2. 個々の試験の概要（第 2 相及び第 3 相）

第 2 相臨床試験及び第 3 相臨床試験の一覧を表 2-1 に示した。

表 2-1. 臨床試験の一覧（第 2 相及び第 3 相）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 2 相 (参考)	AC-078A201 モジュール 5.3.5.1.5	不眠障害の成人被験者（18 歳以上 65 歳未満）を対象とした PSG による用量反応試験	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、並行群	ダリドレキサント 5 mg ダリドレキサント 10 mg ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg ゾルピデム 10 mg プラセボ 使用したダリドレキサント製剤：HGC	安全性評価：359 例	不眠障害患者	29 日間	完了 完全な報告書
第 2 相 (参考)	AC-078A202 モジュール 5.3.5.1.6	不眠障害の高齢被験者（65 歳以上）を対象とした PSG による用量反応試験	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、5 期、5 群、クロスオーバー	ダリドレキサント 5 mg ダリドレキサント 10 mg ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg プラセボ 使用した製剤：HGC	安全性評価：58 例	不眠障害患者	2 日間×4	完了 完全な報告書
第 2 相	ID-078A206 モジュール 5.3.5.1.7	不眠障害の成人被験者（16 歳以上 65 歳未満）を対象とした PSG による用量反応試験	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 期、4 投与群、クロスオーバー	ダリドレキサント 10 mg ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg プラセボ 使用した製剤：錠剤	安全性評価：47 例	不眠障害患者	2 日間×3 の後、12 日間投与	完了 完全な報告書
第 3 相	ID-078A301 モジュール 5.3.5.1.1	成人及び高齢の不眠障害患者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を評価する試験	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群	ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg プラセボ 使用した製剤：錠剤	安全性評価：927 例	不眠障害患者	12 週間	完了 完全な報告書

表 2-1. 臨床試験の一覧（第 2 相及び第 3 相）（続き）

試験の種類	試験番号 添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 [1] 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 3 相	ID-078A302 モジュール 5.3.5.1.2	成人及び高齢の不眠障害患者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を評価する試験	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群	ダリドレキサント 10 mg ダリドレキサント 25 mg プラセボ 使用した製剤：錠剤	安全性評価：920 例	不眠障害患者	12 週間	完了 完全な報告書
第 3 相 (参考)	ID-078A303 モジュール 5.3.5.1.3	成人及び高齢の不眠障害患者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの長期投与時の安全性を評価する長期継続投与試験	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群	ダリドレキサント 10 mg ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg プラセボ 使用した製剤：錠剤	安全性評価：801 例	不眠障害患者	40 週間	完了 完全な報告書
第 3 相	ID-078A304 モジュール 5.3.5.1.4	日本人の成人及び高齢の不眠障害患者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を評価する試験	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群	ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg プラセボ 使用した製剤：錠剤	安全性評価：489 例	不眠障害患者	28 日間	完了 完全な報告書
第 3 相	ID-078A305 モジュール 5.3.5.2.1	成人及び高齢の不眠障害患者（18 歳以上）を対象としたダリドレキサントの長期投与時の安全性を検討する試験	無作為化、オープンラベル、並行群	ダリドレキサント 25 mg ダリドレキサント 50 mg 使用した製剤：錠剤	安全性評価：154 例	不眠障害患者	52 週間	完了 完全な報告書

1：ダリドレキサントの用法はすべて 1 日 1 回経口投与

2.1 AC-078A201 試験（参考 モジュール 5.3.5.1.5）

2.1.1 試験方法

治験の標題	成人の不眠障害患者を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、並行群間、睡眠ポリグラフ用量反応試験		
実施国	6 ヵ国 38 施設：ドイツ、ハンガリー、イスラエル、スペイン、スウェーデン、アメリカ合衆国		
治験期間	2016 年 9 月 29 日～2017 年 6 月 20 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	2
目的	主要目的： Day 1 及び Day 2（平均）における治験薬投与後の睡眠ポリグラフ（PSG）測定による中途覚醒時間（WASO）について、WASO の変化量におけるダリドレキサントの用量反応性を評価する。 副次目的： Day 1 及び Day 2（平均）における持続入眠潜時（LPS）、並びに Week 4 における主観的入眠潜時（sLSO）及び主観的 WASO（sWASO）について、ダリドレキサントの用量反応性を評価する。 その他の目的： • 試験期間中の各睡眠パラメータ（各種の客観的及び主観的測定値）に対するダリドレキサントの効果を探索する。 • 不眠障害患者に対してダリドレキサントを経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 • 全身曝露（治験薬投与約 9～10 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度）と安全性との関連性を探索する。		
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、並行群間、PSG 用量反応、第 2 相試験		
方法	本試験は、スクリーニングフェーズ、治療フェーズ及び安全性フォローアップフェーズの 3 フェーズで構成された（図 2.1-1）。 スクリーニングフェーズ：同意取得から被験者の無作為割付けまでとし、スクリーニング期（スクリーニングのための来院日と以後 7 日以上の自宅期間）及び run-in 期（連続 2 夜の単盲検下プラセボ投与及び PSG 測定と、以後 5～12 日間の投与なしの自宅期間）から成り、合わせて最大 28 日間とした。 治療フェーズ：被験者の無作為割付け（Day 1）から投与終了		

	（EOT）までとし、二重盲検期及び run-out 期に分けた。適格性の確認後、被験者を二重盲検期に並行投与を行う各投与群（プラセボ群、又はダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群）又はゾルピデム 10 mg 群に、割付け比 1：1：1：1：1：1 で無作為に割付けた（性別で層別化）。二重盲検期に計 29 回の投与をおこなった。連続 2 夜 PSG 測定を行う 3 回の来院時及び各来院間にとられる自宅期間（12 日間と 11 日間の 2 期間）を設定した。二重盲検期は、無作為割付けのための来院時の PSG 測定 1 夜目の夜に行われる二重盲検下の初回投与から始まり、当該期の最終来院時の PSG 測定 2 夜目に行われる二重盲検下の最終投与の翌朝（Day 30 の朝）で終了することとした。これに続き、run-out 期として 1 夜の単盲検下プラセボ投与及び PSG 測定を実施した。run-out 期の PSG 測定の翌朝（Day 31）に被験者の離脱症状の評価を行い、この run-out 期の朝の評価がすべて行われた後を EOT とした。 安全性フォローアップフェーズ：EOT から 30 日間追跡調査の電話連絡日の試験終了（EOS）までとし、有害事象、重篤な有害事象及び尿妊娠検査結果の情報を収集した。 治験薬の投与は、施設での PSG 測定日は消灯約 30 分前に実施し、自宅では就寝時間に行った。安全性評価及び薬物動態用血液サンプルの採取は、来院時に実施した。スクリーニング来院日から EOT までの期間、被験者は睡眠日誌の記入を行った。 独立データモニタリング委員会は、被験者の利益保護に関して全体の責務を負い、本試験で入手された有効性及び安全性データの非盲検下でのモニタリング及び報告データに基づいた適切な助言を行うことにより、本試験が科学的及び倫理的基準に沿って実施されることを確保した。非盲検データ報告書の作成は、独立統計解析センターが行った。 独立安全性委員会（ISB）は、盲検下での特に注目すべき有害事象（AESI）の審査及び判定を行った。AESI の可能性があり ISB の審査を受ける有害事象の選択は、治験担当医師の評価及び所定の国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）一覧に沿って作成された治験依頼者の中央モニタリング計画に基づき行われた。
被験者数	目標症例数：300 例（二重盲検期の各投与群に 50 例ずつ） run-in 期の投与例数、無作為割付け例数：360 例（プラセボ群 60 例、ダリドレキサント 5 mg 群 60 例、10 mg 群 59 例、25 mg 群 60 例、50 mg 群 61 例、ゾルピデム 10 mg 群 60 例）

	二重盲検期の治験薬投与例数［最大の解析対象集団（FAS）、安全性解析対象集団（Safety set）、修正された FAS（mFAS）］：359 例 Per protocol set：287 例 Withdrawal set（Safety set のうち、run-out 期のプラセボ投与を受けた被験者集団）：337 例 Pharmacokinetics set（PK set）（ダリドレキサントの投与を受けたすべての被験者）：239 例
選択基準 （括弧内の Visit は評価タイミングを示す）	• 試験手順を実施する前に、試験参加への同意を文書に署名した患者（Visit 1） • 18 歳以上 64 歳以下の男女（Visit 1） • 妊娠可能な女性の場合、血清妊娠検査結果（Visit 1）及び尿妊娠検査結果（Visit 3）が陰性であり、EOT 30 日後までの妊娠検査及びスクリーニング時から EOT 30 日後までに規定の避妊法による避妊に同意した患者 • 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 未満の患者（Visit 1） • 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版により不眠障害と診断された患者（Visit 1） • 患者本人の自己申告で、Visit 1 前の 3 ヵ月以上の期間、1 週間のうち少なくとも 3 夜において、以下の基準をすべて満たす場合： – 入眠までの時間が 30 分以上 – 睡眠中の覚醒時間が 30 分以上 – 総睡眠時間（TST）が 6.5 時間以下 • 不眠重症度指数（ISI）スコアが 15 以上の患者（Visit 1） • 治験実施計画書のすべての規定について遵守する意思のある患者（Visit 1、Visit 2、Visit 3） • 治験担当医師と良好な意思疎通ができ、試験の要件を理解し、意識清明で見当識があると治験担当医師が判断した患者（Visit 1） • Visit 1 から Visit 2 までの期間に被験者が自宅で記入した睡眠日誌で、7 日間のうち少なくとも 3 夜の睡眠パラメータが以下の基準をすべて満たす場合（Visit 2）： – 入眠までの時間が 30 分以上 – 睡眠中の覚醒時間が 30 分以上 – TST が 6.5 時間以下 • Visit 1 から Visit 2 までの期間に被験者が記入した睡眠日誌で、通常の就床時刻が 21:30～00:30（Visit 2） • Visit 1 から Visit 2 までの期間に被験者が記入した睡眠日誌で、通常の就床時間が 6～9 時間（Visit 2）

	• 2 夜の PSG 測定による睡眠パラメータが以下の基準をすべて満たす場合（Visit 2）: – LPS の平均値が 20 分以上（2 夜のいずれでも 15 分未満ではない） – WASO の平均値が 30 分以上（2 夜のいずれでも 20 分未満ではない） – TST の平均値が 420 分未満
除外基準 （括弧内の Visit は評価タイミングを示す）	• スクリーニング時点で継続中の不眠障害以外の睡眠障害を有する患者、若しくは睡眠関連呼吸障害、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、レム睡眠行動障害、又はナルコレプシーの合併又は既往を有する患者（Visit 1） • 自己報告による普段の昼寝時間が 1 時間以上に及ぶ日が週 3 日以上ある患者（Visit 1） • 1 日 600 mg 以上のカフェインを摂取している患者（Visit 1） • スクリーニングの前 2 週以内にシフト制の仕事をしていた患者、又は試験期間中にシフト制の仕事を予定している患者（Visit 1） • スクリーニングの前 1 週以内に 3 タイムゾーン以上を移動する旅行をした患者、又は試験期間中に 3 タイムゾーン以上を移動する旅行を予定している患者（Visit 1） • 妊娠中又は試験期間中に妊娠を計画している、若しくは授乳中の女性患者（Visit 1、Visit 3） • 血液学的検査又は血液生化学的検査の結果において、正常範囲からの逸脱が臨床的に意味のある範囲に該当すると治験担当医師が判断した患者（Visit 1、Visit 2） • アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 2 倍超及び／又は直接ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の患者（Visit 1、Visit 2） • 重度の腎機能障害を有する患者（4-variable Modification of Diet in Renal Disease 式により算出された、推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）（Visit 1、Visit 2） • スクリーニングの前 1 ヵ月以内に不安定な医学的状態、明らかな医学的障害、又は急性疾患が認められ、これらが被験者の安全性又は試験評価に影響を与える可能性があると治験担当医師が判断した患者（Visit 1） • 収縮期血圧が 150 mmHg 超、かつ拡張期血圧が 90 mmHg 超の患者（Visit 1、Visit 2） • 安静時脈拍数が 50 bpm 未満、又は 100 bpm 以上（Visit 1、Visit 2）

	• 補正した QT 間隔（QTc）に関して以下のいずれかの所見が認められた患者（Visit 1、Visit 2）： – QTc［Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）又は Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）］の 450 ms 超の延長 – 新たなトルサード・ド・ポアントのリスク因子となる既往歴（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴） • 自殺傾向に関して以下のいずれかの基準に該当した患者： – スクリーニング時に自殺念慮があった患者（計画性の有無は問わない）：コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）screening/baseline 版の自殺念慮の項の質問 4 又は 5 に「はい」と回答した場合（Visit 1、Visit 2） – 生涯に自殺企図が確認された患者（Visit 1） • 治療法の遵守、試験の実施、又は結果の解釈を妨げる可能性がある因子又は疾患を有する患者［医療計画の不遵守歴、精神疾患、又は睡眠や運動パフォーマンス、認知力に影響が及ぶ可能性のある神経学的障害（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を含む）及び脳卒中など］（Visit 1） • Visit 1 の前 1 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 • 治験薬と同じ薬効分類の薬剤若しくは治験薬（製剤）の添加剤、又はゾルピデムに過敏又は禁忌であることが明らかになっている患者（重症筋無力症患者を含む）（Visit 1） • 治験実施計画書で禁止している中枢神経刺激薬（市販薬及び漢方薬を含む）の投与を、Visit 1 前に各薬剤の半減期の 5 倍の期間（ただし最低 2 週間）及び EOT の 24 時間後（Visit 6）までの期間に受けた患者 • Visit 1 の前 1 ヵ月以内に認知行動療法を受けた患者 • Visit 1 の前 1 週間以内から EOT の 24 時間後までの期間に、中程度～強度のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質、P-糖タンパク質（P-gp）基質、乳癌耐性タンパク質（BCRP）基質及び CYP2B6 基質の投与を受けた患者 • Visit 1 の前 1 週間以内から EOT の 24 時間後までの期間に、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取した患者 • スクリーニングの前 2 年以内にアルコール又は薬物乱用／依存と診断された患者、又は 3 日以上連続で飲酒を止めることができない患者（Visit 1） • 薬物検査（ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤、カンナビノイド、アヘン剤、アンフェタミン、又はコカイン）の結

	果が陽性の患者、若しくは呼気アルコール検査で陽性の患者（Visit 1、Visit 2） • 1 日の喫煙量がタバコ 10 本以上及び／又は夜間の最低 14 時間の禁煙ができない大量喫煙者（Visit 1） • スクリーニングフェーズの初回 PSG 測定において、米国睡眠医学会（AASM）の基準で、無呼吸低呼吸指数が 10／時間以上である患者（Visit 2） • スクリーニングフェーズの初回 PSG 測定において、パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度 80%未満を伴う無呼吸又は低呼吸（AASM の基準）の事象を有する患者（Visit 2） • スクリーニングフェーズの初回 PSG 測定において、Periodic limb movement with arousal index（PLMAI）が 10／時間以上の患者（Visit 2）
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント 5 mg、10 mg 及び 25 mg カプセル： 無作為割付けされた治験薬の投与期間に、ダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群及び 25 mg 群には該当用量の 1 カプセル及びプラセボ 1 カプセル（ダリドレキサントカプセルと同一外観）を、50 mg 群には 25 mg カプセル×2 カプセルを、29 日間、1 日 1 回就寝前に経口投与
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	• プラセボカプセル（ダリドレキサントの各用量カプセルと同一外観）： – run-in 期の 2 日間、run-out 期の 1 日及び無作為割付けされた治験薬の投与期間の 29 日間（プラセボ群）は 2 カプセルを、同期間のダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群及び 25 mg 群には 1 カプセルを、1 日 1 回就寝前に経口投与 • オーバーカプセル化したゾルピデム 10 mg 錠 • オーバーカプセル化したプラセボ錠（オーバーカプセル化ゾルピデム 10 mg 錠と同一外観） – 無作為割付けされた治験薬の投与期間に、ゾルピデム 10 mg 錠及びプラセボ錠の計 2 カプセル（それぞれ 1 錠ずつ）を、29 日間、1 日 1 回就寝前に経口投与
評価基準	有効性主要評価項目： • PSG 測定による WASO（分）のベースライン [a]から Day 1 及び Day 2（Day 1/2）[b]までの変化量 有効性副次評価項目： • PSG 測定による LPS（平均値）のベースライン [a]から Day 1/ 2[b]までの変化量 • 患者報告による sLSO（平均値）のベースライン [c]から Week 4[d]までの変化量

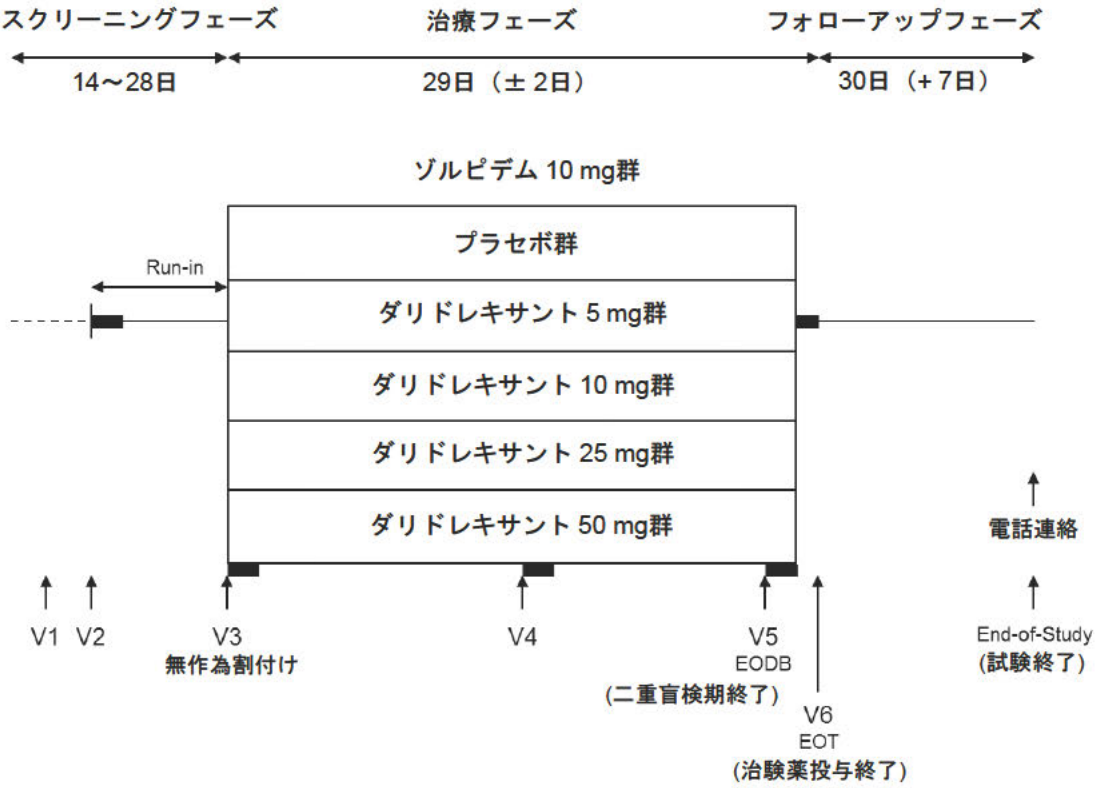
	• 患者報告による sWASO（平均値）のベースライン [c]から Week 4[d] までの変化量 a) ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定での平均値 b) Day 1 及び Day 2（Day 1/2）：二重盲検期の初回来院時（Day 1 及び Day 2）における 2 夜 PSG 測定での平均値 c) ベースライン：run-in 期の来院から二重盲検期開始までの間の連続 7 日間に被験者が自宅で記入したスクリーニング睡眠日誌のデータの平均値 d) Week 4：二重盲検期の最終 PSG 測定来院の直前 7 日間に被験者が自宅で記入したスクリーニング睡眠日誌のデータの平均値 その他の有効性評価項目： PSG 測定によるデータ及び患者報告によるデータを用いて、客観的解析及び主観的解析の両方を行った。多面的に検討し、特にベースラインから複数の評価時点（客観的解析では EOT を含む）までの平均値変化量の評価を行った。 • WASO 及び sWASO • LPS 及び sLPS • TST 及び主観的 TST（sTST） • 患者報告による睡眠の質 • 睡眠段階 1（S1）、睡眠段階 2（S2）、徐波睡眠（SWS）及び急速眼球運動（REM）睡眠の各睡眠段階 • S2、SWS 又は REM から S1 又は覚醒状態への移行 • 睡眠中の覚醒時間（PSG 測定値） • 覚醒頻度（PSG 測定値及び患者報告） • 睡眠効率（100 ×［TST／就床時間］） • 各 ISI スコア • 視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた、患者報告による翌日のパフォーマンス（朝の眠気、日中の Alertness 及び日中の活動能力） 薬物動態： • 二重盲検期の各 PSG 測定 2 夜目の翌朝、投与約 9～10 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度 安全性評価項目： • 治療下で発現した（二重盲検期の治験薬初回投与日から EOS までに発現した）有害事象及び重篤な有害事象 • 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象 • 治療下で発現した AESI（ISB の判定による）： – ナルコレプシー様症状（日中の過剰な眠気、カタプレキシーなど） – 睡眠時異常行動

	− 自殺念慮又は自殺行動 • バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）のベースライン（PSG 測定の翌朝の値 2 日分の平均値）から二重盲検期の最終測定値までの変化量 • 体重のベースライン（スクリーニング時の値）から二重盲検期の最終測定値までの変化量 • 二重盲検期において発生した顕著な心電図（ECG）異常 • ECG パラメータのベースライン（run-in 期の PSG 測定 2 夜目翌朝の値）から二重盲検期の最終測定値までの変化量 • 治療下で発生した顕著な臨床検査値異常 • 臨床検査値のベースライン（run-in 期の PSG 測定 2 夜目翌朝の値）から二重盲検期の最終測定値までの変化量 • 反跳性不眠： − WASO、TST 及び LPS のベースライン（run-in 期の PSG 測定 2 夜での最悪値）から run-out 期の PSG 測定までの変化量 • 投与中止後の離脱症状： − ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票（BWSQ）のスコアの二重盲検期の最終 PSG 測定翌朝の評価値から run-out 期の PSG 測定翌朝の評価値までの変化量 − run-out 期の翌日における有害事象及び ECG 異常 • 数字符号置換検査（DSST）、シーハン機能障害評価尺度（SDS）及びカロリンスカ眠気尺度（KSS）のベースライン（run-in 期の PSG 測定の翌朝の値 2 日分の平均値）から二重盲検期の各来院時における PSG 測定の翌朝の値 2 日分の平均値までの変化量（各評価は起床時刻の 30～60 分後に実施） • C-SSRS のベースライン（run-in 期の PSG 測定 2 夜目翌朝の評価値）から二重盲検期の最悪評価値までの変化量
症例数の設定根拠	ダリドレキサント群（1 群）の Day 1/2 における WASO のベースラインからの最大平均減少量が、プラセボ群比で 25 分長く（標準偏差 = 40 分）、症例の 8%が評価不能だと仮定すると、症例数約 250 例（各 50 例を 1 : 1 : 1 : 1 : 1 で割付け）の時、検出力 89～92%（すべての候補モデルによる平均検出力は 90%）で帰無仮説棄却となった。この他にゾルピデム群にも 50 例割付けると、両側有意水準 5%とした 2 標本独立 t 検定を用いる場合、本症例数（脱落例含まず）及び検出力 80%で、WASO のベースラインから Day 1/2 までの平均減少量のプラセボとの差分 23 分の検出となった（標準偏差 = 40 分と仮定）。
統計手法	主要評価項目： WASO のベースラインからの変化量におけるダリドレキサントの用

	量反応関係を評価するため、本試験では、ダリドレキサント対プラセボの有効性評価のための多重比較法（MCP）に、用量反応関係の明確化及び臨床的効果を示す用量（又は用量範囲）の特定のためのモデル化（Mod）を組み合わせた手法（一般化 MCP-Mod 法）を採用した。帰無仮説「WASO のベースラインからの変化量に用量反応関係なし」を、両側有意水準 5%で対立仮説「用量反応関係あり」に対して検定した。 主解析： 事前に定めた 4 つの各用量反応モデル候補［線形モデル 1 つ、最大作用（E_{max}）モデル 3 つ］に対し、一連の MCP を用いて、帰無仮説を両側対立仮説に対して検定した。解析は、統計学的に有意な用量反応信号が得られた場合のみ（いずれかの用量反応モデル候補により帰無仮説が棄却された場合のみ、調整済み両側 p 値 ＜0.05）、Mod 法へ進めた。 モデル化段階では、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、ダリドレキサント各群及びプラセボ群の最小二乗平均推定値並びにその関連分散共分散を計算した。WASO のベースラインからの変化量のモデル化には、固定効果として投与群（プラセボ群及びダリドレキサント各群）、追加の固定効果として性別及び WASO のベースライン値を補正する直線の傾きを用いた。MCP 段階で特定した統計学的に有意な用量反応モデルを、最小二乗平均推定値及び ANCOVA モデルより得られた関連分散共分散に適合させた。赤池情報量規準（AIC）に基づき（小さいほど良い）、最も適合した用量反応モデル（E_{max} 又は線形モデル）を選択した。選択した用量反応モデルに関連する精度／ばらつきについての理解のため、関心のあるパラメータをノンパラメトリック・ブートストラップ法を用いて導出した。主解析は mFAS を対象に行った。 補助的分析／感度分析： 補助的分析／感度分析は、Per protocol set を対象とした解析、追加因子として地域、人種及び年齢を加えた同じ ANCOVA モデルを用いた解析及び Single-step Dunnett 法を用いた解析を行った。これと別に探索的解析として、ゾルピデム群とプラセボ群の比較評価を、投与群（プラセボ群又は実対照薬）、ベースラインの WASO 平均値の共変量及び性別を因子として行った。 副次評価項目： 主要評価項目で行った同じ一般化 MCP-Mod 法を用いて、各有効性副次評価項目におけるダリドレキサントの用量反応性を評価した。副次有効性評価項目の解析は FAS を対象とした。

	その他の評価項目： 　その他の有効性評価項目は、FAS を対象に要約統計量を算出した。ダリドレキサントの血漿中濃度及び曝露－安全性関係（ダリドレキサント血漿中濃度と DSST / KSS / SDS スコア及び患者報告による朝の眠気との比較）の解析を、PK set に基づき実施した。 　安全性評価項目は、特に指定のない限り Safety set を対象に要約統計量を算出した。

図 2.1-1. 試験デザイン（AC-078A201 試験）



―：終夜 PSG（睡眠ポリグラフ）測定
V：Visit
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 9-1 改変

2.1.2 試験の結果

2.1.2.1 被験者

2.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.1-2 に示した。6 ヵ国、38 施設から 1005 例の被験者が本試験のスクリーニングを受け、計 64.2%（645/1005 例）が除外となった（run-in 期前：341 例、run-in 期：304 例）。

計 35.8%（360/1005 例）が、プラセボ群（N = 60）、ダリドレキサント 5 mg 群（N = 60）、10 mg 群（N = 59）、25 mg 群（N = 60）、50 mg 群（N = 61）及びゾルピデム 10 mg 群（N = 60）のいずれかに、割付け比 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 で無作為に割付けられた。二重盲検期前に治験中止となった 1 例（ダリドレキサント 10 mg 群）を除き、359 例のすべての被験者が二重盲検期の治験薬投与を開始した。

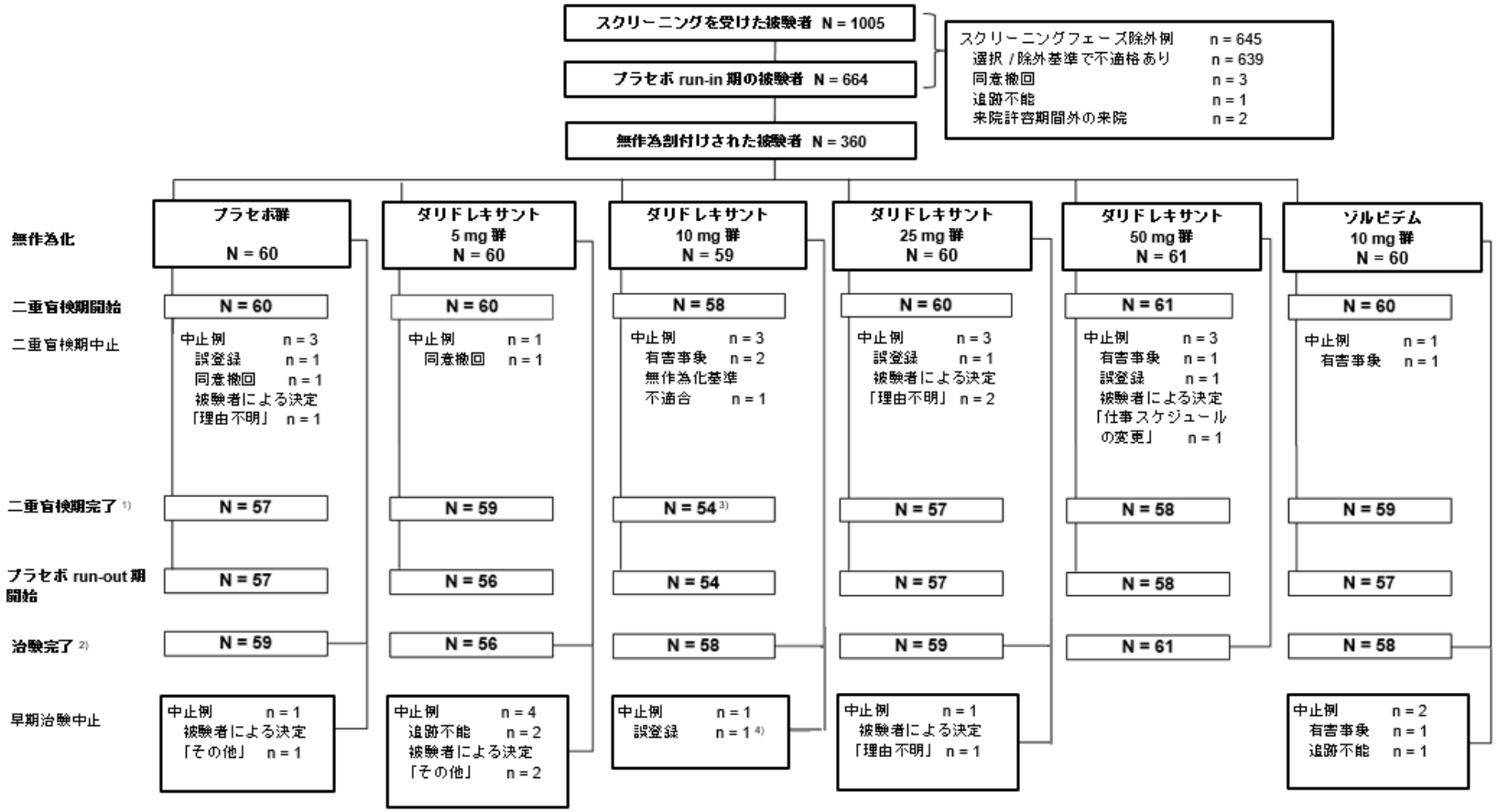
二重盲検治療を受けた被験者のうち、3.9%（14/359 例）が二重盲検期の治験薬投与中止となった。中止理由は、有害事象が 4 例（ダリドレキサント 10 mg 群 2 例、50 mg 群 1 例、ゾルピデム 10 mg 群 1 例）、その他が 7 例（同意撤回 2 例、誤登録／無作為化基準不適合 4 例、仕事スケジュールの変更 1 例）であった。この他に、3 例の被験者が理由不明で治験薬投与を中止した。これらの二重盲検期の治験薬投与中止例のうち、4 例が治験中止となった。

治験実施計画書に従い、二重盲検期に治験薬投与を中止した 14 例に対しては、run-out 期の投与を実施しなかった。この他、二重盲検期の投与を完了したが run-out 投与は受けなかった被験者は 6 例であった［ダリドレキサント 5 mg 群 3 例、10 mg 群 1 例（二重盲検期の最終 PSG 測定で来院せず）、ゾルピデム 10 mg 群 2 例］。

試験全体における治験中止例は、計 9 例であった。中止理由は、有害事象が 1 例（ゾルピデム 10 mg 群、二重盲検期の投与中止例）、理由不明又はその他の理由が 4 例（3 例は治験薬投与中止例）、その他の理由（誤登録）による二重盲検期開始前の中止が 1 例（ダリドレキサント 10 mg 群）、追跡不能が 3 例であった。

割付け被験者のうち治験中止例を除いた 351 例が、30 日間追跡調査の電話連絡を受け、治験完了となった。

図 2.1-2. 被験者の内訳（AC-078A201 試験）



1) 二重盲検期の最終 PSG 測定日の治験薬投与を受けた被験者
2) 30 日間追跡調査の電話連絡が完了した被験者
3) 二重盲検期の最終 PSG 測定に来院しなかった被験者が 1 例いた。
4) 二重盲検期開始前に治験を中止した被験者
N：該当する被験者数、n：イベントを経験した被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 10-1 改変

2.1.2.1.2 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.1-1 に示した。

二重盲検期の治験薬投与を受けなかった 1 例（ダリドレキサント 10 mg 群）を除き、無作為割付けされたすべての被験者が二重盲検期の治験薬投与を開始し、この集団を FAS（n = 359）とした。二重盲検期に入ったすべての被験者が、割付けられた治験薬の投与を受け、かつベースライン及び Day 1/2 のそれぞれで最低 1 回の WASO の評価を受けたため、Safety set 及び mFAS は、FAS と同一集団とした。また、ダリドレキサントの投与を受けた被験者集団を、PK set（n = 239）とした。

Per protocol set（n = 287）に含められたのは、各投与群の割付け被験者の 76.3～82.0%であった。Per protocol set からの除外理由は、1 例を除きすべての除外例が、治験実施計画書からの主要な逸脱で、除外に至った最も頻度の高い逸脱は、「消灯時刻の治験実施計画書の規定時刻からの 15 分超のずれ」及び「消灯時刻 30 分前（± 5 分）以外の時刻での治験薬投与」に関連していた。前述の 1 例は、被験者による Day 2 の治験薬投与の中止及び連続 2 夜（Day 1 及び Day 2）の WASO 評価の中止により除外された。

Withdrawal set（n = 337）に含められたのは、二重盲検期の治験薬投与を受けた被験者の 93.9%であった。Withdrawal set からの除外理由は、「run-out 期のプラセボ投与を受けず」（5.6%、20 例）及び「治験実施計画書からの逸脱」（0.6%、2 例）であった。

表 2.1-1. 解析対象集団の概要（AC-078A201 試験、Full analysis set）

	プラセボ群	ダリドレキサント 5 mg 群	ダリドレキサント 10 mg 群	ダリドレキサント 25 mg 群	ダリドレキサント 50 mg 群	ゾルピデム 10 mg 群	合計
N（Randomized set を母数とする）	N = 60 n (%)	N = 60 n (%)	N = 59 n (%)	N = 60 n (%)	N = 61 n (%)	N = 60 n (%)	N = 360 n (%)
Randomized set	60 (100.0)	60 (100.0)	59 (100.0)	60 (100.0)	61 (100.0)	60 (100.0)	360 (100.0)
Full analysis set	60 (100.0)	60 (100.0)	58 (98.3)	60 (100.0)	61 (100.0)	60 (100.0)	359 (99.7)
Modified full analysis set	60 (100.0)	60 (100.0)	58 (98.3)	60 (100.0)	61 (100.0)	60 (100.0)	359 (99.7)
Per protocol analysis set	47 (78.3)	47 (78.3)	45 (76.3)	49 (81.7)	50 (82.0)	49 (81.7)	287 (79.7)
N（Safety set を母数とする）	N = 60 n (%)	N = 60 n (%)	N = 58 n (%)	N = 60 n (%)	N = 61 n (%)	N = 60 n (%)	N = 359 n (%)
Safety set	60 (100.0)	60 (100.0)	58 (100.0)	60 (100.0)	61 (100.0)	60 (100.0)	359 (100.0)
Withdrawal set	57 (95.0)	56 (93.3)	54 (93.1)	56 (93.3)	57 (93.4)	57 (95.0)	337 (93.9)
Pharmacokinetic analysis set	0	60 (100.0)	58 (100.0)	60 (100.0)	61 (100.0)	0	239 (66.6)

N：被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 10-1 改変

2.1.2.1.3 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱は、それが重要であるか「yes」又は「no」で前向きに分類した。適格基準違反及び治験実施計画書からの逸脱で主要評価項目の評価に影響を及ぼすもの、又は被験者の安全性や試験の妥当性を損なう可能性のあるものは、すべて「重要」と分類した。

大部分の被験者は、治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上あり（ダリドレキサント各群：63.9～75.0%、プラセボ群：70.0%、ゾルピデム 10 mg 群：66.7%）、これらの被験者の多くに、1 件以上の重要な逸脱があった（ダリドレキサント各群：36.7～53.3%、プラセボ群：45.0%、ゾルピデム 10 mg 群：46.7%）。

適格基準に関わる重要な治験実施計画書からの逸脱（スクリーニング期に発生したもの）は 4.4%（16/360 例）［2 回目の ECG で QTc が 450 ms 超、又はトルサード・ド・ポアントなどのリスク因子の既往歴（6 例）、血清妊娠検査で陰性結果のない妊娠可能な女性患者（4 例）及び自殺傾向に関わる疾患（2 例）など］で、同意取得手順の違反は 1.9%（7/360 例）［誤った版の同意書への署名（3 例）、同意取得（Visit 1）前の身長及び体重の値の使用（4 例）］であった。

誤った被験者キットの配布及び 1 カプセル以上の投与（Visit 3）が、0.6%（2/360 例）の被験者で報告された。

除外基準に該当する期間に、中枢神経刺激薬の投与を受けた被験者は 2.8%（10/360 例）、中程度～強度の CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質、P-gp 基質、BCRP 基質及び CYP2B6 基質の投与を受けた被験者は 1.4%（5/360 例）であった。

その他の発生頻度が高い重要な治験実施計画書からの逸脱（run-in 期、二重盲検期及び run-out 期の間に発生したもの）は、未評価の自殺傾向［6.7%、24/360 例（最高頻度：Visit 6）］、Visit 5 の血清妊娠検査で陰性結果なし（5.0%、18/360 例）、消灯 30 分前（又は就床時刻 ±5 分）以外での治験薬投与／服用［4.4%、16/360 例（最高頻度：Visit 4 の 1 夜目）］及び Visit 2 の 1 夜目の消灯時間からの 15 分超のずれ［7.8%、28/360 例（最高頻度：Visit 6）］であった。

「その他の治験実施計画書からの逸脱」は、大部分が 1 施設のみで報告されたものであった（独立倫理委員会に承認されていない組み入れ方針の患者への説明、被験者の安全性及び外出可否決定時の治験担当医師の不在及び委任フォームに記載のないスタッフによる PSG 測定作業の実施）。当該施設のすべての割付け被験者（17 例）で、1 件以上のこれらの治験実施計画書からの逸脱が 1 回以上報告された。

2.1.2.1.4 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の人口統計学的特性（FAS）を表 2.1-2 に示した。被験者は、「女性」［64.1%（230/359 例）］、人種は「白人」［89.4%（321/359 例）］又は「黒人又はアフリカ系アメリカ人」［9.7%（35/359 例）］、民族は「非ヒスパニック又はラテン系」［88.9%（319/359 例）］の割合が高かった。スクリーニング時の被験者の年齢の中央値は 47 歳（範囲：18～64 歳）で、BMI の平均値 ± 標準偏差（SD）は 25.17 ± 3.28 kg/m^2 であった。人口統計学的特性（FAS）はすべての投与群間で類似していた。

表 2.1-2. 人口統計学的特性（AC-078A201 試験、Full analysis set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム	合計
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群	
	（N = 60）	（N = 60）	（N = 58）	（N = 60）	（N = 61）	（N = 60）	（N = 359）
性別［n (%)］							
男性	22 (36.7)	22 (36.7)	20 (34.5)	21 (35.0)	22 (36.1)	22 (36.7)	129 (35.9)
女性	38 (63.3)	38 (63.3)	38 (65.5)	39 (65.0)	39 (63.9)	38 (63.3)	230 (64.1)
年齢 (歳)							
n	60	60	58	60	61	60	359
平均値	45.7	42.4	45.2	46.4	45.0	43.7	44.7
SD	10.4	11.4	10.9	11.9	11.5	11.8	11.3
中央値	48	41	48	48	46	43	47
Q1、Q3	38, 53	34, 52	36, 53	40, 55	37, 55	34, 54	36, 53
最小値、最大値	23, 64	22, 64	21, 63	18, 64	18, 63	23, 61	18, 64
BMI (kg/m^2)							
n	60	60	58	60	61	60	359
平均値	25.39	24.91	25.36	24.89	24.49	26.00	25.17
SD	3.31	3.18	3.43	3.30	2.90	3.46	3.28
中央値	25.4	24.6	24.8	24.6	24.2	26.3	24.8
Q1、Q3	22.3, 28.1	22.4, 26.9	22.3, 28.7	22.2, 27.3	22.5, 26.7	23.5, 28.8	22.5, 27.7
最小値、最大値	19.5, 32.0	20.0, 31.7	19.8, 31.8	19.1, 31.8	18.8, 30.8	18.8, 31.8	18.8, 32.0

表 2.1-2. 人口統計学的特性（AC-078A201 試験、Full analysis set）（続き）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム	合計
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群	
	（N = 60）	（N = 60）	（N = 58）	（N = 60）	（N = 61）	（N = 60）	（N = 359）
人種［n (%)］							
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0	0	0	0	0
アジア人	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (11.7)	5 (8.3)	8 (13.8)	4 (6.7)	5 (8.2)	6 (10.0)	35 (9.7)
ハワイ又は他の太平洋諸島先住民	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)
白人	52 (86.7)	54 (90.0)	49 (84.5)	56 (93.3)	56 (91.8)	54 (90.0)	321 (89.4)
その他	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.3)
民族［n (%)］							
ヒスパニック又はラテン系	9 (15.0)	9 (15.0)	3 (5.2)	9 (15.0)	5 (8.2)	4 (6.7)	39 (10.9)
非ヒスパニック又はラテン系	51 (85.0)	51 (85.0)	54 (93.1)	51 (85.0)	56 (91.8)	56 (93.3)	319 (88.9)
不明	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)

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、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 10-2 改変

2.1.2.1.5 既往症及び合併症

選択基準により、FAS のすべての被験者がスクリーニング時において不眠障害を有していた。

その他の既往（スクリーニング時において回復している、又は継続中の疾患）のうち、精神障害（器官別大分類）は、うつ病（1.4%、5/359 例）、不安（0.6%、2/359 例）、大うつ病、持続性抑うつ障害、心身症、燃え尽き症候群（それぞれ 1 例、0.3%）などであった。外科及び内科処置は 37.0%（133/359 例）［子宮摘出（11.1%、40/359 例）、女性不妊手術（5.3%、19/359 例）など］で、その他の関連する既往は高血圧（6.7%、24/359 例）、甲状腺機能低下症（6.1%、22/359 例）、薬物過敏症（5.3%、19/359 例）など、であった。

報告された既往歴（外科及び内科処置を除く）の多くは、スクリーニング時においても継続中の疾患であった。

2.1.2.1.6 ベースラインにおける前治療

同意取得の前 30 日以内に使用中止した治療薬がある被験者は、プラセボ群 5.0%（3/60 例）、ダリドレキサント 5 mg 群 1.7%（1/60 例）、10 mg 群 10.3%（6/58 例）、25 mg 群 5.0%（3/60 例）、50 mg 群 6.6%（4/61 例）、ゾルピデム 10 mg 群 6.7%（4/60 例）であった。不眠障害関連の治療に使用されていた治療薬は、ベンゾジアゼピン系薬剤及びメラトニン（それぞれ 1.4%、5/359 例）、ベンゾジアゼピン誘導剤（0.6%、2/359 例）、バレリアン抽出物（0.3%、1/359 例）、ミルタザピン抗うつ薬（0.6%、2/359 例）、メシル酸トリミプラミン（0.3%、1/359 例）などであった。その他の前治療の治療薬は、アセトアミノフェン（0.8%、3/359 例）などであった。

2.1.2.2 有効性

2.1.2.2.1 治験薬投与の遵守状況

二重盲検期の治験薬投与の遵守率［治験薬の投与管理を通して評価し、電子症例報告書（eCRF）へ入力された遵守状況］は、中央値はすべての投与群で 100%であり、平均値もすべての群で類似していた（表 2.1-3）。最終来院時に返却する残薬がなかった被験者は、遵守率 100%以上として記録した。二重盲検期の投与の遵守率が 70%未満であった被験者は、ダリドレキサント 25 mg 群 1.7%（1/60 例）、ゾルピデム 10 mg 群 3.3%（2/60 例）であった。

患者報告による二重盲検期の治験薬服薬の遵守率（被験者が電子日誌に記録した遵守状況）は、4 週間の投与期間（Week 1、2、3、4）において、すべての投与群で大部分の被験者が 80%以上であった。4 週間の二重盲検期において遵守率が 70%未満であった被験者は、プラセボ群で 6.7%（4/60 例）、ダリドレキサント各群で 3.3～10.3%（2～6 例）、ゾルピデム 10 mg 群で 1.7%（1/60 例）であった。

表 2.1-3. 二重盲検期の治験薬投与の遵守状況（AC-078A201 試験、Safety set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
eCRF による二重盲検期の治験薬投与の遵守率 (%)						
N	60	60	58	60	61	60
平均値 (SD)	100.5 (5.1)	100.5 (4.2)	99.8 (3.2)	98.4 (9.0)	99.7 (3.1)	98.6 (8.0)
中央値	100	100	100	100	100	100
Q1、Q3	100, 100	100, 100	100, 100	100, 100	100, 100	100, 100
最小値、最大値	93, 127	92, 120	89, 114	31, 103	79, 103	56, 116
eCRF による不遵守の状況［n (%)］						
遵守率 ＜70%	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (3.3)
Missing	0	0	0	0	0	0
患者報告による二重盲検期の治験薬服薬の遵守率 (Week 1、2、3、4) (%)						
n	59	60	58	60	59	58
平均値 (SD)	82.6 (7.6)	82.6 (10.3)	81.5 (11.1)	84.2 (8.8)	83.8 (6.5)	84.4 (7.9)
中央値	86	86	86	86	86	86
Q1、Q3	79, 87	84, 87	80, 87	83, 89	83, 87	83, 87
最小値、最大値	55, 93	45, 94	32, 93	45, 93	52, 93	38, 97
患者報告による不遵守の状況 (Week 1、2、3、4) [n (%)]						
遵守率 ＜70%	4 (6.7)	4 (6.7)	6 (10.3)	3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)
Missing	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.3)	2 (3.3)

遵守率は、二重盲検期において、投与／服薬されたカプセル数の予定数に対する割合（%）を示した。
eCRF：電子症例報告書、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-1 改変

2.1.2.2.2 有効性の結果

2.1.2.2.2.1 主要評価項目：客観的睡眠維持性（WASO のベースラインからの変化量）

2.1.2.2.2.1.1 主解析

主解析では、mFAS を対象に、PSG 測定による WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量におけるダリドレキサントの用量反応関係を、プラセボ群との比較も含め評価した［ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定（Visit 2）での平均値、Day 1/2：Visit 3（Day 1 及び Day 2）の 2 夜 PSG 測定での平均値］。

評価は一般化 MCP-Mod 法を用いて実施し、WASO の欠測値の補完は行わなかった。ただし、ベースライン又は Day 1/2 において 2 つの WASO 値のどちらかが欠測である場合、得られている 1 値を平均値として用いた。これとは別に、プラセボ比較によるゾルピデムの効果の探索的評価を行い、これを実薬対照とした。

用量反応関係の有無の評価及びモデル選択

事前に定めた各用量反応モデル候補について、帰無仮説（「用量反応関係なし」）に対し、両側対立仮説（「用量反応関係あり」）として検定したところ、4 つの候補モデルすべてで、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（調整済み p 値 ≤0.0007）（表 2.1-4）。これら統計的に有意であったモデル（E_{max} 及び線形モデル）は、ANCOVA モデルより算出された最小二乗平均推定値及びその関連分散共分散と適合したが、最も適合度の高かった線形モデルを、以降の設定用量域での WASO の推定及び至適用量の推定に使用した。

表 2.1-4. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：用量反応関係の評価（AC-078A201 試験、Modified full analysis set）

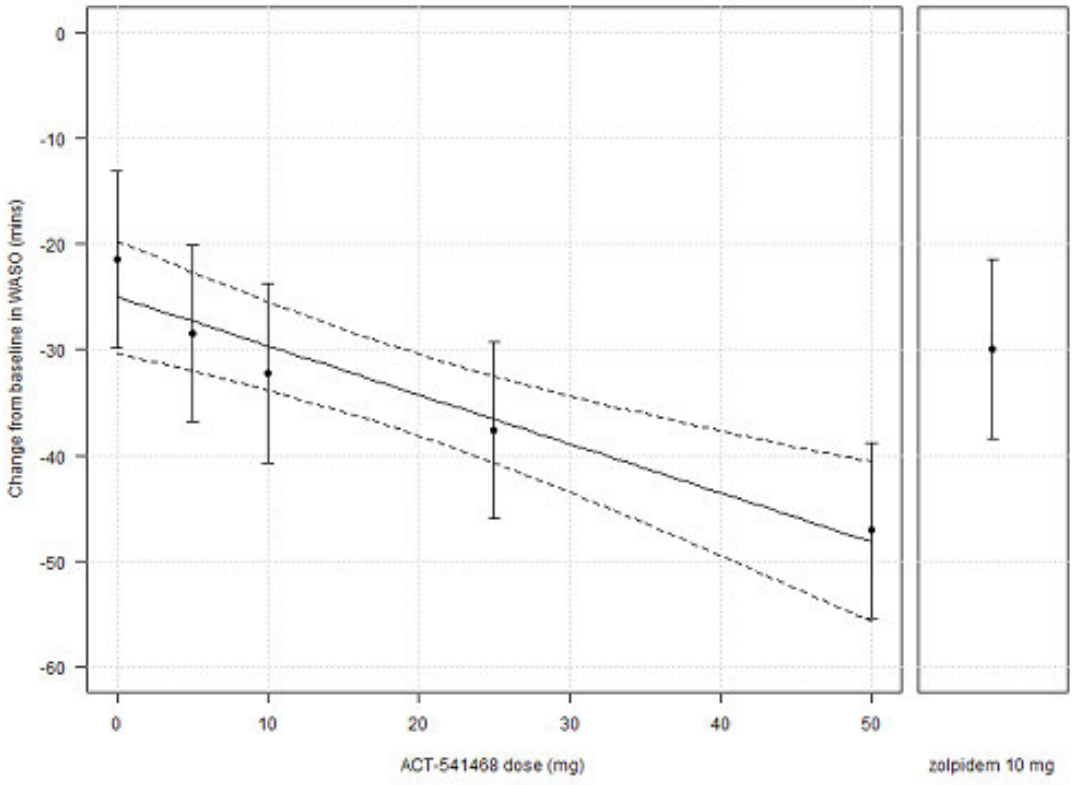
モデル	t 値	調整済み p 値 (両側)	AIC
E_{max} (ED_{50} = 1.11)	3.60	0.0007	2937.06
E_{max} (ED_{50} = 3.75)	4.11	0.0001	2937.06
E_{max} (ED_{50} = 15)	4.53	< 0.0001	2937.06
線形モデル	4.47	< 0.0001	2936.05

調整済み p 値（両側）< 0.05 は、統計学的に有意な用量反応関係があることを示した。
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
AIC：赤池情報量規準、ED_{50}：50%効果用量、E_{max}：最大作用、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-2 改変

設定用量域における WASO 及び至適用量の推定

設定用量域での WASO における、ベースラインから Day 1/2 までの変化量について、選択した線形用量反応モデルを用いた予測平均値の用量反応プロファイルを図 2.1-3 に示した。

図 2.1-3. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：用量反応プロファイル［予測平均値（95%CI）］と最小二乗平均（95%CI）（AC-078A201 試験、Modified full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-1

選択した線形用量反応モデルに関連する精度／ばらつきについての理解のため、ノンパラメトリック・ブートストラップ法を用いて、関心のあるパラメータを算出した（表 2.1-5）。主要評価項目（予測平均値による変化量）のブートストラップ法により推定された中央値は、プラセボ群との差が、ダリドレキサント 5 mg 群で–2.33 分、10 mg 群で–4.66 分、25 mg 群で–11.64 分、50 mg 群で–23.28 分であった。主要評価項目の対プラセボとの差が 15 分以上の減少を達成するダリドレキサントの用量のブートストラップ法による推定された中央値は、32.22 mg［95%信頼区間（CI）：23.38、52.32］であり、対プラセボ差が 20 分以上の減少となるのは、42.96 mg、（95%CI：31.17、69.76）であった。

表 2.1-5. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：関心のあるパラメータの推定値（AC-078A201 試験、Modified full analysis set）

選択モデル	関心のあるパラメータ	中央値	95%CI
線形モデル	WASO のダリドレキサント 5 mg 群とプラセボ群との差	–2.33	(–3.21, –1.43)
	WASO のダリドレキサント 10 mg 群とプラセボ群との差	–4.66	(–6.42, –2.87)
	WASO のダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群との差	–11.64	(–16.04, –7.17)
	WASO のダリドレキサント 50 mg 群とプラセボ群との差	–23.28	(–32.08, –14.34)
	WASO のプラセボ群との差 ＝15 分を達成した用量	32.22	(23.38, 52.32)
	WASO のプラセボ群との差 ＝20 分を達成した用量	42.96	(31.17, 69.76)

中央値及び CI は、ブートストラップ法を用いて推定した。
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
CI：信頼区間、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-3 改変

ANCOVA モデルによる評価

主要評価項目の最小二乗平均推定値とその関連分散共分散は、測定値を用い、WASO のベースライン値及び性別により補正された ANCOVA モデルを用いて算出した（表 2.1-6）。プラセボ補正後の主要評価項目の最小二乗平均はプラセボ群と比較しダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で用量依存的な減少（改善）を示し、統計学的に有意な減少が認められた（未調整両側 p 値 < 0.05）。

表 2.1-6. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：群間解析（AC-078A201 試験、Modified full analysis set）

投与群				プラセボ群との差			
	LS Mean	SE	95%CI	LS Mean	SE	95%CI	p 値（両側）
ダリドレキサント 5 mg 群 (n = 60)	–28.4	4.24	(–36.8, –20.1)	–7.0	5.95	(–18.7, 4.7)	0.241
ダリドレキサント 10 mg 群 (n = 58)	–32.3	4.32	(–40.8, –23.8)	–10.8	6.00	(–22.6, 1.0)	0.072
ダリドレキサント 25 mg 群 (n = 60)	–37.7	4.25	(–46.0, –29.3)	–16.2	5.95	(–27.9, –4.5)	0.007
ダリドレキサント 50 mg 群 (n = 61)	–47.1	4.21	(–55.3, –38.8)	–25.6	5.92	(–37.3, –13.9)	< 0.001
プラセボ群 (n = 60)	–21.4	4.24	(–29.8, –13.1)	-	-	-	-

ANCOVA モデル：ベースラインからの変化量 = 投与群 + ベースライン値 + 性別
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SE：標準誤差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-4 改変

2.1.2.2.2.1.2 補助的分析及び感度分析

Per protocol set を対象とした主解析

治験実施計画書からの主要な逸脱の試験結果への影響を調べるために、主要評価項目の主解析（対象：mFAS）を Per protocol set に対しても行った。その結果は、mFAS を対象とした主解析の結果と同様であった。

用量反応関係の有無の検定では、4 つのすべての候補モデルで高い統計学的有意性を示したが（すべてのモデルにおいて p 値 ≤0.0002）、線形モデルで最も適合度が高かった（AIC 値に基づく）。予測平均値による用量反応プロファイルのグラフでは、WASO の改善に明らかな用量比例性を認めた。治験薬の用量別の WASO の減少量（推定値）は主解析での計算値と同程度で、主要評価項目（プラセボ補正後の中央減少量）が 15 分及び 20 分以上を達成するダリドレキサントの推定用量は、それぞれ 27.89 mg（95%CI：20.69、45.62）及び 37.19 mg（95%CI：27.59、60.83）であった。主要評価項目のプラセボ補正後の最小二乗平均推定値は、主解析と同様に、用量依存的な減少が見られた。

ANCOVA モデルによる評価（地域、人種、年齢因子を追加）

mFAS を対象に、主解析と同じ ANCOVA モデルに地域、人種及び年齢の因子を加えた用量別の結果の最小二乗平均を計算した。主要評価項目のプラセボ補正最小二乗平均推定値（95%CI）

は、各投与群で主解析とおおむね類似していた［ダリドレキサント 5 mg 群：–4.9 分（–16.0、6.2）、10 mg 群：–11.3 分（–22.5、–0.2）、25 mg 群：–16.8 分（–27.8、–5.7）、50 mg 群：–26.7 分（–37.8、–15.6）］。

ANCOVA モデルによる評価（single-step Dunnett 法）

主要評価項目（プラセボ補正後の WASO の変化量）の推定値を、mFAS を対象に single-step Dunnett 法を用いて計算した（表 2.1-7）。WASO の用量依存的な減少（改善）を示し、プラセボ群と比較しダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で統計学的に有意な減少が認められた（多重性調整済み両側 p 値 ≤0.05）。

表 2.1-7. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：群間解析（single-step Dunnett 法）（AC-078A201 試験、Modified full analysis set）

投与群				プラセボ群との差			
	LS Mean	SE	95%CI	LS Mean	SE	95%CI	p 値 (両側)
ダリドレキサント 5 mg 群 (n = 60)	–28.4	4.24	(–36.8, –20.1)	–7.0	5.95	(–21.6, 7.6)	0.587
ダリドレキサント 10 mg 群 (n = 58)	–32.3	4.32	(–40.8, –23.8)	–10.8	6.00	(–25.6, 3.9)	0.216
ダリドレキサント 25 mg 群 (n = 60)	–37.7	4.25	(–46.0, –29.3)	–16.2	5.95	(–30.8, –1.6)	0.024
ダリドレキサント 50 mg 群 (n = 61)	–47.1	4.21	(–55.3, –38.8)	–25.6	5.92	(–40.2, –11.1)	< 0.001
プラセボ群 (n = 60)	–21.4	4.24	(–29.8, –13.1)	-	-	-	-

ANCOVA モデル：ベースラインからの変化量 = 投与群 + ベースライン値 + 性別
95%CI 及び p 値は、Single-step Dunnett 法に基づく
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SE：標準誤差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-5 改変

ゾルピデムのプラセボ補正後の WASO の変化量

他の評価とは別に、ゾルピデム群を対象とした主要評価項目（プラセボ補正後の WASO の変化量）の解析を、WASO のベースライン値及び性別を加えた ANCOVA モデルを用いて行った。最小二乗平均推定値（95%CI）は、–29.9 分（–38.4、–21.4）で、プラセボ補正後の最小二乗平均推定値（95%CI）は、–8.5 分（–20.4、3.3）であった。プラセボ群と比較し、統計学的に有意な差は認められなかった（p 値 = 0.155）。

2.1.2.2.2.1.3 客観的睡眠維持性に関わるその他の有効性評価項目

WASO のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量

ベースラインにおける WASO の平均値は、プラセボ群 95.79 分、ダリドレキサント各群 93.98～99.63 分、ゾルピデム 10 mg 群 99.20 分であった（表 2.1-8）。

Day 1/2 において、WASO の平均値の減少がダリドレキサント各群で認められ（ダリドレキサント 5 mg 群：–28.99 分、10 mg 群：–33.75 分、25 mg 群：–39.64 分、50 mg 群：–45.49 分）、この減少傾向はその後も維持された［ダリドレキサント各群：Day 15/16（2 夜 PSG 平均値）（–35.91～–42.55 分）、Day 28/29（2 夜 PSG 平均値）（–37.76～–46.97 分）］。WASO の平均値の減少はプラセボ群及びゾルピデム群でも Day 1/2 で認められた［プラセボ群、ゾルピデム群の順：Day 1/2（–20.98 分、–31.23 分）、Day 15/16（–25.27 分、–31.66 分）、Day 28/29（–33.80 分、–37.08 分）］。

WASO の経時的変化は、男女間でおおむね類似していた。

表 2.1-8. WASO（分）：ベースラインの平均値とベースラインから二重盲検期の各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Modified full analysis set）

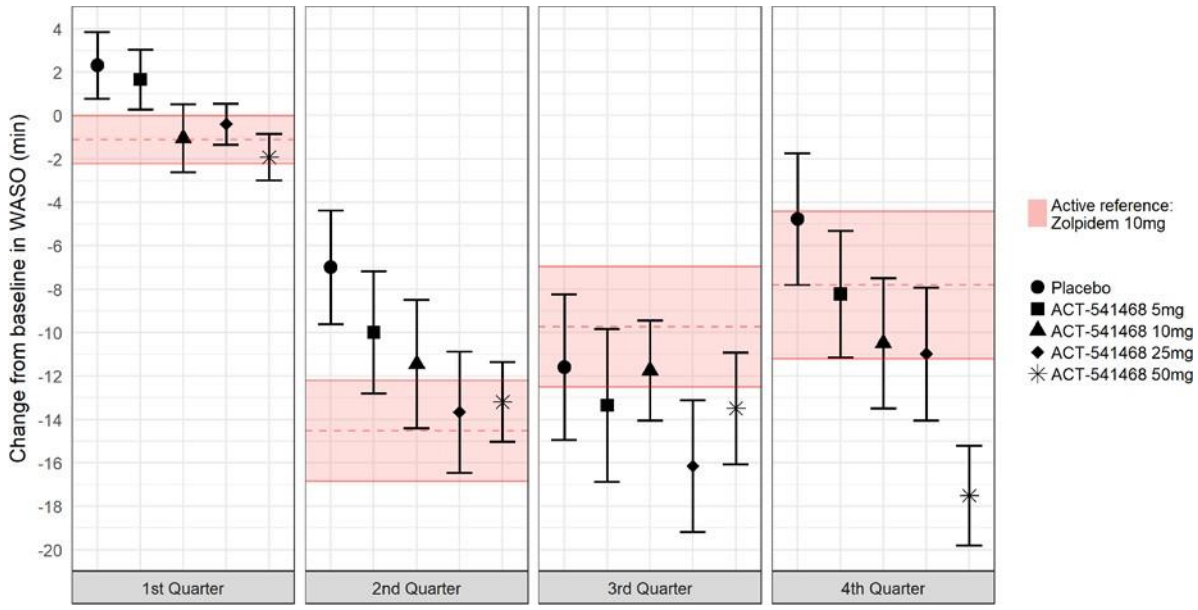
	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースライン						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	95.79	97.44	98.81	99.63	93.98	99.20
SD	34.66	47.11	36.27	40.86	31.87	38.76
中央値	88.0	83.9	99.1	89.6	87.3	94.8
Q1、Q3	70.6, 121.3	64.6, 121.4	74.8, 123.0	69.4, 123.0	74.3, 114.8	70.5, 123.9
最小値、最大値	33.8, 190.3	34.0, 272.8	34.8, 203.3	31.5, 217.3	41.5, 200.5	32.8, 193.8
ベースラインから Day 1/2 までの変化量						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	–20.98	–28.99	–33.75	–39.64	–45.49	–31.23
SD	39.12	46.99	42.24	40.12	31.50	34.90
中央値	–21.4	–19.8	–34.1	–35.6	–43.3	–24.8
Q1、Q3	–41.6, 2.8	–48.9, –4.0	–60.8, –13.0	–64.8, –18.8	–59.3, –25.8	–53.1, –7.3
最小値、最大値	–108.5, 85.0	–218.3, 89.8	–122.3, 94.5	–151.8, 62.0	–128.8, 47.8	–122.8, 38.0
ベースラインから Day 15/16 までの変化量						
n	58	59	56	58	59	59
平均値	–25.27	–38.62	–35.91	–36.83	–42.55	–31.66
SD	38.09	50.81	35.14	33.09	35.10	37.29
中央値	–24.1	–29.3	–32.3	–31.1	–42.0	–28.8
Q1、Q3	–48.0, –0.3	–58.0, –8.8	–60.9, –13.6	–54.8, –12.0	–59.8, –23.5	–54.8, –5.3
最小値、最大値	–119.8, 66.8	–250.3, 66.0	–121.3, 34.8	–110.8, 44.5	–137.3, 41.8	–129.3, 49.3
ベースラインから Day 28/29 までの変化量						
n	57	59	54	57	58	59
平均値	–33.80	–37.76	–43.74	–39.84	–46.97	–37.08
SD	40.77	57.14	38.40	33.22	33.99	36.93
中央値	–26.3	–31.0	–46.1	–37.3	–42.4	–38.8
Q1、Q3	–58.3, –12.8	–64.8, –10.0	–71.8, –13.3	–56.5, –20.5	–61.5, –26.8	–58.0, –14.8
最小値、最大値	–124.0, 74.3	–248.0, 105.8	–126.5, 39.3	–125.3, 40.5	–146.0, 18.3	–144.5, 44.8

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 15/16：Day 15 及び Day 16 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 28/29：Day 28 及び Day 29 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-6 改変

WASO（四半夜間ごと及び 1 時間ごと）

第 1、第 2、第 4 四半夜間において、WASO（平均値）のベースラインからの変化量の用量依存的な減少が認められ、減少量は第 4 四半夜間で最も顕著であった（図 2.1-4）。この傾向は、すべての評価時点（Day 1/2、Day 15/16 及び Day 28/29）で同様であった。

図 2.1-4. WASO（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（± SE）（四半夜間ごと）（AC-078A201 試験、Full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
1st Quarter：第 1 四半夜間、2nd Quarter：第 2 四半夜間、3rd Quarter：第 3 四半夜間、4th Quarter：第 4 四半夜間
ACT-541468：ダリドレキサント、SE：標準誤差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-2

夜間 1 時間ごとの WASO（平均値）のベースラインから各評価時点（Day 1/2、Day 15/16 及び Das 28/29）までの変化量は、7 時間目及び 8 時間目において、ダリドレキサント群とプラセボ群との差が最も大きかった。最初の 6 時間については、ダリドレキサント群とプラセボ群との間に明らかな違いは見られなかった。

プラセボ補正後の WASO のベースラインからの経時的変化（反復測定）

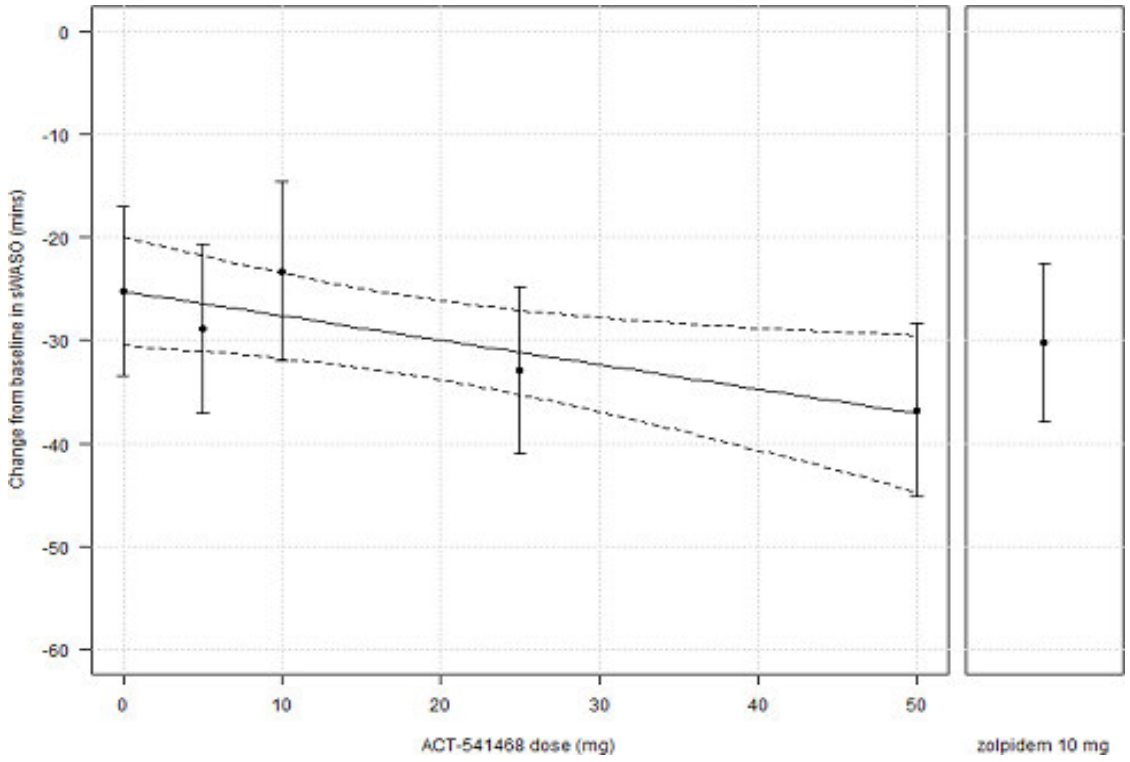
プラセボ補正後の WASO のベースラインからの経時的変化（反復測定）は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び性別を固定効果、被験者を変量効果とし、ベースライン値で調整した線形混合モデルの当てはめにより推定した。Day 1/2 において、WASO はプラセボ群と比較しダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で有意に減少し（$p < 0.05$）、Day 15/16 及び Day 28/29 においては、ダリドレキサント 50 mg 群のみで有意な減少が認められた。

2.1.2.2.2 副次評価項目及び関連有効性評価項目

2.1.2.2.2.1 主観的睡眠維持性（sWASO のベースラインからの変化量）

設定用量域での患者報告による sWASO のベースラインから Week 4 までの変化量について、予測平均値の用量反応プロファイルでは中程度の反応を示した（ベースライン：Visit 2 から Visit 3 までの間の連続 7 日間に被験者が自宅で記入したスクリーニング睡眠日誌のデータの平均値、Week 4：Visit 5 の PSG 測定の直前 7 日間に被験者が自宅で記入した睡眠日誌のデータの平均値）（図 2.1-5）。

図 2.1-5. sWASO（分）のベースラインから Week4 までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）



ACT-541468：ダリドレキサント、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-3

プラセボ補正後の最小二乗平均（推定値）による解析では、ベースラインから Week 4 までの sWASO の用量依存的な減少（改善）傾向が示されたが、統計学的に有意な減少はいずれのダリドレキサント群でも認められなかった［(sWASO の推定変化量のプラセボ群との差）ダリドレキサント 5 mg 群：–3.7 分、10 mg 群：+1.9 分、25 mg 群：–7.6 分、50 mg 群：–11.5 分］（表 2.1-9）。

これとは別に、ゾルピデム 10 mg 群に対して ANCOVA モデルを用いたプラセボ補正後の変化量の解析を行った結果、プラセボ比較での統計学的な有意差は認められなかった（ゾルピデム 10 mg 群の sWASO の推定変化量のプラセボ群との差：–6.2 分）。

表 2.1-9. sWASO（分）：ベースラインから Week 4 までの変化量の群間解析（AC-078A201 試験、Full analysis set）

投与群				プラセボ群との差			
	LS Mean	SE	95%CI	LS Mean	SE	95%CI	p 値（両側）
ダリドレキサント 5 mg 群 (n = 51)	–28.9	4.17	(–37.1, –20.7)	–3.7	5.88	(–15.3, 7.9)	0.533
ダリドレキサント 10 mg 群 (n = 45)	–23.3	4.42	(–32.0, –14.6)	1.9	6.06	(–10.0, 13.8)	0.753
ダリドレキサント 25 mg 群 (n = 53)	–32.9	4.11	(–41.0, –24.8)	–7.6	5.81	(–19.1, 3.8)	0.190
ダリドレキサント 50 mg 群 (n = 49)	–36.8	4.27	(–45.2, –28.4)	–11.5	5.93	(–23.2, 0.2)	0.053
プラセボ群 (n = 50)	–25.2	4.20	(–33.5, –17.0)	-	-	-	-
ゾルピデム 10 mg 群 [1] (n = 48)	–30.2	3.87	(–37.9, –22.5)	–6.2	5.31	(–16.7, 4.4)	0.248
プラセボ群 [1] (n = 50)	–24.0	3.77	(–31.5, –16.5)	-	-	-	-

1) Separate ANCOVA モデル
ANCOVA モデル：ベースラインからの変化量 = 投与群 + ベースライン値 + 性別
ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SE：標準誤差、
sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-7 改変

主観的睡眠維持性に関わるその他の有効性評価項目として、以下についても評価した。

sWASO のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量

ベースラインにおける sWASO の平均値は、プラセボ群 79.43 分、ダリドレキサント各群 77.61～86.24 分、ゾルピデム 10 mg 群 76.20 分であった。

sWASO（平均値）はベースラインより減少し、ダリドレキサント各群でおおむね減少量が多かった（表 2.1-10）。ベースラインからの変化量は、各評価時点でおおむね類似していた［（Week 4 における平均変化量）プラセボ群：–23.61 分、ダリドレキサント 5 mg 群：–31.32 分、10 mg 群：–24.35 分、25 mg 群：–29.80 分、50 mg 群：–35.45 分、ゾルピデム 10 mg 群：–29.08 分］。

sWASO（平均値）のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量は、すべての評価時点において男女間でおおむね類似していた。

表 2.1-10. sWASO（分）：ベースラインの平均値とベースラインから各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースライン						
n	60	57	57	60	59	59
平均値	79.43	86.24	84.81	77.61	78.08	76.20
SD	37.17	43.46	45.41	43.65	46.74	41.11
中央値	68.8	73.6	72.9	68.0	66.0	71.0
Q1、Q3	54.6, 86.3	58.6, 109.3	52.5, 92.9	49.4, 98.4	50.0, 85.0	50.0, 93.0
最小値、最大値	26.0, 188.6	21.3, 210.8	36.4, 216.0	20.0, 246.4	25.7, 246.0	19.3, 237.5
ベースラインから Week 1 までの変化量						
n	51	54	54	50	49	51
平均値	–15.14	–20.78	–21.10	–23.93	–24.84	–19.90
SD	22.11	22.14	28.64	49.20	33.90	29.04
中央値	–15.0	–14.9	–17.3	–23.4	–19.7	–12.9
Q1、Q3	–29.8, –0.9	–34.6, –6.0	–35.2, –9.3	–40.2, –6.3	–32.5, –4.9	–30.9, –5.3
最小値、最大値	–80.0, 32.7	–78.0, 20.7	–151.0, 50.1	–166.0, 241.1	–150.0, 53.5	–146.3, 28.1
ベースラインから Week 2 までの変化量						
n	54	54	55	54	56	53
平均値	–21.19	–24.54	–23.12	–26.39	–29.88	–25.26
SD	30.23	27.76	28.69	38.69	36.06	26.37
中央値	–17.8	–18.6	–19.3	–18.9	–25.7	–23.8
Q1、Q3	–31.6, –4.0	–36.1, –6.0	–42.9, 0.0	–47.1, –7.1	–39.5, –11.8	–39.8, –4.9
最小値、最大値	–111.0, 51.3	–120.0, 32.4	–120.4, 26.1	–177.4, 94.3	–171.4, 30.0	–87.9, 31.0
ベースラインから Week 3 までの変化量						
n	44	40	39	40	50	42
平均値	–24.99	–30.15	–29.54	–26.76	–34.81	–21.00
SD	30.49	27.17	34.47	38.27	37.61	30.54
中央値	–17.9	–27.1	–22.5	–30.1	–29.5	–24.9
Q1、Q3	–36.5, –12.9	–37.4, –13.8	–54.8, –8.3	–46.8, –7.0	–43.9, –10.0	–37.0, –3.0
最小値、最大値	–136.0, 33.0	–120.0, 12.0	–142.0, 30.0	–133.9, 91.1	–172.7, 22.5	–77.5, 93.5

表 2.1-10. sWASO（分）：ベースラインの平均値とベースラインから各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）（続き）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースラインから Week 4 までの変化量						
n	50	51	45	53	49	48
平均値	–23.61	–31.32	–24.35	–29.80	–35.45	–29.08
SD	32.62	33.32	33.40	39.88	37.53	27.28
中央値	–17.5	–25.7	–18.5	–27.6	–30.0	–27.9
Q1、Q3	–35.0, –9.0	–45.0, –8.0	–40.7, –4.3	–44.3, –10.0	–46.4, –10.9	–51.2, –9.6
最小値、最大値	–123.5, 41.7	–128.5, 51.6	–119.7, 26.4	–186.0, 81.4	–176.0, 10.7	–115.4, 31.0

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-8 改変

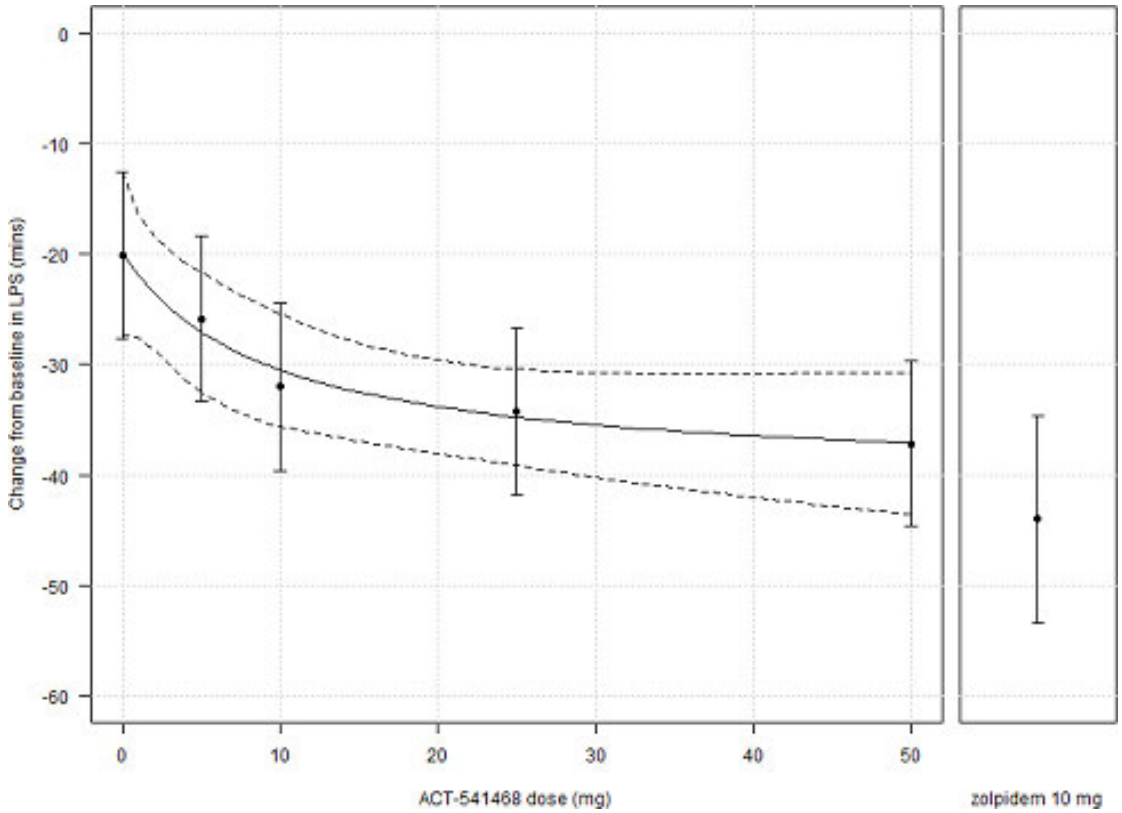
プラセボ補正後の sWASO のベースラインからの経時的変化（反復測定）

反復測定による解析で、いずれの評価時点及びダリドレキサント群においても、sWASO のベースラインからの減少量にプラセボ比較で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.1.2.2.2.2.2 客観的入眠潜時（LPS のベースラインからの変化量）

PSG 測定による LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化量について、予測平均値の用量反応プロファイルでは、ダリドレキサントの設定用量域での明確な用量反応が示された［ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定（Visit 2）での平均値、Day 1/2：Visit 3（Day 1 及び Day 2）の 2 夜 PSG 測定での平均値］（図 2.1-6）。

図 2.1-6. LPS（分）のベースラインから Day 1 及び 2 までの変化量：用量反応プロファイルの予測平均値（95%CI）と最小二乗平均（AC-078A201 試験、Full analysis set）



ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-4

プラセボ補正後の最小二乗平均（推定値）による解析では、ベースラインから Day 1/2 までの LPS の用量依存的な減少（改善）が認められた。プラセボ補正後のベースラインからの変化量は、ダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群で統計学的に有意な減少が認められた［(LPS の推定変化量のプラセボ群との差）ダリドレキサント 5 mg 群：–5.8 分、10 mg 群：–11.9 分、25 mg 群：–14.1 分、50 mg 群：–17.0 分］（表 2.1-11）。

これとは別に、ゾルピデム 10 mg 群に対して ANCOVA モデルを用いたプラセボ補正後の変化量の解析を行った結果、推定変化量のプラセボ群との差は–23.6 分で、プラセボ群との比較で統計学的に有意な差が認められた（表 2.1-11）。

表 2.1-11. LPS（分）：ベースラインから Day 1/2 までの変化量の群間解析（AC-078A201 試験、Full analysis set）

投与群				プラセボ群との差			
	LS Mean	SE	95%CI	LS Mean	SE	95%CI	p 値 (両側)
ダリドレキサント 5 mg 群 (n = 60)	–25.9	3.81	(–33.4, –18.4)	–5.8	5.34	(–16.3, 4.8)	0.282
ダリドレキサント 10 mg 群 (n = 58)	–32.0	3.89	(–39.7, –24.4)	–11.9	5.40	(–22.5, –1.3)	0.028
ダリドレキサント 25 mg 群 (n = 60)	–34.2	3.82	(–41.7, –26.7)	–14.1	5.34	(–24.6, –3.6)	0.009
ダリドレキサント 50 mg 群 (n = 61)	–37.2	3.78	(–44.6, –29.7)	–17.0	5.33	(–27.5, –6.6)	0.002
プラセボ群 (n = 60)	–20.1	3.81	(–27.6, –12.6)	-	-	-	-
ゾルピデム 10 mg 群 [1)] (n = 60)	–44.0	4.72	(–53.4, –34.6)	–23.6	6.55	(–36.5, –10.6)	< 0.001
プラセボ群 [1)] (n = 60)	–20.1	4.73	(–29.8, –11.1)	-	-	-	-

1) Separate ANCOVA モデル
ANCOVA モデル：ベースラインからの変化量 = 投与群 + ベースライン値 + 性別
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-9 改変

客観的入眠潜時に関わるその他の有効性評価項目として、以下についても評価した。

LPS のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量

ベースラインにおける LPS の平均値は、プラセボ群 74.30 分、ダリドレキサント各群 66.13～～74.28 分、ゾルピデム 10 mg 群 73.42 分であった（表 2.1-12）。

LPS のベースラインからの Day 1/2 までの平均変化量は、プラセボ群 –22.02 分、ダリドレキサント 5 mg 群 –26.88 分、10 mg 群 –29.31 分、25 mg 群 –36.14 分、50 mg 群 –36.41 分、ゾルピデム 10 mg 群 –45.12 分であった。この LPS（平均値）の減少は、ダリドレキサントのすべての群で Day 15/16 及び Day 28/29 においても維持された。

LPS（平均値）のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量は、すべての評価時点において男女間でおおむね類似していた。

表 2.1-12. LPS（分）：ベースラインの平均値とベースラインから二重盲検期の各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースライン						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	74.30	72.72	66.13	74.28	69.63	73.42
SD	39.34	51.91	31.84	43.45	30.24	34.80
中央値	65.4	58.5	60.6	59.8	65.5	65.0
Q1、Q3	46.8, 94.9	38.4, 89.6	43.5, 77.8	42.1, 99.6	45.5, 88.5	48.0, 95.3
最小値、最大値	20.8, 205.3	23.0, 275.3	21.5, 185.0	21.0, 197.3	27.3, 152.0	27.0, 182.8
ベースラインから Day 1/2 までの変化量						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	–22.02	–26.88	–29.31	–36.14	–36.41	–45.12
SD	46.63	45.42	26.79	34.34	26.71	32.82
中央値	–17.4	–19.9	–25.0	–32.5	–32.3	–44.3
Q1、Q3	–47.6, –3.8	–36.0, –3.8	–42.3, –9.3	–50.6, –10.4	–51.0, –17.0	–56.1, –24.5
最小値、最大値	–120.5, 168.3	–215.8, 63.5	–118.0, 13.8	–156.0, 40.0	–116.5, 14.3	–156.8, 31.5
ベースラインから Day 15/16 までの変化量						
n	58	59	56	58	59	59
平均値	–35.98	–19.59	–29.04	–40.77	–35.73	–43.47
SD	32.78	54.19	31.57	35.10	29.56	36.65
中央値	–30.8	–18.0	–28.0	–39.3	–30.5	–39.5
Q1、Q3	–48.0, –15.8	–33.5, –3.8	–49.3, –15.1	–62.8, –15.5	–55.5, –12.8	–68.0, –24.3
最小値、最大値	–116.8, 21.8	–225.5, 127.3	–114.0, 67.5	–175.0, 31.3	–122.8, 11.3	–151.0, 73.8
ベースラインから Day 28/29 までの変化量						
n	57	59	54	57	58	59
平均値	–28.91	–22.02	–36.91	–38.71	–35.73	–45.84
SD	32.62	52.19	33.61	38.10	37.59	37.82
中央値	–28.0	–18.0	–36.6	–31.8	–31.0	–42.5
Q1、Q3	–44.8, –11.3	–34.5, –8.3	–55.3, –16.0	–58.5, –10.3	–60.0, –18.0	–58.5, –21.0
最小値、最大値	–115.8, 48.8	–218.3, 153.8	–140.0, 30.8	–173.8, 40.5	–119.0, 122.5	–174.0, 23.8

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 15/16：Day 15 及び Day 16 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 28/29：Day 28 及び Day 29 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-10 改変

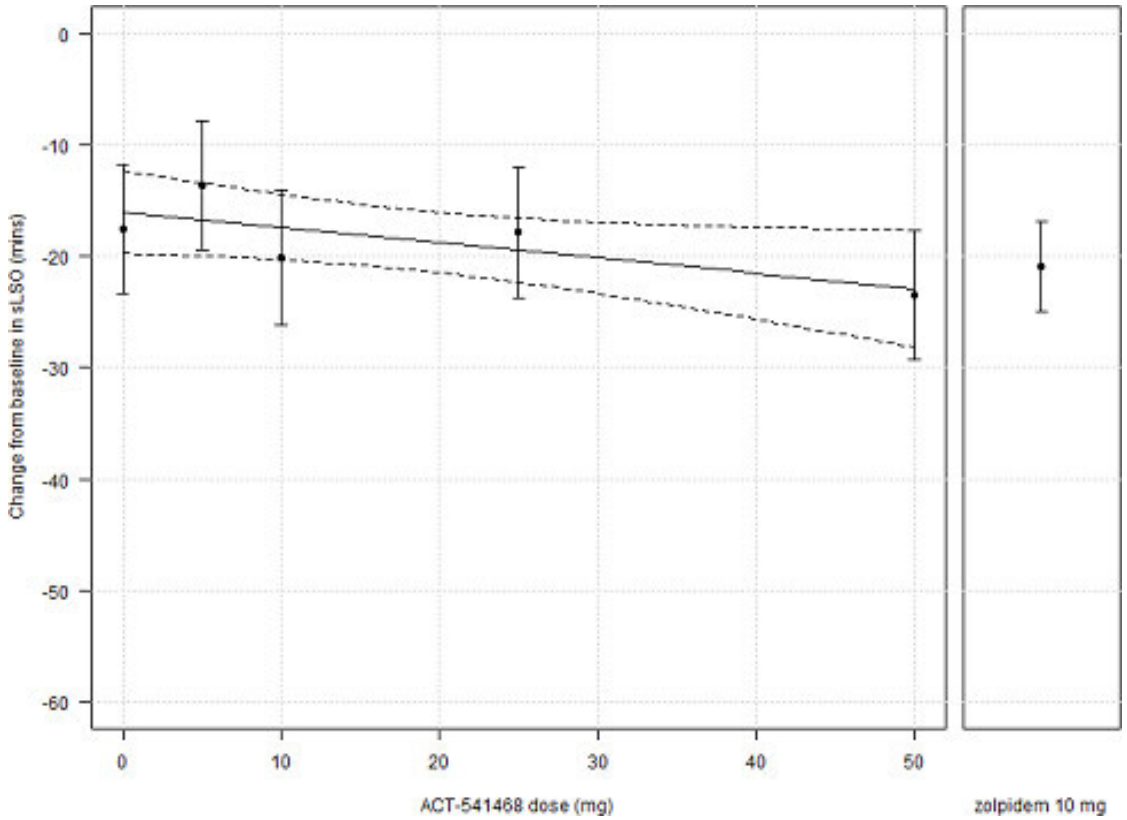
プラセボ補正後の LPS のベースラインからの経時的変化（反復測定）

反復測定による解析で、LPS はプラセボ比較で、Day 1/2 にダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群で有意な減少を示した（$p < 0.05$）。Day 15/16 にダリドレキサント 5 mg 群で有意な増加を、Day 28/29 にダリドレキサント 10 mg 群及び 25 mg 群で有意な減少を示した。

2.1.2.2.2.2.3 主観的入眠潜時（sLSO のベースラインからの変化量）

設定用量域での患者報告による sLSO のベースラインから Week 4 までの変化量について、予測平均値の用量反応プロファイルでは弱い反応を示した［ベースライン：Visit 2 から Visit 3 までの間の連続 7 日間に被験者が自宅で記入したスクリーニング睡眠日誌のデータの平均値、Week 4：Visit 5 の PSG 測定の直前 7 日間に被験者が自宅で記入した睡眠日誌のデータの平均値］（図 2.1-7）。

図 2.1-7. sLSO（分）のベースラインから Week4 までの変化量：用量反応プロファイルの予測平均（95%CI）と最小二乗平均（AC-078A201 試験、Full analysis set）



ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-5

プラセボ補正後の最小二乗平均（推定値）による解析では、ベースラインから Week 4 までの

sLSO の用量依存的な減少（改善）傾向が示されたが、統計学的に有意な減少はいずれのダリドレキサント群でも認められなかった［（sLSO の推定変化量のプラセボ群との差）ダリドレキサント 5 mg 群：+3.9 分、10 mg 群：–2.6 分、25 mg 群：–0.3 分、50 mg 群：–5.9 分］（表 2.1-13）。

これとは別に、ゾルピデム 10 mg 群に対して ANCOVA モデルを用いたプラセボ補正後の変化量の解析を行った結果、プラセボ比較での統計学的な有意差は認められなかった（ゾルピデム 10 mg 群の sLSO の推定変化量のプラセボ群との差：–5.5 分）。

表 2.1-13. sLSO（分）：ベースラインから Week 4 までの変化量の群間解析（AC-078A201 試験、Full analysis set）

投与群				プラセボ群との差			
	LS Mean	SE	95%CI	LS Mean	SE	95%CI	p 値 (両側)
ダリドレキサント 5 mg 群 (n = 58)	–13.7	2.93	(–19.5, –7.9)	3.9	4.12	(–4.3, 12.0)	0.351
ダリドレキサント 10 mg 群 (n = 52)	–20.1	3.09	(–26.2, –14.0)	–2.6	4.24	(–10.9, 5.8)	0.545
ダリドレキサント 25 mg 群 (n = 56)	–17.9	2.99	(–23.7, –12.0)	–0.3	4.16	(–8.5, 7.9)	0.939
ダリドレキサント 50 mg 群 (n = 57)	–23.5	2.95	(–29.3, –17.7)	–5.9	4.14	(–14.1, 2.2)	0.152
プラセボ群 (n = 57)	–17.5	2.96	(–23.4, –11.7)	-	-	-	-
ゾルピデム 10 mg 群 [1)] (n = 59)	–20.9	2.01	(–24.9, –16.9)	–5.5	2.83	(–11.1, 0.1)	0.055
プラセボ群 [1)] (n = 57)	–15.4	2.06	(–19.5, –11.4)	-	-	-	-

1) Separate ANCOVA モデル
ANCOVA モデル：ベースラインからの変化量 = 投与群 + ベースライン値 + 性別
ANCOVA：共分散分析、CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、SE：標準誤差、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-11 改変

主観的入眠潜時に関わるその他の有効性評価項目として、以下についても評価した。

sLSO のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量

ベースラインにおける sLSO の平均値は、プラセボ群 55.02 分、ダリドレキサント各群 53.85～59.45 分、ゾルピデム 10 mg 群 51.72 分であった（表 2.1-14）。

sLSO（平均値）は、主にダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群でベースラインからの減少を示し、減少量は各評価時点でおおむね類似していた［（Week 4 における平均変化量）

プラセボ群：–16.32 分、ダリドレキサント 5 mg 群：–13.38 分、10 mg 群：–21.07 分、25 mg 群：– 15.50 分、50 mg 群：–23.65 分、ゾルピデム 10 mg 群：–19.98 分］。

sLSO（平均値）のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量は、すべての評価時点において男女間でおおむね類似していた。

表 2.1-14. sLSO（分）：ベースラインの平均値とベースラインから各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースライン						
n	60	59	57	60	59	60
平均値	55.02	56.77	59.45	53.85	58.49	51.72
SD	22.64	29.63	29.55	24.49	30.54	24.85
中央値	51.5	50.0	52.0	47.7	52.5	47.1
Q1、Q3	39.9, 65.1	35.0, 71.0	39.0, 71.4	36.3, 61.3	37.0, 70.7	37.8, 58.9
最小値、最大値	19.2, 150.0	19.3, 175.7	6.1, 185.0	16.7, 114.0	19.0, 188.6	10.0, 147.9
ベースラインから Week 1 までの変化量						
n	58	57	56	56	56	58
平均値	–7.29	–13.46	–16.49	–15.47	–20.19	–14.23
SD	18.05	19.69	23.63	21.01	22.52	14.56
中央値	–3.6	–10.0	–11.6	–12.6	–11.5	–10.0
Q1、Q3	–16.7, 3.8	–21.0, 0.0	–24.3, –1.8	–25.6, –2.1	–33.5, –2.9	–23.8, –2.5
最小値、最大値	–80.0, 28.1	–93.3, 17.5	–117.5, 30.9	–72.5, 59.6	–80.1, 9.6	–58.4, 14.1
ベースラインから Week 2 までの変化量						
n	58	58	55	58	57	59
平均値	–14.59	–11.24	–20.44	–13.44	–18.02	–17.13
SD	18.49	24.14	21.18	24.57	22.41	17.96
中央値	–13.4	–9.5	–19.3	–14.6	–14.7	–14.3
Q1、Q3	–19.6, –1.7	–23.3, 0.0	–27.1, –6.4	–28.3, 0.0	–30.0, –1.8	–25.0, –5.7
最小値、最大値	–82.1, 15.4	–83.6, 102.9	–90.7, 17.7	–65.0, 66.0	–75.7, 36.4	–99.9, 12.9

表 2.1-14. sLSO（分）：ベースラインの平均値とベースラインから各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）（続き）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースラインから Week 3 までの変化量						
n	52	49	46	49	56	53
平均値	–17.80	–14.96	–22.10	–17.48	–21.81	–18.86
SD	20.86	26.34	24.56	19.91	24.82	18.90
中央値	–15.8	–15.0	–18.2	–15.0	–16.5	–17.1
Q1、Q3	–25.3, –2.4	–28.4, 0.0	–33.8, –2.5	–27.0, –3.0	–33.1, –2.0	–27.3, –8.0
最小値、最大値	–81.7, 45.9	–91.7, 109.3	–104.0, 11.5	–68.6, 40.9	–103.1, 22.3	–105.5, 15.0
ベースラインから Week 4 までの変化量						
n	57	58	52	56	57	59
平均値	–16.32	–13.38	–21.07	–15.50	–23.65	–19.98
SD	21.16	27.79	24.26	25.51	24.12	19.28
中央値	–12.1	–14.9	–17.0	–16.4	–18.6	–18.6
Q1、Q3	–22.9, –4.6	–25.7, –0.7	–28.7, –4.3	–27.9, –2.8	–36.1, –5.0	–27.9, –8.0
最小値、最大値	–93.0, 24.0	–97.1, 100.3	–113.6, 17.1	–65.4, 56.4	–80.0, 21.3	–100.7, 24.2

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-12 改変

プラセボ補正後の sLSO のベースラインからの経時的変化（反復測定）

反復測定による解析で、sLSO は、プラセボ比較で Week 1 にダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群で有意な減少を示した（$p < 0.05$）。その後の二重盲検期の各週では、いずれのダリドレキサント群も有意な減少は認められなかった。

2.1.2.2.2.3 その他の有効性評価項目

2.1.2.2.2.3.1 総睡眠時間（TST）

TST のベースラインの平均値及びベースラインから各評価時点までの変化量を表 2.1-15 に示した。すべての評価時点において、すべての投与群で TST（平均値）のベースラインからの増加が認められた。

二重盲検期の期間を通して（Day 28/29 まで）、TST のベースラインからの平均変化量（増加量）は、プラセボ群と比較しダリドレキサント 10 mg 群、25 mg 群及び 50 mg 群で大きく、その増加量はダリドレキサントの用量に比例していた。ゾルピデム群は、ダリドレキサント 25 mg 群の増加量と同程度に増加した（Day 28/29 におけるベースラインからの平均変化量：プラセボ群

60.12 分、ダリドレキサント 5 mg 群 55.36 分、10 mg 群 76.09 分、25 mg 群 76.50 分、50 mg 群 80.75 分、ゾルピデム 10 mg 群 78.70 分）。

プラセボ run-out 期の Day 30 において、いずれの投与群でもベースラインと比較して、平均して TST の悪化はなかった。Day 30 の TST（平均値）は、プラセボ群及びダリドレキサント 5 mg 群では Day 28/29 と同程度であった。他のダリドレキサント群及びゾルピデム群では、Day 28/29 まで TST の改善が続いた後、Day 30 でベースライン値への逆戻りが見られ、逆戻りの大きさは、他の投与群に比べダリドレキサント 50 mg 群で大きかった。Day 30 における TST のベースラインからの変化量は、プラセボ群、ダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群及びゾルピデム群で同程度であった。

TST（平均値）のベースラインからの変化量は、男女間で類似していた。

表 2.1-15. TST（分）：ベースラインの平均値とベースラインから各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースライン						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	317.70	317.80	322.41	313.66	323.31	315.83
SD	53.88	73.55	50.35	57.12	45.60	54.91
中央値	317.3	328.4	321.3	316.6	336.3	317.1
Q1、Q3	275.6, 362.6	284.0, 368.3	295.5, 363.8	281.5, 355.3	280.0, 356.5	285.0, 357.9
最小値、最大値	212.8, 401.0	140.3, 418.8	207.3, 413.8	90.8, 419.3	208.0, 407.3	194.3, 412.8
ベースラインから Day 1/2 までの変化量						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	39.54	53.98	61.09	73.50	79.43	71.77
SD	65.88	60.38	53.25	47.17	42.15	47.96
中央値	41.0	36.1	59.9	62.5	75.0	62.4
Q1、Q3	8.5, 64.1	20.5, 77.8	37.5, 83.5	46.3, 103.8	49.8, 97.3	34.4, 106.4
最小値、最大値	–149.3, 209.0	–88.5, 254.8	–93.8, 217.5	–13.3, 195.0	–25.3, 180.8	–18.5, 187.8
ベースラインから Day 15/16 までの変化量						
n	58	59	56	58	59	59
平均値	57.96	56.17	63.53	75.18	76.96	71.53
SD	54.79	63.81	43.94	38.48	46.73	49.62
中央値	52.8	51.3	54.4	70.6	72.8	72.8
Q1、Q3	16.5, 80.5	25.8, 73.0	29.6, 94.4	55.5, 90.0	49.3, 107.8	35.0, 110.5
最小値、最大値	–39.0, 192.0	–81.8, 259.0	–3.5, 182.0	–5.8, 171.0	–29.8, 178.8	–78.3, 171.3

表 2.1-15. TST（分）：ベースラインの平均値とベースラインから各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）（続き）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースラインから Days 28 及び 29 までの変化量						
n	57	59	54	57	58	59
平均値	60.12	55.36	76.09	76.50	80.75	78.70
SD	46.06	66.15	52.26	45.95	53.39	54.01
中央値	53.8	48.3	76.5	68.0	74.3	76.5
Q1、Q3	31.3, 87.0	16.0, 91.8	41.5, 110.5	43.5, 114.3	44.0, 124.5	34.8, 111.3
最小値、最大値	–21.8, 192.5	–169.3, 293.0	–35.3, 208.0	6.0, 178.8	–89.3, 188.5	–41.5, 204.3
ベースラインから Day 30[1)]までの変化量						
n	57	55	54	57	57	56
平均値	58.11	46.98	55.37	47.07	32.00	49.88
SD	68.12	81.75	59.08	56.11	61.78	73.25
中央値	53.3	55.0	47.4	48.8	30.0	47.4
Q1、Q3	27.5, 102.0	17.5, 78.0	18.8, 96.0	7.3, 82.8	–2.5, 72.0	13.3, 98.4
最小値、最大値	–223.5, 204.8	–166.5, 264.8	–79.8, 193.3	–69.5, 168.0	–151.5, 154.3	–223.0, 198.0

1) Day 30：プラセボ run-out の投与日
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 15/16：Day 15 及び Day 16 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 28/29：Day 28 及び Day 29 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-13 改変

2.1.2.2.2.3.2 主観的総睡眠時間（sTST）

すべての評価時点において、すべての投与群で sTST（平均値）のベースラインからの増加が認められた。sTST の平均変化量は、ダリドレキサント群では用量依存的な増加傾向が認められ、ゾルピデム群ではプラセボ群と同程度であり、この傾向は二重盲検期を通して変わらなかった。sTST の男女間での違いも認められなかった。（プラセボ群、ダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びゾルピデム 10 mg 群の、ベースラインにおける sTST の平均値 ± SD は、それぞれ 322.29 ± 55.12 分、316.84 ± 49.17 分、307.07 ± 54.75 分、317.19 ± 54.88 分、315.05 ± 48.69 分及び 322.09 ± 52.57 分であり、ベースラインから Week 4 までの平均変化量 ± SD は、それぞれ 52.72 ± 50.32 分、48.27 ± 56.16 分、59.09 ± 54.13 分、56.18 ± 51.53 分、77.40 ± 58.72 分及び 53.23 ± 35.50 分であった。）

2.1.2.2.2.3.3 睡眠の質

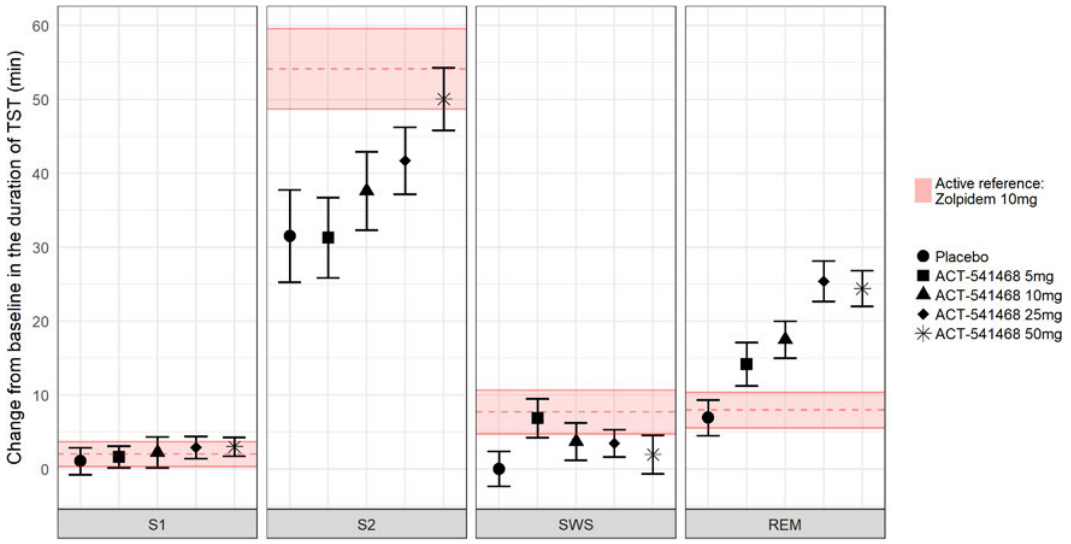
治験薬投与期間のすべての週において、睡眠の質（患者の自己報告による VAS スコア）のベースラインからの増加がすべての投与群で認められた。ダリドレキサントに関連する改善の傾向は認められなかった。［プラセボ群、ダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群及びゾルピデム 10 mg 群の、睡眠の質のベースライン値（平均値 ± SD）は、それぞれ 28.14 ± 13.71 mm、31.08 ± 15.03 mm、28.58 ± 16.67 mm、27.70 ± 15.60 mm、30.69 ± 17.82 mm、31.02 ± 16.22 mm であり、ベースラインから Week 4 までの変化量（平均値 ± SD）：18.95 ± 18.00 mm、17.39 ± 19.84 mm、16.96 ± 16.65 mm、21.26 ± 19.15 mm、20.87 ± 17.66 mm 及び 19.32 ± 15.59 であった。］

2.1.2.2.2.3.4 睡眠構造

一晩における各睡眠段階の時間

一晩における各睡眠段階の時間（平均値）は、ベースラインにおいてすべての投与群で同程度であった（図 2.1-8）。ダリドレキサント群では、ベースライン後にすべての睡眠段階の時間の増加が認められた。Day 1/2 において、ダリドレキサント群で最も増加量が大きかったのは S2 及び REM で（それぞれの最大平均変化量：50.06 分、25.40 分）、最も増加量が小さかったのは S1 及び SWS であった（それぞれ最大平均変化量：3.02 分、6.88 分）。S1、S2 及び REM の時間は、ダリドレキサントに対して用量依存的に増加し、SWS の時間は、逆にダリドレキサントの用量増加に伴いおおむね短くなり、この傾向はその後の評価時点でも同様であった。

図 2.1-8. 一晩における各睡眠段階の TST（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A201 試験、Full analysis set）

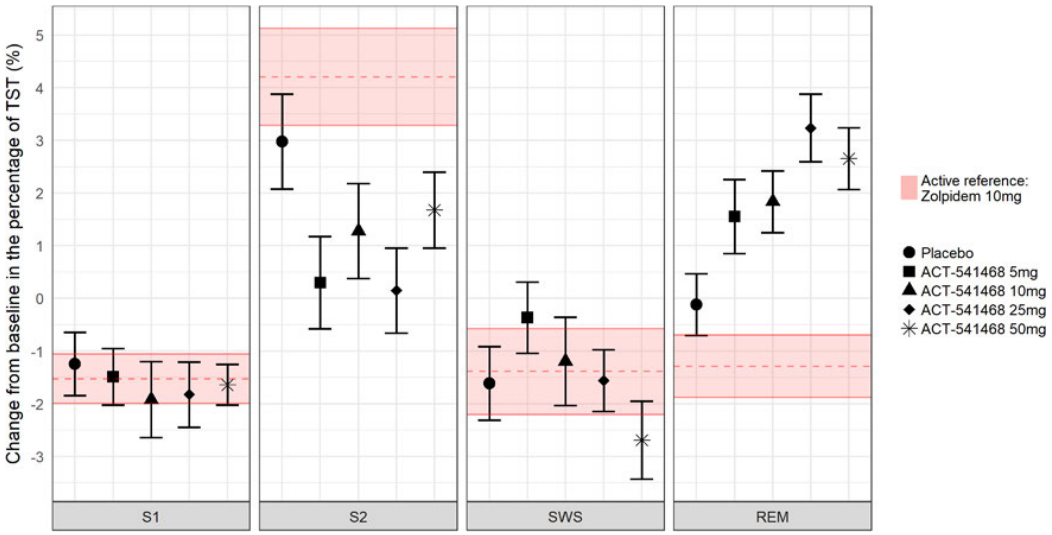


ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-6

一晩における各睡眠段階の割合

一晩における各睡眠段階の割合（平均値）は、ベースラインにおいてすべての投与群で同程度であった（図 2.1-9）。ダリドレキサント各群のベースラインからの平均変化量はおおむね小さく、S2 及び REM の割合はわずかに増加し（それぞれの最大平均増加量：2.48%、3.23%）、SWS 及び S1 の割合はわずかに減少した（それぞれの最大平均減少量：–2.98%、–3.13%）。この傾向はその後の評価時点でも同様で、ダリドレキサント用量に関連する各睡眠段階の割合の変化は見られなかった。

図 2.1-9. 一晩における各睡眠段階の TST の割合（%）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A201 試験、Full analysis set）



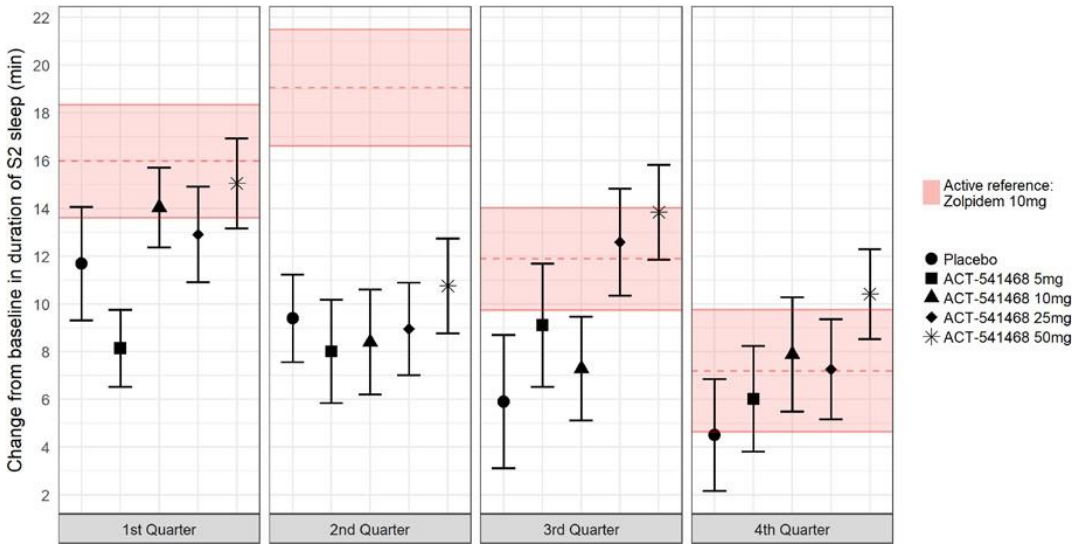
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-7

四半夜間ごとの各睡眠段階の時間

四半夜間ごとの各睡眠段階の時間（平均値）は、ベースラインにおいてすべての投与群でおおむね同程度であった。

- 睡眠段階 1（S1）：すべての評価時点及び投与群において、S1 の時間（平均値）のベースラインからの変化量は、各四半夜間で小さかった（–1.24～+2.53 分）。
- 睡眠段階 2（S2）：四半夜間のすべての評価時点及び投与群において、各四半夜間での S2 の時間（平均値）の増加が認められた（図 2.1-10）。ベースラインからの変化量は、プラセボ群と比べダリドレキサント群（6.03～17.27 分）でおおむね大きかった。

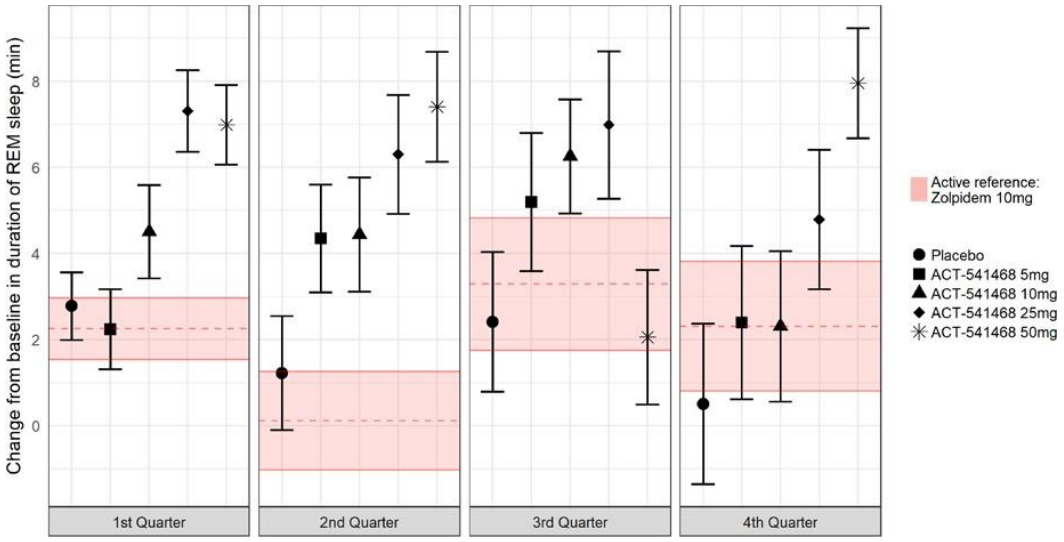
図 2.1-10. 四半夜間ごとの S2 睡眠の時間（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A201 試験、Full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、SE：標準誤差、S2：睡眠段階 2、1st Quarter：第 1 四半夜間、2nd Quarter：第 2 四半夜間、3rd Quarter：第 3 四半夜間、4th Quarter：第 4 四半夜間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-8

- SWS：すべての評価時点及び投与群において、第 1 四半夜間での SWS の時間（平均値）の増加が認められ（ダリドレキサント群の最高値：9.38 分）、その他の四半夜間での平均変化量は、第 1 四半夜間に比べ小さかった（ダリドレキサント群：–4.41～+2.69 分）。
- REM：四半夜間のすべての評価時点及び投与群において、各四半夜間での REM の時間（平均値）の増加が認められた（図 2.1-11）。ベースラインからの平均変化量は、第 3 四半夜間を除き、プラセボ群と比べダリドレキサント群（1.30～7.95 分）でおおむね大きかった。

図 2.1-11. 四半夜間ごとの REM の時間（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A201 試験、Full analysis set）

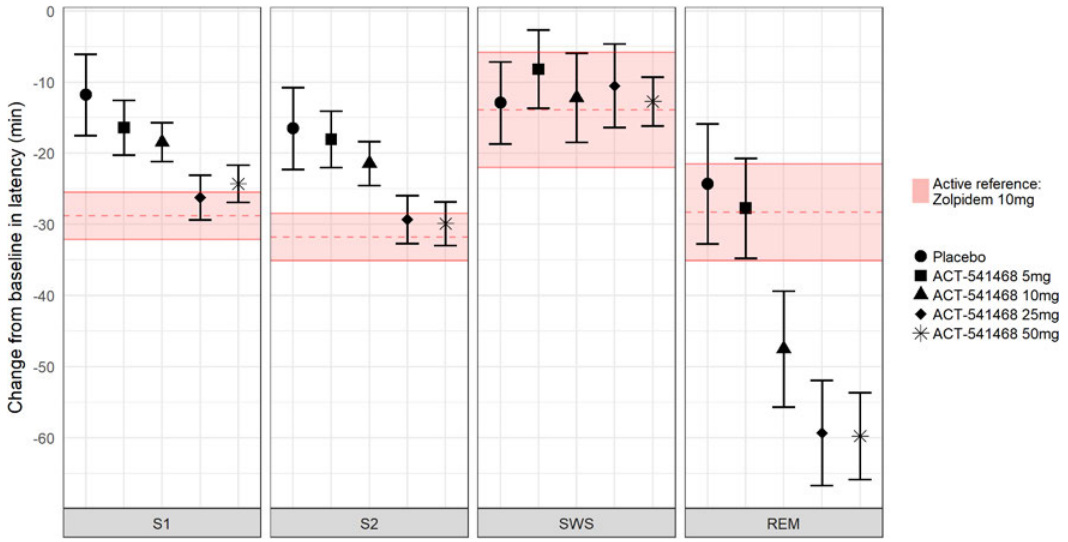


ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、SE：標準誤差、1st Quarter：第 1 四半夜間、2nd Quarter：第 2 四半夜間、3rd Quarter：第 3 四半夜間、4th Quarter：第 4 四半夜間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-9

各睡眠段階までの潜時

各睡眠段階までの潜時（中央値）は、ベースラインにおいてすべての投与群で同程度であった。すべての評価時点において、ダリドレキサント各群での各睡眠段階までの潜時（平均値）がベースラインからの減少し、S1、S2 及び REM までの潜時に用量依存的な減少が認められた（図 2.1-12）。最も減少が顕著だったのは、REM までの潜時だった（すべての評価時点におけるダリドレキサント群のベースラインからの平均変化量の最高値：–62.15 分）。

図 2.1-12. 一晩における各睡眠段階までの潜時（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A201 試験、Full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Figure 11-10

2.1.2.2.2.3.5 客観的睡眠連続性

一晩における S1 又は覚醒状態への移行回数

一晩における S1 又は覚醒状態への移行回数（平均値 ± SD）は、ベースラインではすべての投与群で同程度であった（プラセボ群：37.62 ± 13.13、ダリドレキサント各群：38.47～42.43 ± 12.31～16.06、ゾルピデム 10 mg 群：38.68 ± 12.95）。Day 1/2 において、すべての投与群でベースラインからの用量依存的な増加を認め（プラセボ群：4.37 ± 13.06、ダリドレキサント 5 mg 群：5.68 ± 13.02、10 mg 群：6.84 ± 15.99、25 mg 群：8.38 ± 11.01、50 mg 群：11.60 ± 11.51、ゾルピデム 10 mg 群：5.60 ± 11.15）、これらの値は、Day 15/16 並びに Day 28/29 においてもおおむね同程度であった。

一晩における睡眠中の覚醒時間

Day 1/2 において、一晩における睡眠中の覚醒時間はすべての投与群で減少し、減少量はダリドレキサントの用量に比例して大きかった（表 2.1-16）。この減少の傾向は、Day 15/16 並びに Day 28/29 においても同様であった。

表 2.1-16. 一晩における睡眠中の覚醒時間（分）：ベースラインの平均値とベースラインから各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースライン						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	84.24	81.72	85.46	86.25	80.69	83.78
SD	29.82	37.00	35.82	40.50	29.44	38.49
中央値	80.0	77.1	88.4	78.1	78.3	76.9
Q1、Q3	59.4, 106.3	52.9, 112.9	60.0, 105.8	56.8, 113.4	61.8, 93.3	56.6, 103.9
最小値、最大値	32.0, 152.8	20.0, 191.8	11.8, 190.0	18.3, 207.8	18.8, 162.3	12.8, 187.5
ベースラインから Day 1/2 までの変化量						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	–22.76	–22.98	–29.32	–34.50	–37.56	–28.95
SD	40.61	37.75	42.53	41.08	30.34	36.59
中央値	–21.9	–21.0	–31.0	–29.5	–37.0	–24.0
Q1、Q3	–55.1, –0.6	–46.4, –0.8	–48.0, –8.3	–59.3, –9.0	–53.5, –23.3	–47.9, –3.0
最小値、最大値	–92.8, 94.8	–124.0, 90.8	–114.8, 115.3	–175.8, 51.5	–102.3, 52.3	–118.8, 63.8
ベースラインから Day 15/16 までの変化量						
n	58	59	56	58	59	59
平均値	–24.31	–29.75	–31.18	–30.63	–35.99	–29.86
SD	38.78	38.87	40.35	33.05	34.94	32.86
中央値	–22.5	–18.8	–30.6	–26.9	–40.8	–29.0
Q1、Q3	–48.8, 3.8	–53.5, –3.0	–63.1, –6.0	–50.3, –6.8	–59.0, –11.5	–54.5, –2.3
最小値、最大値	–113.3, 65.5	–175.3, 72.3	–120.8, 116.5	–106.8, 52.8	–103.5, 66.8	–101.0, 31.0
ベースラインから Day 28/29 までの変化量						
n	57	59	54	57	58	59
平均値	–31.18	–31.00	–37.22	–33.27	–39.02	–33.35
SD	40.84	42.02	37.12	35.09	31.76	34.58
中央値	–22.8	–25.3	–36.3	–30.0	–36.9	–33.3
Q1、Q3	–60.5, –8.8	–51.0, –9.3	–66.3, –13.5	–56.8, –14.0	–53.8, –18.5	–54.3, –14.8
最小値、最大値	–110.5, 94.3	–171.0, 103.0	–114.3, 40.8	–118.5, 43.5	–118.0, 28.3	–100.8, 97.3

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 15/16：Day 15 及び Day 16 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 28/29：Day 28 及び Day 29 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-14 改変

四半夜間ごとの覚醒回数

四半夜間ごとの覚醒回数（中央値）は、すべての投与群及び評価時点において 1.5～3.8 の範囲で（表 2.1-17）、投与群間での明らかな違いはなかった。

表 2.1-17. 四半夜間ごとの平均覚醒回数：ベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
第 1 四半夜間：ベースライン						
n	59	59	58	60	60	60
平均値	2.14	2.47	2.30	2.08	1.95	2.23
SD	1.53	2.13	1.46	1.50	1.34	1.57
中央値	2.0	2.5	2.0	2.0	1.8	2.0
Q1、Q3	0.5, 3.5	1.0, 3.0	1.5, 3.0	1.0, 3.0	1.0, 2.5	1.3, 3.5
最小値、最大値	0.0, 6.0	0.0, 10.5	0.0, 6.5	0.0, 6.5	0.0, 6.5	0.0, 7.5
第 1 四半夜間：ベースラインから Day 1/2 までの変化量						
n	59	59	58	59	60	60
平均値	0.34	–0.28	0.29	0.18	0.17	–0.50
SD	1.74	2.06	1.60	1.67	1.77	1.45
中央値	0.5	–0.5	0.3	0.5	0.0	–0.5
Q1、Q3	–1.0, 1.5	–1.0, 1.0	–0.5, 1.0	–1.0, 1.0	–0.8, 1.0	–1.5, 0.5
最小値、最大値	–4.0, 3.5	–9.0, 3.5	–3.5, 5.5	–4.5, 4.5	–5.0, 6.5	–3.5, 2.5
第 2 四半夜間：ベースライン						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	3.13	3.77	3.59	3.51	3.30	3.53
SD	1.43	1.83	2.57	1.67	1.84	2.10
中央値	3.0	3.5	3.0	3.5	3.0	3.0
Q1、Q3	2.0, 4.3	2.5, 5.5	2.5, 4.0	2.5, 4.0	2.5, 4.0	2.0, 4.5
最小値、最大値	0.5, 5.5	1.0, 9.5	0.5, 15.5	0.5, 9.0	0.5, 10.5	0.5, 9.0
第 2 四半夜間：ベースラインから Day 1/2 までの変化量						
n	59	60	58	60	61	60
平均値	–0.12	–0.14	–0.32	–0.64	–0.15	–0.57
SD	1.59	2.03	2.73	1.77	1.99	2.09
中央値	0.0	0.0	0.0	–0.5	0.0	–0.5
Q1、Q3	–1.0, 1.0	–1.5, 1.0	–1.5, 1.0	–2.0, 0.5	–1.5, 1.0	–2.0, 1.0
最小値、最大値	–3.5, 3.0	–5.5, 5.5	–11.0, 6.5	–5.0, 4.0	–6.0, 3.5	–5.0, 3.0

表 2.1-17. 四半夜間ごとの平均覚醒回数：ベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A201 試験、Full analysis set）（続き）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
	(N = 60)	5 mg 群 (N = 60)	10 mg 群 (N = 58)	25 mg 群 (N = 60)	50 mg 群 (N = 61)	10 mg 群 (N = 60)
第 3 四半夜間：ベースライン						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	3.17	3.62	3.76	3.82	3.41	3.47
SD	1.62	1.89	1.99	1.78	2.05	1.65
中央値	3.0	3.3	3.5	3.5	3.0	3.3
Q1、Q3	2.0, 4.3	2.5, 5.0	2.5, 5.0	2.5, 5.0	2.0, 4.5	2.3, 4.5
最小値、最大値	0.5, 7.0	0.5, 8.5	0.5, 9.5	0.5, 8.0	0.0, 9.5	0.0, 8.5
第 3 四半夜間：ベースラインから Day 1/2 までの変化量						
n	59	60	58	60	61	60
平均値	–0.28	–0.34	–0.12	–0.65	0.01	0.03
SD	2.01	1.86	2.07	1.59	2.09	1.89
中央値	0.0	–0.5	0.0	–0.5	0.0	–0.3
Q1、Q3	–2.0, 1.5	–1.5, 0.5	–2.0, 1.5	–1.5, 0.5	–1.0, 1.0	–1.5, 1.0
最小値、最大値	–5.5, 4.0	–4.5, 4.5	–5.0, 4.0	–4.5, 2.5	–7.5, 5.5	–4.5, 5.0
第 4 四半夜間：ベースライン						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	3.06	3.38	2.85	2.81	3.14	3.00
SD	1.48	2.02	1.80	1.72	1.73	2.02
中央値	3.0	3.0	2.5	2.5	3.0	2.5
Q1、Q3	2.0, 4.0	2.0, 4.5	1.5, 3.5	1.5, 4.0	2.0, 4.0	1.5, 4.0
最小値、最大値	0.5, 6.0	0.0, 9.5	0.0, 10.0	0.0, 7.5	0.5, 10.5	0.0, 11.5
第 4 四半夜間：ベースラインから Day 1/2 までの変化量						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	–0.13	–0.22	0.41	0.26	0.37	0.30
SD	1.68	2.02	1.91	1.85	1.88	2.13
中央値	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0
Q1、Q3	–1.5, 1.0	–1.5, 1.0	–1.0, 1.5	–0.5, 1.5	–1.0, 2.0	–1.0, 1.5
最小値、最大値	–4.0, 4.0	–6.0, 4.0	–4.0, 6.0	–5.0, 4.5	–3.5, 5.0	–6.5, 7.5

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：Day 1 及び Day 2 における 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-15 改変

1 時間ごとの覚醒回数

1 時間ごとの覚醒回数のベースラインからの平均変化量は、すべての投与群でおおむね小さく（– 0.63～+0.59）、すべての評価時点で同程度であった。

2.1.2.2.2.3.6 主観的睡眠連続性

患者報告による一晩の覚醒回数（平均値 ± SD）は、ベースラインにおいて、プラセボ群で 2.4 ± 1.21、ダリドレキサント各群で 2.3～2.7 ± 1.08～1.67、ゾルピデム 10 mg 群で 2.5 ± 1.44 であった。覚醒回数は Week 1 においてすべての投与群で同程度にベースラインから少し減少し（プラセボ群：–0.5 ± 0.77、ダリドレキサント各群：–0.6～–0.4 ± 0.72～0.80、ゾルピデム 10 mg 群：– 0.8 ± 1.09）、以降の週においてもベースラインからの変化量は Week 1 と同程度であった。

2.1.2.2.2.3.7 睡眠効率

睡眠効率（%）は「100 ×（TST／就床時間）」で計算され、ベースラインの値（平均値 ± SD）は、プラセボ群で 66.19 ± 11.224%、ダリドレキサント各群で 65.35～67.36 ± 9.499～15.324%、ゾルピデム 10 mg 群で 65.80 ± 11.440%であった。

Day 1/2 ではダリドレキサント用量と比例して穏やかに増加し（ベースラインからの平均変化量 ± SD：プラセボ群 8.56 ± 13.079%、ダリドレキサント 5 mg 群 11.25 ± 12.580%、10 mg 群 12.71 ± 11.062%、25 mg 群 15.31 ± 9.826%、50 mg 群 16.55 ± 8.782%、ゾルピデム 10 mg 群 14.95 ± 9.992%）、Day 15/16 でも同様の変化量を示したが、Day 28/29 ではダリドレキサントの用量反応性は小さくなった（ベースラインからの平均変化量 ± SD：プラセボ群 12.52 ± 9.596%、ダリドレキサント 5 mg 群 11.53 ± 13.781%、10 mg 群 16.05 ± 10.732%、25 mg 群 15.94 ± 9.573%、50 mg 群 16.82 ± 11.123%、ゾルピデム 10 mg 群 16.46 ± 11.119%）。

2.1.2.2.2.3.8 不眠症重症度

ISI スコアの評価による不眠症重症度の平均値（± SD）は、ベースラインにおいてすべての投与群で同程度であり（プラセボ群：21.3 ± 2.72、ダリドレキサント各群：20.8～21.3 ± 2.63～3.28、ゾルピデム 10 mg 群：21.3 ± 2.86）、Day 30 の朝において、すべての投与群で同程度の減少（改善）が認められた［(ベースラインからの平均変化量 ± SD）プラセボ群：–7.7 ± 5.44、ダリドレキサント各群：–8.5～–7.4 ± 5.79～6.30、ゾルピデム 10 mg 群：–9.0 ± 4.95］。

Day 30 において、ISI スコアがベースラインより 6 点以上減少（改善）した被験者の絶対数及び割合は、ダリドレキサント 50 mg 群及びゾルピデム群がその他の投与群に比べてわずかに高かった［プラセボ群：58.3%（35/60 例）、ダリドレキサント 5 mg 群： 56.7%（34/60 例）、10 mg 群： 63.8%（37/58 例）、25 mg 群：56.7%（34/60 例）、50 mg 群： 65.6%（40/61 例）、ゾルピデム 10 mg 群： 71.7%（43/60 例）］。

2.1.2.2.2.3.9 翌日のパフォーマンス

翌日のパフォーマンスとして以下の項目を患者の自己報告による VAS を用いて患者が自己報告した。

朝の眠気

朝の眠気の平均値（± SD）は、ベースラインにおいてすべての投与群で同程度であり（プラセボ群：28.35 ± 13.82 mm、ダリドレキサント各群：28.58～33.08 ± 15.79～19.89 mm、ゾルピデム 10 mg 群：31.58 ± 17.28 mm）、Week 1 及び二重盲検期の各週において、すべての投与群で同程度の増加（改善）が認められた。朝の眠気のベースラインから Week 4 までの平均変化量± SD は、プラセボ群：17.37 ± 16.72 mm、ダリドレキサント 5 mg 群：14.69 ± 17.05 mm、10 mg 群：15.49 ± 16.39 mm、25 mg 群：17.42 ± 18.08 mm、50 mg 群：16.96 ± 17.63 mm 及びゾルピデム 10 mg 群：16.23 ± 15.76 mm であった。

日中の Alertness

日中の Alertness の平均値（± SD）は、ベースラインにおいてすべての投与群で同程度であり（プラセボ群：29.36 ± 15.03 mm、ダリドレキサント各群：29.78～33.52 ± 17.53～20.12 mm、ゾルピデム 10 mg 群：31.84 ± 18.07 mm）、Week 1 及び二重盲検期の各週において、すべての投与群で同程度の増加（改善）が認められた。日中の Alertness のベースラインから Week 4 までの平均変化量 ± SD は、プラセボ群：15.71 ± 17.92 mm、ダリドレキサント 5 mg 群：15.11 ± 19.54 mm、10 mg 群：16.58 ± 14.90 mm、25 mg 群：17.03 ± 19.38 mm、50 mg 群：16.01 ± 15.86 mm 及びゾルピデム 10 mg 群：17.25 ± 17.85 mm であった。

日中の活動能力

日中の活動能力の平均値（± SD）は、ベースラインにおいてすべての投与群で同程度であり（プラセボ群：31.28 ± 16.07 mm、ダリドレキサント各群：32.46～33.78 ± 15.68～20.55 mm、ゾルピデム 10 mg 群：33.68 ± 17.46 mm）、Week 1 及び二重盲検期の各週において、すべての投与群で同程度の増加（改善）が認められた。日中の活動能力のベースラインから Week 4 までの平均変化量 ± SD は、プラセボ群：16.24 ± 17.74 mm、ダリドレキサント 5 mg 群：15.46 ± 19.99 mm、10 mg 群：17.57 ± 14.46 mm、25 mg 群：16.08 ± 19.24 mm、50 mg 群：17.14 ± 16.62 mm 及びゾルピデム 10 mg 群：16.57 ± 17.34 mm であった。

2.1.2.3 薬物動態

規定の各評価時点におけるダリドレキサントの薬物動態の要約を表 2.1-18 に示した。

ダリドレキサントの血漿中濃度（投与約 9～10 時間後、PSG 測定 2 夜目の翌朝）は、用量に比例して増加した。中央値は、Visit 3 においてダリドレキサント 5 mg 群 49 ng/mL、10 mg 群 108 ng/mL、25 mg 群 206 ng/mL、50 mg 群 393 ng/mL であった。二重盲検期の 4 週間において、

ダリドレキサントの血漿中の蓄積は最小限で認められ、血漿中濃度は、すべての投与群及び評価時点において男女間で類似していた。

表 2.1-18. 各評価時点におけるダリドレキサントの血漿中濃度（ng/mL）（AC-078A201 試験、Pharmacokinetics set）

	ダリドレキサント 5 mg 群 (N = 60)	ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 58)	ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 60)	ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 61)
Visit 3：PSG 測定 2 夜目の翌朝				
n	60	57	58	58
平均値	53.9	122.1	223.4	432.8
SD	33.7	67.2	123.2	231.3
CV%	62.5	55.0	55.1	53.4
中央値	49	108	206	393
最小値、最大値	0, 135	0, 309	0, 542	0, 1390
Visit 4：PSG 測定 2 夜目の翌朝				
n	55	55	58	58
平均値	52.7	119.6	245.9	467.8
SD	39.4	65.2	158.3	322.5
CV%	74.9	54.5	64.4	68.9
中央値	47	103	239	399
最小値、最大値	0, 162	2, 277	0, 705	0, 1840
Visit 5：PSG 測定 2 夜目の翌朝				
n	58	54	56	58
平均値	53.2	119.8	233.1	457.8
SD	41.1	72.8	160.5	244.0
CV%	77.3	60.8	68.9	53.3
中央値	43	102	232	450
最小値、最大値	0, 158	2, 286	0, 640	0, 1440

CV%：変動係数 = (SD／平均値) × 100、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-16 改変

外れ値として、血漿中濃度 > 1250 ng/mL がダリドレキサント 50 mg 群の 3 例で観察されたが（表 2.1-19）、いずれの被験者も、治験担当医師により重篤な有害事象、AESI（治験担当医師の評価又は ISB の判定による）及び起床時刻 1 時間後における過剰な眠気は認められなかった。被験者 [redacted] は、治療下で発現した有害事象（TEAE）として、軽度の傾眠が Day 2 より認められていたが、治験実施計画書の規定どおり Day 30 で二重盲検期の治験薬投与終了となり、当該有害事象は Day 34 で回復となった。また、ダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群の 10 例で、

少なくとも 1 回定量下限を下回る血漿中濃度が観察されたが、いずれの被験者も治験薬投与の中断はなかった。

表 2.1-19.ダリドレキサントの血漿中濃度 > 1250 ng/mL が観察された被験者（AC-078A201 試験、Pharmacokinetics set）

被験者番号	ダリドレキサント投与群	性別	Visit	試験日	ダリドレキサントの血漿中濃度 (ng/mL)
ダリドレキサント 50 mg 群の Visit 3 における血漿中濃度の中央値：					393
[redacted]	50 mg	女性	Visit 3 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	3	1390
			Visit 4 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	17	1840
			Visit 5 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	31	1440
[redacted]	50 mg	女性	Visit 3 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	3	349
			Visit 4 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	17	1370
			Visit 5 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	31	597
[redacted]	50 mg	男性	Visit 3 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	3	724
			Visit 4 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	16	1330
			Visit 5 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)	29	906

PSG：睡眠ポリグラフ
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 11-17 改変

2.1.2.4 安全性

2.1.2.4.1 治験薬の曝露量

二重盲検期における治験薬の投与期間は、すべての投与群で同程度であった（表 2.1-20）。投与期間の平均値はすべての投与群で 28.5～28.9 日であり、中央値はプラセボ群及びダリドレキサント群で 29 日、ゾルピデム 10 mg 群で 30 日であった（計画時の二重盲検期は 29 ± 2 日）。大部分の被験者が、二重盲検期の治験薬投与を約 4 週（約 28 日）の期間受けた（プラセボ群 85.0%、ダリドレキサント 5 mg 群 76.7%、10 mg 群 79.3%、25 mg 群 76.7%、50 mg 群 72.1%、ゾルピデム 10 mg 群 76.7%）。

表 2.1-20.治験薬の曝露量（AC-078A201 試験、Safety set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
二重盲検期の治験薬投与期間（日）						
n	60	60	58	60	61	60
平均値	28.7	28.9	28.7	28.6	28.5	28.9
SD	4.4	3.7	3.8	3.4	4.5	2.4
中央値	29	29	29	29	29	30
Q1、Q3	29, 30	29, 30	29, 30	29, 30	28, 30	29, 30
最小値、最大値	2, 36	3, 33	10, 35	11, 32	5, 32	14, 35
二重盲検期の治験薬投与を受けた被験者数 [n (%)]						
> 1 週間	59 (98.3)	59 (98.3)	58 (100.0)	60 (100.0)	59 (96.7)	60 (100.0)
> 2 週間	58 (96.7)	59 (98.3)	56 (96.6)	59 (98.3)	59 (96.7)	59 (98.3)
> 3 週間	58 (96.7)	59 (98.3)	55 (94.8)	57 (95.0)	59 (96.7)	59 (98.3)
> 4 週間	51 (85.0)	46 (76.7)	46 (79.3)	46 (76.7)	44 (72.1)	46 (76.7)
> 5 週間	1 (1.7)	0	0	0	0	0
> 6 週間	0	0	0	0	0	0
二重盲検期の治験薬の曝露人年	4.71	4.74	4.55	4.69	4.77	4.75

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 12-1 改変

2.1.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

二重盲検期における併用薬（二重盲検期前から併用中、又は二重盲検期中に併用を開始し、当該期の最終投与の翌日までの間に併用されたもの）は、45.7%（164/359 例）の被験者で使用された。二重盲検期中に使用された主な併用薬は、イブプロフェン（9.5%、34 例）、プロゲストーゲ

ン／エストロゲン配合剤（7.0%、25 例）及び甲状腺ホルモン（6.7%、24 例）であった。併用薬は投与群間でおおむね類似しており、投与群間での明確な違いは認められなかった。

2.1.2.4.3 有害事象

本試験の被験者に発現した有害事象を表 2.1-21 に要約した。

TEAE（二重盲検期の治験薬初回投与から EOS までの期間に発現したもの）を 1 件以上発現した被験者は、ダリドレキサント 5 mg 群で 35.0%（21/60 例）、10 mg 群で 37.9%（22/58 例）、25 mg 群で 38.3%（23/60 例）、50 mg 群で 34.4%（21/61 例）、プラセボ群で 30.0%（18/60 例）、ゾルピデム 10 mg 群で 40.0%（24/60 例）であった。TEAE のほとんどは治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。AESI（ISB の判定）の発現頻度は、ダリドレキサント 10 mg 群 1.7%（1/58 例）、25 mg 群 1.7%（1/60 例）、50 mg 群 3.3%（2/61 例）であった。

試験期間中の死亡例はなかった。1 件以上の重篤な有害事象は、ダリドレキサント 10 mg 群の 3.4%（2/58 例）及び 50 mg 群の 1.6%（1/61 例）の被験者で認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。二重盲検期の治験薬投与の中止に至った TEAE は、ダリドレキサント 10 mg 群、50 mg 群及びゾルピデム 10 mg 群のみで認められた［それぞれ 3.4%（2/58 例）、1.6%（1/61 例）、1.7%（1/60 例）］。

表 2.1-21.有害事象の要約（AC-078A201 試験、Safety set）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
1 件以上の有害事象を発現した被験者［n (%)］						
TEAE	18 (30.0)	21 (35.0)	22 (37.9)	23 (38.3)	21 (34.4)	24 (40.0)
治療下で発現した AESI	1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (5.0)
(治験担当医師の評価)						
治療下で発現した AESI	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.3)	0
(ISB の判定)						
run-in 期に発現した有害事象	5 (8.3)	2 (3.3)	7 (12.1)	8 (13.3)	3 (4.9)	5 (8.3)
Withdrawal 期に発現した有害事象	0	0	0	1 (1.7)	3 (4.9)	5 (8.3)
治験薬と関連のある TEAE	6 (10.0)	11 (18.3)	9 (15.5)	12 (20.0)	8 (13.1)	9 (15.0)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE	0	0	2 (3.4)	0	1 (1.6)	1 (1.7)
二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った TEAE	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
治療下で発現した重篤な有害事象	0	0	2 (3.4)	0	1 (1.6)	0
治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った TEAE	0	0	0	0	0	0
死亡に至った治験薬と関連のある TEAE	0	0	0	0	0	0

AESI：特に注目すべき有害事象、ISB：独立安全性委員会、N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：治療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 5.3.5.1.5 Table 12-2 改変

2.1.2.4.3.1 各有害事象の発現頻度

2.1.2.4.3.1.1 TEAE

いずれかの投与群で 2 例以上発現した TEAE を表 2.1-22 に要約した。ダリドレキサントの投与を受けた被験者で発現した有害事象に用量依存性は認められなかった。発現頻度の高かった有害事象は、頭痛［ダリドレキサント各群：8.2～10.0%（5/61～6/60 例）、プラセボ群：1.7%（1/60 例）、ゾルピデム 10 mg 群：10.0%（6/60 例）］（以降同順）及び傾眠［5.0～6.7%（3/60～4/60 例）、5.0%（3/60 例）、5.0%（3/60 例）］であった。

浮動性めまいは、ダリドレキサント 5 mg 群 1.7%（1/60 例）、10 mg 群 3.4%（2/58 例）、プラセボ群 1.7%（1/60 例）、ゾルピデム 10 mg 群 6.7%（4/60 例）で認められ、ダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群では認められなかった。

プラセボ群での発現がなく、ダリドレキサント群のみで発現が認められた有害事象は、そう痒症、悪心、紅斑、ALT 増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加であった。いずれの有害事象も発現頻度は低く（ダリドレキサントの各群で 3.3%以下）、ダリドレキサントの用量との明確な関連は認められなかった。ALT 増加の 3 例は、ALT の臨床検査値の顕著な増加は認められず（3 × ULN の基準値以下）、GGT 増加の 3 例では、うち 2 例に GGT の臨床検査値の顕著な増加（> 2.5 × ULN）が認められた。

精神障害（器官別大分類）に該当する TEAE は、ダリドレキサント 5 mg 群 3.3%、25 mg 群 1.7%、50 mg 群 3.3%、ゾルピデム 10 mg 群 3.3%で認められ（基本語：不眠症、不安及び神経過敏）、ダリドレキサント 10 mg 群及びプラセボ群では認められなかった。また、投与群間で明確な違いは認められなかった。

表 2.1-22. TEAE（いずれかの投与群で 2 例以上発現したもの）（AC-078A201 試験、Safety set）

基本語	プラセボ群 (N = 60) [n (%)]	ダリドレキサント 5 mg 群 (N = 60) [n (%)]	ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 58) [n (%)]	ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 60) [n (%)]	ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 61) [n (%)]	ゾルピデム 10 mg 群 (N = 60) [n (%)]
1 件以上の有害事象を発現した被験者	18 (30.0)	21 (35.0)	22 (37.9)	23 (38.3)	21 (34.4)	24 (40.0)
頭痛	1 (1.7)	6 (10.0)	5 (8.6)	5 (8.3)	5 (8.2)	6 (10.0)
傾眠	3 (5.0)	3 (5.0)	3 (5.2)	4 (6.7)	4 (6.6)	3 (5.0)
上咽頭炎	4 (6.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	0	2 (3.3)	5 (8.3)
そう痒症	0	0	0	0	2 (3.3)	0
上腹部痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.6)	4 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (3.3)	1 (1.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	0
悪心	0	0	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.6)	4 (6.7)
血中カルシウム減少	2 (3.3)	0	0	0	0	0
下痢	2 (3.3)	1 (1.7)	0	3 (5.0)	0	1 (1.7)
浮動性めまい	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)	0	0	4 (6.7)
紅斑	0	2 (3.3)	0	0	0	0
疲労	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.0)	0	4 (6.7)
歩行障害	1 (1.7)	0	0	0	0	2 (3.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7)	0	2 (3.3)	0	0

N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：治療下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 19.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 12-3 改変

2.1.2.4.3.1.2 run-in 期に発現した有害事象

run-in 期（run-in プラセボ投与の開始から二重盲検期の投与開始の前日まで）に発現した有害事象の発現頻度は、ダリドレキサント各群で 3.3～13.3%、プラセボ群で 8.3%、ゾルピデム 10 mg 群で 8.3%であった。最も多かった有害事象は、頭痛（ダリドレキサント各群：1.6～1.7%、プラセボ群：3.3%、ゾルピデム 10 mg 群：5.0%）及び上咽頭炎（ダリドレキサント各群：0～3.4%、プラセボ群：0%、ゾルピデム 10 mg 群：1.7%）であった。

2.1.2.4.3.1.3 Withdrawal 期に発現した有害事象

Withdrawal 期（二重盲検期の投与終了の 2 日後から run-out 投与終了の翌日まで）に発現した有害事象の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg 群 1.8%（傾眠：1 例）、50 mg 群 5.3%［上腹部痛、頭痛、不眠症（それぞれ 1 例、1.8%）など］、ゾルピデム 10 mg 群 8.8%［悪心、頭痛、浮動性めまい、不眠症（それぞれ 1 例、1.8%）など］であった。投与群間での違い及びダリドレキサントの用量との明確な関連は認められなかった。

2.1.2.4.3.2 有害事象の重症度

報告された有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、プラセボ群で 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、ダリドレキサント 5 mg 群で 1 例（紅斑）、10 mg 群で 3 例（頭痛、頭痛及び四肢痛、労働災害及び頭蓋脳損傷：各 1 例）、25 mg 群で 1 例［ALT 増加、AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加］、50 mg 群で 1 例（血管浮腫）、ゾルピデム 10 mg 群で 1 例（月経困難症）であった。これらの重度の有害事象のうち、労働災害、頭蓋脳損傷及び血管浮腫は、重篤な有害事象と判定された。

2.1.2.4.3.3 治験薬との因果関係

治験担当医師により治験薬との因果関係ありとみなされた TEAE は、ダリドレキサント各群 13.1～20.0%、プラセボ群 10.0%、ゾルピデム 10 mg 群 15.0%で認められた。このうち最も多かった有害事象は、傾眠（ダリドレキサント各群：3.3～5.2%、プラセボ群：3.3%、ゾルピデム 10 mg 群：5.0%）、疲労（ダリドレキサント各群：0～5.0%、プラセボ群：3.3%、ゾルピデム 10 mg 群：3.3%）及び頭痛（ダリドレキサント各群：0～6.7%、プラセボ群：0%、ゾルピデム 10 mg 群：1.7%）であった。精神障害（器官別大分類）に該当する有害事象の多くが、治験薬との因果関係ありと報告された。ダリドレキサントの投与を受けた被験者に発現した因果関係ありの有害事象に、明確な用量依存性は認められなかった。

2.1.2.4.3.4 特に注目すべき有害事象（AESI）

治験担当医師の評価又は ISB の判定による AESI（日中の過剰な眠気及びカタプレキシーを含むナルコレプシー様症状、睡眠時異常行動及び自殺念慮又は自殺行動）を表 2.1-23 に示した。

1 件以上の AESI（治験担当医師の判定）を発現した被験者は 11 例で、これらの有害事象はすべての投与群でおおむね類似しており、投与群による違いは認められなかった。

治験担当医師の評価及び治験依頼者の中央モニタリング計画に基づき対象となった 74 件（44 例）の有害事象が ISB の判定を受け、このうち 6 件（4 例）が AESI と判定された。これらすべての有害事象は、カテゴリ「ナルコレプシー」、サブカテゴリ「日中の過剰な眠気」に分類された。いずれの有害事象も重度でなく非重篤で、治験薬投与の一時中断及び中止はなかった。

表 2.1-23. 特に注目すべき有害事象（治験担当医師の評価と ISB の判定）（AC-078A201 試験、Safety set）

基本語	プラセボ群 (N = 60) [n (%)]	ダリドレキサント 5 mg 群 (N = 60) [n (%)]	ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 58) [n (%)]	ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 60) [n (%)]	ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 61) [n (%)]	ゾルピデム 10 mg 群 (N = 60) [n (%)]
1 件以上の AESI (治験担当医師の評価)を発現した被験者	1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (5.0)
傾眠	1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.3)	2 (3.3)
疲労	0	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.3)
1 件以上の AESI (ISB の判定)を発現した被験者	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.3)	0
傾眠	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.3)	0
過眠症	0	0	0	1 (1.7)	0	0

AESI：特に注目すべき有害事象、ISB：独立安全性委員会、N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数
基本語は MedDRA version 19.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 12-4 改変

2.1.2.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

2.1.2.4.4.1 死亡

試験期間中に死亡例及び死亡に至った TEAE はなかった。

2.1.2.4.4.2 重篤な有害事象

治療下で発現した重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者は 3 例で、ダリドレキサント 10 mg 群で 2 例［心筋梗塞及び頭蓋脳損傷に至った労働災害（浮動性めまい又は眠気と無関係）］、50 mg 群で 1 例（血管浮腫）であった。スクリーニング期に 1 例で交通事故による多発骨折があったが、この被験者は無作為割付けされなかった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は認められず（治験担当医師の判断）、死亡に至った有害事象はなかった。

2.1.2.4.4.3 治験薬投与の中止に至った有害事象

二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った有害事象は 3 例で、プラセボ群で 1 例（ざ瘡）、ダリドレキサント 10 mg 群で 1 例［頭蓋脳損傷（重篤な有害事象）］、ゾルピデム 10 mg 群で 1 例（上咽頭炎）であった。いずれの被験者も二重盲検期の治験薬投与が再開され、治験実施計画書に従って終了した。

二重盲検期の治験薬投与の中止に至った有害事象は 4 例で、ダリドレキサント 10 mg 群で 1 例（歯感染）、同群で 1 例［関節痛、頭痛、四肢痛及び腎臓痛（治験中止後に腎結石症及び胆石症が見つかる）］、50 mg 群で 1 例［血管浮腫（重篤な有害事象）］、ゾルピデム 10 mg 群で 1 例（不安）であった。

2.1.2.4.4.4 妊娠

治療下（二重盲検期の治験薬初回投与日から EOS まで）における妊娠報告例はなかった。スクリーニング期に 3 例で妊娠検査陽性が認められ、いずれも無作為割付け及び二重盲検期の投与は行われなかった。

2.1.2.4.5 臨床検査

2.1.2.4.5.1 臨床検査値及びベースラインからの変化量

血液学的検査値及び血液生化学的検査値（平均値）の時間的変動はわずかであり、特筆すべき点はなかった。

各検査値のベースラインから二重盲検期の各評価時点まで及び二重盲検期の最終測定値までの変化量（平均値及び中央値）はおおむね小さく、ダリドレキサント群及びプラセボ群で類似しており、ダリドレキサント群で用量依存的な変化は認められなかった。

クレアチンキナーゼの平均値のベースラインからの増加が、3 つの評価時点でダリドレキサント群に認められたが（Visit 3：ダリドレキサント 10 mg 群、Visit 4：25 mg 群、Visit 5：5 mg 群）、これらは主に個人の被験者のクレアチンキナーゼ検査値の顕著な増加（> 10 × ULN）によるもので（該当する中央値の変化量は小さい）、ダリドレキサントとの明確な関連は認められなかった（表 2.1-24）。

表 2.1-24.クレアチンキナーゼ（U/L）のベースラインから各評価時点までの変化量（AC-078A201 試験、Safety set）

評価時点	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 60)	(N = 60)	(N = 58)	(N = 60)	(N = 61)	(N = 60)
ベースライン						
平均値	140.57	106.70	111.10	114.47	114.85	118.87
SD	265.03	70.16	76.27	87.65	80.51	91.09
中央値	92.0	88.5	85.5	88.5	95.0	97.0
ベースラインから Visit 3 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)までの変化量						
平均値	–33.81	14.67	150.14	–9.02	–3.77	–8.66
SD	244.03	71.63	1026.40	87.49	77.07	60.10
中央値	–3.0	1.0	1.5	–1.0	–2.0	–3.0
ベースラインから Visit 4 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)までの変化量						
平均値	–19.62	31.69	8.27	94.47	–0.43	–8.61
SD	254.87	105.30	80.63	757.93	80.78	69.30
中央値	4.0	1.0	–1.5	4.5	1.0	–1.0
ベースラインから Visit 5 (PSG 測定 2 夜目の翌朝)までの変化量						
平均値	–21.25	71.21	6.32	2.65	11.60	15.61
SD	253.75	448.46	50.61	97.46	153.00	76.96
中央値	–2.0	1.0	–1.0	4.0	0.0	0.0

N：母集団内の被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 12-5 改変

2.1.2.4.5.2 臨床検査値異常

治療下で認められたすべての顕著な血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常を表 2.1-25 及び表 2.1-26 にそれぞれ示した。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値で、個々の顕著な検査値異常はプラセボ群を含めたすべての投与群で認められ、ダリドレキサントに関連する検査値異常の傾向は認められなかった。これらの検査値異常のいくつかは有害事象として報告されたが、重篤な有害事象に該当するものはなかった。

顕著な血液学的検査値異常で最も多かったのは、好酸球数／白血球数割合（%）の増加で、すべての投与群で認められた（好酸球数／白血球数 ＞5%が認められた被験者の割合：ダリドレキサント 5 mg 群 5.6%、10 mg 群 16.0%、25 mg 群 7.8%、50 mg 群 19.2%、プラセボ群 15.1%、ゾルピデム 10 mg 群 6.0%）。ダリドレキサント 50 mg 群で好酸球数割合の顕著な増加が認められた被験者の半数は、治験薬投与期間終了までに正常値に戻った。一方、プラセボ群では、すべての当該被験者が治験薬投与期間終了時点においても、顕著な検査値異常を示した。また、好酸球濃度（10^9/L）に関わる顕著な異常値は認められなかった。

顕著な血液生化学的検査値異常で最も多かったのは、カルシウム濃度の減少であった（カルシウム ＜2.0 mmol/L が認められた被験者の割合：ダリドレキサント 5 mg 群 5.0%、10 mg 群 5.2%、25 mg 群 0%、50 mg 群 6.6%、プラセボ群 3.4%、ゾルピデム 10 mg 群 5.0%）。異常なカルシウム減少が認められた被験者のうち、2 例（プラセボ群）で血中カルシウム減少の有害事象、2 例で低カルシウム血症の有害事象が報告された（ダリドレキサント 5 mg 群及び 50 mg 群の各 1 例で、それぞれ Visit 4 で異常なカルシウム減少が見られたが、Visit 5 で正常値又は異常ではない低値となった）。

クレアチンキナーゼ値の顕著な異常（> 10 × ULN）が 3 例で報告された。1 例［ダリドレキサント 10 mg 群、クレアチンキナーゼ ＞26.5 × ULN（Visit 3）］は、治験担当医師により臨床的に意味ありとみなされず、有害事象も認められなかった（Visit 4 で正常値となった）。1 例［ダリドレキサント 5 mg 群、クレアチンキナーゼ ＞12.1 × ULN（Visit 5）］は、軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が認められたが、治験薬との因果関係は否定された（15 日後に来院し正常値となった）。1 例（ダリドレキサント 25 mg 群、クレアチンキナーゼ ＞20 × ULN）は、クレアチンキナーゼ値の上昇と同時に AST 上昇も認められた。

顕著な GGT の増加（> 2.5 × ULN）は 3 例で認められ、このうち 2 例［ダリドレキサント 5 mg 群 1 例（GGT 3.7 × ULN）、25 mg 群 1 例（GGT 6.1 × ULN）］で、GGT 増加の有害事象が報告された。

表 2.1-25.治療下で発生した顕著な血液学的検査値異常（AC-078A201 試験、Safety set）

顕著な検査値異常	プラセボ群 (N = 60) [n / Nn (%)]	ダリドレキサント 5 mg 群 (N = 60) [n / Nn (%)]	ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 58) [n / Nn (%)]	ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 60) [n / Nn (%)]	ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 61) [n / Nn (%)]	ゾルピデム 10 mg 群 (N = 60) [n / Nn (%)]
白血球数 (10^9/L)						
< 3.0	0 / 58	2 / 60 (3.3)	1 / 58 (1.7)	1 / 59 (1.7)	0 / 60	0 / 59
< 2.0	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 60	0 / 59
> 20.0	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 60	0 / 59
> 100.0	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 60	0 / 59
好中球数 (10^9/L)						
< 1.5	1 / 57 (1.8)	5 / 58 (8.6)	3 / 57 (5.3)	2 / 59 (3.4)	0 / 59	0 / 58
< 1.0	1 / 59 (1.7)	1 / 60 (1.7)	0 / 58	0 / 60	0 / 60	0 / 58
好酸球 (%)						
> 5%	8 / 53 (15.1)	3 / 54 (5.6)	8 / 50 (16.0)	4 / 51 (7.8)	10 / 52 (19.2)	3 / 50 (6.0)
リンパ球数 (10^9/L)						
< 0.8	0 / 59	0 / 60	0 / 57	0 / 60	1 / 60 (1.7)	0 / 59
< 0.5	0 / 59	0 / 60	0 / 57	0 / 60	0 / 60	0 / 59
> 4.0	0 / 58	0 / 60	0 / 56	3 / 59 (5.1)	3 / 60 (5.0)	2 / 59 (3.4)
> 20.0	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 60	0 / 59
網状赤血球 (%)						
> 2.5%	0 / 59	0 / 60	0 / 58	1 / 60 (1.7)	1 / 60 (1.7)	0 / 59

顕著な異常値が認められなかったパラメータは未記載とする：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、好酸球数（10^9/L）及びプロトロンビン
N：母集団内の被験者数、n：少なくとも 1 回の顕著な異常が認められた被験者数、Nn：臨床検査値異常の Patients at risk。1 名の被験者が、1 パラメータの複数の基準値で報告される場合もある
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 12-6 改変

表 2.1-26.治療下で発生した顕著な血液生化学的検査値異常（AC-078A201 試験、Safety set）

顕著な検査値異常	プラセボ群 (N = 60) [n / Nn (%)]	ダリドレキサント 5 mg 群 (N = 60) [n / Nn (%)]	ダリドレキサント 10 mg 群 (N = 58) [n / Nn (%)]	ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 60) [n / Nn (%)]	ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 61) [n / Nn (%)]	ゾルピデム 10 mg 群 (N = 60) [n / Nn (%)]
ALT (U/L)						
> 3 × ULN	0 / 59	0 / 60	1 / 58 (1.7)	0 / 60	0 / 61	0 / 60
> 5 × ULN	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 60
> 10 × ULN	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 60
AST (U/L)						
> 3 × ULN	0 / 59	0 / 60	1 / 58 (1.7)	1 / 60 (1.7)	0 / 61	0 / 60
> 5 × ULN	0 / 59	0 / 60	1 / 58 (1.7)	0 / 60	0 / 61	0 / 60
> 10 × ULN	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 60
アルカリホスファターゼ (U/L)						
> 2.5 × ULN	0 / 59	1 / 60 (1.7)	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 60
> 5 × ULN	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 60
総ビリルビン (µmol/L)						
> 2 × ULN	0 / 59	0 / 60	1 / 58 (1.7)	0 / 60	0 / 60	1 / 60 (1.7)
> 5 × ULN	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 60
カルシウム (mmol/L)						
< 2.0	2 / 59 (3.4)	3 / 60 (5.0)	3 / 58 (5.2)	0 / 60	4 / 61 (6.6)	3 / 60 (5.0)
< 1.75	2 / 59 (3.4)	1 / 60 (1.7)	0 / 58	0 / 60	1 / 61 (1.6)	1 / 60 (1.7)
カリウム (mmol/L)						
> 5.5	1 / 59 (1.7)	1 / 60 (1.7)	1 / 58 (1.7)	0 / 60	2 / 61 (3.3)	0 / 60
> 6.0	1 / 59 (1.7)	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 60

表 2.1-26.治療下で発生した顕著な血液生化学的検査値異常（AC-078A201 試験、Safety set）（続き）

	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	（N = 60）	（N = 60）	（N = 58）	（N = 60）	（N = 61）	（N = 60）
顕著な検査値異常	[n / Nn（%）]	[n / Nn（%）]	[n / Nn（%）]	[n / Nn（%）]	[n / Nn（%）]	[n / Nn（%）]
クレアチンキナーゼ (µg/L)						
> 5 × ULN	0 / 58	1 / 60 (1.7)	1 / 58 (1.7)	1 / 60 (1.7)	0 / 61	0 / 60
> 10 × ULN	0 / 59	1 / 60 (1.7)	1 / 58 (1.7)	1 / 60 (1.7)	0 / 61	0 / 60
γ－グルタミルトランスフェラーゼ (U/L)						
> 2.5 × ULN	0 / 59	1 / 59 (1.7)	0 / 57	0 / 59	1 / 61 (1.6)	0 / 58
> 5 × ULN	0 / 59	0 / 60	0 / 58	1 / 60 (1.7)	0 / 61	0 / 60
尿酸 (µmol/L)						
> 590	0 / 59	1 / 60 (1.7)	0 / 58	0 / 60	0 / 61	1 / 60 (1.7)
> 720	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 60
グルコース (mmol/L)						
> 8.9	1 / 58 (1.7)	0 / 60	0 / 57	0 / 60	0 / 60	0 / 60
> 13.9	1 / 59 (1.7)	0 / 60	0 / 57	0 / 60	0 / 61	0 / 60
甲状腺刺激ホルモン (mIU/L)						
< 0.28	1 / 59 (1.7)	0 / 59	1 / 58 (1.7)	0 / 60	1 / 61 (1.6)	0 / 59
> 6.6	0 / 59	0 / 59	0 / 55	0 / 60	3 / 59 (5.1)	0 / 58
Total T4 (nmol/L)						
< 45	0 / 59	0 / 60	0 / 58	0 / 60	0 / 61	0 / 59
> 160	0 / 59	1 / 59 (1.7)	0 / 57	1 / 60 (1.7)	0 / 60	3 / 60 (5.0)

顕著な異常値が認められなかったパラメータは未記載とする：クレアチニン、アルブミン、カルシウム（上昇、> 2.9 mmol/L）、カリウム（減少、< 3.2 mmol/L）、ナトリウム、クロール、血中尿素窒素、グルコース（減少、< 3 mmol/L）、free T3、total T3 及び free T4

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、N：母集団内の被験者数、n：少なくとも 1 回の顕著な異常が認められた被験者数、Nn：臨床検査値異常の Patients at risk。1 名の被験者が、1 パラメータの複数の基準値で報告される場合もある、T3：トリヨードチロニン、T4：チロキシン、ULN：基準値上限

出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 12-7 改変

治療下で認められた肝機能パラメータ（ALT、AST、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ及び ALT/AST）の異常として、ALT 又は AST の増加（> 3 × ULN）が 2 例で認められたが、いずれも治験薬投与期間中に正常値に戻り、投与の変更はなかった。また、総ビリルビンの増加（> 1.5 × ULN）が 4 例で認められ（ダリドレキサント 10 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例、ゾルピデム 10 mg 群 1 例）、このうち 2 例（ダリドレキサント 10 mg 群及びゾルピデム 10 mg 群の各 1 例）で血中ビリルビン増加の有害事象が報告された。ALT 又は AST > 3 × ULN、かつ国際標準比又は総ビリルビン > 1.5 × ULN は、いずれの投与群でも認められなかった。

2.1.2.4.6 バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性に関わる所見

バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数及び体温）の平均値及び中央値のベースラインから二重盲検期の最終測定値までの変化量はおおむね小さく、ダリドレキサント各群とプラセボ群で同程度であり、ダリドレキサントの用量との明確な関連も認められなかった。

体重の平均値のベースラインから二重盲検期終了までの変化量は小さく、中央値の変化量はすべての投与群で 0 kg であった。1 例（ダリドレキサント 5 mg 群）で軽度な体重増加の有害事象（増加量：2 kg）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

報告された個々の異常な身体所見は、ほとんどがスクリーニング期から認められていたもので、治験薬との関連は確認されなかった。

2.1.2.4.7 心電図（ECG）

12 誘導 ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF 及び RR 間隔）の平均値及び中央値のベースラインから二重盲検期の最終測定値までの変化量はおおむね小さく、ダリドレキサント群及びゾルピデム群とプラセボ群で同程度であり、ダリドレキサントの用量との明確な関連は認められなかった。

二重盲検期における顕著な ECG 異常はすべての投与群で認められ、異常が見られた被験者の割合はダリドレキサント群及びプラセボ群でおおむね類似しており、ダリドレキサントの用量との明確な関連は認められなかった。最も多かった顕著な ECG 異常は、心拍数のベースラインからの減少（最大減少量が 10 < ～20 bpm）で、すべての投与群で認められたがプラセボ群で最も多かった（ダリドレキサント各群：5.2～15.0%、プラセボ群：15.5%、ゾルピデム 10 mg 群：11.7%）。心拍数のベースラインからの減少（最大減少量が 20 bpm 超）は 3 例で認められた［ダリドレキサント 10 mg 群 1 例（34 bpm の減少）、50 mg 群 1 例（24 bpm の減少）、ゾルピデム 10 mg 群 1 例（39 bpm の減少）］。QTcB 及び QTcF（最大値が 450 < ～480 ms）、QTcB 及び QTcF のベースラインからの増加（最大増加量が 30 < ～60 ms）が認められた被験者の割合は、すべての投与群で類似していた。QTcB（最大値が 480 < ～500 ms）は 1 例（ゾルピデム 10 mg 群）で認められ、QTc のベースラインからの増加（最大増加量が 60 ms 超）は 2 例で認められた［ダリドレキサント 10 mg 群 1 例（QTcF：64 ms の増加）、ゾルピデム 10 mg 群 1 例（QTcB：75 ms 及び QTcF：65 ms の増加）］。

ECG の定性的所見で注目すべきものはなかったが、1 例（ダリドレキサント 10 mg 群）で中隔心筋梗塞及びT波逆転が確認され（Visit 5 及び Visit 6）、重篤な有害事象（心筋梗塞）として報告された。Withdrawal 期における顕著な ECG 異常は二重盲検期の ECG 異常と類似しており、ダリドレキサントとの関連は認められなかった。

2.1.2.4.8 離脱症状

BWSQ スコアの平均値は、ベースラインで最も高く Visit 4 で減少（改善）、以降 Visit 6 まで維持された。ベースラインからの平均変化量は、各評価時点においてプラセボ群を含めたすべての投与群で同程度であった。また、退薬期においても（Visit 5 から Visit 6 の平均変化量）、BWSQ 平均スコアのわずかな改善（減少）が認められた。BWSQ の合計スコアの Visit 5 から Visit 6 の変化量の群間解析で、ダリドレキサント各群とプラセボ群との間に差は認められず（両側 p 値 > 0.4）、用量依存性は認められなかった。

BWSQ の合計スコアが 20 点超の被験者はいずれの評価時点においても認められなかった。BWSQ で重度と評価された症状が 1 つ以上あった被験者はすべての投与群で報告され、重度の症状はベースラインで最も多かった。Visit 5 から Visit 6 の期間に、重度の症状スコアの増加は認められなかった。

2.1.2.4.9 反跳性不眠

反跳性不眠は、WASO、TST 及び LPS のスクリーニング期における PSG 測定の最悪値と二重盲検期後の最初の測定値（Visit 6）との比較により評価した。また、この期間の悪化例の発生における用量反応関係を別に評価した（WASO 及び LPS では値の増加、TST では値の減少が悪化となる）。

WASO 及び LPS の平均値及び中央値は、この期間においてすべての投与群で減少（改善）したが、WASO についてはダリドレキサントの用量が高いほど改善量は小さかった（表 2.1-27）。TST の平均値及び中央値は、この期間においてすべての投与群で増加（改善）した。すべての投与群で、反跳性不眠を示す傾向は認められなかった。

表 2.1-27. WASO、TST、LPS：ベースラインの最悪値から二重盲検期後の最初の測定値までの変化量（AC-078A201 試験、Withdrawal set）

評価時点	プラセボ群	ダリドレキサント				ゾルピデム
		5 mg 群	10 mg 群	25 mg 群	50 mg 群	10 mg 群
	(N = 57)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 56)	(N = 57)	(N = 57)
WASO：ベースラインの最悪値から二重盲検期後の最初の測定値までの変化量 (Visit 6)						
n	57	55	54	56	56	56
平均値	–50.46	–50.23	–55.21	–39.16	–29.38	–48.71
SD	57.50	73.37	52.64	48.61	59.08	49.42
中央値	–45.0	–47.5	–55.3	–34.8	–26.0	–51.0
Q1、Q3	–89.0, –17.5	–76.5, –14.0	–82.5, –26.0	–71.3, –6.5	–73.8, 7.5	–87.3, –25.8
最小値、最大値	–189.0, 116.5	–320.0, 165.5	–186.5, 99.5	–140.0, 95.0	–184.0, 101.0	–143.0, 64.0
TST：ベースラインの最悪値から二重盲検期後の最初の測定値までの変化量 (Visit 6)						
n	57	55	54	56	56	56
平均値	86.86	73.48	81.56	80.34	59.38	77.88
SD	75.81	87.93	67.19	73.91	63.50	73.57
中央値	77.0	77.0	75.5	66.5	54.8	84.3
Q1、Q3	52.0, 131.5	27.0, 113.5	33.0, 123.5	24.5, 129.3	17.8, 117.5	35.3, 123.0
最小値、最大値	–215.0, 218.0	–139.5, 281.5	–48.0, 299.5	–66.5, 299.5	–103.5, 197.0	–162.5, 222.5
LPS：ベースラインの最悪値から二重盲検期後の最初の測定値までの変化量 (Visit 6)						
n	57	55	54	56	56	56
平均値	–48.57	–34.25	–40.52	–53.29	–40.96	–51.95
SD	53.73	63.18	61.41	67.56	48.15	70.61
中央値	–41.0	–29.0	–35.3	–36.8	–34.8	–49.5
Q1、Q3	–75.5, –20.0	–53.5, –14.5	–75.5, –13.5	–73.0, –13.3	–81.0, –2.3	–77.0, –17.5
最小値、最大値	–172.0, 105.5	–231.5, 129.5	–184.0, 223.5	–340.0, 62.5	–124.0, 63.0	–244.5, 248.5

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、LPS：持続入眠潜時、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.5 Table 12-9 改変

この期間の悪化例は、WASO 及び TST ではダリドレキサントの用量が大きいほど増加する傾向が見られたが、LPS では投与群間での違いはなかった。

2 例で不眠症の有害事象（不眠症の悪化及び原発性不眠症の悪化）が認められ（Visit 6 の run-out PSG 測定後）、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された［ダリドレキサント 50 mg 群 1 例：WASO の悪化（88 分→149.5 分）及び TST の悪化（362 分→327 分）、ゾルピデム 10 mg 群 1 例：WASO の悪化（139 分→146.5 分）（すべて、スクリーニング期の最悪値→Visit 6 の測定値を示す）］。

2.1.2.4.10 その他の注目すべき安全性パラメータ

2.1.2.4.10.1 数字符号置換検査（DSST）

DSST スコアの平均値は、プラセボ群を含めたすべての投与群で、ベースライン以降の各評価時点においてベースラインより高かった（改善を表す）。その平均変化量は投与群間で同程度であり、ダリドレキサント用量に関連する影響は見られなかった。また男女間での違いも認められなかった。ダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群、プラセボ群及びゾルピデム 10 mg 群の、DSST スコアのベースラインの平均値は、それぞれ 73.06、69.02、67.03、64.89、68.32 及び 68.30、また、DSST スコアのベースラインから Day 28/29 までの平均変化量は、それぞれ 12.43、10.93、15.65、14.13、12.05 及び 13.63 であった。

2.1.2.4.10.2 カロリンスカ眠気尺度（KSS）

KSS スコアの平均値は、プラセボ群を含めたすべての投与群で、ベースライン以降の各評価時点においてベースラインより低かった（改善を表す）。その平均変化量は投与群間で同程度であり、ダリドレキサント用量に関連する影響は見られなかった。また男女間での違いも認められなかった。ダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群、プラセボ群及びゾルピデム 10 mg 群の KSS スコアのベースラインの平均値は、それぞれ 5.9、5.8、6.1、6.1、5.7 及び 6.1、また、KSS スコアのベースラインから Day 28/29 までの平均変化量は、–0.9、–1.1、–1.2、– 1.5、–1.0 及び–1.4 であった。

2.1.2.4.10.3 シーハン機能障害評価尺度（SDS）

SDS スコアの平均値は、プラセボ群を含めたすべての投与群で、ベースライン以降の各評価時点においてベースラインより低かった（改善を表す）。その平均変化量は投与群間で同程度であり、ダリドレキサント用量に関連する影響は見られなかった。また男女間での違いも認められなかった。ダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群、プラセボ群及びゾルピデム 10 mg 群の SDS スコアのベースラインの平均値は、それぞれ 16.3、16.8、17.3、16.6、15.8 及び 16.4、また、SDS ベースラインから Day 28/29 までの平均変化量は–4.6、–5.9、– 6.3、– 5.8、–4.4 及び–5.3 であった。

2.1.2.4.10.4 神経学的検査

神経学的検査（歩行評価、つぎ足歩行検査、ロンベルグ試験から成る）を各 PSG 測定翌朝の起床時刻の約 1 時間後に行い、翌日の持ち越し効果及び過剰な眠気（治験担当医師の評価）を確認した。検査は被験者が安全で外出可能と判断されるまで、約 30 分ごと繰り返し行った。

PSG 測定翌朝の起床時刻の約 1 時間後における過剰な眠気は、run-in 期に 1 例（ダリドレキサント 25 mg 群への割付け後は確認されず）、二重盲検期にプラセボ群 2 例、ダリドレキサント 5 mg 群 1 例（2 回の検査で確認）、25 mg 群 1 例で報告された。報告に男女差はなかった。

歩行障害の有害事象が 3 例（プラセボ群 1 例、ゾルピデム 10 mg 群 2 例）で認められたが、ダ

リドレキサント群での発現はなかった。

最後の治験薬投与から翌朝に被験者が安全で外出可能と判断されるまでの時間（平均値及び中央値）は、すべての評価時点及び投与群で類似しており、男女間での違いもなかった。ダリドレキサント 5 mg 群、10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群、プラセボ群及びゾルピデム 10 mg 群の Visit 3 の PSG 測定 1 夜目翌朝における平均値は、それぞれ 584.0 分、583.7 分、583.3 分、581.7 分、586.3 分及び 584.2 分］

2.1.2.4.10.5 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS)

二重盲検期における自殺念慮は、患者による自己報告が 1 例（ダリドレキサント 5 mg 群）あった（自殺念慮カテゴリ 1 :「死んでしまいたいという願望」、自殺念慮又は自殺行動でベースラインから変化があった唯一の例)。二重盲検期において、本例以外に自殺念慮、自殺行動、又は自殺意志のない自傷行動の報告はなかった。

2.1.2.4.11 治験薬の曝露–安全性解析

DSST、KSS 及び SDS の各スコア及び朝の眠気（「今朝の気分」の VAS スコア）のベースラインから各評価時点までの変化量と、朝のダリドレキサントの血漿中濃度を比較評価したところ、これらの間に明確な相関は認められなかった。

2.1.3 結論

AC-078A201 試験では、WASO の減少において統計学的に有意なダリドレキサントの用量反応性が認められ、試験の主要目的を達成した。WASO は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の用量で、Day 1/2 においてベースラインから有意に減少した。副次目的である LPS の減少についてもダリドレキサントの明確な用量反応性が示され、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg の用量で、Day 1/2 におけるベースラインからの有意な減少が認められた。sWASO 及び sLSO については、ダリドレキサント用量に依存的な減少傾向が認められた。他の有効性評価項目の結果も、これらの主要評価項目及び副次評価項目の所見を支持するものであった。

試験されたすべての用量において、ダリドレキサントの良好な忍容性が示され、ダリドレキサントの投与期間又は Withdrawal 期において、用量依存的な有害事象は認められなかった。また、ダリドレキサントの投与を受けた被験者に、翌日の過剰な眠気の増加及び反跳性不眠を示す徴候は認められなかった。

2.1.4 被験者の叙述

2.1.4.1 死亡

該当しない

2.1.4.2 重篤な有害事象

2.1.4.2.1 非無作為化被験者

被験者 [redacted]
試験番号： AC-078A201
被験者ID： [redacted]
国名： 米国
スクリーニング時の年齢（歳）：5[redacted]歳
性別： 男性
人種／民族： 白人／非ヒスパニック系、非ラテン系
投与群： 無作為割付けせず
主な事象（PT；事象の種類）： 交通事故／オートバイ事故；重篤な有害事象、多発骨折／多発骨折（右鎖骨、胸骨、肩甲骨、肋骨、膝蓋骨）；重篤な有害事象

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳の白人男性で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングに組み入れられた。既往歴には、右半月板断裂及び関節鏡による右膝半月板修復及び左頬の扁平上皮癌が含まれていた。スクリーニング時に継続中の医学的状態には、高血圧、右膝の変形性関節症、全身性筋肉痛、遠視、乾癬、徐脈及び変形性関節症が含まれていた。スクリーニング時の併用薬には、リシノプリル水和物、イブプロフェン及び総合ビタミン剤であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験薬投与開始前のスクリーニング期間中に、オートバイ事故（PT：交通事故）による多発骨折（右鎖骨、胸骨、肩甲骨、肋骨、膝蓋骨）（PT：多発骨折）のために入院した。入院時に精神状態の低下が認められた。乳酸は正常であり、血中アルコールは 0.195%であった。

本事象の重症度は重度であった。被験者はスクリーニング脱落した。本事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に後遺症なく回復し、被験者は退院した。これらは治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.1.4.2.2 ダリドレキサント

被験者 [redacted]

試験番号	AC-078A201
被験者 ID	[redacted]
国名	ドイツ
無作為割付け番号	[redacted]
スクリーニング時の年齢（歳）、性別	5[redacted] 歳、男性
人種／民族	白人／非ヒスパニック系、非ラテン系
投与群：	ダリドレキサント 10 mg
DB	
主な事象（MedDRA 基本語／医師記載用語；事象の種類）	心筋梗塞／心筋梗塞；重篤な有害事象

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳の白人男性で、Day −11 に run-in 期を開始し、Day 1 にダリドレキサント 10 mg に無作為割付けされた。既往歴には左上腕切断が含まれていた。スクリーニング時に被験者からは他に継続中の医学的状態は報告されなかった。治験薬投与開始日に併用薬は報告されなかった。

Day 12、帰宅途中で中等度の中隔心筋梗塞（PT：心筋梗塞）が発現し、胸部圧迫感が続いた 2 分間、被験者は立ち止まった。この症状は 1～2 分後に完全に消失したため被験者はこのことを気に留めず、次の来院時に報告しなかった。残遺症状は発現しなかったが、過去に咳嗽及びインフルエンザに関連する同様の疼痛が発現していた。胸部圧迫感を伴う心筋梗塞は Day 12 に後遺症を伴って回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。後に、治験実施計画書に規定された ECG を V5 の Day 32 に実施したところ、心筋梗塞及び T 波逆転の可能性のある徴候が示された。治験責任医師によると、Day 32 に認められたこれらの ECG 所見は、Day 12 にも認められており、上記の症状から説明できる。心筋梗塞及び T 波逆転の可能性のある徴候は Day 33 に後遺症を伴って回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。

Day 66、被験者は冠動脈ステント挿入（前下行枝ステント留置）を受け、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、エプレレノン、クロピドグレル硫酸塩、メトプロロール酒石酸塩、ラミプリル及びアトルバスタチンカルシウム水和物の投与を受けた。被験者は Day 67 に退院した。

被験者 [redacted]

試験番号	AC-078A201
被験者ID	[redacted]
国名	ドイツ
無作為割付け番号	[redacted]
スクリーニング時の年齢（歳）、性別	2[redacted]歳、女性
人種／民族	白人／非ヒスパニック系、非ラテン系
投与群： DB	ダリドレキサント10 mg
主な事象（MedDRA基本語／医師記載用語；事象の種類）	頭蓋脳損傷／事故の際の頭蓋外傷（頭部損傷）の疑い；重篤な有害事象 労働災害／労働災害；重篤な有害事象

被験者は不眠症と診断された 2[redacted] 歳の白人女性で、Day −7 に run-in 期を開始し、Day 1 にダリドレキサント 10 mg に無作為割付けされた。スクリーニング時に被験者から他の既往歴も継続中の医学的状態も報告されなかった。治験薬投与開始日における併用薬にはデソゲストレルが含まれていた。

Day 8 の午後 2 時、金属製キャップが被験者の頭部に落下し、労働災害（PT：労働災害）が発現した。本事象の後、被験者には頭痛、浮動性めまい及び悪心が発現した。意識消失は認められなかった。本事象は浮動性めまいにも眠気にも関連性がなく、本事象前の治験薬の最終投与は前夜の午後 10 時 30 分頃であった。Day 8 に治験薬を一時的に中断した。事故の際の重度の頭蓋外傷（頭部損傷）（PT：頭蓋脳損傷）が疑われ、Day 9 に被験者は入院した。入院後は悪心も嘔吐も認められず、逆行性健忘は発現しなかったと被験者は述べている。神経学的異常とは診断されなかった。治療としてアセトアミノフェンが投与された。本事象は Day 10 に後遺症なく回復し、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。治験薬の投与は Day 10 に再開され、治験実施計画書に従って Day 31 に完了した。

被験者 [redacted]

試験番号	AC-078A201
被験者ID	[redacted]
国名	ドイツ
無作為割付け番号	[redacted]
スクリーニング時の年齢（歳）、性別	5[redacted]歳、女性
人種／民族	白人／非ヒスパニック系、非ラテン系
投与群： DB	ダリドレキサント50 mg
主な事象（MedDRA基本語／医師記載用語；事象の種類）	血管浮腫／血管浮腫；重篤な有害事象

被験者は不眠症と診断された 5[redacted] 歳の白人女性で、run-in 期を Day −13 に開始し、次いで Day 1 にダリドレキサント 50 mg に無作為割付けされた。既往歴には頭痛が含まれていた。スクリーニング時に被験者から継続中の他の医学的状態は報告されなかった。併用薬は報告されなかった。

Day 4、重度の血管浮腫（PT：血管浮腫）が発現した。治験実施施設で両眼の腫脹及び頚部／乳房周辺の紅斑が認められた。呼吸困難及び浮動性めまいも認められなかった。同日に治験薬を中止した。Day 5、そう痒症が発現したが、腫脹及び紅斑は軽減した。身体検査の結果、血圧 133/78 mmHg、脈拍数 70 bpm、体温 36.4°C であった。追加の検査は行われなかった。被験者には、今後の診断及び治療についてかかりつけの開業医に相談するよう勧めた。しかし、被験者は、症状の明らかな軽減を理由に断った。

Day 7、血管浮腫は後遺症なく回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。

Day 33、被験者から新たなデイクリームを塗布した後に症状が再発したとの報告があった。このクリームの成分一覧にはハチ毒が含まれており、血管浮腫の原因となった可能性がある。

2.1.4.2.3 プラセボ

該当しない。

2.1.4.2.4 ゾルピデム

該当しない。

2.2 AC-078A202 試験（参考 モジュール 5.3.5.1.6）

2.2.1 試験方法

治験の標題	高齢の不眠障害患者を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、5 期 5 群クロスオーバー、睡眠ポリグラフ用量反応試験		
実施国	2 ヵ国 10 施設：ドイツ、アメリカ合衆国		
治験期間	2016 年 11 月 28 日～2017 年 6 月 29 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	2
目的	主要目的： 各投与期の最初の 2 日間における睡眠ポリグラフ（PSG）測定による中途覚醒時間（WASO）の変化量について、ダリドレキサントの用量反応性を評価する。 副次目的： 各投与期の最初の 2 日間における持続入眠潜時（LPS）について、ダリドレキサントの用量反応性を評価する。 その他の目的： • 各投与期におけるその他の睡眠パラメータに対するダリドレキサントの効果を探索的に評価する。睡眠パラメータには、各種の客観的及び主観的測定値を含む。 • 高齢の不眠障害患者にダリドレキサントを経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 • 全身曝露（治験薬投与約 9～10 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度）と安全性との関連性を探索的に評価する。		
試験デザイン	高齢の不眠障害患者を対象とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、5 期 5 群クロスオーバー、睡眠ポリグラフ用量反応、第 2 相試験		
方法	ラテン方格法に従い、5 種類の治験薬（ダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボ）を 5 つの異なる投与順序で投与するものとし、被験者はいずれかの投与順序に 1：1：1：1：1 の比で無作為に割付けられた（表 2.2-1）。 本試験は、スクリーニングフェーズ、二重盲検期及び安全性フォローアップフェーズの 3 フェーズで構成された（図 2.2-1）。 スクリーニングフェーズ： 被験者の同意取得から無作為割付けまでとし、スクリーニング期（スクリーニングのための来院日と以降 7 日以上の自宅期間）及び run-in 期（連続 2 夜での単盲検下プラセボ投与及び PSG 測定と、以後		

	5～12 日間の投与なしの自宅期間）から成り、合わせて最大 28 日間とした。 二重盲検期： 5 つの投与期から成り、各投与期は、連続 2 夜での規定の二重盲検下投与及び PSG 測定を行い、以降 5～12 日間の自宅でのウォッシュアウト期間で構成された。二重盲検期は、被験者の無作為割付け後の最初の PSG 測定日に行われる二重盲検下の初回治験薬投与から始まるものとし、二重盲検下の最終 PSG 測定の翌朝に行われる評価がすべて実施された後、投与終了（EOT）とした。 安全性フォローアップフェーズ： EOT の 5 日後及び 30 日後に 2 回の電話連絡を実施し、有害事象及び重篤な有害事象の情報を収集した。各被験者の試験終了（EOS）は、EOT の 30 日後に行うフォローアップ調査の電話連絡日とした。 治験薬の投与は、PSG 測定日の消灯約 30 分前に実施した。安全性評価及び薬物動態用血液サンプルの採取は、来院時に実施した。被験者は、スクリーニング期の来院日から run-in 期の来院日まで及びその後の各規定来院時に睡眠日誌への記入を行った。 独立データモニタリング委員会は、被験者の利益保護に関して全体の責務を負い、本試験で入手された有効性及び安全性データの非盲検下でのモニタリング及び報告データに基づいた適切な助言を行うことにより、本試験が科学的及び倫理的に最も高い基準に沿って実施されることを保証した。非盲検データ報告書の作成は、独立統計解析センターが行った。 独立安全性委員会（ISB）は、盲検下での特に注目すべき有害事象（AESI）の審査及び判定を行った。AESI の可能性があり ISB の審査を受ける有害事象の選択は、治験担当医師の評価及び所定の国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）一覧に沿って作成された治験依頼者の中央モニタリング計画に基づき行われた。
被験者数	目標症例数：50 例 run-in 期の投与例数、無作為割付け例数：58 例 二重盲検期の治験薬投与例数［最大の解析対象集団（FAS）、Safety set、修正された FAS（mFAS）］：58 例（全投与順序における治験薬別の投与例数、ダリドレキサント 5 mg：56 例、10 mg：54 例、25 mg：55 例、50 mg：56 例、プラセボ：54 例） Per protocol set：48 例 Pharmacokinetics analysis set（PK set）：57 例
選択基準	• 試験手順を実施する前に、試験参加への同意を同意説明文書に署

（括弧内の Visit は評価タイミングを示す）	名した患者（Visit 1） • 65 歳以上の男女（Visit 1） • 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 未満の患者（Visit 1） • 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版により不眠障害と診断された患者（Visit 1） • 自己報告により、Visit 1 前の 3 ヵ月以上の期間、1 週間のうち少なくとも 3 夜において、以下の基準をすべて満たす患者： – 入眠までの時間が 30 分以上 – 睡眠中の覚醒時間が 30 分以上 – 総睡眠時間（TST）が 6.5 時間以下 • 不眠重症度指数（ISI）スコアが 15 以上の患者（Visit 1） • 治験実施計画書のすべての側面について遵守する意思のある患者（Visit 1） • 治験担当医師と良好な意思疎通ができ、試験の要件を理解し、意識清明で見当識があると治験担当医師が判断した患者（Visit 1） • Visit 1 から Visit 2 までの期間に被験者が自宅で記入した睡眠日誌で、7 日間のうち少なくとも 3 夜の睡眠パラメータが以下の基準をすべて満たす患者（Visit 2）： – 入眠までの時間が 30 分以上 – 睡眠中の覚醒時間が 30 分以上 – TST が 6.5 時間以下 • Visit 1 から Visit 2 までの期間に被験者が自宅で記入した睡眠日誌で、通常の就床時刻が 21:30～00:30 であると報告した患者（Visit 2） • Visit 1 から Visit 2 までの期間に被験者が自宅で記入した睡眠日誌で、通常の就床時間が 6～9 時間であると報告した患者（Visit 2 で確認） • 2 夜の PSG により測定した睡眠パラメータが以下の基準をすべて満たす患者（Visit 2）： – LPS の平均値が 20 分以上（2 夜のいずれでも 15 分未満ではない） – WASO の平均値が 30 分以上（2 夜のいずれでも 20 分未満ではない） – TST の平均値が 420 分未満
除外基準 （括弧内の Visit は評価タイミングを示	• スクリーニング時点で継続中の不眠障害以外の睡眠障害を有する患者、若しくは睡眠関連呼吸障害、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、レム睡眠行動障害、

す）	又はナルコレプシーの合併又は既往を有する患者（Visit 1） • 自己報告による普段の昼寝時間が 1 時間以上に及ぶ日が週 3 日以上ある患者（Visit 1） • 1 日 600 mg 以上のカフェインを摂取している患者（Visit 1） • スクリーニングの前 2 週以内にシフト制の仕事をしていた患者、又は試験期間中にシフト制の仕事を予定している患者（Visit 1） • スクリーニングの前 1 週以内に 3 時間以上の時差がある地域に旅行をした患者、又は試験期間中に 3 時間以上の時差がある地域への旅行を予定している患者（Visit 1） • 血液学的検査又は血液生化学的検査の結果において、正常範囲からの逸脱が臨床的に意味のある範囲に該当すると治験担当医師が判断した患者（Visit 1、Visit 2） • アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 2 倍超及び／又は直接ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の患者（Visit 1、Visit 2） • 重度の腎機能障害［4 変数 Modification of Diet in Renal Disease 式により、推定クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満］を有する患者（Visit 1、Visit 2） • スクリーニングの前 1 ヵ月以内に不安定な医学的状態、明らかな医学的障害、又は急性疾患が認められ、これらが被験者の安全性又は試験評価に影響を与える可能性があると治験担当医師が判断した患者（Visit 1） • 収縮期血圧が 150 mmHg 超、かつ拡張期血圧が 90 mmHg 超の患者（Visit 1、Visit 2） • 安静時脈拍数が 50 bpm 未満、又は 100 bpm 以上（Visit 1、Visit 2） • 補正した QT 間隔（QTc）に関して以下のいずれかの所見が認められた患者（Visit 1、Visit 2）： – QTc［Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）又は Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）］の 450 ms 超の延長 – トルサード・ド・ポアントのリスクを高める因子となる既往歴（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴） • 自殺傾向に関して以下のいずれかの基準に該当した患者： – スクリーニング時に自殺念慮があった患者（計画性の有無は問わない）：コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）screening/baseline 版の自殺念慮の項の質問 4 又は 5 に「はい」と回答した場合（Visit 1、Visit 2）

	− 自殺企図の既往歴が確認された患者（Visit 1） • 治療法の遵守、試験の実施、又は結果の解釈を妨げる可能性がある因子又は疾患を有する患者［医療計画の不遵守歴、精神疾患、又は睡眠や運動パフォーマンス、認知力に影響が及ぶ可能性のある神経学的障害（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を含む）及び脳卒中など］（Visit 1） • Visit 1 の前 1 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 • 治験薬と同じ薬効分類の薬剤又は治験薬（製剤）の添加剤に過敏又は禁忌であることが明らかになっている患者（Visit 1） • Visit 1 の前から EOT 24 時間後までの期間に、治験実施計画書で禁止している中枢神経刺激薬（市販薬及び漢方薬を含む）の投与を、各薬剤の半減期の 5 倍の期間（ただし最低 2 週間）に受けた患者 • Visit 1 の前 1 ヵ月以内に認知行動療法を受けた患者 • Visit 1 の前 1 週間以内から治験薬投与終了 24 時間後までの期間に、中程度～強度のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、相互作用を受けやすい CYP3A 基質、P-糖タンパク質基質、乳癌耐性タンパク質基質及び CYP2B6 基質の投与を受けた患者 • Visit 1 の前 1 週間以内に、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取した患者 • スクリーニングの前 2 年以内にアルコール又は薬物乱用／依存と診断された患者、又は 3 日以上連続で飲酒を止めることができない患者（Visit 1） • 薬物検査（ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、カンナビノイド、アヘン剤、アンフェタミン又はコカイン）の結果が陽性の患者、若しくはアルコール呼気検査でアルコールが検出された患者（Visit 1、Visit 2） • 1 日の喫煙量がタバコ 10 本以上及び／又は夜間の最低 14 時間の禁煙ができない大量喫煙者（Visit 1） • スクリーニングフェーズの初回 PSG 測定において、米国睡眠医学会（AASM）の基準で、無呼吸低呼吸指数が 15／時間以上である患者（Visit 2） • スクリーニングフェーズの初回 PSG 測定において、パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度 80%未満を伴う無呼吸又は低呼吸（AASM 基準）の事象を有する患者（Visit 2） • スクリーニングフェーズの初回 PSG 測定において、Periodic limb movement with arousal index（PLMAI）が 15／時間以上の患者

	（Visit 2）
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	被験薬：ダリドレキサント 5 mg、10 mg 及び 25 mg の各カプセル 用法・用量：二重盲検期の PSG 測定日のうち、ダリドレキサント 5 mg、10 mg 又は 25 mg の投与日には当該被験薬 1 カプセルとプラセボ 1 カプセル（ダリドレキサントカプセルと同一外観）を、ダリドレキサント 50 mg の投与日には 25 mg の被験薬 2 カプセルを、1 日 1 回就寝前に経口投与
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	対照薬：プラセボカプセル（ダリドレキサントの各用量カプセルと同一外観） 用法・用量：プラセボ投与を行う run-in 期及び二重盲検期の 2 夜 PSG 測定日には対照薬 2 カプセルを、ダリドレキサント 5 mg、10 mg 又は 25 mg の投与を行う二重盲検期の 2 夜 PSG 測定日には当該被験薬 1 カプセルと対照薬 1 カプセルを、1 日 1 回就寝前に経口投与
評価基準	有効性主要評価項目： • PSG 測定による WASO（分）のベースライン [a]から Day 1 及び Day 2（Day 1/2）[b]までの変化量 有効性副次評価項目： • PSG 測定による LPS（平均値）のベースライン [a]から Day 1 及び Day 2（Day 1/2）[b]までの変化量 a) ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定での平均値 b) Day 1 及び Day 2（Day 1/2）：二重盲検期の各投与期における Day 1 及び Day 2 における 2 夜 PSG 測定での平均値 その他の有効性評価項目： 客観的項目（PSG 測定によるデータ）及び主観的項目（患者報告によるデータ）の両方を評価項目に含めた。特にベースラインからの変化量について、多面的に検討し、評価項目を解析した。 • 経時的 WASO 及び主観的 WASO（sWASO） • 主観的入眠潜時（sLSO） • TST 及び主観的 TST（sTST） • 患者報告による睡眠の質 • 各睡眠段階［睡眠段階 1（S1）、睡眠段階 2（S2）、徐波睡眠（SWS）及び急速眼球運動（REM）睡眠］における TST の長さ及び割合 • 各睡眠段階までの潜時 • S2、SWS、又は REM 睡眠から S1 又は覚醒状態への移行回数 • 睡眠中の覚醒時間（PSG 測定値） • 覚醒回数（PSG 測定値及び患者報告値） • 睡眠効率［100 ×（TST／就床時間）］

	• 視覚的アナログ尺度（VAS）スコアを用いた、患者報告による翌日のパフォーマンス（朝の Sleepiness、日中の Alertness 及び日中の活動能力） 薬物動態： • 二重盲検期の各投与期における PSG 測定 2 夜目の翌朝、投与約 9～10 時間後のダリドレキサントの血漿中濃度 安全性評価項目： • 治療下で発現した有害事象（TEAEs）（各治験薬投与期間の開始から同期間の最終投与 5 日後まで、又は次の投与期間の開始の方が早い場合はその開始時までに発現した有害事象） • 治験薬投与中止の 30 日後までに発現した重篤な有害事象 • 二重盲検期で治験薬投与中止に至った有害事象 • 第 1 期の初回投与から EOS までの間に発現した、又は悪化した AESI（ISB の判定による） – ナルコレプシー様症状（日中の過剰な眠気、カタプレキシーなど） – 睡眠時異常行動 – 自殺念慮又は自殺行動 • バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数及び体温）のベースライン（run-in 期の PSG 測定の翌朝の値 2 日分の平均値）から各投与期の PSG 測定の翌朝の値 2 日分の平均値までの変化量 • 体重のベースライン（スクリーニング時の値）から二重盲検期の最終投与期の PSG 測定 2 夜目翌朝の値までの変化量 • 二重盲検期の治療下で発現した顕著な心電図（ECG）異常 • ECG パラメータのベースライン（run-in 期の PSG 測定 2 夜目翌朝の値）から各投与期の PSG 測定 2 夜目翌朝の値までの変化量 • 二重盲検期の治療下で発現した顕著な臨床検査値異常 • 臨床検査値のベースライン（各投与期の PSG 測定 1 夜目夜の値）から各投与期の PSG 測定 2 夜目翌朝の値までの変化量 • 数字符号置換検査（DSST）、シーハン機能障害評価尺度（SDS）及びカロリンスカ眠気尺度（KSS）のベースライン（run-in 期の PSG 測定の翌朝の値 2 日分の平均値）から各投与期の PSG 測定の翌朝の値 2 日分の平均値までの変化量（各評価は起床時刻の 30～60 分後に実施） • C-SSRS で最も重度な自殺念慮及び自殺行動の各投与期における発現頻度
症例数の設定根拠	ダリドレキサント（1 群）の Day 1/2 における WASO のベースラインからの最大平均減少量が、プラセボ比で 25 分長く（標準偏差 =

	40 分)、症例の 8%が評価不能だと仮定すると、症例数約 50 例（各投与順序に 10 例ずつ 1：1：1：1：1 で割付け）の時、検出力 89～92%（すべての候補モデルによる平均検出力は 90%）で帰無仮説棄却となった。
統計手法	主要評価項目 WASO のベースラインからの変化量におけるダリドレキサントの用量反応関係を評価するため、本試験ではダリドレキサント対プラセボの有効性評価のための多重比較法（MCP）に、用量反応関係の評価及び臨床的効果を示す用量（又は用量範囲）の特定のためのモデル化（Mod）を組み合わせた手法（一般化 MCP-Mod 法）を採用した。帰無仮説「WASO のベースラインからの変化量に用量反応関係なし」を、両側有意水準 5%で対立仮説「用量反応関係あり」に対して検定した。 主解析： 事前に定めた 4 つの各用量反応モデル候補［線形モデル 1 つ、最大作用モデル（E_{max} モデル）3 つ］に対し、一連の MCP を用いて、帰無仮説を両側対立仮説に対して検定した。解析は、統計学的に有意な用量反応関係が認められた場合のみ（いずれかの用量反応モデル候補により帰無仮説が棄却された場合のみ、調整済み両側 p 値 ＜0.05)、Mod 法へ進めた。 モデル化段階では、線形混合効果モデルを用いて、治験薬の用量別（プラセボ及びダリドレキサントの各用量）の解析集団における最小二乗平均推定値及びその分散共分散を算出した。WASO のベースラインからの変化量（正規分布に従うと仮定）のモデル化には、固定効果として用量（プラセボ及びダリドレキサントの各用量)、追加の固定効果として投与期（5 つの投与期)、WASO のベースライン値を補正する直線の傾き及び変量効果として被験者を用いた。MCP 段階で特定した統計学的に有意な用量反応モデルを、混合効果モデルより得られた最小二乗平均推定値及びその分散共分散に適合させた。一般化赤池情報量規準（gAIC）に基づき（小さいほど良い)、最も適合度の高い用量反応モデル（E_{max} 又は線形モデル）を選択した。 選択した用量反応モデルに関連する精度／ばらつきについての理解のため、関心のあるパラメータをノンパラメトリック・ブートストラップ法を用いて導出した。 主解析は mFAS を対象に行った。 補助的分析／感度分析： 補助的分析／感度分析として、Per protocol set を対象とした解析、FAS を対象とし欠測データの補完を行った解析及び追加因子として地

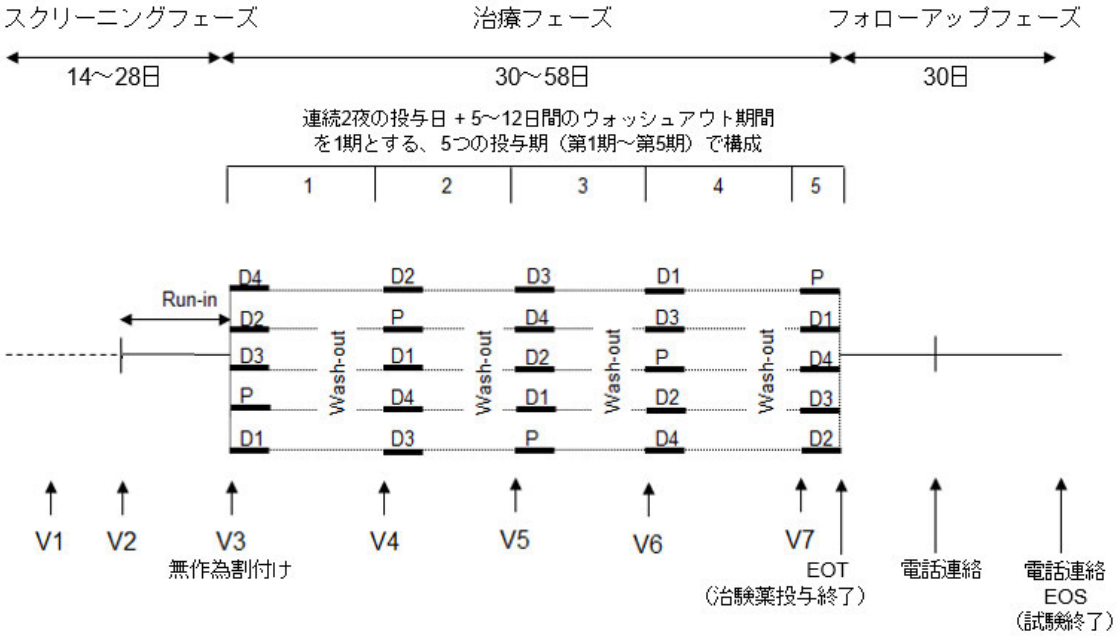
	域、人種、性別及び年齢を加えた同じ混合効果モデルを用いて解析した。 副次評価項目 主要評価項目で行った同じ MCP-Mod 法を用いて、有効性副次評価項目におけるダリドレキサントの用量反応性を評価した。副次有効性評価項目の解析は FAS を対象とした。 その他の評価項目 その他の有効性評価項目は、FAS を対象に要約統計量を算出した。ダリドレキサントの血漿中濃度及び曝露－安全性関係（ダリドレキサントの血漿中濃度と DSST/KSS/SDS スコア及び患者報告による朝の Sleepiness との比較）の解析を、PK set に基づき実施した。 安全性評価項目は、特に指定のない限り Safety set を対象に要約統計量を算出した。

表 2.2-1. ラテン方格法による治験薬の各投与順

	第 1 期 →	第 2 期 →	第 3 期 →	第 4 期 →	第 5 期
投与順序 1：	50 mg	10 mg	25 mg	5 mg	プラセボ
投与順序 2：	10 mg	プラセボ	50 mg	25 mg	5 mg
投与順序 3：	25 mg	5 mg	10 mg	プラセボ	50 mg
投与順序 4：	プラセボ	50 mg	5 mg	10 mg	25 mg
投与順序 5：	5 mg	25 mg	プラセボ	50 mg	10 mg

出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 9-1 改変

図 2.2-1. 試験デザイン（AC-078A202 試験）



━：PSG（睡眠ポリグラフ）測定
D：ダリドレキサントの用量（D1：5 mg、D2：10 mg、D3：25 mg、D4：50 mg）、P：プラセボ、V：Visit
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 9-1 改変

2.2.2 試験の結果

2.2.2.1 被験者

2.2.2.1.1 被験者の内訳

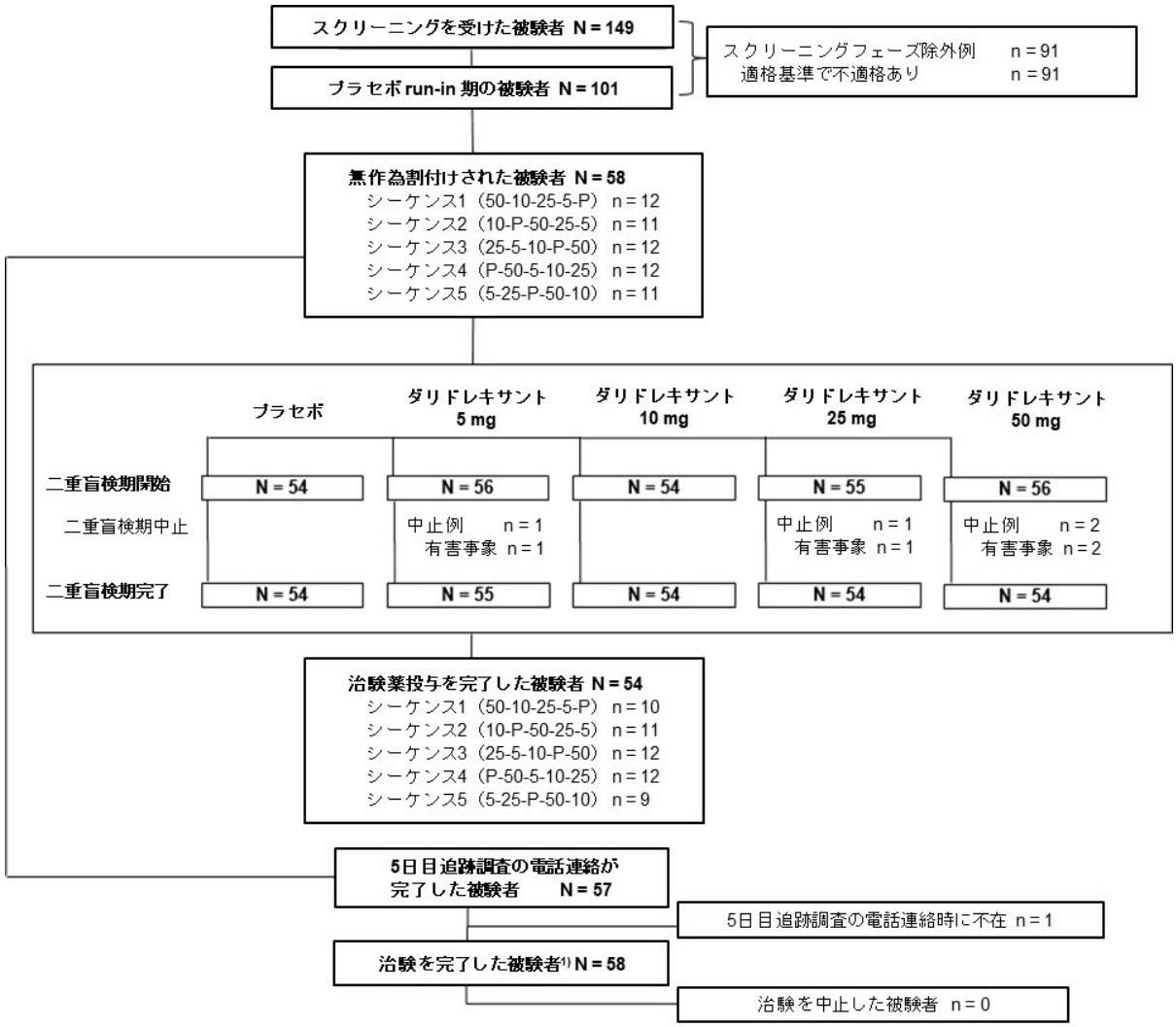
被験者の内訳を図 2.2-2 に示した。149 例の被験者が本試験のスクリーニングを受け、計 91 例（61.1%）が適格基準を満たさず除外となった［run-in 期前：48/149 例（32.2%）、run-in 期：43/149 例（28.9%）］。

適格となった 58 例が、二重盲検期の治験薬の 5 つの投与順［投与順序（各投与順序にダリドレキサント 5 mg、10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボの投与が含まれる）］のいずれかに、1：1：1：1：1 の比で無作為に割付けられた。割付けられた 58 例の被験者すべてが第 1 期の治験薬投与を 1 回以上受け、このうち 54 例が 5 つの投与期までのすべての治験薬投与を受けた（治験実施計画書で定められた二重盲検期の治験薬投与完了）。投与順序を問わない治験薬別の投与例数は、ダリドレキサント 5 mg が 56 例、10 mg が 54 例、25 mg が 55 例、50 mg が 56 例、プラセボが 54 例であった。

有害事象が原因で 4 例がダリドレキサントの投与を中止した［5 mg 及び 25 mg で各 1 例（ともに投与順序 5）並びに 50 mg で 2 例（投与順序 1）］。

安全性フォローアップ 5 日目の電話連絡を、1 例を除くすべての割付けられた被験者が完了し、すべての割付けられた被験者が安全性フォローアップ 30 日目の電話連絡を完了して、治験実施計画書に従い治験を完了した。

図 2.2-2. 被験者の内訳（AC-078A202 試験）



1) フォローアップ 30 日目の電話連絡を完了した被験者
5/10/25/50：ダリドレキサント 5 mg/10 mg/25 mg/50 mg、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、P：プラセボ
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 10-1 改変

2.2.2.1.2 解析対象集団

各解析対象集団の治験薬用量別及び合計の被験者数を表 2.2-2 に示した。

Randomized set（全体で n = 58）は、二重盲検期のいずれかの投与順序に割付けられたすべての被験者とした。無作為割付けされたすべての被験者は、二重盲検期の治験薬投与を 1 回以上受け、FAS（全体で n = 58）の各用量 1 つ以上に含まれた。規定されたすべての治験薬投与を受けなかった被験者 4 例は、FAS における各用量から除外された。FAS の各用量における被験者数はおおむね同程度であった（n = 54～56）。

二重盲検期のすべての被験者は割付けに従い治験薬の投与を受け、ベースライン並びに各投与

期の治験薬投与の Day 1 及び Day 2 に WASO の評価を実施したため、Safety set 及び mFAS は FAS と同一集団であった。

ダリドレキサント 50 mg 投与後の薬物動態用血液サンプルが採取されなかった被験者 1 例を除き、ダリドレキサントの投与を受けたすべての被験者が PK set（全体で n = 57）に含まれた（除外された 1 例は、同投与期間中に有害事象により二重盲検期の治験薬投与を中止した）。

Per protocol set（n = 48、82.8%）は、二重盲検期の各投与期における解析集団基準を満たしたすべての被験者とした。計 10 例（17.2%）が Per protocol set から除外され、10 例の除外理由は、いずれかの投与期の Day 1 及び Day 2 において連続 2 夜の WASO の評価結果なし（n = 5、8.6%）又は治験薬未投与（n = 4、6.9%）、並びに治療効果の評価の妨げとなる可能性のある重要な治験実施計画書からの逸脱（n = 5、8.6%）［消灯時刻 30 分前（± 5 分）以外の時刻での治験薬投与（3 例）、消灯時刻の治験実施計画書の規定時刻からの 15 分超のずれ（1 例）及び誤った治験薬の投与（1 例）］であった。

表 2.2-2. 解析対象集団の概要（AC-078A202 試験）

	run-in 期のプラセボ	二重盲検期のプラセボ	ダリドレキサント 5 mg	ダリドレキサント 10 mg	ダリドレキサント 25 mg	ダリドレキサント 50 mg	合計
N (Randomized set を母数とする) n (%)	N = 58 n (%)	N = 58 n (%)	N = 58 n (%)	N = 58 n (%)	N = 58 n (%)	N = 58 n (%)	N = 58 n (%)
Randomized set	58 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)
Full analysis set	58 (100.0)	54 (93.1)	56 (96.6)	54 (93.1)	55 (94.8)	56 (96.6)	58 (100.0)
Modified full analysis set	58 (100.0)	54 (93.1)	56 (96.6)	54 (93.1)	55 (94.8)	56 (96.6)	58 (100.0)
Per protocol set	48 (82.8)	48 (82.8)	48 (82.8)	48 (82.8)	48 (82.8)	48 (82.8)	48 (82.8)
N (Safety set を母数とする) n (%)	N = 58 n (%)	N = 54 n (%)	N = 56 n (%)	N = 54 n (%)	N = 55 n (%)	N = 56 n (%)	N = 58 n (%)
Safety set	58 (100.0)	54 (100.0)	56 (100.0)	54 (100.0)	55 (100.0)	56 (100.0)	58 (100.0)
Pharmacokinetic analysis set	0	0	56 (100.0)	54 (100.0)	55 (100.0)	55 (98.2)	57 (98.3)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 10-1 改変

2.2.2.1.3 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱は、それが重要であるか「はい」又は「いいえ」の 2 つに分類した。適格基準違反及び治験実施計画書からの逸脱で主要評価項目の評価に影響を及ぼすもの、又は被験者の安全性や試験の妥当性を損なう可能性のあるものは、すべて「重要」と分類した。

二重盲検期に 1 件以上の治験実施計画書からの逸脱があった被験者の割合は、全体で 50.0%であり、これには重要な治験実施計画書からの逸脱（25.9%）も含まれた。重要な治験実施計画書からの逸脱の割合は各用量でおおむね同程度であった（ダリドレキサントの各用量：5.2～8.6%、プラセボ：8.6%）。

二重盲検期に発現した重要な治験実施計画書からの逸脱には、C-SSRS の未評価（8 例）、消灯時刻 30 分前（± 5 分）以外の時刻での治験薬投与（3 例）、PSG 測定日の消灯時刻の Visit 2 の 1 夜目からの 15 分超のずれ（1 例）及び誤ったカプセルの投与（1 例）が含まれていた。また、2 例で試験期間を通しての併用禁止薬の使用があった（スクリーニング前に投与を開始し、EOS 時点で投与継続中）。

二重盲検期の前後の期間に治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上発現した被験者の割合は 43.1%で、これには重要な治験実施計画書からの逸脱（10.3%）も含まれた［スクリーニング期（C-SSRS の未評価：1 例）、run-in 期（PSG 測定日の消灯時刻の Visit 2 の 1 夜目からの 15 分超のずれ：1 例、消灯時刻 30 分前（± 5 分）以外の時刻での治験薬（プラセボ）投与：2 例、C-SSRS の未評価：1 例）］。

2.2.2.1.4 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.2-3 に示した。FAS における被験者の多くは「女性」（67.2%）及び「非ヒスパニック又はラテン系」（98.3%）で、人種は「白人」（93.1%）、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」（5.2%）、又は「アメリカインディアン又はアラスカ先住民」（1.7%）であった。スクリーニング時の被験者の年齢の中央値は 69 歳（範囲：65～85 歳）で、BMI の平均値 ± 標準偏差（SD）は 25.79 ± 2.89 kg/m^2 であった。

スクリーニング時における ISI スコアの平均値 ± SD は 20.5 ± 3.0 であった。

表 2.2-3. 人口統計学的特性（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	合計 （N = 58）
性別 [n (%)]	
男性	19 (32.8)
女性	39 (67.2)
年齢 (歳)	
N	58
平均値	70.2
SD	4.7
中央値	69
Q1、Q3	67, 73
最小値、最大値	65, 85
BMI (kg/m^2)	
N	58
平均値	25.79
SD	2.89
中央値	26.3
Q1、Q3	23.5, 27.1
最小値、最大値	19.9, 31.8
人種 [n (%)]	
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (1.7)
アジア人	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (5.2)
ハワイ又は他の太平洋諸島先住民	0
白人	54 (93.1)
民族 [n (%)]	
ヒスパニック又はラテン系	1 (1.7)
非ヒスパニック又はラテン系	57 (98.3)
ISI スコア（範囲：0～28）	
N	58
平均値	20.5
SD	3.0
中央値	20
Q1、Q3	19, 22
最小値、最大値	15, 28

BMI：体格指数、ISI：不眠重症度指数、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 10-2 改変

2.2.2.1.5 既往症及び合併症

選択基準により、FAS のすべての被験者がスクリーニング時において不眠障害を有していた。

既往（スクリーニング時において回復している、又は継続中の疾患）のうち、外科及び内科処置は 32 例（55.2%）で、最も多かったのは子宮摘出（9 例、15.5%）、白内障手術及び女性不妊手術（各 6 例、10.3%）であった。その他の報告の多かった既往は、高血圧（24 例、41.4%）、高コレステロール血症（14 例、24.1%）、白内障（9 例、15.5%）及び変形性関節症（7 例、12.1%）であった。

報告された既往歴の多くは、スクリーニング時においても継続中の疾患であった。

2.2.2.1.6 ベースラインにおける前治療

同意取得の前 30 日以内に使用中止した治療薬がある被験者は 7 例（12.1%）であった。不眠障害関連の治療に使用されていた治療薬は、ゾルピデム（3 例、5.2%）、トリアゾラム及びジフェンヒドラミン（各 1 例、1.7%）であった。その他の治療薬は、ロスバスタチン、トラマドール、アセチルサリチル酸、イブプロフェン（各 1 例、1.7%）などであった。

2.2.2.2 有効性

2.2.2.2.1 治験薬投与の遵守状況

二重盲検期における治験薬投与の遵守率（治験薬投与管理を通して評価）は、すべての被験者で 100%であった。

2.2.2.2.2 有効性の結果

2.2.2.2.2.1 主要評価項目：客観的睡眠維持性（WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量）

2.2.2.2.2.1.1 主解析

主解析では、mFAS を対象に、PSG 測定による WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量におけるダリドレキサントの用量反応関係を、プラセボとの比較により一般化 MCP-Mod 法を用いて評価した［ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定での平均値、Day 1/2：二重盲検期の各投与期における 2 夜 PSG 測定（Day 1 及び Day 2）での平均値］。

WASO の欠測値は補完しなかった。ただし、ベースライン又は Day 1/2 において 2 つの WASO 値のどちらかが欠測である場合は、得られている 1 値を平均値として用いた。これは、欠測時点のデータは、データが得られている時点と同じ値で補完されていることを暗に示している。

用量反応関係の有無の評価及びモデル選択

事前に定めた各用量反応モデル候補について、帰無仮説（「用量反応関係なし」）に対し、両側対立仮説（「用量反応関係あり」）として検定したところ、4 つの候補モデルすべてで、WASO における統計学的に有意な用量反応関係が認められた（調整済み p 値 ≤0.0001）（表 2.2-4）。これら統計的に有意であったモデル（E_{max} 及び線形モデル）は、混合効果モデルにより算出された最小二乗平均推定値及びその分散共分散と適合したが、最も適合度の高かった E_{max} モデル（gAIC 値が最小）を、以降の設定用量域での WASO の推定及び至適用量の推定に使用した。

表 2.2-4. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：用量反応関係の評価（AC-078A202 試験、Modified full analysis set）

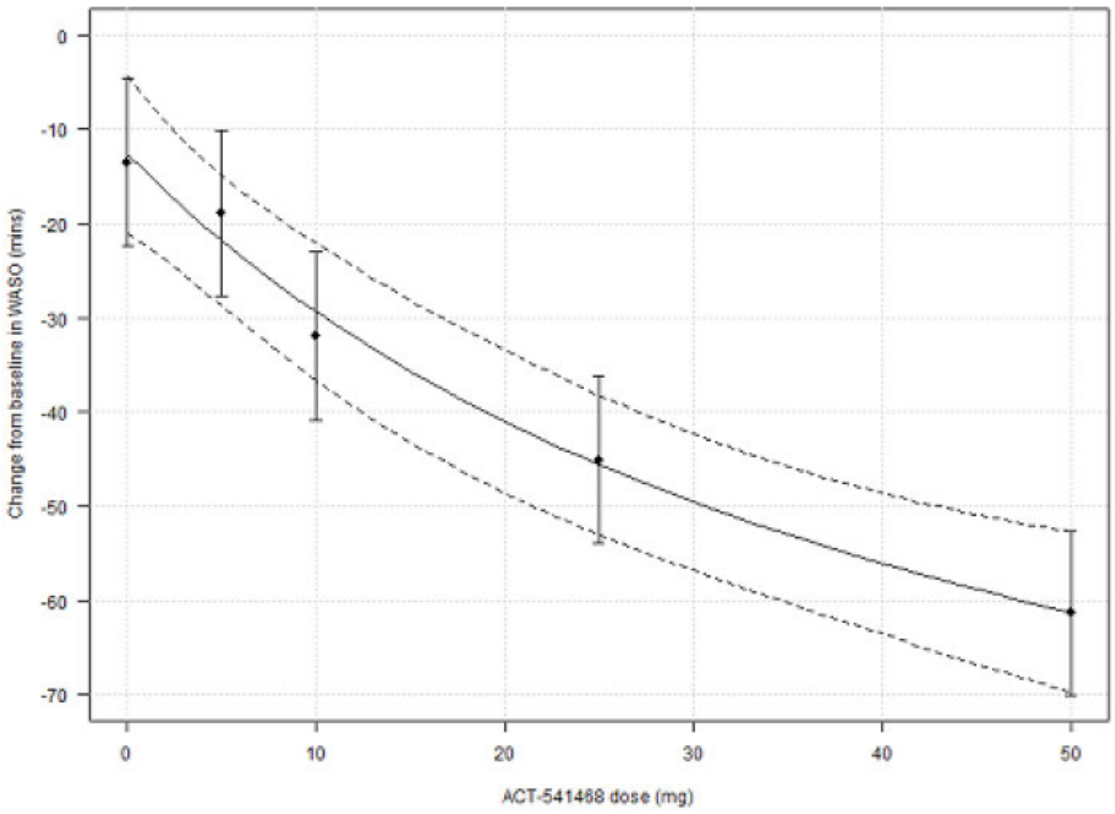
モデル	t 値	調整済み p 値 (両側)	gAIC
E_{max} (ED_{50} = 1.11)	8.16	< 0.0001	7.45
E_{max} (ED_{50} = 3.75)	9.81	< 0.0001	7.45
E_{max} (ED_{50} = 15)	11.36	< 0.0001	7.45
線形モデル	11.39	< 0.0001	10.96

調整済み p 値（両側）< 0.05 は、統計学的に有意な用量反応関係があることを示す。
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
ED_{50}：50%効果用量、E_{max}：最大作用、gAIC：一般化赤池情報量規準、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-1 改変

設定用量域における WASO 及び至適用量の推定

設定用量域での WASO における、ベースラインから Day 1/2 までの変化量について、選択した E_{max} 用量反応モデルを用いた予測平均値の用量反応プロファイルを図 2.2-3 に示した。

図 2.2-3. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：用量反応プロファイル（予測平均値）と最小二乗平均値（95% CI）（AC-078A202 試験、Modified full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-1

選択した E_{max} 用量反応モデルに関連する精度／ばらつきについての理解のため、関心のあるパラメータをノンパラメトリック・ブートストラップ法を用いて算出した（表 2.2-5）。主要評価項目（予測平均値による変化量）のブートストラップ法により推定された中央値は、プラセボとの差が、ダリドレキサント 5 mg で–9.23 分、10 mg で–16.74 分、25 mg で–32.97 分、50 mg で–48.75 分であった。主要評価項目の対プラセボとの差が 15 分以上の減少を達成するダリドレキサントの用量のブートストラップ法により推定された中央値は、8.76 mg［95%信頼区間（CI）：5.04、14.47］であり、対プラセボ差が 20 分以上の減少となるのは、12.51 mg（95%CI：7.32、20.04）であった。

表 2.2-5. WASO（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：関心のあるパラメータの推定値（AC-078A202 試験、Modified full analysis set）

選択モデル	関心のあるパラメータ	中央値	95%CI
E_{max} モデル	WASO のダリドレキサント 5 mg 投与時とプラセボ投与時との差	–9.23	(–14.90, –5.40)
	WASO のダリドレキサント 10 mg 投与時とプラセボ投与時との差	–16.74	(–25.09, –10.53)
	WASO のダリドレキサント 25 mg 投与時とプラセボ投与時との差	–32.97	(–42.28, –24.21)
	WASO のダリドレキサント 50 mg 投与時とプラセボ投与時との差	–48.75	(–57.74, –40.48)
	WASO のプラセボ投与時との差 ＝15 分を達成した用量	8.76	(5.04, 14.47)
	WASO のプラセボ投与時との差 ＝20 分を達成した用量	12.51	(7.32, 20.04)
	ED_0	–12.66	(–23.48, –0.03)
	ED_{50}	45.26	(19.77, 242.69)
	ED_{max}	–93.17	(–252.97, –66.41)

中央値及び CI は、ブートストラップ法を用いて推定した。
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
CI：信頼区間、ED_0：0%効果用量、ED_{50}：50%効果用量、ED_{max}：最大効果用量、
E_{max} モデル：最大作用モデル、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-2 改変

混合効果モデルによる評価

治験薬の各用量における主要評価項目の最小二乗平均推定値及びその分散共分散は、測定値による混合効果モデルを用いて算出した［固定効果：用量（プラセボ及びダリドレキサントの各用量）、追加の固定効果：投与期（5 期）、直線の傾き：WASO のベースライン値を補正、変量効果：被験者］（表 2.2-6）。プラセボ補正後の主要評価項目の最小二乗平均推定値は、プラセボと比較しダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg の投与で用量依存的な減少（改善）を示し、統計学的に有意な減少が認められた（未調整両側 p 値 ＜0.05）。

表 2.2-6. WASO（分）のベースラインから Days 1/2 までの変化量：用量間解析（AC-078A202 試験、Modified full analysis set）

治験薬の用量				プラセボとの差			
	LS Mean	SE	95%CI	LS Mean	SE	95%CI	p 値 (両側)
ダリドレキサント 5 mg (n = 56)	–18.9	4.44	(–27.7, –10.2)	–5.4	4.73	(–14.7, 4.0)	0.258
ダリドレキサント 10 mg (n = 54)	–32.0	4.50	(–40.8, –23.1)	–18.4	4.76	(–27.8, –9.0)	< 0.001
ダリドレキサント 25 mg (n = 55)	–45.1	4.47	(–53.9, –36.2)	–31.5	4.74	(–40.9, –22.2)	< 0.001
ダリドレキサント 50 mg (n = 56)	–61.4	4.44	(–70.1, –52.6)	–47.8	4.74	(–57.2, –38.5)	< 0.001
プラセボ (n = 54)	–13.6	4.50	(–22.4, –4.7)	-	-	-	-

線形混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = 用量 + ベースライン値 + 投与期 + 被験者（ランダム変数）、共分散構造：複合対称
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、n：被験者数、SE：標準誤差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-3 改変

2.2.2.2.2.1.2 補助的分析及び感度分析

Per protocol set を対象とした主解析

重要な治験実施計画書からの逸脱の試験結果への影響を調べるために、主要評価項目の主解析（対象：mFAS）を Per protocol set に対しても行った。その結果は mFAS を対象とした主解析の結果と同様であった。

用量反応関係の有無の検定では、4 つのすべての候補モデルで高い統計学的有意性を示したが（すべてのモデルにおいて p 値 ≤0.0001）、E_{max} モデルで最も適合度が高かった（gAIC 値に基づく）。予測平均値による用量反応プロファイルのグラフでは、WASO の改善に明らかな用量比例性を認めた。治験薬の用量別の WASO の減少量（推定値）は主解析での計算値と同程度で、主要評価項目（プラセボ補正後の減少量の中央値）が 15 分及び 20 分以上を達成するダリドレキサントの推定用量は、それぞれ 9.57 mg（95%CI：5.61、15.66）及び 13.62 mg（95%CI：8.11、21.42）であった。主要評価項目のプラセボ補正後の最小二乗平均推定値は、主解析と同様に用量依存的な減少が見られた。

混合効果モデルによる評価（地域、人種、性別、年齢因子を追加）

mFAS を対象に、主解析と同じ線形混合効果モデルにより用量別反応の最小二乗平均推定値を、主解析と同じ因子の他に地域、人種、性別及び年齢を加えて算出した。主要評価項目のプラ

セボ補正最小二乗平均推定値（95%CI）は、各用量で主解析の結果と同様であった［ダリドレキサント 5 mg：–5.2 分（–14.5、4.2）、10 mg：–18.4 分（–27.8、–9.0）、25 mg：–31.5 分（–40.9、– 22.2）、50 mg：–47.7 分（–57.0、–38.3）］。

WASO の欠測データ及び欠測値を補完した混合効果モデルによる評価

二重盲検期の各投与期において、2 夜両日の PSG 測定の WASO データが欠測している被験者（当該投与期の mFAS からは除外）の数及び割合を表 2.2-7 に示した。

表 2.2-7. WASO の欠測データ（各投与期で 2 夜両日）の傾向（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	投与順序					合計
	P-50-5-10-25 N = 12 n (%)	5-25-P-50-10 N = 11 n (%)	10-P-50-25-5 N = 11 n (%)	25-5-10-P-50 N = 12 n (%)	50-10-25-5-P N = 12 n (%)	N = 58 n (%)
ベースライン (run-in 期)	0	0	0	0	0	0
第 1 期 (二重盲検期)	0	0	0	0	0	0
第 2 期 (二重盲検期)	0	1 (9.1)	0	0	2 (16.7)	3 (5.2)
第 3 期 (二重盲検期)	0	2 (18.2)	0	0	2 (16.7)	4 (6.9)
第 4 期 (二重盲検期)	0	2 (18.2)	0	0	2 (16.7)	4 (6.9)
第 5 期 (二重盲検期)	0	2 (18.2)	0	0	2 (16.7)	4 (6.9)

5/10/25/50：ダリドレキサント 5 mg/10 mg/25 mg/50 mg、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、
P：プラセボ、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-4 改変

FAS を対象に、WASO の欠測値の補完を行い、主解析と同じ線形混合効果モデルにより用量別反応の最小二乗平均推定値を算出した。主要評価項目のプラセボ補正最小二乗平均推定値（95%CI）は、各用量で主解析の結果と同様であった［ダリドレキサント 5 mg：–4.6 分（–13.6、4.3）、10 mg：–16.6 分（–25.6、–7.6）、25 mg：–29.6 分（–38.6、–20.7）、50 mg：–43.8 分（–52.8、–34.8）］。

2.2.2.2.2.1.3 客観的睡眠維持性に関わるその他の有効性評価項目

WASO のベースライン値及びベースラインからの変化量

ベースラインにおける WASO（平均値及び中央値）は、すべての用量で同程度であった（表 2.2-8）。

Day 1/2 において、WASO（平均値）のベースラインからの減少がダリドレキサントの 4 つの用量すべてで認められた（ダリドレキサント 5 mg：–18.43 分、10 mg：–32.37 分、25 mg：– 44.20 分、50 mg：–61.11 分、プラセボ：–14.13 分）。

ベースラインにおける WASO（平均値及び中央値）は、女性に比べ男性の被験者で数値上は高かった［男性の平均値：ダリドレキサントの各用量（124.46～129.50 分）、プラセボ（129.50 分）、女性の平均値：ダリドレキサントの各用量（109.98～112.71 分）、プラセボ（111.74 分）］。しかし、WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、男女間でおおむね同程度であった。

表 2.2-8. WASO（分）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

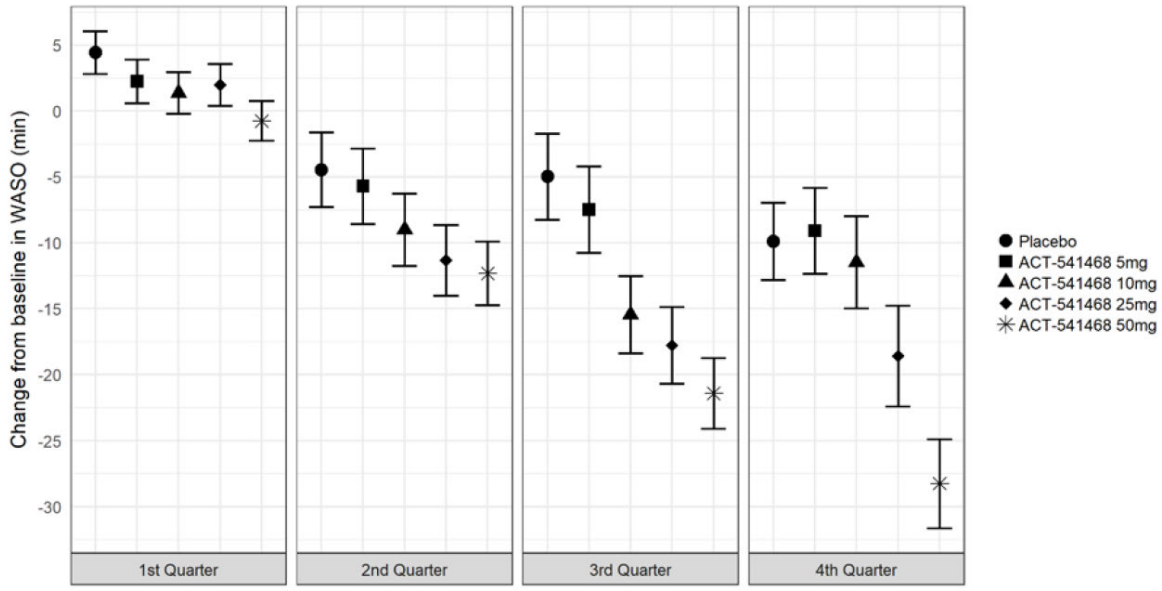
	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	117.66	116.70	117.66	116.14	116.25
SD	39.64	40.71	39.64	40.87	39.87
中央値	112.5	112.5	112.5	111.5	111.0
Q1、Q3	81.8, 152.3	81.3, 150.5	81.8, 152.3	80.8, 152.3	81.3, 150.5
最小値、最大値	58.8, 202.8	33.8, 202.8	58.8, 202.8	33.8, 202.8	54.5, 202.8
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	–14.13	–18.43	–32.37	–44.20	–61.11
SD	46.25	49.76	38.49	45.24	42.12
中央値	–21.3	–23.0	–31.6	–47.3	–56.8
Q1、Q3	–43.0, 8.5	–53.9, 12.1	–50.5, –7.5	–77.3, –9.0	–91.6, –26.5
最小値、最大値	–103.8, 110.0	–107.8, 158.5	–129.3, 39.3	–124.8, 72.3	–177.3, 29.5

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-5 改変

WASO の経時的変化（四半夜間ごと及び 1 時間ごと）

用量別での WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量（平均値及び中央値）は、第 1 四半夜間ではダリドレキサントの各用量とプラセボの結果が同程度であった。第 2、第 3 及び第 4 四半夜間では、WASO の減少にダリドレキサント用量依存性が認められた（図 2.2-4）。

図 2.2-4. WASO（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（四半夜間ごと）（AC-078A202 試験、Full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
1st Quarter：第 1 四半夜間、2nd Quarter：第 2 四半夜間、3rd Quarter：第 3 四半夜間、4th Quarter：第 4 四半夜間
ACT-541468：ダリドレキサント、SE：標準誤差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-2

用量別での WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量（平均値及び中央値）は、夜間の最初の 2 時間ではダリドレキサントの各用量とプラセボの結果が同程度であった。3 時間目以降では、WASO の減少に明らかなダリドレキサント用量依存性が認められた。

2.2.2.2.2.2 副次評価項目及び客観的入眠潜時に関わるその他の有効性評価項目

2.2.2.2.2.2.1 副次評価項目：客観的入眠潜時（LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化量）

副次評価項目は、客観的入眠潜時の指標として、PSG 測定による LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化量とした［ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定（Visit 2）での平均値、Day 1/2：二重盲検期の各投与期における 2 夜 PSG 測定（Day 1 及び Day 2）での平均値］。FAS を対象に、主要評価項目と同じ MCP-Mod 法を用いて解析を行い、LPS におけるダリドレキサン

トの用量反応関係を評価した。

2.2.2.2.2.2.1.1 用量反応関係の有無の評価及びモデル選択

4 つの候補モデルすべてで、LPS における統計学的に有意な用量反応関係が認められた（調整済み p 値 ≤0.025）（表 2.2-9）。これら統計的に有意であったモデル（E_{max} 及び線形モデル）は、混合効果モデルにより算出された最小二乗平均推定値及びその分散共分散と適合したが、最も適合度の高かった E_{max} モデル（gAIC 値が最小）を、以降の設定用量域での LPS の推定に使用した。

表 2.2-9. LPS（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：用量反応関係の評価（AC-078A202 試験、Full analysis set）

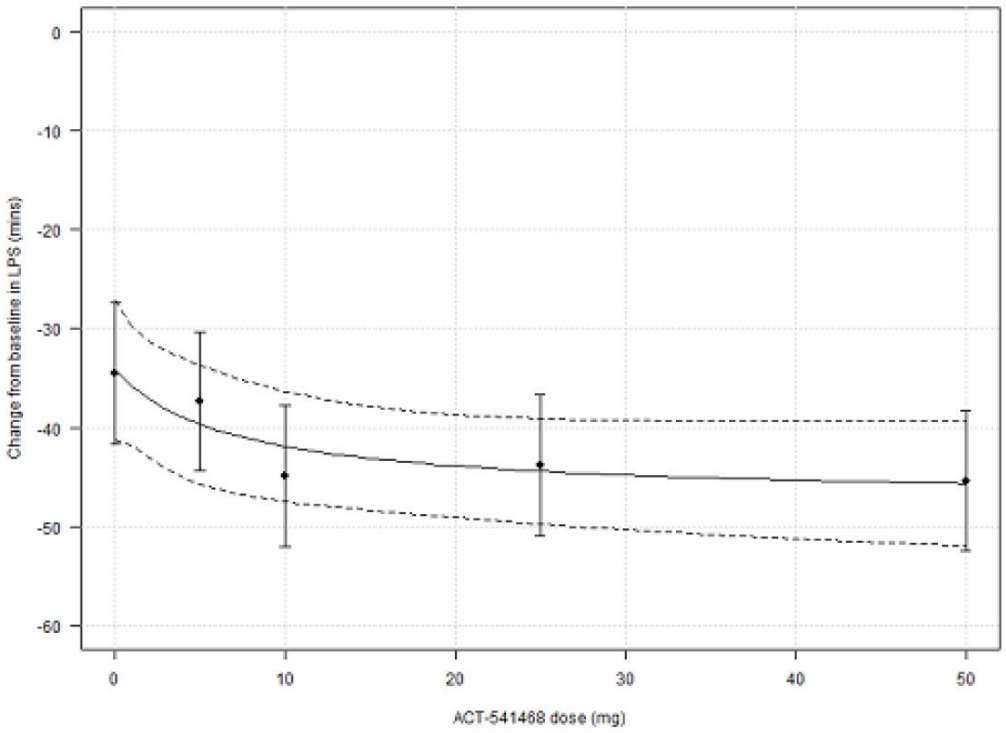
モデル	t 値	調整済み p (両側)	gAIC
E_{max} (ED_{50} = 1.11)	2.84	0.0086	7.81
E_{max} (ED_{50} = 3.75)	3.09	0.0038	7.81
E_{max} (ED_{50} = 15)	3.06	0.0045	7.81
線形モデル	2.51	0.0248	9.37

調整済み p 値（両側）< 0.05 は、統計学的に有意な用量反応関係があることを示す。
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
ED_{50}：50%効果用量、E_{max}：最大作用、gAIC：一般化赤池情報量規準、LPS：持続入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-6 改変

2.2.2.2.2.2.1.2 設定用量域における LPS

設定用量域での LPS におけるベースラインから Day 1/2 までの変化量について、選択した E_{max} 用量反応モデルを用いた予測平均値の用量反応プロファイルを図 2.2-5 に示した。

図 2.2-5. LPS（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：用量反応プロファイル（予測平均値）と最小二乗平均値（95%CI）（AC-078A202 試験、Full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-3

主要評価項目と同様に、関心のあるパラメータをノンパラメトリック・ブートストラップ法を用いて算出した（表 2.2-10）。副次評価項目（予測平均値による変化量）のブートストラップ法により推定された中央値は、プラセボとの差が、ダリドレキサント 5 mg で–5.59 分、10 mg で– 7.73 分、25 mg で– 10.16 分、50 mg で–11.75 分であった。

表 2.2-10. LPS（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：関心のあるパラメータの推定値（AC-078A202 試験、Full analysis set）

選択モデル	関心のあるパラメータ	中央値	95%CI
E_{max} モデル	LPS のダリドレキサント 5 mg 投与時とプラセボ投与時との差	–5.59	(–13.15, –1.10)
	LPS のダリドレキサント 10 mg 投与時とプラセボ投与時との差	–7.73	(–14.52, –2.09)
	LPS のダリドレキサント 25 mg 投与時とプラセボ投与時との差	–10.16	(–16.29, –4.51)
	LPS のダリドレキサント 50 mg 投与時とプラセボ投与時との差	–11.75	(–17.82, –6.09)
	LPS のプラセボ投与時との差 ＝15 分を達成した用量	65.85	(5.07, 2138.20)
	LPS のプラセボ投与時との差 ＝20 分を達成した用量	166.04	(52.47, 3608.25)
	ED_0	–33.64	(–45.50, –23.25)
	ED_{50}	6.42	(0.00, 463.01)
	ED_{max}	–13.94	(–70.66, –6.71)

中央値及び CI は、ブートストラップ法を用いて推定した。
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
CI：信頼区間、ED_0：0%効果用量、ED_{50}：50%効果用量、ED_{max}：最大効果用量、E_{max}：最大作用、LPS：持続入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-7 改変

2.2.2.2.2.2.1.3 混合効果モデルによる評価

主要評価項目と同様に、治験薬の各用量における副次評価項目の最小二乗平均推定値を、測定値による混合効果モデルを用いて算出した［固定効果：用量（プラセボ及びダリドレキサントの各用量）、追加の固定効果：投与期（5 つの投与期）、直線の傾き：LPS のベースライン値を補正、変量効果：被験者］（表 2.2-11）。プラセボ補正後の副次評価項目の最小二乗平均推定値は、プラセボと比較しダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg の投与で統計学的に有意な減少が認められた（未調整両側 p 値 ＜0.05）。LPS の平均減少量は 10 mg の投与でほぼ最高になると見られ、25 mg 及び 50 mg の投与でのそれ以上の減少はわずかであった。

表 2.2-11. LPS（分）のベースラインから Day 1/2 までの変化量：用量間解析（AC-078A202 試験、Full analysis set）

治験薬の用量				プラセボとの差			
	LS Mean	SE	95%CI	LS Mean	SE	95%CI	p 値 (両側)
ダリドレキサント 5 mg (n = 56)	–37.4	3.57	(–44.4, –30.3)	–2.8	4.07	(–10.8, 5.2)	0.491
ダリドレキサント 10 mg (n = 54)	–44.9	3.62	(–52.1, –37.8)	–10.4	4.10	(–18.5, –2.3)	0.012
ダリドレキサント 25 mg (n = 55)	–43.8	3.60	(–50.9, –36.7)	–9.2	4.08	(–17.3, –1.2)	0.025
ダリドレキサント 50 mg (n = 56)	–45.4	3.57	(–52.4, –38.3)	–10.8	4.08	(–18.9, –2.8)	0.009
プラセボ (n = 54)	–34.6	3.62	(–41.7, –27.4)	-	-	-	-

線形混合効果モデル：ベースラインからの変化量 = 用量 + ベースライン値 + 投与期 + 被験者（ランダム変数）
共分散構造：複合対称
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、LS Mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-8 改変

2.2.2.2.2.2.2 客観的入眠潜時に関わるその他の有効性評価項目

LPS のベースライン値及びベースラインからの変化量

ベースラインにおける LPS（平均値及び中央値）は、すべての用量で同程度であった（表 2.2-12）。

Day 1/2 において、LPS（平均値）のベースラインからの減少がダリドレキサントの 4 つの用量すべてで認められた（ダリドレキサント 5 mg：–37.92 分、10 mg：–44.61 分、25 mg：–44.81 分、50 mg：–44.88 分、プラセボ：–33.88 分）。

ベースラインにおける LPS は、平均値では女性に比べ男性の被験者で数値上は高く［男性の平均値：ダリドレキサントの各用量（76.14～83.05 分）、プラセボ（76.14 分）、女性の平均値：ダリドレキサントの各用量（72.25～73.38 分）、プラセボ（73.38 分）］、中央値では男女間で同程度であった。なお、LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、男女間でおおむね同程度であった。

表 2.2-12. LPS（分）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	74.30	75.92	74.30	76.72	74.04
SD	48.96	51.61	48.96	51.73	48.38
中央値	60.9	60.9	60.9	63.3	60.9
Q1、Q3	37.3, 96.3	36.6, 96.6	37.3, 96.3	37.3, 97.0	37.3, 95.6
最小値、最大値	22.3, 198.3	22.3, 207.5	22.3, 198.3	22.3, 207.5	22.3, 198.3
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	–33.88	–37.92	–44.61	–44.81	–44.88
SD	41.74	48.76	41.28	41.56	44.22
中央値	–27.9	–29.3	–32.4	–38.5	–38.4
Q1、Q3	–53.0, –6.3	–67.4, –10.8	–71.3, –16.0	–66.0, –14.3	–67.0, –13.5
最小値、最大値	–163.5, 46.3	–184.0, 122.3	–160.5, 35.5	–192.3, 42.3	–193.3, 39.8

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-9 改変

2.2.2.2.2.3 その他の有効性評価項目

2.2.2.2.2.3.1 主観的中途覚醒時間（sWASO）

ベースラインにおける sWASO は、すべての用量で同程度であった（表 2.2-13）。Day 1/2 において、ダリドレキサント 5～25 mg までの用量で sWASO（平均値）のベースラインからの減少に用量との関連性が認められたが、50 mg ではそれ以上の減少は見られなかった。

ベースラインにおける sWASO（平均値及び中央値）は、女性に比べ男性の被験者で数値上は高かった［男性の平均値：ダリドレキサントの各用量（107.39～110.42 分）、プラセボ（107.39 分）、女性の平均値：ダリドレキサントの各用量（94.65～95.74 分）、プラセボ（94.65 分）］。sWASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、男女間でおおむね同程度であった。

表 2.2-13. sWASO（分）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	98.90	100.72	98.90	100.10	99.12
SD	66.02	65.57	66.02	66.01	64.88
中央値	85.0	90.0	85.0	90.0	90.0
Q1、Q3	55.0, 135.0	55.0, 135.0	55.0, 135.0	55.0, 135.0	55.0, 131.3
最小値、最大値	22.5, 360.0	22.5, 360.0	22.5, 360.0	22.5, 360.0	22.5, 360.0
Day 1/2 までの変化量					
n	54	55	53	55	56
平均値	–10.86	–18.85	–25.28	–38.33	–37.70
SD	69.88	69.90	62.35	62.85	68.61
中央値	–1.3	–15.0	–20.0	–30.0	–25.0
Q1、Q3	–47.5, 20.0	–55.5, 18.5	–60.0, 5.0	–85.0, 0.0	–75.0, 0.0
最小値、最大値	–235.0, 167.5	–292.5, 167.5	–160.0, 232.5	–327.5, 75.0	–277.5, 112.5

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-10 改変

2.2.2.2.2.3.2 主観的入眠潜時（sLSO）

ベースラインにおける sLSO は、すべての用量で同程度であった（表 2.2-14）。Day 1/2 において、sLSO のベースラインからの変化量は、ダリドレキサントの用量増加とともに増加した。

男女別での sLSO（平均値）のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量は、ともに被験者全体での結果とおおむね類似していた。

表 2.2-14. sLSO（分）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	65.23	66.07	65.23	66.50	65.45
SD	43.17	43.51	43.17	43.80	42.55
中央値	50.5	50.5	50.5	51.0	51.8
Q1、Q3	35.0, 80.0	35.0, 83.8	35.0, 80.0	35.0, 87.5	35.0, 83.8
最小値、最大値	20.0, 210.0	20.0, 210.0	20.0, 210.0	20.0, 210.0	20.0, 210.0
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	–13.90	–14.87	–23.45	–23.03	–26.92
SD	39.20	29.80	31.92	32.18	35.17
中央値	–13.8	–8.3	–15.0	–17.5	–22.5
Q1、Q3	–37.5, 7.5	–38.8, 0.0	–40.0, –7.5	–40.0, –2.5	–45.0, –1.3
最小値、最大値	–112.5, 120.0	–97.5, 65.0	–120.0, 45.0	–100.0, 37.5	–132.5, 45.0

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-11 改変

2.2.2.2.2.3.3 総睡眠時間（TST）

ベースラインにおける TST は、すべての用量で同程度であった（表 2.2-15）。Day 1/2 において、TST のベースラインからの平均変化量の増加に、明らかなダリドレキサント用量依存性が認められた。

男女別での TST（平均値）のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量は、ともに被験者全体での結果とおおむね類似していた。

表 2.2-15. TST（分）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	295.79	295.04	295.79	294.90	297.53
SD	57.61	56.93	57.61	57.45	58.27
中央値	297.0	297.0	297.0	292.8	297.0
Q1、Q3	255.0, 342.3	253.1, 339.5	255.0, 342.3	251.3, 342.3	255.3, 344.3
最小値、最大値	118.8, 383.5	118.8, 383.5	118.8, 383.5	118.8, 383.5	118.8, 400.8
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	44.69	53.89	74.04	87.52	104.93
SD	47.23	56.73	49.11	47.69	52.13
中央値	45.3	52.9	63.0	80.5	96.0
Q1、Q3	10.3, 71.0	15.3, 93.1	41.0, 102.0	53.8, 122.8	69.9, 145.8
最小値、最大値	–84.0, 204.5	–99.5, 157.3	2.0, 219.3	–11.8, 220.8	–0.8, 217.5

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-12 改変

2.2.2.2.2.3.4 主観的総睡眠時間（sTST）

ベースラインにおける sTST は、すべての用量で同程度であった（表 2.2-16）。Day 1/2 において、sTST のベースラインからの平均変化量の増加にダリドレキサント用量依存性が認められた。

男女別での sTST（平均値）のベースラインの平均値及びベースラインからの変化量は、ともに被験者全体での結果とおおむね類似していた。

表 2.2-16. sTST（分）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	301.77	301.44	301.77	302.01	301.57
SD	65.07	64.05	65.07	64.49	63.89
中央値	315.0	315.0	315.0	315.0	315.0
Q1、Q3	270.0, 343.0	270.0, 342.8	270.0, 343.0	270.0, 343.0	271.3, 342.8
最小値、最大値	90.0, 480.0	90.0, 480.0	90.0, 480.0	90.0, 480.0	90.0, 480.0
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	32.77	27.02	47.60	56.16	69.55
SD	69.74	67.19	66.43	57.96	69.47
中央値	36.3	30.0	40.0	45.0	68.8
Q1、Q3	–10.0, 77.5	–2.5, 66.3	2.5, 85.0	12.5, 90.0	35.0, 112.5
最小値、最大値	–243.0, 165.0	–193.0, 195.0	–102.5, 225.0	–50.0, 210.0	–190.0, 230.0

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-13 改変

2.2.2.2.2.3.5 睡眠の質

ベースラインにおける睡眠の質（患者の自己報告による VAS のスコア）は、すべての用量で同程度であった（表 2.2-17）。Day 1/2 における睡眠の質の VAS スコアのベースラインからの平均変化量は、ダリドレキサント 5～25 mg までの用量で明らかな用量依存的な増加傾向が認められたが、50 mg ではそれ以上の明らかな増加は見られなかった。

表 2.2-17. 睡眠の質の VAS スコア（mm）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	32.75	32.97	32.75	32.22	32.35
SD	16.53	17.62	16.53	16.84	16.41
中央値	31.0	31.0	31.0	31.0	30.8
Q1、Q3	23.5, 39.0	23.0, 39.0	23.5, 39.0	22.5, 39.0	23.0, 38.8
最小値、最大値	4.0, 100.0	3.5, 100.0	4.0, 100.0	3.5, 100.0	4.0, 100.0
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	11.65	11.03	16.68	19.06	19.67
SD	18.23	19.20	19.51	19.26	19.14
中央値	8.5	10.5	12.8	17.0	15.3
Q1、Q3	–0.5, 23.0	0.0, 24.5	2.5, 28.5	6.5, 32.5	5.8, 31.8
最小値、最大値	–24.5, 53.5	–58.5, 43.5	–17.0, 74.0	–41.5, 58.0	–19.5, 75.0

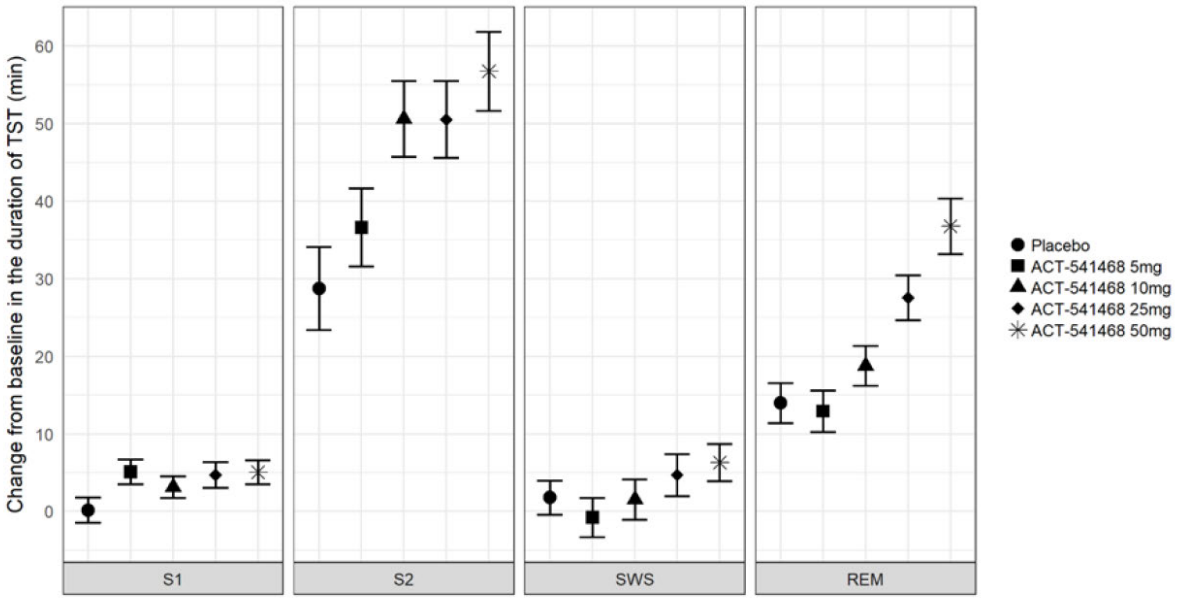
ベースライン：run-in 期の 2 夜 VAS スコアの平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）VAS スコアの平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-14 改変

2.2.2.2.2.3.6 睡眠構造

一晩における各睡眠段階の時間

一晩における各睡眠段階の時間（平均値）は、ベースラインにおいてすべての用量で同程度であった。ダリドレキサント投与により、各睡眠段階においてベースラインからの睡眠時間の増加が認められ、最も増加量が大きかったのは S2 及び REM 睡眠で［それぞれの最大平均変化量：56.76 分、36.79 分（ともに用量 50 mg）］、増加量が小さかったのは S1 及び SWS であった（それぞれの最大平均変化量：5.12 分、6.33 分）（図 2.2-6）。S2、REM 睡眠及び SWS については、ダリドレキサント投与による用量依存的な増加がおおむね認められた。

図 2.2-6. 一晩における各睡眠段階の TST の長さ（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A202 試験、Full analysis set）

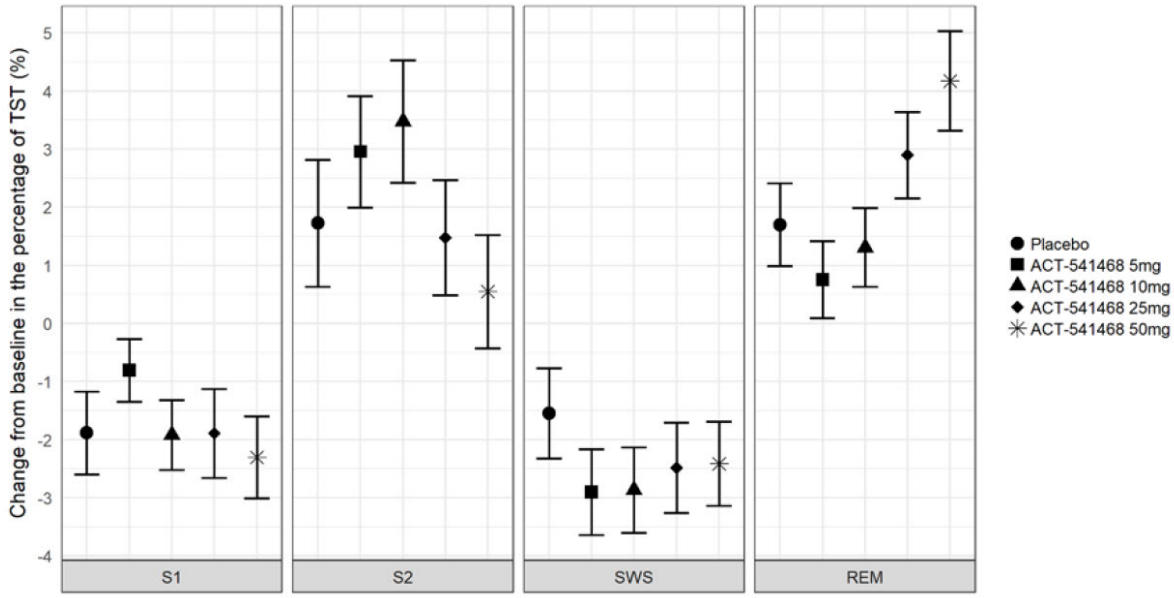


ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-4

一晩における各睡眠段階の割合

一晩における各睡眠段階の割合（平均値）は、ベースラインにおいてすべての用量で同程度であった。ダリドレキサントの各用量でベースラインからの平均変化量はおおむね小さく、S2 及び REM 睡眠の割合はわずかに増加し（それぞれの最高平均増加量：3.48%、4.17%）、SWS 及び S1 の割合はわずかに減少した（それぞれの最高平均減少量：–2.90%、–2.30%）（図 2.2-7）。REM 睡眠の割合においては、ダリドレキサント投与による用量依存的な増加傾向が認められた。

図 2.2-7. 一晩における各睡眠段階の TST の割合（%）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A202 試験、Full analysis set）



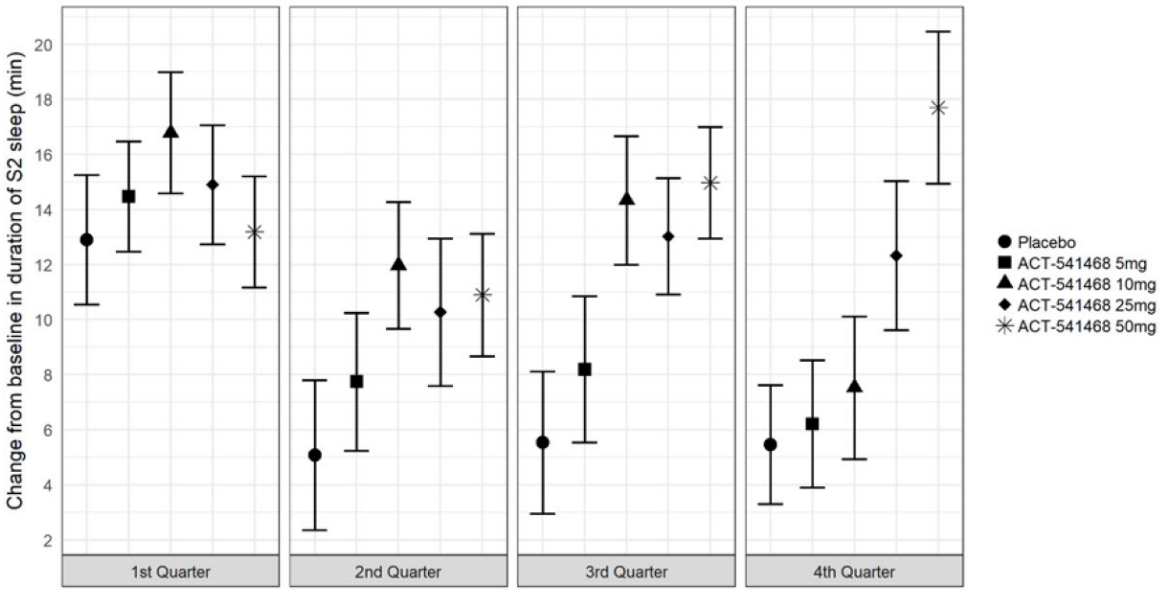
ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-5

四半夜間ごとの各睡眠段階の長さ

四半夜間ごとの各睡眠段階の長さ（平均値）は、ベースラインにおいてすべての用量で同程度であった。

- S1：すべての用量で、S1 の長さ（平均値）のベースラインからの変化量は、各四半夜間でおおむね小さかった（最高平均変化量：2.20 分）。
- S2：すべての用量で、各四半夜間での S2 の長さ（平均値）のベースラインからの増加が認められ（平均変化量：5.08～17.70 分）、増加量は、プラセボと比べダリドレキサントの各用量でおおむね大きかった（図 2.2-8）。

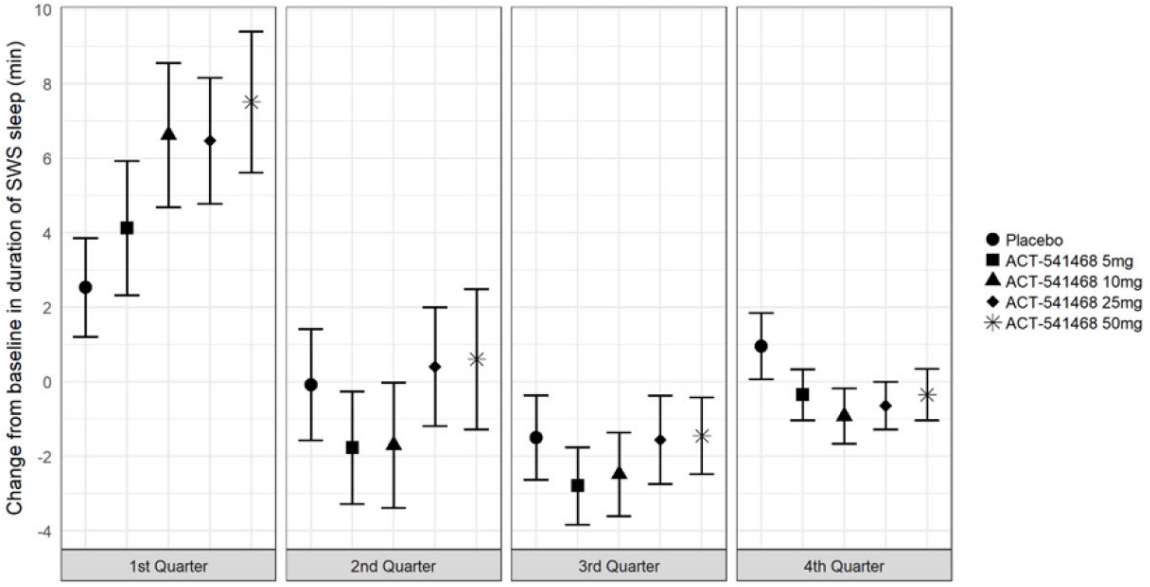
図 2.2-8. 四半夜間ごとの S2 睡眠の長さ（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A202 試験、Full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
1st Quarter：第 1 四半夜間、2nd Quarter：第 2 四半夜間、3rd Quarter：第 3 四半夜間、4th Quarter：第 4 四半夜間
ACT-541468：ダリドレキサント、SE：標準誤差、S2：睡眠段階 2
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-6

- SWS：すべての用量で、第 1 四半夜間での SWS の長さ（平均値）のベースラインからの増加が認められ（平均変化量：2.54～7.51 分）、増加量は、おおむねダリドレキサントの用量に比例していた（図 2.2-9）。その他の四半夜間での変化量は、第 1 四半夜間に比べ小さかった（平均変化量：–2.79～+0.96 分）。

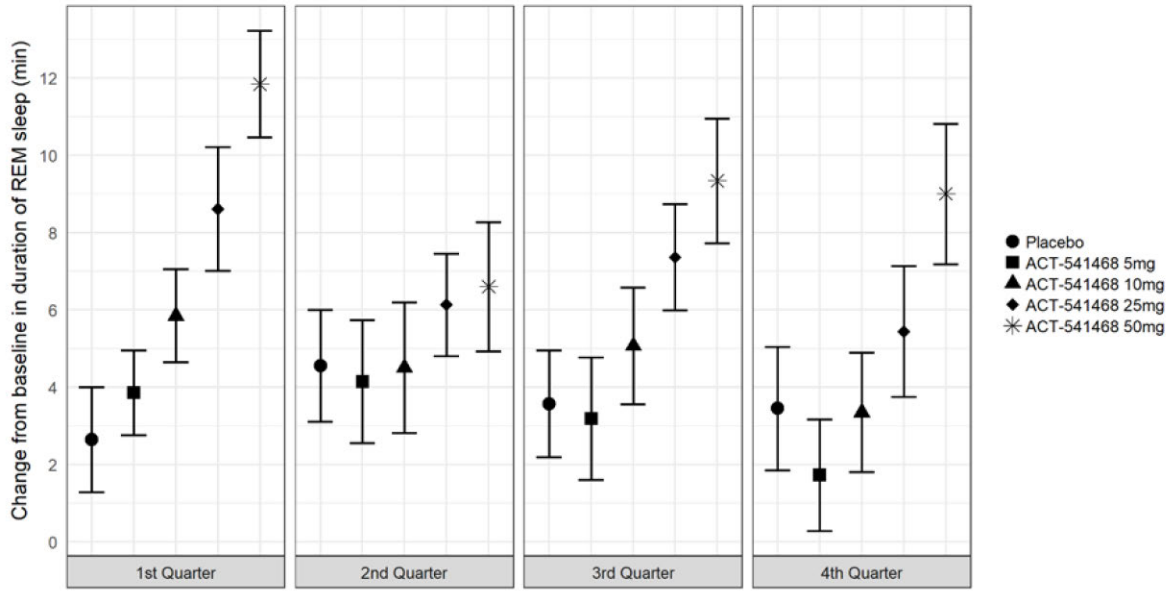
図 2.2-9. 四半夜間ごとの SWS 睡眠の長さ（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A202 試験、Full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
1st Quarter：第 1 四半夜間、2nd Quarter：第 2 四半夜間、3rd Quarter：第 3 四半夜間、4th Quarter：第 4 四半夜間
ACT-541468：ダリドレキサント、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-7

- REM 睡眠：すべての各四半夜間で REM 睡眠の長さ（平均値）の増加が認められ、増加量はダリドレキサントの用量と比例していた（図 2.2-10）。全四半夜間において増加量が最も大きかったのは用量 50 mg の時で、第 1 四半夜間で最も増加し（11.84 分）、第 2～第 4 四半夜間でもおおむね同程度の増加（範囲：6.60～9.34 分）が認められた。

図 2.2-10. 四半夜間ごとの REM 睡眠の長さ（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A202 試験、Full analysis set）

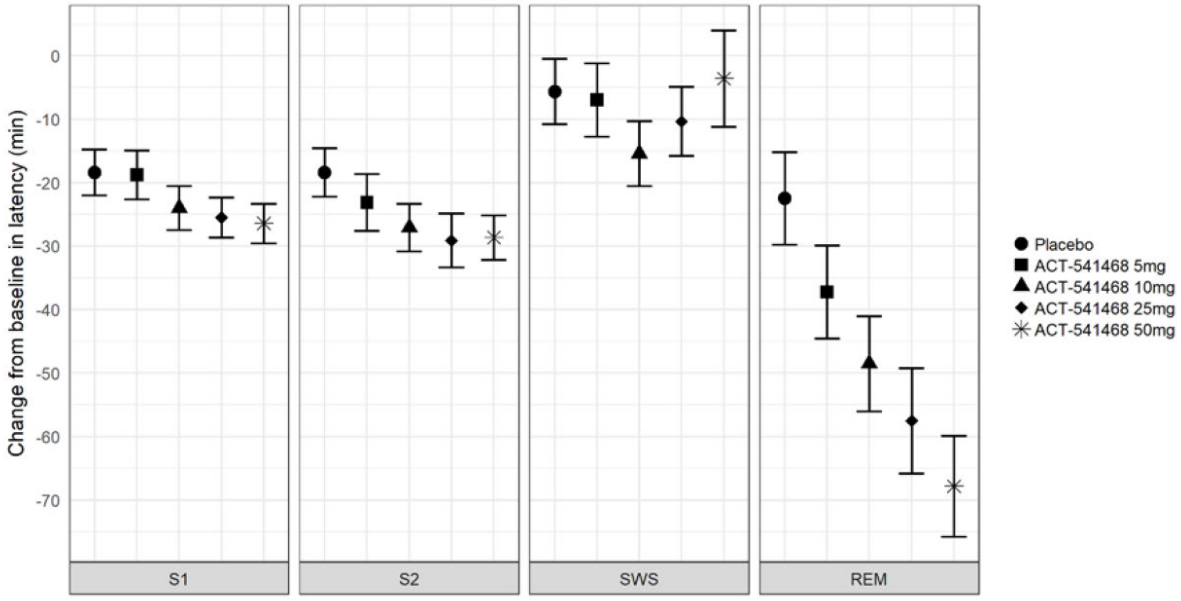


ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
1st Quarter：第 1 四半夜間、2nd Quarter：第 2 四半夜間、3rd Quarter：第 3 四半夜間、4th Quarter：第 4 四半夜間
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-8

各睡眠段階までの潜時

各睡眠段階までの潜時（平均値）は、ベースラインにおいてはすべての用量で同程度であり、Day 1/2 ではプラセボも含めたすべての用量で短くなった（図 2.2-11）。明らかな用量依存的な短縮が認められたのは S1、S2（ダリドレキサント 25 mg までの用量）及び REM 睡眠までの潜時であり、最も顕著だったのは REM 睡眠までの潜時であった［ベースラインからの最高平均変化量：– 67.82 分（ダリドレキサント 50 mg）］。

図 2.2-11. 各睡眠段階までの潜時（分）：ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量（SE）（AC-078A202 試験、Full analysis set）



ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-9

2.2.2.2.2.3.7 客観的睡眠連続性

一晩における S1 又は覚醒状態への移行回数

一晩における S1 又は覚醒状態への移行回数（平均値）は、すべての用量で、ベースラインでは同程度であり、Day 1/2 ではベースラインからの増加が認められた（プラセボ含む）（表 2.2-18）。ダリドレキサントの各用量では、S1 又は覚醒状態への移行回数（平均値）に用量依存的な増加が認められた。

表 2.2-18. 一晩における S1 又は覚醒状態への移行回数：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	39.07	39.04	39.07	38.97	39.73
SD	11.56	11.38	11.56	11.47	12.58
中央値	37.5	37.5	37.5	37.0	37.5
Q1、Q3	30.0, 48.0	30.0, 48.0	30.0, 48.0	30.0, 48.0	30.0, 48.5
最小値、最大値	18.0, 63.0	18.0, 63.0	18.0, 63.0	18.0, 63.0	18.0, 79.5
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	2.92	6.62	7.04	9.80	10.46
SD	10.15	13.19	13.17	14.96	11.40
中央値	2.5	8.8	5.5	10.0	11.3
Q1、Q3	–5.0, 8.5	–4.8, 16.5	–2.0, 16.5	–2.5, 17.5	2.5, 19.0
最小値、最大値	–14.5, 37.0	–16.0, 38.0	–17.5, 34.5	–15.0, 65.0	–14.5, 36.0

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、S1：睡眠段階 1
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-15 改変

一晩における睡眠中の覚醒時間

一晩における睡眠中の覚醒時間（平均値）は、ベースラインではすべての用量で同程度であり、Day 1/2 ではダリドレキサントの各用量で用量依存的な減少が認められた［最高平均減少量：–46.39 分（ダリドレキサント 50 mg）］（表 2.2-19）。

表 2.2-19. 一晩における睡眠中の覚醒時間：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	96.83	95.96	96.83	95.61	95.73
SD	35.54	36.12	35.54	36.35	35.49
中央値	92.0	92.0	92.0	91.3	91.1
Q1、Q3	72.5, 128.3	71.9, 126.1	72.5, 128.3	71.3, 128.3	71.9, 126.1
最小値、最大値	25.8, 184.0	25.8, 184.0	25.8, 184.0	25.8, 184.0	25.8, 184.0
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	–8.91	–15.25	–27.14	–33.04	–46.39
SD	44.25	48.76	38.14	41.74	38.36
中央値	–17.3	–19.4	–21.5	–37.3	–41.9
Q1、Q3	–34.3, 11.3	–50.1, 18.0	–50.0, –1.5	–64.5, –2.5	–70.5, –18.8
最小値、最大値	–99.8, 124.0	–103.8, 141.3	–123.0, 55.8	–127.5, 63.3	–171.0, 37.5

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-16 改変

一晩における覚醒回数

一晩における覚醒回数（平均値）は、ベースラインではすべての用量で同程度であった（プラセボ：12.93、ダリドレキサントの各用量：12.79～12.93）。Day 1/2 におけるベースラインからの平均変化量は小さく（プラセボ：–0.62、ダリドレキサントの各用量：–0.01～+0.54）、ダリドレキサント用量と関連する傾向は認められなかった。

四半夜間ごとの覚醒回数

四半夜間ごとの覚醒回数（平均値）のベースラインから Day 1/2 までの平均変化量は、すべての四半夜間及び用量で小さく（–0.38～+0.68）、第 1、第 2 及び第 3 四半夜間では、ダリドレキサント用量と関連する明らかな傾向は認められなかった。第 4 四半夜間で用量に比例した平均変化量の増加が認められたが、これは TST が用量依存的に増加したことによるものである可能性も考えられる。

夜間 1 時間ごとの覚醒回数

夜間における 1 時間ごとの覚醒回数（平均値）のベースラインから Day 1/2 までの平均変化量は、すべての時間帯及び用量で小さく（–0.38～+0.54）、ダリドレキサント用量と関連する明らかな傾向は認められなかった。

2.2.2.2.2.3.8 主観的睡眠連続性

患者報告による覚醒回数（平均値）は、ベースラインではすべての用量で同程度であった（表 2.2-20）。Day 1/2 では、ダリドレキサント 25 mg までの用量で、覚醒回数に明らかな用量に比例した減少傾向が認められたが、50 mg ではそれ以上の減少は見られなかった。

表 2.2-20. 患者報告による覚醒回数：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
	(N = 54)	5 mg (N = 56)	10 mg (N = 54)	25 mg (N = 55)	50 mg (N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	2.94	2.92	2.94	2.94	2.95
SD	1.56	1.54	1.56	1.55	1.55
中央値	3.0	2.8	3.0	3.0	3.0
Q1、Q3	2.0, 3.5	2.0, 3.5	2.0, 3.5	2.0, 3.5	2.0, 3.5
最小値、最大値	1.0, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	–0.15	–0.10	–0.32	–0.44	–0.35
SD	1.36	1.69	1.56	1.41	1.53
中央値	0.0	0.0	–0.5	–0.5	–0.5
Q1、Q3	–1.0, 0.5	–0.8, 0.5	–0.5, 0.5	–1.0, 0.5	–1.0, 0.5
最小値、最大値	–4.5, 5.0	–6.0, 9.0	–8.0, 4.5	–6.5, 4.0	–5.5, 2.5

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-17 改変

2.2.2.2.2.3.9 睡眠効率

睡眠効率［100 ×（TST／就床時間）］（%）は、ベースラインの値はすべての用量で同程度であり、Day 1/2 では、明らかなダリドレキサント用量に比例した増加が認められた（表 2.2-21）。

表 2.2-21. 睡眠効率（%）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	61.62	61.47	61.62	61.44	61.99
SD	12.00	11.86	12.00	11.97	12.14
中央値	61.9	61.9	61.9	61.0	61.9
Q1、Q3	53.1, 71.3	52.7, 70.7	53.1, 71.3	52.3, 71.3	53.2, 71.7
最小値、最大値	24.7, 79.9	24.7, 79.9	24.7, 79.9	24.7, 79.9	24.7, 83.5
Day 1/2 までの変化量					
n	54	56	54	55	56
平均値	9.50	11.23	15.43	18.23	21.86
SD	9.76	11.82	10.23	9.94	10.86
中央値	9.6	11.0	13.1	16.8	20.0
Q1、Q3	4.1, 14.8	3.2, 19.4	8.5, 21.3	11.2, 25.6	14.6, 30.4
最小値、最大値	–17.5, 42.6	–20.7, 32.8	0.4, 45.7	–2.4, 46.0	–0.2, 45.3

ベースライン：run-in 期の 2 夜睡眠ポリグラフ測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）睡眠ポリグラフ測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-18 改変

2.2.2.2.2.3.10 翌日のパフォーマンス

翌日のパフォーマンス（朝の Sleepiness、日中の Alertness 及び日中の活動能力）について、患者の自己申告による 10 cm VAS を用いた評価を行った。

各評価項目の VAS スコアは、プラセボ含むすべての用量で、ベースラインでは同程度であり、Day 1/2 ではベースラインからの増加（改善）が認められた（表 2.2-22）。朝の Sleepiness の VAS スコアでは、ダリドレキサント 25 mg までの用量で、明らかな用量に比例した増加傾向を示したが、日中の Alertness 及び日中の活動能力の VAS スコアでは、ダリドレキサント用量と関連する傾向は認められなかった。

表 2.2-22. 翌日のパフォーマンスの VAS スコア（mm）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
[朝の Sleepiness]					
ベースライン					
N	54	56	54	55	56
平均値	39.08	39.08	39.08	38.37	38.42
SD	17.03	18.30	17.03	17.68	17.08
中央値	38.8	38.8	38.8	38.5	38.0
Q1、Q3	31.5, 47.5	30.5, 48.8	31.5, 47.5	29.5, 47.5	26.0, 47.0
最小値、最大値	4.0, 93.5	0.0, 93.5	4.0, 93.5	0.0, 93.5	4.0, 93.5
Day 1/2 までの変化量					
N	54	56	54	55	56
平均値	9.59	8.29	14.64	14.36	13.77
SD	19.97	15.82	19.30	16.61	21.66
中央値	5.8	9.0	10.0	15.0	10.8
Q1、Q3	–2.0, 17.0	0.8, 17.5	3.5, 21.5	3.5, 24.5	2.3, 25.5
最小値、最大値	–35.5, 77.0	–32.5, 40.5	–16.0, 75.0	–28.5, 61.0	–29.5, 78.5
[日中の Alertness]					
ベースライン					
n	54	56	54	55	56
平均値	35.79	35.99	35.79	35.14	35.57
SD	17.36	18.82	17.36	17.87	17.09
中央値	33.8	33.8	33.8	33.0	32.8
Q1、Q3	22.0, 44.0	22.0, 45.0	22.0, 44.0	22.0, 44.0	22.8, 43.8
最小値、最大値	7.5, 99.0	0.0, 99.0	7.5, 99.0	0.0, 99.0	7.5, 99.0
Day 1/2 までの変化量					
n	52	54	52	54	52
平均値	14.22	9.51	17.06	17.19	13.17
SD	23.77	17.23	21.49	17.88	25.13
中央値	13.0	6.3	13.5	12.8	9.3
Q1、Q3	0.5, 24.5	–0.5, 22.0	3.8, 25.3	4.0, 29.0	–3.3, 31.8
最小値、最大値	–34.0, 73.0	–21.0, 55.0	–20.0, 79.5	–10.5, 63.5	–31.5, 76.5

表 2.2-22. 翌日のパフォーマンスの VAS スコア（mm）：ベースライン値とベースラインから Day 1/2 までの変化量（AC-078A202 試験、Full analysis set）（続き）

	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	(N = 54)	(N = 56)	(N = 54)	(N = 55)	(N = 56)
[日中の活動能力]					
ベースライン					
N	54	56	54	55	56
平均値	38.97	38.99	38.97	38.26	38.63
SD	19.42	20.50	19.42	19.94	19.16
中央値	37.0	37.0	37.0	37.0	36.0
Q1、Q3	26.5, 48.0	26.5, 48.5	26.5, 48.0	26.5, 48.0	26.5, 47.5
最小値、最大値	4.5, 100.0	0.0, 100.0	4.5, 100.0	0.0, 100.0	4.5, 100.0
Day 1/2 までの変化量					
n	52	54	52	54	52
平均値	12.09	11.09	15.15	16.73	13.42
SD	22.07	15.84	20.86	17.57	24.21
中央値	8.0	8.8	11.3	12.3	8.3
Q1、Q3	–0.5, 22.3	–0.5, 22.5	–0.3, 27.0	3.5, 30.5	0.0, 21.8
最小値、最大値	–51.0, 68.5	–22.0, 44.0	–21.0, 77.5	–11.5, 60.5	–45.0, 81.5

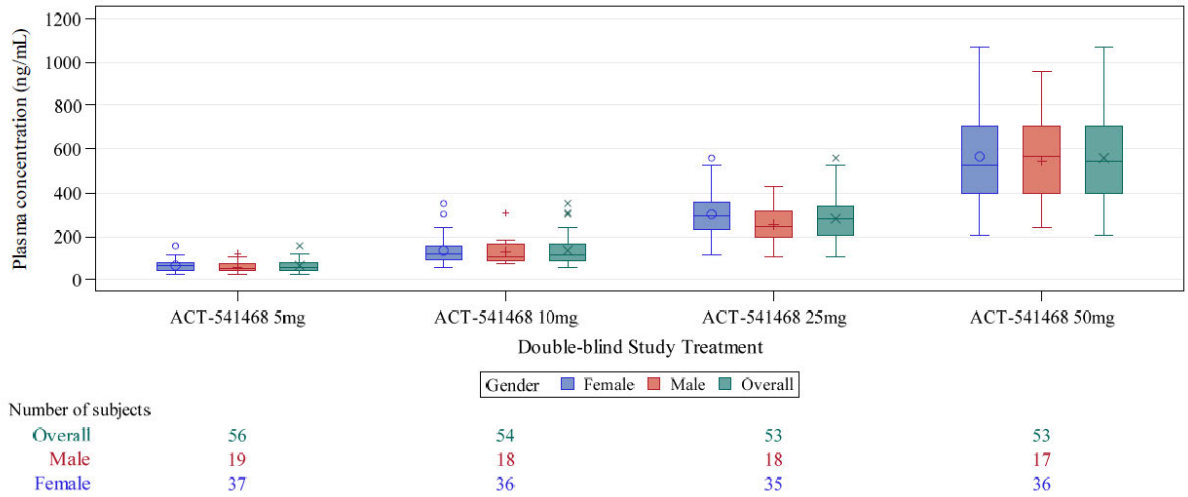
ベースライン：run-in 期の 2 日の VAS 平均値、Day 1/2：各投与期における Day 1 及び Day 2 の VAS 平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 11-19 改変

2.2.2.3 薬物動態

治験薬の各用量におけるダリドレキサント投与後（二重盲検期の PSG 測定 2 夜目の翌朝、投与約 9～10 時間後）の血漿中濃度を、男女別で図 2.2-12 に示した。

ダリドレキサントの血漿中濃度は用量に比例した増加を示し、PSG 測定 2 夜目の翌朝における血漿中濃度の中央値は、ダリドレキサント 5 mg で 60 ng/mL、10 mg で 117 ng/mL、25 mg で 278 ng/mL、50 mg で 547 ng/mL であった。すべての用量において、ダリドレキサントの血漿中濃度は男女間で同程度であり、特筆すべき外れ値はなかった。

図 2.2-12. 各用量における PSG 測定 2 夜目翌朝のダリドレキサントの血漿中濃度（男女別）
（AC-078A202 試験、Pharmacokinetic analysis set）



Number of subjects				
Overall	56	54	53	53
Male	19	18	18	17
Female	37	36	35	36

箱は四分位範囲を表す。箱内の横線は中央値を、箱内のシンボルは平均値を表す。下のヒゲ（箱外の横線）は最小値を、上のヒゲは最大値（1.5 × 四分位範囲内のデータ）を表す。最大値を超える外れ値は上のヒゲの上部に個別に表示する。
ACT-541468：ダリドレキサント、PSG：睡眠ポリグラフ
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Figure 11-10

定量下限を下回る血漿中濃度が、2 例でダリドレキサント 25 mg の投与期に観察されたが（1 例は規定外の PSG 測定 1 夜目翌朝における血液サンプルでの値）、いずれの被験者も治験薬投与の中断はなかった。プラセボの投与期に血液サンプル中にダリドレキサントが検出されたのは 5 例であった［それぞれ 0.604 ng/mL、6.07 ng/mL、16.3 ng/mL、26.8 ng/mL（前述の定量下限を下回る血漿中濃度の被験者と同一）、360 ng/mL］。これらの被験者に、治験薬投与に関わる治験実施計画書からの逸脱は見つからず、また、定量下限未満（前述）以外の予期せぬ血漿中濃度は、プラセボ投与の直前の投与期も含めその他の投与期では観察されなかった。5 例のうち最も濃度が高かった被験者は、第 1 期にプラセボ投与を受けていた。

2.2.2.4 安全性

2.2.2.4.1 治験薬の曝露量

ダリドレキサント 50 mg の投与を 1 日受けた後に有害事象（心室性期外収縮）により投与中止となった 1 例を除き、規定の治験薬投与期間（run-in 期及び二重盲検期の各投与期）に治験薬投与を受けたすべての被験者が、2 日間の投与を受けた（表 2.2-23）。

表 2.2-23. 治験薬の曝露量（AC-078A202 試験、Safety set）

	run-in 期	二重盲検期	ダリドレキサント			
	プラセボ	プラセボ	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	N = 58	N = 54	N = 56	N = 54	N = 55	N = 56
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
各治験薬投与期間における治験薬の投与日数						
0 日	0	0	0	0	0	0
1 日	0	0	0	0	0	1 (1.8)
2 日	58 (100.0)	54 (100.0)	56 (100.0)	54 (100.0)	55 (100.0)	55 (98.2)

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 5.3.5.1.6 Table 12-1 改変

2.2.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

全体として 86.2%（50/58 例）の被験者で、治験薬投与下での併用薬の使用があった（いずれかの治験薬投与期間で何らかの治療薬を 1 回以上使用）。使用された主な併用薬は、ACE 阻害剤及びβ遮断薬（各 19.0%、11 例）、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（17.2%、10 例）、ジヒドロピリジン誘導体（15.5%、9 例）、アンジオテンシン II 拮抗薬（12.1%、7 例）などであった。これら併用薬の使用は、run-in 期のプラセボを含む（従ってベースライン時にも併用）すべての用量間でおおむね類似しており、治験薬別での明確な違いは認められなかった。

2.2.2.4.3 有害事象

本試験の被験者に発現した有害事象を表 2.2-24 に要約した。

TEAE［各治験薬投与期間（run-in 期及び二重盲検期の各投与期）の開始から当該期間の最終投与 5 日後まで、又は次の投与期間の開始の方が早い場合はその開始時までに発現したもの］を 1 件以上発現した被験者は、run-in 期で 10.3%（6/58 例）、二重盲検期のダリドレキサント 5 mg で 23.2%（13/56 例）、10 mg で 22.2%（12/54 例）、25 mg で 18.2%（10/55 例）、50 mg で 28.6%（16/56 例）、プラセボで 14.8%（8/54 例）であり、これらのほとんどは治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

AESI は、治験担当医師の評価ではダリドレキサントの各用量で 0～1.9%、プラセボで 1.9%の被験者に認められたが、ISB の判定ではこれらのいずれも AESI と判定されなかった。

本試験期間において重篤な有害事象及び死亡はなかった。二重盲検期の治験薬投与の中止に至った TEAE は、ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の用量のみで認められた［それぞれ 1.8%（1/55 例）、3.6%（2/56 例）］。また、run-in 期に発現を開始し、二重盲検期の治験薬投与（第 1 期、ダリドレキサント 5 mg の投与）の中止に至った有害事象が 1 例（1.7%）で認められた。

表 2.2-24. 有害事象の要約（AC-078A202 試験、Safety set）

	run-in 期	二重盲検期	ダリドレキサント			
	プラセボ	プラセボ	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	N = 58	N = 54	N = 56	N = 54	N = 55	N = 56
1 件以上の TEAE を発現した被験者 [n (%)]						
TEAE	6 (10.3)	8 (14.8)	13 (23.2)	12 (22.2)	10 (18.2)	16 (28.6)
治療下で発現した AESI（治験担当医師の評価）	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
治療下で発現した AESI（ISB の判定）	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある TEAE	0	4 (7.4)	5 (8.9)	6 (11.1)	4 (7.3)	5 (8.9)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)
二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った TEAE	0	0	0	0	0	0
治療下で発現した重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治療下で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
1 件以上の有害事象（TEAE であるかは問わない）を発現した被験者 [n (%)]						
有害事象	7 (12.1)	11 (20.4)	14 (25.0)	12 (22.2)	10 (18.2)	16 (28.6)
治験薬と関連のある有害事象	0	5 (9.3)	5 (8.9)	6 (11.1)	4 (7.3)	5 (8.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連のある死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

AESI：特に注目すべき有害事象、ISB：独立安全性委員会、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、TEAE：治療下で発現した有害事象
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 12-2 改変

2.2.2.4.3.1 各有害事象の発現頻度

TEAE

いずれかの治験薬の用量で 2 例以上に発現した TEAE を表 2.2-25 に要約した。疲労以外の TEAE に、ダリドレキサントの用量との明らかな関連性は認められなかった。

発現頻度の高かった有害事象は、疲労、歩行障害、頭痛（各 5 例）であった。

疲労はダリドレキサント 50 mg の用量で最も発現頻度が高く（4 例、7.1%）、このうち 3 例は 50 mg のみで発現し、1 例（投与順序：10-P-50-25-5）は 50 mg 及び 10 mg の投与後及びプラセボ投与後の非治療下期間で発現した。このほか、プラセボで 1 例の被験者に疲労が発現した。疲労の有害事象はすべて軽度又は中等度であり、2 例は治験担当医師により AESI と評価されたが、ISB の判定ではいずれも AESI 非該当となった。

歩行障害又は頭痛の TEAE のほとんどは 1 つの投与期のみで発現し、複数の投与期で発現したのは 2 例であった（歩行障害 1 例：ダリドレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与期、頭痛 1 例：run-in 期及びプラセボ及びダリドレキサント 50 mg の投与期）。

このほかの TEAE として、浮動性めまいが 1 例（ダリドレキサント 10 mg の投与期）で、浮動性めまい及び傾眠が 1 例（ダリドレキサント 5 mg の投与期）で認められた。

表 2.2-25. TEAE（いずれかの治験薬投与で 2 例以上発現したもの）（AC-078A202 試験、Safety set）

	run-in 期	二重盲検期	ダリドレキサント			
	プラセボ	プラセボ	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	N = 58	N = 54	N = 56	N = 54	N = 55	N = 56
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	6 (10.3)	8 (14.8)	13 (23.2)	12 (22.2)	10 (18.2)	16 (28.6)
疲労	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	4 (7.1)
上咽頭炎	0	0	0	1 (1.9)	0	2 (3.6)
歩行障害	1 (1.7)	0	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.8)
頭痛	2 (3.4)	1 (1.9)	2 (3.6)	0	1 (1.8)	1 (1.8)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、TEAE：治療下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 19.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 12-3 改変

治療下以外で発現した有害事象

治療下以外で発現した有害事象は、run-in 期以前、二重盲検期の各投与期の最終投与 5 日後から次の投与期まで、又は二重盲検期の最終投与 5 日後から当該期終了までの期間に発現した有害事象とした。このうち、run-in 期の開始以降に発現した有害事象を、TEAE と合わせて表 2.2-26 に要約した。本表の結果は、TEAE のみの結果とおおむね類似していた。

治療下以外で発現した有害事象は 4 例で報告され、1 例（投与順序：10-P-50-25-5）で片頭痛（run-in 期）、疲労（プラセボの投与期）、浮動性めまい、転倒及び挫傷（ダリドレキサント 5 mg の投与期）が発現し、この被験者においては片頭痛（ダリドレキサント 50 mg の投与期）及び疲労（ダリドレキサント 10 mg 及び 50 mg の投与期）の TEAE も発現した。また、2 例で上咽頭炎（プラセボ及びダリドレキサント 5 mg の投与期）及び 1 例で背部痛（プラセボの投与期）が発現した。

表 2.2-26. TEAE 及び治療下以外で発現した有害事象（いずれかの治験薬投与で 2 例以上発現したもの）（AC-078A202 試験、Safety set）

	run-in 期	二重盲検期	ダリドレキサント			
	プラセボ	プラセボ	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	N = 58	N = 54	N = 56	N = 54	N = 55	N = 56
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	7 (12.1)	11 (20.4)	14 (25.0)	12 (22.2)	10 (18.2)	16 (28.6)
疲労	0	2 (3.7)	0	1 (1.9)	0	4 (7.1)
上咽頭炎	0	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.9)	0	2 (3.6)
歩行障害	1 (1.7)	0	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.8)
頭痛	2 (3.4)	1 (1.9)	2 (3.6)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
背部痛	0	2 (3.7)	0	0	1 (1.8)	0
浮動性めまい	0	0	2 (3.6)	1 (1.9)	0	0

N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、TEAE：治療下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 19.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 12-4 改変

EOT から 30 日後までの期間に発現した有害事象は 2 例で報告された（上咽頭炎 1 例、副鼻腔炎 1 例）。

2.2.2.4.3.2 有害事象の重症度

報告された TEAE の多くは軽度であり、残りは中等度で、重度の TEAE の報告はなかった。TEAE と治療下以外で発現した有害事象を組み合わせた結果についても、重症度の割合は TEAE のみの結果と類似しており、重度の有害事象の報告はなかった。

2.2.2.4.3.3 治験薬との因果関係

治験担当医師により治験薬との因果関係ありとみなされた TEAE の発現頻度は、ダリドレキサントの各用量で 7.3～11.1%、プラセボで 7.4%であった。治験薬との因果関係ありと判断された TEAE で最も多かったのは、疲労（1 例：プラセボの投与期、2 例：ダリドレキサント 50 mg の

投与期、1 例：ダリドレキサント 10 mg 及び 50 mg の投与期）及び歩行障害（各 1 例：ダリドレキサント 5 mg 及び 25 mg の投与期、1 例：ダリドレキサント 5 mg 及び 10 mg の投与期）であった。浮動性めまい及び傾眠の TEAE はすべて、治験薬との因果関係ありと報告された。

疲労以外の有害事象に、ダリドレキサント用量との明らかな関連性は認められなかった。

TEAE と治療下以外で発現した有害事象を組み合わせた結果と TEAE のみの結果において、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はおおむね類似していた。

2.2.2.4.3.4 特に注目すべき有害事象（AESI）

治験担当医師の評価による AESI（日中の過剰な眠気及びカタプレキシーを含むナルコレプシー様症状、睡眠時異常行動及び自殺念慮又は自殺行動）は 2 例で認められた［1 例：疲労（TEAE、プラセボの投与期）、1 例：疲労（TEAE、ダリドレキサント 10 mg 及び 50 mg の投与期）及び疲労（治療下以外で発現した有害事象、プラセボの投与期）］（表 2.2-27）。いずれも重度又は重篤な有害事象ではなく、治験薬投与の中断又は中止はなかった。

治験担当医師の評価及び治験依頼者の中央モニタリング計画に基づき対象となった計 26 件（12 例）の有害事象が ISB の判定を受けたが、いずれの有害事象も AESI と判定されなかった。

表 2.2-27. 治験担当医師の評価による AESI（治療下及び治療下以外で発現したもの）（AC-078A202 試験、Safety set）

器官別大分類 基本語	run-in 期 プラセボ N = 58 n (%)	二重盲検期 プラセボ N = 54 n (%)	ダリドレキサント 5 mg N = 56 n (%)	 10 mg N = 54 n (%)	 25 mg N = 55 n (%)	 50 mg N = 56 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	0	2 (3.7)	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (3.7)	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
疲労	0	2 (3.7)	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)

AESI：特に注目すべき有害事象、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
基本語は MedDRA version 19.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 12-5 改変

2.2.2.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

2.2.2.4.4.1 死亡

本試験期間中に死亡例及び死亡に至った有害事象はなかった。

2.2.2.4.4.2 重篤な有害事象

本試験の治療下及び治療下以外の期間、又は 30 日間の安全性フォローアップ期間のいずれの期間においても、Safety set に重篤な有害事象の発現は認められなかった。

2.2.2.4.4.3 治験薬投与の中止に至った有害事象

二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った有害事象はなかった。

二重盲検期に発現し、治験薬投与の中止に至った有害事象は 3 例で認められ、ALT 増加が 1 例（ダリドレキサント 25 mg の投与期、二重盲検期の第 2 期）、妄想性障害（詳細不明）及び心室性期外収縮が各 1 例（ダリドレキサント 50 mg の投与期、二重盲検期の第 1 期）で認められた（表 2.2-28）。

このほか 1 例で run-in 期のプラセボ投与中に血中甲状腺刺激ホルモン増加が認められ、その後の二重盲検期第 1 期の Day 2 で治験薬（ダリドレキサント 5 mg）の投与中止となった。

表 2.2-28. 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象（AC-078A202 試験、Safety set）

	run-in 期	二重盲検期	ダリドレキサント			
	プラセボ	プラセボ	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	N = 58	N = 54	N = 56	N = 54	N = 55	N = 56
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)
妄想性障害（詳細不明）	0	0	0	0	0	1 (1.8)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
基本語は MedDRA version 19.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 12-6 改変

2.2.2.4.5 臨床検査

2.2.2.4.5.1 臨床検査値及びベースラインからの変化量

二重盲検期の血液学的検査値及び血液生化学的検査値（平均値及び中央値）並びに各投与期のベースライン（PSG 測定 1 夜目夜の値）から PSG 測定 2 夜目翌朝の値までの変化量に注目すべき所見はなく、これらの値はダリドレキサントの各用量及びプラセボとの間で類似していた。

本試験期間における血液学的検査値及び血液生化学的検査値（平均値及び中央値）及びベースライン（二重盲検期における治験薬の初回投与前の値）から最終測定値までの変化量についても同様であり、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.2.2.4.5.2 臨床検査値異常

二重盲検期に認められたすべての顕著な血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常を、表 2.2-29 及び表 2.2-30 にそれぞれ示した。顕著な臨床検査値異常は二重盲検期の各治験薬投与期の間でおおむね類似しており、ダリドレキサントの各用量と検査値異常の明らかな関連性は認められなかった。

顕著な臨床検査値異常で最も多かったのは「好酸球数／白血球数 ＞5%」で 14 例が認められたが（ダリドレキサントの各用量：7.1～15.7%、プラセボ：12.5%）、明らかな用量反応性は認められなかった。発現時期はさまざまで、10 例においてスクリーニング期、run-in 期、又は二重盲検期のプラセボ投与期で発現し、ダリドレキサントの投与期で発現したのは 4 例のみであった。この 4 例に顕著な肝機能値異常はなく、過敏反応を示す有害事象も認められなかった。

また、好酸球割合の増加は認められたものの、好酸球濃度（10^9/L）に関わる顕著な異常は認められなかった。

肝機能パラメータの異常として、計 3 例で総ビリルビン（TBIL）＞1.5 × ULN（2 例）又はアルカリフォスファターゼ（ALP）＞1.5 × ULN（1 例）が認められた。TBIL＞1.5 × ULN（一部の投与期）が認められた 2 例に、臨床検査値と関連する有害事象の発現はなかった。ALP＞1.5 × ULN が認められた 1 例［投与順序：5-25-P-50-10、ダリドレキサント 25 mg の投与期に ALP＞1.5 × ULN（1.519）（同投与期のベースライン：ALP＞1 and ≤ 1.5 × ULN）］は、ALT 増加の有害事象により治験薬投与中止となった（ALT：2.2 × ULN、AST：1.4 × ULN、ビリルビン：正常値）。

表 2.2-29. 顕著な血液学的検査値異常（AC-078A202 試験、Safety set）

顕著な検査値異常	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	N = 54	N = 56	N = 54	N = 55	N = 56
	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)
好中球数 (10^9/L)					
< 1.5	0 / 52	2 / 55 (3.6)	1 / 53 (1.9)	0 / 53	1 / 55 (1.8)
< 1.0	0 / 53	0 / 55	0 / 53	0 / 53	0 / 55
好酸球 (%)					
> 5%	6/48 (12.5)	7/50 (14.0)	3/42 (7.1)	6/48 (12.5)	8/51 (15.7)
リンパ球数 (10^9/L)					
< 0.8	0 / 52	0 / 55	0 / 53	0 / 53	0 / 55
< 0.5	0 / 53	0 / 55	0 / 53	0 / 53	0 / 55
> 4.0	0 / 52	0 / 54	1 / 53 (1.9)	0 / 51	0 / 54
> 20.0	0 / 52	0 / 54	0 / 53	0 / 52	1 / 55 (1.8)

顕著な異常値が認められなかったパラメータは未記載とする：ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球数、好酸球数（10^9/L）、プロトロンビン（国際標準比）及び網状赤血球
N：母集団内の被験者数、n：少なくとも 1 件の顕著な異常が認められた被験者数、Nn：臨床検査値異常のリスクがあり、欠損値のない被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 12-7 改変

表 2.2-30. 顕著な血液生化学的検査値異常（AC-078A202 試験、Safety set）

顕著な検査値異常	プラセボ	ダリドレキサント			
		5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
	N = 54	N = 56	N = 54	N = 55	N = 56
	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)	n / Nn (%)
クレアチンキナーゼ (µg/L)					
> 5 × ULN	0 / 54	0 / 55	0 / 54	1 / 55 (1.8)	0 / 55
> 10 × ULN	0 / 54	0 / 55	0 / 54	0 / 55	0 / 55
グルコース (mmol/L)					
< 3	0 / 54	0 / 55	0 / 54	0 / 55	0 / 55
< 2.2	0 / 54	0 / 55	0 / 54	0 / 55	0 / 55
> 8.9	1 / 53 (1.9)	1 / 52 (1.9)	0 / 54	1 / 54 (1.9)	1 / 55 (1.8)
> 13.9	0 / 54	0 / 54	0 / 54	0 / 55	0 / 55
甲状腺刺激ホルモン (mIU/L)					
< 0.28	2 / 51 (3.9)	3 / 54 (5.6)	1 / 53 (1.9)	0 / 53	2 / 53 (3.8)
> 6.6	1 / 51 (2.0)	0 / 54	2 / 53 (3.8)	0 / 52	1 / 52 (1.9)
総 T4 (nmol/L)					
< 45	0 / 52	0 / 55	0 / 54	0 / 54	0 / 55
> 160	0 / 52	0 / 55	1 / 54 (1.9)	0 / 53	1 / 54 (1.9)

顕著な異常値が認められなかったパラメータは未記載とする：ALT、AST、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン、クレアチニン、アルブミン、カルシウム、カリウム、ナトリウム、クロール、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、血中尿素窒素、尿酸、遊離 T3、総 T3 及び遊離 T4
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、N：母集団内の被験者数、n：少なくとも 1 件の顕著な異常が認められた被験者数、Nn：臨床検査値異常のリスクがあり、欠損値のない被験者数、T3：トリヨードチロニン、T4：チロキシン、ULN：基準値上限
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 12-8 改変

2.2.2.4.6 バイタルサイン、身体所見、その他の安全性に関わる所見

バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数及び体温）のベースラインから各投与期の Day 1/2 までの変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、ダリドレキサントの各用量とプラセボで同程度であり、ダリドレキサント用量との明らかな関連性も認められなかった。TEAE として高血圧（ダリドレキサント 5 mg、10 mg 及び 25 mg で各 1 例）、血圧上昇（ダリドレキサント 10 mg で 1 例）、収縮期血圧上昇（ダリドレキサント 5 mg で 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

体重のベースラインから二重盲検期終了までの変化量（平均値及び中央値）は小さかった（0.2 kg 以下）。

報告された個々の異常な身体所見はほとんどがスクリーニング期から認められたもので、治験薬投与の影響は認められなかった。

2.2.2.4.7 心電図（ECG）

ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF 及び RR 間隔）のベースラインから二重盲検期の最終測定値までの変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、ダリドレキサントの各用量とプラセボでおおむね同程度であり、ダリドレキサント用量との明らかな関連性も認められなかった。

二重盲検期における顕著な ECG 異常はすべての用量で認められ、異常が見られた被験者の割合はダリドレキサントの各用量とプラセボでおおむね類似しており、ダリドレキサント用量との明らかな関連性は認められなかった。最も多かった顕著な ECG 異常は、心拍数のベースラインからの減少（最大減少量が 10< ～20 bpm）で、すべての用量で認められた（ダリドレキサントの各用量：1.8～11.1%、プラセボ：7.4%）。最低心拍数 <50 bpm がダリドレキサントの用量のみで認められたが（1.8～5.6%）、ダリドレキサント用量との明らかな関連性は認められなかった。

QTcB 及び QTcF の延長（450< ～480 ms）が 9 例で認められた（QTcB の延長 8 例、QTcF の延長 4 例）。これらの延長はプラセボを含めたすべての用量で確認され、ダリドレキサント用量との明らかな関連性は認められなかった［QTcB（ダリドレキサントの各用量：1.8～5.4%、プラセボ：5.6%）、QTcF（ダリドレキサントの各用量：1.8～3.7%、プラセボ：1.9%）］。

ECG の定性的所見で注目すべきものはなく、ダリドレキサント用量との明らかな関連性は認められなかった。心室性期外収縮により、1 例が治験薬の投与中止に至った。

2.2.2.4.8 その他の注目すべき安全性パラメータ

2.2.2.4.8.1 数字符号置換検査（DSST）

DSST スコア（平均値及び中央値）は、プラセボを含めたすべての用量においてベースラインより Day 1/2 で高く（改善を表す）、変化量はすべての用量で同程度であった。DSST スコアのベースラインの平均値は、ダリドレキサントの各用量：57.35～58.38、プラセボ：57.84 であり、ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量は、ダリドレキサントの各用量：12.18～13.04、プラセボ：13.57 であった。DSST スコアのベースライン及びベースラインから Day 1/2 までの平均変化量に、男女間での違いは認められなかった。

2.2.2.4.8.2 カロリンスカ眠気尺度（KSS）

KSS スコア（平均値及び中央値）は、プラセボを含めたすべての用量においてベースラインより Day 1/2 で低い（改善を表す）又は同程度であった。KSS スコアのベースラインの平均値は、ダリドレキサントの各用量：5.1～5.2、プラセボ：5.1 であり、ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量は、ダリドレキサントの各用量：–0.5～–0.8、プラセボ：0.7 であった。KSS スコアのベースラインの平均値及びベースラインから Day 1/2 までの平均変化量に、男女間での違いは認められなかった。

2.2.2.4.8.3 シーハン機能障害評価尺度（SDS）

SDS スコア（平均値及び中央値）は、プラセボを含めたすべての用量においてベースラインより Day 1/2 で低く（改善を表す）、変化量はすべての用量で同程度であった。SDS スコアのベースラインの平均値は、ダリドレキサントの各用量：10.7～11.0、プラセボ：10.7 であり、ベースラインから Day 1/2 までの平均変化量は、ダリドレキサントの各用量：–2.5～–2.9、プラセボ：–2.7 であった。SDS スコアのベースラインの平均値及びベースラインから Day 1/2 までの平均変化量に、男女間での違いは認められなかった。

2.2.2.4.8.4 神経学的検査

神経学的検査（歩行評価、つぎ足歩行検査、ロンベルグ試験から成る）を各 PSG 測定翌朝の起床時刻の約 1 時間後に行い、翌朝の持ち越し効果及び過剰な眠気（治験担当医師の評価）を確認した。検査は被験者が安全に外出することが可能と判断されるまで、約 30 分ごと繰り返し行った。

起床時刻の約 1 時間後における過剰な眠気は 6 例で認められたが［女性 1 例（ダリドレキサント 5 mg の投与期の PSG 測定 1 夜目及び 2 夜目の翌朝、並びにダリドレキサント 10 mg の投与期の PSG 測定 1 夜目翌朝）、その他の 5 例（それぞれ 1 件）］、ダリドレキサント用量との明らかな関連性は認められなかった（表 2.2-31）。

また、男性の被験者は 6 例中 1 例のみであったが、本試験の人口統計学的特性（女性の被験者が 67.2%）を考慮し、男女間での偏りはないと推定した。

表 2.2-31. 起床時刻 1 時間後における過剰な眠気（治験担当医師の評価）（AC-078A202 試験、Safety set）

過剰な眠気	run-in 期プラセボ N = 58 n (%)	プラセボ N = 54 n (%)	ダリドレキサント 5 mg N = 56 n (%)	ダリドレキサント 10 mg N = 54 n (%)	ダリドレキサント 25 mg N = 55 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 56 n (%)
PSG 測定 1 夜目の翌朝	0	0	3 (5.4)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.8)
PSG 測定 2 夜目の翌朝	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	0

N：母集団内の被験者数、n：イベントを経験した被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ
出典：モジュール 5.3.5.1.6 Table 12-10 改変

最後の治験薬投与（夜間の投与）から翌朝に被験者が安全に外出することが可能と判断されるまでの時間（平均値及び中央値）は、PSG 測定 1 夜目及び 2 夜目の翌朝及びすべての用量の間でおおむね同程度であり［二重盲検期の PSG 測定 1 夜目翌朝における平均値：583.1～586.2 分（ダリドレキサントの各用量）、585.4 分（プラセボ）］、男女間での明らかな違いも認められなかった。

2.2.2.4.8.5 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

二重盲検期における自殺念慮、自殺行動又は自殺意志のない自傷行動の報告はなく、自殺念慮又は自殺行動のベースラインからの悪化も確認されなかった。

2.2.2.4.9 治験薬の曝露–安全性解析

DSST、KSS 及び SDS の各スコア及び朝の Sleepiness（「今朝の気分」の VAS スコア）のベースラインから各来院時までの変化量と、朝のダリドレキサントの血漿中濃度を比較評価したところ、これらの間に明確な相関は認められなかった。

2.2.3 結論

AC-078A202 試験では、WASO（主要評価項目）及び LPS（副次評価項目）の減少において統計学的に有意なダリドレキサントの用量反応関係が認められた。ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg で、Day 1/2 における WASO 及び LPS がベースラインと比べ統計学的に有意に減少した。他の有効性評価項目の結果も、この主要評価項目及び副次評価項目の所見を支持するものであった。

評価したすべての用量においてダリドレキサントの良好な忍容性が示された。ダリドレキサント 50 mg の投与下で疲労の発現頻度（被験者全体の 7.1%）が比較的高かった点を除き、ダリドレキサントの投与における用量依存的な有害事象の発現は認められなかった。また、ダリドレキサントの投与に関連する翌日の過剰な眠気の増加は確認されなかった。

2.2.4 被験者の叙述

2.2.4.1 死亡

該当しない。

2.2.4.2 重篤な有害事象

被験者 [redacted]
試験番号： AC-078A202
被験者ID： [redacted]
国名： 米国
スクリーニング時の年齢（歳）：8[redacted]歳
性別： 女性
人種／民族： 白人／非ヒスパニック系、非ラテン系
投与群： 無作為割付けせず
主な事象（PT；事象の種類）： 小腸閉塞／小腸閉塞；重篤な有害事象

被験者は 19[redacted] 年に不眠障害と診断された 8[redacted] 歳の白人女性で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニ

ングに組み入れられた。本被験者は、両側バニオン修復、左右の肩腱板修復及び右手首関節骨折手術を受けていた。スクリーニング時に継続中の医学的状態は関節炎があった。スクリーニング時の併用薬は、multivitamin、calcium 及び fish oil であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、スクリーニング期間中に被験者が自宅で昼食を摂ろうとしていたときに腹痛、嘔吐及び浮動性めまいが発現した。同日、被験者は入院した。CT スキャンにより、重度の小腸閉塞（PT：小腸閉塞）が明らかとなった。被験者はカリウムの静脈内投与と静脈内輸液による治療を受け、経鼻胃管を挿入して経口摂取が制限された（絶飲食）。入院期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、呼吸困難が発現し、胸部 X 線により中等度の肺炎が明らかとなった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に小腸閉塞は後遺症なく回復し、被験者は退院した。肺炎に対してはアモキシシリン水和物/clavulanate が投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に後遺症なく回復した。治験責任医師により小腸閉塞及び肺炎は治験薬と関連なしと判断された。本被験者はスクリーニング脱落となった。

2.3 ID-078A206 試験（モジュール 5.3.5.1.7）

2.3.1 試験方法

治験の標題	日本人不眠障害患者を対象としたダリドレキサントの有効性と安全性を評価する睡眠ポリグラフ使用、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 治療期 4 投与群クロスオーバー試験		
実施国	1 ヵ国 27 施設：日本		
治験期間	2019 年 4 月 26 日～2020 年 6 月 30 日	臨床試験の相	2
目的	(1) 主目的 • 不眠障害患者を対象に、各治療期の最初の 2 夜に睡眠ポリグラフ（PSG）で評価した中途覚醒時間（WASO）に対するダリドレキサントの用量反応を評価する。 (2) 副次目的 • 不眠障害患者を対象に、各治療期の最初の 2 夜に PSG で評価した持続入眠潜時（LPS）に対するダリドレキサントの用量反応を評価する。 • 不眠障害患者を対象に、睡眠日誌で評価した主観的中途覚醒時間（sWASO）、主観的入眠潜時（sLSO）に対するダリドレキサントの用量反応を評価する。 (3) その他の目的 • 不眠障害患者を対象に、客観的あるいは主観的評価項目（投与翌日のパフォーマンスを含む）に対するダリドレキサントの用量反応を評価する。 • 不眠障害患者を対象にダリドレキサントの薬物動態プロファイルを評価する。 (4) 安全性に関する目的 • 不眠障害患者を対象に、ダリドレキサントの安全性及び忍容性について評価する。		
試験デザイン	本試験は、不眠障害患者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 治療期 4 投与群クロスオーバー、PSG 使用、用量反応第 2 相試験であった（図 2.3-1）。 • 二重盲検期（前期）は、4 治療期、4 治療群クロスオーバー試験であった。 • 二重盲検期（後期）は、並行群間による 12 日間の自宅での投与であった。 47 例の被験者は、4 つの治療期の Williams ラテン方格法による 4 つの順番での投与に 1:1:1:1 の割合で無作為に割付けられた。 二重盲検期（後期）では、被験者は、二重盲検期（前期）における		

	第 4 治療期の投与量を継続して投与された。 4 つの試験治療は、ダリドレキサント 10 mg、25 mg 及び 50 mg、並びにプラセボの経口投与であった。
方法	本試験はスクリーニング期、導入期、二重盲検期（前期）、二重盲検期（後期）及び安全性フォローアップ期で構成された（図 2.3-1）。 スクリーニング期：Day –28～Day –15 導入期：Day –14～Day –1 二重盲検期（前期）：二重盲検期（前期）は 4 つの治療期から成り、二重盲検期（前期）の第 1 治療期の 2 夜、各夜 1 回治験薬を投与及び 2 夜連続の終夜 PSG を実施した（Visit 3）。Visit 4～6 は、Visit 3 と同様に実施した。各治療期の間には 5～12 日間のウォッシュアウト期間を設けた（図 2.3-1）。 二重盲検期（後期）：二重盲検期（前期）の第 4 治療期の投与量を、第 4 治療期（Visit 6）の 2 回目の投与日の翌日から 12 日間（＋2 日）連続して投与した。二重盲検期（後期）の最終投与日の翌日を投与終了（EOT）とした。 安全性フォローアップ期：EOT 後から少なくとも 30 日間とした。電話等による最初のフォローアップを EOT から 5 日（+7 日）後に実施し、治験薬最終投与後の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を収集した。電話等による 2 回目のフォローアップは EOT から 30 日（+7 日）後に実施し、この時点までに発現した有害事象に関する情報を収集した。
被験者数	事前に定めた用量反応モデルとして、線形モデル 1 種類及び最大作用（E_{max}）モデル 3 種類を用いて検出力を 80%（両側 5%）とした場合の必要な各投与群における被験者数は 37 例であった。4 投与群の試験であることを考慮し Per protocol set（PPS）として 40 例が必要と考えた。なお、WASO の最大平均短縮幅がプラセボ投与より 25 分、被験者間標準偏差は 40 分とし、被験者内相関係数は 0（なおかつ負ではない）と仮定した。一方、本試験はクロスオーバー試験のため保守的に見積もった。
選択基準 （カッコ内の Visit 1、Visit 2 及び Visit 3 は当該基準を評価する来院を示す）	日本人非高齢不眠障害患者を対象とした本試験を実施した。 本試験への組み入れには、次のすべての選択基準を満たす必要があった。 (1) 治験の手順を開始する前に同意説明文書に署名をした患者（未成年者の場合には、本人に加えて代諾者からの文書による同意が得られた患者）（Visit 1） (2) 年齢 16 歳以上 65 歳未満の日本人、性別不問（Visit 1） (3) 体格指数（BMI）：18.5 ≤ BMI< 32.0（Visit 1）

	(4) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版に基づく不眠障害（Visit 1） (5) Visit 1 前の 3 ヵ月間以上かつ週 3 夜以上に以下のすべての自己報告歴がある患者 (a) 入眠までの時間が 30 分以上 (b) 睡眠中の覚醒時間が 30 分以上 (c) 総睡眠時間（TST）が 6.5 時間以下 (6) 不眠重症度指数（ISI）スコアが 15 以上の患者（Visit 1） (7) Visit 1 から Visit 2 の間に自宅で 7 夜連続記入した睡眠日誌で、以下の睡眠パラメータが 3 夜以上該当する患者（Visit 2 で確認） (a) 入眠までの時間が 30 分以上 (b) 睡眠中の覚醒時間が 30 分以上 (c) TST が 6.5 時間以下 (8) Visit 1 から Visit 2 の間に自宅で記入した睡眠日誌で報告された普段の就床時刻が 21:30～00:30 の患者（Visit 2 で確認） (9) Visit 1 から Visit 2 の間に自宅で記入した睡眠日誌で報告された普段の就床時間が 6 時間から 9 時間の患者（Visit 2 で確認） (10)2 回の終夜 PSG 測定で睡眠パラメータが以下に合致する患者（Visit 2） (a) 平均 LPS が 20 分以上（2 夜のいずれも 15 分未満ではないこと） (b) 平均 WASO が 30 分以上（2 夜のいずれも 20 分未満でないこと） (c) 平均 TST が 420 分未満 (11)患者が妊娠可能な女性である場合、次の条件を満たすこと (a) 血清妊娠検査が陰性であること（Visit 1） (b) 尿妊娠検査が陰性であること（Visit 3） (c) 投与終了後 30 日までの妊娠検査に同意すること (d) スクリーニング期から少なくとも投与終了の 30 日後まで、定められた避妊法による避妊に同意すること
除外基準 （カッコ内の Visit 1、Visit 2 及び Visit 3 は当該基準を評価する来院を示す）	被験者は次の除外基準のいずれにも抵触しないこととした。 (1) 不眠障害以外の睡眠障害が現在認められる患者（睡眠時無呼吸症候群等）、又は関連する呼吸障害、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、レム睡眠行動障害、又はナルコレプシーの既往歴がある患者（Visit 1） (2) 自己報告による普段の昼寝時間が 1 日 1 時間以上、かつ週 3 日以上の患者（Visit 1） (3) カフェイン摂取量が 1 日 600 mg 以上の患者（Visit 1）

	(4) スクリーニング来院前 2 週間以内の夜間勤務、又は治験期間中に夜間勤務の予定がある患者（Visit 1） (5) スクリーニング来院前 1 週間以内に 3 つ以上のタイムゾーンをまたいで旅行した患者又は治験中に 3 つ以上のタイムゾーンをまたいで旅行する予定がある患者（Visit 1） (6) 妊娠している患者又は妊娠の予定のある患者、あるいは授乳中の患者（Visit 1、Visit 3） (7) 血液学的検査又は血液生化学検査の結果が基準値から臨床的に問題となる程度に逸脱していると治験責任（分担）医師が判断した患者（Visit 1、Visit 2） (8) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 3 倍超及び／又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ジルベール症候群の既往歴を除く）の患者（Visit 1、Visit 2） (9) Visit 1 前 1 ヵ月以内に不安定な医学的状態、重大な医学的障害又は急性疾患があり、患者の安全性又は治験の評価に影響を及ぼすと治験責任（分担）医師が判断した患者（Visit 1） (10)収縮期血圧が 150 mmHg 超かつ拡張期血圧が 90 mmHg 超の患者（Visit 1、Visit 2） (11)安静時脈拍数が 50 拍／分未満又は 100 拍／分以上の患者（Visit 1、Visit 2） (12)補正した QT 間隔（QTc）に関連する以下のいずれかの状態に該当する患者（Visit 1、Visit 2） (a) QT 間隔延長（QTc > 450 ms）: 1 回目の心電図（ECG）で QTc が> 450 ms の場合、30 分以上経過後、同日中に 2 回目の ECG を測定する。2 回目の ECG が> 450 ms の場合は、当該被験者を不適格とする (b) トルサード ド ポアントのリスク因子となる既往歴がある患者（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴など） (13)自殺傾向に関連する以下の状態のいずれかに該当する患者 (a) 計画の有無を問わず、スクリーニング時に意図的な自殺念慮がある［コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）のベースライン版の自殺念慮の項の質問 4 又は 5 で「はい」と回答］（Visit 1、Visit 2） (b) 自殺企図の既往歴（Visit 1） (14)精神疾患、投薬レジメン不遵守の既往歴、又は治験の要件を遵守する意思がないなど、服薬遵守、治験の実施又は結果の解釈に影

	響を及ぼす可能性がある既知の要因又は疾患がある患者（Visit 1） (15)Visit 1 前 1 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 (16)治験薬と同じクラスの薬剤又は治験薬製剤の添加物に対する過敏症又は禁忌を有する患者（Visit 1） (17)一般薬及び漢方薬を含む禁止されている中枢神経作用薬を Visit 1 から遡って各薬剤の半減期の 5 倍（ただし少なくとも 2 週間以上）前から治験薬の最終投与 24 時間後までに使用した患者 (18)Visit 3 前 1 ヵ月以内から新たに認知行動療法を開始する予定あるいは開始した患者 (19)中程度～強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤又は誘導剤を Visit 1 の 1 週間前から治験薬の最終投与 24 時間後までに使用した患者 (20)Visit 1 の 1 週間前から治験薬の最終投与 24 時間後までにグレープフルーツ及び／又はセビリアオレンジ（これらを搾ったジュースを含む）を摂取した患者 (21)スクリーニング来院前 2 年以内のアルコール又は薬物の乱用あるいは依存の診断があった患者、若しくは少なくとも 3 日以上連続でアルコール摂取を控えることができない患者（Visit 1） (22)尿薬物検査（ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール系薬剤、カンナビノイド、アヘン剤、アンフェタミン、メチレンジオキシメタンフェタミン又はコカイン）陽性又は呼気検査でアルコールが陽性の患者（Visit 1、Visit 2） (23)多量の喫煙（1 日 10 本以上）及び／又は喫煙を夜間に 14 時間以上やめることができない患者（Visit 1） (24)PSG スクリーニング初日夜に、米国睡眠医学会（AASM）の基準による無呼吸／低呼吸指数が 1 時間に 15 回以上ある患者（Visit 2） (25)PSG スクリーニング初日夜に、無呼吸又は低呼吸事象（AASM 基準による）が認められ、パルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度が 80%未満の患者（Visit 2） (26)PSG スクリーニング初日夜の覚醒を伴う周期性四肢運動指数が 1 時間に 15 回以上の患者（Visit 2） (27)その他、治験担当医師又は治験責任医師が不適格と判断した患者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	被験薬：ダリドレキサント ダリドレキサント 10 mg 錠、二重盲検期に 1 日 1 回 1 錠、就寝前経口投与

	ダリドレキサント 25 mg 錠、二重盲検期に 1 日 1 回 1 錠、就寝前経口投与 ダリドレキサント 50 mg 錠、二重盲検期に 1 日 1 回 1 錠、就寝前経口投与
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	ダリドレキサント プラセボ錠、導入期に 1 日 1 回 1 錠、就寝前経口投与 ダリドレキサント プラセボ錠、二重盲検期に、1 日 1 回 1 錠、就寝前経口投与
評価基準	有効性： (1) 主要有効性評価項目 • PSG で測定した WASO のベースラインから 1 日目及び 2 日目（Day 1/2）までの変化［各評価時期（Visit 3、Visit 4、Visit 5 及び Visit 6）における連続 2 夜の平均値を使用］ (2) 副次有効性評価項目 • PSG で測定した平均 LPS のベースラインから 1 日目及び 2 日目（Day 1/2）までの変化［各評価時期（Visit 3、Visit 4、Visit 5 及び Visit 6）における 2 夜の平均値を使用］ • sWASO のベースラインから EOT までの変化 • sLSO のベースラインから EOT までの変化 (3) その他の有効性評価項目 • 一夜の WASO • TST 及び主観的 TST（sTST） • 睡眠の質［視覚的アナログ尺度（VAS）にて測定］ • 睡眠段階 1（S1）、睡眠段階 2（S2）、徐波睡眠（SWS）及び急速眼球運動（REM）睡眠の各睡眠段階 • S2、SWS 又は REM から S1 又は覚醒までの変化 • 睡眠中の覚醒時間（PSG 測定値） • 覚醒頻度（PSG 測定値及び患者報告） • 睡眠効率［100×（TST／就床時間）］ • 翌日のパフォーマンス（朝の眠気、日中の Alertness、日中の活動能力） 安全性： (1) 安全性評価項目 • 治験薬投与（Visit 3、Visit 4、Visit 5 及び EOT）後 5 日までの TEAE • 治験薬投与中止後 30 日までの重篤な有害事象 • 二重盲検治験薬投与中止に至った有害事象

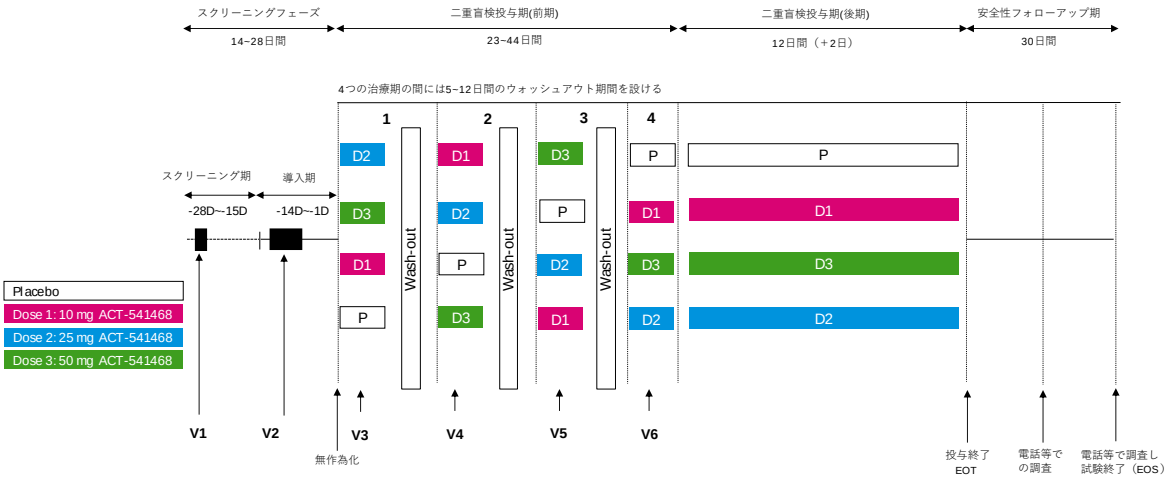
	• 1 回目の投与期間の初回投与後、試験終了（EOS）までに発現又は悪化した特に注目すべき有害事象（AESI） – ナルコレプシー様症状（日中の過剰な眠気、カタプレキシー、幻覚及び睡眠麻痺を含む睡眠時異常行動） – 自殺念慮及び／又は自殺企図なお、AESI は、独立安全性委員会（ISB）により判定を行った。 • ベースライン（Visit 2 の 2 回の終夜 PSG の平均値）から各期間の 1 日目及び 2 日目及び EOT までのバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数及び体温）の変化（各評価時期における 2 回の測定の平均値を使用） • ベースライン（Visit 1）から Visit 6 及び EOT までの体重の変化 • Visit 3 から EOT までに治験薬投与下で発現した ECG 異常 • ベースライン（Visit 2、2 回目の朝）から Visit 3、Visit 4、Visit 5 及び Visit 6 及び EOT までの ECG パラメータの変化 • Visit 1 から EOT までの臨床検査値異常値 • Visit 2（ベースライン）から Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6 及び EOT までの臨床検査変数の変化 • Visit 2（ベースライン）から各投与期間の 1 日目、2 日目及び EOT までの変化（各評価時期における 2 回の測定の平均値を使用）： – 数字符号置換検査（DSST） – シーハン機能障害評価尺度（SDS） – カロリンスカ眠気尺度（日本語版）（KSS-J） • 各投与期間における C-SSRS に従ったもっとも重度の自殺念慮及び自殺企図で有害事象として報告された事象の発現率 薬物動態： (1) 薬物動態評価項目 Visit 3、Visit 4、Visit 5 及び Visit 6 の投与約 9～10 時間後におけるダリドレキサントの血漿中濃度を測定した。また、これらの来院時の 1 回目の朝に過度の眠気が認められた場合に、ダリドレキサントの血漿中濃度を測定した。
症例数の設定根拠	症例数の計算は多重比較モデリング法（MCP-Mod）に基づく[Pinheiro 2006]。計算は、R による DoseFinding package を用いて実施した。 事前に定めた用量反応モデルとして、線形モデル 1 種類及び E_{max} モデル 3 種類［50%効果用量（ED_{50}）= 1.11、3.75 及び 15 mg）を用いてダリドレキサント投与によるベースラインから Day 1/2 までの WASO

	の最大平均短縮幅がプラセボ投与より 25 分（標準偏差＝40 分）大きいと仮定すると、4 投与群の試験であることを考慮し PPS として総症例数約 40 例（1:1:1:1 の割合で割付けられた投与順序当たり被験者 10 例）により、両側有意水準 5%で「用量反応なし」という帰無仮説（対立仮説は「用量反応関係が存在する」）を棄却するための 80～88%の検出力（検出力は、すべての候補モデル全体を平均したときに 84%）が得られる。 全群における WASO の被験者間標準偏差は 40 分以内と予想される。同一被験者内での各用量の評価間では相関係数 0（なおかつ負ではない）と仮定されるため、症例数は保守的である。 WASO の最大平均短縮幅がプラセボより 20 分大きいと仮定すると、症例数として被験者 57 例（脱落なし、検出力 80%）が必要となる。プラセボと比べて 30 分の最大短縮幅について検討する場合、この数は 26 例まで減少する。 本試験は、事前に定めた候補用量反応曲線セットを考慮すると、用量反応シグナルを検出するための検出力を有する。本試験では、ダリドレキサントの個々の用量についてプラセボに対する優越性を示すこと、又は任意の標的用量の推定において一定の精度を提供することを特異的に目的とした検出力設定は行っていない。
統計手法	(1) 解析対象集団 (a) スクリーニング解析対象集団 スクリーニング検査を受け、被験者識別番号を付与されたすべての被験者 (b) 無作為化解析対象集団 治験薬投与に割付けられたすべての被験者 (c) 最大の解析対象集団（FAS） 無作為化解析対象集団のうち少なくとも 1 回治験薬を投与されたすべての被験者 (d) 治験実施計画書に適合した解析対象集団 ベースライン及び各投与期の 1 日目及び 2 日目における 2 回連続の WASO の値を有し、十分に治験実施計画書を遵守して関連する治療効果の評価を行うことができた FAS のすべての被験者 (e) 安全性解析対象集団（SS） 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 (f) 薬物動態解析対象集団 治験薬投与開始後にダリドレキサントの血漿中濃度測定用検

	体を少なくとも 1 回採取した SS のすべての被験者 (2) 方法 本試験はプラセボと比較して臨床的に意味のある WASO の短縮が得られる用量を設定することを目的とした。 (a) 有効性主解析 FAS を対象に実施した。 • 本試験では一般化された混合モデルを含む MCP-Mod [Bretz 2005] [Pinheiro 2006] [Pinheiro 2014]を用いて最小二乗平均を 95%信頼区間（CI）とともに算出した。MCP-Mod は、被験薬とプラセボの有効性を比較・評価する多重比較法と期待レベルの有効性（主要有効性評価項目に基づく）を得られる可能性がもっとも高い用量を更に特定するためのモデリング手順を組み合わせたものである。一般化されたこの方法は、各被験者が異なる用量を投与される本試験デザインに適したものである。各用量における WASO のベースラインからの最小二乗平均変化量に基づいて、単変量用量－反応関係をモデル化した。 • 事前に定めた用量－反応モデルを検討した：線形モデル 1 種類及び E_{max} モデル 3 種類（ED_{50} = 1.11, 3.75, 15 mg）。解析は R による DoseFinding package 及び SAS package を用いて実施した。4 種類の多重対比検定のうち 1 つ以上で補正 p 値が 0.05 未満であった場合に、用量－反応関係が示された。赤池情報量規準に基づいてもっとも適したモデルを標的用量の推定に用いた。標的用量は、プラセボで補正したベースラインからの平均減少量が 15 分以上となる用量と定義した。 • 主要評価項目は、平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、四分位、最小値、最大値及び平均の 95%信頼限界を用いて用量別に要約した。 (b) 副次有効性解析 副次評価項目でも FAS 集団を用いて MCP-Mod に基づいた解析を実施した。 (c) 安全性解析 安全性解析は SS を対象に実施した。投与期中（投与開始から次の投与期の投与直前まで）に認められた所見（有害事象、臨床検査データなど）は、その期に投与した用量に割り当てた。TEAE は、Visit 3、Visit 4、Visit 5 の投与 2 日目、EOT 後 5 日まで及び治験薬の投与中止後 5 日までに発現した有害事象とし、有害事象として割り当てられた用量が適用された。

	• 有害事象：スクリーニングを受けたが SS に含まれなかった被験者で発現した有害事象及び重篤な有害事象を一覧にした。 • TEAE 及び重篤な有害事象が発現した被験者の数と割合を用量別及び以下の要領で作表した。 – 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版に従い、器官別大分類（SOC）及び各 SOC 内の個々の基本語（PT）別かつ最高用量群で発現率が高い順 – 同じ PT でコード化された事象が発現した被験者の頻度別かつ最高用量群での発現率が高い順 • TEAE、AESI 及び重篤な有害事象は、重症度別及び治験薬との因果関係別に作表した。 • 治験薬投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象を要約した。 • スクリーニングと二重盲検下での治験薬初回投与の間に発現した有害事象及び重篤な有害事象を要約した。 • 報告されたすべての有害事象（重篤な有害事象を含む）の一覧を作成した。また、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象について、個別の一覧を作成した。 • 臨床検査変数：血液学的検査及び血液生化学検査について、測定値及びベースラインからの絶対変化量の記述（要約）統計量を用量別に示した。中央検査機関の臨床検査データは、それが予定又は予定外の評価であるかにかかわりなく、すべて考慮に入れた。治験実施施設での臨床検査結果は、一覧には掲げるが安全性解析には含めなかった。顕著な臨床検査値異常は、各臨床検査変数及び用量別に要約し、その発現率と頻度を示した。 • 治験薬投与下で臨床検査値異常がみられた被験者の数と割合を用量別に作表した。 (d) その他の評価項目の解析 その他の評価項目に対する治療効果を評価した。詳細は統計解析計画書に記述した。

図 2.3-1. 試験デザイン（ID-078A206 試験）



ACT-541468：ダリドレキサント
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 9-1

2.3.2 試験の結果

2.3.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

2.3.2.1.1 被験者の内訳

本試験においては、118 人から同意を得た後にスクリーニングを行い、47 例が無作為化され二重盲検期（前期）に治験薬の投与を受けた。また、二重盲検期（前期）の中止例はなく、47 例全例が二重盲検期（後期）に移行し、治験を完了した（表 2.3-1）。

表 2.3-1. 被験者の内訳（ID-078A206 試験）

Randomized treatment sequence (mg)	25-10-50-P[1)] N = 12 n (%)	50-25-P-10[1)] N = 12 n (%)	10-P-25-50[1)] N = 11 n (%)	P-50-10-25[1)] N = 12 n (%)	Total N = 118 n (%)
Subjects screened					118 (100.0)
Subjects treated in the run-in period					99 (83.9)
Subjects completed the run-in period					47 (39.8)
Subjects randomized	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects treated in the 1st double-blind treatment period	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects treated in the 2nd double-blind treatment period	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects treated in the 3rd double-blind treatment period	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects treated in the 4th double-blind treatment period	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects completed the 1st double-blind administration phase	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects treated in the 2nd double-blind administration phase	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects completed the 2nd double-blind administration phase	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects completing the first safety follow-up phone call	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)
Subjects completing the end of study safety follow-up	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	47 (39.8)

1) 二重盲検期における投与順：ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボ
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、P：プラセボ
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 10-1

本試験に無作為化され、二重盲検期において治験薬の投与を受けた 47 例が、無作為化解析対象集団とされ、47 例全例が FAS に含まれた。また、1 例［二重盲検期（後期）の投与量：25 mg］は、併用禁止薬の投与により、PPS から除かれた。したがって PPS には、46 例が含まれた（表 2.3-2）。

また、二重盲検期において治験薬の投与を受けた 47 例が SS となり、全例から少なくとも 1 回のダリドレキサントの血漿中濃度測定用検体の採取があったため、47 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

表 2.3-2. 解析対象集団（ID-078A206 試験）

	SB placebo N = 47 n (%)	ダリドレキサント 10 mg N = 47 n (%)	ダリドレキサント 25 mg N = 47 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 47 n (%)	Placebo N = 47 n (%)	Total N = 47 n (%)
Screened analysis set						118
Randomized analysis set	47 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)
Full analysis set	47 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)	47 (100.0)
Per protocol set	46 (97.9)	46 (97.9)	46 (97.9)	46 (97.9)	46 (97.9)	46 (97.9)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SB：単盲検
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 10-2 改変

2.3.2.1.1.1 人口統計学的特性

FAS に含まれた 47 例の人口統計学的特性を表 2.3-3 に示した。性別は男性 46.8%、女性 53.2%であった。また、年齢の平均値（範囲）は、50.4 歳（26～64 歳）であった。体重の平均値は 61.08 kg であり、BMI の平均値は 22.74 であった。

表 2.3-3. 人口統計学的特性（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	Randomized treatment sequence (mg) 25-10-50-P[1)] N = 12	Randomized treatment sequence (mg) 50-25-P-10[1)] N = 12	Randomized treatment sequence (mg) 10-P-25-50[1)] N = 11	Randomized treatment sequence (mg) P-50-10-25[1)] N = 12	Total N = 47
Gender [n (%)]					
Female	6 (50.0)	8 (66.7)	6 (54.5)	5 (41.7)	25 (53.2)
Male	6 (50.0)	4 (33.3)	5 (45.5)	7 (58.3)	22 (46.8)
Age (years)					
n	12	12	11	12	47
Mean	50.4	49.7	48.1	53.1	50.4
SD	7.18	6.81	10.00	8.13	8.02
Median	53.0	49.0	50.0	54.0	52.0
Q1, Q3	44.0, 56.0	44.5, 54.5	45.0, 56.0	51.0, 58.0	45.0, 56.0
Min, Max	39, 59	39, 62	26, 59	31, 64	26, 64
Age (years) [n (%)]					
< 52.0	5 (41.7)	7 (58.3)	6 (54.5)	4 (33.3)	22 (46.8)
>= 52.0	7 (58.3)	5 (41.7)	5 (45.5)	8 (66.7)	25 (53.2)
Weight (kg)					
n	12	12	11	12	47
Mean	59.48	58.87	61.71	64.32	61.08
SD	9.778	9.082	9.306	9.030	9.257
Median	60.55	58.25	63.00	63.40	62.20
Q1, Q3	50.60, 68.10	52.60, 65.40	54.90, 69.50	58.60, 69.50	53.90, 68.80
Min, Max	43.9, 72.5	46.3, 76.2	45.5, 73.0	48.2, 81.5	43.9, 81.5
Height (cm)					
n	12	12	11	12	47
Mean	162.72	165.40	160.42	165.46	163.56
SD	8.304	5.919	6.938	7.136	7.203
Median	161.25	165.75	162.70	165.00	163.00
Q1, Q3	156.25, 169.15	161.70, 168.50	156.20, 164.50	160.75, 170.55	157.90, 168.50
Min, Max	151.5, 177.3	155.4, 175.8	149.0, 173.0	153.4, 177.3	149.0, 177.3

表 2.3-3. 人口統計学的特性（ID-078A206 試験、Full analysis set ）（続き）

	Randomized treatment sequence (mg) 25-10-50-P N = 12	Randomized treatment sequence (mg) 50-25-P-10 N = 12	Randomized treatment sequence (mg) 10-P-25-50 N = 11	Randomized treatment sequence (mg) P-50-10-25 N = 12	Total N = 47
BMI (kg/m^2)					
n	12	12	11	12	47
Mean	22.36	21.42	23.87	23.42	22.74
SD	2.525	2.018	2.568	2.316	2.477
Median	21.55	21.40	24.40	22.90	22.20
Q1, Q3	20.75, 23.70	19.90, 22.85	21.00, 25.90	21.70, 24.95	20.90, 24.70
Min, Max	19.1, 28.0	18.6, 24.7	20.2, 28.2	20.5, 28.5	18.6, 28.5
BMI (kg/m^2) [n (%)]					
< 25	10 (83.3)	12 (100.0)	7 (63.6)	9 (75.0)	38 (80.9)
25 - 30	2 (16.7)	0	4 (36.4)	3 (25.0)	9 (19.1)
> 30	0	0	0	0	0
ISI (range 0 - 28)					
n	12	12	11	12	47
Mean	19.7	19.2	19.0	19.9	19.4
SD	2.67	3.38	3.03	3.60	3.11
Median	20.5	19.5	18.0	20.0	19.0
Q1, Q3	17.5, 22.0	15.5, 22.5	17.0, 21.0	16.5, 21.5	16.0, 22.0
Min, Max	15, 22	15, 24	16, 26	16, 27	15, 27
ISI [n (%)]					
<= 14	0	0	0	0	0
15 - 21	7 (58.3)	8 (66.7)	10 (90.9)	9 (75.0)	34 (72.3)
>= 22	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (9.1)	3 (25.0)	13 (27.7)
Time since insomnia diagnosis (years)					
n	12	12	11	12	47
Mean	9.85	5.60	5.86	11.29	8.20
SD	12.439	5.712	4.974	6.969	8.250
Median	3.71	3.25	3.08	10.00	5.00
Q1, Q3	2.00, 11.58	2.50, 7.50	2.00, 11.00	6.50, 15.50	3.00, 11.00
Min, Max	0.5, 39.4	0.8, 21.0	1.0, 15.0	3.0, 25.0	0.5, 39.4

1) 二重盲検期における投与順：ダリドレキサント 10 mg、25 mg、50 mg 及びプラセボ
BMI：体格指数、ISI：不眠重症度指数、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、P：プラセボ、Q1：第 1 四半期、Q3：第 3 四半期、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 10-3

2.3.2.1.2 既往症及び合併症

FAS において、スクリーニング時に、関連のある病歴の報告があったのは 3 例（6.4%）であり、腸間膜動脈瘤、胆石症及び副鼻腔炎がそれぞれ 1 例（2.1%）ずつであった。

また、合併症として 1 件以上の報告があったのは 24 例（51.7%）であり、もっとも多かったのは脂質異常症の 7 例（14.9%）、次いで高血圧の 4 例（8.5%）、高脂血症及び頭痛の各 3 例（6.4%）であった。

2.3.2.1.3 前治療及び併用療法

SS において、同意取得前 30 日以内に中止した治療（前治療）として、報告があった症例は 6 例（12.8%）であった。複数の症例で報告があったのは、カルボシステイン及びメシル酸ガレノキサシン水和物の各 2 例（4.3%）であった。

また、併用療法として報告があった症例は 14 例（29.8%）あった。複数の症例から報告があったのは、酸化マグネシウム（3 例、6.4%）、デキストロメトルファン臭化水素酸塩（2 例、4.3%）、ロキソプロフェンナトリウム（2 例、4.3%）、モンテルカストナトリウム（2 例、4.3%）、アセトアミノフェン（2 例、4.3%）、ロスバスタチンカルシウム（2 例、4.3%）及びトラネキサム酸（2 例、4.3%）であった。

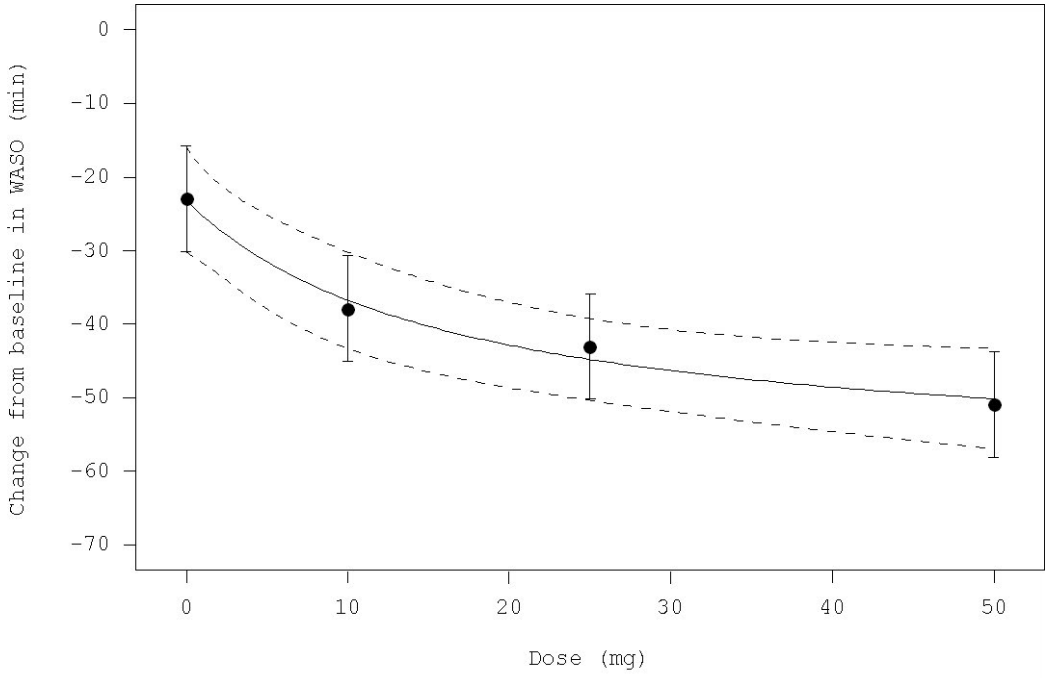
2.3.2.2 有効性

2.3.2.2.1 主要評価項目

2.3.2.2.1.1 主要解析（WASO）

FAS において、主要評価項目である WASO のベースラインから投与 1 日目及び 2 日目（Day 1/2）までの平均変化（E_{max} モデル）を図 2.3-2 に示した。WASO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（モジュール 5.3.5.1.7 Table 15.2.1-1.1、$p < 0.0001$）。

図 2.3-2. ベースラインから Day 1/2 までの WASO（分）の変化（E_{max}、ID-078A206 試験、Full analysis set ）



実線（破線）：予測平均値（95% CI）
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、E_{max}：最大作用、FAS：最大の解析対象集団、PSG：睡眠ポリグラフ、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-1

2.3.2.2.1.2 補助的解析／感度分析

ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-4 に示した。WASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–22.9 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ–37.9、–43.0 及び–51.0 分であり、ダリドレキサントは、10、25 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（$p < 0.05$）な WASO の短縮を示した。WASO のベースライン値、Day 1/2 の平均値及びベースラインから Day 1/2 までの変化量を表 2.3-5 に示した。

表 2.3-4. ベースラインから Day 1/2 までの WASO（分）の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	47	–37.9	3.64	(–45.1, –30.7)	–14.9	4.13	(–23.1, –6.7)	0.0004
ダリドレキサント 25 mg	47	–43.0	3.64	(–50.2, –35.8)	–20.1	4.13	(–28.3, –11.9)	< 0.0001
ダリドレキサント 50 mg	47	–51.0	3.64	(–58.2, –43.8)	–28.0	4.13	(–36.2, –19.9)	< 0.0001
Placebo	47	–22.9	3.64	(–30.1, –15.7)	-	-	-	-

Linear mixed effects model: change from baseline in WASO = dose group + period + baseline WASO + subject (random) The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SE：標準誤差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-1 改変

表 2.3-5. ベースラインから Day 1/2 までの WASO（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 47	ダリドレキサント 25 mg N = 47	ダリドレキサント 50 mg N = 47	Placebo N = 47
Baseline				
n	47	47	47	47
Mean	84.207	84.207	84.207	84.207
SD	40.5417	40.5417	40.5417	40.5417
Median	77.000	77.000	77.000	77.000
Q1, Q3	58.000, 104.750	58.000, 104.750	58.000, 104.750	58.000, 104.750
Min, Max	31.75, 275.50	31.75, 275.50	31.75, 275.50	31.75, 275.50
Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	46.239	41.223	33.330	61.234
SD	23.6844	24.4102	29.7227	34.0698
Median	40.750	35.250	25.500	57.750
Q1, Q3	28.500, 59.500	23.000, 50.750	19.250, 36.000	32.500, 84.250
Min, Max	12.75, 138.75	10.25, 118.25	5.50, 191.75	11.50, 155.25
Change to Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	–37.968	–42.984	–50.878	–22.973
SD	43.0833	34.6003	30.7205	38.0314
Median	–35.500	–35.500	–46.750	–22.500
Q1, Q3	–57.000, –15.500	–60.750, –23.500	–74.750, –28.750	–42.250, –2.000
Min, Max	–243.25, 51.00	–171.25, 61.00	–122.00, 32.75	–163.75, 57.00

ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、SD：標準偏差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-2 改変

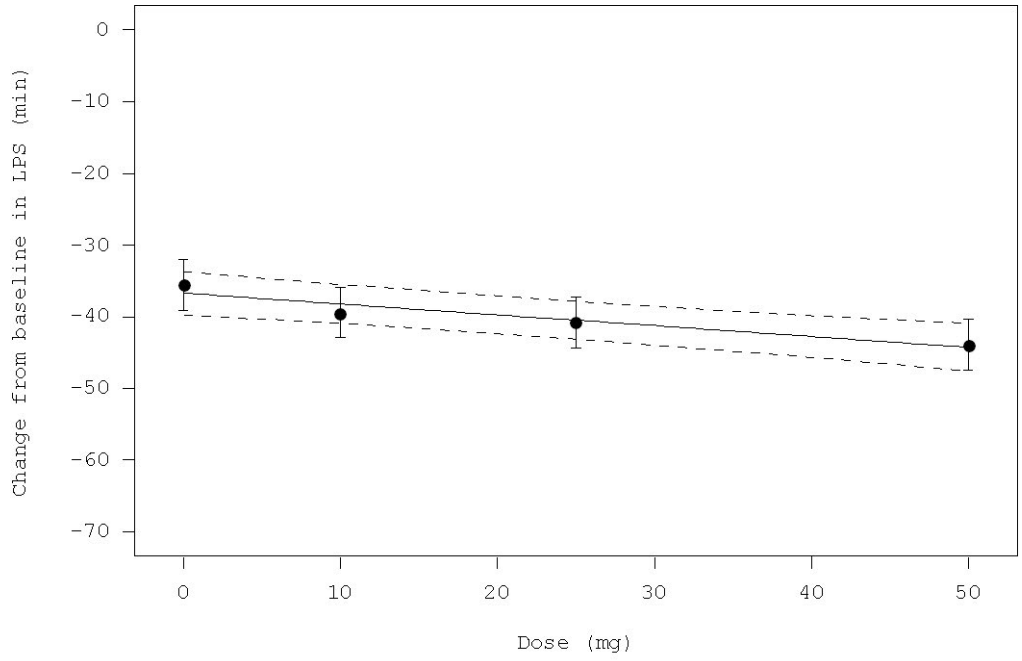
2.3.2.2.2 副次評価項目

2.3.2.2.2.1 LPS

FAS において、LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化（Linear モデル）を図 2.3-3 に示した。LPS は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（モジュール 5.3.5.1.7 Table 15.2.2-1.1、$p < 0.0001$）。

また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-6 に示した。LPS のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–35.6 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ–39.4、–0.8 及び–43.9 分であり、ダリドレキサントは、10、25 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（$p<0.05$）な LPS の短縮を示した。LPS のベースライン値、Day 1/2 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.3-7 に示した。

図 2.3-3. ベースラインから Day 1/2 までの LPS（分）の変化（Linear、ID-078A206 試験、Full analysis set ）



実線（破線）：予測平均値 (95% CI)
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、PSG：睡眠ポリグラフ
出典： モジュール 5.3.5.1.7 図 11-2

表 2.3-6. ベースラインから Day 1/2 までの LPS（分）の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	47	–39.4	1.78	(–42.9, –35.9)	–3.8	1.90	(–7.6, 0.0)	0.0476
ダリドレキサント 25 mg	47	–0.8	1.78	(–44.3, –37.2)	–5.1	1.90	(–8.9, –1.4)	0.0078
ダリドレキサント 50 mg	47	–43.9	1.78	(–47.4, –40.4)	–8.3	1.90	(–12.0, –4.5)	< 0.0001
Placebo	47	–35.6	1.78	(–39.1, –32.1)	-	-	-	-

Linear mixed effects model: change from baseline in LPS = dose group + period + baseline LPS + subject (random)
The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、LS mean：最小二乗平均、n：被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-3 改変

表 2.3-7. ベースラインから Day 1/2 までの LPS（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 47	ダリドレキサント 25 mg N = 47	ダリドレキサント 50 mg N = 47	Placebo N = 47
Baseline				
n	47	47	47	47
Mean	56.995	56.995	56.995	56.995
SD	47.7403	47.7403	47.7403	47.7403
Median	39.000	39.000	39.000	39.000
Q1, Q3	31.000, 64.000	31.000, 64.000	31.000, 64.000	31.000, 64.000
Min, Max	20.25, 223.75	20.25, 223.75	20.25, 223.75	20.25, 223.75
Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	17.527	16.234	13.133	21.394
SD	12.3283	11.2748	9.5498	17.2953
Median	14.250	12.000	10.250	15.250
Q1, Q3	8.500, 23.750	8.250, 24.250	7.250, 17.500	9.250, 29.750
Min, Max	2.25, 58.50	2.75, 51.25	1.50, 46.50	0.75, 90.00
Change to Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	–39.468	–40.761	–43.862	–35.601
SD	46.0104	44.4692	45.7543	43.1488
Median	–23.500	–24.250	–26.750	–23.000
Q1, Q3	–51.750, –15.750	–53.250, –16.250	–51.250, –18.250	–48.500, –11.500
Min, Max	–197.25, 14.25	–182.50, 14.00	–200.00, 2.00	–174.50, 47.25

ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-4 改変

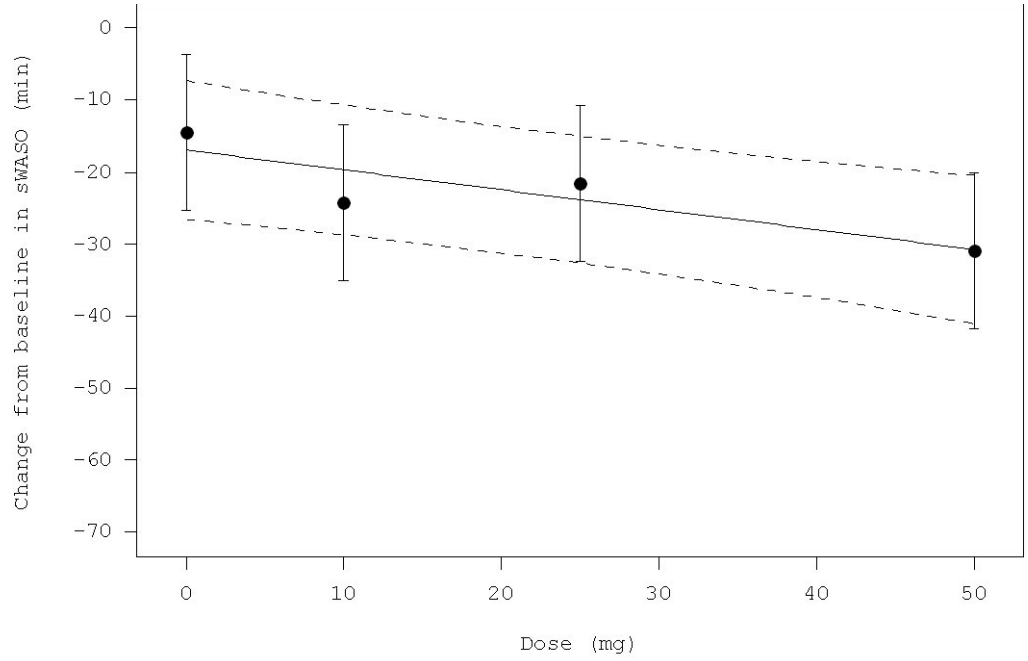
2.3.2.2.2.2 sWASO

2.3.2.2.2.2.1 ベースラインから投与 1 日目及び 2 日目までの sWASO の変化

FAS において、sWASO のベースラインから Day 1/2 までの変化（Linear モデル）を図 2.3-4 に示した。sWASO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（モジュール 5.3.5.1.7 Table 15.2.2-2.1、p = 0.0084）。

また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-8 に示した。sWASO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–14.4 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ–24.2、–21.7 及び–30.9 分であり、ダリドレキサントの 50 mg は、プラセボに対し有意な（p = 0.0014）sWASO の短縮を示した。sWASO のベースライン値、Day 1/2 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.3-9 に示した。

図 2.3-4. ベースラインから Day 1/2 までの sWASO（分）の変化（Linear、ID-078A206 試験、Full analysis set ）



実線（破線）：予測平均値（95% CI）
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、PSG：睡眠ポリグラフ、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-3

表 2.3-8. ベースラインから Day 1/2 までの sWASO（分）の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	47	–24.2	5.45	(–35.0, –13.4)	–9.7	5.06	(–19.8, 0.3)	0.0561
ダリドレキサント 25 mg	47	–21.7	5.45	(–32.5, –10.9)	–7.2	5.06	(–17.3, 2.8)	0.1544
ダリドレキサント 50 mg	47	–30.9	5.45	(–41.7, –20.1)	–16.5	5.06	(–26.5, –6.5)	0.0014
Placebo	47	–14.4	5.45	(–25.3, –3.6)	-	-	-	-

Linear mixed effects model: change from baseline in sWASO = dose group + period + baseline sWASO + subject (random)
The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SE：標準誤差、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-5 改変

表 2.3-9. ベースラインから Day 1/2 までの sWASO（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 47	ダリドレキサント 25 mg N = 47	ダリドレキサント 50 mg N = 47	Placebo N = 47
Baseline				
n	47	47	47	47
Mean	93.46	93.46	93.46	93.46
SD	49.537	49.537	49.537	49.537
Median	90.00	90.00	90.00	90.00
Q1, Q3	60.00, 120.00	60.00, 120.00	60.00, 120.00	60.00, 120.00
Min, Max	20.0, 270.0	20.0, 270.0	20.0, 270.0	20.0, 270.0
Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	69.10	71.86	62.71	78.94
SD	38.418	49.350	47.912	45.668
Median	60.00	60.00	50.00	75.00
Q1, Q3	45.00, 90.00	35.00, 95.00	30.00, 90.00	45.00, 110.00
Min, Max	12.5, 180.0	5.0, 190.0	5.0, 225.0	7.5, 180.0
Change to Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	–24.36	–21.60	–30.74	–14.52
SD	51.453	44.040	37.201	43.939
Median	–17.50	–25.00	–30.00	–10.00
Q1, Q3	–50.00, 0.00	–45.00, –5.00	–55.00, –10.00	–45.00, 15.00
Min, Max	–232.5, 60.0	–147.5, 70.0	–125.0, 60.0	–105.0, 70.0

ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、SD：標準偏差、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-6 改変

2.3.2.2.2.2.2 二重盲検期（後期）における sWASO のベースラインからの変化

FAS において、sWASO の二重盲検期（後期）のベースラインからの変化における、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-10 に示した。sWASO のベースラインから二重盲検期（後期）までの変化において、ダリドレキサントの 10 及び 50 mg は、プラセボよりも大きな sWASO の短縮を示したがその差は有意ではなかった。sWASO のベースラインから二重盲検期（後期）までの変化量は、プラセボで–45.1 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ–49.2、–39.0 及び–57.1 分であった。sWASO のベースライン値、二重盲検期（後期）の値及びベースラインからの変化量を表 2.3-11 に示した。

なお、二重盲検期（後期）における sWASO は、EOT の前 7 日間に睡眠日誌に記録された値の平均値とした。

表 2.3-10. ベースラインから二重盲検期（後期）までの sWASO（分）の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	12	–49.2	9.52	(–68.4, –30.0)	–4.1	13.27	(–30.9, 22.7)	0.7573
ダリドレキサント 25 mg	12	–39.0	9.43	(–58.0, –20.0)	6.1	13.29	(–20.7, 32.9)	0.6495
ダリドレキサント 50 mg	11	–57.1	9.76	(–76.7, –37.4)	–12.0	13.51	(–39.2, 15.3)	0.3802
Placebo	12	–45.1	9.31	(–63.9, –26.3)	-	-	-	-

Linear model: change from baseline in sWASO = dose group + baseline sWASO
The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン及び二重盲検期（後期）の sWASO は、各期の睡眠日誌に記録された値の平均値
CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、SE：標準誤差、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-7 改変

表 2.3-11. ベースラインから二重盲検期（後期）までの sWASO（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 12	ダリドレキサント 25 mg N = 12	ダリドレキサント 50 mg N = 11	Placebo N = 12
Baseline				
n	12	12	11	12
Mean	113.75	78.13	84.77	96.46
SD	67.323	38.951	46.482	38.175
Median	112.50	72.50	75.00	95.00
Q1, Q3	57.50, 150.00	56.25, 97.50	55.00, 120.00	70.00, 120.00
Min, Max	30.0, 270.0	20.0, 150.0	22.5, 185.0	32.5, 180.0
EOT				
n	12	12	11	12
Mean	47.74	51.83	34.91	48.90
SD	33.663	29.183	37.470	31.391
Median	38.93	35.36	20.00	34.29
Q1, Q3	24.64, 65.00	30.71, 77.86	9.29, 38.57	28.93, 67.50
Min, Max	7.1, 109.3	13.3, 104.3	7.9, 115.7	11.4, 111.4
Change to EOT				
n	12	12	11	12
Mean	–66.01	–26.29	–49.86	–47.56
SD	68.729	40.283	54.698	37.418
Median	–49.64	–28.21	–49.29	–50.00
Q1, Q3	–103.57, –11.79	–49.64, –6.00	–85.00, –13.93	–83.93, –21.79
Min, Max	–230.7, –2.1	–100.7, 57.1	–177.1, 25.0	–94.3, 20.0

ベースライン及び二重盲検期（後期）の sWASO は、各期の睡眠日誌に記録された値の平均値
EOT：投与終了、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、SD：標準偏差、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-8 改変

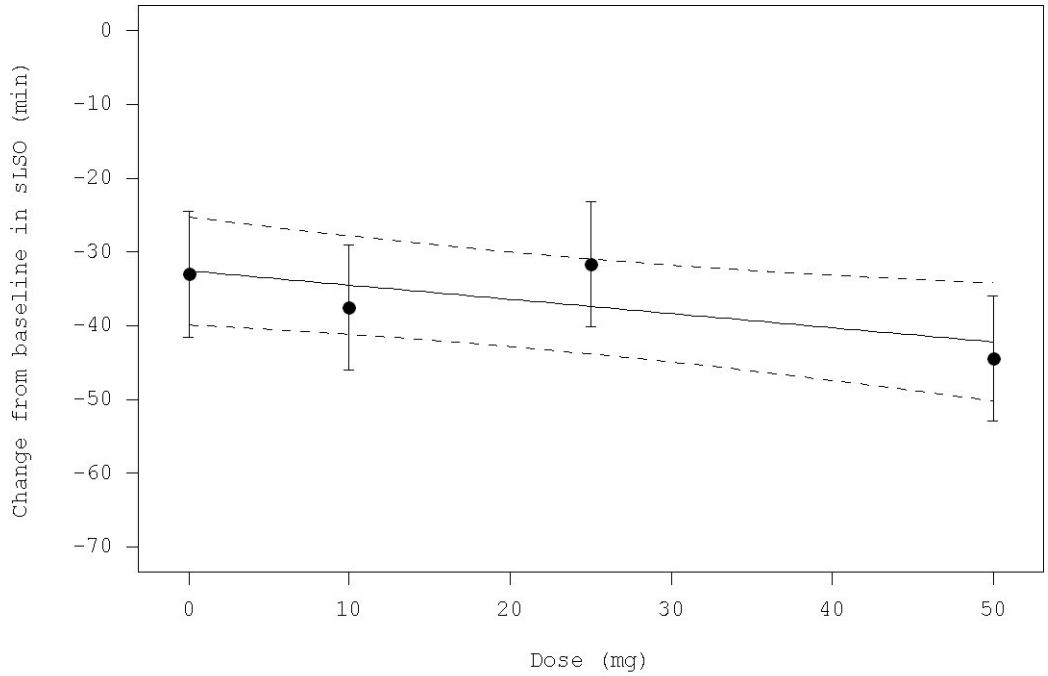
2.3.2.2.2.3 sLSO

2.3.2.2.2.3.1 ベースラインから Day 1/2 までの sLSO の変化

FAS において、sLSO のベースラインから Day 1/2 までの変化（Linear モデル）を図 2.3-5 に示した。sLSO は、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少し、有意な用量反応性を示した（モジュール 5.3.5.1.7 Table 15.2.2-3.1、p = 0.0457）。

また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-12 に示した。sLSO のベースラインから Day 1/2 までの変化において、ダリドレキサントの 50 mg は、プラセボに対し有意（p = 0.0128）な sLSO の短縮を示した。sLSO のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–33.0 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、20 及び 50 mg でそれぞれ–37.5、–31.7 及び–44.5 分であった。sLSO のベースライン値、Day 1/2 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.3-13 に示した。

図 2.3-5. ベースラインから Day 1/2 までの sLSO（分）の変化（Linear、ID-078A206 試験、Full analysis set ）



実線（破線）：予測平均値（95% CI）
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、PSG：睡眠ポリグラフ、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-4

表 2.3-12. ベースラインから Day 1/2 までの sLSO（分）の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

						Difference to placebo		
Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	47	–37.5	4.29	(–46.0, –29.0)	–4.5	4.54	(–13.5, 4.5)	0.3246
ダリドレキサント 25 mg	47	–31.7	4.29	(–40.2, –23.2)	1.4	4.54	(–7.6, 10.3)	0.7616
ダリドレキサント 50 mg	47	–44.5	4.29	(–53.0, –36.0)	–11.4	4.54	(–20.4, –2.5)	0.0128
Placebo	47	–33.0	4.29	(–41.5, –24.5)	-	-	-	-

Linear model: change from baseline in sLSO = dose group + baseline sLSO + subject (random)
The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、PSG：睡眠ポリグラフ、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、SE：標準誤差、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-9 改変

表 2.3-13. ベースラインから Day 1/2 までの sLSO（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 47	ダリドレキサント 25 mg N = 47	ダリドレキサント 50 mg N = 47	Placebo N = 47
Baseline				
n	47	47	47	47
Mean	73.62	73.62	73.62	73.62
SD	47.164	47.164	47.164	47.164
Median	65.00	65.00	65.00	65.00
Q1, Q3	40.00, 90.00	40.00, 90.00	40.00, 90.00	40.00, 90.00
Min, Max	22.5, 240.0	22.5, 240.0	22.5, 240.0	22.5, 240.0
Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	35.91	41.98	29.31	40.59
SD	30.018	47.041	29.977	27.382
Median	27.50	30.00	20.00	35.00
Q1, Q3	15.00, 50.00	17.50, 45.00	15.00, 32.50	20.00, 50.00
Min, Max	5.0, 150.0	4.0, 270.0	4.0, 180.0	7.5, 110.0
Change to Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	–37.70	–31.64	–44.31	–33.03
SD	39.145	46.144	37.578	44.177
Median	–30.00	–25.00	–35.00	–22.50
Q1, Q3	–50.00, –12.50	–57.50, –7.50	–57.50, –12.50	–50.00, –5.00
Min, Max	–155.0, 45.0	–160.0, 105.0	–155.0, 5.0	–210.0, 25.0

ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、SD：標準偏差、
sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-10 改変

2.3.2.2.2.3.2 二重盲検期（後期）における sLSO のベースラインからの変化

FAS において、sLSO の二重盲検期（後期）のベースラインからの変化における、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-14 に示した。sLSO のベースラインから二重盲検期（後期）までの変化において、ダリドレキサントの 25 及び 50 mg は、プラセボよりも大きな sLSO の短縮を示したがその差は有意ではなかった。sLSO のベースラインから二重盲検期（後期）までの変化量は、プラセボで–29.9 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ–21.3、–33.2 及び–54.2 分であった。sLSO のベースライン値、二重盲検期（後期）の値及びベースラインからの変化量を表 2.3-15 に示した。

なお、二重盲検期（後期）における sLSO は、EOT の前 7 日間に睡眠日誌に記録された値の平均値とした。

表 2.3-14. ベースラインから二重盲検期（後期）までの sLSO（分）の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	12	–21.3	9.33	(–40.1, –2.4)	8.6	13.19	(–18.0, 35.3)	0.5163
ダリドレキサント 25 mg	12	–33.2	9.40	(–52.1, –14.2)	–3.3	13.26	(–30.1, 23.5)	0.8058
ダリドレキサント 50 mg	11	–54.2	9.77	(–73.9, –34.5)	–24.3	13.50	(–51.6, 2.9)	0.0790
Placebo	12	–29.9	9.33	(–48.7, –11.1)	-	-	-	-

Linear model: change from baseline in sLSO = dose group + baseline sLSO
The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン及び二重盲検期（後期）の sLSO は、各期の睡眠日誌に記録された値の平均値
CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、SE：標準誤差、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-11 改変

表 2.3-15. ベースラインから二重盲検期（後期）までの sLSO（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 12	ダリドレキサント 25 mg N = 12	ダリドレキサント 50 mg N = 11	Placebo N = 12
Baseline				
n	12	12	11	12
Mean	76.04	62.29	81.14	75.63
SD	47.163	28.752	52.659	59.354
Median	72.50	60.00	65.00	60.00
Q1, Q3	37.50, 90.00	36.25, 77.50	40.00, 120.00	40.00, 75.00
Min, Max	22.5, 195.0	30.0, 115.0	25.0, 180.0	25.0, 240.0
EOT				
n	12	12	11	12
Mean	53.15	36.73	21.88	44.38
SD	43.003	16.852	14.545	51.389
Median	35.71	35.00	21.43	27.50
Q1, Q3	27.86, 71.43	25.71, 52.50	8.57, 30.00	24.64, 40.00
Min, Max	10.7, 150.0	9.3, 60.0	5.0, 55.7	10.0, 201.4
Change to EOT				
n	12	12	11	12
Mean	–22.89	–25.57	–59.25	–31.24
SD	35.916	21.663	52.433	61.946
Median	–16.43	–24.46	–46.79	–19.46
Q1, Q3	–49.64, 5.71	–43.21, –5.00	–90.00, –16.43	–36.79, –12.50
Min, Max	–89.3, 27.1	–62.9, 7.9	–154.3, 5.7	–204.6, 66.4

ベースライン及び二重盲検期（後期）の sLSO は、各期の睡眠日誌に記録された値の平均値
EOT：投与終了、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-12 改変

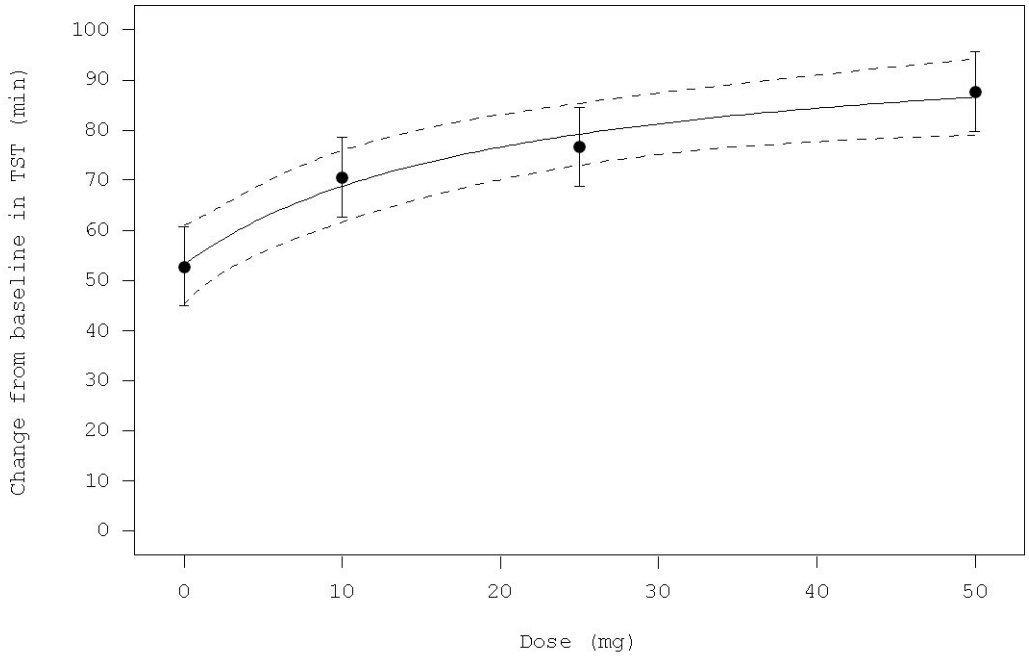
2.3.2.2.2.4 その他の有効性評価項目

2.3.2.2.2.4.1 TST

FAS において、TST のベースラインから Day 1/2 までの変化（E_{max} モデル）を図 2.3-6 に示した。TST は、ダリドレキサントの用量増加に伴い延長し、有意な用量反応性を示した（モジュール 5.3.5.1.7 Table 15.2.3-1.1、$p < 0.0001$）。

また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-16 に示した。TST のベースラインから Day 1/2 までの変化において、TST のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで 52.8 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ 70.6、76.7 及び 87.7 分であり、ダリドレキサントは、10、25 及び 50 mg のすべてで、プラセボに対し有意（$p < 0.05$）な TST の延長を示した。TST のベースライン値、Day 1/2 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.3-17 に示した。

図 2.3-6. ベースラインから Day 1/2 までの TST（分）の変化（E_{max}、ID-078A206 試験、Full analysis set ）



実線（破線）：予測平均値（95% CI）
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、E_{max}：最大作用、PSG：睡眠ポリグラフ、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-5

表 2.3-16. ベースラインから Day 1/2 までの TST（分）の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	Difference to placebo			
					LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	47	70.6	4.03	(62.6, 78.5)	17.8	4.62	(8.6, 26.9)	0.0002
ダリドレキサント 25 mg	47	76.7	4.03	(68.7, 84.6)	23.9	4.62	(14.7, 33.0)	< 0.0001
ダリドレキサント 50 mg	47	87.7	4.03	(79.8, 95.7)	34.9	4.62	(25.8, 44.1)	< 0.0001
Placebo	47	52.8	4.03	(44.8, 60.8)	-	-	-	-

Linear mixed effects model: change from baseline in TST = dose group + period + baseline TST + subject (random)
The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SE：標準誤差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-13 改変

表 2.3-17. ベースラインから Day 1/2 までの TST（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 47	ダリドレキサント 25 mg N = 47	ダリドレキサント 50 mg N = 47	Placebo N = 47
Baseline				
n	47	47	47	47
Mean	349.617	349.617	349.617	349.617
SD	53.9447	53.9447	53.9447	53.9447
Median	359.250	359.250	359.250	359.250
Q1, Q3	331.000, 392.000	331.000, 392.000	331.000, 392.000	331.000, 392.000
Min, Max	164.75, 417.00	164.75, 417.00	164.75, 417.00	164.75, 417.00
Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	420.303	426.255	437.255	402.436
SD	26.5303	26.8896	32.1068	39.8300
Median	423.750	430.750	443.500	405.750
Q1, Q3	404.500, 442.250	416.500, 445.500	431.000, 454.500	374.500, 438.250
Min, Max	333.00, 462.25	322.75, 464.75	279.75, 472.00	304.00, 453.75
Change to Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	70.686	76.638	87.638	52.819
SD	52.2695	44.2057	42.7594	48.6897
Median	66.250	73.500	91.250	41.750
Q1, Q3	36.000, 87.250	47.750, 94.500	55.000, 105.500	26.250, 77.000
Min, Max	–2.00, 271.75	11.75, 207.75	23.50, 238.00	–48.75, 214.50

ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-14 改変

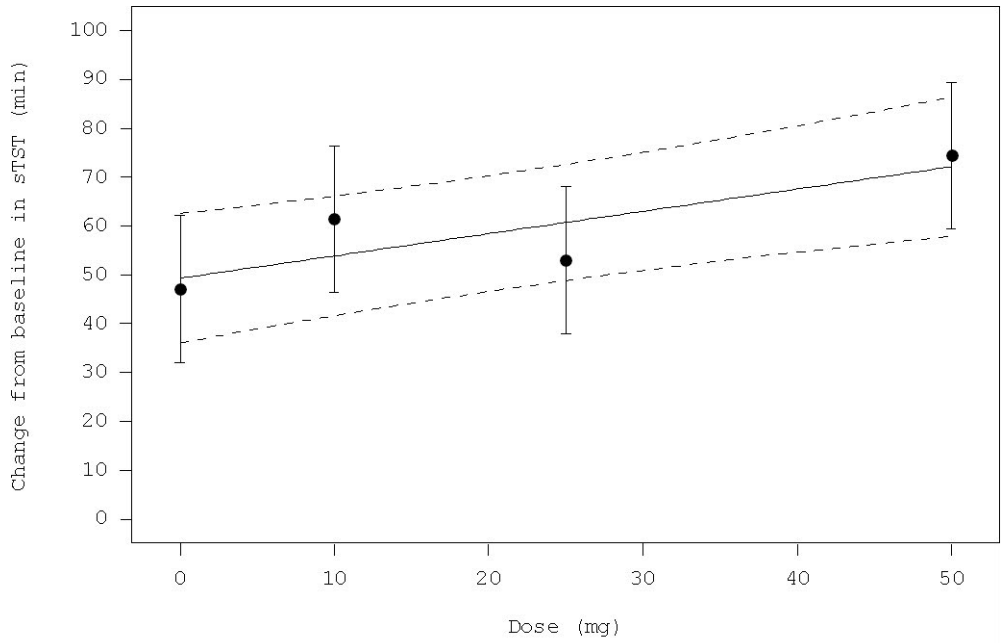
2.3.2.2.2.4.2 sTST

2.3.2.2.2.4.2.1 ベースラインから Day 1/2 までの sTST の変化

FAS において、sTST のベースラインから Day 1/2 までの変化（Linear モデル）を図 2.3-7 に示した。sTST は、ダリドレキサントの用量増加に伴い延長し、有意な用量反応性を示した（モジュール 5.3.5.1.7 Table 15.2.3-2.1、p = 0.0032）。

また、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-18 に示した。sTST のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで 47.2 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ 61.4、53.0 及び 74.4 分であり、ダリドレキサントの 50 mg は、プラセボに対し有意（p = 0.0004）に sTST を延長させた。sTST のベースライン値、Day 1/2 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.3-19 に示した。

図 2.3-7. ベースラインから Day 1/2 までの sTST（分）の変化（Linear、ID-078A206 試験、Full analysis set ）



実線（破線）：予測平均値（95% CI）
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、PSG：睡眠ポリグラフ、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 図 11-6

表 2.3-18. ベースラインから Day 1/2 までの sTST の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	47	61.4	7.59	(46.3, 76.4)	14.2	7.53	(–0.6, 29.1)	0.0607
ダリドレキサント 25 mg	47	53.0	7.59	(37.9, 68.1)	5.9	7.53	(–9.0, 20.7)	0.4380
ダリドレキサント 50 mg	47	74.4	7.59	(59.4, 89.5)	27.3	7.53	(12.4, 42.2)	0.0004
Placebo	47	47.2	7.59	(32.1, 62.2)	-	-	-	-

Linear mixed effects model: change from baseline in sTST = dose group + period + baseline sTST + subject (random)
The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SE：標準誤差、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-15 改変

表 2.3-19. ベースラインから Day 1/2 までの sTST（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 47	ダリドレキサント 25 mg N = 47	ダリドレキサント 50 mg N = 47	Placebo N = 47
Baseline				
n	47	47	47	47
Mean	313.24	313.24	313.24	313.24
SD	68.493	68.493	68.493	68.493
Median	320.00	320.00	320.00	320.00
Q1, Q3	285.00, 355.00	285.00, 355.00	285.00, 355.00	285.00, 355.00
Min, Max	125.0, 432.5	125.0, 432.5	125.0, 432.5	125.0, 432.5
Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	374.99	366.16	387.34	360.48
SD	54.968	80.000	62.529	61.844
Median	382.50	385.00	401.00	360.00
Q1, Q3	345.00, 417.50	340.00, 415.00	365.00, 435.00	320.00, 412.50
Min, Max	190.0, 455.0	30.0, 465.0	195.0, 460.0	190.0, 460.0
Change to Day 1/2				
n	47	47	47	47
Mean	61.74	52.91	74.10	47.23
SD	58.334	64.273	51.560	67.770
Median	45.00	52.50	67.50	30.00
Q1, Q3	25.00, 92.50	20.00, 90.00	30.00, 110.00	0.00, 70.00
Min, Max	–42.5, 250.0	–95.0, 208.5	–30.0, 202.5	–85.0, 295.0

ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、SD：標準偏差、sTST：主観的総睡眠時間

出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-16 改変

2.3.2.2.2.4.2.2 二重盲検期（後期）における sTST のベースラインからの変化

FAS において、sTST の二重盲検期（後期）のベースラインからの変化における、ダリドレキサントの各用量群とプラセボとの比較を表 2.3-20 に示した。sTST のベースラインから二重盲検期（後期）までの変化において、ダリドレキサントの 50 mg は、プラセボと比較し有意な sTST の延長を示した（p = 0.0366）。sTST のベースラインから二重盲検期（後期）までの変化量は、プラセボで 66.7 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ 53.0、71.2 及び 114.6 分であった。sTST のベースライン値、二重盲検期（後期）の値及びベースラインからの変化量を表 2.3-21 に示した。

なお、二重盲検期（後期）における sTST は、EOT の前 7 日間に睡眠日誌に記録された値の平均値とした。

表 2.3-20. ベースラインから二重盲検期（後期）までの sTST（分）の変化のプラセボとの比較（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

					Difference to placebo			
Treatment	n	LS mean	SE	95% CI	LS mean	SE	95% CI	p-value (two-sided)
ダリドレキサント 10 mg	12	53.0	15.60	(21.5, 84.5)	−13.7	21.82	(−57.7, 30.4)	0.5343
ダリドレキサント 25 mg	12	71.2	15.67	(39.6, 102.8)	4.6	22.04	(−39.9, 49.0)	0.8373
ダリドレキサント 50 mg	11	114.6	16.04	(82.3, 147.0)	48.0	22.23	(3.1, 92.8)	0.0366
Placebo	12	66.7	15.37	(35.6, 97.7)	-	-	-	-

Linear model: change from baseline in sTST = dose group + baseline sTST
The random subject effects were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and constant variance.
ベースライン及び二重盲検期（後期）の sTST は、各期の睡眠日誌に記録された値の平均値
CI：信頼区間、LS mean：最小二乗平均、n：該当する被験者数、SE：標準誤差、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-17 改変

表 2.3-21. ベースラインから二重盲検期（後期）までの sTST（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

	ダリドレキサント 10 mg N = 12	ダリドレキサント 25 mg N = 12	ダリドレキサント 50 mg N = 11	Placebo N = 12
Baseline				
n	12	12	11	12
Mean	290.21	339.58	315.45	307.92
SD	70.553	40.478	73.958	81.595
Median	303.75	332.50	320.00	325.00
Q1, Q3	257.50, 322.50	305.00, 372.50	240.00, 382.50	255.00, 363.75
Min, Max	165.0, 420.0	295.0, 415.0	210.0, 432.5	125.0, 417.5
EOT				
n	12	12	11	12
Mean	360.57	390.93	428.43	378.60
SD	53.844	38.141	65.687	60.278
Median	368.57	388.57	437.86	391.43
Q1, Q3	328.93, 398.07	367.21, 406.07	409.29, 467.14	336.07, 415.00
Min, Max	258.6, 448.6	321.4, 466.0	275.7, 506.4	254.3, 460.0
Change to EOT				
n	12	12	11	12
Mean	70.36	51.35	112.97	70.68
SD	48.098	30.874	101.042	92.985
Median	93.93	48.21	103.21	33.39
Q1, Q3	34.82, 100.36	23.93, 73.00	25.21, 210.00	13.57, 95.71
Min, Max	–30.0, 122.1	15.0, 112.1	–34.3, 266.4	–10.7, 328.1

ベースライン及び二重盲検期（後期）の sTST は、各期の睡眠日誌に記録された値の平均値
EOT：投与終了、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、
SD：標準偏差、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-18 改変

2.3.2.2.2.4.3 一夜の WASO

FAS において、Day 1/2 における消灯から点灯までの 8 時間を 4 分割したとき、第 1 クオーターから第 4 クオーターのいずれにおいても、ダリドレキサントの用量増加に伴い、WASO を短縮させた。また、8 分割した際の最初の 1 時間から最後の 1 時間までのいずれの時間帯においても、ダリドレキサント投与群ではプラセボを上回る WASO の短縮を示し、6 番目の 1 時間（投与 5 時間後から 6 時間後）を除き、WASO はダリドレキサントの投与量の増加に伴い短縮した。

ダリドレキサントは、入眠から起床までのいずれの時間帯においても WASO を短縮させたことから、ダリドレキサントの睡眠維持効果は入眠後から起床時まで持続し、また、その効果はダリドレキサントの 50 mg まで用量依存的であると考えられた。

2.3.2.2.2.4.4 睡眠の質（VAS で測定）

VAS で測定した睡眠の質のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで 14.01 mm、

ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ 18.67、13.39 及び 19.93 mm であり、ダリドレキサントの 10 及び 50 mg では睡眠の質がプラセボを上回っていた。

また、VAS で測定した睡眠の深さのベースラインから Day 1/2 までの変化量はプラセボで 15.95 mm、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg でそれぞれ 17.17、13.43 及び 21.15 mm であった。ダリドレキサントの 10 及び 50 mg では睡眠の深さがプラセボを上回っていた。

2.3.2.2.2.4.5 睡眠段階 S1、S2、SWS 及び REM

FAS において、TST のうち、各睡眠段階（S1、S2、SWS 及び REM）のベースラインから Day 1/2 までの変化を表 2.3-22 に示した。また、各睡眠段階（S1、S2、SWS 及び REM）の TST に占める割合のベースラインから Day 1/2 までの変化を表 2.3-23 に示した。

各睡眠段階の TST に対する割合のベースラインから Day 1/2 までの変化では、S1 は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボ投与時に、ベースラインからそれぞれ–4.80、–5.17、–6.42 及び–3.04%変化した。S2 は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボ投与時に、ベースラインからそれぞれ 0.26、–0.10、–1.41 及び 0.90%変化した。SWS はダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボ投与時に、ベースラインからそれぞれ 0.19、–0.13、0.36 及び–0.05%変化した。REM は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボ投与時に、ベースラインからそれぞれ 4.35、5.40、7.46 及び 2.18%変化した。

表 2.3-22. 各睡眠段階（S1、S2、SWS 及び REM）のベースラインから Day 1/2 までの長さ（分）の変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

		ダリドレキサント 10 mg N = 47	ダリドレキサント 25 mg N = 47	ダリドレキサント 50 mg N = 47	Placebo N = 47
S1	Mean	–2.819	–3.883	–8.500	0.590
	SD	17.5248	20.8405	19.2176	16.1016
S2	Mean	35.500	37.202	36.723	29.101
	SD	38.2116	26.1639	26.9772	35.1791
SWS	Mean	7.979	7.505	11.335	5.340
	SD	16.2877	16.0113	18.3729	15.3792
REM	Mean	30.021	35.814	48.080	17.777
	SD	21.8381	24.2164	21.4249	21.5800

ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
N：母集団内の被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SD：標準偏差、SWS：徐波睡眠
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-19 改変

表 2.3-23. 各睡眠段階（S1、S2、SWS 及び REM）の TST（分）に占める割合のベースラインから Day 1/2 までの変化（ID-078A206 試験、Full analysis set ）

		ダリドレキサント 10 mg N = 47	ダリドレキサント 25 mg N = 47	ダリドレキサント 50 mg N = 47	Placebo N = 47
S1	Mean	–4.7950	–5.1660	–6.4202	–3.0377
	SD	7.00677	6.39905	5.62179	6.18602
S2	Mean	0.2562	–0.1021	–1.4057	0.9021
	SD	6.34483	5.53424	5.97946	6.24758
SWS	Mean	0.1913	–0.1315	0.3624	–0.0452
	SD	4.27632	3.80451	4.56335	4.03254
REM	Mean	4.3466	5.3995	7.4617	2.1785
	SD	4.71144	5.41144	4.62732	4.84555

ベースライン：run-in 期の 2 夜 PSG 測定の平均値、Day 1/2：各投与期における 2 夜（Day 1 及び Day 2）PSG 測定の平均値
N：母集団内の被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SD：標準偏差、SWS：徐波睡眠、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 11-20 改変

2.3.2.2.2.4.6 睡眠中の覚醒時間

睡眠中の覚醒時間のベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–21.1 分であったのに対し、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg で、それぞれ–31.7、–34.3 及び–42.6 分であり、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少した。

2.3.2.2.2.4.7 S2、SWS 又は REM から S1 又は覚醒までの変化

S2、SWS 又は REM から S1 又は覚醒にシフトした回数の、ベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–5.55、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg では、それぞれ–6.21、–6.68 及び–9.17 と、ダリドレキサントの用量増加に伴いシフト回数は減少した。

2.3.2.2.2.4.8 PSG により測定及び自己報告による覚醒頻度

2.3.2.2.2.4.8.1 PSG により測定した覚醒頻度

PSG により測定した覚醒回数の、ベースラインから Day 1/2 までの変化量は、プラセボで–2.04、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg で、それぞれ–2.27、–2.32 及び–3.74 であり、ダリドレキサントの 50 mg においてもっとも大きな覚醒回数の減少を示した。

また、消灯から点灯までの 8 時間を 4 分割及び 1 時間ごとの 8 分割で検討した場合においてもほとんどの時間帯において、ダリドレキサントの 50 mg でもっとも大きな覚醒回数の減少を示した。

2.3.2.2.2.4.8.2 自己報告による覚醒頻度

自己報告による覚醒回数のベースラインからの変化では、各投与群間で大きな違いはなかった。

2.3.2.2.2.4.9 睡眠効率

ベースラインからDay 1/2までの変化では、プラセボで11.0%、ダリドレキサントの10、25及び50 mgで、それぞれ14.7、16.0及び18.3%の増加であり、ダリドレキサントの用量増加に伴い睡眠効率が改善した。

2.3.2.2.2.4.10 朝の眠気

100 mmのVASにて評価した朝の眠気において、ベースラインからDay 1/2までの朝の眠気の変化では、プラセボで13.00 mm、ダリドレキサントの10、25及び50 mgで、それぞれ7.98、4.86及び6.78 mmの改善を示し、プラセボでの改善がもっとも大きかった。

ベースラインからEOTまでの朝の眠気の変化では、プラセボで15.10 mm、ダリドレキサントの10、25及び50 mgで、それぞれ13.08、18.11及び18.22 mmの改善を示し、ダリドレキサントの50 mgにおいてもっとも大きな改善を示した。

2.3.2.2.2.4.11 日中の覚醒

100 mmのVASにて評価した日中の覚醒において、ベースラインからDay 1/2までの日中の覚醒の変化では、プラセボで16.0 mm、ダリドレキサントの10、25及び50 mgで、それぞれ14.0、9.9及び8.5 mmの改善を示し、プラセボでの改善がもっとも大きかった。

ベースラインからEOTまでの日中の覚醒の変化では、プラセボで10.89 mm、ダリドレキサントの10、25及び50 mgで、それぞれ29.02、19.51及び15.61 mmの改善を示し、ダリドレキサントの各投与群はいずれもプラセボよりも大きな改善を示した。

2.3.2.2.2.4.12 日中の活動能力

100 mmのVASにて評価した日中の活動能力において、ベースラインからDay 1/2までの日中の活動能力の変化では、プラセボで14.0 mm、ダリドレキサントの10、25及び50 mgで、それぞれ13.1、11.6及び11.7 mmであり、各用量群間で大きな違いはなかった。

ベースラインからEOTまでの日中の活動能力の変化では、プラセボで16.35 mm、ダリドレキサントの10、25及び50 mgで、それぞれ18.77、18.12及び13.22 mmであった。

2.3.2.2.3 部分集団の検討

2.3.2.2.3.1 性別による影響

男性において、WASOのベースラインからDay 1/2までの変化量は、プラセボで–23.6分であったのに対し、ダリドレキサントの10、25及び50 mgでそれぞれ–33.5、–42.3及び–53.4分であった。

女性において、WASOのベースラインからDay 1/2までの変化量は、プラセボで–22.4分であったのに対し、ダリドレキサントの10、25及び50 mgでそれぞれ–41.9、–43.6及び–48.7分であった。

男性、女性のいずれにおいても、WASOはダリドレキサントを用量増加に伴い減少した。

2.3.2.2.3.2 年齢による影響

52歳未満の若年層において、WASOのベースラインからDay 1/2までの変化は、プラセボで–21.5分であったのに対し、ダリドレキサントの10、25及び50 mgでそれぞれ–36.9、–36.3及び–43.9分であった。

52歳以上の高年層において、WASOのベースラインからDay 1/2までの変化量は、プラセボで–24.3分であったのに対し、ダリドレキサントの10、25及び50 mgでそれぞれ–38.9、–48.8及び–57.0分であった。

若年層及び高年層のいずれにおいても、ダリドレキサントは、すべての用量群においてプラセボを上回るWASOの減少を示し、ダリドレキサントの50 mgでもっとも大きな減少を示した。

2.3.2.2.3.3 不眠重症度指数（ISI）による影響

スクリーニング時にISIが14以下の患者はいなかった。

スクリーニング時のISIが15～21の患者において、WASOのベースラインからDay 1/2までの変化量は、プラセボで–27.8分であったのに対し、ダリドレキサントの10、25及び50 mgでそれぞれ–41.0、–47.3及び–53.4分であった。

スクリーニング時のISIが22以上の患者において、WASOのベースラインからDay 1/2までの変化量は、プラセボで–10.4分であったのに対し、ダリドレキサントの10、25及び50 mgでそれぞれ–30.1、–31.8及び–44.2分であった。

スクリーニング時のISIで、中等度不眠（15～21）及び重度不眠（22以上）のいずれにおいても、WASOは、ダリドレキサントの用量増加に伴い減少した。

2.3.2.3 薬物動態

本試験においては、二重盲検期（前期）の2回目朝にダリドレキサントの血漿中濃度測定用採血を行った。ダリドレキサントの血漿中濃度の平均値は10、25及び50 mgでそれぞれ93.80、227.92及び386.11 ng/mLであった。

また、1回目朝に過剰な眠気が見られた場合は、1回目朝のダリドレキサントの血漿中濃度測

定用採血を行うことを推奨した。

二重盲検期（前期）における、投与 2 日目の翌日の朝のダリドレキサントの血漿中濃度は、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg で、それぞれ 93.80、227.92 及び 386.11 ng/mL であった。ダリドレキサントの血漿中濃度は、用量に依存して増加した。ダリドレキサントの血漿中濃度は、男性と女性で類似していた。

2.3.2.4 安全性

安全性の評価には SS を用いた。特に記載がない場合、対象集団は SS である。

2.3.2.4.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

2.3.2.4.1.1 治験薬の曝露

SS に含まれた 47 例のすべての患者は、二重盲検期（前期）において、規定された各投与期に 2 回の治験薬投与を行った。また、二重盲検期（後期）において治験薬を投与した日数の平均値は、プラセボ、ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg で、それぞれ 12.7、12.4、12.6 及び 12.7 日であった。投与日数の最小と最大は、11 及び 14 日であった。

2.3.2.4.1.2 治験期間中の併用療法

治験期間中に併用療法があった患者数とその内容は、2.3.2.1.3 項に示した。

2.3.2.4.2 有害事象

有害事象は MedDRA version 23.0 を用いて、SOC 別及び／又は、PT 別で示した。

2.3.2.4.2.1 有害事象の頻度

SS において、導入期及び二重盲検期（前期）の TEAE を表 2.3-24 に示した。また、二重盲検期（後期）の治療下で発現した有害事象を表 2.3-25 に示した。

二重盲検期（前期）で、少なくとも 1 件の TEAE がみられた症例は、ダリドレキサント の 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 5/47 例、4/47 例、7/47 例及び 3/47 例であった。もっとも多くみられた TEAE は傾眠で、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 3/47 例、2/47 例、4/47 例及び 1/47 例であった。ダリドレキサントの用量に依存して増加する TEAE はなかった。

単盲検のプラセボ投与を実施した導入期では、3/47 例に少なくとも 1 件の TEAE がみられた。

二重盲検期（後期）で、少なくとも 1 件の TEAE がみられた症例は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 2/12 例、2/12 例、3/11 例及び 1/12 例であった。傾眠の発現は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 1/12 例、0/12 例、1/11 例及び

1/12 例であった。ダリドレキサントの用量に依存して増加する TEAE はなかった。

表 2.3-24. 導入期及び二重盲検期（前期）の治療下で発現した有害事象（ID-078A206 試験、Safety set ）

System organ class Preferred term	SB placebo N = 47 n (%)	ダリドレキサント 10 mg N = 47 n (%)	ダリドレキサント 25 mg N = 47 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 47 n (%)	Placebo N = 47 n (%)
Subjects with at least one TEAE	3 (6.4)	5 (10.6)	4 (8.5)	7 (14.9)	3 (6.4)
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.1)
Abdominal discomfort	0	0	1 (2.1)	0	0
Diarrhoea	0	0	0	0	1 (2.1)
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	1 (2.1)
Malaise	0	0	0	0	1 (2.1)
Infections and infestations	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0	0
Influenza	0	0	1 (2.1)	0	0
Pharyngitis	1 (2.1)	0	0	0	0
Rhinitis	1 (2.1)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0	0
Skin abrasion	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0	0
Superficial injury of eye	0	0	1 (2.1)	0	0
Investigations	0	0	0	1 (2.1)	0
Tri-iodothyronine increased	0	0	0	1 (2.1)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (2.1)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	0	1 (2.1)	0	0	0
Nervous system disorders	0	5 (10.6)	2 (4.3)	4 (8.5)	1 (2.1)
Somnolence	0	3 (6.4)	2 (4.3)	4 (8.5)	1 (2.1)
Head discomfort	0	1 (2.1)	0	0	0
Headache	0	2 (4.3)	0	0	0
Psychiatric disorders	0	0	0	2 (4.3)	0
Nightmare	0	0	0	2 (4.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (2.1)	0	0
Cough	0	0	1 (2.1)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0
Pigmentation disorder	0	0	0	1 (2.1)	0
Erythema	1 (2.1)	0	0	0	0
Pain of skin	1 (2.1)	0	0	0	0

N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、SB：単盲検、TEAE：治療下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 23.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 12-1 改変

表 2.3-25. 二重盲検期（後期）の治療下で発現した有害事象（ID-078A206 試験、Safety set ）

System organ class Preferred term	ダリドレキサント 10 mg N = 12 n (%)	ダリドレキサント 25 mg N = 12 n (%)	ダリドレキサント 50 mg N = 11 n (%)	Placebo N = 12 n (%)
Subjects with at least one TEAE	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (27.3)	1 (8.3)
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (9.1)	0
Malaise	0	0	1 (9.1)	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (8.3)	0	0
Hepatic function abnormal	0	1 (8.3)	0	0
Infections and infestations	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
Gastroenteritis viral	0	1 (8.3)	0	0
Nasopharyngitis	1 (8.3)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (9.1)	0
Ligament sprain	0	0	1 (9.1)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (9.1)	0
Muscle spasms	0	0	1 (9.1)	0
Nervous system disorders	1 (8.3)	0	1 (9.1)	1 (8.3)
Somnolence	1 (8.3)	0	1 (9.1)	1 (8.3)
Psychiatric disorders	0	0	1 (9.1)	0
Sleep attacks	0	0	1 (9.1)	0

N：母集団内の被験者数、n：有害事象を発現した被験者数、SB：単盲検、TEAE：治療下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 23.0 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.7 表 12-2 改変

2.3.2.4.2.2 有害事象の重症度

すべての TEAE は、いずれも軽度又は中等度であり重度の TEAE はなかった。

2.3.2.4.2.3 有害事象と治験薬の関連性

二重盲検期（前期）で、少なくとも 1 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が 1 件みられた症例は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 5/47 例、3/47 例、6/47 例及び 3/47 例であった。

単盲検のプラセボ投与を実施した導入期で、治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。

二重盲検期（後期）で、少なくとも 1 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE がみられた症例は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 1/12 例、1/12 例、2/11 例及び 1/12 例であった。

2.3.2.4.2.4 特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI と判定された有害事象は 3 例に各 1 件みられ、いずれも二重盲検期（後期）でみられたナルコレプシー様症状であった。ダリドレキサントの 10 mg の傾眠、50 mg の傾眠が日中の過剰

な眠気、50 mgの睡眠発作が日中の過剰な眠気及び睡眠時異常行動（幻覚及び睡眠麻痺を含む）と判定された。50 mgで睡眠発作がみられた患者では傾眠もみられていたが、ISBによりAESIと判定されなかった。

2.3.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の有害事象

2.3.2.4.3.1 死亡

本試験において、死亡はみられなかった。

2.3.2.4.3.2 重篤な有害事象

本試験において、重篤な有害事象はみられなかった。

2.3.2.4.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2.3.2.4.3.4 妊娠

本試験中に妊娠が確認された症例はなかった。

2.3.2.4.4 臨床検査

2.3.2.4.5 ベースラインからの変化

臨床検査値のベースラインからの変化において、特筆すべきダリドレキサントによる影響はみられなかった。

2.3.2.4.5.1 臨床検査異常値異常変動

臨床検査値の異常変動において、特筆すべきダリドレキサントによる影響はみられなかった。

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

バイタルサイン及び体重において、特筆すべきダリドレキサントによる影響はみられなかった。

2.3.2.4.6.1 心電図

2.3.2.4.6.1.1 ベースラインからの変化

ダリドレキサントの用量増加に伴い変化したパラメータはなく、特筆すべきダリドレキサントによる影響はみられなかった。

2.3.2.4.6.1.2 ECG 所見

PSG 及び主観評価のいずれの二重盲検期においても異常がみられた症例は少なかった。いずれの期間においても、Fridericia 式で補正した QT 間隔又は Bazett 式で補正した QT 間隔が 480 msec を超えた症例はなかった。

2.3.2.4.6.2 DSST

ダリドレキサントの用量増加に伴う変化はみられず、特筆すべきダリドレキサントによる影響はみられなかった。

2.3.2.4.6.3 KSS-J

ダリドレキサントの用量増加に伴う変化はみられず、特筆すべきダリドレキサントによる影響はみられなかった。

2.3.2.4.6.4 SDS

ダリドレキサントの用量増加に伴う変化はみられず、特筆すべきダリドレキサントによる影響はみられなかった。

2.3.2.4.6.5 C-SSRS

本試験における C-SSRS の評価において、自殺念慮又は自殺企図を示した被験者はなかった。

2.3.2.4.7 その他の安全性評価

2.3.2.4.7.1 エプワース眠気尺度（ESS）日本語版（JESS）

本試験においては、スクリーニング期、導入期、各 PSG 実施時の 2 回目朝及び EOT に、JESS により日常におけるうとうとする可能性の評価を行った。JESS の合計スコアについて、モジュール 5.3.5.1.7 Table 15.3.6-1.8.1（投与 2 日目朝）及びモジュール 5.3.5.1.7 Table 15.3.6-1.8.2（最終測定）に要約した。

2.3.3 結論

- ダリドレキサントの 10、25 及び 50 mg は、WASO、LPS 及び TST のベースラインから投与 1 日目及び 2 日目までの変化において、用量依存的な有効性を示した。また、WASO、LPS 及び TST のいずれにおいても、ダリドレキサントのすべての用量でプラセボに対して有意な改善を示した。
- ダリドレキサントは、sWASO、sLSO 及び sTST のベースラインから投与 1 日目及び 2 日目までの変化において、用量依存的な有効性を示し、また、ダリドレキサントの 50 mg は、

すべての評価項目においてプラセボに対して有意な改善を示した。

- ダリドレキサントの 50 mg は、自宅における 12 日間投与においてプラセボに対して有意な sTST の延長を示した。
- 死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。また、発現した TEAE のほとんどは軽度であり、重度の TEAE はなく、投与中止に至った TEAE もなかった。
- 二重盲検期（前期）で、少なくとも 1 件の TEAE がみられた症例は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 5/47 例、4/47 例、7/47 例及び 3/47 例であった。もっとも多くみられた TEAE は傾眠で、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 3/47 例、2/47 例、4/47 例及び 1/47 例であった。ダリドレキサントの用量に依存して増加する TEAE はなかった。
- 二重盲検期（後期）で、少なくとも 1 件の TEAE がみられた症例は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 2/12 例、2/12 例、3/11 例及び 1/12 例であった。傾眠の発現は、ダリドレキサントの 10、25、50 mg 及びプラセボでそれぞれ 1/12 例、0/12 例、1/11 例及び 1/12 例であった。ダリドレキサントの用量に依存して増加する TEAE はなかった。
- AESI と判定された有害事象は 3 例に各 1 件みられ、いずれも二重盲検期（後期）でみられたナルコレプシー様症状であった。ダリドレキサントの 10 mg の傾眠、50 mg の傾眠が日中の過剰な眠気、50 mg の睡眠発作が日中の過剰な眠気及び睡眠時異常行動（幻覚及び睡眠麻痺を含む）と判定された。50 mg で睡眠発作がみられた患者では傾眠もみられていたが、ISB により AESI と判定されなかった。
- 他の安全性評価においても、特筆すべきダリドレキサントの影響はみられず、ダリドレキサントの 50 mg までの良好な忍容性が示された。

以上の結果より、ダリドレキサントの 50 mg は、不眠障害患者において客観的及び主観的に不眠症状を改善し、かつ安全に投与可能な用量と考えられ、今後第 3 相試験において検討が必要と考えられた。また、ダリドレキサントの 10 及び 25 mg は、主観的評価においてプラセボに対し有意な不眠症状の改善はみられなかったが、PSG による客観的評価においては入眠、睡眠維持及び総睡眠時間のすべてにおいてプラセボに対し有意な改善がみられた。また、これらの有効性は用量依存的であり、ダリドレキサントの 25 mg はいずれの項目（WASO、LPS 及び TST）においても 10 mg より高い有効性を示したことから、50 mg に加え 25 mg についても更なる検討が必要と考えられた。

2.3.4 参考文献

[Pinheiro 2006] Pinheiro J, Bornkamp B, Bretz F. Design and analysis of dose-finding studies combining multiple comparisons and modeling procedures. J Biopharm Stat. 2006;16(5):639-56.

[Bretz 2005] Bretz F, Pinheiro JC, Branson M. Combining multiple comparisons and modeling techniques in dose-response studies. Biometrics. 2005;61(3):738-48.

[Pinheiro 2014] Pinheiro J, Bornkamp B, Glimm E, Bretz F. Model-based dose finding under model uncertainty using general parametric models. Stat Med. 2014;33(10):1646-61.

2.4 ID-078A301 試験（モジュール 5.3.5.1.1）

2.4.1 試験方法

治験の標題	成人及び高齢の不眠障害患者を対象としたダリドレキサントの有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、睡眠ポリグラフ試験		
実施国	10 ヵ国 75 施設：オーストラリア、カナダ、スイス、ドイツ、デンマーク、スペイン、イタリア、ポーランド、セルビア共和国、米国		
治験期間	2018 年 6 月 4 日～2020 年 2 月 25 日 （最初の被験者の最初の来院日～最終被験者の最終来院日）	臨床試験の相	3
目的	主要目的： 不眠障害患者にダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を投与した際の、客観的睡眠パラメータを用いた有効性を評価する。 副次目的： 不眠障害患者にダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg を投与した際の、主観的睡眠パラメータ及び日中の活動性を用いた有効性を評価する。 安全性目的： 不眠障害患者に対するダリドレキサントの投与中及び投与終了後における安全性及び忍容性を検討する。		
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、第 3 相試験		
方法	本試験は、スクリーニング期、二重盲検期及び安全性フォローアップ期で構成された（ 図 2.4-1）。本試験での治験薬投与（二重盲検期及びプラセボ run-out 期）を完了した被験者が、継続投与試験（ID-078A303 試験）への参加が可能であった。 スクリーニング期：同意取得から被験者の各投与群への無作為割付けまでとし、以下の期間により構成された。 • スクリーニング期：7～18 日間（Visit 1～2）。最初の適格性評価を実施後、1 夜の睡眠ポリグラフ（PSG）測定評価を行い、被験者は睡眠日誌（SDQ）を最低 7 日間記入した。 • プラセボ run-in 期：13～24 日間（Visit 2～4）。適格性の確認後、単盲検で 1 日 1 回プラセボ投与を行い、被験者が SDQ を最低 7 日間記入した後、2 夜の PSG 測定（Visit 3）を実施した。 二重盲検期：被験者の無作為割付け（Day 1、Visit 4）から二重盲検期		

	の投与終了（EODBT）（Day 85 午前、Visit 8）まで。 被験者をダリドレキサント 25 mg 群、50 mg 群又はプラセボ群に割付け比 1：1：1 で無作為に割付けた後、二重盲検下にて 1 日 1 回の治験薬投与を実施した（Day 1～Day 84）。有害事象及び併用薬の情報収集のため、電話調査を 1 回実施した（Day 7～Day 14 の期間のいずれかの日、Visit 5）。2 夜連続の PSG 測定により客観的睡眠パラメータの評価を計 2 回実施した［Day 27～Day 29（Visit 6、Month 1）及び Day 83～Day 85（Visit 8、Month 3）］。PSG 実施日以外に、安全性確認のための来院を 1 回実施した（Day 55、Visit 7）。 安全性フォローアップ期：EODBT（Day 85 夕方、Visit 9）から試験終了［EOS（EOS は、ID-078A303 継続投与試験の組み入れ日、又は継続投与試験に参加しない場合は、二重盲検期の最終投与から 30 日後の電話による追跡調査日となる）］までとし、以下の期間から構成された。 • プラセボ run-out 期：EODBT（Day 85 夕方、Visit 9）から投与終了［EOT（Day 92、Visit 10）］までとし、本期間には単盲検で 1 日 1 回 7 日間のプラセボ投与期間（Day 85～Day 91）及び 1 夜の PSG 測定（Day 85～Day 86）が含まれる。 • 安全性フォローアップ：EOT（Day 92、Visit 10）から EOS まで［EOS は、ID-078A303 継続投与試験の組み入れ日、又は継続投与試験へ参加しない場合、30 日間追跡調査の電話連絡日（Day 115、Visit 11）（有害事象、重篤な有害事象及び併用薬の情報収集）と同日となる］。 来院時（PSG 測定前）の治験薬投与（プラセボ run-in 期投与、二重盲検投与、又はプラセボ run-out 期投与）は、夕食後 2 時間以上経過し、かつ消灯約 30 分前に行われた。自宅で治験薬を投与する場合は、就寝時間に行うものとした。 安全性評価及び薬物動態用血液サンプルの採取は、来院時に実施した。スクリーニング開始から EOT までの間、被験者は毎日 SDQ への記入を行った。 本試験では、以下の各委員会が設置された。 独立データモニタリング委員会：被験者の利益保護に関して全体の責務を負い、本試験で入手された有効性及び安全性データの非盲検下でのモニタリング及び報告データに基づいた適切な助言を行うことにより、本試験が科学的及び倫理的に高い基準に沿って実施されることを保証した。非盲検データの報告は、独立統計解析センターが行った。 独立安全性委員会（ISB）：選択した有害事象に関する盲検下での臨床被験者データ及び安全性の評価結果の審査、並びに特に注目すべき有

	害事象（AESI）の判定や、治験薬との因果関係、当該事象の発現に関与したその他の要因に関する判定を行った。AESI のカテゴリー判定も当委員会が行った。AESI の可能性があり ISB の審査を受ける有害事象の選択は、治験実施計画書に規定の AESI 定義に基づき治験担当医師が行う及び／又は所定の国際医薬用語集（MedDRA）用語一覧及び安全性の評価結果［エプワース眠気尺度（ESS）、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）］に基づき治験依頼者が行った。
被験者数	目標症例数：約 900 例（各群に 300 例ずつ） 無作為化割付け例数（Full analysis set）：930 例（ダリドレキサト 25 mg 群、50 mg 群、プラセボ群で、それぞれ 310 例） 二重盲検期の治験薬投与例数（Safety set）：927 例（ダリドレキサント 25 mg 群：310 例、50 mg 群：308 例、プラセボ群：309 例） 薬物動態解析対象例数（PK set）：601 例（ダリドレキサント 25 mg 群：299 例、50 mg 群：302 例） 単盲検プラセボ run-out 期例数（Treatment withdrawal set）：852 例（ダリドレキサント 25 mg 群：286 例、50 mg 群：286 例、プラセボ群：280 例）
選択基準	(1) 試験手順を実施する前に、試験参加への同意を文書で取得した患者 (2) 18 歳以上の男女 (3) 精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版により不眠障害と診断された患者 (4) 不眠重症度指数（ISI）スコア 15 以上 (5) 治験担当医師と良好な意思疎通ができ、試験の要件を理解し、意識清明で見当識があると治験担当医師が判断した患者 (6) Visit 2 から Visit 3 までの期間に被験者が自宅で記入した SDQ で、7 夜のうち少なくとも 3 夜の睡眠パラメータが以下の基準をすべて満たす場合： • 入眠までの時間が 30 分以上 • 睡眠中の覚醒時間が 30 分以上 • 主観的総睡眠時間（sTST）が 6.5 時間以下 (7) Visit 2 から Visit 3 までの期間に被験者が記入した SDQ で、通常の就床時刻が 21:30～00:30 (8) Visit 2 から Visit 3 までの期間に被験者が記入した SDQ で、通常の就床時間が 6～9 時間 (9) Visit 3 に 2 夜の PSG により測定した睡眠パラメータが以下の基準をすべて満たす場合： • 持続入眠潜時（LPS）の平均値が 20 分以上（2 夜のいずれでも

	15 分未満ではない） • 中途覚醒時間（WASO）の平均値が 30 分以上（2 夜のいずれでも 20 分未満ではない） • 総睡眠時間（TST）の平均値が 420 分未満 (10)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（Visit 1）及び妊娠尿検査結果（Visit 2 及び 4）が陰性であり、スクリーニング時から治験薬最終投与 30 日後まで、治験実施計画書に定める避妊法による避妊に同意した患者
除外基準	(1) 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 未満又は 40.0 kg/m^2 超の患者 (2) 慢性閉塞性肺疾患及び睡眠時無呼吸などの睡眠関連呼吸障害の合併又は既往を有する患者 (3) 認知行動療法（適応の有無を問わない）。Visit 3 の少なくとも 1 ヵ月前に開始し、試験期間中に認知行動療法を継続することを患者が同意した場合に限り許容。 (4) 自己報告による普段の昼寝時間が 1 時間以上に及ぶ日が週 3 日以上ある患者 (5) 急性又は不安定な精神状態（不安障害、大うつ病、双極性障害、統合失調症、強迫性障害、又はうつ病を含むが、これらに限定されない）と Mini International Neuropsychiatric Interview により診断された患者、若しくは急性又は不安定な精神状態により薬物療法を必要とする患者。大うつ病の既往歴を有するが、無症状で、同意取得時に治療不要であった患者は本試験に適格とした。 (6) 50 歳以上の患者の場合、Mini Mental State Examination スコアが 25 未満の患者 (7) スクリーニングの前 2 週以内にシフト制の仕事をしていた患者、又は試験期間中にシフト制の仕事を予定している患者 (8) スクリーニングの前 2 週以内に 3 時間以上の時差がある地域に旅行していた患者、又は試験期間中に 3 時間以上の時差がある地域への旅行を予定している患者 (9) スクリーニングの前 1 ヵ月以内に不安定な医学的状態、重要な医学的障害又は急性疾患、若しくは心電図（ECG）、血液学的検査、又は血液生化学的検査で顕著な異常値を認め、これらが被験者の安全性又は試験評価に影響を与える可能性があると治験担当医師が判断した患者 (10)治験実施計画書で禁止している中枢神経作用薬（市販薬及び植物薬を含む）を、Visit 1 前に各薬剤の半減期の 5 倍の期間（又は 2 週間のいずれか長い方）投与していた患者 (11)スクリーニングの前 2 年以内にアルコール又は薬物依存と診断さ

	れた患者、又は 3 日以上連続で飲酒を止めることができない患者 (12)1 日の喫煙量がタバコ 1 箱以上、又は夜間に禁煙ができない大量喫煙者 (13)1 日 600 mg 以上のカフェイン又は午後 4 時以降にカフェインを摂取している患者 (14)Visit 1 の前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者、以前にダリドレキサントの投与を受けた患者、又はダリドレキサントに関する治験に無作為に割付けられたことのある患者 (15)ダリドレキサントと同じ薬効分類の薬剤又は治験薬の添加剤に過敏又は禁忌であることが明らかになっている患者 (16)Visit 2 の前の少なくとも 1 週間以内に中程度又は強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤、若しくは中程度又は強力な CYP3A4 誘導剤の投与を止めることができない、又はその意志のない患者 (17)Visit 2 前の少なくとも 1 週間以内にグレープフルーツ、セビリアオレンジ、又はこれらの果物のジュースの摂取を止めることができない、又はその意志のない患者 (18)Periodiclimb movement disorder with arousal index が 15／時間以上（最初の PSG 測定時に評価）、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、又はナルコレプシーを有する患者 (19)米国睡眠学会の基準で無呼吸低呼吸指数が 15／時間以上、又はパルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度 80%未満を伴う事象（最初の PSG 測定時に評価）を有する患者 (20)アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 2 倍超及び／又は直接ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の患者 (21)重度の腎機能障害（推定クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者 (22)血液学的検査又は血液生化学的検査の結果において、正常範囲からの逸脱が臨床的に意味のある範囲に該当すると治験担当医師が判断した患者 (23)ECG 異常に関して以下のいずれかの所見が認められた患者： • QT 間隔（Bazett 式で補正した QT 間隔又は Fridericia 式で補正した QT 間隔）の 450 ms 超の延長 • 新たなトルサード・ド・ポアントのリスク因子となる既往歴（例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴） • 臨床的に意味のある房室伝導障害（例：第二又は第三度房室ブ

	ロック）、洞不全症候群、徐脈（安静時脈拍数が 40 bpm 未満）、又は副伝導路（例：ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群） (24)自殺傾向に関して以下のいずれかの基準に該当した患者： • スクリーニング時に自殺念慮があった患者（計画性の有無は問わない）：C-SSRS の life time バージョン（Visit 1）及び Visit バージョン（Visit 2、3 及び 4）の自殺念慮の項の質問 4 又は 5 に「はい」と回答した場合 • C-SSRS の life time バージョンの自殺行為の項で自殺企図の既往歴が確認された患者（Visit 1） (25)妊娠中又は授乳中の女性患者、若しくは試験期間中に妊娠を計画している女性患者 (26)薬物尿検査（ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、大麻、アヘン剤、アンフェタミン、phencyclidine、又はコカイン）の結果が陽性の患者、若しくはアルコール呼気検査でアルコールが検出された患者
被験薬、用法・用量／投与経路／投与期間	被験薬：ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg のフィルムコーティング錠 用法・用量：二重盲検期（84 ± 2 日）に 1 日 1 回、就寝前 1 錠経口投与
対照薬、用法・用量／投与経路／投与期間	対照薬：ダリドレキサント錠と外観同一のプラセボフィルムコーティング錠 用法・用量：プラセボ run-in 期（13～24 日）、二重盲検期（84 ± 2 日）及びプラセボ run-out 期（7 + 2 日）に 1 日 1 回、就寝前 1 錠経口投与
評価基準	有効性主要評価項目： • WASO の Month 1[b] におけるベースライン[a] からの変化量 • WASO の Month 3[b] におけるベースライン[a] からの変化量 • LPS の Month 1[b] におけるベースライン[a] からの変化量 • LPS の Month 3[b] におけるベースライン[a] からの変化量 a：ベースライン：Visit 3 の 2 夜 PSG 測定での平均値 b：Month 1、Month 3：Visit 6、8 それぞれの 2 夜 PSG 測定での平均値 WASO は、持続睡眠開始から起床時刻までの覚醒時間［消灯から最初の連続した 20 エポック（10 分）を非覚醒状態とした］、LPS は、記録開始から最初の連続した 20 エポック（10 分）の非覚醒状態の開始までの時間とし、ともに PSG により測定した。各エポックは、睡眠段階 1（S1）、睡眠段階 2（S2）、睡眠段階 3［徐波睡眠（SWS）又は REM 睡眠］のいずれかにスコアリングした。

	有効性副次評価項目： • sTST の Month 1[b] におけるベースライン[a] からの変化量 • sTST の Month 3[b] におけるベースライン[a] からの変化量 • 不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票（IDSIQ）の Sleepiness スコアの Month 1[b] におけるベースライン[a] からの変化量 • IDSIQ Sleepiness スコアの Month 3[b] におけるベースライン[a] からの変化量 a：ベースライン：Visit 3 の最初の PSG 測定の直前 7 日間に被験者が自宅で実施したスクリーニング SDQ/IDSIQ の記入データにおける平均値 b：Month 1、Month 3：Visit 6、8 それぞれの最初の PSG 測定の直前の 7 日間に被験者が自宅で実施した SDQ/IDSIQ の記入データにおける平均値 sTST は、前日の夜の合計睡眠時間を問う SDQ の質問に対する回答として、患者より報告された総睡眠時間とした。IDSIQ は、3 領域（Alert/Cognition、Mood、Sleepiness）から構成された患者報告アウトカムの評価尺度である。IDSIQ Sleepiness スコアは、4 項目の質問への患者の回答を元に 0～40 点（整数のみ）でスコアリングされ、高い点ほど日中の眠気が強いことを示す。 薬物動態： • 投与 9～10 時間後（Visit 6、Visit 8 それぞれの 2 夜目の PSG 測定の翌朝）、又は治験担当医師が過剰な眠気と判断した際の、ダリドレキサントの血漿中濃度 安全性評価項目： • 二重盲検期終了（中止）後 30 日又は継続投与試験に移行するまでに治療下で発現した有害事象（TEAE） • 二重盲検期終了（中止）後 30 日又は継続投与試験に移行するまでに発現した重篤な有害事象 • 二重盲検期の早期治験薬投与中止に至った有害事象 • ISB の判定による AESI – ナルコレプシー様症状： ・日中の過剰な眠気 ・幻覚／睡眠時麻痺を含む、睡眠時異常行動 ・カタプレキシー – 自殺／自傷行動 • バイタルサイン（2 夜 PSG 測定時の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値）の Month 1（Visit 6）及び Month 3（Visit 8）におけるベースライン（Visit 3）からの変化量 • 体重の Month 3（Visit 8）におけるベースライン（Visit 1）からの変化量

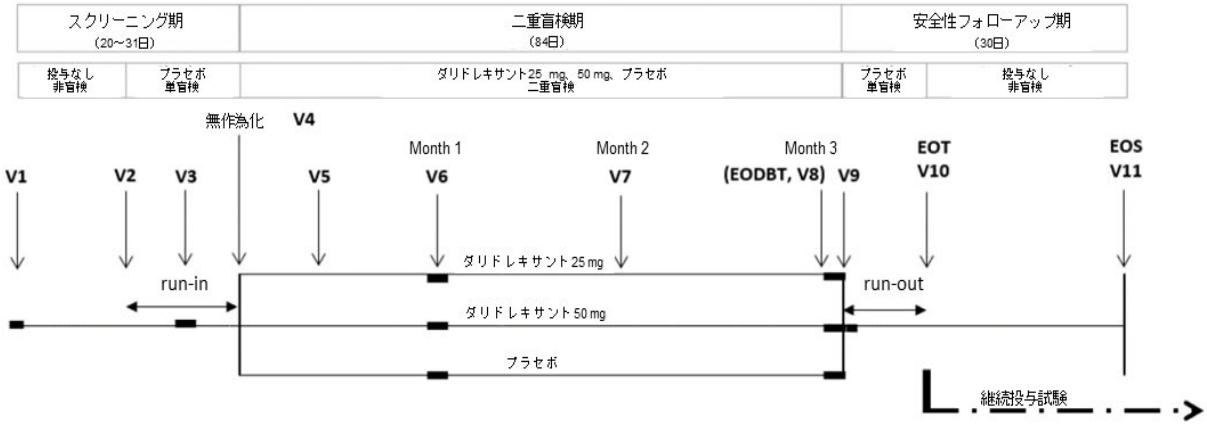
	• 二重盲検期に発生した顕著な ECG 異常 • ECG パラメータの Month 3（Visit 8）及びプラセボ run-out 期終了時（Visit 10）におけるベースライン（Visit 3）からの変化量 • 二重盲検期に発生した顕著な臨床検査値異常 • 臨床検査値の Month 1（Visit 6）及び Month 3（Visit 8）におけるベースライン（Visit 3）からの変化量 • 二重盲検期に発現した自殺念慮及び／又は自殺行動（C-SSRS に基づき評価） • 投与中止後の離脱症状（身体的依存）：二重盲検期の最終評価（Visit 8、2 日目の朝）からプラセボ run-out 期（Visit 9 及び 10）までのベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票（BWSQ）の合計スコアの変化量、並びに離脱症状に関連した重要な有害事象及び顕著な ECG 異常の発現で評価 • 反跳性不眠：客観的睡眠パラメータの WASO 及び LPS のプラセボ run-out 期開始時（Visit 9）とベースライン時（Visit 3）との比較、並びに主観的睡眠パラメータの sTST [a] のプラセボ run-out 期間中とベースライン時との比較に基づき評価 • 翌朝の持ち越し効果：以下の尺度の Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量に基づき評価： – Coding sub-test [b] – 朝の眠気の視覚的アナログ尺度（VAS）スコア [a] • シーハン機能障害評価尺度（SDS）[b] の Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量 [a] ベースライン：Visit 3 の最初の PSG 測定の直前 7 日間に被験者が自宅で記入した SDQ スコアの平均値 Month 1：Visit 6 の PSG 測定の直前 7 日間に被験者が自宅で記入した SDQ スコアの平均値 Month 3：Visit 8 の PSG 測定の直前 7 日間に被験者が自宅で記入した SDQ スコアの平均値 プラセボ run-out 期：Visit 9 の夜間 PSG 測定の直後 7 日間に被験者が記入した SDQ スコアの平均値 [b] ベースライン：Visit 3（2 夜 PSG 測定）朝の評価スコアの平均値 Month 1：Visit 6（2 夜 PSG 測定）朝の評価スコアの平均値 Month 3：Visit 8（2 夜 PSG 測定）朝の評価スコアの平均値
症例数の設定根拠	WASO、LPS 及び sTST の、Month 1、Month 3 におけるベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差の推定値［±各群の推定標準偏差（SD）］はそれぞれ、15（±40）分、15（±40）分、20（±54）分で（AC-078A201 試験及び AC-078A202 試験の第 2 相データに基づく）、その効果量（平均値／SD）は約 0.37 であった。IDSIQ Sleepiness スコアの同推定値は 5（±5）で（AC-078A203 試験のデータ

	に基づく）、その効果量（平均値／SD）は約 1 であった。2 標本 z 検定に基づき、9 個の独立した帰無仮説の検定において効果量 0.37 を検出力 90%以上で検出するには、ダリドレキサント 25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群に 1：1：1 の比で割付ける場合、計 900 例（1 群あたり 300 例）以上が必要となった。
統計手法	仮説、検定ストラテジー： 主要評価項目及び副次評価項目を、本試験で用いた 2 種類の用量（25 mg、50 mg）の治験薬を用いて Month 1、Month 3 で評価するために、第 1 種の過誤を制御して、複数の帰無仮説検定を実施した。主要、副次評価項目（WASO、LPS、sTST 及び IDSIQ Sleepiness スコア）のそれぞれに、以下の 4 つの帰無仮説を設定した。 • H1：「高用量群」–「プラセボ群」= 0（Month 1） • H2：「高用量群」–「プラセボ群」= 0（Month 3） • H3：「低用量群」–「プラセボ群」= 0（Month 1） • H4：「低用量群」–「プラセボ群」= 0（Month 3） ここで、「高用量群」、「低用量群」及び「プラセボ群」とはそれぞれ、ダリドレキサント 25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群の各評価項目（WASO、LPS、sTST、IDSIQ Sleepiness スコア）のベースラインから各評価時点（Month1、Month3）までの平均変化量を示す。各帰無仮説に対する対立仮説は、各用量群及び評価時点での各評価項目において、プラセボ群との比較でダリドレキサントの改善が認められることであった。検定手順及び各帰無仮説の α 水準には、Bonferroni 法とゲートキーピング法を適用し、試験における第 1 種の過誤を両側有意水準 5%に制御した。 検定手順と各帰無仮説の α 水準について図 2.4-2 に示した。 2 種類の異なる評価項目（睡眠の維持性及び睡眠までの時間）を同時に評価するため、Bonferroni 法による補正を適用した。この 2 種類の評価項目に対して、両側 5%の半分の有意水準で検定を行った。これは睡眠維持又は LPS のいずれかの有効性について、プラセボに対する優越性を主張するという意図を裏付けるためであった。それらに続く統計的仮説については、ゲートキーピング法によりダリドレキサント高用量群における 1 ヵ月から 3 ヵ月、低用量群の 1 ヵ月から 3 ヵ月の順でプラセボに対する検定を行った。事前に定められた α の比率（重み付け）は、対象となる帰無仮説（各ノード）が棄却された場合、図の矢印に従って分配された。ある帰無仮説が棄却できなかった場合、その帰無仮説検定で用いられた α 水準はそのノードで行われた検定で消費されたとして、それ以降のノードには分配されなかった。 有効性解析：

	主要、副次有効性評価項目の解析は、intention-to-treat の原則に従い、割付けられた全被験者のデータを含む Full analysis set に対して行った。これらの評価項目の測定値は、年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）及び全体で記述的に要約した。sTST 及び IDSIQ Sleepiness スコアについては、ベースラインからの週次での平均変化量も記載した。 WASO、LPS、sTST、IDSIQ Sleepiness スコアそれぞれの評価項目のベースラインからの変化量の解析法として、時系列データ解析法（線形混合効果モデル）を使用した。線形混合効果モデル解析では、各応答変数（WASO、LPS、sTST、又は IDSIQ Sleepiness スコア）のベースライン値、年齢層（65 歳未満、65 歳以上）、投与群（高用量、低用量、プラセボ）、評価時点（Month 1、Month 3）、投与群 × 評価時点の交互作用及びベースライン値 × 評価時点の交互作用を適用した。 投与群間で共通の非構造化共分散行列を用いて反復測定の相関モデルを作成し、制限付き最尤法を用いて分散成分の（不偏）推定量を導出した。Kenward-Roger 近似値を用いて分母の自由度を推定し、標準誤差を調整した。有効性仮説を評価するため、適切な対比を計算し、対象の群間差（Month 1、Month 3 におけるベースラインからの最小二乗平均の変化量の、高用量ダリドレキサント群 vs プラセボ群間及び低用量ダリドレキサント群 vs プラセボ群間における差）を検定した。 有効性のサブグループ解析は、年齢層（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）及び地域（米国、米国以外）の各サブグループに対し、主解析と同じモデル（線形混合効果モデル）を用いて評価し、最小二乗平均と 95%信頼限界（CL）をフォレストプロットに示した。 薬物動態の解析、安全性解析： 薬物動態及び安全性の評価項目は、二重盲検期に実際に投与された治験薬に基づき評価した。 ダリドレキサント血漿中濃度の記述統計解析は、プラセボ群を除いた、二重盲検期の投与開始後に薬物動態サンプルを 1 つ以上採取したすべての被験者（PK set）を対象に実施した。 プラセボ run-out 期、離脱症状及び反跳性不眠に関わる安全性評価項目の記述統計解析は、プラセボ run-out 期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者（Treatment withdrawal set）を対象に行い、その他の安全性評価項目の記述統計解析は、二重盲検期に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者（Safety set）を対象に行った。 有害事象は、全治療期間及び／又は各試験期で発現したものをそれぞれ記述的に要約した。AESI 及び重篤な有害事象は、全治療期間で発現したもののみを記述的に要約した。全治療期間は、治験実施計画

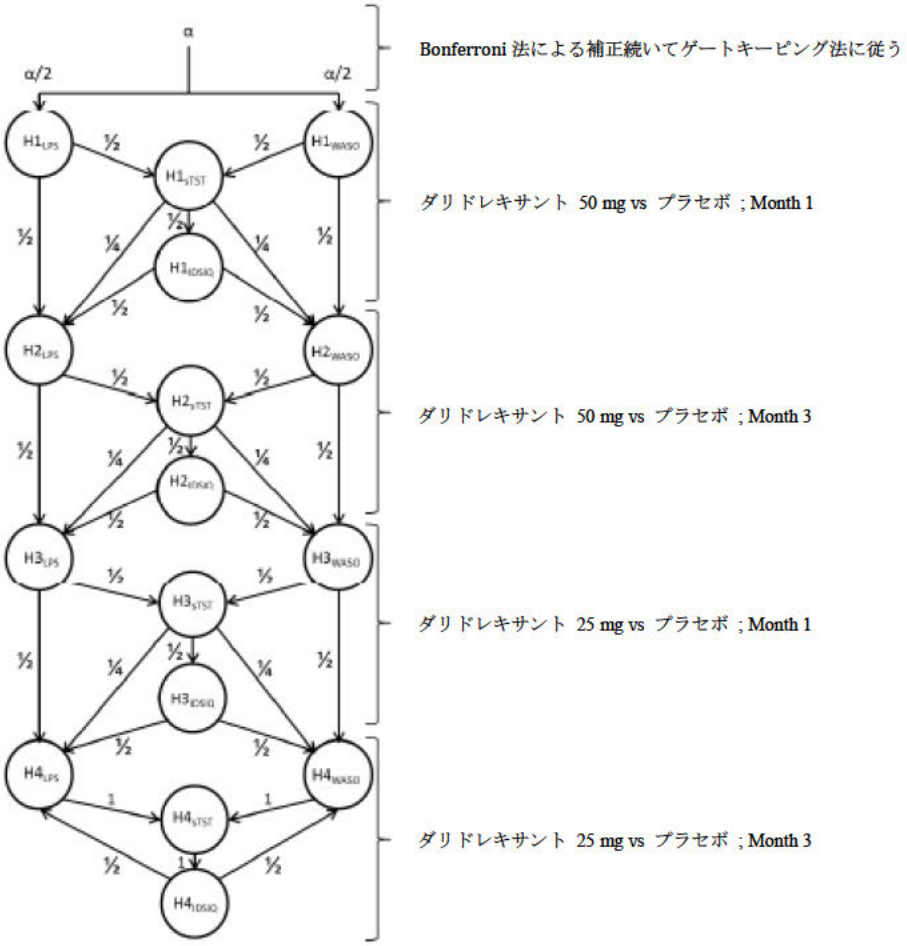
	書に定めたとおり、二重盲検期の開始から当該治療終了（中止）後 30 日まで、又は本試験の継続投与試験（ID-078A303）への組み入れまでとした。

図 2.4-1. 試験デザイン（ID-078A301 試験）



▬：夜間の PSG 測定
Visit 5 及び Visit 11 は電話調査、それ以外の Visit は治験実施施設で実施。
EODBT：二重盲検期の投与終了、EOS：試験終了、EOT：投与終了、PSG：睡眠ポリグラフ、V：Visit
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 2-1 改変

図 2.4-2. 仮説検証方法（ID-078A301 試験）



出典：モジュール 5.3.5.1.1　Figure 9-2 改変

2.4.2 試験の結果

2.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

2.4.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を、図 2.4-3 に示した。10 ヵ国、75 施設から 3326 例の被験者が本試験のスクリーニングを受け、2396 例（72.0%）が除外となり、930 例（28.0%）が各群へ登録された。スクリーニング期での主な除外理由は、適格基準で不適格あり（スクリーニング期：1164 例、プラセボ run-in 期：1004 例）及び同意撤回（スクリーニング期：121 例、プラセボ run-in 期：75 例）であった。また、プラセボ run-in 期に適格基準で不適格のため除外された 1 例に対し、誤って割付けが行われたが（ダリドレキサント 50 mg 群）、この被験者は二重盲検期の投与実施前に除外された。

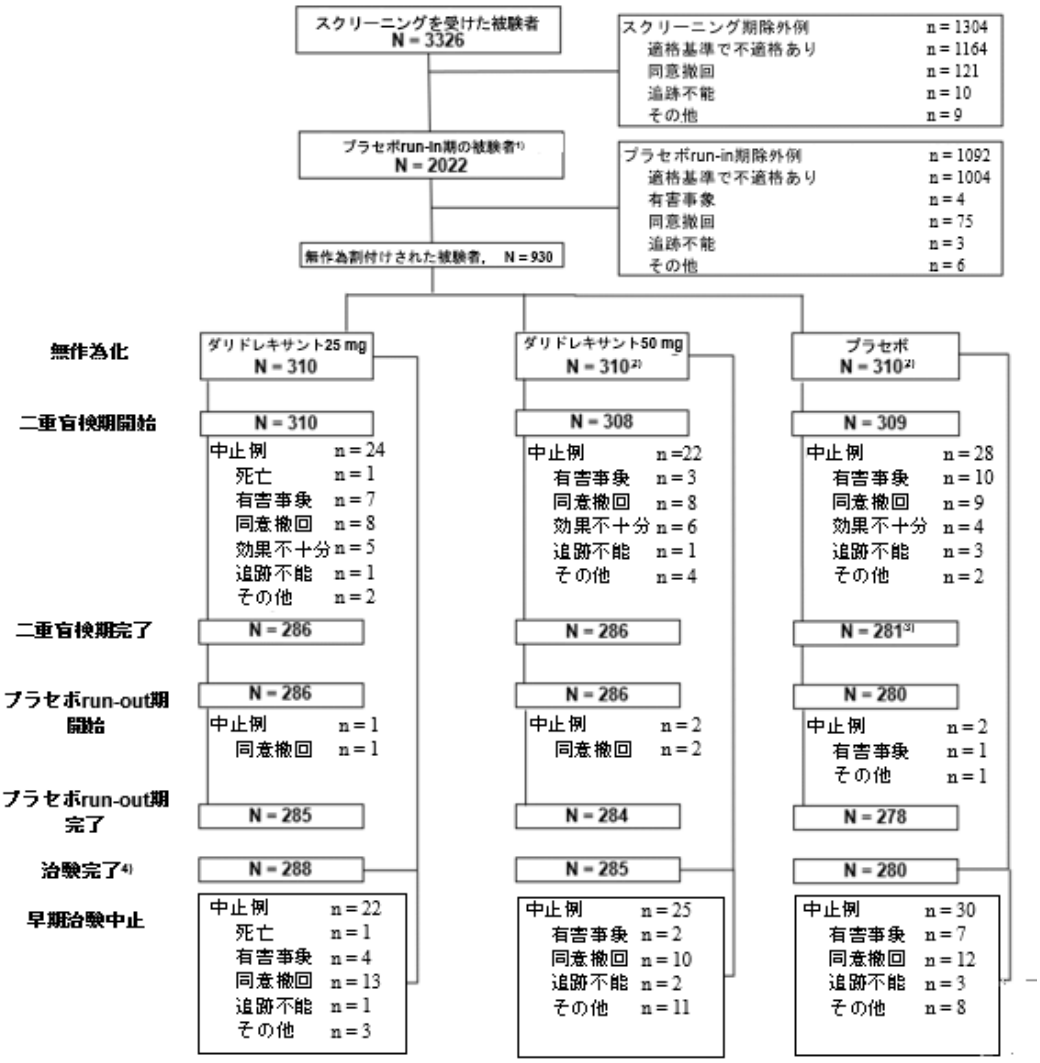
適格となった 930 例は、ダリドレキサント 25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群に割付け比 1：1：1 で無作為に割付けられた（ダリドレキサント 25 mg 群、50 mg 群、プラセボ群：それぞれ

310 例)。適格基準不適合又は誤登録であった 3 例を除き、927 例（99.7%）（ダリドレキサント 25 mg 群 310 例、50 mg 群 308 例、プラセボ群 309 例）が二重盲検期の治験薬投与を開始し、このうち 74 例（割付け数の 8%）が二重盲検期の治験薬投与中止となり、853 例（割付け数の 91.7%）が二重盲検期を完了した。中止理由のうち、「有害事象」は 20 例（ダリドレキサント 25 mg 群 7 例、50 mg 群 3 例、プラセボ群 10 例）であった。1 例（ダリドレキサント 25 mg 群）が重篤な有害事象（心停止）で死亡となったが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。その他の中止理由は、同意撤回（25 例)、効果不十分（15 例)、追跡不能（5 例）及びその他（8 例）であり、中止例の割合は 3 群間で同等であった。74 例の二重盲検期の治験薬投与中止例のうち、67 例が治験中止となった。

プラセボ run-out 期を実施したのは 852 例であった（ダリドレキサント 25 mg 群 286 例、50 mg 群 286 例、プラセボ群 280 例）（プラセボ群の 1 例は、二重盲検期終了後、プラセボ run-out 期に進まず試験を完了した)。このうち 5 例（0.6%）がプラセボ run-out 期中止となり、中止理由は、同意撤回（ダリドレキサント 25 mg 群 1 例、50 mg 群 2 例)、軽度の有害事象（ウイルス感染）（プラセボ群 1 例）及び治験依頼者による実施施設の登録中止（プラセボ群 1 例）であった。5 例の治験薬投与中止例のうち、3 例が治験中止となった。

EOS 来院を行い、治験完了となった被験者は 853 例（割付け数の 91.7%）であった。このうち 392 例（試験完了例数の 46.0%）が、継続投与試験（ID-078A303）への参加に同意した［ダリドレキサント 25 mg 群 132 例（45.8%)、50 mg 群 137 例（48.1%)、プラセボ群 123 例（43.9%)］。

図 2.4-3. 被験者の内訳（ID-078A301 試験）



1) プラセボ run-in 期治療を 1 回以上受けた被験者
2) 3 例（ダリドレキサント 50 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）は、適格基準を満たしていなかったにもかかわらず間違えて無作為割付けされたため、二重盲検期の治験薬投与を受けずに治験中止した。
3) 1 例は、二重盲検期を完了したが、プラセボ run-out 期に移行しなかった。この被験者は治験を完了した。
4) 30 日間追跡調査の電話連絡が完了した被験者
被験者は無作為割付けされた投与群ごとに示した。
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 5.3.5.1.1 Figure 10-1 改変

各解析対象集団の被験者数を表 2.4-1 に示した。Full analysis set（N = 930）は、各群へ無作為割付けされたすべての被験者とした。このうち、83 例（8.9%）を除外した残りの被験者集団を Per protocol set（N = 847）とした。主な除外理由は、二重盲検期における規定不遵守（70%未満が対象）［31 例（3.3%）］、選択基準不適格（21 例、2.3%）、誤った治験薬の処方及び 1 錠以上の誤使用（15 例、1.6%）及び除外基準不適格（13 例、1.4%）であった。Safety set（N = 927）は 1 回以上の二重盲検期の治験薬投与を受けたすべての被験者とし、割付け群に基づき評価した。

Treatment withdrawal set（N = 852）は、1 回以上のプラセボ run-out 期の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。PK set（N = 601）は、ダリドレキサント 25 mg 又は 50 mg の投与を受けた被験者のみとしたが、このうち二重盲検期中に薬物動態サンプルを採取できなかった 17 例については除外した。

表 2.4-1. 解析対象集団の概要（ID-078A301 試験）

	ダリドレキサント 25 mg 群 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 n (%)	プラセボ群 n (%)	合計 n (%)
N：無作為割付けされた被験者数	N = 310	N = 310	N = 310	N = 930
Full analysis set				
対象被験者	310 (100)	310 (100)	310 (100)	930 (100)
Per protocol set				
対象被験者	278 (89.7)	287 (92.6)	282 (91.0)	847 (91.1)
除外された被験者	32 (10.3)	23 (7.4)	28 (9.0)	83 (8.9)
N：治験薬投与を 1 回以上受けた被験者数	N = 310	N = 308	N = 309	N = 927
Safety set				
対象被験者	310 (100)	308 (100)	309 (100)	927 (100)
Treatment withdrawal set				
対象被験者	286 (92.3)	286 (92.9)	280 (90.6)	852 (91.9)
除外された被験者	24 (7.7)	22 (7.1)	29 (9.4)	75 (8.1)
PK set				
対象被験者	299 (96.5)	302 (98.1)	NA	601 (64.8)
除外された被験者	11 (3.5)	6 (1.9)	NA	17 (1.8)

n：該当する被験者数、NA：該当なし
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 10-1 改変

2.4.2.1.2 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.4-2 に示した。被験者は、女性（67.1%）及び白人（90.2%）の割合が高く、スクリーニング時の被験者の年齢層の中央値は 59 歳（範囲：18～88 歳）であった。65 歳以上の高齢者が 39.1%を占め、そのうち 65 歳以上 75 歳未満は 33.3%、75 歳以上 85 歳未満 5.5%、85 歳以上 0.3%であった。BMI の平均値（SD）は 26.4 （4.3）kg/m^2 で、肥満 1 度（Overweight、25.0 以上 30.0 以下）は 41.7%、30.0 超は 18.8%であった。人口統計学的特性（Full analysis set）は投与群間で類似していた。

表 2.4-2. 人口統計学的特性（ID-078A301 試験、Full analysis set）

変数 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310	合計 N = 930
スクリーニング時の年齢層 (歳)				
n	310	310	310	930
平均値 (SD)	55.8 (15.3)	55.5 (15.3)	55.1 (15.4)	55.4 (15.3)
中央値	59	58	58	59
(最小値、最大値)	(18, 88)	(21, 86)	(19, 83)	(18, 88)
Q1、Q3	46, 68	44, 68	44, 68	45, 68
スクリーニング時の年齢層（歳）[n (%)]				
n	310	310	310	930
< 18	0	0	0	0
18 - < 65	189 (61.0)	189 (61.0)	188 (60.6)	566 (60.9)
65 - < 75	103 (33.2)	102 (32.9)	105 (33.9)	310 (33.3)
75 - < 85	16 (5.2)	18 (5.8)	17 (5.5)	51 (5.5)
>= 85	2 (0.6)	1 (0.3)	0	3 (0.3)
年齢層別 (歳) [n (%)]				
N	310	310	310	930
< 65	189 (61.0)	189 (61.0)	188 (60.6)	566 (60.9)
>= 65	121 (39.0)	121 (39.0)	122 (39.4)	364 (39.1)
性別 [n (%)]				
n	310	310	310	930
男性	95 (30.6)	111 (35.8)	100 (32.3)	306 (32.9)
女性	215 (69.4)	199 (64.2)	210 (67.7)	624 (67.1)
人種 [n (%)]				
n	310	310	310	930
黒人又はアフリカ系アメリカ人	19 (6.1)	30 (9.7)	28 (9.0)	77 (8.3)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ハワイ又は他の太平洋諸島先住民	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
アジア人	3 (1.0)	4 (1.3)	2 (0.6)	9 (1.0)
白人	287 (92.6)	274 (88.4)	278 (89.7)	839 (90.2)
その他	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)

表 2.4-2. 人口統計学的特性（ID-078A301 試験、Full analysis set）（続き）

変数 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310	合計 N = 930
民族 [n (%)]				
n	310	310	310	930
ヒスパニック又はラテン系	51 (16.5)	44 (14.2)	51 (16.5)	146 (15.7)
非ヒスパニック又は非ラテン系	259 (83.5)	265 (85.5)	259 (83.5)	783 (84.2)
不明	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
スクリーニング時の BMI (kg/m^2)				
n	310	310	310	930
平均値 (SD)	26.645 (4.357)	26.273 (4.275)	26.428 (4.118)	26.449 (4.250)
中央値	26.14	25.69	25.98	25.95
(最小値、最大値)	(18.68, 38.98)	(18.96, 39.63)	(18.62, 39.02)	(18.62, 39.63)
Q1、Q3	23.51, 29.50	23.11, 28.69	23.40, 29.07	23.41, 29.05
スクリーニング時の BMI (kg/m^2) [n (%)]				
n	310	310	310	930
< 25.0	122 (39.4)	127 (41.0)	118 (38.1)	367 (39.5)
25.0 ≥ 30.0	125 (40.3)	128 (41.3)	135 (43.5)	388 (41.7)
> 30.0	63 (20.3)	55 (17.7)	57 (18.4)	175 (18.8)
地域 [n (%)]				
n	310	310	310	930
米国	99 (31.9)	97 (31.3)	104 (33.5)	300 (32.3)
その他 (米国以外)	211 (68.1)	213 (68.7)	206 (66.5)	630 (67.7)

BMI：体格指数、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 10-3 改変

2.4.2.1.3 不眠障害に関するベースライン特性

スクリーニング時における、被験者の主要評価項目、副次評価項目及び ISI スコアのベースライン値を表 2.4-3 に示した。不眠障害の診断を受けてから本試験の無作為割付け時までの経過年数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）は、ダリドレキサント 25 mg 群で 6.9 年（2.6、14.3）、50 mg 群で 6.6 年（3.2、15.2）、プラセボ群で 8.2 年（3.5、15.2）であり、投与群間で大きな違いはなかった。また、ベースライン時の主要評価項目、副次評価項目の値及び ISI スコアも、投与群間で同程度であった。

表 2.4-3. ベースライン時の WASO、LPS、sTST、IDSIQ Sleepiness スコア及び ISI スコアの要約（ID-078A301 試験、Full analysis set）

	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
WASO (分)			
n	310	309	309
平均値 (SD)	98.871 (38.772)	95.484 (37.813)	102.511 (40.766)
中央値	93.50	90.75	97.25
(最小値、最大値)	(30.50, 216.75)	(30.50, 255.00)	(97.25, 292.50)
LPS (分)			
n	310	309	309
平均値 (SD)	67.273 (38.563)	63.619 (37.389)	66.535 (39.769)
中央値	57.00	54.25	58.25
(最小値、最大値)	(21.50, 258.50)	(14.50, 296.50)	(20.00, 241.50)
sTST (分)			
n	310	309	309
平均値 (SD)	309.848 (60.108)	313.178 (57.597)	315.886 (53.144)
中央値	317.50	322.86	324.17
(最小値、最大値)	(111.43, 431.43)	(77.14, 424.29)	(145.71, 412.71)
IDSIQ Sleepiness スコア			
n	308	309	308
平均値 (SD)	22.119 (6.877)	22.479 (7.207)	22.260 (6.947)
中央値	22.14	21.86	21.50
(最小値、最大値)	(0.57, 40.00)	(1.00, 40.00)	(0.00, 40.00)
ISI スコア			
n	310	308	309
平均値 (SD)	19.0 (4.3)	19.3 (4.0)	19.2 (4.0)
中央値	19	19	19
(最小値、最大値)	(2, 28)	(7, 28)	(6, 28)

IDSIQ Sleepiness スコアは、スコアが高いほど日中の眠気が強いことを示す。
IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、ISI：不眠重症度指数、LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、sTST：主観的総睡眠時間、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 10-4 改変

2.4.2.1.4 既往症及び合併症

ベースライン時の被験者の既往歴及び合併症は、投与群間で類似していた。

同意取得時点での既往（不眠症に関連する疾患及び症状を除く）のある被験者は 535 例（57.5%）であった。外科および内科処置が 422 例（45.4%）で最も多く、精神障害は 54 例

（5.8%）、神経系障害は 29 例（3.1%）であった。同意取得時点において合併症（不眠症に関連する疾患及び症状を除く）を有する被験者は 646 例（69.5%）であった。このうち最も多かったのは、代謝および栄養障害［(234 例、25.2%)：高コレステロール血症（8.0%）、肥満（7.5%）、2 型糖尿病（4.6%）など］で、血管障害［(223 例、24.0%)：高血圧（22.3%）など］及び筋骨格系および結合組織障害［(198 例、21.3%)：変形性関節症（7.8%）、背部痛（4.1%）など］がこれに続いた。なお、神経系障害を有する被験者は 121 例［13.0%：頭痛（52 例、5.6%）、片頭痛（22 例、2.4%）、傾眠（12 例、1.3%）など］、精神障害を有する被験者は 43 例［4.6%：タバコ乱用（15 例、1.6%）、不安（8 例、0.9%）、うつ病（4 例、0.4%）など］であった。

2.4.2.1.5 前治療及び併用薬

ベースライン時の前治療及び併用薬の使用は、投与群間で類似していた。

同意取得前の 30 日以内に使用中止した前治療がある被験者は、43 例（4.6%）であった。解剖治療化学（ATC）分類で最も多かったのは、ベンゾジアゼピン系薬（8 例、0.9%）、その他抗うつ薬（8 例、0.9%）、ベンゾジアゼピン誘導体（6 例、0.6%）、その他催眠薬及び鎮静薬（6 例、0.6%）であった。ベースライン時（二重盲検期の開始時点）において使用中の併用薬がある被験者は、530 例（57.2%）であった。このうち ATC 分類で最も多かったのは、hydroxymethylglutaryl-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（93 例、10.0%）、プロピオン酸誘導体（90 例、9.7%）、甲状腺ホルモン剤（80 例、8.6%）及び選択型ベータ遮断薬（75 例、8.1%）であった。

また、スクリーニング時点で認知行動療法の治療を受けている被験者は 3 例（0.3%、各群に 1 例ずつ）であった。治療を受けていない被験者（927 例、99.7%）のうち、25 例（2.7%：ダリドレキサント 25 mg 群 11 例、50 mg 群 7 例、プラセボ群 7 例）で治療の失敗歴があった。

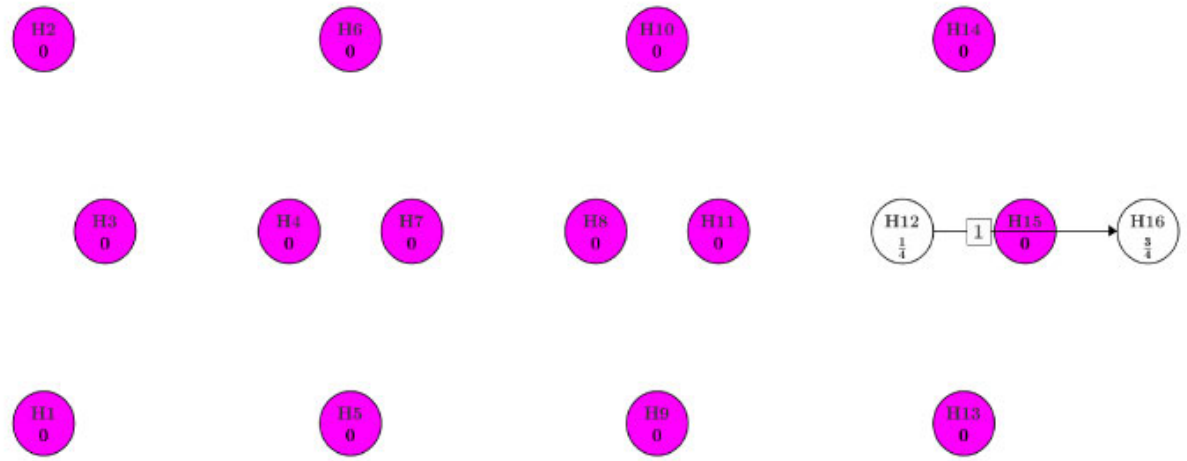
2.4.2.2 有効性

2.4.2.2.1 主要評価項目及び副次評価項目

2.4.2.2.1.1 仮説検定結果

ダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg とプラセボの効果を比較するために実施した、主要評価項目及び副次評価項目の用量及び評価時点ごとの仮説検定の結果を図 2.4-4、表 2.4-4 に示した。計 16 の仮説のうち 14 の帰無仮説が棄却されたことにより、主要評価項目の客観的 WASO 及び客観的 LPS、並びに副次評価項目の sTST、そのベースラインからの変化量において、プラセボに対するダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の Month 1、Month 3 における統計学的に有意な改善が示された。棄却されなかった 2 仮説は、ダリドレキサント 25 mg（Month 1、Month 3）における副次評価項目の IDSIQ Sleepiness スコアで（仮説 H12 及び H16）、プラセボに対して統計学的な有意差は認められなかったものの、数値上の改善傾向を示した。

図 2.4-4. 主要評価項目及び副次評価項目の仮説検定：14 個の帰無仮説を棄却後（ID-078A301 試験、Full analysis set）



紫色の円は、棄却された仮説を示す。
仮説（ノード）の下の数字は、消費された α の値を示す。
矢印の上の数字は、重み付けの値であり、割り当てる α の比率を示す。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-1

表 2.4-4. 主要評価項目及び副次評価項目の仮説検定結果（ID-078A301 試験、Full analysis set）

仮説	比較 (ダリドレキサント群 vs プラセボ群)	p 値 (両側)	有意水準	統計学的有意性
H1	ダリドレキサント 50 mg 群：Month 1、WASO	< 0.0001	0.025	Yes
H2	ダリドレキサント 50 mg 群：Month 1、LPS	< 0.0001	0.025	Yes
H3	ダリドレキサント 50 mg 群：Month 1、sTST	< 0.0001	0.025	Yes
H4	ダリドレキサント 50 mg 群：Month 1、IDSIQ Sleepiness スコア	< 0.0001	0.0125	Yes
H5	ダリドレキサント 50 mg 群：Month 3、WASO	< 0.0001	0.025	Yes
H6	ダリドレキサント 50 mg 群：Month 3、LPS	< 0.0001	0.025	Yes
H7	ダリドレキサント 50 mg 群：Month 3、sTST	< 0.0001	0.025	Yes
H8	ダリドレキサント 50 mg 群：Month 3、IDSIQ Sleepiness スコア	0.0002	0.0125	Yes
H9	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 1、WASO	< 0.0001	0.025	Yes
H10	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 1、LPS	0.0005	0.025	Yes
H11	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 1、sTST	0.0013	0.025	Yes
H12	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 1、IDSIQ Sleepiness スコア	0.0547	0.0125	No
H13	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 3、WASO	< 0.0001	0.01875	Yes
H14	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 3、LPS	0.0015	0.01875	Yes
H15	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 3、sTST	0.0334	0.0375	Yes
H16	ダリドレキサント 25 mg 群：Month 3、IDSIQ Sleepiness スコア	0.0534	0.0375	No

両側 p 値は反復測定による線形混合効果モデルを用いた解析から計算する。
IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、LPS：持続入眠潜時、sTST：主観的総睡眠時間、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-2 改変

2.4.2.2.1.2 WASO - 主要評価項目

Month 1、Month 3 において、すべての群で WASO の平均値及び中央値がベースラインから減少（改善）していた（表 2.4-5）。数値上、減少量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった。

表 2.4-5. WASO（分）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	97.871 (38.772)	95.484 (37.813)	102.511 (40.766)
中央値	93.50	90.75	97.25
(最小値、最大値)	(30.50, 216.75)	(30.50, 255.00)	(32.75, 292.50)
Month 1			
n	298	305	299
平均値 (SD)	76.901 (42.399)	65.344 (34.979)	91.722 (42.427)
中央値	65.88	59.50	85.50
(最小値、最大値)	(15.75, 253.00)	(13.50, 236.25)	(11.25, 295.75)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	298	305	299
平均値 (SD)	–20.485 (37.800)	–29.925 (36.957)	–10.630 (41.054)
中央値	–21.75	–27.50	–9.50
(最小値、最大値)	(–160.75, 91.75)	(–141.50, 186.25)	(–243.25, 159.50)
Month 3			
n	289	287	283
平均値 (SD)	72.536 (39.612)	65.242 (38.858)	86.500 (43.153)
中央値	65.75	56.50	80.00
(最小値、最大値)	(5.75, 257.00)	(8.50, 259.50)	(17.75, 266.75)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	287	283
平均値 (SD)	–25.275 (43.210)	–29.995 (39.977)	–16.385 (44.181)
中央値	–26.75	–29.25	–13.50
(最小値、最大値)	(–167.00, 186.00)	(–150.50, 149.75)	(–173.25, 173.25)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-3 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、WASO のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較において、ダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれも Month 1、Month 3 において統計学的に有意な差が認められた（両側 p 値 < 0.0001）（表 2.4-6）。

表 2.4-6. WASO（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 投与群	LS Mean [95% CI]	プラセボ群との差 LS Mean [95% CI]	 p 値 (両側)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–18.40 [–22.126, –14.674]	–12.20 [–17.435, –6.961]	< 0.0001
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–28.98 [–32.668, –25.299]	–22.78 [–27.996, –17.567]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	–6.20 [–9.928, –2.475]	-	-
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–22.97 [–26.955, –18.988]	–11.86 [–17.494, –6.230]	< 0.0001
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–29.41 [–33.399, –25.427]	–18.30 [–23.945, –12.661]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	–11.11 [–15.131, –7.088]	-	-

反復測定による混合効果モデル：WASO のベースラインからの変化量 = WASO のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-4 改変

2.4.2.2.1.3 LPS - 主要評価項目

Month 1、Month 3 において、すべての群で LPS の平均値及び中央値がベースラインから減少（改善）していた。数値上、減少量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-7）。

表 2.4-7. LPS（分）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量
（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	67.273 (38.563)	63.619 (37.389)	66.535 (39.769)
中央値	57.00	54.25	58.25
(最小値、最大値)	(21.50, 258.50)	(14.50, 296.50)	(20.00, 241.50)
Month 1			
n	298	305	299
平均値 (SD)	38.268 (32.430)	33.813 (26.691)	46.294 (36.161)
中央値	29.88	26.75	36.25
(最小値、最大値)	(0.00, 210.75)	(0.50, 228.75)	(2.75, 240.75)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	298	305	299
平均値 (SD)	–29.404 (36.546)	–29.672 (39.276)	–20.466 (40.246)
中央値	–25.50	–23.75	–16.75
(最小値、最大値)	(–185.50, 98.25)	(–267.50, 153.75)	(–231.50, 166.00)
Month 3			
n	289	287	283
平均値 (SD)	35.657 (33.931)	30.275 (23.412)	42.918 (34.288)
中央値	26.75	24.00	33.00
(最小値、最大値)	(0.75, 308.75)	(1.25, 163.25)	(1.25, 182.25)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	287	283
平均値 (SD)	–31.946 (39.570)	–32.836 (34.554)	–24.527 (41.069)
中央値	–28.50	–27.75	–21.50
(最小値、最大値)	(–195.50, 130.00)	(–198.50, 77.50)	(–231.50, 135.25)

LPS：持続入眠潜時、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 5.3.5.1.1 Table 11-5 改変

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、LPS のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較において、ダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群とも Month 1、Month 3 において統計学的に有意な差が認められた［両側 p 値：25 mg 群で 0.0005（Month 1）及び 0.0015（Month 3）、50 mg 群で < 0.0001（Month 1、Month 3 とも）］（表 2.4-8）。

表 2.4-8. LPS（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析
（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 投与群	LS Mean [95% CI]	プラセボ群との差 LS Mean [95% CI]	 p 値 (両側)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–28.17 [–31.509, –24.827]	–8.32 [–13.014, –3.629]	0.0005
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–31.20 [–34.506, –27.896]	–11.35 [–16.022, –6.687]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	–19.85 [–23.177, –16.515]	-	-
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–30.73 [–34.037, –27.417]	–7.59 [–12.265, –2.923]	0.0015
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–34.80 [–38.118, –31.490]	–11.67 [–16.348, –6.994]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	–23.13 [–26.464, –19.803]	-	-

反復測定による混合効果モデル：LPS のベースラインからの変化量 = LPS のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
CI：信頼区間、LPS：持続入眠潜時、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-6 改変

2.4.2.2.1.4 sTST - 副次評価項目

Month 1、Month 3 において、すべての群で sTST の平均値及び中央値がベースラインから増加（改善）していた。増加量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-9）。

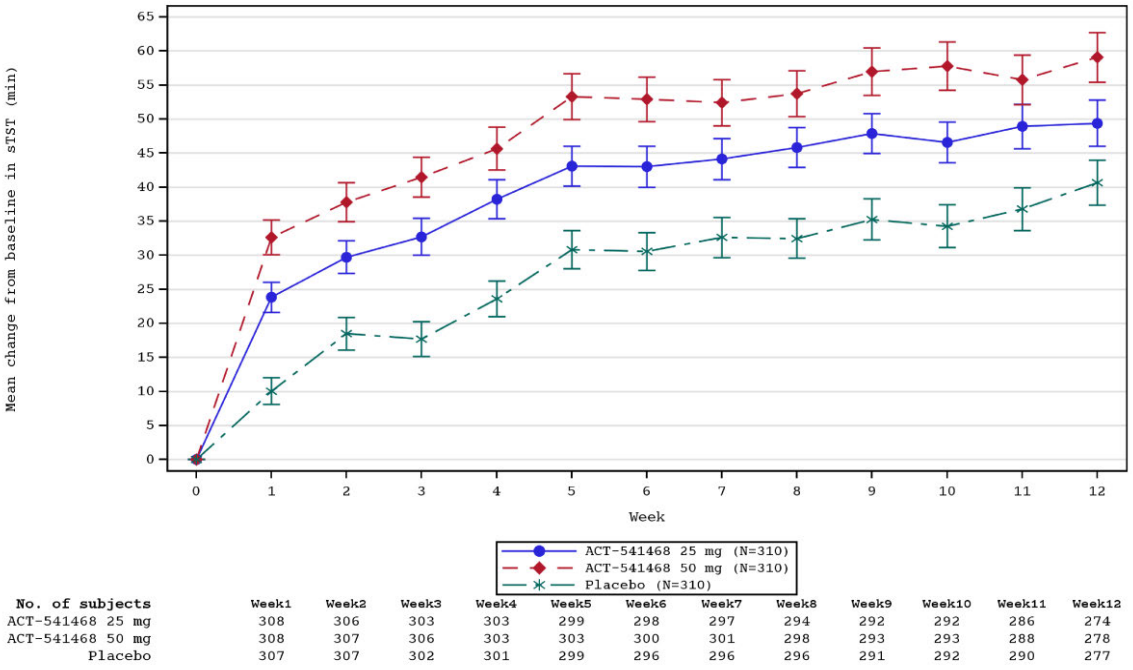
表 2.4-9. sTST（分）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	309.848 (60.108)	313.178 (57.597)	315.886 (53.144)
中央値	317.50	322.86	324.17
(最小値、最大値)	(111.43, 431.43)	(77.14, 424.29)	(145.71, 412.71)
Month 1			
n	303	304	302
平均値 (SD)	345.159 (65.643)	357.755 (73.644)	337.719 (64.561)
中央値	351.43	360.00	349.09
(最小値、最大値)	(94.29, 540.00)	(11.43, 600.00)	(76.00, 542.14)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	303	304	302
平均値 (SD)	35.447 (48.562)	44.572 (53.435)	21.696 (44.035)
中央値	28.33	40.00	15.71
(最小値、最大値)	(–74.28, 224.29)	(–105.14, 248.57)	(–104.00, 152.07)
Month 3			
N	292	289	289
平均値 (SD)	358.387 (72.030)	371.760 (78.887)	354.354 (72.729)
中央値	366.07	372.86	360.00
(最小値、最大値)	(137.14, 508.00)	(32.86, 600.00)	(55.71, 531.43)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
N	292	289	289
平均値 (SD)	49.069 (55.318)	58.457 (61.414)	38.476 (54.983)
中央値	43.56	52.29	34.28
(最小値、最大値)	(–190.83, 245.00)	(–98.57, 294.28)	(–129.29, 196.36)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-9 改変

二重盲検期である Week 1 から Week 12 における週次でのベースラインからの平均変化量は、各週において、プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（図 2.4-5）。

図 2.4-5. sTST（分）：ベースラインからの平均変化量（SD）の経時推移
（ID-078A301 試験、Full analysis set）



No. of subjects	Week1	Week2	Week3	Week4	Week5	Week6	Week7	Week8	Week9	Week10	Week11	Week12
ACT-541468 25 mg	308	306	303	303	299	298	297	294	292	292	286	274
ACT-541468 50 mg	308	307	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278
Placebo	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277

ACT-541468：ダリドレキサント、N：該当する投与における被験者数、SD：標準偏差、
sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-2

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、sTST のベースラインからの変化量のプラセボ群との比較において、ダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群とも Month 1、Month 3 において統計学的に有意な差が認められた［両側 p 値：25 mg 群で 0.0013（Month 1）及び 0.0334（Month 3）、50 mg 群で ＜0.0001（Month 1、Month 3 とも）］（表 2.4-10. ）。

表 2.4-10. sTST（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 投与群	LS Mean [95% CI]	プラセボ群との差 LS Mean [95% CI]	 p 値（両側）
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	34.18 [28.718, 39.645]	12.62 [4.953, 20.288]	0.0013
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	43.62 [38.173, 49.063]	22.06 [14.405, 29.708]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	21.56 [16.101, 27.022]	-	-
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	47.83 [41.333, 54.328]	9.93 [0.782, 19.082]	0.0334
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	57.67 [51.171, 64.168]	19.77 [10.623, 28.918]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	37.90 [31.393, 44.404]	-	-

反復測定による混合効果モデル：sTST のベースラインからの変化量 = sTST のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-10 改変

2.4.2.2.1.5 IDSIQ Sleepiness スコア - 副次評価項目

Month 1、Month 3 において、すべての群で IDSIQ Sleepiness スコア（0～40 点）の平均値及び中央値はベースラインから減少（改善）していた。減少量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-11）。

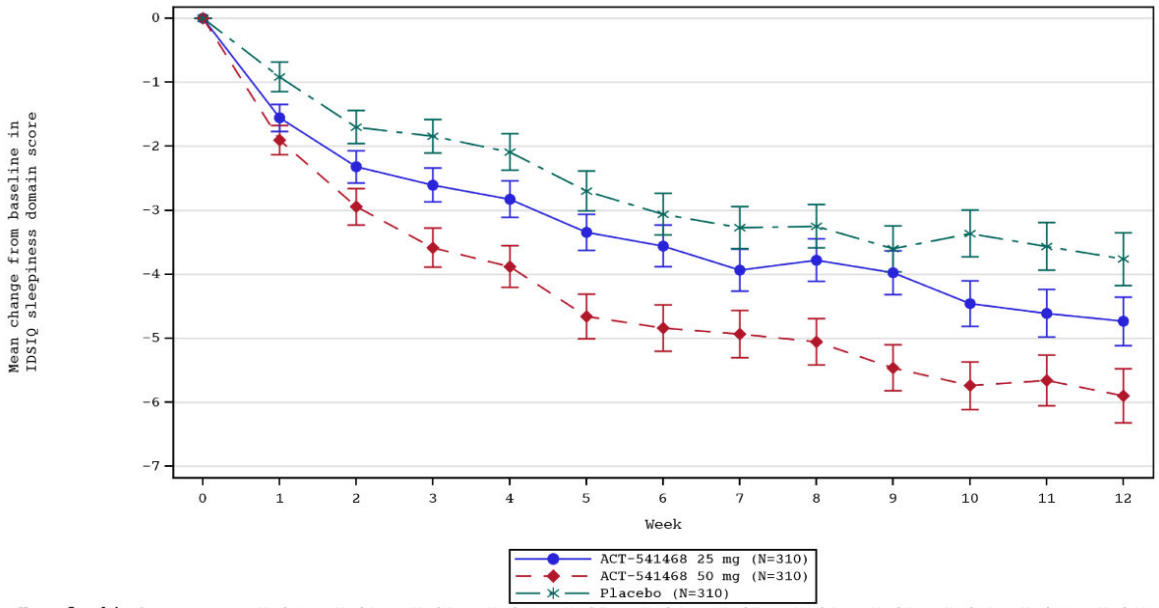
表 2.4-11. IDSIQ Sleepiness スコア：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	308	309	308
平均値 (SD)	22.119 (6.877)	22.479 (7.207)	22.260 (6.947)
中央値	22.14	21.86	21.50
(最小値、最大値)	(0.57, 40.00)	(1.00, 40.00)	(0.00, 40.00)
Month 1			
n	301	304	301
平均値 (SD)	19.374 (7.120)	18.623 (7.786)	20.288 (6.939)
中央値	19.86	18.93	20.14
(最小値、最大値)	(0.00, 38.43)	(0.00, 40.00)	(0.00, 40.00)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	301	304	301
平均値 (SD)	–2.731 (4.549)	–3.803 (5.613)	–2.007 (4.810)
中央値	–2.29	–2.72	–1.71
(最小値、最大値)	(–18.86, 15.60)	(–23.14, 8.57)	(–18.86, 13.71)
Month 3			
n	290	291	288
平均値 (SD)	17.305 (7.625)	16.547 (8.075)	18.460 (7.786)
中央値	17.86	17.14	18.59
(最小値、最大値)	(0.00, 39.60)	(0.00, 40.00)	(0.00, 40.00)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	290	291	288
平均値 (SD)	–4.719 (6.255)	–5.854 (6.934)	–3.796 (6.618)
中央値	–3.90	–4.46	–3.14
(最小値、最大値)	(–26.57, 15.00)	(–26.00, 13.43)	(–22.43, 17.85)

IDSIQ Sleepiness スコアは、スコアが高いほど日中の眠気が強いことを示す。
IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、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 5.3.5.1.1 Table 11-11 改変

二重盲検期である Week 1 から Week 12 における週次でのベースラインからの平均変化量は、各週において、プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（図 2.4-6）。

図 2.4-6. IDSIQ Sleepiness スコア：ベースラインからの平均変化量（SD）の経時推移
（ID-078A301 試験、Full analysis set）



No. of subjects	Week1	Week2	Week3	Week4	Week5	Week6	Week7	Week8	Week9	Week10	Week11	Week12
ACT-541468 25 mg	307	305	303	301	299	297	296	295	292	291	288	274
ACT-541468 50 mg	308	308	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282
Placebo	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276

IDSIQ Sleepiness スコアは、スコアが高いほど日中の眠気が強いことを示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、N：母集団内の被験者数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-3

線形混合効果モデル（最小二乗平均）による評価では、IDSIQ Sleepiness スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との比較において、ダリドレキサント 50 mg 群で Month 1、Month 3 における有意差が認められたが［両側 p 値 ＜0.0001（Month 1）、0.0002（Month 3）］、25 mg 群では有意差は認められなかった［両側 p 値 ＝0.0547（Month 1）、0.0534（Month 3）］（表 2.4-12）。

表 2.4-12. IDSIQ Sleepiness スコア：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit		プラセボ群との差	
投与群	LS Mean [95% CI]	LS Mean [95% CI]	p 値 (両側)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–2.77 [–3.316, –2.225]	–0.75 [–1.515, 0.015]	0.0547
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–3.77 [–4.309, –3.224]	–1.75 [–2.508, –0.983]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	–2.02 [–2.566, –1.476]	-	-
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–4.78 [–5.491, –4.067]	–0.99 [–1.990, 0.014]	0.0534
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–5.70 [–6.405, –4.987]	–1.90 [–2.905, –0.905]	0.0002
プラセボ群 (N = 310)	–3.79 [–4.503, –3.080]	-	-

反復測定による混合効果モデル：IDSIQ Sleepiness スコアのベースラインからの変化量 = IDSIQ Sleepiness スコアのベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
IDSIQ Sleepiness スコアは、スコアが高いほど日中の眠気が強いことを示す。
CI：信頼区間、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-12 改変

2.4.2.2.1.6 感度分析及び補助的分析

本試験の主解析における欠測メカニズムは Missing at random（MAR）を仮定した。欠測データ及びこの仮定の欠測メカニズムに対する主解析結果の感度分析を行うために、Missing not at random（MNAR）における 2 種類の多重代入法（MI）、すなわちプラセボ群を参照群とする MI（jump to reference/placebo）及び delta-adjusted MI（tipping point analysis）を用いて解析を行った（表 2.4-13、表 2.4-14、表 2.4-15、表 2.4-16）。

解析の結果、ダリドレキサント 50 mg 群においては、jump to reference 及び tipping point analysis の両 MI において、主解析結果で示された統計学的有意性が維持された。主解析結果が逆転したのは、ダリドレキサント 25 mg 群における LPS の Month 3、tipping point analysis（おおよそ delta ≥ 38 分の時）の値（jump to reference analysis ではない）及び sTST の Month 3、両 MI（tipping point analysis で delta < –10 分の時及び jump to reference）の値のみであった。以上の感度分析の結果から、MAR の仮定から乖離した場合においても主解析結果が頑健であることが示された。

なお、Full analysis set の各評価時点におけるデータの欠測データの割合は低く、3 群間で類似しており、非単調の欠測パターンの発生は稀であった。

表 2.4-13. 主解析及び感度分析 － WASO（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差（最小二乗平均）（ID-078A301 試験）

	ダリドレキサント 25 mg 群		ダリドレキサント 50 mg 群	
	Month 1	Month 3	Month 1	Month 3
主解析 (FAS)	−12.20	−11.86	−22.78	−18.30
感度分析 - jump to reference (FAS)	−11.69	−10.64	−22.35	−16.41
感度分析 - delta-adjusted imputation (FAS)				
Delta = 0	−12.11	−11.75	−22.71	−18.18
Delta = 15 分	−11.61	−10.55	−22.56	−16.99
Delta = 30 分	−11.06	−9.30	−22.29	−15.78
Delta = 45 分	−10.54	−8.03	−22.09	−14.57
Delta = 60 分	−9.91	−6.73	−21.84	−13.41

delta-adjusted imputation tipping point (p = 0.05)：該当なし
FAS：Full analysis set、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-13 改変

表 2.4-14. 主解析及び感度分析 － LPS（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差（最小二乗平均）（ID-078A301 試験）

	ダリドレキサント 25 mg 群		ダリドレキサント 50 mg 群	
	Month 1	Month 3	Month 1	Month 3
主解析 (FAS)	−8.32	−7.59	−11.35	−11.67
感度分析 - jump to reference (FAS)	−7.93	−6.97	−11.29	−10.59
感度分析 - delta-adjusted imputation (FAS)				
Delta = 0	−8.26	−7.46	−11.46	−11.56
Delta = 15 分	−7.71	−6.50	−11.15	−10.55
Delta = 30 分	−7.17	−5.35	−10.99	−9.51
Delta = 45 分	−6.70	−4.14	−10.83	−8.37
Delta = 60 分	−6.06	−2.95	−10.48	−7.12

Delta-adjusted imputation tipping point (p = 0.05)：ダリドレキサント 25 mg 群: 38 分（Month 3）
FAS：Full analysis set、LPS：持続入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-14 改変

表 2.4-15. 主解析及び感度分析 ― sTST（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差（最小二乗平均）（ID-078A301 試験）

	ダリドレキサント 25 mg 群		ダリドレキサント 50 mg 群	
	Month 1	Month 3	Month 1	Month 3
主解析 (FAS)	12.62	9.93	22.06	19.77
感度分析	12.23	8.77	21.66	17.86
- jump to reference (FAS)				
感度分析				
- delta-adjusted imputation (FAS)				
Delta = 0	12.59	9.92	21.92	19.67
Delta = –20 分	12.14	8.38	21.60	18.05
Delta = –40 分	11.69	6.85	21.28	16.43
Delta = –60 分	11.24	5.32	20.96	14.81
Delta = –80 分	10.73	3.88	20.65	13.24

Delta-adjusted imputation tipping point (p = 0.05)：ダリドレキサント 25 mg 群：–10 分（Month 3）
FAS：Full analysis set、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-15 改変

表 2.4-16. 主解析及び感度分析 ― IDSIQ Sleepiness スコア：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差（最小二乗平均）（ID-078A301 試験）

	ダリドレキサント 25 mg 群		ダリドレキサント 50 mg 群	
	Month 1	Month 3	Month 1	Month 3
主解析 (FAS)	–0.75	–0.99	–1.75	–1.90
感度分析 - jump to reference (FAS)	–0.74	–0.94	–1.71	–1.91
感度分析				
- delta-adjusted imputation (FAS)				
Delta = 0	–0.75	–1.01	–1.74	–1.92
Delta = 2.5	–0.69	–0.81	–1.70	–1.74
Delta = 5	–0.62	–0.60	–1.66	–1.56
Delta = 7.5	–0.56	–0.43	–1.61	–1.42
Delta = 10	–0.51	–0.24	–1.58	–1.25

Delta-adjusted imputation tipping point (p = 0.05)：該当なし
FAS：Full analysis set、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-16 改変

さらに補助的分析として、主要評価項目及び副次評価項目の主解析（対象：Full analysis set）を Per protocol set に対しても行い、治験実施計画書からの逸脱の試験結果への影響を調べたところ、WASO、LPS、sTST 及び IDSIQ Sleepiness スコアにおいて、Per protocol set の結果は Full analysis set の結果と一致していた。また、主要評価項目及び副次評価項目に対して、2 つの新た

な共分散構造（各投与群固有の非構造化共分散行列及び Toeplitz 構造）を用いて、主解析時と同じモデルで Full analysis set を再解析したところ、結果は主解析の結果と一致していた。

2.4.2.2.1.7 サブグループ解析

有効性のサブグループ解析として、主要評価項目及び副次評価項目のすべての項目で、事前に定めたサブグループ［年齢層（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、地域（米国、米国以外）］別の評価を行った（図 2.4-7、図 2.4-8、図 2.4-9、図 2.4-10）。主解析と同様に、測定値の結果及びベースラインからの変化量の結果は年齢層サブグループで記述的に要約し、全体の解析には線形混合効果モデルを使用した。

年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）のサブグループでは、いずれの年齢層でも、各評価項目の測定値（平均値及び中央値）並びにベースラインから Month 1、Month 3 までの変化量は、全体集団とおおむね同じ傾向を示した。線形混合効果モデルでは、いずれの年齢層でもベースラインから Month1、Month3 までの変化量のプラセボ群との差にダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で良好な結果が認められた。

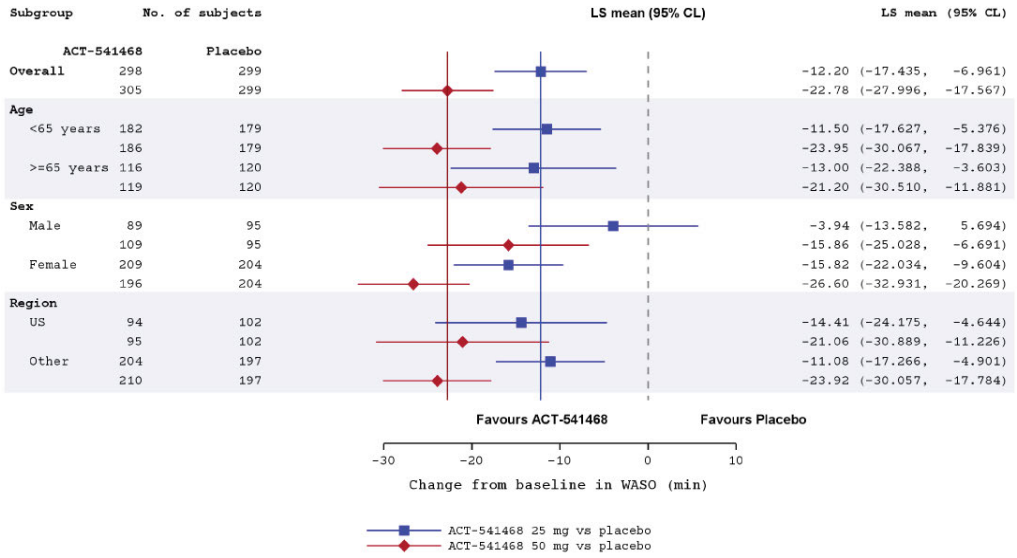
性別及び地域別のサブグループでも同様に、すべての評価項目で、ベースラインから Month 1、Month 3 までの変化量のプラセボ群との差にダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で良好な結果が認められた。

年齢層、性別、地域にかかわらず、プラセボ群に対する治療効果は、おおむねダリドレキサント 50 mg 群の方が 25 mg 群よりも顕著であった。

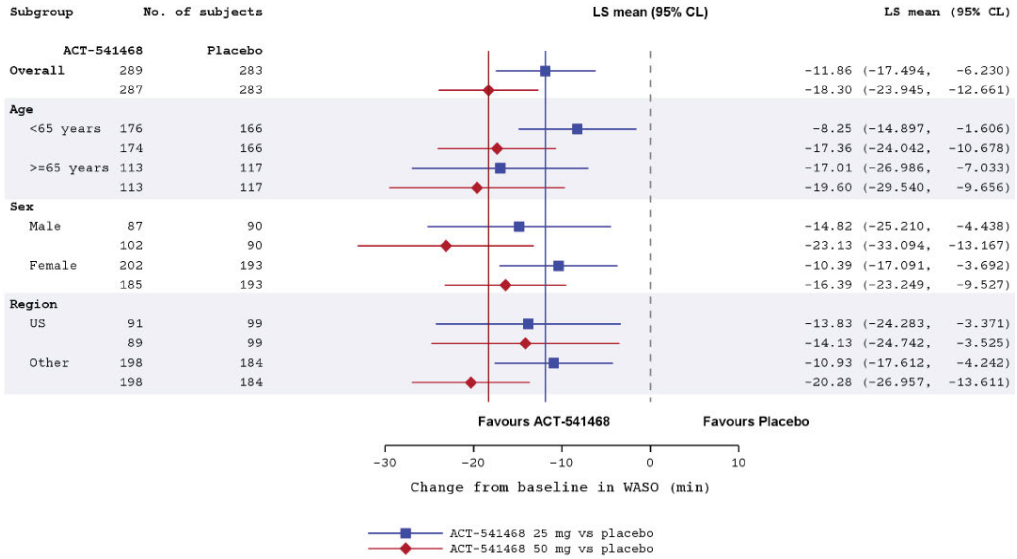
全体として、サブグループによる結果の違いは認められず、サブグループでのプラセボと比較したダリドレキサントの治療効果の傾向は、主解析で認められた結果と総じて一致していた。

図 2.4-7. サブグループ解析 － WASO（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95% CL）］（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Month 1



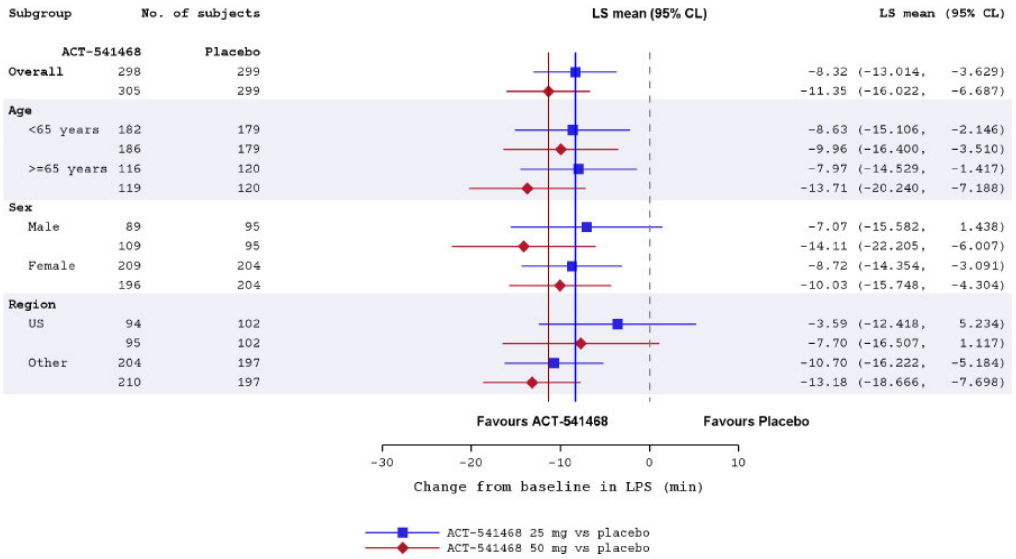
Month 3



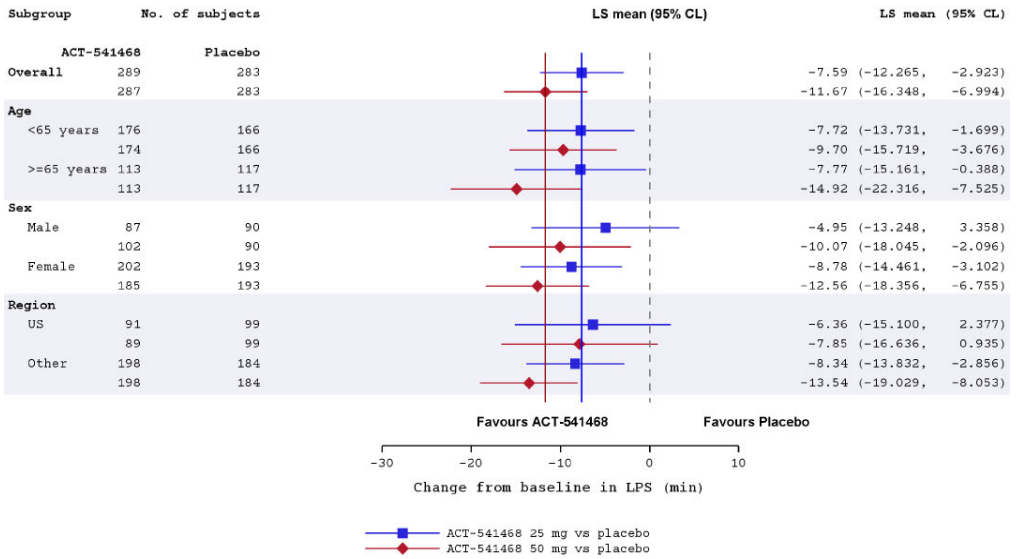
反復測定による混合効果モデル：WASO のベースラインからの変化量 = WASO のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
年齢層別サブグループ解析では、上記のモデルから「年齢層」を除く。
No. of subjects は、推定値の計算に含められた症例の数を示す。
縦の実線は、ダリドレキサント各群の全体集団における推定値を示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CL：信頼限界、LS mean：最小二乗平均、US：米国、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-4

図 2.4-8. サブグループ解析 － LPS（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95% CL）］（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Month 1



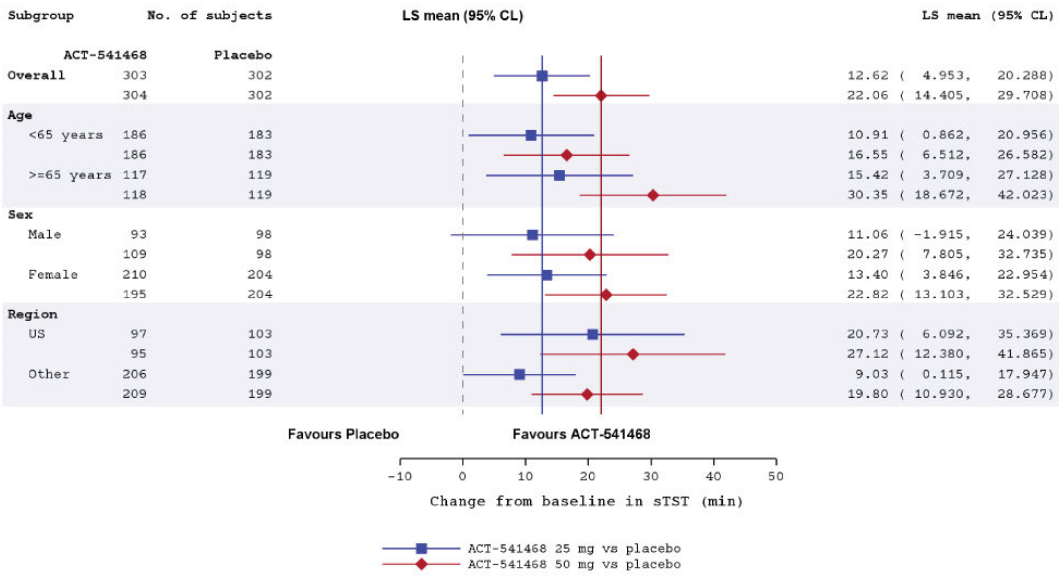
Month 3



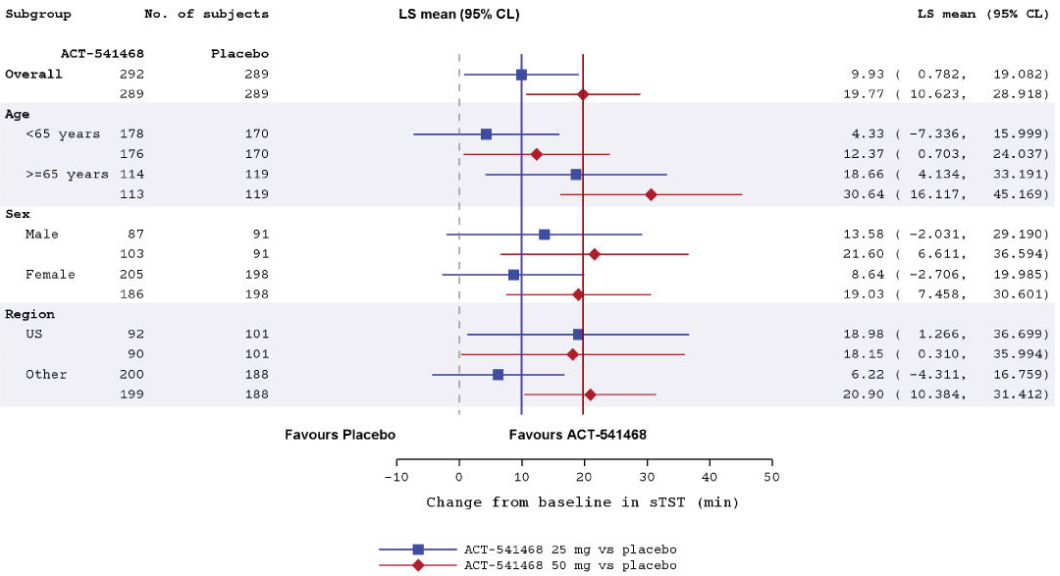
反復測定による混合効果モデル：LPS のベースラインからの変化量 = LPS のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
年齢層別サブグループ解析では、上記のモデルから「年齢層」を除く。
No. of subjects は、推定値の計算に含められた症例の数を示す。
縦の実線は、ダリドレキサント各群の全体集団における推定値を示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CL：信頼限界、LPS：持続入眠潜時、LS mean：最小二乗平均、US：米国
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-5

図 2.4-9. サブグループ解析 － sTST（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95% CL）］（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Month 1



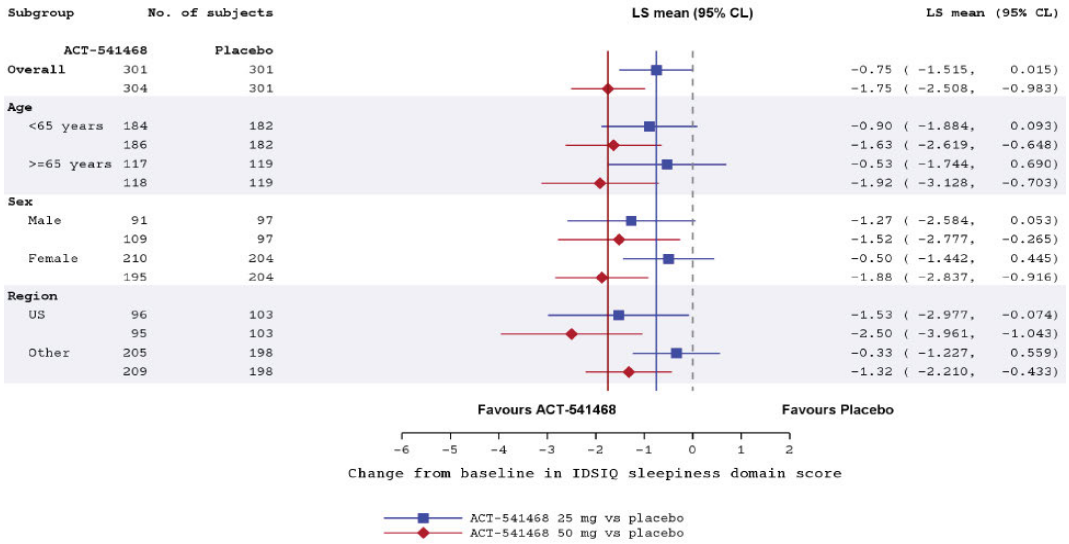
Month 3



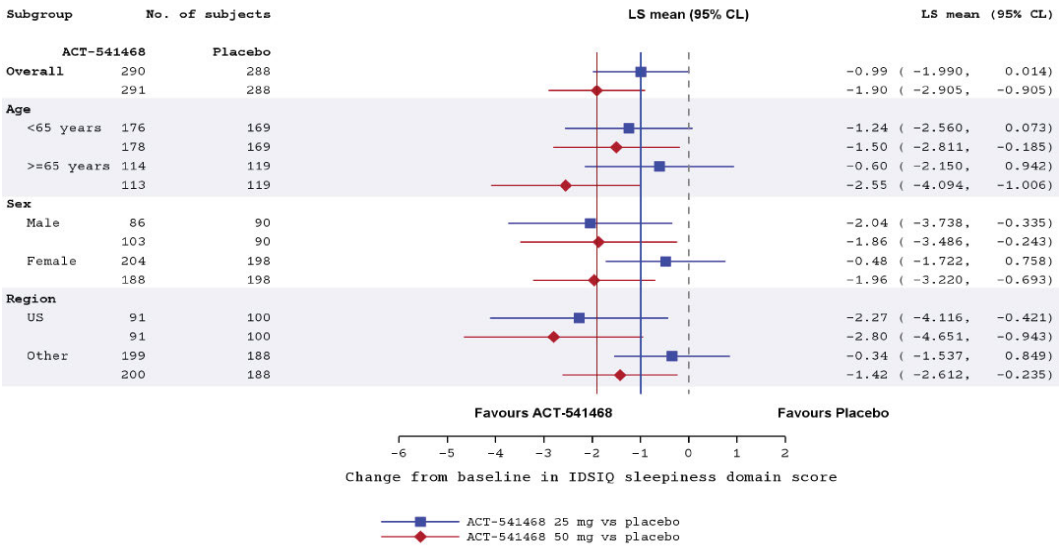
反復測定による混合効果モデル：sTST のベースラインからの変化量 = sTST のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
年齢層別サブグループ解析では、上記のモデルから「年齢層」を除く。
No. of subjects は、推定値の計算に含められた症例の数を示す。
縦の実線は、ダリドレキサント各群の全体集団における推定値を示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CL：信頼限界、LS mean：最小二乗平均、sTST：主観的総睡眠時間、US：米国
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-7

図 2.4-10. サブグループ解析 － IDSIQ Sleepiness スコア：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95% CL）］（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Month 1



Month 3



反復測定による混合効果モデル：IDSIQ Sleepiness スコアのベースラインからの変化量 = IDSIQ Sleepiness スコアのベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
IDSIQ Sleepiness スコアは、スコアが高いほど日中の眠気が強いことを示す。
年齢層別サブグループ解析では、上記のモデルから「年齢層」を除く。
No. of subjects は、推定値の計算に含められた症例の数を示す。
縦の実線は、ダリドレキサント各群の全体集団における推定値を示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、CL：信頼限界、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、LS mean：最小二乗平均、US：米国
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-8

2.4.2.2.2 その他の有効性評価項目

その他の有効性の評価項目として、TST（PSG 測定による）、主観的中途覚醒時間（sWASO、SDQ の被験者回答による）、主観的入眠潜時（sLSO、SDQ の被験者回答による）、IDSIQ の合計スコア（IDSIQ の 3 領域スコアの合計）、Alert/Cognition スコア及び Mood スコアの解析を行った。

2.4.2.2.2.1 TST

Month 1、Month 3 において、すべての群で TST の平均値及び中央値がベースラインから増加（改善）していた。増加量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-17、表 2.4-18）。

表 2.4-17. TST（分）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	322.452 (55.109)	328.250 (50.199)	318.619 (54.437)
中央値 (最小値、最大値)	329.75 (115.00, 417.50)	335.25 (130.75, 418.25)	323.50 (127.75, 419.75)
Month 1			
n	298	305	299
平均値 (SD)	370.839 (55.153)	386.452 (44.934)	347.967 (56.551)
中央値 (最小値、最大値)	381.13 (126.25, 457.00)	392.00 (177.25, 462.50)	355.25 (84.75, 466.25)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	298	305	299
平均値 (SD)	48.255 (49.265)	57.813 (53.627)	29.495 (53.971)
中央値 (最小値、最大値)	44.00 (–102.75, 232.00)	55.50 (–170.00, 236.25)	24.75 (–182.00, 192.50)
Month 3			
n	289	287	283
平均値 (SD)	376.817 (50.787)	389.495 (45.175)	356.930 (55.471)
中央値 (最小値、最大値)	383.25 (119.25, 461.00)	393.50 (215.00, 465.25)	368.75 (153.75, 448.50)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	287	283
平均値 (SD)	54.611 (55.770)	60.577 (52.732)	39.678 (56.358)
中央値 (最小値、最大値)	49.75 (–133.00, 240.75)	56.25 (–117.25, 234.50)	35.00 (–144.00, 198.75)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-17 改変

表 2.4-18. TST（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析
（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 投与群	LS Mean［95% CI］	プラセボ群との差 LS Mean ［95% CI］	 p 値 (両側)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	45.28 [40.231, 50.321]	20.62 [13.532, 27.702]	< 0.0001
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	58.03 [53.038, 63.023]	33.37 [26.310, 40.434]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	24.66 [19.621, 29.697]	−	−
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	51.39 [46.335, 56.449]	18.35 [11.209, 25.481]	< 0.0001
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	61.66 [56.605, 66.723]	28.62 [21.462, 35.773]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	33.05 [27.951, 38.142]	−	−

反復測定による混合効果モデル：TST のベースラインからの変化量 = TST のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-18 改変

2.4.2.2.2.2 sWASO

Month 1、Month 3 において、すべての群で sWASO の平均値及び中央値がベースラインから減少（改善）していた。減少量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-19、表 2.4-20）。

表 2.4-19. sWASO（分）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	88.496 (60.140)	79.683 (53.344)	81.569 (52.558)
中央値	72.86	62.14	65.14
(最小値、最大値)	(14.71, 412.14)	(7.14, 330.00)	(9.29, 340.00)
Month 1			
n	303	304	302
平均値 (SD)	61.673 (48.743)	57.935 (54.148)	65.965 (50.989)
中央値	50.00	41.19	57.14
(最小値、最大値)	(0.00, 294.00)	(0.00, 392.86)	(0.00, 329.29)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	303	304	302
平均値 (SD)	–27.003 (53.476)	–22.149 (45.683)	–15.409 (40.078)
中央値	–17.86	–17.65	–10.57
(最小値、最大値)	(–327.60, 257.57)	(–283.93, 160.00)	(–197.00, 144.29)
Month 3			
n	292	289	289
平均値 (SD)	54.567 (50.088)	52.183 (53.774)	58.115 (52.755)
中央値	38.57	34.29	44.29
(最小値、最大値)	(0.00, 355.00)	(0.00, 442.29)	(0.00, 318.00)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	292	289	289
平均値 (SD)	–34.855 (63.322)	–27.680 (48.036)	–23.239 (45.554)
中央値	–29.65	–25.71	–20.00
(最小値、最大値)	(–376.43, 294.00)	(–277.14, 197.29)	(–257.86, 144.29)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-19 改変

表 2.4-20. sWASO（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 投与群	LS Mean［95% CI］	プラセボ群との差 LS Mean ［95% CI］	プラセボ群との差 p 値 （両側）
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群（N = 310）	–24.26 [–28.843, –19.674]	–8.34 [–14.767, –1.906]	0.0111
ダリドレキサント 50 mg 群（N = 310）	–23.05 [–27.613, –18.484]	–7.13 [–13.541, –0.714]	0.0294
プラセボ群（N = 310）	–15.92 [–20.496, –11.347]	–	–
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群（N = 310）	–30.84 [–35.922, –25.750]	–6.85 [–14.005, 0.301]	0.0604
ダリドレキサント 50 mg 群（N = 310）	–28.77 [–33.852, –23.686]	–4.78 [–11.931, 2.362]	0.1892
プラセボ群（N = 310）	–23.98 [–29.067, –18.901]	–	–

反復測定による混合効果モデル：sWASO のベースラインからの変化量 = sWASO のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、sWASO：主観的中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-20 改変

2.4.2.2.2.3 sLSO

Month 1、Month 3 において、すべての群で sLSO の平均値及び中央値がベースラインから減少（改善）していた。数値上、減少量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-21、表 2.4-22）。

表 2.4-21. sLSO（分）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量
（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	64.454 (41.083)	60.604 (34.253)	58.476 (32.060)
中央値	51.15	49.29	50.00
(最小値、最大値)	(6.00, 310.00)	(19.29, 287.86)	(16.67, 294.29)
Month 1			
n	303	304	302
平均値 (SD)	48.152 (37.763)	45.255 (36.810)	51.409 (35.210)
中央値	37.14	35.36	42.86
(最小値、最大値)	(2.14, 330.71)	(0.00, 437.14)	(2.00, 306.00)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	303	304	302
平均値 (SD)	–16.082 (33.026)	–15.272 (27.890)	–6.642 (31.272)
中央値	–9.53	–12.15	–5.00
(最小値、最大値)	(–186.14, 156.57)	(–142.86, 149.28)	(–184.29, 200.17)
Month 3			
n	292	289	289
平均値 (SD)	42.609 (39.267)	41.720 (41.108)	47.362 (35.433)
中央値	30.00	30.00	38.57
(最小値、最大値)	(0.00, 376.29)	(0.00, 348.57)	(0.00, 282.86)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	292	289	289
平均値 (SD)	–21.433 (34.384)	–18.382 (31.763)	–11.112 (35.342)
中央値	–17.86	–18.57	–11.43
(最小値、最大値)	(–147.14, 202.15)	(–123.57, 162.85)	(–268.00, 218.57)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-21 改変

表 2.4-22. sLSO（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 投与群	LS Mean [95% CI]	プラセボ群との差 LS Mean [95% CI]	プラセボ群との差 p 値 (両側)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–14.85 [–18.070, –11.635]	–7.32 [–11.838, –2.795]	0.0015
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–15.30 [–18.504, –12.095]	–7.76 [–12.270, –3.256]	0.0008
プラセボ群 (N = 310)	–7.54 [–10.752, –4.321]	–	–
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–20.13 [–23.727, –16.534]	–8.37 [–13.440, –3.304]	0.0012
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–18.25 [–21.844, –14.647]	–6.49 [–11.550, –1.423]	0.0121
プラセボ群 (N = 310)	–11.76 [–15.360, –8.157]		

反復測定による混合効果モデル：sLSO のベースラインからの変化量 = sLSO のベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
CI：信頼区間、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数、sLSO：主観的入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-22 改変

2.4.2.2.2.4 IDSIQ 合計スコア

Month 1、Month 3 において、すべての群で IDSIQ の合計スコアの平均値及び中央値がベースラインから減少（改善）していた。減少量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-23、表 2.4-24）。

表 2.4-23. IDSIQ の合計スコア：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	308	309	308
平均値 (SD)	73.056 (24.551)	74.521 (25.156)	73.550 (24.642)
中央値	72.50	72.29	71.29
(最小値、最大値)	(0.86, 140.00)	(4.71, 140.00)	(0.00, 140.00)
Month 1			
n	301	304	301
平均値 (SD)	63.945 (25.159)	60.693 (26.690)	67.447 (25.327)
中央値	66.43	60.86	67.00
(最小値、最大値)	(0.29, 138.29)	(1.43, 132.86)	(0.00, 139.43)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	301	304	301
平均値 (SD)	–9.072 (14.894)	–13.657 (18.687)	–6.208 (15.938)
中央値	–8.00	–8.65	–5.14
(最小値、最大値)	(–56.28, 52.96)	(–75.28, 46.57)	(–67.00, 50.00)
Month 3			
n	290	291	288
平均値 (SD)	57.395 (26.456)	54.367 (27.228)	61.358 (27.579)
中央値	58.72	53.71	61.29
(最小値、最大値)	(0.43, 137.80)	(0.00, 137.71)	(0.00, 138.57)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	290	291	288
平均値 (SD)	–15.472 (20.559)	–19.876 (23.637)	–12.165 (21.992)
中央値	–13.29	–16.86	–7.72
(最小値、最大値)	(–93.57, 50.24)	(–83.29, 52.00)	(–77.86, 62.71)

IDSIQ の合計スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、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 5.3.5.1.1 Table 11-25 改変

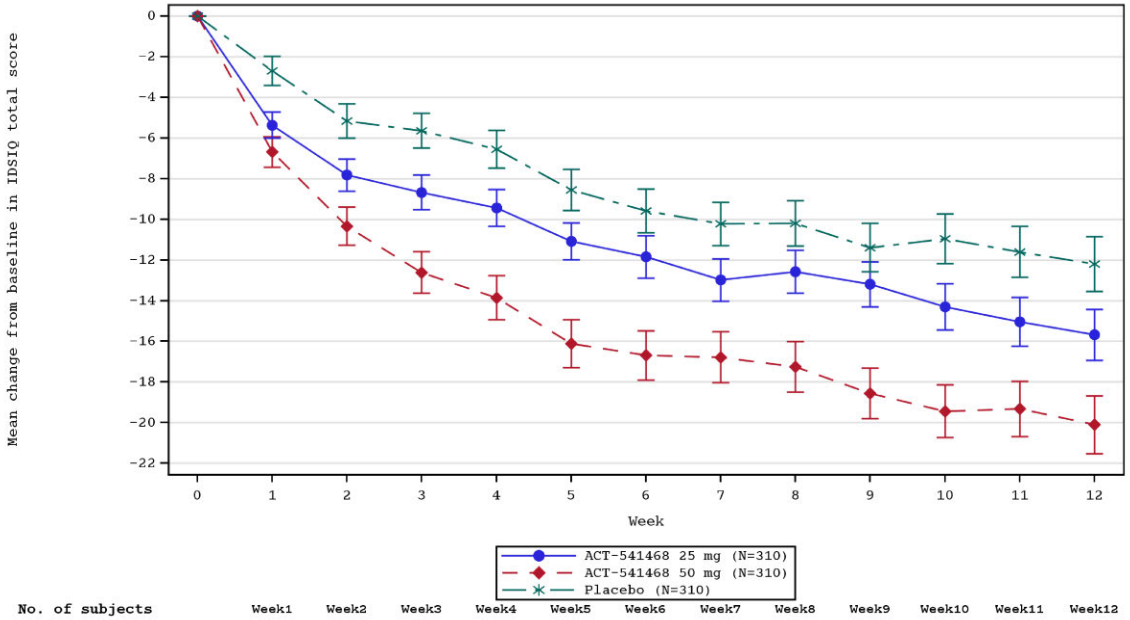
表 2.4-24. IDSIQ の合計スコア：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 投与群	LS Mean［95% CI］	プラセボ群との差 LS Mean ［95% CI］	プラセボ群との差 p 値 （両側）
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群（N = 310）	–9.17 [–10.992, –7.351]	–2.94 [–5.487, –0.385]	0.0241
ダリドレキサント 50 mg 群（N = 310）	–13.48 [–15.286, –11.667]	–7.24 [–9.785, –4.698]	< 0.0001
プラセボ群（N = 310）	–6.24 [–8.052, –4.419]	–	–
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群（N = 310）	–15.56 [–17.937, –13.179]	–3.46 [–6.809, –0.113]	0.0428
ダリドレキサント 50 mg 群（N = 310）	–19.30 [–21.667, –16.931]	–7.20 [–10.544, –3.862]	< 0.0001
プラセボ群（N = 310）	–12.10 [–14.475, –9.718]	–	–

反復測定による混合効果モデル：IDSIQ の合計スコアのベースラインからの変化量 = IDSIQ の合計スコアのベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
IDSIQ の合計スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
CI：信頼区間、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-26 改変

二重盲検期である Week 1 から Week 12 における IDSIQ の合計スコアのベースラインからの週次平均変化量は、Month 1、Month 3 のベースラインからの変化の傾向と一致していた。各週において、数値上ベースラインからの減少量はプラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で大きかった（図 2.4-11）。

図 2.4-11. IDSIQ の合計スコア：ベースラインからの平均変化量（SE）の経時推移　（ID-078A301 試験、Full analysis set）



No. of subjects	Week1	Week2	Week3	Week4	Week5	Week6	Week7	Week8	Week9	Week10	Week11	Week12
ACT-541468 25 mg	307	305	303	301	299	297	296	295	292	291	288	274
ACT-541468 50 mg	308	308	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282
Placebo	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276

IDSIQ の合計スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、N：母集団内の被験者数、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-9

2.4.2.2.2.5 IDSIQ Alert/Cognition

Month 1、Month 3 において、すべての群で IDSIQ Alert/Cognition スコアの平均値及び中央値がベースラインから減少（改善）していた。減少量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-25、表 2.4-26）。

表 2.4-25. IDSIQ Alert/Cognition スコア：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	308	309	308
平均値 (SD)	31.703 (10.062)	32.288 (10.554)	32.202 (10.230)
中央値	31.57	31.43	31.57
(最小値、最大値)	(0.29, 60.00)	(3.71, 60.00)	(0.00, 60.00)
Month 1			
n	301	304	301
平均値 (SD)	28.004 (10.331)	26.351 (11.297)	29.176 (10.459)
中央値	28.83	26.66	29.14
(最小値、最大値)	(0.14, 59.86)	(0.86, 59.43)	(0.00, 59.43)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	301	304	301
平均値 (SD)	–3.686 (6.415)	–5.861 (8.032)	–3.081 (6.783)
中央値	–2.86	–3.86	–2.43
(最小値、最大値)	(–25.14, 23.54)	(–32.09, 17.28)	(–27.00, 19.86)
Month 3			
n	290	291	288
平均値 (SD)	25.054 (11.052)	23.787 (11.537)	26.416 (11.579)
中央値	25.93	24.00	26.50
(最小値、最大値)	(0.14, 58.80)	(0.00, 57.71)	(0.00, 59.86)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	290	291	288
平均値 (SD)	–6.547 (8.830)	–8.413 (10.040)	–5.835 (9.256)
中央値	–5.64	–7.15	–4.56
(最小値、最大値)	(–40.85, 23.97)	(–35.19, 21.43)	(–34.28, 27.86)

IDSIQ Alert/Cognition スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、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 5.3.5.1.1 Table 11-27 改変

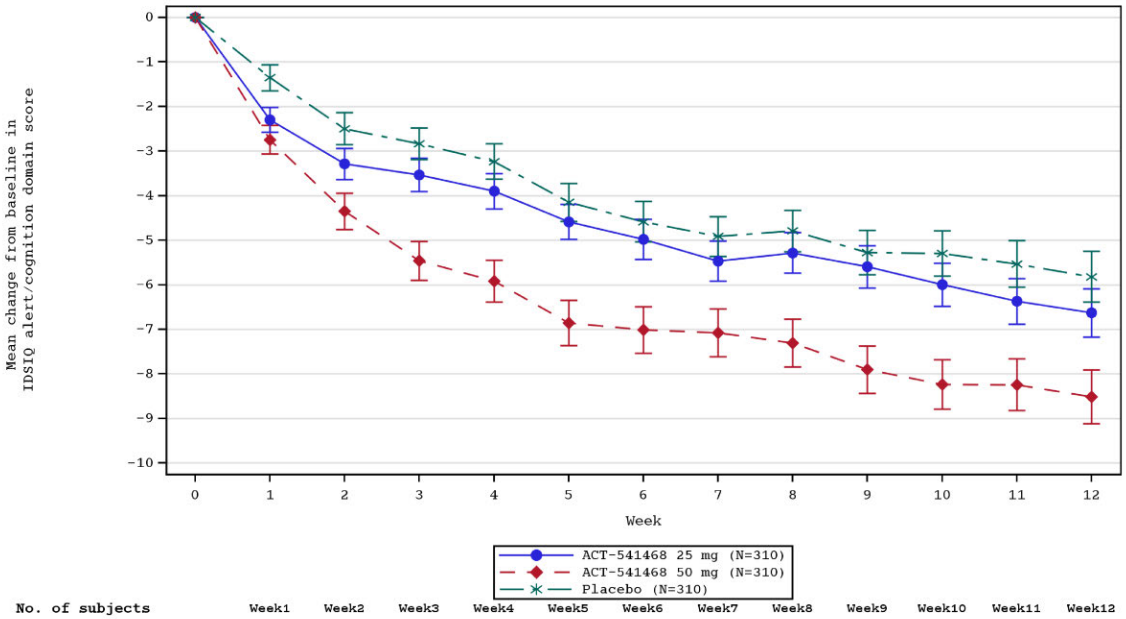
表 2.4-26. IDSIQ Alert/Cognition スコア：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A301 試験、Full analysis set）

		プラセボ群との差	
Visit 投与群	LS Mean［95% CI］	LS Mean ［95% CI］	p 値 （両側）
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–3.75 [–4.532, –2.975]	–0.70 [–1.787, 0.395]	0.2110
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–5.82 [–6.591, –5.043]	–2.76 [–3.847, –1.672]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	–3.06 [–3.834, –2.281]	–	–
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–6.63 [–7.639, –5.616]	–0.91 [–2.339, 0.509]	0.2078
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–8.23 [–9.235, –7.221]	–2.52 [–3.936, –1.094]	0.0005
プラセボ群（N = 310）	–5.71 [–6.724, –4.701]	–	–

反復測定による混合効果モデル：IDSIQ Alert/Cognition スコアのベースラインからの変化量 = IDSIQ Alert/Cognition スコアのベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
IDSIQ Alert/Cognition スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
CI：信頼区間、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-28 改変

二重盲検期である Week 1 から Week 12 における IDSIQ Alert/Cognition スコアの週次でのベースラインからの平均変化量では、各週において、数値上プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群での各投与群が大きかった（図 2.4-12）。

図 2.4-12. IDSIQ Alert/Cognition スコア：ベースラインからの平均変化量（SE）の経時推移（ID-078A301 試験、Full analysis set）



No. of subjects	Week1	Week2	Week3	Week4	Week5	Week6	Week7	Week8	Week9	Week10	Week11	Week12
ACT-541468 25 mg	307	305	303	301	299	297	296	295	292	291	288	274
ACT-541468 50 mg	308	308	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282
Placebo	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276

IDSIQ Alert/Cognition スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、N：母集団内の被験者数、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-10

2.4.2.2.2.6 IDSIQ Mood スコア

Month 1、Month 3 において、すべての群で IDSIQ Mood スコアの平均値及び中央値がベースラインから減少（改善）していた。減少量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-27、表 2.4-28）。

表 2.4-27. IDSIQ Mood スコア：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	308	309	308
平均値 (SD)	19.233 (8.650)	19.754 (8.557)	19.088 (8.771)
中央値	19.86	19.86	19.14
(最小値、最大値)	(0.00, 40.00)	(0.00, 40.00)	(0.00, 40.00)
Month 1			
n	301	304	301
平均値 (SD)	16.567 (8.701)	15.720 (8.838)	17.982 (8.927)
中央値	17.00	15.43	18.57
(最小値、最大値)	(0.00, 40.00)	(0.00, 38.14)	(0.00, 40.00)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	301	304	301
平均値 (SD)	–2.655 (4.921)	–3.993 (6.040)	–1.120 (5.329)
中央値	–2.00	–2.57	–0.86
(最小値、最大値)	(–20.85, 15.24)	(–24.43, 20.71)	(–22.28, 19.72)
Month 3			
n	290	291	288
平均値 (SD)	15.036 (8.628)	14.033 (8.668)	16.483 (9.332)
中央値	15.00	13.43	16.00
(最小値、最大値)	(0.00, 39.40)	(0.00, 40.00)	(0.00, 40.00)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	290	291	288
平均値 (SD)	–4.206 (6.510)	–5.609 (7.518)	–2.534 (7.222)
中央値	–3.57	–4.43	–1.91
(最小値、最大値)	(–27.57, 13.24)	(–29.00, 19.71)	(–22.86, 23.58)

IDSIQ Mood スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、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 5.3.5.1.1 Table 11-29 改変

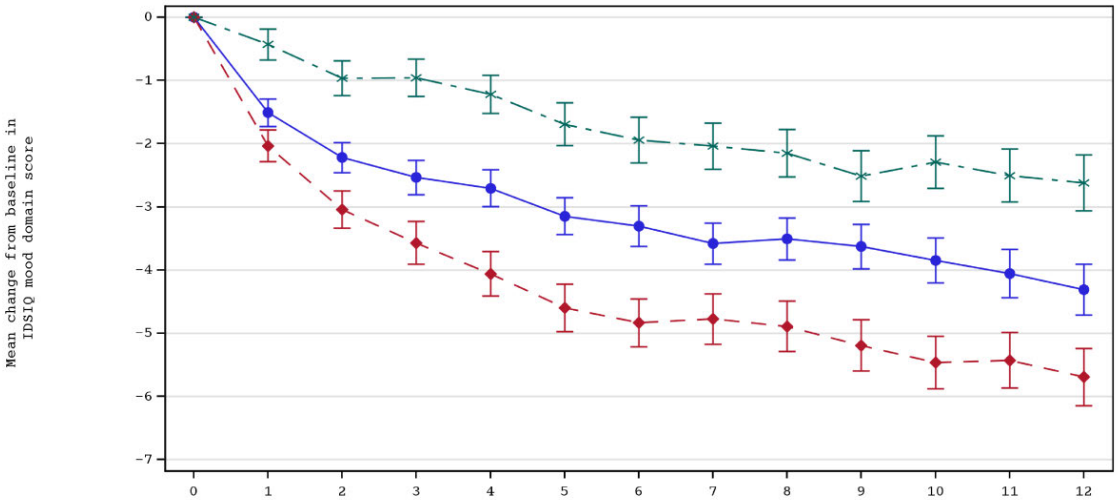
表 2.4-28. IDSIQ Mood スコア：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量の群間解析（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 投与群	LS Mean［95% CI］	プラセボ群との差 LS Mean ［95% CI］	 p 値 （両側）
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–2.67 [–3.265, –2.072]	–1.51 [–2.341, –0.669]	0.0004
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–3.90 [–4.494, –3.307]	–2.74 [–3.572, –1.903]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	–1.16 [–1.759, –0.568]	–	–
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
ダリドレキサント 25 mg 群 (N = 310)	–4.17 [–4.924, –3.422]	–1.57 [–2.622, –0.509]	0.0037
ダリドレキサント 50 mg 群 (N = 310)	–5.39 [–6.142, –4.647]	–2.79 [–3.842, –1.733]	< 0.0001
プラセボ群 (N = 310)	–2.61 [–3.358, –1.856]	–	–

反復測定による混合効果モデル：IDSIQ Mood スコアのベースラインからの変化量 = IDSIQ Mood スコアのベースライン値 + 年齢層（65 歳未満、65 歳以上） + 投与群 + 評価時点 + 投与群 × 評価時点 + ベースライン値 × 評価時点
IDSIQ Mood スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
CI：信頼区間、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、LS Mean：最小二乗平均、N：母集団内の被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-30 改変

二重盲検期である Week 1 から Week 12 における IDSIQ Mood スコアの週次でのベースラインからの平均変化量では、各週において、プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（図 2.4-13）。

図 2.4-13. IDSIQ Mood スコア：ベースラインからの平均変化量（SE）の経時推移
（ID-078A301 試験、Full analysis set）



No. of subjects	Week1	Week2	Week3	Week4	Week5	Week6	Week7	Week8	Week9	Week10	Week11	Week12
ACT-541468 25 mg	307	305	303	301	299	297	296	295	292	291	288	274
ACT-541468 50 mg	308	308	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282
Placebo	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276

IDSIQ Mood スコアは、スコアが高いほど日中の機能障害が高いことを示す。
ACT-541468：ダリドレキサント、IDSIQ：不眠症の日中の症状及びその影響に関する質問票、N：母集団内の被験者数、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-11

2.4.2.2.3 探索的評価項目

2.4.2.2.3.1 患者報告による不眠障害症状とその影響

2.4.2.2.3.1.1 睡眠の質

Month 1、Month 3 において、睡眠の質（VAS）の平均値及び中央値のベースラインからの増加（改善）がすべての投与群で認められた。その増加量は、プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg で数値上大きかった（表 2.4-29）。

表 2.4-29. 睡眠の質（VAS）（mm）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	35.56 (17.77)	36.23 (17.03)	35.60 (17.78)
中央値 (最小値、最大値)	35.9 (0.9, 98.1)	37.4 (0.4, 85.3)	35.7 (0.5, 88.1)
Month 1			
n	303	304	302
平均値 (SD)	46.93 (20.86)	50.54 (21.19)	42.45 (19.10)
中央値 (最小値、最大値)	46.0 (0.8, 99.7)	51.2 (0.1, 99.9)	43.9 (0.3, 96.9)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	303	304	302
平均値 (SD)	11.35 (15.65)	14.21 (18.95)	7.04 (13.74)
中央値 (最小値、最大値)	9.1 (–42.6, 82.3)	10.3 (–32.9, 78.6)	5.6 (–35.1, 61.9)
Month 3			
n	292	289	289
平均値 (SD)	53.74 (23.04)	56.32 (22.31)	49.28 (22.40)
中央値 (最小値、最大値)	53.4 (0.3, 99.7)	55.3 (2.1, 99.4)	49.3 (0.3, 99.9)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	292	289	289
平均値 (SD)	18.20 (19.10)	20.21 (22.15)	13.95 (18.85)
中央値 (最小値、最大値)	14.9 (–24.9, 79.3)	16.7 (–33.9, 86.4)	11.9 (–32.7, 72.0)

VAS スコアが高いほど睡眠の質が改善されたことを示す。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-31 改変

2.4.2.2.3.1.2 睡眠の深さ

Month 1、Month 3 において、睡眠の深さ（VAS）の平均値及び中央値のベースラインからの増加（改善）がすべての投与群で約 5～20 mm の範囲で認められ、その増加量は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった。

2.4.2.2.3.1.3 日中の覚醒度

Month 1、Month 3 において、日中の覚醒度（VAS）の平均値及び中央値のベースラインからの増加（改善）がすべての投与群で認められ、その増加量は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-30）。

表 2.4-30. 日中の覚醒度（VAS）（mm）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	308	309	308
平均値 (SD)	40.01 (20.27)	40.41 (19.89)	39.11 (20.11)
中央値 (最小値、最大値)	40.2 (0.3, 96.9)	41.7 (1.7, 95.3)	38.9 (0.3, 94.6)
Month 1			
n	301	304	301
平均値 (SD)	47.93 (20.93)	50.95 (22.40)	45.14 (19.70)
中央値 (最小値、最大値)	47.4 (0.9, 99.6)	50.4 (2.3, 99.7)	45.4 (0.6, 96.7)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	301	304	301
平均値 (SD)	7.81 (14.07)	10.43 (15.94)	6.15 (12.99)
中央値 (最小値、最大値)	6.1 (–48.6, 56.0)	8.0 (–29.3, 78.3)	5.4 (–38.0, 48.6)
Month 3			
n	290	291	288
平均値 (SD)	54.99 (23.15)	56.57 (22.94)	51.47 (22.11)
中央値 (最小値、最大値)	54.7 (2.4, 99.1)	56.0 (1.2, 99.4)	51.7 (0.6, 99.9)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	290	291	288
平均値 (SD)	14.64 (19.16)	15.99 (20.61)	12.41 (19.16)
中央値 (最小値、最大値)	12.7 (–53.9, 76.9)	13.3 (–33.9, 85.0)	10.4 (–41.7, 73.4)

VAS スコアが高いほど睡眠の質が改善されたことを示す。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-32 改変

2.4.2.2.3.1.4 日中の活動能力

Month 1、Month 3 において、日中の活動能力（VAS）の平均値及び中央値のベースラインからの増加（改善）がすべての投与群で認められ、その増加量は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-31）。

表 2.4-31. 日中の活動能力（VAS）（mm）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	308	309	308
平均値 (SD)	40.63 (19.60)	40.23 (19.38)	39.60 (19.65)
中央値 (最小値、最大値)	42.9 (0.4, 99.9)	42.1 (1.3, 94.0)	40.7 (0.2, 97.4)
Month 1			
n	301	304	301
平均値 (SD)	48.23 (20.25)	52.32 (21.64)	45.22 (19.71)
中央値 (最小値、最大値)	47.9 (0.3, 99.7)	53.0 (2.3, 99.7)	47.1 (0.3, 98.3)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	301	304	301
平均値 (SD)	7.57 (14.37)	11.97 (17.99)	5.78 (12.66)
中央値 (最小値、最大値)	5.9 (–43.8, 77.4)	7.4 (–26.5, 78.4)	5.1 (–37.4, 49.0)
Month 3			
n	290	291	288
平均値 (SD)	54.80 (23.16)	57.54 (22.40)	51.61 (22.23)
中央値 (最小値、最大値)	54.6 (2.6, 100.0)	56.0 (1.9, 100.0)	52.8 (0.0, 100.0)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	290	291	288
平均値 (SD)	13.94 (19.45)	17.12 (22.03)	12.17 (18.28)
中央値 (最小値、最大値)	11.3 (–53.5, 77.1)	14.3 (–45.9, 84.2)	11.0 (–42.3, 72.9)

VAS スコアが高いほど睡眠の質が改善されたことを示す。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-33 改変

2.4.2.2.3.1.5 Insomnia Severity Index

Month 1、Month 3 において、ISI スコアの平均値及び中央値のベースラインからの減少（改善）がすべての投与群で認められ、その減少量は、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-32）。

表 2.4-32. ISI スコア：各 PSG 測定来院時における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	308	309
平均値 (SD)	19.0 (4.3)	19.3 (4.0)	19.2 (4.0)
中央値 (最小値、最大値)	19 (2, 28)	19 (7, 28)	19 (6, 28)
Month 1			
n	292	299	297
平均値 (SD)	14.8 (5.9)	14.3 (5.8)	16.1 (5.2)
中央値 (最小値、最大値)	14 (0, 28)	15 (0, 28)	16 (0, 28)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	292	299	297
平均値 (SD)	–4.1 (4.7)	–4.9 (5.5)	–3.1 (4.7)
中央値 (最小値、最大値)	–4 (–18, 8)	–4 (–23, 5)	–2 (–21, 9)
Month 3			
n	286	283	281
平均値 (SD)	12.9 (6.6)	11.9 (6.3)	13.8 (6.0)
中央値 (最小値、最大値)	13 (0, 28)	12 (0, 28)	14 (1, 28)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	286	283	281
平均値 (SD)	–6.0 (5.8)	–7.2 (6.5)	–5.4 (5.7)
中央値 (最小値、最大値)	–6 (–25, 7)	–7 (–25, 7)	–5 (–21, 10)

ISI スコアが低いほど改善されたことを示す。
ISI：不眠重症度指数、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-34 改変

ISI スコアがベースラインから 6 点以上減少した被験者の割合は、Month 1 では、ダリドレキサント 25 mg 群 35.3%、50 mg 群 40.1%、プラセボ群 28.6%、Month 3 では、ダリドレキサント 25 mg 群 50.7%、50 mg 群 56.5%、プラセボ群 46.6%であった。

2.4.2.2.3.2 睡眠構造

持続睡眠の開始［非覚醒状態と判定された最初の連続した 20 エポック（10 分）］から REM 睡眠の最初のエポックまでの潜時（平均値及び中央値）は、Month 1、Month 3 でプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で短かった（表 2.4-33）。

表 2.4-33. 睡眠構造：ベースライン、Month 1、Month 3 における LPS から REM 睡眠までの潜時（分）の測定値（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	308	309
平均値 (SD)	83.904 (39.233)	81.291 (41.714)	85.886 (46.418)
中央値 (最小値、最大値)	76.63 (10.50, 232.00)	72.13 (2.75, 313.00)	74.25 (11.00, 357.25)
Month 1			
n	298	304	299
平均値 (SD)	70.754 (35.301)	66.905 (37.013)	84.318 (46.350)
中央値 (最小値、最大値)	65.75 (2.50, 226.50)	60.00 (0.25, 283.00)	72.00 (1.25, 305.00)
Month 3			
n	289	286	283
平均値 (SD)	71.445 (36.314)	68.078 (35.295)	81.707 (41.676)
中央値 (最小値、最大値)	63.25 (3.75, 288.50)	62.25 (3.25, 271.00)	70.25 (2.50, 224.25)

LPS：持続入眠潜時、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-35 改変

入眠［S2、SWS 又は REM 睡眠の最初のエポック（30 秒）、若しくは S1 の連続した 3 エポック（1.5 分）までの時間］から REM 睡眠の最初のエポックまでの潜時は、Month 1、Month 3 で、プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で短かった（表 2.4-34）。

表 2.4-34. 睡眠構造：ベースライン、Month 1、Month 3 における入眠から REM 睡眠までの潜時（分）の測定値（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	308	309
平均値 (SD)	103.582 (45.017)	100.565 (44.332)	106.595 (49.809)
中央値	95.38	92.25	95.50
(最小値、最大値)	(12.00, 355.25)	(21.75, 321.50)	(8.75, 358.50)
Month 1			
n	298	304	299
平均値 (SD)	83.814 (40.091)	76.769 (39.838)	99.667 (51.678)
中央値	76.25	69.00	85.75
(最小値、最大値)	(10.75, 357.00)	(5.75, 287.50)	(5.50, 311.00)
Month 3			
n	289	286	283
平均値 (SD)	81.750 (38.521)	76.135 (37.853)	95.467 (46.448)
中央値	72.50	69.13	83.00
(最小値、最大値)	(10.00, 295.50)	(3.00, 273.50)	(7.25, 291.25)

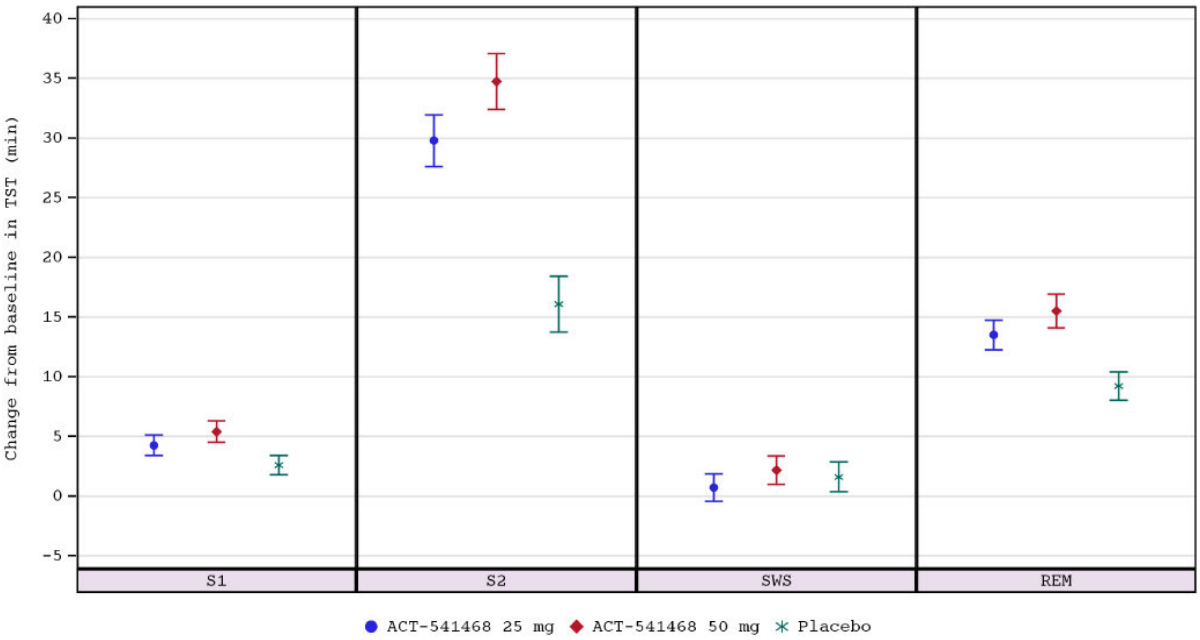
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、REM：急速眼球運動、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-36 改変

消灯から S1、S2 又は SWS の最初のエポックまでの潜時は、Month 1、Month 3 において、すべての投与群で類似していた。消灯から REM 睡眠の最初のエポックまでの潜時は、Month 1、Month 3 において、プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で短かった。

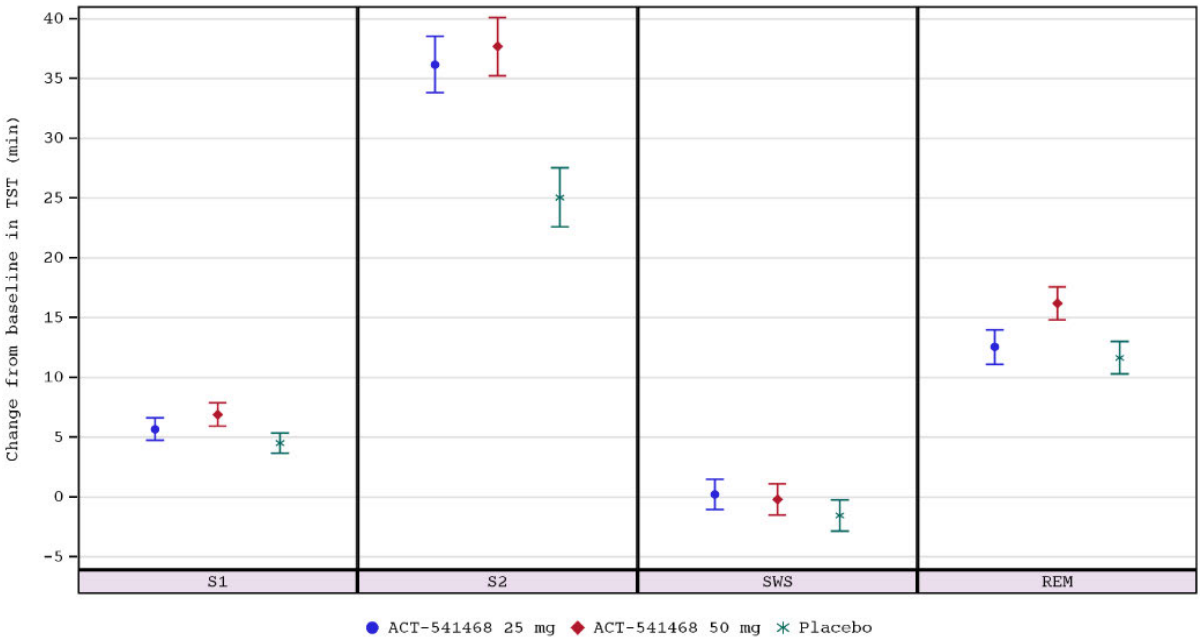
夜間の TST の各睡眠段階における変化量の分布傾向は、ダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群とプラセボ群で同様であった（図 2.4-14）。夜間の TST の各睡眠段階における割合は、ベースラインからの変化傾向が 3 群で類似しており、投与群間での各睡眠段階の割合の変化に大きな違いはみられなかった（図 2.4-15）。

図 2.4-14. 夜間の TST の各睡眠段階における長さ（分）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの平均変化量（SE）（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Month 1



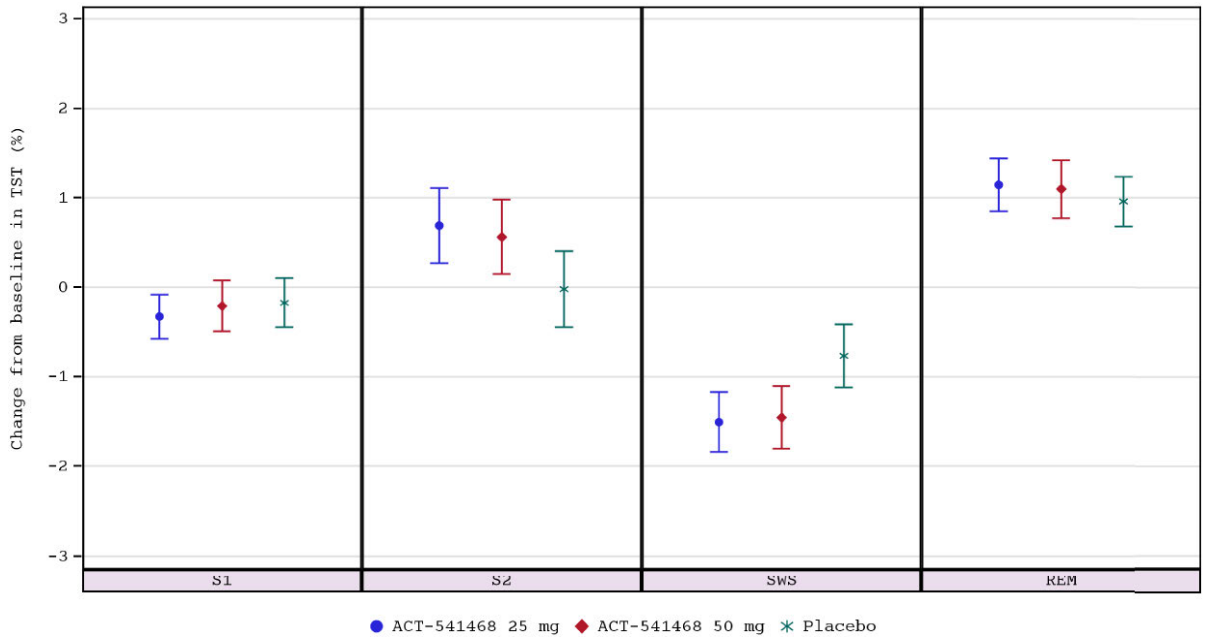
Month 3



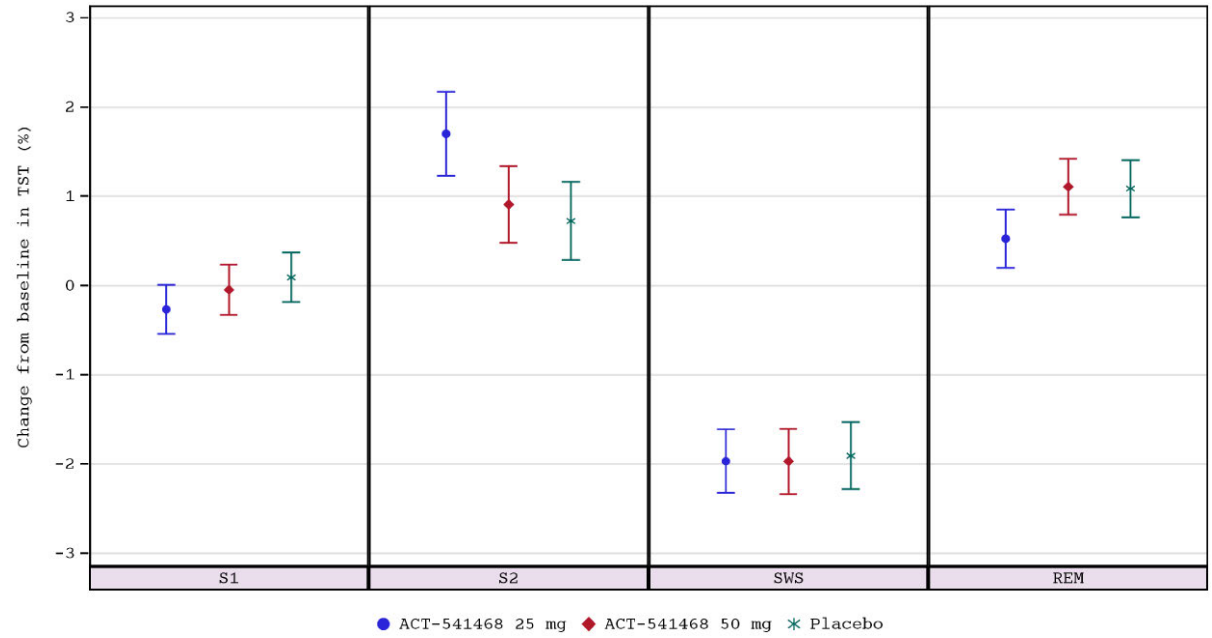
ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-12

図 2.4-15. 夜間の TST の各睡眠段階における割合（%）：Month 1、Month 3 におけるベースラインからの平均変化量（SE）（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Month 1



Month 3



ACT-541468：ダリドレキサント、REM：急速眼球運動、S1：睡眠段階 1、S2：睡眠段階 2、SE：標準誤差、SWS：徐波睡眠、TST：総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 11-13

2.4.2.2.3.3 睡眠連続性

睡眠連続性の調査として、WASO（四半夜間ごと及び 1 時間ごと）、TST（四半夜間ごと）、持続睡眠開始～起床時刻前の最後の睡眠エポックの間の覚醒時間（WASO は、睡眠中かどうかにかかわらず起床時刻までとなる）、PSG 測定による夜間覚醒回数及び患者報告による覚醒回数の評価を行った。

ベースラインから Month 1、Month 3 の変化量において、各四半夜間で、おおむね WASO の平均値及び中央値は減少を示し、TST の平均値及び中央値は増加を示した（ともに改善）。

覚醒時間は、ベースラインから Month 1、Month 3 において、プラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群でより大きく減少（改善）した。

PSG 測定による夜間覚醒回数の平均値は、Month 1、Month 3 においてダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で増加（範囲：0.8～1.2）、プラセボ群で減少（範囲：–0.5～–0.4）を示し、覚醒回数は 3 群で類似していた（表 2.4-35）。患者報告による覚醒回数の平均値は、すべての群で Month 1、Month 3 においてわずかに減少した（範囲：–0.66～–0.42）（表 2.4-36）。

表 2.4-35. 睡眠連続性：PSG 測定による平均夜間覚醒回数のベースラインにおける測定値及び Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	12.21 (5.04)	12.19 (5.04)	12.91 (5.15)
中央値 (最小値、最大値)	11.5 (1.0, 32.0)	11.5 (1.5, 40.0)	12.5 (2.0, 33.5)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	298	305	299
平均値 (SD)	1.19 (4.71)	1.18 (4.94)	–0.46 (4.51)
中央値 (最小値、最大値)	1.0 (–10.5, 15.0)	1.0 (–17.5, 16.0)	–0.5 (–20.0, 13.5)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	287	283
平均値 (SD)	0.78 (5.12)	0.99 (5.50)	–0.43 (4.99)
中央値 (最小値、最大値)	0.5 (–13.5, 27.0)	1.0 (–17.0, 26.0)	–0.5 (–17.5, 23.0)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、PSG：睡眠ポリグラフ、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-37 改変

表 2.4-36. 睡眠連続性：患者報告による夜間覚醒回数のベースラインにおける測定値及び Month 1、Month 3 におけるベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	2.56 (2.07)	2.57 (2.59)	2.43 (1.40)
中央値 (最小値、最大値)	2.1 (0.5, 23.1)	2.1 (0.3, 40.9)	2.1 (0.3, 15.9)
Q1、Q3	1.7, 2.9	1.5, 3.0	1.6, 2.9
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	303	304	302
平均値 (SD)	–0.49 (1.60)	–0.45 (1.20)	–0.42 (1.10)
中央値 (最小値、最大値)	–0.3 (–21.4, 2.8)	–0.3 (–4.6, 7.9)	–0.3 (–12.9, 2.1)
Q1、Q3	–0.7, 0.0	–0.9, 0.0	–0.7, 0.0
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	292	289	289
平均値 (SD)	–0.56 (2.14)	–0.66 (1.14)	–0.47 (1.44)
中央値 (最小値、最大値)	–0.5 (–22.0, 19.3)	–0.4 (–5.1, 4.9)	–0.4 (–12.9, 9.4)
Q1、Q3	–1.1, 0.0	–1.1, 0.0	–1.0, 0.0

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 11-38 改変

2.4.2.2.3.4 睡眠効率

睡眠効率は、100 × [TST (分)／就床時間 (480 分)]で表され、ベースラインから Month 1、Month 3 において平均値及び中央値はすべての群で増加し、増加量はプラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった（表 2.4-37）。

表 2.4-37. 睡眠効率（%）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Full analysis set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 310	プラセボ群 N = 310
ベースライン			
n	310	309	309
平均値 (SD)	67.18 (11.48)	68.39 (10.46)	66.39 (11.34)
中央値 (最小値、最大値)	68.7 (24.0, 87.0)	69.8 (27.2, 87.1)	67.5 (26.6, 87.5)
Month 1			
n	298	305	299
平均値 (SD)	77.27 (11.50)	80.59 (9.26)	72.50 (11.78)
中央値 (最小値、最大値)	79.4 (26.3, 95.2)	81.7 (36.9, 96.4)	74.0 (17.7, 97.1)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	298	305	299
平均値 (SD)	10.06 (10.26)	12.12 (11.04)	6.14 (11.24)
中央値 (最小値、最大値)	9.2 (–21.4, 48.3)	11.6 (–32.4, 49.2)	5.2 (–37.9, 40.1)
Month 3			
n	289	287	283
平均値 (SD)	78.65 (10.48)	81.24 (9.34)	74.39 (11.47)
中央値 (最小値、最大値)	80.0 (24.8, 96.0)	82.0 (44.8, 96.9)	76.8 (32.0, 93.4)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	287	283
平均値 (SD)	11.52 (11.42)	12.72 (10.92)	8.28 (11.65)
中央値 (最小値、最大値)	10.4 (–27.7, 50.2)	11.7 (–24.4, 48.9)	7.3 (–30.0, 41.4)

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 5.3.5.1.1 Table 11-39 改変

2.4.2.2.3.5 入眠潜時

入眠潜時［消灯から S2、SWS、又は REM 睡眠の最初のエポック（30 秒）まで、若しくは S1 の最初の 3 連続エポックまで（1.5 分）の時間］の平均値及び中央値は、ベースラインから Month 1、Month 3 においてすべての群で減少（改善）し、減少量はプラセボ群に比べてダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で数値上大きかった。

2.4.2.3 薬物動態

ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度（投与約 9～10 時間後、PSG 測定後）の中央値は、Month 1 においてダリドレキサント 25 mg 群 270 ng/mL、50 mg 群 482 ng/mL（以下同順）、Month 3 において 262 ng/mL、477 ng/mL であった。Month 1、Month 3 の投与翌朝の血漿中濃度で、ダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群の確率密度関数の重なりはかなり大きかった。また、

Month 1 から Month 3 の期間において、ダリドレキサントの血漿中の累積は認められなかった。

血漿中濃度が 1500 ng/mL 超となった被験者は 3 例で、全員が 65 歳以上で 50 mg 群の被験者であった。この中で、重篤な有害事象、AESI、又は神経学的検査で臨床的に意味のある所見が認められた症例はいなかった。

ダリドレキサントの血漿中濃度の定量下限未満が少なくとも 1 回報告された被験者は、ダリドレキサント 25 mg 群で 29 例、50 mg 群で 22 例であり、うち 1 例は治験薬投与の中断であった。

有効性の評価項目（WASO、LPS、sTST 及び IDSIQ Sleepiness スコア、並びに睡眠の質、睡眠の深さ、日中の覚醒及び日中の活動能力の VAS スコア）のベースラインからの変化量で、Month 1、Month 3 のダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度との相関は認められなかった。

安全性の評価項目（Coding sub-test の合計スコア及び朝の眠気の VAS スコア）のベースラインからの変化量で、Month 1、Month 3 のダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度との相関は認められなかった。また、Month 1、Month 3 における 2 夜 PSG 測定日の翌日の神経学的検査において、臨床的に意味のある所見が認められた症例はなかった。

2.4.2.4 安全性

2.4.2.4.1 治験薬の曝露量

プラセボ run-in 期、二重盲検期及びプラセボ run-out 期における治験薬の投与期間の平均値及び中央値は、投与群間で同程度であった（表 2.4-38、表 2.4-39）。ほとんどの被験者（すべての群で 90%超）は、二重盲検期の治験薬投与を 11～13 週間受けた［計画時の二重盲検期は 84 ± 2 日（12 週 ± 2 日）］。

表 2.4-38. 治験薬の曝露量：プラセボ run-in 期及び二重盲検期（ID-078A301 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 309
プラセボ run-in 期間（日）			
n	310	308	309
平均値（SD）	18.4 (3.9)	18.7 (4.3)	19.1 (4.9)
中央値（最小値、最大値）	18 (11, 35)	18 (12, 36)	19 (10, 67)
Q1、Q3	15, 21	15, 21	15, 21
二重盲検期間（日）			
n	310	308	309
平均値（SD）	80.3 (15.5)	82.1 (11.3)	81.9 (13.1)
中央値（最小値、最大値）	84 (2, 122)	84 (15, 117)	84 (7, 145)
Q1、Q3	82, 85	83, 85	82, 85
二重盲検期の曝露量			
人年	68.1	69.2	69.3

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-1 改変

表 2.4-39. 治験薬の曝露量：プラセボ run-out 期（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）

	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 286	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 286	プラセボ群 N = 280
プラセボ run-out 期間（日）			
n	286	286	280
平均値（SD）	8.5 (3.4)	8.6 (3.8)	8.3 (2.9)
中央値（最小値、最大値）	8 (2, 34)	8 (1, 35)	7 (4, 27)
Q1、Q3	7, 9	7, 9	7, 9

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-2 改変

2.4.2.4.2 試験期間中の併用薬の使用

二重盲検期における併用薬（二重盲検期の治験薬投与開始時に併用中、又は二重盲検期中に併用を開始し、当該治療の最終投与 1 日後までの間に併用されたもの）は、62.9%（583/927 例）の被験者で使用された。二重盲検期中に使用された併用薬は投与群間でおおむね類似しており、主な併用薬（ATC 分類）は、プロピオン酸誘導体（14.0%、130/927 例）、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（10.2%、95/927 例）、甲状腺ホルモン（8.7%、81/927 例）及び選択型ベータ遮断薬（8.2%、

76/927 例）であった。

2.4.2.4.3 有害事象

2.4.2.4.3.1 治療下で発現した有害事象（TEAE）

本試験の TEAE を、表 2.4-40 に要約した（TEAE 及びプラセボ run-in 期に発現した有害事象）。

TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg 群 41.3%（128/310 例）、50 mg 群 39.3%（121/308 例）、プラセボ群 37.2%（115/309 例）であった。

表 2.4-40. 治療下で発現した有害事象の要約（ID-078A301 試験）

	ダリドレキサント 25 mg 群	ダリドレキサント 50 mg 群	プラセボ群
Safety set (N)	310	308	309
1 件以上の有害事象を発現した被験者［n (%)］:			
TEAE[1)]	128 (41.3)	121 (39.3)	115 (37.2)
二重盲検期に発現した TEAE[2)]	117 (37.7)	116 (37.7)	105 (34.0)
二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE[2)]	40 (12.9)	38 (12.3)	29 (9.4)
二重盲検期の治験薬投与中止に至った TEAE	7 (2.3)	3 (1.0)	10 (3.2)
二重盲検期の治験薬投与の一時中断に至った TEAE	3 (1.0)	5 (1.6)	9 (2.9)
治療下で発現した SAE[1)]	2 (0.6)	3 (1.0)	7 (2.3)
治療下で発現した治験薬と関連のある SAE[1)]	0	0	1 (0.3)
治療下で発現した AESI[1)]	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
死亡に至った TEAE[1)]	1 (0.3)	0	0
死亡に至った治験薬と関連のある TEAE[1)]	0	0	0
プラセボ run-in 期に発現した AE	49 (15.8)	39 (12.7)	39 (12.6)
Treatment withdrawal set (N)	286	286	280
1 件以上の AE を発現した被験者［n (%)］:			
プラセボ run-out 期に発現した TEAE[3)]	21 (7.3)	23 (8.0)	17 (6.1)

1)二重盲検期及び二重盲期の治験薬投与終了（中止）後 30 日又は継続投与試験（ID-078A303 試験）に移行するまでに発現した事象を含めた。
2) 二重盲検期に発現（開始又は悪化）した事象のみを含めた。
3) プラセボ run-out 期に発現（開始又は悪化）した事象のみを含めた。
AE：有害事象、AESI：特に注目すべき有害事象、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SAE：重篤な有害事象、TEAE：治療下で発現した有害事象
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-3 改変

2.4.2.4.3.2 二重盲検期に発現した TEAE

二重盲検期に発現した TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg 群 37.7%（117/310 例）、50 mg 群 37.7%（116/308 例）、プラセボ群 34.0%（105/309 例）であった（表 2.4-41）。二重盲検

期に発現した TEAE のうち、多くが軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係が否定された。

発現頻度の高かった有害事象は、上咽頭炎［ダリドレキサント 25 mg 群：6.8%（21/310 例）、50 mg 群：6.5%（20/308 例）、プラセボ群：6.5%（20/309 例）］（以下同順）及び頭痛［5.2%（16/310 例）、6.2%（19/308 例）、3.9%（12/309 例）］であった。二重盲検期に認められた TEAE の発現頻度は、おおむねダリドレキサント群及びプラセボ群で同程度であった。いずれかの投与群での発現頻度が 2%以上で、ダリドレキサント投与群の発現頻度がプラセボ群に比べて高かった（1%以上の差）TEAE は、頭痛（前述参照）、疲労［2.3%（7/310 例）、2.3%（7/308 例）、0.6%（2/309 例）］、浮動性めまい［1.9%（6/310 例）、2.3%（7/308 例）、0.6%（2/309 例）］、傾眠［3.5%（11/310 例）、1.6%（5/308 例）、1.9%（6/309 例）］、悪心［0.3%（1/310 例）、2.3%（7/308 例）、1.0%（3/309 例）］及び偶発的過量投与［1.3%（4/310 例）、2.6%（8/308 例）、1.6%（5/309 例）］であった。

表 2.4-41. 二重盲検期に発現した TEAE（いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上）（ID-078A301 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 309 n (%)
1 件以上の TEAE を発現した被験者	117 (37.7)	116 (37.7)	105 (34.0)
上咽頭炎	21 (6.8)	20 (6.5)	20 (6.5)
頭痛	16 (5.2)	19 (6.2)	12 (3.9)
偶発的過量投与	4 (1.3)	8 (2.6)	5 (1.6)
疲労	7 (2.3)	7 (2.3)	2 (0.6)
浮動性めまい	6 (1.9)	7 (2.3)	2 (0.6)
悪心	1 (0.3)	7 (2.3)	3 (1.0)
傾眠	11 (3.5)	5 (1.6)	6 (1.9)
転倒	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (2.6)

二重盲検期に発現した TEAE には、二重盲検期に発現（開始又は悪化）した事象を含めた。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、TEAE：治療下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-4 改変

ダリドレキサント群で報告された浮動性めまいの症例の多くは軽度で、中等度が 2 例、重度の症例はなかった。二重盲検期の治験薬と因果関係ありとされたのは 8 例で、治験薬投与の中止に至ったのは 2 例（ダリドレキサント 25 mg 群）であった。ダリドレキサント群で報告された疲労は軽度又は中等度で、多くは治験薬と因果関係ありと治験担当医師により判定された。転倒は、ダリドレキサント群よりプラセボ群で多く発現した。その他では、ヘモグロビン減少がダリドレキサント 50 mg 群の 4 例で報告され、そのうち 1 例は重篤な有害事象であった。自殺念慮は、二重盲検期及び他の試験期間においても報告はなかった。薬物依存性に関わる TEAE は、ダリドレ

キサント 25 mg 群 4.5%、50 mg 群 4.5%、プラセボ群 3.6%で二重盲検期に報告された。企図的過量投与の有害事象の報告はなく、二重盲検期に認められたすべての偶発的又は詳細不明の過量投与は、無症状であり、薬物依存性は認められなかった。

二重盲検期に発現した重度の TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg 群 1.6%（5/310 例）、50 mg 群 1.0%（3/308 例）、プラセボ群 1.9%（6/309 例）であり、これらの重度の有害事象の発現に治療群間での違いは認められなかった。

二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現頻度は、ダリドレキサント 25 mg 群 12.9%（40/310 例）、50 mg 群 12.3%（38/308 例）、プラセボ群 9.4%（29/309 例）であった。いずれかの投与群で 3 例（1.0%）以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、傾眠（ダリドレキサント 25 mg 群 2.6%、50 mg 群 1.6%、プラセボ群 1.6%）（以下同順）、頭痛（0%、1.3%、2.9%）、疲労（1.3%、1.9%、0.3%）、浮動性めまい（1.3%、1.0%、0.3%）、口内乾燥（0.3%、1.0%、0%）及びレム睡眠異常（0%、1.0%、0%）であった。

二重盲検期に発現した TEAE のサブグループ解析を行った［サブグループ：年齢層（65 歳未満、65 歳以上）、年齢層（75 歳未満、75 歳以上）、性別（男性、女性）及び BMI（25 kg/m^2 未満、25～30 kg/m^2、30 kg/m^2 超）］（表 2.4-42）。年齢層及び BMI の各サブグループ内で、有害事象の全体的な発現頻度は 3 つの治療群間で同程度であった。年齢層別における有害事象の全体的な発現頻度は、65 歳未満のグループが 65 歳以上のグループに比べて高く、BMI のサブグループ別では、低 BMI（25 kg/m^2 未満）のグループが中及び高 BMI のグループに比べて高くなり、この傾向はすべての治療群で同じであった。これらの違いを含め、いくつかのサブグループ間の違いは確認されたものの、いずれも臨床的に意味のある違いとは考えられなかった。

表 2.4-42. 二重盲検期における TEAE の発現頻度（サブグループ別）（ID-078A301 試験、Safety set）

	ダリドレキサント 25 mg 群 n/N (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)
全体集団	117/310 (37.7)	116/308 (37.7)	105/309 (34.0)
年齢層：			
スクリーニング時の年齢層 (歳)			
＜65	78/189 (41.3)	74/189 (39.2)	67/187 (35.8)
≥65	39/121 (32.2)	42/119 (35.3)	38/122 (31.1)
＜75	110/292 (37.7)	108/290 (37.2)	99/292 (33.9)
≥75	7/18 (38.9)	8/18 (44.4)	6/17 (35.3)
性別：			
男性	38/95 (40.0)	31/110 (28.2)	30/100 (30.0)
女性	79/215 (36.7)	85/198 (42.9)	75/209 (35.9)
BMI：			
スクリーニング時の BMI (kg/m^2)			
＜25	53/122 (43.4)	52/126 (41.3)	44/117 (37.6)
25-30	42/125 (33.6)	44/127 (34.6)	43/135 (31.9)
＞30	22/63 (34.9)	20/55 (36.4)	18/57 (31.6)

BMI：体格指数、N：母集団内又はサブグループ内の被験者数、n：TEAE を発現した被験者数、TEAE：治療下で発現した有害事象
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-5 改変

プラセボ run-out 期に発現した TEAE は、2.4.2.4.7.2 項に記載した。

2.4.2.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.4.2.4.4.1 死亡

本試験期間中に、死亡例が 1 例あった。ダリドレキサント 25 mg 群の被験者であり、7[redacted] 歳男性で、複数の脳血管系及び心血管系疾患（脳血管発作、高血圧、収縮期性心雑音）の既往があった。併用薬としてクロピドグレル（予防薬）及びエナラプリル（高血圧薬）を使用していた。被験者は胸痛を訴え緊急搬送となったが、心停止により間もなく死亡した。この重篤な有害事象は、治験担当医師によって治験薬との因果関係は否定された。

2.4.2.4.4.2 重篤な有害事象

治療下で発現した重篤な有害事象が計 12 例認められ、ダリドレキサント 25 mg 群 0.6%（2/310 例）、50 mg 群 1.0%（3/308 例）、プラセボ群 2.3%（7/309 例）であった（表 2.4-43）。ダリドレキサント投与群では、重篤な有害事象の基本語の報告は各被験者で 1 例ずつであった。これらの重

篤な有害事象はすべて、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

二重盲検期で報告があったのは 10 例で、ダリドレキサント 25 mg 群 2 例［心停止 1 例（死亡例）及びインフルエンザ様疾患 1 例］、50 mg 群 2 例（結腸腺癌 1 例、並びに失神、ヘモグロビン減少及び処置後出血 1 例）、プラセボ群 6 例（失神 2 例、パニック発作及びうつ病 1 例、肛門膿瘍、足関節部骨折、帯状疱疹で各 1 例）であった。プラセボ群の 6 例のうち 5 例は治験中止となった。

安全性フォローアップ期では 2 例が報告された。ダリドレキサント 50 mg 群の 1 例で重度の腎仙痛（Day 111 で発現）が認められ、被験者は入院し、尿管ステント挿入が行われた。もう 1 例はプラセボ群の被験者で、事象はうつ病であった。2 例とも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

表 2.4-43. 治療下で発現した重篤な有害事象（ID-078A301 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 309 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	2 (0.6)	3 (1.0)	7 (2.3)
失神	0	1 (0.3)[1)]	2 (0.6)
結腸腺癌	0	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3)[1)]	0
処置後出血	0	1 (0.3)[1)]	0
腎仙痛	0	1 (0.3)[3)]	0
心停止	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	0
うつ病	0	0	2 (0.6)[2),3)]
肛門膿瘍	0	0	1 (0.3)
足関節部骨折	0	0	1 (0.3)
帯状疱疹	0	0	1 (0.3)
パニック発作	0	0	1 (0.3)[2)]

1) 失神、ヘモグロビン減少及び処置後出血は、1 例の同一被験者により報告された。
2) うつ病及びパニック発作は、1 例の同一被験者により報告された。
3) 腎仙痛及び 2 例報告されたうつ病のうち 1 例は、安全性フォローアップ期に発現した。
重篤な有害事象には、二重盲検期の治験薬投与開始から当該治療終了（中止）後 30 日又は継続投与試験（ID-078A303 試験）に移行するまでに発現した事象を含めた。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-6 改変

2.4.2.4.4.3 二重盲検期の治験薬投与中断に至った有害事象

二重盲検期の治験薬投与中断に至った有害事象は計 17 例で認められ、ダリドレキサント 25 mg 群 1.0%（3/310 例）、50 mg 群 1.6%（5/308 例）、プラセボ群 2.9%（9/309 例）であった（表 2.4-44）。ウイルス性胃腸炎（プラセボ群 2 例）を除き、各有害事象の発現は 1 例ずつであった。

表 2.4-44. 二重盲検期の治験薬投与中断に至った有害事象（ID-078A301 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 309 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	3 (1.0)	5 (1.6)	9 (2.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.3)	0
下痢	0	1 (0.3) [1)]	0
顔面損傷	0	1 (0.3)	0
疲労	0	1 (0.3)	0
リンパ節炎	0	1 (0.3)	0
嘔吐	0	1 (0.3) [1)]	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.3)	0	0
胃炎	1 (0.3)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.6)
消化管感染	0	0	1 (0.3)
頭部不快感	0	0	1 (0.3)
椎間板突出	0	0	1 (0.3)
上咽頭炎	0	0	1 (0.3)
悪心	0	0	1 (0.3)
傾眠	0	0	1 (0.3)

1) 下痢と嘔吐の有害事象は、被験者 [redacted] について報告された。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-7 改変

2.4.2.4.4.4 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象

二重盲検期に治験薬投与中止に至った有害事象は計 20 例に認められ、ダリドレキサント 25 mg 群 2.3%（7/310 例）、50 mg 群 1.0%（3/308 例）、プラセボ群 3.2%（10/309 例）であった（表 2.4-45）。浮動性めまい（ダリドレキサント 25 mg 群 2 例）及び失神（プラセボ群 2 例）を除き、各有害事象の発現は 1 例ずつであった。

表 2.4-45. 二重盲検期の治験薬投与中止に至った有害事象（ID-078A301 試験、Safety set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 309 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	7 (2.3)	3 (1.0)	10 (3.2)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.3)	0
腎機能障害	0	1 (0.3)	0
上室性期外収縮	0	1 (0.3)	0
浮動性めまい	2 (0.6)	0	0
鎮静合併症	1 (0.3)	0	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)	0	0
抑うつ気分	1 (0.3)	0	0
睡眠の質低下	1 (0.3)	0	0
睡眠時麻痺	1 (0.3)	0	0
失神	0	0	2 (0.6)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.3)
足関節部骨折	0	0	1 (0.3)
心房頻脈	0	0	1 (0.3)
不眠症	0	0	1 (0.3)
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.3)
パニック発作	0	0	1 (0.3)
耳鳴	0	0	1 (0.3)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-8 改変

2.4.2.4.4.5 特に注目すべき有害事象（AESI）

治療下で発現した AESI（ISB による判定）は、ダリドレキサント 25 mg 群 1.3%（4/310 例）、50 mg 群 0.6%（2/308 例）、プラセボ群 0.3%（1/309 例）で認められた（表 2.4-46）。

- 「日中の過剰な眠気を伴うナルコレプシー様症状」に分類される AESI が 4 例で報告され、傾眠が 4 例（ダリドレキサント 25 mg 群 2 例、50 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）で認められた。
- 「幻覚／睡眠時麻痺を含む睡眠異常行動を伴うナルコレプシー様症状」に分類される AESI がダリドレキサント群で 3 例報告され、睡眠時麻痺が 2 例（25 mg 群、50 mg 群で各 1 例）、錯乱状態及び幻視が 1 例（25 mg 群）で認められた。
- 「カタプレキシーを伴うナルコレプシー様症状」及び「自殺／自傷行為」に分類される AESI は認められなかった。

AESI はすべて非重篤であり、ほとんどは軽度又は中等度であった。ダリドレキサント 25 mg 群の 1 例で、重度の睡眠時麻痺が報告され、治験薬投与中止に至った。その他の症例はすべて、治験薬投与が継続された。すべての AESI は、治験薬投与と潜在的な関連性があると ISB により判断された。

表 2.4-46. 治療下で発現した AESI（ID-078A301 試験、Safety set）

AESI のカテゴリー 基本語	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310 n (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308 n (%)	プラセボ群 N = 309 n (%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
日中の過剰な眠気を伴うナルコレプシー様症状	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
傾眠	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
幻覚／睡眠時麻痺を含む複雑な睡眠行動を伴うナルコレプシー様症状	2 (0.6)	1 (0.3)	0
睡眠時麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)	0
錯乱状態	1 (0.3) [1)]	0	0
幻視	1 (0.3) [1)]	0	0
カタプレキシーを伴うナルコレプシー様症状	0	0	0
自殺／自傷行為	0	0	0

1) 錯乱状態及び幻視は、1 例の被験者で認められた。
AESI（ISB による判定）には、二重盲検期の治験薬投与開始から当該治療終了（中止）後 30 日又は ID-078A303 継続投与試験に移行するまでに発現した事象を含めた。
AESI：特に注目すべき有害事象、ISB：独立安全性委員会、N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-9 改変

2.4.2.4.5 臨床検査

2.4.2.4.5.1 血液学的検査

二重盲検期での血液学的検査値のベースラインからの変化の平均値及び中央値は、ダリドレキサント群及びプラセボ群で類似しており、ダリドレキサント群で用量依存的な血液学的検査値の変化は認められなかった。二重盲検期の顕著な血液学的検査値異常を表 2.4-47 に示した。

- 好酸球数／白血球数 5.0%超が報告された被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg 群 19.3%（58/301 例）、50 mg 群 21.6%（65/301 例）、プラセボ群 21.0%（63/300 例）であった。顕著な好酸球数増加（5.0×10^9/L 超）、又は肝酵素上昇は認められなかった。

- 網状赤血球数／赤血球数 2.5%超が報告された被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg 群 5.3%（16/301 例）、50 mg 群 4.0%（12/301 例）、プラセボ群 4.0%（12/300 例）であった。

顕著な血液学的検査値異常が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であったが、ヘモグロビン 100 g/L 未満［ダリドレキサント 25 mg 群 0.3%（1/301 例）、50 mg 群 2.0%（6/301 例）、プラセボ群 0%（0 例）］で投与群間にわずかな違いが認められた。このうち二重盲検期間中に発現したヘモグロビン 100 g/L 未満（ベースライン時は認められなかったもの）は、7 例中 3 例（25 mg 群で 1 例、50 mg 群で 2 例）であった。25 mg 群の 1 例は、スクリーニング時（98 g/L）及びベースライン時（102 g/L）の時点でヘモグロビン低値が認められており、二重盲検期中は、値は安定し無作為化前の値と同程度であった（90～98 g/L の範囲）。50 mg 群の 2 例は、各例とも二重盲検期中に 100 g/L 未満となったのは 1 回であった。1 例は Month 1 でヘモグロビン値が 98 g/L となりヘモグロビン減少の有害事象が報告された（ベースライン時：113 g/L）。もう 1 例は Month 3 で 86 g/L となった（ベースライン時：125 g/L）。2 例とも、胃食道逆流性疾患の既往があった。

表 2.4-47. 二重盲検期の顕著な血液学的検査値異常（ID-078A301 試験、Safety set）

パラメータ 顕著な検査値異常	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310 n/Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 309 n/Nn (%)
ヘモグロビン (g/L)			
< 80	0/301	1/301 (0.3)	0/300
< 100	1/301 (0.3)	6/301 (2.0)	0/300
> ULN + 20 又は > ベースライン + 20（ベースライン > ULN の場合）	0/301	1/301 (0.3)	0/300
> ULN + 40 又は > ベースライン + 40（ベースライン > ULN の場合）	0/301	0/301	0/300
ヘマトクリット (L/L)			
< 0.20	0/301	0/301	0/300
< 0.32 (男性) 又は< 0.28 (女性)	0/301	3/301 (1.0)	0/300
> 0.60 (男性) 又は< 0.55 (女性)	0/301	1/301 (0.3)	0/300
> 0.65	0/301	0/301	0/300
白血球数 (10^9/L)			
< 2.0	0/301	0/301	0/300
< 3.0	5/301 (1.7)	2/301 (0.7)	4/300 (1.3)
好酸球数／白血球数 (%)			
> 5.0	58/301 (19.3)	65/301 (21.6)	63/300 (21.0)
リンパ球数 (10^9/L)			
< 0.5	0/301	1/301 (0.3)	1/300 (0.3)
< 0.8	4/301 (1.3)	5/301 (1.7)	3/300 (1.0)
> 4.0	5/301 (1.7)	7/301 (2.3)	7/300 (2.3)
> 20.0	0/301	0/301	0/300
好中球数 (10^9/L)			
< 1.0	1/293 (0.3)	0/301	1/293 (0.3)
< 1.5 [1)]	6/293 (2.0)	2/292 (0.7)	6/293 (2.0)
血小板数 (10^9/L)			
> 600	2/300 (0.7)	0/301	0/300
> 999	0/301	0/301	0/300
網状赤血球数／赤血球数			
> 2.5	16/301 (5.3)	12/301 (4.0)	12/300 (4.0)

1) 好中球数 < 1.5（10^9/L）の 4/14 例は、黒人又はアフリカ系アメリカ人であった（25 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例）。
顕著な異常値が認められなかったパラメータは未記載とした：好酸球、白血球高値、血小板低値
N：母集団内の被験者数、n：少なくとも 1 回の顕著な異常が認められた被験者数、Nn：臨床検査値異常のリスクがある被験者数（当該パラメータでベースライン以降に少なくとも 1 回の検査値が得られた被験者数）、
ULN：基準値上限
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-10 改変

2.4.2.4.5.2 血液生化学的検査

二重盲検期での血液生化学的検査値のベースラインからの変化の平均値及び中央値は、ダリドレキサント群及びプラセボ群でおおむね類似しており、ダリドレキサント群で用量依存的な血液生化学的検査値の変化は認められなかった。二重盲検期の顕著な血液生化学的検査値異常を表 2.4-48 に示した。

- 推定糸球体ろ過率（eGFR）60 mL/min/1.73 m^2 未満が報告された被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg 群 8.6%（26/301 例）、50 mg 群 9.9%（30/303 例）、プラセボ群 12.7%（38/300 例）であった。
- グルコース 8.9 mmol/L 超が報告された被験者の割合はダリドレキサント 25 mg 群 5.0%（15/301 例）、50 mg 群 5.0%（15/303 例）、プラセボ群 4.0%（12/300 例）であった。

顕著な血液生化学的検査値異常が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であったが、甲状腺刺激ホルモン 6.6 mIU/L 未満［ダリドレキサント 25 mg 群 2.0%（6/301 例）、50 mg 群 4.6%（14/303 例）、プラセボ群 2.3%（7/300 例）］では、投与群間にわずかな違いが認められた。これらの顕著な甲状腺刺激ホルモン異常は、主に被験者の既存疾患及びベースライン時における高い甲状腺ホルモン値に起因するものと考えられた。

表 2.4-48. 二重盲検期の顕著な血液生化学的検査値異常（ID-078A301 試験、Safety set）

パラメータ 顕著な検査値異常	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310 n/Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 309 n/Nn (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (U/L)			
> 2.5 × ULN	7/301 (2.3)	2/303 (0.7)	5/300 (1.7)
> 5 × ULN	1/301 (0.3)	0/303	1/300 (0.3)
グルコース (mmol/L)			
< 2.2	0/301	0/303	0/300
< 3.0	2/301 (0.7)	0/303	0/300
> 8.9	15/301 (5.0)	15/303 (5.0)	12/300 (4.0)
> 13.9	1/301 (0.3)	3/303 (1.0)	1/300 (0.3)
総ビリルビン (umol/L)			
> 2 × ULN	1/301 (0.3)	0/303	0/300
> 5 × ULN	0/301	0/303	0/300
クレアチニン (umol/L)			
> 1.5 × ULN 又は > 1.5 × ベースライン (ベースライン > ULN の場合)	0/301	1/303 (0.3)	0/300
> 3 × ULN 又は > 3 × ベースライン (ベースライン > ULN の場合)	0/301	0/303	0/300
クレアチンキナーゼ (U/L)			
> 5 × ULN	1/301 (0.3)	5/303 (1.7)	6/300 (2.0)
> 10 × ULN	0/301	1/303 (0.3)	2/300 (0.7)
尿酸 (umol/L)			
> 590	1/301 (0.3)	0/303	2/300 (0.7)
> 720	1/301 (0.3)	0/303	0/300
総コレステロール (mmol/L)			
> 2 × ULN	0/301	0/303	1/300 (0.3)
ナトリウム (mmol/L)			
< 130	0/301	1/303 (0.3)	0/300
> 150	1/301 (0.3)	0/303	2/300 (0.7)
> 155	0/301	0/303	0/300
カリウム (mmol/L)			
< 3.0	0/301	0/303	0/300
< 3.2	0/301	2/303 (0.7)	0/300
> 5.5	2/301 (0.7)	6/303 (2.0)	9/300 (3.0)
> 6.0	0/301	2/303 (0.7)	1/300 (0.3)
カルシウム (mmol/L)			
< 1.75	1/301 (0.3)	0/303	2/300 (0.7)
< 2.0	4/301 (1.3)	4/303 (1.3)	3/300 (1.0)

表 2.4-48. 二重盲検期の顕著な血液生化学的検査値異常（ID-078A301 試験、Safety set）（続き）

パラメータ 顕著な検査値異常	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310 n/Nn (%)	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308 n/Nn (%)	プラセボ群 N = 309 n/Nn (%)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
＜30	0/301	2/303 (0.7)	0/300
＜60	26/301 (8.6)	30/303 (9.9)	38/300 (12.7)
トリヨードチロニン (nmol/L)			
＜0.9	1/301 (0.3)	1/303 (0.3)	1/300 (0.3)
＞3.6	2/301 (0.7)	1/303 (0.3)	2/300 (0.7)
遊離トリヨードチロニン (pmol/L)			
＜2.8	2/301 (0.7)	0/303	0/300
＞7.8	0/301	2/303 (0.7)	2/300 (0.7)
チロキシン (nmol/L)			
＜53	2/301 (0.7)	4/303 (1.3)	1/300 (0.3)
＞210	0/301	0/303	0/300
遊離チロキシン (Free) (pmol/L)			
＜7.2	2/301 (0.7)	1/303 (0.3)	0/300
＞24	6/301 (2.0)	2/303 (0.7)	1/300 (0.3)
甲状腺刺激ホルモン (mIU/L)			
＜0.28	8/301 (2.7)	6/303 (2.0)	4/300 (1.3)
＞6.6	6/301 (2.0)	14/303 (4.6)	7/300 (2.3)
トリグリセリド (mmol/L)			
＞5.7	2/301 (0.7)	5/303 (1.7)	5/300 (1.7)

顕著な異常値が認められなかったパラメータは未記載とした：アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血中尿素窒素、カルシウム高値、クロール
eGFR：推定糸球体ろ過率、N：母集団内の被験者数、n：少なくとも 1 回の顕著な異常が認められた被験者数、Nn：臨床検査値異常のリスクがある被験者数（当該パラメータでベースライン以降に少なくとも 1 回の検査値が得られた被験者数）、ULN：基準値上限
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-11 改変

2.4.2.4.6 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

2.4.2.4.6.1 バイタルサイン及び体重

バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化の平均値及び中央値は、ダリドレキサントの両群でおおむね小さく、プラセボ群と同程度であり、ダリドレキサントの用量との関連も認められなかった。

体重のベースラインからの変化の平均値及び中央値はダリドレキサント両群及びプラセボ群ともに小さく、体重の変化の中央値はすべての投与群で 0 kg であった。

2.4.2.4.6.2 心電図（ECG）

12 誘導 ECG のベースラインから各評価日までの変化の平均値及び中央値は、ダリドレキサント群及びプラセボ群でおおむね類似しており、ダリドレキサント群で用量依存的な ECG の変化は認められなかった。

二重盲検期に顕著な ECG 異常を認めた被験者の割合は、ダリドレキサント 25 mg 群、50 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。二重盲検期に何らかの ECG 所見が報告された被験者は、ダリドレキサント 25 mg 群 27.7%、50 mg 群 27.9%、プラセボ群 26.5%（以下同順）であった。

二重盲検期の ECG 所見で、平均心拍数が 45 bpm 未満であった被験者はそれぞれ 2.4%、0.7%、1.4%であった。平均心拍数がベースラインから 10～20 bpm 低下した被験者の割合はそれぞれ 10.3%、9.4%、6.8%であったが、平均心拍数が 50 bpm 未満であった被験者及び平均心拍数がベースラインから 10～20 bpm 低下した被験者の割合は、すべての群で類似していた。

2.4.2.4.7 離脱症状

離脱症状は、プラセボ run-out 期の BWSQ の合計スコア、有害事象及び ECG 所見に基づき評価した。

2.4.2.4.7.1 ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票（BWSQ）

BWSQ の合計スコア（0～40 点）の平均値及び中央値は、二重盲検期の最終評価時及びプラセボ run-out 期の開始時及び終了時において、すべての投与群で同程度であった。合計スコアの平均値は、二重盲検期の治療の最終評価時からプラセボ run-out 期の各評価時点において減少（改善）しており、その減少量はすべての投与群で同程度であった（表 2.4-49）。

表 2.4-49. BWSQ の合計スコア：二重盲検期の最終評価時から run-out 期の各規定 Visit における測定値及び二重盲検期の最終評価時からの変化量（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 286	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 286	プラセボ群 N = 280
二重盲検期の最終評価時			
n	286	286	280
平均値 (SD)	2.1 (3.2)	2.0 (3.1)	1.9 (3.3)
中央値 (最小値、最大値)	1 (0, 20)	1 (0, 21)	0 (0, 20)
run-out 期 Visit 9			
n	273	275	266
平均値 (SD)	1.7 (3.1)	1.7 (2.7)	1.5 (2.7)
中央値 (最小値、最大値)	0 (0, 23)	0 (0, 20)	0 (0, 15)
二重盲検期の最終評価時から run-out 期 Visit 9 までの変化量			
n	273	275	266
平均値 (SD)	–0.4 (1.7)	–0.3 (1.7)	–0.5 (1.8)
中央値 (最小値、最大値)	0 (–10, 11)	0 (–9, 9)	0 (–17, 5)
run-out 期 Visit 10			
n	281	282	273
平均値 (SD)	1.5 (2.7)	1.4 (2.2)	1.2 (2.1)
中央値 (最小値、最大値)	0 (0, 18)	0 (0, 12)	0 (0, 11)
二重盲検期の最終評価時から run-out 期 Visit 10 までの変化量			
n	281	282	273
平均値 (SD)	–0.6 (2.3)	–0.6 (2.3)	–0.7 (2.3)
中央値 (最小値、最大値)	0 (–19, 9)	0 (–18, 7)	0 (–15, 4)

BWSQ：ベンゾジアゼピンによる離脱症状に関する質問票、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 5.3.5.1.1 Table 12-13 改変

BWSQ の合計スコアが 20 点超の被験者はすべての群で認められ、その発現頻度はプラセボ run-in 期で最も高かった（ダリドレキサント 25 mg 群 1.1%、50 mg 群 2.2%、プラセボ群 1.1%）。Month 1、Month 3 ではダリドレキサントの各群で 1.4%以下、プラセボ群では 0 例であり、プラセボ run-out 期の終了時（Visit 10）では、合計スコアが 20 点超の被験者はいなかった。

BWSQ で重度と評価された症状が 1 つ以上あった被験者の割合は、プラセボ run-in 期で最も高く（ダリドレキサント 25 mg 群 9.7%、50 mg 群 11.9%、プラセボ群 13.7%）（以下同順）、Month 1、Month 3 で徐々に下がり、プラセボ run-out 期の終了時で最も低くなった（4.6%、

4.3%、2.2%）。

2.4.2.4.7.2 プラセボ run-out 期の TEAE

プラセボ run-out 期の TEAE は、ダリドレキサント 25 mg 群 7.3%（21/286 例）、50 mg 群 8.0%（23/286 例）、プラセボ群 6.1%（17/280 例）であった（表 2.4-50）。最も報告の多かった有害事象は、上咽頭炎及び頭痛であった。偶発的過量投与及びインフルエンザは 25 mg 群及びプラセボ群で、下痢は 25 mg 群のみで報告された。離脱症状又は反跳現象を示す有害事象は報告されなかった。

表 2.4-50. プラセボ run-out 期の TEAE［いずれかの投与群で 2 例（0.7%）以上］（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）

基本語	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 286 n（%）	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 286 n（%）	プラセボ群 N = 280 n（%）
1 件以上の有害事象を発現した被験者	21 (7.3)	23 (8.0)	17 (6.1)
上咽頭炎	7 (2.4)	6 (2.1)	6 (2.1)
頭痛	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
偶発的過量投与	2 (0.7)	0	1 (0.4)
下痢	2 (0.7)	0	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0	2 (0.7)

プラセボ run-out 期の TEAE には、プラセボ run-out 期の開始からプラセボ run-out 期の終了までに発現した事象を含めた。プラセボ run-out 期の開始時とは、プラセボ run-out 期を開始した翌日（治験薬投与が深夜前であった場合）又はプラセボ run-out 期の開始日（治験薬投与が深夜過ぎであった場合）とし、プラセボ run-out 期の終了時とは、プラセボ run-out 期の開始から 7 日後又は Visit 10 のいずれか遅い方の日とした。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、TEAE：治療下で発現した有害事象
基本語は MedDRA version 22.1 に従った。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-14 改変

2.4.2.4.7.3 プラセボ run-out 期の ECG 所見

プラセボ run-out 期に顕著な ECG 異常を認めた被験者の割合は、各群で同程度であった（ダリドレキサント 25 mg 群 23.8%、50 mg 群 23.1%、プラセボ群 20.4%）が、これらの所見は顕著ではないと判断された。

2.4.2.4.8 反跳性不眠

反跳性不眠は、WASO、LPS 及び sTST のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量及びプラセボ run-out 期に報告された有害事象に基づき評価した。
Visit 9（プラセボ run-out 期の 1 夜目）における WASO、LPS の平均値及び中央値（測定値）はす

べての群でベースラインより減少し（表 2.4-51、表 2.4-52）、プラセボ run-out 期間中の sTST の平均値及び中央値（Visit 9 以後の平均値）はすべての群でベースラインより増加し（表 2.4-53）、それぞれで改善を示した。

表 2.4-51. WASO（分）：プラセボ run-out 期における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 286	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 286	プラセボ群 N = 280
ベースライン			
n	286	286	279
平均値 (SD)	98.257 (38.217)	94.829 (37.682)	103.478 (40.708)
中央値	93.75	89.50	97.50
(最小値、最大値)	(31.75, 216.75)	(30.50, 255.00)	(32.75, 292.50)
run-out 期 Visit 9			
n	284	283	279
平均値 (SD)	89.776 (53.572)	92.226 (57.394)	83.086 (45.369)
中央値	80.25	83.50	78.00
(最小値、最大値)	(5.00, 275.50)	(7.50, 304.00)	(7.00, 234.50)
run-out 期 Visit 9 におけるベースラインからの変化量			
n	284	283	279
平均値 (SD)	–8.638 (55.538)	–2.517 (52.355)	–20.392 (45.776)
中央値	–15.13	–3.75	–22.50
(最小値、最大値)	(–168.50, 180.50)	(–169.50, 218.75)	(–146.00, 125.75)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-16 改変

表 2.4-52. LPS（分）：プラセボ run-out 期における測定値及びベースラインからの変化量
（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 286	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 286	プラセボ群 N = 280
ベースライン			
n	286	286	279
平均値 (SD)	67.441 (38.340)	63.069 (35.105)	67.829 (40.845)
中央値	57.13	54.00	59.25
(最小値、最大値)	(21.50, 258.50)	(20.25, 217.50)	(20.00, 241.50)
run-out 期 Visit 9			
n	285	284	279
平均値 (SD)	49.925 (55.238)	48.190 (49.571)	40.009 (38.390)
中央値	33.50	36.25	28.50
(最小値、最大値)	(0.00, 480.00)	(0.00, 480.00)	(0.00, 329.00)
run-out 期 Visit 9 におけるベースラインからの変化量			
n	285	284	279
平均値 (SD)	–17.166 (56.684)	–15.035 (55.812)	–27.820 (47.199)
中央値	–22.00	–18.38	–27.25
(最小値、最大値)	(–172.00, 422.25)	(–178.00, 445.50)	(–223.75, 278.50)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、LPS：持続入眠潜時
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-17 改変

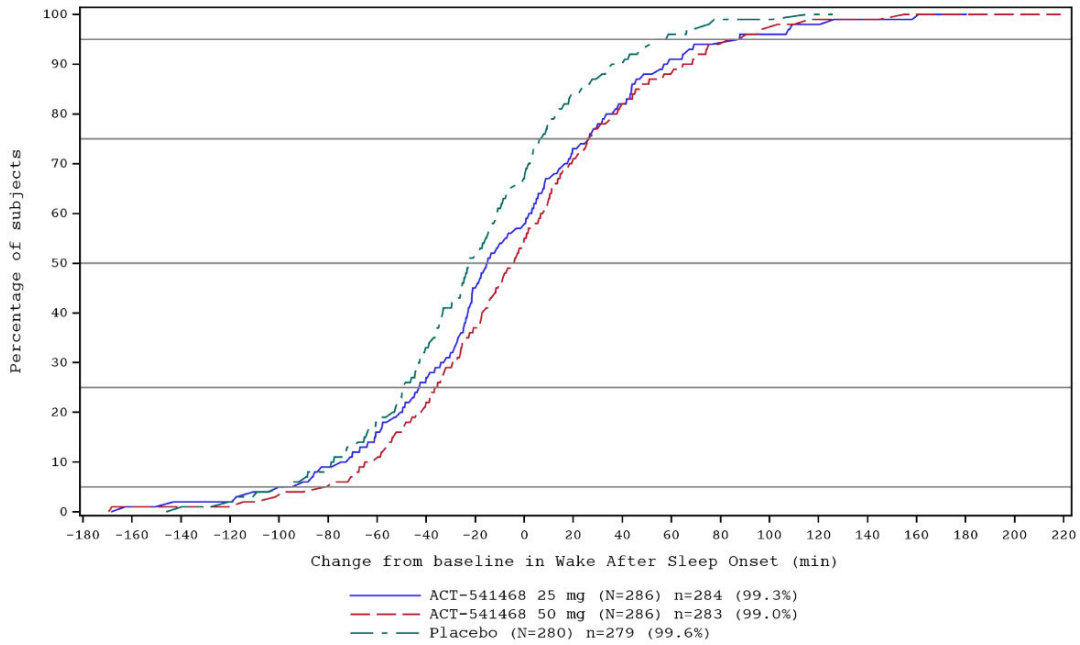
表 2.4-53. sTST（分）：プラセボ run-out 期における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 286	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 286	プラセボ群 N = 280
ベースライン			
n	286	286	279
平均値 (SD)	309.116 (60.713)	313.186 (58.014)	317.072 (51.997)
中央値	315.00	322.15	325.71
(最小値、最大値)	(111.43, 431.43)	(77.14, 424.29)	(145.71, 406.67)
run-out 期			
n	280	281	274
平均値 (SD)	352.574 (71.054)	356.893 (73.461)	359.379 (68.624)
中央値	360.00	366.43	360.00
(最小値、最大値)	(105.00, 491.00)	(37.50, 560.00)	(132.50, 562.50)
run-out 期におけるベースラインからの変化量			
n	280	281	274
平均値 (SD)	43.288 (53.816)	42.943 (59.595)	42.316 (52.705)
中央値	38.93	37.86	36.43
(最小値、最大値)	(–81.67, 245.00)	(–94.29, 249.46)	(–120.00, 194.76)

N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-18 改変

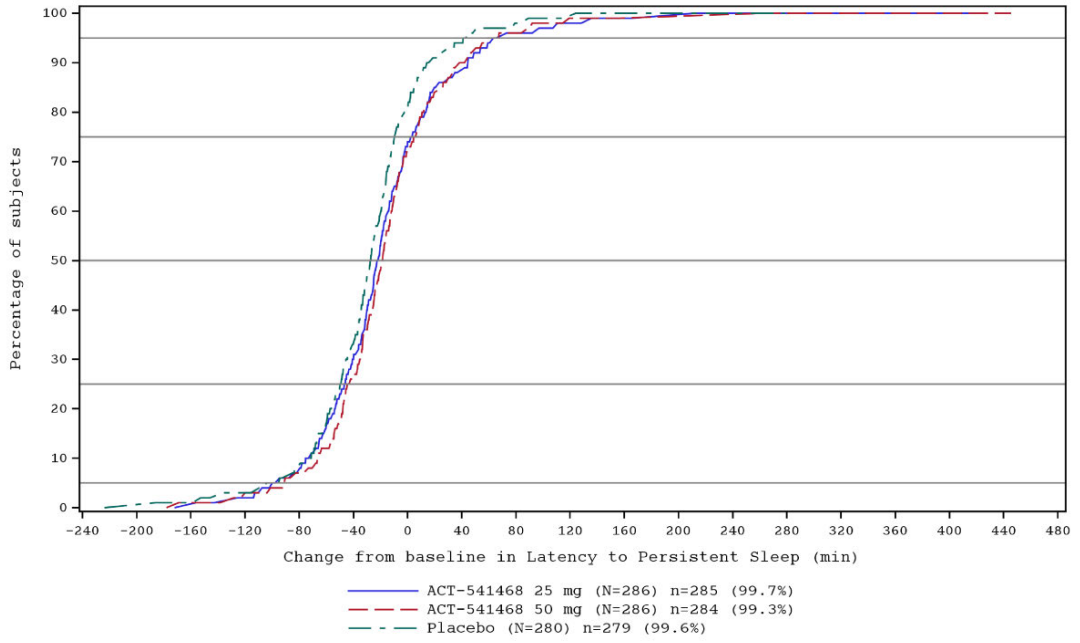
WASO、LPS 及び sTST のベースラインからの変化量の経験的累積分布では、各投与群の被験者の大部分で、ベースラインからプラセボ run-out 期までの変化及び改善は認められなかった（図 2.4-16、図 2.4-17、図 2.4-18）。

図 2.4-16. 経験的累積分布関数：WASO（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量（Visit：プラセボ run-out 期 Visit 9）（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）



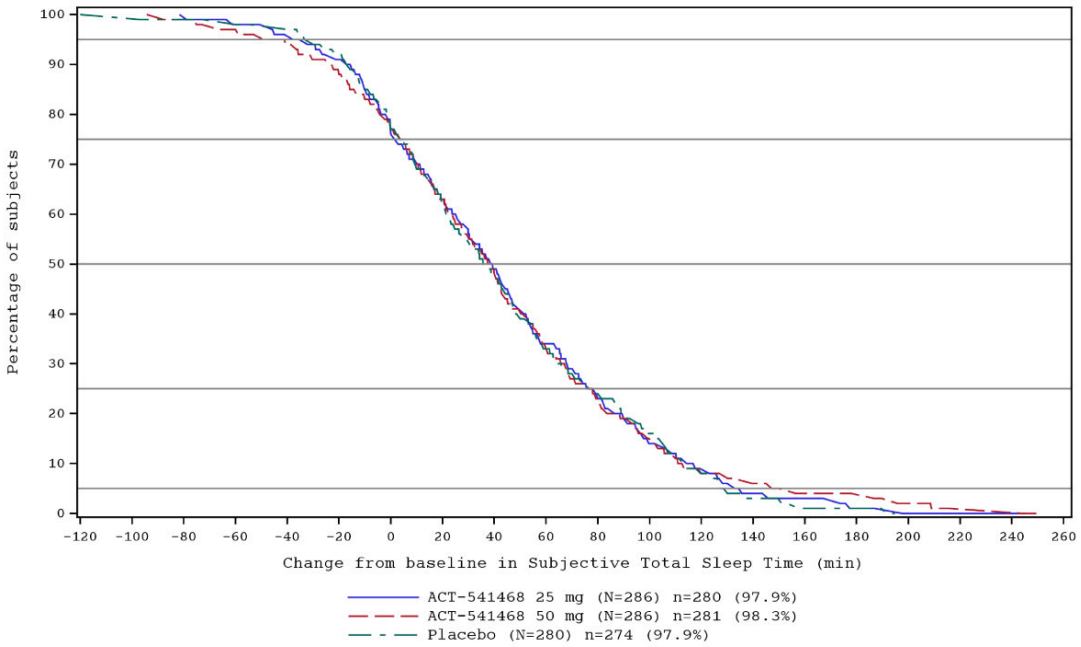
ACT-541468：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、n：欠測のない被験者数、WASO：中途覚醒時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 12-1

図 2.4-17. 経験的累積分布関数：LPS（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量（Visit：プラセボ run-out 期 Visit 9）（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）



ACT-541468：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、n：欠測のない被験者数
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 12-2

図 2.4-18. 経験的累積分布関数：sTST（分）のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量（Visit：プラセボ run-out 期 Visit 9）（ID-078A301 試験、Treatment withdrawal set）



ACT-541468：ダリドレキサント、N：母集団内の被験者数、n：欠測のない被験者数、sTST：主観的総睡眠時間
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Figure 12-3

全体として、WASO、LPS 及び sTST のベースラインからプラセボ run-out 期までの変化量からは、EOT（中止）後の反跳性不眠を示す所見は認められなかった。また、プラセボ run-out 期に悪化又は反跳性不眠を示す有害事象は認められなかった。

2.4.2.4.9 翌朝の持ち越し効果及び日中の眠気

過剰な翌朝の持ち越し効果（Coding sub-test の合計スコア、VAS のスコア及び神経学的検査）及び日中の過剰な眠気の ESS の評価を行った。

2.4.2.4.9.1 Coding sub-test

Coding sub-test の合計スコアの平均値及び中央値（測定値）は、ベースラインではすべての投与群で同程度であり、Month 1、Month 3 及びプラセボ run-out 期では、すべての群でベースラインより上昇（改善）した。各評価時における改善度は、ダリドレキサント 25 mg 群とプラセボ群が同程度で、ダリドレキサント 50 mg 群はそれらに比べ小さかった。散布図で検討したところ、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度と Coding sub-test の合計スコアのベースラインからの変化量との間に相関は認められなかった（表 2.4-54）。

表 2.4-54. Coding sub-test の合計スコア：Month 1、Month 3 及びプラセボ run-out 期における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Safety set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 309
ベースライン			
n	310	308	309
平均値 (SD)	58.16 (18.47)	58.28 (18.82)	58.23 (17.22)
中央値 (最小値、最大値)	56.3 (16.0, 135.0)	56.0 (20.5, 135.0)	58.0 (12.5, 110.5)
Month 1			
n	298	305	300
平均値 (SD)	64.20 (19.69)	61.88 (18.61)	63.96 (18.06)
中央値 (最小値、最大値)	64.0 (20.0, 135.0)	61.5 (21.5, 135.0)	62.5 (18.0, 112.5)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	298	305	300
平均値 (SD)	5.97 (8.43)	3.70 (11.33)	5.76 (9.45)
中央値 (最小値、最大値)	6.0 (–32.5, 34.0)	4.5 (–91.0, 27.5)	5.8 (–46.5, 46.0)
Month 3			
n	289	287	283
平均値 (SD)	66.02 (18.93)	64.45 (18.17)	66.13 (19.18)
中央値 (最小値、最大値)	66.0 (19.5, 135.0)	64.5 (22.5, 131.5)	66.0 (15.0, 117.5)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	289	287	283
平均値 (SD)	8.11 (10.46)	6.56 (14.37)	8.21 (9.46)
中央値 (最小値、最大値)	8.0 (–58.0, 52.0)	8.0 (–102.5, 41.5)	8.0 (–25.5, 53.0)
run-out 期 Visit 9			
n	288	286	282
平均値 (SD)	69.97 (20.00)	69.12 (21.23)	69.99 (21.02)
中央値 (最小値、最大値)	70.0 (21.0, 135.0)	68.0 (23.0, 134.0)	69.0 (16.0, 135.0)
run-out 期 Visit 9 におけるベースラインからの変化量			
n	288	286	282
平均値 (SD)	12.09 (11.80)	11.13 (16.21)	12.17 (12.74)
中央値 (最小値、最大値)	12.0 (–52.0, 53.0)	11.5 (–89.0, 84.0)	11.8 (–34.5, 76.0)

Coding sub-test のスコアの増加は改善を示す。
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 5.3.5.1.1 Table 12-19 改変

2.4.2.4.9.2 朝の眠気（VAS）

朝の眠気の VAS スコア（0～100）の平均値及び中央値（測定値）は、ベースラインにおいてすべての投与群で同程度であった（表 2.4-55）。Month 1、Month 3 では、平均値及び中央値（測定値）はすべての群でベースラインより上昇（改善）し、測定値及びベースラインからの変化量ともに、プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で高く、その中でも 50 mg 群の改善度が大きかった。散布図で検討したところ、ダリドレキサントの投与翌朝の血漿中濃度と朝の眠気の VAS スコアのベースラインからの変化量との間に相関は認められなかった。

表 2.4-55. 朝の眠気の VAS スコア（mm）：Month 1、Month 3 における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Safety set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 309
ベースライン			
n	310	308	308
平均値 (SD)	37.43 (18.79)	38.02 (18.79)	37.18 (18.95)
中央値 (最小値、最大値)	37.4 (1.3, 97.1)	38.6 (2.2, 88.7)	36.6 (1.5, 89.7)
Month 1			
n	303	304	302
平均値 (SD)	45.71 (20.48)	48.10 (21.38)	41.84 (18.87)
中央値 (最小値、最大値)	45.3 (1.1, 100.0)	47.1 (2.0, 99.6)	41.5 (0.6, 95.9)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	303	304	302
平均値 (SD)	8.20 (14.33)	9.92 (15.41)	4.93 (13.09)
中央値 (最小値、最大値)	7.0 (–42.3, 53.3)	7.4 (–38.3, 60.3)	3.4 (–39.4, 54.7)
Month 3			
n	292	289	289
平均値 (SD)	52.34 (23.00)	53.30 (22.56)	48.56 (21.28)
中央値 (最小値、最大値)	52.9 (2.7, 99.6)	51.4 (3.6, 99.4)	47.3 (0.0, 100.0)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	292	289	289
平均値 (SD)	14.85 (19.41)	15.28 (19.28)	11.50 (17.67)
中央値 (最小値、最大値)	11.5 (–49.4, 80.1)	13.3 (–35.6, 85.1)	9.6 (–34.2, 74.7)

朝の眠気の VAS スコアの増加は改善を示す。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、VAS：視覚的アナログ尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-20 改変

2.4.2.4.9.3 神経学的検査

PSG を測定した翌朝、神経学的検査を実施し、被験者が帰宅可能と判断されるまでの時間の平均値及び中央値は、各評価時点においてすべての投与群で同程度であった。

神経学的検査で臨床的に意味のある所見が認められた被験者は 7 例（ダリドレキサント 25 mg 群 3 例、50 mg 群 2 例、プラセボ群 2 例）であった。これらのうち 5 例はスクリーニング期及びプラセボ run-in 期に認められた有害事象で（浮動性めまい：25 mg 群 1 例、歩行障害：プラセボ群 1 例、つぎ足歩行検査異常：25 mg 群 2 例、50 mg 群 1 例）、残りの 2 例は二重盲検期の有害事象であった（Month 3 におけるつぎ足歩行検査異常：50 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）。

2.4.2.4.9.4 エプワース眠気尺度（ESS）

ベースラインにおける ESS の合計スコアの平均値及び中央値（0～24 点、高い点ほど日中の眠気が強いことを示す）、並びに Month 1、Month 3 及びプラセボ run-out 期における合計スコアのベースラインからの変化量は、ともに投与群間で同程度であった（表 2.4-56）。

表 2.4-56. ESS の合計スコア：各規定 Visit における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Safety set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 309
ベースライン			
n	310	308	309
平均値 (SD)	6.0 (5.2)	6.4 (5.5)	5.8 (5.4)
中央値 (最小値、最大値)	5 (0, 22)	5 (0, 22)	4 (0, 21)
Month 1 第 2 夜			
n	292	299	297
平均値 (SD)	5.4 (4.8)	5.6 (4.8)	5.2 (4.6)
中央値 (最小値、最大値)	4 (0, 22)	4 (0, 22)	4 (0, 23)
Month 1 第 2 夜におけるベースラインからの変化量			
n	292	299	297
平均値 (SD)	–0.5 (3.4)	–0.8 (3.9)	–0.5 (3.7)
中央値 (最小値、最大値)	0 (–15, 18)	0 (–14, 18)	0 (–21, 16)
Month 3 第 2 夜			
n	286	283	281
平均値 (SD)	5.2 (4.7)	5.1 (4.5)	4.6 (4.2)
中央値 (最小値、最大値)	4 (0, 21)	4 (0, 19)	4 (0, 21)
Month 3 第 2 夜におけるベースラインからの変化量			
n	286	283	281
平均値 (SD)	–0.8 (3.6)	–1.2 (4.1)	–1.2 (4.3)
中央値 (最小値、最大値)	0 (–17, 13)	0 (–14, 16)	0 (–21, 13)
run-out 期 Visit 10			
n	283	284	275
平均値 (SD)	4.4 (4.1)	4.3 (3.9)	4.0 (3.8)
中央値 (最小値、最大値)	4 (0, 18)	4 (0, 18)	3 (0, 19)
run-out 期 Visit 10 におけるベースラインからの変化量			
n	283	284	275
平均値 (SD)	–1.5 (3.9)	–2.0 (3.8)	–1.8 (4.4)
中央値 (最小値、最大値)	–1 (–22, 12)	–1 (–16, 10)	–1 (–19, 12)

ESS の合計スコアの減少は改善を示す。
ESS：エプワース眠気尺度、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 5.3.5.1.1 Table 12-21 改変

2.4.2.4.10 シーハン機能障害評価尺度（SDS）

患者評価による仕事、社会生活、家庭生活における機能障害尺度である SDS の合計スコア（0～30 点、高い点ほど障害が大きい）では、ベースラインにおける平均値及び中央値（測定値）はすべての投与群で同程度であり、Month 1、Month 3 及びプラセボ run-out 期における合計スコアは、すべての群でベースラインより減少（改善）した（表 2.4-57）。

表 2.4-57. SDS の合計スコア：Month 1、Month 3 及びプラセボ run-out 期における測定値及びベースラインからの変化量（ID-078A301 試験、Safety set）

Visit 統計量	ダリドレキサント 25 mg 群 N = 310	ダリドレキサント 50 mg 群 N = 308	プラセボ群 N = 309
ベースライン			
n	287	276	288
平均値 (SD)	15.86 (7.35)	16.45 (7.01)	16.47 (6.97)
中央値 (最小値、最大値)	17.0 (0.0, 30.0)	17.0 (0.0, 30.0)	17.0 (0.0, 30.0)
Month 1			
n	264	262	268
平均値 (SD)	12.97 (7.66)	12.93 (7.35)	13.92 (7.24)
中央値 (最小値、最大値)	13.0 (0.0, 30.0)	12.5 (0.0, 30.0)	14.0 (0.0, 30.0)
Month 1 におけるベースラインからの変化量			
n	264	262	268
平均値 (SD)	–2.96 (5.65)	–3.45 (5.47)	–2.54 (4.70)
中央値 (最小値、最大値)	–2.5 (–21.5, 15.0)	–2.5 (–19.5, 12.0)	–2.0 (–18.0, 10.5)
Month 3			
n	260	247	258
平均値 (SD)	11.58 (7.85)	10.67 (7.59)	11.99 (7.66)
中央値 (最小値、最大値)	11.3 (0.0, 30.0)	10.0 (0.0, 30.0)	11.5 (0.0, 30.0)
Month 3 におけるベースラインからの変化量			
n	260	247	258
平均値 (SD)	–4.23 (6.25)	–5.61 (6.84)	–4.44 (6.39)
中央値 (最小値、最大値)	–3.5 (–24.5, 12.0)	–4.5 (–24.5, 11.0)	–3.0 (–25.5, 15.5)
run-out 期 Visit 9			
n	244	243	245
平均値 (SD)	11.16 (8.11)	10.78 (7.76)	11.30 (7.99)
中央値 (最小値、最大値)	11.0 (0.0, 30.0)	10.0 (0.0, 30.0)	11.0 (0.0, 30.0)
run-out 期 Visit 9 におけるベースラインからの変化量			
n	244	243	245
平均値 (SD)	–4.68 (6.60)	–5.55 (6.72)	–5.12 (6.71)
中央値 (最小値、最大値)	–3.5 (–25.0, 15.5)	–4.5 (–24.5, 8.0)	–4.0 (–25.0, 21.0)

SDS の合計スコアの減少は改善を示す。
N：母集団内の被験者数、n：該当する被験者数、SD：標準偏差、SDS：シーハン機能障害評価尺度
出典：モジュール 5.3.5.1.1 Table 12-22 改変

2.4.3 結論

本試験では、ダリドレキサントを 3 ヵ月間投与した際に、成人及び高齢の不眠障害患者で夜間及び日中の不眠障害症状が改善され、その効果は 3 ヵ月に渡って持続することが認められた。

主要評価項目である WASO 及び LPS、また副次評価項目である sTST 及び IDSIQ Sleepiness スコアにおいて、ベースラインからの Month 1、Month 3 における変化量から、プラセボ群に比べダリドレキサント 25 mg 群及び 50 mg 群で改善していることが示された。ダリドレキサント 25 mg 群の IDSIQ Sleepiness スコアを除き、すべての主要評価項目及び副次評価項目において、第 1 種の過誤を制御の上実施した線形混合効果モデルによる解析により、2 つの評価時点（Month 1、Month 3）及びダリドレキサントの用量（25 mg 及び 50 mg）において統計学的に有意な改善が認められた。これらの主要評価項目及び副次評価項目におけるプラセボ群と比較したベースラインからの Month1、Month3 における変化量の改善は、ダリドレキサント 25 mg 群に比べ 50 mg 群が数値上で大きかった。治療効果は、性別、年齢層別（成人及び高齢者）及び地域別のサブグループで高い一貫性が示された。

成人及び高齢者の不眠障害患者のいずれでも、ダリドレキサント（25 mg 及び 50 mg）の忍容性は良好で、安全性上の懸念は認められなかった。TEAE で、安全性上懸念される所見又は用量依存性は認められなかった。ダリドレキサント群で例外的な睡眠時麻痺又は幻視が報告されたが用量依存性は認められず、AESI の発現頻度は低かった。また本試験では、過剰な翌朝の持ち越し効果、薬物乱用、EOT（中止）後の反跳性不眠又は離脱症状の徴候は認められなかった。

以上より、不眠障害患者に対するダリドレキサント 25 mg 及び 50 mg の 3 ヵ月間の 1 日 1 回就寝前の投与において、良好な有効性及び安全性が示された。また、ダリドレキサントの有効性は 25 mg より 50 mg の投与により、安全性リスクを増加させることなく、夜間及び日中の不眠障害症状のより大きな改善につながることが示された。

2.4.4 被験者の叙述

2.4.4.1 死亡

2.4.4.1.1 ダリドレキサント 25 mg

被験者 [redacted]
事象： 心停止［基本語（PT）：心停止］
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 25 mg

被験者は不眠障害と診断された 7[redacted] 歳の白人男性であり、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。既往歴及び合併症は脳血管発作があった。文書同意取得時に継続していた医学的状態は、高血圧及び心雑音であった。併用薬は、予防としてクロピドグレル硫酸塩（75 mg、1

日 1 回)、高血圧に対するエナラプリルマレイン酸塩（20 mg、1 日 1 回）及びヒドロクロロチアジド（用量不明、1 日 1 回）であった。BMI は 24.71 kg/m2 であった。

Day 49、被験者に胸痛が発現し、救急救命室（ER）への入院が必要となった。被験者は重篤な事象である心停止（PT）を発現し、死亡した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断し、特に注目すべき有害事象と判断しなかった。致死的事象であったことから、治験薬投与が遵守されていたか確認できず、ER 入院前に被験者が治験薬の投与を受けていたかは不明である。

Day −26 及び Day −6 の ECG では、臨床的に意味のある所見は認められず、いずれも正常と判断された。最後に検査が行われた Day 27 の神経学的検査においても、臨床的に意味のある所見は報告されなかった。最後に検査が行われたのは Day 27 であった。Coding sub-test の結果は、Day −7 が 27、Day −6 が 34、Day 26 が 34、Day 27 が 43 であった。

すべての来院時にコレステロールは正常範囲を上回り、トリグリセリド及び血糖は正常範囲内であった。すべての来院時に軽度の腎機能障害が認められた。

	コレステロール (正常範囲 100–200 mg/dL)		トリグリセリド (正常範囲 50–150 mg/dL)	
Day	mg/dL	対基準値上限	mg/dL	対基準値上限
–26	274	1.37 × ULN	126	-
–6	220	1.10 × ULN	113	-
27	215	1.08 × ULN	120	-

	血糖 (正常範囲 60–115 mg/dL)		糸球体ろ過率
Day	mg/dL	対基準値上限	mL/min/1.73m^2
–26	97	-	72
–6	105	-	71
27	99	-	71

	血圧 (mmHg)	
Day	収縮期	拡張期
–26	164	85
–23	150	79
–19	148	74
–7	129	67
–6	132	66
1	133	78
26	106	56
27	126	68

ULN：基準値上限

Day 49、被験者は死亡により治験を中止した。

2.4.4.1.2 ダリドレキサント 50 mg

該当しない。

2.4.4.1.3 プラセボ

該当しない。

2.4.4.2 重篤な有害事象

2.4.4.2.1 非無作為化被験者

被験者 [redacted]
事象： 右大腿痛（PT：四肢痛）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：該当なし

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳の白人女性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ run-in 期を開始した。既往歴及び合併症は背部痛があった。文書同意取得時に継続中の併用薬は、スルピリン水和物及びパントプラゾールナトリウム水和物（用量及び適応症不明）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に非重篤な有害事象である中等度の背部痛（PT）が発現した。本事象に対して経口ナロキソン塩酸塩が投与された。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に tilidine hydrochloride（5 滴、1 日 2 回）及び経口ナロキソン塩酸塩（5 滴、1 日 2 回）を投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスルピリン水和物（500 mg、必要に応じて投与）を開始した。本事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に後遺症を残して回復し、治験責任医師は特に注目すべき有害事象とは判断しなかった。

プラセボ run-in 期中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に重篤な事象である重度の四肢痛（PT）が発現し、入院が必要となった。MRI 検査により診断が確定し、椎間板突出が疼痛を引き起こしたことが明らかになった。被験者は退院し、その後は外来治療を受けた。本事象に対して経口ナロキソン塩酸塩が投与された。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から本事象に対して tilidine hydrochloride（50 mg、1 日 3 回）及び経口ナロキソン塩酸塩（4 mg、1 日 3 回）を投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、四肢痛は回復したが、椎間板突出は EOS 時点で未回復であった。両事象とも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は同意を撤回し、スクリーニング脱落となった。

被験者 [redacted]
事象： 亜イレウス（PT：亜イレウス）

試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：該当なし

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳の白人男性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ run-in 期を開始した。重要な既往歴及び合併症として、腹腔鏡検査、イレウス及び S 状結腸切除があった。文書同意取得時に継続中の併用薬はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は重篤な事象である中等度の亜イレウス（PT）を発現し、入院が必要となった。入院時に腹部の疼痛及び便秘が認められた。腹部 X 線検査及び腹部 CT 検査（結果は未提供）が行われ、機械的イレウスと確定診断された。結腸内視鏡検査が行われ、肛門から 30 cm の右 S 状結腸を回転させて、亜イレウスを減圧した。虚血は認められなかった。血液生化学検査は正常であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、本事象は回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者はすべての適格性基準を満たしていたが、本事象によりスクリーニング脱落となった。

被験者 [redacted]
事象： 急性憩室炎（PT：憩室炎）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：該当なし

被験者は不眠障害と診断された 6[redacted] 歳のヒスパニック系又はラテン系の白人女性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ run-in 期を開始した。文書同意取得時に継続中の既往歴及び合併症は不明で、併用薬はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に重篤な事象である中等度の憩室炎（PT）が発現し、入院が必要となった。入院時に肝機能検査値上昇（数値不明）及び尿路感染の可能性が認められた。入院によりプラセボ投与が一時的に中断（期間不明）された。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 10 日間、経口メトロニダゾール（500 mg、1 日 2 回）及び経口セフジニル（300 mg、1 日 2 回）を投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、本事象は後遺症なく回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は睡眠パラメータに関する治験実施計画書の要件を満たしていなかったため、スクリーニング脱落となった。

被験者[redacted]
事象： GERD（PT：胃食道逆流性疾患）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：該当なし

被験者は不眠障害と診断された 4[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人男性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ run-in 期を開始した。文書同意取得時に継続中の既往歴及び合併症、併用薬はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に重篤な事象である重度の胃食道逆流性疾患（PT）が発現し、入院が必要となった。既に GERD の症状があったが、被験者はスクリーニング来院時に報告しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の退院時に、経口パントプラゾールナトリウム水和物（40 mg、1 日 2 回）、オンダンセトロン（4 mg、1 日 2 回）及び無添加の総合ビタミン剤（1 錠、1 日 1 回）が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本事象は回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の入院時に、被験者は軽度の腎結石症（PT）と診断された。本事象は治療なしで 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断し、特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は安定した医学的状態／疾患に関する治験実施計画書の要件を満たしていなかったため、スクリーニング脱落となった。

2.4.4.2.2 ダリドレキサント 25 mg

被験者 [redacted]
事象： 自転車運転中の事故（PT：交通事故）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 25 mg

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。文書同意取得時に継続中の重要な既往歴及び合併症は喘息があった。併用薬は吸入ブデソニド（400 µg、1 日 1 回）であった。

Day −2、被験者は自転車を運転中に重篤な有害事象である中等度の交通事故（PT）を起こし、頚部損傷の確認のために入院が必要となった。Day −2～Day 25、この事故により非重篤な中等度の血腫及び皮膚擦過傷が発現した。Day −2～Day 13、交通事故の症状に対しスルピリン水和物

（500 mg、1 日 3 回）及びイブプロフェン（600 mg、1 日 3 回）、予防のためパントプラゾールナトリウム水和物（40 mg、1 日 3 回）が投与された。Day 14 から 3 ヵ月後までイブプロフェン及びパントプラゾールナトリウム水和物が必要に応じて投与された。治験責任医師はすべての事象を治験薬と関連がなく、特に注目すべき有害事象でもないと判断した。Day −2 の重篤な有害事象によりプラセボ run-in 期の投与は「一時的に中断」と報告され、二重盲検期の投与は Day 1 に開始された。被験者は Day 1 に退院した。

事故に影響を及ぼしたと考えられる外的要因として、交通事故への第三者の関与が報告された。内的要因は被験者の人為的ミス、わき見運転、集中力の欠如及び疲労であった。

被験者に、筋力低下、頚部／顎の脱力、不明瞭発語（構語障害）、膝の脱力、麻痺による転倒、口が開いたままで話せない及び眼瞼下垂は認められなかった。

被験者は、起きていることに困難を感じたことはないと報告した。すなわち、昼間に居眠りしてしまったり、日中に昼寝をしたり、夜間や昼寝中の入眠時及び／又は起床後に動けなくなる、夜間若しくは昼寝中の入眠時及び／又は起床後に物体／動物／人を感じたり、見たり若しくは聞こえたりすることを想像することや恐怖を感じることはないと報告した。

Day −4 の血圧は、収縮期血圧が 100 mmHg、拡張期血圧が 60 mmHg であり、脈拍数が 72 bpm であった。すべての来院時の尿中薬物検査及びアルコール検査は陰性であった。いずれの来院時にも、神経学的検査において臨床的に意味のある所見は報告されなかった。被験者の ESS スコアは 15（Day −20）、15（Day −13）、20（Day −4）、16（Day 27）、15（Day 88）、14（Day 95）であった。

被験者は治験で規定されたすべての手順を継続し、Day 87 に二重盲検期の投与を完了し、他の事象の発現はなく Day 95 に本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加した。

被験者 [redacted]
事象： インフルエンザ様疾患（PT：インフルエンザ様疾患）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 25 mg

被験者は不眠障害と診断された 2[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にダリドレキサント 25 mg の投与を開始した。文書同意取得時に継続中の既往歴及び合併症は慢性扁桃炎であり、併用薬はなかった。

Day 9、被験者が 22 時 30 分に入眠した後、23 時 00 分から 23 時 05 分の中途覚醒中に、非重篤な事象である軽度の錯乱状態（PT）及び幻視（PT）を発現した。これらの事象に対して投与されなかった。治験責任医師は両事象とも治験薬と関連ありと判断し、特に注目すべき有害事象と判断した。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。両事象は ISB によりナルコレプシー様症状と、幻覚／睡眠時麻痺を含む睡眠時異常行動であり、当該委員会に提出された以下を含む情報に基づき、治験薬と関連する特に注目すべき有害事象と判断された。

- 被験者は、物体／動物／人を感じたり、見たり、聞こえたりする気がしており、また夜間の入眠時や起床時の恐怖感が少なくとも週 1 回以下の頻度で起こると報告した。本治験に組み入れられるまでは同様の症状を経験したことはなかった。
- 被験者は、筋力低下、頚部／顎の脱力、不明瞭発語、膝の脱力、麻痺による転倒、口が開いたままで話せない及び眼瞼下垂の経験はないと報告した。
- 被験者は昼間に起きていることや入眠に困難を感じたことはなく、夜間や昼寝の際の入眠時や起床後に動けなくなることはないと報告した。

Day 27、被験者は非重篤な事象である軽度のアレルギー性皮膚炎（PT）を発現し、本事象は硬膏剤に対する過敏が原因と考えられた。被験者は本事象に対して投与されず、本事象は Day 28 に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断し、特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。

Day 52、被験者は重篤な事象である軽度のインフルエンザ様疾患（PT）を発現し、入院が必要となった。発熱、咽喉痛及び頭痛の症状があった。Day 53、被験者は髄膜炎の疑いで入院した。髄液検査で脳感染の徴候は認められなかった。被験者は Day 53～Day 63 に本事象に対してベンジルペニシリンベンザチン水和物（1.5 g、1 日 3 回）を投与された。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断し、特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。Day 54、本事象は後遺症なく回復し、被験者は退院した。

被験者は治験実施計画書に従って Day 88 にプラセボ run-out 期の投与を完了し、他の事象の発現はなく Day 118 に本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加しないと決定した。

2.4.4.2.3 ダリドレキサント 50 mg

被験者 [redacted]
事象： 癌（詳細不明）（PT：悪性新生物）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 50 mg

被験者は不眠障害と診断された 2[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。既往歴及び合併症は、採血後の失神及び転倒（発現不明）があり、両事象とも文書同意取得時に継続していた。治験開始時に併用薬はなかった。

Day 15、被験者は非重篤な事象である軽度のざ瘡（PT）を発現した。被験者は本事象に対して治療を受けず、治験終了時点で未回復であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。

Day 95～Day 114、被験者は不適切な製品適用計画（PT）を行い、プラセボ run-out 期の投与を規定よりも 20 日間長く投与した（各日 1 錠）。

安全性フォローアップ期の Day 120、被験者は重篤な事象であり生命を脅かす重度の悪性新生物（PT）を発現した。新生物の性質及び位置は不明であった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、特に注目すべき有害事象と判断されなかった。

被験者の最終来院は Day 86 であった。被験者は Visit 10 に来院せず、Day 120 に本事象について及び本治験の中止を希望することを治験実施施設に説明した。それ以上の追跡情報は入手することができず、被験者とは連絡がとれなくなった。

被験者は Day 114 に最後のプラセボ run-out 期の投与をし、Day 120 に本治験を中止した。被験者は継続投与試験に参加しなかった。

被験者 [redacted]
事象： 結腸癌（PT：結腸腺癌）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 50 mg

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。文書同意取得時に継続中の既往歴及び合併症は変形性関節症があった。治験開始日の併用薬は閉経に対するクロルマジノン酢酸エステル（2 mg、1 日 1 回）があり、Day 45 に投与を中止した。

Day −7 の 9 時 00 分、被験者は非重篤な事象である軽度の悪心（PT）を発現した。本事象は、治療薬を使用することなく同日の 16 時 00 分の時点で回復していた。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、特に注目すべき有害事象と判断されなかった。治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

Day 43、被験者は重篤な事象である生命を脅かす重度の結腸腺癌（PT）を発現した。Day 69、被験者は予定されていた手術のため入院した。Day 70～Day 103 にエノキサパリンナトリウム（40 mg、1 日 1 回）が皮下投与され、Day 70～Day 109 にスルピリン水和物（500 mg、必要に応じて投与）が投与された。入院中の臨床検査値は、C 反応性蛋白（基準値 ＜5.0）は高値で、Day 71 が 43.8 mg/L、Day 72 が 76.6 mg/L、Day 73 が 51.8 mg/L であった。ヘモグロビン（基準範囲 7.4～10.3）は低値で、Day 71 が 6.6 mmol/L、Day 72 が 6.7 mmol/L であった。有害事象は Day 76 に後遺症を残して回復した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断せず、治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告した。

Day 50、被験者は非重篤な事象である中等度の変形性関節症（PT）を発現した。被験者は Day 54～Day 62 に本事象に対して etoricoxib（60 mg、1 日 2 回）を投与された。本事象は EOS 時点で未回復であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、特に注目すべき有害事象と判断されなかった。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。

被験者は治験で規定されたすべての手順を継続し、Day 88 にプラセボ run-out 期の投与を完了

し、他の事象の発現はなく Day 111 に本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加しないと決定した。

被験者 [redacted]
事象： 失神（1 分間）（PT：失神）
痔核結紮後の出血（PT：処置後出血）
ヘモグロビン減少（PT：ヘモグロビン減少）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：ダリドレキサント 50 mg

被験者は不眠障害と診断された 6[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。既往歴及び合併症は消化不良及び痔核があり、文書同意取得時に継続していた。併用薬は、消化不良に対するパントプラゾールナトリウム水和物（20 mg、必要に応じて投与）であった。

Day −21 の 17 時 50 分、被験者は非重篤な事象である中等度の高血圧（PT）を発現した。本事象に対する治療は不要であり、EOS 時点で未回復であった。治験中の血圧は以下のとおり（単位 mmHg）。Day −21：166/113、Day −14：170/100、Day −6：174/115、Day −5：152/115、Day 1：174/116、Day 30：158/120、Day 31：165/116、Day 57：162/98、Day 86：155/111、Day 87：125/90、Day 94：174/119、Day 101：147/102。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、特に注目すべき有害事象と判断されなかった。治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

Day −15、被験者は非重篤な事象である軽度の上咽頭炎（PT）を発現し、Day −15～Day −8 に xylometazoline hydrochloride（必要に応じて鼻腔内投与）及び cineole（用量不明、必要に応じて投与）による治療を必要とした。本事象は Day 15 に回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

Day 29、被験者は終夜 PSG 時に非重篤な事象である軽度の REM 睡眠異常（PT）を発現した。被験者は本事象に対して投与されず、本事象は Day 30 に回復した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、特に注目すべき有害事象と判断された。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。次の終夜 PSG 時である Day 30、同一事象が発現した。被験者は本事象に対する治療を受けず、本事象は Day 31 に回復した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、特に注目すべき有害事象と判断された。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。

両夜間後の神経学的検査は正常であった。被験者は、起きていることが困難だったことはなく、日中に居眠りしてしまったり、昼寝が必要だったこともなく、睡眠中／起床時に動けなくなったり、入眠時／起床時に動物や物体、人を感じたり聞こえたりすることを想像したことはない

と報告した。ISB はいずれの事象も特に注目すべき有害事象と判断しなかった。次の PSG 時である Day 85 及び Day 86 の PSG 記録では、これらの事象は認められなかった。

Day 63、被験者は非重篤な事象である中等度の痔核（PT）を発現した。被験者は本事象に対して投与されず、本事象は Day 72 に回復した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、特に注目すべき有害事象と判断されなかった。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。Day 72、被験者は非重篤な事象である中等度の痔核手術（PT）を受けた。本事象は同日に回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、特に注目すべき有害事象と判断されなかった。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。

プラセボ run-out 期の Day 87 の 20 時 40 分、被験者は重篤な事象である中等度の失神（PT）を発現し、1 分間続いた。同時に重篤な事象である中等度の処置後出血（PT）も発現した。同日、重篤な事象である重度のヘモグロビン減少（PT）及び非重篤な事象である中等度の悪心も発現した。治験責任医師により、4 つの事象はいずれも治験薬と関連がなく、特に注目すべき有害事象と判断されなかった。悪心及び失神は同日に回復した。

最終の終夜 PSG 用の頭皮モンタージュ（電極留置）調整終了時に、被験者がトイレに行きたいと訴えた。2 分後、被験者は悪心があると訴え、被験者が冷汗をかいて床に座っている状態で発見された。看護師が到着したとき、被験者は約 1 分間倒れていた。両脚を高くすると、急速に改善し、完全に意識を取り戻した。被験者は、その日はそれほど飲食をしていないと報告した。また、同日に痔出血が認められた（少なくとも 2 回）。ヘモグロビンは 10.0 g/dL であった。21 時 25 分の血圧は 125/90 mmHg、脈拍数 102、21 時 50 分の血圧は 138/112 mmHg、脈拍数 115 で、パニックになって再度トイレに行った。新たな出血のリスクがあったため、被験者は入院した。治験薬（プラセボ）は投与されなかった。

Day 89、新たな出血の継続的なリスクにより、被験者は痔核手術を受けた。Day 89、処置後出血は回復したと判断された。ヘモグロビンは 8.6 g/dL であった。Day 91、被験者は退院した。ヘモグロビン減少の事象は、EOS 時点で依然として継続していた。

Day 89、被験者は非重篤な事象である中等度の処置による疼痛を発現した。被験者は Day 89～Day 100 に本事象に対してスルピリン水和物（500 mg、1 日 1 回）を投与され、Day 101 以降は必要に応じて投与された。Day 101、本事象は後遺症を残して回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、特に注目すべき有害事象と判断されなかった。治験薬に対する処置は「該当なし」と報告された。

これらの事象により、被験者は Day 86 に二重盲検期の投与を完了し、Day 94 にプラセボ run-out 期を開始した。その他の事象は認められず、Day 101 に被験者は治験を完了し、継続投与試験に参加した。

被験者 [redacted]
事象： 腎仙痛（PT：腎仙痛）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]

投与群：ダリドレキサント 50 mg

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にダリドレキサント 50 mg の投与を開始した。文書同意取得時に既往歴及び合併症、併用薬はなかった。

安全性フォローアップ期の Day 111、被験者は重篤な事象である重度の腎仙痛（PT）を発現し、入院が必要となった。非重篤な事象である尿管ステント挿入（PT）が施行され、Day 111～Day 116、本事象に対し被験者は経口セフロキシム　アキセチル（500 mg、1 日 2 回）を投与された。重要な臨床検査値はなかった。

本事象は Day 111 に回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。被験者は Day 113 に退院した。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断せず、治験薬に対する処置は「該当なし」と報告した。

その他の事象は認められず、Day 127 に被験者は治験実施計画書に従って治験を完了した。被験者は、継続投与試験に参加しないと決定した。

2.4.4.2.4 プラセボ

被験者 [redacted]
事象：　血管迷走神経性失神（PT：失神）
試験：　ID-078A301
施設：　[redacted]
被験者：[redacted]
投与群：プラセボ

被験者は不眠障害と診断された 4[redacted] 歳の白人男性であり、Day 1 にプラセボの投与を開始した。既往歴及び合併症は原因不明の浮動性めまいがあった。文書同意取得時に継続中の併用薬はなかった。

Day 13、20 時 15 分に被験者は非重篤な事象である中等度のウイルス性胃腸炎（PT）を発現した。治療薬は不要であった。本事象は Day 15 に回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置として、Day 13～Day 15 にて「一時中断」された。

Day 57、11 時 30 分に被験者は重篤な事象である重度の失神（PT）を発現し、入院が必要となった。被験者は採血後に気を失い、四肢すべてに強直性筋収縮及び間代性攣縮を伴って痙攣し、大発作痙攣のような眼球偏位も認められた。意識が回復した際、被験者は荒々しく部屋を退出しようとし、錯乱状態になった。被験者は再度気を失った。観察された血圧は 90/60 mmHg であった。15 分間観察した後、被験者は寒気がして数回嘔吐した。治験責任医師は本事象を単純な失神と判断せず、神経科への入院を決定した。

臨床検査値は、C 反応性蛋白 11 mg/L（正常範囲< 10 mg/L）、甲状腺刺激ホルモン 7.99 mlU/L（正常範囲 0.40～4.00 mlU/L）であり、T_3 及び T_4 は正常であった。一般的な血液検査はすべて正

常であった（詳細は不明）。造影剤を用いない脳 CT スキャンでは病的所見は認められず、ECG は正常であった。血圧は数時間にわたり、85/60 mmHg、84/45 mmHg 及び 90/65 mmHg と低値であった。

被験者は本事象に対して治療を受けず、本事象は Day 58 に回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象発現前、11 時 12 分の血圧は 114/69 mmHg、脈拍数は 69 bpm であった。すべての来院時に尿中薬物検査及びアルコール検査は陰性であった。

治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置は「中止」と報告された。

本事象における医療機関の結論は、血管迷走神経性失神に起因する痙攣とのことであった。被験者は、嘔吐に関連してやや脱水状態となった。感染、特に髄膜炎の可能性は除外された。低代謝がやや疑われたが、詳細な情報は入手できていない。

被験者は Day 56 に二重盲検期の投与を早期に中止し、Day 57 に治験実施施設でのみ盲検が開鍵された。その他の事象は認められず、安全性フォローアップの電話後、Day 77 に被験者は本治験を中止した。

被験者 [redacted]
事象： パニック発作（PT：パニック発作）
うつ病（PT：うつ病）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：プラセボ

被験者は不眠障害と診断された 5[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にプラセボの投与を開始した。既往歴及び合併症はうつ病があった。継続中の医学的状態は、甲状腺機能低下症、高血圧及び高コレステロール血症であった。文書同意取得時の併用薬は、高コレステロール血症に対するシンバスタチン（20 mg、1 日 1 回）、高血圧に対するテルミサルタン（80 mg、1 日 1 回）及び甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム水和物（125 µg、1 日 1 回）であった。

Day 28、被験者は重篤な事象である中等度のパニック発作（PT）及びうつ病（PT）を発現し、入院が必要となった。被験者は、Day 28 以降うつ病に対してエスシタロプラムシュウ酸塩（20 mg、1 日 1 回）を投与された。

Day 31、症状が悪化したため、被験者は精神科に入院した。Day 31 以降、ミルタザピン（7.5 mg、1 日 1 回）及びクロルプロチキセン（15 mg、必要に応じて投与）が投与された。治験責任医師は両事象とも治験薬と関連なしと判断し、特に注目すべき有害事象と判断しなかった。パニック発作は Day 103 に回復したが、うつ病は EOS 時点で未回復であった。

すべての来院時に尿中薬物検査及びアルコール検査は陰性であった。すべての来院時の神経学的検査後及び C-SSRS で、臨床的に意味のある所見は報告されなかった。

被験者は Day 28 に二重盲検期の投与を早期に中止し、Day 109 に本治験を中止した。

被験者 [redacted]
事象： 肛門周囲膿瘍（PT：肛門膿瘍）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：プラセボ

被験者は不眠障害と診断された 4[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にプラセボの投与を開始した。既往歴及び合併症は、甲状腺機能低下症及び性別違和があり、いずれも文書同意取得時に継続していた。併用薬は、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム水和物（112 µg、1 日 1 回）及び性別違和に対する経皮吸収型テストステロン（20.25 mg、1 日 1 回）であった。

Day 5、被験者は非重篤な事象である軽度の頭痛（PT）を発現した。Day 5～Day 7 にイブプロフェン（400 mg、1 日 1 回）が投与された。本事象は Day 7 に回復し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師は、本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。

Day 6、被験者は非重篤な事象である軽度の血栓性痔核（PT）を発現した。Day 8～Day 11 に塩酸リドカイン（2 g、1 日 2 回）が皮下注射され、Day 8 に dexketoprofen（25 mg、1 日 3 回）の投与が開始され、EOS 時まで継続された。本事象は Day 11 に回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

Day 8、非重篤な事象である軽度の発熱（PT）が発現したが、治療は不要であった。本事象は翌日回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

血栓性痔核及び発熱は、いずれも治験責任医師により特に注目すべき有害事象と判断されなかった。両事象とも、治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告された。

Day 11、被験者は重篤な事象である重度の肛門膿瘍（PT）を発現し、入院が必要となった。被験者は手術を受け、Day 11 からエノキサパリンナトリウム（6000 IU、1 日 1 回）を皮下注射され、EOS 時点で継続していた。本事象は Day 12 に回復し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。治験薬に対する処置は「中止」と報告された。

被験者は Day 11 に二重盲検期の投与を中止し、他の事象の発現はなく Day 49 に本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加しなかった。

被験者 [redacted]
事象： 左足関節部骨折（PT：足関節部骨折）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]

投与群：プラセボ

被験者は不眠障害と診断された5[redacted]歳の白人女性であり、Day 1 にプラセボの投与を開始した。文書同意取得時に継続中の既往歴及び合併症は、甲状腺機能低下症、喘息及び背部痛があった。併用薬は、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム水和物（75 µg、1 日 1 回）、喘息に対する吸入ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（100 µg、1 日 2 回）、吸入ホルモテロールフマル酸塩水和物（6 µg、1 日 2 回）及び吸入サルブタモール硫酸塩（0.1 mg、必要に応じて投与）であった。

Day 24、霜が降りて滑りやすくなった舗道での転倒により、重篤な事象である重度の足関節部骨折（PT）が発現し、Day 32 まで入院が必要となった。内的要因（飲酒運転、薬物摂取、被験者の人為的ミス、眠気、浮動性めまい、疲労、集中力欠如又は疲労）を含め、本事象に影響を及ぼした要因はほかになかった。被験者は本事象に対して投与されず、本事象は EOS 時点で未回復であった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。足関節部骨折の有害事象により、Day 23 に治験薬投与を「中止」した。転倒の有害事象は、判断を受けるため ISB へ送られ、提出された以下を含む情報に基づき、ISB 委員により特に注目すべき有害事象ではないと判断された。

- 被験者に筋力低下、頚部／顎の脱力、不明瞭発語（構語障害）、膝の脱力、転倒して麻痺が生じる、口が開いたままで話せない及び眼瞼下垂は認められなかった。
- 被験者は破壊的な夢又は悪夢を経験したことはなく、日中に入眠してしまったり、昼寝をしてしまうこともなく、入眠時又は起床後に動けなくなったり、入眠時又は起床後に物体／動物／人を見たり感じたり想像したりすることもないと報告した。
- 各来院時の神経学的検査では、臨床的に意味のある所見は認められなかった。
- 被験者のESS総スコアは11（Day −39）、20（Day −23）及び15（Day −9）であった。Day −39からDay −23までに、前回の来院と比較して4ポイント超の上昇が認められた。

本被験者は、有害事象のため Day 24 に本治験を早期に中止した。

被験者 [redacted]
事象： 失神（PT：失神）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：プラセボ

被験者は不眠障害と診断された7[redacted]歳の白人女性であり、Day 1 にプラセボの投与を開始した。既往歴及び合併症は変形性関節症があり、文書同意取得時に継続中であった。治験開始日に併用薬はなかった。

Day 81 の午前中、被験者は重篤な事象である重度の失神（PT）を発現したことにより、非重

篤な事象である転倒（PT）及び皮膚裂傷（PT）を来し、両事象とも中等度であった。被験者は失神により椅子から倒れて額を切り、入院が必要となった。本治験に参加する前は気絶／失神／浮動性めまいの症状はなかった。被験者はかかりつけ医を受診し、臨床検査及び ECG について所見は認められなかった。

同日午後、被験者は本事象について心配になって病院に行き、入院した。臨床検査及び神経学検査を実施したところ、結果は再び陰性であった。入院時の臨床検査値は、ナトリウム 128 mmol/L（基準範囲 135～145 mmol/L）、クロール 93 mmol/L（基準範囲 98～106 mmol/L）、コレステロール 211 mg/dL（基準範囲 98～106 mg/dL）であった。その他の血液学的検査及び生化学検査において病的所見は認められなかった。頭部 CT スキャンでは、脳内出血、硬膜下血腫及び頚椎の変性変化は認められなかった。

Day 82、覚醒時 EEG において病的所見は認められなかった。Day 83、デュプレックス超音波検査において病的所見、狭窄及び閉鎖は認められなかった。血圧は、総平均値 137/85 mmHg、夜間平均値 128/81 mmHg 及び昼間平均値 142/88 mmHg であった。失神について他の原因は存在しなかった。Day 84、被験者は退院した。

被験者は失神に対して投与されておらず、本事象は治験責任医師により Day 84 に回復と判断され、治験薬と関連ありと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断しなかった。

転倒の事象は、判断を受けるため ISB へ送られ、提出された以下を含む情報に基づき、特に注目すべき有害事象ではないと判断された。

- 被験者が以下の事象はなかったと報告した：筋力低下、頚部／顎の脱力、不明瞭発語（構語障害）、膝の脱力、転倒して麻痺が生じる、口が開いたままで話せない及び眼瞼下垂。

- 被験者は起きていることに困難を感じたことはないと報告した：すなわち、昼間の入眠、日中の昼寝、夜間若しくは昼寝中の入眠時及び／又は起床後に動けなくなる、物体／動物／人を感じたり、見えたり、聞こえたりするような妄想、又は夜間若しくは昼寝中の入眠時及び／又は起床後の恐怖感。

- 被験者のESS総スコアは15（Day −31）、11（Day −19）、19（Day −4）、10（Day 27）、5（Day 87）及び6（Day 96）であった。Day −19からDay −4までに4ポイント超の上昇が認められた。

被験者は有害事象により Day 80 に二重盲検期の投与を早期に中止し、その他の事象は認められず、Day 116 に本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加しなかった。

被験者 [redacted]
事象： 帯状疱疹（PT：帯状疱疹）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：プラセボ

被験者は不眠障害と診断された 7[redacted] 歳の白人女性であり、Day 1 にプラセボの投与を開始した。既往歴及び合併症は不整脈、糖尿病、高血圧及び高コレステロール血症があり、文書同意取得時に継続していた。併用薬は、高コレステロール血症に対するシンバスタチン（30 mg、1 日 1 回）、高血圧に対するビソプロロール（2.5 mg、1 日 1 回）及びエナラプリルマレイン酸塩（2.5 mg、1 日 1 回）、予防のためアピキサバン（5 mg、1 日 1 回）、糖尿病に対するメトホルミン塩酸塩、シタグリプチンリン酸塩水和物（50/1000 mg、1 日 2 回）、インスリングラルギン（遺伝子組換え）（18 IU、1 日 1 回）及びレパグリニド（4 mg、1 日 3 回）であった。

Day 28、被験者は重篤な事象である重度の帯状疱疹（PT）を発現した。終夜 PSG の翌日の晩、頭痛及び発疹が発現した。Day 31、被験者は入院し、頭部及び左眼の帯状疱疹と診断された（デルマトーム V1）。帯状疱疹は、PSG 時に電極を装着していたのと同じ部位に認められた。

被験者は、Day 31～Day 38 にアシクロビル（350 mg、1 日 3 回、静脈内投与）、アシクロビル（1 日 4 回、局所投与）、アミトリプチリン塩酸塩（10 滴、必要に応じて経口投与）及びゲンタマイシン硫酸塩（必要に応じて 1 回投与、局所投与）により治療された。また、Day 31～Day 51 にスルピリン水和物（500 mg、1 日 4 回）、Day 31～Day 60 にアシクロビル（1 日 5 回、結膜投与）、Day 31～Day 60 にオフロキサシン（1 滴、1 日 4 回、結膜投与）及び Day 31～Day 70 にガバペンチン（200 mg、必要に応じて投与）を投与された。

本事象は Day 38 の退院時に回復しており、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は本事象を特に注目すべき有害事象と判断せず、治験薬に対する処置は「用量変更なし」と報告した。

被験者は治験で規定されたすべての手順を継続し、Day 91 にプラセボ run-out 期の投与を完了し、その他の事象の発現はなく Day 116 に本治験を完了した。被験者は継続投与試験に参加しないと決定した。

被験者 [redacted]
事象： うつ病（PT：うつ病）
試験： ID-078A301
施設： [redacted]
被験者：[redacted]
投与群：プラセボ

被験者は不眠障害と診断された 6[redacted] 歳の白人男性であり、Day 1 にプラセボの投与を開始した。文書同意取得時に継続中の既往歴及び合併症、併用薬はなかった。

安全性フォローアップ期の Day 99、被験者は重篤な事象である中等度のうつ病（PT）を発現し、Day 103 に入院が必要となった。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断し、特に注目すべき有害事象と判断しなかった。EOS 時点で本事象は未回復であり、被験者は依然として入院していた。

Day 91、被験者は治験実施計画書に従って投与期間を完了し、Day 118 に本治験を完了した。