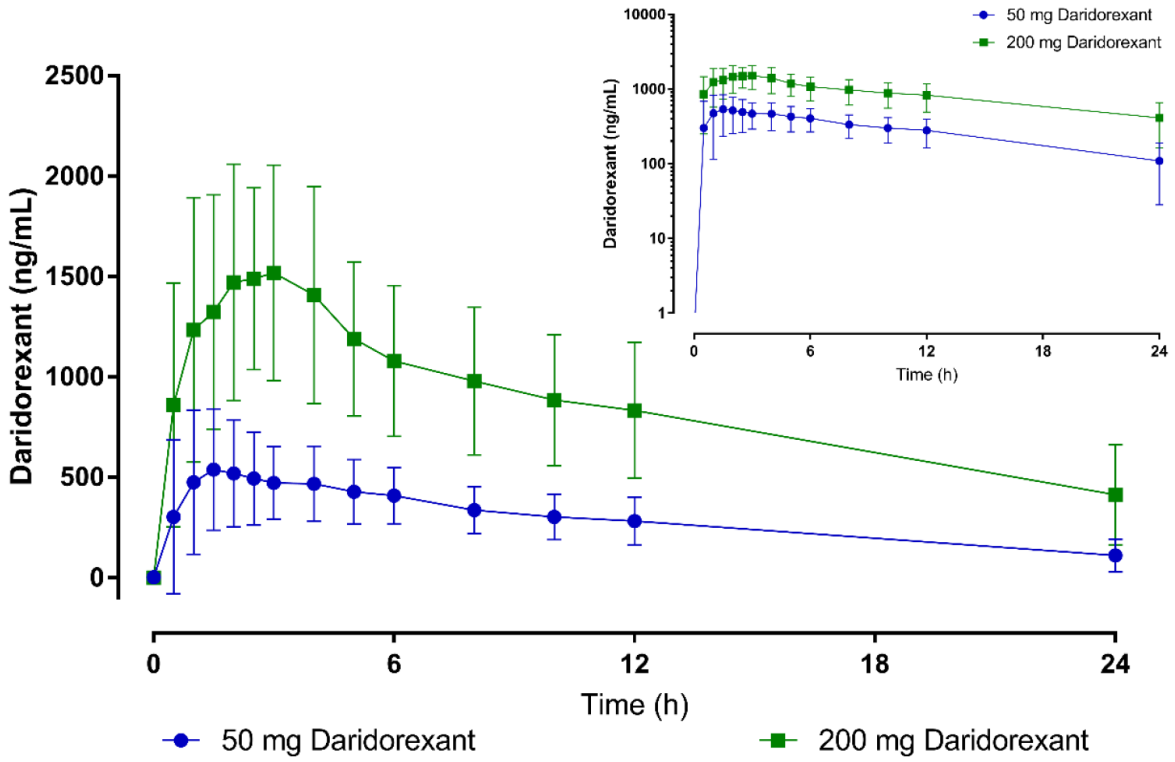
### 1.17.2.2 薬物動態

ダリドレキサントの 2 用量において $AUC_{0-\infty}$が $AUC_{0-24}$ を 20%超上回ったことから、$AUC_{0-\infty}$の算出は信頼性に欠ける可能性があり、そのため、本試験では全体的な薬剤の曝露の指標として $AUC_{0-24}$ を選択した。

前の期間（7 日前）でのダリドレキサント 200 mg 投与に続きダリドレキサント 50 mg の投与前であった 1 例（被験者番号[redacted]）において、定量下限未満のダリドレキサントの投与前血漿中濃度（14 ng/mL）が認められた。しかし、14 ng/mL は定量下限濃度の 2.00 ng/mL よりわずかに高いだけであり、薬物動態パラメータの評価には使用しなかったため、主要評価項目（濃度－QT 分析）の解析に意味を持つとは判断されなかった。

線形目盛及び片対数目盛で示したダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg の血漿中濃度の平均値対時間プロファイルを図 1.17-3 に示した。

図 1.17-3.ダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg 投与した時の血漿中濃度の算術平均（SD）対時間プロファイル（線形目盛（メインの図）及び片対数目盛（右上の図）、ID-078-117 試験、Pharmacokinetic set）




Daridorexant：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-1

血漿中ダリドレキサントの薬物動態パラメータの要約を表 1.17-3 に示した。

ダリドレキサントは 50 mg 及び 200 mg の単回経口投与後に急速に吸収され、それぞれ投与 1.5 時間及び 2.5 時間後（中央値）に血漿中ピーク濃度に達した。$T_{max}$ の範囲は 50 mg 投与後 0.5～6.0 時間及び 200 mg 投与後 1.0～8.0 時間であった。

$C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は用量比例的ではないが増加した。$C_{max}$ の幾何平均（95% CI）は 50 mg 投与後が 747（663、842）ng/mL、200 mg 投与後が 1809（1622、2018）ng/mL、$AUC_{0-24}$ の幾何平均（95% CI）はそれぞれ 6535（5797、7367）ng·h/mL 及び 19258（16830、22038）ng·h/mL であった。

$t_{1/2}$ は 200 mg 投与後よりも 50 mg 投与後の方がわずかに短く、幾何平均（95% CI）は 50 mg 投与後が 8.53（7.43、9.78）時間、200 mg 投与後が 11.7（10.0、13.6）時間であった。

表 1.17-3. 投与群ごとのダリドレキサントの主要な薬物動態パラメータの要約（ID-078-117 試験、Pharmacokinetic set ）

| | | Pharmacokinetic set N = 36 | |
|---|---|---|---|
| パラメータ (単位) | 統計値 | A 群 | B 群 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | n／欠測数 | 35/1 | 35/1 |
| | 幾何平均 | 747 | 1809 |
| | 幾何平均の 95% CI | 663, 842 | 1622, 2018 |
| $T_{max}$ (h) | n／欠測数 | 35/1 | 35/1 |
| | 中央値 | 1.50 | 2.50 |
| | 最小値、最大値 | 0.50, 6.03 | 1.00, 8.00 |
| $AUC_{0-24}$ (ng·h/mL) | n／欠測数 | 35/1 | 35/1 |
| | 幾何平均 | 6535 | 19258 |
| | 幾何平均の 95% CI | 5797, 7367 | 16830, 22038 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | n／欠測数 | 35/1 | 35/1 |
| | 幾何平均 | 7917 | 26308 |
| | 幾何平均の 95% CI | 6739, 9300 | 21817, 31724 |
| $t_{1/2}$ (h) | n／欠測数 | 35/1 | 35/1 |
| | 幾何平均 | 8.53 | 11.7 |
| | 幾何平均の 95% CI | 7.43, 9.78 | 10.0, 13.6 |

A 群：ダリドレキサント 50 mg、B 群：ダリドレキサント 200 mg
本解析には、計画した投与を実際に行った被験者の薬物動態パラメータのみを含めた。
$AUC_{0-24}$：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、CI：信頼区間、$C_{max}$：最高血漿中濃度、N：被験者数、n：入手可能な測定値がある被験者数、$t_{1/2}$：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 5.3.4.1.5 Table 11-1 改変

### 1.17.2.3 薬力学

#### 1.17.2.3.1 分析感度

モキシフロキサシン 400 mg 投与後に得られたホルターECG のデータを用いて、分析感度（QT 作用がある場合に検出する能力）を検証した。2～4 時間の間での 4 時点のうち 3 時点で帰無仮説が棄却された（$p < 0.05/4 = 0.013$）（表 1.17-4）。モキシフロキサシンのデータによる本解析に基づき、分析感度が検証された。したがって、モキシフロキサシンの血漿検体の解析は不要と判断された。

表 1.17-4.モキシフロキサシンのデータに基づく時点ごとの分析感度の p 値（ID-078-117 試験、ECG set）

| 予定された時間 (h) | n | ΔΔQTcF$_{OBS}$ の平均値 (ms) | p 値 |
|---|---|---|---|
| 0.000 | 32 | 0.000 | 1.000 |
| 0.500 | 32 | 2.722 | 0.917 |
| 1.000 | 32 | 5.410 | 0.387 |
| 1.500 | 32 | 8.128 | 0.061 |
| 2.000 | 32 | 7.681 | 0.080 |
| 2.500 | 31 | 9.276 | 0.009 |
| 3.000 | 31 | 11.039 | 0.002 |
| 4.000 | 31 | 9.910 | 0.005 |
| 5.000 | 32 | 9.899 | 0.025 |
| 6.000 | 32 | 8.285 | 0.032 |
| 8.000 | 32 | 13.587 | < 0.001 |
| 10.000 | 31 | 11.921 | < 0.001 |
| 12.000 | 32 | 8.472 | 0.033 |
| 24.000 | 31 | 1.609 | 0.972 |

ΔΔQTcF$_{OBS}$：観察された QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、
ECG：心電図、n：プラセボ及びモキシフロキサシン投与後の入手可能なデータがある被験者数、
QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Table 11-2 改変

### 1.17.2.3.2 主要評価項目：濃度－QTcF 分析

#### 1.17.2.3.2.1 モデル構築

線形混合効果モデルによる濃度－QT 相関の傾きは $4.13 \times 10^{-4}$ ms·mL/ng（p = 0.558、90% CI：$-7.62 \times 10^{-4}$、$1.59 \times 10^{-3}$）と推定され、0 ms·mL/ng と有意な差がないことが示された。濃度－QT 相関に対するプラセボの切片（−0.658 ms）は 0 ms と有意な差がなかった（p = 0.667）。プラセボにダリドレキサントの作用を加えた切片は 1.089 ms と推定され、実薬を投与した被験者への切片は 0.431 ms［= −0.658 ms（プラセボ）+ 1.089 ms（ダリドレキサント）］となった。実薬投与とプラセボ投与との間の切片の差は統計学的に有意であった（p = 0.020）。

#### 1.17.2.3.2.2 モデル診断

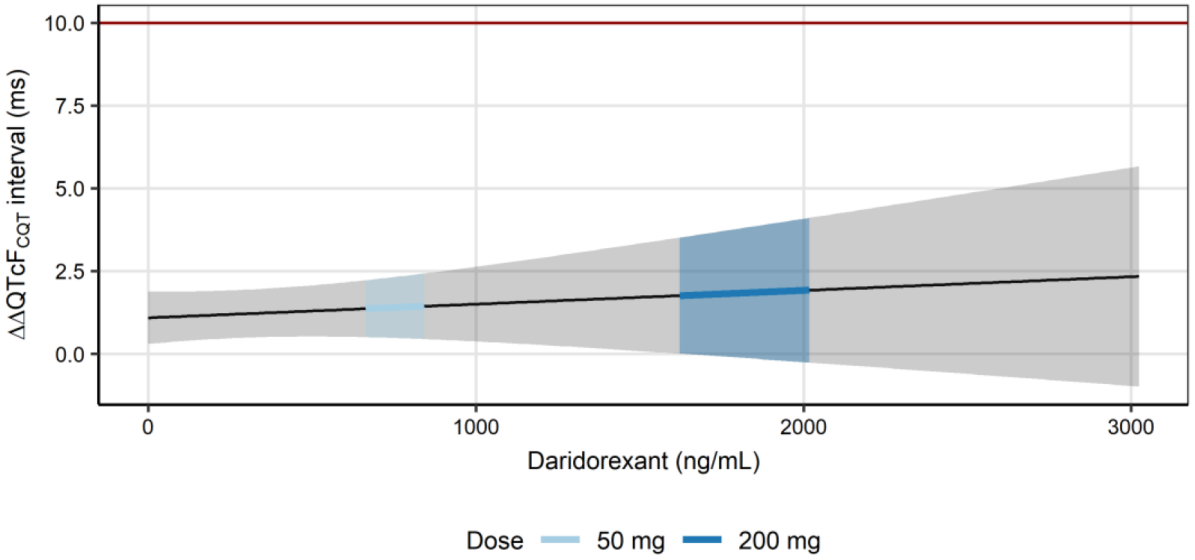
モデル診断プロットの結果、モデルの誤設定のエビデンスは示されなかった。被験者間変動及び残差変動は理論上の正規分布におおむね従った。ΔQTcF$_{CQT}$、予定時点、ダリドレキサントの血漿中濃度、中心化したベースラインの QTcF$_{OBS}$、又は投与群に対してプロットしたときに、残存エラーの増加又は減少傾向は認められなかった。

#### 1.17.2.3.2.3 濃度－ΔΔQTcF 作用

モデル予測された ΔΔQTcF$_{CQT}$ の平均値及び 90% CI は、検討した最高 3030 ng/mL までの濃度

範囲において、規制事項である 10 ms の閾値を下回った（図 1.17-4）。Supratherapeutic dose である 200 mg での $C_{max}$ の幾何平均での $\Delta\Delta QTcF_{CQT}$ の平均値は 1.837 ms（90% CI：−0.118、3.792）と推定された（表 1.17-5）。

図 1.17-4. モデル予測された $\Delta\Delta QTcF_{CQT}$ の平均値対濃度（ID-078-117 試験、PK/ECG set）




赤横線：規制事項である 10 ms の閾値、黒線及び網掛けの縦幅：モデル予測された $\Delta\Delta QTcF_{CQT}$ の平均値及び両側 90% CI、色付き網掛けの幅：投与群ごとの最高濃度の幾何平均の両側 90% CI
$\Delta\Delta QTcF_{CQT}$：モデル予測した濃度－QT 分析から導き出した QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、PK：薬物動態、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-2

表 1.17-5.投与群ごとの最高濃度の幾何平均でモデル予測された $\Delta QTcF_{CQT}$ 及び $\Delta\Delta QTcF_{CQT}$ の平均値（ID-078-117 試験、PK/ECG set）

| 投与群 | 最高濃度の幾何平均 (ng/mL) | $\Delta QTcF_{CQT}$ (ms) | | $\Delta\Delta QTcF_{CQT}$ (ms) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 両側 90% CI | 平均値 | 両側 90% CI |
| 50 mg | 747 | 4.947 | 2.283, 7.580 | 1.398 | 0.479, 2.317 |
| 200 mg | 1809 | 5.355 | 2.396, 8.218 | 1.837 | –0.118, 3.792 |

$\Delta QTcF_{CQT}$：モデル予測した濃度－QT 分析から導き出した QTcF におけるベースラインからの変化量、
$\Delta\Delta QTcF_{CQT}$：モデル予測した濃度－QT 分析から導き出した QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、CI：信頼区間、ECG：心電図、PK：薬物動態、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Table 11-3 改変

### 1.17.2.3.3 その他の ECG 解析

#### 1.17.2.3.3.1 ΔQTcF 及び ΔΔQTcF の経時的変化

投与群ごとの $QTcF_{OBS}$、$\Delta QTcF_{OBS}$ 及び $\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ の平均値対時間を図 1.17-5 から図 1.17-7 に

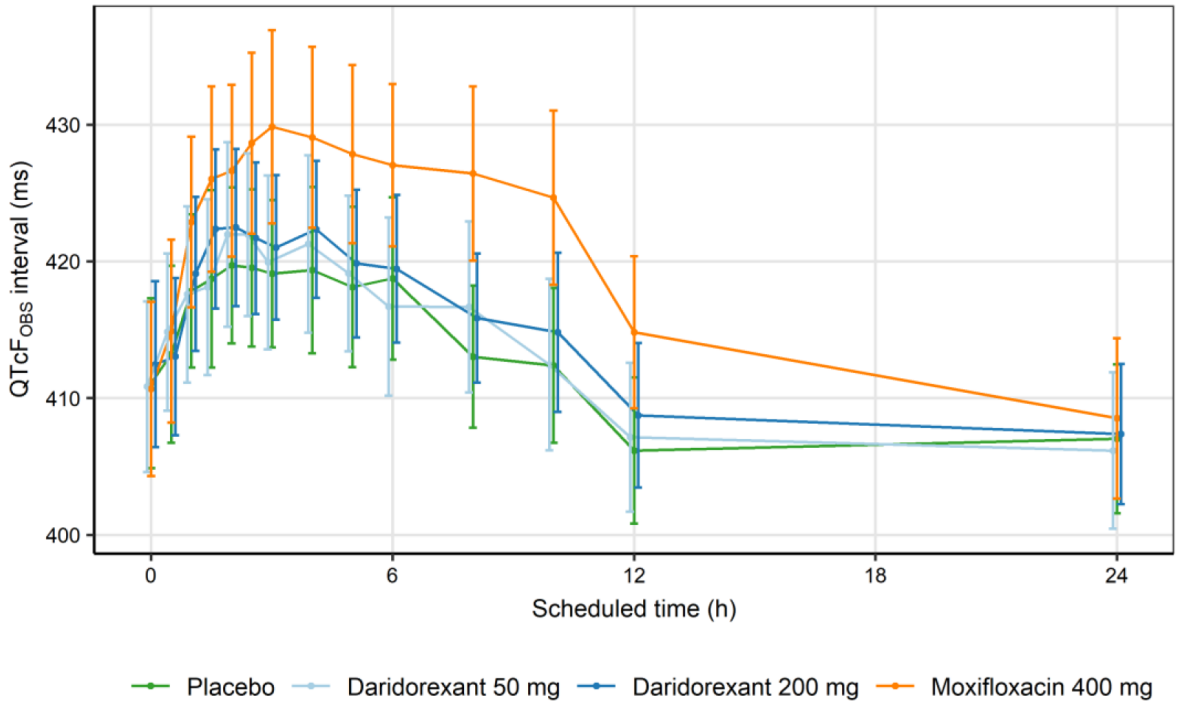
示した。

$QTcF_{OBS}$ 及び $\Delta QTcF_{OBS}$ は治験薬投与から約 3 時間後に最大の延長に達し、12 時間後（ダリドレキサント及びプラセボ）及び 24 時間後（モキシフロキサシン）にベースライン値に回復した。

モキシフロキサシンはプラセボ及びダリドレキサントの 2 用量よりも高い作用を示した。ダリドレキサントの 2 用量とプラセボ投与後の時間経過は類似していた。

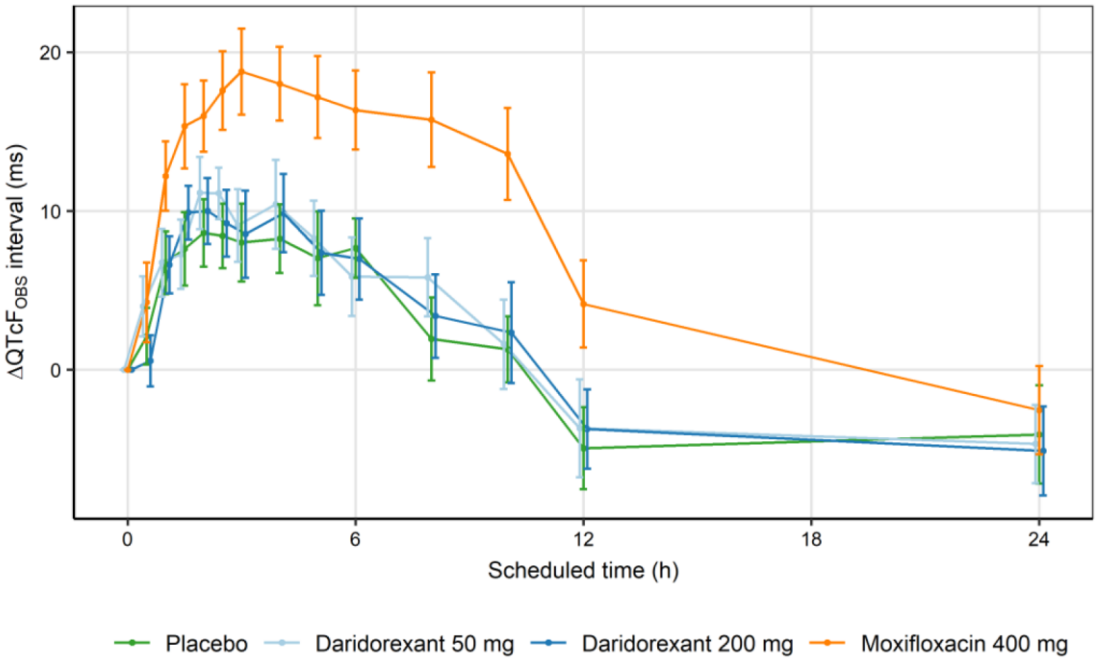
$\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ の最大値の平均値は、ダリドレキサント 50 mg が 8 時間（4.09 ms）、ダリドレキサント 200 mg が 1.5 時間（2.66 ms）、モキシフロキサシン 400 mg が 8 時間（13.59 ms）であった。

**図 1.17-5. 投与群ごとの $QTcF_{OBS}$ の平均値対時間（ID-078-117 試験、ECG set）**



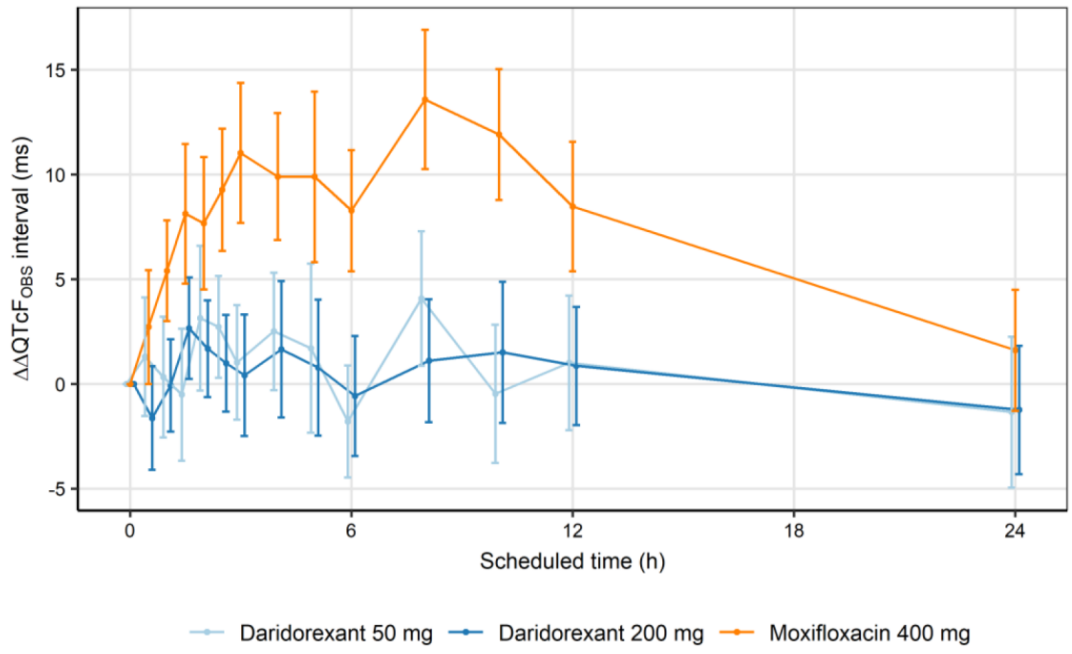

エラーバー：両側 90% CI
CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔、$QTcF_{OBS}$：観察された QTcF
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-3

図 1.17-6. 投与群ごとの $\Delta QTcF_{OBS}$ の平均値対時間（ID-078-117 試験、ECG set）




エラーバー：両側 90% CI
$\Delta QTcF_{OBS}$：観察された QTcF におけるベースラインからの変化量、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-4

図 1.17-7. 投与群ごとの $\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ の平均値対時間（ID-078-117 試験、ECG set）




エラーバー：両側 90% CI
$\Delta\Delta QTcF_{OBS}$：観察された QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-5

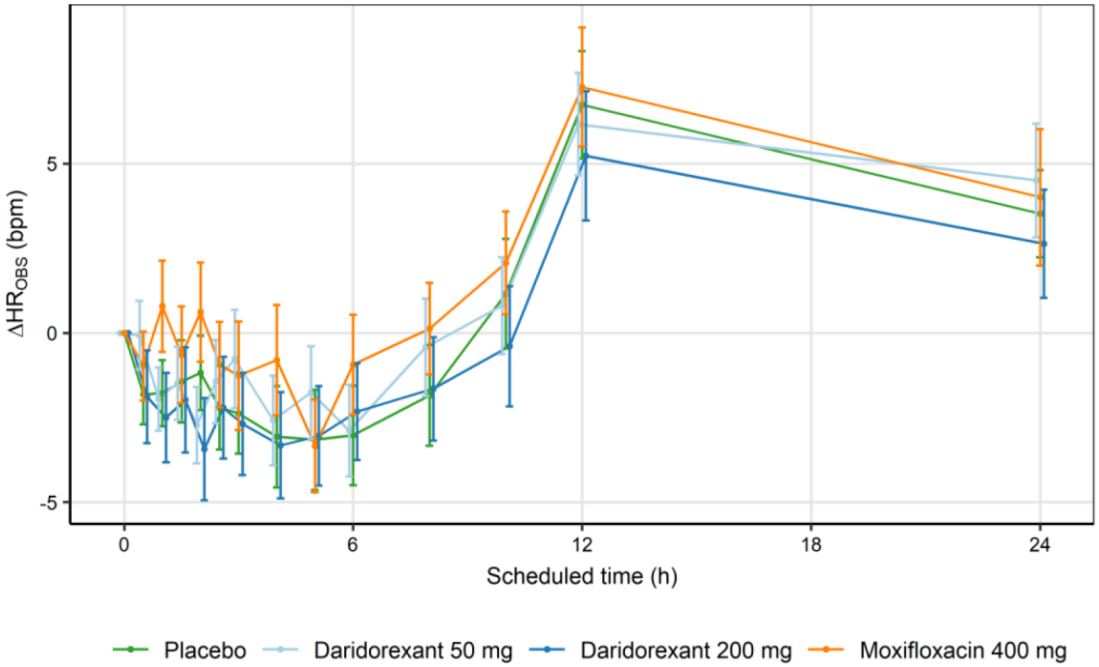
#### 1.17.2.3.3.2 HR に対する薬剤作用

投与群ごとの $\Delta HR_{OBS}$ 及び $\Delta\Delta HR_{OBS}$ の平均値対時間を図 1.17-8 及び図 1.17-9 に示した。

観察された HR の時間経過はプラセボ及びモキシフロキサシンを含むすべての投与群で同様であり、HR は治験薬投与 5～6 時間後に減少した後増加し、12 時間後に最大に達した。

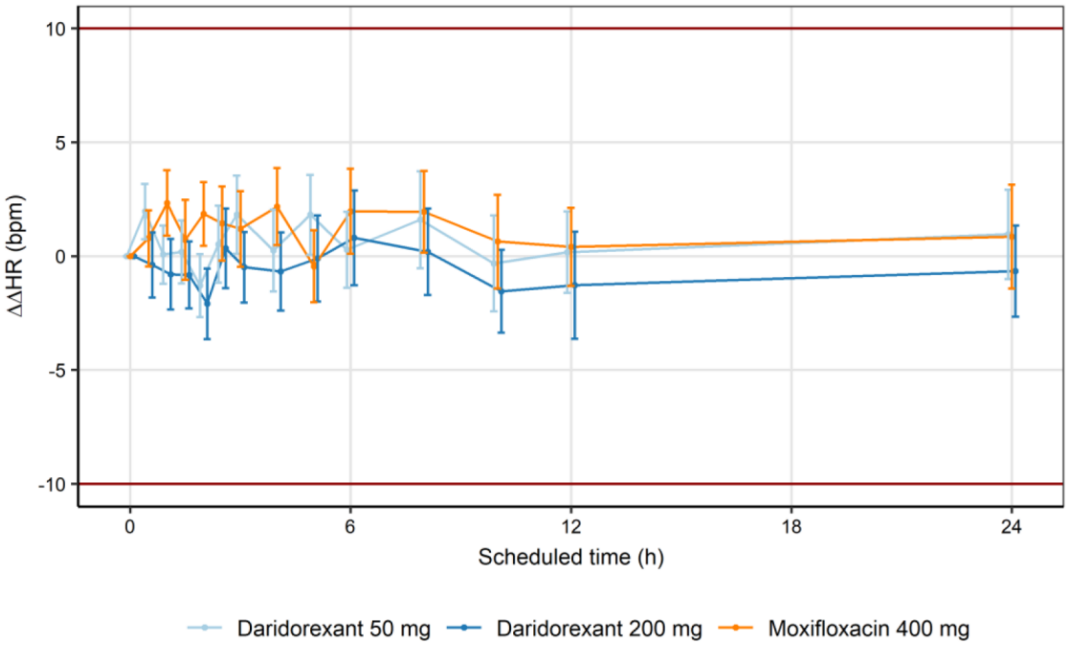
ダリドレキサント又はモキシフロキサシンでは、HR に対する作用（$\Delta\Delta HR_{OBS}$ の平均値が ±10 bpm 超と定義）は認められなかった。

図 1.17-8. 投与群ごとの $\Delta HR_{OBS}$ の平均値対時間（ID-078-117 試験、ECG set）




エラーバー：両側 90% CI
$\Delta HR_{OBS}$：観察された心拍数におけるベースラインからの変化量、bpm：beats per minute、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-6

図 1.17-9. 投与群ごとの $\Delta\Delta HR_{OBS}$ の平均値対時間（ID-078-117 試験、ECG set）

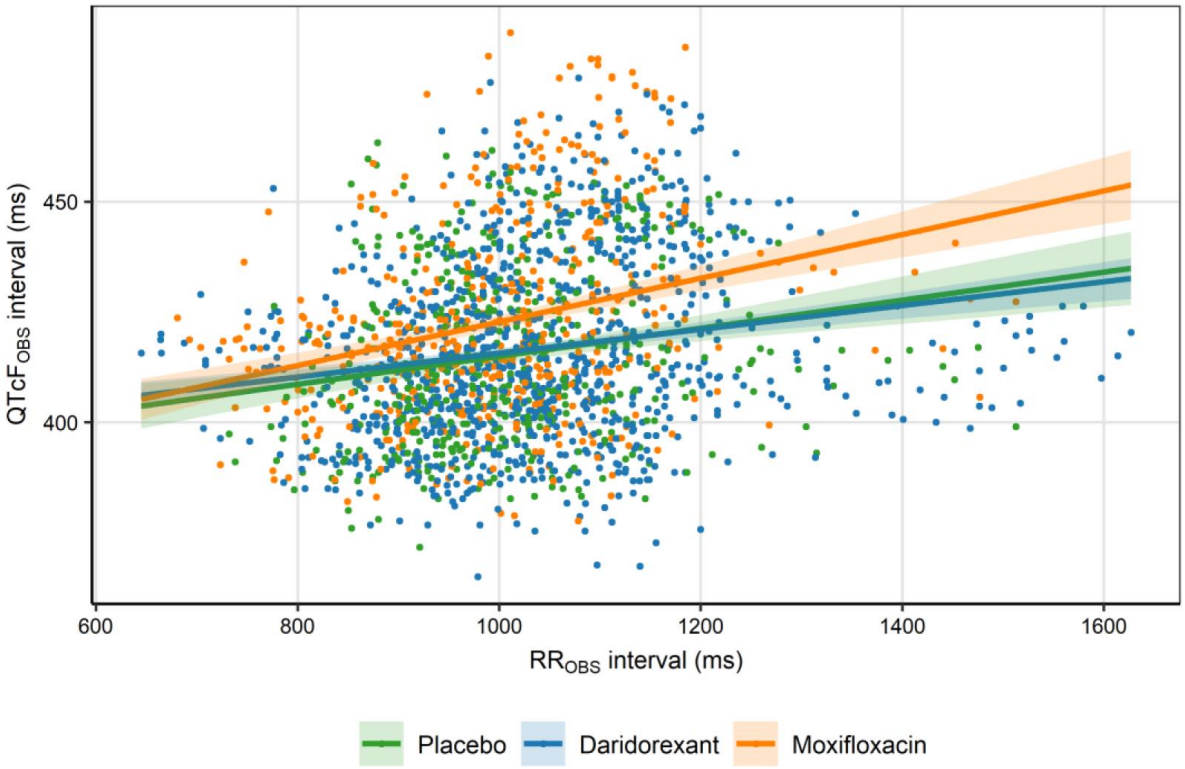



エラーバー：両側 90% CI、赤線：± 10 bpm の閾値
$\Delta\Delta HR_{OBS}$：観察された心拍数におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、
bpm：beats per minute、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-7

### 1.17.2.3.3.3 Fridericia 式 HR 補正の妥当性

観察された RR 間隔（$RR_{OBS}$）と $QTcF_{OBS}$ の関連性により、脈拍数で補正した Fridericia 補正の妥当性を評価した（図 1.17-10）。すべての投与群において、脈拍数で補正した QTcF は若干低かったが、$QTcF_{OBS}$ 対 $RR_{OBS}$ の回帰直線の傾きは正であり、脈拍数で補正した Fridericia 補正は妥当であると結論付けられた。

図 1.17-10. 投与群ごとの $QTcF_{OBS}$ 対 $RR_{OBS}$（ダリドレキサント／プラセボ）（ID-078-117 試験、ECG set）

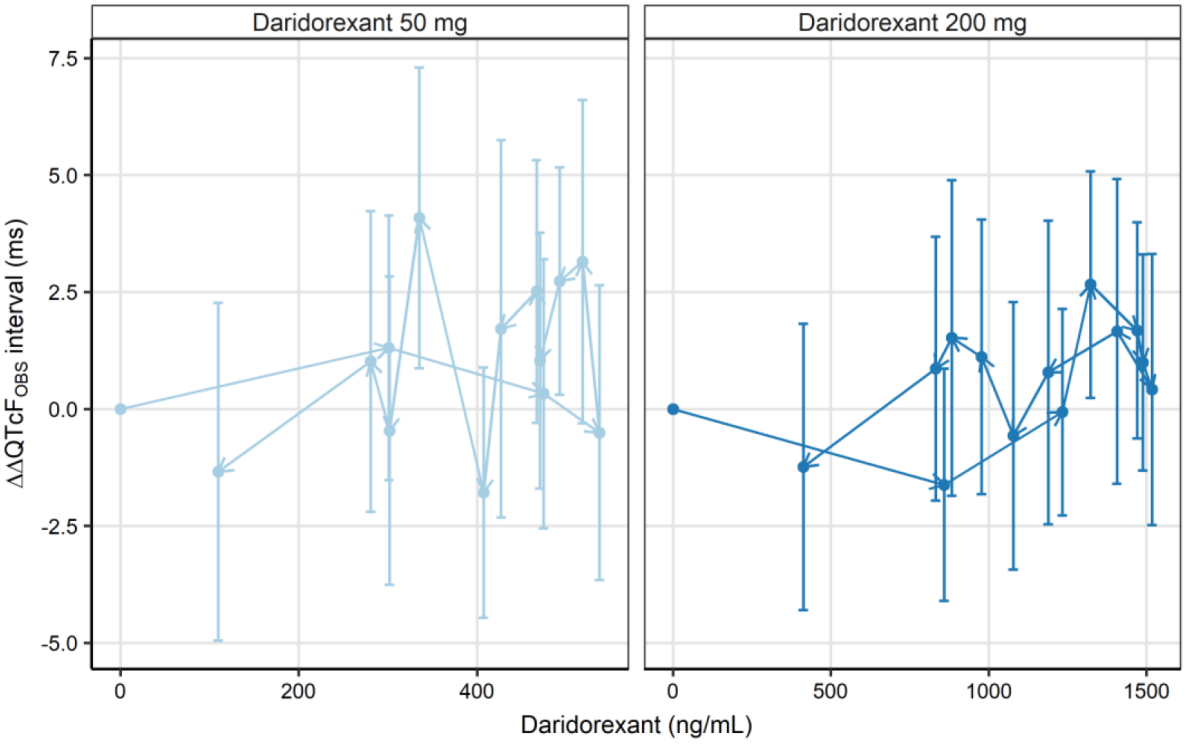



実線及び網掛け：線形回帰と両側 90% CI
CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔、$QTcF_{OBS}$：観察された QTcF、$RR_{OBS}$：観察された RR 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-8

### 1.17.2.3.3.4 ヒステリシスの評価

ダリドレキサントの濃度変化を遅らせることなく $\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ が反応するかどうか、すなわち潜在的な遅発性を検討するため、ヒステリシスプロットを作成した（図 1.17-11）。その結果、投与 24 時間後までダリドレキサント濃度の変化と $\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ との間に遅発性は認められなかった。したがって、ダリドレキサントの主な 3 種類の代謝物について薬物動態パラメータを検討し、濃度－QT 分析に含める必要はないと判断した。

図 1.17-11. 投与群ごとの ΔΔQTcF$_{OBS}$ の平均値対濃度の平均値のヒステリシスプロット（ID-078-117 試験、PK/ECG set）



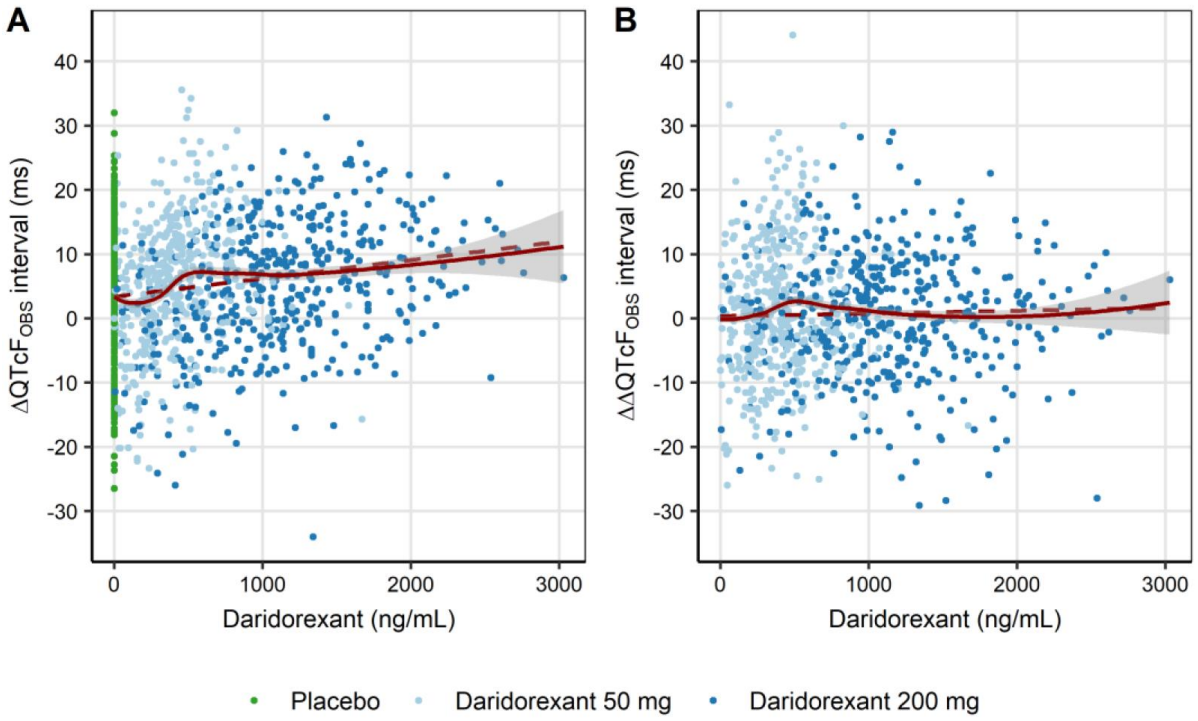

矢印：時間系列、エラーバー：両側 90% CI
ΔΔQTcF$_{OBS}$：観察された QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、PK：薬物動態、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-9

### 1.17.2.3.3.5 線形モデルの妥当性

ΔQTcF$_{OBS}$ 及び ΔΔQTcF$_{OBS}$ と濃度に関連した線形モデルの妥当性を検討した。

LOESS 回帰の結果は ΔQTcF$_{OBS}$ 及び ΔΔQTcF$_{OBS}$ の線形回帰とよく一致しており、線形モデルが妥当であることが示された（図 1.17-12）。

図 1.17-12. 投与群ごとの $\Delta QTcF_{OBS}$ 及び $\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ 対濃度（ID-078-117 試験、PK/ECG set）

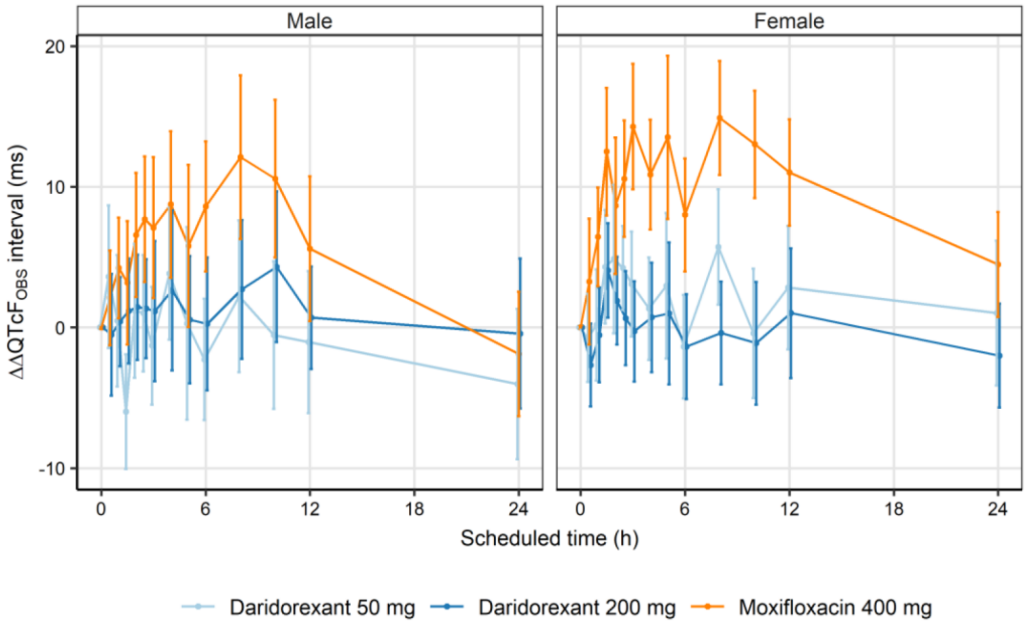



赤破線：線形回帰、赤実線及び灰色網掛け：LOESS 回帰及び両側 90% CI
$\Delta QTcF_{OBS}$：観察された QTcF におけるベースラインからの変化量、$\Delta\Delta QTcF_{OBS}$：観察された QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、LOESS：局所的に重み付けされた散布図平滑化、PK：薬物動態、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-10

### 1.17.2.3.3.6 性差の評価

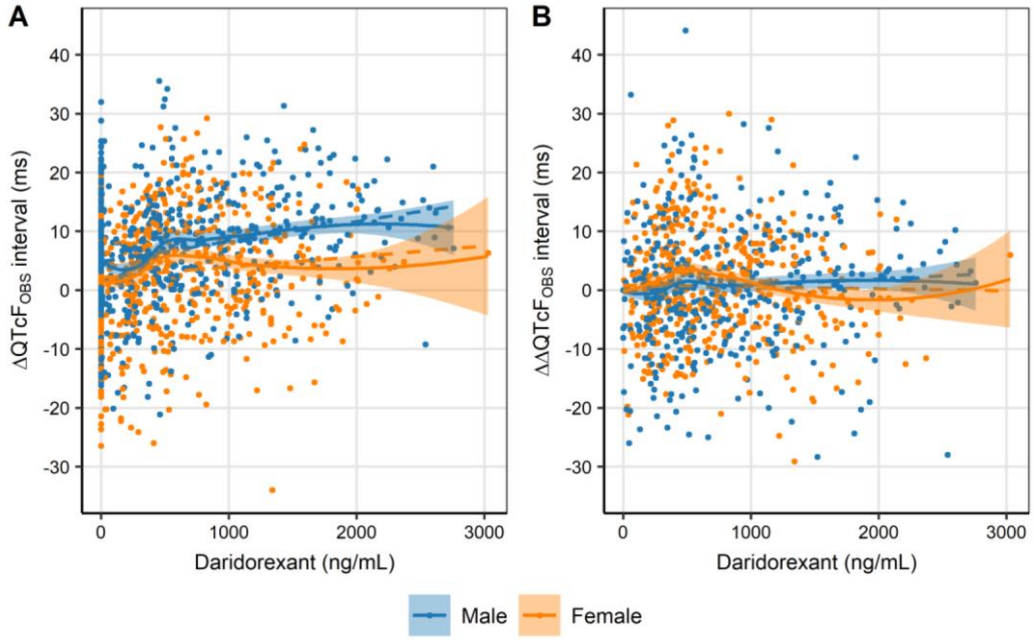
$\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ の平均値ー時間プロファイルの目視検査（図 1.17-13）並びに $\Delta QTcF_{OBS}$ 及び $\Delta\Delta QTcF_{OBS}$ とダリドレキサント血漿中濃度の関連性（図 1.17-14）を性別ごとに層別した結果、男性及び女性で系統的に異なる薬剤作用は示されなかった。

図 1.17-13. 投与群及び性別ごとの ΔΔQTcF$_{OBS}$ の平均値対時間（ID-078-117 試験、ECG set）




エラーバー：両側 90% CI
ΔΔQTcF$_{OBS}$：観察された QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-11

図 1.17-14. 性別ごとの ΔQTcF$_{OBS}$ 及び ΔΔQTcF$_{OBS}$ 対濃度（ID-078-117 試験、PK/ECG set）

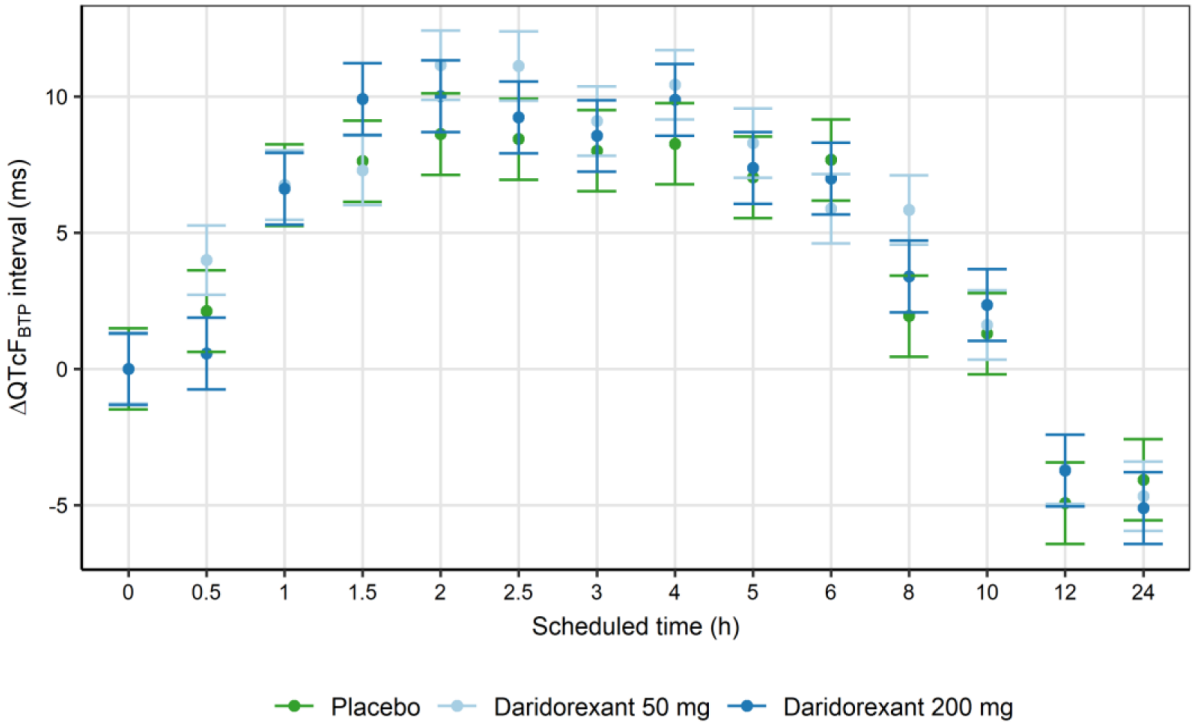



破線：線形回帰、実線及び網掛け：LOESS 回帰及び両側 90% CI
ΔQTcF$_{OBS}$：観察された QTcF におけるベースラインからの変化量、ΔΔQTcF$_{OBS}$：観察された QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、PK：薬物動態、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-12

#### 1.17.2.3.4 時点ごとの解析（副次解析）

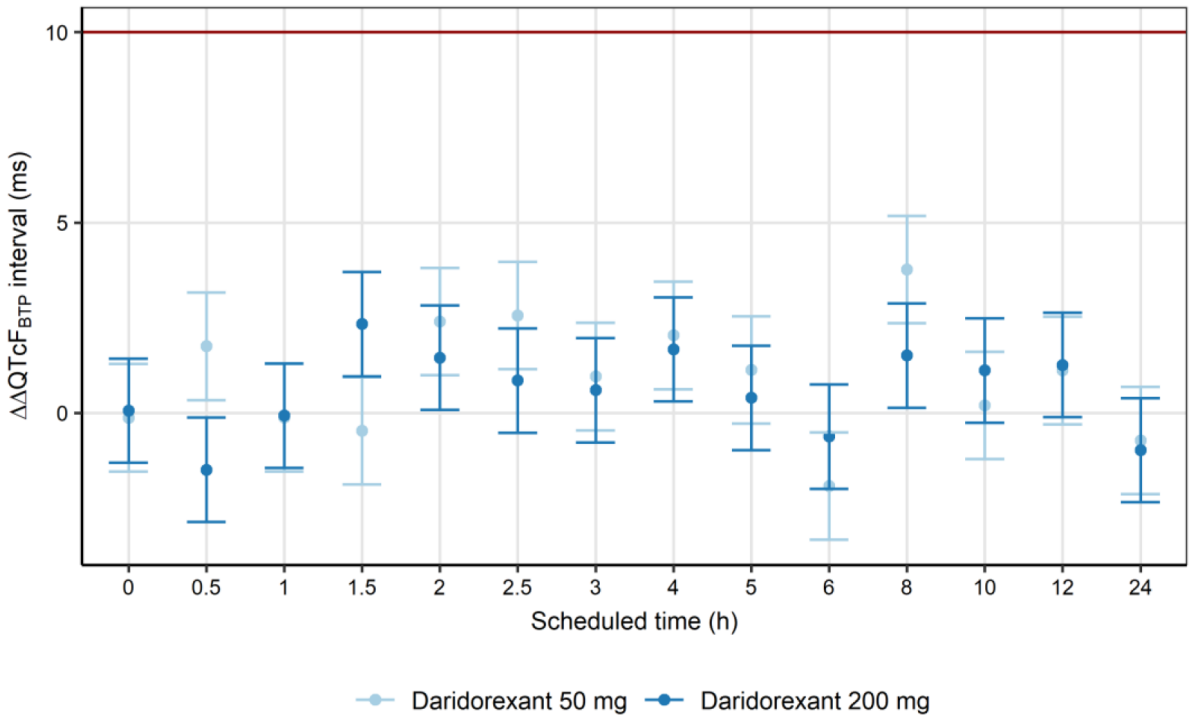
時点ごとの解析において、ダリドレキサントの 2 用量群での $\Delta QTcF_{BTP}$ の平均値はプラセボと同様のパターンを示した（図 1.17-15）。したがって、$\Delta\Delta QTcF_{BTP}$ の平均値に経時的な傾向は認められず、両側 90% CI はいずれの時点でも 10 ms 未満が維持された（図 1.17-16）。ダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg 投与後の $\Delta\Delta QTcF_{BTP}$ の平均値は、測定時点全体で−1.92 ms（ダリドレキサント 50 mg 投与 6 時間後、90% CI：−3.33、−0.51）から 3.77 ms（ダリドレキサント 50 mg 投与 8 時間後、90% CI：2.36、5.18）の範囲であった。

図 1.17-15.投与群ごとのモデル予測された $\Delta QTcF_{BTP}$ の平均値対時間（ID-078-117 試験、ECG set）




エラーバー：両側 90% CI
時点ごとの分析モデルでは時間はカテゴリカル変数であるため、時間は分類尺度とした。
$\Delta QTcF_{BTP}$：モデル予測した時点ごとの QTc 分析から導き出した QTcF におけるベースラインからの変化量、
CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-13

図 1.17-16. 投与群ごとのモデル予測された ΔΔQTcF$_{BTP}$ の平均値対時間（ID-078-117 試験、ECG set）




エラーバー：両側 90% CI
時点ごとの分析モデルでは時間はカテゴリカル変数であるため、時間は分類尺度とした。
ΔΔQTcF$_{BTP}$：モデル予測した時点ごとの QTc 分析から導き出した QTcF におけるプラセボで補正したベースラインからの変化量、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、ECG：心電図、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Figure 11-14

### 1.17.2.3.5 カテゴリー別分析

治験薬投与を受けた被験者で観察されたカテゴリカル変数の外れ値並びに T 波異常及び U 波の発現の一覧を表 1.17-6 に示した。

ダリドレキサントの用量に関連した規則性のある所見は示されず、ダリドレキサントとプラセボでカテゴリカル変数の外れ値に明らかな不均衡は認められなかった。

450 ms 超かつ 480 ms 以下の QTcF$_{OBS}$ の絶対値が 27 例（プラセボ群 7 例、ダリドレキサント 50 mg 群 8 例、ダリドレキサント 200 mg 群 4 例及びモキシフロキサシン群 8 例）に認められた。

480 ms 超の QTcF$_{OBS}$ の絶対値が認められた被験者は、モキシフロキサシン群（3 例）を除き認められなかった。

いずれの治験薬でも、投与後の QTcF$_{OBS}$ がベースラインから 60 ms 超変化した被験者はいなかった。

ベースラインから 30 ms 超かつ 60 ms 以下変化した QTcF$_{OBS}$ が 14 例（プラセボ群 1 例、ダリドレキサント 50 mg 群 2 例、ダリドレキサント 200 mg 群 1 例及びモキシフロキサシン群 10 例）

に認められた。

ベースラインから 25%超の減少かつ 50 bpm 未満の $HR_{OBS}$ が、ダリドレキサント 200 mg 群で 2 例に認められ、他の投与群では認められなかった。

ベースラインから 25%超の増加かつ 200 ms 超の $PR_{OBS}$ が 1 例（ダリドレキサント 50 mg 投与及び 200 mg 投与の両方）に認められた。

治験薬投与を受けた被験者で発現した T 波異常が 14 例（プラセボ群 3 例、ダリドレキサント 50 mg 群 5 例、ダリドレキサント 200 mg 群 2 例及びモキシフロキサシン群 4 例）に認められた。U 波は試験を通して発現しなかった。

**表 1.17-6. 投与群ごとのカテゴリカル変数の外れ値を示した被験者数（ID-078-117 試験、ECG set）**

| 分類 | プラセボ (n/N) | ダリドレキサント 50 mg (n/N) | ダリドレキサント 200 mg (n/N) | モキシフロキサシン (n/N) |
|---|---|---|---|---|
| $QTcF_{OBS}$：450 ms 超 480 ms 以下 | 7/33 | 8/35 | 4/35 | 8/34 |
| $QTcF_{OBS}$：480 ms 超 500 ms 以下 | 0/33 | 0/35 | 0/35 | 3/34 |
| $QTcF_{OBS}$：500 ms 超 | 0/33 | 0/35 | 0/35 | 0/34 |
| $\Delta QTcF_{OBS}$：30 ms 超 60 ms 以下 | 1/33 | 2/35 | 1/35 | 10/34 |
| $\Delta QTcF_{OBS}$：60 ms 超 | 0/33 | 0/35 | 0/35 | 0/34 |
| $\Delta HR_{OBS}$：25%超かつ $HR_{OBS}$：50 bpm 未満 | 0/33 | 0/35 | 2/35 | 0/34 |
| $\Delta HR_{OBS}$：25%超かつ $HR_{OBS}$：100 bpm 超 | 0/33 | 0/35 | 0/35 | 0/34 |
| $\Delta PR_{OBS}$：25%超かつ $PR_{OBS}$：200 ms 超 | 0/33 | 1/35 | 1/35 | 0/34 |
| $\Delta QRS_{OBS}$：25%超かつ $QRS_{OBS}$：120 ms 超 | 0/33 | 0/35 | 0/35 | 0/34 |
| 治験薬投与を受けた被験者での T 波異常 | 3/33 | 5/35 | 2/35 | 4/34 |
| 治験薬投与を受けた被験者での U 波の発現 | 0/33 | 0/35 | 0/35 | 0/34 |

$\Delta HR_{OBS}$：観察された心拍数におけるベースラインからの変化量、$\Delta PR_{OBS}$：観察された PR 間隔におけるベースラインからの変化量、$\Delta QRS_{OBS}$：観察された QRS 間隔におけるベースラインからの変化量、$\Delta QTcF_{OBS}$：観察された QTcF におけるベースラインからの変化量、bpm：beats per minute、ECG：心電図、$HR_{OBS}$：観察された心拍数、N：本集団で治験薬が投与された被験者数、n：分類に該当する被験者数、$PR_{OBS}$：観察された PR 間隔、$QRS_{OBS}$：観察された QRS 間隔、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔、
$QTcF_{OBS}$：観察された QTcF
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Table 11-4 改変

### 1.17.2.4 安全性

#### 1.17.2.4.1 治験薬の曝露量

組み入れられた合計 36 例が治験薬の投与を受けた。

ダリドレキサント 50 mg

35 例がダリドレキサント 50 mg を単回投与され、1 例（被験者番号[redacted]）がダリドレキサント 50 mg の単回投与を 2 回受けた。1 例（被験者番号[redacted]）は治験薬投与ミスによりダリドレキサント 50 mg の単回投与を受けなかった（1.17.2.1.1 項参照）。

ダリドレキサント 200 mg

35 例がダリドレキサント 200 mg を単回投与された。

1 例（被験者番号[redacted]）は早期中止によりダリドレキサント 200 mg の単回投与を受けなかった。

プラセボ

33 例がプラセボを単回投与された。

3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）は早期中止したためプラセボの単回投与を受けなかった。

モキシフロキサシン 400 mg

モキシフロキサシンの単回投与を 2 回受けた被験者番号[redacted] を含む 34 例がモキシフロキサシンを単回投与された。1 例（被験者番号[redacted]）は治験薬投与ミスによりモキシフロキサシンの単回投与を受けず（1.17.2.1.1 項参照）、別の 1 例（被験者番号[redacted]）は早期中止によりモキシフロキサシンの単回投与を受けなかった。

#### 1.17.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

女性被験者 18 例中 9 例が経口ホルモン避妊薬を使用した。頭痛の治療のために 2 例（モキシフロキサシン 400 mg 投与期間が 1 例、ダリドレキサント 200 mg 投与期間が 1 例）にアセトアミノフェン及びイブプロフェンを単回投与した。

#### 1.17.2.4.3 有害事象

##### 1.17.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

全体として、試験期間中に 36 例中 5 例（ダリドレキサント 50 mg 群 1 例、ダリドレキサント 200 mg 群 2 例、モキシフロキサシン 400 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）に有害事象が認められた（表 1.17-7）。

複数の期間で有害事象が発現した被験者は 1 例のみであった。当該被験者（被験者番号[redacted]）は、ダリドレキサント 50 mg 及び 200 mg 単回投与後に嘔吐を計 2 回発現した。

発現頻度が最も高かった有害事象として頭痛が 3 例（ダリドレキサント 200 mg 投与後が 1 例、モキシフロキサシン 400 mg 投与後が 2 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できると治験担当医師により判断された有害事象はほとんどなかった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、ダリドレキサント 50 mg 投与期間中には認められず、ダリドレキサント 200 mg 投与期間中に 3 件（頭痛、悪心及び嘔吐）、プラセボ投与期間中に 2 件（腹痛及び下痢）及びモキシフロキサシン 400 mg 投与後に 3 件（頭痛、悪心及び多汗症）認められた。

有害事象の重症度は、モキシフロキサシン 400 mg 投与期間中に発現した 1 件（頭痛）が重度であったほかは、すべて軽度又は中等度であった。いずれの有害事象も EOS までに消失した。

**表 1.17-7.投与群及び基本語ごとの治験薬投与下で発現した有害事象の概要（ID-078-117 試験、All-treated set）**

| | All-treated set N = 36 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ダリドレキサント 50 mg （N = 35） | | ダリドレキサント 200 mg （N = 35） | | プラセボ （N = 33） | | モキシフロキサシン 400 mg （N = 34） | |
| 基本語 | 件数 | n (%) | 件数 | n (%) | 件数 | n (%) | 件数 | n (%) |
| 1 件以上の有害事象を発現した被験者 | | 1 (2.9) | | 2 (5.7) | | 1 (3.0) | | 2 (5.9) |
| 有害事象の件数 | 1 | | 3 | | 2 | | 4 | |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 | 1 (2.9) | 0 | 0 | 2 | 2 (5.9) |
| 悪心 | 0 | 0 | 1 | 1 (2.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (2.9) |
| 嘔吐 | 1 | 1 (2.9) | 1 | 1 (2.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (3.0) | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (3.0) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (2.9) |

それぞれの期間中に、治験薬投与下で発現した有害事象のみを一覧にした。
%：被験者の割合、N：各群の被験者数、n：該当する被験者数
基本語は MedDRA version 23.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.4.1.5 Table 12-1 改変

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

試験中（スクリーニングから EOS まで）に死亡又は重篤な有害事象は発現しなかった。EOS 及びデータベース固定後、1 例で安全性フォローアップ期中に 1 件の重篤な有害事象（片頭痛の発作による入院）が報告された。当該被験者（被験者番号[redacted]）は、治験薬の最終投与として 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にダリドレキサント 50 mg の投与を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に重篤な有害事象を発現した。治験実施計画書に従い、この重篤な有害事象は臨床データベースに記録しなかった。

1 例がダリドレキサント 50 mg 投与後に嘔吐により治験薬投与を中止した。嘔吐は治験薬投与 5 分後に発現し、13 分間持続した。本事象は軽度であり、悪心が投与前から既に発現していたことから、治験薬との因果関係は否定された。なお、当該被験者は本事象の発現以前にも、ダリドレキサント 200 mg 投与後に嘔吐を発現していた。

#### 1.17.2.4.5 臨床検査

##### 1.17.2.4.5.1 血液学的検査

治験薬投与後の特定の時点及び EOS 時の検査値をスクリーニング時の値と比較したときに、本試験中の血液学的検査の平均値は投与による影響を受けないことが明らかになった。

ごく少数の被験者で正常範囲外の血液学的検査値が認められた。これらの検査結果は偶発的であり、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外の血液学的検査値に関連した有害事象の報告がなかったことから、いずれも治験担当医師により臨床的に意味はないと判断された。

##### 1.17.2.4.5.2 血液生化学的検査

治験薬投与後の特定の時点及び EOS 時の検査値をスクリーニング時の値と比較したときに、本試験中の血液生化学的検査の平均値は投与による影響を受けないことが明らかになった。

少数の被験者で正常範囲外の血液生化学的検査値が認められた。最もよく認められた正常範囲外の検査値はコレステロール及び中性脂肪の高値であり、EOS 時点でそれぞれ 12 例及び 10 例に報告された。ただし、スクリーニング時の検査値が既に正常範囲外であった被験者が、それぞれ 10 例及び 6 例に認められた。これらの検査結果は偶発的であり、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外の血液生化学的検査値に関連した有害事象の報告がなかったことから、治験担当医師により臨床的に意味はないと判断された。

##### 1.17.2.4.5.3 尿検査

電子症例報告書に尿検査異常値に関連した有害事象の記録はなかったため、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された検査値は認められなかった。

#### 1.17.2.4.6 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

##### 1.17.2.4.6.1 バイタルサイン

要約統計量のレビューにより、治験薬投与後の特定の時点及び EOS 時の検査値をベースライン（夜の治験薬投与前）の値と比較したときに、本試験中の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値はダリドレキサントの投与により臨床的に意味のある影響を受けないことが明らかになった。全体的に、プラセボ群を含むすべての投与群において、投与 10 時間後（翌日の朝）の収縮期血圧及び拡張期血圧がわずかに低下した。

20 例以上の被験者で正常範囲外のバイタルサイン値が 1 回以上認められた。これらの検査結

果は偶発的であり、投与に関連した臨床的に意味のあるパターンは検出されず、正常範囲外のバイタルサイン値に関連した有害事象の報告がなかったことから、治験担当医師により臨床的に意味はないと判断された。

#### 1.17.2.4.6.2 体重

試験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。

#### 1.17.2.4.6.3 心電図

治験薬投与後の特定の時点及び EOS 時の検査値をベースライン（夜の治験薬投与前）の値と比較したときに、本試験中の ECG 検査値の平均値は投与により臨床的に意味のある影響を受けないことが明らかになった。

プラセボ含むすべての治験薬の投与後に、軽微な一過性の QT、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）及び QTcF 間隔延長が認められ、モキシフロキサシン 400 mg 投与後ではその他のすべての投与群よりも延長が大きい傾向が認められた。それ以外に、投与間での一貫した差は認められなかった。

ECG 検査結果に関連した有害事象の報告がなかったことから、個々の ECG 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。

#### 1.17.2.4.6.4 身体所見

身体所見の異常に関連した有害事象は報告されなかった（1.17.2.4.3 項参照）ため、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された個々の身体所見の異常は認められなかった。

### 1.17.3 結論

- モキシフロキサシンのデータの解析に基づき分析感度が検証された。
- モデル診断に基づき、線形混合効果モデルが適切であると考えられた。
- 濃度－QTc 分析で判定されたように（最大約 3030 ng/mL の血漿中濃度の全範囲で 10 ms を上回る QTcF 延長は認められなかった）、ダリドレキサントに臨床的に意味のある QT 延長リスクは認められなかった。
- 時点ごとの解析に基づき、意味のある QT 延長は認められないと判定された。
- カテゴリカル変数の外れ値に関する分析では、不均衡又は意味のある所見はないと判定された。
- ダリドレキサントの PK は過去に実施した試験と一致していた。
- 最大 200 mg のダリドレキサント単回経口投与は安全であり、良好な忍容性を示した。

### 1.17.4 参考文献

[Garnett 2018] Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.

## 1.18 ID-078-120 試験（モジュール 5.3.3.4.4）

### 1.18.1 試験方法

| | | | |
|---|---|---|---|
| 治験の標題 | 健康成人男性を対象にダリドレキサントの薬物動態に対するファモチジン単回投与及びエファビレンツ反復投与の影響を評価する単施設、無作為化、非盲検試験 | | |
| 実施国 | ドイツ | | |
| 治験期間 | 2020 年 5 月 13 日～2020 年 7 月 7 日（最初の被験者の最初の来院日～最終被験者の最終来院日） | 臨床試験の相 | 1 |
| 目的 | • 健康成人男性を対象にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与の薬物動態に対するファモチジン単回経口投与の影響を評価する。<br>• 健康成人男性を対象にダリドレキサント 50 mg 単回経口投与の薬物動態に対する定常状態のエファビレンツの影響を評価する。<br>• 健康成人男性を対象にファモチジン単回経口投与後又は定常状態のエファビレンツとの併用投与におけるダリドレキサント 50 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。 | | |
| 試験デザイン | 前向き、単施設、無作為化、非盲検、第 1 相試験 | | |
| 方法 | 本試験には、ダリドレキサントの相対的バイオアベイラビリティに対するファモチジンの影響を評価するクロスオーバーサブパート及びダリドレキサントの薬物動態に対する中等度のチトクローム P450（CYP）3A4 誘導薬であるエファビレンツの影響を評価する単一シークエンスクロスオーバーサブパートが含まれた（図 1.18-1）。<br>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。<br>スクリーニング後に 4 つの Period が設けられた。被験者は、最初の 2 つの Period に処方 A 及び B を以下に示す無作為割付けされた順序で投与され、その後すべての被験者が処方 C 及び D の投与を受けた。被験者は、Day 1 の治験薬投与前に、投与される可能性のある 2 つの投与順序のいずれか（ABCD 又は BACD、各 12 例）に無作為割付けされた。<br>被験者は、最初の Period の Day –1 の朝に臨床検査、午後遅くにその他の評価を受けるために、実施施設に来院した。<br>• 処方 A：ダリドレキサント投与<br>Day 1 又は Day 3 に絶食下でダリドレキサント 50 mg を単回経口投与した。その後 48 時間、薬物動態プロファイル及び安全性を評価した。<br>Period 終了（EOP）A を以下のとおり定義した。<br>– BACD の投与順に割付けられた被験者では、処方 A の最後の | | |

| | |
|---|---|
| | 薬物動態用血液サンプル採取又は試験中止のいずれか早い時点<br>– ABCD の投与順に割付けられた被験者では、ファモチジン投与又は試験中止のいずれか早い時点<br>• 処方 B：ファモチジン投与の 3 時間後にダリドレキサント投与<br>Day 1 又は Day 3 に絶食下でファモチジン 40 mg を単回経口投与し、3 時間後にダリドレキサント 50 mg を単回経口投与した。その後 48 時間、ダリドレキサントの薬物動態プロファイル及び安全性を評価した。EOP B は、処方 B の最後の薬物動態用血液サンプル採取又は試験中止のいずれか早い時点とした。<br>• 処方 C：エファビレンツ投与<br>Day 5～14 にエファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回夜投与した。<br>処方 C は、処方 A 又は B の最後の薬物動態用血液サンプル採取直後に開始した。EOP C は、処方 D の投与開始直前又は試験中止のいずれか早い時点とした。<br>• 処方 D – ダリドレキサント及びエファビレンツ投与<br>Day 15 の朝に絶食下でダリドレキサント 50 mg を単回経口投与し、Day 15 及び Day 16 の夜にエファビレンツ 600 mg を単回経口投与した。ダリドレキサント投与を処方 D の開始とした。EOP D は、試験終了（EOS）又は試験中止のいずれか早い時点とした。<br>治験薬の最終投与から 8～10 日後に EOS 評価を実施した。<br>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 の 30～40 日後に電話による安全性フォローアップを 1 回実施した。 |
| 症例数 | 目標被験者数：24 例<br>登録被験者数：24 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文書に、試験参加への同意を署名した者<br>(2) スクリーニング時に 18～45 歳の健康な男性<br>(3) スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.5～29.9 kg/m$^2$ かつ体重が 50 kg 以上の者<br>(4) 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<br>(5) スクリーニング時に、5 分間以上の仰臥位後にいずれかの腕で計測した収縮期血圧が 90～140 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 50～90 bpm の者<br>(6) 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尿中アルコール検査の結果が陰性の者<br>(7) エファビレンツの初回投与から最終投与 12 週間後まで、男性コ |

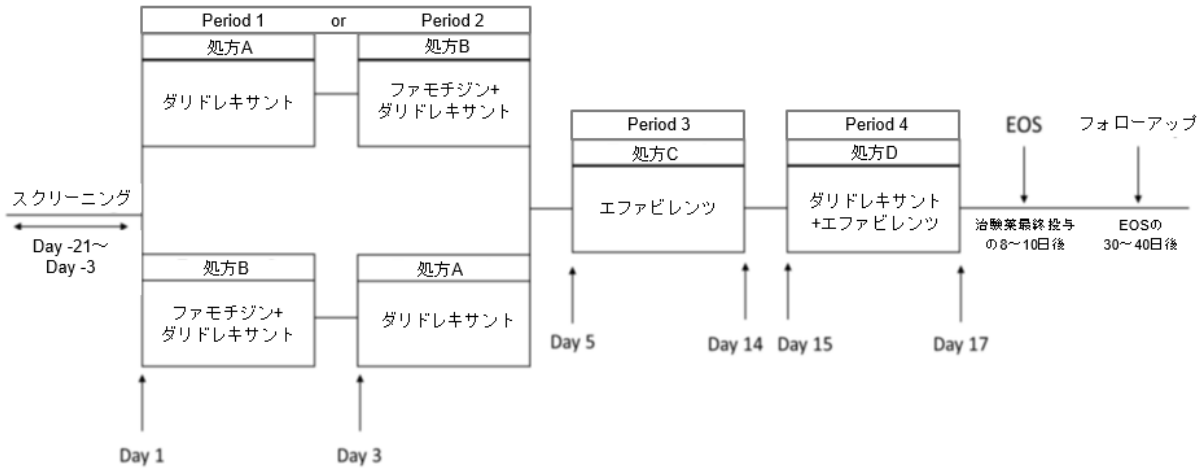
| | |
|---|---|
| | ンドームの使用及び男性被験者の妊娠可能な女性パートナーは医学的に信頼できる避妊法を用いることに同意した者<br>(8) エファビレンツの初回投与から最終投与 12 週間後まで、精液を提供しないことに同意した者 |
| 除外基準 | (1) ダリドレキサント、ファモチジン、エファビレンツ若しくはそれらと同じ薬効分類の薬剤又はそれらの添加剤に対する過敏症の既往がある者<br>(2) 天然ゴム、ラテックスに過敏である又はアレルギーがある者<br>(3) スクリーニング時に身体検査で臨床的に意味のある所見が認められた者<br>(4) スクリーニング時に、5 分間以上の仰臥位後に計測した 12 誘導心電図で臨床的に意味のある異常が認められた者<br>(5) スクリーニング時及び Day –1 の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）で臨床的に意味のある所見が認められた者<br>(6) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を阻害す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）<br>(7) 試験結果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<br>(8) 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臨床的に意味のある既往がある者<br>(9) いずれの腕の静脈も静脈内投与の穿刺に適さない者（静脈の特定、アクセス又は穿刺が困難である、穿刺中又は穿刺後に静脈が破裂する可能性があるなど）<br>(10) スクリーニング前 3 ヵ月以内に臨床試験に参加し、治験薬投与を受けた者、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<br>(11) 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<br>(12) 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<br>(13) 大量喫煙者（1 日の喫煙量がタバコ 15 本以上又は同等）又は実施施設が定めた喫煙制限を遵守することに同意できない者<br>(14) 治験薬初回投与の前 2 週以内に処方薬（ワクチンを含む）又は市販薬（セントジョーンズワートなどのハーブや漢方薬、ホメオパシー製剤、ビタミン剤、ミネラル剤を含む）の投与を受けた者<br>(15) 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 |

| | |
|---|---|
| | (16)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（肝炎ワクチン接種者又は肝炎の既往があり回復した者を除く）<br>(17)スクリーニング時の血清学的検査でヒト免疫不全ウイルス陽性であった者<br>(18)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<br>(19)スクリーニング時に法的能力がない又は法的能力が制限されている者<br>(20)ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良の遺伝的疾患を有する者<br>(21)スクリーニング時又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に計画の有無にかかわらず自殺念慮があった［ベースライン時のコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の質問 4 又は 5 に「はい」と回答］又は過去 10 年以内に自殺行為があった者<br>(22)スクリーニング時に中等度又は重度の腎機能不全（Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満）を有する者<br>(23)スクリーニング時に総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超の者 |
| 被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | 被験薬：<br>• ダリドレキサント 50 mg のフィルムコーティング錠 1 錠を絶食下で朝に単回経口投与した（処方 A、B 及び D）。<br>相互作用薬：<br>• ファモチジン 40 mg のフィルムコーティング錠 1 錠を絶食下で朝に単回経口投与した（処方 B）。<br>• エファビレンツ 600 mg のフィルムコーティング錠 1 錠を 1 日 1 回夜 12 日間経口投与した（処方 C 及び D）。<br>処方 A：ダリドレキサント 50 mg（対照療法）<br>処方 B：ファモチジン 40 mg + ダリドレキサント 50 mg<br>処方 C：エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回<br>処方 D：ダリドレキサント 50 mg + エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 |
| 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：<br>ダリドレキサント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。<br>• 最高血漿中濃度（$C_{max}$）<br>• 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>• 0 時間から 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC） |

| | |
|---|---|
| | （$AUC_{0\text{-}48}$）<br>• 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（$AUC_{0\text{-}\infty}$）<br>• 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）<br>仮説：<br>• Period 又は持ち越し効果の影響なし。<br>• $C_{max}$、AUC 及び $t_{1/2}$ は対数正規分布を示した。<br><br>安全性評価項目：<br>すべての Period のベースラインは、Period 1 の治験薬初回投与前の最終測定値と定義した。<br>• 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まで（Period 1～3 では EOP まで、Period 4 では EOS まで）の変化量<br>• 体重のベースラインから EOS までの変化量<br>• 臨床検査値のベースラインから各評価時点まで（Period 1～3 では EOP まで、Period 4 では EOS まで）の変化量<br>• 心電図パラメータ（心拍数、脈拍、QRS、QT、Bazett 式で補正した QT 間隔、Fridericia 式で補正した QT 間隔）のベースラインから各評価時点まで（Period 1～3 では EOP まで、Period 4 では EOS まで）の変化量<br>• 治験薬初回投与から Period 1～3 では EOP まで、Period 4 では EOS までに治験薬投与下で発現した有害事象<br>• 治験薬初回投与から Period 1～3 では EOP まで、Period 4 では EOS までに治験薬投与下で発現した重篤な有害事象<br>• 治験中止に至った有害事象<br>• C-SSRS のベースラインから EOS までの各評価時点の変化 |
| 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。<br>ダリドレキサントの $AUC_{0\text{-}\infty}$及び $C_{max}$ の比較には精度推定法を用いた。<br>過去の試験（ID-078-107）で、混合モデル解析に基づき log scale の被験者内標準偏差は $C_{max}$ が 0.16、$AUC_{0\text{-}\infty}$が 0.13 と推定された。評価可能被験者数を 20 例とすると、正規比を 1 と推定した場合の 90%信頼区間（CI）の上限及び下限は $C_{max}$ で約（0.91、1.09）、$AUC_{0\text{-}\infty}$で約（0.93、1.07）であった。 |
| 統計手法 | 解析対象集団：<br>以下の 2 つの集団を設定した。<br>• 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。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。<br>• Pharmacokinetic set<br>All-treated set のうち、処方 A、B 又は D 後の評価可能なダリドレキサントの血漿中濃度データがあり、薬物動態評価項目の解析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。この集団を薬物動態評価項目の解析に用いた。<br><br>薬物動態の解析：<br>• ダリドレキサントの血漿中濃度は、各評価時点で処方別に算術平均、最小値、中央値、最大値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）及び平均値の両側 95% CI の要約を示した。<br>• $C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-48}$、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は、処方別及び被験者番号別に一覧を作成し、処方別に算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、変動係数（CV）%、幾何平均、幾何平均の SD（log 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。$C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の被験者内 CV 及び被験者間 CV（$CV_b$）を算出した（$T_{max}$ の幾何平均並びにその SD 及び 95% CI は算出しなかった）。<br>$C_{max}$、$AUC_{0-48}$、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ について被験療法（処方 B 及び D）と対照療法（処方 A）の差を幾何平均の比及び 90% CI（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。また、$T_{max}$ について被験療法と対照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。<br><br>安全性及び忍容性の解析：<br>安全性及び忍容性のデータは、処方別及び被験者番号別の一覧を作成し、処方別に記述的に要約した。 |

図 1.18-1. 試験デザイン（ID-078-120 試験）




処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：ファモチジン 40 mg 単回投与の 3 時間後にダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 C：Day 5～14 にエファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回夜投与、処方 D：Day 15 の朝にダリドレキサント 50 mg 単回投与、Day 15 及び Day 16 の夜にエファビレンツ 600 mg 単回投与
EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.3.4.4 Figure 9-1 改変

## 1.18.2 試験の結果

### 1.18.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

#### 1.18.2.1.1 被験者の内訳

本試験には 24 例が組み入れられ、ABCD 又は BACD のいずれかの投与順に無作為割付けされた（各 12 例）。4 つの Period を完了した被験者は 22 例、試験を中止した被験者は 2 例だった（表 1.18-1）。

中止した 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）は、処方 C の期間に有害事象により試験を中止した。2 例はいずれも処方 A 及び B を完了していたため、薬物動態解析対象集団に含まれた。

表 1.18-1. 被験者の内訳（ID-078-120 試験、All-treated set）

| | All-treated set<br>N = 24<br>n (%) |
|---|---|
| 治験薬投与を 1 回以上受けた被験者 | 24 (100) |
| 試験を完了した被験者 | 22 (91.7) |
| 試験を中止した被験者 | 2 (8.3) |
| 試験中止理由 | |
| 有害事象 | 2 (8.3) |

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 5.3.3.4.4 Table 10-1 改変

本試験に組み入れられたすべての被験者（24 例）で薬物動態、安全性及び忍容性の評価が可能であった。しかし、試験を中止した 2 例のデータは部分的であった。Pharmacokinetic set と All-treated set は同一であった。

#### 1.18.2.1.2 人口統計学的特性

All-treated set と Pharmacokinetic set の人口統計学的特性は同一であった。

24 例の男性被験者のうち、23 例は白人、1 例は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。全体で、平均年齢（範囲）は 33.7（20～44）歳、BMI の平均値（範囲）は 25.4（20.3～29.7）kg/m$^2$ であった（表 1.18-2）。

表 1.18-2. 人口統計学的特性（ID-078-120 試験、All-treated set）

| 特性 | 統計量 | All-treated set<br>N = 24 |
|---|---|---|
| 性別　男性 | n (%) | 24 (100) |
| 人種　黒人又はアフリカ系アメリカ人 | n (%) | 1 (4.2) |
| 白人 | n (%) | 23 (95.8) |
| 年齢 (歳) | 平均値 (SD) | 33.7 (6.53) |
| | 範囲 | 20.0–44.0 |
| 体重 (kg) | 平均値 (SD) | 81.5 (10.9) |
| | 範囲 | 62.4–116 |
| 身長 (cm) | 平均値 (SD) | 179 (6.80) |
| | 範囲 | 171–198 |
| BMI (kg/m$^2$) | 平均値 (SD) | 25.4 (2.26) |
| | 範囲 | 20.3–29.7 |

BMI：体格指数、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.4 Table 10-2 改変

#### 1.18.2.1.3 既往症及び合併症

2 例に既往の記録があったものの、本試験の適格性に対する影響はなかった。

#### 1.18.2.1.4 前治療及び併用薬

治験薬初回投与の前 2 週以内に前治療を受けた被験者及びベースライン時に併用薬の投与を継続中の被験者はいなかった。

### 1.18.2.2 薬物動態

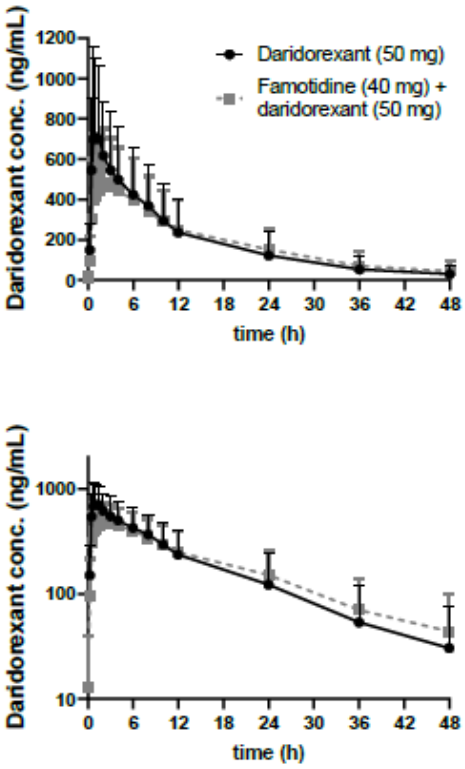
#### 1.18.2.2.1 血漿中ダリドレキサント

24 例中 9 例で、Period 2 開始前のダリドレキサントの血漿中濃度が $C_{max}$ の 5%より高く、Period 2 の個々の $C_{max}$ 及び AUC の推定値がわずかに高くなる可能性があった。9 例のうち、Period 2 で 6 例が処方 A、3 例が処方 B を投与された。これらの被験者の割合は最大でも処方 A の 25%であったことから、処方の比較への影響はわずかであると考えられ、統計解析は補正なしで計画どおり実施された。

ダリドレキサントは、50 mg 単回投与後に速やかに吸収された（図 1.18-2）。

ダリドレキサントの単独投与時（処方 A）の薬物動態パラメータは、$C_{max}$ の幾何平均（95% CI）が 753（579、980）ng/mL、$T_{max}$ の中央値（範囲）が 1.0（0.8～4.0）時間、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均（95% CI）が 7376（5303、10260）ng·h/mL、$t_{1/2}$ の幾何平均（95% CI）が 9.25（7.9、10.8）時間であった（表 1.18-3）。ダリドレキサント曝露量に被験者間でばらつきが認められた（$CV_b$ = 90%）。

図 1.18-2. ダリドレキサント 50 mg 単回単剤投与（処方 A、24 例）又はファモチジン 40 mg 単回投与後のダリドレキサント 50 mg 単回投与（処方 B、23 例）後のダリドレキサントの血漿中濃度 vs 時間プロファイル［平均値（SD)］（線形スケール及び片対数スケール）（ID-078-120 試験）




Daridorexant：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.4 Figure 11-1

表 1.18-3. ダリドレキサントの主な薬物動態パラメータの要約（ID-078-120 試験、Pharmacokinetic set）

| | | Pharmacokinetic set N = 24 | | |
|---|---|---|---|---|
| パラメータ（単位） | 統計量 | 処方 A | 処方 B | 処方 D |
| $C_{max}$ (ng/mL) | n／欠測例数 | 24/0 | 23/1 | 22/2 |
| | 幾何平均 | 753 | 477 | 505 |
| | 幾何平均の 95% CI | 579, 980 | 371, 613 | 395, 644 |
| $T_{max}$ (h) | n／欠測例数 | 24/0 | 23/1 | 22/2 |
| | 中央値 | 1.00 | 1.50 | 1.00 |
| | 最小値、最大値 | 0.75, 4.00 | 0.50, 6.00 | 0.50, 4.00 |
| $AUC_{0-48}$ (ng·h/mL) | n／欠測例数 | 24/0 | 23/1 | 22/2 |
| | 幾何平均 | 7055 | 7497 | 3063 |
| | 幾何平均の 95% CI | 5138, 9688 | 5771, 9739 | 2402, 3907 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | n／欠測例数 | 24/0 | 23/1 | 22/2 |
| | 幾何平均 | 7376 | 8214 | 3101 |
| | 幾何平均の 95% CI | 5303, 10260 | 6209, 10865 | 2433, 3954 |
| $t_{1/2}$ (h) | n／欠測例数 | 24/0 | 23/1 | 22/2 |
| | 幾何平均 | 9.25 | 11.75 | 6.07 |
| | 幾何平均の 95% CI | 7.89, 10.84 | 9.74, 14.18 | 5.16, 7.15 |

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：ファモチジン 40 mg 単回投与の 3 時間後にダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 D：Day 15 の朝にダリドレキサント 50 mg 単回投与、Day 15 及び Day 16 の夜にエファビレンツ 600 mg 単回投与
$AUC_{0-48}$：0 時間から 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：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 5.3.3.4.4 Table 11-1 改変

### 1.18.2.2.2 ダリドレキサントの薬物動態に対するファモチジンの影響

ファモチジン単回投与の 3 時間後にダリドレキサントを単回投与したとき（処方 B）、ダリドレキサントの単回単剤投与（処方 A）と比較して、ダリドレキサントの $C_{max}$ は約 39%減少した。$AUC_{0-\infty}$は同程度であり、$T_{max}$ はわずかに延長し（中央値の差 0.5 時間）、$t_{1/2}$ は増加した（幾何平均の比約 1.3 倍）（表 1.18-4）。混合効果モデルに基づく AUC の幾何平均の比では曝露量に差がなかったものの、処方 A と処方 B の幾何平均を比較したところ、曝露量は処方 B（$AUC_{0-\infty}$：8214 ng·h/mL）で処方 A（$AUC_{0-\infty}$：7376 ng·h/mL）より多かった。$AUC_{0-\infty}$が処方 A でより少なかった原因は、1 例（被験者番号[redacted]）でダリドレキサントの曝露量が非常に少なく（$AUC_{0-\infty}$：1084 ng·h/mL）、処方 A を除く他の 2 つの処方に関する当該被験者のデータがなかったことにある。当該被験者の値を除外した場合、処方 A の AUC の幾何平均は処方 B と同程度である。混合効果モデルを用いることにより、当該被験者の値の影響を最小限とした。

**表 1.18-4. 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-078-120 試験、Pharmacokinetic set）**

| パラメータ (単位) | 統計量 | Pharmacokinetic set<br>N = 24 |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | n／欠測例数 (処方 A) | 24/0 |
| | n／欠測例数 (処方 B) | 23/1 |
| | n／欠測例数 (処方 D) | 22/2 |
| | 幾何平均の比 (処方 B/A)[1)] | 0.606 |
| | 幾何平均の比の 90% CI | 0.504, 0.728 |
| | 幾何平均の比 (処方 D/A)[1)] | 0.646 |
| | 幾何平均の比の 90% CI | 0.536, 0.778 |
| $T_{max}$ (h) | n／欠測例数 (処方 A) | 24/0 |
| | n／欠測例数 (処方 B) | 23/1 |
| | n／欠測例数 (処方 D) | 22/2 |
| | 中央値の差 (処方 B–A) | 0.500 |
| | 中央値の差の 90% CI | –0.38, 1.25 |
| | 中央値の差 (処方 D–A) | 0 |
| | 中央値の差の 90% CI | –1.00, 0.375 |
| $AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL) | n／欠測例数 (処方 A) | 24/0 |
| | n／欠測例数 (処方 B) | 23/1 |
| | n／欠測例数 (処方 D) | 22/2 |
| | 幾何平均の比 (処方 B/A)[1)] | 0.987 |
| | 幾何平均の比の 90% CI | 0.88, 1.10 |
| | 幾何平均の比 (処方 D/A)[1)] | 0.405 |
| | 幾何平均の比の 90% CI | 0.361, 0.454 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL) | n／欠測例数 (処方 A) | 24/0 |
| | n／欠測例数 (処方 B) | 23/1 |
| | n／欠測例数 (処方 D) | 22/2 |
| | 幾何平均の比 (処方 B/A)[1)] | 1.03 |
| | 幾何平均の比の 90% CI | 0.921, 1.16 |
| | 幾何平均の比 (処方 D/A)[1)] | 0.391 |
| | 幾何平均の比の 90% CI | 0.348, 0.439 |
| $t_{1/2}$ (h) | n／欠測例数 (処方 A) | 24/0 |
| | n／欠測例数 (処方 B) | 23/1 |
| | n／欠測例数 (処方 D) | 22/2 |
| | 幾何平均の比 (処方 B/A)[1)] | 1.27 |
| | 幾何平均の比の 90% CI | 1.13, 1.42 |
| | 幾何平均の比 (処方 D/A)[1)] | 0.645 |
| | 幾何平均の比の 90% CI | 0.576, 0.723 |

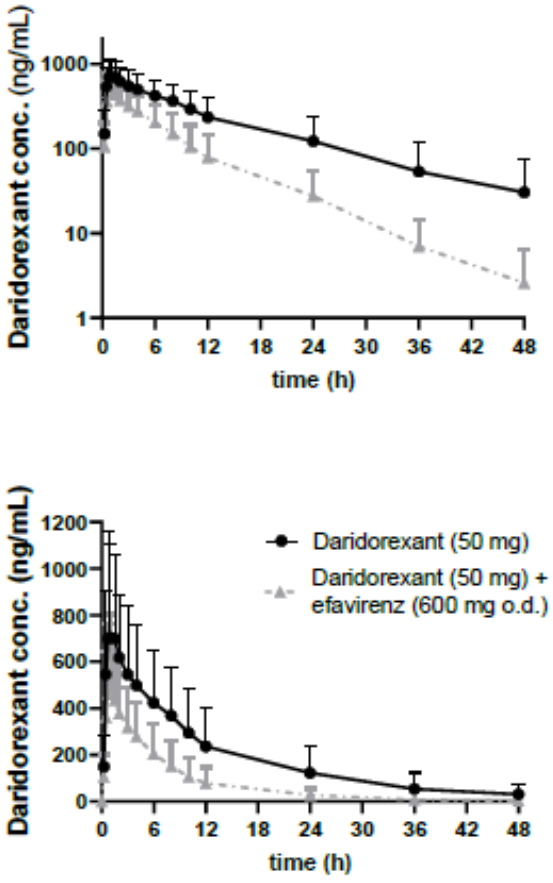
1) 混合効果モデルに基づく

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：ファモチジン 40 mg 単回投与の 3 時間後にダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 D：Day 15 の朝にダリドレキサント 50 mg 単回投与、Day 15 及び Day 16 の夜にエファビレンツ 600 mg 単回投与
$AUC_{0\text{-}48}$：0 時間から 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}\infty}$：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 5.3.3.4.4 Table 11-2 改変

### 1.18.2.2.3 ダリドレキサントの薬物動態に対するエファビレンツの影響

エファビレンツ 1 日 1 回 10 日間投与（処方 C）後に定常状態のエファビレンツと併用投与したとき（処方 D)、ダリドレキサントの単回単剤投与（処方 A）と比較して、ダリドレキサントのクリアランスは増加し（図 1.18-3)、$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$ はそれぞれ約 35%、約 61%及び約 36%減少した（表 1.18-4)。$T_{max}$ への影響はなかった。

図 1.18-3. ダリドレキサント 50 mg 単回単剤投与（処方 A、24 例）又は定常状態のエファビレンツ 600 mg との併用投与（処方 D、22 例）後のダリドレキサントの血漿中濃度 vs 時間プロファイル［平均値（SD)］（線形スケール及び片対数スケール）（ID-078-120 試験）




Daridorexant：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.4 Figure 11-2 改変

### 1.18.2.3 安全性

#### 1.18.2.3.1 治験薬の曝露量

本試験では、ダリドレキサント 50 mg の単回経口投与を 24 例中 22 例が 3 回（処方 A、B 及び D）、2 例が 2 回（処方 A 及び B）受けた。

24 例がファモチジン 40 mg の単回投与（処方 B）及びエファビレンツ 600 mg の反復投与（処方 C）を受けた。24 例中 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は処方 C の期間中に試験を中止し、予定されていたエファビレンツ 10 回投与のうちそれぞれ 2 回及び 7 回の投与を受けた。残りの 22 例はエファビレンツ 600 mg を 12 回投与された（処方 C 及び D）。

#### 1.18.2.3.2 有害事象

本試験で報告された有害事象は、いずれも治験薬投与下で発現した有害事象であった。

##### 1.18.2.3.2.1 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が 1 件以上認められた被験者の割合は、処方 A 及び C で 100%（24/24 例）、処方 B で 91.7%（22/24 例）、処方 D で 95.5%（21/22 例）であった（表 1.18-5）。

最も多く認められた有害事象は、ダリドレキサント投与（処方 A、B 及び D）では傾眠及び頭痛、エファビレンツ投与（処方 C）では浮動性めまい及び不眠症であった。

傾眠が 1 件認められた被験者の割合は、処方 A で 95.8%（23/24 例）、処方 B で 91.7%（22/24 例）、処方 D で 72.7%（16/22 例）、処方 C で 4.2%（1/24 例）であった。

頭痛が 1 件認められた被験者の割合は、処方 A で 16.7%（4/24 例）、処方 B で 8.3%（2/24 例）、処方 D で 22.7%（5/22 例）、処方 C で 8.3%（2/24 例）であった。

浮動性めまいは、処方 C で 75.0%（18/24 例）に 33 件認められ、処方 B で 4.2%（1/24 例）、処方 D で 13.6%（3/22 例）に 1 件ずつ認められた。

不眠症は、処方 C で 33.3%（8/24 例）に 9 件認められ、処方 D で 9.1%（2/22 例）に 1 件ずつ認められた。

多くの有害事象（特に器官別大分類の神経系障害及び精神障害に含まれる有害事象）は、エファビレンツの既知の副作用のリストと一致していた。処方 C で報告された 66 件の有害事象のうち、57 件の発現日は処方 C の前半であり、エファビレンツの忍容性は投与開始から数日後に改善されることが示された。

有害事象の発現件数は、処方 B（25 件）で処方 A（33 件）と比較して少なかった。処方 A で認められず処方 B のみで認められた事象は、浮動性めまい（1 例）のみであった。処方 D の有害事象の発現件数（36 件）は、処方 A（33 件）と同程度であった。処方 A で認められず処方 D で 2 例以上に認められた事象は、浮動性めまい（3 例）及び不眠症（2 例）であった。処方 D では、処方 A と比較して疲労の発現割合が高かった（処方 A：4.2%、処方 D：13.6%）。処方 A では認められず処方 D のみで認められたその他の有害事象の発現被験者数は各 1 例であった。

治験薬との因果関係は、6 件を除き因果関係ありと判断された。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。すべての有害事象は EOS までに後遺症を伴わず回復した。

**表 1.18-5. 処方別及び基本語別の有害事象（ID-078-120 試験、All-treated set）**

| | All-treated set（N = 24） | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 処方A（$N_A$ = 24） | | | 処方B（$N_B$ = 24） | | | 処方C（$N_C$ = 24） | | | 処方D（$N_D$ = 22） | | |
| 基本語 | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 | n | (%) |
| 有害事象発現被験者 | | 24 | (100) | | 22 | (91.7) | | 24 | (100) | | 21 | (95.5) |
| 有害事象の件数 | 33 | | | 25 | | | 66 | | | 36 | | |
| 傾眠 | 23 | 23 | (95.8) | 22 | 22 | (91.7) | 1 | 1 | (4.2) | 16 | 16 | (72.7) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 33 | 18 | (75.0) | 3 | 3 | (13.6) |
| 頭痛 | 4 | 4 | (16.7) | 2 | 2 | (8.3) | 2 | 2 | (8.3) | 5 | 5 | (22.7) |
| 不眠症 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 9 | 8 | (33.3) | 2 | 2 | (9.1) |
| 疲労 | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 3 | 3 | (13.6) |
| 不快感 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 2 | 1 | (4.2) | 1 | 1 | (4.5) |
| 悪心 | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | | 2 | 2 | (8.3) | 0 | 0 | |
| 悪夢 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 3 | 2 | (8.3) | 0 | 0 | |
| 腹痛 | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.5) |
| 背部痛 | 2 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| 注意力障害 | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 2 | 2 | (8.3) | 0 | 0 | |
| 異常な夢 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.5) |
| 心血管不全 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 胸痛 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 着色尿 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 食欲減退 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 多幸気分 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 鼓腸 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 幻視 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 記憶障害 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 上咽頭炎 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.5) |
| そう痒症 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.5) |
| 精神運動亢進 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |
| 発疹 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.5) |
| 味覚障害 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.5) |
| 振戦 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 | 1 | (4.2) | 0 | 0 | |

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 B：ファモチジン 40 mg 単回投与の 3 時間後にダリドレキサント 50 mg 単回投与、処方 C：Day 5～14 にエファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回夜投与、処方 D：Day 15 の朝にダリドレキサント 50 mg 単回投与、Day 15 及び Day 16 の夜にエファビレンツ 600 mg 単回投与
$N_X$：各群の被験者、n：該当する被験者数
基本語は MedDRA version 23.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.4.4 Table 12-1 改変

#### 1.18.2.3.3 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、死亡又はその他の重篤な有害事象はなかった。

2 例の被験者が有害事象により試験を中止した（表 1.18-1）。当該 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）はいずれも処方 C（エファビレンツ投与）の期間中に、それぞれ 2 件（幻視及び注意力障害）及び 3 件（心血管不全、浮動性めまい及び不眠症）の有害事象により試験を中止した。5 件の有害事象はいずれも EOS までに後遺症を伴わず回復した。

#### 1.18.2.3.4 臨床検査

##### 1.18.2.3.4.1 血液学的検査

血液学的検査値の平均値を各評価時点及び EOS とベースライン時で比較した結果、4 つの処方による影響は認められなかった。

大半の被験者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意味がないと判断された。

処方 C 及び D では、リンパ球数の平均値にベースライン（$2.430 \times 10^9$/L）からのわずかな減少（それぞれ$-0.551 \times 10^9$/L 及び$-0.467 \times 10^9$/L）が認められた。大半の被験者の値は正常範囲内であり（処方 C：22 例中 20 例、処方 D：22 例中 21 例）、EOS までに正常値に回復した。

##### 1.18.2.3.4.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査値の平均値を各評価時点及び EOS とベースライン時で比較した結果、4 つの処方による影響は認められなかった。

大半の被験者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意味がないと判断された。

#### 1.18.2.3.5 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

##### 1.18.2.3.5.1 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 とベースライン時で比較した結果、4 つの処方による影響は認められなかった。

数例の被験者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意味がないと判断された。

##### 1.18.2.3.5.2 体重

ベースラインから EOS までの間、体重に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

#### 1.18.2.3.5.3 心電図

心電図パラメータの平均値を各評価時点及び EOS とベースライン時で比較した結果、4 つの処方による影響は認められなかった。

心電図異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、すべての心電図異常は治験担当医師により臨床的に意味がないと判断された。

1 例（被験者番号[redacted]）に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（処方 C の期間中）に胸痛が認められた。治験担当医師が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定外の心電図評価を実施し、結果は正常であった。

#### 1.18.2.3.5.4 身体所見

身体所見（神経学的検査を含む）に関連する有害事象は報告されなかったことから、身体所見の異常はいずれも治験担当医師により臨床的に意味がないと判断された。

#### 1.18.2.3.5.5 コロンビア自殺重症度評価尺度

C-SSRS に基づく自殺念慮又は自殺行動は認められなかった。

### 1.18.3 結論

- ファモチジン単回併用投与により、ダリドレキサント単回投与と比較してダリドレキサントの $C_{max}$ は約 39%減少し、$T_{max}$ は 0.5 時間延長し、$t_{1/2}$ は 1.3 倍増加した。$AUC_{0-\infty}$に変化は認められなかった。
- ダリドレキサント 50 mg は、用量調節をせずに、胃内 pH を上昇させる処方薬（ヒスタミン H2 受容体の拮抗阻害薬又はプロトンポンプ阻害薬など）との併用投与が可能である。
- 定常状態のエファビレンツと併用投与したとき、ダリドレキサントの $C_{max}$、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ はそれぞれ約 35%、約 61%及び約 36%減少した。$T_{max}$ に変化は認められなかった。
- ダリドレキサント 50 mg は、曝露量は減少するものの、用量調節をせずに、定常状態の中等度の CYP3A4 誘導薬との併用投与が可能である。しかし、有効性は低下する可能性がある。
- ダリドレキサント 50 mg 単回投与又はファモチジン若しくはエファビレンツ（定常状態）との併用投与の忍容性は良好であった。

## 1.19 ID-078-124 試験（モジュール 5.3.1.2.1）

### 1.19.1 試験方法

| | | | |
|---|---|---|---|
| 治験の標題 | 日本人の健康成人男性を対象としダリドレキサントの 25 mg 錠 ×2 錠及び 50 mg 錠 ×1 錠の生物学的同等性を検証するオープンラベル、無作為化、クロスオーバー、第 1 相臨床試験 | | |
| 実施国 | 日本 | | |
| 治験期間 | 2022 年 5 月 20 日～2022 年 8 月 25 日<br>（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：<br>日本人健康成人男性におけるダリドレキサントの 50 mg（25 mg 錠 ×2 錠又は 50 mg 錠 ×1 錠）の単回投与時の薬物動態から、ダリドレキサントの 25 mg 錠と 50 mg 錠の生物学的同等性を検証する<br>その他目的：<br>日本人健康成人男性にダリドレキサントの 50 mg を単回投与した際の安全性を検討する | | |
| 試験デザイン | 単施設、無作為化、オープンラベル、クロスオーバー、単回投与試験 | | |
| 方法 | 本試験は、スクリーニング期、投与期、ウォッシュアウト期及び安全性フォローアップ期で構成された（図 1.19-1）。<br>• スクリーニング期間：最大 27 日<br>• 投与期 1／入院期間 1：2 泊 3 日<br>• ウォッシュアウト期間：4 日以上（投与期 1 Day 2 の翌日から投与期 2 Day –1 の前日まで）<br>• 投与期 2／入院期間 2：2 泊 3 日<br>• フォローアップ期間：29 日（+3 日）<br>• 総治験参加期間：約 66 日 | | |
| 被験者数 | 本試験では、64 名の日本人の健康成人男性を対象とすることを計画した。<br>本試験では、118 名から同意を取得し、このうち 64 例が各投与群［A 群（25 mg 錠 ×2 錠→50 mg 錠 ×1 錠）：32 例、B 群（50 mg 錠 ×1 錠→25 mg 錠 ×2 錠）：32 例］に割付けられた。<br>本試験では、64 例に治験薬が少なくとも 1 回投与され、そのすべてが Safety set（SS）に含まれ、4 例の中止症例を除く 60 例が Per protocol PK set（PPKS）の解析対象集団に含まれた。 | | |
| 選択基準 | 本試験では、健康成人男性（20～40 歳）を対象とした。<br>【選択基準】<br>(1) 治験実施計画書で規定される手順が行われる前に、治験参加に文 | | |

| | |
|---|---|
| | 書にて同意したもの<br>(2) 同意取得時点で年齢 20～40 歳の日本人男性<br>日本人男性：父母及び祖父母のすべてが日本人であり、これまでの人生の半分以上を国内で生活した男性<br>(3) スクリーニング時、通常の睡眠が夜間であり、少なくとも毎日 6 時間以上の睡眠をとっていることを自己申告で確認できたもの<br>(4) スクリーニング時及び投与期 1 Day 1 の投与前の身体検査において明らかな異常のないもの<br>(5) スクリーニング時の体格指数（BMI）が、18.5～25.0 kg/m$^2$ であるもの<br>(6) スクリーニング時及び投与期 1 Day 1 の投与前に、仰臥位にて 5 分経過した後に測定した血圧及び脈拍数が以下に該当するもの<br>収縮期血圧：90～140 mmHg<br>拡張期血圧：40～90 mmHg<br>脈拍数：40～100 回／分<br>(7) スクリーニング時及び投与期 1 Day 1 の投与前に、仰臥位にて 5 分経過した後に実施した 12 誘導心電図（ECG）にて、不整脈あるいは心室肥大の徴候等、臨床的に明らかな異常が見られないもの<br>(8) スクリーニング時及び投与期 1 Day –1 の血液検査、血液生化学検査及び尿検査の結果が、臨床的に問題ないと判断される範囲のもの<br>(9) スクリーニング時及び投与期 1 Day –1 の尿中薬物検査及び呼気アルコール検査の結果が陰性のもの<br>(10)治験責任医師又は分担医師と十分なコミュニケーションがとれ、治験の実施において求められる事項を理解し遵守できるもの |
| 除外基準 | (1) 本試験薬、本試験薬と同クラスの薬剤又は本試験薬に含まれる添加剤に対し過敏症であることがわかっているもの<br>(2) 天然ゴム、ラテックスに対し過敏症であることがわかっているもの<br>(3) 失神、卒倒、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応に関連した既往のあるもの<br>(4) 左右どちらかの腕において静脈への穿刺が適切にできないもの（静脈の特定、アクセス、穿刺が困難、又は穿刺中又は穿刺後に静脈破裂の傾向のあるもの）<br>(5) スクリーニング開始の前 4 ヵ月以内に、他の治験薬の投与を受けたもの、あるいは 1 年以内に 3 つ以上の治験に参加したもの<br>(6) スクリーニング開始の前 3 年以内にアルコール依存症又は薬物依 |

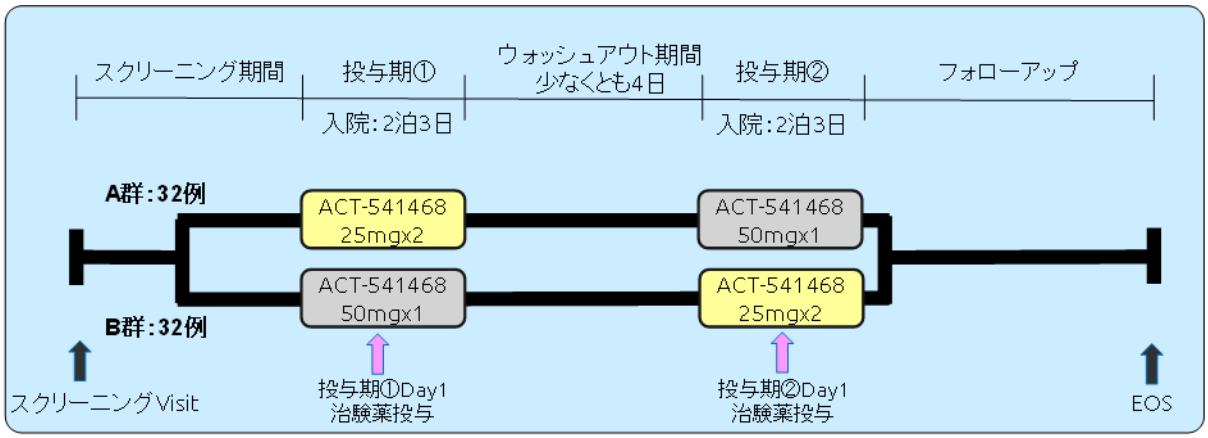
| | |
|---|---|
| | 存症の既往（又は形跡）のあるもの<br>(7) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げる可能性のある、何らかの疾患の臨床的な形跡又は既往及び／又は外科的又は内科的徴候を有するもの（虫垂切除及びヘルニア切開術は許容されるが、胆のう切除術は除外）<br>(8) スクリーニング開始時、1 日のカフェインの摂取量が 800 mg 以上のもの<br>(9) スクリーニング開始の前 3 ヵ月間にニコチン摂取（喫煙、ニコチンパッチ、ニコチンガム、電子タバコ等を含む）したもの及び治験期間中（スクリーニングから投与期 2 Day 2 まで）ニコチン摂取をしない規定を守れないもの<br>(10)スクリーニング開始の前 3 ヵ月に、250 mL 以上の血液の喪失（献血、採血、出血）があったもの<br>(11)スクリーニング時の肝炎血清検査が陽性のもの（肝炎ワクチンを接種したもの又は過去に肝炎に罹患し回復したものを除く）<br>(12)スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス血清検査が陽性のもの<br>(13)スクリーニング時のコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）（ベースライン評価）において、自殺念慮の項の 4 又は 5 で「はい」と回答したもの及び／又は自殺企図の既往のあるもの<br>(14)初回治験薬投与の前 14 日以内に、中枢神経作用薬を使用したもの<br>(15)初回治験薬投与の前 14 日以内に、チトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬／誘導薬（グレープフルーツ、セビリアオレンジ及びこれらを含む製品、セントジョーンズワートを含む）を使用したもの<br>(16)初回治験薬投与の前 14 日以内に、処方薬、ワクチンあるいは一般薬などのすべての医薬品又はサプリメントを使用したもの<br>(17)治験責任医師又は分担医師により、治験への参加や規定の遵守に影響を与える事情や状況を有すると判断されたもの |
| 被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | 治験薬：ダリドレキサント錠<br>投与方法：ダリドレキサントの 50 mg（25 mg 錠 × 2 錠又は 50 mg 錠 × 1 錠）を、割付けられた投与群において定められた投与順に投与期 1 と投与期 2 の投与日（Day 1）の朝に 1 回経口投与する。 |
| 対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | 該当せず |
| 評価基準 | 薬物動態： |

| | |
|---|---|
| | ダリドレキサントの以下の項目について評価した。これらは、血漿中濃度と時間のデータの non-compartmental analysis により得た。<br>【主要評価項目】<br>• 最高血漿中濃度（$C_{max}$）<br>• 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）（$AUC_{0-t}$）<br>【その他の評価項目】<br>• 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（$AUC_{0-\infty}$）<br>• 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>• 0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの平均滞留時間（$MRT_{0-t}$）<br>• 投与 24 時間後までの見かけの消失速度定数（$kel_{(0-24)}$）及び半減期（$t_{1/2(0-24)}$）<br><br>安全性及び忍容性：<br>以下の項目について評価した。<br>• 有害事象の発現<br>– 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）<br>– 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象<br>• バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化<br>• 12 誘導 ECG のベースラインからの変化<br>• 臨床検査値（尿検査を含む）のベースラインからの変化<br>ベースライン：各投与期の治験薬投与前の最新の測定値と定義した。 |
| 症例数の設定根拠 | ID-078-116 試験（日本人高齢者及び非高齢者を対象とした試験）の反復投与における 1 日目と 4 日目の $C_{max}$ と $AUC_{0-24}$ の個体内変動を求めたところ、$C_{max}$ は約 25%、AUC は約 11%であった。また、海外のクロスオーバー試験である ID-078-113 試験（食事の影響試験）では、それぞれ 26%及び 16%で、ID-078-114 試験（citalopram の相互作用試験）ではいずれも 12%であった。<br>一方、50 mg 錠の 25 mg 錠に対する相対利用率を同一製剤を用いた AC-078-105 試験及び ID-078-116 試験の結果より求めたところ、$C_{max}$ は約 90%、AUC は 100%であった。そこで、個体内変動を 25%、比を 90%として検出力 80%で例数設計を行ったところ、1 群 29 名、2 群で 58 名と求められた。10%程度の脱落を考慮して 64 例で実施することにした。 |
| 統計手法 | 解析対象集団：<br>All-treated set、SS |

| | |
|---|---|
| | この解析集団は、無作為化割付けが行われ、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者で構成された。<br>PPKS<br>この解析集団は、All-treated set の被験者のうち特に指定がない場合を除き、薬物動態評価項目での治験薬の評価に影響を与えるような治験実施計画書違反を起こしていない両製剤のデータが揃っている被験者で構成された。<br><br>薬物動態パラメータの解析：<br>薬物動態解析対象は、PPKS の症例を用いた。<br>薬物動態パラメータは製剤別に分けて解析を行った。<br><br>前提：<br>持ち越し効果はない。<br>$T_{max}$ 以外は対数正規分布をしている。<br><br>製剤間（標準製剤 50 mg 錠群に対する試験製剤 25 mg 錠群）の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $C_{max}$ の違いは、幾何平均の比と 90%信頼区間（CI）を算出する。50 mg 錠群と 25 mg 錠群の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $C_{max}$ は、対数変換された値を従属変数として、製剤、時期及び投与順を固定効果及び被験者をランダム効果として混合効果モデルを用いて比較した。<br><br>評価：<br>主評価：$C_{max}$ と $AUC_{0\text{-}t}$ の対数値の平均値の差の 90% CI が log(0.80)～log(1.25)の間にある、又は $C_{max}$ と $AUC_{0\text{-}t}$ の対数値の平均値の差が log(0.90)～log(1.11)である。<br><br>副次評価：<br>参考パラメータの製剤間の比の CI 及び差がないという帰無仮説に対応する p 値を求めた。<br><br>その他の薬物動態パラメータの解析：<br>製剤別に分けて以下の解析も行った。<br>例数、算術平均、幾何平均、最小値、最大値、中央値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）、変動係数（CV）、幾何 CV（CVln）（%）及び平均値の 95% CI により要約をした（$T_{max}$ は幾何平均及びその 95% CI は算出しなかった）。$AUC_{0\text{-}t}$、$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$MRT_{0\text{-}t}$、$kel_{(0\text{-}24)}$ 及び $t_{1/2(0\text{-}24)}$は対数変換後の SD も算出した。 |

| | |
|---|---|
| | 安全性及び忍容性パラメータの解析：<br>安全性評価は割付けられた治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者で構成される SS を用いて行った。<br>安全性及び忍容性パラメータは、記述統計量を用いて要約した。 |

図 1.19-1. 試験デザイン（ID-078-124 試験）




ACT-541468：ダリドレキサント、EOS：試験終了
出典：モジュール 5.3.1.2.1 図 9-1

## 1.19.2 試験の結果

### 1.19.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

#### 1.19.2.1.1 被験者の内訳

本試験では 118 名から同意を取得し、64 例の被験者が無作為に A 群（ダリドレキサント 25 mg 錠 ×2 錠→ダリドレキサント 50 mg 錠 ×1 錠）、B 群（ダリドレキサント 50 mg 錠 ×1 錠→ダリドレキサント 25 mg 錠 ×2 錠）のいずれかの群に割付けられ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。1 回目の治験薬の投与を受けた被験者のうち、4 例が中止となった。

1 例の被験者は、2 回目の投与を受けた後同日に発現した有害事象（感染性腸炎）により治験責任医師の判断にて治験を中止した。

2 例の被験者は、投与期 2 の Day –1 前日に実施した、新型コロナウイルス感染症の PCR 検査において陽性となったため、治験責任医師の判断にて治験を中止した。

1 例の被験者は、投与期 2 の Day –1 に規定された検査実施後に被験者より辞退の申し出があり治験を中止した。辞退の申し出は有害事象によるものではなかった。

本試験において、早期中止による被験者の補充は行われなかった（表 1.19-1）。

表 1.19-1. 被験者の内訳（ID-078-124 試験）

| | ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠→ 50 mg 錠×1 錠 N = 32 n (%) | ダリドレキサント 50 mg 錠×1 錠→ 25 mg 錠×2 錠 N = 32 n (%) | Overall N = 118 n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects informed consent | - | - | 118 |
| Subjects screened | - | - | 70 |
| Subjects randomized | 32 | 32 | 64 |
| Subjects who received at least one study treatment | | | |
| First treatment period | 32 (100) | 32 (100) | 64 (100) |
| Second treatment period | 31 (96.9) | 30 (93.8) | 61 (95.3) |
| Subjects who completed the treatment period | | | |
| First treatment period | 32 (100) | 32 (100) | 64 (100) |
| Second treatment period | 30 (93.8) | 30 (93.8) | 60 (93.8) |
| Subjects who completed the follow-up period | 30 (93.8) | 30 (93.8) | 60 (93.8) |

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
出典：モジュール 5.3.1.2.1 表 10-1 改変

本試験に組み入れたすべての被験者 64 例は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、全例が SS に含まれた。

中止となった 4 例は、25 mg 錠 × 2 錠及び 50 mg 錠 × 1 錠の、両製剤の薬物動態に関するデータが揃っていないため、PPKS からは除外された。

したがって、64 例が SS、60 例が PPKS の解析対象集団に含まれた（表 1.19-2）。

表 1.19-2. 解析対象集団（ID-078-124 試験）

| | ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠→50 mg 錠×1 錠 N = 32 n (%) | ダリドレキサント 50 mg 錠×1 錠→25 mg 錠×2 錠 N = 32 n (%) | Overall N = 64 n (%) |
|---|---|---|---|
| All-treated set, Safety set | 32 (100) | 32 (100) | 64 (100) |
| Per protocol PK set | 30 (93.8) | 30 (93.8) | 60 (93.8) |

N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.1.2.1 表 10-2 改変

### 1.19.2.1.2 人口統計学的特性

PPKS に含まれた 60 例の人口統計学的特性を表 1.19-3 に示した。年齢の平均値は、24.6 歳（20～39 歳）であった。体重の平均値は 62.47 kg であり、BMI の平均値は 21.35 kg/m$^2$ であった。

表 1.19-3. 人口統計学的特性の記述統計量 （ID-078-124 試験、Per protocol PK set）

| | ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠→50 mg 錠×1 錠 N = 30 | ダリドレキサント 50 mg 錠×1 錠→25 mg 錠×2 錠 N = 30 | Overall N = 60 |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| n | 30 | 30 | 60 |
| Mean | 25.4 | 23.8 | 24.6 |
| Standard Deviation | 5.61 | 5.30 | 5.47 |
| Median | 23.0 | 21.0 | 22.5 |
| Min, Max | 20, 38 | 20, 39 | 20, 39 |
| Height (cm) | | | |
| n | 30 | 30 | 60 |
| Mean | 170.96 | 171.04 | 171.00 |
| Standard Deviation | 6.245 | 5.943 | 6.044 |
| Median | 172.20 | 170.85 | 171.30 |
| Min, Max | 157.4, 179.7 | 160.8, 189.1 | 157.4, 189.1 |
| Body Weight (kg) | | | |
| n | 30 | 30 | 60 |
| Mean | 62.61 | 62.34 | 62.47 |
| Standard Deviation | 6.490 | 7.100 | 6.745 |
| Median | 62.15 | 60.85 | 61.95 |
| Min, Max | 48.9, 73.8 | 50.4, 82.4 | 48.9, 82.4 |
| Body Mass Index (kg/m^2) | | | |
| n | 30 | 30 | 60 |
| Mean | 21.40 | 21.30 | 21.35 |
| Standard Deviation | 1.623 | 2.036 | 1.826 |
| Median | 21.65 | 21.15 | 21.25 |
| Sex [n(%)] | | | |
| Male | 30 (100) | 30 (100) | 60 (100) |

N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、PK：薬物動態
出典：モジュール 5.3.1.2.1 表 10-3 改変

#### 1.19.2.1.3 既往症及び合併症

いずれの被験者にも合併している慢性又は進行中の急性疾患は記録されなかった。

一部の被験者において既往歴が記録されていた。しかし、本試験への適格性に影響する異常はなく、本試験参加への同意時点で継続しているものはなかった。

#### 1.19.2.1.4 前治療及び併用薬

いずれの被験者においても、スクリーニングの前 4 ヵ月以内の前治療はなかった。

また、併用療法として報告があった症例は感染性腸炎を発現した 1 例（1.6%）であった。

### 1.19.2.2 薬物動態

薬物動態の解析は、PPKS を対象に行った。

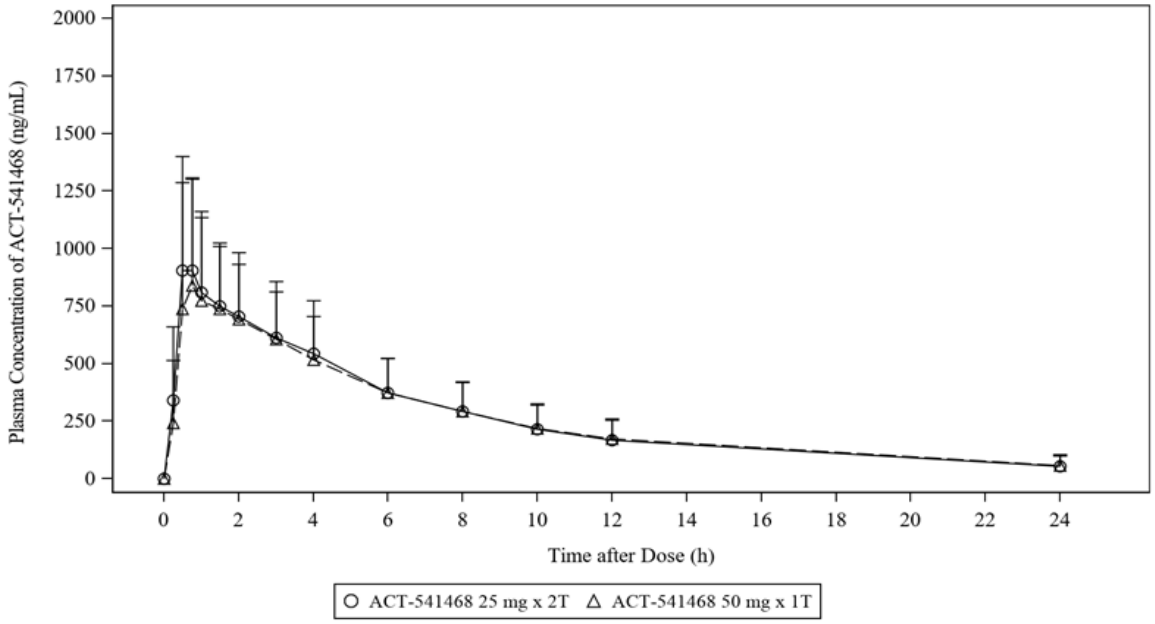
#### 1.19.2.2.1 血漿中濃度

製剤ごとのダリドレキサントの平均血漿中濃度の推移を図 1.19-2 に示した（算術目盛）。

いずれの製剤においても、ダリドレキサントの平均血漿中濃度は、投与後速やかに上昇した。

25 mg 錠 ×2 錠は 1.25 時間、50 mg 錠 ×1 錠は 1.51 時間（ともに算術平均）で $C_{max}$ を示した。（表 1.19-4）

**図 1.19-2. 製剤ごとのダリドレキサントの平均血漿中濃度（SD）－時間プロファイル（算術目盛）（ID-078-124 試験）**




ACT-541468：ダリドレキサント、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.1.2.1 図 11-1

表 1.19-4. 製剤ごとのダリドレキサントの主な薬物動態パラメータ、（ID-078-124 試験、Per protocol PK set）

| | ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠<br>N = 60 | ダリドレキサント 50 mg 錠×1 錠<br>N = 60 |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | | |
| n | 60 | 60 |
| Arithmetic mean | 1147.48 | 1067.28 |
| 95%CI of arithmetic mean | (1062.24, 1232.73) | (967.89, 1166.67) |
| SD | 329.986 | 384.743 |
| SE | 42.601 | 49.670 |
| CV(%) | 29 | 36 |
| Median | 1125.00 | 959.50 |
| Min, Max | 661.0, 2430.0 | 529.0, 1960.0 |
| Geometric mean | 1105.86 | 1004.80 |
| 95%CI of geometric mean | (1031.35, 1185.75) | (918.60, 1099.08) |
| CVln(%) | 28 | 36 |
| $T_{max}$ (h) | | |
| n | 60 | 60 |
| Arithmetic mean | 1.25 | 1.51 |
| 95% CI of arithmetic mean | (0.96, 1.53) | (1.20, 1.83) |
| SD | 1.097 | 1.219 |
| SE | 0.142 | 0.157 |
| CV(%) | 88 | 81 |
| Median | 0.75 | 1.00 |
| Min, Max | 0.5, 4.0 | 0.5, 6.0 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) | | |
| n | 60 | 60 |
| Arithmetic mean | 6416.85 | 6329.23 |
| 95%CI of arithmetic mean | (5783.61, 7050.09) | (5718.28, 6940.19) |
| SD | 2451.303 | 2365.048 |
| SE | 316.462 | 305.326 |
| CV(%) | 38 | 37 |
| Median | 5748.96 | 5924.73 |
| Min, Max | 3072.8, 16724.0 | 2183.7, 16912.8 |
| Geometric mean | 6054.36 | 5955.28 |
| 95% CI of geometric mean | (5558.34, 6594.65) | (5440.00, 6519.37) |
| CVln(%) | 34 | 36 |

$AUC_{0\text{-}t}$：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、CI：信頼区間、$C_{max}$：最高血漿中濃度、CV：変動係数、CVln：幾何変動係数、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、PK：薬物動態、SE：標準誤差、SD：標準偏差、$T_{max}$：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.1.2.1 表 11-1 改変

### 1.19.2.2.2 生物学的同等性の評価

$C_{max}$ の幾何平均は、25 mg 錠 ×2 錠では 1105.86 ng/mL、50 mg 錠 ×1 錠では 1004.80ng/mL、幾何平均の比（90% CI）は、（1.10061.0296, 1.1764）であった（表 1.19-5）。

$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均は、25 mg 錠 ×2 錠 では 6054.36 ng·h/mL、50 mg 錠 ×1 錠では 5955.28 ng·h/mL、幾何平均の比（90% CI）は、1.0166（0.9682, 1.0675）であった。

$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均比（90% CI）はいずれも log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、生物学的同等であることが示された。なお、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の対数値の平均値の差はいずれも log(0.90)～log(1.11)であった。

$MRT_{0-t}$ の p 値は、0.037 と有意差があったが、25 mg 錠 ×2 錠では 6.34 時間、50 mg 錠 ×1 錠では 6.56 時間であり、ほぼ同様であった。

$T_{max}$ は、25 mg 錠 ×2 錠では 1.25 時間、50 mg 錠 ×1 錠では 1.51 時間であり、ほぼ同様であった。

その他の薬物動態パラメータについても、両製剤間で類似しており、生物学的同等性が確認された。

表 1.19-5. ダリドレキサントの薬物動態パラメータの生物学的同等性（Per protocol PK set）

| | $AUC_{0-t}$ | $C_{max}$ | $AUC_{0-\infty}$ | $MRT_{0-t}$ | $kel_{(0-24)}$ | $t_{1/2(0-24)}$ | $T_{max}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n/missing | 60/0 | 60/0 | 60/0 | 60/0 | 60/0 | 60/0 | 60/0 |
| Ratio of geometric means (25 mg×2T / 50 mg×1T) | 1.0166 | 1.1006 | 1.0061 | 0.9678 | 1.0323 | 0.9687 | - |
| 90% CI of the ratio | 0.9682, 1.0675 | 1.0296, 1.1764 | 0.9563, 1.0585 | 0.9432, 0.9929 | 1.0001, 1.0655 | 0.9386, 0.9999 | - |
| p-value | 0.5744 | 0.0194 | 0.8422 | 0.0371 | 0.0985 | 0.0985 | - |
| Median of difference (25 mg×2T – 50 mg×1T) | - | - | - | - | - | - | –0.25 |
| 90% CI of the median of difference | - | - | - | - | - | - | –0.50, 0.00 |
| p-value in Wilcoxon signed rank test | - | - | - | - | - | - | 0.2011 |

$AUC_{0-t}$：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、$C_{max}$：最高血漿中濃度、$kel_{(0-24)}$：投与 24 時間後までの見かけの消失速度定数、$MRT_{0-t}$：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの平均滞留時間、n：パラメータに該当する被験者数、PK：薬物動態、T：錠、$t_{1/2(0-24)}$：投与 24 時間後までの半減期、$T_{max}$：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.1.2.1 表 11-2 改変

### 1.19.2.3 安全性

#### 1.19.2.3.1 治験薬の曝露

治験期間中、各被験者にはダリドレキサントの 50 mg（ダリドレキサント 25 mg 錠 ×2 錠又は 50 mg 錠 ×1 錠）を単回投与した。25 mg 錠 ×2 錠が 62 例、50 mg 錠 ×1 錠が 63 例に投与された。

#### 1.19.2.3.2 治療期間中の併用療法

1.19.2.1.4 前治療及び併用薬を参照。

#### 1.19.2.3.3 有害事象

##### 1.19.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

SS における、TEAE を表 1.19-6 に示した。

最も多くみられた TEAE は傾眠で、ダリドレキサント 25 mg 錠 ×2 錠及び 50 mg 錠 ×1 錠でそれぞれ 96.8%及び 95.2%であり、いずれも軽度であった（表 1.19-6）。

表 1.19-6. 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（ID-078-124 試験）

| System organ class<br>Preferred term | ダリドレキサント<br>25 mg 錠×2 錠<br>N = 62<br>n (%) | ダリドレキサント<br>50 mg 錠×1 錠<br>N = 63<br>n (%) | Overall<br>N = 64<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects with at least one TEAE | 60 (96.8) | 60 (95.2) | 63 (98.4) |
| Nervous system disorders | 60 (96.8) | 60 (95.2) | 63 (98.4) |
| Somnolence | 60 (96.8) | 60 (95.2) | 63 (98.4) |
| Presyncope | 0 (0) | 2 (3.2) | 2 (3.1) |
| Investigations | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 2 (3.1) |
| Alanine aminotransferase increased | 0 (0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
| Blood bilirubin increased | 1 (1.6) | 0 (0) | 1 (1.6) |
| General disorders and administration site conditions | 1 (1.6) | 0 (0) | 1 (1.6) |
| Asthenia | 1 (1.6) | 0 (0) | 1 (1.6) |
| Infections and infestations | 0 (0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
| Enteritis infectious | 0 (0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) |

N：母集団内の被験者数、n：イベントを経験した被験者数、TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 25.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.1.2.1 表 12-1 改変

##### 1.19.2.3.3.2 治験薬との関連ありと判定された TEAE

TEAE のうち、傾眠、無力症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が治験薬との関連ありと判定された。

傾眠は、ダリドレキサント 25 mg 錠 ×2 錠で 96.8%、50 mg 錠 ×1 錠で 95.2%、無力症が 25 mg 錠 ×2 錠で 1.6%、ALT 増加が 50 mg 錠 ×1 錠で 1.6%見られ、いずれも軽度であった。

#### 1.19.2.3.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重篤な有害事象

##### 1.19.2.3.3.3.1 死亡

本試験において死亡例はいなかった。

##### 1.19.2.3.3.3.2 重篤な有害事象

本試験において、重篤な有害事象はなかった。

#### 1.19.2.3.3.3.3 治験薬／治験中止に至った TEAE

本試験において、治験薬投与中止に至った TEAE の発現はなかった。

なお、1 名の被験者は、2 回目の投与を受けた後同日に発現した有害事象（感染性腸炎）により治験責任医師の判断にて治験を中止した。感染性腸炎は治験薬投与中止に至った TEAE に該当せず、治験責任医師は治験薬との関連はないと判断した。

### 1.19.2.3.4 臨床検査

#### 1.19.2.3.4.1 血液学的検査

基準範囲外の血液学的検査結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.19.2.3.4.2 血液生化学検査

基準値外の血液生化学的検査結果に関連した有害事象として、ダリドレキサント 25 mg 錠 ×2 錠を投与した被験者 1 例において軽度の血中ビリルビン増加、50 mg 錠 ×1 錠を投与した被験者 1 例において軽度の ALT 増加が報告された。

#### 1.19.2.3.4.3 尿検査

基準範囲外の尿検査結果に関連した有害事象は報告されなかった。

### 1.19.2.3.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する観察項目

#### 1.19.2.3.5.1 バイタルサイン

基準範囲外のバイタルサイン検査結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.19.2.3.5.2 体重

基準範囲外の体重測定結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.19.2.3.5.3 心電図

基準範囲外の心電図測定結果に関連した有害事象は報告されなかった。

#### 1.19.2.3.5.4 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

スクリーニング時及び投与期 2 の Day 2（投与 24 時間後～退院時）に実施した C-SSRS において、自殺念慮を示した被験者はいなかった。

### 1.19.3 結論

- 日本人の健康成人男性へダリドレキサントの 50 mg（ダリドレキサント 25 mg 錠 × 2 錠又はダリドレキサント 50 mg 錠 × 1 錠）を投与した際の $AUC_{0\text{-}t}$ と $C_{max}$ の結果から、ダリドレキサントのダリドレキサント 25 mg 錠 × 2 錠と 50 mg 錠 × 1 錠の生物学的同等性が示された。
- その他の薬物動態パラメータについてもダリドレキサントの 25 mg 錠 × 2 錠と 50 mg 錠 × 1 錠の生物学的同等性が示された。
- 治験薬を投与した被験者のうち 95%以上で傾眠の TEAE が発現したが、治験薬を日中に投与したことで、本剤の薬理作用により発現したと考えられた。
- その他の TEAE として、感染性腸炎、失神寸前の状態、ALT 増加、血中ビリルビン増加、無力症が発現したが、重度のものは見られなかった。
- バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するほかの観察項目において、臨床的に意味のある変化は見られなかった。
- 日本人健康成人男性にダリドレキサントの 50 mg を単回投与した際の良好な安全性が示されたと考えられ、25 mg 錠 × 2 錠と 50 mg 錠 × 1 錠を単回投与した際の安全性に違いは見られなかった。
- 本試験の結果より、ダリドレキサントの 50 mg を投与する際は、25 mg 錠 × 2 錠、あるいは 50 mg 錠 × 1 錠のいずれかを選択することが可能と考えられた。

## 1.20 ID-078-125 試験（モジュール 5.3.3.4.5）

### 1.20.1 試験方法

| | | | |
|---|---|---|---|
| 治験の標題 | 健康成人男性を対象とした、ダリドレキサント投与時のダビガトラン及びロスバスタチンの薬物動態への影響を検討する単施設、非盲検、3 期、fixed-sequence デザイン試験 | | |
| 実施国 | チェコ共和国 | | |
| 治験期間 | 2022 年 8 月 15 日～2022 年 9 月 19 日 | 臨床試験の相 | 1 |
| 目的 | 主要目的<br>• 健康成人男性にダリドレキサント 50 mg を定常状態で投与したときの、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（ダビガトランエテキシラート）75 mg 及びロスバスタチンカルシウム（ロスバスタチン）10 mg の単回投与後の薬物動態への影響を評価する。<br>• 健康成人男性にダリドレキサント 50 mg をダビガトランエテキシラート 75 mg 又はロスバスタチン 10 mg と併用投与したときの忍容性及び安全性を評価する。<br>副次目的<br>• 健康成人男性にダリドレキサント 50 mg を定常状態で投与したときの、ダビガトランエテキシラート 75 mg の単回投与後の薬力学への影響を評価する。 | | |
| 試験デザイン | 単施設、非盲検、3 期、順序固定法、第 1 相試験 | | |
| 方法 | 各被験者におけるスクリーニングから試験終了（EOS）までの総試験期間（電話による安全性フォローアップ期間を除く）は、最長 5 週間であった（図 1.20-1）。<br><br>スクリーニング<br>治験薬初回投与前 17～5 日以内に、スクリーニング評価を実施した。各スクリーニング評価の前に、被験者から文書による同意を得た。<br><br>治験薬投与期及び観察期<br>以下の規定のとおり、被験者は 3 つの期間で、処方 A1、処方 A2、処方 B、処方 C1 及び処方 C2 の順序で受けた。<br>投与期 1<br>処方 A1（ダビガトランエテキシラート）<br>被験者は Day –1 の午後に入院した。翌日の Day 1 の朝に、ダビガトランエテキシラート 75 mg の単回経口投与（処方 A1）を空腹時に | | |

| | |
|---|---|
| | 行った。Day 3 のダビガトランエテキシラート投与 48 時間後まで、実施施設内で被験者の観察及び検体採取を行った。<br>処方 A2（ロスバスタチン）<br>Day 3 の朝（ダビガトランの最後の薬物動態用検体採取後）、ロスバスタチン 10 mg の単回経口投与（処方 A2）を空腹時に行った。Day 7 のロスバスタチン投与 96 時間後まで、被験者の観察及び検体採取を行った。Day 4 に、ロスバスタチン投与 24 時間後の薬物動態用検体採取が終了後、被験者は退院した。Day 5 及び Day 6 の朝に被験者は来院し、外来で薬物動態用検体を採取した。Day 6 の夕方に被験者は再入院し、Day 7 の朝に薬物動態用検体を採取した。<br><br>投与期 2<br>処方 B（ダリドレキサント）<br>Day 7 及び Day 8 の朝、ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回、空腹時に投与した。被験者は Day 6 の夕方から Day 15 まで入院した。<br><br>投与期 3<br>処方 C1（ダビガトランエテキシラート及びダリドレキサント）<br>Day 9 の朝、ダビガトランエテキシラート 75 mg の単回経口投与及びダリドレキサント 50 mg の投与（処方 C1）を空腹時に行った。Day 11 のダビガトランエテキシラート及びダリドレキサント投与 48 時間後まで、実施施設内で被験者の観察及び検体採取を行った。<br>Day 10 の朝は、ダリドレキサント 50 mg を空腹時に投与した。<br>処方 C2（ロスバスタチン及びダリドレキサント）<br>Day 11 の朝（ダビガトランの最後の薬物動態用検体の採取後）、ロスバスタチン 10 mg の単回経口投与及びダリドレキサント 50 mg の投与（処方 C2）を空腹時に行った。Day 15 のロスバスタチン及びダリドレキサント投与 96 時間後まで、実施施設内で被験者の観察及び検体採取を行った。Day 12、Day 13 及び Day 14 の朝は、ダリドレキサント 50 mg を空腹時に投与した。<br><br>試験終了<br>Day 15 の朝、最後の薬物動態用検体の採取後に（処方 C2 でのロスバスタチンの投与から 96 時間後）EOS 評価を実施した。その後、被験者は退院した。<br><br>試験後の安全性フォローアップ<br>治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者に対し、以下の有害事象について、EOS 又は試験の早期中止から 5～6 日後に電話 |

| | |
|---|---|
| | による安全性フォローアップを実施した。<br>• EOS 時又は試験中止時に継続中であった有害事象及び重篤な有害事象<br>• EOS 又は試験中止から 5 日の間に発現した重篤な有害事象<br><br>実施施設滞在時間<br>被験者は、Day –1 の午後から Day 4 の朝まで実施施設に入院し（処方 A1 及び A2）、Day 4 の朝に退院した。Day 5 及び Day 6 の朝、被験者は外来での薬物動態用検体採取のために再来院した。<br>Day 6 の夕方に被験者は再入院し、Day 7 の朝に薬物動態用検体の採取及びダリドレキサントの投与が行われた（処方 B）。被験者は、Day 6 の夕方から Day 15 の朝まで実施施設に入院とし（処方 B、C1 及び C2）、Day 15 の朝に退院した。 |
| 被験者数 | 組み入れ例数：健康成人男性 24 例（評価可能例数を 20 例以上と設定したため） |
| 選択基準 | (1) 試験手順を実施する前に、被験者が理解できる言語で作られた同意説明文書に署名した者<br>(2) スクリーニング時に 18～45 歳の健康男性<br>(3) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.5～28.0 kg /$m^2$ の者<br>(4) スクリーニング時に仰臥位で 5 分間安静後にどちらかの腕で測定した収縮期血圧が 100～140 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg 及び脈拍数が 45～90 bpm である者<br>(5) チェコ共和国の市民で、治験担当医師と被験者が理解できる言語により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 |
| 除外基準 | (1) ダリドレキサント、ロスバスタチン若しくはダビガトランエテキシラート、それらと同じ薬効分類の薬剤又はそれらの添加剤に対する過敏症の既往がある者<br>(2) 何らかの出血性疾患の既往がある者（遺伝性であるかは問わない）<br>(3) 外科手術後若しくは抜歯後の出血を伴う何らかの合併症の既往、又は頻回の鼻出血、痔出血若しくは歯肉出血を有する者<br>(4) スクリーニング時の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）又はトロンビン時間（TT）の比（被験者の値と基準サンプル値との比）が 0.8 未満又は 1.2 超の者<br>(5) スクリーニング時の血小板数が 150 × $10^9$/L 未満又は 400 × $10^9$/L 超の者<br>(6) 天然ゴム、ラテックスに対する過敏症又はアレルギーの既往がある者 |

| | |
|---|---|
| | (7) スクリーニング時の身体診察で臨床的に意味のある所見が認められた者<br>(8) 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 誘導心電図で臨床的に意味のある所見が認められた者<br>(9) スクリーニング時の臨床検査（血液学的検査、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所見が認められた者<br>(10)治験薬の吸収、分布、代謝、又は排泄に影響を及ぼす可能性の高い主要な内科的又は外科的疾患の既往がある者（虫垂切除及びヘルニア切開については治験薬初回投与の 12 週間より前に受けた者は許容されるが、胆嚢切除を受けた者は許容されない）<br>(11)試験結果の評価に影響を及ぼす可能性のある急性、進行中、再発、又は慢性の全身性疾患を有する者<br>(12)失神、虚脱、起立性低血圧、又は血管迷走神経反応の臨床的に意味のある既往がある者<br>(13)両腕とも静脈穿刺に適した静脈がない者（静脈への注射針の留置、刺入、穿刺が困難である、穿刺中又は穿刺後に静脈を損傷する可能性が高い等）<br>(14)スクリーニング前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受け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<br>(15)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又は臨床的根拠を有する者<br>(16)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<br>(17)スクリーニング前 3 ヵ月以内にニコチンを摂取しており（喫煙、ニコチンパッチ、ニコチンガム、電子たばこ等）、スクリーニングから EOS までの間、ニコチン摂取を控えることができない者<br>(18)治験薬初回投与前 3 週間以内に、処方薬（ワクチンを含む）又は一般用医薬品（セントジョーンズワート等のハーブや漢方薬、ホメオパシー製剤、ビタミン剤及びミネラル剤を含む）を使用した者<br>(19)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<br>(20)スクリーニング時及び Day –1 で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で陽性であった者<br>(21)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） |

| | |
|---|---|
| | (22)スクリーニング時の血清学的検査でヒト免疫不全ウイルス陽性であった者<br>(23)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<br>(24)スクリーニング時に法的能力が欠如している又は制限されている者<br>(25)ナルコレプシー又はカタプレキシーの既往がある者<br>(26)ミオパチーの既往又は臨床的根拠を有する者<br>(27)アジア系又はインド系の者（本人又は両親若しくは祖父母のうち 1 名以上がアジア又はインドの人種であると定義）<br>(28)スクリーニング時に腎機能不全（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式による計算で推算糸球体ろ過量が 1 mL/s 以下）が認められた患者 |
| 治験薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | 被験薬<br>ダリドレキサント：本剤 50 mg を含有するフィルムコート錠 1 錠を、Day 7 から Day 14 まで朝の空腹時に 1 日 1 回経口投与した。<br>相互作用評価薬<br>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩：本剤 75 mg（ダビガトランエテキシラートとして）を含有するハードカプセル 1 カプセルを、Day 1 及び Day 9 朝の空腹時に単回経口投与した。<br>ロスバスタチンカルシウム：本剤 10 mg（ロスバスタチンとして）を含有するフィルムコート錠 1 錠を、Day 3 及び Day 11 の朝の空腹時に単回経口投与した。 |
| 対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | なし |
| 評価基準 | 薬物動態<br>ダビガトラン及びロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータを、処方 A1、A2、C1 及び C2 における血漿中濃度－時間プロファイルからノンコンパートメント解析を用いて算出した。<br>• 最高血漿中濃度（$C_{max}$）<br>• 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>• 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（$AUC_{0-t}$）<br>• 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（$AUC_{0-\infty}$）<br>• 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）<br>適切と判断された場合、薬物動態用検体をダビガトラン又はロスバ |

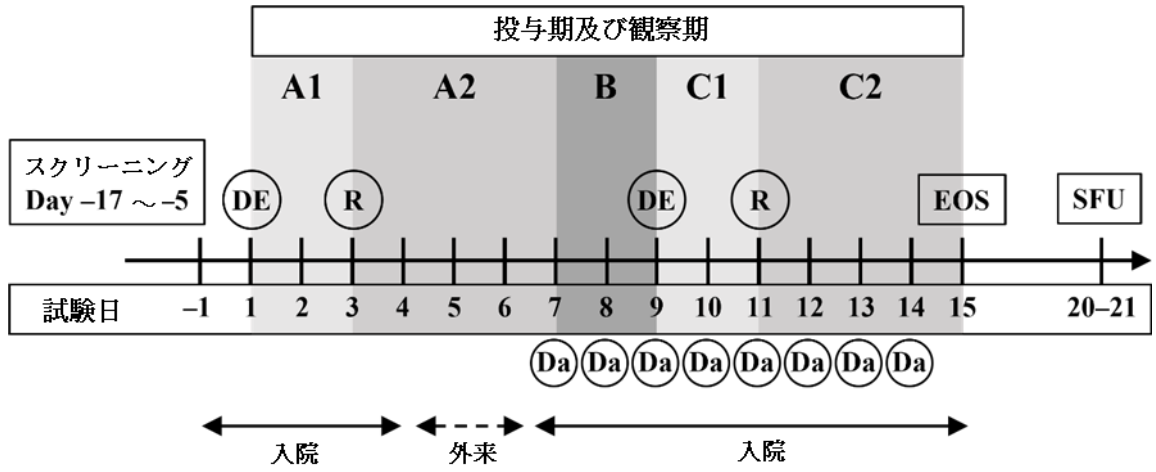
| | |
|---|---|
| | スタチンの代謝物の探索的解析に使用できるものとした。<br>前提<br>時期効果及び持ち越し効果はない。<br>$C_{max}$、AUC 及び $t_{1/2}$ 値は対数正規分布に従うと仮定した。<br><br>薬力学<br>ダビガトランの薬力学の評価項目を、処方 A1 及び C1 における aPTT/TT－時間プロファイルからノンコンパートメント解析を用いて算出した。<br>• 0 時間から最終測定時間までの aPTT－時間曲線下面積（$AUC_{aPTT}$）<br>• aPTT における最大作用（$aPTT_{max}$）<br>• aPTT における最大作用到達時間（$TE_{max}$）<br>• 0 時間から最終測定時間までの TT－時間曲線下面積（$AUC_{TT}$）<br>• TT における最大作用（$TT_{max}$）<br>• TT における $TE_{max}$<br>前提<br>時期効果及び持ち越し効果はない。<br>$AUC_{aPTT}$、$AUC_{TT}$、$aPTT_{max}$ 及び $TT_{max}$ 値は対数正規分布に従うと仮定した。<br><br>安全性<br>忍容性及び安全性の評価項目（体重は除く）を、処方別に解析した。<br>ベースラインは、各処方における治験薬（初回）投与前の最終測定値と定義した。<br>EOS のベースラインは、Day 1 の治験薬初回投与前の最終測定値と定義した。<br>• バイタルサイン（仰臥位で測定した血圧及び脈拍数）の治験薬初回投与から EOS までの各測定時点におけるベースラインからの変化量<br>• 体重の EOS におけるベースラインからの変化量<br>• 臨床検査値の治験薬初回投与から EOS までの各測定時点におけるベースラインからの変化量<br>• 治験薬初回投与から EOS までの間に治験薬投与下で発現した有害事象<br>• 治験薬初回投与から EOS までの間に治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 |

| | |
|---|---|
| | • 試験の早期中止に至った有害事象 |
| 症例数の設定根拠 | 精度推定法を用いて $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較を行った。<br>過去の試験から、対数スケールでのダビガトランの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の被験者内標準偏差（SD）はそれぞれ 0.498、0.447 と推定された。評価可能な症例数が 20 例のとき、処方 C1／処方 A1 の幾何平均の比（推定値）が 1 のときの 90%信頼区間（CI）の下限及び上限が、$C_{max}$ で約（0.76、1.31）、$AUC_{0-\infty}$ で約（0.78、1.28）となった。<br>過去の試験から、対数スケールでのロスバスタチンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の被験者内 SD はそれぞれ 0.331、0.208 と推定された。評価可能な症例数が 20 例のとき、処方 C2／処方 A2 の幾何平均の比（推定値）が 1 のときの 90% CI の下限及び上限が、$C_{max}$ で約（0.83、1.20）、$AUC_{0-\infty}$ で約（0.89、1.12）となった。 |
| 統計手法 | 解析対象集団<br>以下の 3 つの解析対象集団を定義した。<br>All-treated set（ATS）<br>本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者。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。<br>Pharmacokinetic set（PKS）<br>ATS のうち、評価可能な血漿中濃度が得られ、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かった全被験者。この集団を薬物動態パラメータの解析に用いた。<br>Pharmacodynamic set（PDS）<br>ATS のうち、評価可能な薬力学データが得られ、薬力学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かった全被験者。この集団を薬力学パラメータの解析に用いた。<br><br>統計解析<br>薬物動態<br>ダビガトラン（処方 A1 及び C1）並びにロスバスタチン（処方 A2 及び C2）のすべての薬物動態パラメータについて、連続変数として要約及び解析を行った。<br>• ダビガトラン及びロスバスタチンの血漿中濃度を連続変数として処方及び測定時点別に要約し、被験者数、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、標準誤差（SE）及び算術平均の両側 95% CI を示した。<br>• 実際の血液検体採取時間及び経過時間並びにダビガトラン及びロスバスタチンの血漿中濃度を、被験者、処方及び測定時点別 |

| | |
|---|---|
| | に一覧にした。<br>• ダビガトラン及びロスバスタチンの薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$）を処方別に要約し、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、総変動係数（CV、単位：%）、幾何平均、幾何平均の SD、幾何 CV（単位：%）並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を示した。さらに $C_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ については、被験者間 CV 及び被験者内 CV（単位：%）を示した。なお、Tmax の幾何平均とその SD、幾何 CV 及び 95% CI は算出しなかった。<br>• ダビガトラン及びロスバスタチンのすべての薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$）を、被験者及び処方別に一覧にした。<br>薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$）について、ダビガトランの処方 C1（試験投与）と処方 A1（基準投与）における差、ロスバスタチンの処方 C2（試験投与）と処方 A2（基準投与）における差を探索的に評価し、線形混合効果モデルによる推定値を逆変換した値の幾何平均の比とその 90% CI を示した。線形混合効果モデルでは、各薬物動態パラメータの対数変換値を従属変数、投与法を固定効果、被験者をランダム効果とした。<br>$T_{max}$ について、ダビガトランの処方 C1（試験投与）と処方 A1（基準投与）における差、ロスバスタチンの処方 C2（試験投与）と処方 A2（基準投与）における差を探索的に評価し、ノンパラメトリックな Hodges-Lehmann 推定量である、差（試験投与値–基準投与値）の中央値とその 90% CI を示した。<br><br>薬力学<br>• ダビガトラン（処方 A1 及び C1）の薬力学パラメータ（aPTT 及び TT）を連続変数として処方及び測定時点別に要約し、被験者数、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE 及び算術平均の両側 95% CI を示した。<br>• 実際の薬力学用検体の採取時間及び経過時間並びに各被験者のダビガトランの薬力学パラメータ（aPTT 及び TT）を、被験者、処方及び測定時点別に一覧にした。<br>• ダビガトランのすべての薬力学パラメータ（$AUC_{aPTT}$、$AUC_{TT}$、$aPTT_{max}$、$TT_{max}$ 並びに aPTT 及び TT における $TE_{max}$）を、対応する薬物動態パラメータと同様に一覧にし、要約及び解析を行った。<br>薬力学パラメータ（$AUC_{aPTT}$、$AUC_{TT}$、$aPTT_{max}$ 及び $TT_{max}$）のダビ |

| | |
|---|---|
| | ガトラン処方 C1（試験投与）と処方 A1（基準投与）との差を探索的に評価し、線形混合効果モデルによる推定値を逆変換した値の幾何平均の比とその 90% CI を示した。線形混合効果モデルでは、各薬力学パラメータの対数変換値を従属変数、投与法を固定効果、被験者をランダム効果とした。<br>aPTT 及び TT における $TE_{max}$ のダビガトラン処方 C1（試験投与）と処方 A1（基準投与）との差を探索的に評価し、ノンパラメトリックな Hodges-Lehmann 推定量である、差（試験投与値–基準投与値）の中央値とその 90% CI を示した。<br><br>安全性及び忍容性<br>安全性及び忍容性データを被験者、処方及び測定時点別（該当する場合）に一覧にし、処方及び測定時点別（該当する場合）に記述的に要約した（被験者数、算術平均、SD、SE、中央値、最小値及び最大値）。<br><br>本試験結果についての理解を確実にするために、追加で探索的解析を実施できるものとした。統計学的検定はすべて探索的に実施した。 |

図 1.20-1. 試験デザイン（ID-078-125 試験）




A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、A2：ロスバスタチン（10 mg）、B：ダリドレキサント（50 mg）、C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ダリドレキサント（50 mg）、C2：ロスバスタチン（10 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
Da：ダリドレキサント投与、DE：ダビガトランエテキシラート投与、EOS：試験終了、R：ロスバスタチン投与、SFU：安全性フォローアップ
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Figure 9-1 改変

### 1.20.2 試験の結果

#### 1.20.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

##### 1.20.2.1.1 被験者の内訳及び中止例

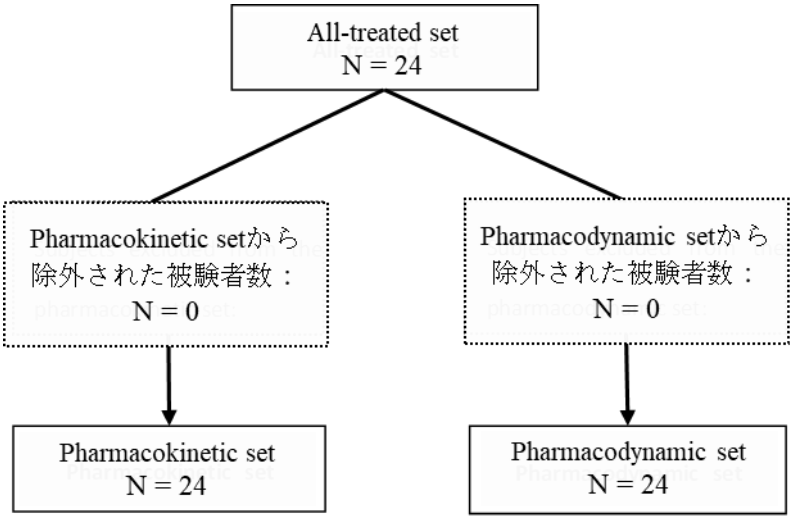
本試験には計 24 例の被験者が参加し、治験薬の投与を受けた（表 1.20-1）。このうち 23 例が試験を完了し、1 例（被験者 [redacted]）が被験者からの希望によりダリドレキサント最終投与の前の Day 14 に試験を中止した。本被験者は試験中止から 3 日後に実施施設に再来院し、EOS 評価を実施した。本被験者は処方 C2 を完了していなかったため、ロスバスタチンの解析からは除外した。しかし、ダビガトランの投与（処方 A1 及び C1）は両方完了していたため、PKS 及び PDS には含まれた。したがって、解析対象集団の ATS、PKS 及び PDS は同一集団となった（1.20.2.1.3 項及び図 1.20-2 参照）。

表 1.20-1. 被験者の内訳（ID-078-125 試験）

| | All-treated set<br>N = 24 |
|---|---|
| | n (%) |
| 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 | 24 (100) |
| 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) |
| 中止理由：その他（被験者の個人的理由） | 1 (4.2) |

All-treated set、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set は同一集団で、各結果も同一であった。
%：被験者のパーセンテージ、N：母集団の被験者数、n：該当する被験者の数
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Table 10-1 改変

図 1.20-2. 被験者の内訳（ID-078-125 試験）




N：母集団の被験者数
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Figure 10-1 改変

#### 1.20.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

適格となったすべての被験者は、選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しなかった。

試験期間中に治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。よって、各解析対象集団で除外例はなかった。全体で、軽微な逸脱が 8 件認められたが（許容期間外での薬物動態用検体の採取、安全性評価における治験実施計画書の要件の不遵守など）、いずれも試験結果への影響はないと判断した。試験を早期中止した 1 例（被験者番号[redacted]）で 3 件の逸脱が報告されたが、それらの理由は、Day 14 で処方 C2 のダリドレキサントの最終投与が完了しなかったこと、Day 15 に治験実施計画書で規定した内容の評価を実施しなかったこと及び Day 15 の薬物動態用検体を採取しなかったことであった。

#### 1.20.2.1.3 解析対象集団

本試験に組み入れたすべての被験者が、薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価が可能であった。ロスバスタチンの解析から除外した 1 例（被験者[redacted]）を除き、すべての被験者が治験実施計画書に従い試験を完了した（1.20.2.1.1 項参照）。解析対象集団の ATS、PKS 及び PDS は同一集団であった。

#### 1.20.2.1.4 人口統計学的特性及びベースライン特性

同一集団である ATS、PKS 及び PDS の被験者の人口統計学的特性を表 1.20-2 に要約した。被験者はすべて男性で白人であった。被験者の平均年齢（SD）は 33.3（7.75）歳で、平均 BMI（SD）は 24.9（2.61）$kg/m^2$ であった。

表 1.20-2. 人口統計学的特性（ID-078-125 試験）

| 特性 | 統計量 | All-treated set N = 24 |
|---|---|---|
| 性別 | | |
| 男性 | n (%) | 24 (100) |
| 人種 | | |
| 白人 | n (%) | 24 (100) |
| 年齢 (歳) | 平均値 (SD) | 33.3 (7.75) |
| | 範囲 | 19, 45 |
| 体重 (kg) | 平均値 (SD) | 81.4 (9.35) |
| | 範囲 | 64.7, 94.7 |
| 身長 (cm) | 平均値 (SD) | 181 (8.08) |
| | 範囲 | 170, 198 |
| BMI ($kg/m^2$) | 平均値 (SD) | 24.9 (2.61) |
| | 範囲 | 21.0, 28.0 |

All-treated set、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set は同一集団で、各結果も同一であった。
算術平均を示した。
%：被験者のパーセンテージ、BMI：体格指数、N：母集団の被験者数、n：該当する被験者の数、
SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Table 10-2 改変

#### 1.20.2.1.5 既往症及び合併症

関連する既往症又は合併症を有する被験者はいなかった。

#### 1.20.2.1.6 前治療及び併用薬

スクリーニング前 3 ヵ月以内に治療を受けていた被験者及びベースライン時に併用薬を使用していた被験者はいなかった。

### 1.20.2.2 薬物動態及び薬力学の評価

#### 1.20.2.2.1 治験薬投与の遵守状況

治験担当医師は治験薬の各投与について管理し、投与結果を電子症例報告書に記録した。

#### 1.20.2.2.2 生体試料の分析

ダビガトラン及びロスバスタチンの分析用に、それぞれ 624 及び 719 の血漿検体が冷凍された良好な状態で ACC GmbH 社に配送され、各分析が行われた。血漿検体のダビガトラン及びロスバスタチンの測定は、試験方法を遵守して行われた。

#### 1.20.2.2.3 薬物動態の結果

##### 1.20.2.2.3.1 ダリドレキサント投与時のダビガトランの薬物動態への影響

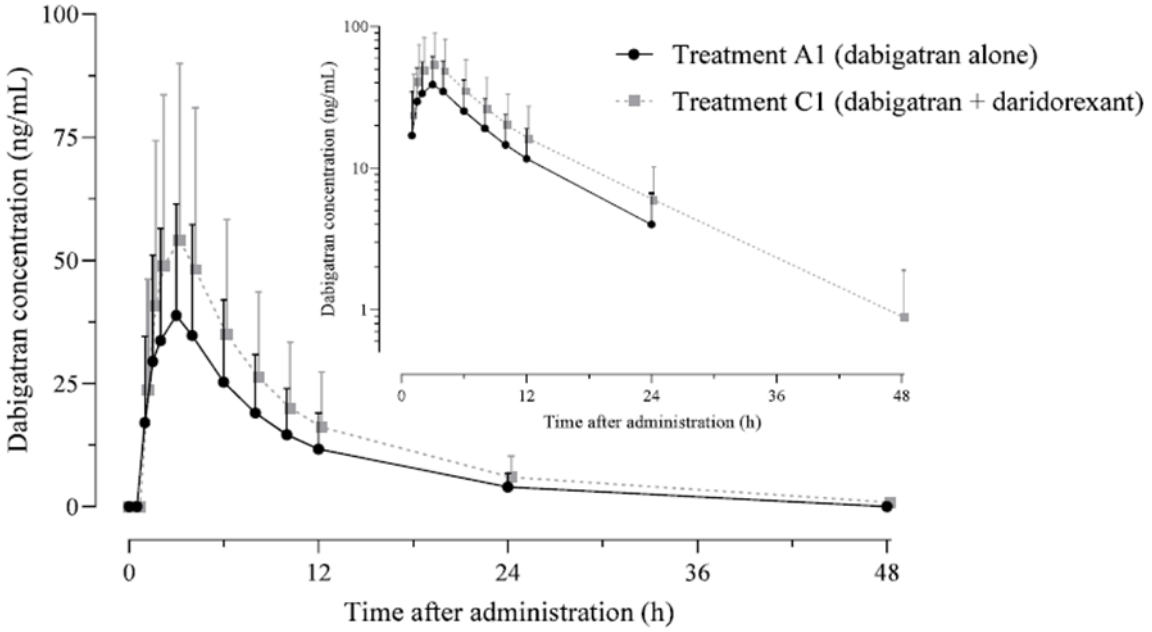
ダビガトランエテキシラート 75 mg を単剤で単回投与したとき及び定常状態でダリドレキサント 50 mg を併用投与したときの、ダビガトランの算術平均血漿中濃度－時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール）を図 1.20-3 に示し、また、ダビガトランの主要な薬物動態パラメータを表 1.20-3 に要約した。各処方で 2 例の被験者が、それぞれ投与 12 時間後又は 24 時間後を超える時点の検体でダビガトラン濃度が定量下限を下回り、$AUC_{extra}$［$C_t$（定量可能な最終測定値）／$\lambda_z$（血漿中濃度－時間曲線の消失相の対数線形部分に関連した一次速度定数）より得られる外挿値を表す AUC］が $AUC_{0-\infty}$の 20%超となった（処方 A1 の 24.2%及び 30.8%、処方 C1 の 20.6%及び 22.7%）。$AUC_{0-t}$ と $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比（C1/A1）はそれぞれ 1.42 及び 1.40 であり（表 1.20-4）、その差が 0.02 であり $AUC_{extra}$ の全体の結果への影響は小さいことが示されたため、これらの被験者のデータは要約統計量から除外しなかった。感度分析として、これらのデータを除外した場合も本試験の結果は変わらないことが示された。

ダリドレキサントを併用しないとき（処方 A1）、ダビガトランは $T_{max}$ 中央値（範囲）が 2.00（1.00～4.00）時間で吸収された。$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均（95% CI）は、それぞれ 33.8（23.5～48.7）ng/mL、296（203～432）ng·h/mL 及び 328（232～463）ng·h/mL であった。ダビガトランは、$t_{1/2}$ 幾何平均（95% CI）が 8.20（7.65～8.79）時間で消失した（表 1.20-3）。

定常状態でダリドレキサントを併用投与したとき（処方 C1）、ダビガトランの血漿中濃度－時間プロファイルは吸収量の増加を示した。$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比「処方 C1／処方 A1」（90% CI）は、それぞれ 1.29（0.97～1.71）、1.42（1.07～1.88）及び 1.40（1.08～1.81）であった。$T_{max}$ の差「処方 C1 – 処方 A1」の中央値（90% CI）は 0.250（0.000、0.750）時間で、$t_{1/2}$ の幾何平均の比（90% CI）は 1.09（1.03～1.16）であった（表 1.20-4）。

両方の処方群において、血漿中ダビガトラン濃度の特徴として高い変動性が認められ、曝露量を示すパラメータ $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何 CV は 98～119%であった。一方、$t_{1/2}$ は両方の処方で安定しており、幾何 CV は 17%であった（モジュール 5.3.3.4.5 Table 15-8）。

図 1.20-3. ダビガトランエテキシラート 75 mg の単剤単回投与（処方 A1）及び定常状態でのダリドレキサント 50 mg との併用投与（処方 C1）を空腹下で行ったときの、ダビガトランの算術平均（+SD）血漿中濃度－時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール、n = 24）（ID-078-125 試験）




Treatment A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、Treatment C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する投与における被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Figure 11-1

表 1.20-3. 血漿中ダビガトランの薬物動態パラメータの要約（処方別）（ID-078-125 試験）

| パラメータ (単位) / 統計量 | Pharmacokinetic set N = 24 処方 A1 | 処方 C1 |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 幾何平均 | 33.8 | 43.5 |
| 幾何平均の 95% CI | 23.5, 48.7 | 29.3, 64.7 |
| $T_{max}$ (h) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 中央値 | 2.00 | 3.00 |
| 最小値、最大値 | 1.00, 4.00 | 1.50, 4.02 |
| $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 幾何平均 | 296 | 419 |
| 幾何平均の 95% CI | 203, 432 | 287, 610 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 幾何平均 | 328 | 458 |
| 幾何平均の 95% CI | 232, 463 | 324, 649 |
| $t_{1/2}$ (h) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 幾何平均 | 8.20 | 8.96 |
| 幾何平均の 95% CI | 7.65, 8.79 | 8.36, 9.61 |

処方 A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、
処方 C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
すべての被験者が本要約統計量に含まれ、その中には $AUC_{extra}$ が $AUC_{0-\infty}$の 20%超となった被験者（各処方で 2 例の異なる被験者：処方 A1 の 24.2%及び 30.8%、処方 C1 の 20.6%及び 22.7%）も含まれた。
$AUC_{0-\infty}$：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、
$AUC_{extra}$：$C_t$（定量可能な最終測定値）／$\lambda_z$（血漿中濃度－時間曲線の消失相の対数線形部分に関連した一次速度定数）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、$C_{max}$：最高血漿中濃度、h：時間、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 5.3.3.4.5 Table 11-1 改変

表 1.20-4. ダリドレキサント投与時の血漿中ダビガトランの薬物動態パラメータへの影響（ID-078-125 試験）

| パラメータ (単位) | 統計量 | Pharmacokinetic set N = 24 |
|---|---|---|
| $C_{max}$ | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 幾何平均の比（処方 C1／処方 A1） | 1.29 |
| | 比の 90% CI | 0.97, 1.71 |
| $T_{max}$ (h) | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 差（処方 C1 – 処方 A1）の中央値 | 0.250 |
| | 中央値の 90% CI | 0.000, 0.750 |
| $AUC_{0-t}$ | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 幾何平均の比（処方 C1／処方 A1） | 1.42 |
| | 比の 90% CI | 1.07, 1.88 |
| $AUC_{0-\infty}$ | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 幾何平均の比（処方 C1／処方 A1） | 1.40 |
| | 比の 90% CI | 1.08, 1.81 |
| $t_{1/2}$ | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 幾何平均の比（処方 C1／処方 A1） | 1.09 |
| | 比の 90% CI | 1.03, 1.16 |

処方 A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、
処方 C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
幾何平均の比及び 90% CI は、処方（C1 又は A1）を固定効果、被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルにより算出した。
差の中央値及び 90% CI は、Hodges-Lehmann 推定により算出した。
すべての被験者が本要約統計量に含まれ、その中には $AUC_{extra}$ が $AUC_{0-\infty}$の 20%超となった被験者（各処方で 2 例の異なる被験者：処方 A1 の 24.2%及び 30.8%、処方 C1 の 20.6%及び 22.7%）も含まれた。
$AUC_{0-\infty}$：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、
$AUC_{extra}$：$C_t$（定量可能な最終測定値）／$\lambda_z$（血漿中濃度－時間曲線の消失相の対数線形部分に関連した一次速度定数）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、$C_{max}$：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 5.3.3.4.5 Table 11-2 改変

### 1.20.2.2.3.2 ダリドレキサント投与時のロスバスタチンの薬物動態への影響

ロスバスタチン 10 mg を単剤で単回投与したとき及び定常状態でダリドレキサント 50 mg を併用投与したときの、ロスバスタチンの算術平均血漿中濃度－時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール）を図 1.20-4 に示し、また、ロスバスタチンの主要な薬物動態パラメータを表 1.20-5 に要約した。処方 A2 の 1 例及び処方 C2 の 4 例で、投与 48 時間後の検体でロスバスタチン濃度が定量下限を下回ったため、最終消失相を表す濃度は 3 時点未満であった。その結果、これらの 5 例の $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の計算は行わなかったが、その他の薬物動態パラメータは要約統計量に含めた。

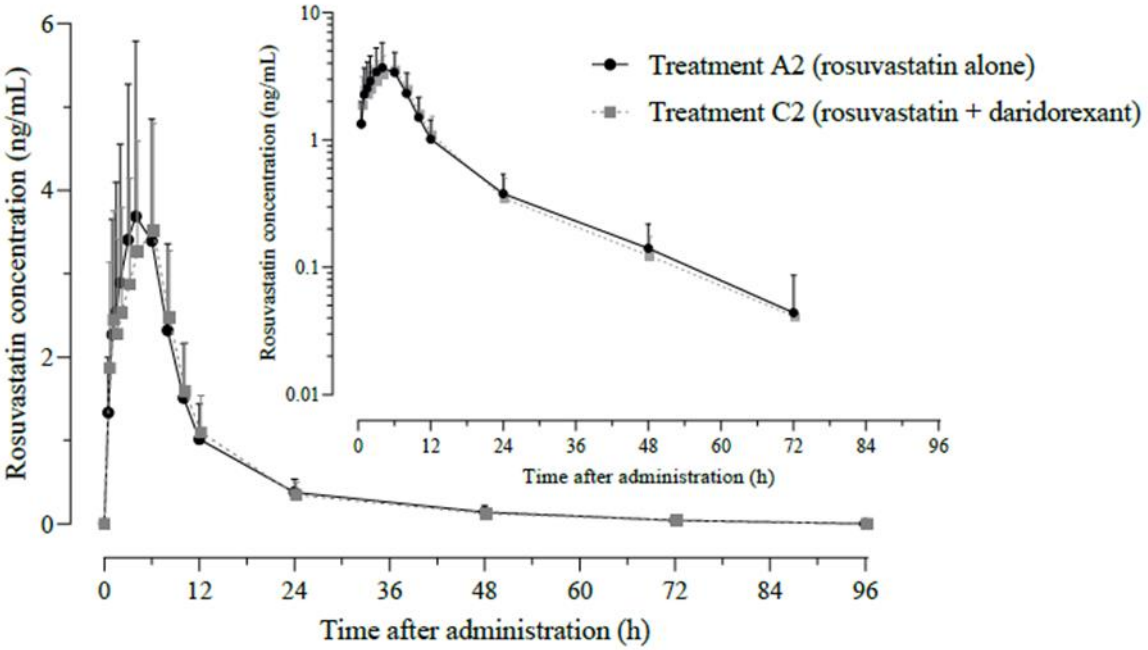
1 例（被験者[redacted]）が、ロスバスタチンの解析から除外された（1.20.2.1.1 項参照）。本被験者の血漿中ロスバスタチン濃度を探索的に解析した結果、処方 A2 及び処方 C2 における $C_{max}$ はそれぞれ 4.58 及び 4.64 ng/mL、$AUC_{0-t}$ はそれぞれ 51.13 及び 52.85 ng·h/mL で、両方の処方において per-protocol 解析の 95% CI よりも高い値となった一方で、他の薬物動態パラメータは、両方の処方で 95% CI（$T_{max}$ の場合は範囲）の範囲内であった。

ダリドレキサントを併用しないとき（処方 A2）、ロスバスタチンは $T_{max}$ 中央値（範囲）が 4.00（2.00～6.07）時間で吸収された。$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均（95% CI）は、それぞれ 3.46（2.77～4.34）ng/mL、42.5（35.4～51.0）ng·h/mL 及び 43.9（35.1～54.9）ng·h/mL であった。ロスバスタチンは、$t_{1/2}$ 幾何平均（95% CI）が 15.1（12.5～18.3）時間で消失した（表 1.20-5）。

定常状態でダリドレキサントを併用投与したとき（処方 C2）、ロスバスタチンの血漿中濃度－時間プロファイル及び薬物動態パラメータは、ロスバスタチン単剤投与時と比べてほとんど変化がなかった。$C_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ における処方 C2／処方 A2 の幾何平均の比（90% CI）は、それぞれ 1.06（0.93～1.21）、1.00（0.92～1.10）、1.05（0.95～1.16）及び 1.13（0.97～1.32）であった。ロスバスタチンの吸収は遅延することが示唆されたが（図 1.20-4）、$T_{max}$ の差の中央値に遅延は示されなかった（表 1.20-6）。

各処方の期間内で、ロスバスタチンの薬物動態パラメータの変動は中程度で、幾何 CV は 37～56%であった（モジュール 5.3.3.4.5 Table 15-9）。

図 1.20-4. ロスバスタチン 10 mg の単剤単回投与（処方 A2）及び定常状態でのダリドレキサント 50 mg との併用投与（処方 C2）を空腹下で行ったときの、ロスバスタチンの算術平均（+ SD）血漿中濃度－時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール、n = 23）（ID-078-125 試験）




Treatment A2：ロスバスタチン（10 mg）、
Treatment C2：ロスバスタチン（10 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する投与における被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Figure 11-2

表 1.20-5. 血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（処方別）（ID-078-125 試験）

| | Pharmacokinetic set N = 24 | |
|---|---|---|
| パラメータ (単位) 統計量 | 処方 A2 | 処方 C2 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | | |
| n／欠測例数 | 23/1 | 23/1 |
| 幾何平均 | 3.46 | 3.68 |
| 幾何平均の 95% CI | 2.77, 4.34 | 3.09, 4.38 |
| $T_{max}$ (h) | | |
| n／欠測例数 | 23/1 | 23/1 |
| 中央値 | 4.00 | 6.00 |
| 最小値、最大値 | 2.00, 6.07 | 0.50, 8.00 |
| $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | | |
| n／欠測例数 | 23/1 | 23/1 |
| 幾何平均 | 42.5 | 42.7 |
| 幾何平均の 95% CI | 35.4, 51.0 | 36.6, 49.8 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | | |
| n／欠測例数 | 18/6 | 18/6 |
| 幾何平均 | 43.9 | 46.0 |
| 幾何平均の 95% CI | 35.1, 54.9 | 38.5, 54.9 |
| $t_{1/2}$ (h) | | |
| n／欠測例数 | 18/6 | 18/6 |
| 幾何平均 | 15.1 | 17.2 |
| 幾何平均の 95% CI | 12.5, 18.3 | 14.0, 21.0 |

処方 A2：ロスバスタチン（10 mg）、処方 C2：ロスバスタチン（10 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
処方 A2 の 1 例及び処方 C2 の 4 例は、ロスバスタチンの最終消失相を表す濃度が 3 時点未満であり、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$値の計算は行わなかった。
各薬物動態パラメータは、両方の処方で利用可能な値のある被験者のみを解析に含めた（処方での不均衡を避けるため）。
1 例（被験者 [redacted]）は、ダリドレキサント最終投与の前の Day 14 に試験を中止したためロスバスタチンの解析からは除外した。
$AUC_{0-\infty}$：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、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 5.3.3.4.5 Table 11-3 改変

表 1.20-6. ダリドレキサント投与時の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータへの影響（ID-078-125 試験）

| パラメータ (単位) | 統計量 | Pharmacokinetic set N = 24 |
|---|---|---|
| $C_{max}$ | n／欠測例数 | 23/1 |
| | 幾何平均の比（処方 C2／処方 A2） | 1.06 |
| | 比の 90% CI | 0.93, 1.21 |
| $T_{max}$ (h) | n／欠測例数 | 23/1 |
| | 差（処方 C2 – 処方 A2）の中央値 | 0.000 |
| | 中央値の 90% CI | –0.485, 0.940 |
| $AUC_{0-t}$ | n／欠測例数 | 23/1 |
| | 幾何平均の比（処方 C2／処方 A2） | 1.00 |
| | 比の 90% CI | 0.92, 1.10 |
| $AUC_{0-\infty}$ | n／欠測例数 | 18/6 |
| | 幾何平均の比（処方 C2／処方 A2） | 1.05 |
| | 比の 90% CI | 0.95, 1.16 |
| $t_{1/2}$ | n／欠測例数 | 18/6 |
| | 幾何平均の比（処方 C2／処方 A2） | 1.13 |
| | 比の 90% CI | 0.97, 1.32 |

処方 A2：ロスバスタチン（10 mg）、処方 C2：ロスバスタチン（10 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
幾何平均の比及び 90% CI は、処方（C2 又は A2）を固定効果、被験者（試験投与及び基準投与においてデータが得られた被験者のみを含む）をランダム効果とする線形混合効果モデルにより算出した。
差の中央値及び 90% CI は、Hodges-Lehmann 推定により算出した。
処方 A2 の 1 例及び処方 C2 の 4 例は、ロスバスタチンの最終消失相を表す濃度が 3 時点未満であり、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$値の計算は行わなかった。
1 例（被験者[redacted]）は、ダリドレキサント最終投与の前の Day 14 に試験を中止したためロスバスタチンの解析からは除外した。
$AUC_{0-\infty}$：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、CI：信頼区間、
$C_{max}$：最高血漿中濃度、N：母集団の被験者数、n：利用可能な値のある被験者数、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、
$T_{max}$：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Table 11-4 改変

#### 1.20.2.2.4 薬力学の結果

ダビガトランエテキシラート 75 mg の投与 24 時間後までのダビガトランの薬力学を、aPTT 及び TT を用いて評価した。

##### 1.20.2.2.4.1 ダリドレキサント投与時のダビガトランの薬力学への影響

処方別の aPTT 及び TT の平均値の経時的推移を図 1.20-5 及び図 1.20-6 にそれぞれ示した。また、ダビガトランの主要な薬力学パラメータを表 1.20-7 に要約した。1 例で、Day 9（処方 C1）の投与 2 時間後の TT 値が測定できなかった。本被験者はすべての aPTT 値が得られていたため

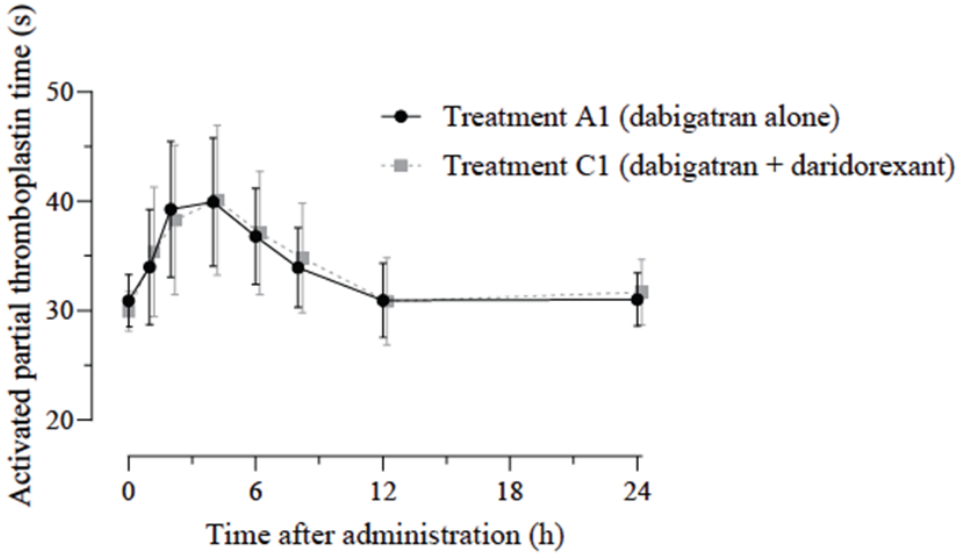
解析対象集団に含められ、また、本被験者を除外して行った TT の各パラメータの探索的解析は、薬力学評価項目の解釈に影響を与えるものではなかった。

処方 A1 でダビガトランエテキシラート 75 mg を単回投与後、つまりダリドレキサントを併用しないとき、aPTT 及び TT 値は血漿中ダビガトラン濃度に応じて増加した。$aPTT_{max}$ 幾何平均（95% CI）の 40.7（38.0～43.5）秒に到達したのは、$TE_{max}$ 中央値（範囲）の 2.00（1.00～4.00）時間後であり、$AUC_{aPTT}$ 幾何平均（95% CI）は 793（761～827）秒·時間であった。TT の $TE_{max}$ 中央値（範囲）は 2.00（1.00～4.00）時間で、$TT_{max}$ 及び $AUC_{TT}$ の幾何平均（95% CI）はそれぞれ 74.5（53.3～104.0）秒及び 797（648～982）秒·時間であった。

処方 C1 でダビガトランエテキシラート 75 mg を定常状態でのダリドレキサント 50 mg 投与と併用後、aPTT 値の経時的推移を示すプロファイルは処方 A1 と類似していた。$AUC_{aPTT}$ 及び $aPTT_{max}$ における処方 C1／処方 A1 の幾何平均の比（95% CI）はそれぞれ 1.00（0.98～1.02）及び 1.00（0.96～1.04）であったが、aPTT における $TE_{max}$ の差の中央値（範囲）は 0.750（0.000～1.000）時間であった（表 1.20-8）。$AUC_{aPTT}$ 及び $aPTT_{max}$ の変動は小さく、幾何 CV、被験者内 CV 及び被験者間 CV は 4～18%であった（モジュール 5.3.3.4.5 Table 15-4）。

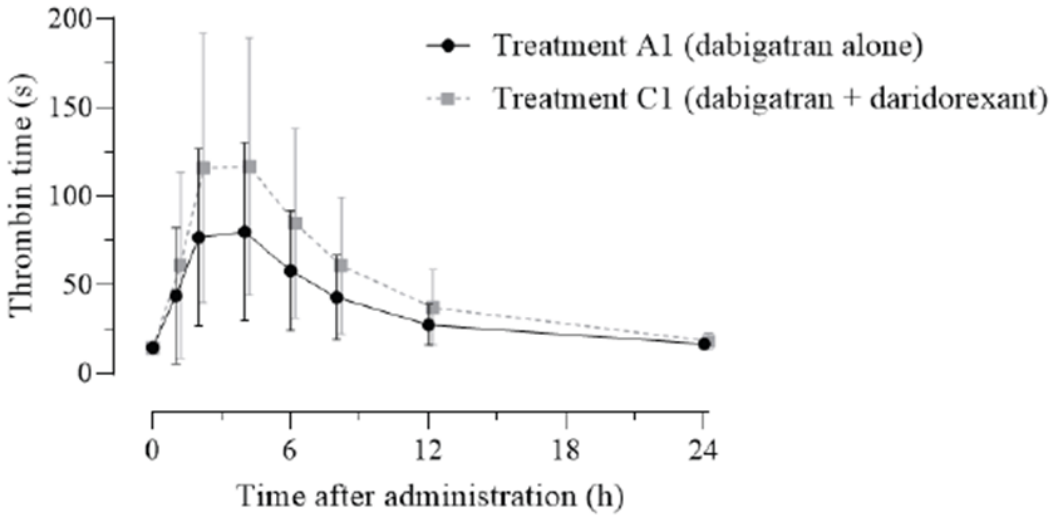
処方 A1 と処方 C1 における TT 値の経時的推移を示すプロファイルの形状は処方間で類似しており、$TE_{max}$ の差の中央値（範囲）は 0.000（0.000～0.500）時間であった。投与後の TT 値もダビガトラン濃度に応じた推移を示し、値は処方 A1 に比べ処方 C1 で高く、$AUC_{TT}$ 及び $TT_{max}$ の幾何平均の比（95% CI）はそれぞれ 1.31（1.10～1.56）及び 1.37（1.07～1.75）であった（表 1.20-8）。しかし、aPTT の各パラメータに比べて変動は大きく（図 1.20-6）、幾何 CV、被験者内 CV 及び被験者間 CV は $AUC_{TT}$ で 37～68%、$TT_{max}$ で 53～106%であった（モジュール 5.3.3.4.5 Table 15-4）。両方の処方において、aPTT 及び TT 値はダビガトランエテキシラート投与から 12 時間後にベースラインまで戻った（図 1.20-5、図 1.20-6）。

図 1.20-5. ダビガトランエテキシラート 75 mg の単剤単回投与後（処方 A1）及び定常状態でのダリドレキサント 50 mg との併用投与後（処方 C1）の、活性化部分トロンボプラスチン時間の算術平均（±SD）の経時的推移（線形スケール、n = 24）（ID-078-125 試験）




Treatment A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、
Treatment C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ ダリドレキサント（50 mg）
Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する投与における被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Figure 11-3

図 1.20-6. ダビガトラン 75 mg の単剤単回投与後（処方 A1）及び定常状態でのダリドレキサント 50 mg との併用投与後（処方 C1）の、トロンビン時間の算術平均（±SD）の経時的推移（線形スケール、n = 24）（ID-078-125 試験）




Treatment A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、
Treatment C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ ダリドレキサント（50 mg）
Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する投与における被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Figure 11-4

表 1.20-7. ダビガトランの薬力学パラメータの要約（処方別）（ID-078-125 試験）

| | Pharmacodynamics set N = 24 | |
|---|---|---|
| パラメータ (単位) / 統計量 | 処方 A1 | 処方 C1 |
| $AUC_{aPTT}$ (s·h) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 幾何平均 | 793 | 793 |
| 幾何平均の 95% CI | 761, 827 | 756, 833 |
| $aPTT_{max}$ (s) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 幾何平均 | 40.7 | 40.6 |
| 幾何平均の 95% CI | 38.0, 43.5 | 37.7, 43.7 |
| aPTT における $TE_{max}$ (h) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 中央値 | 2.00 | 4.00 |
| 最小値、最大値 | 1.00, 4.00 | 1.00, 23.83 |
| $AUC_{TT}$ (s·h) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 幾何平均 | 797 | 1044 |
| 幾何平均の 95% CI | 648, 982 | 804, 1355 |
| $TT_{max}$ (s) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 幾何平均 | 74.5 | 101.7 |
| 幾何平均の 95% CI | 53.3, 104.0 | 70.5, 146.7 |
| TT における $TE_{max}$ (h) | | |
| n／欠測例数 | 24/0 | 24/0 |
| 中央値 | 2.00 | 2.00 |
| 最小値、最大値 | 1.00, 4.00 | 2.00, 4.02 |

処方 A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、
処方 C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
各薬力学パラメータは、両方の処方で利用可能な値のある被験者のみを解析に含めた（処方での不均衡を避けるため）。
aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、$aPTT_{max}$：aPTT における最大作用、
$AUC_{aPTT}$：0 時間から最終測定時間までの aPTT－時間曲線下面積、
$AUC_{TT}$：0 時間から最終測定時間までの TT－時間曲線下面積、CI：信頼区間、N：母集団の被験者数、
n：利用可能な値のある被験者数、$TE_{max}$：最大作用到達時間、TT：トロンビン時間、
$TT_{max}$：TT における最大作用
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Table 11-5 改変

表 1.20-8. 定常状態でのダリドレキサント投与時のダビガトランの薬力学パラメータへの影響（ID-078-125 試験）

| パラメータ (単位) | 統計量 | Pharmacodynamic set N = 24 |
|---|---|---|
| $AUC_{aPTT}$ | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 幾何平均の比（処方 C1／処方 A1） | 1.00 |
| | 比の 90% CI | 0.98, 1.02 |
| $aPTT_{max}$ | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 幾何平均の比（処方 C1／処方 A1） | 1.00 |
| | 比の 90% CI | 0.96, 1.04 |
| aPTT における $TE_{max}$ (h) | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 差（処方 C1 – 処方 A1）の中央値 | 0.750 |
| | 差の 90% CI | 0.000, 1.000 |
| $AUC_{TT}$ | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 幾何平均の比（処方 C1／処方 A1） | 1.31 |
| | 比の 90% CI | 1.10, 1.56 |
| $TT_{max}$ | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 幾何平均の比（処方 C1／処方 A1） | 1.37 |
| | 比の 90% CI | 1.07, 1.75 |
| TT における $TE_{max}$ (h) | n／欠測例数 | 24/0 |
| | 差（処方 C1 – 処方 A1）の中央値 | 0.000 |
| | 差の 90% CI | 0.000, 0.500 |

処方 A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、
処方 C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
幾何平均の比及び 90% CI は、処方（C1 又は A1）を固定効果、被験者（試験投与及び基準投与においてデータが得られた被験者のみを含む）をランダム効果とする線形混合効果モデルにより算出した。
差の中央値及び 90% CI は、Hodges-Lehmann 推定により算出した。
aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、$aPTT_{max}$：aPTT における最大作用、
$AUC_{aPTT}$：0 時間から最終測定時間までの aPTT－時間曲線下面積、
$AUC_{TT}$：0 時間から最終測定時間までの TT－時間曲線下面積、CI：信頼区間、N：母集団の被験者数、
n：利用可能な値のある被験者数、$TE_{max}$：最大作用到達時間、TT：トロンビン時間、
$TT_{max}$：TT における最大作用
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Table 11-6 改変

### 1.20.2.3 安全性の評価

#### 1.20.2.3.1 曝露量

##### 1.20.2.3.1.1 治験薬の曝露

計 24 例の被験者が本試験に組み入れられた。1 例（被験者 [redacted]）を除いた各被験者は、Day 1 及び Day 9 にダビガトランエテキシラート 75 mg の単回投与を、Day 3 及び Day 11 にロスバスタチン 10 mg の単回投与を、Day 7 から Day 14 までは 1 日 1 回のダリドレキサント 50 mg の投与を受けた。1 例（被験者 [redacted]）は、被験者の希望によりダリドレキサント最終投与の前の Day 14 に試験を中止した。治験薬の投与はすべて空腹時に行われた。

#### 1.20.2.3.1.2 試験期間中の併用薬の使用

全体で、1 つ以上の併用薬を使用した被験者は 2 例であった。1 例（被験者[redacted]）は、有害事象（口腔咽頭痛）の治療のため Day 11 から Day 14 にベンゾキソニウムクロリドとリドカイン塩酸塩のトローチを 10 錠、並びにアミルメタクレゾールとジクロロベンジルアルコールのトローチを 10 錠使用した。別の 1 例（被験者[redacted]）は、有害事象（眼瞼炎）の治療のため Day 9 から Day 11 に Carbaethopendecine bromide、ホウ酸及びホウ酸ナトリウム十水和物を含有した点眼薬を計 8 回使用した。

### 1.20.2.3.2 有害事象

#### 1.20.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

全体で、6 例（25%）に計 7 件の有害事象が発現し、各処方で 1 件以上の有害事象が報告された（表 1.20-9）。いずれの有害事象も軽度であった（モジュール 5.3.3.4.5 Table 15-22）。

最も報告の多かった有害事象は頭痛であり、異なる処方（処方 A2、処方 B 及び処方 C1）において 3 例の異なる被験者で 1 件ずつ報告があった。眼瞼炎及び口腔咽頭痛の 2 件の有害事象が 2 例の異なる被験者で報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され（モジュール 5.3.3.4.5 Table 15-21）、発現の 4 日後までに回復した。その他の有害事象の発現期間は、下痢の 1 日と 18 時間を除き、すべて 6 時間以内であった。

表 1.20-9. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（処方及び基本語別）（ID-078-125 試験）

| | All-treated set N = 24 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 処方 A1 $N_T$ = 24 | | 処方 A2 $N_T$ = 24 | | 処方 B $N_T$ = 24 | | 処方 C1 $N_T$ = 24 | | 処方 C2 $N_T$ = 24 | |
| 基本語 | nAEs | n (%) | nAEs | n (%) | nAEs | n (%) | nAEs | n (%) | nAEs | n (%) |
| 1 件以上の有害事象を発現した被験者数 | | 1 (4.2) | | 1 (4.2) | | 2 (8.3) | | 2 (8.3) | | 1 (4.2) |
| 有害事象の件数 | 1 | | 1 | | 2 | | 2 | | 1 | |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 | 1 (4.2) | 1 | 1 (4.2) | 1 | 1 (4.2) | 0 | 0 |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (4.2) |
| 消化不良 | 1 | 1 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (4.2) | 0 | 0 |

処方 A1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）、処方 A2：ロスバスタチン（10 mg）、処方 B：ダリドレキサント（50 mg）、処方 C1：ダビガトランエテキシラート（75 mg）+ ダリドレキサント（50 mg）、
処方 C2：ロスバスタチン（10 mg）+ダリドレキサント（50 mg）
%：被験者のパーセンテージ、AE：有害事象、N：母集団の被験者数、n：事象を発現した被験者数、
nAEs：有害事象の数、$N_T$：該当する投与を受けた集団の被験者数（パーセンテージの分母）
基本語は MedDRA version 25.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.3.4.5 Table 12-1 改変

#### 1.20.2.3.2.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験期間中に死亡例はなく、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の報告もなかった。有害事象が理由で試験中止となった被験者はいなかった。

### 1.20.2.3.3 臨床検査

#### 1.20.2.3.3.1 血液学的検査

血液学的検査値の平均値を特定の測定時点及び EOS 時点とベースライン及びスクリーニング時とで比較した結果、ダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンの単剤投与、あるいはそれらとダリドレキサント（1 日 1 回 8 日間投与）との併用投与による影響は試験期間を通して認められなかった。

被験者の半数で、1 件以上の正常範囲から外れた血液学的検査値が認められた。これらは偶発的所見であり、治験薬投与と関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的に意味のある所見ではないと判断された。また、正常範囲から外れた血液学的検査値と関連する有害事象の報告はなかった（1.20.2.3.2.1 項を参照）。

#### 1.20.2.3.3.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査値の平均値を特定の時点及び EOS 時点とベースライン及びスクリーニング時とで比較した結果、ダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンの単剤投与、あるいはそれらとダリドレキサント（1 日 1 回 8 日間投与）との併用投与による影響は試験期間を通して認められなかった。

すべての被験者で 1 件以上の正常範囲から外れた血液生化学的検査値が認められた。これらは偶発的所見であり、治験薬投与と関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的に意味のある所見ではないと判断された。また、正常範囲から外れた血液生化学的検査値と関連する有害事象の報告はなかった（1.20.2.3.2.1 項を参照）。

#### 1.20.2.3.3.3 尿検査

臨床的に意味のある尿検査値異常に関する有害事象はなく、治験担当医師により認められた臨床的に意味のある検査値の変動はなかった。

### 1.20.2.3.4 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

#### 1.20.2.3.4.1 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特定の測定時点及び EOS 時点とベースライン及びスクリーニング時とで比較した結果、ダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンの単剤投与、あるいはそれらとダリドレキサント（1 日 1 回 8 日間投与）との併用投与による影響は

試験期間を通して認められなかった。

被験者の多くで 1 件以上の正常範囲から外れたバイタルサイン値が認められた。これらは偶発的所見であり、治験薬投与と関連するパターンは認められず、治験担当医師により臨床的に意味のある所見ではないと判断された。また、正常範囲から外れたバイタルサイン値と関連する有害事象の報告はなかった（1.20.2.3.2.1 項を参照）。

#### 1.20.2.3.4.2 体重及び体格指数

試験期間を通して、体重又は BMI に臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

#### 1.20.2.3.4.3 身体所見

試験中の身体診察において、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

### 1.20.3 結論

本試験は、健康成人男性を対象に、ダリドレキサントを定常状態で投与したときのダビガトラン及びロスバスタチンの薬物動態への影響を検討する、単施設、非盲検、3 期、順序固定法の第 1 相試験であった。さらに、ダリドレキサントを定常状態で投与したときのダビガトランの薬力学への影響も評価した。

ダビガトランエテキシラートはダビガトランのプロドラッグで、排出トランスポータである P-糖タンパク質（P-gp）／多剤耐性タンパク質 1（MDR1）の基質である。また、ロスバスタチンは乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であり、限定的に代謝を受け（約 10%）、*in vitro* 代謝試験においてロスバスタチンはチトクローム P450 に対して弱い基質であることが示されている。

P-gp/MDR1 若しくは BCRP を介した輸送に影響を与える又は影響を受ける薬剤は、他の薬物との併用により薬物間相互作用がある可能性があり、結果的に薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性がある。

*In vitro* で、ダリドレキサントは P-gp/MDR1 及び BCRP を阻害することが確認されており、50%阻害濃度（$IC_{50}$）はそれぞれ 21.0～24.0 μM 及び 3.0 μM であった。臨床試験で、ダリドレキサント 25 mg を定常状態で投与したときの BCRP 基質ロスバスタチンへの影響について評価が行われている（ID-078-106 試験、モジュール 5.3.3.4.3 参照）。ダリドレキサント投与によるロスバスタチン曝露に関するパラメータへの影響は認められず、*in vivo* においてダリドレキサント 25 mg では BCRP 阻害剤とならないことが示唆された [Zenklusen 2020]。本試験は、ダリドレキサント 50 mg を定常状態で投与したときのダビガトラン及びロスバスタチンそれぞれの薬物動態への影響を検討することを目的とした。

- ダビガトランの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、ダビガトランエテキシラート単剤投与時と比べ、定常状態でのダリドレキサント 50 mg との併用投与時にそれぞれ 1.29 倍及び 1.42 倍になった。一方で、ダビガトランの $t_{1/2}$ 及び $T_{max}$ は単剤投与時と併用投与時の間で同程度であった。
- ロスバスタチンの薬物動態は、単剤投与時と定常状態でのダリドレキサント 50 mg との併

用投与時との間で変化はなかった。

- ダビガトランの aPTT の薬力学パラメータは、ダビガトランエテキシラート単剤投与と定常状態でのダリドレキサント 50 mg との併用投与との間で変化はなかった。一方 TT の薬力学パラメータは、単剤投与時と比べ併用投与時に、$TT_{max}$ 及び $AUC_{TT}$ でそれぞれ 1.37 倍及び 1.31 倍の増加が認められた。全体として、aPTT 及び TT 値は、両方の処方群において投与 12 時間後にベースラインまで戻った。
- ダリドレキサント 50 mg の定常状態での 1 日 1 回の投与後に P-gp の軽度の阻害を認めたが、BCRP を介して吸収、分布又は排泄される他の薬剤とダリドレキサントとの間に薬物間相互作用がある可能性は低いと判断された。
- ダリドレキサント 50 mg の単剤での 1 日 1 回投与、又はダリドレキサントが定常状態でのダビガトランエテキシラート 75 mg 又はロスバスタチン 10 mg の単回投与との併用投与、並びにダビガトランエテキシラート 75 mg 又はロスバスタチン 10 mg の単剤単回投与において、安全性及び良好な忍容性が本試験で示された。

### 1.20.4 参考文献

[Zenklusen 2020] Zenklusen I, Muehlan C, Ulc I, Liška J, Dingemanse J. The dual orexin receptor antagonist daridorexant does not affect the pharmacokinetics of the BCRP substrate rosuvastatin. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020;47(11):1843-49.

## 1.21 ID-078-126 試験（モジュール 5.3.3.4.6）

### 1.21.1 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単回投与及び反復投与時のミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態への影響、並びにダリドレキサントの単回投与時のワルファリンの薬物動態及び薬力学への影響を検討する単施設、非盲検試験 | | |
| 実施国 | ドイツ | | |
| 治験期間 | 2022 年 8 月 9 日～2022 年 10 月 6 日 | 臨床試験の相 | 1 |
| 目的 | 主要目的<br>• ダリドレキサント 50 mg を単回投与及び反復投与したときの、ミダゾラム 2 mg の単回投与後のミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラム（1-OH-ミダゾラム）の薬物動態への影響を評価する。<br>• ダリドレキサント 50 mg を単回投与したときの、ワルファリン 25 mg の単回投与後の薬物動態及び薬力学への影響を評価する。<br>副次目的<br>• ミダゾラム及びワルファリンと併用あるいは非併用投与したとき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 | 単施設、非盲検、順序固定法、第 1 相試験 | | |
| 方法 | 各被験者におけるスクリーニングから試験終了（EOS）までの実際の試験期間（電話による安全性フォローアップ期間を除く）は、最長で 38 日間であった（図 1.21-1）。<br>本試験は 2 つのコホートに分け、全 18 例の男性被験者を組み入れた。コホート 1 では 12 例、コホート 2 では 6 例とした。<br><br>スクリーニング期<br>治験薬初回投与前 3～21 日以内に、スクリーニング評価を実施した。<br><br>治験薬投与期<br>スクリーニング期の後、以下の規定のとおり、被験者は 3 つの期間で処方 A、処方 B 及び処方 C をこの順序で受けた。<br><br>処方 A／投与期 A（ミダゾラム及びワルファリン）<br>Day 1 の朝、ミダゾラム 2 mg の単回経口投与及びワルファリン 25 mg の単回経口投与を同時に空腹時に行った。投与 24 時間後までのミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの薬物動態プロファイル、並びに | | |

| | |
|---|---|
| | 投与 144 時間後までのワルファリンの薬物動態及び薬力学プロファイルをそれぞれ評価した。体調に基づき退院が許可された被験者は、Day 2 の夕方に退院した。Day 3 から Day 7 は、被験者は外来で来院した。<br>本期間の最終日である Day 7 を、投与期 A 終了（EOP A）と定義した。<br><br>処方 B／投与期 B（ダリドレキサント、ミダゾラム及びワルファリン）<br>Day 1 から Day 7 の朝、ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与した。<br>これに加えて Day 1 の朝は、ダリドレキサント 50 mg を経口投与した 1 時間後に、ミダゾラム 2 mg の単回経口投与及びワルファリン 25 mg の単回経口投与を同時に空腹時に行った。投与 24 時間後までのミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの薬物動態プロファイル、並びに投与 144 時間後までのワルファリンの薬物動態及び薬力学プロファイルをそれぞれ評価した。<br>本期間の最終日である Day 7 を、投与期 B 終了（EOP B）と定義した。<br><br>処方 C／投与期 C（ダリドレキサント及びミダゾラム）<br>Day 1 の朝、ダリドレキサント 50 mg の単回経口投与及びその 1 時間後にミダゾラム 2 mg の単回経口投与を空腹時に行った。投与 24 時間後のミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの薬物動態プロファイルを評価した。体調に基づき退院が許可された被験者は Day 2 の午前中に退院した。<br>本期間の最終日である Day 3 を、投与期 C 終了（EOP C）と定義した。<br><br>休薬期<br>投与期 A 及び B の間に 7 日間の休薬期間を設けた。投与期 B 及び C の間には休薬期間は設けなかった。投与期 C は、EOP B の翌日に開始した。<br><br>試験終了<br>被験者が投与を完了した場合、ダリドレキサントの最終投与の 2 日後に EOS 評価を実施した。試験を早期中止した場合は、半減期が最も長い治験薬の投与から半減期の 5 倍の期間が経過した後に EOS 評価を実施するものとした。 |

| | |
|---|---|
| | 試験終了後の安全性フォローアップ期<br>治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者に対し、以下の有害事象について、EOS 又は試験の早期中止から 5～7 日後に電話による安全性フォローアップを実施した。<br>• EOS 時又は試験中止時に継続中であった有害事象及び重篤な有害事象<br>• EOS 又は試験中止から 5～7 日間に発現した重篤な有害事象 |
| 被験者数 | 組み入れ例：健康成人男性 18 例<br>中止例：なし |
| 選択基準 | (1) 試験手順を実施する前に、被験者が理解できる言語で作られた同意説明文書に署名した者<br>(2) スクリーニング時に 18～45 歳の健康男性<br>(3) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0～30.0 kg /$m^2$ の者<br>(4) 治験担当医師と被験者が理解できる言語により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<br>(5) スクリーニング時に仰臥位で 5 分間安静後にどちらかの腕で測定した収縮期血圧が 100～140 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg 及び脈拍数が 45～90 bpm である者 |
| 除外基準 | (1) ダリドレキサント、ミダゾラム、ワルファリン、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対する過敏症の既往がある者<br>(2) 何らかの出血性疾患の既往がある者（遺伝性であるかは問わない）<br>(3) 外科手術後若しくは抜歯後の出血を伴う何らかの合併症の既往、又は頻回の鼻出血、痔出血、若しくは歯肉出血を有する者<br>(4) スクリーニング時の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が 40 秒超、又は国際標準比（INR）が 1.15 超の者<br>(5) スクリーニング時の血小板数が 150 × $10^9$/L 未満又は 400 × $10^9$/L 超の者<br>(6) 急性閉塞隅角緑内障を有する者<br>(7) 天然ゴム、ラテックスに対する過敏症又はアレルギーの既往がある者<br>(8) スクリーニング時の身体診察で臨床的に意味のある所見が認められた者<br>(9) 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（ECG）で臨床的に意味のある異常が認められた者<br>(10) スクリーニング時の臨床検査（血液学的検査、凝固検査、血液生 |

| | |
|---|---|
| | 化学的検査）で臨床的に意味のある所見が認められた者<br>(11)治験薬の吸収、分布、代謝、又は排泄に影響を及ぼす可能性の高い主要な内科的又は外科的疾患の既往がある者（虫垂切除及びヘルニア切開は許容されるが、胆嚢切除は許容されない）<br>(12)試験結果の評価に影響を及ぼす可能性のある急性、進行中、再発、又は慢性の全身性疾患を有する者<br>(13)失神、虚脱、起立性低血圧、又は血管迷走神経反応の臨床的に意味のある既往がある者<br>(14)ナルコレプシー又はカタプレキシーの既往がある者<br>(15)両腕とも静脈穿刺に適した静脈がない者（静脈への注射針の留置、刺入、穿刺が困難である、穿刺中又は穿刺後に静脈を損傷する可能性が高い等）<br>(16)スクリーニング前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受け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<br>(17)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又は臨床的根拠を有する者<br>(18)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<br>(19)スクリーニング前 3 ヵ月以内にニコチンを摂取しており（喫煙、ニコチンパッチ、ニコチンガム、電子たばこ等）、スクリーニングから EOS までの間、ニコチン摂取を控えることができない者<br>(20)治験薬初回投与前 3 週間以内に、処方薬（ワクチンを含む）又は一般用医薬品（セントジョーンズワート等のハーブや漢方薬、ホメオパシー製剤、ビタミン剤及びミネラル剤を含む）を使用した者<br>(21)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<br>(22)スクリーニング時及び投与期 A の Day –1 での尿中薬物スクリーニング検査及びアルコール検査で陽性であった者<br>(23)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）<br>(24)スクリーニング時の血清学的検査でヒト免疫不全ウイルス陽性であった者<br>(25)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<br>(26)スクリーニング時に法的能力が欠如している又は制限されている者 |

| | |
|---|---|
| | (27)社会的に弱い立場にあるとみなされる者（治験依頼者又は実施施設の職員、治験担当医師の部下、実施施設の従業員の近親者、同意能力のない者、公的又は法的な命令により施設へ収容されている者等） |
| 治験薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | 被験薬<br>ダリドレキサント 50 mg：50 mg 錠 1 錠を投与期 B の Day 1 から投与期 C の Day 1 まで 1 日 1 回、朝の空腹時に経口投与した。<br>相互作用評価薬<br>ミダゾラム 2 mg：2 mg/mL の液剤 1 mL を、投与期 A、B 及び C の Day 1 の朝の空腹時に経口投与した。<br>ワルファリンナトリウム 25 mg：5 mg 錠 5 錠を、投与期 A 及び B の Day 1 の朝の空腹時に経口投与した。<br><br>処方 A<br>• Day 1：ミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg を投与（基準投与）<br>処方 B<br>• Day 1：ダリドレキサント 50 mg を投与し、1 時間後にミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg を投与<br>• Day 2～Day 7：ダリドレキサント 50 mg を 1 日 1 回投与<br>処方 C<br>• Day 1：ダリドレキサント 50 mg を投与し、1 時間後にミダゾラム 2 mg を投与 |
| 対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間 | なし |
| 評価基準 | 薬物動態<br>ミダゾラム、1-OH-ミダゾラム及び S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータを、処方 A、B 及び C（ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムのみ）における濃度－時間プロファイルからノンコンパートメント解析を用いて算出した。<br>• 最高血漿中濃度（$C_{max}$）<br>• 最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）<br>• 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）（$AUC_{0-t}$）<br>• 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）<br>• 0 時間から 24 時間までの AUC（$AUC_{0-24}$：ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムのみ） |

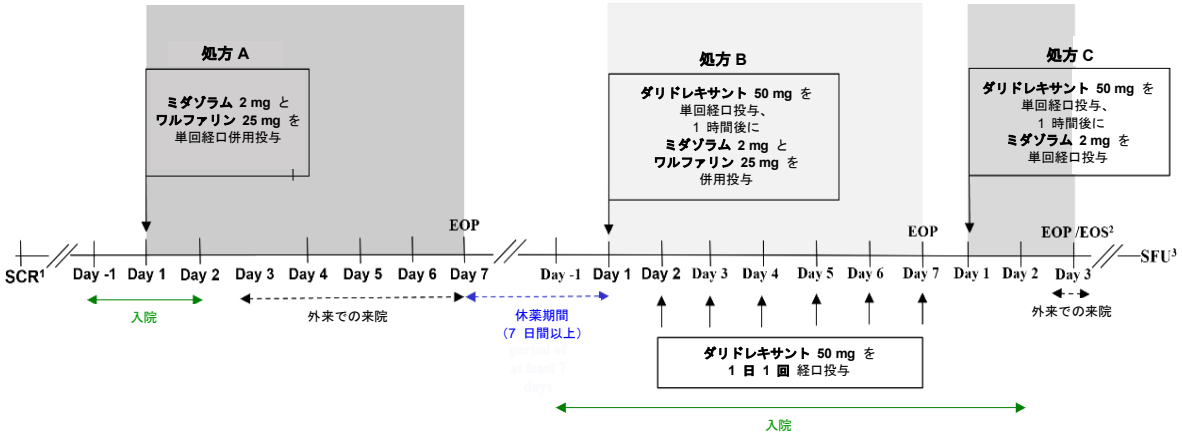
| | |
|---|---|
| | • 終末相消失半減期（$t_{1/2}$）<br><br>薬力学<br>ワルファリンの薬力学の評価項目［第 VII 因子活性における最大作用（$VII_{max}$）は除く］を、処方 A 及び B における INR 及び第 VII 因子活性－時間プロファイルからノンコンパートメント解析を用いて算出した。$VII_{max}$ は、各被験者及び処方で第 VII 因子活性の最大減少量の絶対値として算出し、ベースラインからの変化率（%）で表示した。<br>• 0 時間から 144 時間までの INR－時間曲線下面積（$AUC_{INR}$）<br>• INR における最大作用（$INR_{max}$）<br>• INR における最大作用到達時間（$TE_{max}$）<br>• 0 時間から 144 時間までの第 VII 因子活性－時間曲線における AUC（$AUC_{VII}$）<br>• $VII_{max}$<br>• 第 VII 因子活性における $TE_{max}$<br><br>安全性<br>忍容性及び安全性の評価項目を、処方別に解析した。<br>ベースラインは、治験薬初回投与前の最終測定値と定義した。<br>• バイタルサイン（仰臥位で測定した血圧及び脈拍数）の治験薬初回投与から各投与期の EOP 又は EOS までの各測定時点におけるベースラインからの変化量<br>• 体重の EOS におけるベースラインからの変化量<br>• 臨床検査値の治験薬初回投与から各投与期の EOP 又は EOS までの各測定時点におけるベースラインからの変化量<br>• ECG パラメータ（心拍数、並びに PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔及び Fridericia 式で補正した QT 間隔）の EOS におけるベースラインからの変化量<br>• 治験薬初回投与から各投与期の EOP 又は EOS までの間に治験薬投与下で発現した有害事象<br>• 治験薬初回投与から各投与期の EOP 又は EOS までの間に治験薬投与下で発現した重篤な有害事象<br>• 試験の早期中止に至った有害事象 |
| 症例数の設定根拠 | 本試験は形式的な統計的仮説を設定しなかった。したがって、症例数の見積もりは行わなかった。<br>精度推定法を用いて、ミダゾラム及び S-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{max}$ の比較を行った。<br><br>ミダゾラム：混合モデルによる解析に基づき、対数スケールでの $C_{max}$ |

| | |
|---|---|
| | 及び $AUC_{0-\infty}$の被験者内標準偏差（SD）は、過去の試験からそれぞれ 0.29、0.32 と推定された。評価可能な症例数が 16 例のとき、基準投与値に対する試験投与値の真の比（推定値）が 1 のときの 90%信頼区間（CI）の下限及び上限が、$C_{max}$ で約（0.88、1.13）、$AUC_{0-\infty}$で約（0.87、1.15）となった。<br><br>S-ワルファリン：$C_{max}$ 及び AUC 値は対数正規分布に従い、被験者内 SD の最大値（自然対数スケール）は過去の試験から 0.13 に等しいと仮定した。評価可能な症例数が 12 例のとき、基準投与値に対する試験投与値の真の比の 90% CI の下限及び上限が、生物学的同等性を示す区間 0.8～1.25 の範囲内となった。<br><br>以上から 16 例の評価可能例を確保するため、18 例を組み入れた。 |
| 統計手法 | 以下の 3 つの解析対象集団を定義した。<br>All-treated set<br>本試験に組み入れられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者。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。<br>Pharmacokinetic set（PKS）<br>All-treated set のうち、処方 A の少なくとも 1 つのプローブ基質及び他の 2 つの処方のうちの 1 つにおける同じ基質について血漿中濃度が評価可能であり、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かった全被験者。この集団を薬物動態パラメータの解析に用いた。<br>Pharmacodynamic set（PDS）<br>All-treated set のうち、処方 A 及び B の主要な測定時点で評価可能な薬力学データが得られ、薬力学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かった全被験者。この集団を薬力学パラメータの解析に用いた。<br><br>統計解析<br>薬物動態<br>• 比較対象の両投与を完了した被験者ごとに、ミダゾラム（処方 A 及び B、処方 A 及び C）、1-OH-ミダゾラム（処方 A 及び B、処方 A 及び C）、並びに S-ワルファリン（処方 A 及び B）のすべての薬物動態パラメータを、連続変数として個別に要約及び解析を行った。<br>• ミダゾラム、1-OH-ミダゾラム及び S-ワルファリンの血漿中濃度を、連続変数として処方及び測定時点別に要約し、被験者数 |

| | |
|---|---|
| | （n）、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、平均値の標準誤差（SE）及び算術平均の両側 95% CI を示した。<br>• ミダゾラム、1-OH-ミダゾラム及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-24}$（ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムのみ）、$C_{max}$、$T_{max}$ 及び $t_{1/2}$］を、連続変数として処方別に要約し、算術平均、変動係数（CV）、最小値、中央値、最大値、SD、SE、幾何平均、幾何 CV、並びに算術平均及び幾何平均の 95% CI を示した。なお、$T_{max}$ の幾何平均とその幾何 CV 及び 95% CI は算出しなかった。さらに、$T_{max}$ 以外のすべての薬物動態パラメータについては、被験者間 CV 及び被験者内 CV（単位：%）を示した。<br>薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24}$ 及び $t_{1/2}$）について、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの処方 B 及び C（試験投与）と処方 A（基準投与）における差、S-ワルファリンの処方 B（試験投与）と処方 A（基準投与）における差を探索的に評価し、線形混合効果モデルによる推定値を逆変換した値の幾何平均比（GMR）とその 90% CI を示した。線形混合効果モデルでは、各薬物動態パラメータの対数変換値を従属変数、処方を固定効果、被験者をランダム効果とした。<br>$T_{max}$ について、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの処方 B 及び C（試験投与）と処方 A（基準投与）における差、S-ワルファリンの処方 B（試験投与）と処方 A（基準投与）における差を探索的に評価し、ノンパラメトリックな Hodges-Lehmann 推定量である、差（試験投与値–基準投与値）の中央値とその 90% CI を示した。<br><br>薬力学<br>• 各被験者の薬力学パラメータ（INR 及び第 VII 因子活性）を、連続変数として処方及び測定時点別に要約し、被験者数（n）、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE 及び算術平均の 95% CI を示した。<br>薬力学パラメータ（$INR_{max}$、$AUC_{INR}$、$VII_{max}$ 及び $AUC_{VII}$）について、ワルファリンの処方 B（試験投与）と処方 A（基準投与）における差を探索的に評価し、線形混合効果モデルによる推定値を逆変換した値の GMR とその 90% CI を示した。線形混合効果モデルでは、各薬力学パラメータの対数変換値を従属変数、処方を固定効果、被験者をランダム効果とした。<br>INR 及び第 VII 因子活性における $TE_{max}$ について、ワルファリンの処方 B（試験投与）と処方 A（基準投与）における差を探索的に評価し、ノンパラメトリックな Hodges-Lehmann 推定量である、差（試験 |

| | |
|---|---|
| | 投与値–基準投与値）の中央値とその 90% CI を示した。<br><br>安全性及び忍容性<br>• 安全性及び忍容性データを被験者、測定時点及び処方別に一覧にし、処方別で記述的に要約した［被験者数（n）、算術平均、SD、SE、中央値、最小値及び最大値］。 |

図 1.21-1. 試験デザイン（ID-078-126 試験）




1) スクリーニングは、治験薬初回投与の 3～21 日前に実施した。
2) EOS は、ダリドレキサントの最終投与の 2 日後とした。
3) 電話による安全性フォローアップは、EOS の 5～7 日後に実施した。
EOP：投与期終了、EOS：試験終了、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 5.3.3.4.6 Figure 9-1 改変

## 1.21.2 試験の結果

### 1.21.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

#### 1.21.2.1.1 被験者の内訳及び中止例

本試験には 18 例の男性被験者が組み入れられ、治験薬の投与を受けた（表 1.21-1）。すべての被験者が試験を完了した。

表 1.21-1. 被験者の内訳（ID-078-126 試験）

| | All-treated set<br>N = 18 |
|---|---|
| | n (%) |
| 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 | 18 (100) |
| 試験を完了した被験者 | 18 (100) |
| 試験を中止した被験者 | 0 |

All-treated set、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set は同一集団で、各結果も同一であった。
%：被験者のパーセンテージ、N：母集団の被験者数、n：該当する被験者の数
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Table 10-1 改変

#### 1.21.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

適格となったすべての被験者は、選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しなかった。

試験期間中に、治験実施計画書から逸脱し、解析対象集団からの除外に至った症例はなかった（モジュール 5.3.3.4.6 Table 15-3）。

18 例のすべての被験者が、投与期 B の Day 2 から Day 7 に、座位の代わりに立位でダリドレキサントの投与を受けた。第 1 コホートの 12 例のうち 11 例で、投与期 A の Day 1 において、ダリドレキサントの投与時間が 9 時を過ぎており、治験実施計画書の規定許容時間外であった。

血漿検体の欠損は、PKS に含まれる 18 例のいずれにも認められなかった。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの分析では、16 例に 5%の許容時間を逸脱した検体採取が 1 検体で認められ、1 例に同逸脱が 2 検体で認められた。S-ワルファリンの分析用検体採取で許容時間の逸脱はなかった。

上述した治験実施計画書からの逸脱のほか、多種の軽微な逸脱（薬物動態用検体の規定許容時間外での採取）が認められたが、いずれも試験結果及び被験者の安全性への影響はないとみなされた。

#### 1.21.2.1.3 解析対象集団

本試験に組み入れた 18 例のすべての被験者が、薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価が可能であった。したがって、解析対象集団の All-treated set、PKS 及び PDS は同一集団となり、各結果も同一であった（表 1.21-2）。

表 1.21-2. 解析対象集団の概要（ID-078-126 試験）

| | All-treated set<br>N = 18 |
|---|---|
| | n (%) |
| All-treated set | 18 (100) |
| Pharmacokinetic set | 18 (100) |
| Pharmacodynamic set | 18 (100) |

%：被験者のパーセンテージ、N：母集団の被験者数、n：該当する被験者の数
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Table 10-2

### 1.21.2.1.4 人口統計学的特性及びベースライン特性

18 例の男性被験者のうち、16 例が白人、1 例がアジア人及び 1 例が混血であった。被験者の平均年齢は 28.5 歳（範囲：19～44）で、平均 BMI は 25.1 kg/m$^2$（範囲：18.7～29.7）であった（表 1.21-3）。

表 1.21-3. 人口統計学的特性及びベースライン特性（All-treated set）（ID-078-126 試験）

| 特性 | 統計量 | All-treated set<br>N = 18 |
|---|---|---|
| 性別：男性 | n (%) | 18 (100) |
| 人種：アジア人 | n (%) | 1 (5.6) |
| 白人 | n (%) | 16 (88.9) |
| その他（混血） | n (%) | 1 (5.6) |
| 年齢 (歳) | 平均値 (SD) | 28.5 (8.17) |
| | 範囲 | 19–44 |
| 体重 (kg) | 平均値 (SD) | 80.7 (13.5) |
| | 範囲 | 53.3–105.1 |
| 身長 (cm) | 平均値 (SD) | 179 (8.76) |
| | 範囲 | 167–202 |
| BMI (kg/m$^2$) | 平均値 (SD) | 25.1 (3.08) |
| | 範囲 | 18.7–29.7 |

算術平均を示した。
All-treated set、Pharmacokinetic set 及び Pharmacodynamic set は同一集団で、各結果も同一であった。
%：被験者のパーセンテージ、BMI：体格指数、N：母集団の被験者数、n：該当する被験者の数、
SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Table 10-3 改変

### 1.21.2.1.5 既往症及び合併症

関連する既往症又は合併症を有する被験者はいなかった。

#### 1.21.2.1.6 前治療及び併用薬

スクリーニング前 3 ヵ月以内及び治験薬初回投与までの期間に治療を受けていた被験者、並びにベースライン時に併用薬を使用していた被験者はいなかった。

治験薬の初回投与以降に使用された併用薬は少数で、その詳細は 1.21.2.3.1.2 項に示した。

### 1.21.2.2 薬物動態及び薬力学の評価

#### 1.21.2.2.1 治験薬投与の遵守状況

治験担当医師又はその委任者は、各治験薬の投与について監督し、投与結果は電子症例報告書に具体的に記録された。

#### 1.21.2.2.2 生体試料の分析

##### 1.21.2.2.2.1 ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム

ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの分析用に、計 648 の血漿検体が冷凍された良好な状態で Swiss BioQuant AG 社に配送され、各分析が行われた。血漿検体のミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの測定は、試験方法を遵守して行われた。ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの定量下限は、両方とも 0.1 ng/mL であった。

##### 1.21.2.2.2.2 S-ワルファリン

S-ワルファリンの分析用に、計 432 の血漿検体が冷凍された良好な状態で Celerion Switzerland AG 社に配送され、分析が行われた。血漿検体の S-ワルファリンの測定は、試験方法を遵守して行われた。S-ワルファリンの定量下限は 12.5 ng/mL であった。

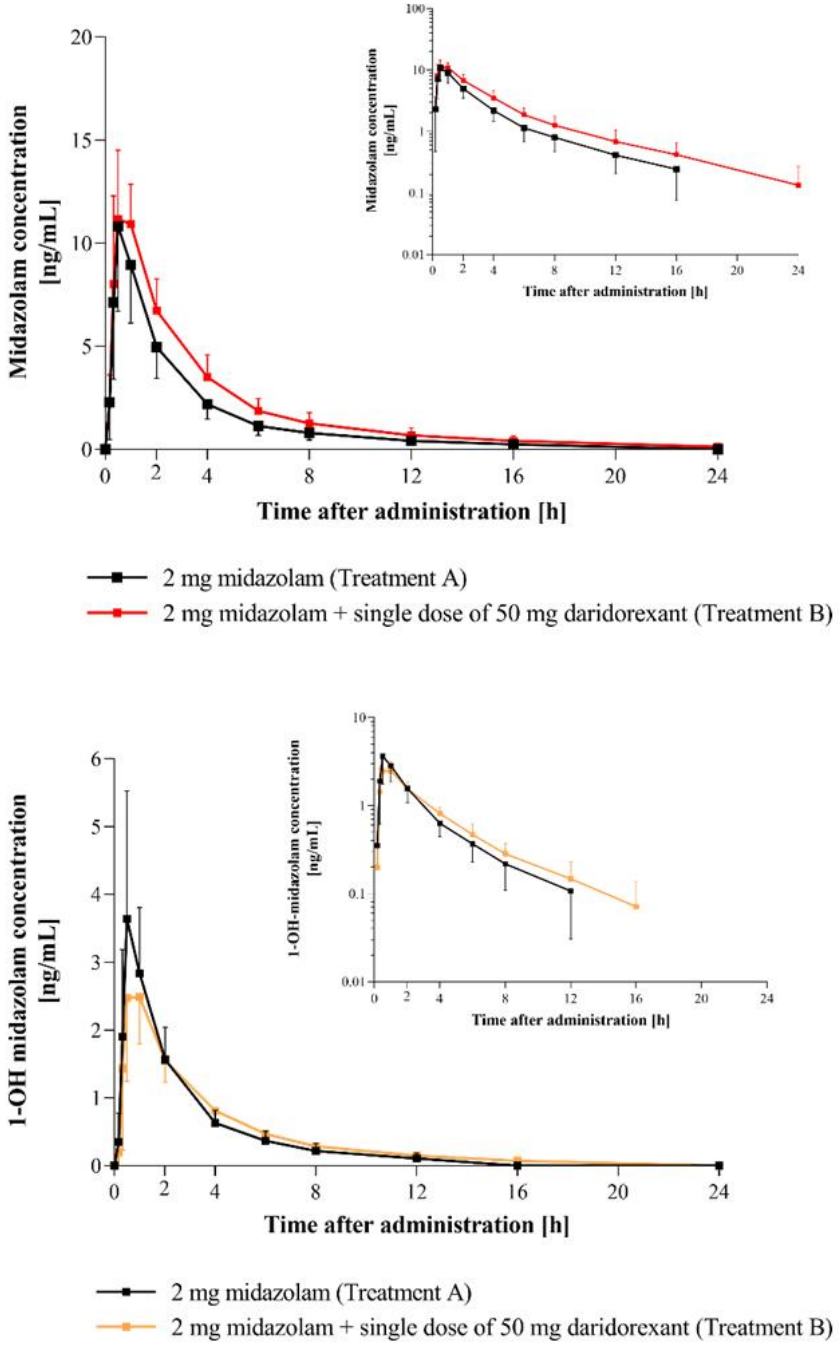
#### 1.21.2.2.3 薬物動態の結果

##### 1.21.2.2.3.1 ダリドレキサント投与時のミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムへの影響

ダリドレキサントを併用しないとき、血漿中のミダゾラムの平均濃度－時間プロファイルは特徴として速やかな吸収を示し、$T_{max}$ 中央値は 0.50 時間（範囲：0.33～1.00）であり、その後に速い分布相が続いた。ミダゾラムは、$t_{1/2}$ 幾何平均が 4.7 時間（95% CI：3.9、5.6）で血漿中から消失した。$AUC_{0\text{-}24}$ 幾何平均は 30.3 ng·h/mL（95% CI：26.0、35.3）であった（図 1.21-2、図 1.21-3、表 1.21-4）。

1-OH-ミダゾラムの平均濃度－時間プロファイルは、ミダゾラムのプロファイルと同じ特徴を示した。曝露量は低く、$C_{max}$ 幾何平均は 3.4 ng/mL（95% CI：2.7、4.3）で、$T_{max}$ は 0.50 時間（範囲：0.33～1.00）であった。1-OH-ミダゾラムは、$t_{1/2}$ 幾何平均が 3.8 時間（95% CI：2.9、5.0）で血漿中から消失した。$AUC_{0\text{-}24}$ 幾何平均は 8.9 ng·h/mL（95% CI：7.4、10.5）であった（図 1.21-2、図 1.21-3、表 1.21-5）。

図 1.21-2. ミダゾラム 2 mg の単剤投与時（処方 A）及びダリドレキサント 50 mg の単回投与との併用投与時（処方 B）の、ミダゾラム（上）及び 1-OH-ミダゾラム（下）の算術平均（SD）血漿中濃度－時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール、n = 18）（ID-078-126 試験）




1-OH-ミダゾラム：1-ヒドロキシミダゾラム、Daridorexant：ダリドレキサント、h：時間、n：該当する被験者の数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Figure 11-1