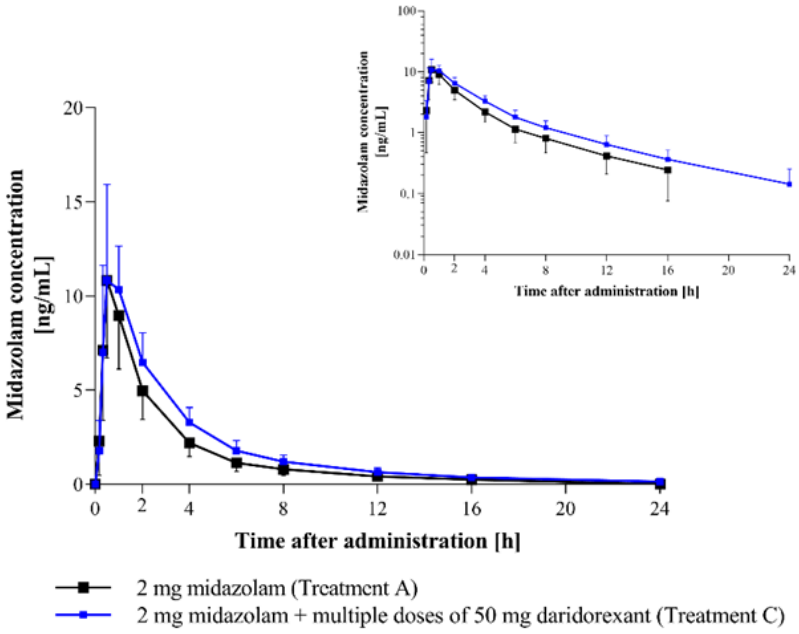
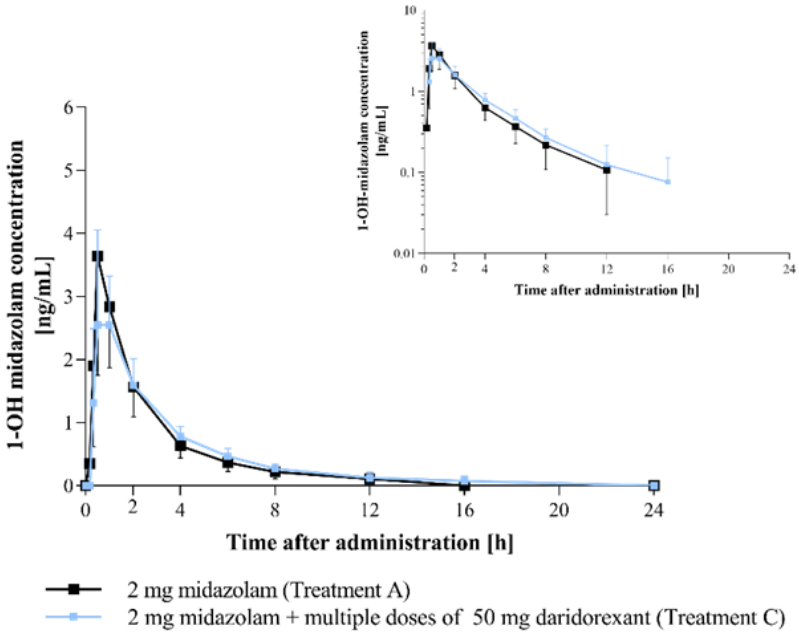
図 1.21-3. ミダゾラム 2 mg の単剤投与時（処方 A）及びダリドレキサント 50 mg の定常状態での 1 日 1 回反復投与との併用投与時（処方 C）の、ミダゾラム（上）及び 1-OH-ミダゾラム（下）の算術平均（SD）血漿中濃度－時間プロファイル（線形スケール及び片対数スケール、n = 18）（ID-078-126 試験）





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、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 11-2

1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度－時間プロファイルの評価では、処方 A の 4 例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）及び処方 C の 1 例（被験者[redacted]）で、消失相の線形部分を見出すことができなかった。被験者[redacted] は、投与期 C において 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度の実際の最終測定時点が投与 24 時間後より前であったため、AUC_{0-24} は計算できなかった。ミダゾラム、1-OH-ミダゾラムの各薬物動態パラメータについては、試験投与及び基準投与の両方で利用可能な値が得られた被験者のみを比較分析に含めた（表 1.21-4、表 1.21-5、表 1.21-6 及び表 1.21-7）。

ミダゾラムをダリドレキサントの単回投与と併用投与したとき（処方 B）、ミダゾラムの AUC_{0-24} の増加（1-OH-ミダゾラムでは認められず）、並びに 1-OH-ミダゾラムの C_{max} の減少及び消失の遅延が認められた。T_{max} は処方間で同程度であった。

- ミダゾラム：GMR は C_{max} が 1.13（90% CI：0.98、1.29）、$t_{1/2}$ が 1.08（90% CI：1.00、1.17）、AUC_{0-24} が 1.42（90% CI：1.28、1.56）であった。T_{max} の差の中央値は 0.25 時間（90% CI：0.00、0.50）であった（表 1.21-6）。
- 1-OH-ミダゾラム：GMR は C_{max} が 0.80（90% CI：0.66、0.98）、$t_{1/2}$ が 1.25（90% CI：1.04、1.52）、AUC_{0-24} が 1.08（90% CI：0.96、1.21）であった。T_{max} の差の中央値は 0.25 時間（90% CI：0.00、0.34）であった（表 1.21-7）。

ダリドレキサント 50 mg の定常状態での 1 日 1 回投与と併用したとき（処方 C）、ミダゾラムの AUC_{0-24} の増加（1-OH-ミダゾラムでは認められず）、並びに 1-OH-ミダゾラムの C_{max} の減少及び消失の遅延が認められた。T_{max} は処方間で同程度であった。

- ミダゾラム：GMR は C_{max} が 1.12（90% CI：0.96、1.29）、$t_{1/2}$ が 1.14（90% CI：1.05、1.23）、AUC_{0-24} が 1.35（90% CI：1.23、1.47）であった。T_{max} の差の中央値は 0.25 時間（90% CI：0.00、0.25）であった（表 1.21-6）。
- 1-OH-ミダゾラム：GMR は C_{max} が 0.83（90% CI：0.68、1.02）、$t_{1/2}$ が 1.23（90% CI：1.03、1.47）、AUC_{0-24} が 1.05（90% CI：0.93、1.20）であった。T_{max} の差の中央値は 0.25 時間（90% CI：0.00、0.25）であった（表 1.21-7）。

表 1.21-4. ミダゾラムの主要な薬物動態パラメータの要約（処方別）（ID-078-126 試験）

パラメータ (単位)	Pharmacokinetic set N = 18			
	処方 A と B の比較		処方 A と C の比較	
統計量	処方 A	処方 B	処方 A	処方 C
C_{max} (ng/mL)				
n／欠測例数	18/0	18/0	18/0	18/0
幾何平均	10.8	12.2	10.8	12.1
幾何平均の 95% CI	9.2, 12.7	10.9, 13.6	9.2, 12.7	10.4, 14.0
T_{max} (h)				
n／欠測例数	18/0	18/0	18/0	18/0
中央値	0.500	1.000	0.500	1.000
最小値、最大値	0.33, 1.00	0.42, 1.02	0.33, 1.00	0.33, 1.00
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)				
n／欠測例数	18/0	18/0	18/0	18/0
幾何平均	30.3	42.9	30.3	40.8
幾何平均の 95% CI	26.0, 35.3	37.9, 48.6	26.0, 35.3	36.9, 45.1
$t_{1/2}$ (h)				
n／欠測例数	18/0	18/0	18/0	18/0
幾何平均	4.66	5.05	4.66	5.30
幾何平均の 95% CI	3.90, 5.57	4.49, 5.66	3.90, 5.57	4.64, 6.05

処方 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 B：ダリドレキサント（50 mg、単回投与）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 C：ダリドレキサント（50 mg、反復投与）+ミダゾラム（2 mg）
$AUC_{0\text{-}24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、
N：母集団の被験者数、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 5.3.3.4.6 Table 11-1 改変

表 1.21-5. 1-ヒドロキシミダゾラムの主要な薬物動態パラメータの要約（処方別）（ID-078-126 試験）

パラメータ (単位)	Pharmacokinetic set N = 18			
	処方 A と B の比較		処方 A と C の比較	
統計量	処方 A	処方 B	処方 A	処方 C
C_{max} (ng/mL)				
n／欠測例数	18/0	18/0	18/0	18/0
幾何平均	3.43	2.75	3.43	2.85
幾何平均の 95% CI	2.74, 4.29	2.29, 3.30	2.74, 4.29	2.31, 3.51
T_{max} (h)				
n／欠測例数	18/0	18/0	18/0	18/0
中央値	0.50	1.00	0.50	1.00
最小値、最大値	0.33, 1.00	0.50, 1.02	0.33, 1.00	0.33, 1.00
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)				
n／欠測例数	18/0	18/0	17/1	17/1
幾何平均	8.85	9.54	8.89	9.38
幾何平均の 95% CI	7.43, 10.54	8.60, 10.58	7.38, 10.71	8.17, 10.76
$t_{1/2}$ (h)				
n／欠測例数	14/4	14/4	13/5	13/5
幾何平均	3.81	4.79	3.96	4.88
幾何平均の 95% CI	2.94, 4.95	3.70, 6.20	3.03, 5.19	3.61, 6.60

処方 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 B：ダリドレキサント（50 mg、単回投与）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 C：ダリドレキサント（50 mg、反復投与）+ミダゾラム（2 mg）
各薬物動態パラメータ及び比較では、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）。
$AUC_{0\text{-}24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、
N：母集団の被験者数、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 5.3.3.4.6 Table 11-2 改変

表 1.21-6. ダリドレキサント投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータへの影響（ID-078-126 試験）

パラメータ (単位)	Pharmacokinetic set N = 18	
統計量	処方 A と B の比較	処方 A と C の比較
C_{max}		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均の比	1.13	1.12
比の 90% CI	0.98, 1.29	0.96, 1.29
T_{max} (h)		
n／欠測例数	18/0	18/0
差の中央値	0.250	0.250
中央値の 90% CI	0.000, 0.500	0.000, 0.250
AUC_{0-24}		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均の比	1.42	1.35
比の 90% CI	1.28, 1.56	1.23, 1.47
$t_{1/2}$		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均の比	1.08	1.14
比の 90% CI	1.00, 1.17	1.05, 1.23

処方 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 B：ダリドレキサント（50 mg、単回投与）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 C：ダリドレキサント（50 mg、反復投与）+ミダゾラム（2 mg）
幾何平均の比及び 90% CI は、処方（処方 B／処方 A 又は処方 C／処方 A）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（処方 B–処方 A 又は処方 C–処方 A）、Hodges-Lehmann 推定により算出した。
AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、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 5.3.3.4.6 Table 11-3 改変

表 1.21-7. ダリドレキサント投与時の 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータへの影響（ID-078-126 試験）

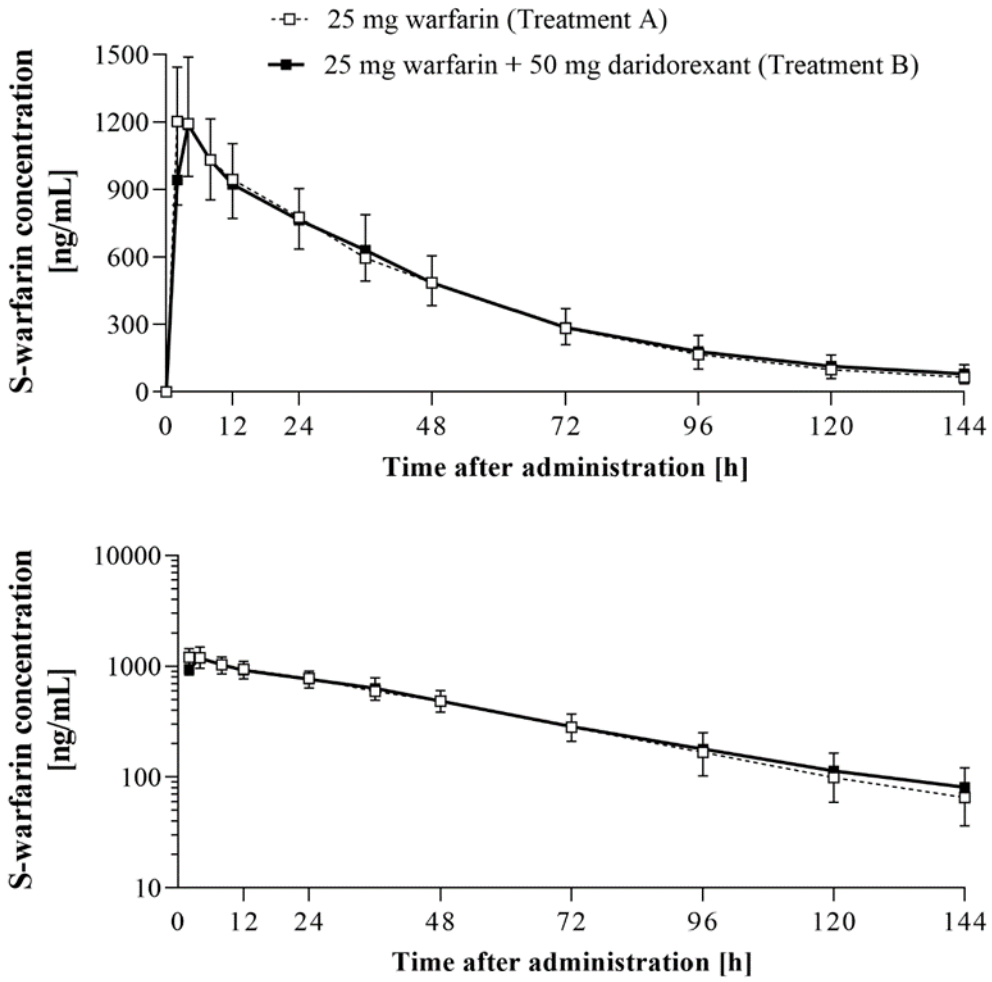
パラメータ（単位） 統計量	Pharmacokinetic set N = 18 処方 A と B の比較	 処方 A と C の比較
C_{max} (ng/mL)		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均の比	0.80	0.83
比の 90% CI	0.66, 0.98	0.68, 1.02
T_{max}(h)		
n／欠測例数	18/0	18/0
差の中央値	0.250	0.250
中央値の 90% CI	0.000, 0.335	0.000, 0.250
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)		
n／欠測例数	18/0	17/1
幾何平均の比	1.08	1.05
比の 90% CI	0.96, 1.21	0.93, 1.20
$t_{1/2}$ (h)		
n／欠測例数	14/4	13/5
幾何平均の比	1.25	1.23
比の 90% CI	1.04, 1.52	1.03, 1.47

処方 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 B：ダリドレキサント（50 mg、単回投与）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 C：ダリドレキサント（50 mg、反復投与）+ミダゾラム（2 mg）
幾何平均の比及び 90% CI は、処方（処方 B／処方 A 又は処方 C／処方 A）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（処方 B–処方 A 又は処方 C–処方 A）は、Hodges-Lehmann 推定により算出した。
$AUC_{0\text{-}24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：母集団の被験者数、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 5.3.3.4.6 Table 11-4 改変

1.21.2.2.3.2 ダリドレキサント投与時のワルファリンへの影響

ダリドレキサントを併用しないとき、血漿中の S-ワルファリンの平均濃度－時間プロファイルは特徴として速やかな吸収を示し、C_{max} に達したのは投与 2.00 時間後（T_{max}、範囲：2.00～4.03）であった（図 1.21-4、表 1.21-8）。C_{max} の幾何平均は 1302 ng/mL（95% CI：1165、1455）であった。S-ワルファリンは、$t_{1/2}$ 幾何平均が 33.0 時間（95% CI：30.7、35.4）で血漿中から消失し、$AUC_{0\text{-}\infty}$幾何平均は 59159 ng· h/mL（95% CI：53847、64994）であった。

図 1.21-4. ワルファリン 25 mg の単剤投与時（処方 A）及びダリドレキサント 50 mg との併用投与時（処方 B）の、S-ワルファリンの算術平均（SD）血漿中濃度－時間プロファイル［線形スケール（上）及び片対数スケール（下）、n = 18］（ID-078-126 試験）



Daridorexant：ダリドレキサント、n：利用可能な値のある被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Figure 11-3

ワルファリンの単剤投与時（処方 A）と比べ、ワルファリンとダリドレキサントとの併用時（処方 B）の S-ワルファリンの曝露量に、意味のある差は認められなかった。

- S-ワルファリン：GMR は C_{max} が 0.97（90% CI：0.91、1.04）、$t_{1/2}$ が 1.15（90% CI：1.09、1.22）、$AUC_{0-\infty}$が 1.02（90% CI：0.98、1.07）であった。T_{max} の差の中央値は 1.00 時間（90% CI：0.04、1.06）であった（表 1.21-9）。

S-ワルファリンの各 GMR の 90% CI はすべて、生物学的同等性限界値である 0.80～1.25 の範囲内であった。

表 1.21-8. S-ワルファリンの主要な薬物動態パラメータの要約（ID-078-126 試験）

パラメータ（単位）	Pharmacokinetic set N = 18	
統計量	処方 A	処方 B
C_{max} (ng/mL)		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均	1302	1268
幾何平均の 95% CI	1165, 1455	1115, 1443
T_{max} (h)		
n／欠測例数	18/0	18/0
中央値	2.00	4.00
最小値、最大値	2.00, 4.03	2.00, 8.00
AUC_{0-t} (ng·h/mL)		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均	55997	56038
幾何平均の 95% CI	51193, 61253	50121, 62655
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均	59159	60600
幾何平均の 95% CI	53847, 64994	53595, 68520
$t_{1/2}$ (h)		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均	33.0	38.0
幾何平均の 95% CI	30.7, 35.4	34.1, 42.3

処方 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 B：ダリドレキサント（50 mg、単回投与）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）
$AUC_{0-\infty}$：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 5.3.3.4.6 Table 11-5 改変

表 1.21-9. ダリドレキサント投与時の S-ワルファリンの薬物動態パラメータへの影響（ID-078-126 試験）

パラメータ (単位)	統計量	Pharmacokinetic set N = 18
C_{max}	n／欠測例数	18/0
	幾何平均の比（処方 B／処方 A）	0.97
	比の 90% CI	0.91, 1.04
T_{max}(h)	n／欠測例数	18/0
	差（処方 B – 処方 A）の中央値	1.00
	中央値の 90% CI	0.035, 1.060
AUC_{0-t}	n／欠測例数	18/0
	幾何平均の比（処方 B／処方 A）	1.00
	比の 90% CI	0.96, 1.04
$AUC_{0-\infty}$	n／欠測例数	18/0
	幾何平均の比（処方 B／処方 A）	1.02
	比の 90% CI	0.98, 1.07
$t_{1/2}$	n／欠測例数	18/0
	幾何平均の比（処方 B／処方 A）	1.15
	比の 90% CI	1.09, 1.22

処方 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 B：ダリドレキサント（50 mg、単回投与）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）
幾何平均の比及び 90% CI は、処方（B 又は A）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。
$AUC_{0-\infty}$：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 5.3.3.4.6 Table 11-6 改変

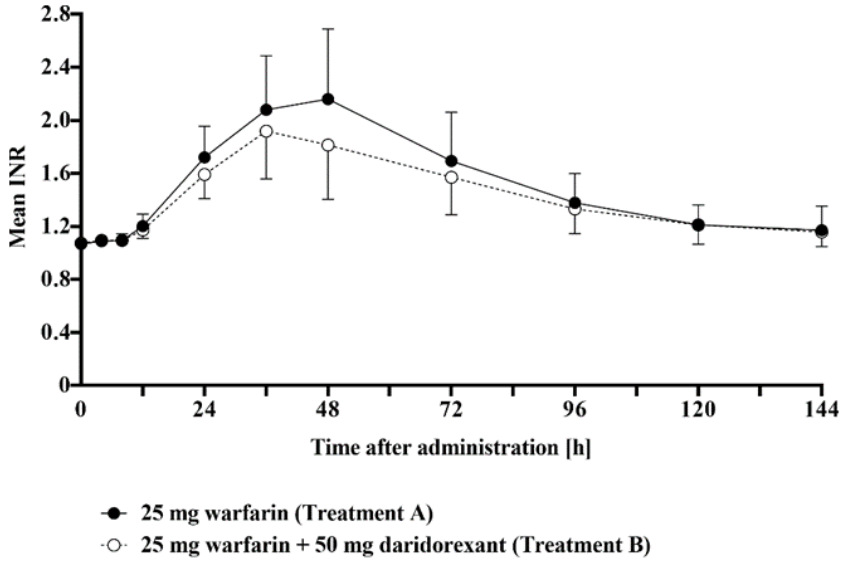
1.21.2.2.4 薬力学の結果

18 例の被験者から得られた計 396 の予定されたすべての血漿検体は、[redacted] 社で分析を行った。INR 及び第 VII 因子活性の測定値はすべての検体で得られた。

1.21.2.2.4.1 ダリドレキサント投与時のワルファリンの薬力学への作用

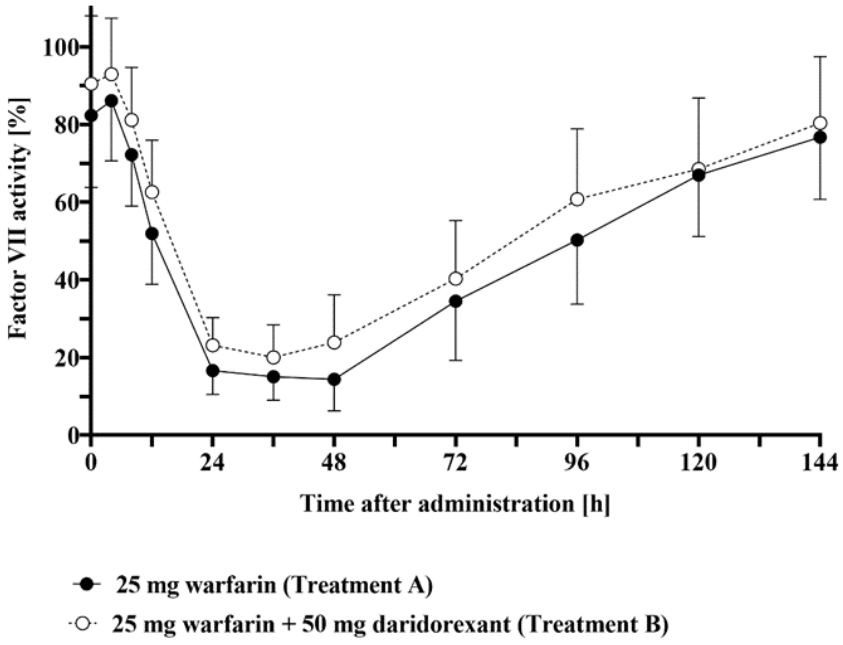
ワルファリン 25 mg を単剤投与（処方 A）及びダリドレキサント 50 mg と併用投与（処方 B）したときの INR 及び第 VII 因子活性の平均値の経時的推移を、図 1.21-5 及び図 1.21-6 にそれぞれ示した。

図 1.21-5. ワルファリン 25 mg の単剤投与時（処方 A）及びダリドレキサント 50 mg との併用投与時（処方 B）の算術平均（SD）INR－時間プロファイル（n = 18）（ID-078-126 試験）



Daridorexant：ダリドレキサント、INR：国際標準比、n：利用可能な値のある被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Figure 11-4

図 1.21-6. ワルファリン 25 mg の単剤投与時（処方 A）及びダリドレキサント 50 mg との併用投与時（処方 B）の算術平均（SD）第 VII 因子活性－時間プロファイル（n = 18）（ID-078-126 試験）



Daridorexant：ダリドレキサント、h：時間、n：利用可能な値のある被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Figure 11-5

ワルファリン 25 mg を単回投与後（処方 A）、INR は増加し、INR_{max} 幾何平均の 2.15

（95% CI：1.92、2.42）に到達したのは投与 47.8 時間後（TE_{max} 中央値、範囲：24.0～48.2）であり、AUC_{INR} 幾何平均は 220 時間（95% CI：204、236）であった。ダリドレキサントの併用時（処方 B）の TE_{max} は 36.0 時間（範囲：36.0～48.0）となり、差（処方 B－処方 A）の中央値は –6.0 時間（90% CI：–6.1、–0.1）であった。INR_{max} 及び AUC_{INR} の GMR は、それぞれ 0.89（90% CI：0.85、0.93）及び 0.94（90% CI：0.91、0.96）であった（表 1.21-10 及び表 1.21-11）。

ワルファリン 25 mg を単回投与後（処方 A）、第 VII 因子活性は減少し、VII_{max} の 83.9%阻害（95% CI：80.1、87.8）に達したのは投与 48.0 時間後（TE_{max} 中央値、範囲：24.0～48.2）であった。ダリドレキサントの併用時（処方 B）、TE_{max} は 36.0 時間（範囲：24.0～48.0）まで減少し、第 VII 因子活性における TE_{max} の差の中央値は –6.0 時間（90% CI：–12.0、0.0）であった。VII_{max} 及び AUC_{VII} の GMR は、それぞれ 0.90（90% CI：0.86、0.95）及び 1.14（90% CI：1.10、1.19）であった（表 1.21-10 及び表 1.21-11）。

最終の検体採取時、治験薬投与から 144 時間後に、INR 及び第 VII 因子活性の平均値はベースライン水準まで戻った（図 1.21-5 及び図 1.21-6）。

表 1.21-10. 薬力学パラメータの要約（処方別）（ID-078-126 試験）

パラメータ (単位)	Pharmacodynamic set N = 18	
統計量	処方 A	処方 B
AUC_{INR} (h)		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均	220	206
幾何平均の 95% CI	204, 236	193, 220
INR_{max}		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均	2.15	1.92
幾何平均の 95% CI	1.92, 2.42	1.73, 2.12
INR における TE_{max} (h)		
n／欠測例数	18/0	18/0
中央値	47.8	36.0
最小値、最大値	24.0, 48.2	36.0, 48.0
AUC_{VII} (%·h)		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均	6256	7163
幾何平均の 95% CI	5557, 7043	6340, 8093
VII_{max} (% inhibition)		
n／欠測例数	18/0	18/0
幾何平均	83.9	75.6
幾何平均の 95% CI	80.1, 87.8	69.4, 82.4
第 VII 因子活性における TE_{max} (h)		
n／欠測例数	18/0	18/0
中央値	48.0	36.0
最小値、最大値	24.0, 48.2	24.0, 48.0

処方 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 B：ダリドレキサント（50 mg、単回投与）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）
AUC_{INR}：0 時間から 144 時間までの INR－時間曲線下面積、
AUC_{VII}：0 時間から 144 時間までの第 VII 因子活性－時間曲線下面積、
CI：信頼区間、INR：国際標準比、INR_{max}：INR における最大作用、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、VII_{max}：第 VII 因子活性における最大作用
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Table 11-7 改変

表 1.21-11. ダリドレキサント投与時の薬力学パラメータへの作用（ID-078-126 試験）

パラメータ (単位)	統計量	Pharmacodynamic set N = 18
AUC_{INR}	n／欠測例数	18/0
	幾何平均の比（処方 B／処方 A）	0.94
	比の 90% CI	0.91, 0.96
INR_{max}	n／欠測例数	18/0
	幾何平均の比（処方 B／処方 A）	0.89
	比の 90% CI	0.85, 0.93
INR における TE_{max} (h)	n／欠測例数	18/0
	差（処方 B – 処方 A）の中央値	–6.01
	中央値の 90% CI	–6.09, –0.05
AUC_{VII}	n／欠測例数	18/0
	幾何平均の比（処方 B／処方 A）	1.14
	比の 90% CI	1.10, 1.19
VII_{max}	n／欠測例数	18/0
	幾何平均の比（処方 B／処方 A）	0.90
	比の 90% CI	0.86, 0.95
第 VII 因子活性における TE_{max} (h)	n／欠測例数	18/0
	差（処方 B – 処方 A）の中央値	–6.01
	中央値の 90% CI	–12.00, –0.02

処方 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
処方 B：ダリドレキサント（50 mg、単回投与）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）
幾何平均の比及び 90% CI は、処方（B 又は A）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。
AUC_{INR}：0 時間から 144 時間までの INR－時間曲線下面積、
AUC_{VII}：0 時間から 144 時間までの第 VII 因子活性－時間曲線下面積、CI：信頼区間、INR：国際標準比、
INR_{max}：INR における最大作用、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、VII_{max}：第 VII 因子活性における最大作用
出典：モジュール 5.3.3.4.6 Table 11-8 改変

1.21.2.3 安全性の評価

1.21.2.3.1 曝露量

1.21.2.3.1.1 治験薬の曝露

本試験では 3 つの投与期にそれぞれ 18 例の被験者が組み入れられ、治験実施計画書のとおりに治験薬の投与を受けた。投与期 A において、全被験者はミダゾラム 2 mg の単回経口投与と同時にワルファリン 25 mg の単回経口投与を受けた（処方 A）。その後投与期 B において、全被験者はダリドレキサント 50 mg の 1 日 1 回 7 日間の投与を受けた。これに加え、全被験者はミダゾ

ラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg の同時投与をそれぞれ単回経口で受けた（処方 B）。最後の投与期 C において、全被験者はダリドレキサント 50 mg の単回経口投与の後に、ミダゾラム 2 mg の単回経口投与が行われた（処方 C）。

1.21.2.3.1.2 試験期間中の併用薬の使用

1 つ以上の併用薬を使用した被験者は 4 例で、併用薬の使用開始はいずれも治験薬の初回投与より後であった。

- 被験者 [redacted] は、投与期 A の Day 1 に、頭痛の治療のためにアセトアミノフェン 500 mg 及びイブプロフェン 600 mg を 4 時間空けて順番にそれぞれ単回経口で使用した。翌日、左足親指の挫傷による痛みのためにイブプロフェンジェルを使用した。投与期 B の間、節足動物咬傷の治療のためにジメチンデン含有の外用ジェルを 1 日 2 回使用した。
- 被験者 [redacted] は、休薬期間中に 1 回、頭痛の治療のためにアセトアミノフェン 500 mg を単回経口で使用した。
- 被験者 [redacted] は、投与期 B で 1 回、頭痛の治療のためにイブプロフェン 400 mg を単回経口で使用した。
- 被験者 [redacted] は、投与期 B の間、節足動物咬傷の治療のためにジメチンデン含有の外用ジェルを 1 日 2 回使用した。

これらの併用薬が各治験薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いとみなされた。

1.21.2.3.2 有害事象

1.21.2.3.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

1 件以上の有害事象が報告されたのは、18 例の被験者のうち投与期 A で 1 例（5.6%）、投与期 B で 16 例（88.9%）であった。投与期 C では有害事象の報告はなかった（表 1.21-12）。

ミダゾラム及びワルファリンが投与された投与期 A では、頭痛及び挫傷 1 件（左足親指の挫傷）が 1 例（5.6%）で報告された。

ミダゾラム及びワルファリンの投与、並びにダリドレキサントの 1 日 1 回の反復投与が行われた投与期 B では、最も報告の多かった有害事象は傾眠であった。本投与期に認められた 21 件の有害事象のうち、16 例（88.9%）は 3～7 日間継続した傾眠であった（3 時間の傾眠が 1 例のみで報告あり）。これらの有害事象は「断続的な眠気（sleepiness intermittent）」といった言葉で報告された事象であり、事象が不規則な間隔で開始及び終了していたことを示唆している。傾眠の開始時間は、記録ではすべての被験者で 11:00 又はそれより早い時間であった。傾眠の重症度は中等度が 5 例、軽度が 11 例であった。

有害事象のうち 2 件は節足動物咬傷で、2 例（11.1%）で報告された。頭痛、異常な夢及び多汗症はそれぞれ 1 回（5.6%）報告された。

異常な夢の重症度は軽度であった［断続的でありありとした夢（intermittent vivid dreams）として報告］。開始時間は当該投与期の Day 2 の朝（07:00、被験者が起床した時間）で治験薬投与前であり、Day 5 の朝（08:00）まで 3 日間継続した。

挫傷及び節足動物咬傷を除くすべての有害事象は治験薬と関連ありとみなされ（モジュール 5.3.3.4.6 Table 15-24）、それらのすべては軽度（17 件）又は中等度（6 件）であった（モジュール 5.3.3.4.6 Table 15-25）。すべての有害事象は、EOS までに後遺症なしに回復した。

表 1.21-12. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（投与期及び基本語別）（ID-078-126 試験）

	All-treated set N = 18					
	投与期 A N_T = 18		投与期 B N_T = 18		投与期 C N_T = 18	
基本語	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 (5.6)		16 (88.9)		0
有害事象の件数	2		21		0	
傾眠	0	0	16	16 (88.9)	0	0
節足動物咬傷	0	0	2	2 (11.1)	0	0
頭痛	1	1 (5.6)	1	1 (5.6)	0	0
異常な夢	0	0	1	1 (5.6)	0	0
挫傷	1	1 (5.6)	0	0	0	0
多汗症	0	0	1	1 (5.6)	0	0

投与期 A：ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
投与期 B：ダリドレキサント（50 mg）+ミダゾラム（2 mg）+ワルファリン（25 mg）、
投与期 C：ダリドレキサント（50 mg）+ミダゾラム（2 mg）
%：被験者のパーセンテージ、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 5.3.3.4.6 Table 12-1 改変

1.21.2.3.2.2 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。有害事象が理由で治験薬の投与中止又は試験中止となった被験者はいなかった。

1.21.2.3.3 臨床検査

1.21.2.3.3.1 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 時点とベースライン時とで比較した結果、試験期間を通していずれの治験薬の投与による影響も認められなかった。

少数の被験者で、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（1.21.2.3.2.1 項）。

1.21.2.3.3.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査値の平均値を各評価時点及び EOS 時点とベースライン時とで比較した結果、試験期間を通していずれの治験薬の投与による影響も認められなかった。

ほとんどの被験者で、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。したがって、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（1.21.2.3.2.1 項）。

1.21.2.3.4 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

1.21.2.3.4.1 バイタルサイン及び体重

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値を各測定時点及び EOS 時点とスクリーニング時とで比較した結果、試験期間を通していずれの治験薬の投与による影響も認められなかった。

少数の被験者で、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（1.21.2.3.2.1 項）。

試験期間を通して、体重に臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった（モジュール 5.3.3.4.6 Table 15-61）。

1.21.2.3.4.2 心電図

ECG パラメータの平均値を EOS 時点とスクリーニング時とで比較した結果、試験期間を通していずれの治験薬の投与による影響も認められなかった。

全体として、18 例のうち 1 例で ECG 異常が 1 件認められた。被験者 [redacted] で、スクリーニング時には報告されていなかった非特異的な心室内伝導遅延が EOS 時点で認められた。この ECG 異常は、治験担当医師により臨床的に意味のある所見ではないと判断された（1.21.2.3.2.1 項）。

1.21.3 結論

In vitro で、ダリドレキサントは複数のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤となることが示

されている。競合的 CYP 阻害アッセイでは CYP3A4 に対して最も強い阻害作用を示し、阻害定数は 4.6～4.8 μM であった。さらに、ヒトプレグナン X 受容体が 50%効果濃度（EC_{50} 値）3.0 μM で活性化され、ヒト肝細胞での CYP3A4、CYP2B6 及び CYP2C9 の mRNA 発現をアップレギュレートした。これらの *in vitro* データの関連性は、過去の薬物間相互作用試験で調査された。

AC-078-104 試験（モジュール 5.3.3.4.2 参照）では、ダリドレキサント 25 mg の単回及び反復投与後におけるミダゾラムへの影響の検討を行った。この用量のとき、ダリドレキサントの併用時及び非併用時の両方でミダゾラムの曝露量は生物学的同等性限界の範囲内にあったことから、ダリドレキサントは 25 mg では CYP3A4 の阻害剤及び誘導剤にはならないことが示された。

本試験は、健康成人男性を対象とした前向き、単施設、非盲検、順序固定法の薬物間相互作用試験であった。ミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg を相互作用評価薬として用い、3 つの投与期から成る試験デザインで、ダリドレキサント 50 mg の単回及び反復投与時のミダゾラム及びその代謝物である 1-OH-ミダゾラムの薬物動態への影響を調査した。同時に、ダリドレキサント 50 mg の単回投与時のワルファリン（CYP2C9 の高感度基質）の薬物動態及び薬力学への影響を評価した。併せて、安全性及び忍容性の評価も行った。

- ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、ミダゾラムの単剤投与時と比べ、ダリドレキサント 50 mg の単回投与との併用時にそれぞれ 1.13 倍及び 1.42 倍に増加し、一方で、ダリドレキサント 50 mg の定常状態での 1 日 1 回反復投与との併用時はそれぞれ 1.12 倍及び 1.35 倍の増加であった。ミダゾラムの $t_{1/2}$ 及び T_{max} はダリドレキサント 50 mg との併用時と非併用時で同程度であった。
- ワルファリンの薬物動態は、ワルファリン 25 mg の単剤投与時とダリドレキサント 50 mg 及びワルファリン 25 mg の併用投与時との間で変化は認められなかった。
- INR 及び第 VII 因子活性における薬力学パラメータに、ワルファリン 25 mg の単剤投与時とダリドレキサント 50 mg 及びワルファリン 25 mg の併用投与時との間で変化は認められなかった。
- 以上から、ダリドレキサントは用量 50 mg での単回投与及び用量 50 mg での定常状態での 1 日 1 回反復投与において、CYP3A4 の弱い阻害剤として分類された。CYP2C9 の阻害は、ダリドレキサント 50 mg では認められなかった。
- CYP3A4 の誘導は、ダリドレキサント 50 mg の 1 日 1 回反復投与では認められなかった。
- 有害事象並びにバイタルサイン、ECG 及び臨床検査値を含むその他の安全性データに基づき、ダリドレキサント 50 mg の 1 日 1 回連続 8 日間の投与とミダゾラム 2 mg の 2 日間の投与（投与期 B 及び C の Day 1）との併用及びワルファリン 25 mg の 1 日の投与（投与期 B の Day 1）との併用、並びにミダゾラム 2 mg 及びワルファリン 25 mg の単剤単回投与（投与期 A の Day 1）において、安全性及び良好な忍容性が認められた。

1.22 ID-078-127 試験（モジュール 5.3.1.2.3）

1.22.1 試験方法

治験の標題	健康な日本人男女を対象として、ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠及び 25 mg 錠×2 錠の生物学的同等性について検討する、単施設、オープンラベル、無作為化、クロスオーバー、第 1 相試験		
実施国	1 ヵ国 1 施設：アメリカ合衆国		
治験期間	2023 年 5 月 30 日～2023 年 8 月 4 日（最初の被験者の最初の来院日～最終被験者の最終来院日）	臨床試験の相	1
目的	主要目的： ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠及びダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠を健康な日本人男女に単回投与したときのダリドレキサントの最高血漿中濃度（C_{max}）及び 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}）の生物学的同等性を検討する。 その他の目的： • ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠及び 25 mg 錠×2 錠を単回投与したときのその他の薬物動態パラメータを比較する。 • ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠及び 25 mg 錠×2 錠の単回投与の安全性及び忍容性を評価する。		
試験デザイン	単施設、オープンラベル、無作為化、2 期クロスオーバー、第 1 相試験		
方法	試験デザインを図 1.22-1 に示した。 各被験者の治験期間 各被験者の治験期間は、スクリーニングから End of trial までの最長 46 日間であった［試験終了後の安全性フォローアップ（SFU）期を除く］。 スクリーニング期： 男性及び妊娠する可能性のない女性の場合は、スクリーニング期は治験薬初回投与の前 3～28 日以内とした。妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング期は治験薬初回投与の前 10～28 日以内とした。スクリーニング評価に先立って、被験者から同意を取得した。スクリーニング及び Day –1 の評価の結果に基づいて適格性を判断した。 治験薬投与期及び観察期： 各被験者は 2 つの投与期に参加した。1 つの投与期にダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠を単回経口投与し、もう 1 つの投与期にダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠を単回経口投与した。 最初の投与期の Day 1 に被験者を 2 つの投与順序のいずれかに 1：		

	1 の比で無作為に割付け、直後に投与を行った。 両投与期とも、被験者は Day –1 の夕方から実施医療機関に入院した。Day 1 に割付けに従って 10 mg 錠×5 錠又は 25 mg 錠×2 錠を絶食下で（すなわち、前夜から 10 時間以上絶食後に）投与した。健康状態に問題がなければ、Day 3 の午前に退院した。Day 3 を期間終了（EOP）と定義した。 ウォッシュアウト期： 2 つの投与期の間には、第 1 期の EOP から第 2 期の治験薬投与（すなわち、Day 1）まで 5～14 日間のウォッシュアウト期を設けた。 試験終了： 第 2 期の Day 3 に投与 48 時間後の薬物動態（PK）試料を採取後（治験を早期中止した場合は、最終投与から 2 日以上経過後）、End of trial 評価を実施した。 試験終了後の安全性フォローアップ： 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者に対して、End of trial 又は治験の早期中止から 5～7 日後に、電話で安全性フォローアップを行った。
被験者数	本試験では、38 例の健康な日本人男女を対象とすることを計画した。
選択基準	(1) 治験実施計画書で定められた手順の実施前に、被験者が理解できる言語で記載された文書による同意が得られた者 (2) スクリーニング時点で 18 歳以上 65 歳以下の健康な男性及び女性 (3) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下である者 (4) 被験者が理解できる言語で治験責任医師等と十分なコミュニケーションを取ることができ、本試験の要件を理解して遵守することができる者 (5) 日系人（両親及び祖父母がいずれも日系人）である者 (6) 日本を離れてからの期間が 10 年を越えていない者（スクリーニング来院時） (7) 日本から転居して以降に生活習慣が著しく変化していない者 (8) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠血清検査結果及び最初の投与期の Day –1 の妊娠尿検査結果が陰性であること。継続して（スクリーニングから治験期間中及び試験終了後の SFU が実施されるまで）かつ適切に、失敗率が年 1%未満の効果の高い避妊法を用いるか、性行為を慎む、又はパートナーが精管切除術を受けていること。ホルモン避妊薬を使用する場合は、治験薬初回投与の 1 ヵ月以上前に開始すること。

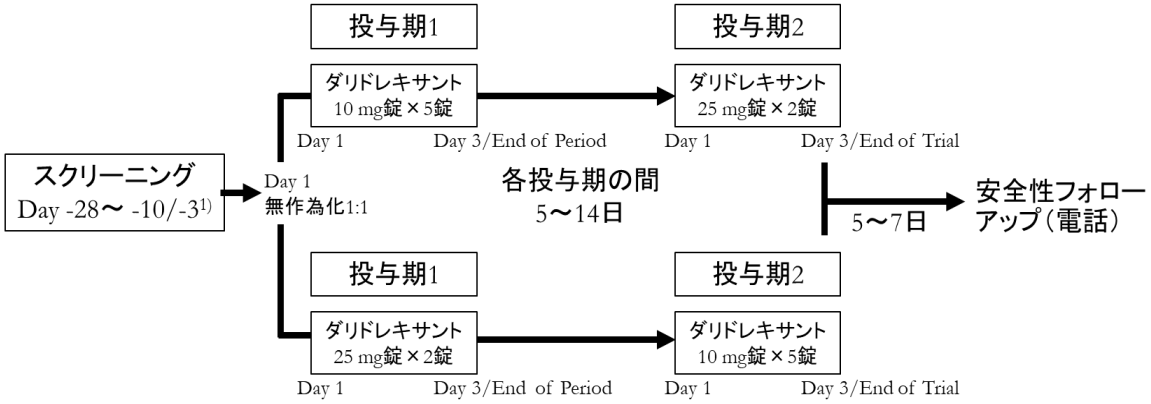
	(9) 妊娠可能でない女性［閉経後（別の医学的理由がなく、12 ヵ月間連続して月経がないことと規定、卵胞刺激ホルモン検査で確定）、以前に両側卵管摘除術、両側卵管卵巣摘除術若しくは子宮摘出術を受けている、又は早期卵巣機能不全（専門医により確定）、XY 遺伝子型、ターナー症候群、子宮無形成］
除外基準	(1) 妊婦又は授乳婦 (2) ダリドレキサント又はその添加剤に対する過敏症の既往歴を有する者 (3) 天然ゴム、ラテックスに対し過敏症又はアレルギーの既往歴を有する者 (4) ナルコレプシー又はカタプレキシーの既往歴を有する者 (5) スクリーニング時の身体所見で臨床的に意味のある所見が認められた者 (6) スクリーニング時に仰臥位で 5 分間安静後に測定した 12 誘導心電図に臨床的に意味のある所見が認められた者 (7) スクリーニング時の臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）で臨床的に意味のある所見が認められた者 (8) スクリーニング時に仰臥位で 5 分間安静後に左右いずれかの腕で測定した収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に臨床的に意味のある所見が認められた者 (9) 治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性が高いと治験責任医師等が判断した重大な内科的又は外科的疾患の既往歴を有する者（虫垂切除及びヘルニア切開は、治験薬初回投与の 13 週間以上前に施行されたものは可とし、胆嚢切除は不可とする） (10)治験結果の評価に影響を及ぼす可能性のある急性、持続性、再発又は慢性の全身疾患を有する者 (11)臨床的に意味のある気絶（fainting）、虚脱、失神、起立性低血圧又は血管迷走神経性反応の既往歴を有する者 (12)左右いずれかの腕に静脈内穿刺に適さない静脈（例：位置の特定、アクセス又は穿刺が困難な静脈、穿刺中又は穿刺後に破裂しやすい静脈）を有する者 (13)スクリーニング前 30 日以内［又は終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の 5 倍以内のいずれか長い方］に治験薬の投与を伴う臨床試験に参加、又はスクリーニング前 1 年以内に 4 試験を超える臨床試験に参加した者 (14)スクリーニング前 3 年以内にアルコール症又は薬物乱用の既往歴又は臨床所見を有する者

	(15)スクリーニング時にカフェインを過剰摂取（800 mg／日以上と定義）している者 (16)喫煙者の場合、実施医療機関での喫煙制限を遵守することに同意しない者 (17)処方薬（ワクチンを含む）又は一般薬（セントジョーンズワートなどの植物薬、ホメオパシー製剤、ビタミン剤及びミネラル剤を含む。ただし、妊娠可能な女性の場合は避妊薬を除く）による治療歴（治験薬初回投与前 3 週間以内）を有する者 (18)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 (19)スクリーニング時及び最初の投与期の Day –1 の尿中薬物スクリーニング及び呼気中アルコール検査が陽性の者 (20)スクリーニング時の血清学的検査で肝炎陽性の者（ただし、ワクチン接種者又は肝炎感染歴があるが沈静化している者を除く） (21)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の者 (22)治験への完全な参加又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼすおそれがあると治験責任医師等が判断した事情又は状態を有する者 (23)スクリーニング時に法的行為能力がないか、限られている者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠又はダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠をそれぞれ絶食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	該当なし
評価基準	薬物動態： 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血漿中薬物動態パラメータを算出した。 • C_{max} • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • AUC_{0-t} • 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（$AUC_{0-\infty}$） • 平均滞留時間（MRT） • 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（λ_z）及びそれぞれの $t_{1/2}$ 仮定： • 期間効果及び持ち越し効果はない • C_{max}、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、λ_z 及び $t_{1/2}$ の値は対

	数正規分布に従うと仮定した 安全性及び忍容性： • バイタルサインのベースラインから End of trial までの変化 • 心電図所見のベースラインから End of trial までの変化 • 臨床検査値のベースラインから End of trial までの変化 • EOP / End of trial までに治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） • EOP / End of trial までに治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 • 治験中止に至った有害事象
症例数の設定根拠	10 mg 錠及び 25 mg 錠を投与したときの対数変換した C_{max}（過去の試験でダリドレキサントの薬物動態パラメータとして最もばらつきが大きいことが示された）の差の標準偏差（SD）を 0.38 と仮定し、クロスオーバーデザインであることを考慮して、全体の第 1 種の過誤を 0.10 に設定し、幾何平均比（10 mg 錠×5 錠／25 mg 錠×2 錠）を 1 と仮定して、帰無仮説（H_0）を 90%の検出力で棄却するには、少なくとも 33 例が必要になると推定された。H_0 の棄却は 10 mg 錠×5 錠と 25 mg 錠×2 錠の生物学的同等性を示すことになり、小数第 5 位で四捨五入した 90% CI は 0.8000 以上 1.2500 以下の範囲内でなければならない。 早期中止例や評価不能データなどに起因する欠測データによって検出力が低下するのを防ぐため、38 例を無作為割付けした。
統計手法	解析対象集団 2 つの解析対象集団を定義した。 All-treated set この解析対象集団には、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が含まれた。 All-treated set は、被験者背景、ベースライン特性及び安全性評価項目の解析に用いた。 Pharmacokinetic set この解析対象集団には、All-treated set で両投与期において評価可能な血漿中濃度が得られ、PK 評価項目の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者が含まれた。 Pharmacokinetic set は、薬物動態パラメータの解析に用いた。 主要 PK 評価項目 • C_{max} • AUC_{0-t} 帰無仮説及び対立仮説 以下の H_0 及び対立仮説（H_A）について検定を行った。

	• H_0：C_{max} 又は AUC_{0-t} の幾何平均比（GMR）［被験投与（10 mg 錠×5 錠）／対照投与（25 mg 錠×2 錠）］の 90%信頼区間（CI）が 0.8000 未満又は 1.2500 超である。 • H_A：C_{max} 又は AUC_{0-t} の GMR［被験投与（10 mg 錠×5 錠）／対照投与（25 mg 錠×2 錠）］の 90% CI が 0.8000 以上、1.2500 以下である。 統計手法： 評価項目の対数変換値を従属変数とし、投与順序、投与期及び投与を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いた。 薬物動態： • 血漿中濃度を被験者番号及び投与別に一覧にし、測定時点ごとに算術平均、最小値（min）、中央値、最大値（max）、SD、標準誤差（SE）及び平均値の両側 95% CI を用いて投与別に要約した。 • C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、T_{max}、MRT、$t_{1/2}$ 及び λ_z を被験者番号及び投与別に一覧にし、算術平均、min、中央値、max、SD、SE、変動係数（CV）、幾何平均、幾何平均の SD（対数変換データ）、幾何変動係数（CV_{ln}）、算術平均及び幾何平均の 95% CI、被験者間及び被験者内 CV を用いて投与別に要約した。なお、T_{max} については、幾何平均、その SD 及び 95% CI は算出しなかった。 • GMR 及び 90% CI を用いて、両投与間の C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、MRT、$t_{1/2}$ 及び λ_z の差を探索した（25 mg 錠×2 錠を対照とする：混合モデルによる推定値を逆変換後）。両投与間の T_{max} の差については、中央値の差及びその 90% CI を用いて探索した。 安全性及び忍容性： 安全性及び忍容性データを被験者番号及び投与別に一覧にし、投与別に記述的に要約した。

図 1.22-1. 試験デザイン（ID-078-127 試験）



1) 妊娠の可能性のある女性は Day –28～–10、その他は Day –28～–3
出典：モジュール 5.3.1.2.3 Figure 9-1 改変

1.22.2 試験の結果

1.22.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.22.2.1.1 被験者の内訳

本試験では、38 例の被験者が参加し治験薬の投与を受けた。早期に治験を中止した被験者はなく、すべての被験者が治験を完了した。

治験実施計画書からの重大な逸脱はなく、解析から除外された被験者はなかった。38 例すべての被験者例が、All-treated set 及び Pharmacokinetic set に含まれた（表 1.22-1）。

表 1.22-1. 解析対象集団（ID-078-127 試験）

	All-treated set N = 38 n (%)
All-treated set	38 (100)
Pharmacokinetic set	38 (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
出典：モジュール 5.3.1.2.3 Table 10-2 改変

1.22.2.1.2 人口統計学的特性

All-treated set に含まれた 38 例の人口統計学的特性を表 1.22-2 に示した。全員が日本人であり、年齢の平均値は、49.2 歳（32～63 歳）であった。体重の平均値は 63.3 kg であり、BMI の平均値は 23.5 kg/m^2 であった。

表 1.22-2. 人口統計学的特性の記述統計量 （ID-078-127 試験、All-treated set）

		ダリドレキサント 10 mg 錠 ×5 錠→ 25 mg 錠 ×2 錠 N = 19	ダリドレキサント 25 mg 錠 ×2 錠→ 10 mg 錠 ×5 錠 N = 19	Overall N = 38
Sex				
Female	n (%)	9 (47.4)	11 (57.9)	20 (52.6)
Male	n (%)	10 (52.6)	8 (42.1)	18 (47.4)
Race				
Asian	n (%)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Age (years)	Mean (SD)	48.2 (9.00)	50.2 (8.94)	49.2 (8.90)
	Range	32, 63	36, 63	32, 63
Weight (kg)	Mean (SD)	64.5 (10.9)	62.1 (11.7)	63.3 (11.3)
	Range	50.3, 79.9	49.6, 92.6	49.6, 92.6
Height (cm)	Mean (SD)	164 (8.62)	164 (7.56)	164 (8.00)
	Range	144, 179	150, 179	144, 179
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	23.9 (2.97)	23.1 (2.83)	23.5 (2.89)
	Range	19.2, 29.6	19.4, 29.0	19.2, 29.6

BMI：体格指数、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.1.2.3 Table10-3 改変

1.22.2.1.3 既往症及び合併症

All-treated set の被験者 38 例のうち、21 例（55%）で既往又は合併症の報告があったが、本試験の適格性に影響するものはなかった。

1.22.2.1.4 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 3 週間以内の前治療はなかった。
また、ベースラインにおいて併用療法実施中の被験者もなかった。

1.22.2.2 薬物動態

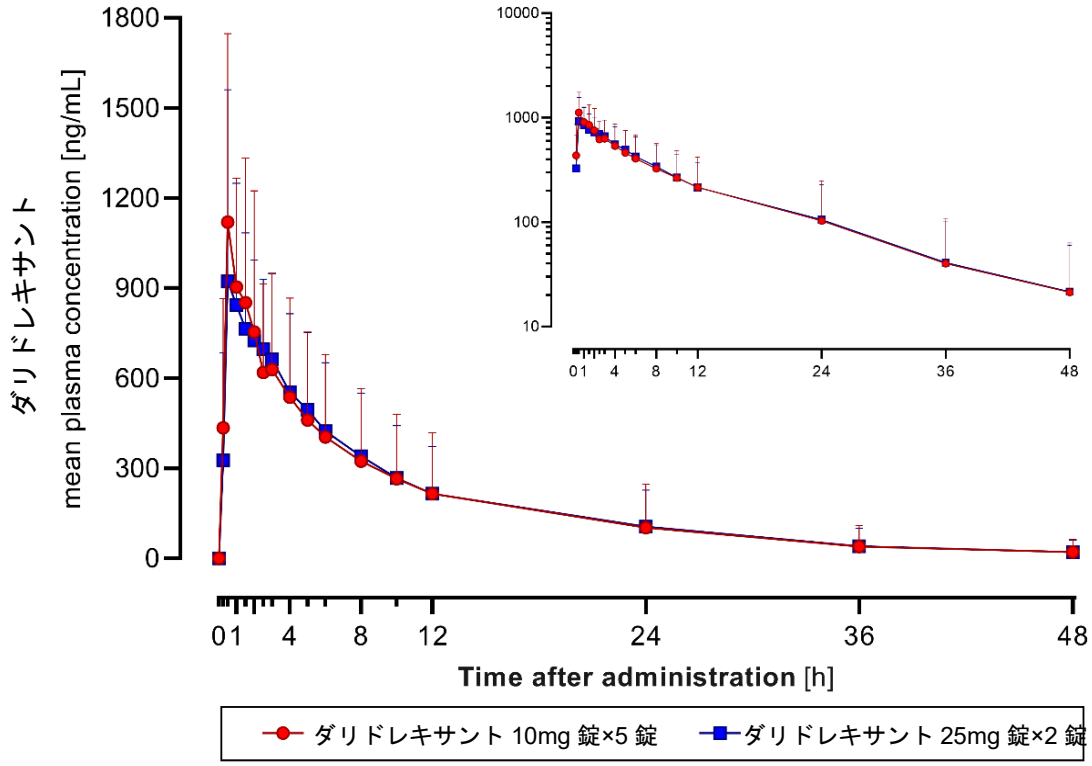
1.22.2.2.1 血漿中濃度

ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠又は 25 mg 錠×2 錠を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を図 1.22-2 に示した。また、主な薬物動態パラメータを表 1.22-3 に示した。

ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠又は 25 mg 錠×2 錠を投与後の平均血漿中濃度の推移は両製剤間で類似していた（図 1.22-2）。

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、T_{max}［中央値（範囲）］は 10 mg 錠×5 錠で 0.50 時間（0.50～4.00）、25 mg 錠×2 錠で 0.75 時間（0.50～5.00）であった。C_{max} 到達後の消失は速やかであり、$t_{1/2}$［幾何平均（CI）］はダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠で 7.75 時間（6.87～8.74）、25 mg 錠×2 錠で 8.14 時間（7.23～9.18）であった。

図 1.22-2. 製剤ごとのダリドレキサントの平均血漿中濃度（+SD）ー時間プロファイル（N = 38）（算術目盛及び対数目盛）（ID-078-127 試験、Pharmacokinetic set）



N：被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.1.2.3 Figure 11-1 改変

表 1.22-3. 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-078-127 試験、Pharmacokinetic set）

	ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠 N = 38	ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠 N = 38
C_{max} (ng/mL)		
n/missing	38/0	38/0
Geometric mean	1209	1098
95% CI of geometric mean	1049, 1394	969, 1245
AUC_{0-t} (ng·h/mL)		
n/missing	38/0	38/0
Geometric mean	7145	7507
95% CI of geometric mean	5868, 8700	6246, 9022
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)		
n/missing	38/0	38/0
Geometric mean	7318	7714
95% CI of geometric mean	5965, 8977	6366, 9348
T_{max} (h)		
n/missing	38/0	38/0
Median	0.500	0.750
Min, Max	0.50, 4.00	0.50, 5.00
MRT		
n/missing	38/0	38/0
Geometric mean	9.63	10.33
95% CI of the geometric mean	8.45, 10.98	9.11, 11.71
λ_z (h^{-1})		
n/missing	38/0	38/0
Geometric mean	0.090	0.086
95% CI of the geometric mean	0.080, 0.101	0.076, 0.096
$t_{1/2}$ (h)		
n/missing	38/0	38/0
Geometric mean	7.75	8.14
95% CI of geometric mean	6.87, 8.74	7.23, 9.17

AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、MRT：平均滞留時間、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、λ_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
出典：モジュール 5.3.1.2.3 Table11-1 改変

1.22.2.2.2 生物学的同等性の評価

C_{max} の幾何平均は、10 mg 錠×5 錠では 1209 ng/mL、25 mg 錠×2 錠では 1098 ng/mL、幾何平均比（90% CI）は、1.1006 (1.0273, 1.1791）であった（表 1.22-4）。

AUC_{0-t} の幾何平均は、10 mg 錠×5 錠では 7145 ng·h/mL、25 mg 錠×2 錠では 7507 ng·h/mL、幾何平均比（90% CI）は、0.9518（0.8880, 1.0202）であった。

C_{max} 及び AUC_{0-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。

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いた。

表 1.22-4. ダリドレキサント 50 mg（10 mg 錠×5 錠又は 25 mg 錠×2 錠）を投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均比、（ID-078-127 試験、Pharmacokinetic set）

		ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠／25 mg 錠×2 錠 N = 38
C_{max}	n/missing	38/0
	Ratio of Geometric mean	1.1006
	90% CI of ratio	1.0273, 1.1791
AUC_{0-t}	n/missing	38/0
	Ratio of Geometric mean	0.9518
	90% CI of ratio	0.8880, 1.0202
$AUC_{0-\infty}$	n/missing	38/0
	Ratio of Geometric mean	0.95
	90% CI of ratio	0.88, 1.02
T_{max} (h)	n/missing	38/0
	Median of differences	–0.500
	90% CI of median	–0.750, 0.000
MRT	n/missing	38/0
	Ratio of Geometric mean	0.93
	90% CI of ratio	0.90, 0.97
λ_z	n/missing	38/0
	Ratio of Geometric mean	1.05
	90% CI of ratio	1.01, 1.09
$t_{1/2}$	n/missing	38/0
	Ratio of Geometric mean	0.95
	90% CI of ratio	0.92, 0.98

データは幾何平均比（下段 90% CI）。ただし、T_{max} は中央値の差（10mg 錠×5 錠－25 mg 錠×2 錠、90% CI）
AUC_{0-t}：0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、N：母集団内の被験者数、n：パラメータに該当する被験者数、MRT：平均滞留時間、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、λ_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
出典：モジュール 5.3.1.2.3 Table11-2 改変

1.22.2.3 安全性

1.22.2.3.1 治験薬の曝露

治験期間中、38 例すべての被験者にダリドレキサントの 50 mg の単回投与を 2 回（ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠及び 25 mg 錠×2 錠）行った。

1.22.2.3.2 治療期間中の併用療法

治験期間中の併用療法として、1 例においてアセトアミノフェン 500 mg を 3 回、治験開始後に発現した頭痛に対しての使用が報告された。

1.22.2.3.3 有害事象

1.22.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

All-treated set における、TEAE を表 1.22-5 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 10 mg 錠×5 錠及び 25 mg 錠×2 錠でそれぞれ 100%及び 97.4%であった（表 1.22-5）。傾眠以外の TEAE では、頭痛が両投与群で 1 例ずつみられた他は、いずれかの群で 1 例がみられたのみであった。すべての TEAE は軽度であった。

表 1.22-5. 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（ID-078-127 試験、All-treated set）

	ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠 N = 38 n (%)	ダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠 N = 38 n (%)
TEAE を 1 件以上発現した被験者	38 (100)	37 (97.4)
傾眠	38 (100)	37 (97.4)
頭痛	1 (2.6)	1 (2.6)
腹痛	0	1 (2.6)
節足動物咬傷	0	1 (2.6)
カテーテル留置部位腫脹	1 (2.6)	0
浮動性めまい	0	1 (2.6)

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：治験薬投薬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 5.3.1.2.3 Table12-1 改変

1.22.2.3.3.2 治験薬との関連ありと判定された TEAE

TEAE のうち、傾眠、頭痛及び浮動性めまいのすべては治験薬と関連ありと判定された。

その他の腹痛、節足動物咬傷及びカテーテル留置部位腫脹は、治験薬との関連性は否定された。

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

1.22.2.3.3.3.1 死亡

本試験において死亡例はなかった。

1.22.2.3.3.3.2 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。

1.22.2.3.3.3.3 治験薬／治験の中止に至った TEAE

本試験において、治験薬投与又は治験中止に至った TEAE の発現はなかった。

1.22.2.3.4 臨床検査

1.22.2.3.4.1 血液学的検査

血液学的検査に関連する有害事象の報告はなかった。また、血液学的検査においてダリドレキサントの影響は見られなかった。

1.22.2.3.4.2 血液生化学検査

血液生化学検査に関連する有害事象の報告はなかった。血液生化学検査においてダリドレキサントの影響は見られなかった。

1.22.2.3.5 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

1.22.2.3.5.1 バイタルサイン

バイタルサインに関連する有害事象の報告はなかった。バイタルサインにおいてダリドレキサントの影響は見られなかった。

1.22.2.3.5.2 心電図

心電図検査に関連する有害事象の報告はなかった。心電図検査においてダリドレキサントの影響は見られなかった。

1.22.2.3.5.3 身体検査

身体検査の異常に関連する有害事象の報告はなかった。

1.22.3 結論

- 日本人の健康成人へダリドレキサントの 50 mg（ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠又はダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠）を投与した際の $AUC_{0\text{-}t}$ と C_{max} において、幾何平均比は 80～125%の範囲であったことから、ダリドレキサントの 10 mg 錠×5 錠と 25 mg 錠×2 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 10 mg 錠×5 錠と 25 mg 錠×2 錠の投与後で類似していた。
- 日本人健康成人にダリドレキサントの 50 mg（ダリドレキサント 10 mg 錠×5 錠及びダリドレキサント 25 mg 錠×2 錠）を単回投与した際の良好な安全性と忍容性が示された。

1.23 ID-078-118 試験（モジュール 5.3.4.1.6）

1.23.1 試験方法

治験の標題	高齢者を含む健康成人を対象にダリドレキサント又はプラセボを就寝前に投与し、夜間における姿勢安定性、聴覚的覚醒閾値及び認知機能に及ぼす作用を比較検討する、単一施設、無作為化、二重盲検、単回投与、3way クロスオーバー試験		
実施国	オランダ		
治験期間	2023 年 1 月 5 日～2023 年 4 月 15 日 （最初の被験者の最初の来院日～最終被験者の最終来院日）	臨床試験の相	1
目的	主要目的： • ダリドレキサント 25 mg、50 mg 又はプラセボを就寝前に単回投与し、投与 4 時間後の夜間に重心動揺計により評価した姿勢安定性を評価する。 その他の目的： • 投与 4 時間後に以下の薬力学項目を評価する。 – 聴覚的覚醒閾値（AAT） – Timed Up and Go（TUG）test – Visual Verbal Learning Test（VVLT） • ダリドレキサントの就寝前単回経口投与後の忍容性及び安全性を評価する。		
試験デザイン	単一施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、3way クロスオーバー、第 1 相試験		
方法	本試験の試験デザインを図 1.23-1 に示した。 スクリーニング： スクリーニング評価は、男性及び妊娠の可能性がない女性の場合は治験薬初回投与の 3～21 日前に、妊娠の可能性がある女性の場合は治験薬初回投与の 10～28 日前に実施することとした。 投与及び観察： 二重盲検クロスオーバー投与期は、3 つの Study Period を設けた。被験者は、各 Study Period の Day 1 の就寝前に、処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg 又は処方 C：プラセボが投与された。最初の Study Period の Day 1 に、1：1：1 の比率に従って、被験者を 3 つの処方順（処方 ABC、処方 CAB 又は処方 BCA）のいずれかに無作為に割付けた（各処方あたり 12 例）。各 Study Period 間は 5～7 日間以上の休薬期間を設けた。		

	各 Study Period の Day 1： 就寝 30 分前に治験実施施設で治験薬の投与を行った。 治験薬の投与 4 時間後に、被験者に 1000Hz の音を聞かせることにより聴覚的覚醒を促した。音量は段階的に約 35 dB から 5dB 間隔で 100 dB まで増加させた。覚醒後すぐに、姿勢安定性評価及び認知機能評価を実施した。その後、被験者をベッドに戻らせた。 各 Study Period の Day 2： 計画されたすべての評価を実施後の朝に、治験責任医師等により、医学的に退院可能と判断された場合、被験者を退院させた。 休薬期間： 3 つの Study Period の間は、5～7 日の休薬期間を設けた。 試験終了時（EOS）： EOS 検査は、治験薬最終投与後の最後の Period の Day 2 に実施した。 試験後の安全性フォローアップ： 治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象として、EOS 又は早期試験中止（EOS が実施されていない場合）の 5～7 日後に、電話による安全性のフォローアップを行った。 • EOS 又は早期試験中止時に進行中の有害事象及び重篤な有害事象について • EOS 又は早期試験中止後 5～7 日の間に発現した重篤な有害事象について 電話調査時に、妊娠可能な女性は EOS 時に提供された市販の検査キットを使用し、自宅で妊娠尿検査を実施した。 治験実施施設での滞在時間： 各期間において、被験者は Day 1 の朝から Day 2 の朝まで治験実施施設に滞在した。 被験者ごとの試験期間： 各被験者の総試験期間は電話による安全性フォローアップを除き、最長 8 週間（スクリーニングから EOS まで）であった。
被験者数	36 例の男性及び女性を対象とし、少なくとも 24 例以上の評価可能な被験者（3 つの Study Period にて、治験薬投与を受け、姿勢安定性の評価を受けた被験者）を集めた。18 例の非高齢者（18 歳以上、65

	歳未満、男性 9 例、女性 9 例）及び 18 例の高齢者（65 歳以上、男性 9 例、女性 9 例）が組み入れられ、処方 ABC、処方 CAB 又は処方 BCA（処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ）の 3 つの処方順序のうち 1 つに無作為に割付けられた。各処方順序において、非高齢者 6 例（男性 3 例、女性 3 例）及び高齢者 6 例（男性 3 例、女性 3 例）となるよう割付けた。
選択基準	投与開始時に以下の選択基準をすべて満たす被験者を本試験の組み入れ対象とした。 (1) 試験実施計画書に定められた手順の実施前に、被験者が理解できる言語で記載された同意説明文書に同意した者 (2) スクリーニング時に 18 歳以上の男性及び女性（18 例は 65 歳以上でなければならない） (3) 妊娠の可能性がある女性の場合は、スクリーニング時に血清妊娠検査にて陰性であり、投与 1 日前に妊娠尿検査の結果が陰性であること。また、失敗率が年 1%未満の避妊方法を用いるか、性行為を慎む、又はパートナーが精管切除を受けていることに同意しなければならない（スクリーニング時から治験期間中及び最後の治験薬投与後少なくとも 5～7 日間）。ホルモン避妊薬を使用する場合は、最初の治験薬投与の少なくとも 1 ヵ月前に開始すること (4) 妊娠の可能性がない女性［閉経後（別の医学的理由がなく、12 ヵ月連続で月経がないことと規定、卵胞刺激ホルモン検査で確定）、以前に両側卵管切除術、両側卵管卵巣摘出術若しくは子宮摘出術を受けている、又は早発卵巣不全（専門医により確認）、XY 遺伝子型、ターナー症候群及び／若しくは子宮無形成の者］ (5) スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下の者 (6) 被験者が理解できる言葉で治験責任医師等と十分にコミュニケーションをとり、治験の要件を理解し、遵守することができる者 (7) 通常の就寝時間は 21 時 30 分から 00 時 30 分で、通常の睡眠時間は 6 時間以上である者
除外基準	投与開始時に以下の除外基準のいずれにも該当しない被験者を本試験の組み入れ対象とした。 (1) ダリドレキサント又は同系統の薬剤及び添加剤に対する過敏症の既往歴を有する者 (2) ナルコレプシーの既往歴を有する者 (3) スクリーニング時に仰臥位で 5 分後に測定した 12 誘導心電図に

	臨床的に意味のある所見が認められた者 (4) 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）に臨床的に意味のある所見が認められた者 (5) 治験薬の吸収、分布、代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性が高いと治験責任医師等が判断した重大な内科的又は外科的疾患の既往歴を有する者（虫垂切除及びヘルニア切開は可とし、胆嚢切除は不可とする） (6) 被験者の安全性、試験の実施、結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある既知の因子又は疾患（例えば、不安定な医学的状態、重大な医学的障害、急性疾患）、医学的治療計画の不遵守又は聴覚障害の既往歴、睡眠、運動能力、認知に影響を及ぼす可能性のある精神疾患又は神経疾患（パーキンソン病、認知症前駆期、認知症、その他の神経変性障害、脳卒中を含む）を有する者 (7) スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬投与を含む臨床試験に参加した者 (8) スクリーニング前 3 年以内にアルコール依存症又は薬物乱用の既往歴又は臨床所見を有する者 (9) スクリーニング時に、1 日当たり 600 mg 以上のカフェインの過剰摂取者 (10)夜間に喫煙の衝動に駆られる喫煙者、又は治験実施施設における喫煙制限の遵守に同意できない喫煙者 (11)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で陽性である者 (12)B 型肝炎又は C 型肝炎の血清学的検査結果が陽性である者。ただし、スクリーニング時にワクチン接種を受けた被験者又は過去に肝炎が認められたが回復した被験者は除く (13)スクリーニング時の血清学的検査にてヒト免疫不全ウイルスが陽性の者 (14)スクリーニング時に法的責任能力がない者、又は法的責任能力が限られている者 (15)妊娠又は授乳中の女性 (16)スクリーニング前 2 週間以内のシフト労働、又は試験期間中にシフト労働の予定がある者 (17)スクリーニング前 1 週間以内に 3 つ以上のタイムゾーンをまたいで旅行をした者、又は試験期間中に 3 つ以上のタイムゾーンをまたいで旅行を計画している者 (18)夜間の休息に影響を及ぼすと考えられる中枢神経系作用薬及び／又は利尿薬及び／又は中等度から強度のチトクローム P450 3A4

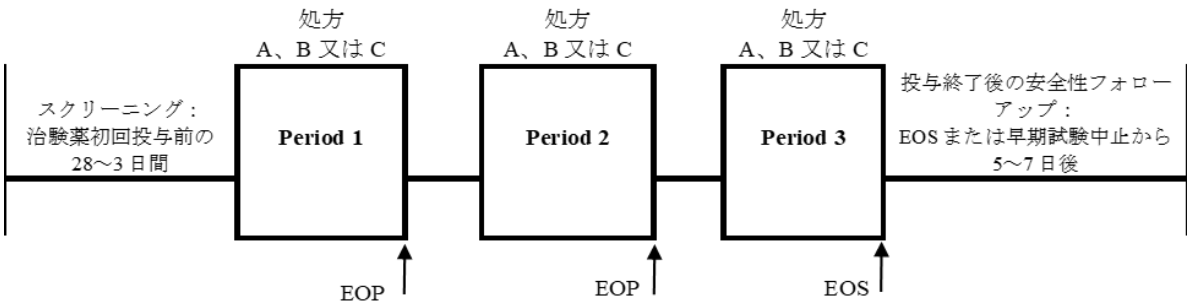
	阻害剤若しくは誘導剤による前治療歴（最初の治験薬投与前 2 週間以内）あるいは治療継続中の者 (19)スクリーニング時に 65 歳以上の被験者で、精神状態短時間検査スコアが 25 点未満の者。
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	• ダリドレキサント 25 mg のフィルムコーティング錠 • ダリドレキサント 50 mg のフィルムコーティング錠 ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg 錠剤を、少なくとも夕食後 2 時間以上経過した後の、就寝 30 分前に経口投与した。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	• ダリドレキサント錠と外観同一のプラセボフィルムコーティング錠 少なくとも夕食後 2 時間以上経過した後の、就寝 30 分前に経口投与した。
評価基準	薬力学的評価 主な薬力学評価項目： • 重心動揺：治験薬投与 4 時間後の AAT における起床から約 5 分後に実施した。重心動揺計を用いて被験者の重心の揺れを 2 分間測定し、積分した値（mm）を重心動揺の評価指標とした。被験者は腰に紐を付けて目を閉じた状態で気楽に重心動揺計に立ち、重心の揺れを測定した。 その他の薬力学的評価項目： • AAT：AAT は、治験薬投与 4 時間後に、被験者に 1000 Hz のトーンを聴かせ、覚醒した時の音量（dB）を評価指標とした。評価は 35 dB の音量から開始し、5 dB ごとの段階で増加させて、被験者が覚醒するまで、若しくは最大音量 100 dB に達するまでとした。トーンは校正されたラウドスピーカーを介して、異なる音量を 15 秒間隔で 3 秒間出力した。覚醒したかの判定は、被験者が口頭で「目覚めている」と言うか、手を振るなどの反応をすることによって確認した。被験者が最初の 100 dB の音を受けた後に覚醒しなかった場合、更に 100 dB の音量を 3 秒間、15 秒間隔で 2 分間続けた。それでも被験者が眠り続けた場合は、技師が物理的に目覚めさせることとした。被験者がいずれの音量でも覚醒しなかった場合、最大 100 dB の音量を AAT として記録することとした。 • TUG テスト：TUG は重心動揺の評価の後に実施した。TUG の評価指標は、被験者がアームチェアから立ち上がり、3 メートル先の床の線まで歩き、振り返り、元に戻り再びアームチェアに座るまで

	の、一連の経過時間とした。 • VVLT：VVLT は TUG テストの後に実施した。情報の習得及び固定並びに長期記憶からの能動的再生を評価するために、即時単語再生、遅延単語再生及び遅延単語認知を評価した。 – 最初の単語学習：被験者にコンピュータ画面上に 1 単語につき約 2 秒の速度で連続して 30 単語を提示した。 – 即時単語再生：最初の単語学習直後、被験者に記憶できただけの多くの単語を自由に再生させた。 – 遅延単語再生：最初の単語学習開始から約 30 分後に、被験者に単語学習及び即時単語再生段階で提示された 30 単語からできるだけ多くの単語を再生させた。 – 遅延単語認知：遅延単語再生の終了後に、被験者に妨害単語として 15 単語を提示した。その後、被験者に最初に学習した 30 単語と妨害単語を識別させた。 評価は、正しく再生／認知できた単語数をスコアとし、合計スコアが高いほど成績良好とした。 なお、期間や持ち越し効果はないと想定した。 安全性評価： 忍容性及び安全性評価を処方別に解析した。 バイタルサインのベースラインは、各治験薬投与前に測定された最終値と定義した。 – バイタルサインのベースラインから EOS までの変化 – EOS までの治験薬投与下で発現した有害事象 – EOS までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 – 試験中止に至った有害事象
症例数の設定根拠	本試験では正式な統計学的仮説検定は設定しなかった。症例数は、ダリドレキサントとエタノールの薬物相互作用試験（試験番号：ID-078-111）における、ダリドレキサント 50 mg 投与時の重心動揺の成績に基づいて設定した。重心動揺の差の標準偏差（SD）を 269 mm / 2 分と仮定すると、評価可能な症例数を 24 例とした場合、ダリドレキサントとプラセボとの差の 95% 信頼区間（CI）は約±114 mm / 2 分と推定された。処方間差の精度推定は t 分布に基づいて算出した。 3 つの治療群（25 mg、50 mg 及びプラセボ）、男性／女性及び非高齢／高齢者の部分集団のバランスをとるために、合計 36 例の被験者（非高齢者 18 例［男性 9 例、女性 9 例］、高齢者 18 例［男性 9 例、女性 9 例］）を試験に組み入れ、評価可能な被験者を 24 例以上とし

	た。評価可能な被験者は、Pharmacodynamic set からの除外となる治験実施計画書からの逸脱がなく、すべての姿勢安定性試験（すなわち、Period 1～3 の重心動揺）を完了した被験者と定義した。
統計手法	解析対象集団： 2 つの異なる解析対象集団と定義した。 All-treated set： 本解析対象集団は、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された。All-treated set は、その他の薬力学評価項目（AAT、TUG テスト及び VVLT）、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。 Pharmacodynamic set： 本解析対象集団は、All-treated set に組み入れられ、少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、対応する処方に関連する主要薬力学評価（重心動揺）に治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な薬力学データのあるすべての被験者で構成された。Pharmacodynamic set は主要薬力学評価の重心動揺の解析に用いた。 薬力学評価の解析： 薬力学評価は単回投与後のダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg とプラセボの差として解析した。治験薬による作用を推定するために、投与 4 時間後の重心動揺データを線形混合効果モデルで解析した。モデルに含めたパラメータは処方、順序、期間、性別、年齢群（18～64 歳及び 65 歳以上）、固定効果として処方と年齢群の交互作用、ランダム効果として被験者とした。他の薬力学評価も同様の方法で解析した。 なお、薬力学評価にて欠測があった場合に備え、以下のシナリオに従って補完した。 • AAT：以下の項目ごとに取り扱った。 – AAT 開始前に既に覚醒していた被験者：最小値の 35 dB を割り当てた。 – 最大音量の 100 dB までに目覚めなかった被験者：100 dB を割り当てた。 • 重心動揺及び TUG の欠測値：いずれかの被験者のそれぞれの処方、年齢群及び性別に、その集団の最大値を割り当てた。 • VVLT：以下の項目ごとに取り扱った。 – 正しく再生した単語、true positive（学習単語を再度正しく再生した）又は true negative（妨害単語を再度正しく再生した）の欠測値：いずれかの被験者のそれぞれの処方、年齢群

	及び性別に、その集団の最小値を割り当てた。 – 複数回言及された言葉、提示されていない言葉、false positive（妨害単語を学習単語と誤認した）、false negative（学習単語を妨害単語と誤認した）の欠測値：いずれかの被験者のそれぞれの処方、年齢群及び性別に、その集団の最大値を割り当てた。 安全性変数の解析 All-treated set を用いた。安全性及び忍容性の評価項目は、被験者番号でのみ記載し、処方ごとに記述的に要約した。

図 1.23-1. 試験デザイン（ID-078-118 試験）



処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ
Period は 2 日で構成される。各 Period において、被験者は Day 1 の朝から Day 2 の朝まで治験実施施設に滞在した。休薬期間は前 Period の Day 2/EOP から次 Period の Day 1 までの 5～7 日間とした。
EOP：期間終了、EOS：治験終了
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 9-1 改変

1.23.2 試験の結果

1.23.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.23.2.1.1 被験者の内訳

合計 36 例が本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた（表 1.23-1）。36 例全例が試験を完了した。

表 1.23-1. 被験者の内訳（ID-078-118 試験）

	All-treated set N = 36
	n (%)
治験薬が 1 回以上投与された被験者	36 (100)
試験を完了した被験者	36 (100)
試験を中止した被験者	0

%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 10-1 改変

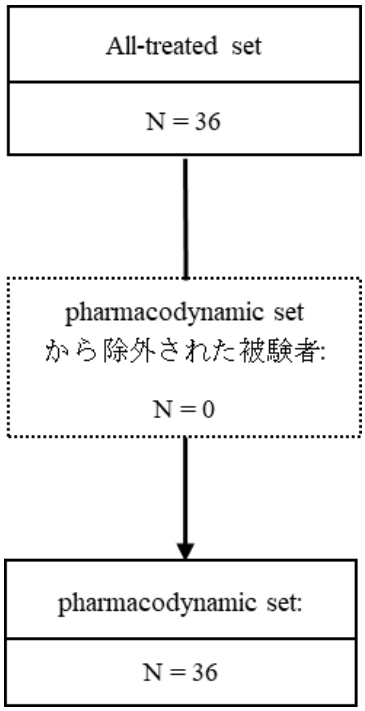
1.23.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

すべての被験者は、すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しなかった。

試験中、試験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。したがって、解析対象集団から除外された被験者はいなかった（図 1.23-2）。

軽微な逸脱が発生したが、試験結果に影響しないと考えられた。逸脱の主な内容は、薬力学評価の測定が時間外に実施された、又は有害事象のため薬力学評価が実施されなかった等であった。1 例（被験者番号[redacted]）において、3 回の薬力学評価（重心動揺：1 回、TUG テスト：1 回、VVLT：1 回）が有害事象のために実施されなかった。この場合、有害事象は薬剤の影響によるものと判断し、薬力学評価の欠測値を治験実施計画書に従い補完した。1 例（被験者番号[redacted]）は、Period 2 の夕方に、治験実施施設の規則に従わず飲酒したものであった。

図 1.23-2. 被験者の内訳（ID-078-118 試験）



N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 10-1 改変

1.23.2.1.3 解析対象集団

試験を中止した被験者はいなかった。そのため、All-treated set と Pharmacodynamic set は同一であった（表 1.23-2）。

表 1.23-2. 解析対象集団の要約（ID-078-118 試験）

	All-treated set N = 36
	n (%)
All-treated set	36 (100)
Pharmacodynamic set	36 (100)

%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 10-2

1.23.2.1.4 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

人口統計学的特性を表 1.23-3 にまとめた。総症例数（36 例）は年齢（非高齢者 18 例、高齢者 18 例）及び性別（女性 18 例、男性 18 例）でバランスをとった。

被験者の大半が白人（92%）であり、年齢及び BMI の平均値（範囲）はそれぞれ、48.8（19～72）歳及び 24.5（19.8～33.2）kg/m^2 であった。非高齢者と高齢者の年齢の平均値（範囲）は、それぞれ 28.7（19～60）歳及び 68.9（66～72）歳であった。

表 1.23-3. 人口統計学的特性の記述統計（ID-078-118 試験）

特性	統計値	All-treated set N = 36
性別		
女性	n (%)	18 (50.0)
男性	n (%)	18 (50.0)
人種		
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	1 (2.8)
白人	n (%)	33 (91.7)
その他：アジア人／白人	n (%)	1 (2.8)
その他：アフリカ人のハーフ、ヨーロッパ人のハーフ	n (%)	1 (2.8)
年齢群		
非高齢者 (< 65 歳)	n (%)	18 (50.0)
高齢者 (≥ 65 歳)	n (%)	18 (50.0)
全体 (歳)	平均値 (SD)	48.8 (22.2)
	範囲	19, 72
非高齢者 (歳)	平均値 (SD)	28.7 (12.3)
	範囲	19, 60
高齢者 (歳)	平均値 (SD)	68.9 (2.31)
	範囲	66, 72
体重 (kg)	平均値 (SD)	74.5 (11.8)
	範囲	56.8, 105.0
身長 (cm)	平均値 (SD)	174 (8.48)
	範囲	160, 195
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	24.5 (3.08)
	範囲	19.8, 33.2

算術平均を示した。
All-treated set と Pharmacodynamic set の結果は同一であった。
%：被験者の割合、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 5.3.4.1.6 Table 10-3 改変

1.23.2.1.5 既往症及び合併症

8 例の被験者に既往歴が記録された。しかし、報告された既往はいずれも本試験の適格性に影響を及ぼさないと判断された。注意欠陥多動性障害が 1 例に報告されたが、治験責任医師等は、現在治療を行っていないこと及び正常な認知状態であることから、本試験の適格性に影響しないことを確認した。

1.23.2.1.6 前治療及び併用薬

6 例の被験者が前治療を報告した。併用薬は、避妊薬が 7 例、ビタミン補給製剤が 5 例で最も多かった。その他の併用薬は、 1 例の被験者に、軽度な有害事象の頭痛の治療として鎮痛薬であ

るアセトアミノフェン及びイブプロフェン、並びに軽度な有害事象の悪心の治療としてシアノコバラミンが投与された。

1.23.2.2 薬力学

薬力学評価は、治験薬投与 4 時間後の午前 2 時 00 分から 3 時 00 分に行った。AAT の開始による強制覚醒後、被験者は重心動揺の評価（主要評価項目）を受け、続いて TUG テストと VVLT を受けた。その後、被験者をベッドに戻らせた。

1.23.2.2.1 服薬遵守の評価

治験責任医師等又はその代理人が治験薬の投与を管理し、投与状況を電子症例報告書に記録した。治験実施計画書に従い、治験薬の服薬遵守を確認した。

1.23.2.2.2 薬力学の結果

1.23.2.2.2.1 重心動揺

1.23.2.2.2.1.1 全被験者における重心動揺（主要評価項目）

主要評価項目である重心動揺（mm）の要約統計量並びにプラセボとの差を表 1.23-4、図 1.23-3 に示した。

投与 4 時間後の重心動揺の最小二乗平均（95% CI）は、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボで、それぞれ 332（264、400）mm、361（293、429）mm 及び 295（227、364）mm であった。

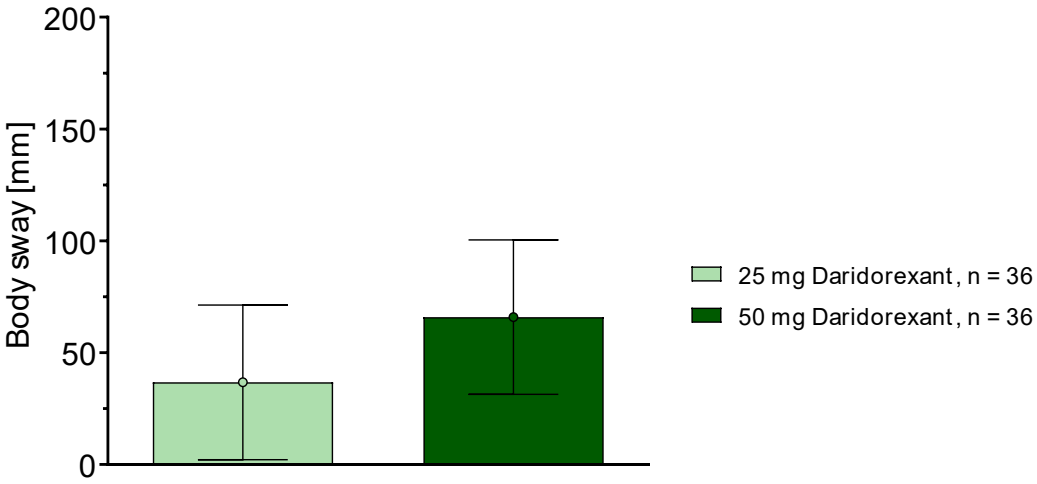
投与 4 時間後の重心動揺のダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg のプラセボとの差の最小二乗平均（95% CI）は、それぞれ 36.7（2.2、71.3）mm 及び 65.9（31.4、100.4）mm となり、重心動揺が用量依存的に増加した（表 1.23-4、図 1.23-3）。

表 1.23-4. 重心動揺（mm）：ダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、Pharmacodynamic set）

		Pharmacodynamic set N = 36		
評価 (単位)	処方	n／欠測	統計値	
重心動揺 (mm)	A	36/0	LS Mean (95% CI)	332 (264, 400)
	B	36/0	LS Mean (95% CI)	361 (293, 429)
	C	36/0	LS Mean (95% CI)	295 (227, 364)
	A–C		LS Mean の差 (95% CI)	36.7 (2.2, 71.3)
	B–C		LS Mean の差 (95% CI)	65.9 (31.4, 100.4)

処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-1 改変

図 1.23-3. 重心動揺（mm）：ダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、プラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、Pharmacodynamic set）



Body sway：重心動揺、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 11-1

1.23.2.2.2.1.2 重心動揺の年齢別の影響

非高齢者及び高齢者では、重心動揺の平均値はダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のいずれの投与においてもプラセボと比較して増加し、用量依存的な傾向が認められた（表 1.23-5、図 1.23-4）。

非高齢者における重心動揺のダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg とプラセボの差の最小二乗平均（95% CI）は、それぞれ 64.8（16.0、113.7）mm 及び 97.3（48.4、146.1）mm であり、高齢者で観察された 8.6（–40.2、57.5）mm 及び 34.6（–14.3、83.4）mm よりも大きかった。特に、高齢者では、95% CI はいずれの用量もゼロを含んでいた。

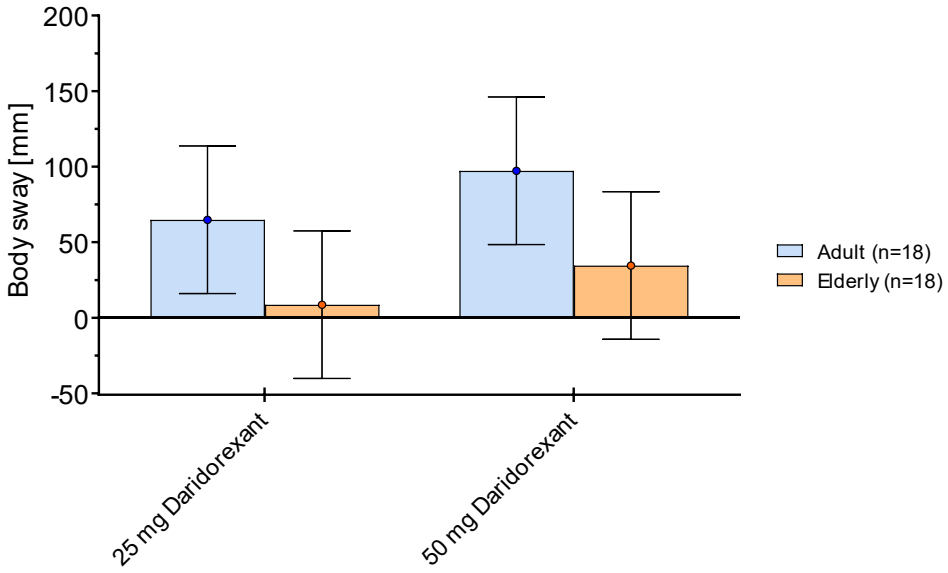
表 1.23-5. 重心動揺（mm）：年齢別のダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、Pharmacodynamic set）

			Pharmacodynamic set N = 36		
評価 (単位)	年齢群	処方	n／欠測	統計値	
重心動揺 (mm)	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95%CI)	343 (247, 439)
		B	18/0	LS Mean (95%CI)	375 (279, 472)
		C	18/0	LS Mean (95%CI)	278 (182, 375)
		A–C		LS Mean の差 (95%CI)	64.8 (16.0, 113.7)
		B–C		LS Mean の差 (95%CI)	97.3 (48.4, 146.1)
	高齢者 (≥ 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95%CI)	321 (225, 418)
		B	18/0	LS Mean (95%CI)	347 (251, 444)
		C	18/0	LS Mean (95%CI)	313 (216, 409)
		A–C		LS Mean の差 (95%CI)	8.6 (-40.2, 57.5)
		B–C		LS Mean の差 (95%CI)	34.6 (-14.3, 83.4)

処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C： プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数

出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-2 改変

図 1.23-4. 重心動揺（mm）：年齢別のダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、プラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、Pharmacodynamic set）



Adult：非高齢者（≥18, < 65 歳）、Elderly：高齢者（≥ 65 歳）
Body sway：重心動揺、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 11-2

1.23.2.2.3 その他の薬力学的評価

1.23.2.2.3.1 聴覚的覚醒閾値 (AAT)

1.23.2.2.3.1.1 全被験者における AAT

ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの AAT の要約統計量を検討した結果、夜間に被験者を覚醒させるためのアラーム音の平均閾値は約 60 dB であった（表 1.23-6、図 1.23-5）。覚醒閾値のダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg とプラセボの差の最小二乗平均（95% CI）は、それぞれ–0.7（–4.2、2.8）dB、0.4（–3.1、3.9）dB であった（表 1.23-6、図 1.23-6）。

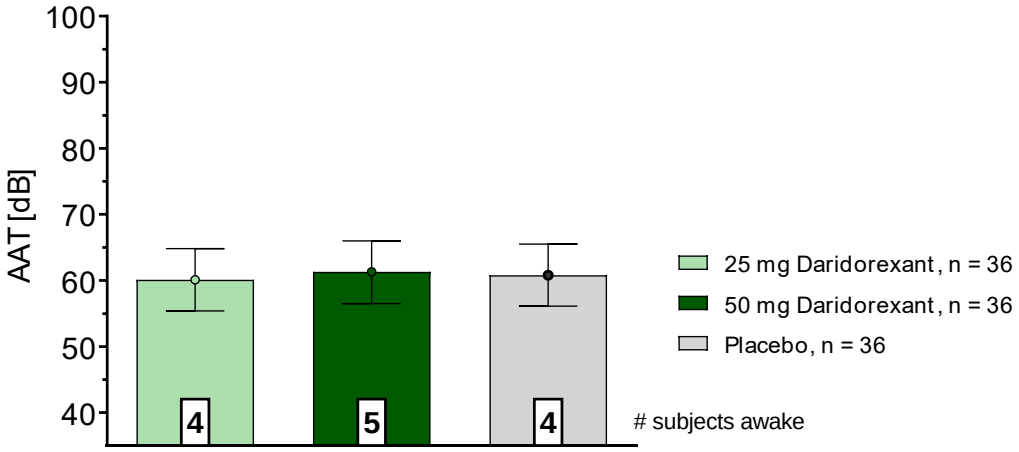
最小音量 35 dB の開始前に既に覚醒した被験者数は、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボで、それぞれ 4 例、5 例及び 4 例であり、処方間でほぼ同じであった（図 1.23-5）。ダリドレキサント 50 mg 投与の 1 例で 100 dB の最大音量を 1 回聞かせたものの、技師により無理に覚醒させる必要のある被験者はいなかった。

表 1.23-6. AAT（dB）：ダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）

		All-treated set N = 36		
評価 (単位)	処方	n／欠測	統計値	
AAT (dB)	A	36/0	LS Mean (95%CI)	60.1 (55.4, 64.8)
	B	36/0	LS Mean (95%CI)	61.3 (56.5, 66.0)
	C	36/0	LS Mean (95%CI)	60.8 (56.1, 65.5)
	A–C		LS Mean の差（95%CI）	–0.7 (–4.2, 2.8)
	B–C		LS Mean の差（95%CI）	0.4 (–3.1, 3.9)

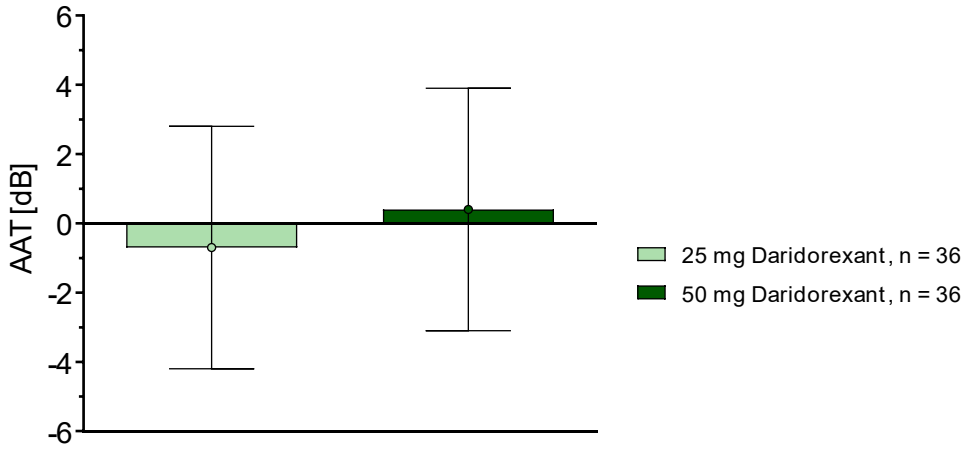
処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ
AAT：聴覚的覚醒閾値、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、
n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-3 改変

図 1.23-5. AAT（dB）：ダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）



subjects awake：最小音量 35 dB の開始前に既に覚醒した被験者数
AAT：聴覚的覚醒閾値、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 11-3

図 1.23-6. AAT（dB）：ダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、プラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）



AAT：聴覚的覚醒閾値、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 11-4

1.23.2.2.3.1.2 AAT の年齢別の影響

全集団と同様に、AAT の非高齢者及び高齢者におけるダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg とプラセボとの差の最小二乗平均は、ダリドレキサントのいずれの用量においても意味のある差は認められなかった（表 1.23-7）。

表 1.23-7. AAT（dB）：年齢別のダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）

			All-treated set N = 36		
評価 (単位)	年齢群	処方	n／欠測	統計値	
AAT (dB)	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95%CI)	57.8 (51.1, 64.4)
	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	B	18/0	LS Mean (95%CI)	58.6 (52.0, 65.3)
	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	C	18/0	LS Mean (95%CI)	62.5 (55.8, 69.2)
	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	A–C		LS Mean の差 (95%CI)	–4.7 (–9.6, 0.2)
	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	B–C		LS Mean の差 (95%CI)	–3.9 (–8.8, 1.0)
	高齢者 (≥ 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95%CI)	62.5 (55.8, 69.2)
	高齢者 (≥ 65 歳)	B	18/0	LS Mean (95%CI)	63.9 (57.2, 70.5)
	高齢者 (≥ 65 歳)	C	18/0	LS Mean (95%CI)	59.2 (52.5, 65.8)
	高齢者 (≥ 65 歳)	A–C		LS Mean の差 (95%CI)	3.3 (–1.6, 8.3)
	高齢者 (≥ 65 歳)	B–C		LS Mean の差 (95%CI)	4.7 (–0.2, 9.6)

処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C ：プラセボ
AAT：聴覚的覚醒閾値、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、
n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-4 改変

1.23.2.2.3.2 Timed Up and Go test

1.23.2.2.3.2.1 全被験者における Timed Up and Go test

TUG テストは全被験者が約 6～8 秒で完了した（表 1.23-8）。

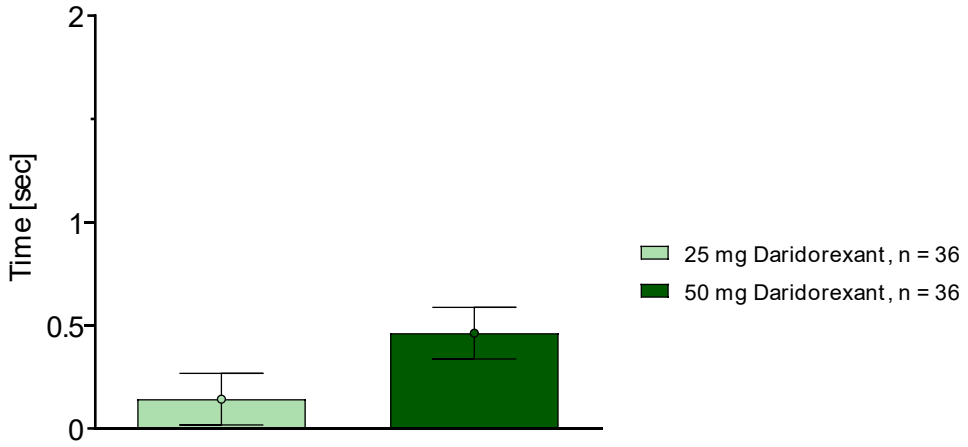
TUG のダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg とプラセボの差の最小二乗平均（95% CI）は、ダリドレキサント 25 mg で 0.142（0.017、0.267）秒、ダリドレキサント 50 mg で 0.462（0.337、0.587）秒であり、プラセボと比較しておおむね用量依存的な増加が認められた（表 1.23-8、図 1.23-7）。

表 1.23-8. TUG（秒）：ダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）

		All-treated set N = 36		
評価 (単位)	処方	n／欠測	統計値	
TUG (秒)	A	36/0	LS Mean (95% CI)	6.81 (6.47, 7.16)
	B	36/0	LS Mean (95% CI)	7.13 (6.79, 7.48)
	C	36/0	LS Mean (95% CI)	6.67 (6.33, 7.02)
	A–C		LS Mean の差 (95% CI)	0.142 (0.017, 0.267)
	B–C		LS Mean の差 (95% CI)	0.462 (0.337, 0.587)

処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、
TUG：Timed Up and Go
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-5 改変

図 1.23-7. TUG（秒）：ダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、プラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）



CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数、TUG：Timed Up and Go
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 11-5

1.23.2.2.3.2.2 TUG の年齢別の影響

プラセボ投与において、非高齢者は高齢者よりも約 1～2 秒早く TUG テストを完了した（表 1.23-9）。

TUG のダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg とプラセボの差の最小二乗平均（95% CI）は、非高齢者及び高齢者でわずかな増加を示し、ダリドレキサント 50 mg 投与の高齢者で最も顕著であった（表 1.23-9）。

表 1.23-9. TUG（秒）：年齢別のダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、Pharmacodynamic set）

			Pharmacodynamic set N = 36		
評価 (単位)	**年齢群**	**処方**	**n／欠測**	**統計値**	
TUG (秒)	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95%CI)	5.93 (5.44, 6.42)
	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	B	18/0	LS Mean (95%CI)	6.20 (5.71, 6.68)
	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	C	18/0	LS Mean (95%CI)	5.90 (5.41, 6.38)
	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	A–C		LS Mean の差 (95%CI)	0.033 (–0.144, 0.209)
	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	B–C		LS Mean の差 (95%CI)	0.298 (0.122, 0.475)
	高齢者 (≥ 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95%CI)	7.70 (7.21, 8.18)
	高齢者 (≥ 65 歳)	B	18/0	LS Mean (95%CI)	8.07 (7.58, 8.56)
	高齢者 (≥ 65 歳)	C	18/0	LS Mean (95%CI)	7.45 (6.96, 7.93)
	高齢者 (≥ 65 歳)	A–C		LS Mean の差 (95%CI)	0.251 (0.074, 0.428)
	高齢者 (≥ 65 歳)	B–C		LS Mean の差 (95%CI)	0.625 (0.448, 0.802)

処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C ：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、
TUG：Timed Up and Go
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-6 改変

1.23.2.2.3.3 Visual Verbal Learning Test

1.23.2.2.3.3.1 全被験者における即時単語再生

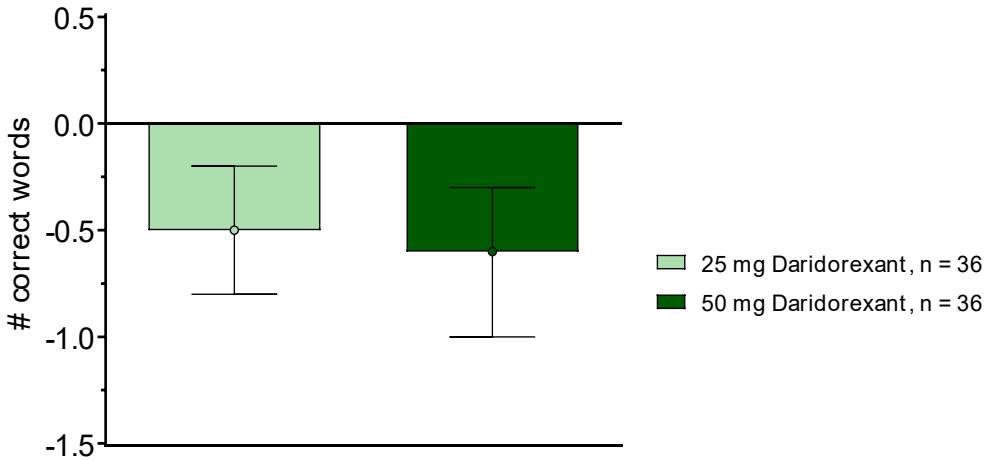
正しく即時再生された単語数は、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボのいずれの処方においても、約 10 単語であった（表 1.23-10）。正しく即時再生した単語数におけるダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg のプラセボとの差の最小二乗平均（95% CI）は、それぞれ–0.5（–0.8、–0.2）単語と–0.6（–1.0、–0.3）単語であり、プラセボと比較して正しく再生した単語数の低下が認められた（表 1.23-10、図 1.23-8）。全体として、ダリドレキサント投与群とプラセボ群との差は小さく（0.5 単語）、用量依存性はなく、臨床的に意味のある差ではなかった。

表 1.23-10. VVLT：即時単語再生（正しい単語数）に対するダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）

			All-treated set N = 36		
項目	評価 (単位)	処方	n／欠測	統計値	
即時単語再生–Average[1)]	正しい単語数 (語)	A	36/0	LS Mean (95%CI)	10.0 (9.0, 11.1)
		B	36/0	LS Mean (95%CI)	9.9 (8.8, 11.0)
		C	36/0	LS Mean (95%CI)	10.5 (9.5, 11.6)
		A-C		LS Mean の差 (95%CI)	–0.5 (–0.8, –0.2)
		B-C		LS Mean の差 (95%CI)	–0.6 (–1.0, –0.3)

1) Average は、Study period 1、2 及び 3 の非欠損値と補完値の平均値を使用して算出した。
処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、
VVLT：Visual Verbal Learning Test
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-7 改変

図 1.23-8. VVLT：即時単語再生（正しい単語数）に対するダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）



CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数、VVLT：Visual Verbal Learning Test
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 11-6

1.23.2.2.3.3.2 全被験者における遅延単語再生

正しく遅延再生された単語数は、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボのいずれの処方においても、約 9 単語であった（表 1.23-11）。

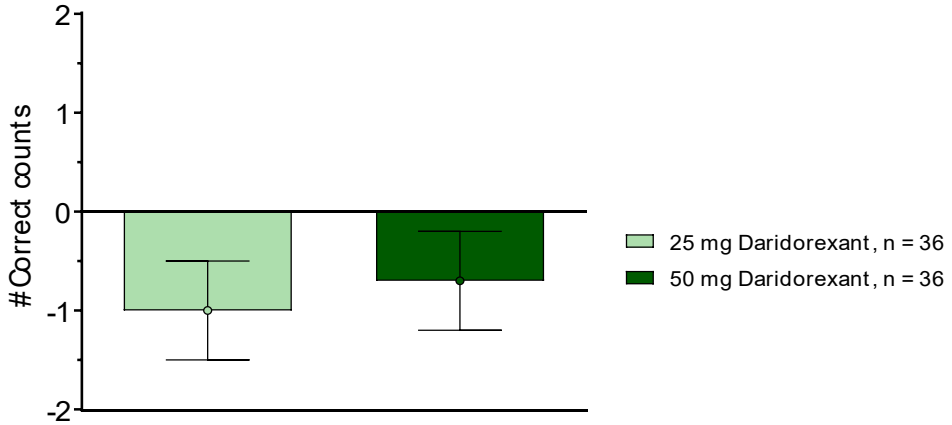
正しく遅延再生した単語数におけるダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg のプラセボとの差の最小二乗平均（95% CI）は、それぞれ–1.0（–1.5、–0.5）単語及び–0.7（–1.2、–0.2）単語であり、即時単語再生と同様にプラセボとの差は小さく、用量依存性はなく、臨床的に意味のある差とは考えられなかった（表 1.23-11、図 1.23-9）。

表 1.23-11. VVLT：遅延単語再生（正しい単語数）に対するダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）

			All-treated set N = 36		
項目	評価 (単位)	処方	n／欠測	統計値	
遅延単語再生	正しい単語数 (語)	A	36/0	LS Mean (95%CI)	8.6 (7.1, 10.1)
		B	36/0	LS Mean (95%CI)	8.9 (7.4, 10.4)
		C	36/0	LS Mean (95%CI)	9.6 (8.1, 11.1)
		A-C		LS Mean の差 (95%CI)	–1.0 (–1.5, –0.5)
		B-C		LS Mean の差 (95%CI)	–0.7 (–1.2, –0.2)

処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、
VVLT：Visual Verbal Learning Test
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-8 改変

図 1.23-9. VVLT：遅延単語再生（正しい単語数）に対するダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）



CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数、VVLT：Visual Verbal Learning Test
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 11-7

1.23.2.2.3.3.3 即時単語再生及び遅延単語再生に対する年齢の影響

非高齢者と高齢者では、正しく再生された即時及び遅延単語数に違いが見られた。すなわち、高齢者と比較して非高齢者では、即時単語再生で 2～3 単語、遅延単語再生で 4～5 単語が多かった（表 1.23-12）。

全被験者と同様に、両年齢群ともプラセボとの差は小さかった。また、即時単語再生において、非高齢者ではダリドレキサント 25 mg でより顕著な影響が認められたが、ダリドレキサント 50 mg では影響は認められず、高齢者では即時単語再生で用量依存性の傾向が認められたが、遅延単語再生では認められなかったことから、一貫した用量依存性は見られなかった。したがって、単語再生におけるダリドレキサント関連作用に対する年齢の明確な影響はなかった（表 1.23-12）。

表 1.23-12. VVLT：年齢別の即時単語再生及び遅延単語再生（正しい単語数）に対するダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差］（ID-078-118 試験、Pharmacodynamic set）

			Pharmacodynamic set N = 36		
項目／評価 (単位)	年齢群	処方	n／欠測	統計値	
即時単語再生／正しい単語数 (語)	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95% CI)	11.4 (9.9, 13.0)
		B	18/0	LS Mean (95% CI)	11.9 (10.4, 13.5)
		C	18/0	LS Mean (95% CI)	12.3 (10.8, 13.9)
		A–C		LS Mean の差 (95% CI)	–0.9 (–1.4, –0.4)
		B–C		LS Mean の差 (95% CI)	–0.4 (–0.9, 0.1)
	高齢者 (≥ 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95% CI)	8.6 (7.1, 10.1)
		B	18/0	LS Mean (95% CI)	7.9 (6.4, 9.4)
		C	18/0	LS Mean (95% CI)	8.7 (7.2, 10.2)
		A–C		LS Mean の差 (95% CI)	–0.1 (–0.6, 0.3)
		B–C		LS Mean の差 (95% CI)	–0.8 (–1.3, –0.4)
遅延単語再生／正しい単語数 (語)	非高齢者 (≥ 18, < 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95% CI)	11.3 (9.3, 13.4)
		B	18/0	LS Mean (95% CI)	12.3 (10.2, 14.4)
		C	18/0	LS Mean (95% CI)	12.6 (10.5, 14.7)
		A–C		LS Mean の差 (95% CI)	–1.3 (–2.0, –0.6)
		B–C		LS Mean の差 (95% CI)	–0.3 (–1.0, 0.4)
	高齢者 (≥ 65 歳)	A	18/0	LS Mean (95% CI)	5.8 (3.8, 7.9)
		B	18/0	LS Mean (95% CI)	5.9 (3.8, 8.0)
		C	18/0	LS Mean (95% CI)	6.6 (4.5, 8.7)
		A–C		LS Mean の差 (95% CI)	–0.8 (–1.5, –0.1)
		B–C		LS Mean の差 (95% CI)	–0.7 (–1.4, 0.0)

処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、
VVLT：Visual Verbal Learning Test
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-9 改変

1.23.2.2.3.3.4 全体集団における遅延単語認知

遅延単語認知の要約統計量を検討したところ、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボのいずれの処方も、true positive 単語と true negative 単語の合計の認知が同程度の割合（学習単語 15 単語及び妨害単語 15 単語の合計のうち約 77～79%）であった（表 1.23-13）。

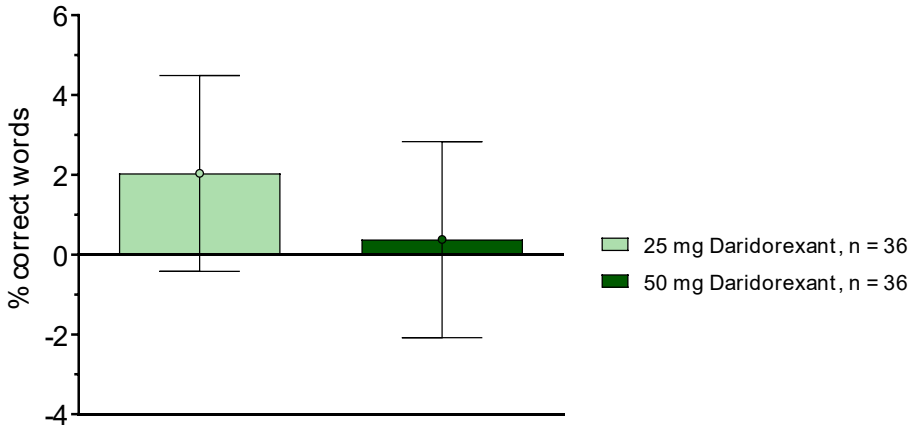
遅延単語認知で正確に認知された単語数のダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg とプラセボとの差の最小二乗平均（95%CI）はそれぞれ 2.04（–0.42、4.49）%及び 0.38（–2.08、2.83）%であり、いずれの投与においてもプラセボ群との間に意味のある差は認められなかった（表 1.23-13、図 1.23-10）。

表 1.23-13. VVLT：遅延単語認知（true positive と true negative の率）に対するダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、絶対値及びプラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）

			All-treated set N = 36		
項目	評価 (単位)	処方	n／欠測	統計値	
遅延単語認知	true positive と true negative の率 [1)]	A	36/0	LS Mean (95% CI)	78.9 (75.1, 82.7)
		B	36/0	LS Mean (95% CI)	77.2 (73.4, 81.0)
		C	36/0	LS Mean (95% CI)	76.8 (73.0, 80.7)
		A–C		LS Mean の差 (95% CI)	2.04 (–0.42, 4.49)
		B–C		LS Mean の差 (95% CI)	0.38 (–2.08, 2.83)

1) true positive と true negative の率：［(true positive + true negative) /30］×100。
処方 A：ダリドレキサント 25 mg、処方 B：ダリドレキサント 50 mg、処方 C：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、
VVLT：Visual Verbal Learning Test.
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 11-10 改変

図 1.23-10. VVLT：遅延単語認知（true positive と true negative の率）に対するダリドレキサントの作用［最小二乗平均（95% CI）、プラセボとの差、全被験者］（ID-078-118 試験、All-treated set）



CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数、VVLT：Visual Verbal Learning Test
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Figure 11-8

1.23.2.2.3.3.5 遅延単語認知に対する年齢の影響

単語を正しく認知した割合は、非高齢者では約 80%に対し、高齢者では 70%であり、即時単語再生と同様に、非高齢者は高齢者と比較してより多くの単語を正しく認知できた。いずれの年齢群についても、遅延単語認知に関するダリドレキサントとプラセボとの間に意味のある差は認められなかった。

1.23.2.2.4 薬力学に関する要約

健康な非高齢者及び高齢者を対象に、就寝前にダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与し、投与 4 時間後の真夜中に薬力学評価として AAT、重心動揺、TUG テスト及び VVLT を行った。

1.23.2.2.4.1 主要薬力学評価

重心動揺：ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの重心動揺の最小二乗平均（95%CI）は、それぞれ 332（264、400）mm、361（293、429）mm 及び 295（227、364）mm であった。ダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg のプラセボとの差の最小二乗平均（95%CI）は、それぞれ 36.7（2.2、71.3）mm 及び 65.9（31.4、100.4）mm であり、重心動揺は用量依存的に増加した。

1.23.2.2.4.2 その他の薬力学評価

1.23.2.2.4.2.1 AAT

ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの平均聴覚的覚醒閾値はいずれも約 60 dB であった。ダリドレキサントとプラセボとの間に意味のある差は認められなかった。

1.23.2.2.4.2.2 TUG テスト

ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボのいずれにおいても、約 6〜8 秒でテストを完了した。ダリドレキサントとプラセボとの差の最小二乗平均（95% CI）は、ダリドレキサント 25 mg で 0.142（0.017、0.267）秒、ダリドレキサント 50 mg で 0.462（0.337、0.587）秒であり、用量依存的にわずかに増加した。

1.23.2.2.4.2.3 VVLT

即時単語再生：被験者は 30 単語リストの 3 回の学習の直後に、約 10 単語を正しく再生することができた。ダリドレキサントとプラセボとの差の最小二乗平均（95% CI）は、ダリドレキサント 25 mg で–0.5（–0.8、–0.2）単語、ダリドレキサント 50 mg では–0.6（–1.0、–0.3）単語であり、正しく再生される単語数の減少が見られた。

遅延単語再生：被験者は単語学習 30 分後に約 9 単語を正しく再生することができた。

ダリドレキサントとプラセボとの差の最小二乗平均（95% CI）は、ダリドレキサント 25 mg で–1.0（–1.5、–0.5）単語、ダリドレキサント 50 mg では–0.7（–1.2、–0.2）単語であり、即時単語再生と同様、プラセボとの差は小さく、用量依存的ではなく、臨床的に意味のある差は認められなかった。

遅延単語認知：被験者は、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの

いずれにおいても、true positive 単語及び true negative 単語の合計約 77～79%を認知することができた。いずれのダリドレキサント投与量においてもプラセボとの差は認められなかった。

1.23.2.2.4.2.4 年齢の影響

重心動揺の最小二乗平均（95% CI）は、非高齢者、高齢者ともにプラセボと比較して増加した。しかし、ダリドレキサント 25 mg 及びダリドレキサント 50 mg とプラセボの差の最小二乗平均（95% CI）は、高齢者ではそれぞれ 8.64（–40.2、57.5）mm 及び 34.6（–14.3、83.4）mm であったのに対し、非高齢者ではそれぞれ 64.8（16.0、113.7）mm 及び 97.3（48.4、146.1）mm であり、非高齢者に比べて小さく、高齢者ではいずれのダリドレキサント用量においても 95%CI の下限は 0 を含んでいた。

AAT において、いずれの年齢群においても、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg とプラセボとの間に意味のある差は認められなかった。

パフォーマンスの影響により変動を受けることが想定される TUG と VVLT において、年齢による影響が見られた。すなわち、非高齢者は高齢者よりも、TUG はより速く歩き、VVLT ではより多くの単語を正しく再生／認知し、良好な成績を示した。年齢群間のダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg とプラセボとの差は数値的にわずかであり、TUG テスト及び VVLT に対するダリドレキサントの作用に年齢が影響する明確な傾向は認められなかった。

1.23.2.3 安全性

1.23.2.3.1 治験薬の曝露量

本クロスオーバー試験に登録された 36 例全例に 3 つの period で 3 回の投与が行われた。治験薬投与は、就寝 30 分前（各期間の 1 日目の就寝前）に治験実施施設で行った。

1.23.2.3.2 試験期間中の併用薬の使用

試験期間中に 1 回以上の併用薬が投与された被験者は 11 例であり、そのうち 7 例に避妊薬が、5 例にはビタミン剤の補充が、2 例には軽度な有害事象である頭痛を治療するための鎮痛薬が、1 例には軽度な有害事象である悪心を治療するための制吐薬が投与された。

1.23.2.3.3 有害事象

1.23.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

治験薬投与下で少なくとも 1 件以上の有害事象を発現した被験者数は、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボで、それぞれ 7 例、10 例及び 9 例であった（表 1.23-14）。

悪夢の 1 件（中等度）を除き、治験薬投与下で発現した有害事象（40 件）はすべて軽度であった。治験薬投与下で発現した有害事象は、ダリドレキサント 50 mg で 17 件と最も多く、次いで

ダリドレキサント 25 mg で 13 件、プラセボで 11 件の順であった（表 1.23-14）。最も多く報告された有害事象は頭痛、悪心及び浮動性めまいであり、これらはプラセボでも報告された（表 1.23-14）。中枢神経系に関連する有害事象である傾眠（3 例）、平衡障害（1 例）、多幸気分（1 例）及び悪夢（1 例）は、ダリドレキサント投与のみで報告された（表 1.23-14）。

年齢別の治験薬投与下で発現した有害事象は、非高齢者において、ダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボで、それぞれ 22.2%、16.7%及び 27.8%、高齢者において、それぞれ 16.7%、38.9%及び 22.2%であり、同程度の割合で報告された。なお、中枢神経系関連の有害事象がダリドレキサント 50 mg で、非高齢者（2 例）に比べて高齢者（9 例）に多く報告された。非高齢者と高齢者で重症度は同程度であった。

全 41 件の有害事象のうち、38 件（93%）は女性であった。これはダリドレキサント 25 mg、ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボでも同じ傾向であった。

表 1.23-14. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（ID-078-118 試験、All-treated set）

	ダリドレキサント 25 mg N = 36			ダリドレキサント 50 mg N = 36			プラセボ N = 36		
基本語	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)	nAE	n	(%)
1 件以上の AE が発現した被験者数		7	(19.4)		10	(27.8)		9	(25.0)
AE の件数	13			17			11		
頭痛	3	3	(8.3)	4	4	(11.1)	3	3	(8.3)
悪心	4	2	(5.6)	3	2	(5.6)	5	5	(13.9)
浮動性めまい	1	1	(2.8)	2	2	(5.6)	1	1	(2.8)
傾眠	1	1	(2.8)	3	3	(8.3)	0	0	
口内乾燥	0	0		2	2	(5.6)	0	0	
平衡障害	1	1	(2.8)	0	0		0	0	
悪寒	0	0		1	1	(2.8)	0	0	
咳嗽	0	0		0	0		1	1	(2.8)
多幸気分	0	0		1	1	(2.8)	0	0	
多汗症	1	1	(2.8)	0	0		0	0	
低血圧	1	1	(2.8)	0	0		0	0	
悪夢	0	0		1	1	(2.8)	0	0	
錯感覚	1	1	(2.8)	0	0		0	0	
嘔吐	0	0		0	0		1	1	(2.8)

%：被験者の割合、AE：有害事象、N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、
nAE：有害事象の件数
基本語は MedDRA version 25.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.4.1.6 Table 12-1 改変

1.23.2.3.4 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

試験期間中、死亡、その他の重篤な有害事象はなかった。また、有害事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

1.23.2.3.5 臨床検査

1.23.2.3.5.1 血液学的検査

試験期間中の血液学的検査項目に対するダリドレキサント投与の影響は認められなかった。正常範囲外の血液学的検査値のほとんどは、偶発的又はスクリーニング時に既に認められたものであった。治験薬投与に関連した変化は認められず、血液学的検査値の正常範囲外の結果に関連した有害事象は報告されなかったことから、異常値は治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。

1.23.2.3.5.2 血液生化学的検査

試験期間中の血液生化学的検査項目に対するダリドレキサント投与の影響は認められなかった。正常範囲外の血液生化学的検査値のほとんどは、偶発的又はスクリーニング時に既に認められたものであった。治験薬投与に関連した変化は認められず、血液生化学的検査値の正常範囲外の結果に関連した有害事象は報告されなかったことから、異常値は治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。

1.23.2.3.5.3 尿検査

臨床的に重要な尿検査値異常に関する有害事象は電子症例報告書に記録されず、治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。

1.23.2.3.6 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

1.23.2.3.6.1 バイタルサイン

試験期間を通じて収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に対するダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

一部の被験者において、1つ以上のバイタルサインの測定項目において正常範囲からわずかに外れていた。これらの所見は、ほとんどがベースライン時の所見（例えば、スクリーニング時の心拍数のわずかな減少、又は血圧上昇）であり、治験薬投与に関連した変動は認められず、またバイタルサインの正常範囲外の結果に関連した有害事象は報告されなかった。これらより、バイタルサインの所見は治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。

1.23.2.3.6.2 体重

試験期間中、臨床的に意味のある体重の変化を示した被験者はなかった。

1.23.2.3.6.3 心電図

心電図はスクリーニング時にのみ実施した。いくつかの心電図異常が見られたものの、治験責

任医師等により臨床的に意味があると判断されたものはなく、被験者の試験への組み入れを妨げなかった。

1.23.2.3.6.4 身体所見

身体所見の異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、個々の身体検査の異常はいずれも、治験責任医師等により臨床的に意味のあるものと判断されなかった。

1.23.3 結論

本試験は、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3wayクロスオーバー試験により実施し、高齢者を含む健康成人を対象にダリドレキサントを就寝前に単回投与し、投与4時間後の夜間に姿勢安定性、聴覚的覚醒閾値及び認知機能を検討した。

この試験は、米国食品医薬品局（FDA）からの要件を満たすためにアメリカの上市後に実施された。治験実施計画書はFDAにより審査され、コメントを踏まえて実施した。

- 非高齢者及び高齢者にダリドレキサント25 mg、ダリドレキサント50 mg及びプラセボを就寝時に単回投与した。投与4時間後の夜間に行った重心動揺計による重心動揺の評価では、ダリドレキサントとプラセボとの差はわずかであったが、ダリドレキサントの投与量の増加に伴い増加した。ダリドレキサント50 mg投与におけるプラセボに対する最大20%の増加は、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。
- 全被験者の集計で認められた重心動揺の増加は、主に非高齢者において認められ、高齢者ではプラセボと同様であった。
- AATに対して、ダリドレキサント投与による作用は認められなかった。
- 全被験者において、TUGテストは約6～8秒で完了し、ダリドレキサントとプラセボとの差は1秒未満であり、わずかに用量依存的な増加が示されたが、これらの変化は臨床的な意味はないと考えられた。
- VVLTにより即時及び遅延単語再生を評価した結果、ダリドキサント投与により正しく再生された単語の数がプラセボに対してわずかに低下（30単語中1単語以下）したが、用量依存性は認められなかった。遅延単語認知に対するダリドレキサントの作用は認められなかった。VVLTによる即時及び遅延単語再生で認められた、ダリドレキサントとプラセボのわずかな差は、臨床的な意味はないと考えられた。
- 健康な非高齢者及び高齢者にダリドレキサント25 mg及び50 mgを単回投与したとき、既知の安全性プロファイルと同様であり、安全性及び忍容性は良好であった。
- 以上より、ダリドレキサント就寝前投与後、被験者は夜間でも安全に活動できることが示された。

1.24 ID-078-121 試験（モジュール 5.3.4.2.3）

1.24.1 試験方法

治験の標題	重度の閉塞性睡眠時無呼吸患者を対象に夜間の呼吸機能及び睡眠に対するダリドレキサントの作用を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2-way クロスオーバー試験		
実施国	ドイツ		
治験期間	2022 年 7 月 28 日～2023 年 2 月 28 日	臨床試験の相	1
目的	主要目的： • 重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者を対象に、夜間の呼吸機能に対するダリドレキサントの作用を評価する。 探索的目的： • 重度の OSA 患者を対象に、客観的睡眠パラメータに対するダリドレキサントの単回及び反復投与の作用を探索する。 • 重度の OSA 患者を対象に、ダリドレキサントの単回及び反復投与の安全性及び忍容性を評価する。 • 重度の OSA 患者を対象に、ダリドレキサントの翌朝の血漿中濃度を評価する。		
試験デザイン	単一施設、プロスペクティブ、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2-way クロスオーバー、第 1 相試験		
方法	本試験の試験デザインを図 1.24-1 に示した。 スクリーニング： スクリーニング評価は Period 1 の Day 1 の治験薬初回投与の 28～2 日前に実施された。スクリーニングは 3 回の来院から構成された。 • Screening Visit 1［被験者の臨床評価、治験薬初回投与の 28～8 日前（妊娠可能な女性は 28～11 日前）］：被験者はスクリーニング評価のために治験実施施設を訪れ、「睡眠習慣」日誌を受け取り、夜間睡眠ポリグラフ（PSG）を実施する Screening Visit 2 前の連続 5～7 日の就寝時刻及び全就床時間を記入することとした。Screening Visit 1 の評価で選択基準に該当し、かつ除外基準に該当しなかった被験者のみを Screening Visit 2 及び Screening Visit 3 に適格とした。 • Screening Visit 2 及び Screening Visit 3［夜間 PSG スクリーニング、治験薬初回投与の 23～3 日前（Screening Visit 2）及び 2 日前（Screening Visit 3）］：被験者は予定された評価のために治験実施施設を訪れ、適格である場合、8 時間の PSG 記録／パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度（SpO_2）モニタリングのために治験実施施設に一晩滞在した。被験者は翌朝治験実施		

	施設から退院した。 Study periods： 各被験者は 2 つの study period に参加することとした。被験者は一方の study period にダリドレキサント 50 mg（処方 A）、他方の study period にプラセボ（処方 B）を 1 日 1 回 5 日間連続で投与されるものとした。最終的な適格性検査の後、Period 1 の Day 1 に、被験者は 2 つの投与順序（AB 又は BA）の一方に 1：1 の比（1 つの投与につき 10 例）で無作為割付けされた。 いずれの study period も Day 1（治験薬初回投与）の夜から Day 6［期間終了（EOP）と規定］の朝までとした。 両 study period とも、被験者は一晩滞在するために Day 1 及び Day 5 に治験実施施設を訪れた。 Day 1 の夜、就寝時刻（「消灯」）（「睡眠習慣」日誌により規定した被験者の就寝時刻の中央値の前後 1 時間以内とした）の約 30 分前に治験実施施設で治験薬が投与された。PSG 記録及び SpO_2 モニタリングは「消灯」時に開始し、8 時間継続した。PSG 記録の終了時を「点灯」とみなした。 Day 2 の朝、被験者はすべての予定された評価を終えた後、医学的状態に基づいて治験責任医師等の判断により許可された場合に退院した。 Day 2～Day 4 の夜に、被験者は自宅で治験薬の服用を継続した。被験者は、就寝時刻の約 30 分前、かつ夕食から 2 時間後以降に治験薬を服用するよう指示された。被験者は「投与観察」日誌に各治験薬自己投与を記録すること、すなわち、夕食の時間、治験薬服用時刻、就寝時刻、全就床時間、有害事象及び日中の眠気と機能尺度を報告することとした。治験実施施設の職員は Day 3 及び Day 4 に被験者に連絡し、治験薬服用の確認及び有害事象の聞き取りを行った。 Day 5 の夜の投与スケジュール及び要件は Day 1 と同じであった。 Day 6 の朝、被験者はすべての予定された評価を終えた後、医学的状態に基づいて治験責任医師等の判断により許可された場合に退院した。 2 つの study period の間［Period 1 の EOP（Day 6）から Period 2 の治験薬初回投与（Day 1）まで］には 1～2 週間の期間を設けた。 主な中止基準 治験責任医師等が、試験への参加の継続が被験者の最善の利益に反する（すなわち、被験者の安全を脅かす可能性がある）と判断した場合、特に以下のいずれかが発生し、治験薬以外の要因（睡眠中の体位

	等）によって他に説明がつかない場合は、いつでも被験者を試験から早期中止することとした。 • 総睡眠時間（TST）中の非無呼吸時の平均 SpO_2 がベースラインから 5%超（絶対値）低下し、かつ非無呼吸時の平均 SpO_2 が 90%未満 • 非無呼吸時の平均 SpO_2 が連続 5 分を超えて 85%未満 さらに、被験者が以下のような場合、試験を中止することとした： • Period 2 Day 1 及び Day 5 の治験実施施設入院時の尿中薬物スクリーニング及び／又は呼気アルコール検査で陽性 • Period 1 Day 1 の治験薬初回投与後以降、妊娠検査で陽性 • 禁止されている治療を開始する必要がある 試験終了（EOS）： EOS 時の診察は、治験薬最終投与の 1～2 週間後に実施した。 試験後安全性フォローアップ： 治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者に対し、EOS 又は試験中止（EOS 時の診察を実施していない場合）の 30～40 日後に安全性フォローアップのための電話連絡を行い、以下の情報を収集した。 • EOS 又は試験中止時に継続していた有害事象及び重篤な有害事象 • EOS 又は試験中止から 30 日後までに発現した重篤な有害事象 電話による安全性フォローアップ時に、妊娠可能な女性は、EOS 時に提供された市販のキットを使用して自宅で妊娠尿検査を行った。
被験者数	軽度から中等度の OSA 患者を対象とした過去の試験（ID-078-110 試験）に基づき脱落率を 10%と推定し、18 例以上の評価可能な被験者（Per protocol set からの除外に至る治験実施計画書からの逸脱がなく、2 つの study period を完了した被験者）を確保するため、合計 20 例の男性及び女性の被験者を組み入れることとした。 重度の OSA 患者における無呼吸低呼吸指数（AHI）及び SpO_2 の変動については十分に説明されていないため、最初に組み入れられた 15 例を対象にベースラインの AHI 及び SpO_2 の変動について盲検下で評価した後に追加の被験者を組み入れ可能とした（詳細は「統計手法」参照）。 その結果、治験実施計画書に基づき必要な被験者数を再度検討した。最初の 15 例のベースラインの PSG を評価し、仮説を評価するために必要な被験者数は 11 例であることが判明した。そのため、治験実施計画書で許容されているとおり、最初の 16 例を組み入れた時点

	で本試験への被験者の組み入れを終了した。
選択基準	投与開始時に以下の選択基準をすべて満たす被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • 試験手順を実施する前に、被験者が理解できる言語で記載された同意説明文書に署名した者 • スクリーニング時に 18 歳以上の男女 • スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.0～40.0 kg/m^2 の者 • 被験者が理解できる言語で治験責任医師等と良好な意思疎通ができ、試験要件を理解し遵守できる者 • 睡眠障害国際分類（International Classification of Sleep Disorders）による OSA の既往歴があり、専門医により確定診断された者 • OSA 診断の間に重度の OSA と判定され、2 回の夜間 PSG スクリーニング両方で確定診断され、AHI が 30 回／h 以上と規定された者 • OSA の治療に持続陽圧呼吸装置又は歯科装置を必要とする患者は、本試験の無作為化の少なくとも 2 ヵ月前に、これらの装置の使用を開始していないか（装置の必要性が診断されたばかりで、まだ治療が開始されていない）、又は（非遵守のため）中止していなければならない。いずれの場合も、患者は試験期間中にこれらの装置の使用を開始しないこと。 • スクリーニング期間中に記入することとした「睡眠習慣」日誌で報告された日常的な就寝時刻が 21:30～00:30 である者 • スクリーニング期間中に記入することとした「睡眠習慣」日誌で報告された通常の全就床時間が 6～9 時間である者 • 妊娠可能な女性は、Screening Visit 1 の妊娠血清検査結果及び Period 1 Day 1 の治験薬投与前の妊娠尿検査結果が陰性であること。妊娠可能な女性は、継続して（スクリーニング時から全試験期間及び治験薬最終投与から少なくとも 30 日間）かつ適切に、失敗率が年 1%未満の効果の高い避妊法を用いる［経口、膣内、経皮、注射及び／又はインプラントのホルモン（エストロゲンとプロゲステロンの併用又は排卵抑制に関連するプロゲステロン）避妊薬、子宮内避妊器具又はホルモン放出システム、スクリーニングの 6 週以上前の両側卵管閉塞／結紮］、性行為を慎む、又はパートナーの精管切除を行うことに同意すること。ホルモン避妊薬を使用する場合は、治験薬初回投与の 1 ヵ月以上前に開始すること • 妊娠可能でない女性［閉経後（別の医学的理由がなく、12 ヵ月

	連続して月経がないことと規定、卵胞刺激ホルモン検査で確定)、以前に両側卵管切除術、両側卵管卵巣摘除術若しくは子宮摘出術を受けている、又は早発卵巣不全（専門医により確定)、XY 遺伝子型、ターナー症候群又は子宮無形成］
除外基準	投与開始時に以下の除外基準のいずれにも該当しない被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • ダリドレキサント、ダリドレキサントと同じ薬効分類の治療薬、又はその添加剤に過敏であることが明らかな者 • スクリーニング時に仰臥位で 5 分後に測定した 12 誘導心電図（ECG）に臨床的に意味のある異常（本試験で許容される併存疾患により説明可能であるものは除く）が認められる者 • スクリーニング時の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）に臨床的に意味のある異常（本試験で許容される併存疾患により説明可能であるものは除く）が認められる者 • 重大な内科的又は外科的障害の既往歴があり、これらが治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師等が判断した者（虫垂切除術、胆嚢摘出術、ヘルニア切開術及び腎機能障害は許容するが、中等度及び重度の肝機能障害は許容しない） • 投薬レジメンの不遵守、精神疾患、又は睡眠、運動能力若しくは認知能力に影響を与える可能性のある、パーキンソン病、認知症前駆状態、認知症、その他の神経変性障害及び脳卒中を含む神経障害の既往歴など、投与の遵守、被験者の安全、試験実施、又は結果の解釈に影響を与える可能性のある既知の要因又は疾患（不安定な医学的状態、著明な医学的障害、又は急性疾患など）のある者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬投与を伴う臨床試験に参加した者 • スクリーニング前 3 年以内にアルコール依存症又は薬物乱用の既往歴又は臨床的証拠を有する者 • スクリーニング時に 1 日 600 mg 以上の過剰なカフェイン摂取が認められる者（1 杯のコーヒーには約 100 mg、1 杯の茶又はグラス 1 杯のコーラには約 40 mg、1 缶の Red Bull には約 80 mg のカフェインが含まれる） • 夜間に覚醒して喫煙する喫煙者、又は治験実施施設での喫煙制限の遵守に同意しない喫煙者 • スクリーニング時（夜間 PSG スクリーニング来院を含む）及び

	／又は Period 1 Day 1 に尿中薬物スクリーニング及び呼気アルコール検査結果が陽性の者 • スクリーニング時に B 型又は C 型肝炎血清検査結果が陽性の者（ワクチン接種を受けた被験者、過去に肝炎が認められたが回復した被験者を除く） • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス血清検査結果が陽性の者 • スクリーニング時に法的責任能力がない者又は法的責任能力に制限がある若しくは脆弱である者（拘禁されているなど） • 妊娠中又は授乳中の女性 • スクリーニング時に Modified Swiss Narcolepsy Scale の総スコアが 0 未満の者、又はナルコレプシー若しくはカタプレキシーの既往歴を有する者 • スクリーニング時に意図的な自殺念慮（計画性の有無は問わない）が確認された者：コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）lifetime version の自殺念慮の項の質問 4 若しくは 5 に「はい」と回答した、又は C-SSRS lifetime version の自殺行動の項の自殺企図の既往歴を有する者 • スクリーニング前 1 年以内にシフト労働をした、又は試験期間中にシフト労働を予定している者 • スクリーニング前 1 週間以内に 3 つ以上の時間帯にわたる旅行をした、又は試験期間中に 3 つ以上の時間帯にわたる旅行を予定している者 • 慢性閉塞性肺疾患（Global Initiative for Obstructive Lung Disease による）のような臨床的に意味のある他の活動性肺疾患の証拠があると治験責任医師等が判断した者 • OSA のための外科的介入の既往歴を有する者（鼻の手術は除く） • Grade 3 以上の高血圧（英国高血圧学会の分類による）の証拠を有する者：スクリーニング時に仰臥位で 5 分後に測定した収縮期血圧が 180 mmHg 以上、拡張期血圧が 110 mmHg 以上、かつ脈拍が 50～100 bpm の範囲外 • ヘモグロビン A1c が 8%超の糖尿病患者 • Grade 3 以上の心不全（ニューヨーク心臓協会ガイドラインによる）を有する者及び駆出率 45%未満の者 • 2 回の夜間 PSG スクリーニングのいずれか又は両方で臨床的に意味のある異常があると治験責任医師等が判断した者［OSA によらない不眠症、覚醒指数 10 回／h 以上の周期性四肢運動障

	害、レストレスレッグス症候群、概日リズム睡眠障害、急速眼球運動（REM）睡眠行動障害、悪夢障害、夜驚症及び睡眠時遊行症を含む睡眠時随伴症の証拠を含む］ • 覚醒時間中の平均 SpO_2 が 90%未満、又は非無呼吸時の SpO_2（無呼吸又は低呼吸のイベントを除く）が 2 回の夜間 PSG スクリーニング中に連続 5 分を超えて 85%未満の者 • 以前に（治験薬初回投与前 2 週間以内）及び継続して、処方された中枢神経系活性剤及び／又は夜間の休息に影響を及ぼす可能性のある利尿剤及び／又は中等度から強度のチトクローム P450 3A4 阻害剤若しくは誘導剤による治療を受けている者 • 治験薬初回投与前 2 週間以内に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）ワクチン接種を受けているか、安全性フォローアップの電話連絡までに SARS-CoV-2 ワクチン接種を予定している、又は SARS-CoV-2 に感染中（スクリーニング時に PCR 検査で陽性）の者 • 治験実施に直接関わる治験責任医師等、リサーチアシスタント、薬剤師、治験コーディネーター、治験実施施設の他のスタッフ若しくは治験依頼者である者又はその血縁者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント（処方 A）は、フィルムコーティング錠（力価 50 mg）を就寝時刻の約 30 分前、かつ夕食から 2 時間後以降に経口投与された。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	プラセボ（処方 B）は、ダリドレキサントと外観同一の錠剤として、ダリドレキサントと同じ条件下で投与された。
評価基準	薬力学 主要評価項目： 反復投与後（Night 5）の TST 中の AHI の処方間（ダリドレキサントとプラセボ）の差とした。 AHI は TST 中の無呼吸（10 秒以上の呼吸停止）及び低呼吸（イベント前のベースラインからの 30%以上のピークシグナルの低下が 10 秒以上継続し、イベント前のベースラインからの 3%以上の SpO_2 の低下を伴う状態及び／又は覚醒関連イベント）の総数であり、TST（単位：分）で除して 60 を乗じた。 副次的評価項目： 反復投与後（Night 5）の TST 中の SpO_2 の処方間（ダリドレキサントとプラセボ）の差とした。 探索的評価項目： ダリドレキサント単回投与後（Night 1）及び反復投与後

	（Night 5）の以下の評価項目の処方間（ダリドレキサントとプラセボ）の差とした： • 無呼吸／低呼吸に関する評価項目： – TST 中（単回投与後のみ）及び異なる夜間フェーズ＜非急速眼球運動（non-REM）［睡眠段階 1（N1）、睡眠段階 2（N2）及び睡眠段階 3（N3）を含む］及び REM＞中の AHI • SpO_2 に関する評価項目： – TST 中、non-REM 中及び REM 中の酸素飽和度低下指数［ODI、睡眠中 1 時間あたりの酸素飽和度低下の回数の平均値（酸素飽和度の平均値が直近の 120 秒以内に 10 秒以上連続して 3%以上低下と規定）］ • 睡眠に関する評価項目 – TST、non-REM（N1、N2 及び N3 を含む）及び REM の持続時間 – 持続入眠潜時（LPS）、中途覚醒時間（WASO）及び睡眠効率の指標（SEI） • 日中の機能： – 視覚的アナログ尺度（VAS）で評価した朝（睡眠の質及び深さ、morning sleepiness）及び夜（daytime alertness 及び毎日の機能能力）のベースライン（スクリーニング時）から両 study period の EOP までの変化量 – エプワース眠気尺度（ESS）のベースライン（スクリーニング時）から両 study period の EOP までの変化量 薬物動態： Day 2 及び Day 6 の朝に、投与 9 時間後の血漿中ダリドレキサント濃度を評価した。 安全性： • 各 study period の治験薬初回投与から最終投与の 1 週間後までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） • 各 study period の治験薬初回投与から最終投与の 1 週間後までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • バイタルサイン（仰臥位血圧及び脈拍数）のベースラインから EOS までの変化量 • 臨床検査値のベースラインから EOS までの変化量 • ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔及び Fridericia 式で補正した QT 間隔）のベースラインから EOS までの変化量

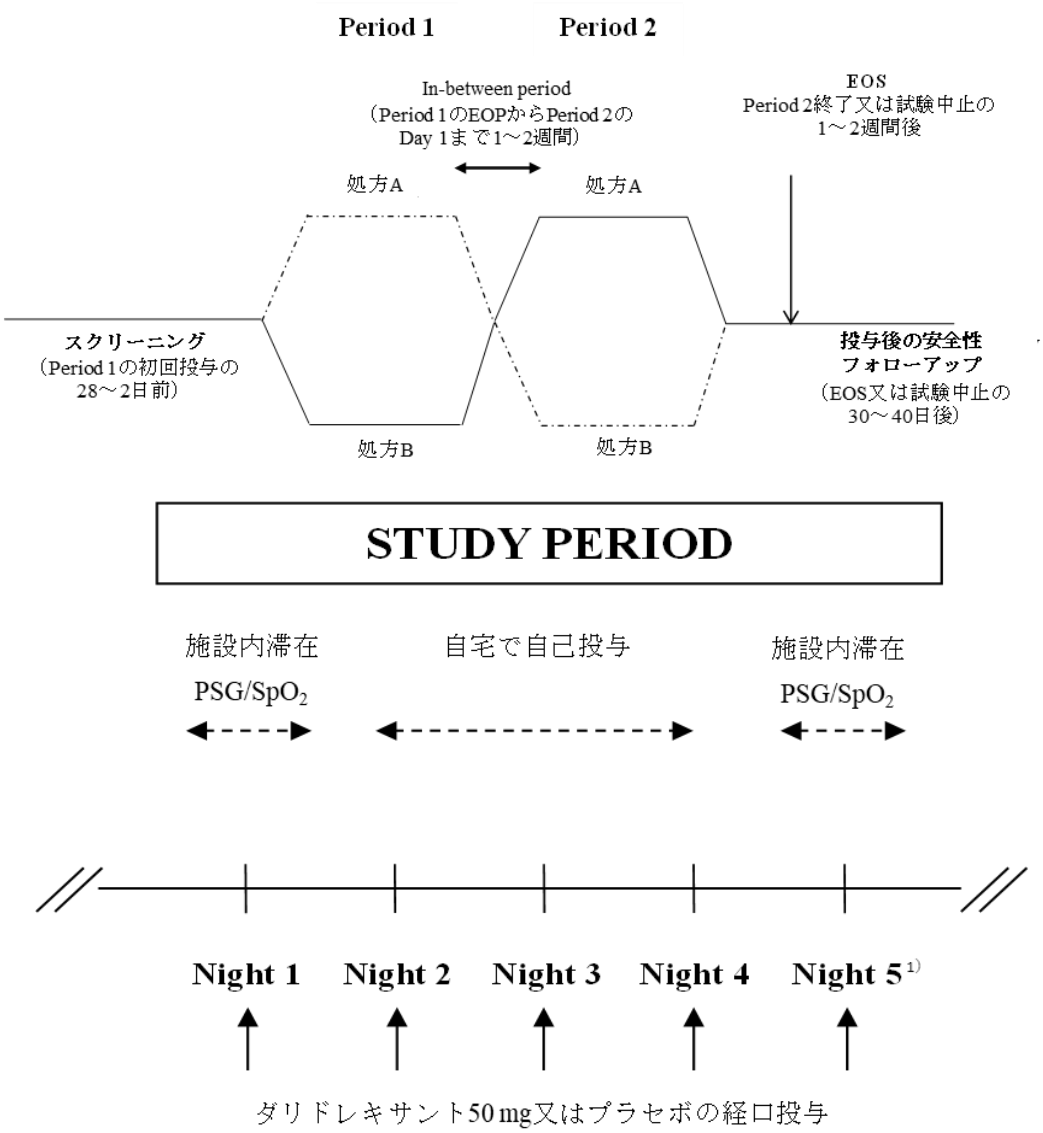
症例数の設定根拠	主要評価項目については、個々の処方間差の標準偏差（SD）を 12.0 回／h、真の平均値の差を 2.38 回／h［軽度から中等度の OSA 患者を対象とした過去の試験（ID-078-110 試験）の感度分析に基づく］、重度の OSA 患者におけるダリドレキサント 50 mg の反復投与が AHI に及ぼす臨床的に意味のある効果の閾値を 10 回／h と仮定すると、検出力 80%を達成するために必要な被験者数は合計 17 例であった。 治験薬投与の早期中止の可能性などによるデータ欠損による検出力の低下を補うため、また両群の被験者数を同じにするため、各投与順序で 10 例ずつ、合計 20 例の被験者を無作為に割付けた。 副次的評価項目については、個々の処方間差の SD を 1.05%、軽度から中等度の OSA 患者を対象とした過去の試験（ID-078-110 試験）における解析に基づく真の平均値の差を 0.16%、重度の OSA 患者におけるダリドレキサント 50 mg の反復投与が SpO_2 に及ぼす臨床的に意味のある効果の閾値を–2%と仮定すると、17 例の被験者で得られた検出力は 99.9%である。 重度の OSA 患者では AHI 及び SpO_2 の変動が十分に説明されていないため、治験実施計画書で計画されたように、最初の 15 例の組み入れ後に被験者数の再評価が行われた。その結果、最終的な被験者数は 11 例となり、治験実施計画書の計画どおり、16 例が組み入れられた。治験実施計画書に記載された評価に基づき、Screening Visit 2 及び Screening Visit 3 の差の SD は AHI で 9.44 であり、11 例の被験者での検出力は 80.1%となった。
統計手法	解析対象集団： 以下の 3 つの解析対象集団を規定した。 • All-treated set： この解析対象集団には、無作為割付けされ治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者（すなわち少なくとも Period 1 の Day 1 に治験薬投与を受けた被験者）を含めた。 All-treated set は主要評価項目、副次的評価項目、探索的評価項目（intent-to-treat）、人口統計学的及びベースラインの特性、並びに安全性パラメータの解析に使用した。 • Per protocol set： この解析対象集団には、All-treated set のうち、両 study period を完了し、主要評価項目の評価に影響する可能性のある治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者を含めた。 Per protocol set は試験の早期中止又は評価不能データがある場合の反復投与後の主要評価項目及び副次的評価項目の感度分析

	に使用した。 • Pharmacokinetic set： この解析対象集団には、All-treated set のうち、ダリドレキサント投与を（無作為割付けにより Period 1 又は Period 2 に）1 回以上受けたすべての被験者を含めた。 Pharmacokinetic set は薬物動態の評価項目の解析に使用した。 主要評価項目： 主要評価項目は反復投与後（Night 5）の TST 中の AHI の処方間（ダリドレキサントとプラセボ）の差とした。 副次的評価項目： 副次的評価項目は反復投与後（Night 5）の TST 中の SpO_2 の処方間（ダリドレキサントとプラセボ）の差とした。 帰無仮説及び対立仮説： 主要評価項目 軽度から中等度の OSA 患者又は OSA を有さない者と比較して、AHI が 40 回／h 以上の患者では心疾患による突然死の相対リスクが増加することが報告されていることから、ダリドレキサント 50 mg の反復投与による AHI の平均値の 10 回／h の増加は、重度の OSA 患者（すなわち AHI が 30 回／h 以上の患者）において臨床的に意味があると考えられる変化量の最小値である。 したがって、主要評価項目の帰無仮説は、重度の OSA 患者において、ダリドレキサント 50 mg の反復投与により TST 中の AHI が臨床的に意味のある増加を示すこととした。 対立仮説は、重度の OSA 患者において、ダリドレキサント 50 mg の反復投与は TST 中の AHI に臨床的に意味のある増加をもたらさないこととした。 副次的評価項目 重度の OSA 患者における SpO_2 は約 91～94%であり、肥満を合併する OSA 患者では更に低い可能性が知られていることから、ダリドレキサント 50 mg の反復投与後の平均 SpO_2 の 2%の低下は、重度の OSA 患者において臨床的に意味があると考えられる変化量の最小値である。すなわち、SpO_2 の 2%低下により低酸素血症（$SpO_2 < 90\%$）に至る可能性がある。 したがって、副次的評価項目の帰無仮説は、重度の OSA 患者において、ダリドレキサント 50 mg の反復投与により TST 中の SpO_2 に臨床的に意味のある低下が生じることとした。 対立仮説は、重度の OSA 患者において、ダリドレキサント 50 mg

	の反復投与は TST 中の SpO_2 に臨床的に意味のある低下をもたらさないこととした。 Type I 過誤及び Type II 過誤、検出力： 主要評価項目及び副次的評価項目について、Type I 過誤は片側 5%とした。主要評価項目及び副次的評価項目について、5%の Type I 過誤を保証するために階層的検定手順を使用した。 Type II 過誤は 20%とし、各評価項目の検出力は 80%となった。 統計手法： • 個々の被験者の薬力学データ（主要評価項目、副次的評価項目、探索的評価項目）及び処方間差（ダリドレキサント – プラセボ）を、投与、投与期間（単回投与及び反復投与)、状態［TST、覚醒、non-REM（N1、N2 及び N3 を含む)、REM、PSG 記録の時間など］又はタイプ（無呼吸、低呼吸、覚醒の持続期間の平均値及び最大値、自発、呼吸、動きによる覚醒など）及び被験者別に記載した。個々の値は、算術平均及び最小二乗平均、最小値、中央値、最大値、SD、標準誤差、95%信頼区間（CI）を用いて要約した。 • 主要及び副次的評価項目に対するダリドレキサントの作用は、処方間差（ダリドレキサント – プラセボ）の最小二乗平均及び処方間差と臨床的に意味のある閾値である 10 回／h（主要評価項目）又は–2%（副次的評価項目）との差の 90% CI（両側）で示した。 • 薬力学の主要評価項目： 反復投与後（Night 5）の個々の被験者の AHI は、2-way クロスオーバー試験に適切な線形混合効果モデルを用いて評価した。モデルには、投与、投与期間、治験実施施設（施設が複数ある場合）及びベースラインを固定効果、被験者をランダム効果として含めた。帰無仮説の検定には、TST 中の AHI の Night 5 における処方間差（ダリドレキサント – プラセボ）の最小二乗平均の片側 95% CI（両側 90% CI に相当）を用いた。処方間差の片側 95% CI の上限が 10 回／h 以下の場合、帰無仮説は棄却された。解析には All-treated set を用いた。 • 薬力学の副次的評価項目： 反復投与後（Night 5）の個々の被験者の SpO_2 は、主要評価項目と同様に線形混合効果モデルを用いて評価した。帰無仮説の検定には、TST 中の SpO_2 の Night 5 における処方間差（ダリド

	キサントープラセボ）の最小二乗平均の片側 95% CI（両側 90% CI に相当）を用いた。処方間差の片側 95% CI の下限が–2%以上の場合、帰無仮説は棄却された。解析には All-treated set を用いた。 • 試験の早期中止又は評価不能データが発生した場合、主要評価項目及び副次的評価項目について Per protocol set を用いた解析も実施した（感度分析）。 • 薬力学の探索的評価項目： 各評価項目の個々の被験者の値は、主要評価項目と同様に線形混合効果モデルを用いて評価した。 • 薬物動態 – 投与後の血漿中濃度は、被験者別及び study day 別に、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、標準誤差及び平均値の両側 95% CI を用いて要約した。 • 安全性及び忍容性 安全性及び忍容性のデータ、すなわち臨床検査値、ECG パラメータ、バイタルサイン及び有害事象は、被験者別及び投与別に表に記載し、投与別に記述的に要約した。

図 1.24-1. 試験デザイン（ID-078-121 試験）



1) EOP は Day 6 の朝とした。
処方 A：ダリドレキサント 50 mg が投与された期間、処方 B：プラセボが投与された期間
EOP：期間終了、EOS：試験終了、PSG：睡眠ポリグラフ、
SpO_2：パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 9-1 改変

1.24.2 試験の結果

1.24.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.24.2.1.1 被験者の内訳

合計 16 例の被験者が本試験に組み入れられ、処方 AB 又は処方 BA（各 8 例）に無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。16 例全例が試験を完了した（表 1.24-1）。

試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.24-1. 被験者の内訳（ID-078-121 試験）

	All-treated set N = 16
	n (%)
治験薬投与を 1 回以上受けた被験者	16 (100)
試験を完了した被験者	16 (100)
試験を中止した被験者	0

%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Table 10-1 改変

1.24.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

すべての被験者が選択基準及び除外基準の要件を満たした。

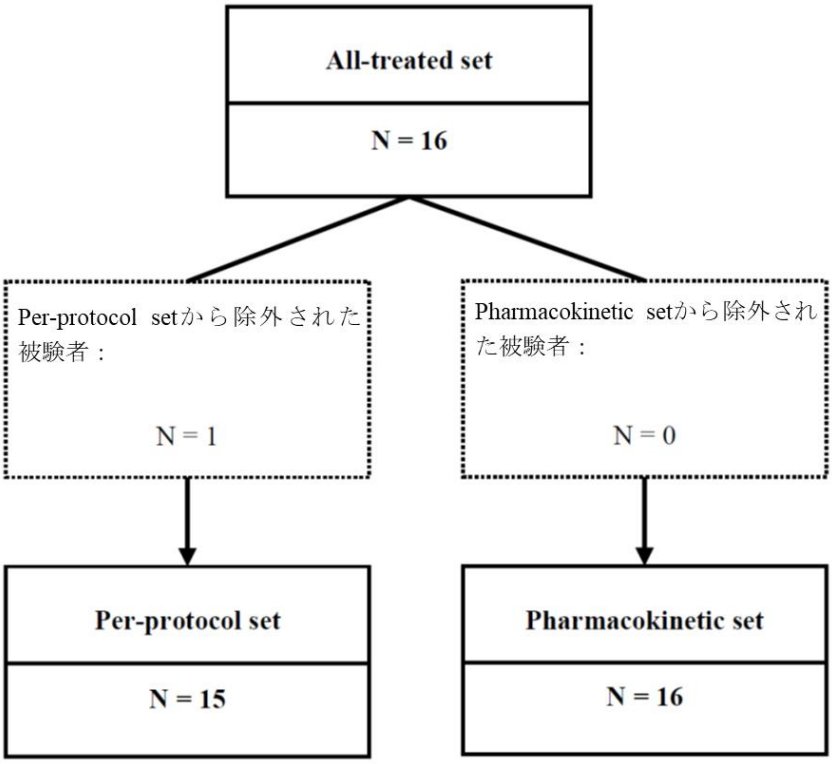
試験期間中、重要な治験実施計画書からの逸脱が 1 件認められた。被験者[redacted] は Period 1 の Night 5 に参加せず、また、すべての来院時に治験薬投与を受けなかった。そのため、当該被験者は Per protocol set から除外された（図 1.24-2）。

試験結果に影響を及ぼさないと判断された軽微な逸脱は、スクリーニング又は EOS での絶食未実施、薬物動態評価用の検体採取時期の逸脱、VAS の回答の記入漏れなどであった。

被験者[redacted] では誤ってスクリーニング時の臨床検査でグルコースの測定が行われず、再検査は実施されなかった（ヘモグロビン A1c は正常であった）。

被験者[redacted] では静脈へのアクセス不良のため EOS での血液生化学的検査が実施されなかった。

図 1.24-2. 解析対象集団（ID-078-121 試験）



N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 10-1 改変

1.24.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

All-treated set の被験者の人口統計学的特性を全体及び投与順序別に表 1.24-2 に示した。

All-treated set（N = 16）では 1 例（6.3%）が女性、15 例（93.8%）が男性であった。すべての被験者が白人であり、年齢の平均値（範囲）は 63.1（49～78）歳、BMI の平均値（範囲）は 30.7（21.3～36.9） kg/m^2 であった。

ベースライン時の TST 中の AHI の平均値（範囲）は 51.2（30.8～82.2）回／h であった。

人口統計学的特性は、投与順序処方 AB と処方 BA で類似していた。本試験に組み入れられた唯一の女性被験者の投与順序は処方 BA であった。

人口統計学的特性は All-treated set（N = 16）と Per protocol set（N = 15）で類似していた。

表 1.24-2. 人口統計学的及びベースラインの特性（ID-078-121 試験、All-treated set）

特性		統計量	投与順序 処方 AB N = 8	投与順序 処方 BA N = 8	全体 N = 16
性別	女性	n (%)	0	1 (12.5)	1 (6.3)
	男性	n (%)	8 (100)	7 (87.5)	15 (93.8)
人種	白人	n (%)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
年齢 (歳)		平均値 (SD)	59.9 (11.15)	66.3 (7.63)	63.1 (9.80)
		範囲	49, 78	56, 77	49, 78
体重 (kg)		平均値 (SD)	101.5 (11.4)	89.2 (19.6)	95.4 (16.8)
		範囲	91.1, 127.0	50.5, 116.0	50.5, 127.0
身長 (cm)		平均値 (SD)	179 (9.40)	172 (9.44)	176 (9.80)
		範囲	165, 193	154, 184	154, 193
BMI (kg/m^2)		平均値 (SD)	31.6 (2.58)	29.8 (5.20)	30.7 (4.07)
		範囲	28.6, 35.2	21.3, 36.9	21.3, 36.9

算術平均を示した。
処方 A：ダリドレキサント 50 mg、処方 B：プラセボ
%：被験者の割合、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 5.3.4.2.3 Table 10-2 改変

1.24.2.1.4 既往症及び合併症

全被験者がベースライン時に重度の OSA とは別の慢性疾患を呈していた。最もよく認められたのは高血圧、高コレステロール血症及び糖尿病であった。それらはいずれも除外基準として規定されたものではなかった。

1.24.2.1.5 前治療及び併用薬

前治療薬（終了日が治験薬初回投与前）は報告されなかった。

治験薬初回投与時に継続していた併用薬はすべて、各被験者の継続中の合併症の治療のために用いられた。

1.24.2.2 薬力学

1.24.2.2.1 服薬遵守の評価

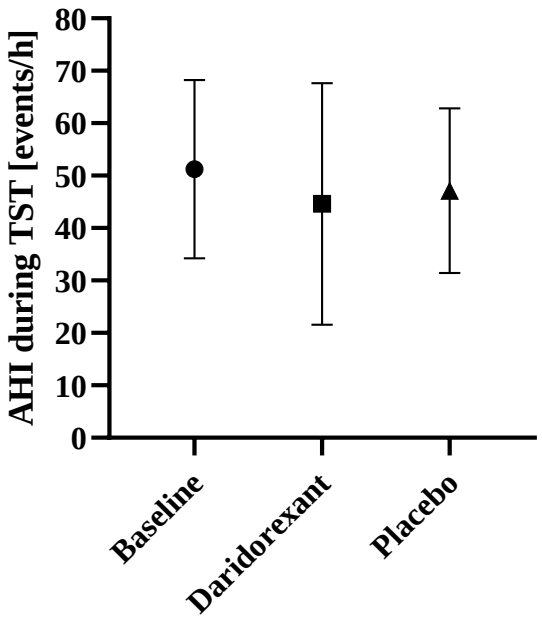
治験責任医師等又はその代理人が治験実施施設での治験薬投与を確認し、投与状況を電子症例報告書に記録した。なお、自宅での治験薬投与は被験者が「投与観察」日誌にて報告した。試験中に得られた血漿中ダリドレキサントの測定により、コンプライアンスが確認された。

1.24.2.2.2 薬力学の結果

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

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中の AHI の平均値（SD）を図 1.24-3 に示した。

図 1.24-3. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 中の AHI の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



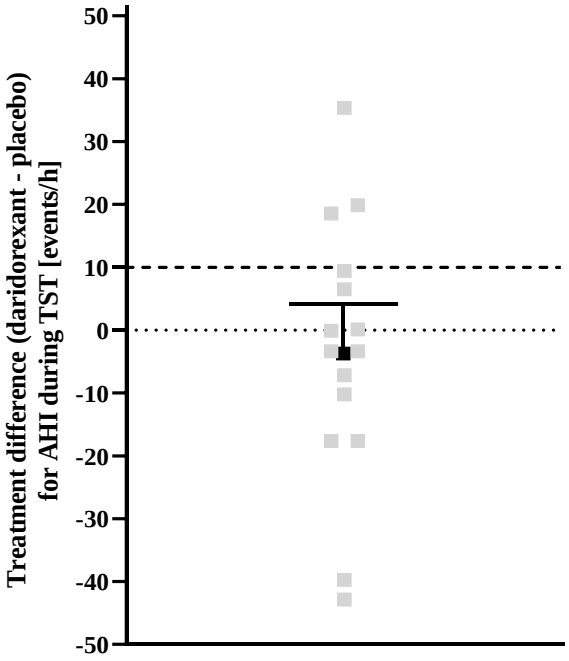
AHI：無呼吸低呼吸指数、Draridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-1

TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を図 1.24-4 及び表 1.24-3（All-treated set）並びに表 1.24-4（Per protocol set）に示した。

All-treated set では、TST 中の AHI にダリドレキサント 50 mg 反復投与［最小二乗平均（95% CI）：44.16（37.41～50.92）回／h］によるプラセボ［最小二乗平均（95% CI）：47.90（40.92～54.89）回／h］との差は認められなかった（表 1.24-3）。

All-treated set では、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）の片側 95% CI の上限（平均値）は 4.23（–3.74）回／h であり、これは臨床的に意味のある影響を検出するための最小閾値と規定された処方間差 10 回／h を下回っていた。また、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は閾値を統計学的に有意に下回り、p = 0.0046 であった（表 1.24-3 及び図 1.24-4）。

図 1.24-4. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 中の AHI の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサント－プラセボ）及び処方間差の平均値（片側 95% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



－－－－－：臨床的に意味のある影響を検出するための最小閾値と規定された処方間差 10 回／h
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、
TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-2

表 1.24-3. TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-121 試験、All-treated set）

				All-treated set N = 16	
パラメータ（単位）	投与法	処方	n／欠測例数	統計量	
TST 中の AHI (回／h)	反復投与 (Night 5)	A	16/0	LS Mean (95% CI)	44.16 (37.41, 50.92)
		B	15/1	LS Mean (95% CI)	47.90 (40.92, 54.89)
		A – B		LS Mean の差	–3.74 (≤ 4.23)
				(片側 95% CI)	
				p 値	0.0046

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、
n：入手可能なデータを有する被験者数、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Table 11-1 改変

Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であり、片側 95% CI の上限（平均値）は 3.24（–4.81）回／h であった（表 1.24-4）。

表 1.24-4. TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-121 試験、Per protocol set）

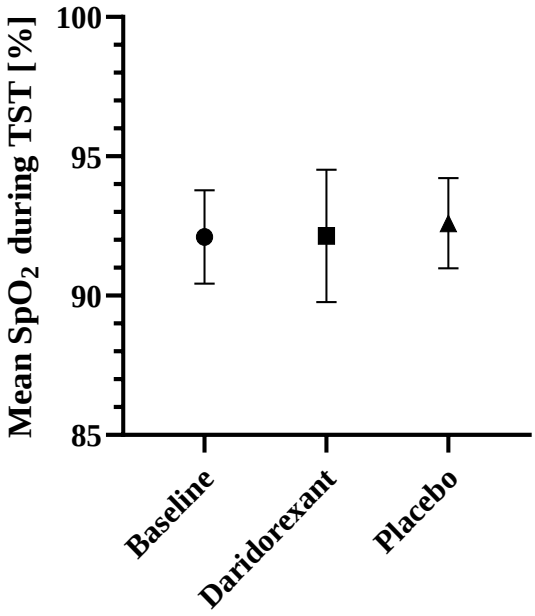
				Per protocol set N = 15	
パラメータ（単位）	投与法	処方	n／欠測例数	統計量	
TST 中の AHI (回／h)	反復投与 (Night 5)	A	15/0	LS Mean (95% CI)	42.64 (35.68, 49.59)
		B	15/0	LS Mean (95% CI)	47.45 (40.50, 54.41)
		A – B		LS Mean の差	-4.81 (≤ 3.24)
				(片側 95% CI)	
				p 値	0.0033

処方 A：ダリドレキサント 50 mg 反復投与、処方 B：プラセボ
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、
n：入手可能なデータを有する被験者数、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Table 11-2 改変

1.24.2.2.2.2 副次的評価項目：TST 中の SpO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中の平均 SpO_2 の平均値（SD）を図 1.24-5 に示した。

図 1.24-5. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 中の平均 SpO_2 の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、SD：標準偏差、

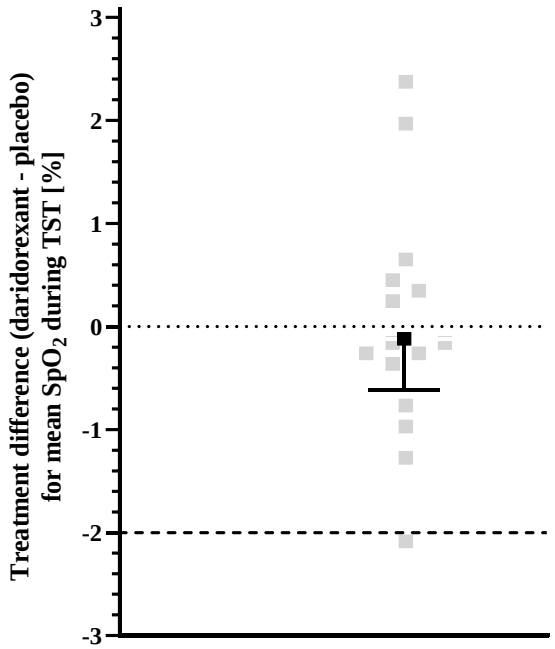
SpO_2：パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-36

TST 中の平均 SpO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を図 1.24-6、表 1.24-5 及び表 1.24-6 に示した。

All-treated set では、TST 中の平均 SpO_2 にダリドレキサント 50 mg 反復投与［最小二乗平均（95% CI）：92.25（91.64～92.85）%］によるプラセボ［最小二乗平均（95% CI）：92.37（91.75～92.99）%］との差は認められなかった（表 1.24-5）。

All-treated set では、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）の片側 95% CI の下限（平均値）は–0.62（–0.12）%であり（表 1.24-5 及び図 1.24-6）、これは臨床的に意味のある影響を検出するための最小閾値と規定された処方間差–2%を上回っていた。また、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は閾値を統計学的に有意に上回り、$p < 0.0001$ であった。

図 1.24-6. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 中の平均 SpO_2 の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（片側 95% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、
SpO_2：パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-37

表 1.24-5. TST 中の平均 SpO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-121 試験、All-treated set）

			All-treated set N = 16		
パラメータ（単位）	投与法	処方	n／欠測例数	統計量	
TST 中の平均 SpO_2 (%)	反復投与（Night 5）	A	16/0	LS Mean (95% CI)	92.25 (91.64, 92.85)
		B	15/1	LS Mean (95% CI)	92.37 (91.75, 92.99)
		A – B		LS Mean の差	–0.12 (≥ –0.62)
				(片側 95% CI)	
				p 値	p < 0.0001

処方 A：ダリドレキサント 50 mg、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean ：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：入手可能なデータを有する被験者数、SpO_2：パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Table 11-3 改変

Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であり、片側 95% CI の下限（平均値）は – 0.49%（–0.02）であった（表 1.24-6）。

表 1.24-6. TST 中の平均 SpO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響（ID-078-121 試験、Per protocol set）

			Per protocol set N = 15		
パラメータ（単位）	投与法	処方	n／欠測例数	統計量	
TST 中の平均 SpO_2 (%)	反復投与（Night 5）	A	15/0	LS Mean (95% CI)	92.56 (92.07, 93.04)
		B	15/0	LS Mean (95% CI)	92.58 (92.10, 93.07)
		A – B		LS Mean の差	–0.02 (≥ –0.49)
				(片側 95% CI)	
				p 値	p < 0.0001

処方 A：ダリドレキサント 50 mg、処方 B：プラセボ
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、n：入手可能なデータを有する被験者、SpO_2：パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Table 11-4 改変

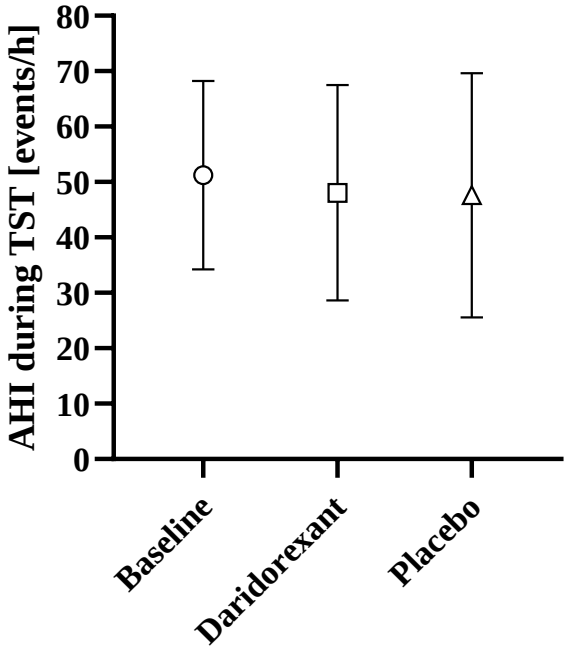
1.24.2.2.2.3 探索的評価項目

1.24.2.2.2.3.1 無呼吸／低呼吸に関する評価項目

1.24.2.2.2.3.1.1 TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の TST 中の AHI の平均値（SD）を図 1.24-7 に示した。

図 1.24-7. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の TST 中の AHI の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

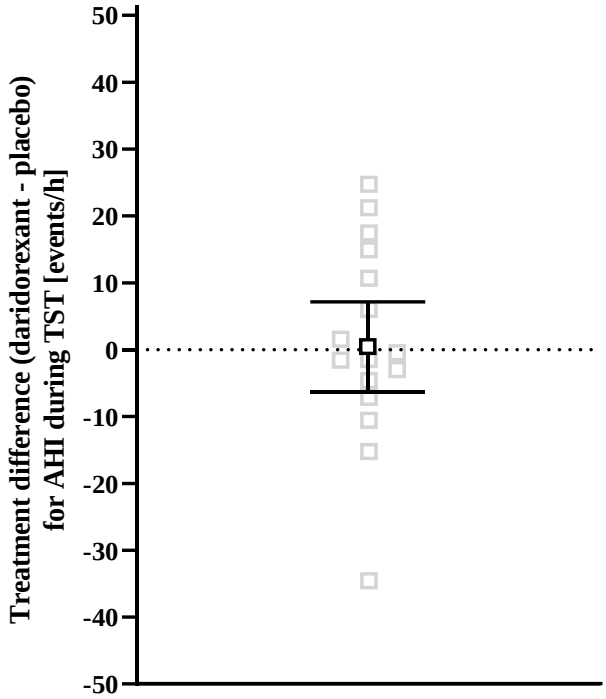


AHI：無呼吸低呼吸指数、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、
N1：睡眠段階 1、 N2：睡眠段階 2、 N3：睡眠段階 3、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-3

TST 中の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を図 1.24-8 に示した。

All-treated set では、TST 中の AHI にダリドレキサント 50 mg 単回投与によるプラセボとの差は認められず、90% CI（平均値）は–6.25～7.17（0.46）回／h であった。

図 1.24-8. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の TST 中の AHI の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



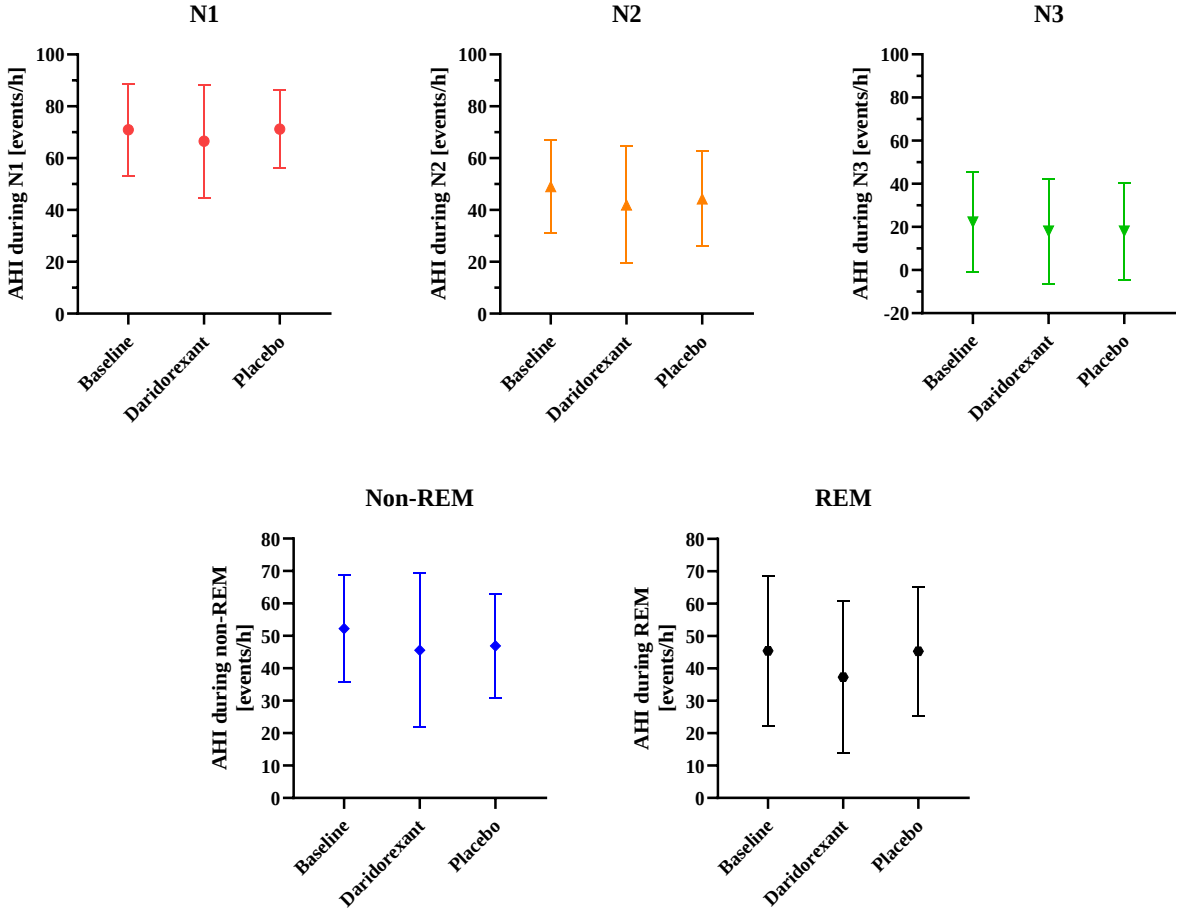
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-4

Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であった。

1.24.2.2.2.3.1.2 non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI の平均値（SD）を図 1.24-9 に示した。

図 1.24-9. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

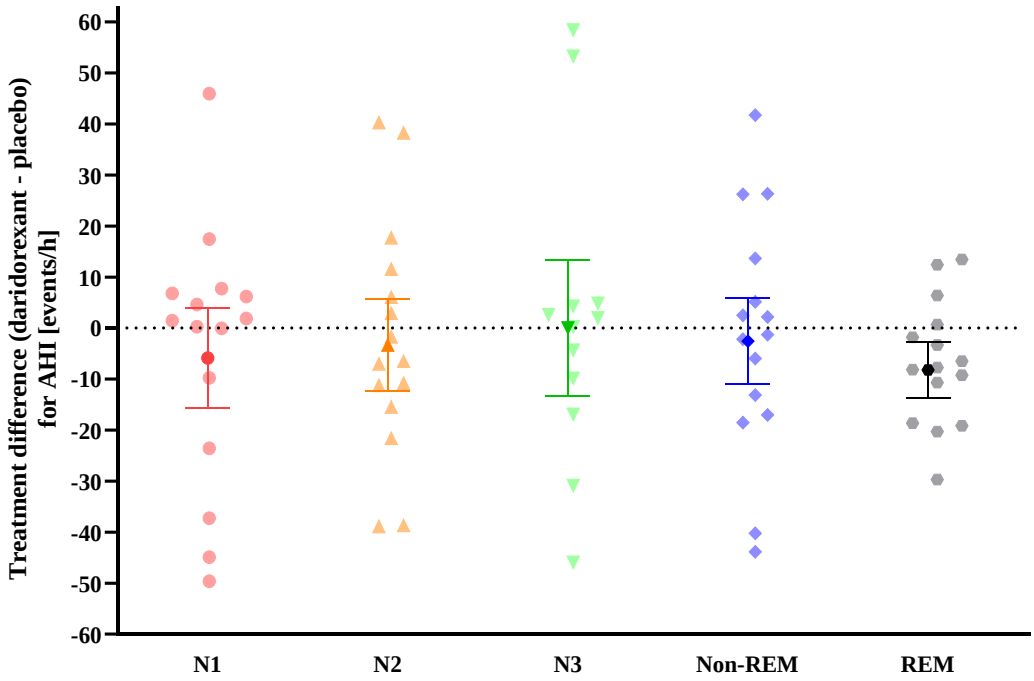


AHI：無呼吸低呼吸指数、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、N1：睡眠段階 1、N2：睡眠段階 2、N3：睡眠段階 3、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-5

non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を図 1.24-10 に示した。

All-treated set では、non-REM 中 N1～N3 の AHI にダリドレキサント 50 mg 反復投与によるプラセボとの差（ダリドレキサントープラセボ）は認められず、90% CI（平均値）はそれぞれ–15.74～4.00（–5.87）回／h、–12.27～5.60（–3.34）回／h 及び–13.35～13.43（0.04）回／h であった。その結果、non-REM 中も処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められず、90% CI（平均値）は–11.02～5.84（–2.59）回／h であった。各睡眠期中の AHI に大きなばらつきが認められた。REM 中では、プラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 反復投与後に AHI の減少が認められ、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）の 90% CI（平均値）は–13.69～–2.73（–8.21）回／h であった。

図 1.24-10. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



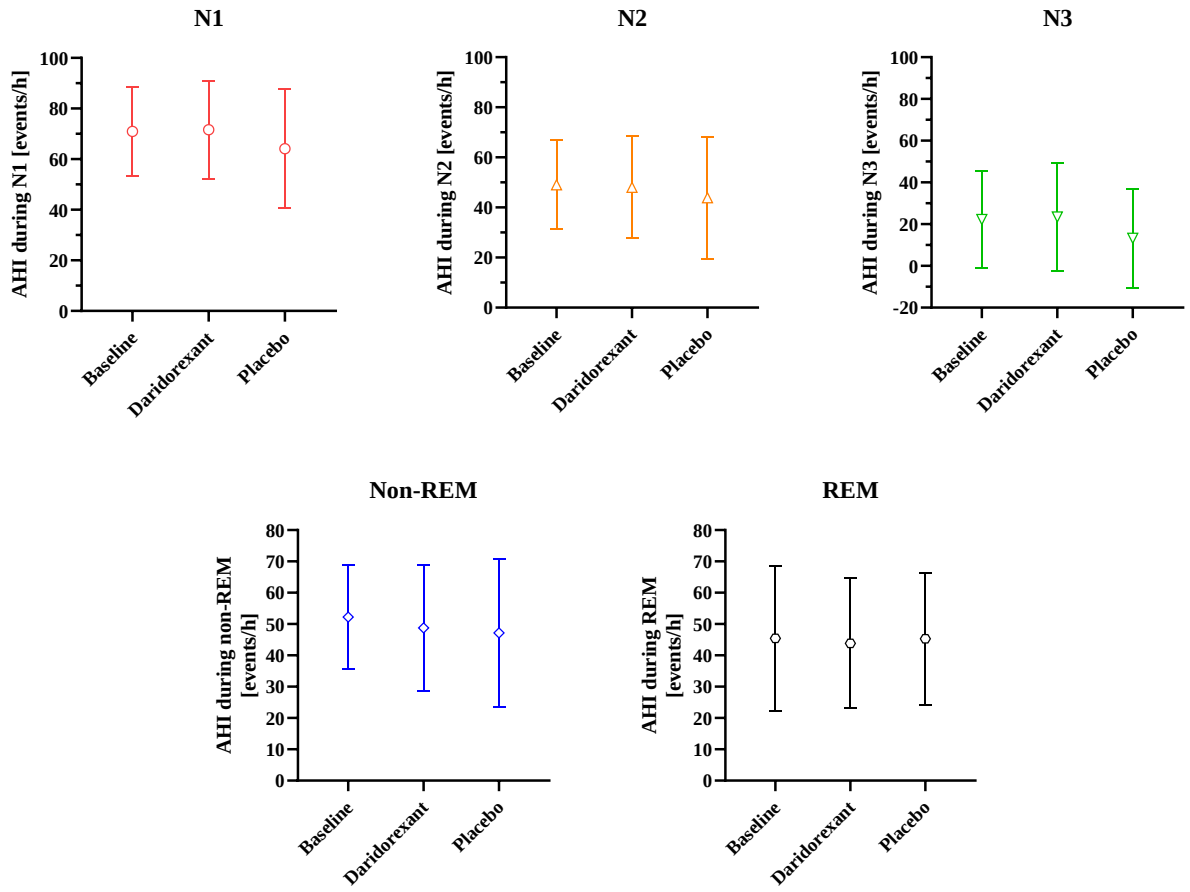
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、N1：睡眠段階 1、N2：睡眠段階 2、N3：睡眠段階 3、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-6

Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であった。

1.24.2.2.2.3.1.3 non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI の平均値（SD）を図 1.24-11 に示した。

図 1.24-11. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

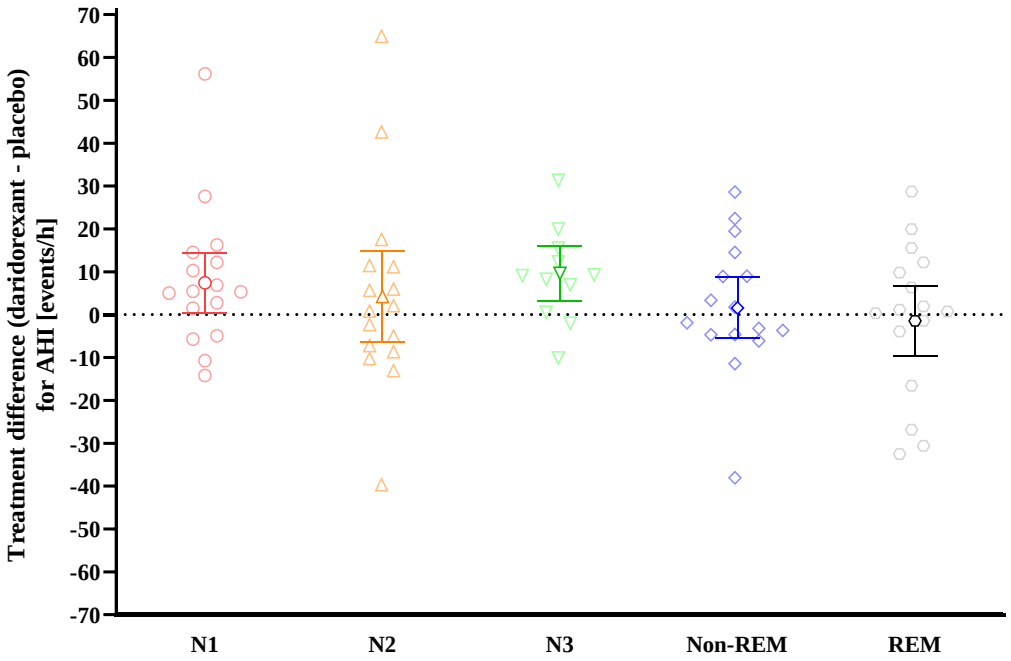


AHI：無呼吸低呼吸指数、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、N1：睡眠段階 1、N2：睡眠段階 2、N3：睡眠段階 3、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-7

non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を図 1.24-12 に示した。

All-treated set では、non-REM 中 N1 及び N3 の AHI はプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 単回投与後にわずかに増加し、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）の 90% CI（平均値）はそれぞれ 0.49～14.42（7.46）回／h 及び 3.16～16.09（9.62）回／h であった（図 1.24-12）。一方、non-REM 中 N2 には処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められなかった［90% CI（平均値）：–6.40～14.83（4.21）回／h］（図 1.24-12）。その結果、non-REM 中でも処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められなかった［90% CI（平均値）：–5.50～8.70（1.60）回／h］。REM 中では、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められなかった［90% CI（平均値）：–9.55～6.62（–1.46）回／h］（図 1.24-12）。

図 1.24-12. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の AHI の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



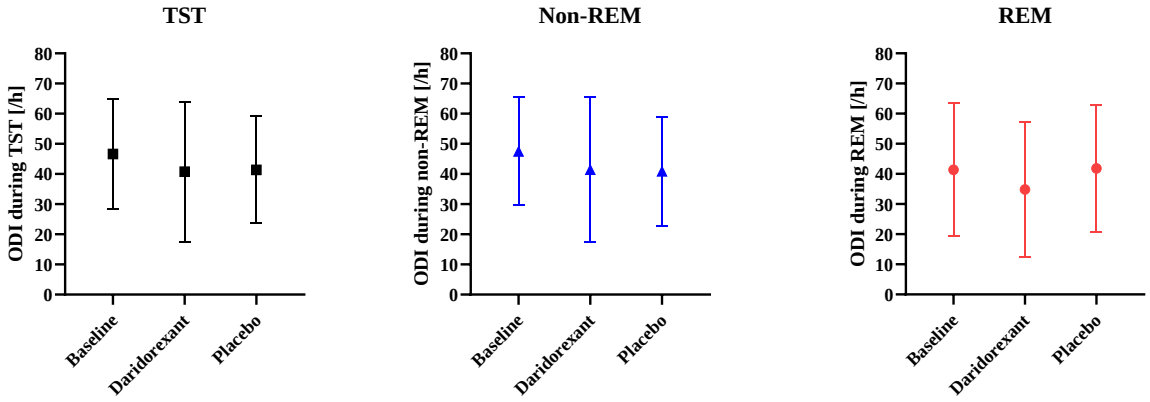
AHI：無呼吸低呼吸指数、CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、N1：睡眠段階 1、N2：睡眠段階 2、N3：睡眠段階 3、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-8

Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であった。

1.24.2.2.2.3.1.4 TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI の平均値（SD）を図 1.24-13 に示した。

図 1.24-13. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

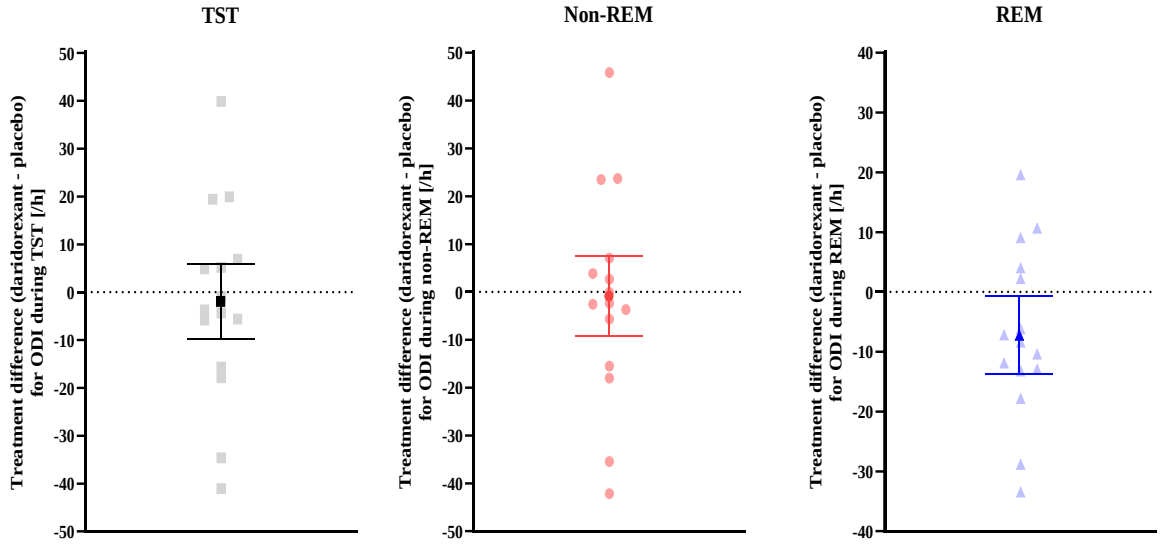


Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、non-REM：非急速眼球運動、
ODI：酸素飽和度低下指数、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-9

TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を図 1.24-14 に示した。

All-treated set では、TST 中及び non-REM 中の ODI にダリドレキサント 50 mg 反復投与によるプラセボとの差（ダリドレキサントープラセボ）は認められず、90% CI（平均値）はそれぞれ –9.77～5.91（–1.93）回／h 及び–9.18～7.44（–0.87）回／h であった（図 1.24-14）。REM 中では、プラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 反復投与後に ODI の減少が認められ、処方間差（ダリドレキサントープラセボ）の 90% CI（平均値）は–13.80～–0.70（–7.25）回／h であった（図 1.24-14）。

図 1.24-14. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



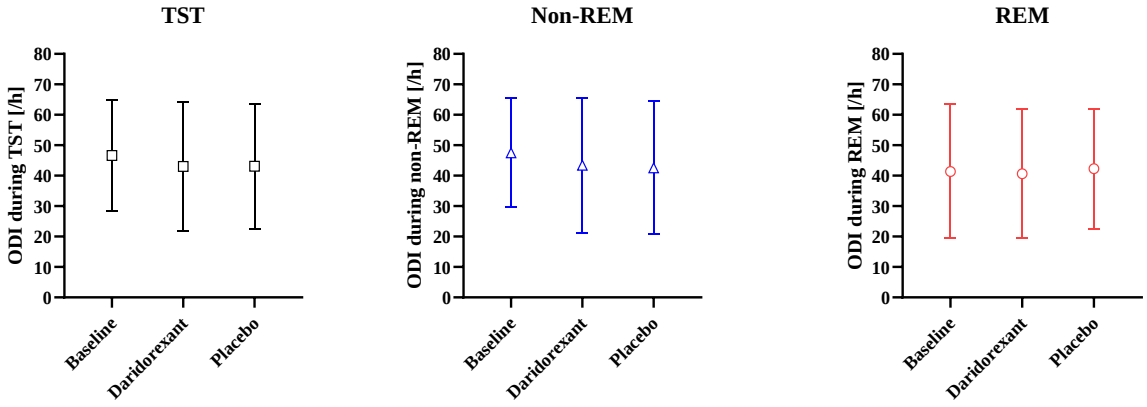
CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、non-REM：非急速眼球運動、ODI：酸素飽和度低下指数、REM：急速眼球運動、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-10

Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であった。

1.24.2.2.2.3.1.5 TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI の平均値（SD）を図 1.24-15 に示した。

図 1.24-15. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

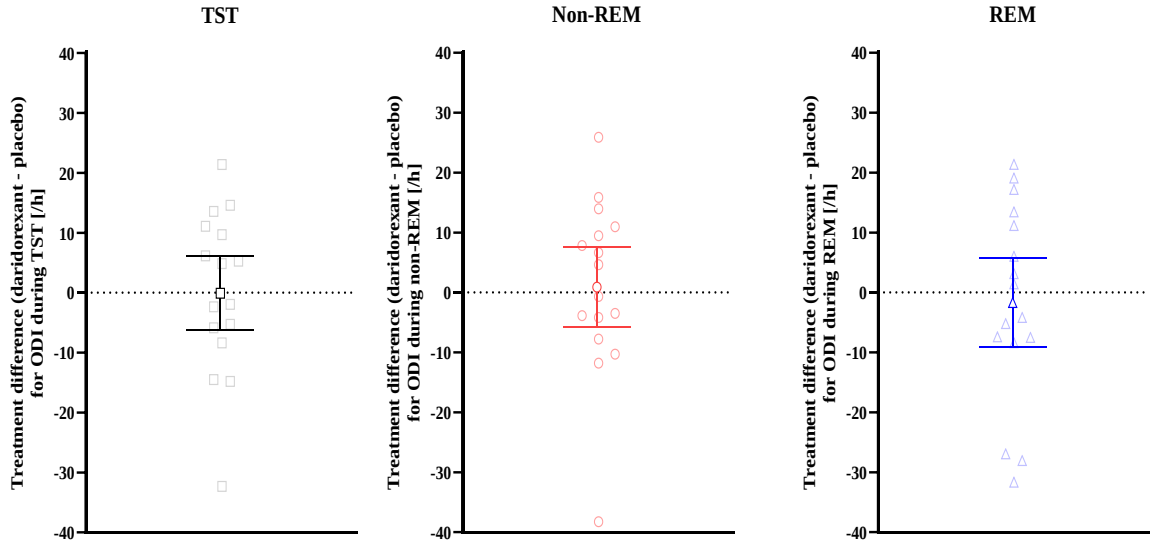


Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、non-REM：非急速眼球運動、
ODI：酸素飽和度低下指数、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-11

TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を図 1.24-16 に示した。

All-treated set では、TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI にダリドレキサント 50 mg 単回投与によるプラセボとの差（ダリドレキサントープラセボ）は認められず、90% CI（平均値）はそれぞれ–6.22～6.07（–0.08）回／h、–5.75～7.55（0.90）回／h 及び–9.15～5.80（–1.68）回／h であった（図 1.24-16）。

図 1.24-16. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の TST 中並びに non-REM 及び REM 中の ODI の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、non-REM：非急速眼球運動、ODI：酸素飽和度低下指数、REM：急速眼球運動、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-12

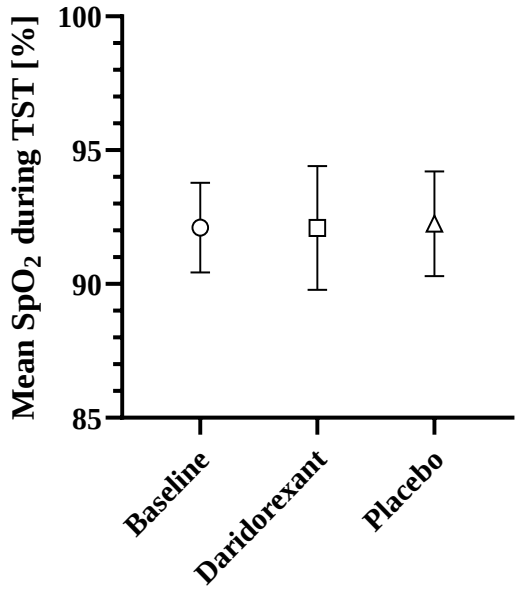
Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であった。

1.24.2.2.2.3.2 SpO_2 に関する評価項目

1.24.2.2.2.3.2.1 TST 中の平均 SpO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の TST 中の平均 SpO_2 の平均値（SD）を図 1.24-17 に示した。

図 1.24-17. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の TST 中の平均 SpO_2 の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

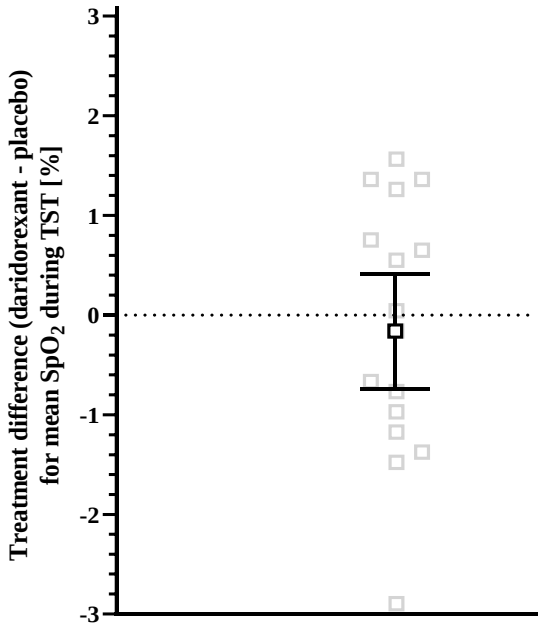


Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、SD：標準偏差、
SpO_2：パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-38

TST 中の平均 SpO_2 に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を図 1.24-18 に示した。

All-treated set では、TST 中の平均 SpO_2 にダリドレキサント 50 mg 単回投与によるプラセボとの差は認められず、90% CI（平均値）は–0.74～0.41（–0.16）%であった（図 1.24-18）。

図 1.24-18. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の TST 中の平均 SpO_2 の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、
SpO_2：パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-39

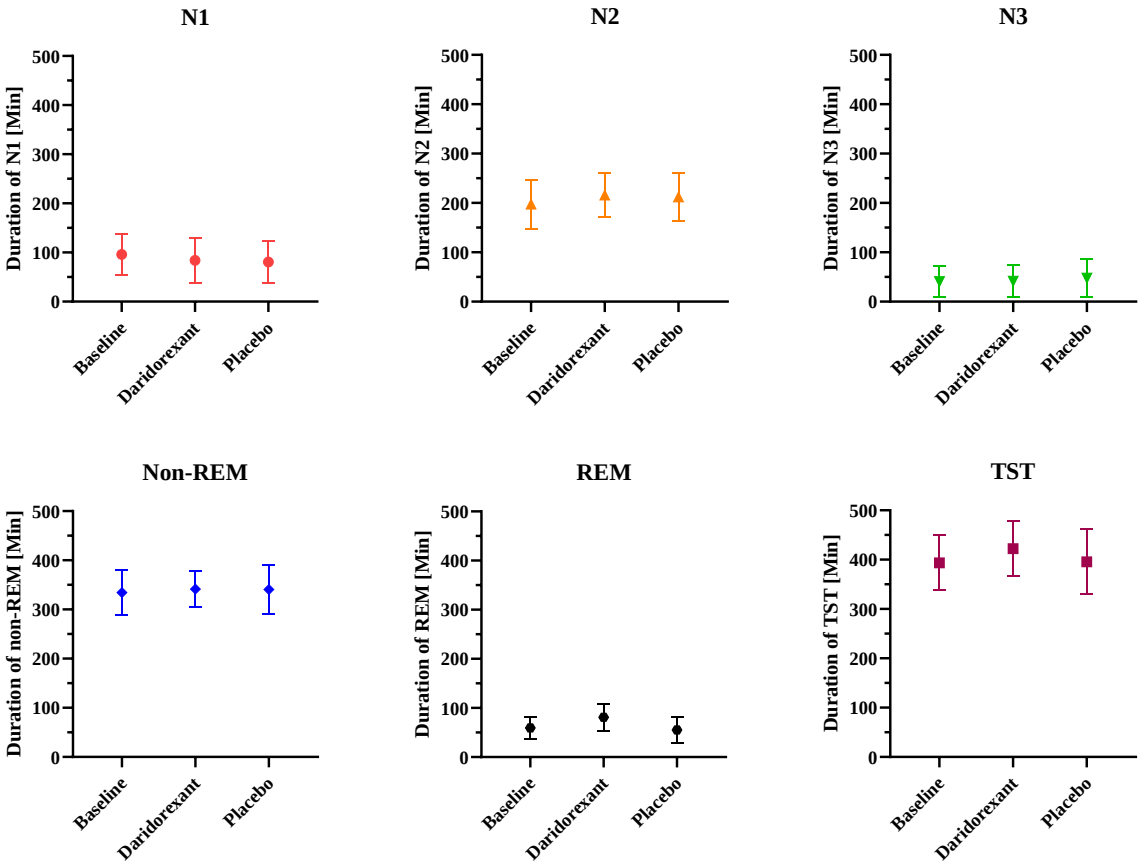
Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であった。

1.24.2.2.2.3.3 睡眠に関する評価項目

1.24.2.2.2.3.3.1 TST 並びに non-REM、REM、non-REM 中 N1～N3 及び覚醒時間の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の TST 並びに non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の持続時間の平均値（SD）を図 1.24-19 に示した。覚醒時間は PSG 記録の持続時間（8 時間、すなわち 480 分）と TST の差があることから、覚醒時間のデータは示していない。

図 1.24-19. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 並びに non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の持続時間の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

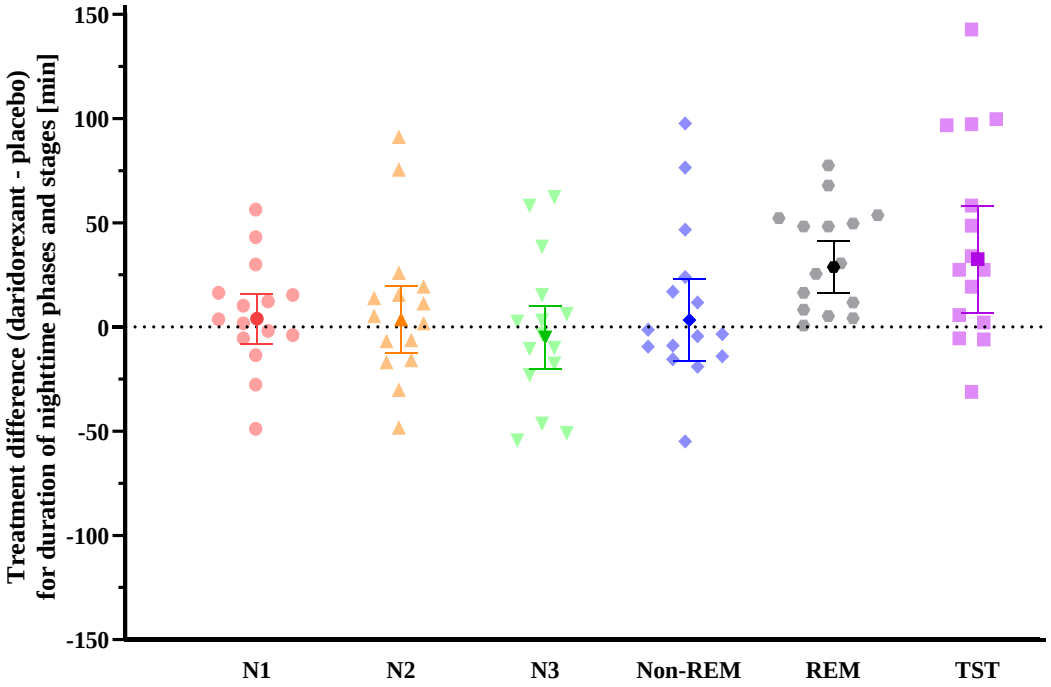


Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、N1：睡眠段階 1、N2：睡眠段階 2、N3：睡眠段階 3、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-54

TST 並びに non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を図 1.24-20 に示した。

All-treated set では、TST はプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 反復投与後に延長し、90% CI（平均値）は 6.87～58.21（32.54）分であった（図 1.24-20）。REM の持続時間もプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 反復投与後に延長し、90% CI（平均値）は 16.31～41.23（28.77）分であった（図 1.24-20）。non-REM 中 N1～N3 の持続時間、それに伴い non-REM の持続時間にも処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められなかった（図 1.24-20）。%TST では、non-REM 中 N2 の持続時間はプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 反復投与後に短縮し、90% CI（平均値）は–5.92～–1.12（–3.52）%TST であった。

図 1.24-20. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の TST 並びに non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の持続時間の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



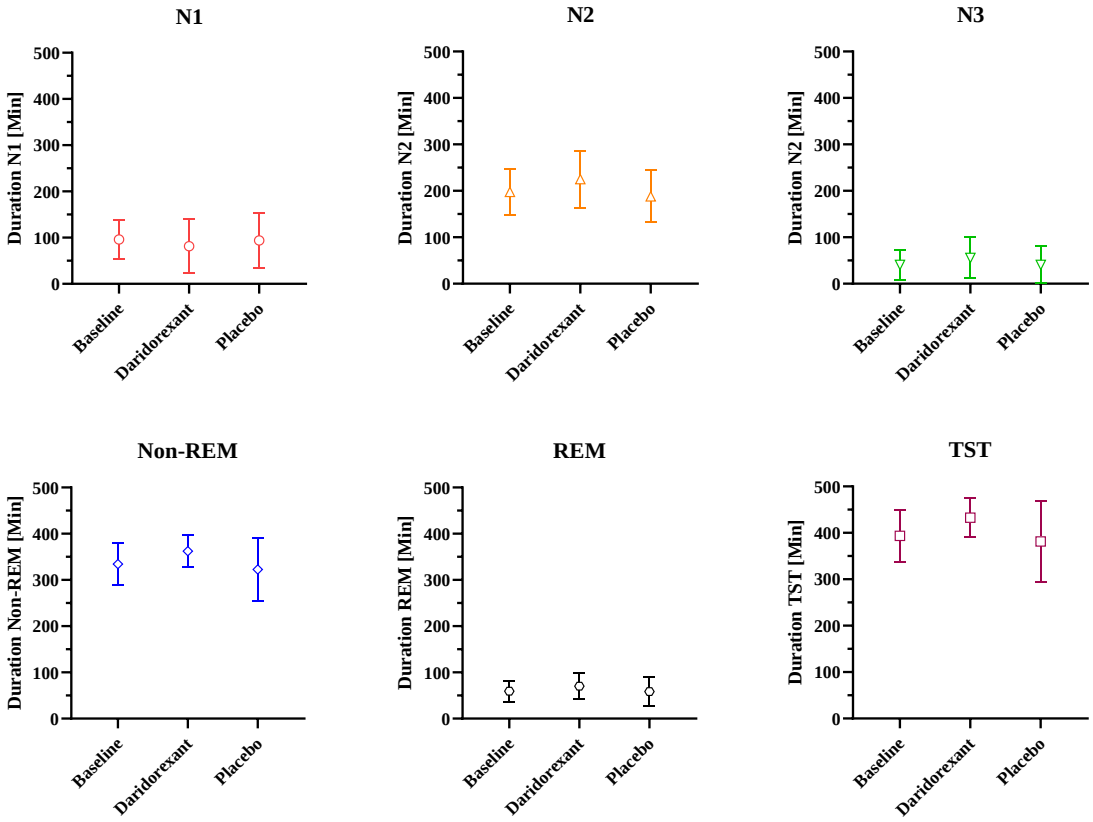
CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、N1：睡眠段階 1、N2：睡眠段階 2、N3：睡眠段階 3、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-55

Per protocol set の結果は All-treated set の結果と同様であった。

1.24.2.2.2.3.3.2 TST 並びに non-REM、REM、non-REM 中 N1～N3 及び覚醒時間の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の TST 並びに non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の持続時間の平均値（SD）を図 1.24-21 に示した。覚醒時間は PSG 記録の持続時間（8 時間、すなわち 480 分）と TST の差であることから、覚醒時間のデータは示していない。

図 1.24-21. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の TST 並びに non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の持続時間の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

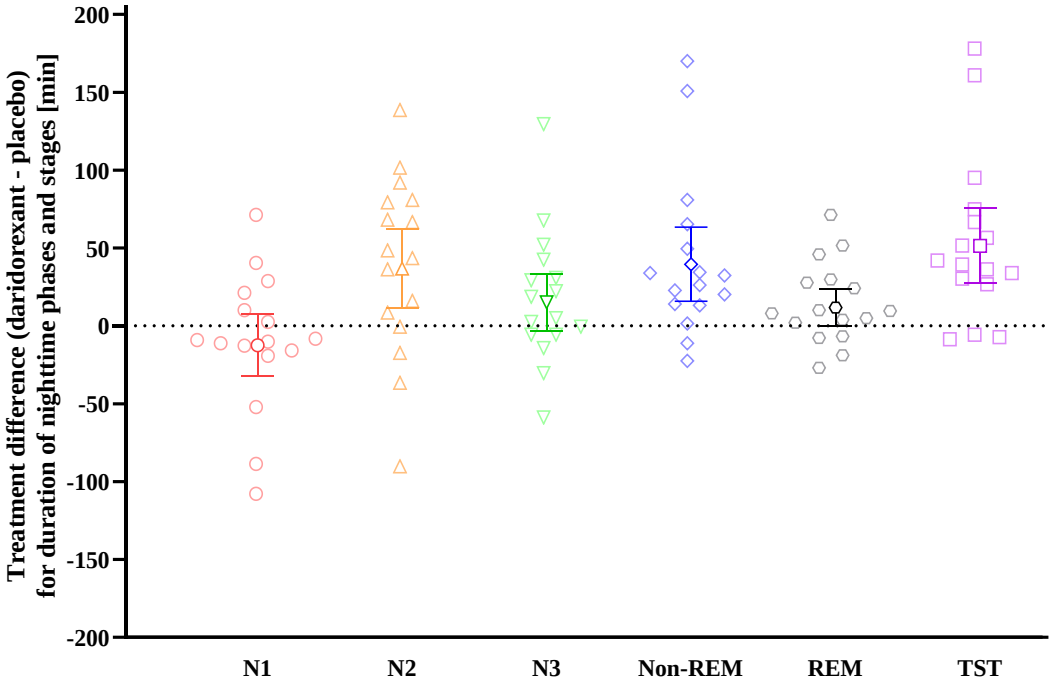


Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、N1：睡眠段階 1、N2：睡眠段階 2、N3：睡眠段階 3、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-56

TST 並びに non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の持続時間に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を図 1.24-22 に示した。

All-treated set では、TST はプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 単回投与後に延長し、90% CI（平均値）は 27.32～75.36（51.34）分であった（図 1.24-22）。non-REM の持続時間もプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 単回投与後に延長し［90% CI（平均値）：15.83～63.40（39.62）分］、これは主に N2 の持続時間の延長［90% CI（平均値）：11.60～62.08（36.84）分］によるものであった（図 1.24-22）。N1 及び N3 並びに REM の持続時間には処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められなかった（図 1.24-22）。%TST では、N1 の持続時間はプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 単回投与後に短縮し、90% CI（平均値）は–10.26～–1.26（–5.76）% TST であった。

図 1.24-22. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の TST 並びに non-REM、REM 及び non-REM 中 N1～N3 の持続時間の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



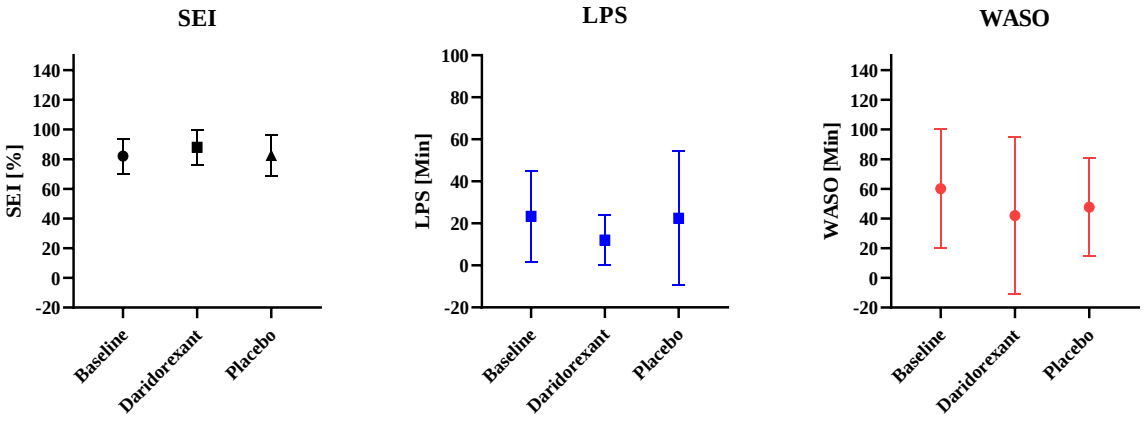
CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、N1：睡眠段階 1、N2：睡眠段階 2、N3：睡眠段階 3、non-REM：非急速眼球運動、REM：急速眼球運動、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-57

Per protocol set では、REM の持続時間がプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 単回投与後に延長し、90% CI（平均値）は 1.09～25.66（13.38）分であった。その他の結果は All-treated set の結果と同様であった。All-treated set では REM の持続時間に処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められず、これは Per protocol set から除外された被験者 [redacted] に起因するものであった。

1.24.2.2.2.3.3.3 客観的睡眠パラメータ SEI、LPS 及び WASO に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを反復投与後の SEI、LPS 及び WASO の平均値（SD）を図 1.24-23 に示した。

図 1.24-23. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の SEI、LPS 及び WASO の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

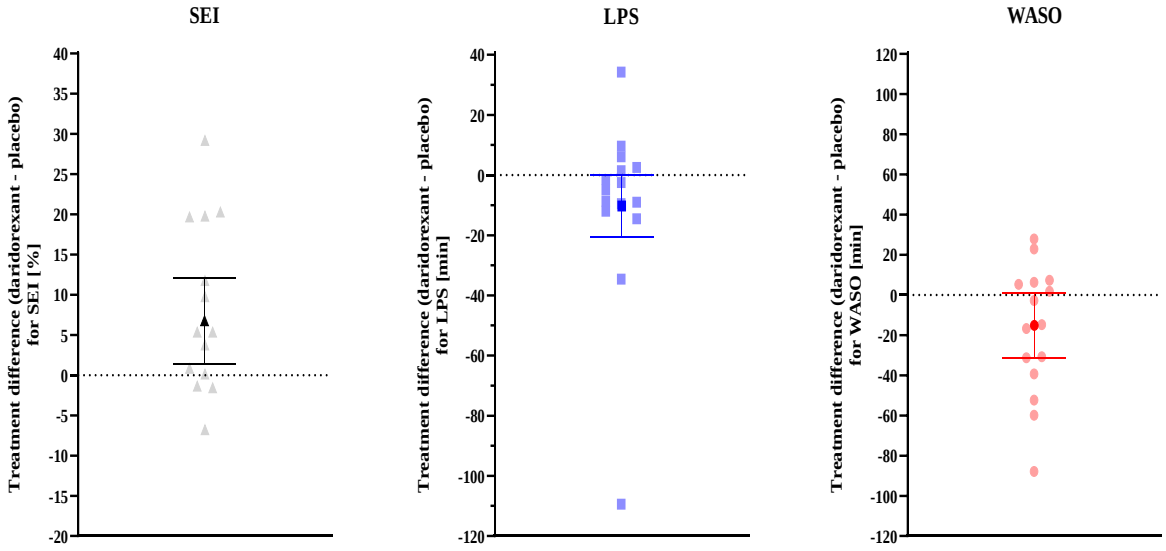


Daridorexant：ダリドレキサント、LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、SD：標準偏差、
SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-60

SEI、LPS 及び WASO に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の影響を図 1.24-24 に示した。

All-treated set では、プラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 反復投与後に SEI は増加し、LPS は短縮した［90% CI（平均値）：それぞれ 1.42～12.14（6.78）%及び–20.57～–0.02（–10.30）分］（図 1.24-24）。WASO には処方間差（ダリドレキサント－プラセボ）は認められず、90% CI（平均値）は–31.16～0.87（–15.15）分であった（図 1.24-24）。

図 1.24-24. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの反復投与後の SEI、LPS 及び WASO の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



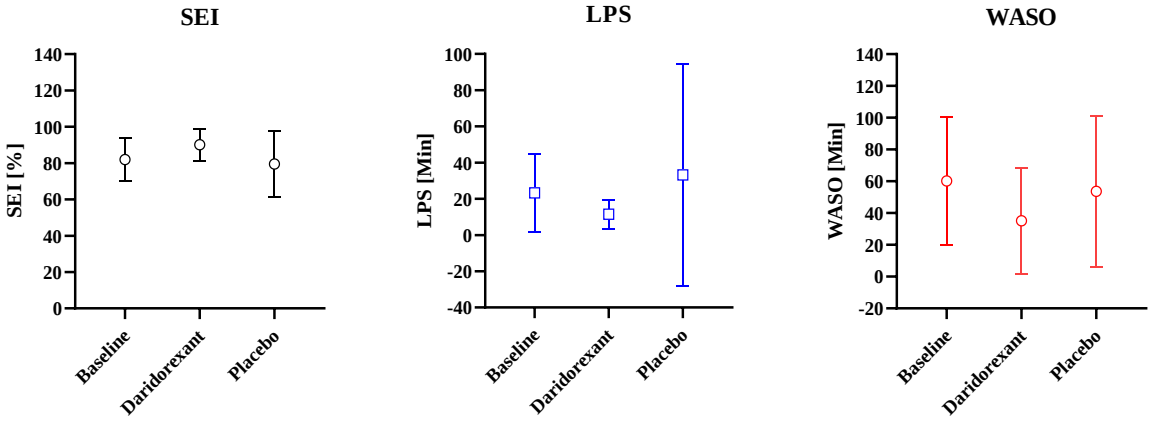
CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-61

Per protocol set では、SEI の結果は All-treated set の結果と同様であった。しかし、LPS には処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められず［90% CI（平均値）：–20.69～0.60（–10.05）分］、WASO はプラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 反復投与後に短縮した［90% CI（平均値）：–33.34～–3.41（–18.38）分］。

1.24.2.2.2.3.3.4 客観的睡眠パラメータ SEI、LPS 及び WASO に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響

All-treated set におけるベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回投与後の SEI、LPS 及び WASO の平均値（SD）を図 1.24-25 に示した。

図 1.24-25. ベースライン時並びにダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の SEI、LPS 及び WASO の平均値（SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）

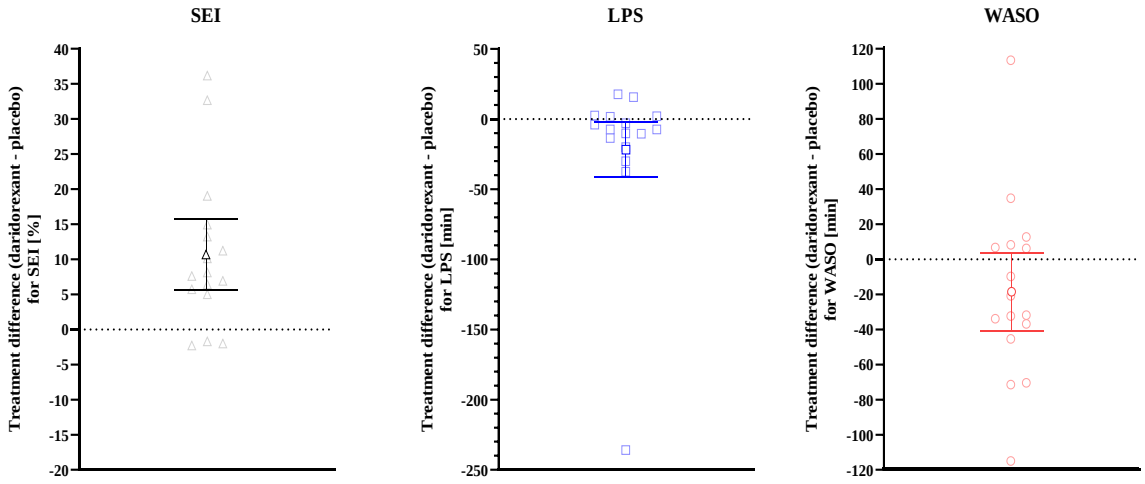


Daridorexant：ダリドレキサント、LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、SD：標準偏差、
SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-62

SEI、LPS 及び WASO に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与の影響を図 1.24-26 に示した。

All-treated set では、プラセボと比較してダリドレキサント 50 mg 単回投与後に SEI は増加し、LPS は短縮した［90% CI（平均値）：それぞれ 5.67～15.68（10.68）%及び–41.34～–2.18（– 21.76）分］（図 1.24-26）。WASO には処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められず、90% CI（平均値）は–40.96～3.90（–18.53）分であった（図 1.24-26）。

図 1.24-26. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回投与後の SEI、LPS 及び WASO の個々の被験者における処方間差（ダリドレキサントープラセボ）及び処方間差の平均値（両側 90% CI）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



CI：信頼区間、Daridorexant：ダリドレキサント、LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、SEI：睡眠効率の指標、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-63

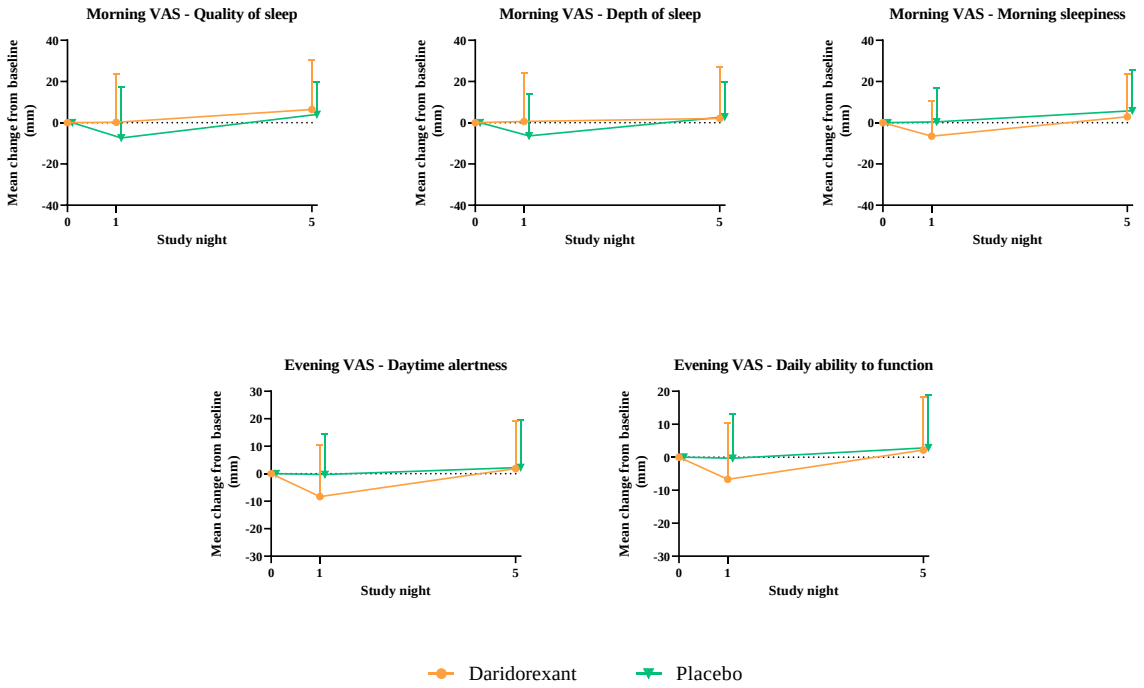
Per protocol set では、SEI の結果は All-treated set の結果と同様であった。しかし、LPS 及び WASO には処方間差（ダリドレキサントープラセボ）は認められなかった。処方間差の 90% CI（平均値）はそれぞれ–40.69～1.10（–19.80）分及び–30.90～5.84（–12.53）分であった。

1.24.2.2.2.3.4 日中の機能

1.24.2.2.2.3.4.1 主観的な翌日のパフォーマンス：VAS スコア

All-treated set におけるダリドレキサント 50 mg 及びプラセボを単回及び反復投与後の VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値（+ SD）を図 1.24-27 に示した。

図 1.24-27. ダリドレキサント 50 mg 及びプラセボの単回及び反復投与後の処方別及び朝と夜の時点別の VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値（+ SD）（N = 16）（ID-078-121 試験、All-treated set）



Daridorexant：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Figure 11-74

すべての評価項目について主観的反応に大きなばらつきが認められた（図 1.24-27）。ダリドレキサントとプラセボの間に明らかな差は認められなかった。

1.24.2.2.2.3.4.2 ESS のベースラインから EOP までの変化

ESS のすべての評価項目について主観的反応に大きなばらつきが認められた。単回あるいは反復投与におけるダリドレキサントとプラセボの間に明らかな差は認められなかった。

1.24.2.3 薬物動態

Night 1 及び Night 5 のダリドレキサント 50 mg 投与 9 時間後（すなわち Day 2 及び Day 6 の朝）の血漿中ダリドレキサント濃度の算術平均（95% CI）は、それぞれ 584（488～680） ng/mL 及び 704（493～915） ng/mL であった。

1.24.2.4 安全性

1.24.2.4.1 治験薬の曝露量

All-treated set に含まれた 16 例は、被験者[redacted] を除き無作為割付けに従って両方の study period に治験薬投与を受けた。被験者[redacted] は、有害事象（風邪）の発現のため Period 1 Night 5 に来院しなかった（1.24.2.1.1 項及び 1.24.2.4.3.1 項）。当該被験者は投与順序処方 BA に割付けられていたが、5 回目のプラセボ投与を受けなかった。

1.24.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

治験薬初回投与後に併用薬の投与を開始した被験者はいなかった。試験期間中に投与された併用薬はすべて治験薬初回投与前に開始しており、いずれも被験者の既往歴に関する投与であった（1.24.2.1.5 項）。

1.24.2.4.3 有害事象

1.24.2.4.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

全体として、ダリドレキサント投与後に 16 例中 2 例（12.5%）に 3 件、プラセボ投与後に 16 例中 1 例（6.3%）に 1 件の TEAE が報告された（表 1.24-7）。

被験者[redacted] 及び被験者[redacted] に、それぞれプラセボの最終投与後及びダリドレキサントの初回投与から最終投与の 3 日後まで朝の眠気（傾眠）が認められた。これらのイベントは被験者により朝の眠気、すなわち完全に目覚めていないと感じると報告された。

被験者[redacted] は、ダリドレキサントの初回投与から最終投与の 2 日後まで異常な夢を報告した。

すべての TEAE は治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断され、重症度は軽度であった。

また、被験者[redacted] は Period 1 Day 5（プラセボ投与）に風邪を発症した。当該被験者は Day 5 に治験薬投与及び予定された評価を受けるための来院を実施せず、当該被験者の Period 1 は Day 4 で終了となった。そのため、この有害事象は Period 1 に発現したとはみなされず、TEAE に分類されなかった。

表 1.24-7. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（ID-078-121 試験、All-treated Set）

	All-treated set N = 16					
	処方 A N_T = 16			処方 B N_T = 16		
基本語	nAEs	n	(%)	nAEs	n	(%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者数		2	(12.5)		1	(6.3)
有害事象の件数	3			1		
傾眠	1	1	(6.3)	1	1	(6.3)
異常な夢	1	1	(6.3)	0	0	
頭痛	1	1	(6.3)	0	0	

処方 A：ダリドレキサント 50 mg、処方 B：プラセボ
%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：有害事象発現被験者数、nAEs：有害事象の件数、
N_T：母集団内で該当する投与を受けた被験者数（割合の分母）
基本語は MedDRA version 25.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.4.2.3 Table 12-1 改変

1.24.2.4.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重大な有害事象

試験期間中に発現した死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象はなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

1.24.2.4.4 臨床検査

1.24.2.4.4.1 血液学的検査

EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、全試験期間中の血液学的検査値の平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

16 例中 2 例の被験者において 1 つ以上の血液学的検査値が正常範囲外であった。これらの検査結果は偶発的なものであり、ベースライン時の医学的状態により説明可能なものを除き、治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。また、正常範囲外であった血液学的検査結果に関連する有害事象は報告されなかった。

1.24.2.4.4.2 血液生化学的検査

EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、全試験期間中の血液生化学的検査値の平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

全被験者（16 例）において 1 つ以上の血液生化学的検査値が正常範囲外であった。これらの検査結果は偶発的なものであり、ベースライン時の医学的状態により説明可能なものを除き、治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。また、正常範囲外であった血液生化学的検査結果に関連する有害事象は報告されなかった。

1.24.2.4.4.3 尿検査

尿検査の結果は原資料にのみ記録された。臨床的に意味のある尿検査値異常に関する有害事象の報告はなく、治験責任医師等により臨床的に意味のある値は認められなかった。

1.24.2.4.5 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

1.24.2.4.5.1 バイタルサイン

EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、全試験期間中の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

16 例中 13 例の被験者において 1 つ以上のバイタルサインパラメータが正常範囲よりわずかに高かった。これらの検査結果は偶発的なものであり、ベースライン時の医学的状態により説明可能なものを除き、治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。また、正常範囲外であったバイタルサイン検査結果に関連する有害事象は報告されなかった。

1.24.2.4.5.2 体重

EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、全試験期間中の体重に臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。

被験者[redacted]では、スクリーニング時（94.8 kg）から EOS（84.7 kg）までに 10.1 kg の顕著な体重減少が認められたが、体重減少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な意味はないと判断された。当該被験者は、スクリーニング期に SARS-CoV-2 に感染し、運動不足により体重が増加した。ベースライン時の PSG を適切に評価するため当該被験者の回復後に再度すべてのスクリーニング検査を実施したところ、当該被験者にとって通常ではない体重（94.8 kg）が認められた。EOS 時の体重は当該被験者の通常のベースライン時の体重であった。

1.24.2.4.5.3 心電図

EOS 時に得られた値をスクリーニング時の値と比較したとき、全試験期間中の ECG パラメータの平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

ECG 異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、個々の ECG 異常はいずれも、ベースライン時の医学的状態により説明可能なものを除き、治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。多くの被験者で、既にスクリーニング時に同一の ECG 異常が認められていた。

1.24.2.4.5.4 身体検査

身体検査の結果は原資料にのみ記録された。身体検査異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、治験責任医師等により臨床的に意味があると判断された身体検査異常はなかっ

た。

1.24.2.4.5.5 コロンビア自殺重症度評価尺度

C-SSRS を使用して評価した結果、自殺念慮及び自殺行動は認められなかった。

1.24.3 結論

重度の OSA 患者を対象に夜間の呼吸機能及び睡眠に対するダリドレキサントの作用を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2-way クロスオーバー試験、第 1 相試験を実施した。50 mg のダリドレキサント又はプラセボの単回及び 5 日間の反復経口投与を行った。主要評価項目は反復投与後の TST 中の AHI、副次的評価項目は TST 中の SpO_2、探索的評価項目は単回投与後の TST 中の AHI 並びに SpO_2、単回及び反復投与後の睡眠、日中の活動などとした。併せて、ダリドレキサントの単回及び反復投与の血漿中濃度、安全性及び忍容性を評価した。

- 重度の OSA 患者における TST 中の AHI（主要評価項目）及び SpO_2（副次的評価項目）に及ぼすダリドレキサント 50 mg 反復投与の臨床的に意味のある作用は認められなかった。
- 重度の OSA 患者における TST 中の AHI 及び SpO_2 にダリドレキサント 50 mg 単回投与後とプラセボ投与後で差は認められなかった。
- 重度の OSA 患者において、その他の疾患重症度の指数に及ぼすダリドレキサント 50 mg 単回投与及び反復投与の意味のある影響は認められなかった。
- ダリドレキサント 50 mg の単回投与及び反復投与により、プラセボと比較して TST の延長及び LPS の短縮が認められ、WASO には短縮の傾向が認められた。これは、不眠症状を伴わない OSA 患者において、ダリドレキサント 50 mg 投与が客観的睡眠パラメータを改善しうることを示唆している。
- ダリドレキサントの血漿中濃度は以前の試験のデータと類似していた。
- 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び ECG データにより評価した結果、重度の OSA 患者におけるダリドレキサントは安全であり、忍容性は良好であった。

1.25 ID-078-122 試験（モジュール 5.3.3.1.4）

1.25.1 試験方法

治験の標題	健康な授乳婦の母乳中のダリドレキサントを測定するための、前向き、非盲検、単回投与、第 1 相試験		
実施国	アメリカ合衆国		
治験期間	2023 年 1 月 16 日～2023 年 3 月 31 日	臨床試験の相	1
目的	主要目的： • 母乳中のダリドレキサント及びその主要代謝物を評価する。 – 母乳中のダリドレキサント及びその主要代謝物の移行量 – 乳児への 1 日投与量 • 健康な授乳婦の血漿中及び母乳中のダリドレキサント及びその主要代謝物の薬物動態を評価する。 その他の目的： • ダリドレキサント投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後における乳児のダリドレキサント相対投与量（母体体重と乳児体重で補正） • 健康な授乳婦におけるダリドレキサントの単回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、非盲検、単回投与、第 1 相試験		
方法	本試験の試験デザインを図 1.25-1 に示した。 各被験者の全試験期間は、スクリーニングから試験終了（EOS）までの最長 46 日間であった（安全性フォローアップ期を除く）。 スクリーニング期 スクリーニング評価は Day 1 の治験薬投与前 19～2 日以内に実施した。スクリーニング評価を開始する前に、被験者は同意説明文書への署名を行った。 被験者は Day –1 の午後に治験実施施設に入院した。 投与及び観察期 Day 1 の治験薬投与前に、電動搾乳器を使用して母乳を採取して両乳房を空にし、母乳の一部を検体採取した。また、バイタルサイン、臨床検査を実施した。その後、空腹下（少なくとも 10 時間の絶食後）及び座位で、ダリドレキサント 50 mg を単回経口投与した。 観察及び母乳採取は Day 4（治験薬投与 72 時間後）まで継続した。この間、被験者は治験実施施設に滞在した。母乳採取は 4 時間（Day 1 及び Day 2 の日中の採取間隔）又は 8 時間（Day 3 の日中の採取間隔及び夜間の採取間隔）の間隔で行った。薬物動態用の血漿検		

	体は投与開始前、投与 1、1.5、2、8、16、24、48 及び 72 時間後に採取した。 EOS Day 4 の午前中、母乳採取の最終間隔（治験薬投与 72 時間後）、薬物動態用血漿検体採取、並びに EOS 評価［身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査を含む］を終えた後に、被験者は治験実施施設から退院した。 試験後安全性フォローアップ 治験薬投与を受けたすべての被験者に対し、EOS の 5 日後（フォローアップ期間中に連絡がつかなかった 1 例については 24 日後）に安全性フォローアップのための電話連絡を行い、以下の情報を収集した。 • EOS 時に継続していた有害事象及び重篤な有害事象 • EOS から 5 日間に発現した重篤な有害事象 電話による安全性フォローアップ時に、被験者は、EOS 時に提供された市販の検査キットを使用し、自宅で妊娠尿検査を行った。さらに、授乳の実施状況についても評価した。 治験実施施設での期間 被験者は Day –1 の午後から Day 4 の午前まで治験実施施設に滞在した。その後、被験者は退院した。
被験者数	8 例以上の評価可能な被験者を確保するために、10 例の授乳婦を組み入れた。
選択基準	治験薬投与開始時に以下の選択基準をすべて満たす被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • 試験手順を実施する前に、被験者が理解できる言語で記載された同意説明文書に署名した者 • スクリーニング時に 18 歳以上の健康な授乳婦 • 正期産児（妊娠 37 週以上）で出産し、スクリーニング時に分娩後少なくとも 2 週間、乳児に授乳（及び／又は搾乳）している女性。母乳分泌が安定し、定期的な授乳（及び／又は搾乳、例えば 1 日 3～4 回で授乳及び／又は搾乳し、1 日 1 瓶を超える補充用調合乳を与えず、乳児が固形食を開始していない）で十分な母乳の供給を維持できること。上記の要件を満たし、組み入れ後に乳児の離乳を計画している被験者は、本試験への組み入れに適格とみなした。

	• Day –1 から治験薬投与 72 時間後まで自身の母乳を乳児に与えることを控えることに同意した者 • 被験者の乳児が哺乳瓶による授乳が可能であり、試験期間中に授乳回避期間を設けても乳児の栄養状態の低下が予測されないこと • 投与前（治験薬投与直前）から Day 4（治験薬投与 72 時間後）まで、治験実施施設が提供する電動搾乳器を使って母乳を採取することに同意した者 • スクリーニング期から少なくとも治験薬投与 72 時間後まで、効果的な避妊法（例えば、経口プロゲスチン避妊薬、避妊インプラント、子宮内避妊器具、殺精子剤付き若しくは殺精子剤なしの男性用若しくは女性用コンドーム、又は殺精子剤付きキャップ、ペッサリー若しくはスポンジ）を継続的かつ適切に使用することに同意した者、性行為を慎む、あるいは同性間の関係にある者 • スクリーニング時に体格指数（BMI）が 18.0～40.0 kg/m^2 の者 • 被験者が理解できる言語で治験責任医師等と良好な意思疎通ができ、試験要件を理解し遵守できる者 • スクリーニング時及び Day –1 に仰臥位で 5 分後に利き腕で測定した収縮期血圧が 90～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、脈拍数が 40～120 bpm の者
除外基準	治験薬投与開始時に以下の除外基準のいずれにも該当しない被験者を本試験の組み入れ対象とした。 • ダリドレキサント又は同系統の薬剤及び添加剤に過敏症の既往歴を有する者 • ナルコレプシーの既往歴を有する者 • スクリーニング時又は Day –1 に妊娠している者 • スクリーニング時又は Day –1 に片方又は両方の乳房からの母乳採取を妨げる乳腺炎又はその他の状態を呈する者 • 母乳の採取を妨げる乳房インプラント、豊胸術、又は乳房縮小術の既往歴を有する者 • スクリーニング前 5 年以内に投薬治療又は入院を伴う臨床的に意味のあるうつ病の既往歴を有する者 • スクリーニング時に意図的な自殺念慮（計画性の有無は問わない）が確認された者：コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）lifetime version の自殺念慮の項の質問 4 又は 5 に「はい」と回答した、若しくは自殺行動の項の質問で自殺企図の既往歴を有する者 • 重大な内科的又は外科的障害の既往歴があり、これらが治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験責

	任医師等が判断した者（合併症を伴わない虫垂切除術、ヘルニア縫合術、胆嚢摘出術及び腎機能障害は許容するが、中等度及び重度の肝機能障害は許容しない） • 試験結果の評価に影響を及ぼす可能性のある急性、持続性、再発性、又は慢性の全身性疾患を有する者 • Day –1 の 1 週間前に激しい身体運動及び／又はスポーツ活動（耐久スポーツ）を行い、また EOS までに計画している者 • 治験薬投与前 2 週間以内に何らかの投薬治療を受けた者（ワクチン、ホメオパシー製剤、又はセントジョーンズワートなどのハーブや漢方薬を含む。以下のものは除く：治験責任医師等の判断及び治験依頼者の文書による承認に基づく、出産前のビタミン剤の試験期間中の安定的継続使用、アセトアミノフェンの随時使用、QUVIVIQ™ 米国添付文書に基づきかつ本試験の目的への影響が予測されないその他の医薬品の 4 g／日以下の随時使用） [QUVIVIQ™ Revised] • 治験薬投与前 2 週間以内に何らかの物質を胸部に使用した者（軟化剤及び／又はニップルクリーム、並びに治験実施施設が提供したパッドを除く） • Day –1 の身体検査で臨床的に意味のある所見が認められた者 • スクリーニング時に仰臥位で 5 分後に測定した 12 誘導 ECG で臨床的に意味のある異常が認められた者 • スクリーニング時の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）に臨床的に意味のある所見が認められた者 • 失神、虚脱、卒倒、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歴を有する者 • 両腕とも静脈穿刺に適した静脈がない者（静脈の位置特定、静脈への刺入又は穿刺が困難である、穿刺中又は穿刺後に静脈が損傷しやすいなど） • スクリーニング前 3 ヵ月以内（又は治験薬の半減期の 5 倍の期間の後）に治験薬投与を伴う臨床試験（妊娠レジストリを含む）に参加した者 • アルコール又は薬物乱用の既往歴又は臨床的証拠を有する者 • Day –1 前 1 週間以内及び EOS までにアルコール摂取又は 1 日 800 mg 以上の過剰なカフェイン摂取が認められる者 • スクリーニング前 6 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 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に献血をした者

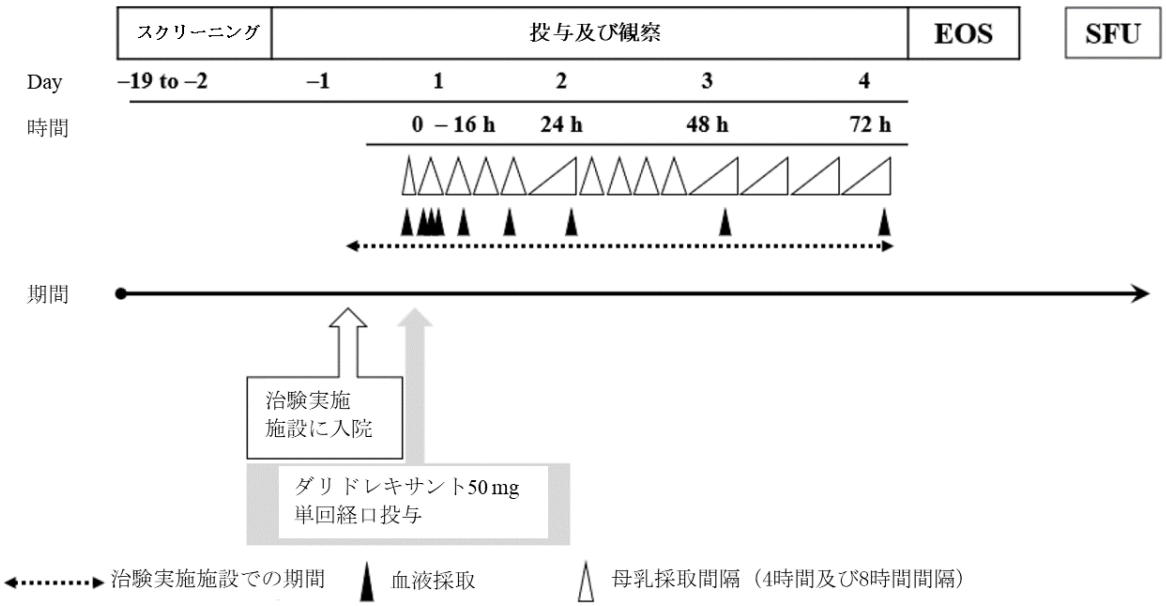
	• スクリーニング時又は Day –1 に尿中薬物スクリーニングの結果が陽性の者 • Day –1 にアルコール検査の結果が陽性の者 • スクリーニング時に B 型肝炎（B 型肝炎表面抗原で測定）又は C 型肝炎の肝炎血清検査結果が陽性の者 • スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス血清検査結果が陽性の者 • 試験への完全参加又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす可能性がある環境又は状況が認められると治験責任医師等が判断した者 • 法的責任能力がない者又は法的責任能力に制限がある者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント 50 mg のフィルムコーティング錠を Day 1 の朝に空腹下で単回経口投与した。
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	該当なし
評価基準	薬物動態： 母乳 母乳検体のダリドレキサント、並びにその主要代謝物 ACT-776537（M1）、ACT-776063（M3）及び ACT-1016-3307（M10）を測定した。 • 母乳への累積移行量（mg）：治験薬投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後における母乳中への累積移行量 • 乳児の 1 日投与量（mg／日）：1 日あたりの乳児の総摂取量 • 母乳への移行率（百分率）：治験薬投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後における母乳への移行率 • 乳児のダリドレキサント相対投与量（百分率）：Day –1 の母体体重と乳児体重で補正した、乳児が摂取したと推定される用量の百分率（時間枠：治験薬投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後） ダリドレキサント、並びにその主要代謝物 M1、M3 及び M10 の母乳中濃度－時間プロファイルを検討した。母乳中の薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。 • 最高母乳中濃度（$C_{max,m}$） • 最高母乳中濃度到達時間（$T_{max,m}$） • 0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの母乳中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t,m}$） • 0 時間から無限大時間までの母乳中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}}$

	$_{\infty,m}$） • 母乳中終末相消失半減期（$t_{1/2,m}$） 血漿 血漿検体のダリドレキサント、並びにその主要代謝物 M1、M3 及び M10 を測定した。血漿中薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント解析を用いて算出した。 • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 0 時間から定量可能な最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}） • 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（$AUC_{0-\infty}$） • 血漿中終末相消失半減期（$t_{1/2}$） 仮定 C_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ の値は対数正規分布すると仮定した。 安全性： ベースラインは、治験薬投与前の最後の測定値と規定した。 • EOS までの各測定時点におけるバイタルサイン（仰臥位血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量 • EOS までの各測定時点における体重のベースラインからの変化量 • EOS までの各測定時点における臨床検査値のベースラインからの変化量 • EOS までの各測定時点における ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔及び Fridericia 式で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量 • EOS までの治験薬投与下で発現した有害事象 • EOS までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象
症例数の設定根拠	本試験では正式な統計仮説は設定しなかった。本試験について、8～10 例の症例数で十分であると判断された。これは経験的な考察に基づくもので、統計的な検出力の計算に基づくものではない。

統計手法	解析対象集団 2 つの異なる解析対象集団を規定した。 • All-treated set All-treated set には、本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けたすべての被験者を含めた。All-treated set は人口統計学的及びベースラインの特性、並びに安全性パラメータの解析に使用した。 • Per protocol set Per protocol set には、母乳中のダリドレキサントの分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がなかった、All-treated set のうちのすべての被験者を含めた。Per protocol set は母乳中及び血漿中のダリドレキサントの評価に使用した。 統計解析 母乳中の薬物動態評価項目の記述的解析 • ダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の母乳中濃度、採取した母乳量、並びにダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の母乳中移行量を、各母乳採取間隔の中間点ごとに被験者数、算術平均、最小値、中央値、最大値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）及び平均値の両側 95%信頼区間（CI）を用いて要約した。 • 平均値の算出にあたっては、定量下限（LOQ）未満のすべての値をゼロに設定した。所定の時点で値の 50%超が LOQ 未満であった場合には、この時点の平均値（95%CI を含む）、SD 及び SE は算出しなかった。 • 実際の採取開始時間と終了時間及び経過した実際の採取間隔の中間点時間、母乳量、並びにダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の母乳中濃度を、被験者番号及び母乳採取間隔の中間点ごとに一覧にした。 • 母乳中薬物動態パラメータ［移行量（0～24 時間及び 0～72 時間）、乳児の 1 日投与量（0～24 時間）、母乳中の移行率（0～24 時間及び 0～72 時間）、乳児のダリドレキサント相対投与量（0～24 時間及び 0～72 時間）、ダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の $C_{max,m}$、$T_{max,m}$、$AUC_{0-t,m}$、$AUC_{0-\infty,m}$ 及び $t_{1/2,m}$］を、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、幾何平均、対数変換データの SD、並びに算術平均及び幾何平均の 95%CI 及び変動係数（CV）を用いて要約した。 • なお、$T_{max,m}$ については幾何平均及びその 95%CI、対数変換データの SD、並びに CV は算出しなかった。

	• ダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 のすべての母乳中薬物動態パラメータを被験者番号ごとに一覧にした。 血漿中の薬物動態評価項目の記述的解析 • ダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の血漿中濃度を、測定時点ごとに被験者数、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE 及び平均値の両側 95%CI を用いて要約した。 • 平均値の算出にあたっては、LOQ 未満のすべての値をゼロに設定した。所定の時点で値の 50%超が LOQ 未満であった場合には、この時点の平均値（95%CI を含む）、SD 及び SE は算出しなかった。 • 実際の血液採取時間及び経過した実際の時間、並びにダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 の血漿中濃度を、被験者番号及び予定した時点ごとに一覧にした。 • ダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 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、算術平均、最小値、中央値、最大値、SD、SE、幾何平均、対数変換データの SD、並びに算術平均及び幾何平均の 95%CI 及び CV を用いて要約した。 • なお、T_{max} については幾何平均及びその 95%CI、対数変換データの SD、並びに CV は算出しなかった。 • ダリドレキサント及びその代謝物 M1、M3、M10 のすべての血漿中薬物動態パラメータを被験者番号ごとに一覧にした。 薬力学 該当なし 安全性及び忍容性 安全性及び忍容性のデータを被験者番号ごとに一覧にし、記述的に要約した。

図 1.25-1. 試験デザイン（ID-078-122 試験）



EOS：試験終了、SFU：安全性フォローアップ［EOS 又は試験中止の 5 日後（事前定義した期間中に連絡がつかなかった 1 例については 24 日後）］
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Figure 9-1 改変

1.25.2 試験の結果

1.25.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

1.25.2.1.1 被験者の内訳

合計 10 例が本試験に組み入れられ、治験薬投与を受けた（表 1.25-1）。すべての被験者が治験実施計画書に従って試験を完了した。本試験では早期中止は報告されなかった。

表 1.25-1. 被験者の内訳（ID-078-122 試験）

	All-treated set N = 10
	n (%)
治験薬投与を少なくとも 1 回受けた被験者	10 (100)
試験を完了した被験者	10 (100)
試験を中止した被験者	0

%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Table 10-1 改変

1.25.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

すべての適格な被験者が選択基準及び除外基準の要件を満たした。

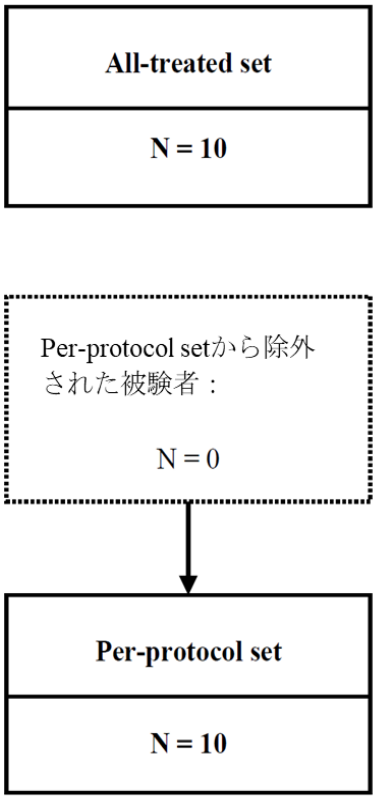
試験期間中、重要な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。したがって、解析対象集団から除外された被験者はいなかった（表 1.25-2）。

試験結果に影響を及ぼさないと判断された軽微な逸脱があった。それらは主に、薬物動態用検体採取時間又は検体処理時間が時間枠から外れていた、評価手順の不遵守などであった。被験者[redacted]～[redacted]は誤解により Day –1 に乳児の体重を測定しなかったため、これらの被験者の乳児の体重は施設内期間後に推定値として提供された。また、同じく被験者[redacted]～[redacted]について、薬物動態用の母乳及び血漿検体の保管温度の逸脱が報告されたが、全保管期間中凍結したままであったため、検体の安定性に影響はなかった。

1.25.2.1.3 解析対象集団

本試験に組み入れられたすべての被験者が、薬物動態、安全性及び忍容性の解析について評価可能であった。したがって、All-treated set と Per protocol set は同一であった（図 1.25-2、表 1.25-2）。

図 1.25-2. 被験者の内訳（ID-078-122 試験）



N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Figure 10-1 改変

表 1.25-2. 解析対象集団の概要（ID-078-122 試験）

	All-treated set N = 10
	n (%)
All-treated set	10 (100)
Per protocol set	10 (100)

%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Table 10-2 改変

1.25.2.1.4 人口統計学的及びベースラインの特性

All-treated set における人口統計学的パラメータを表 1.25-3 に示した。すべての被験者が女性であった。被験者の 80%は白人であり、20%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。年齢及び BMI の平均値はそれぞれ 30.4 歳（範囲：20～36）及び 26.6 kg/m^2（範囲：23.0～29.1）であった。

大半の被験者（70%）は以前に子どもへの授乳を経験しており、以前の授乳期間の平均値（SD）は 206（188）日であった。7 例中 4 例が補充用調合乳を使用した経験があると報告したが、このうち以前に、授乳による乳児の生育に問題が生じた被験者はいなかった。

現在の分娩後の状態に関して、現在の授乳期間及び現在の授乳周期の平均値（SD）は、それぞれ 86（59）日及び 8.5（2.4）回／24 時間であった。現在、補充用調合乳を使用していると報告した被験者はいなかった。乳児の体重及び在胎齢の平均値（SD）は、それぞれ 5.5（1.7）kg 及び 276（10）日であった。

表 1.25-3. 人口統計学的及びベースラインの特性（ID-078-122 試験）

特性	統計量	All-treated set N = 10
性別 n (%)		
女性	n (%)	10 (100)
人種 n (%)		
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	2 (20.0)
白人	n (%)	8 (80.0)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	30.4 (4.97)
	範囲	20, 36
体重 [1] (kg)	平均値 (SD)	66.4 (6.60)
	範囲	56.4, 75.6
身長 (cm)	平均値 (SD)	158 (8.18)
	範囲	147, 172
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	26.6 (1.97)
	範囲	23.0, 29.1

算術平均を示した。
1) スクリーニング時に測定した、被験者の体重を示した。

%：被験者の割合、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 5.3.3.1.4 Table 10-3 改変

1.25.2.1.5 既往症及び合併症

全体で 4 例に既往歴が報告されたが、いずれも本試験に対する被験者の適格性に影響しなかった。

1.25.2.1.6 前治療及び併用薬

前治療として、1 例がスクリーニングの 3 日前に頭痛の治療のためイブプロフェン（400 mg）を単回服用した。最も多かったのは避妊治療で、6 例が使用した［子宮内避妊器具（銅ベース 2 例、レボノルゲストレル含有 2 例）、又はドロスピレノン（経口）若しくはメドロキシプロゲステロン酢酸エステル（筋肉内注射）］。さらに、3 例が分娩前にミネラル剤／ビタミン剤（詳細不明）を服用していた。併用薬として、被験者[redacted]に乳頭痛治療のためのラノリンクリーム、並びに被験者[redacted]に Day 1 の中等度の頭痛治療のためのアセトアミノフェン（650 mg）及びイブプロフェン（400 mg）が、いずれも試験期間中に 1 回使用された。

1.25.2.2 薬物動態

1.25.2.2.1 母乳中及び血漿中のダリドレキサント

ダリドレキサントの平均母乳中濃度－時間プロファイルを図 1.25-3 に示し（採取間隔の中間点ごとに表示、線形及び片対数スケール）、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 1.25-4 に示した。母乳中及び血漿中のダリドレキサントの主な薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 1.25-4 及び表 1.25-5 に示した。

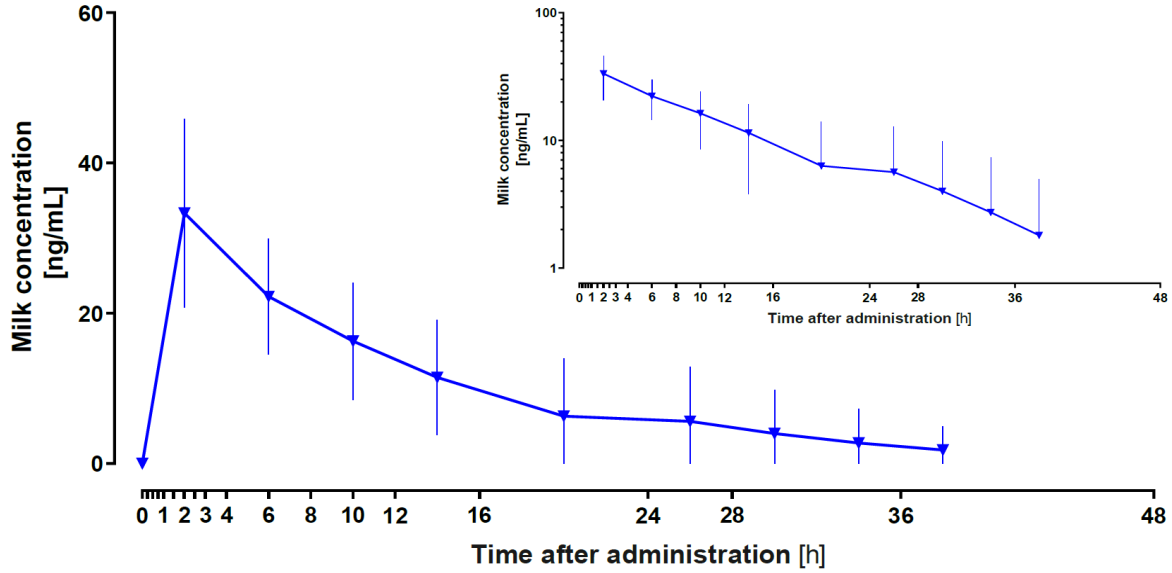
母乳中ダリドレキサントは投与 24 時間後までの採取間隔においてすべての被験者の母乳サンプルで定量可能であった。ダリドレキサントの約 87%は最初の投与 24 時間後までに検出された。濃度が LOQ 未満となったのは、10 例中 9 例で最後の採取間隔（64～72 時間）の間であった。母乳中ダリドレキサントは、$T_{max,m}$［中央値（範囲）］2.0（2.0～10.0）時間で、$C_{max,m}$［幾何平均（95%CI）］35.3（29.9～41.6）ng/mL に到達した。その後、濃度は対数線形的に低下し、$t_{1/2,m}$［幾何平均（95%CI）］は 6.99（5.49～8.91）時間であった。$AUC_{0-\infty,m}$［幾何平均（95%CI）］は 391（277～550）ng·h/mL であった（表 1.25-4）。

ダリドレキサント 50 mg の投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後における母乳中へのダリドレキサント累積移行量［幾何平均（95%CI）］は、それぞれ 8598（5153～14345）ng 及び 9870（5721～17026）ng であった。したがって、乳児の 1 日投与量［幾何平均（95%CI）］は 8598（5153～14345）ng／日であった。この結果を母乳中へのダリドレキサント 50 mg の投与 0～24 時間後及び 0～72 時間後の移行率［幾何平均（95%CI）］に変換すると、それぞれ 0.0172（0.0103～0.0287）%及び 0.0197（0.0114～0.0341）%であった。

乳児の相対投与量の幾何平均（95%CI）は 0～24 時間で 0.219（0.131～0.367）%及び 0～72 時間で 0.252（0.140～0.452）%であった（表 1.25-4）。

血漿中ダリドレキサントは T_{max}［中央値（範囲）］ 1.5（1.0～8.0）時間で、C_{max}［幾何平均（95%CI）］1772（1480～2121）ng/mL に到達した。$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$［幾何平均（95%CI）］は、それぞれ 17904（12246～26176）ng·h/mL 及び 7.76（6.28～9.59）時間であった（表 1.25-5）。したがって、母乳中のダリドレキサントの $AUC_{0-\infty,m}$ 及び $C_{max,m}$［幾何平均（95%CI）］は血漿中の曝露量と比較して約 46 倍及び 50 倍低かった。

図 1.25-3. 健康な授乳婦にダリドレキサント 50 mg 単回投与後のダリドレキサントの母乳中濃度［算術平均（±SD）］ー時間プロファイル（線形及び片対数スケール、n = 10）（ID-078-122 試験）



n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Figure 11-1

表 1.25-4. 授乳婦にダリドレキサント 50 mg 単回投与後の母乳中のダリドレキサント並びにその代謝物 M1（ACT-776537）、M3（ACT-776063）及び M10（ACT-1016-3307）の主な薬物動態パラメータの要約（ID-078-122 試験、Per protocol set）

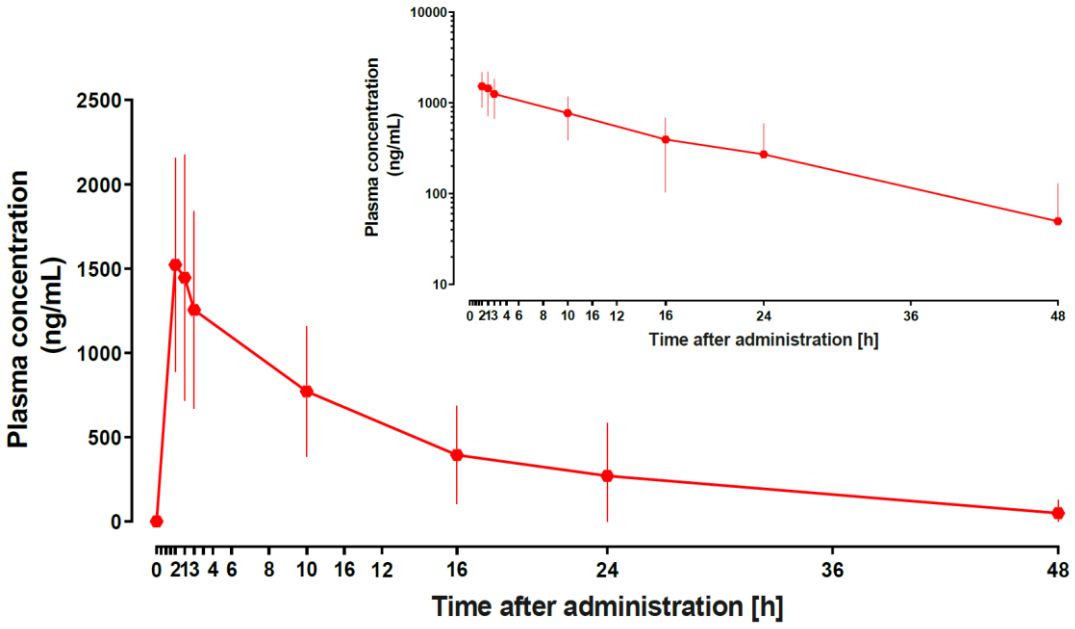
パラメータ (単位) 統計量	ダリドレキサント 50 mg N = 10	代謝物 M1 N = 10	代謝物 M3 N = 10	代謝物 M10 N = 10
母乳への累積移行量 (0－24 時間) (ng)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
幾何平均	8598	2123	2917	1136
幾何平均の 95%CI	5153, 14345	1282, 3515	1765, 4822	646, 1996
母乳への累積移行量 (0－72 時間) (ng)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
幾何平均	9870	3093	3913	1261
幾何平均の 95%CI	5721, 17026	1932, 4953	2323, 6590	758, 2098
母乳への移行率 (0－24 時間) (%)				
n／欠測例数	10/0			
幾何平均	0.0172			
幾何平均の 95%CI	0.0103, 0.0287			
母乳への移行率 (0－72 時間) (%)				
n／欠測例数	10/0			
幾何平均	0.0197			
幾何平均の 95%CI	0.0114, 0.0341			
乳児の相対投与量 (0－24 時間) (%)				
n／欠測例数	10/0			
幾何平均	0.219			
幾何平均の 95%CI	0.131, 0.367			
乳児の相対投与量 (0－72 時間) (%)				
n／欠測例数	10/0			
幾何平均	0.252			
幾何平均の 95%CI	0.140, 0.452			
$C_{max,m}$ (ng/mL)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
幾何平均	35.3	5.61	9.12	3.69
幾何平均の 95%CI	29.9, 41.6	4.75, 6.62	8.15, 10.20	3.17, 4.30
$T_{max,m}$ (h)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
中央値	2.0	6.0	2.0	2.0
Min, Max	2, 10	2, 30	2, 26	2, 20
$AUC_{0\text{-}t,m}$ (ng·h/mL)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
幾何平均	378	119	149	45.8
幾何平均の 95%CI	267, 535	94, 152	105, 212	40.2, 52.1

表 1.25-4. 授乳婦にダリドレキサント 50 mg 単回投与後の母乳中のダリドレキサント並びにその代謝物 M1（ACT-776537）、M3（ACT-776063）及び M10（ACT-1016-3307）の主な薬物動態パラメータの要約（ID-078-122 試験、Per protocol set）（続き）

パラメータ（単位） 統計量	ダリドレキサント 50 mg N = 10	代謝物 M1 N = 10	代謝物 M3 N = 10	代謝物 M10 N = 10
$AUC_{0-\infty,m}$ (ng·h/mL)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
幾何平均	391	143	174	63.8
幾何平均の 95%CI	277, 550	113, 181	123, 246	54.2, 75.0
$t_{1/2,m}$ (h)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
幾何平均	6.99	13.2	12.4	9.96
幾何平均の 95%CI	5.49, 8.91	10.2, 17.1	9.4, 16.3	7.41, 13.37

乳児の 1 日投与量（0～24 時間）は母乳への累積移行量（0～24 時間）に相当する。
$AUC_{0-\infty,m}$：0 時間から無限大時間までの母乳中濃度－時間曲線下面積、
$AUC_{0-t,m}$：0 時間から定量可能な最終測定時間(t)までの母乳中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、
$C_{max,m}$：最高母乳中濃度、Max：最大値、Min：最小値、N：母集団内の被験者数、
n：利用可能な値のある被験者数、$t_{1/2,m}$：母乳中終末相消失半減期、$T_{max,m}$：最高母乳中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Table 11-1 改変

図 1.25-4. 健康な授乳婦にダリドレキサント 50 mg 単回投与後のダリドレキサントの血漿中濃度［算術平均（±SD）］－時間プロファイル（線形及び片対数スケール、n = 10）（ID-078-122 試験）



n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Figure 11-2

表 1.25-5. 授乳婦にダリドレキサント 50 mg 単回投与後の血漿中のダリドレキサント並びにその代謝物 M1（ACT-776537）、M3（ACT-776063）及び M10（ACT-1016-3307）の主な薬物動態パラメータの要約（ID-078-122 試験、Per protocol set）

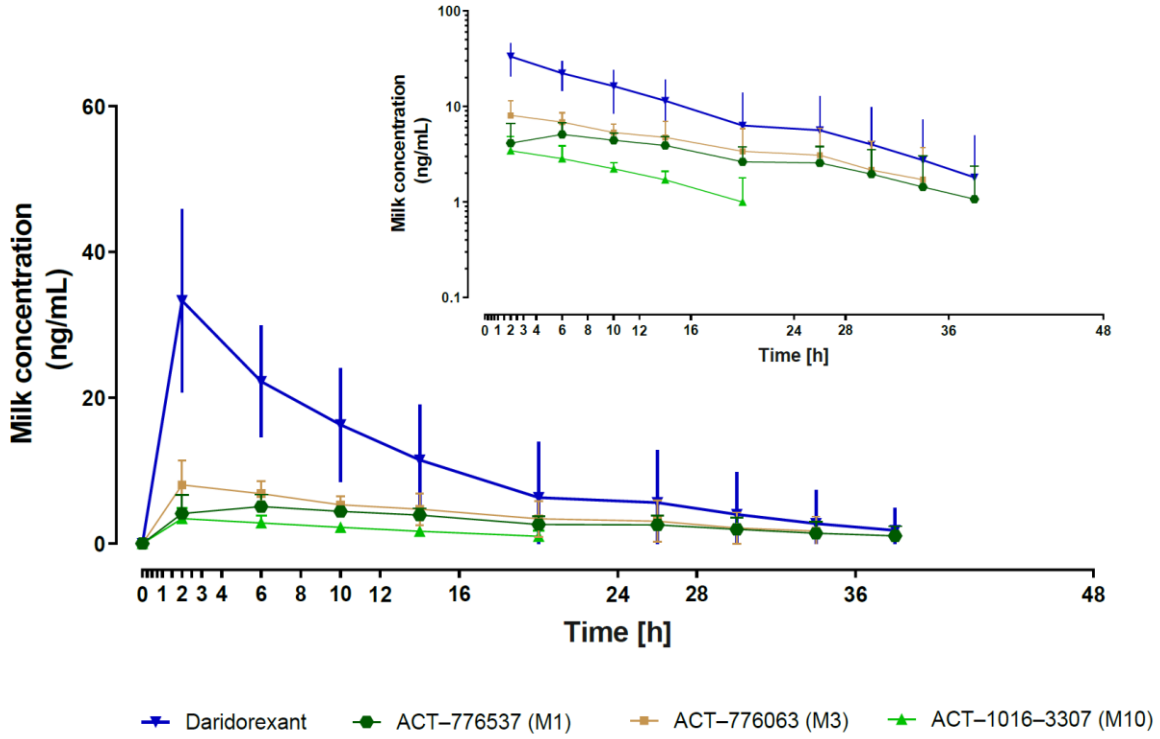
パラメータ（単位） 統計量	ダリドレキサント 50 mg N = 10	代謝物 M1 N = 10	代謝物 M3 N = 10	代謝物 M10 N = 10
C_{max} (ng/mL)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
幾何平均	1772	458	1037	174
幾何平均の 95%CI	1480, 2121	421, 498	895, 1201	149, 203
T_{max} (h)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
中央値	1.50	8.00	1.75	2.00
Min, Max	1.00, 8.00	1.50, 24.00	1.00, 24.00	1.03, 24.00
AUC_{0-t} (ng·h/mL)				
n／欠測例数	10/0	10/0	10/0	10/0
幾何平均	17758	13138	19378	3664
幾何平均の 95%CI	12186, 25877	10437, 16537	14281, 26296	2969, 4523
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)				
n／欠測例数	10/0	9/1	9/1	9/1
幾何平均	17904	12992	18488	3685
幾何平均の 95%CI	12246, 26176	10026, 16837	13504, 25311	2890, 4699
$t_{1/2}$ (h)				
n／欠測例数	10/0	9/1	9/1	9/1
幾何平均	7.76	11.8	11.7	10.6
幾何平均の 95%CI	6.28, 9.59	9.3, 15.0	9.2, 14.7	8.7, 12.9

$AUC_{0-\infty}$：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、Max：最大値、Min：最小値、N：母集団内の被験者数、
n：利用可能な値のある被験者数、$t_{1/2}$：血漿中終末相消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Table 11-2 改変

1.25.2.2.2 母乳中及び血漿中の主要代謝物 M1（ACT-776537）、M3（ACT-776063）及び M10（ACT-1016-3307）

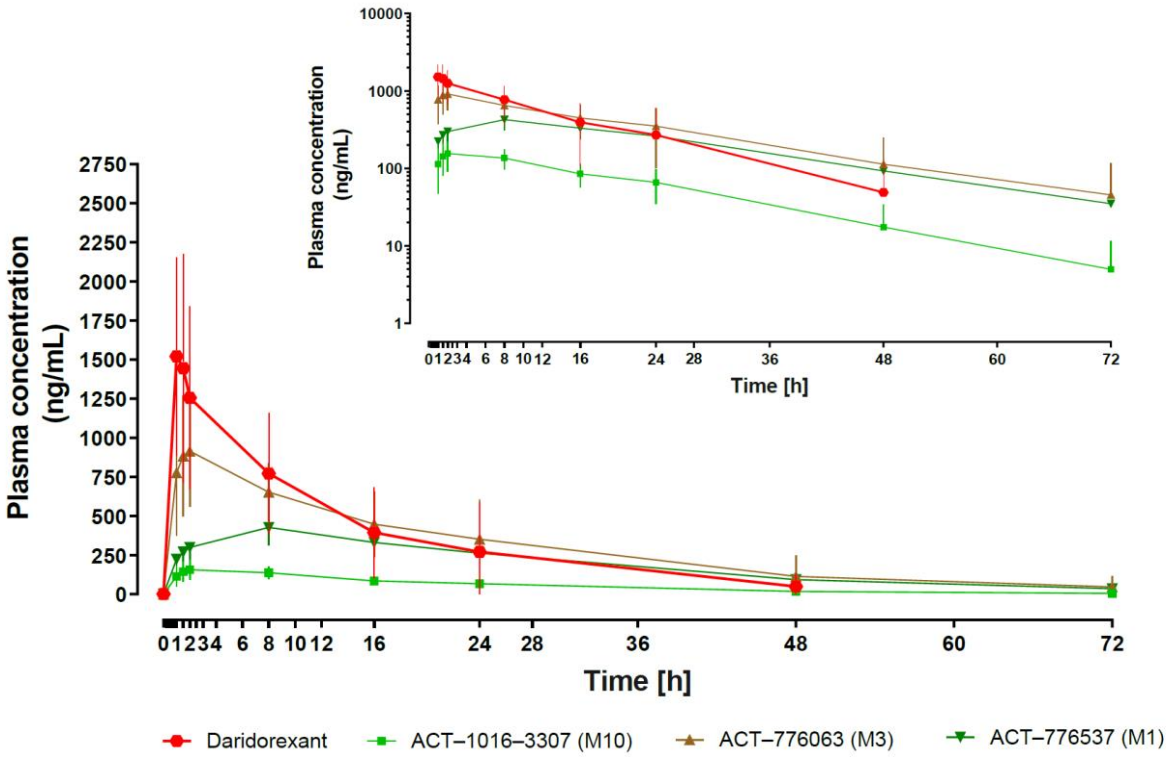
ダリドレキサント並びに M1、M3 及び M10 の平均母乳中濃度－時間プロファイルを図 1.25-5 に示し（採取間隔の中間点ごとに表示、線形及び片対数スケール）、ダリドレキサント並びに M1、M3 及び M10 の平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 1.25-6 に示した。母乳中及び血漿中の 3 つの代謝物の主な薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 1.25-4 及び表 1.25-5 に示した。

図 1.25-5. 健康な授乳婦にダリドレキサント 50 mg 単回投与後のダリドレキサント並びに M1、M3 及び M10 の母乳中濃度［算術平均（±SD）］ー時間プロファイル（線形及び片対数スケール、n = 10）（ID-078-122 試験）



Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Figure 11-4

図 1.25-6. 健康な授乳婦にダリドレキサント 50 mg 単回投与後のダリドレキサント並びに M1、M3 及び M10 の血漿中濃度［算術平均（±SD）］ー時間プロファイル（線形及び片対数スケール、n = 10）（ID-078-122 試験）



Daridorexant：ダリドレキサント、n：該当する被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.1.4 Figure 11-5

M1、M3 及び M10 は投与 24 時間後までの採取間隔においてすべての被験者の母乳中で定量可能であった。M1 及び M3 は 10 例中 9 例及び 8 例で最後の採取間隔（64～72 時間）に LOQ 未満であったが、M10 については 10 例中 3 例で濃度が LOQ を超えた最後の採取間隔は 24～28 時間であった。

M1、M3 及び M10 の $T_{max,m}$ の中央値は 2.0～6.0 時間の範囲であり、$t_{1/2,m}$ の平均値は 9.96～13.2 時間であった。$AUC_{0-\infty,m}$ の幾何平均の値は 63.8～174 ng·h/mL の範囲であった（表 1.25-4）。曝露量は M3 が最も高く、次いで M1 及び M10 であった。ダリドレキサント 50 mg の投与後 0～72 時間の、各代謝物 M1、M3 及び M10 の母乳中への累積移行量［幾何平均（95%CI）］は、それぞれ 3093（1932～4953）ng、3913（2323～6590）ng 及び 1261（758～2098）ng であった。

血漿中の M1、M3 及び M10 は、それぞれ T_{max}［中央値（範囲）］8.0（1.5～24.0）時間、1.8（1.0～24.0）時間及び 2.0（1.0～24.0）時間で C_{max} に到達した。一方、$t_{1/2}$ の平均値は 10.6～11.8 時間の範囲にあり、各代謝物で類似していた（表 1.25-5）。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均（95%CI）は、M1、M3 及び M10 でそれぞれ 12992（10026～16837）ng·h/mL、18488（13504～25311）ng·h/mL 及び 3685（2890～4699）ng·h/mL であった。したがって、曝露量は M3 が最も高く、次いで M1 及び M10 であった。血漿中と母乳中の曝露量を比較すると、M1、M3 及び M10 の母乳中の

$AUC_{0-\infty,m}$は、血漿中の$AUC_{0-\infty}$に比してそれぞれ約 97 倍、117 倍及び 58 倍低かった。

1.25.2.3 安全性

1.25.2.3.1 治験薬の曝露量

合計 10 例の授乳婦が本試験に組み入れられ、すべての被験者が Day 1 にダリドレキサント 50 mg の単回投与を受けた。

1.25.2.3.2 試験期間中の併用薬／併用療法の使用

2 例が治験薬投与後に併用薬を開始した。

- 被験者[redacted]は、軽度の乳頭痛の治療のため Day 1～Day 2 にラノリンクリームを使用した。
- 被験者[redacted]は、中等度の頭痛の治療のため Day 1 の午後にアセトアミノフェン 650 mg の単回経口投与を受け、その 3.5 時間後にイブプロフェン 400 mg の単回経口投与を受けた。

併用療法として 5 例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）で避妊が報告され、治験薬投与時及び EOS まで継続していた。

1.25.2.3.3 有害事象

1.25.2.3.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

全体として、被験者の 50%（5/10 例）に合計 13 件の有害事象が発現した（表 1.25-6）。2 例に報告された中等度の 4 件（麦粒腫、頭痛、悪心及び嘔吐）を除き、報告された他のすべての有害事象（9 件）は軽度であり、4 例に報告された。

最も多く報告された有害事象は頭痛であり、4 例に 1 回報告されたが、これはこれまでに報告されているダリドレキサントの安全性プロファイルと一致していた。他のすべての有害事象は 1 回報告された。麦粒腫、口渇、紅斑及び乳頭痛は 4 例の異なる被験者で報告され、治験責任医師等により治験薬投与と関連なしと判断された。

表 1.25-6. 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（投与及び基本語別）（ID-078-122 試験）

基本語	ダリドレキサント 50 mg N = 10	
	nAEs	n (%)
TEAE を 1 件以上発現した被験者数		5 (50.0)
有害事象の件数	13	
頭痛	4	4 (40.0)
無力症	1	1 (10.0)
紅斑	1	1 (10.0)
麦粒腫	1	1 (10.0)
悪心	1	1 (10.0)
乳頭痛	1	1 (10.0)
傾眠	1	1 (10.0)
口渇	1	1 (10.0)
耳鳴	1	1 (10.0)
嘔吐	1	1 (10.0)

%：被験者の割合、N：母集団内の被験者数、n：イベントを発現した被験者数、nAEs：有害事象の件数 、
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 5.3.3.1.4 Teble 12-1 改変

1.25.2.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重大な有害事象

試験期間中に発現した死亡、重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象はなかった。有害事象により試験中止となった被験者はいなかった。

1.25.2.3.4 臨床検査

1.25.2.3.4.1 血液学的検査

全試験期間中の血液学的パラメータの平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

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

1.25.2.3.4.2 血液生化学的検査

全試験期間中の血液生化学的パラメータの平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

すべての被験者において 1 つ以上の血液生化学的パラメータが正常範囲外であった。これらの

検査結果は偶発的なものであり、投与に関連したパターンは検出されず、正常範囲外であった血液生化学的検査結果に関連する有害事象は報告されなかったことから、治験責任医師等により臨床的な意味はないと判断された。

1.25.2.3.4.3 尿検査

尿検査の結果は原資料にのみ記録された。電子症例報告書には臨床的に意味のある尿検査値異常に関する有害事象の報告はなく、治験責任医師等により臨床的に意味のある値は認められなかった。

1.25.2.3.5 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

1.25.2.3.5.1 バイタルサイン

全試験期間中の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

試験期間を通して、バイタルサインパラメータに正常範囲外の値は認められなかった。

1.25.2.3.5.2 体重及び体格指数

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

1.25.2.3.5.3 心電図

全試験期間中の ECG パラメータの平均値に及ぼすダリドレキサント投与の影響は認められなかった。

1 例でベースライン及び EOS 時に ECG 異常が認められた。ECG 異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、個々の ECG 異常のいずれも治験責任医師等により臨床的に意味があると判断されなかった。

1.25.2.3.5.4 身体検査

身体検査異常に関連する有害事象は報告されなかったことから、個々の身体検査異常はいずれも治験責任医師等により臨床的に意味があると判断されなかった。

1.25.2.3.5.5 コロンビア自殺重症度評価尺度

C-SSRS を使用して評価した結果、自殺念慮又は自殺行動は認められなかった。

1.25.3 結論

健康な授乳婦の母乳中のダリドレキサントとその主要代謝物を評価するために、前向き、非盲

検、単回投与、第 1 相試験を実施した。本試験には、健康な授乳婦 10 例が組み入れられ、全例に空腹下にダリドレキサント 50 mg を単回投与後、母乳及び血漿を採取し、ダリドレキサント、M1、M3 及び M10 の薬物動態を評価した。あわせて、被験者の安全性と忍容性を評価した。

- ダリドレキサントの母乳中濃度－時間プロファイルは、血漿中濃度－時間プロファイルと同様な推移を示した。母乳中のダリドレキサントは投与 2 時間後に $C_{max,m}$ に到達し、$t_{1/2,m}$ 6.99 時間（平均値）で消失した。
- ダリドレキサントは速やかに吸収され、血漿中から分布した。投与 1.5 時間（中央値）後に T_{max} に達し、$t_{1/2}$ は 7.76 時間（幾何平均）であった。血漿中のダリドレキサント曝露量はこれまでに実施したダリドレキサントの臨床試験で観察された曝露量の平均値を上回っていた。
- 血漿中で最も多い代謝物は M3 で、$AUC_{0-\infty}$はダリドレキサントと類似しており、次いで M1 及び M10 であった。母乳中では、M1、M3 及び M10 はすべての被験者で検出されたが、ダリドレキサントと比較して曝露量は低かった。
- ダリドレキサント 50 mg 単回投与後の母乳中へのダリドレキサント移行量の平均値は約 0.010 mg（ダリドレキサント投与量の 0.02%）であった。
- 乳児のダリドレキサント相対投与量は 24 時間後に 0.219%、72 時間後に 0.252%であった。
- 授乳婦におけるダリドレキサント 50 mg 単回投与は安全であり、忍容性は良好であった。

1.25.4 参考文献

[QUVIVIQ™ Revised] QUVIVIQ™ film-coated tablets. US Prescribing Information. United States Food and Drug Administration full prescribing information. Revised;1/2022, IDRS10012022.